

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2012년 11월 13일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성(허가심사)

① 회 사 명	한국베링거인겔하임(주)	② 문서번호	20110134891(2011.11.30)
③ 제 품 명	젠타듀오정 2.5/500mg	④ 분류번호	396, 수입, 전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	-1정 중 리나글립틴(별규) 2.5mg, 메트포르민염산염(EP) 500mg		
⑥ 성 상	2.5/500mg : 밝은 노란 색의 양면이 볼록한 타원형 필름 코팅		
⑦ 신청효능·효과	<p>[보완후 신청사항] 이 약은 리나글립틴과 메트포르민 두 약물에 의한 치료가 적절한 경우 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 초기요법으로 투여한다. 2. 메트포르민 또는 리나글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 투여한다. 3. 리나글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 투여한다. 4. 최대 내성용량의 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약을 병용투여한다.</p>		
⑧ 신청용법·용량	<p>[보완후 신청사항] 이 약(리나글립틴/메트포르민) 2.5/500mg 또는 2.5/850mg 또는 2.5/1000mg 1정을 1일 2회 투여하도록 권장된다.</p> <p>용량은 환자 현재의 치료요법, 유효성 및 내약성에 따라 개별적으로 결정되어야 하며 1일 최대권장용량은 리나글립틴 5mg과 메트포르민 2000mg이다.</p> <p>메트포르민과 관련된 위장관계 이상반응을 줄이기 위해 이 약은 식사와 함께 복용하도록 권고한다.</p> <p><u>이 약을 초기요법으로 투여하려는 환자</u> 이 약의 초기용량으로 2.5/500mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 2.5/1000mg으로 1일 2회, 1회 1정까지 증량할 수 있다.</p> <p><u>최대내성용량의 메트포르민 또는 리나글립틴 단독요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 환자</u> 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (1일 총 용량 5mg)과 메트포르민 기존 복용량을 초기용량으로 복용한다.</p>		

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

	<p><u>리나글립틴과 메트포르민을 병용하던 환자</u> 기존에 복용하던 리나글립틴과 메트포르민의 용량을 초기용량으로 복용한다.</p> <p><u>최대내성용량의 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자</u> 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (1일 총 용량 5mg)와 기존에 복용하던 용량과 유사한 용량의 메트포르민을 복용해야 한다. 설포닐우레아와 병용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아의 용량을 낮춰 복용한다.</p> <p>메트포르민 용량과 관련해서는 이 약은 리나글립틴 2.5mg에 대해 메트포르민 500mg, 850mg, 1000mg의 세 가지 용량이 있다.</p> <p><u>신장장애</u> 이 약은 메트포르민을 함유하고 있으므로 중등도 또는 중증의 신장장애 환자(크레아티닌 청소율 < 60 ml/min)에게 사용되어서는 안 된다.</p> <p><u>간장애</u> 이 약은 메트포르민을 함유하고 있으므로 간부전 환자에게 사용되어서는 안 된다.</p> <p><u>고령자</u> 메트포르민은 주로 신장을 통해 배설되며, 고령자에게서는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로 이 약을 복용하는 고령자는 신기능을 주기적으로 모니터링해야 한다.</p> <p><u>소아 및 청소년</u> 안전성 및 유효성 자료가 확보되지 않았으므로 이 약은 18세 미만에서는 권장되지 않는다.</p> <p><u>복용을 잊은 경우</u> 복용을 잊은 경우, 환자가 기억하자마자 즉시 복용한다. 단 2배의 용량을 한꺼번에 복용해서는 안 되며, 이 경우 1회 용량만 복용하도록 한다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	제2형 당뇨병 치료제
⑪ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> ● 리나글립틴: DPP-4 억제제로서 활성형 인크레틴 호르몬과 GLP-1, GIP(포도당-의존적 인슐린 자극 펩티드)가 분해되는 것을 방지하여 식후 인슐린을 증가시키고 글루카곤 농도를 감소시켜 식후 혈당 변동성을 감소시킴 ● 메트포르민: 비구아나이드계 약물로서 간에서 당 생성 감소 및 인슐린 감수성 개선작용
⑫ 국내외 사용현황	<ul style="list-style-type: none"> • 국내: 트라젠타정(2011), 메트포르민정 500, 1000mg • 국외(FDA): JENTADUETO (2012.1) <p>※ US FDA 허가된 효능효과 : 초기병용, 메트포르민 add-on 병용, 메트포르민+설포닐우레아 add-on 병용</p>
⑬ 관련조항	의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-69호, 2011.11.18) 제2조제8호 II.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성
⑭ 보완사항 및 검토의견	

[붙임 1] 시정사항 - 한국베링거인겔하임(주), “젠타듀오정 2.5/500밀리그램(리나글립틴/메트포르민염산염)”

I. 저장방법을 “기밀용기, 습기를 피하여 실온보관(1~30℃)”으로 시정하였습니다.

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

□ 효능·효과

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

1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 투여한다.

2. 리나글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 투여한다.

□ 용법·용량

이 약의 용량은 각 성분의 최대 권장용량인 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 1000mg 1일 2회를 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다.

이 약은 식사와 함께 1일 2회 투여한다. 메트포르민 사용과 관련한 부작용을 줄이기 위해서는 용량 증가가 서서히 진행되어야 한다.

▪ 현재 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 환자:

- 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 이 약의 초기용량으로 이 약 2.5/500 mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 2.5/1000 mg 으로 1일 2회, 1회 1정까지 증량할 수 있다.

▪ 리나글립틴과 메트포르민을 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 기존에 복용하던 리나글립틴과 메트포르민과 **동일한** 용량을 초기용량으로 복용한다.

이전에 다른 경구용 혈당강하제로 치료하던 환자에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분인 리나글립틴 및/또는 메트포르민 염산염 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 3) 당뇨병성 전혼수 환자

- 4) 신부전 및 신기능 장애 환자 (크레아티닌 청소율 < 60 ml/min)
- 5) 탈수, 중증감염, **중증 외상성 전신장애**, 쇼크, **방사선** 요오드화 조영제의 정맥내 투여 등 신기능을 변화시킬 수 있는 급성 상태
- 6) 심장부전 또는 **폐경색**, **중증의 폐기능장애** 등 호흡기 부전, 최근의 심근경색, 쇼크 등의 조직 저산소혈증을 일으킬 수 있는 급성 또는 만성질환 환자
- 7) 간기능 장애 환자(**손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.**), 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 8) 급성 알코올 중독
- 9) 알코올 중독증
- 10) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 11) 약물치료가 필요한 **울혈성 심부전** 환자
- 12) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것.

