

신약 허가보고서

접수일자	2014.12.29.	접수번호	20140226331								
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제7호 신약										
신청인 (회사명)	제이더블유중외제약(주)										
제품명	가드렛정100mg(아나글립틴)										
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아나글립틴(1302-2-ND)										
제조/수입 품목	제조판매 품목										
제형/함량	1정 (155.0mg)										
	배합 목적	원료명	분량	단위							
	주원료	아나글립틴	100.0	밀리그램							
신청 사항	효능효과	<p>이 약은 인슐린 비의존성(제2형) 당뇨병환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.</p> <p>- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약과 병용투여한다.</p>									
	용법용량	<p>이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1일 2회 아침저녁으로 100mg을 투여한다.</p> <p>이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.</p> <p>신장장애 환자</p> <p>1. 배설 지연에 의해 본 약제의 혈중농도가 상승하기 때문에 아래 표를 기준으로 용량을 조절할 것.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 20%;">크레아티닌 청소율 (mL/분)</th> <th style="width: 20%;">혈청 크레아티닌 값 (mg/dL)*</th> <th style="width: 30%;">투여량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">중증신기능 장애 환자/ 말기신장장애 환자</td> <td style="text-align: center;">Ccr<30</td> <td style="text-align: center;">남성 : Cr>2.4 여성 : Cr>2.0</td> <td style="text-align: center;">100mg, 1일1회</td> </tr> </tbody> </table>				크레아티닌 청소율 (mL/분)	혈청 크레아티닌 값 (mg/dL)*	투여량	중증신기능 장애 환자/ 말기신장장애 환자	Ccr<30	남성 : Cr>2.4 여성 : Cr>2.0
	크레아티닌 청소율 (mL/분)	혈청 크레아티닌 값 (mg/dL)*	투여량								
중증신기능 장애 환자/ 말기신장장애 환자	Ccr<30	남성 : Cr>2.4 여성 : Cr>2.0	100mg, 1일1회								

		말기신장장애환자는 혈액투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다. * 크레아티닌 클리어런스에 상당하는 환산치(연령 60세, 체중 65kg)	
최종 허가 사항	허가일자	2015.5.8.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		일본 : "スイニー錠100mg((수이니정100mg)" (2012.9.28. 허가)	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	이은비, 고용석, 최영주, 이선희
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 승호선, 송영미, 박인숙 (기시) 임종미, 송영미, 박인숙
GMP* 평가부서	대전청의료제품실사과	GMP 담당자	김원일, 김영림

* 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 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.

2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.

- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약과 병용투여한다.

○ 용법·용량

이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1일 2회 아침저녁으로 100mg을 투여한다.

이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

신장장애 환자

- 경증에서 중등증의 신장장애 환자(크레아티닌 청소율 $\geq 30\text{mL}/\text{min}$) : 용량 조절이 필요하지 않다.

- 중증의 신장장애 환자(크레아티닌 청소율 $< 30\text{mL}/\text{min}$) 또는 말기 신장장애(ESRD) 환자 : 1일 1회 100mg 투여가 권장된다.

말기신장장애환자는 혈액투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자

2) 당뇨병성케톤산증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수, 제1형 당뇨병 환자(수액, 인슐린으로 신속히 혈당을 조절할 필요가 있는 환자이므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)

3) 중증감염증, 수술전후, 중증의 외상이 있는 환자 (인슐린 주사에 의해 혈당관리가 필요하므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 중증 신장애환자 또는 투석 중인 말기 신장애 환자
- 2) 설포닐우레아제와 같은 인슐린 분비 촉진제 및 인슐린을 투여 중인 환자
- 3) 다음의 환자 또는 상태(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)
 - (1) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전
 - (2) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태
 - (3) 격렬한 근육운동
 - (4) 과도한 알콜 섭취자
- 4) 중증의 간기능 장애가 있는 환자: 중증 간장애 환자에서의 임상경험이 없다.
- 5) 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class I-II 의 심부전이 있는 환자에서 투여경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. New York Heart Association(NYHA) functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 6) 급성췌장염 : 이 약의 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.

3. 이상반응

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 : 이 약의 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. 이 약 100mg을 1일 2회 단독 투여한 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)	-

국내에서 24주간 진행된 1건의 활성약 대조 병용요법 임상시험에서 메트포르민의 안정된 용량에 이 약 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 1일2회 N=92 (%)	시타글립틴 100mg 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 이 약 100mg 1일 2회로 12주 또는 24주간 진행된 2건의 단독요법 임상시험에서는 저혈당이 보고되지 않았고, 24주간 진행된 병용요법 임상시험에서는 3명(3.26%)이 보고되었으며, 52주 투여시 연장기간 (후반 28주)동안 1명(2.04%)이 보고되었다. 보고된 저혈당은 모두 경증이었으며 회복되었다.

4. 일반적 주의

- 1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용 투여: 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. 이 약을 사용할 때는 환자에게 저혈당 증상 및 그 대처 방법에 대해 충분히 설명한다.
- 2) 제 2형 당뇨병의 확진을 받은 환자에 대해서만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 장애, 뇨당 양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 갑상선 기능 이상 등)을 보이는 질환이 있는 것에 유의한다.
- 3) 저혈당 증상이 나타날 수 있으므로 높은 곳에서의 작업, 자동차 운전 등에 종사하는 환자에게 투여할 때에는 주의한다.

5. 상호작용

1) 아나글립틴은 *in vitro* 시험에서 CYP-P450 분자중(CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4)의 각 전형 기질 대사에 대해 거의 억제작용을 나타내지 않았으므로, 병용약제의 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 병용약제의 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(병용

투여 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 메트포르민 : 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.

④ 디곡신 : 정상상태의 디곡신 0.25mg 1일 1회와 병용하여 아날글리틴 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.

⑤ 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.

⑥ 글리벤클라미드 : 아나글립틴 400mg을 1일 1회 반복투여 후 글리벤클라미드 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. 글리벤클라미드와의 병용투여에 의한 아나글립틴의 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$ 에서 영향은 확인되지 않았다. 글리벤클라미드의 단독투여와 아나글립틴과의 병용투여에서 글리벤클라미드의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 1.44 및 1.07 이었다. 아나글립틴과의 병용투여 시 글리벤클라미드의 C_{max} 에서는 경미한 증가가 확인되었지만 $AUC_{0-\infty}$ 에서는 영향이 확인되지 않았다.

⑦ 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 0.91 이었으며, 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 C_{max} 에서는 경미한 감소가 확인되었지만, 피오글리타존 미변화체 및 M-II의 $AUC_{0-\tau}$, 그 외의 피오글리타존 대사체의 C_{max} , $AUC_{0-\tau}$ 에서는 영향이 확인되지 않았다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로, 임부에서의 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다(동물시험(랫드)에서, 태아에 대한 이 행이 보고되어 있다.).

2) 수유부에 대한 투여

이 약이 사람 모유로 분비되는지는 알려지지 않았으므로, 수유 중인 여성에게는 투여하지 않는다(동물실험(랫드)에서, 유즙으로의 이행이 보고되어 있다).

7. 소아 등에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다(임상경험 없음).

8. 고령자에 대한 투여

국내에서 이 약의 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 C_{max} 및 AUC_{0-2h} 에서는 연령에 의한 큰 차이는 확인되지 않았다. 그러나, 일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 이상반응 발현에 유의하고 경과를 충분히 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험에서의 최고투여 용량은 일본 임상시험 시 건강한 성인에서 1일 단회투여 400mg이고, 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.

10. 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.

11. 기타

1) 아나글립틴에 대하여 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이 시험, 포유류 배양세포 체외염색체 이상시험, 랫드를 이용한 소핵시험 및 부정기 DNA 합성(UDS)시험을 실시한 결과, 염색체 이상시험에서 단시간 처리법의 대사 활성화계 비존재 하에서 양성을 나타냈지만 극히 고용량(3835 $\mu\text{g}/\text{mL}$)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 임상용

량(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 중앙성 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).

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 아나글립틴

* 주성분 제조원: 제이더블유중외제약(주), 경기도 시흥시 경제로 56 시화공단 1마 301호(정왕동), 대한민국

- DMF 등록번호: 1302-2-ND

1.4 허가조건

- 신약 재심사(6년) 기간 부여

1. 「약사법」 제32조, 제42조 제4항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목 규정에 의한 재심사 대상 의약품임.
 - 재심사 기간: 2015.05.08. ~ 2021.05.07.
 - 재심사 신청기간: 2021.05.08. ~ 2021.08.07.
2. 「신약등의 재심사기준」(식품의약품안전처 고시 제2014-61호, 2014.2.12.)을 준수할 것.
3. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목의 주성분인 아나글립틴은 DPP4 억제제로 췌장 인슐린 분비를 촉발시키고 췌장 글루카곤 분비를 억제하는 인크레틴 호르몬들의 신속한 분해를 억제함으로써 몸의 상승된 혈중 포도당 조절 능력을 향상시킴
- 아나글립틴의 비임상시험 자료는 이 약의 허가를 뒷받침하기에 타당함
- 이 약의 단독요법 및 메트포르민에 추가 병용요법에 대한 효능효과 신청은 타당함
 - 단독요법 임상시험에서 위약군에 비해 기저치 대비 HbA1c 변화량의 우월성을 입증하였으며, 공복 혈당도 유의하게 저하시킴
 - 메트포르민에 추가 병용요법 임상시험에서 기저치 대비 HbA1c 변화량은 시타글립틴 활성 대조군에 대해 비열등성을 입증함
 - 메트포르민 병용요법 임상시험 연장기간을 통해 혈당 강하효과가 52주까지 지속됨을 확인
- 장기안전성 관련하여 국내 실시 임상시험(2상, 3상) 및 일본실시 임상시험을 전반적으로 검토하여 타당함
 - 투여기간 연장에 따라 이상반응 발현율이 증가하는 경향은 보이지 않음
- 라이선스 후 국내 제조품목으로 허가신청함
 - 국내 2상 및 pivotal 3상 임상시험 2건 수행 임상시험을 근거로 효능효과 신청함
 - 국내제조품목허가로 일본 제제와 1상 임상시험(BE)을 실시하여 생물학적동등성을 입증함
 - 라이선스 후 진행으로 최초 허가국(일본)에 대한 자료제출증명서 제출

