의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.03.18.	접수번호	20160052093
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)엘지생명과학		
제 품 명		제미메트서방정25/1000밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		제미글립틴타르타르산염1.5수화물[DMF등록번호:2427-2-ND] 메트포르민염산염[DMF등록번호:20050831-37-C-42-10(1)]		
제조/수입 품목		제조판매품목		
제형/함량		이 약 1정(1,560.0밀리그램) 중 제미글립틴타르타르산염1.5수화물 34.45밀리그램 (제미글립틴으로써 25mg) 메트포르민염산염 1000.0밀리그램		
신청사항	효능효과	이 약은 제미글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 개선시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다. - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 환자 - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 - 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약(제미글립틴/메트포르민복합제)을 병용투여 - 제미글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우		
	용법용량	이 약의 용량은 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성에 근거하여 개별화하여야 한다. 이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 투여 하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 증량한다. 이 약 50/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다. 이 약 25/500 mg 서방정 또는 25/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다. - 현재 메트포르민으로 치료를 받고 있지 않고 제미글립틴 50mg을 필		

		요로 하는 환자에서, 이 약의 권장 시작 용량은 제미글립틴 50mg/메트포르민 500mg 서방정 1일 1회이며, 메트포르민의 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 증량한다. - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 및 메트포르민과 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서, 이 약의 초기 용량은 제미글립틴 50 mg 1일 1회와 메트포르민의 기존 투여용량을 제공하도록 한다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다. - 이 약을 설포닐우레아와 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아용량의 감소가 필요할 수 있다. - 제미글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 제미글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다. 1일 최대 권장용량은 제미글립틴 50mg 및 서방성 메트포르민 2000mg 이다. 다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 절대로 부수거나 자르거나 또는 씹어서는 안 된다.
최종 허가 사항	허가일자	2016.06.30.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조

국외 허가현황	-		
허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	유상아, 고용석, 최영주, 이선희
심사부서	소화계약품과	**심사담당자**	(안유) 승호선, 홍정희, 김정미 (기시) 임종미, 홍정희, 김정미
GMP* 평가부서	해당없음	**GMP 담당자**	*「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ **효능·효과**

이 약은 제미글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 개선시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다. - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 환자 - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 - 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약(제미글립틴/메트포르민복합제)을 병용투여 - 제미글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우

○ **용법·용량**

이 약의 용량은 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성에 근거하여 개별화하여야 한다. 이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 투여 하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 증량한다. 이 약 50/500mg 서방정 또는 50/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다. 이 약 25/500 mg 서방정 또는 25/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다. - 현재 메트포르민으로 치료를 받고 있지 않고 제미글립틴 50mg을 필요로 하는 환자에서, 이 약의 권장 시작 용량은 제미글립틴 50mg/메트포르민 500mg 서방정 1일 1회이며, 메트포르민의 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 증량한다. - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 및 메트포르민과 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서, 이 약의 초기 용량은 제미글립틴 50 mg 1일 1회와 메트포르민의 기존 투여용량을 제공하도록 한다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다. - 이 약을 설포닐우레아와 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아 용량의 감소가 필요할 수 있다. - 제미글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 제미글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어

져야 한다.
1일 최대 권장용량은 제미글립틴 50mg 및 서방성 메트포르민 2000mg이다.
다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.
이 약은 통째로 삼켜야 하며 절대로 부수거나 자르거나 또는 씹어서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

메트포르민염산염

1) 드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있다.
2) 인슐린, 설폰요소계 약물 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 성분 또는 다른 dipeptidyl-peptidase 4(DPP4) 저해제에 아나필락시스 혹은 혈관부종 등의 중대한 과민반응을 보인 환자
2) 심혈관계 허탈(쇽), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태로부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자
3) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
4) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.
5) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]
6) 이 약의 성분 또는 비구아니드계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
7) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
8) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.

9) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
10) 간기능 장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐경색, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
11) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

메트포르민염산염(유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.)
1) 불규칙한 식사섭취, 식사 섭취량의 부족,
2) 격렬한 근육운동
3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

4. 이상반응

임상시험은 매우 광범위하게 다양한 조건 하에서 수행되므로, 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 발생률과 직접적으로 비교될 수 없으며 실질적으로 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

1) 단독 요법 및 추가 병용요법

제미글립틴

위약대조 단독요법 임상시험 2건을 통합한 분석에서 12~24주간 제미글립틴 50mg 또는 위약을 1일 1회 단독투여한 군을 포함하였다. 제미글립틴 50mg 1일 1회 투여군에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표1과 같다.

표 1. 위약대조 단독요법 임상시험에서 제미글립틴 50mg 1일1회 투여군에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg 1일 1회 N=126(%)	위약 N=128(%)
관절통(Arthralgia)	6 (4.76)	0 (0)
코인두염(Nasopharyngitis)	4 (3.17)	8 (6.25)
세균뇨(Bacteriuria)	4 (3.17)	1 (0.78)

52주간 제미글립틴 50mg을 1일 1회 단독투여한 환자에서 연장기간(후반 28주)동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 발생빈도가(환자수) 1% 이상 증가한 이상반응은 코인두염(Nasopharyngitis, 4.44% vs 6.1%), 상기도감염(Upper respiratory tract infection, 1.1% vs 6.1%), 혈중 CPK수치증가(Blood creatine phosphokinase increased, 2.22% vs 4.88%)가 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(2.44%) 이상에서

발생된 이상반응은 없었다.

24주간 진행된 1건의 활성약대조 추가 병용요법 임상시험에서 메트포르민의 안정된 용량에 제미글립틴 50 mg 1일 1회 또는 25 mg 1일 2회 또는 시타글립틴 100 mg을 1일 1회 병용 투여하였다. 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표2와 같다.

