

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2014 년 9 월 2 일

종류1): 품목허가신청

담당자	연구관	과 장
김송이	오우용	박인숙

① 회 사 명	한국다케다제약주식회사	② 문서번호	20130181621 (2013.11.07) 20130181485 (2013.11.07)		
③ 제 품 명	네시나메트정12.5/500밀리그램 네시나메트정12.5/1000밀리그램	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 396 (당 뇨병용제)		
⑤ 원료약품분량 (주성분)	네시나메트정12.5/500밀리그램 1정(730mg) 중				
	전체단위	이 약 1정(730mg) 중			
	세부구성	배합 목적	원료명	활성물질용량	분 량 단 위
		주성분	알로글립틴벤조산염	알로글립틴으로서 12.5 밀리그램	17 밀리그램
		주성분	메트포르민염산염		500 밀리그램
	네시나메트정12.5/1000밀리그램 1정(1350mg) 중				
	전체단위	이 약 1정(1350mg) 중			
	세부구성	배합 목적	원료명	활성물질용량	분 량 단 위
		주성분	알로글립틴벤조산염	알로글립틴으로서 12.5 밀 리그램	17 밀리그램
		주성분	메트포르민염산염		1000 밀리그램
	○ 네시나메트정12.5/500밀리그램 연한 노란색의 양면이 불록한 장방형의 필름코팅정				
	○ 네시나메트정12.5/1000밀리그램 연한 노란색의 양면이 불록한 장방형의 필름코팅정				
⑥ 성 상					
⑦ 신청효능·효과	이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식이요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.				
	1. 식이 및 운동요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 (초기요법) 2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 3. 메트포르민과 치아졸리딘디온 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우				

	4. 알로글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체
⑧ 신청용법·용량	이 약의 용량은 1일 최대 알로글립틴 25mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위 내에서 유효성과 내약성에 따라 조절되어야 한다. 이 약의 초기 용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 결정하며, 1일 2회 식사와 함께 복용한다. 1. 식이 및 운동요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 (초기요법) 이 약의 초기 용량으로 이 약 12.5/500mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 12.5/1000mg으로 1일 2회, 1회 1정으로 증량할 수 있다. 2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 초기용량으로 1일 알로글립틴 25mg과 메트포르민 기존투여 용량을 투여한다. 이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정하며, 이 약 12.5/500mg 또는 12.5/1000mg 1정을 1일 2회 복용한다. 3. 메트포르민과 치아졸리딘디온 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 초기용량은 알로글립틴 12.5mg 1일 2회 (1일 총량 25mg)이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다. 4. 알로글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체 알로글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전화하는 경우, 기존 알로글립틴과 메트포르민 투여량으로 시작할 수 있다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	환자들에게 단일 정제 투약의 편리함과 더불어 병용요법의 이점들을 제공하기 위해 알로글립틴/메트포르민 고정 용량 복합제(fixed-dose combination, FDC) 제품(SYR-322MET) 개발
⑪ 약리작용기전	
⑫ 국내외 사용현황	▷ 국내 - 네시나정 6.25, 12.5, 25mg ▷ 외국 - 미국 : KAZANO 12.5/500mg, 12.5/1000mg
⑬ 관련조항	의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호 II.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 (복합제)
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항>	

1. 심사자

- 기준 및 시험방법 심사(보완 후 시정적합)

붙임 1. 시정사항

2. 보완사항 및 이행결과
2. 안전성·유효성 검토 요약 (보완 후)

<붙임 1> 시정사항 - 네시나메트정 12.5/500밀리그램, 네시나메트정 12.5/1000밀리그램, 한국다케다제약주식회사

의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 제2013-238호, 2013.11.25.)에 따라 검토한 결과 아래와 같이 시정하였습니다.

☐ 효능·효과

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식^사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우
2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
3. 메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 피오글리타존과 이 약(알로글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.
4. 알로글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체

☐ 용법·용량

이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 권장용량인 알로글립틴 25mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위 내에서 유효성과 내약성에 따라 조절되어야 한다.

이 약의 초기 용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 결정^{한다}.

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

이 약은 통제로 삼켜야 한다.

1. 현재 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 경우:

이 약의 초기 용량으로 이 약 12.5/500mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 12.5/1000mg으로 1일 2회, 1회 1정으로 증량할 수 있다.

2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:

이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 알로글립틴 12.5mg 1일 2회 (1일 총량 25mg)와 메트포르민 기존투여 용량을 투여하며, 이 약 12.5/500mg 또는 12.5/1000mg 1정을 1일 2회 복용한다.

3. 메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:

이 약의 초기용량은 알로글립틴 12.5mg 1일 2회 (1일 총량 25mg)이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다.

4. 알로글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체:

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

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

메트포르민염산염

심한 유산산증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분인 알로글립틴 및/또는 메트포르민염산염, 비구아니드계 약물 또는 이 약의 구성성분에 아나필락시스, 맥관부종 또는 중증의 피부 이상반응과 같은 중대한 과민반응이 있거나 그 병력이 있는 환자
- 2) 심혈관계 허탈(쇼크), 급성 심근 경색, 패혈증과 같은 질병으로 나타날 수 있는 신장질환 이나 신기능부전 (예, 혈청 크레아티닌치가 남성의 경우 1.5mg/dl 이상, 여성의 경우 1.4mg/dl 이상 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, 메트포르민염산염을 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) 중증감염증, 수술전후, 중증도의 외상이 있는 환자 (인슐린 주사에 의해 혈당관리가 필요하므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
- 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 부신기능부전 환자
- 9) 간 기능장애(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, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

(유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.)

- 1) 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
- 2) 격렬한 근육운동
- 3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

4. 이상반응

1) 임상시험

임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 사용환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없다.

