

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.10.21	접수번호	20150181784 20150181667 20150181647
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	제이더블유중외제약(주)		
제 품 명	가드메트정100/500, 100/850, 100/1000밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아나글립틴[DMF등록번호 : 1302-2-ND] 메트포르민염산염[DMF등록번호 : 20050831-37-C-41-09]		
제조/수입 품목	제조판매품목(자사제조)		
제형/함량	이 약 1정 (755.76mg, 1,151.42mg, 1,321.00mg) 중 아나글립틴 100, 100, 100 밀리그램 메트포르민염산염 500, 850, 1000 밀리그램		
신청 사항	효능효과	<p>이 약은 아나글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 - 아나글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 	
	용법용량	<p>이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 권장용량인 아나글립틴 200mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위 내에서 유효성과 내약성에 따라 조절되어야 한다.</p> <p>이 약의 초기 용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 결정한다.</p> <p>이 약은 메트포르민 사용과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위해서 식사와 함께 1일 2회 복용하고, 용량 증가가 서서히 진행되어야 한다.</p> <p>이 약은 통째로 삼켜야 한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 아나글립틴 100mg 1일 2회(1일 총량 200mg)와 메트포르민 기존 투여 용량을 투여하며, 이 약 100/500mg 또는 100/850mg 또는 100/1000mg 1정을 1일 2회 복용한다. 2. 아나글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체 아나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 경우, 	

		아나글립틴과 메트포르민 기존 투여용량으로 시작할 수 있다.	
최종 허가 사항	허가일자	2016.01.08.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		(일본) 수이니정100mg(スイニ錠100mg), (주)산와화학연구소 (2012.9.28.)	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	유상아, 최승진, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 승호선, 오우용, 김정미 (기시) 임종미, 김정미
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합관정서 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 아나글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자
- 아나글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우

○ 용법·용량

이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 권장용량인 아나글립틴 200mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위 내에서 유효성과 내약성에 따라 조절되어야 한다.

이 약의 초기 용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 결정한다.

이 약은 메트포르민 사용과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위해서 식사와 함께 1일 2회 복용하고, 용량 증가가 서서히 진행되어야 한다.

이 약은 통째로 삼켜야 한다.

1. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우

이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 아나글립틴 100mg 1일 2회(1일 총량 200mg)와 메트포르민 기존 투여 용량을 투여하며, 이 약 100/500mg 또는 100/850mg 또는 100/1000mg 1정을 1일 2회 복용한다.

2. 아나글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체

아나글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 경우, 아나글립틴과 메트포르민 기존 투여용량으로 시작할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

메트포르민염산염

1) 드물게 심한 유산산증(lactic acidosis)을 일으킬 수 있다.

2) 인슐린, 설펜요소계 약물 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 심혈관계 허탈(속), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태에서부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자

2) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자

3) 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.

4) 이 약의 주성분(아나글립틴 및 메트포르민) 또는 다른 성분(비구아니드계 약물 포함)에 과민반응의 병력이 있는 환자

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) 중증감염증 또는 중증 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.

7) 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.

8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자

9) 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

10) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 다음의 환자 또는 상태(유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.)

(1) 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족

(2) 격렬한 근육운동

(3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

2) 설포닐우레아제와 같은 인슐린 분비 촉진제 및 인슐린을 투여 중인 환자

3) 급성췌장염 : 아나글립틴의 일본 및 국내 임상시험에서는 급성췌장염이 보고되지 않았으나, 다른 DPP-4 억제제 계열에서 급성 췌장염이 보고되었다. 따라서 지속적인 중증 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 한다. 만약 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 아나글립틴과 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

4. 이상반응

아나글립틴

1) 일본에서 실시된 임상시험에서 996명 중 198명(19.9%)에서 임상 검사치 이상을 포함한 이상약물반응이 나타났다. 주된 이상약물반응은 변비 26명(2.6%), 저혈당증 20명(2.0%), 변잡혈 양성 19명(1.9%) 등 이었다.

(1) 중대한 이상약물반응

- 저혈당 : 아나글립틴의 투여에 의해 저혈당증이 나타나는 경우가 있다. 다른 DPP-4 억제제에서 설포닐우레아제와의 병용으로 위독한 저혈당 증상이 나타나 의식상실을 초래한 예도 보고되어 있으므로 설포닐우레아제와 병용하는 경우에는 설포닐우레아제의 감량을 고려할 것. 저혈당 증상이 나타날 경우에는 당질을 포함한 식품을 섭취하는 등 적절한 처치를 할 것. 단, α -글루코시다아제 억제제와의 병용에 의해 저혈당 증상이 나타날 경우에는 포도당을 투여할 것.

- 장폐색: 장폐색이 발생할 경우가 있으므로 충분히 관찰하고 심한 변비, 복부팽만, 지속적인 복통, 구토 증 이상이 나타날 경우는 투여 중지하고 적절한 처치를 실시한다.

(2) 기타 이상약물반응

	0.1 ~ 5% 미만
소화기	변비, 설사, 위염, 복부팽만, 복통, 복부불쾌감, 혈중 아밀라아제 상승, 오심·구토, 장염, 고창, 소화성 궤양
피부*	발진, 가려움
간장	ALT(GPT)상승, AST(GOT)상승, γ-GTP상승
정신신경계	어지럼증
혈액	빈혈, 백혈구 수 증가
기타	변잡혈 양성, 비인두염, 부종, CK(CPK)상승, 뇨 중 혈 양성, 혈 중 요산 상승

* 증상이 나타났을 경우에는 투여를 중지할 것.

2) 국내 위약대조 단독요법 임상시험 2건(12주, 24주)을 통합한 분석에서 143명 중 70명 (48.95%)에서 임상 검사치 이상을 포함한 이상반응이 나타났다. 아나글립틴 100mg을 1일 2회 단독투여한 군에서 비교적 자주 나타난 이상반응(3% 이상의 빈도)은 표1과 같다.

표 1. 위약대조 단독요법 임상시험에서 아나글립틴 100mg 1일2회 투여군에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	아나글립틴 100mg 1일 2회 N=74(%)	위약 N=78(%)
인두염 (Pharyngitis)	5 (6.76)	1 (1.28)
상기도감염 (Upper respiratory tract infection)	5 (6.76)	2 (2.56)
위염 (Gastritis)	4 (5.41)	1 (1.28)
복통 (Abdominal pain)	3 (4.05)	-

메트포르민에 아나글립틴 추가 병용요법

국내에서 24주간 진행된 1건의 활성약 대조 병용요법 임상시험에서 메트포르민의 안정된 용량에 아나글립틴 100 mg 1일 2회 또는 시타글립틴 100 mg을 1일 1회 병용투여시 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표2와 같다.

