안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2012년 5월 15일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성(허가심사)

① 회 사 명	한국노바티스	② 문서번호	20120013425
③ 제 품 명	가브스정50밀리그램 (빌다글립틴)	④ 분류번호	396, 수입, 전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(200mg) 중 빌다글립틴(별규) 50mg		
⑥ 성 상	흰색 내지 밝은 노란빛을 띄는 원형 정제		
⑦ 신청효능·효과	이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이 약은 메트포르민과 초기 병용투여한다. 3. 설포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아졸리딘디온의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약과 병용투여한다.		
⑧ 신청용법·용량	<보완후> 이 약은 단독요법 시 1일 50mg 또는 100mg을 투여한다. - 이 약을 메트포르민 또는 치아졸리딘디온과 병용투여 시 권장용량은 100mg으로, 50mg씩 1일 2회 아침, 저녁으로 분할 투여한다. - 이 약을 설포닐우레아와 병용투여 시 권장용량은 1일 50mg으로 1일 1회 아침에 투여한다. - 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있으며, 1일 100mg 이상의 용량은 권장되지 않는다. *간장애 환자* 이 약을 투여하기 전 ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 .5배를 초과하는 간장애 환자에는 권장되지 않는다.		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	신장애 환자 - 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≥50mL/min) : 용량 조절이 필요하지 않다. - 중등도 및 중증의 신장애 환자 또는 말기 신장애(ESRD) 환자 : 1일 1회 50mg 투여가 권장된다. (사용상의주의사항 '3.일반적 주의' 중 2)항 참조)
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기허가사항과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식이요법 및 운동요법의 보조제로 단독요법, 메트포르민과 초기병용요법 추가
⑪ 약리작용기전	DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-IV) 선택적 가역적 저해제로서 내인성 GLP-1의 혈장수치를 증가시켜 인슐린 분비를 촉진시킴
⑫ 국내외 사용현황	▷ 국내허가 가브스정50mg: 2007.12.28 가브스메트정50/1000mg, 50/850mg : 2008.3.31
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-69호, 2011.11.18) 제25조제2항제7호 효능·효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경 → 효능효과 추가
⑭ 검토결과	시정적합

※ 참고사항

1. 새로운 조성의 복합제 가브스메트정50/500mg(빌다글립틴/메트포르민) 허가신청 안유심사와 동시 진행

붙임 1. 시정사항 1부

2. 안전성·유효성 검토요약

<붙임 1> 시정사항 - 가브스정, 한국노바티스(주)

1. 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 효능효과

이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
2. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여한다.
3. 설포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아졸리딘디온의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약과 병용투여한다.

□ 용법용량

-이 약은 단독요법 또는 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시 1일 50mg으로 1일 1회 아침에 투여 또는 1일 100mg으로 50mg 씩 1일 2회 아침, 저녁으로 분할 투여한다.

- 메트포르민 또는 치아졸리딘디온의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 메트포르민 또는 치아졸리딘디온과 병용투여 시 권장용량은 1일 100mg으로, 50mg 씩 1일 2회 아침, 저녁으로 분할 투여한다.

- 설포닐우레아의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 설포닐우레아와 병용투여 시 권장용량은 1일 50mg으로 1일 1회 아침에 투여한다.

- 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있으며, 1일 100mg 이상의 용량은 권장되지 않는다.

간장애 환자
이 약을 투여하기 전 ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 .5배를 초과하는 간장애 환자에는 권장되지 않는다.

신장애 환자
- 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≥50mL/min) : 용량 조절이 필요하지 않다.
- 중등도 및 중증의 신장애 환자 또는 말기 신장애(ESRD) 환자 : 1일 1회 50mg 투여가 권장된다.
(사용상의주의사항 '3.일반적 주의' 중 2)항 참조)

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 이상반응

1) 12주 이상의 대조임상시험에서 1일 50mg(1일 1회) 또는 1일 100mg(1일 1회 100mg 또는 1일 2회 50mg) 용량의 빌다글립틴에 노출된 총 3,784명으로부터의 안전성 자료를 수집하였다. 이 환자들 중에서 2,264명은 빌다글립틴을 단독으로 투여 받았고, 1,520명은 다른 약물과 함께 투여받았다. 2,682명의 환자들은 빌다글립틴을 1일 100mg(1일 1회 100mg 또는 1일 2회 50mg) 투여 받았고, 1,102명은 1일 1회 50mg을 투여 받았다.

