

안 전 성 유효 성 심사결과

(■최초, □변경)

2011년 8월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성(허가심사)

① 회 사 명	한국베링거인겔하임(유)	② 문서번호	20100100591 (2010.9.27)
③ 제 품 명	온데로정 (리나글립틴)	④ 분류번호	396, 수입, 전문, 신약
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(185mg) 중 리나글립틴 (별규) 5mg		
⑥ 성 상	양쪽이 볼록하고 사각면이 날이 선 밝은 빨강색의 원형 필름코팅정. 한쪽면에는 베링거인겔하임 표식, 다른 한쪽 면에는 'D5'가 새겨져 있다.		
⑦ 신청효능·효과	이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다. 3. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.		
⑧ 신청용법·용량	성인 : 1일1회1정 (5mg), 식사 및 시간과 관계없이 투여 신기능 이상, 간기능 이상, 고령자 : 용량 조절 필요없음 소아 및 청소년 : 18세 미만 소아의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 권장되지 않음.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온, 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	제2형 당뇨병 치료제		
⑪ 약리작용기전	DPP IV 저해제		
⑫ 국내외 사용현황	※ 미국 : NDA 허가 (2011.5.2)		
⑬ 관련조항	제2조제7호 신약		

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

⑭ 검토결과	시정적합
<p data-bbox="151 358 319 392"><참고사항></p> <p data-bbox="151 403 319 436">■ 제출자료</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="151 448 606 481">- 기원 및 개발 경위에 관한 자료 <li data-bbox="151 492 718 526">- 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료 <li data-bbox="151 537 813 571">- 안정성에 관한자료 (장기, 가속, 가혹시험자료) <li data-bbox="151 582 414 616">- 독성에 관한 자료 <li data-bbox="151 627 462 660">- 약리작용에 관한자료 <li data-bbox="151 672 542 705">- 임상시험성적에 관한 자료 <li data-bbox="151 716 367 750">· 임상시험자료 <li data-bbox="151 761 303 795">· 가교자료 <li data-bbox="151 806 542 840">- 외국사용현황에 관한 자료 <li data-bbox="151 851 574 884">- 국내 유사제품과의 비교자료 	

[붙임] 시정사항

용법용량

이 약의 권장 용량은 1일 1회 5mg 이다.
 식사에 관계없이 투여할 수 있다.

사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여 하는 환자 : 설포닐우레아 계열 등의 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 유발할 수 있다. 그러므로 이약과 병용투여시 설포닐우레아 계열 등의 인슐린 분비 촉진제의 용량을 감량하여 투여할 필요가 있다.
- 2) 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

3. 이상반응

1) 단독 요법 및 병용요법

이 약의 안전성은 제2형 당뇨병 환자 4,687명 중 이 약 5mg이 투여된 4,040명의 환자를 통해 평가되었다. 위약-대조군 시험에서 3,749명의 피험자 중 2,566명의 피험자에 대하여 치료용량인 리나글립틴 5mg이 투여되었다. 2,360명의 피험자가 12주 이상 동안 1일 5mg의 리나글립틴을 투여 받았다. 위약-대조군 시험에서 발체 분석한 결과, 위약 투여군과 리나글립틴 5mg 투여군의 전체적인 이상반응 발현률이 유사하였다 (53.8% 대 55.0%). 이상반응에 의해 치료를 중단한 피험자는 리나글립틴 5mg투여군 (2.3%)에 비해 위약 투여군(3.6%)이 높았다. 단독요법, 초기 병용 용법 또는 추가 병용요법으로 리나글립틴 5mg이 투여된 이중눈가림시험에서 보고된 이상반응을 각 치료요법군 별로 정리하였다(표 1).