표 2. 24주간 활성약대조 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	아나글립틴 100mg	시타글립틴 100mg
-------	-------------	-------------

	1일2회 N=92 (%)	1일1회 N=88 (%)
가슴통증 (Chest pain)	-	3 (3.41)
어지럼증 (Dizziness)	1 (1.09)	4 (4.55)
두통(Headache)	5 (5.43)	1 (1.14)
설사(Diarrhoea)	7 (7.61)	3 (3.41)
소화불량 (Dyspepsia)	9 (9.78)	2 (2.27)
저혈당증 (Hypoglycaemia)	3 (3.26)	1 (1.14)
요통 (Back pain)	2 (2.17)	4 (4.55)
골격통 (Skeletal pain)	2 (2.17)	4 (4.55)
인두염(Pharyngitis)	11 (11.96)	11 (12.50)
상기도 감염 (Upper respiratory track infection)	1 (1.09)	3 (3.41)
신결석 (Renal calculus)	-	3 (3.41)

저혈당

국내에서 아나글립틴 100mg 1일 2회로 12주 또는 24주간 진행된 2건의 아나글립틴 단독요법 임상시험에서는 저혈당이 보고되지 않았고, 24주간 진행된 아나글립틴 및 메트포르민염산염의 병용요법 임상시험에서는 3명(3.26%)이 보고되었으며, 52주 투여시 연장기간 (후반 28주)동안 1명(2.04%)이 보고되었다. 보고된 저혈당은 모두 경증이었고 회복되었다.

메트포르민염산염

메트포르민의 치료한 경우 가장 흔하게 보고되는 이상반응(> 5%)은 위장관계 증상(예: 설사, 오심, 구토)이며, 메트포르민의 투여량이 높을수록 더 빈번하게 나타난다.

또한, 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 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민염산염이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민염산염이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민염산염의 혈중

농도는 일반적으로 5µg/mL을 초과하는 것으로 나타난다.

메트포르민염산염을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다 (연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내·외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.

따라서 유산산증의 위험은 메트포르민염산염을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 메트포르민염산염은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민염산염을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민염산염이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 메트포르민염산염을 투여 받는 동안 급·만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 또한, 혈관 내 방사선 조영제 검사나 수술 전에는 메트포르민염산염의 투여를 일시적으로 중지해야 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 심해지는 졸음과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 메트포르민염산염의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민염산염의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

메트포르민염산염을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 메트포르민염산염을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민염산염은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에

이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

2) 신기능에 대한 모니터링

메트포르민과 아나글립틴은 신장으로 대부분 배설 되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로, 최대 용량으로 설정하지 않는다.

이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. 신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 증후가 있을 때에는 메트포르민의 투여를 중지한다.

3) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 메트포르민의 투여는 유산산증의 일부 사례와 관련이 있었다. 따라서 이 약은 간장애 환자에게 투여하지 않는다.

4) 저산소증 상태

어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 투쟁지를 수 있는 다른 조건은 메트포르민 투여시의 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.

5) 알코올 섭취

알코올은 젖산 대사에 대해 메트포르민염산염이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.

6) 수술

수술 동안은 이 약 투여를 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 과정은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평가된 후 다시 투여한다.

7) 비타민B12치

29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민염산염을 투여받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B12수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B12-내부인자 복합체로부터 B12흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민염산염의 투여 중지나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 메트포르민염산염을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B12나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12값이 감소할 소인이

있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12측정을 하는 것이 유용할 수 있다.

8) 조절되던 당뇨병환자의 변화

전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면, 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젓산, 피루브산염과 메트포르민염산염의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 메트포르민염산염의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절한하고 올바른 조치를 취한다.

9) 저혈당 유발 약물의 사용

아나글립틴

인슐린 및 설포닐우레아 등의 인슐린 분비촉진제와 이 약을 병용하는 경우 저혈당 발생이 증가할 수 있다. 설포닐우레아계 약제 또는 인슐린과 병용시에는 저혈당 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아계 약제 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있다.

메트포르민염산염

저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설포닐요소, 인슐린 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생한다. 특히, 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자, β -아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다.

10) 신기능이나 메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여
신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의한 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세관 배출로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다.

11) 증증 및 장애를 동반하는 관절통

다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시관후 조사에서 증증 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 복용시 증상의 재발이 나타났다. 증증관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

12) 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 이 약을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트포르민은 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있다. 일정 수준으로 혈당을 저하시키는 경구혈당강하제의 효과는 많은 환자에게 있어 일정 기간 후에는 저하된다.

13) 특정 직업의 환자 : 이 약의 성분 중 메트포르민으로 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킨다.

14) 당뇨병 유사증상

제 2형 당뇨병의 확진을 받은 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 장애, 뇨당 양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 갑상선 기능 이상 등)을 보이는 질환이 있는 것에 유의한다.

15) 환자들에게 이 약과 다른 치료방법의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 알려야 한다. 또한, 식사요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화 혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야 한다.

유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 한다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 이 약을 중지하고 의료진에게 알리도록 하여야 한다.

환자에게 이 약을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과도한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 한다.

6. 상호작용

아나글립틴 100mg을 1일 2회와 메트포르민 500mg을 1일 2회 반복 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 1.072 및 1.062 이었다. 또, 메트포르민의 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 0.987 및 1.105 이었다. 아나글립틴과 메트포르민의 병용투여는 아나글립틴 및 메트포르민의 약물동태에 유의한 영향은 확인되지 않았다.

이 약의 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 아나글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.

아나글립틴

1) 아나글립틴은 in vitro 시험에서 CYP-P450 분자종(CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4)의 각 전형 기질 대사에 대해 거의 억제작용을 나타내지 않았으므로, 병용 약제의 대사를 억제할 가능성은 낮을 것으로 예상된다. 아나글립틴은 사람 P-당단백 및 신장 운반체 hOAT1, hOAT3, hOAT4, hMRP2의 기질인 것으로 in vitro 시험을 통해 시사되었다. 또한 아나글립틴은 hOAT3 및 hOCT2에 대해 저해작용이 확인되었으며, 저해작용이 확인된 농도는 임상용량에서의 혈장농도와 비교하였을 때 충분히 고농도였으므로, 다른 병용 약제의 신 배설에 영향을 미칠 가능성은 낮을 것으로 예상된다.