2) 임상시험에서 나타난 이상반응의 대부분은 경증 및 일시적이었으며, 투여를 중단할 필요가 없었다. 이상반응과 나이, 인종, 약물 노출기간 또는 일일 투여용량과의 관계는 발견되지 않았다.

3) 간염을 포함한 간기능 이상이 드물게 보고되었다. 일반적으로 임상적 후유증이 없이 무증상이었으며, 투약을 중단한 후에 간기능은 정상으로 회복되었다. 24주의 단독요법 및 병용요법의 대조임상시험들의 결과에서, ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN)의 3배 이상을 나타내는 비율은 빌다글립틴 50mg 1일 1회, 빌다글립틴 50mg 1일 2회 및 모든 대조군들에서 각각 0.2%, 0.3%, 0.2%로 나타났다. 트랜스아미나제의 수치 상승은 일반적으로 무증상적이고 비-진행적이며, 담즙정체 및 황달과 관련이 없었다.

4) 대조군과 유사한 비율로 빌다글립틴 투여군에서 혈관부종이 드물게 보고되었고, ACE 저해제와 병용투여하였을 때 비율이 더 높았다. 이상반응의 대부분은 경증이었으며 빌다글립틴을 계속 투여 시 해결되었다.

5) 단독요법 및 병용요법으로 이중맹검으로 이 약을 투여받은 환자에서 보고된 이상반응을 신체 기관계 및 절대 빈도수에 따라 나열하였다.
아주 흔하게(≥1/10) ; 흔하게(≥1/100, <1/10) ; 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100) ; 드물게(≥1/10,000, <1/1,000) ; 매우 드물게(<1/10,000) ; 미정(예측할 수 없음)

(1) 메트포르민과 병용투여
- 이 약 1일 100mg과 메트포르민의 병용투여 대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험중단은 이 약과 메트포르민 병용투여군 또는 위약과 메트포르민 투여군 모두에서 보고되지 않았다.
- 임상시험에서 저혈당의 발생률은 이 약 1일 100mg과 메트포르민 병용투여군에서 1%로 흔하게, 위약과 메트포르민 투여군에서 0.4%로 흔하지 않게 나타났다. 이 약 투여군에서 중증의 저혈당은 보고되지 않았다.
- 임상시험에서 메트포르민에 이 약 1일 100mg을 병용투여하였을 때 이 약 투여군 +0.2kg, 위약 투여군 -1.0kg으로 체중의 변화는 없었다.

[표1] 이중 맹검 임상시험(208명)에서 메트포르민과 병용요법으로
1일 빌다글립틴 100mg을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응

신경계 이상	
흔하게	진전
흔하게	두통
흔하게	어지러움
흔하지 않게	피로
위장관계 이상	
흔하게	구역
대사 및 영양 이상	
흔하게	저혈당

- 2년 이상의 기간 동안 진행된 임상시험에서 메트포르민에 빌다글립틴을 추가 투여하였을 때, 추가적인 안전성 신호 또는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았다.

- 이전에 당뇨병 약물을 투여받지 않은 환자에게 빌다글립틴과 메트포르민을 병용 투여한 임상시험에서도 추가적인 안전성 신호 또는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았다.

(2) 설포닐우레아와 병용투여
- 이 약 50mg과 설포닐우레아의 병용투여 대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험 중단률은 이 약과 설포닐우레아 병용투여군 0.6%, 위약과 설포닐우레아 투여군 0%이었다.
- 임상시험에서 저혈당의 발생률은 글리메피리드에 이 약 1일 1회 50mg을 추가 투여하였을 때 1.2%이었고 위약과 글리메피리드 투여군은 0.6%이었다. 이 약 투여군에서 중증의 저혈당은 보고되지 않았다.
- 임상시험에서, 글리메피리드에 이 약 1일 50mg을 추가 투여하였을 때 이 약 투여군 -0.1kg, 위약 투여군 -0.4kg으로 체중의 변화는 없었다.