- 1) 저혈당: 리나글립틴 단독으로는 저혈당에 있어 위약과 동등한 정도의 발생을 보였다. 저혈당을 야기하지 않는 것으로 판단되는 다른 제제(메트포르민, 티아졸리디네디온)와의 병용요법으로 사용된 리나글립틴의 임상시험에서 리나글립틴의 저혈당 발생률은 위약 투여군과 유사한 것으로 보고되었다. 설포닐우레아는 저혈당을 야기하는 것으로 알려져 있으므로 이 약물을 설포닐우레아와 함께 사용할 경우 주의가 필요하며, 설포닐우레아의 용량 감소가 고려되어질 수 있다. 일반적인 환경 하에서 메트포르민 단독투여는 저혈당을 야기하지는 않으나 열량섭취가 부족할 경우, 열량이 보충되지 않는 지나친 운동을 하거나 설포닐우레아나 인슐린 등과 같이 기타 혈당저하를 일으키는 약물이나 에탄올과 함께 사용하는 동안 저혈당이 발생할 수 있다.
- 2) 유산산증: 유산산증은 매우 드물지만 메트포르민 염산염의 축적에 의해 발생할 수 있는 심각한 대사 합병증이다. 메트포르민 염산염 복용환자에서 보고된 유산산증은 심각한 신부전이 있는 당뇨병 환자에서 주로 발생했다. 유산산증의 발생은 혈당조절불량, 케톤증, 장시간 공복, 과도한 알코올 섭취, 간기능 부전 등의 기타 관련된 위험인자 및 저산소증과 관련된 여타 상황을 평가함으로써 감소되어질 수 있다.
진단: 유산산증의 위험은 복통 등의 소화장애를 동반하는 근경련 및 중증 근무력증 등의 비특이적 증상이 발생하는 경우에 고려되어야만 한다. 유산산증은 산성 호흡곤란, 복통 및 혼수로 이어지는 저체온증 등으로 특징지어 진다. 실험실적 진단소견은 혈액 pH저하, 5 mmol/L를 넘는 혈중 젖산함량, 음이온차 및 젖산/피부르산 비율 증가 등이다. **이 약이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 이 약의 혈중농도는 일반적으로 5µg/mL을 초과하는 것으로 나타난다.** 만약 대사성 산증이 의심되면, 메트포르민 염산염 투여를 중단하고 즉시 입원해야 한다.
- 3) 신 기능: 메트포르민 염산염은 주로 신장에 의해 배설되므로 치료를 시작하기 전 그리고 그 이후로 주기적으로 혈중 크레아티닌 농도를 측정해야 한다.
 - 정상 신 기능 환자: 적어도 매년 측정
 - 혈중 크레아티닌 농도가 정상 범위의 상한치에 달하는 환자 및 고령자: 적어도 매년 2~3회 측정
 고령자에서 신기능 저하는 빈번하면서 증상이 없다. 예를 들어, 고혈압치료제 또는 이뇨제 등의 치료를 시작하는 경우, 비스테로이드성 소염진통제 치료를 시작하는 경우 등 신기능이 손상될 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다.

- 4) 방사선 요오드화 조영제 투여: 방사선 검사에서 요오드화 조영제의 정맥주입은 신부전을 유발할 수 있으므로, 메트포르민 염산염은 검사 전, 또는 검사 시 중단되어야 하고 검사 후 최소 48시간까지 투여되어서는 안 되며 신기능을 재평가하여 정상으로 판단된 이후에만 투여될 수 있다.
- 5) 수술
메트포르민 염산염은 일반, 척추 또는 경막외 마취를 통한 대기수술 48시간 전에 중단되어야 한다. 메트포르민 염산염의 투여는 수술 후 또는 경구 영양공급 재개 이후 48시간 경과 후 정상 신 기능이 회복되었다고 평가된 경우에만 재개할 수 있다.
- 6) 인슐린과 이 약물의 혼합투여에 대해서는 적절히 연구된 바 없다.
- 7) 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

제2형 당뇨 환자 3500명 이상에서 linagliptin 2.5mg 1일 2회 (또는 5mg 1일 1회)와 메트포르민의 병용 시의 안전성을 평가하였다.

위약 대조 임상시험에서, linagliptin 2.5mg 1일 2회 (또는 5mg 1일 1회)를 메트포르민과 함께 1300명 이상의 환자에 12/24주간 투여하였다.

이 위약 대조 임상시험의 통합분석결과 전반적인 이상반응 발생율은 위약군과 치료군에서 비슷하게 나타났다(50.6%, 47.8%). 이상반응으로 인한 치료중단은 위약 및 메트포르민 투약군과 리나글립틴 및 메트포르민 투약군에서 유사하게 나타났다(2.6%, 2.3%).

저혈당 등의 이상반응에 대한 기저치료약물의 영향 때문에, 리나글립틴과 메트포르민 및 메트포르민, 설포닐 우레아 및 리나글립틴의 각 치료처방을 기준으로 이상반응을 분석하고 표시하였다.

이 위약 대조 임상시험에는 메트포르민에 리나글립틴을 추가사용한 임상 4개와 메트포르민+설포닐우레아에 리나글립틴을 추가사용한 임상 1개가 포함되어 있다.

표 1. 리나글립틴과 메트포르민을 고정용량복합제로 투약한 환자에서 보고된 이상반응 (위약 대조시험의 통합분석결과)

	치료처방에 따른 이상반응
	리나글립틴+메트포르민
기관계 분류 (SOC)	MedDRA PT (버전 13.1)
감염 및 기생충 침입	비인두염*
면역계 장애	과민반응*
호흡기, 가슴 및 종격 장애	기침*
위장관계 장애 1	식욕저하** 설사**, 구역** 췌장염* 구토 **
피부 및 피하조직 장애	가려움증**

1복통 등의 위장관계 장애(표 2 참조), 구역, 구토, 설사 및 식욕저하 (표 1 참조)는 메트포르민염산염의 치료 시작시점에 가장 빈번하게 발생해서 대부분의 경우 자발적으로 치료된다. 예방을 위해서 이 약물은 식사도중 또는 식사 후에 2일 투여량으로 투여하도록 권장된다.