표 2. 활성약대조 추가 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg 1일1회 N=140(%)	제미글립틴 25mg 1일2회 N=141(%)	시타글립틴 100mg 1일1회 N=140(%)
상기도감염(Upper respiratory tract infection)	8 (5.71)	4 (2.84)	6 (4.29)
코인두염(Nasopharyngitis)	7 (5)	11 (7.8)	4 (2.86)
혈중 Amylase 수치증가(Blood amylase increased)	5 (3.57)	0 (0.00)	1 (0.71)
Lipase 수치증가(Lipase increased)	5 (3.57)	6 (4.26)	3 (2.14)
발열(Pyrexia)	3 (2.14)	6 (4.26)	3 (2.14)

52주간 메트포르민과 제미글립틴 50mg 1일 1회를 추가 병용투여한 환자에서 연장기간(후반 28주)동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 발생빈도가(환자수) 1% 이상 증가한 이상반응은 설사(Diarrhoea, 0.71% vs 2.7%), 요로감염(Urinary tract infection, 0.71% vs 1.8%), 저혈당(Hypoglycaemia 0.71% vs 2.7%), 어지러움증(Dizziness, 0.71% vs 3.6%), 구역(Nausea, 1.43% vs 2.7%)이 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(1.8%) 이상에서 발생된 이상반응은 무력증(Asthenia, 1.8%), 근육통(Myalgia, 1.8%)이 있었다.
제미글립틴의 투여로 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

24주간 진행된 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자에게 제미글립틴 50mg을 추가 병용투여한 임상시험에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표3과 같다.

표 3. 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자의 추가 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=107	위약 N=111
코인두염(Nasopharyngitis)	7 (6.54)	5 (4.50)
저혈당(Hypoglycaemia)	9 (8.41)	3 (2.70)
어지럼증(Dizziness)	4 (3.74)	3 (2.70)

12주간 진행된 중등도 및 중증 신장애 환자에게 제미글립틴 50mg을 투여한 임상시험에서

3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표4와 같다.

표 4. 중등도 및 중증 신장애 환자의 단독 또는 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=66 (%)	위약 N=66 (%)
저혈당증(Hypoglycaemia)	7(10.61)	5(7.58)
고혈당증(Hyperglycaemia)	2(3.03)	3(4.55)
고칼륨혈증(Hyperkalaemia)	2(3.03)	1(1.52)
코인두염(Nasopharyngitis)	4(6.06)	4(6.06)
상기도감염(Upper respiratory tract infection)	2(3.03)	1(1.52)
관절통(Arthralgia)	1(1.52)	2(3.03)
등통증(Back pain)	1(1.52)	2(3.03)
어지러움(Dizziness)	0(0)	3(4.55)
두통(Headache)	2(3.03)	0(0)
변비(Constipation)	2(3.03)	2(3.03)
설사(Diarrhoea)	2(3.03)	1(1.52)

메트포르민염산염

서방성 메트포르민의 위약 대조 단독 요법 시험에서, 설사 및 오심/구토가 메트포르민 치료군의 5% 초과에서 보고되었으며 위약 대조군에서 보다 흔하게 보고되었다 (설사 9.6% vs 2.6%, 오심/구토 6.5% vs 1.5%). 설사는 서방성 메트포르민 투여 환자의 0.6%에서 시험약의 중단을 유발하였다.

2) 초기 병용요법

24주간 진행된 메트포르민과 초기병용 임상 시험에서 제미글립틴50mg과 메트포르민을 각각 단독 투여로, 제미글립틴50mg과 메트포르민을 병용투여로 모두 1일 1회 투여하였다. 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표5와 같다.

표 5. 메트포르민과 초기 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg/메트포르민 N=141 (%)	제미글립틴 50mg N=142 (%)	메트포르민 N=150(%)
소화불량(Dyspepsia)	13 (9.22)	7 (4.93)	10 (6.67)
코인두염(Nasopharyngitis)	12 (8.51)	19 (13.38)	18 (12)
어지럼증(Dizziness)	7 (4.96)	3 (2.11)	1 (0.67)
설사(Diarrhoea)	6 (4.26)	0 (0)	11 (7.33)
이상지질혈증(Dyslipidaemia)	4 (2.84)	7 (4.93)	3 (2)
두통(Headache)	4 (2.84)	5 (3.52)	3(2)
변비(Contipation)	1 (0.71)	5 (3.52)	1 (0.67)

요통(Backpain)	0 (0)	1 (0.7)	8 (5.33)

3) 저혈당

제미글립틴

제미글립틴 50mg 1일 1회로 12주~24주간 진행된 단독요법 임상시험 2건에서 저혈당은 2명(1.59%)이 보고되었고, 24주간 진행된 메트포르민과의 추가 병용요법 임상시험에서 1명(0.71%)이 보고되었다. 제미글립틴 50mg을 1일 1회 메트포르민 최대 2000mg과 초기 병용요법 임상시험에서 저혈당은 3명(2.13%)이 보고되었다. 제미글립틴 50mg 1일 1회로 52주간 투여시 연장기간(후반 28주)동안 보고된 저혈당은 추가 병용요법 임상시험에서 3명(2.7%)이 있었다. 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자에게 제미글립틴 50mg을 1일 1회 투여한 임상시험에서 저혈당은 10명(9.35%)이 보고되었다. 중등도 및 중증 신장애 환자에서 12주간 진행된 임상시험에서 저혈당 발생율은 제미글립틴 50mg 투여군에서 9명(13.6%), 위약군에서 6명(9.1%)이 보고되었으며, 위약 투여군을 리나글립틴으로 변경한 총 52주간 활성대조 연장 임상시험 기간 동안 보고된 저혈당은 제미글립틴 50mg 투여군에서 10명 (20.0%), 활성 대조군에서 15명(28.9%)이었다. 보고된 저혈당은 대부분 경증이었고 모두 회복되었다.

4) 과민반응

제미글립틴

24주간 진행된 활성약대조 추가 병용요법 임상시험에서 메트포르민의 안정된 용량에 제미글립틴 25 mg 1일 2회 투여군에서 연장기간(후반 28주) 동안 제미글립틴 50mg 1일 1회로 변경하여 복용한 군에서 과민반응이 2명(1.71%) 보고되었고, 제미글립틴과 관련은 없었다.