[약어 및 정의]

- SK-0403, CWP-0403 : 아나글립틴
- SKL-12320 : 아나글립틴 대사체(프롤린체)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 가드렛정100mg(아나글립틴)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 경구용 항당뇨약물(ODA)
- 신청사항

최초 신청사항									
효능 효과	<p>이 약은 인슐린 비의존성(제2형) 당뇨병환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.</p> <p>- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약과 병용투여한다.</p>								
용법 용량	<p>이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1일 2회 아침저녁으로 100mg을 투여한다.</p> <p>이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.</p> <p>신장에 환자</p> <p>1. 배설 지연에 의해 본 약제의 혈중농도가 상승하기 때문에 아래 표를 기준으로 용량을 조절할 것.</p> <table border="1" data-bbox="316 1055 1417 1243"> <thead> <tr> <th></th> <th>크레아티닌청소율 (mL/분)</th> <th>혈청 크레아티닌 값 (mg/dL)*</th> <th>투여량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>중증 신기능 장애 환자/말기 신장애 환자</td> <td>Ccr<30</td> <td>남성 : Cr>2.4 여성 : Cr>2.0</td> <td>100mg, 1일1회</td> </tr> </tbody> </table> <p>말기신장애환자는 혈액투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다.</p> <p>* 크레아티닌 클리어런스에 상당하는 환산치(연령 60세, 체중 65kg)</p>		크레아티닌청소율 (mL/분)	혈청 크레아티닌 값 (mg/dL)*	투여량	중증 신기능 장애 환자/말기 신장애 환자	Ccr<30	남성 : Cr>2.4 여성 : Cr>2.0	100mg, 1일1회
	크레아티닌청소율 (mL/분)	혈청 크레아티닌 값 (mg/dL)*	투여량						
중증 신기능 장애 환자/말기 신장애 환자	Ccr<30	남성 : Cr>2.4 여성 : Cr>2.0	100mg, 1일1회						

- 약리작용 기전 : DPP4 억제제
 - DPP4 : 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.

1.2. 기원 및 개발경위

- 아나글립틴은 2004년에 일본 (주)산와화학연구소에 의해 개발되어, 2008년 고와사와 라이선스 계약을 체결한 후 2012년 9월 28일 일본에서 '수이니정100mg'으로 허가 받음.
- 국내(한국)에서 제이더블유중외제약(주)에 의해 2008년부터 제Ⅱ상 및 Ⅲ상 임상시험이 수행되었고, 미국에서는 고와사에 의해 제Ⅰ상 및 Ⅱ상 임상시험이 완료됨.

- 국외 허가현황
 - 일본 "수이니정100mg" (2012.9.28. 허가)
- 동일 기전 유사제제
 - 자누비아정, 한국엠에스디(유), 시타글립틴염산염 (2007.09)
 - 가브스정, 한국노바티스(주), 빌다글립틴 (2007.12)
 - 온글라이자정, (유)한국비엠에스제약, 삭사글립틴 (2011.01)
 - 트라젠타정, 한국베링거인겔하임, 리나글립틴 (2011.09)
 - 제미글로정, (주)엘지생명과학, 제미글립틴타르타르산염 (2012.06)
 - 네시나정, 한국다케다제약(주), 알로글립틴벤조산염 (2013.05)
 - 테넬리아정, (주)한독, 테넬리글립틴브롬화수소산염수화물 (2014.04)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨병 : 당뇨병은 췌장 β 세포에서 인슐린의 부적절한 분비와 말초조직에서의 인슐린 저항성으로 인한 인슐린 작용 결핍으로 인해 발생하는 고혈당증 질환
 - 제1형과 제2형으로 분류
 - 절대적인 인슐린 결핍은 제1형 당뇨병의 원인이지만, 인슐린 분비 장애와 인슐린 저항성은 제2형 당뇨병과 관련이 있다.
 - 고혈당증은 거대혈관병증(macroangiopathies) (대뇌혈관질환, 허혈성 심장질환, 말초혈관 질환)과 미세혈관병증(microangiopathies) (당뇨병성 신병증, 신경병증, 망막병증)과 같은 당뇨병성 합병증을 발생함
- 다음 중 한 항목에 해당하면 당뇨병으로 진단

- 공복 혈장 혈당 ≥ 126 mg/dL (반복하여 확인)
 - 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)과 임의 혈장 혈당 ≥ 200 mg/dL
 - 75 g 경구당부하검사 후 2 시간 혈장 혈당 ≥ 200 mg/dL
 - HbA1c ≥ 6.5 %
- 당뇨병 일반적인 치료계열 : 비구아니드(biguanides), 치아졸리딘(thiazolidines), 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP-4) 저해제, 설폰닐우레아 (SU) 제제, 속효성 인슐린 분비촉진제, 알파 글루코시다제 저해제 (α -GIs) 및 글루카곤유사 펩타이드 (GLP)-1 수용체 효능제

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- DPP-4 저해제 계열 약물을 복용한 환자에서 급성췌장염에 대한 보고가 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 실시 :

임상시험	승인일
치료적 탐색임상시험(CWP-SKD-201)	2008.12.15
국내 제Ⅲ상 단독요법 시험(CWP-DIANA-301)	2010.11.29
국내 제Ⅲ상 병용요법 시험(CWP-DIANA-302)	2010.11.29
1상(JW-DIANA-101)	2014.06.02

- '소분제조품목'으로 허가심사 이력 있음(접수번호 : 20130061832, 2013.04.11)

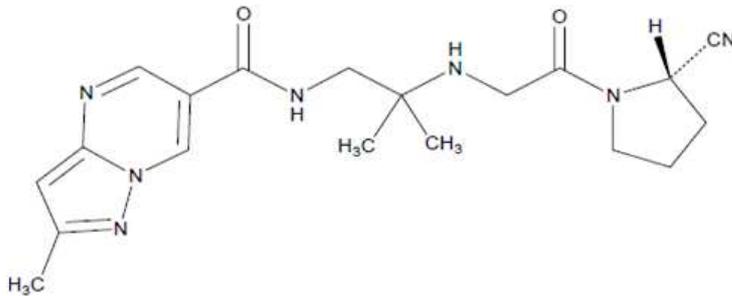
- 자진취하 수리 통보 (의약품정책과-2385, 2014.05.13)
- 안유, 기시 심사 : 2차 보완 요청(의약품심사조정과-724, 2014.04.23)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : Anagliptin
- 코드명: SK-0403
- 화학명: (R)-N-{2-[2-(2-Cyanopyrrolidin-1-yl)-2-oxoethylamino]-2-methylpropyl}-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxamide
- 분자식: C₁₉H₂₅N₇O₂ (383.45)



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 정상	■ 확인시험	■ 시성치 (<input type="checkbox"/> pH	■ 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	<input type="checkbox"/> 융점	■ 기타)
■ 순도시험 (■ 유연물질	■ 잔류용매시험	■ 중금속	■ 기타)		
■ 건조감량/강열감량/수분	■ 강열잔분/회분/산불용성회분					
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	■ 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액			

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 정상	■ 확인시험	<input type="checkbox"/> 시성치 (<input type="checkbox"/> pH	<input type="checkbox"/> 비중	<input type="checkbox"/> 기타)
■ 순도시험 (■ 유연물질	<input type="checkbox"/> 기타)	<input type="checkbox"/> 건조감량/수분	<input type="checkbox"/> 특수시험
■ 함량시험	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액			
제제시험				
■ 봉해/용출시험	■ 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"/> 엔도톡신/발열성물질시험	
<input type="checkbox"/> 점착력시험	<input type="checkbox"/> 형상시험			

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품에 대한 안정성 시험자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 원개발사의 안정성 자료 제출

시험종류	시험조건	용기형태 / 재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25°C/60%RH	PTP+알루미늄 봉투	22JB1 24IK1 06JA1	production	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36	SKL-12309 및 총 유연물질 약간 증가하는 양상이나, 기준 내 적합
가속시험	40°C/75%RH	PTP+알루미늄 봉투	22JB1 24IK1 06JA1	production	0, 1, 3, 6	경시적 변화가 관찰되지 않음

- 자사제조 신청품목의 안정성 자료

시험종류	시험조건	용기형태 / 재질	batch	batch scale	측정 계획 (month)	측정 결과 (month)	결과
장기보존	25±2°C / 60±5%RH	PP+Al foil	1235114001 (2014.03.21.) 1235114002 (2014.07.30.) 1235114003 (2014.07.30.)	300,000T	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36		제출한 시험결과는 기준내 적합
가속시험	40±2°C / 75±5%RH	PP+Al foil	1235114001 (2014.03.21.) 1235114002 (2014.07.30.) 1235114003 (2014.07.30.)	300,000T	0, 1, 3, 6		제출한 시험결과는 기준내 적합 유의한 변화 없음

- 가속시험자료 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원개발사의 안정성시험 자료 및 자사 안정성시험 자료를 근거로 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

4.1.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 경구투여시 랫드에서 개략의 치사량은 암수 모두 2000mg/kg 초과였다.
- 경구투여시 개, 계잡이원숭이에서 개략의 치사량은 암수 모두 1000mg/kg 초과였다.