표 1. 리나글립틴을 1일 5mg씩 단독 또는 추가 병용 요법으로 투여한 피험자에게 보고된 이상반응(위약-대조 시험 통합 분석)

	치료군별 이상반응									
	리나글립틴 (단독요법) [N(%)]		리나글립틴+ 메트포르민 [N(%)]		리나글립틴+ 설포닐우레아 [N(%)]		리나글립틴+ 피오글리타존 [N(%)]		리나글립틴+ 메트포르민+ 설포닐우레아 [N(%)]	
	위약	이 약	위약	이 약	위약	이 약	위약	이 약	위약	이 약
감염 (infections & infestations)										
비인두염	26	46	15	33	1	7	11	24	12	40

	(5.7)	(6.0)	(6.0)	(5.6)	(1.2)	(4.3)	(8.5)	(9.3)	(4.6)	(5.1)
면역계 이상										
과민반응	2 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	1 (1.2)	3 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	9 (1.1)
대사 및 영양 이상										
저혈당증									39 (14.8)	181 (22.9)
고중성지방혈증					0 (0.0)	4 (2.4)				
고지질혈증							1 (0.8)	7 (2.7)		
호흡기, 흉부 및 종격 이상										
기침	4 (0.9)	12 (1.6)	3 (1.2)	13 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.1)	19 (2.4)
위장관 이상										
체장염				1 (0.2)						1 (0.1)
조사 (Investigation)										
체중증가							1 (0.8)	6 (2.3)		

2) 저혈당

위약대조 임상시험에서 이 약 5mg을 투여받은 총 2566명 환자 중 저혈당을 보고한 환자는 195명 (7.6%)이었으며, 반면 위약투여군 총 1183명 환자 중 저혈당을 보고한 환자는 49명 (4.1%) 이었다. 이 약 투여군에서 보고된 저혈당증은 경증(6.8%; N=175) 또는 중등(0.8%; N=21)이었다. 저혈당증 모두 심각한 것으로 분류되지 않았다. 리나글립틴, 메트포르민 및 설포닐우레아 3가지 제제를 병용투여하였을 때 보고된 저혈당증은 이 약 투여군에서 22.9%, 위약 투여군에서 14.8%이었다.

3) 실험실적 검사

이 약투여군과 위약 투여군 비교시 실험실실적 검사수치에서 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다. 1% 이상 빈번하게 일어난 실험실적 검사 결과로는 요산 결과가 위약군에서 1.3%, 시험군에서 2.7% 증가되는 것이 관찰되었다.

4. 상호작용

1) 약물상호작용에 대한 생체외(in-vitro) 평가

이 약은 CYP3A4에 대하여 약하거나 중등도 정도의 저해제이나 다른 CYP 동위효소에 대해서는 저해하거나 유도하지 않는다. 이 약은 P-당단백(glycoprotein)의 기질이고 P-당단백에 의한 디곡신의 수송을 약하게 저해한다. 그러한 결과들과 생체내(in-vivo) 약물상호작용 연구에 따르면 이 약은 다른 P-gp기질들과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 고려된다.

2) 약물상호작용에 대한 생체내(in-vivo) 평가

다음에 기술한 임상자료에 따르면 다른 의약품과 투여하였을 때 용량조절을 필요로 하는 임상적으로 유의한 상호작용이 관찰되지 않았다. 이 약은 메트포르민, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 피오글리타존, 와파린, 디곡신 또는 경구 피임제에 대한 약동학에 대하여 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았으므로 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-당단백 및 유기양성수송체(OCT; organic cationic transporter)의 기질들과 약물상호작용을 일으키는 경향이 낮을 것으로 고려된다.

3) 메트포르민: 건강한 피험자들을 대상으로 메트포르민 850mg을 1일 3회씩 다회 투여하고 리나글립틴 10mg (고치료용량)을 1일 1회 병용투여하였을 때 리나글립틴 또는 메트포르민의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았다.

4) 설포닐우레아 : 글리벤클라미드(글리부리드) 1.75mg을 단회 투여하고 리나글립틴 5mg을 다회 경구 투여 하였을 때 리나글립틴 5mg의 약동학적으로 변화가 나타나지 않았다. 그러나, AUC 및 C_{max} 에 14%의 감소가 있었다. 글리벤클라미드과 같이 CYP2C9에 의해 소실되는 다른 설포닐우레아제제들(예: 글리피지드, 톨부타미드 및 글리메피리드)와 임상적으로 의미 있는 상호작용이 기대되지 않는다.