2) 아나글립틴과 다른 약물과의 상호작용

- ① 프로베네시드 : 프로베네시드 1000mg을 1일 2회 반복투여 후 아나글립틴 100mg을 1회 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 1.539, 1.806 로 모두 프로베네시드와의 병용투여에 의한 증가가 확인되었다.
- ② 미글리톨 : 아나글립틴 100mg을 1일 2회와 미글리톨 50mg을 1일 3회 반복 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 0.416 및 0.771이었다. 미글리톨과의 병용투여 시 아나글립틴의 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 감소는 확인되었지만, AUC_{0-24h} 의 감소는 경미하였다. 미글리톨의 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 1.142 및 1.270 이었다. 아나글립틴과의 병용투여로 미글리톨은 AUC_{0-24h} 에서 경미한 증가가 확인되었지만, C_{max} 에서는 영향이 확인되지 않았다.
- ③ 디곡신 : 정상상태의 디곡신 0.25mg 1일 1회와 병용하여 아나글립틴 400mg을 1일 1회, 5일간 반복 투여하였을 때, 디곡신의 C_{max} , $AUC_{0-\tau}$,의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 1.49, 1.18 이었다. 아나글립틴과의 병용투여에 의해 디곡신의 C_{max} 에서 경미한 증가가 확인되었지만, $AUC_{0-\tau}$ 영향이 확인되지 않았다.
- ④ 시클로스포린 : 아나글립틴 400mg을 1일 1회 반복투여 후 시클로스포린 600mg을 1회 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$ 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 1.25 및 1.20 이었다. 시클로스포린과의 병용투여에 의해 아나글립틴의 C_{max} 경미한 증가가 확인되었지만, $AUC_{0-\tau}$ 에서는 영향이 확인되지 않았다.
- ⑤ 글리벤텔라미드 : 아나글립틴 400mg을 1일 1회 반복투여 후 글리벤텔라미드 5mg을 1회 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$ 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 1.01 및 0.95 이었다. 글리벤텔라미드와의 병용투여에 의한 아나글립틴의 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$ 에서 영향은 확인되지 않았다. 글리벤텔라미드의 단독투여와 아나글립틴과의 병용투여에서 글리벤텔라미드의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 1.44 및 1.07 이었다. 아나글립틴과의 병용투여 시 글리벤텔라미드의 C_{max} 에서는 경미한 증가가 확인되었지만 $AUC_{0-\infty}$ 에서는 영향이 확인되지 않았다.
- ⑥ 피오글리타존 : 피오글리타존 45mg을 1일 1회 반복투여 후 아나글립틴 400mg을 1회 반복 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$ 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 1.15 및 1.07 이었다. 피오글리타존과의 병용투여에 의해 아나글립틴의 C_{max} 에서는 경미한 증가가 확인되었지만, 아나글립틴 $AUC_{0-\tau}$ 에서는 영향이 확인되지 않았다. 피오글리타존의 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$ 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 피오글리타존 미변화체에 대해서 각각 0.80 및 0.93 이었고, 대사체 M-II에 대해서 각각 0.89 및 0.91이었으며, 대사체 M-III에 대해서는 각각 0.93 및 0.98, 대사체 M-IV에 대해서 각각 0.97 및 0.97이었다. 아나글립틴과의 병용투여에 의해 피오글리타존 미변화체 및 M-II의

Cmax에서는 경미한 감소가 확인되었지만, 피오글리타존 미변화체 및 M-II의 AUC0- τ , 그 외의 피오글리타존 대사체의 Cmax, AUC0- τ 에서는 영향이 확인되지 않았다.

메트포르민염산염

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

- 혈당강하 작용을 증가시키는 약제

인슐린제제, 설펜아미드계 및 설펜요소계 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, 에스트로젠, 경구용 피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아지트, 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 메트포르민염산염과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회투여와 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민염산염과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각

31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민염산염과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

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

7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민염산염에 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 메트포르민염산염과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 메트포르민염산염과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민염산염의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈중의 메트포르민염산염 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민염산염은 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 메트포르민염산염과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.

8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.

메트포르민염산염이 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 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

이 약물 또는 각 성분에 대해 임부를 대상으로 한 비교 임상시험은 수행되지 않았다. 동물 생식독성 실험으로 사람에서의 반응을 예측할 수 없다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.

아나글립틴

임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

임신이 확인되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다(동물시험(랫드)에서, 태아에 대한 이행이 보고되어 있다.).

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. 아나글립틴 또는 메트포르민이 사람 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 동물시험(랫드)에서 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다 (임상경험 없음).

9. 고령자에 대한 투여

메트포르민은 주로 신장을 통해 배설되며, 고령자에게서는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로 이 약을 복용하는 고령자는 신기능을 주기적으로 모니터링해야 한다.

아나글립틴

국내에서 아나글립틴의 제2상 및 제3상 임상시험에 참여한 환자(총 143명) 중 65세 이상인 고령자는 25명(17.48%)이었다. 이 연구에서 고령자에서의 투여에 대해서는 충분히 연구되지 않았다. 일본 제2상 시험에서는 총 272명 중 만 65세 이상의 고령자는 66명(24.26%)이었다. 아나글립틴 및 주대사체의 Cmax 및 AUC0-2h에서는 연령에 의한 큰 차이는 확인되지 않았다. 그러나, 일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 이상반응 발현에 유의하고 경과를 충분히 관찰하면서 신중히 투여한다.

메트포르민염산염

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

아나글립틴

임상시험에서의 최고투여 용량은 일본 임상시험 시 건강한 성인에서 1일 단회투여 400mg이

고, 미국 임상시험 시 건강한 성인에서 1일 800mg까지 7일간 반복투여하거나, 1일 1600mg을 단회투여였다. 해당 투여량에서 확인된 이상반응은 모두 경도였으며 중대한 이상반응이나 투여 중지의 원인이 된 이상반응은 확인되지 않았다.

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

메트포르민염산염

메트포르민염산염을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액투석은 유용할 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

12. 기타

아나글립틴

1) 아나글립틴에 대하여 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이 시험, 포유류 배양세포 체외염색체 이상시험, 랫드를 이용한 소핵시험 및 부정기 DNA 합성(UDS)시험을 실시한 결과, 염색체이상시험에서 단시간 처리법의 대사 활성화계 비존재 하에서 양성을 나타냈지만 극히 고용량(3835 $\mu\text{g/mL}$)에서의 변화이고 또 다른 in vitro 및 in vivo 시험에서는 음성이었으므로, 아나글립틴이 생체 내에서 유전독성을 나타낼 위험성은 없는 것으로 보인다.

2) 마우스를 이용한 104주간 발암성 시험에서, 아나글립틴 투여에 의한 종양의 발생 및 증가는 나타나지 않았고, 평가된 최대 투여 용량은 수컷에서 1000 mg/kg/day, 암컷에서 2000 mg/kg/day 이었다(2000 또는 1000 mg/kg/day 투여시 아나글립틴의 노출량은 최고 임상용량(1회 200mg, 1일 2회)에서 사람 노출량의 47배 이상 또는 28배 이상에 해당).

3) 랫드를 이용한 104주간 발암성시험에서, 암수 모두 600 mg/kg/day 까지 종양성 병변이 나타나지 않았다(최고 임상용량의 사람 추정 노출량의 80배 이상임.). 수컷은 2000/1000 mg/kg/day에서, 암컷은 2000 mg/kg/day에서 간장의 혈관 육종이 발견되었고, 수컷 2000/1000 mg/kg/day의 용량에서 방광의 이행 표피 유두종이 나타났다(2000 또는 1000 mg/kg/day 투여시 아나글립틴 노출량은 최고 임상용량에서 사람 추정 노출량의 200배 이상

또는 140배 이상임). 혈관육종은 설치류에서 나타나는 용혈에 의한 혈관육종으로 예상되며, 극히 고용량에서 나타나는 변화였다. 또, 수컷에서의 방광이행 상피 유두종의 발생빈도 증가는 방광결석이 관여할 것으로 고려되었고, 방광결석에 의한 방광발암은 설치류 특이적 현상이므로, 사람에의 관련성은 불분명하다.