(1) 알로글립틴/메트포르민염산염

약 2700명의 제2형 당뇨병 환자들이 4개의 무작위, 이중맹검 대조 임상시험에서 이 약을 투여받았다. 1년 이상 치료받은 1400명 이상의 환자에서 이 약에 대한 노출은 평균 58주이었다. 4개의 대조 임상시험 분석에서, 이 약 투여군과 위약 투여군에서 이상반응의 전체 발생율은 각각 74%, 76% 이었다. 이상반응으로 인한 전체 치료 중단은 이 약 투여군에서 6.2%인 반면, 위약 투여군, 메트포르민 투여군, 알로글립틴 투여군에서 각각 1.9%, 6.4%, 5.0% 이었다. 이 약 투여군 중 4% 이상에서 보고되고, 알로글립틴, 메트포르민 또는 위약 투여군보다 더 빈번히 보고된 이상반응은 아래 표 1에 정리하였다.

표 1. 이 약 투여군 중 4% 이상에서 보고되고, 알로글립틴, 메트포르민 또는 위약 투여군보다 더 빈번하게 보고된 이상반응

	환자수 (%)			
	이 약*	알로글립틴†	메트포르민†	위약
	N=2794	N=222	N=1592	N=106
상기도 감염	224 (8.0)	6 (2.7)	105 (6.6)	3 (2.8)
비인두염	191 (6.8)	7 (3.2)	93 (5.8)	2 (1.9)
설사	155 (5.5)	4 (1.8)	105 (6.6)	3 (2.8)
고혈압	154 (5.5)	5 (2.3)	96 (6.0)	6 (5.7)
두통	149 (5.3)	11 (5.0)	74 (4.6)	3 (2.8)
요통	119 (4.3)	1 (0.5)	72 (4.5)	1 (0.9)
요로 감염	116 (4.2)	4 (1.8)	59 (3.7)	2 (1.9)

* **이 약**: 알로글립틴 25 또는 12.5 mg을 다양한 용량의 메트포르민과 함께 투여하는 환자에 대한 통합 자료 포함

† 알로글립틴: 알로글립틴 25 또는 12.5 mg을 투여한 환자에 대한 통합 자료 포함

※ 메트포르민: 다양한 용량의 메트포르민을 투여한 환자에 대한 통합 자료 포함

저혈당

알로글립틴과 메트포르민 병용투여에 대한 26주간 이중 눈가림, 활성 대조 시험에서, 저혈당을 보고한 환자는 알로글립틴 12.5mg과 메트포르민염산염 500mg 1일 2회 병용투여군에서 1.9%, 알로글립틴 12.5mg과 메트포르민염산염1000mg 1일 2회 병용투여군에서 5.3%, 메트포르민염산염 500mg 1일 2회 단독투여 시 1.8%, 메트포르민염산염1000mg 1일 2회 단독투여 시 6.3%로 나타났다.

메트포르민 요법에 대한 추가 요법으로 1일 1회 알로글립틴 25mg을 투여한 26주간 위약 대조 시험에서, 저혈당을 보고한 환자는 알로글립틴과 메트포르민 병용 투여군에서 0.9%, 위약 투여군에서 2.9% 였다.

피오글리타존 30mg과 메트포르민 병용요법에 대한 추가 요법으로 1일 1회 알로글립틴을 추가 투여한 군과 피오글리타존을 30mg에서 45mg으로 용량 적정하고 메트포르민과 병용투여한 군과 비교한 활성 대조, 이중 눈가림, 52주간 시험에서, 저혈당을 보고한 환자는 알로글립틴 25mg+피오글리타존 30mg+메트포르민을 병용투여한 군에서 4.5%, 피오글리타존 45mg+메트포르민 병용투여군에서 1.5%로 나타났다.

알로글립틴 25mg과 메트포르민을 병용 투여한 104주간 이중 눈가림, 활성 대조 시험의 중간 분석에서, 저혈당을 보고한 환자수는 알로글립틴 25mg과 메트포르민 병용 투여군에서 1.4% 인 반면, 글리피짓과 메트포르민을 병용투여한 군에서는 23.8%로 나타났다.

(2) 알로글립틴

약 8500명의 제2형 당뇨병환자들이 14건의 무작위, 이중맹검 대조 임상시험에서 알로글립틴을 투여 받았다(위약 대조군 약 2900명, 활성 대조군 약 2200명). 1년 이상 치료받은 2400명 이상의 환자에서 알로글립틴의 노출은 평균 40주이었다.

14건의 대조임상시험 분석에서 알로글립틴 25mg 투여군과 위약 투여군 그리고 활성대조약 투여군에서 각각 66%, 62%, 70%의 이상반응 발생율을 나타내었다. 이상반응으로 인한 전체 치료 중단은 알로글립틴 25mg 투여군에서 4.7%, 위약투여군, 활성대조약 투여군에서 각각 4.5%, 6.2%이었다.

알로글립틴 25mg 투여군 중 4%이상에서 보고되고 위약투여군보다 더 빈번히 발생한 이상반응은 아래 표 2에 정리된 것과 같다.

표 2. 알로글립틴 25mg을 투여받은 환자 중 4% 이상에서 보고되고, 위약을 투여받은 환자보다 더 빈번히 발생한 이상반응

	환자수(%)		
	알로글립틴 25mg N=5902	위약 N=2926	활성대조약 N=2257
비인두염	257(4.4)	89(3.0)	113(5.0)
두통	247(4.2)	72(2.5)	121(5.4)
상기도감염	247(4.2)	61(2.1)	113(5.0)

췌장염

임상시험에서 **알로글립틴** 25mg을 투여 받은 환자 5902명 중 11명(0.2%)에서 췌장염이 보고되었으며, 다른 비교약을 투여 받은 환자는 5183명 중 5명(<0.1%)이었다.