*리나글립틴 단독투여 환자에서도 보고된 이상반응

**메트포르민 단독투여 환자에서도 보고된 이상반응

위약 대조 임상시험에서 리나글립틴과 메트포르민 투여 시 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설사 (0.9%) 였으며 이는 메트포르민과 위약 투여 시(1.2%)와 유사하게 낮은 발생률이다.

리나글립틴과 메트포르민을 설포닐우레아와 함께 투여하였을 때의 이상반응도 보고되었다. 리나글립틴과 메트포르민을 설포닐우레아와 함께 투여하였을 때, 저혈당이 가장 빈번하게 보고된 이상반응(리나글립틴+메트포르민+설포닐우레아 투여군 22.9% vs. 위약 투여군 14.8%)이었으며 이러한 상황에서 추가적으로 나타나는 이상반응으로 확인되었다. 저혈당 사례 중 어떤 경우도 중증으로 분류되지 않았다.

개별 성분에 대한 추가 정보

개별 성분 중 어떤 것에 대해서든 이전에 보고된 이상반응은 비록 이 약물의 임상시험에서 관찰되지 않았더라도 이 약물의 잠재적인 이상반응이 될 수 있다.

리나글립틴 단독요법을 투여한 환자에서 보고된 모든 이상반응은 이 약물에서 관찰되었으며 위 표 1에 이미 포함되어 있다. 메트포르민에 대해 지금까지 확인된 이상반응은 아래 표 2에 나타내었다.

표 2. 메트포르민 단독요법 투여 환자에서 보고된 이상반응

	이상반응
기관계 분류	MedDRA PT (버전 13.1)
대사 및 영양 장애	유산산증
	비타민 B12 흡수검사치 이상 ¹
신경계 장애	미각 이상
위장관계 장애	복통 ²
간담도 장애	간기능치 이상
	간염
피부 및 피하조직 장애	발적
	두드러기

¹ 메트포르민 장기투여는 비타민 B12 흡수 저하와 연관이 있었으며 이는 매우 드물게 대사성 빈혈과 같이 임상적으로 심각한 비타민 B12 결핍을 가져올 수 있다.

² 치료초기에 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 복통 등의 위장관계 장애 (표 2 참조), 구역, 구토, 설사, 식욕저하 (표 1 참조)이며 이는 대부분의 경우 자발적으로 치료되었다. 이러한 이상반응을 막기 위해, 메트포르민 염산염을 단독으로 누여할 경우 식사도중 또는 식사 후에 2일 용량을 복용하도록 권장된다.

4. 상호작용

(1) 일반

건강한 자원자에서 리나글립틴 10mg 1일 1회와 메트포르민 850mg 1일 2회 병용투여한 결과 리나글립틴이나 메트포르민에 대해 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았다.

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

(2) 리나글립틴

약물상호작용의 실험실적 평가

리나글립틴은 약하게 상경적이고 기전에 의한 약 내지 중등도 정도의 CYP 이소자임 **e**CYP3A4 저해제 이나 이나 다른 CYP 이소자임을 저해하지는 않으며 CYP 이소자임 유도제도 아니다. 리나글립틴은 P-글리코프로테인 기질로서, P-글리코프로테인에 의한 디곡신 운반을 약하게 저해한다. 이러한 결과에 의해, 그리고 동물에서의 약물상호작용 연구에서 리나글립틴은 다른 P-글리코프로테인 기질과의 상호작용을 야기하지는 않는 것으로 판단된다.

약물상호작용의 생체 내 평가

아래 기술된 임상자료는 함께 투여한 약물에 의한 임상적으로 유의한 상호작용 위험이 낮다는 것을 나타낸다. 용량조절을 필요로하는 임상적으로 유의한 상호작용을 관찰되지 않았다.

리나글립틴은 메트포르민, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 피오글리타존, 와파린, 디곡신 또는 경구용 피임제에 대해 임상적으로 관련이 있는 영향을 나타내지는 않았으며 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-글리코프로테인 및 유기 양이온 수송체 (OCT) 기질과의 약물상호작용을 야기하는 경향이 낮은 것으로 입증되었다.

메트포르민: 건강한 자원자에서 메트포르민 850mg 1일 3회 및 치료용량을 초과하는 리나글립틴 10mg 1일 1회 병용투여 결과 리나글립틴 또는 메트포르민의 약동학을 임상적으로 유의하게 변화시키지 않았다. 따라서, 리나글립틴은 유기양이온(OCT) 매개 수송체 저해제가 아니다.

설포닐우레아: 리나글립틴 5mg의 정상상태 약물동태는 글리벤클라미드(글리뷰라이드) 1.75mg 1회 투여, 리나글립틴 5mg 다회 경구투여에 의해 변화되지 않았다. 그러나, 글리벤클라미드의 AUC 및 Cmax 모두 14% 감소되었으며 이는 임상적으로 관련은 없었다. 글리벤클라미드는 주로 CYP2C9에 의해 대사되기 때문에, 이러한 자료 역시 리나글립틴이 CYP2C9 저해제가 아니라는 결론을 뒷받침해 준다. 글리벤클라미드처럼 CYP2C9에 의해 주로 소실되는 다른 설포닐우레아와 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다.

티아졸리디네디온: CYP2C8 및 CYP3A4 기질인 리나글립틴 1일 10mg과 피오글리타존 1일 45mg의 병용투여 결과, 리나글립틴, 피오글리타존 또는 피오글리타존의 활성대사체의 약동학에 임상적 관련이 있는 영향을 나타내지 않았으며, 이는 생체에서 리나글립틴이 CYP2C8 매개 대사 저해제가 아님을 나타내며, 리나글립틴에 의한 CYP3A4의 생체내 저해는 무시할 정도로 낮다는 결론을 뒷받침한다.