5) 췌장염

제미글립틴

유사계열 약물인 Sitagliptin의 임상시험결과 급성 췌장염의 발생율은 100 환자-년수(patient-years)당 0.1이었다(시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고되었다). 제미글립틴 50mg 1일 1회로 12주~24주간 진행된 단독요법 임상시험 2건에서 알코올성 급성췌장염이 1명(1.59%)이 보고되었고, 제미글립틴과 관련은 없었다.

6) 비타민 B12 농도

메트포르민염산염

메트포르민은 혈청 비타민 B12 농도를 낮출 수 있다. 이 약 투여 환자는 매년 혈액학적 검사를 시행할 것이 권고되며 명백한 이상이 있는 경우 적절하게 조사 및 관리되어야 한다.

5. 일반적 주의

1) 유산산증

유산산증은 이 약 투여 기간 중 메트포르민의 축적으로 발생할 수 있는 드물지만 중대한 대사 합병증이다; 발생시 약 50%에서 치명적이다. 유산산증은 당뇨병을 포함한 여러 병태 생리학적 상태와 연관되어 유의한 조직 관류저하 및 저산소혈증이 있을 때 또한 발생할 수

있다. 유산산증은 혈중 유산염 수치의 증가 (>5mmol/L), 혈중 pH 감소, 음이온 차이가 증가하는 전해질 불균형, 유산염/피브루산염 비의 증가로 특징지어진다. 메트포르민이 유산산증의 원인으로 영향을 끼진 경우, 메트포르민의 혈장 수치는 일반적으로 5ug/mL 초과이다.
메트포르민 염산염을 투여 받는 환자에서 유산산증의 보고률은 매우 낮다 (약 0.03 사례/1000 명-년, 0.015 치명적 사례/1000 명-년). 임상시험에서 메트포르민에 노출된 20,000 명-년 이상에서, 유산산증의 보고는 없었다. 보고된 사례는 내인성 신질환 및 신장 관류저하를 포함한 유의한 신장애가 있거나, 종종 여러 병존하는 의학적/수술적 문제가 있고 여러 병용약물이 있는 당뇨 환자에서 일차적으로 발생하였다. 약물치료를 필요로 하는 울혈성 심부전이 있는 환자, 특히 불안정 또는 급성 울혈성 심부전이 있고 관류저하 및 저산소혈증의 위험이 있는 환자들에서는 유산산증의 위험이 증가한다. 유산산증의 위험은 신장애의 정도와 환자의 나이에 따라 증가한다. 따라서 유산산증의 위험은 메트포르민을 복용하는 환자의 신기능을 주기적으로 모니터링하고 메트포르민의 최소 유효 용량을 사용함으로서 유의하게 감소시킬 수 있다. 특히, 노인환자에게 투여시 신기능을 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 80세 이상 환자는 유산산증이 발생하기 쉽기 때문에, 크레아티닌 청소율 측정 결과 신기능의 감소가 없음이 확인되지 않는 한 80세 이상의 환자에게 메트포르민을 투여하지 않도록 한다. 또한 메트포르민은 저산소혈증, 탈수 또는 패혈증과 관련된 어떠한 상태가 있는 경우에 즉시 중단하도록 한다. 간기증 부전은 유산 제거 능력을 유의하게 제한할 수 있으므로, 메트포르민은 간질환의 임상적 또는 실험실적 근거가 있는 환자에게 일반적으로 투여를 피하도록 한다. 알코올이 메트포르민의 유산 대사에 대한 영향을 강화시키므로 메트포르민을 복용 중일 때는 과도한 알코올 섭취를 주의해야 한다. 또한 메트포르민은 혈관내 조영 검사 또는 외과적 처치 전에 일시적으로 중단되어야 한다.
유산산증의 발현은 종종 포착하기 힘들며, 권태감, 근육통, 호흡곤란, 졸음 증가, 비특이적인 복통 등의 비특이적인 증상들만이 동반된다. 연관되어 저체온증, 저혈압 및 더 현저한 산증이 동반된 내성 서맥이 있을 수 있다. 환자 및 의료진은 이러한 증상의 가능한 중요성을 알아야 하며, 환자는 이러한 증상이 발생시 의료진에게 즉시 보고하도록 한다. 상황이 명확해질 때까지 메트포르민은 중단해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈중 포도당 및 필요한 경우, 혈중 pH, 유산 수치 및 혈중 메트포르민 수치까지도 유용할 수 있다. 일단 환자가 메트포르민 어느 용량 수준에서 안정화되면, 치료 시작시기에 흔한 위장관계 증상은 약물과 관련성이 거의 없다. 추후 발생하는 위장관계 증상은 유산산증 또는 다른 중대한 질환에 의한 것 일 수 있다.
메트포르민을 복용하는 환자에서 정상 상한치 이상이면서 5mmol/L 미만인 공복상태의 정맥 혈장 유산 수치는 반드시 유산산증을 나타내기 보다는 잘 조절 되지 않은 당뇨병 또는 비만, 활발한 신체 활동, 또는 샘플 처리에 있어 기술적 문제와 같은 다른 기전으로 설명될 수 있다.
유산산증은 케톤산증 (케톤뇨증, 케톤혈증)의 근거가 없는 대사 산증이 있는 모든 당뇨병 환자에서 의심되어야 한다.
유산산증은 의학적 응급 상황으로 입원하에 치료되어야 한다. 메트포르민을 복용하는 유산

산증이 있는 환자에서, 약물은 즉시 중단되어야 하며 일반적인 지지 요법들이 즉시 시작되어야 한다. 메트포르민 염산염은 투석가능하기 때문에 (좋은 혈류역학적 상태하에 170mL/min까지의 청소율로), 신속한 혈액투석이 산증을 교정하고 축적된 메트포르민을 제거하기 위해 권고된다. 이러한 조치로 종종 증상을 신속히 제거하고 회복할 수 있다.

2) 신기능 모니터링

메트포르민과 제미글립틴은 대부분 신장으로 배설되며, 메트포르민 축적과 유산산증의 위험은 신기능 장애의 정도에 따라 증가한다. 따라서 이 약은 신장애 환자에서 금기이다.