과민반응

임상시험에서 과민반응에 대한 총 발생율은 **알로글립틴** 25mg을 투여 받은 환자에서 0.6%이었으며, 다른 비교약을 투여 받은 환자에서는 0.8%이었다. **알로글립틴** 25mg을 투여 받은 환자에서 한 건의 혈청병 사례가 보고되었다.

저혈당

저혈당은 혈당치 그리고/또는 저혈당의 임상적 증상과 징후에 의거하여 기록되었다.

단독요법 임상시험에서 알로글립틴을 투여 받은 군에서의 저혈당 발생율은 1.5%이었으며, 위약 투여군에서는 1.6%이었다. 글리부리드 또는 인슐린과의 병용투여는 위약과 비교하였을 때 저혈당의 발생을 증가시키지 않았다. 고령자를 대상으로 한 설폰닐우레아와 **알로글립틴**의 비교 단독요법 임상시험에서 **알로글립틴**의 저혈당 발생율은 5.4%, 글리피짓은 26%이었다.

(3) 메트포르민염산염

표 3. 메트포르민 단일 요법의 위약 대조 임상시험에서 가장 빈번한 이상반응 (≥5%)

이상반응	메트포르민 단일 요법 (n=141)	위약 (n=145)
	환자비율 %	
설사	53.2	11.7
구역/구토	25.5	8.3
고창	12.1	5.5
무력증	9.2	5.5
소화불량	7.1	4.1
복부 불쾌감	6.4	4.8
두통	5.7	4.8

2) 실험실적 검사 이상

(1) 알로글립틴/메트포르민염산염

혈액학, 혈청 화학 또는 뇨분석 결과와 관련하여, 투여군 간의 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다.

(2) 알로글립틴

알로글립틴을 투여 받은 환자에서 혈액학, 혈청 화학적 또는 뇨분석 결과 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다.

(3) 메트포르민염산염

메트포르민은 혈청 비타민 B12 농도를 감소시킬 수 있다. 이 약을 투여하는 환자에 대해 매년 혈액학적 파라미터를 평가할 것을 권장하며, 이상이 나타날 경우 적절히 검사하고 관리해야 한다.

3) 외국에서의 시판 후 조사

알로글립틴

다음의 이상반응들이 미국 외 지역에서 시판 후 사용 중 확인되었다. 이러한 이상반응들은 규정된 규모가 아닌 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 항상 그 빈도를 예측하거나 약물 노출과의 가능한 인과관계를 확립하는 것은 가능하지는 않다.

아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 심각한 피부 이상 반응을 포함하는 과민반응; 간효소 수치 상승; 전격간부전; 급성 췌장염

5. 일반적 주의

- 1) 유산산증: 유산산증은 드물지만, 이 약의 치료중 메트포르민이 축적에 의해 발생할 수 있는 심각한 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(5 mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이 가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5 µg/mL을 초과하는 것으로 나타난다.

메트포르민을 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 이 약을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 메트포르민은 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 이 약을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민이 젖

산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 급·만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 또한, 혈관 내 방사선 조영제 검사나 수술 전에는 이 약의 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 이 약의 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 메트포르민의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

메트포르민을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5 mmol/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 당뇨병환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 이 약은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

- 2) **췌장염:** 알로글립틴을 복용한 환자에서 급성 췌장염에 대한 시판 후 조사 보고가 있었다. 이 약을 복용 시작 후, 환자들은 췌장염의 징후와 증상에 대해 주의 깊게 관찰되어야 한다. 만약 췌장염이 의심된다면 이 약의 복용은 신속하게 중단되어야 하고 적절한 조치가 시작되어야 한다. 이 약 사용 중 췌장염의 병력이 있는 환자에서 증상의 악화 여부는 알려지지 않았다.
- 3) **과민반응:** 시판 후 알로글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 **심각한** 피부질환을 포함한다. 만약 심각한 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다. 다른 DPP-4 저해제를 복용하였을 때 혈관부종이 발생하였던 환자들은 이 약의 투여 시 혈관부종이 발생할 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 4) **간 기능에의 영향:** 몇몇 보고서가 가능한 원인을 확인하기 위해 필요한 정보가 불충분함에도 불구하고 알로글립틴을 투여한 환자에서 치명적, 비치명적 간부전이 발생하였다는 시판 후 조사 보고가 있었다. 무작위 대조 시험들에서 혈청 ALT가 정상치의 3배 이상으

로 상승하는 것이 관찰되었다: 알로글립틴 투여군에서 1.3%, 모든 대조군에서 1.5%.

2형 당뇨병 환자들은 간기능 검사를 비정상적으로 나타나게 하는 지방간을 가지고 있을 수 있으며, 또한 치료 또는 관리될 수 있는 다른 형태의 간질환을 가지고 있을 수 있다. 그러므로 이 약을 처음 투여하는 환자에서 간기능 검사를 하는 것이 권고된다. 간기능이 비정상적인 환자에서는 신중히 투여한다.

간상해를 나타내는 피로, 식욕부진, 우상복부 불편, 흑색뇨 또는 황달 등의 증상이 확인된 환자는 즉시 간기능 검사를 실시한다. 임상적 측면에서 만일 환자에서 임상적으로 유의한 간효소 수치 상승이나 비정상적인 간기능 상태가 지속되거나 악화되었다면 이 약의 투여를 중지하고 가능한 원인을 확인하기 위한 검사를 실시하여야 한다. 간기능 이상이 다른 이유로 설명되지 않는다면 이러한 환자에게 이 약을 재투여 하여서는 안된다.