리토나비아: 유력한 P-글리코프로테인과 CYP3A4 저해제인 리토나비아는 리나글립틴의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 1회 용량인 5mg과 리토나비아 경구 다회용량인 200mg의 병용 결과 리나글립틴의 AUC 및 Cmax가 각각 2배 및 3배까지 증가했다. 리나글립틴 단

독 또는 리토나비어와의 병용 시 정상상태 혈장농도 시뮬레이션으로 노출의 증가는 축적의 증가와 관련이 없다는 것이 확인되었다. 이러한 리나글립틴 약동학 변화는 임상적 관련이 없는 것으로 판단된다. 따라서 기타 P-글리코프로테인/CYP3A4 저해제와의 임상적 관련이 있는 상호작용은 예상되지 않으며 용량 조절 또한 필요하지 않다.

리팜피신: P-글리코프로테인과 CYP3A4의 유력한 유도제인 리팜피신이 리나글립틴 5mg의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴과 리팜피신의 반복 병용투여로 정상상태 리나글립틴의 AUC와 Cmax를 각각 39.6% 및 43.8% 저하시키고 트로프 상태에서 DPP-4 저해를 30% 감소시켰다. 따라서 강한 P-gp 유도제와 리나글립틴의 병용은 완전한 약효를 얻을 수 없을 지라도, 임상적으로 유효하다고 판단된다.

디곡신: 건강한 자원자에서 리나글립틴 5mg과 디곡신 0.25mg 병용투여는 디곡신의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 따라서, 리나글립틴을 생체 내에서 P-글리코프로테인 매개 운송에 대한 저해제가 아니다.

와파린: 리나글립틴 1일 5mg 투여는 CYP2C9 기질인 S(-) 또는 R(+) 와파린의 약동학을 변화시키지 않았으며 이는 리나글립틴이 CYP2C9 저해제가 아니라는 것을 보여준다.

심바스타틴: 건강한 자원자에서 리나글립틴 1일 10mg 투여는 민감한 CYP3A4 기질인 심바스타틴의 정상상태 약동학에 대해 미미한 영향을 나타냈다. 리나글립틴 10mg과 심바스타틴 40mg을 6일간 투여하였더니 심바스타틴의 혈중 AUC는 34%, 혈중 Cmax는 10% 증가하였다. 따라서, 리나글립틴은 CYP3A4 매개 대사에 대한 약한 저해제로 판단되며 함께 투여하는 CYP3A4에 의한 대사약물의 용량 조절이 필요하지 않다.

경구용 피임제: 리나글립틴 5mg의 병용은 레보노르게스트렐 또는 에티닐에스트라디올 정상상태 약동학을 변화시키지 않았다.

리나글립틴의 절대 생체이용률은 대략 30%이다. 고지방식과 함께 투여하였을 때 그 약동학에 대한 임상 관련 영향이 없었기 때문에, 리나글립틴은 식사와 상관 없이 투여할 수 있다.

(3) 메트포르민

- 1) 이 약물의 활성성분 중 하나인 메트포르민으로 인해 급성 알코올 중독인 경우(특히 공복, 영양실조 또는 간기능 부전 시에) 유산산증의 위험이 증가되었다. 알코올 및 알코올 함유 약물의 복용을 피해야 한다.
- 2) 신세뇨관 분비를 통해 배출되는 양이온성 약물(예: 시메티딘, **아밀로라이드**, **디곡신**, **모르핀**, **프로카이나마이드**, **퀴닌**, **퀴닌**, **라니티딘**, **트리암테렌**, **트리메토프림과 반코마이신**)은 일반적인 신세뇨관 운송계에 대해 상경함으로써 메트포르민과 상호작용을 일으킬 수 있다. 7명의 보통 건강 자원자에서 실시한 연구에서 시메티딘 400mg을 1일 2회 투여한 결과 메트포르민 전신 노출 (AUC)을 50%, Cmax를 81% 증가시켰다. 따라서, 신세뇨관 분비로 배설되는 양이온성 약물을 함께 투여할 경우 혈당조절에 대한 면밀한 모니터링, 권장약용량 내에서 용량 조절, 당뇨병 치료제 대체 등이 고려되어야 한다.
- 3) 방사선 검사에서 요오드화 조영제의 정맥내 투여는 신부전을 야기해서 결국 메트포르민 축적 및 유

산산증의 위험을 초래할 수 있다. 따라서, 이 약물은 검사 전, 또는 검사 시 중단되어야 하고 검사 후 최소 48시간까지 투여되어서는 안 되며 신기능을 재평가하여 정상으로 판단된 이후에만 투여될 수 있다.

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

- 혈당강하 작용을 증강시키는 약제

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

- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제

에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아지트, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제

5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 이 약과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 이 약의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

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

5. 임신, 수유부에 대한 투여

(1) 임신: 이 약물 또는 각 주성분으로 임신부에서 실시한 잘 통제된 적절한 연구는 없다. 임신한 랫드에서 이 약물로 실시한 비임상 생식독성시험에서는 리나글립틴과 메트포르민 혼합투여에 의한 최기형성은 나타나지 않았다.

임산부에서 리나글립틴을 사용한 자료는 제한적이다. 비임상 연구에서는 생식독성과 관련된 직간접적인 독성효과는 나타나지 않았다.

임산부에서 메트포르민을 사용한 자료는 제한적이다. 메트포르민은 사람에게 대한 투여량의 4배 정도인 200mg/kg/일의 용량으로 랫드에 투여한 경우 최기형성을 나타내지 않았다. 보다 고용량인 500mg/kg/일과 1000mg/kg/일(사람에의 투여량의 11배 및 23배 정도에 해당)을 랫드에 투여하였을 때 메트포르민의 최기형성이 관찰되었다.

예방조치로 이 약물은 임신 중에는 사용을 피하는 것이 좋다.

환자가 임신 계획이 있거나 임신 중인 경우, 이 약물 투여를 금하고 이상혈당수치와 관련된 태아기형의 위험을 낮추기 위해 인슐린을 투여하여 가급적 정상수치와 가까운 정도까지 혈당을 유지하여야 한다.

2) 수유

수유동물에서 메트포르민과 리나글립틴을 혼합 투여한 연구는 수행되지 않았다. **동물실험에서 리나글립틴 및 대사체가 모유를 통해 배출되는 것이 관찰되었다.** 메트포르민은 사람의 유즙으로 분비되며 리나글립틴이 사람 유즙을 통해 분비되는지는 알려지지 않았다. 따라서 이 약물은 수유 중에는 사용하지 않

도록 한다.