이 약 투여 시작 전, 그리고 최소한 매 년, 신기능은 평가되고 정상으로 확인되어야 한다. 신장애가 발생할 것으로 예상되는 환자에서는 (예, 노인), 신기능은 더 자주 평가되어야 하며 신장애가 존재한다는 근거가 있는 경우는 이 약은 중단되어야 한다.

3) 간기능 장애

간장애 환자에서 메트포르민의 투여는 유산산증의 일부 사례와 관련이 있었다. 따라서 이 약은 간장애 환자에게 권고되지 않는다.

4) 비타민 B12 농도

29주의 메트포르민 대조 임상 시험에서, 임상적 증상 발현 없이 기존의 정상 혈청 비타민 B12 수치가 정상 이하로 감소하는 것 이 약 7%의 환자에서 관찰되었다. 아마도 B12-내인성 인자 복합체로부터 B12 흡수를 방해하여 발생하는 이러한 감소는 그러나 매우 드물게 빈혈과 관련되며 메트포르민을 중단하거나 비타민 B12 보충제를 복용함으로서 빠르게 회복된다. 이 약 투여 환자에게는 혈액학적 파라미터를 매년 측정할 것을 권고하며 명백한 이상은 충분히 조사되고 처치되어야 한다.

특정 개인들 (비타민 B12 또는 칼슘 섭취 또는 흡수가 부족한 사람)은 비타민 B12 수치가 정상 이하가 되기 쉽다. 이러한 환자들은, 2~3년 간격으로 혈청 비타민 B12 수치를 측정하는 것이 도움이 될 수도 있다.

5) 알코올 섭취

알코올은 메트포르민의 유산 대사에 대한 영향을 강화시키므로 이 약을 복용하는 동안 과한 알코올 섭취를 하지 않도록 한다.

6) 외과적 처치

이 약은 외과적 처치 전에 일시적으로 중단되어야 하며 (음식 및 음료 섭취 제한을 요하지 않는 경미한 시술 제외) 환자의 경구 섭취가 다시 가능해지고 신기능이 정상으로 평가되기 전까지 재시작 되어서는 안 된다.

7) 기존 조절되던 제 2형 당뇨 환자의 임상적 상태 변화

기존에 이 약으로 잘 조절되던 제2형 당뇨환자에서 실험실적 이상 또는 임상적 이상 증상 (특히 모호하고 특징짓기 어려운 증상)이 발생하는 경우는 케톤산증 또는 유산산증의 증거를 찾기 위한 평가가 신속히 이루어 져야 한다. 이러한 평가는 혈청 전해질 및 케톤, 혈중 포도당 및 필요에 따라 혈중 pH, 유산, 피브린산, 및 메트포르민 농도를 포함해야 한다. 케톤산증 또는 유산산증이 발생한 경우, 이 약은 즉시 중단되어야 하며 다른 적절한 교정 치료가 시작되어야 한다.

8) 저혈당 유발 약물의 사용

제미글립틴

제미글립틴을 저혈당을 유발한다고 알려진 약물인 설포닐우레아와 병용 투여되었을 때 저혈당의 발생 률은 설포닐우레아와 병용 투여된 위약보다 증가되었다. 따라서 제미글립틴과 병용 투여시 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 용량을 줄이는 것이 필요할 수 있다.

메트포르민염산염

저혈당은 통상적 사용 환경하에서는 메트포르민 단독 투여 환자에서는 발생하지 않으나, 칼로리 섭취가 부족하거나, 격렬한 운동 후 칼로리 보충을 하지 않은 경우 및 다른 혈당저하제 (설포닐우레아 및 인슐린 등) 또는 에탄올과 병용하는 동안 발생할 수 있다. 노인, 쇠약자, 또는 영양 부족 환자 및 부신 또는 뇌하수체 부전, 알코올 중독이 있는 환자는 저혈당에 특히 취약하다. 저혈당은 노인 및 베타차단제를 복용 중인 환자에서는 인지하기 어려울 수 있다.

9) 신기능 또는 메트포르민 분포에 영향을 주는 병용 약물

신기능에 영향을 주거나 유의한 혈류역학적 변화를 일으키거나 또는 신세뇨관 분비에 의해 제거되는 양이온 약물과 같은 메트포르민 분포에 영향을 주는 병용 약물은 주의하여 투여해야 한다.

10) 요오드 조영제를 혈관 내 투여하는 방사선 검사

요오드 조영제의 혈관 내 투여는 신기능의 급격한 변화를 유발할 수 있으며 메트포르민 투여 환자에서 유산산증과 관련된다. 따라서 이러한 검사가 예정된 환자에서는 이 약 투여를 시술시 또는 전에 일시적으로 중단하고 시술 후 48시간까지 보류한 후 신기능을 재평가 하여 정상임이 확인된 다음에 재시작한다.

11) 저산소 상태

심혈관 허탈(쇽), 급성 울혈성 심부전, 급성 심근 경색, 그리고 저산소증을 보이는 다른 상태들도 유산산증과 관련되며, 또한 전신성 고질소혈증을 유발할 수도 있다. 이러한 상태가 이 약 복용 환자에서 발생하면, 이 약 투여를 즉시 중단한다.

12) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 증증관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다

6. 상호작용

건강한 자원자에 제미글립틴 50 mg 1일 1회와 메트포르민 1000 mg 1일 2회 병용하여 반복투여한 결과, 제미글립틴이나 메트포르민에 대해 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았다. 복합제의 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 제미글립틴과 메트

포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다

제미글립틴

1) 제미글립틴은 CYP3A4에 의해 주로 대사된다. In vitro 시험에서 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1및 3A4 대사효소를 저해하지 않았으며, CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 및 3A4 대사효소를 유도하지 않았다. 따라서 제미글립틴은 위 대사효소들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다. 제미글립틴은 in vitro 시험에서 P-당단백(P-gp)을 유도하지 않았고 P-당단백 매개수송을 고농도에서 약하게 저해하였다. 따라서 제미글립틴은 임상용량에서 P-당단백의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다.

2) 제미글립틴의 다른 약물에 대한 영향

제미글립틴은 약물상호작용 연구에서 메트포르민과 피오글리타존, 글리메피리드와 로수바스타틴의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에 근거하여 제미글립틴은 CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 및 유기양이온 수송체(OCT)의 기질인 약물과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 예상된다.