4.1.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- [랫드 26주 반복투여독성] 투여량은 100, 300 및 1000 mg/kg/day로 했다. 주된 소견으로 1000 mg/kg/day에서 체중, 섭이량 및 섭수량 증가, 성 주기 이상(발정기 발현 횟수 감소, 발정 휴지기 연장 예의 증가), 뇨검사치의 변동(노랑증가, 노삼투압의 저하, 나트륨 및 칼륨 배설량 증가, 노단백 양성례수의 증가), 혈액학적 검사에서의 빈혈소견(적혈구수, 헤모글로빈량 및 적혈구 용적률치의 감소) 및 백혈구수(호중구수·단구수), 혈소판수, 피브리노겐량의 증가, 골수검사에서의 간상핵 호중구 비율의 증가, 혈액생화학적 검사에서 요소질소의 증가 및 혈청 전해질의 변동(나트륨 및 염소 감소, 칼슘 증가), 병리조직학적 검사에서 대뇌·소뇌(맥락총 상피의 공포화 : 전자현미경 검사 결과 이 공포는 저전자 밀도의 대형 리소좀으로 생각되었다), 암컷 생식기(질점막 상피의 점액변성), 부신(사구대 세포의 비대) 및 간장(중량 증가)의 변화가 나타났다. 무독성량은 암수 모두 300 mg/kg/day로 추정되었다. 회복성 시험에서는 아나글립틴 투여에 의해 나타났던 대부분의 변화는 소실 또는 경감되어 회복성이 나타났다.
- [원숭이 52주 반복투여독성] 투여량은 10, 50 및 300 mg/kg/day로 했다. 300 mg/kg/day에서 체중 감소 및 PR 간격의 연장이 나타났다. 50 mg/kg/day 이하에서는 독성소견이 나타나지 않았다. 또, 피부에 대해 상세한 관찰을 실시했지만 모든 투여군에서 이상 소견은 나타나지 않았다. 또, 월경빈도, 월경주기 및 월경지속 기간에 대해 분석을 실시했지만 아나글립틴 투여에 기인한 변화는 나타나지 않았다. 무독성량은 암수 모두 50 mg/kg/day로 추정되었다. 회복성 시험에서는 아나글립틴 투여에 의해 보였던 변화는 모두 나타나지 않아 회복성이 확인되었다.

4.1.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 복귀돌연변이시험, 소핵시험에 대한 유전독성을 나타내지 않음
- In vitro 염색체 이상 시험에서 단시간 처리법의 대사 활성화계 비존재 하에서 양성을 나타냈지만 극히 고용량(3835 µg/mL)에서의 변화였다.

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 랫드 수컷 투여량은 200, 600 및 2000 mg/kg/day로 했다. 수컷 동물에 미치는 일반 독성학적 영향으로서는 2000 mg/kg/day에서 체중 증가 억제, 섭이량 감소, 섭수량 증가, 간장 중량의 증가, 정소의 크기 위축, 정소 및 부고환 중량의 감소, 정세관 위축 및 공포화, 부고환 관내 정자 감소 및 관강 내 세포잔설이 나타났다. 수컷 동물의 생식기능에 미치는 영향으로서는 2000 mg/kg/day에서 정자수 및 정자 운동성이 감소하였으며, 이로 인하여 수태능은 소실되었다. 600 mg/kg/day 까지 초기 배 발생에 미치는 영향은 나타나지 않았다. 수컷 동물의 일반 독성학적 무독성량 및 생식기능에 관한 무독성량, 초기 배 발생에 관한 무독성량은 모두 600 mg/kg/day로 추정되었다.
- 랫드 암컷 투여량은 200, 600 및 2000 mg/kg/day로 했다. 암컷 동물에 미치는 일반 독성학적 영향으로서는 600 mg/kg/day 이상에서 간장 중량의 증가, 2000 mg/kg/day에서 체중 증가량 및 섭이량 감소, 섭수량 증가가 나타났다. 암컷 동물의 생식기능에 미치는 영향으로서는 2000 mg/kg/day에서 성주기의 연장이 나타났다. 초기 배 발생에 미치는 영향은 나타나지 않았다. 암컷 동물의 일반 독성학적 무독성량은 200mg/kg/day, 생식기능에 관한 무독성량은 600 mg/kg/day,

초기 배 발생에 관한 무독성량은 2000 mg/kg/day로 추정되었다.

4.2.4.2. 배·태자발생시험

- [랫드 배·태자발생시험] 투여량은 200, 600 및 2000 mg/kg/day로 했다. 모체 동물에 미치는 일반 독성학적 영향으로서는 600 mg/kg/day 이상에서 섭수량 증가, 2000 mg/kg/day에서 체중 증가량 및 섭이량 감소, 간장 중량의 증가가 나타났다. 그러나 생식기능에 미치는 영향은 나타나지 않았다. 배·태자발생에 미치는 영향으로서는 2000 mg/kg/day에서 태자의 발육지연을 시사하는 생존 태자 체중의 감소 및 선추·미추골의 골화수 감소, 제5 흉골 핵 골화율(골화지수)의 감소 경향이 나타났다. 그러나 초기 형성 작용은 나타나지 않았다. 모체 동물의 일반 독성학적 무독성량은 200 mg/kg/day, 모체 동물의 생식기능에 관한 무독성량은 2000 mg/kg/day, 배·태자 발생에 관한 무독성량은 600 mg/kg/day로 추정되었다
- [토끼 배·태자발생시험] 투여량은 150, 300 및 600 mg/kg/day로 했다. 모체 동물에 미치는 일반 독성학적 영향으로서는 600 mg/kg/day에서 배변량의 감소, 무배변, 체중 증가 억제 및 섭이량 감소가 나타났다. 모체 동물의 생식기능에 미치는 영향으로서는 600 mg/kg/day에서 유산이 나타났다. 배·태자발생에 미치는 영향은 나타나지 않았다. 모체 동물의 일반 독성학적 무독성량 및 생식기능에 관한 무독성량은 300 mg/kg/day, 배·태자 발생에 관한 무독성량은 600 mg/kg/day로 추정되었다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 랫트에서 투여량은 200, 600 및 2000 mg/kg/day로 했다. 모체 동물에 미치는 일반 독성학적 영향으로서는 600 mg/kg/day 이상에서 섭이량의 감소 체중 증가 억제 및 섭수량 증가, 2000 mg/kg/day에서 간장 중량의 증가가 나타났다. 그러나 생식기능에 미치는 영향은 나타나지 않았다. F1 태자에게 미치는 영향으로서는 600 mg/kg/day 이상에서 발육 억제(체중 증가 억제)가 나타났다. 그러나 외표 분화, 감각·반사기능, 행동·학습 및 생식기능에 대한 영향은 나타나지 않았다. 모체 동물의 일반 독성학적 무독성량은 200 mg/kg/day, 모체 동물의 생식기능에 관한 무독성량은 2000 mg/kg/day, F1 태자에 관한 무독성량은 200 mg/kg/day로 추정되었다.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 : 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- [마우스 104주간 반복 경구투여 발암성 시험] 투여량은 200, 600 및 2000 mg/kg/day로 했다. 수컷 고용량군은 투여 74주부터 1000 mg/kg/day로 감량하고 투여 102주에 부검했다. 본 시험의 결과 아나글립틴에서 발암성은 나타나지 않았다. 따라서, 비발암량은 수컷에서 1000 mg/kg/day, 암컷에서 2000 mg/kg/day 이상으로 추정되었다.
- [랫드 104주간 반복 경구투여 발암성 시험] 투여량은 200, 600 및 2000 mg/kg/day로 했다. 수컷 고용량군은 투여 71주부터 1000 mg/kg/day로 감량하고(이하 2000/1000 mg/kg/day로 기재) 투여 84주에 부검했다. 또, 암컷 가운데 고용량군은 각각 투여 101주 및 투여 99주에 부검했다. 본 시험의 결과, 2000/1000 mg/kg/day의 수컷에서 간장의 혈관 육종의 발생 빈도가 증가했으며, 2000 mg/kg/day의 암컷 1례의 간장에도 같은 혈관 육종을 볼 수 있었다. 또, 2000/1000 mg/kg/day의 수컷의 방광에 대해 결석 및 이행 표피의 단순성 과형성의 발생 빈도가 증가하여 이행 표피 유두종의 발생 빈도의 증가 경향을 볼 수 있었다. 따라서 비발암량은 암수 모두 600 mg/kg/day로 추정되었다.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 항원성 시험 : 기넨픽을 이용해 아나필락시스 쇼크 반응시험(ASA) 및 동종 수동 피부 아나필락시스(Homo-PCA) 반응을 실시하고 마우스를 이용해 이종(랫드) PCA(Hetero-PCA) 반응을 실시한 결과 모든 반응에서 음성을 나타내 아나글립틴은 항원성을 나타내지 않았다.
- 면역 독성시험 : 랫드를 이용해 4주간 반복 경구투여에 의한 면역 독성시험을 실시했다. 투여량은 200, 600 및 2000 mg/kg/day로 하고 T세포 의존성 항원에 대한 특이항체 생성능 및 림프구 아형에 대한 영향을 지표로 했다. 이 결과 모든 지표에서 아나글립틴 투여에 의한 영향은 나타나지 않아 아나글립틴은 면역 독성을 나타내지 않았다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험에서의 노출량과 최대 임상 권장용량에서의 노출량 비교
 - 아나글립틴의 랫드 반복 투여 독성시험, 랫드 및 토끼 배.태자 발생 시험 또는 랫드 발암성 시험에서 무독성량의 아나글립틴 및 SKL-12320 노출량은 최고 임상 용량에 있어 사람 추정 노출량을 상회하고 있어 비임상시험자료로 타당함

5. 약리작용에 관한 자료(CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

<in vitro 시험>

1. DPP-4에 대한 억제작용

- 아나글립틴의 DPP-4 억제는 랫드 및 개혈장 DPP-4에 대한 IC50 값은 각각 5.8 및 6.4 nmol/L를 나타냈다. 사람 혈장, 사람 장관상피 세포주 Caco-2 세포분획 DPP-4 및 사람 재조합 DPP-4에 대한 IC50값은 각각 5.4, 3.5 및 3.3 nmol/L를 나타냈다.