4) 랫드를 이용한 수태능 및 초기배 발생시험에서 수컷의 생식능 및 초기배 발생에 대한 무독성량은 600 mg/kg/day이었고, 암컷의 생식능 무독성량은 600 mg/kg/day, 초기 배 발생에 대한 무독성량은 2000mg/kg/day 이었다(암수 동물의 생식능에 대한 무독성량에서의 노출량은 최고 임상 용량에서 사람 추정 노출량의 47~72배, 초기 배 발생에 관한 무독성량은 수컷에서 47배, 암컷에서 239배에 해당).

5) 랫드를 이용한 배·태자발생시험에서 모체의 생식능에 대한 무독성량은 2000 mg/kg/day, 배·태자발생독성에 대한 무독성량은 600 mg/kg/day 이었다(모체 생식능 및 배태자 발생에 대한 무독성량에서의 노출량은 최고 임상 용량에서 사람 추정 노출량의 428배 및 91배에 해당).

6) 토끼를 이용한 배태자 발생시험에서는 모체의 생식능에 대한 무독성량은 300 mg/kg/day, 배·태자발생에 대한 무독성량은 600 mg/kg/day 이었다(모체 생식능 및 배태자 발생에 대한 무독성량에서의 노출량은 최고 임상 용량에서 사람 추정 노출량의 41배 및 87배에 해당).

7) 랫드의 출생 전후 발생 및 모체기능시험에서는 모체 생식기능 무독성량은 2000mg/kg/day, F1 태자의 무독성량은 200mg/kg/day이었다(모체 생식능 및 태자에 대한 무독성량에서의 노출량은 최고 임상 용량에서 사람 추정 노출량의 428배 및 20배에 해당).

메트포르민염산염

1) 메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.

2) 장기간 발암성시험이 랫드(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배이다. 암·수 마우스 모두에서 메트포르민과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 이 약에 의한 종양 유발 가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

복귀돌연변이시험(S.typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다. 암·수 랫드의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 아나글립틴

* 주성분 제조원 : 제이더블유중외제약(주)

- 주소 : 경기도 시흥시 경제로 56, 시화공단 1마 301 (정왕동)

- DMF 등록번호 : 1302-2-ND

○ 메트포르민염산염

* 주성분 제조원 : Uquifa Mexico S.A.DE C. V.

- 주소 : Calle 37 Este No. 126, Ciudad Industrial del Valle de Cuernavaca (CIVAC)
iutepec. Morelos CP, 62578 Mexico

- DMF 등록번호 : 20050831-37-C-41-09

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 재심사(잔여6년)

1. 약사법 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상의약품이며
- 재심사기간 : 2016.01.08.~2021.05.07.
- 재심사신청기간: 2021.05.08.~2022.08.07.
* 주성분 중 아나글립틴은 2015.5.8. 허가된 신약성분임
(가드렛정100mg(아나글립틴), 제이더블유중외제약(주) (2015.5.8))
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2014-61호(2014.2.12.)을 준수할 것
3. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 사전검토(기준및시험방법) 이력

- 접수번호 : 20150065387, 20150065455, 20150065482

- 검토결과 : 시정적합(의약품심사조정과-5468, 5469, 5470(2015.08.13.)호)

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

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

제출자료	자료번호																																				
	2								3				4						5			6		7	8	비고											
	가				나				가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다				가	나									
구분	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가	나	7	8	비고		
제출범위	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	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
 - 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
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 아나글립틴과 메트포르민염산염 복합제를 개발함
 - 개발제형(아나글립틴/메트포르민 100/1000, 100/850, 100/500)으로 3품목 허가 신청함
- 랫드에서 3개월 반복투여 독성시험 결과 아나글립틴과 메트포르민 병용투여시 메트포르민 단독투여와 유사한 변화 양상이 관찰되어, 대부분의 변화는 Metformin에 의한 것으로 사료됨
- 아나글립틴과 메트포르민염산염 복합제인 가드메트정 신청 효능효과는 타당함
 - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
 - 아나글립틴과 메트포르민 병용요법의 대체
- 메트포르민 단독요법 실패 후 아나글립틴 추가 병용에 대한 3상 핵심 임상시험 [CWP-DIANA-302]은 각 단일제의 병용요법으로 실시한 임상시험으로 메트포르민에 추가 병용요법의 타당성을 입증함
- 가드메트정 100/1000mg은 개개의 단일 주성분 병용투여시와 복합제 투여시의 BE를 입증하였고, 중간 함량인 100/850mg 및 100/500mg에 대하여 비교용출시험결과를 제출하여 타당함

개발 제형	제출자료
100/1000mg	<ul style="list-style-type: none"> • 생물약제시험 [JW-DIANA-102] <ul style="list-style-type: none"> - FDC (100/1000) vs 병용 (100mg+ 1000mg IR) 동등성 비교
100/850mg	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품동등성시험기준 별표 2-2에 따라 대조약(100/1000mg)과 원료약품 및 분량 변경 수준(A), 제조방법 변경수준(B) → 비교용출시험자료 제출 (약동동등성과 검토 결과 : 적합)
100/500mg	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품동등성시험기준 별표 2-2에 따라 대조약(100/1000mg)과 원료약품 및 분량 변경 수준(A), 제조방법 변경수준(B) → 비교용출시험자료 제출 (약동동등성과 검토 결과 : 적합)

- (시정사항) 아나글립틴 및 메트포르민 단일제 허가사항을 근거로 시정함
- 아나글립틴은 중증 관절통에 대한 보고는 없으나, DPP-4 억제제 계열의 이상반응임으로 중증 관절통 내용을 사용상의 주의사항 일반적주의항에 반영함
 - FDA에서 FDA Adverse Event Reporting System(FAERS) database 및 문헌 조사를 근거로 DPP-4 저해제 복용시 중증 관절통 발생에 대한 안전성 정보를 발행함 (미국내 승인된 제품_시타글립틴, 삭사글립틴, 알로글립틴)

[약어 및 정의]

- SK-0403 : 아나글립틴

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 가드메트정100/500mg, 가드메트정100/850mg, 가드메트정100/1000mg
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)
 - 당뇨병용제 (396)
 - 제2형 당뇨병치료제 : 경구용 항당뇨약물
- 약리작용 기전
 - 아나글립틴 : DPP-4는 중요한 인슐린분비 촉진 호르몬인 glucagon-like peptide글루카곤 양 펩타이드-1(GLP-1)을 활성 상태에서 비활성 형태로 활발하게 변환시키며 이 때문에 in vivo에서 GLP-1의 반감기가 짧아진다. DPP-4 억제제는 췌장 인슐린 분비를 촉발시키고 췌장 글루카곤 분비를 억제하는 인크레틴 호르몬들의 신속한 분해를 억제함으로써 몸의 상승된 혈중 포도당 조절능력을 향상시킨다.
 - ↳ 내인성 순수 GLP-1 및 GLP-2의 수치를 증가, 글루카곤 농도 감소, 포도당에 대한 인슐린 방출의 반응성 증가시킴
 - 메트포르민염산염 : 주로 간에서 AMP-activated protein kinase (AMPK)효소를 활성화시켜 인슐린감수성을 증가시키고 간접적으로 당신생에 작용하는 효소의 발현을 억제하여 당신생반응을 억제함으로써 혈당강하효과를 유도
- 가드메트정은 biguanide 계열의 당뇨병 치료제인 메트포르민과 DPP IV (Dipeptidyl Peptidase IV) 저해제 계열인 아나글립틴 복합제 개발