① 메트포르민: 제미글립틴 50 mg과 OCT1과 OCT2의 기질인 메트포르민 2,000 mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 메트포르민의 최고혈중농도는 13% 감소하였으나, 혈중 AUC는 변하지 않았다.

② 피오글리타존: 제미글립틴 200 mg과 CYP2C8 및 3A4의 기질인 피오글리타존 30 mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 피오글리타존의 최고혈중농도는 17%, 혈중AUC는 15% 감소하였으나, 피오글리타존 활성대사체들의 최고혈중농도와 혈중AUC는 변하지 않았다.

③ 글리메피리드: 제미글립틴 50 mg 반복투여 후 정상상태에서 CYP2C9의 기질인 글리메피리드 4mg을 단회 병용 투여 하였을 때 글리메피리드의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

④ 로수바스타틴: 제미글립틴 50mg과 CYP2C9 및 3A4의 기질인 로수바스타틴 20mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때 로수바스타틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

3) 제미글립틴에 대한 다른 약물의 영향

메트포르민, 피오글리타존은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 케토코나졸, 로수바스타틴은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았으므로, 다른 CYP3A4 저해제들도 제미글립틴과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 예상된다. 리팜피신(리팜핀)은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴 체내노출을 유의하게 감소시켰다. 따라서 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신(리팜핀), 덱사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리파부틴, 페노바르비탈)와의 병용투여는 권장되지 않는다.

① 메트포르민: OCT1과 OCT2의 기질인 메트포르민 2,000 mg과 제미글립틴 50 mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

② 피오글리타존: CYP2C8 및 3A4의 기질인 피오글리타존 30 mg과 제미글립틴 200 mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

③ 케토코나졸: CYP3A4의 강력한 억제제인 케토코나졸을 1일1회 400 mg으로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고, 제미글립틴 50 mg을 단회투여 하였을 때, 모약물과 대사체의 약리적활성을 고려하여 합산한 약리활성체는 케토코나졸과 병용시 약 1.9배 증가하였다.

④ 리팜피신(리팜핀): CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신(리팜핀)을 1일1회 600 mg으로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고, 제미글립틴 50 mg을 단회투여 하였을 때, 제미글립틴의 최고혈중농도는 59%, 혈중AUC는 80% 감소하였다. 제미글립틴 활성대사체의 최고혈중농도는 거의 변하지 않았고 혈중AUC는 36% 감소하였다.

⑤ 로수바스타틴: 제미글립틴 50mg과 CYP2C9 및 3A4의 기질인 로수바스타틴 20mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

<u>메트포르민염산염</u>

1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

- 혈당강하 작용을 증강시키는 약제

인슐린제제, 설폰아미드계 및 설폰요소계 약제, α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제

- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제

에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제

2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.

- 공복 또는 영양실조
- 간기능 저하

음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.

3) 요오드 표지 조영제: 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 한다.

4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를

일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회투여와 메트포르민의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 메트포르민과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.

7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 이론적으로 신장 세뇨관 분비로서 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프림과 반코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 이동계에 대한 경쟁으로써 메트포르민과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 메트포르민과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈중의 메트포르민 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나(시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 메트포르민과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.

8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설폰요소와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

<u>이 약</u>

이 약물 또는 각 성분에 대해 임부를 대상으로 한 비교 임상시험은 수행되지 않았다. 임신한 랫드에서 이 약물로 실시한 비임상 생식독성 연구는 없다. 이 약은 다른 항당뇨 약물과 마찬가지로 명백하게 필요할 경우에만 임부에서 사용되어야 한다.

제미글립틴

동물시험 결과, 제미글립틴은 임신한 랫드에 투여 후 2시간에 최대 48.1%, 토끼에서는 투여 후 2시간에 최대 1.6%가 태반을 통과하여 양수에서 검출되었으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

메트포르민염산염

메트포르민은 최대 600mg/kg/day의 용량으로 랫드 및 토끼에게 투여 시 최기형성이 없었다. 이는 각각 랫드 및 토끼에서 체표면적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2 배 및 6배의 노출을 나타낸다. 태자에서 물질 농도 측정으로 메트포르민에 대한 부분적 태반 통과를 확인하였다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약 복합제로서 수유 중인 동물에게 수행한 시험은 없다. 동물시험에서 제미글립틴은 랫드에서 혈장과 유즙에서 1: 4~10비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 이 약을 수유부에는 투여하지 않는다. 제미글립틴 또는 메트포르민이 사람 유즙으로 분비되는 지는 알려지지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약

노인 환자들은 신기능이 감소하기 쉽다. 메트포르민은 신장애 환자에서 금기이기 때문에, 연령이 증가함에 따라 노인에서 신기능은 주의깊게 모니터 해야 하며 이 약은 주의하여 투여한다.

제미글립틴

제미글립틴 임상 제2상과 제3상 시험에 참여한 환자(총 1,605명) 중 65세 이상인 고령자는 306명(19.1%)이였다. 고령자에서의 안전성 유효성은 젊은 환자와 차이가 없었다. 고령자는 일반적으로 간장, 신장 기능 등 생리기능이 저하되어 있으므로, 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 한다.