[표2] 이중 맹검 임상시험(170명)에서 설포닐우레아와 병용요법으로
1일 빌다글립틴 50mg을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응

감염 (infections and infestations)	
매우 드물게	코인두염
신경계 이상	
흔하게	진전
흔하게	두통
흔하게	어지러움
흔하게	무력증
위장관계 이상	
흔하지 않게	변비
대사 및 영양 이상	
흔하게	저혈당

(3) 치아졸리딘디온과 병용투여
- 이 약 1일 100mg과 피오글리타존의 병용투여 대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험 중단은 이 약과 피오글리타존 병용투여군 및 위약과 피오글리타존 투여군 모두에서 보고되지 않았다.

- 임상시험에서 저혈당의 발생률은 빌다글립틴과 피오글리타존을 투여 받은 환자(0.6%)에서 흔하지 않았지만, 위약과 피오글리타존을 투여 받은 환자(1.9%)에서는 흔하였다. 이 약 투여군에서 중증의 저혈당은 보고되지 않았다.
- 피오글리타존과의 병용투여 임상시험에서 위약 및 이 약 1일 100mg 투여 시 절대 체중 증가는 각각 1.4kg 및 2.7kg이었다.
- 이 약 1일 100mg이 피오글리타존(1일 45mg)의 최대 용량에 추가 투여되었을 때 말초 부종의 발생률은 7.0%이었고, 피오글리타존 단독 투여시에는 2.5%이었다.

[표3] 이중 맹검 임상시험(158명)에서 치아졸리딘디온과 병용요법으로 1일 빌다글립틴 100mg을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응

신경계 이상	
흔하지 않게	두통
흔하지 않게	무력증
대사 및 영양 이상	
흔하게	체중 증가
흔하지 않게	저혈당
혈관 이상	
흔하게	말초 부종

(4) 빌다글립틴 단독투여
- 단독요법 대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험 중단률은 위약(0.6%) 또는 활성대조약(0.5%)에 비해 빌다글립틴 투여군(0.3%)에서 더 높지 않았다.
- 비교 대조 단독요법 임상시험에서, 저혈당은 활성대조약 또는 위약 투여군(0.2%, 1,082명 중 2명)에 비해 빌다글립틴 1일 100mg 투여군(0.4%, 1,855명 중 7명)에서 흔하지 않게 보고되었다. 중대한 또는 중증의 이상반응은 보고되지 않았다.
- 임상시험에서, 빌다글립틴 투여군 -0.3kg, 위약 투여군 -1.3kg으로 빌다글립틴 1일 100mg이 단독요법으로써 투여되었을 때 체중의 변화는 없었다.

[표4] 이중 맹검 임상시험(1,855명)에서 단독요법으로 빌다글립틴 1일 100mg을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응

신경계 이상	
흔하게	어지러움
흔하지 않게	두통
위장관계 이상	
흔하지 않게	변비
근골격계 및 결합조직 이상	
흔하지 않게	관절통
대사 및 영양 이상	
흔하지 않게	저혈당
감염 (infections and infestations)	
매우 드물게	상기도 감염
매우 드물게	코인두염
혈관 이상	

흔하지 않게	말초 부종

- 2년 이상의 기간 동안 진행된 임상시험에서 빌다글립틴 단독요법의 추가적인 안전성 신호 또는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았다.

(5) 시판 후 경험

시판 후 경험 기간 동안 추가적으로 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 드물게: 약의 투여 중단 시 가역적인 간염
- 빈도 불명*: 두드러기, 췌장염

* 이 이상반응은 불분명한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로 빈도에 대한 신뢰성 있는 평가는 어렵다.

3. 일반적 주의

1) 이 약은 인슐린 투여가 필요가 필요한 환자에서 인슐린을 대체하지 않는다. 이 약은 제1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증 환자에 사용해서는 안 된다.

2) 신장애 : 혈액투석을 하는 말기 신장애(ESRD)환자에서의 사용 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다.

3) 간기능 모니터링 : 간염을 포함한 간기능 이상이 드물게 보고되었다. 일반적으로 임상적 후유증이 없이 무증상이었으며, 투약을 중단한 후에 간기능은 정상으로 회복되었다. 투여를 시작하기 전(환자의 기저 값을 알기 위해) 및 투여하는 동안 간기능 검사를 실시하여 간기능을 모니터링하여야 한다. 간기능 검사를 실시하는 경우에는 처음 1년은 3개월마다, 이후에는 정기적으로 실시하는 것이 바람직하다.