1.2. 기원 및 개발경위

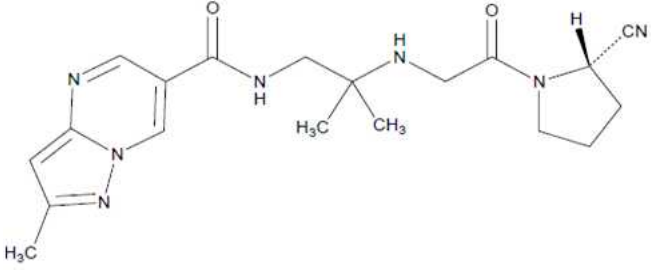
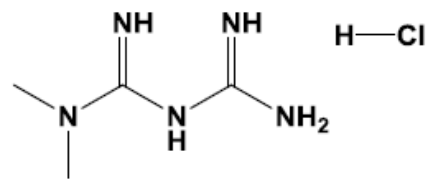
- biguanide 계열의 당뇨병 치료제인 메트포르민과 DPP IV (Dipeptidyl Peptidase IV) 저해제 계열인 아나글립틴 복합제 개발
 - 복합 용량을 다양화하여 아나글립틴/메트포르민 100/500mg, 100/850mg, 100/1000mg 개발
- ‘아나글립틴’은 국내 단일제 허가 받음(2015.05.08)
- 복합제 사용을 통해 기존 제제에 비하여 복용의 편의성과 메트포르민 용량 선택의 다양성을 제공하여 환자의 순응도를 높임
- 동일 기전 유사제제
 - 자누메트정, 한국엠에스디(유), 시타글립틴염산염+ 메트포르민염산염 (2007.12.04)
 - 가브스메트정, 한국노바티스(주), 빌다글립틴+ 메트포르민염산염 (2008.03.31)
 - 콤비글라이즈서방정, (유)한국비엠에스제약, 삭사글립틴+ 메트포르민염산염 (2012.04.12)
 - 트라젠타듀오정, 한국베링거인겔하임, 리나글립틴+ 메트포르민염산염 (2012.11.15)
 - 제미메트서방정, (주)엘지생명과학, 제미글립틴타르타르산염+ 메트포르민염산염 (2013.07.25)
 - 네시나메트정, 한국다케다제약(주), 알로글립틴벤조산염+ 메트포르민염산염 (2015.02.27)
 - 테넬리아엠서방정, (주)한독, 테넬리글립틴브롬화수소산염수화물+ 메트포르민염산염 (2015.03.31)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분

아나글립틴	메트포르민염산염
	
C ₁₉ H ₂₅ N ₇ O ₂ : 383.45	C ₄ H ₁₁ N ₅ HCl : 165.63

2.1.2. 원료의약품 시험항목

- 아나글립틴(별규)

■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH ■ 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타 : 염화물, 황산염) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

- 메트포르민염산염(KP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시정치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>
<p> 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험결과 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	1차(블리스터:PVC+ 알루미늄호일) 2차(파우치:알루미늄)	9개월 기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH	1차(블리스터:PVC+ 알루미늄호일) 2차(파우치:알루미늄)	6개월 유의한 변화 없음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 가속 6개월 및 장기 9개월자료와 장기시험에 대한 통계분석자료 제출하여 신청 사용기간 18개월 인정 가능

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	독성 동태	결과 (단위 mg/kg)
단회 투여	B12452	SD 랫드	경구	단회	SK-0403/Met 0, 100/500, 200/1000, 400/2000 Met 2000	○	-	- 개략의 치사량 SK-0403/Met 400/2000 mg/kg 었음(사망례 발생) - 메트포르민 단독투여군 2000 mg/kg에서 사망례 발생

					SK-0403 400			
반복 투여	B12454	SD 랫드	경구	13주	SK-0403/Met 0, 50/250, 100/500, 200/1000	○	○	- NOAEL은 수컷 100/500 mg/kg, 암컷 200/1000 mg/kg 상회
					Met 1000 SK-0403 200			

※ 참고 : 아나글립틴 단일제 독성시험 결과 [가드렛정 검토서 중]

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과 (단위 mg/kg)
단회 투여	B-546	Rat/SD	경구	단회	0, 2000	○	- 모든 군에서 사망 없음 - 추정 치사량 : >2000 mg/kg
반복 투여	0400077	Rat/SD	경구	14일	0, 500, 1000, 2000	X	NOAEL 500 mg/kg/day
	B-5531	Rat/SD	경구	4주 (4주 회복)	0, <u>200</u> , 600, 2000	○	- 2000mg/kg/day에서 간장에 대한 영향으로 혈청 지질의 증가, 간장 중량의 증가, 중심소엽 간세포 의 비대 및 미토콘드리아 수 증가가 나타났고 신 장에 대한 영향으로 섭수량, 뇨량 및 뇨 중 전해 질 배설량의 증가, 뇨 삼투압의 저하, 뇨단백 양 성 증례수의 증가, 혈청 요소 질소의 증가, 혈청 전해질 이상 및 신장 중량의 증가, 갑상선에 대한 영향으로 갑상선 중량의 증가 및 여포상피의 비 대가 나타났다. - 혈청 지질, 간장 중량, 섭수량 및 뇨단백 양성 증 례수의 증가 및 갑상선 여포상피의 변화는 600 mg/kg/day에서도 나타남 - NOAEL 200 mg/kg/day *독성동태
	B-5781	Rat/SD	경구	13주 (5주 회복)	0, <u>100</u> , 400, 2000	○	- 400 mg/kg/day : 빈혈소견, 비장에서 골수 외 조혈 항진, 뇨검사치 변동 및 혈청 칼슘증가 - NOAEL 100 mg/kg/day *독성동태
	B-6200	Rat/SD	경구	26주 (5주 회복)	0, 100, <u>300</u> , 1000	○	- 1000 mg/kg/day에서 혈액·조혈기계에 대한 영 향으로서 빈혈소견, 백혈구 수(호중구 수·단핵구 수), 혈소판 수 및 피브리노겐 량의 증가, 골수에 서의 간상핵 호중구 비율 증가가 나타났고 간장 에 대한 영향으로서 간장 중량의 증가, 신장 이상 나타남 - NOAEL 300 mg/kg/day *독성동태

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 랫드에서 경구 투여시 개략의 치사량 SK-0403/Met 400/2000 mg/kg 였다. 메트포르민 단독투여군 2000 mg/kg에서도 사망례가 발생하였다.(시험 B12452)