5) 치아졸리딘디온 : CYP2C8 및 CYP3A4의 기질인 피오글리타존을 1일 용량인 45mg으로 다회 투여하고 리나글립틴 10mg (고치료용량)을 다회 병용투여하였을 때 리나글립틴 또는 피오글리타존 또는 피오글리타존의 유효대사체의 약동학에 임상적으로 관련 있는 영향이 나타나지 않았다.

6) 리토나비어 : P-당단백 및 CYP3A4의 강력한 억제제인 리토나비어가 리나글립틴의 약동에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 5mg을 단회 경구투여하고 리토나비어 200mg을 다회 병용투여하였을 때 리나글립틴의 AUC 및 C_{max} 가 각각 2배 및 3배 증가하였다. 이러한 리나글립틴의 약동학적 변화는 임상적으로 관련이 없는 것으로 고려된다. 그러므로 다른 P-당단백/CYP3A4 억제제들과 임상적으로 관련이 있는 상호작용은 나타나지 않을 것이며 투여용량 조절이 요구되지 않는다.

7) 리팜피신 : P-당단백 및 CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신이 리나글립틴 5mg의 약동에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 및 리팜피신을 다회 병용투여한 결과, 리나글립틴의 AUC 및 C_{max} 가 각각 39.6% 및 43.8% 감소하였고 저점에서 DPP-4 저해가 약 30% 감소하였다. 그러므로, 리나글립틴을 강력한 P-gp 유도제와 병용투여하였을 경우 임상적으로 유효성이 있는 것으로 기대되나 충분한 유효성을 나타내지는 않을 것이다.

8) 디곡신 : 건강한 자원자들에게 리나글립틴 1일 용량인 5mg과 디곡신 0.25mg을 각각 다회 투여하였을 때 디곡신의 약동학적으로 영향은 없었다.

9) 와파린 : 리나글립틴 1일 용량인 5mg을 다회 투여하였을 때 CYP2C9 기질인 S(-) 또는 R(+) 와파린의 약동학적으로 변화를 가져오지 않았다.

10) 심바스타틴 : 건강한 자원자들을 대상으로 리나글립틴 10mg 및 심바스타틴 40mg을 함께 6일간 투여하였을 때 심바스타틴의 혈장 AUC는 34%, 혈장 C_{max} 는 10% 증가하였다. 리나글립틴은 CYP3A4-매개 대사를 약하게 억제하므로 CYP3A4에 의해 대사되는 기질을 동시에 투여하였을 때 이들의 용량조절은 필요하지 않은 것으로 고려된다.

11) 경구피임제 : 리나글립틴 5mg을 레보노르게스트렐 또는 에치닐에스트라디올과 병용투여하였을 때 이들의 약동학적상태에 변화를 가져오지 않았다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다. 동물시험에서 최고 투여용량인 240mg/kg/day (AUC비교에 의하면 인체 노출도의 약 943배)을 투여하였을 때 생식력에 이상반응은 관찰되지 않았다.

2) 수유부 : 동물시험에서 리나글립틴 및 대사체가 모유를 통해 배출되는 것이 관찰되었다. 이 약이 사람 유즙으로 분비되는 지는 알려지지 않았다. 이 약을 수유부에게 투여할 때 주의해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에 참여한 환자(총 4040명) 중 65세 이상 환자는 1085명, 75세 이상 환자가 131명이었다. 고령자에서의 안전성 유효성은 젊은 환자와 차이가 없었다. 고령자에서의 용법용량 조절이 필요하지 않다.

8. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

신기능 이상 환자 및 간기능 이상 환자에게 투여시 용법용량 조절이 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

1) 건강한 피험자를 대상으로 실시한 대조군 시험에서 리나글립틴을 최대 600mg (권장용량의 120배)를 투여하여도 내약성이 우수하였다. 인체에 대하여 600mg이상 투여한 경험은 없다.