트랜스아미나제 수치가 상승된 환자는 이차 간기능이 평가되어야 하고, 정상으로 회복될 때까지 모니터링되어야 한다. 정상 상한치(ULN)의 3배 이상의 AST 또는 ALT 상승이 지속되면 이 약의 투여를 중지할 것을 권고한다. 황달 또는 다른 간기능 이상을 나타내는 증후를 보인 환자는 이 약을 중단하여야 한다.

이 약의 투여를 중단하고 간기능 검사가 정상으로 회복된 후에도 이 약의 투여를 재개하지 않아야 한다.

4) 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 빌다글립틴의 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

5) 피부이상 : 수포 및 궤양 등의 피부 병변이 원숭이의 말단부에서 보고되었다(8. 기타 참고). 임상시험에서 피부 병변 발생률이 증가되지는 않았지만, 당뇨병성 피부 합병증이 있는 환자에서의 사용경험이 적으므로 수포 또는 궤양 등과 같은 피부 장애가 나타나는지 모니터링을 하여 지속적으로 당뇨 환자를 관리할 것을 권장한다.

6) 췌장염 : 시판 후 조사에서 급성 췌장염이 자발적으로 보고되었다. 지속적이고 중증 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 한다. 췌장염은 빌다글립틴의 투약을 중단한 후

회복되었다. 만약 췌장염이 의심될 경우, 빌다글립틴과 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다

7) 이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향에 대해 연구되지 않았으나 이상반응으로 어지러움을 경험할 수 있는 환자는 운전 또는 기계사용을 피해야 한다.

4. 상호작용

1) 빌다글립틴은 병용약물과 약물상호작용의 가능성이 낮다. 빌다글립틴은 CYP450의 기질이 아니고, CYP450의 저해 및 유도 작용을 갖지 않기 때문에 이 효소의 기질, 저해제 또는 유도제와 상호작용을 일으키지 않는 것으로 보인다.

2) 피오글리타존, 메트포르민, 글리벤클라미드 : 경구용 당뇨병 약물들과 수행된 임상시험 결과 임상적으로 의미 있는 약동학적인 상호작용을 나타내지 않았다.

3) 디곡신(P 당단백의 기질), 와파린(CYP2C9의 기질) : 건강한 피험자에 수행된 임상시험 결과 임상적으로 의미 있는 약동학적 상호작용을 보이지 않았다. 그러나 목표 환자군에서 수립된 것은 아니다.

4) 암로디핀, 라미프릴, 발사르탄 또는 심바스타틴 : 건강한 피험자에서의 암로디핀, 라미프릴, 발사르탄 및 심바스타틴과 수행된 임상시험 결과, 빌다글립틴과의 병용투여 후 임상적으로 의미 있는 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

5) 다른 경구용 당뇨병 약물과 같이, 빌다글립틴의 혈당강하 작용은 치아짓, 코르티코스테로이드, 갑상선 약물 및 교감신경작용약물과 같은 특정 활성 물질에 의해 감소될 수도 있다.

5. 임부, 수유부, 고령자 및 소아에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부에 대한 적절한 연구 결과가 없다. 동물시험 결과, 고용량에서 생식독성을 나타내었다. 사람에서의 잠재적 위험은 알려진 바가 없다. 사람에서의 결과가 부족하기 때문에 이 약을 임산부에 사용해서는 안 된다.

2) 수유부에 대한 투여

빌다글립틴이 사람 모유에 분비되는지 알려지지 않았다. 동물시험에서 빌다글립틴이 유즙으로 분비되는 것으로 알려졌기 때문에 이 약을 수유부에게 사용해서는 안 된다.