- 5) 신기능에 대한 모니터링: 메트포르민은 대부분 신장으로 배설되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌 값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안 된다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소 용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 최대용량으로 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 이 약의 투여를 중지한다.

- 6) 방사선 검사 및 수술 : 정맥 내 요오드 조영제를 사용하는 방사선 검사 (예, 정맥 urogram, 정맥 cholangiography, 혈관조영술 및 전산 단층촬영술)는 신기능의 급성 변화를 나타낼 수 있고, 메트포르민을 투여하는 환자에서 유산 산증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 연구가 계획된 환자에서 이 약은 검사 시점 또는 검사 전 일시적으로 중단해야 하며, 검사 후 48시간 동안 중단하고, 신 기능을 재평가하여 정상으로 확인된 후에 다시 투여를 시작한다.

수술을 하는 경우 (단, 음식 및 음료의 제한과 관련이 없는 경미한 수술 제외), 이 약 투여를 일시 중단해야 하며, 환자의 경구 섭취가 재개될 때까지 그리고 신 기능이 정상으로 평가되면 다시 투여를 시작한다.

- 7) 저산소증 상태: 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 반응이 일어나면 이약의 투여를 즉시 중단하여야 한다.
- 8) 알코올 섭취: 알코올은 유산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시키고 유산산증의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
- 9) 비타민B₁₂ 수치: 메트포르민에 대해 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B₁₂ 수치가 정상이

하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B₁₂-내부인자 복합체로부터 B₁₂ 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민의 투여 중 지나 비타민 B₁₂를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B₁₂나 칼슘 섭취 또는 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B₁₂ 값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B₁₂ 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.

10) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여 시:

알로글립틴

인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 혈당저하제는 저혈당을 일으키는 것으로 알려져 있다. 따라서 알로글립틴과 병용 사용 시 저혈당의 위험을 최소화하기 위해 인슐린이나 다른 혈당저하제의 감량을 고려할 수 있다.

메트포르민

저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설폰닐우레아, 인슐린, 메글리티나이드계 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. 메트포르민의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕(자당)을 투여하며, α-글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여한다.

11) 대혈관질환 합병증에 대한 결과: 이 약 또는 다른 경구혈당강하제가 대혈관질환 합병증 위험을 감소시키는 것을 입증하는 임상시험은 없다.

6. 상호작용

1) 알로글립틴/메트포르민염산염

알로글립틴 100mg 1일 1회와 메트포르민 1000mg 1일 2회 6일동안 병용투여한 결과 알로글립틴이나 메트포르민에 대해 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았다.

이 약물에 대한 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 알로글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.

2) 알로글립틴

(1) 알로글립틴은 주로 신장으로 배설되며, CYP-450에 의한 대사는 미미하다. CYP 기질, 억제제 또는 신장으로 배설되는 다른 약물과의 상호작용은 관찰되지 않았다.

(2) 약물상호작용의 생체의(In Vitro) 평가

In vitro시험에서 알로글립틴은 임상과 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9,

CYP2C19와 CYP3A4의 유도제도 아니고, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4와 CYP2D6의 저해제도 아닌 것으로 확인되었다.

(3) 약물상호작용의 생체내(In Vivo) 평가

다른 약물의 약동학에 대한 알로글립틴의 영향

임상시험에서 알로글립틴이 표4의 CYP 효소에 의해 대사되거나 미변화체로서 노로 배설되는 약물들의 전신적 노출을 유의하게 증가시키지 않는다.

표4. 다른 약물의 약동학에 대한 알로글립틴의 영향

알로글립틴	병용투여 약물	다른 약물의 노출 비(Ratio) (90% CI)	
		AUC	C _{max}
알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	신배설 메트포르민 1000mg 1일 2회, 6일투여	1.189 (1.095, 1.291)	1.004 (0.919, 1.097)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	신배설 시메티딘 400mg 1일 1회, 6일투여	1.043 (0.982, 1.107)	0.993 (0.907, 1.087)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	CYP1A2 기질 (R)-와파린 1일 1회, 7일투여	0.988 (0.942, 1.036)	0.986 (0.920, 1.056)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP1A2 기질 Caffeine 200mg 단회투여	1.049 (0.925, 1.190)	0.976 (0.918, 1.037)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 12일투여	CYP2C8 기질 피오글리타존 45mg 1일 1회, 12일투여	1.058 (0.975, 1.148)	1.051 (0.923, 1.197)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 8일투여	CYP2C9 기질 클리부리드 5mg 단회투여	0.994 (0.931 , 1.061)	1.154 (1.060, 1.256)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	CYP2C9 기질 (S)-와파린 1일 1회, 7일투여	1.011 (0.972, 1.051)	0.998 (0.921, 1.080)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP2C9 기질 톨부타미드 500mg 단회투여	0.971 (0.931, 1.020)	0.996 (0.958, 1.035)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP2D6 기질 텍스트로메토르판 30mg 단회투여	1.260 (1.078, 1.472)	1.320 (1.138, 1.531)
	CYP3A4 기질	1.142 (1.014, 1.286)	1.127 (0.954, 1.330)

알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	아토르바스타틴 80mg 1일 1회, 7일투여		
알로글립틴 25mg 1일 1회, 21일투여	<i>CYP3A4</i> 기질 에치닐에스트라디올 35mcg 1일 1회, 21일투여	0.986 (0.949, 1.024)	0.916 (0.868, 0.967)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 21일투여	<i>CYP3A4</i> 기질 노르에친드론 1mg 1일 1회, 21일투여	1.025 (0.995, 1.056)	1.031 (0.977, 1.087)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	<i>CYP3A4</i> 기질 미다졸람 4mg 단회투여	1.076 (0.979, 1.182)	1.127 (1.017, 1.248)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 10일투여	<i>P-gp</i> 기질 디곡신 0.2mg 1일 1회, 10일투여	0.997 (0.960, 1.036)	0.942 (0.852, 1.041)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	<i>P-gp</i> 기질 펙소페나딘 80mg 단회투여	1.321 (1.108, 1.574)	1.175 (0.954, 1.447)

알로글립틴의 약동학에 대한 다른 약물들의 영향

알로글립틴을 표5의 약물들과 병용하였을 때 알로글립틴의 약동학에 있어 임상적으로 유의한 변화는 확인되지 않았다.