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 투여량은 SK-0403/Met 0, 50/250, 100/500, 200/1000 mg/kg/day, Met 1000 mg/kg/day, SK-0403 200 mg/kg/day로 했다.
- 수컷 SK-0403/Met 200/1000 mg/kg/day 투여군과 Met 1000 mg/kg/day 투여군에서 유의성 있는 체중감소가 관찰됨
- 암수 SK-0403/Met 100/500, 200/1000 mg/kg/day 투여군 및 Met 1,000 mg/kg/day 투여군에서 간의 상대 및 절대 중량과 심장 및 부신의 상대중량의 증가가 나타났으나, 형태학적 변화는 동반되지 않았음
- 조직병리학적 검사 결과 암수 SK-0403/Met 100/500 및 200/1,000 mg/kg/day 투여군과 Met 1000 mg/kg/day 투여군의 약하선, 설하선, 이하선에서 도관상피의 비대 소견이 관찰되었으나, 회복기간 후에는 거의 관찰되지 않았음. 메트포르민염산염에 의한 영향으로 판단되나 도관 상피의 비대 이외에 선방세포의 괴사나 염증 등 변화가 동반되지 않아 독성학적 의미는 없는 것으로 판단됨
- 랫드를 이용한 13 주 경구 반복투여 독성시험을 실시한 결과, 무독성량(NOAEL)은 수컷은 SK-0403/Met 100/500 mg/kg/day, 암컷은 SK-0403/Met 200/1000 mg/kg/day 를 상회하는 것으로 판단된다.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3) : 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5) : 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4) : 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7) : 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드를 이용한 13주 경구 반복투여 독성시험에서 무독성량(NOAEL)은 수컷은 SK-0403/Met 100/500 mg/kg/day, 암컷은 SK-0403/Met 200/1000 mg/kg/day를 상회하는 것으로 평가되었다.

	시험종	랫드 투여용량 (mg/kg/day)	인체환산용량 (mg/kg/day)	랫드 (수/암) AUC	안전역 ^{a)} AUC
아나글립틴 단일제 *단일제 허가시 자료 참고	랫드(13주)	<u>100 (NOAEL)</u>	16	89.5/104	약 10배
	랫드(26주)	<u>300 (NOAEL)</u>	48	301/380	32/40
아나글립틴/ /	랫드(13주)	<u>수 100/500(NOAEL)</u>	16/80		

메트포르민 복합제		아 200/1000(NOAEI)	32/160		
a) 최고 임상 용량 1회 200mg, 1일 2회 투여시 추정 노출량 (AUC _{0-24hr} 9.46µg · hr/mL)에 대한 비율					

※ 참고

- 랫드에서 테네리글립틴의 추정 치사량은 >2000mg/kg, Metformin의 LD₅₀는 1000 mg/kg 정도로 알려져 있음
- 랫드에서 13주 반복투여시 메트포르민 NOAEL은 Metformin은 200 mg/kg
- 3개월 반복투여 독성시험 결과, 아나글립틴과 메트포르민 병용투여시 메트포르민 단독투여와 유사한 변화 양상이 관찰되어, 대부분의 변화는 Metformin에 의한 것으로 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 아나글립틴 단일제 당뇨병 치료제 허가사항 있음
- 메트포르민 단일제 당뇨병 치료제 허가사항 있음

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3) : 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2) : 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험
 - 제28조제4항, [별표1] 주2. 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제
 - 개개의 주성분이 당뇨병 치료에 대한 효능효과가 있으므로, 신규 복합제의 효력시험자료 면제 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 1상 1건, 3상 1건
 - 1상 시험으로 복합제 BE시험
- 메트포르민 단독요법 실패 후 아나글립틴 추가 병용에 대한 3상 핵심 임상시험은 [CWP-DIANA-302]임 (가드렛정 단일제 허가신청 시 제출된 자료임)
 - 기허가시 제출자료는 참고로 요약표만 기재함

6.2. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과
----	--------------------	-----	------	------	----------	----------	----

§ pharmacology

1상

[JW-DIANA-102]
건강한 남성 지원자를 대상으로 anagliptin, metformin의 병용투여와 복합제 투여 시 약동학적 특성과 안전성을 비교평가 하기 위한 공개, 무작위 배정, 단회 투여, 2x2 교차 임상시험

건강한 성인 남성

시험대상자수: 36명

<투여용량 및 투여기간>

- o 시험약 I : anagliptin(가드렛정 100mg) + metformin(글루코파지정 1000mg) 병용투여
- o 시험약 II : anagliptin 100mg/ metformin 1000mg 복합제

순서군 (sequence)	제1입원기 (period 1)	휴약기	제2기 (period 2)
A	시험약 I	1주	시험약 II
B	시험약 II		시험약 I

<평가항목>

- 1차 평가변수: AUC_{last} , C_{max}
- 2차 평가변수: T_{max} , $t_{1/2}$ CL/F, AUC_{inf} .

<시험결과>

- 1. metformin, anagliptin의 약동학적 분석결과
- metformin의 약동학적 분석결과

Table 2.2 Pharmacokinetic parameters of metformin (n=36)

PK Parameters		Reference ²		Test ³	
		Mean ± SD	CV(%)	Mean ± SD	CV(%)
C_{max}	ng/mL	2059.61 ± 556.21	27.00	1941.28 ± 588.20	30.30
AUC_{last}	ng*hr/mL	13397.30 ± 3716.13	21.20	12563.94 ± 3722.48	29.60
AUC_{inf}	ng*hr/mL	13597.99 ± 3743.75	27.50	12750.77 ± 3733.31	29.30
T_{max} ¹	hr	3 (1-4)	-	3 (1-6)	-
$T_{1/2}$	hr	3.82 ± 0.29	7.50	3.79 ± 0.54	14.30

¹ T_{max} ≡ median (range)
² Reference : Anagliptin 100mg+metformin 1000mg
³ Test : Anagliptin 100mg/metformin 1000mg combination

- anagliptin의 약동학적 분석결과

Table 2.1 Pharmacokinetic parameters of anagliptin (n=36)

PK Parameters		Reference ²		Test ³	
		Mean ± SD	CV(%)	Mean ± SD	CV(%)
C_{max}	ng/mL	514.64 ± 167.66	32.60	571.96 ± 230.01	40.20
AUC_{last}	ng*hr/mL	1985.72 ± 421.64	21.20	2049.06 ± 478.92	23.40
AUC_{inf}	ng*hr/mL	2071.95 ± 385.31	18.60	2107.97 ± 481.71	22.90
T_{max} ¹	hr	3 (0.5 - 6)	-	3 (0.5-4))	-
$T_{1/2}$	hr	2.03 ± 0.29	14.50	2.00 ± 0.58	29.10

¹ T_{max} ≡ median (range)
² Reference : Anagliptin 100mg+metformin 1000mg
³ Test : Anagliptin 100mg/metformin 1000mg combination