메트포르민염산염

비록 다른 보고된 임상 경험상 노인과 젊은 환자 간에 반응성의 차이는 확인되지 않았으나, 메트포르민 대조 임상시험은 노인이 젊은 환자와 다르게 반응하는지를 평가할 수 있는 정도의 충분한 노인 환자가 포함되지 않았다. 메트포르민은 실질적으로 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있다. 메트포르민의 유산산증 위험이 신장애 환자에서 크기 때문에, 이 약은 정상 신기능 환자에서만 투여되어야 한다. 고령자에서 신기능 감소의 가능성 때문에

메트포르민 초기 및 유지 용량은 신중해야 한다. 모든 용량 조절은 신기능의 신중한 평가에 근거해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

제미글립틴

제미글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 제미글립틴을 일일 600 mg까지 10일 반복투여 한 경험이 있다. 제미글립틴 일일 600 mg을 단회 투여한 연구에서 심박동 증가가 한 건 관찰되었다. 사람에서 일일 600 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

메트포르민염산염

50g을 초과하는 양을 섭취한 경우를 포함하여, 메트포르민 염산염의 과량 투여가 보고되었다. 저혈당이 약 10%에서 보고되었으나, 메트포르민 염산염과의 상관성은 확립되지 않았다. 유산산증은 메트포르민 과량 투여의 약 32%에서 보고되었다. 메트포르민은 좋은 혈류 역학적 상태 하에서 최대 170mL/min의 청소율로 투석가능하다. 따라서 메트포르민 과량 투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물의 제거에 투석이 유용할 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 기타

발암성, 돌연변이성 또는 생식력 장애를 평가하기 위해 이 약으로 수행한 동물 시험은 없다. 다음 자료는 제미글립틴과 메트포르민 각각에 대한 시험에서의 결과에 근거한다.

제미글립틴

1) 암수 랫드에서 50, 150, 450 mg/kg/day 의 용량으로 2년간 수행된 발암성 시험에서, 암수 모두에서 어떠한 종양 발생도 관찰되지 않았다. 이 용량은 AUC를 근거로 비교할 때, 인체 최대권장용량 50 mg/day 의 거의 129 ~ 170 배에 해당되는 노출량이다. 암수 유전자변형마우스를 대상으로 제미글립틴을 수컷에는 200, 400, 800 mg/kg/day, 암컷에는 200, 600, 1200 mg/kg/day 용량으로 6개월간 투여한 발암성시험을 수행한 결과, 인체 최대권장용량의 약 87배에 해당하는 1200 mg/kg/day에서 어떤 장기에서도 종양 발생이 관찰되지 않았다.
2) 제미글립틴은 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이(Ames) 시험, 체외염색체 이상 시험, 랫드 및 마우스에서 평가한 체내소핵시험에서 이상변이를 일으키지 않았다.
3) 랫드의 수태능은 800 mg/kg까지 영향이 없었다. 랫드에서 200 mg/kg/day, 토끼에서 300

mg/kg/day까지 최기형성이 없고 안전한 것으로 평가되었고 이는 각 인체최대권장용량의 83배, 153배에 해당하는 용량이다.

4) 랫드에서 800 mg/kg/day (인체최대권장용량의 약 264배)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서 구개열 기형, 신우확장 변이, 흉선 형태 이상 변이가 증가되었다.

메트포르민염산염

1) 장기 발암성 시험이 랫드 (투약 기간 104 주) 및 마우스 (투약 기간 91 주)에서 각각 최대 900mg/kg/day 및 1500mg/kg/day까지 수행되었다. 이 용량들은 체표면적 비교에 근거하였을 때 모두 최대 권장 사람 용량인 2000mg의 약 4배이다. 메트포르민의 발암성에 대한 근거는 수컷 또는 암컷 마우스 모두에서 발견되지 않았다. 유사하게, 수컷 랫드에서 메트포르민의 발암성의 가능성은 관찰되지 않았다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 기질 자궁 폴립의 발생률이 증가하였다.
2) 다음의 in vitro 시험에서 메트포르민의 돌연변이 유발성의 가능성은 없었다: Ames 시험 (*S.typhimurium*), 유전자 돌연변이 시험 (마우스 림프종 세포), 또는 염색체 이상 시험(사람 림프구). *In vivo*마우스 소핵 시험 결과 또한 음성이었다.
3) 메트포르민을 체표면적 비교에 근거하여 최대 권장 사람 용량의 약 3배인 600mg/kg/day의 용량으로 투여 시, 수컷 또는 암컷의 수태능은 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 제미글립틴타르타르산염1.5수화물

* 주성분 제조원 : (주)엘지생명과학
- 주소 : 울산광역시 울주군 온산읍 이진로 19
- DMF 등록번호 : 2427-2-ND

○ 메트포르민염산염

* 주성분 제조원 : FARMHISPANIA.S.A
- 주소 : Passeig Riu Besòs, nº 9-10, 08160 Montmeló (Barcelona) SPAIN
- DMF 등록번호 : 20050831-37-C-42-10(1)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 재심사기간(잔여)부여 (6년)

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임 - 재심사 기간: 2016.06.30. ~ 2018.06.26.(6년잔여) - 재심사 신청기간: 2018.06.26. ~ 2019.09.25. 2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2014-61호(2014.2.12.)을 준수할 것 3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 개량신약 지정

- 동 품목은 **「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제2조제9호가목** (이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품) 및 **'개량신약 인정 및 우선·신속심사 제도 운영 지침'의 세부인정기준 1**에 따라 **개량신약으로 지정**

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 안전성 및 유효성에 관한 자료 사전검토

• 접수번호 : 20150151900 (접수일:2015.09.01.)

결과: 적합 [관련; 의약품심사조정과-7421, (2015.11.04.)]

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시) 제5조제2항

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

제출자료 \ 구분	자료번호																																			비고
	1	2															3				4								5			6		7	8	
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						1)	2)	3)								
제출범위	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	△	△*	x	x	x	△	x	x	○*	※	※	○	x	○	○	
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

면제여부 : -

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약 · 시액에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약 · 시액에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

<전반>

- 메트포르민의 용량이 다양하게 사용됨으로 메트포르민 2000mg 투여를 위한 제미메트서방정25/1000밀리그램 개발은 타당함

  * 기허가 품목 : 제미메트서방정25/500mg, 50/1000mg, 50/500mg
- 제미메트서방정25/1000mg 복합제 신청 효능효과 및 용법·용량은 타당함
- 제미글립틴과 메트포르민 병용요법 3상 임상시험*은 각 단일제 병용투여로 실시하였으며, 해당 임상시험자료는 제미글로정(제미글립틴 단일제) 허가(변경)시 제출되어 기검토되었음