(IC50=3.3~6.4 nmol/L)

2. 효소선택성

- DPP-4 유연효소인 DPP-8, DPP-9, FAP, DPP-2, POP, APP, prolidase, ACE 및 LAP에 대한 아나글립틴의 억제작용을 평가시 아나글립틴은 효소 선택성이 뛰어난 DPP-4 억제제이다.

<in vivo 시험>

1. DPP-4억제작용

- 절식한 정상 랫드 및 개에게 아나글립틴(0, 1, 3, 10, 30, 100 mg/kg 및 0, 0.3, 1, 3, 10, 30 mg/kg)을 단회 경구투여하고 경시적으로 채혈을 실시해 혈장 DPP-4 활성 및 혈장 중 아나글립틴 농도 측정
- 랫드의 IC50값 및 IC80값은 각각 25.7 nmol/L(9.85 ng/mL) 및 81.4 nmol/L(31.2 ng/mL). 또, 개의 IC50값 및 IC80값은 각각 8.9 nmol/L(3.41 ng/mL) 및 27.7 nmol/L (10.6 ng/mL) 이었다.

2. 당부하 후 GLP-1 농도에 대한 작용

- 정상 랫드에게 아나글립틴(3 mg/kg)을 단회 경구투여하고, 당부하 실시
- 혈장 활성형 GLP-1 농도는 30분에서 최고 농도에 달했고, 대조군에서는 부하 직전에 비해 2배로 상승한 것에 비해 아나글립틴에서는 12배로 상승하였다.

3. 절식한 정상 랫드에 대한 작용

- 인크레틴 효과는 글루코즈 의존적임을 확인하기 위하여, 절식 시 혈당치에 대한 아나글립틴 및 인

슐린 분비 촉진제(나테글리나이드, 글리벤클라미드)의 작용을 비교

- 아나글립틴은 3, 30 mg/kg 투여시 혈장 글루코즈 농도에 거의 영향을 미치지 않음

4. 내당능 개선

- 정상 랫드의 OGTT에 있어 아나글립틴 단회 경구투여 3 mg/kg이상에서 글루코즈 부하 후 0분에서 120분까지 혈장 글루코오스 농도 AUC의 증가의 유의한 억제작용을 나타냈다.
- Zucker fatty 랫드(비만 인슐린저항성 모델)의 OGTT에 있어 아나글립틴의 단회 경구투여(1, 3 및 10 mg/kg)는 글루코즈 부하 후 0분부터 120분까지 혈장 인슐린 농도 AUC를 증가시켜 혈장 글루코오스 농도 변화량의 AUC를 용량에 의존해 감소시켰고, 대조군과 비교해 10 mg/kg에서 유의한 작용을 나타냈다.
- GK랫드의 OGTT에 있어서의 아나글립틴의 단회경구투여(1, 3 및 10 mg/kg)는 글루코오스 부하 후 0분부터 120분까지의 혈장 인슐린 농도의 AUC를 용량에 의존해 증가시켜, 3 mg/kg이상으로 혈장 글루코오스 농도 변화량의 AUC를 유의하게 감소시켰다.

5. 췌장β세포에 대한 작용

- STZ 유발 당뇨병 랫드에 있어 삼투압 펌프를 이용한 아나글립틴의 4주간 지속적 피하 투여(75 및 500 µg/h)는 췌장 인슐린 함량 및 췌장 β-cell mass를 용량에 의존해 증가시켰고 500 µg/h에서 대조군에 비해 유의했다. 한편, 혈장 글루코오스 농도 및 당화 헤모글로빈 수치는 대조군과 비교해 저하하는 경향이 나타났지만 그 차이는 유의하지 않았다.

6. 대사물 유연물질의 DPP-4 억제작용 (in vitro시험)

- 아나글립틴 대사물 및 원약 제조과정 중에 혼입될 가능성이 있는 유연물질의 약리작용을 검토하기 위해 사람에서 주대사물인 SKL-12320(프롤린체), SKL-12320 이외에 동물에서 비교적 많이 나타나는 5 종류의 대사물 및 아나글립틴의 거울상 이성질체를 포함한 3 종류의 유연물질의 DPP-4에 대한 억제작용을 평가했다. SKL-12320 및 SKL-14687은 DPP-4 및 유연효소에 대해 억제작용을 나타내지 않았다(IC50>500 µmol/L).

<2차 효력 (CTD 2.6.2.3)>

1. 수용체 억제 작용

- 아나글립틴 및 사람에서의 주대사물인 SKL-12320의 각종 프로테아제, 수용체 및 이온채널에 대한 억제작용을 확인했다. 그 결과 아나글립틴 및 SKL-12320은 500 µmol/L까지 모든 프로테아제의 효소활성에 대해서 50% 이상의 억제작용을 나타내지 않았다 또, 아나글립틴 및 SKL-12320은 10 µmol/L에서 모든 수용체 및 이온채널과 특이적 리간드의 결합에 대해서 50% 이상의 억제작용을 나타내지 않았다.

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

시험 항목	세부항목	동물종, 계통	성별 군당 동물수	적용경 로	투여량(mg/kg) or 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부
중추신 경	행동관찰 (기능적 관찰 배터리)	랫드	수 6	po	0, 500, 1000, 2000	중추신경계에 대한 작용은 2000 mg/kg까지 나타나지 않 았다. 1000 및 2000 mg/kg에서 동 공축소가 나타났지만 동공 반 사는 소실되어 있지 않았다.	○
	호흡률, 일회호흡량, 분	랫드	수 6	po	0, 500, 1000,	호흡량, 호흡수 유의한 변화	○

호흡기 계	당호흡량 (전신 체적변동기록계)				2000	없음	
심혈관 계	체온, 혈압, 심박수, ECG (원격측정법)	비글(무마취)	수 4	po	0, 30, <u>100</u> , 300	300 mg/kg로 QRS 시간의 연장이 나타났지만 투여 후 24 시간 내에는 회복하는 가역성 변화였다.	○
	hERG 전류 (전세포 클램프방법)	hERG채널을 발현하는 HEK293세포		i n organ bath	0, <u>30</u> , 100, 300 µg/mL	100 및 300 µg/mL에서 hERG 전류를 억제했다(억제율 12.6 및 35.8%). IC50치 : >300 µg/mL	○
	심근 활동 전위 지속시간 (미소전극법)	기니픽 적출 유두근		i n vitro	0, <u>30</u> , 100, 300 µg/mL	100 µg/mL에서 APD30-90 상대치가 높은 값을 나타냈다. 300 µg/mL에서 APA, Vmax, APD30, APD50, APD90 상대치가 낮은 값을 나타냈다. 300 µg/mL에서 APD30-90 상대치가 높은 값을 나타냈다. * 정지막 전위(RMP), 활동전위 진폭(APA), 최대반응 속도(Vmax), APD30, APD50 및 APD90 : 30%, 50% 및 90% 재분극시활동전위 지속시간, APD30-90(APD90 과 APD30의 차이)	○
비뇨기	노량, 노 중 전해질, 노삼투압	랫드	수 8		0, 200, 600, 2000	200 mg/kg에서 노 중 나트륨 및 칼륨 배설량의 증가가 경도로 나타났다. 600 및 2000 mg/kg에서 노량 및 노 중 나트륨, 칼륨 및 염소 배설량 증가가 나타났다. 모든 용량에서 노삼투압에 작용은 나타나지 않았다.	○
신장	사구체 여과량, 신장 혈장 유량 및 여과율	랫드	수 8		0, <u>200</u> , 600, 2000	600 mg/kg에서 사구체 여과량 감소가 투여 후 60분에 나타났다. 2000 mg/kg에서 사구체 여과량 감소가 투여 후 60 및 90분에 나타났고 신장혈장 유량의 감소가 투여 후 30, 60 및 90분에 나타났다.	○
소화기 계	위 배출능	랫드	수 8		0, <u>200</u> , 600, 2000	600 및 2000 mg/kg에서 위 배출율의 저하가 나타났다.	○
	소장 수송능	랫드	수 8		0, 200, 600, 2000	2000 mg/kg에서 소장 수송능 억제작용이 나타났다.	○
	위산 분비	랫드	수 8		0, 200, 600,	2000 mg/kg에서 pH의 유의	○

					2000	한 상승 및 펩신 활성의 저하 경향이 나타났다.	
대사체	hERG 전류 (전세포 클램프방법)	hERG채널을 발현하는 HEK293세 포		i n organ bath	SKL-12320 : 0, 31.5, 105, 315 µg/mL	SKL-12320은 315 µg/mL까지 hERG 전류 작용에 영향을 미치지 않았다. IC50치 : >315 µg/mL	O

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 혈장 중 아나글립틴 농도 및 주대사물인 SKL-12320 농도는 LC/MS/MS로 측정했다.
 - 랫드, 토끼, 개 및 원숭이 혈장 중 아나글립틴의 정량 하한은 0.2 ng/mL였다. 마우스, 랫드 및 원숭이 혈장 중 아나글립틴 및 SKL-12320의 동시 정량에 있어 아나글립틴의 정량 하한은 각각 5, 1 및 1 ng/mL이고 SKL-12320의 정량 하한도 각각 5, 1 및 1 ng/mL이었다.
- 생체 시료 중의 방사능 농도는 액체 신틸레이터를 첨가하여 액체 신틸레이션 카운터로 측정했다