3) 고령자(65세 이상)에 대한 투여

고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

4) 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성이 확립되어있지 않으므로, 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

6. 과량 투여시의 처치

1) 빌다글립틴의 과량투여에 대한 자료가 제한적이다.
건강한 피험자에 10일 동안 용량증량 내약성 시험결과로부터, 400mg 용량에서 3건의 근육통과 경증이면서 일시적인 이상감각, 발열, 부종, 리파아제 수치의 일시적 상승이 1건씩 있었다. 600mg 용량에서 1명의 피험자가 손발의 부종, 크레아티닌 인산화효소(CPK), AST, C-반응 단백(CRP) 및 미오글리빈 수치의 상승을 경험하였다. 세 명의 다른 피험자가 2건의 이상감각과 함께 발의 부종을 경험하였다. 모든 증상 및 실험실적 이상이 시험약의 투여 중단 후 처치없이 해결되었다.

2) 처치
과량투여 시 지지요법을 권장한다. 빌다글립틴은 혈액투석으로 제거할 수 없으나, 주요 가수분해 대사체(LAY151)는 혈액투석으로 제거할 수 있다.

7. 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.

8. 기타

1) 개에서 심장내 흥분파 전도 지연이 관찰되었다(무해용량 15mg/kg [Cmax를 기준으로 사람 노출의 7배]).

2) 랫드를 대상으로 한 26주 반복투여독성시험 및 마우스 13주 반복투여독성시험에서, 랫드 및 마우스의 폐에서 포말성 폐포대식세포의 축적이 관찰되었다. 랫드에서 무해용량은 25mg/kg (AUC를 기준으로 사람 노출의 5배)이고, 마우스에서는 750mg/kg (AUC를 기준으로 사람 노출의 142배)이었다. 52주 반복투여독성시험에서 개에서 위장관 증상, 특히 묽은 변, 점액성 변, 설사, 고용량에서 혈변이 관찰되었고, 무해용량은 확립되지 않았다.

3) 유전독성시험에서 빌다글립틴은 in vitro 및 in vivo 시험에서 돌연변이를 나타내지 않았다.

4) 랫드에서 수태능 및 초기배 발생시험 결과, 빌다글립틴으로 인한 수태능, 생식력 및 초기배 발생 이상의 근거가 나타나지 않았다. 랫드 및 토끼에서 배태자 독성시험이 수행되었다. 랫드에서 모체의 체중 감소와 관련된 파상성 갈비뼈의 발생률이 증가하였고, 무해용량은 75mg/kg(사람 노출의 10배)이었다. 토끼에서 발생의 지연을 나타내는 태아의 체중 감소 및 골격 변형은 중증의 모체 독성이 나타났을 때만 관찰되었고, 무해용량은 50mg/kg(사람 노출의 9배)이었다. 랫드에서 수행된 출생전후 발생시험 결과, 150mg/kg 이상의 용량에서 모체 독성과 관련된 소견만이 관찰되었고, 제 1세대 자손에서 운동능력 감소와 일시적인 체중 감소가 나타났다.

5) 랫드에서 900mg/kg(사람의 최대 권장용량에서 노출량의 약 200배)까지의 경구용량으로 발암성 시험이 2년 동안 실시되었다. 빌다글립틴 투여로 종양의 발생 증가는 관찰되지 않았다. 마우스에서 1,000mg/kg까지의 경구 용량으로 발암성 시험이 2년 동안 수행되었다. 유방샘암종 및 혈관육종 발생률 증가가 관찰되었고, 무해용량은 500mg/kg(사람 노출의 59배) 및 100mg/kg(사람 노출의 16

배)이었다. 마우스에서 이러한 종양의 발생률 증가는 빌다글립틴 및 그 주요 대사체가 유전독성을 나타내지 않고 암이 관찰된 최고 전신 노출에서 한 종에만 나타났음을 고려했을 때, 사람에 대해 유의한 위험이 발생한다고는 고려되지 않는다.

6) 원숭이를 대상으로 한 13주 반복투여독성 시험에서, 피부 병변이 5mg/kg/day 이상 용량에서 나타났다. 이는 말단부(손, 발, 귀, 꼬리)에서 일관되게 나타났다. 5mg/kg/day (100mg 용량에서 사람 AUC 노출과 대략 동등) 용량에서는 수포만이 관찰되었고, 지속적인 투여에도 불구하고 이 증상들은 가역적이었으며 조직 병리학적 이상과는 관련이 없었다. 조직 병리학적 변화와 관련 있는 떨어지는 피부, 피부박리, 딱지, 꼬리 염증이 20mg/kg/day(100mg 용량에서 사람 AUC 노출의 약 3배) 이상 용량에서 관찰되었다. 꼬리의 괴사성 병변이 80mg/kg/day 이상의 용량에서 관찰되었다. 160mg/kg/day을 투여한 원숭이에서 피부 병변은 4주 회복 기간 동안 가역적이지 않았다. 끝.