- 대조약에 대한 시험약의 약동학적 특성 평가

			<p>Table 11.3 Point estimate and 90% confidence interval of geometric mean ratio of primary pharmacokinetic parameters</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Drug</th> <th>Parameters</th> <th>Point estimates</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Anagliptin</td> <td>C_{max}</td> <td>1.0572</td> <td>(0.9063, 1.2333)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{last}</td> <td>0.9837</td> <td>(0.8498, 1.1387)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Metformin</td> <td>C_{max}</td> <td>0.9257</td> <td>(0.8356, 1.0255)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{last}</td> <td>0.9139</td> <td>(0.8264, 1.0106)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Anagliptin 의 대조약에 대한 시험약의 기하 평균비의 점추정치 및 90% 신뢰구간은 C_{max} 에서 1.0572 (0.9063-1.2333), AUC_{last} 에서 0.9837(0.8498-.1.1387) 이었음. Metformin 의 대조약에 대한 시험약의 기하 평균비의 점추정치 및 90% 신뢰구간은 C_{max} 에서 0.9257 (0.8356-1.0255), AUC_{last} 에서는 0.9139 (0.8264-.1.0106)이었음. 	Drug	Parameters	Point estimates	90% CI	Anagliptin	C_{max}	1.0572	(0.9063, 1.2333)	AUC_{last}	0.9837	(0.8498, 1.1387)	Metformin	C_{max}	0.9257	(0.8356, 1.0255)	AUC_{last}	0.9139	(0.8264, 1.0106)
Drug	Parameters	Point estimates	90% CI																		
Anagliptin	C_{max}	1.0572	(0.9063, 1.2333)																		
	AUC_{last}	0.9837	(0.8498, 1.1387)																		
Metformin	C_{max}	0.9257	(0.8356, 1.0255)																		
	AUC_{last}	0.9139	(0.8264, 1.0106)																		

6.3. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

<참고 : 가드렛정 단일제 기허가시 제출된 자료>

단계	임상시험제목 (번호/지널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과																																
§ pharmacology																																							
1상	[DP1005] 메트포르민 과의 약물 상호 작용 시험 *가드렛정 단일제 기 허가시 제 출된 자료	공개 교차 비교	제2형 당뇨병 환 자 18명	<p><투여용량> 3기[아나글립틴 100mg BID(A), 메트포르민 500mg(M) BID, A+M]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>투여군</th> <th>제1기 (3일간 투여*)</th> <th>휴약기간</th> <th>제2기 (3일간 투여*)</th> <th>휴약기간</th> <th>제3기 (3일간 투여*)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A군</td> <td>Ana</td> <td rowspan="6">8일간</td> <td>Met</td> <td rowspan="6">8일간</td> <td>Ana+Met</td> </tr> <tr> <td>B군</td> <td>Met</td> <td>Ana+Met</td> <td>Ana</td> </tr> <tr> <td>C군</td> <td>Ana+Met</td> <td>Ana</td> <td>Met</td> </tr> <tr> <td>D군</td> <td>Ana</td> <td>Ana+Met</td> <td>Met</td> </tr> <tr> <td>E군</td> <td>Met</td> <td>Ana</td> <td>Ana+Met</td> </tr> <tr> <td>F군</td> <td>Ana+Met</td> <td>Met</td> <td>Ana</td> </tr> </tbody> </table> <p><시험결과> 메트포르민과 아나글립틴 약물동태 상호작용 없음</p>				투여군	제1기 (3일간 투여*)	휴약기간	제2기 (3일간 투여*)	휴약기간	제3기 (3일간 투여*)	A군	Ana	8일간	Met	8일간	Ana+Met	B군	Met	Ana+Met	Ana	C군	Ana+Met	Ana	Met	D군	Ana	Ana+Met	Met	E군	Met	Ana	Ana+Met	F군	Ana+Met	Met	Ana
투여군	제1기 (3일간 투여*)	휴약기간	제2기 (3일간 투여*)	휴약기간	제3기 (3일간 투여*)																																		
A군	Ana	8일간	Met	8일간	Ana+Met																																		
B군	Met		Ana+Met		Ana																																		
C군	Ana+Met		Ana		Met																																		
D군	Ana		Ana+Met		Met																																		
E군	Met		Ana		Ana+Met																																		
F군	Ana+Met		Met		Ana																																		

6.3.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 : 해당사항 없음

6.3.2. 내인성 인자에 대한 PK : 해당사항 없음

6.3.3. 외인성 인자에 대한 PK

1) 메트포르민과의 약물상호작용시험(일본) (DP1005)

- 일본인 제 2 형 당뇨병 환자를 대상으로 아나글립틴 100 mg 1 일 2 회와 메트포르민염산염 500 mg 1 일 2 회를, 각각 단독 또는 병용하여 3 일간 반복 경구투여 하였을 때, 두 약제의 약물상호

작용을 평가하였다.

- 아나글립틴과 메트포르민과의 병용투여에서는 아나글립틴 미변화체와 SKL-12320 및 메트포르민의 약물동태에서 임상적으로 유의한 영향이 확인되지 않았다.

표2.7.2-31. 각 단독 및 병용투여 시에서의 약물동태 파라미터

		기하평균치		비*	90% 신뢰구간
		병용투여 시	단독투여 시		
미변화체	C _{max}	781	729	1.072	0.951~1.208
	AUC _{0-24h}	2190	2060	1.062	1.018~1.108
SKL-12320	C _{max}	101	96.2	1.049	1.002~1.098
	AUC _{0-24h}	1190	1130	1.051	1.013~1.090
메트포르민	C _{max}	1020	1040	0.987	0.913~1.068
	AUC _{0-24h}	7850	7110	1.105	1.054~1.157

n=18

단위 C_{max} : ng/mL, AUC : ng·h/mL

* : 병용투여 시/단독투여 시

DP1005(자료 5.3.3.4-3) 표11-2에서 인용

※ 가드렛정 단일제 허가시 제출되었음

6.3.4. 집단 약동학시험 : 해당사항 없음

6.3.5. 약력학시험(PD) : 해당사항 없음

6.4. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.4.1. 유효성·안전성시험 개요

<참고 : 가드렛정 단일제 허가시 제출된 자료>

- 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ Efficacy 3상 : Add-on combination therapy							
3상	[CWP-DIA NA-302] Metformin 단독요법으로 혈당조절이 불충분한 제 2형 당뇨병 환자를 대상 으로 CWP-0403 병용 투여시 의 유효성 및	활성약 대 조, 이중 맹검, 이 중 위 약, 무작위 배 정, 다기 관	메트포르민 으로 혈당이 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 HbA1c 수치가 7.0 % 이상 10.0%	아나글립 틴 100mg BID 92명. 시타글립 틴 100mg QD 88명 * 연장 45(Ana/A na)	24주 +연 장 28주	<평가항목> ▪ 일차평가변수 : 기저치 대비 24 주 투여 후의 HbA1c 변화량 (즉, 24 주 투여 후의 HbA1c 값 - 기저에서의 HbA1c 값) ▪ 이차평가변수 - 6.5% 미만으로 개선된 피험자 비율 - 7% 미만으로 개선된 피험자 비율 - 공복혈당 변화	<시험결과> 1. 1차 평가변수 : 1차 유효성 평가변수인 24주