5.3.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- [단회투여] [14C] 아나글립틴을 수컷 랫드에게 3~30 mg/kg, 수컷 랫드에게 10 mg/kg, 수컷 개에게 10 mg/kg 및 수컷 원숭이에게 3 mg/kg을 단회 경구투여했을 때 혈장 중 방사능 농도 및 미변화체 농도는 신속하게 상승했고 20min~2.0h에서 Cmax를 나타낸 후 방사능은 4.38 h~4.90day의 t1/2 로, 미변화체는 1.7~6.6 h 의 t1/2 에서 소실했다. 겔보기 흡수율은 각각 38.1~85.5, 60.8, 70.4 및 62.6%, BA는 각각 24.9~54.0, 61.2, 77.7 및 50.2%였다. 모든 동물종에서 흡수는 양호했고 신속하게 흡수된 후 미변화체는 비교적 신속하게 소실하는 것으로 추측되었다.
- [반복투여] 수컷 랫드에게 [14C] 아나글립틴을 10 mg/kg 1일 1회 14일간 반복 경구투여하고 반복투여가 체내 동태에 미치는 영향을 평가했다. 투여 후 24시간에서 혈장 중 방사능 농도는 투여 회수에 따라 상승했지만 혈장 중 미변화체 농도는 투여 기간 중 거의 일정했고 단회투여 후와 14회 반복투여 후의 혈장 중 농도추이도 거의 일치했다. 이러한 결과로부터 반복투여에 의해 방사능의 누적은 나타났지만 미변화체의 체내 동태에 변화는 없는 것으로 추측되었다.

5.3.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- [조직분포실험] 수컷 알비노 랫드에게 [14C] 아나글립틴을 10 mg/kg 단회 경구투여했을 때 조직 내 방사능 농도는 투여 후 30분 또는 6시간에 최고 농도를 나타냈다. 위, 소장, 신장, 간장 및 방광 등의 조직 내 방사능 농도가 높고 안구, 중추 조직 및 백색지방의 방사능 농도는 낮았다. 각 조직으로 이행한 방사능은 투여 후 72시간에서는 최고 농도의 10% 이하로 감소했고 투여 후 120시간에서는 최고 농도의 7% 이하로 감소했다. 한편, 암컷 랫드에게 [14C] 아나글립틴을 10 mg/kg 단회 경구투여했을 때 수컷 랫드와 동일 조직 내 분포를 나타냈지만 각 조직에서의 소실은 수컷 랫드보다 신속했다. 또, 암컷 모두 생식기로의 특이적인 분포는 나타나지 않았다. 수컷 유색 랫드에게 [14C] 아나글립틴을 10 mg/kg 단회 경구투여했을 때 멜라닌 비함유 조직의 방사능 농도는 알비노 랫드와 동일했지만 멜라닌 함유조직에서는 홍채, 모양체, 망막, 맥망락 및 공막의 방사능 농도가 높았고 각 조직에서의 소실은 멜라닌 비함유 조직과 비교해 지연되었다. 그러나 개 및 원숭이 반복투여 독성시험에서 눈조직에 이상은 나타나지 않았다.
- [단백결합률] In vitro 에서 [14C] 아나글립틴의 혈청단백에 대한 결합율은 랫드에서 73.8~88.9%, 개에서 41.7~62.2%, 원숭이에서 26.9~45.8% 및 사람에서 37.1~ 48.2%였다. 또, SKL-12320의 혈청단백에 대한 결합율은 랫드에서 47.8~49.1%, 개에서 43.0~45.5%, 원숭이에서 30.8~34.0% 및 사람에서

15.0~18.1%였다.

- [태아조직 이행] 임신 랫드에게 [14C] 아나글립틴을 10 mg/kg으로 단회 경구투여했을 때 태아 조직으로 이행한 방사능의 AUC_{0-48h}는 모체 혈장의 0.51배 이하였다.

5.3.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- [in vivo 대사]

암수 마우스, 암수 랫드, 암컷 토끼, 수컷 개 및 암수 원숭이에게 [14C] 아나글립틴을 단회 경구 투여했을 때 아나글립틴은 모든 동물종에서 혈장 중 주로 미변화체로서 존재했다. 혈장 중 대사물로서 니트릴이 가수분해된 SKL-12320, 아민에 인접한 메틸렌이 산화된 SKL-14687 및 SKL-15451, 일수산화물(SKL-12339) 및 그 포함체, 이수산화물 등 다수가 검출되었지만 특별히 혈장 중 농도가 높은 대사물은 나타나지 않았다.

암수 랫드, 수컷 개 및 암수 원숭이에게 [14C] 아나글립틴을 단회 경구투여했을 때 모든동물종에서 분뇨 중에는 주로 미변화체가 배설되었고 미변화체의 배설율은 투여량의 41~56%였다. 그 외 혈장과 같은 대사물이 배설되었지만 10% 이상의 생성이 인정된 대사물은 SKL-12320뿐이었다 (2.6.4.5.2.항). 또, 랫드 뇨 중에 미변화체의 거울상 이성질체 (SKL-13775)는 검출되지 않았다 (2.6.4.5.8.항).

- [시험관 내에서의 대사]

아나글립틴 및 SKL-12320 모두 100µg/mL에서는 CYP1A2, CYP2C8/9, CYP2C19 및 CYP3A4(SKL-12320은 CYP2C19만)에 약간의 유도가 나타났지만 10 µg/mL이하에서는 유도가 나타나지 않았다.

5.3.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 투여 후 168시간까지의 뇨 중 누적 배설율은 수컷 랫드에서 투여량의 64.62%, 암컷 랫드에서 62.51% 및 수컷 개에서 66.21%였다. 또, 분 중 누적 배설율은 수컷 랫드에서 투여량의 34.58%, 암컷 랫드에서 37.35% 및 수컷 개에서 32.24%로 뇨 및 분 중 배설율에 종차 및 성차는 나타나지 않았다. 암수 랫드 및 수컷 개 모두 투여량의 대부분은 투여 후 24시간 안에 배설되어 배설은 신속한 것으로 추측되었다.
- 유즙이행 : 포유 중 랫드에게 [14C] 아나글립틴을 10 mg/kg 단회 경구투여했을 때 방사능의 유즙 중 이행이 나타났고, 이때의 방사능 유즙/혈장 중 농도비는 3.35~14.25 였다. 유즙 중 이행한 방사능은 혈장 중 농도와 마찬가지로 시간의 경과와 함께 소실되었다.

<약물동태학적 상호작용 CTD 2.6.4.7>

- In vitro 에서 아나글립틴 및 SKL-12320은 시토크롬 P450 분자종(CYP1A: 아나글립틴만 평가), 1A2 : SKL-12320만 평가), 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4)의 각 전형 기질 대사에 대해서 거의 억제작용을 나타내지 않았다. (IC₅₀값 >100 µg/mL)
- In vitro 에서 hMDR1(사람 P당단백) 발현세포(hMDR1 유전자를 발현한 돼지신장 상피세포 유래 LLC-PK1 세포)를 매개로 한 [14C] 아나글립틴 및 SKL-12320의 경세포 수송시험을 실시한 결과 아나글립틴은 사람 P당단백 기질이라는 것이 시사되었다. SKL-12320은 사람 P당단백 기질이 될 가능성은 낮다.
- In vitro 에서 hMDR1를 매개로 한 디곡신 수송에 대한 아나글립틴 및 SKL-12320 의 억제작용을 검토한 결과 아나글립틴은 농도 0.1~100 µmol/L(38.3~38300 ng/mL)에서 농도 의존적인 억제를 거의 나타내지 않았다. 그러나 1000 µmol/L(383000 ng/mL)에서 31.2%의 억제를 나타냈다. 또,

SKL-12320은 농도 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ (40.2~40200 ng/mL) 에서 농도 의존적인 억제력을 거의 나타내지 않았다. 이상의 결과로부터 아나글립틴은 고농도(경구투여 후 소화관 농도)에서 약간 hMDR1에 의한 디곡신 수송을 억제할 가능성이 시사되었다. 또, SKL-12320은 hMDR1에 의한 디곡신 수송에 대해 억제작용을 나타내지 않는 것으로 추측되었다(2.6.4.7.2.항).

- In vitro 에서 아나글립틴 및 SKL-12320의 신장 배설에 있어 트랜스포터(hOAT1, hOAT3, hOAT4, hOCT2, hBCRP, hMRP2 및 hMRP4)의 관여를 검토한 결과 아나글립틴은 hOAT1, hOAT3, hOAT4 및 hMRP2의 기질이라는 것이 시사되었고 SKL-12320은 hOAT3, hOAT4, hBCRP, hMRP2 및 hMRP4의 기질이라는 것이 시사되었다(2.6.4.7.3.항).
- In vitro에서 신장에 발현하는 트랜스포터(hOAT1, hOAT3, hOAT4, hOCT2, hBCRP, hMRP2 및 hMRP4)를 매개로 한 각 전형 기질 수송에 대한 아나글립틴 및 SKL-12320의 억제작용을 검토한 결과 hOAT3 및 hOCT2의 각 전형 기질 수송에 대한 아나글립틴의 IC50값은 각각 65.9 $\mu\text{mol/L}$ (25200 ng/mL) 및 88.2 $\mu\text{mol/L}$ (33800 ng/mL)였다. 그 외 트랜스포터에 대한 아나글립틴의 IC50값은 100 $\mu\text{mol/L}$ (38300 ng/mL) 이상이었다. hOAT1의 전형 기질 수송에 대한 SKL-12320의 IC50값은 3.51 $\mu\text{mol/L}$ (1410 ng/mL)였다. 그 외 트랜스포터에 대한 SKL-12320의 IC50값은 10 $\mu\text{mol/L}$ (4020 ng/mL) 이상이었다. 최고 임상 용량(1회 200mg, 1일 2회)에서 사람 혈장 중 미변화체 및 SKL-12320의 Cmax는 각각 1,200 및 162 ng/mL (2.7.6.3.2. 표3.2-4)이었던 것에서 임상 용량에서는 평가한 트랜스포터를 억제할 가능성은 낮다고 추측되었다.