표5. 알로글립틴의 약동학에 대한 다른 약물들의 영향

병용투여 약물	알로글립틴	알로글립틴의 노출 비(Ratio) (90% CI)	
		AUC	C _{max}
<i>신배설</i> 메트포르민 1000mg 1일 2회, 6일투여	알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	1.000 (0.972, 1.029)	0.895 (0.820, 0.977)
<i>신배설</i> 시메티딘 400mg 1일 1회, 6일투여	알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	1.065 (1.032, 1.099)	1.048 (0.984, 1.116)
<i>CYP2C8/9 억제제</i> 젬피브로질 600mg 1일 2회, 7일투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.129 (1.092, 1.167)	0.847 (0.733, 0.980)
<i>CYP2C8 기질</i> 피오글리타존 45mg 1일 1회, 12일투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 12일투여	1.102 (1.078, 1.128)	1.097 (1.026, 1.173)
<i>CYP2C9 억제제</i>		0.991 (0.965, 1.019)	0.804 (0.701, 0.923)

플루코나졸 200mg 1일 1회, 7일투여	알로글립틴 25mg 단회투여		
<i>CYP3A4</i> 억제제 케토코나졸 400mg 1일 1회, 7일투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.154 (1.110, 1.200)	1.220 (1.096, 1.359)
<i>CYP3A4</i> 억제제 아 토 르 바 스 타 틴 80mg 1일 1회, 7일투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	1.001 (0.964, 1.039)	1.087 (0.963, 1.227)
<i>P-gp</i> 억제제 사 이 클 로 스 포 린 600mg 단회투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.132 (1.041, 1.231)	1.054 (0.951, 1.167)
<i>P-gp</i> 기질 디곡신 0.2mg 1일 1회, 10일투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 10일투여	1.028 (0.995, 1.062)	1.108 (1.016, 1.208)

3) 메트포르민염산염

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

- 혈당강화 작용을 증강시키는 약제

인슐린제제, 설펜아미드계 및 설폰닐우레아계 약제, 메글리티나이드계(레파글리니드 등), α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제

- 혈당강화 작용을 감약시키는 약제

에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아짓과 기타 이노제, 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) 탄산 무수화효소 억제제: 토피라메이트 또는 기타 탄산 무수화효소 억제제 (예, 조니사미드, 아세트아조라미드, 디클로로페나미드)는 혈중 중탄산염을 감소시키고, 비-음이온 차이, 염소과잉혈 대사성산증을 유도하는 경우가 많아 이러한 약물들과 병용 시, 대사성 산증을 유도할 수 있다. 이러한 약물들은 메트포르민을 투여하는 환자에서 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로 주의해서 사용해야 한다.

(9) 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 설폰닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조 연구가 없으므로, 이 약의 임부에 대한 안전성은 알려지지 않았다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.

2) 수유부에 대한 투여

동물시험에서 알로글립틴과 메트포르민염산염은 각각 모두 유즙으로 분비되는 것으로 나타났다.

알로글립틴이 사람 모유로 분비되는지는 알려지지 않았으나, 메트포르민염산염은 사람 모유에 적은양이지만 분비가 되는 것이 알려졌다기 때문에 이 약을 수유부에게 사용해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 이 약에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

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

이 약의 임상시험에 참여한 총 환자(N=2095) 중 65세 이상은 343명(16.4%)이었고, 75세 이상은 37명(1.8%)이었다.

고령자와 젊은 환자군 사이에 반응성의 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다.

10. 과량투여 시 처치

알로글립틴

임상시험에서 투여된 최고 용량은 건강한 성인에의 단회투여 800mg, 제2형 당뇨병 환자에의 14일간 1일 1회 투여 400mg이었다. 이러한 한계 용량(권장 임상용량의 각 32배, 16배)에서 보고된 이상반응은 없었다. 과량투여가 발생하였을 경우 의료기관은 환자의 상태에 따라 임상적으로 필요한 모니터링과 치료를 고려할 수 있다. 임상적 판단에 따라 위장관내의 흡수되지 않은 약물의 제거를 고려할 수 있다.

알로글립틴은 거의 투석되지 않아 3시간의 혈액투석으로 약 7%가량 제거된다. 따라서 과량투여시 혈액투석은 권장되지 않으며, 복막투석의 효과는 확인되지 않았다.

메트포르민염산염

50그램 이상의 양을 투여한 경우를 포함하여 메트포르민의 과량 투여가 있었으며, 증례의 약 10%에서 저혈당이 보고되었으나, 메트포르민과의 인과적관계는 확립되지 않았다. 메트포르민 과량 투여의 약 32%에서 유산 산증이 보고되었다.

메트포르민은 양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

11. 기타

메트포르민염산염

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

2) 장기간 발암성시험이 랫트(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 3배이다. 암·수 마우스 모두에서 메트포르민염산염과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 메트포르민염산염에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/Kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

복귀돌연변이시험(*S. typhimurim*), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상 시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민염산염의 변이 원성 가능성에 대한 증거는 없었다.