<붙임2> 안전성·유효성 검토요약 – 한국노바티스, “가브스정50mg”

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-69호, 2011.11.18) 제25조제2항제7호, 제27조제7항, 효능효과 등의 변경허가를 받고자 하는 품목의 경우

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		비고
	1	2 (기준및시험방법 심사)															3				4						5				6		7	8	
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
면제사유	- 효능효과 추가																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

  가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 단독요법에 대한 효능효과 타당 (6. 임상시험성적에 관한 자료 참조)
  : 총 5개의 임상시험 자료 (2301, 2309, 2310, 2327, 2327E1)
- 초기병용요법에 대한 효능효과 타당 (6. 임상시험성적에 관한 자료 참조)
  : 총 3개의 임상시험 자료 (LMF237A2301(BE), LMF237A2302(CT), LMF237A2303(BE))

1. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발경위

- 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식이요법 및 운동요법의 보조제로 단독요법 및 메트포르민과 초기병용요법 추가

	변경 전(기허가)	변경 후(보완후 신청사항)	근거
효능효과	이 약은 인슐린 비의존성당뇨병환자(제2형)에서 식사요법 및 운동요법을 시행하면서 메트포르민 또는 설포닐우레아 또는 치아졸리딘디온의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약과 병용투여한다.	이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이 약은 메트포르민과 초기 병용투여한다. 3. 설포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아졸리딘디온의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약과 병용투여한다.	단독요법 초기병용

용법 용량	- 이 약을 메트포르민 또는 치아졸리딘디온과 병용투여 시 권장용량은 1일 100mg으로, 50mg씩 1일 2회 아침, 저녁으로 분할 투여한다. - 이 약을 설포닐우레아와 병용투여 시 권장용량은 1일 50mg으로 1일 1회 아침에 복용한다. - 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있으며, 1일 100mg 이상의 용량은 권장되지 않는다. *간장애 환자* 이 약을 투여하기 전 ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 2.5배를 초과하는 간장애 환자에는 권장되지 않는다. *신장애 환자* - 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 50 mL/min) : 용량 조절이 필요하지 않다. - 중등도 및 중증의 신장애 환자 또는 말기 신장애(ESRD) 환자 : 1일 1회 50mg 투여가 권장된다.(사용상의주의사항 '3.일반적 주의' 중 2)항 참조)	이 약은 단독요법 시 1일 50mg 또는 100mg을 투여한다. - 이 약을 메트포르민 또는 치아졸리딘디온과 병용투여 시 권장용량은 1일 100mg으로, 50mg 씩 1일 2회 아침, 저녁으로 분할 투여한다. - 이 약을 설포닐우레아와 병용투여 시 권장용량은 1일 50mg으로 1일 1회 아침에 투여한다. - 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있으며, 1일 100mg 이상의 용량은 권장되지 않는다. 좌동 좌동	

2. 6. 임상시험에 관한 자료

· 신청 효능효과 :

이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.

2. 이 약은 메트포르민과 초기 병용투여한다.

3. 설포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아졸리딘디온의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약과 병용투여한다.

· 신청 용법용량 :

이 약은 단독요법 시 1일 50mg 또는 100mg을 투여한다.

- 이 약을 메트포르민 또는 치아졸리딘디온과 병용투여 시 권장용량은 1일 100mg으로, 50mg 씩 1일 2회 아침, 저녁으로 분할 투여한다.
- 이 약을 설포닐우레아와 병용투여 시 권장용량은 1일 50mg으로 1일 1회 아침에 투여한다.
- 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있으며, 1일 100mg 이상의 용량은 권장되지 않는다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

◎ 단독요법 근거 임상 :

- 출자료 증명 임상자료 : LAF237A2301, LAF237A2309, LAF237A2310, LAF237A2327, LAF237A2327E1
- 추가 제출 임상자료 : LAF237A2384, LAF237A2309E1