5.4. 약리에 대한 심사자의견

- 아나글립틴은 가역적으로 DPP-4와 결합해 DPP-4의 펩티다아제 활성을 선택적으로 억제한다. GLP-1의 분해를 억제함으로써 내인성 활성형 GLP-1 농도를 상승시키고, 글루코오스 의존적으로 인슐린 분비를 촉진하며 혈당 상승 억제 작용을 나타낸다.
- 안전성약리시험
 1. 동공축소 관련
 - 임상 용량인 1회 200mg을 1일 2회 반복 경구투여 했을 때 혈장 중 아나글립틴의 Cmax 및 AUC0-24h는 각각 1,200 ng/mL 및 9.46 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 로 추정
 - 랫드 4주간 반복투여 독성시험의 첫 회 투여 시 수컷 랫드에게 600 mg/kg/day 을 투여했을 때 혈장 중 아나글립틴의 Cmax 및 AUC0-24h는 각각 143 $\mu\text{g/mL}$ 및 376 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 였다.
 - 동공축소가 발현하지 않았던 500 mg/kg 에 있어 노출량이 랫드 4주간 반복투여 독성시험 600 mg/kg/day 첫 회 투여 시 노출량을 이하에서 최고 임상 용량(1회 200mg, 1일 2회)에 있어 사람 추정 노출량과 비교하면 Cmax에서 119배 이상, AUC0-24h에서 40배 이상의 차이가 나타났다.
 2. 심혈관계 관련
 - 개에게 4주간 반복투여 독성시험의 첫 회 투여 시 결과로부터 수컷 개에게 100 mg/kg/day 을 투여했을 때 혈장 중 아나글립틴 Cmax 및 AUC0-24h는 각각 83.9 $\mu\text{g/mL}$ 및 376 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$
 - 최고 임상 용량(1회 200mg, 1일 2회)에 있어 사람 추정 노출량을 비교하면 아나글립틴의 심혈관계에 대한 안전계수는 hERG전류 및 기니픽 심근 활동전위에 대해서 약 25배, 개 심혈관계에 대해서 40~70배로 산출

6. 임상시험성적에 관한 자료(CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내외 임상시험기관에서 GCP에 적합하게 수행

임상시험	승인일
치료적 탐색임상시험(CWP-SKD-201)	2008.12.15
국내 제Ⅲ상 단독요법 시험(CWP-DIANA-301)	2010.11.29
국내 제Ⅲ상 병용요법 시험(CWP-DIANA-302)	2010.11.29
1상(JW-DIANA-101)	2014.06.02

- 임상시험 수시점검 결과 알림 (임상제도과-3035, 2013.07.17)
 - 『CWP-0403』(임상시험번호 : CWP-DIANA-301, 식약처승인일 : 2010.11.29.)에 대한 수시 점검 실시
- 외국 임상시험자료 : 일본 허가 당시 제출자료 증명서

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- CTD 중 임상시험성적자료 : 1상 17건, 국내 2상 1건, 국내 3상 2건, 해외 참고임상 7건

단계		대상	시험명
1상	일본	건강한 성인	단회투여 [DP0001]
	일본	건강한 성인	반복투여 [DP0002]
	일본	건강한 성인	생물학적동등성(1) DP0003
	일본	건강한 성인	생물학적동등성(2) DP0005
	국내	제2형 당뇨병 환자	약동학적동등성 국내 JW-DIANA-101
	일본	제2형 당뇨병 환자	식사의 영향, 프로베네시드 DP0004
	일본	건강한 성인	미글리톨 DP1004
	일본	건강한 성인	메트포르민 DP1005
	일본	건강한 성인	임상약리 DP1006
	미국	신장해/건강한 성인	신장해 환자 약물동태 SK-0403-1.02US
	러시아	간장해/건강한 성인	간장해 환자 약물동태 SK-0403-1.03EU
	미국	건강한 성인	디곡신 SK-0403-1.04US
	미국	건강한 성인	시클로스포린 SK-0403-1.05US
	미국	건강한 성인	클리베클라미드 SK-0403-1.06US
	미국	건강한 성인	피오글리타존 SK-0403-1.07US
	영국	건강한 성인	매스벨러스시험 SNW0019 and 08-009
	미국	건강한 성인	Thorough ECG SK-0403-1.03US
2상	국내	제2형 당뇨병 환자	용량반응, 치료적 탐색시험 [CWP-SKD-201]
3상	국내	제2형 당뇨병 환자	CWP-DIANA-301 : 단독요법
	국내	제2형 당뇨병 환자	CWP-DIANA-302 : 메트포르민 병용요법
참고자료			
2상	일본	제2형 당뇨병 환자	제2상 DP1001
2/3상	일본	제2형 당뇨병 환자	제2/3상 DP1003

3상	일본	제2형 당뇨병 환자	장기투여 SK-0403-01
3상	일본	제2형 당뇨병 환자	α -글루코시다제 저해제 또는 피오글리타존 병용 DP1002
3상	일본	제2형 당뇨병 환자	설폰닐우레아제 또는 비구아니드제 병용 SK-0403-02
1상	미국	건강한 성인	제1상 SK-0403-1.01US
2상	미국, 인도	제2형 당뇨병 환자	제2상 SK-0403-2.01US

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자 피험자수	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과
§ 생물약제학							
1상	[DP0001] SK-0403 제1상 임상시험 (단회 투여 시험)	위약대조 이중맹검	건강한 성인	<투여용량> 위약 아나글립틴 10mg 공복 시 아나글립틴 25mg 공복 시 아나글립틴 50mg 공복 시 및 식사 직전 아나글립틴 100mg 공복 시 및 식사 직전 아나글립틴 200mg 공복 시 및 식사 직전 아나글립틴 400mg 공복 시		50, 100, 200 mg 을 공복 시 및 식사직전에 단회 경구투여하고, 아 나글립틴의 약물동태에서의 식사의 영향을 평가 <시험결과> - 각 투여량에서의 약물동태 파라 미터에 대해 기하평균치의 비(공복 시 투여/식사직전 투여)를 산출한 결과 미변화체의 Cmax 및 AUC0-72h는 각각 0.8302 ~ 1.1694 및 0.9932 ~ 1.0980 이었 다.	
1상	[DP0003] SK-0403 생물학적 동등성 시험 (예비시험)	공개, 교차	건강한 남성 총 12명	2기 (임상시험용 제제 100mg, 일본 시판 예정 제제 100mg)[모두 경구]		<시험결과> 예비시험으로 두 제제 생물학적동 등성 입증하지 못함	
1상	[DP0005] SK-0403 생물학적 동등성 시험	공개, 교차	건강한 남성 총 20명	2기 (임상시험용 제제 100mg, 시판 예정 제제 100mg)[모두 경구]		<시험결과> (일본 시판제제/임상시험제 제2) 및 90 % 신뢰구간을 산출한 결과, Cmax는 0.923 (0.825 ~ 1.032), AUC0-24h는 1.011 (0.980 ~ 1.044)로 모두 생물학적 동등성 판정기준을 만족시킴	
1상	[JW-DIANA -101] 건강한 성인 남성에서 Anagliptin 경구투여 시	공개, 교차	건강한 성인 총 40명	2기 (일본 시판 제제 100mg, 국내 시판 예정 제제 100mg)		일본 시판제제를 투여했을 시에 대 한 국내 시판예정제제 투여 시 기 하평균 비의 점추정치 및 90 % 신 뢰구간을 산출한 결과, Cmax 는 0.9666(0.8949-1.0441), AUClast 는 1.0264(0.9963-1.0575) 로 모	

	약동학적 특성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 단회 투여, 교차 임상시험				두 기하평균 비의 90 % 신뢰구간이 0.8 에서 1.25 이내로 생물학적 동등성 판정기준을 만족함 ※ 약효동등성과 검토완료
1상	[DP0004] SK-0403 식사의 영향시험 및 프로베네시드와의 약물상호작용 시험 - 공개, 교차 비교	공개, 교차	건강한 남성 총 12명	1, 2기: 아나글립틴 100mg 공복 시, 식후 3기: 프로베네시드 1g BID 식전 4기: 프로베네시드 1g+아나글립틴 100mg 공복시	<시험결과> 아나글립틴 미변화체의 Cmax 및 AUC0-24h의 기하평균치의 비(식후투여/공복 시 투여)는 각각 0.845 및 0.882 였고, SKL-12320의 Cmax 및 AUC0-24h에서는 각각 0.875 및 0.899 였다.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	임상시험제목 (번호/지널명)	디자인	대상환자 피험자수(남/여)	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과
§ 임상약리							
1상	[DP0001] SK-0403 제1상 임상시험 (단회 투여 시험)	위약대조 이중맹검	건강한 성인	<투여용량> 위약 아나글립틴 10mg 공복 시 아나글립틴 25mg 공복 시 아나글립틴 50mg 공복 시 및 식사 직전 아나글립틴 100mg 공복 시 및 식사 직전 아나글립틴 200mg 공복 시 및 식사 직전 아나글립틴 400mg 공복 시		<시험결과> SK-0403 10~400mg의 공복 시 투여에서 SK-0403 및 SKL-12320 혈장 중 농도는 모두 용량 의존적으로 상승했고, 또 DPP-4 활성은 용량 의존적으로 저해함	
1상	[DP0002] SK-0403 제1상 임상시험 (반복투여 시험)	위약대조 이중맹검	건강한 성인 총 9명	<투여용량> 아나글립틴 200mg BID 위약		<시험결과> - 단회투여와 거의 일치. 반복투여 축적성 없음 - 아침식사시 투여 12시간 후에서의 저해율은 80% 이상	
1상	[SNW0019 and 08-009] Absorption, metabolism and	공개	건강한 성인 총 6명	<투여용량> 14C-아나글립틴100mg		<시험결과> • 뇨 중 배설률(총량)은 73.20%, 대변 중 배설률(총량)은 24.98%였고, 회수율은 98.18% 였다. • 뇨 중에서는 SK-0403(46.55%)	