  → 임상시험에서 제미글립틴 50mg과 메트포르민 1000mg ~ 2000mg까지 병용투여 경험을 복합제로 적용 가능함

- 복합제(25mg/1000mg)와 각 단일제 병용요법간의 제제학적 동등성을 입증함

  - 병용요법과 복합제간의 제제학적 동등성 확보시 복합제의 효능·효과 및 용법·용량 인정 가능함

개발 제형	1상 임상시험
25/1000mg	• **생물약제시험 [LG-DMCL005]** - FDC (25/1000mg)*2정 vs 병용 (50mg + 1000mgXR*2정) 동등성 비교

- 제미메트서방정 25/500mg 개발시 건강한 남성 자원자를 대상으로 복합제(gemigliptin/metformin HCl sustained release 50/1000mg(25/500mg x 2 tablets)) 투여시 식이 섭취에 따른 생체이용률을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회 투여, 교차설계 임상시험(LG-DMCL003)을 진행하여 식이에 따른 유의한 영향이 없음을 확인한 바 있음
- 제미메트서방정 25/500mg, 50/1000mg, 25/1000mg 함량별 공통 용법용량 사용으로 신청함. 제미메트서방정 50/500mg와 효능효과는 상이하지만, 초기 병용요법에 함께 사용됨으로 50/500mg 함량도 공통으로 기재하도록 시정함

<제미글립틴 관련사항>

- 제미글로정 허가변경신청과 동일하게 제미글립틴 내용을 반영하여 사용상의 주의사항 신청함

※ 제미글로정(제미글립틴) 품목허가변경 심사 동시진행 중(접수번호 20160048776, 2016.03.17.)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 제미메트서방정25/1000밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 당뇨병용제 (396)
  - 제2형 당뇨병치료제 : 경구용 항당뇨약물(OAD(oral antidiabetic agent))
- 약리작용 기전
  - 제미글립틴 : DPP-4 억제제로서 활성형 인크레틴 호르몬과 GLP-1, GIP(포도당-의존적 인슐린 자극 펩티드)가 분해되는 것을 방지하여 식후 인슐린을 증가시키고 글루카곤 농도를 감소시켜 식후 혈당 변동성을 감소시킴
  - 메트포르민 : 비구아나이드계 약물로서 간에서 당 생성 감소 및 말초 포도당 흡수 및 이용증가로 인슐린 감수성 개선작용

1.2. 기원 및 개발경위

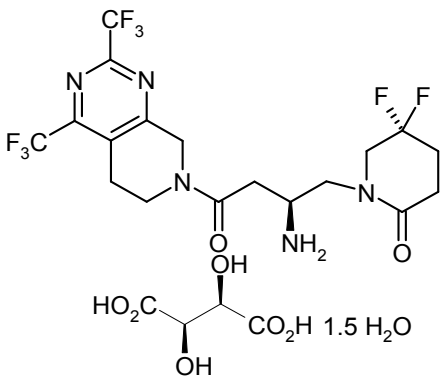
- 기존에 제미글립틴과 메트포르민서방형 복합제 허가받았음
  - 제미글로정 50밀리그램(제미글립틴) (신약, 2012.06.27 허가)
  - 제미메트서방정25/500밀리그램(제미글립틴/메트포르민) (2013.07.25 허가)
  - 제미메트서방정50/1000밀리그램(제미글립틴/메트포르민) (2014.11.07. 허가)
  - 제미메트서방정50/500밀리그램(제미글립틴/메트포르민) (2015.10.12. 허가)
- 메트포르민의 용량이 다양하게 사용됨으로 제미메트서방정25/1000밀리그램을 추가 개발함

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

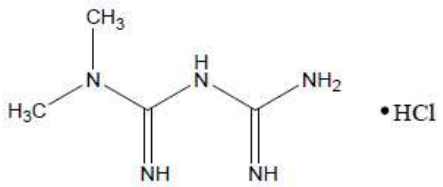
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : (3S)-3-amino-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidino)-1-[2,4-di(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d] pyrimidin-7-yl]butan-1-one tartrate sesquihydrate
- 일반명 : 제미글립틴 타르타르산염 1.5수화물
- 분자식 : $C_{18}H_{19}F_8N_5O_2.C_4H_6O_6$ $1.5H_2O$ (MW : 666.48)
- 구조식 :



- 명칭 : 1-1-Dimethylbiguanide hydrochloride
- 일반명 : 메트포르민염산염
- 분자식 : (MW : 165.63g/mol)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 제미글립틴 타르타르산염 1.5수화물 : 별규

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

- 메트포르민염산염 : 'EP' 규격

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	알루미늄호일/PVC/PVDC	9 개월 결과 제출 모든시험항목 적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH		6 개월 결과 제출 유의성 있는 변화 없음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 가속 6개월 및 장기 9개월 시험 기초자료를 포함한 기준 내 적합한 자료 제출하여 신청 사용기간 18개월 인정 가능.

4. 독성에 관한 자료

- 함량증감 복합제로 독성시험자료 면제
  - 제미메트서방정25/500밀리그램 기허가(2013.07.25.)시 제출된 자료와 동일자료 제출

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 1상 1건

단계	대상	시험
1상	건강한 남성	LG-DMCL005 : 제미메트서방정 복합제(25/1000mg)와 병용시 생체이용률 평가 임상

* 제미글로정(제미글립틴 단일제) 기허가시 제출한 임상시험
  - LG-DMCL003 (임상1상) : 제미메트서방정의 식이영향 평가 임상
  - LG-DPCL006 (임상3상) : 메트포르민에 제미글립틴 추가 병용요법 임상
  - LG-DPCL010 (임상3상) : 메트포르민과 설포닐우레아에 제미글립틴 추가 병용요법 임상
  - LG-DPCL011 (임상3상) : 메트포르민과 제미글립틴 초기 병용요법 임상

* 제미메트서방정 다른 함량(Gemi/Met 25/500mg, 50/1000mg) 기허가시 제출한 임상시험
  - LG-DPCL009 (임상1상) : 메트포르민과 제미글립틴의 약물상호작용 평가 임상