암·수 랫트의 수태능은 600mg/Kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 메트포르민염산염에 의해 영향을 받지 않았다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 네시나메트정 12.5/500밀리그램, 네시나메트정 12.5/1000밀리그램, 한국다케다제약주식회사 (보완 후)

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표I] 3. 유효성분의 새로운 조성 (복합제)

구분 \ 제출자료		자료번호																		비고			
		1	2		3				4						5				6		7	8	
			가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가				나
					1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	○	○	○	○	○	△	×	×	×	△	○	※	※	※	○	×	○	○	주2	
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○		

면제여부 : 네시나정 6.25mg, 12.5mg, 25mg

목차

[심사자 종합의견 및 행정사항]	23
[약어 및 정의]	24
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료	25
1.1. 제품정보	25
1.2. 기원 및 개발경위	25
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)	26
2.1. 원료의약품(Drug substance)	26
2.1.1. 일반정보	26
2.1.2. 원료 규격	26
2.2. 완제의약품(Drug product)	26
2.2.1. 원료약품 및 그분량	26
2.2.2. 기준 및 시험방법	27
3. 안정성에 관한 자료	28
3.1. 원료의약품의 안정성	28
3.2. 완제의약품의 안정성	28
3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황	29
3.4. 안정성에 대한 심사자의견	29
4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)	29

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)	29
4.2. 독성시험자료 개별 요약	29
4.3. 독성에 대한 심사자의견	30
5. 약리작용에 관한 자료	31
5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)	31
5.2. 효력시험	31
5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)	31
5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험	31
5.5. 약리에 대한 심사자의견	31
6. 임상시험성적에 관한 자료	32
6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)	33
6.2. 임상시험자료집 개요	33
6.3. 생물약제학시험	34
6.4. 임상약리시험	34
6.5. 유효성 및 안전성	37
6.6. 가교자료	44
6.7. 임상에 대한 심사자의견	44
7. 외국의 사용현황에 관한 자료	50
8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료	67
9. 기타	163

<심사자 종합적 검토의견>

- 보완 후 “의약품등의 안정성시험기준”에 적합한 장기보존시험에 관한 자료 제출함. 장기 보존시험자료 및 가속시험 결과 기준내 적합함에 따라 신청한 사용기간(36개월) 인정 가능함
- 메트포르민염산염과 알로글립틴의 복합제에 대하여 제출한 임상시험성적에 관한 자료를 근거로 신청 효능효과 및 용법용량에 타당성 인정 가능함
 - SYR-322MET_103 연구에서 동 복합제가 알로글립틴과 메트포르민의 병용투여와 생물학적으로 동등함을 보였으므로 두 제제의 병용요법을 가지고 진행한 제3상 임상시험의 안전성유효성 결과적용 가능함
 - [SYR-322MET_302] 초기 병용요법 임상시험
 - 알로글립틴과 메트포르민의 병용투여가 각각의 단독투여와 비교하여 통계학적으로 유의한 유효성을 보임
 - [SYR-322_305] 메트포르민과 추가 병용요법 임상시험
 - 메트포르민에 추가요법으로 알로글립틴 25mg을 병용 투여한 군이 글리피자이드

병용투여군보다 보다 52주 시점에 비열등함 보임

- **[SYR-322-MET-008]** 메트포르민과 추가 병용요법 임상시험
 - 메트포르민에 추가요법으로 알로글립틴 25mg을 병용 투여한 군이 위약 대비 26주 시점에 통계학적인 유의성을 보임
- **[SYR-322-TZD-009]** 메트포르민+치아졸리딘디온+알로글립틴 병용요법 임상시험
 - 치아졸리딘디온+메트포르민에 추가요법으로 알로글립틴 25mg을 병용 투여한 군이 위약 대비 26주시점에 통계학적인 유의성을 보임
- **[01-06-TL-322OPI-004]** 메트포르민+치아졸리딘디온+알로글립틴 병용요법 임상시험
 - 메트포르민+치아졸리딘디온+알로글립틴 투여군이 메트포르민+치아졸리딘디온 상향 적정한 군보다 HbA1c가 26, 52주 시점에 비열등함을 확인하고 52주 시점에 우월성 확인함
- **[SYR-322MET_103]** 대체요법 임상시험
 - 알로글립틴과 메트포르민의 병용투여와 알로글립틴/메트포르민 고정용량복합제의 생체이용율이 통계학적으로 동등함
- 제출 임상시험성적에 관한 자료, 메트포르민염산염과 알로글립틴 각 단일제의 허가사항, 신청품목의 미국 허가사항 또는 국내유사제품을 근거로 신청사항 시정함(9. 기타 참조)

[약어 및 정의] : 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 네시나메트정 12.5/500mg, 12.5/1000mg
- 알로글립틴(DPP-4억제제)과 메트포르민(비구아나이드계)의 복합제

1.2. 기원 및 개발경위

- 다케다는 환자들에게 단일 정제 투약의 편리함과 더불어 병용요법의 이점들을 제공하기 위해 알로글립틴/메트포르민 고정 용량 복합제 제품으로서 네시나메트정을 개발
- 국외 허가
 - 미국(PDR 수재) : KAZANO 12.5/500mg, 12.5/1000mg

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 알로글립틴
- 메트포르민염산염

2.1.2. 원료 규격 (생략)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 원료약품 및 그분량 (보완 후)

- 네시나메트정12.5/500밀리그램, 네시나메트정12.5/1000밀리그램

세부구성	배합 목적	원료명	분 량	
			12.5/500mg 1정(730mg) 중	12.5/1000mg 1정(1350mg) 중
	주성분	알로글립틴벤조산염	17mg	17mg
	주성분	메트포르민염산염	500mg	1000mg

2.2.2. 기준 및 시험방법 (생략)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성 : 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 제출자료 : 완제품의 장기보존시험(24개월) 및 가속시험(6개월)
- 제출자료의 종류 : 외국시험자료

Alo/Met	시험종류	시험조건	측정시기 (month)	결과
12.5/500 mg	장기보존시험	25±2℃ /60±5% RH	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	- 기준 내 적합
		30±2℃ /75±5% RH	0, 3, 6, 9, 12	- 기준 내 적합
	가속시험	40±2℃ /75±5% RH	0, 1, 3, 6	- 유의적인 변화 없음
12.5/1000 mg	장기보존시험	25±2℃ /60±5% RH	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	- 기준 내 적합
		30±2℃ /75±5% RH	0, 3, 6, 9, 12	- 기준 내 적합
	가속시험	40±2℃ /75±5% RH	0, 1, 3, 6	- 유의적인 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
- KAZANO (미국)
25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F). Keep container tightly closed.