	excretion of 14C-SK-0403 in healthy men after a single oral dose				및 SKL-12320(17.45%)이 확인되었다. 대변 중에서는 주로 SK-0403(4.14%) 및 SKL-12320(11.73%)이 확인되었다.
1상	[SK-0403-1.01 US] 미국 반복투여	무작위배정 위약대조 이중맹검 병행군간 비교	건강한 성인	<p><투여용량> 위약 아나글립틴 100mg QD 아나글립틴 200mg QD 아나글립틴 200mg BID 아나글립틴 400mg QD 아나글립틴 800mg QD 아나글립틴 1600mg 단회</p> <p><투여기간> 단회+7일반복</p>	<p><시험결과> Day 10에서의 DPP-4 활성 저해율의 투여 후 24시간 평균은 모든 투여량에서 80%를 넘었다. 또한, 혈장 DPP-4 활성 저해율의 최저치(최종투여 후 24시간)는 200mg QD 이상의 투여량에서 75%를 넘었다.</p> <p>- DPP-4 활성 저해율 EC50 및 EC80은 각각 2.36ng/mL 및 7.94ng/mL였다.</p>
1상	[SK-0403-1.02 US] A Phase1, Multicenter, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Effect of Renal Insufficiency on the Pharmacokinetics of SK-0403	공개	A군(말기신부전; ESRD), B군(중증), C군(중등도) 및 D군(경도)의 신기능장애 환자	<p><투여용량> 아나글립틴400mg 단회 말기신부전은 단회×2기</p>	<p><시험결과></p> <ul style="list-style-type: none"> SK-0403의 AUC0-∞ 및 AUC0-t는 신기능의 저하에 따라 증가했다. AUC0-∞의 기하평균치의 비(신기능장애 환자/건강한 성인)는 각 신기능장애 환자군(경도, 중등도, 중증, ESRD)에서 각각 1.65, 1.76, 2.70, 3.22였다. Cmax는 신기능장애의 영향을 조금 받는 정도였다. SKL-12320의 Cmax, AUC0-∞ 및 AUC0-t는 신기능의 저하에 따라 증가했다. AUC0-∞의 기하평균치의 비(신기능장애 환자/건강한 성인)는 각 신기능장애 환자군(경도, 중등도, 중증, ESRD)에서 각각 1.59, 2.34, 5.42, 16.55였고, 그 증가의 정도는 SK-0403보다 컸다. 말기신부전 환자가 SK-0403 투여 후에 혈액투석을 실시했을 때, 투여량의 12.6%가 SK-0403 또는 SKL-12320으로서 투석액 중으로 제거되었다.
1상	[SK-0403-1.03 EU] A Study of the	공개	중등증 간기능 장애 환자, 건강한 성인	<p><투여용량> 아나글립틴400mg 단회</p>	<p><시험결과> 미변화체의 Cmax 및 AUC0-∞의 기하평균치의 비(간장애 환자/건강한 성인)는 각각 1.072 및 1.170</p>

	Pharmacokinetics Profile of SK-0403 in Subjects with Child-Pugh Class B Hepatic Impairment Compared to Healthy Subjects				으로 중등도의 간장해 환자에서 건강한 성인과 비교하여 경미한 증가가 확인되었다. SKL-12320의 Cmax 및 AUC0-∞의 비는 각각 1.884 및 1.712 로, 중등도의 간장해 환자에서 증가가 확인되었다.																																
1상	[DP0004] SK-0403 식사의 영향시험 및 프로베네시드와의 약물상호작용 시험 - 공개, 교차 비교	공개 교차 비교	건강한 남성 총 12명	<투여용량> 1, 2기: 아나글립틴 100mg 공복 시, 식후 3기: 프로베네시드 1g BID 식전 3일투여 4기: 프로베네시드 1g+아나글립틴 100mg 공복 시 단독투여	<시험결과> • SK-0403의 Cmax 및 AUC0-24h의 기하평균의 비[병용투여/단독투여](90% 신뢰구간)는 각각 1.539(1.228~1.928) 및 1.806(1.652~1.976)이었다.																																
1상	[DP1004] SK-0403 미글리톨과의 약물상호작용 시험	공개 교차 비교	제2형 당뇨병 환자 18명	<투여용량> 3기[아나글립틴 100mg BID(A), 미글리톨50mg TID(M), A+M] <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <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>Mig</td> <td rowspan="6">8일간</td> <td>Ana+Mig</td> </tr> <tr> <td>B군</td> <td>Mig</td> <td>Ana+Mig</td> <td>Ana</td> </tr> <tr> <td>C군</td> <td>Ana+Mig</td> <td>Ana</td> <td>Mig</td> </tr> <tr> <td>D군</td> <td>Ana</td> <td>Ana+Mig</td> <td>Mig</td> </tr> <tr> <td>E군</td> <td>Mig</td> <td>Ana</td> <td>Ana+Mig</td> </tr> <tr> <td>F군</td> <td>Ana+Mig</td> <td>Mig</td> <td>Ana</td> </tr> </tbody> </table>	투여군	제1기 (3일간 투여*)	휴약기간	제2기 (3일간 투여*)	휴약기간	제3기 (3일간 투여*)	A군	Ana	8일간	Mig	8일간	Ana+Mig	B군	Mig	Ana+Mig	Ana	C군	Ana+Mig	Ana	Mig	D군	Ana	Ana+Mig	Mig	E군	Mig	Ana	Ana+Mig	F군	Ana+Mig	Mig	Ana	<시험결과> SK-0403의 Cmax 기하평균치의 비(병용투여 시/SK-0403 투여 시)는 0.416(90% 신뢰구간: 0.376~0.459), AUC0-24h에서는 0.771(90% 신뢰구간: 0.723~0.822)였다. . SKL-12320의 Cmax 기하평균치의 비(병용투여 시/SK-0403 투여 시)는 0.707(90% 신뢰구간: 0.657~0.761), AUC0-24h에서는 0.905(90% 신뢰구간: 0.862~0.951)였다. . 미글리톨의 Cmax 기하평균치의 비(병용투여 시/미글리톨 투여 시)는 1.142(90% 신뢰구간: 1.050~1.243), AUC0-24h에서는 1.270(90% 신뢰구간: 1.160~1.390)였다.
투여군	제1기 (3일간 투여*)	휴약기간	제2기 (3일간 투여*)	휴약기간	제3기 (3일간 투여*)																																
A군	Ana	8일간	Mig	8일간	Ana+Mig																																
B군	Mig		Ana+Mig		Ana																																
C군	Ana+Mig		Ana		Mig																																
D군	Ana		Ana+Mig		Mig																																
E군	Mig		Ana		Ana+Mig																																
F군	Ana+Mig		Mig		Ana																																
1상	[DP1005] SK-0403 메트포르민과	공개 교차 비교	제2형 당뇨병 환자 18명	<투여용량> 3기[아나글립틴 100mg BID(A), 메트포르민 500mg(M) BID, A+M]																																	

의 약물상호 작용시험				투여군	제1기 (3일간 투여*)	휴약기간	제2기 (3일간 투여*)	휴약기간	제3기 (3일간 투여*)
				A군	Ana	8일간	Met	8일간	Ana+Met
				B군	Met		Ana+Met		
				C군	Ana+Met		Ana		
				D군	Ana		Ana+Met		
				E군	Met		Ana		
				F군	Ana+Met		Met		
				<시험결과> 메트포르민과 아나글립틴 약물동태 상호작용 없음					
1상	[SK-0403-1 .04 US 디곡신 상호작용	공개	건강한 성인 총 20명	<투여용량> Day1~8: 디곡신 0.25mg QD(첫날만 0.5mg BID) Day9~13: 디곡신 0.25mg QD+아나글립틴 400mg QD	<시험결과> SK-0403과 디곡신을 병용 투여했을 때의 디곡신의 Cmax의 기하평균치의 비[병용투여/단독투여](90% 신뢰구간)는 1.49(1.386~1.603)였고, 증가가 인정되었지만 그 정도는 경미했다.				
1상	[SK-0403-1 .05 US] 시클로스포린 상호작용	공개	건강한 성인 총 20명	<투여용량> Day1~5: 아나글립틴 400mg QD Day8~11: 아나글립틴 400mg QD Day12: 시클로스포린 600mg+아나글립틴 400mg	<시험결과> SK-0403과 시클로스포린을 병용 투여했을 때의 SK-0403의 Cmax의 기하평균치의 비[병용투여/단독투여](90% 신뢰구간)는 1.25(1.092~1.440)였고, 경미한 증가가 인정되었지만, AUC0-τ에는 영향을 주지 않았다.				
1상	[SK-0403-1 .06 US] 글리브라이드 상호작용	공개	건강한 성인 총 16명	<투여용량> Day1: 글리브라이드 5mg Day4~8: 아나글립틴 400mg QD Day9: 글리브라이드 5mg+아나글립틴 400 mg	<시험결과> <ul style="list-style-type: none"> SK-0403과 Glyburide를 병용 투여했을 때의 Glyburide의 Cmax의 기하평균치의 비[병용투여/단독투여](90% 신뢰구간)는 1.44(1.26~1.64)였고, 경미한 증가가 인정되었지만, AUC0-t 및 AUC0-∞에는 영향을 주지 않았다. SK-0403과 Glyburide의 병용 투여는 SK-0403 및 SKL-12320의 Cmax 및 AUC0-τ에 영향을 미치지 않았다. 				
	[SK-0403-1 .07 US] 피오글리타존 상호작용	공개	건강한 성인 총 16명	<투여용량> Day1~5: 아나글립틴 400mg QD Day8~14: 피오글리타존 45mg QD Day15~19: 피오글리타존 45mg QD+아나글립틴 400mg QD	<시험결과> <ul style="list-style-type: none"> SK-0403과 피오글리타존을 병용 투여했을 때의 피오글리타존 미변화체 및 피오글리타존 대사체 M-II의 Cmax의 기하평균치의 비[병용투여/단독투여](90% 신뢰구간)는 각각 0.80(0.68~0.94) 및 0.89(0.79~1.01)였고, 경미한 감소 				