3) 생식

이 약물로 사람의 생식능에 대한 영향을 조사하는 연구는 수행되지 않았으나 사람에서의 투여량의 900배를 넘는 240mg/kg/day의 최고 투여용량까지 실시한 비임상연구에서 생식능에 대한 리나글립틴의 독성반응은 관찰되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

소아에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

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

8. 운전 및 기계조작에의 영향

운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

9. 과량투여 시의 처치

1) 증상

건강한 피험자에서 실시한 임상시험에서, 리나글립틴 600mg (권장용량의 120배에 해당)까지의 1회 투여용량은 잘 내약되었다. 사람에서 600mg을 초과해서 사용한 경험은 없다.

메트포르민 염산염을 85g까지 사용했을 때 유산산증이 나타나긴 했으나 저혈당이 관찰되지는 않았다. 메트포르민 염산염의 과량사용 또는 수반되는 위험은 유산산증을 야기할 수 있다. 유산산증은 의학적으로 위급한 상황이며 병원에서 치료되어야만 한다.

2) 처치

과량 투여 시, 위장관계로부터 흡수되지 않은 약물을 제거하거나 임상적으로 모니터링하고 필요한 임상 처치를 실시하는 등 일반적인 보조치료를 수행하는 것이 좋다. 젯산염과 메트포르민을 제거하는 가장 효과적인 방법은 혈액투석이다.

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.

3) 습기를 피하여 보관할 것.

11. 기타

메트포르민

1) 이 약은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 타닉으로 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 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트

에서 이 약에 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 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다. 암·수 랫트의 수태능은 600mg/Kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다. 끝.

<붙임2> 안전성·유효성 검토요약 - 한국베링거인겔하임(주), “젠타듀오정2.5/500mg(리나글립틴)”

○ 관련규정 : 의약품의품목허가신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-69호, 2011.11.18)

제2조제8호 II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성

자료 번호	2. 물리화학적 성질		3. 안정성				4. 독성							5. 약리				6. 임상		7. 외국 현황	8. 국내 현황	
	1. 기원		가. 원료		나. 완제		가. 단회	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 유전	바. 기타			가. 효력	나. 일반약리	다. ADME	라. 상호작용	가. 임상			나. 가교
	가. 원료	나. 완제	1) 장기가속	2) 가속	1) 장기가속	2) 가속						국소	의존	항원역								
자료 범위	○	×	×	×	×	○	×	△	×	×	×	△	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○
제출 여부	○	×	×	×	×	○	○	×	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
면제 사유	- 단회투여독성시험은 2주 반복투여독성시험으로 같음 - 효력시험자료는 배합사유 타당성이 인정되어 면제																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 반복투여독성자료
 - 생식발생독성자료
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]

- 보완후 변경 신청한 약물치료를 받은 경험이 없는 환자를 대상으로 메트포르민과 초기병용요법 효능효과 [임상시험자료 1218.46] 타당
- 또한, 트라젠타정 효능효과 “이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 어려운 경우”가 있으므로, ‘병용요법의 대체’ 효능효과와 타당성을 인정

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발경위

- DPP4 : 중요한 인슐린분비 촉진 호르몬인 glucagon-like peptide글루카곤 양 펩타이드-1(GLP-1)을

활성 상태에서 비활성 상태로 활발하게 변환시키며 이 때문에 in vivo에서 GLP-1의 반감기가 짧아진다. DPP-4 저해제는 내인성 순수 GLP-1 및 GLP-2의 수치를 증가, 글루카곤 농도 감소, 포도당에 대한 인슐린 방출의 반응성 증가시킴. DPP-4 저해제는 당 의존성 인슐린 분비를 촉진하기 때문에, 저혈당 위험이 낮을 것으로 예상되며 체중 증가를 초래하지 않을 수 있다. DPP-4 저해제 치료를 통해 활성 GLP-1이 유지되면 췌장 β-세포의 인슐린 분비 패턴이 향상되고, 식후 혈당 조절이 증진되며, 공복 혈당 및 식후 혈당 모두와 당뇨 상태가 장기적으로 개선될 것으로 시사된다.

- 메트포르민 : 간의 글루코스 배출 감소, 인슐린 저항성 감소. 특히 공복시 고혈당증에 영향이 있는 상승된 혈중 글루코스를 감소시킴.
- 국내 허가 유사 기전 치료제 : 콤비글라이즈서방정(삭사글립틴/메트포르민서방정), 자누메트정 (시타글립틴/메트포르민), 가브스메트정(빌다글립틴/메트포르민)
- 국외 허가 : **FDA 허가 2012.1**

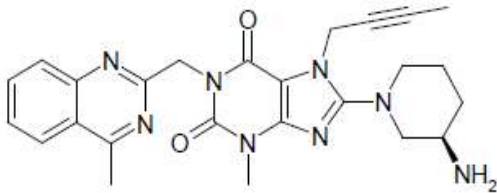
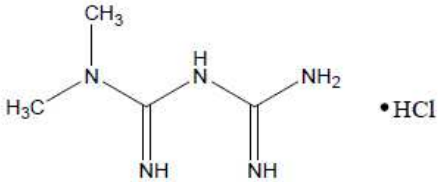
1.2. 약리작용기전

- 리나글립틴: DPP-4 억제제로서 활성형 인크레틴 호르몬과 GLP-1, GIP(포도당-의존적 인슐린 자극 펩티드)가 분해되는 것을 방지하여 식후 인슐린을 증가시키고 글루카곤 농도를 감소시켜 식후 혈당 변동성을 감소시킴
- 메트포르민: 비구아나이드계 약물로서 간에서 당 생성 감소 및 인슐린 감수성 개선작용

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

- 주성분

리나글립틴	메트포르민염산염
	
C ₂₅ H ₂₈ N ₈ O ₂ (분자량은 472.54 g.mol ⁻¹)	(분자량: 165.63g/mol)
1H-푸린-2,6-다이온, 8-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-7-(2-부틴-1-일) -3,7-디하이드로-3-메틸-1-[(4-메틸-2-퀴나졸리닐)메틸]	