2) 과량이 투여되었을 경우 일반적인 지지요법을 실시하는 것이 합리적이다. 예를들면, 위장관에서 흡수되지 않은 물질들을 제거하고 임상 증상을 관찰하며 필요시 임상 조치를 취한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것 끝.

- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료
- 3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
- 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

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 리나글립틴은 제2형 당뇨 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위한 경구용 혈당 강하제로서, 단독 또는 병용투여시의 안전성, 유효성을 입증함. 개발단계의 다국가 치료적 호가증임상시험에 한국인이 참여 하였으며, 이를 분석하여 가교자료로 제출함. 용법용량, 사용상 주의사항 시정함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 트라젠타정(리나글립틴)은 dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)에 대한 강력한, 합성, 경쟁적인 비펩타이드 성, 가역성 저해제로서 인크레틴(incrutin)인 GLP-1과 GIP가 DPP-4에 의해 분해되는 과정을 저해하여 혈당 의존성 인슐린 분비를 증가시키고 글루카곤 분비를 억제하는 작용을 하는 제2형 당뇨병 치료제
- 2011년 5월 미국 허가

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

- 24개월 장기보존시험자료
- 6개월 가속시험자료
- 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 설치류 및 비설치류에서 단회 및 반복 (최대 12개월) 투여 독성시험자료 (26건)
- 유전독성 시험자료로 복귀돌연변이시험 (3건)
- 마우스와 랫트에 대한 104주 발암성 시험 (2건)
- 생식발생독성 시험자료로 토끼에서의 배태자 발달시험자료, 랫트에서의 수태능, 배태자 및 출생 전/후 발달 시험 (6건)
- 토끼에서의 국소내성시험 (5건)
- 랫트에서의 면역독성시험

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 사람, 래트, 원숭이, 비글견의 혈장에서의 DPP-4 억제 활성 in-vitro 시험 자료 (3건)
- DPP-4 저해 선택성에 대한 in-vitro 시험 자료 (7건)
- 건강한 동물 및 인슐린 내성 동물 모델에서 경구투여 혈당 항상성 시험 자료 (4건)
- 당뇨병성 동물 및 랫트에서의 경구투여 당부하 검사 (4건)
- 마우스에서의 경구 투여 후 중추신경계에 대한 약리시험
- 랫트에서의 경구 투여 후 심혈관계 및 호흡기에 대한 약리시험

- 개에서의 경구 투여 후 혈액동태학에 대한 약리시험
- 랫트에서의 경구 투여 후 신장기능에 대한 약리시험
- 랫트에서의 경구 투여 후 위장관계에 대한 약리시험

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 랫트에서의 경구 투여 후 중추신경계 안전성 약리시험
- 원숭이에서의 경구투여 후 심혈관계 안전성 약리시험
- 랫트에서의 경구투여 후 호흡기계 안전성 약리시험

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 마우스, 랫트, 토끼 및 원숭이의 단회 투여 흡수 시험 (6건)
- 랫트 및 마우스 조직분포 시험, 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이 및 사람혈장의 단백결합 및 조직분포 시험 (26건)
- 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이 및 사람에 대한 대사 시험 (14건)
- 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이 및 사람에서의 대변, 소변, 담즙배설 및 랫트 유즙 배설 시험 (8건)

5.4. 검토의견

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :
이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
2. 메트포르민 또는 설프닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.
3. 설프닐우레아 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.
- 신청 용법·용량 :
성인 : 1일1회1정 (5mg), 식사 및 시간과 관계없이 투여
신기능 이상, 간기능 이상, 고령자 : 용량 조절 필요없음
소아 및 청소년 : 18세 미만 소아의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 권장되지 않음.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

[임상약리 시험자료]