					가 인정되었지만, 그 외의 약물동태 파라미터에는 영향을 주지 않았다. • SK-0403과 피오글리타존을 병용 투여했을 때의 SK-0403의 Cmax의 기하평균치의 비[병용투여/단독투여](90% 신뢰구간)는 1.15(1.01~1.31)였고, 경미한 증가가 인정되었지만, 그 외의 약물동태 파라미터에는 영향을 주지 않았다.													
1상	[SK-0403-1.08 US] QTc 간격에의 영향 시험	무작위배정, 이중맹검, 위약 및 양성대조, 이중위약, 교차 비교	건강한 성인 총 56명	<투여용량> 4기(위약, 아나글립틴 400mg, 1600mg, 목시플록사신(양성대조) 400mg)	<시험결과> SK-0403 400mg 및 1600mg 단회 투여는 QTc 간격에 영향을 미치지 않았다.													
1상	[DP1006] SK-0403 임상약리시험	공개, 교차비교	제2형 당뇨병 환자 20명	<투여용량> 3일+2기(아나글립틴 100mg BID, 시타글립틴 50mg QD) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">배정군</th> <th style="width: 10%;">대조</th> <th style="width: 20%;">제1기(3일간 투여)</th> <th style="width: 10%;">휴약 기간</th> <th style="width: 20%;">제2기(3일간 투여)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A군</td> <td rowspan="2">무처리</td> <td>SK-0403 100mg 1일 2회</td> <td rowspan="2">8일간</td> <td>시타글립틴 50mg 1일 1회</td> </tr> <tr> <td>B군</td> <td>시타글립틴 50mg 1일 1회</td> <td>SK-0403 100mg 1일 2회</td> </tr> </tbody> </table>	배정군	대조	제1기(3일간 투여)	휴약 기간	제2기(3일간 투여)	A군	무처리	SK-0403 100mg 1일 2회	8일간	시타글립틴 50mg 1일 1회	B군	시타글립틴 50mg 1일 1회	SK-0403 100mg 1일 2회	<시험결과> -SK-0403은 대조와 비교하여 아침식사 후(ΔAUC_0-4h) 및 점심식사 후(ΔAUC_4-8h)의 혈당을 모두 유의하게 저하시켰다.
배정군	대조	제1기(3일간 투여)	휴약 기간	제2기(3일간 투여)														
A군	무처리	SK-0403 100mg 1일 2회	8일간	시타글립틴 50mg 1일 1회														
B군		시타글립틴 50mg 1일 1회		SK-0403 100mg 1일 2회														

6.4.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 1) 임상시험 CWP-DIANA-301 : 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 CWP-0403의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 위약 대조, 이중맹검, 무작위배정, 다기관, 치료적 확증 임상시험(제 3상 임상시험)
- 2) 임상시험 CWP-DIANA-302 : Metformin 단독요법으로 혈당조절이 불충분한 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 CWP-0403 병용 투여시의 유효성 및 안전성을 Sitagliitin과 비교 평가하기 위한 활성약대조, 이중맹검, 이중위약, 무작위배정, 다기관, 치료적 확증 임상시험(제 3상 임상시험)

6.4.2. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 1) 임상시험 CWP-SKD-201 : 식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 불충분한 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 CWP-0403의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 전향적, 무작위 배정, 이중 맹검, 다기관, 치료적 탐색 임상시험 (제 2상 임상시험)

6.5. 가교자료

- 해당사항 없음 (한국에서 2, 3상 임상시험을 실시하였음)

6.6. 임상에 대한 심사자의견

<생물약제>

- 건강한 한국인 성인 남성을 대상으로 아나글립틴의 일본 시판제제(100 mg정)와 국내 시판예정제제(100 mg정)의 경구투여 시 약동학적 특성을 비교 평가 결과, Cmax 및 AUClast 모두 기하평균 비의 90 % 신뢰구간이 0.8 에서 1.25 이내로 생물학적동등성 판정기준을 만족하여 두 제제간의 동등성을 입증하였다. (임상시험 JW-DIANA-101)
- 건강한 일본인 성인을 대상으로 아나글립틴 100 mg(일본 시판제제 1 정)을 공복시 또는 식후에 단회 경구투여하여 식이영향을 평가하였다(임상시험 DP0004). 아나글립틴 미변화체의 Cmax 및 AUC0-24h에서의 기하평균치의 비(식후투여/공복 시 투여)는 각각 0.845 및 0.882 였고, SKL-12320의 Cmax 및 AUC0-24h에 대해서는 각각 0.875 및 0.899 였다. 식후 투여에서의 미변화체 및 SKL-12320 의 Cmax 및 AUC0-24h는 공복 시 투여와 거의 같았다. 아나글립틴의 유효성 및 안전성에 대해 식사에 의한 영향은 유의한 영향이 없을 것으로 판단하였다.

<유효성 및 안전성>

- 제 2 형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제 2 상 시험(CWP-SKD-201)에서 아나글립틴 50, 100 mg(모두 1 일 2 회), 위약을 12 주간 투여했다. 1 차 유효성 평가항목인 임상약 투여 전.후의 HbA1c의 변화에 있어서 임상약이 투여된 군과 위약군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 임상약 투여 전의 HbA1c는 위약군 7.64 ± 0.69 %, 아나글립틴 50 mg BID 군 7.78 ± 0.61 %, 아나글립틴 100 mg BID 군 7.64 ± 0.66 %이었고, 투여 12 주 후의 결과는 위약군 이 7.68 ± 0.85 %로 0.05 ± 0.51 % 증가한 반면($p=0.5822$), 아나글립틴 투여군에서는 50 mg BID 군이 7.29 ± 0.76 %, 100 mg BID 군 7.10 ± 0.89 %로 각각 -0.49 ± 0.77 %, -0.54 ± 0.77 % 씩 투여 전에 비하여 모두 유의하게 감소하였다($p=0.0004$, $p=0.0001$). 용량 반응성을 확인하기 위한 2상 임상시험으로 100mg bid군이 50mg군에 비하여 산술적으로 높은 혈당 개선효과 보였다.
- CWP-DIANA-301 임상시험에서 1차 유효성 평가변수인 24주 후 HbA1c의 변화량에 대한 위약대비 시험군의 차이에 대해 검정한 결과 100mg군과 200mg군 모두 위약에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보여 CWP-0403의 효과를 입증하였다.
 - 그러나 1, 2차 주요평가변수 비교시 고용량 투여(200mg BID)군에서 더 나은 효과를 보이지 못하여 이 약의 권장용법용량으로 1일 2회 100 mg 투여는 타당하다.
- CWP-DIANA-302 임상시험에서 1차 유효성 평가변수인 24주 후 HbA1c의 변화량에 대한 활성대조약과 시험군의 차이에 대해 검정한 결과 신뢰구간의 상한치가 비열등성 마진 0.4보다 작으므로 CWP-0403이 Sitagliptin에 비하여 비열등함을 입증하였다.
- CWP-DIANA-302 임상시험에서 52주 투여시 당화혈색소 감소의 효과 지속성을 확인하였다.
- 일본 임상시험에서 아나글립틴 장기 투여시(52주, 200mg 1일 2회 증량투여 포함됨) 안전성을 추가로 확인하였다.

<용법·용량>

- 신장에 환자를 대상으로 한 약물 동태 시험(SK-0403-1.02US 시험)에서 400mg 투여를 중증 신장애 환자 및 ESRD 환자를 건강 성인과 비교하였을 때, AUC0-∞의 기하 평균치의 비가 각각 2.70배 및

3.22배로 증가함

- 중증 및 ESRD 신장애 환자에서 AUC 증가를 고려하여, 100mg 1일 1회로 투여시 예상 노출량은 경증~중등증 신장애 환자에서의 노출량과 유사할 것으로 사료하며 적절한 용법용량으로 판단됨
- DPP-4 억제에 대한 효능(IC80) 유지시간이 24~26시간으로 유효성도 예측할 수 있었음
- 일본 허가사항은 최대 200mg 1일 2회로 증량할 수 있으나, 신청사는 국내 자료를 근거로 200mg 1일 2회 투여에 대한 용법용량을 신청하지 않음
- 일본 임상시험의 증량 설계로는 증량에 대한 효과를 정확하게 확인할 수 없었으며, 국내 단독요법 3상 결과 200mg 1일 2회 투여시 추가된 유효성을 확인할 수 없었으므로 이는 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 スイニー錠100mg (수이니정100mg(SUINY) : 아나글립틴) 2012.09.28

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사제품 : 트라젠타정(리나글립틴), 가브스정(빌다글립틴), 자누비아정(시타글립틴), 온글라이자정(삭사글립틴)