3. 안정성에 관한 자료

3.2. 제품의 안정성시험

3.2.1 장기보존시험

- 시험조건 : 25±2℃/60±5%RH (2.5/500, 2.5/850, 2.5/1000) ※ bracketing 적용
- 시험간격 : 0, 3, 6, 9, 12, 18 (24, 36)개월
- 시험결과 : 저장조건에서 18개월 동안 유의한 변화가 없으며 안정하였음

3.2.2 가속시험

- 시험조건 : 40±2℃/75±5%RH
- 시험간격 : 1, 3, 6개월
- 시험결과 : 저장조건에서 6개월 동안 유의한 변화가 없으며 안정하였음

3.2.3 가혹시험

- 시험조건 : 온도 (50℃), 습도 (open dish, 25℃/60%RH, 30℃/75%RH, 40℃/75%RH for 6개월까지), 광안정성 시험(ICH Q1B: 1.2×10⁶lxh for wavelength 400~800nm 이상 및 200Wh/m² for wavelength 320~400nm)
- 용기형태 및 재질 : Alu + PVC/PCTFE blister cards(온도), HDPE bottle(습도), Quartz glass dishes(빛)
- 결론 : 온도와 빛에 안정함. 수분에 의하여 모든 함량의 제제에서 리나글립틴과 메트포르민의 건조 함량, 용출, 리나글립틴의 함량 및 유연물질, 아르기닌의 함량에 영향이 중등도의 변화가 있었으나 설정 기준 이내였음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온보관, 24개월
(제조방법 중 직접용기의 재질 : 알루미늄호일과 PVC/PCTFE/PVC 필름, HDPE병과 호일실라이너가 있는 누름스크류 캡)
- 외국현황 : 미국 - 기밀용기, 습기를 피하여 25℃에서 보관(15~30℃)

3.4. 검토의견

- 검토의견 : 모든 함량에서 장기 18개월, 가속 6개월간 안정성 시험결과 함량 또는 유연물질의 유의한 변화가 없었고 설정기준 이내였으므로 24개월의 사용기간을 뒷받침함. 다만 가혹시험에서 수분에 의한 변화가 있었으므로 '습기를 피하여' 설정 필요

4. 독성에 관한 자료

4.1. 요약표

4.2. 개요

- GLP에 따라 수행된 자료
- 리나글립틴/메트포르민 복합제(1:200, 1:400)로 시험한 독성시험자료, 메트포르민의 일반독성시험 자료

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	시험결과	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험	랫드	경구	2주	Lina : Met = 0/0, 2.5/500, 5/1000, 10/2000	NOAEL이 결정되지 않음 목표장기: 심장, 위장관계, 림프계 망계(흉선, 림프절), 비장, 골수, 암수 생식기(전립선, seminal vesicle, 난소), 간, 부신, 침샘, 췌장 MTD는 10mg/kg lina + 2000mg/kg Met 초과	-	
	랫드	경구	2주	Metformin:	NOAEL은 200 mg/kg/day (2.4x	Yes	

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	시험결과	GLP 준수	study #
				0, 100, 200 , 1000	MRHD) 심장무게 증가와 심비대로 인한 사망이 1000mg/kg 이상의 용량에서 나타남		
				Lina : Met = 0/0, 0.5/100, 1/200	NOAEL = 결정되지 않음 사망한 동물 없음	Yes	
	랫드	경구	13주	Lina : Met = 0/0, 0.5/100 , 2/400, 4/800, 2/800, 4/0, 0/800	NOAEL은 메트포르민 관련 결과에 근거하여[U10-1492], 0.5/100 mg/kg/day (1.0x MRHD for 리나글립틴, 1.4x MRHD for 메트포르민) 2/400mg 이상의 용량에서 체중감소가 나타남	Yes	
생식 · 발생 독성 시험	Seg II	랫드	경구	임 신 7-16일 Metformin: 0, 200 , 500, 1000	NOAEL : 암컷모체: 200mg/kg 미만 암컷F1: 200mg/kg 모체에서 200mg/kg 용량이상에서 체중감소, 사료섭취량 감소 나타남 태자의 골격근 기형 발생률이 용량 비례적으로 증가 500, 1000에서 최기형성효과	Yes	
	Seg II	랫드	경구	임 신 7-16일 0/0, 1/200 , 2.5/500, 5/1000, 2.5/1000, 5/0, 0/1000	NOAEL : 암컷모체: 1/200 미만 암컷F1: 1/200 1/200 이상의 용량에서 모체의 체중감소, 사료섭취량 감소 나타남 태자의 골격기형수가 용량비례적으로 증가하였음	Yes	

5. 약리에 관한 자료

: 제28조제4항, [별표1] 주2. 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료

· 신청 효능효과 및 용법용량 :

[보완후 신청사항]

이 약은 리나글립틴과 메트포르민 두 약물에 의한 치료가 적절한 경우 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 초기요법으로 투여한다.

2. 메트포르민 또는 리나글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 투여한다.
3. 리나글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 투여한다.
4. 최대 내성용량의 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약을 병용투여한다.

[보완후 신청사항]

이 약(리나글립틴/메트포르민) 2.5/500mg 또는 2.5/850mg 또는 2.5/1000mg 1정을 1일 2회 투여하도록 권장된다.

용량은 환자 현재의 치료요법, 유효성 및 내약성에 따라 개별적으로 결정되어야 하며 1일 최대권장 용량은 리나글립틴 5mg과 메트포르민 2000mg이다.

메트포르민과 관련된 위장관계 이상반응을 줄이기 위해 이 약은 식사와 함께 복용하도록 권고한다.

이 약을 초기요법으로 투여하려는 환자

이 약의 초기용량으로 2.5/500mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 2.5/1000mg으로 1일 2회, 1회 1정까지 증량할 수 있다.

최대내성용량의 메트포르민 또는 리나글립틴 단독요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 환자
리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (1일 총 용량 5mg)과 메트포르민 기존 복용량을 초기용량으로 복용한다.

리나글립틴과 메트포르민을 병용하던 환자

기존에 복용하던 리나글립틴과 메트포르민의 용량을 초기용량으로 복용한다.

최대내성용량의 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자

리나글립틴 2.5mg 1일 2회 (1일 총 용량 5mg)와 기존에 복용하던 용량과 유사한 용량의 메트포르민을 복용해야 한다. 설포닐우레아와 병용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아의 용량을 낮춰 복용한다.