- 건강한 남성피험자를 대상으로 BI1356BS 액제와 정제의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학을 평가하는 위약대조군, 용량증가, 단회투여 시험
- 건강한 남성피험자를 대상으로 BI1356BS 산제와 정제의 생체이용률 및 음식(표준 고지방식)이 미치는 영향을 평가 연구
- 건강한 남성자원자를 대상으로 BI1356BS를 정맥투여하였을 때 약동학 및 약력학을 평가하고 BI1356

i.v. 및 정제의 생체이용률을 평가하는 위약대조, 교차 연구

- 건강한 남성자원자를 대상으로 BI1356BS 단회 용량 증가 및 다회 용량증가(12일간 1일 1회 투여)하였을 때 안전성, 내약성, 약동 및 약력학을 평가하는 위약대조 연구
- 건강한 남성자원자를 대상으로 임상시험조성TFIIb 및 최종후보조성iFF를 투여하였을 때 생체이용률을 평가하는 연구
- 건강한 남성 및 여성 자원자를 대상으로 다른 용량의 리나글립틴 정제를 경구 투여 후 용량비례를 평가하기 위한 연구
- 건강한 남성 및 여성 자원자를 대상으로 음식 유무에 따른 BI1356 5mg정제의 생체이용률을 평가하는 연구
- 건강한 남성 및 여성 자원자를 대상으로 BI1356 5mg정제를 1일 1회 투여하는 것과 2.5mg을 1일 2회 투여하였을 때의 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 다회투여 연구
- 건강한 중국인 자원자를 대상으로 BI1356을 단회 및 다회 경구 투여하였을 때 약동학을 평가 연구
- 건강한 남성자원자를 대상으로 BI1356BS와 메트포르민의 약물동태 상호작용 연구
- 건강한 남성자원자를 대상으로 BI1356BS와 심바스타틴의 약물동태 상호작용 연구
- 건강한 남성 및 여성자원자를 대상으로 BI1356BS와 피오글리타존의 약물동태 상호작용 연구
- 건강한 남성자원자를 대상으로 BI1356BS와 와파린의 약물동태 상호작용 연구
- 건강한 남성 및 여성자원자를 대상으로 BI1356BS와 디곡신의 약물동태 상호작용 연구
- 건강한 남성 및 여성자원자를 대상으로 BI1356BS와 글리부리드의 약물동태 상호작용 연구
- 건강한 남성자원자를 대상으로 BI1356BS와 리토나비어의 약물동태 상호작용 연구
- 건강한 피험자를 대상으로 BI1356BS와 ethinylestradiol 및 levonorgestrel 복합제의 약물동태 상호작용 연구
- 건강한 남성 및 여성자원자를 대상으로 BI1356BS와 리팜피신의 약물동태 상호작용 연구
- 건강한 남성자원자를 대상으로 [¹⁴C]BI1356 10mg 경구투여와 [¹⁴C]BI1356 5mg 정맥투여하였을 때 대사 및 약동학을 연구
- 건강한 남성 및 여성자원자를 대상으로 BI1356BS를 단회 투여하였을 때 QT interval에 미치는 영향을 평가하는 위약대조, 이중눈가림, 4-way교차, 활성약제 비교 시험.
- 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 BI1356BS 산제를 1일 1회, 12일간 투여하였을 때 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 다회 용량증가, 위약대조 연구
- 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 BI1356BS 정제를 1일 1회, 28일간 투여하였을 때 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 다회 경구투여, 위약대조 연구
- 신기능부전 정도가 다른 피험자들을 대상으로 리나글립틴 5mg정제를 단회 또는 다회 투여하였을 때 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성을 평가하는 연구
- 간기능부전 정도가 다른 남성 및 여성 피험자를 대상으로 BI1356 5mg정제를 1일 1회 투여하였을 때 약동학 및 약력학을 평가하는 연구

[치료적 탐색 및 확증임상시험자료]

- 치료제를 투여받은 경험이 없거나 기존 치료제로 불충분한 당 조절의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 BI1356 0.5mg, 2.5mg 및 5mg을 1일 1회, 12주간 경구투여하였을 때 안전성 및 유효성을 평가하는 이중눈가림, 위약대조, 5평행군 2상 임상시험
- 제2형 당뇨병이 있으며 메트포르민 요법에도 불구하고 혈당이 불충분한 환자에서 추가 요법으로서 12주 동안 BI 1356의 유효성과 안전성을 조사하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 5 평행군 2상