단계	임상시험제목 (번호/제넬명)	디자인	대상환자	
§ Efficacy				
[Study LAFA2301] 약물 치료를 받지 않은 제 2형 당뇨 환자에게 빌다글립틴(50mg qd, 50mg bid 또는 100mg qd)와 위약을 24주간 투여하여 유효성을 비교하는 다기관, 무작위, 이중맹검 시험				
3상	Study LAFA2301	무작위, 이중맹검	제2형당뇨환자(HbA1c 7.5-10% 범위, FPG <270mg/dL(15mmol/L) 인 약물치료를 하지 않은 환자)	**[투여군]** 총 632명 - 빌다글립틴 50mg qd 163명 - 빌다글립틴 50mg bid 152명 - 빌다글립틴 100mg qd 157명 - 위약 160명 ● 일차평가변수 : 24주간 HbA1c 변화량
[Study 2384] drug-naive 제 2형 당뇨환자들에 LAF237(50mg qd, 50mg bid, 100mg qd) 24주 투여시 유효성을 비교하는 다기관, 무작위, 이중맹검 시험				
3상	Study LAFA2384	무작위, 이중맹검	제2형당뇨환자(HbA1c 7.5-10% 범위, FPG <270mg/dL(15mmol/L) 인 약물치료를 하지 않은 환자)	**[투여군]** 빌다글립틴 50mg qd - 88 빌다글립틴 50mg bid - 83 빌다글립틴 100mg qd - 91 위약 - 92명
[Study 2309] 제 2형 당뇨 환자에서 메트포르민 1000mg bid와 LAF237 50mg bid 52주 투여하여 효과를 비교하는 다기관, 무작위, 약물-대조 시험				
3상	Study 2309	무작위, 이중 눈가림, 활성-대조	약물치료를 받지 않은 제 2형 당뇨환자(HbA1c 7.5-11%) 780명	**[투여용량 및 투여기간]** - 빌다글립틴 투여 군: 526명 - 메트포르민 투여 군: 254명 **일차평가변수 _ HbA1c**
[Study 2309E1] drug-naive 제 2형 당뇨 환자에서 메트포민 1000mg bid와 LAF237 50mg bid 52주 투여하여 유효성을 비교하는 다기관, 무작위, 약물-대조 시험(2309)의 52주 연장시험				
3상	Study 2309E1	무작위, 연장시험	약물치료를 받지 않은 제 2형 당뇨환자	**[투여용량 및 투여기간]** 빌다글립틴 305명 메트포민 158명 - 104주 (core study 52주 + 52주 연장)
[Study LAFA2310] 약물 치료를 받지 않은 제 2형 당뇨 환자에게 빌다글립틴 50mg bid와 Gliclazide 를 하루 320mg까지 투여하여 장기 치료의 유효성을 비교하는 다기관, 무작위, 이중맹검 시험				
3상	Study LAFA2310	무작위, 이중맹검	제2형당뇨환자(HbA1c 7.5-10% 범위, FPG <270mg/dL(15mmol/L) 인 약물치료를	**[투여군]** 총 1,092명 (811 명의 환자가 완료 - 74.3%) - 빌다글립틴 456명 - 글리클라자이드 456명

			하지 않은 환자)	
[Study LAFA2327] 약물 치료를 하지 않은 제 2형 당뇨 환자에서 rosiglitazone 8mg qd와 LAF237 50mg bid 24주 투여하여 효과를 비교하는 다기관, 무작위, 이중맹검, 약물-대조 시험				
3상	Study LAFA2327 (스위스 제출자료 증명)	무작위, 이중맹검	제2형당뇨환자(HbA1c 7.5-10% 범위, FPG <270mg/dL(15mmol/L) 인 약물치료를 하지 않은 환자)	**[투여군]** 총 786명 - 빌다글립틴 50mg bid 519명 - rosiglitazone 8mg qd 267명
[Study LAFA2327E1] 약물 치료를 하지 않은 제 2형 당뇨 환자에서 rosiglitazone 8mg qd와 LAF237 50mg bid로 24주 투여하여 효과를 비교하는 다기관, 무작위, 이중맹검, 약물-대조 시험의 80주 연장 시험				
3상	Study LAFA2327E1	무작위, 이중맹검	제2형당뇨환자(HbA1c 7.5-10% 범위, FPG <270mg/dL(15mmol/L) 인 약물치료를 하지 않은 환자)	**[투여군]** 총 598명 - 빌다글립틴 50mg bid 396명 - rosiglitazone 8mg qd 202명