→ 기허가시 제출자료는 참고로 요약표만 기재함

6.2. 생물약제학시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여
기간</th><th>평가
항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">§ pharmacology</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>[LG-DMCL005]
건강한 남성 지원자를 대상으로 gemigliptin 50 mg과 metformin HCl extended release 2000 mg(1000 mg x 2 tablets) 각 단일제 병용투여시와 복합제 (gemigliptin/metformin HCl sustained release) 50/2000 mg(25/1000 mg x 2 tablets) 투여시 약동학적 특성 및 안전성을 비교평가 하기 위한 무작위배정, 공개, 단회 투여, 교차설계 임상시험</td><td></td><td>건강한
남성 28명
(완료 25명)</td><td colspan="4"><투여용량 및 투여기간>
- 고지방식이(900 Kcal, 지방함량 50% 이상) 섭취후 투약
<table><tr><th>Sequence</th><th>Subject number
(계획/완료 (명))</th><th>Period 1</th><th>Period 2</th></tr><tr><td>1</td><td>14/13</td><td>R</td><td>T</td></tr><tr><td>2</td><td>14/12</td><td>T</td><td>R</td></tr></table>* R(대조약) : 제미글로정50mg 1정과 글루코파스엑스알서방정1000mg 2정 병용투여
* T(시험약) : 제미글립틴-Met 복합제(제미글립틴25mg/메트포르민서방1000mg) 2정
- 휴약기간 7일

<평가항목>
Metformin
• 1차 평가변수
: Gemigliptin 및 Metformin 의 AUC_t, C_{max}
• 2차 평가변수
: Gemigliptin, Metformin 의 T_{max}, $t_{1/2}$, AUC_∞ 및 Gemigliptin의 대사체 LC15-0636의 AUC_t, C_{max}, metabolite ratio

<시험결과>
• (약동학)
⇒ 복합제 투여 시의 gemigliptin과 metformin의 Cmax, AUClast를 단일제 병용 투여시와 비교하면, gemigliptin의 기하평균비와 90% 신뢰구간은 각각 0.9859 (0.9204 - 1.0561)와 1.0058 (0.9765 - 1.0359)로 산출되었고, metformin은 1.0684 (1.0238 - 1.1150)와 1.0366 (0.9907 - 1.0847)로 산출되어, gemigliptin과 metformin의 기하평균비의 90% 신뢰구간이 모두 0.8~1.25 사이에 포함되었다.

• (안전성)
총 28명 중 14명(50.0%)에서 26건의 이상반응이 발생함. 투여군별로는 제미글로정과 글루코파지엑스알서방정 병용 투여 후 9명(34.6%)에서 11건, 복합제 (gemigliptin/metformin HCl sustained release) 단독 투여 후 10명(37.0%)에서 15건의 이상반응이 발생함</td></tr>
</table>

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 임상시험(LG-DMCL005)에서 신청 복합제(25/1000mg) 투여와 각 단일제 병용투여시 약동학적 동등함을 확인함
  - 건강한 남성 지원자를 대상으로 Gemigliptin 50mg와 Metformin HCl extended release 1000mg*2정 병용 투여시와 복합제 (Gemigliptin/Metformin HCl0 sustained release 20/1000mg*2정) 투여시 Gemigliptin과 Metformin의 AUCt, Cmax 모두 약동학적 동등성 기준을 만족하였음
- 제미글립틴과 메트포르민 병용요법 3상 임상시험*은 각 단일제 병용투여로 실시하였으며, 해당 임상시험자료는 제미글로정(제미글립틴 단일제) 허가(변경)시 제출되어 기검토되었음

  → 임상시험에서 제미글립틴 50mg과 메트포르민 1000mg ~ 2000mg까지 병용투여 경험을 복합제로 적용 가능함

	3상 임상시험
1	LG-DPCL006 메트포르민 단독 요법에 반응을 보이지 않는 2형 당뇨병 피험자에게 제미글립틴을 추가했을 때 시타글립틴을 추가한 경우와 비교하여 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 다국가, 무작위 배정, 활

	성 대조, 병행 설계
2	LG-DPCL011 제2형 당뇨병 환자에서 Gemigliptin50mg 1일1회 경구투여와 Metformin 1일1회경구투여 각각의 초기 단일요법과 Gemigliptin50mg 1일1회 경구투여와 Metformin 1일1회 경구투여의 초기 병용요법으로서의 효능과 안전성을 비교 평가하기 위한 다국가, 다기관, 무작위배정, 활성대조, 병행설계, 이중눈가림 제3상 임상시험
3	LG-DPCL010 Glimepiride와 Metformin 병용요법에 반응을 보이지 않는 제 2형 당뇨병 환자에게 Gemigliptin 50mg 1일 1회 경구투여를 추가하였을 때 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 위약대조, 병행설계, 이중눈가림 제 3상 임상시험

- 제미메트서방정25/500mg 허가시 건강한 남성 자원자를 대상으로 복합제(gemigliptin/metformin HCl sustained release 50/1000mg(25/500mg x 2 tablets)) 투여시 식이 섭취에 따른 생체이용률을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회 투여, 교차설계 임상시험(LG-DMCL003)을 진행하여 식이에 따른 임상적으로 유의한 영향이 없음을 확인한 바 있음(메트포르민 AUC가 약간 상승하였으나, 기존에 메트포르민XR 제제에서 식후 AUC 증가가 알려져 있음).
  - 메트포르민과 제미글립틴 두 성분의 약물 상호작용은 없으며, 이층정으로 메트포르민 서방층 원료약품및그 분량은 기허가된 제미메트서방정50/1000mg과 동일함

* 주성분 방출 기전(hydrogel matrix type) 동일

- 메트포르민XR의 경우 기존에 식이영향(식후 AUC 증가)이 알려져 있고, 메트포르민 복합제의 경우 위장관계 부작용을 줄이기 위해 식후에 투여하도록 용법을 정하고 있음
- 기허가된 제미메트서방정50/1000mg과 메트포르민 용출 패턴(pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8)도 유사하였음

<용법·용량 관련>

- 제미메트서방정 25/500mg, 50/1000mg, 25/1000mg 함량별 공통 용법용량 사용으로 신청함. 제미메트서방정 50/500mg와 효능효과는 상이하지만, 초기 병용요법에 함께 사용됨으로 50/500mg 함량도 공통으로 기재하도록 시정함