메트포르민 용량과 관련해서는 이 약은 리나글립틴 2.5mg에 대해 메트포르민 500mg, 850mg, 1000mg의 세 가지 용량이 있다.

신장장애

이 약은 메트포르민을 함유하고 있으므로 중등도 또는 중증의 신장장애 환자(크레아티닌 청소율 < 60 ml/min)에게 사용되어서는 안 된다.

간장장애

이 약은 메트포르민을 함유하고 있으므로 간부전 환자에게 사용되어서는 안 된다.

고령자

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

소아 및 청소년

안전성 및 유효성 자료가 확보되지 않았으므로 이 약은 18세 미만에서는 권장되지 않는다.

복용을 잊은 경우

복용을 잊은 경우, 환자가 기억하자마자 즉시 복용한다. 단 2배의 용량을 한꺼번에 복용해서는 안 되며, 이 경우 1회 용량만 복용하도록 한다.

6.2. 개요

[임상자료 요약]

◎ 메트포르민과 초기병용요법 임상 : 1218.46 (미국자료제출증명)

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy							
[1218.46]							
A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to compare the efficacy and safety of twice daily administration of the free combination of linagliptin 2.5 mg + metformin 500 mg or of linagliptin 2.5 mg + metformin 1000 mg , with the individual components of metformin (500 mg or 1000 mg, twice daily) and linagliptin (5 mg, once daily) over 24 weeks in drug naive or previously treated (4 weeks washout and 2 weeks placebo run-in) type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control							
3상	1218.46	무작위, 이중맹검					<p>[투여군] enrolled: 1770 (1:2:2:2:2:2 ratio 무작위배정)</p> <p>Placebo: entered: 72 treated: 72 analysed (for primary endpoint): 65</p> <p>Linagliptin 5 mg: entered: 142 treated: 142 analysed (for primary endpoint): 135</p> <p>Metformin 500 mg entered: 144 treated: 144 analysed (for primary endpoint): 141</p> <p>Metformin 1000 mg entered: 147 treated: 147 analysed (for primary endpoint): 138</p> <p>Linagliptin 2.5 mg + Metformin 500 mg twice daily entered: 143 treated: 143 analysed (for primary endpoint): 137</p> <p>Linagliptin 2.5 mg + Metformin 1000 mg twice daily entered: 143 treated: 143 analysed (for primary endpoint): 140</p> <p>Linagliptin 2.5 mg + Metformin 1000 mg (open-label) twice daily entered: 66 treated: 66 analysed (for primary endpoint): 66</p> <p>[결과]</p>

Table 3.2.3.3.1: 1 Change from baseline in HbA_{1c} [%] after 24 weeks in study 1218.46 (EFF-C3) - FAS (LOCF)

Treatment group	Number of patients, N (%)	HbA _{1c} baseline, mean (SD)	Change in HbA _{1c} from baseline		Difference between combination and mono component		
			Mean (SD)	Adjusted ^a mean (SE)	Adjusted ^a mean (SE)	95% CI	p-value
Placebo	65 (8.6)	8.67 (0.95)	0.13 (1.17)	0.13 (0.11)			
Lina 2.5 mg + Met 500 mg bid	137 (18.1)	8.71 (0.95)	-1.22 (0.98)	-1.22 (0.08)			
Met 500 mg bid	141 (18.7)	8.66 (0.90)	-0.63 (1.05)	-0.64 (0.08)	-0.58 (0.11) ^b	(-0.79, -0.36)	<0.0001
Lina 5 mg qd	135 (17.9)	8.70 (0.97)	-0.43 (1.05)	-0.45 (0.08)	-0.77 (0.11) ^c	(-0.99, -0.55)	<0.0001
Lina 2.5 mg + Met 1000 mg bid	140 (18.5)	8.68 (1.03)	-1.57 (0.98)	-1.59 (0.08)			
Met 1000 mg bid	138 (18.3)	8.52 (0.87)	-1.02 (1.01)	-1.07 (0.08)	-0.51 (0.11) ^d	(-0.73, -0.30)	<0.0001
Lina 5 mg qd	135 (17.9)	8.70 (0.97)	-0.43 (1.05)	-0.45 (0.08)	-1.14 (0.11) ^e	(-1.36, -0.92)	<0.0001

Lina = linagliptin; Met = metformin

a Model includes continuous baseline HbA_{1c}, number of prior OADs, and treatment.

b Difference between Lina 2.5 mg + Met 500 mg bid and Met 500 mg bid

c Difference between Lina 2.5 mg + Met 500 mg bid and Lina 5 mg qd

d Difference between Lina 2.5 mg + Met 1000 mg bid and Met 1000 mg bid

e Difference between Lina 2.5 mg + Met 1000 mg bid and Lina 5 mg qd

Table 3.2.3.3.2: 1 Change from baseline in FPG [mg/dL] after 24 weeks in study 1218.46 (EFF-C3) - FAS (LOCF)

Treatment group	Number of patients ^a , N (%)	FPG baseline, mean (SD)	Change in FPG from baseline		Difference between combination and mono component		
			Mean (SD)	Adjusted ^b mean (SE)	Adjusted ^b mean (SE)	95% CI	p-value
Placebo	61 (8.3)	203.3 (51.5)	6.0 (55.8)	10.2 (5.26)			
Lina 2.5 mg + Met 500 mg bid	135 (18.4)	198.6 (60.2)	-34.5 (49.5)	-33.2 (3.54)			
Met 500 mg bid	136 (18.5)	190.6 (46.6)	-13.4 (52.5)	-15.8 (3.52)	-17.4 (4.99) ^c	(-27.2, -7.6)	0.0005
Lina 5 mg qd	134 (18.3)	195.3 (50.2)	-8.0 (46.8)	-8.6 (3.55)	-24.6 (5.01) ^d	(-34.4, -14.8)	<0.0001
Lina 2.5 mg + Met 1000 mg bid	136 (18.5)	195.6 (50.4)	-49.5 (46.4)	-49.4 (3.52)			
Met 1000 mg bid	132 (18.0)	190.6 (52.2)	-30.2 (42.9)	-32.2 (3.58)	-17.2 (5.02) ^e	(-27.1, -7.3)	0.0006
Lina 5 mg qd	134 (18.3)	195.3 (50.2)	-8.0 (46.8)	-8.6 (3.55)	-40.8 (5.00) ^f	(-50.6, -31.0)	<0.0001