<p>안 전 성 을 Sitagliptin 과 비교 평가 하기 위한 활 성약 대조, 이중맹검, 이 중위약, 무작 위배정, 다기 관, 치료적 확증 임상시 험(제 3 상 임상시험) 52주(24주, 연장시험 기 간: 28주) *가드렛정 단 일제 허가시 제출 자료임</p>		이하	49(Sita/A na)	<p>후 HbA1c의 변화량에 대한 활성대조약과 시험군의 차이에 대해 검정한 결과 신뢰구간의 상한치가 비열등성 마진 0.4보다 작으므로 시험군이 대조군에 비하여 비열등함을 입증하였음</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	----	------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) : 해당사항 없음

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론 : 해당사항 없음

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론 : 해당사항 없음

6.5. 가교자료 : 해당사항 없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 메트포르민에 실패한 경우 아나글립틴 병용투여 3상 임상시험과 1상 임상시험 검토함

	임상시험	검토의견
1상	<p>[JW-DIANA-102] 건강한 남성 지원자를 대상으로 anagliptin, metformin의 병용투여와 복합제 투여 시 약동학적 특성과 안전성을 비교평가 하기 위한 공개, 무작위 배정, 단회 투여, 2x2 교차 임상시험</p>	<p>신청 복합제(100/1000mg) 투여와 각 단일제 병용투여시 약동학적 동등함을 입증</p>
3상	<p>[CWP-DIANA-302] Metformin 단독요법으로 혈당조절이 불충분한 제 2 형 당뇨병 환자를 대상으로 CWP-0403 병용 투여시의 유효성 및 안전성을 Sitagliptin 과 비교 평가하기 위한 활성약 대조, 이중맹검, 이중</p>	<p>아나글립틴을 병용투여한 결과, 대조군에 대한 아나글립틴의 비열등성을 입증하였고 안전성과 내약성이 우수함을 확인하였음</p>

위약, 무작위배정, 다기관, 치료적 확증 임상시험 ※가드렛정 단일제 허가시 제출 자료임	
---------------------------------------------------------	--

- 아나글립틴과 메트포르민 복합제 용법용량을 위하여 3상 임상시험(CWP-DIANA-302I)에서 아나글립틴과 병용투여된 메트포르민 용량에 관한 자료를 검토한 결과 복합제로 적용 가능함
- 가드메트정 100/1000mg은 개개의 단일 주성분 병용투여시와 복합제 투여시의 BE를 입증하였고, 중간 함량인 100/850mg 및 100/500mg에 대하여 비교용출시험결과를 제출하여 타당함
 - 병용요법과 복합제간의 제제학적 동등성 확보시 복합제의 효능·효과 및 용법·용량 인정 가능함

개발 제형	제출자료
100/1000mg	<ul style="list-style-type: none"> • 생물약제시험 [JW-DIANA-102] - FDC (100/1000) vs 병용 (100mg+ 1000mg IR) 동등성 비교
100/850mg	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품동등성시험기준 별표 2-2에 따라 대조약(100/1000mg)과 원료약품 및 분량 변경 수준(A), 제조방법 변경수준(B) → 비교용출시험자료 제출 (약동동등성과 검토 결과 : 적합)
100/500mg	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품동등성시험기준 별표 2-2에 따라 대조약(100/1000mg)과 원료약품 및 분량 변경 수준(A), 제조방법 변경수준(B) → 비교용출시험자료 제출 (약동동등성과 검토 결과 : 적합)

- (시정사항) 아나글립틴 및 메트포르민 단일제 허가사항을 근거로 시정함
- 아나글립틴은 중증 관절통에 대한 보고는 없으나, DPP-4 억제제 계열의 이상반응임으로 중증 관절통 내 용을 상용상의 주의사항 일반적주의항에 반영함
 - FDA에서 FDA Adverse Event Reporting System(FAERS) database 및 문헌 조사를 근거로 DPP-4 저해제 복용시 중증 관절통 발생에 대한 안전성 정보를 발행함 (미국내 승인된 제품_시타글립틴, 삭사글립틴, 알로글립틴)
 - 아나글립틴 임상시험시 보고된 ‘관절통’ 이상반응

<CWP-DIANA-301 : 아나글립틴 단독요법>

System Organ Class / Preferred term	Placebo	CWP-0403 100mg BID	CWP-0403 200mg BID	Total
	(N=40)	(N=37)	(N=31)	(N=108)
HYPERGLYCAEMIA	2 (5.00)	-	-	2 (1.85)
HYPERLIPAEMIA	1 (2.50)	-	-	1 (0.93)
HYPERNATRAEMIA	1 (2.50)	-	-	1 (0.93)
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	1 (2.50)	-	1 (3.23)	2 (1.85)
HYPERURICAEMIA	-	-	1 (3.23)	1 (0.93)
WEIGHT INCREASE	-	1 (2.70)	-	1 (0.93)
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	3 (7.50)	6 (16.22)	2 (6.45)	11 (10.19)
ARTHRALGIA	1 (2.50)	1 (2.70)	2 (6.45)	4 (3.70)
FRACTURE	-	2 (5.41)	-	2 (1.85)
MUSCULOSKELETAL DISORDER	1 (2.50)	-	-	1 (0.93)
OSTEOPOROSIS	-	1 (2.70)	-	1 (0.93)
SKELETAL PAIN	-	2 (5.41)	-	2 (1.85)
TENDON RUPTURE	1 (2.50)	-	-	1 (0.93)

<CWP-DIANA-301 : 메트포르민에 아나글립틴 추가 병용요법>

System Organ Class / Preferred term	Adverse Events: N (%)			Adverse Drug Reactions: N (%)		
	Sitagliptin	CWP-0403	Total	Sitagliptin	CWP-0403	Total
	(N = 88)	(N = 92)	(N = 180)	(N = 88)	(N = 92)	(N = 180)
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS²⁾	15 (17.05)	10 (10.87)	25 (13.89)	-	-	-
ARTHRALGIA	1 (1.14)	-	1 (0.56)	-	-	-
ARTHRITIS	-	2 (2.17)	2 (1.11)	-	-	-
BACK PAIN ³⁾	4 (4.55)	2 (2.17)	6 (3.33)	-	-	-
BURSITIS	1 (1.14)	-	1 (0.56)	-	-	-
FRACTURE	-	1 (1.09)	1 (0.56)	-	-	-
LIGAMENT DISORDER	2 (2.27)	-	2 (1.11)	-	-	-
MUSCULOSKELETAL DISORDER	1 (1.14)	-	1 (0.56)	-	-	-
MUSCULOSKELETAL PAIN	-	1 (1.09)	1 (0.56)	-	-	-
MYALGIA	1 (1.14)	2 (2.17)	3 (1.67)	-	-	-