◎ 메트포르민과 초기 병용투여 용법 근거 임상

- 1상 1건 제출, 3상 1건 제출

단계	임상시험제목(번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목
§ Clinical Pharmacology						
[Study 2303] 빌다글립틴/메트포르민 50mg/500mg 고정용량 복합 정제와 빌다글립틴 50mg과 메트포르민(Glucophage®) 500mg 병용 요법의 생물학적 동등성을 확립하기 위한 무작위, 공개, 단독 용량, 교차 시험						
1상	Study 2303	무작위, 공개, 단독 용량, 교차	건강한 사람 37명 완료	[투여용량 및 투여기간] 투여군 : LMF237 50/500mg 고정 용량 복합 정제 단회 투여, 빌다글립틴 50mg과 메트포르민(Glucophage®)500mg 병용 요법 단회 투여 - 최소 10시간의 공복 후 240mL의 물과 단회 경구로 복용 · pk 확인		
§ Efficacy						
[Study 2302] 약물 치료를 받은 바 없는 제 2형 당뇨병 환자에서 빌다글립틴/메트포르민 고정용량 복합제와 빌다글립틴과 메트포르민을 개별 단독 요법으로 24주간 투여하여 효과를 비교하기 위한 무작위, 이중 눈가림, 활성-대조, 다기관 시험						
3상	Study 2302	무작위, 이중 눈가림, 활성-대조	995명 시험 완료	**[투여용량 및 투여기간]** -투여군(최종 최대 가능 용량) : 빌다글립틴 50mg qd (50mg bid), 메트포르민 500mg qd (1000mg bid), 빌다글립틴/저용량 메트포르민 고정 용량 복합 정제 50/500mg qd (50/500mg bid), 빌다글립틴/고용량 메트포르민 고정 용량 복합 정제 50/500mg qd (50/1000mg bid) -투여기간 : 24주		

				평가항목 : 일차평가변수 -24주간 투여 후, 빌다글립틴/(고용량 또는 저용량의)메트포르민 고정용량 복합제가 각 성분의 개별 단독 요법보다 당화혈색소(HbA_{1C}) 감소 측면에서 우월하다는 가설을 검정 이차평가변수 : FPG 감소 등

6.2. 검토의견

1. 단독요법 관련

유효성 평가

⇒ **위약비교**

빌다글립틴 50mg을 1일 2회 투여하여 24주 치료한 후 HbA1c 수치의 변화를 기저치에서 비교한 값을 위약에서의 그 변화 값과 비교한 차이 스터디2301 위약과 유의한 차이를 보임

의 차이는 -0.49%였음(P<0.01)

3. 2. 초기병용요법 관련

- 약물치료를 받은 경험이 없는 환자를 대상으로 복합제 (또는 병용) 투여시 안전성·유효성 평가자료 (3상) : **임상 (LMF237A2302)에서 단일제 투여군 대비 복합제 투여시 치료효과가 우월성 입증하여 타당성을 인정함**
- **A2303 임상시험 결과** LMF237 50/500mg 고정용량 복합 정제는 빌다글립틴 50mg과 메트포르민 (Glucophage®) 500mg을 병용 투여 했을 때와 생물학적으로 동등함을 보였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 스위스 허가사항 (단일요법 임상시험자료 제출)
- 브라질 허가사항 (초기병용요법 임상시험자료 제출)

4.

5. 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

자누비아정25mg/50mg/100mg **2007.09.21**	**온글라이자정2.5mg/5mg** **2011.01.24**
한국엠에스디	한국비엠에스제약
인산시타글립틴일수화물	삭사글립틴
이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이 약은 메트포르민과 초기 병용투여한다. 3. 설포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아졸리딘디온 또는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다. 4. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법 또는 치아졸리딘디온 및 메트포르민 병용요법 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한	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. - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여 - 메트포르민 또는 설포닐우레아 또는 치아졸리딘디온 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여

다.	

6.

. 끝.