3.4. 안정성에 대한 검토의견

- 장기보존시험자료로서 Climate zone IV(30±2℃/75±5% RH)의 시험조건으로 수행시 기준 내에 적합하였고, 보완후 제출한 장기보존시험자료 및 가속시험 결과 기준내 적합함에

따라 신청한 사용기간(36개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

4.2. 독성시험자료 개별 요약

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험	랫드	경구	단회	Met: 100, 300, 1000 ALO: 100 ALO/Met: 100/1000	-
반복투여 독성시험	랫드	경구	4주	ALO:Met: 0/0, 30/100, 100/100, 100/300, 100/1000	-
	랫드	경구	13주	Metf: 0/300, 0/1000, ALO:Met: 0/0, 100/300, 100/1000	Yes

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 13주 반복투여시험결과 NOAEL 결정되지 않음. 알로글립틴/메트포르민 병용 투여 시 메트포르민에 기인한 이상반응이 나타나거나 악화되는 양상을 보임. 복합제의 독성동태 실험시 각각의 단일제와 비교시 알로글립틴 대사체의 AUC_{0-24h}가 증가하는 경향을 보이나 메트포르민 C_{max}, AUC_{0-24h} 및 알로글립틴 대사체의 C_{max}에 대한 영향 없음.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6) : 해당사항 없음

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 메트포르민 단일제 당뇨병 치료제 허가사항 있음
- 알로글립틴 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 자료 : 동규정 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 (식약청 당뇨병 치료목적 복합제 심사지침(2011.8) 중)

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 :

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식이요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 식이 및 운동요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 (초기요법)
2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
3. 메트포르민과 치아졸리딘디온 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
4. 알로글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체

• 신청 용법·용량 :

이 약의 용량은 1일 최대 알로글립틴 25mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위 내에서 유효성과 내약성에 따라 조절되어야 한다.

이 약의 초기 용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 결정하며, 1일 2회 식사와 함께 복용한다.

1. 식이 및 운동요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 (초기요법)

이 약의 초기 용량으로 이 약 12.5/500mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 12.5/1000mg으로 1일 2회, 1회 1정으로 증량할 수 있다.

2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우

이 약의 초기용량으로 1일 알로글립틴 25mg과 메트포르민 기존투여 용량을 투여한다.

이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정하며, 이 약 12.5/500mg 또는 12.5/1000mg 1정을 1일 2회 복용한다.

3. 메트포르민과 치아졸리딘디온 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우

이 약의 초기용량은 알로글립틴 12.5mg 1일 2회 (1일 총량 25mg)이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다.

4. 알로글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체

알로글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 경우, 기존 알로글립틴과 메트포르민 투여량으로 시작할 수 있다.

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국의 허가당시 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 34건, 1상 3건, 3상 4건

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단 계	임상시험제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간
§ Clinical Pharmacology					
1 상	An Open-Label, Multiple-Dose, Randomized, Crossover Study to Determine the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of SYR-322 Twice Daily Versus once-Daily Dosing in Healthy Male and Female Subjects	PK&PD 공개, 무작위배정, 교차시험	건강한 피험자	알로글립틴 12.5 mg Bid 또는 25 mg QD, 각 기별 7일 (2X2 교차시험)	
1 상	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover Study to Determine the Effects of Food on the Pharmacokinetics of a Fixed-Dose Combination of SYR-322 and Metformin Hydrochloride in Healthy Adult Subjects	PK 공개, 무작위배정, 교차시험	건 강 한 피험자	알 로 글 립 틴 12.5 mg + 메 트 포 르 민 1000mg의 고정용량복합제 1정, 각 기별 1회 (2X2 교차시험)	
1 상	An Open-Label, Randomized, 2-Cohort, 4-Sequence, 4-Period Crossover Study to Determine the Bioequivalence of Alogliptin 6.25 mg and 12.5 mg and Glucophage (metformin HCl) 500 mg and 1000 mg When Administered as Individual Tablets and as a Fixed-Dose Combination Tablet	PK 공개, 무작위배정, 교차시험	건 강 한 피험자	2 Cohort, 4 Sequence, 4 period, 단회 [Cohort 2] E=알로글립틴 12.5 mg + 메트포르민 500 mg의 고정용량복합제 1정 F=알로글립틴 12.5 mg 1정 + 메트포르민 500mg 1정 G =알로글립틴 12.5 mg + 메트포르민 1000 mg의 고정용량복합제 1정 H=알로글립틴 12.5 mg 1정 + 메트포르민 1000mg 1정	