임상시험

- 제2형 당뇨병이 있는 일본인 환자에서 안전성, 내약성, 약동학, 및 약력학을 평가하기 위한 BI 1356 BS의 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 반복 용량 제 2상 시험
- 제2형 당뇨병 환자에서 다양한 생체표지자에 대한 BI 1356 및 시타글립틴 1일 1회 경구 투여의 영향을 비교하는 4 주, 무작위배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 위약 대조, 평행군 시험
- 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에서 피오글리타존과 비교하여 피오글리타존과 병용한 리나글립틴의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 24 주 시험
- 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에서 24 주 동안 리나글립틴의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 평행군 시험
- 메트포민 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에서 24주 동안 리나글립틴의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 평행군 시험
- 설폰닐우레아와 병용한 메트포민 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에서 24주 동안 리나글립틴의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림 위약 대조 평행군 시험
- 메트포민 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에서 2 년 동안 글리메피리드와 비교하여 리나글립틴의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조 평행군 시험
- 설폰요소제 배경 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에서 18주 동안 BI 1356의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 평행군 시험
- 메트포민 요법이 부적절하고 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에서 18 주 동안 리나글립틴을 투여한 후 34 주간 이중 눈가림 연장 기간(위약을 글리메피리드로 전환) 동안 리나글립틴의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 시험
- 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에서 12주 동안 위약과 비교하여 26 주 동안 보글리보스와 비교하여 BI 1356의 유효성을 평가하며, 이후에 52주간 장기 안전성을 평가하기 위한 이중 눈가림 3상 임상 시험
- 제2형 당뇨병 환자에서 단독요법으로 또는 다른 당뇨병 치료제와 병용하는 BI 1356의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 78 주 공개군 연장 시험

시험번호/제 널명	디자인	선정기준	투여기간 (주)	피험자수 (N)	시험군 (N)	위약군 (N)	용법용량
1218.16	다기관 무작위 이중맹검 위약대조	치료경험이 없거나 이전 치료제로 혈당조절이 불충분한 제2형당뇨병 환자(7.0% ≤ HbA1c ≤ 10.0%)	24	503	336	167	리나글립틴 5mg 및 위약 1일 1회
1218.17	다기관 무작위 이중맹검 위약대조	메트포민 ≥1500 mg/day (또는 최대 내약 용량) 치료에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(7.0% ≤ HbA1c ≤ 10.0%)	24	701	524	177	리나글립틴 5mg 및 위약 1일 1회
1218.18	다기관 무작위 이중맹검 위약대조	메트포민 및 설폰닐우레아 병용요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 진단을 받은환자(7.0% ≤	24	1058	793	265	리나글립틴 5mg 및 위약 1일 1회

		HbA1c ≤ 10.0%)					
1218.35	다기관 무작위 이중맹검 위약대조	설폰닐우레아 치료에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 진단을 받은 환자(7.0% ≤ HbA1c ≤ 10.0%)	18	245	161	84	리나글립틴 5mg 및 위약 1일 1회
종합				2507	1814	693	

6.2. 가교자료

6.2.1. 한국인이 참여한 임상시험 성적에 관한 자료

- 한국인이 참여한 임상시험: 설폰닐우레아와 병용한 메트포민 요법에도 불구하고 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에서 24주 동안 리나글립틴의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림 위약 대조 평행군 시험

6.2.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.2.3. 검토의견

- 개발단계의 다국가 치료적 확증임상시험에 한국인이 참여하였으며, 이를 분석하여 가교자료로 제출함. 한국인과 외국인간의 유효성 및 안전성 평가 (이상반응 발현율 및 내약성) 결과 비교시 유사하게 나타남, 한국인에서 용량 조정없이 적용가능하다고 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 한국엠에스디, 자누비아(시타글립틴), 한국노바티스 가브스정(빌다글립틴) 끝.