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

단계	임상시험제목 (번호)	디자인	투여용량	평가항목
§ Efficacy				
3상	제 2형 당뇨병 피험자를 대상으로, 피오글리타존과 병용 사용하였을 때, SYR110322 (SYR-322)의 유효성 및 안전성을 확인하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험	다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	w/ or w/o Met or sulfonylurea -Pioglitazone(P) -Alo12.5+P -Alo25+P	HbA1c 변화량
3상	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Determine the Efficacy and Safety of the Addition of SYR-322 25 mg versus Dose Titration from 30 mg to 45 mg of ACTOS® Pioglitazone HCl in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Control on a Combination of Metformin and 30 mg of Pioglitazone HCl Therapy	위약대조 이중맹검 무작위	-MET+P45 -MET+Alo25+P30	HbA1c 변화량
3상	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of SYR110322 (SYR-322) When Used in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes	위약대조 이중맹검 무작위배정	-Met -Met+A12.5 -Met+25	HbA1c 변화량
3상	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin, Alogliptin Alone, or Metformin Alone in Subjects with Type 2 Diabetes	위약대조 이중맹검 무작위배정	-Placebo -Met500 -Met1000 -Alo12.5 -Alo25 -Alo12.5+Met500 -Alo12.5+Met1000	HbA1c 변화량
3상	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Durability of the Efficacy and Safety of Alogliptin Compared to Glipizide When Used in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes	활성대조, 이중맹검 무작위	-Met+Alo12.5 -Met+Alo25 -Met+Glipizide	HbA1c 변화량

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 보완 후 미국허가당시 자료제출증명서 제출
- 메트포르민염산염과 알로글립틴의 복합제 개발 안전성 및 약동학적 상호작용 측면에서 인정 가능함
- 메트포르민염산염과 알로글립틴의 복합제에 대하여 제출한 임상시험성적에 관한 자료를 근거로 신청 효능효과 및 용법용량에 타당성 인정 가능함
 - SYR-322MET_103 연구에서 동 복합제가 알로글립틴과 메트포르민의 병용투여와 생물학적으로 동등함을 보였으므로 두 제제의 병용요법을 가지고 진행한 제3상 임상시험의 안전성유효성 결과적용 가능함
 - [SYR-322MET_302] 초기 병용요법 임상시험
 - 알로글립틴과 메트포르민의 병용투여가 각각의 단독투여와 비교하여 통계학적으로 유의한 유효성을 보임
 - [SYR-322_305] 메트포르민과 추가 병용요법 임상시험
 - 메트포르민에 추가요법으로 알로글립틴 25mg을 병용 투여한 군이 글리피자이드 병용투여군보다 보다 52주 시점에 비열등함 보임
 - [SYR-322-MET-008] 메트포르민과 추가 병용요법 임상시험
 - 메트포르민에 추가요법으로 알로글립틴 25mg을 병용 투여한 군이 위약 대비 26주 시점에 통계학적인 유의성을 보임
 - [SYR-322-TZD-009] 메트포르민+치아졸리딘디온+알로글립틴 병용요법 임상시험
 - 치아졸리딘디온+메트포르민에 추가요법으로 알로글립틴 25mg을 병용 투여한 군이 위약 대비 26주시점에 통계학적인 유의성을 보임
 - [01-06-TL-322OPI-004] 메트포르민+치아졸리딘디온+알로글립틴 병용요법 임상시험
 - 메트포르민+치아졸리딘디온+알로글립틴 투여군이 메트포르민+치아졸리딘디온 상향 적정한 군보다 HbA1c가 26, 52주 시점에 비열등함을 확인하고 52주 시점에 우월성 확인함
 - [SYR-322MET_103] 대체요법 임상시험
 - 알로글립틴과 메트포르민의 병용투여와 알로글립틴/메트포르민 고정용량복합제의 생체이용율이 통계학적으로 동등함
- 3상 임상시험의 알로글립틴 용법과 신청 용법용량 상이하게 설정하였으나, 알로글립틴 qd 용법과 bid 용법 비교자료를 근거로 알로글립틴 bid 용법·용량을 적용함은 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• KAZANO (미국 허가)

효능·효과	이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식이요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 식이 및 운동요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 (초기요법) 2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 3. 메트포르민과 치아졸리딘디온 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 4. 알로글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체	1. INDICATIONS AND USAGE 1.1 Monotherapy and Combination Therapy KAZANO is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus in multiple clinical settings when treatment with both alogliptin and metformin is appropriate [see]. 1.2 Limitation of Use KAZANO should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings.
용법·용량	이 약의 용량은 1일 최대 알로글립틴 25mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위 내에서 유효성과 내약성에 따라 조절되어야 한다. 이 약의 초기 용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 결정하며, 1일 2회 식사와 함께 복용한다. 1. 식이 및 운동요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 (초기요법) 이 약의 초기 용량으로 이 약 12.5/500mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 12.5/1000mg으로 1일 2회, 1회 1정으로 증량할 수 있다. 2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 초기용량으로 1일 알로글립틴 25mg과 메트포르민 기존투여 용량을 투여한다. 이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정하며, 이 약 12.5/500mg 또는 12.5/1000mg 1정을 1일 2회 복용한다. 3. 메트포르민과 치아졸리딘디온 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 초기용량은 알로글립틴 12.5mg 1일 2회 (1일 총량 25mg)이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다. 4. 알로글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체 알로글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 경우, 기존 알로글립틴과 메트포르민 투여량으로 시작할 수 있다.	DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Recommendations for All Patients Health care providers should individualize the starting dose of KAZANO based on the patient's current regimen. KAZANO should be taken twice daily with food with gradual dose escalation to reduce the gastrointestinal (GI) side effects due to metformin. KAZANO tablets must not be split before swallowing. Dosing may be adjusted based on effectiveness and tolerability while not exceeding the maximum recommended daily dose of 25 mg alogliptin and 2000 mg metformin HCl. The following doses are available: 12.5 mg alogliptin and 500 mg metformin HCl 12.5 mg alogliptin and 1000 mg metformin HCl

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 글루코파지정1000밀리그램, 자누메트정, 가브스메트정, 트라젠타듀오정

끝.