Lina = linagliptin; Met = metformin

a Patients in the FAS with a baseline FPG value and at least one on-treatment FPG value

b Model includes continuous baseline HbA_{1c}, continuous baseline FPG, number of prior OADs, and treatment

c Difference between Lina 2.5 mg + Met 500 mg bid and Met 500 mg bid

d Difference between Lina 2.5 mg + Met 500 mg bid and Lina 5 mg qd

e Difference between Lina 2.5 mg + Met 1000 mg bid and Met 1000 mg bid

f Difference between Lina 2.5 mg + Met 1000 mg bid and Lina 5 mg qd

Table 3.2.1.2: 1 Change from baseline in HbA_{1c} [%] after 24 weeks in the linagliptin 5 mg qd and placebo groups of study 1218.46 - FAS (LOCF)

Treatment group	Number of patients	HbA _{1c} baseline, mean (SD)	Change in HbA _{1c} from baseline		Difference to placebo		
			Mean (SD)	Adjusted ^a mean (SE)	Adjusted ^a mean (SE)	95% CI	p-value
Placebo	65	8.67 (0.95)	0.13 (1.17)	0.13 (0.11)			
Lina5	135	8.70 (0.97)	-0.43 (1.05)	-0.45 (0.08)	-0.57 (0.14)	(-0.85, -0.30)	<0.0001

Lina5 = linagliptin 5 mg qd

a Model includes continuous baseline HbA_{1c}, number of prior OADs, and treatment

[Study 1218.45]

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple 5 mg doses of BI 1356 p.o. given once daily compared to multiple 2.5 mg doses given twice daily in healthy male and female volunteers. A monocentric, open-label, crossover trial

3상	Study 1218.45 (기제출)	공개 다용량 2 - w a y 2×2	건강한 성인 남녀 16명	[투여군] T: 리나글립틴 2.5mg bid R: 리나글립틴 5mg qd - 14일간 투여(7일씩 2회, wash out 기간 없음)
----	---------------------	-------------------------------	------------------	---

- 고정용량 복합제(FDC)와 단일성분 정제의 생물학적동등성 입증 자료 :

T: 시험약

R: 대조약

시험 단계	시험 번호	시험제목	디자인	대상 피험자	투여방법 투여기간	평가변수	시험결과
BE	1288.1	FDC 2.5/1000 (Pivotal-고용량)	공개, 무작위 단회투여, 이중교차 2×2	건강한 성인 남녀 95명	투여군 - T: Lina 2.5/Met 1000mg - R: Lina 2.5mg + Met 1000mg (Merck Glucophage 1000mg) 단회투여, wash out 35일	AUC _{0-∞} , AUC ₀₋₇₂ , Cmax, Tmax, t1/2	<ul style="list-style-type: none"> 리나글립틴과 메트포르민 모두 AUC와 Cmax의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위(80-125%)이내에 있었음
BE	1288.2	linagliptin 2.5+metformin 500 (Pivotal-저용량)	공개, 무작위 단회투여, 이중교차 2×2	건강한 성인 남녀 94명	투여군 - T: Lina 2.5/Met 500mg - R: Lina 2.5mg + Met 500mg (Merck Glucophage 500mg) 단회투여, wash out 35일	AUC _{0-∞} , AUC ₀₋₇₂ , Cmax, Tmax, t1/2	<ul style="list-style-type: none"> 리나글립틴과 메트포르민 모두 AUC와 Cmax의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위(80-125%)이내에 있었음
BE	1288.3	linagliptin 2.5+metformin 850 (Pivotal-중간용량)	공개, 무작위 단회투여, 이중교차 2×2	건강한 성인 남녀 94명	투여군 - T: Lina 2.5/Met 850mg - R: Lina 2.5mg + Met 850mg (Merck Glucophage 850mg) 단회투여, wash out 35일	AUC _{0-∞} , AUC ₀₋₇₂ , Cmax, Tmax, t1/2	<ul style="list-style-type: none"> 리나글립틴과 메트포르민 모두 AUC와 Cmax의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위(80-125%)이내에 있었음
BE	1288.4	식이영향 평가	공개, 무작위 단회투여, 이중교차 2×2	건강한 성인 남녀 32명	FDC 2.5/1000를 식전 또는 고지방, 고열량식이 후 단회투여, wash out 35일	AUC _{0-∞} , AUC ₀₋₇₂ , Cmax, Tmax,	<ul style="list-style-type: none"> 고지방식사를 투여해도 리나글립틴의 Cmax는 8.6%감소, AUC는 유사하여 식이에 의한 영향이 없었으나 메트포르민의 경우 고지방식사 투여로 인하여 AUC에는 영향이 없었으나 Tmax를 2배 연장시켰고 Cmax를 18% 낮추어 흡수속도가 저하되어 흡수시간이 길어짐
BE	1288.6	Side batch(지연된 용출) vs lina/met reference batch의 PK비교	공개, 무작위 단회투여, 이중교차 2×2	건강한 성인 남녀 40명	- T: Lina 2.5/Met 1000mg(side batch) - R: Lina 2.5/Met 1000mg(reference batch) 단회투여, wash out 35일		
BE	1218.57	US vs EU Glucophage	공개 무작위 단회투여 2기 교차	건강한 성인남녀 28명	1기 T: Merck Glucophage 1000mg (EU reference) R: BMS Glucophage 1000mg (US reference)	메트포르민 의 AUC ₀₋₇₂ , AUC _{0-∞} , Cmax,	두 제제의 AUC 및 Cmax의 90% CI는 생물학적동등성 범위 내에 있었음

시험 단계	시험 번호	시험제목	디자인	대상 피험자	투여방법 투여기간	평가변수	시험결과
					2기 T: Merck Glucophage 500mg R: BMS Glucophage 500mg	Tmax	
BA	1218.47	리나글립틴 2.5mg+메트포르민 1000mg BA 시험(예비 시험)	공개, 무작위, 단회투여, 교차	건강한 성인 남녀 20명	투여군 - T: Lina 2.5/Met 1000mg - R: Lina 2.5mg + Met 1000mg		
3	1218.46 (기 제출)	Lina+Met 1일 2회 병용요법을 lina 또는 Met 단독요법과 비교하여 안전성유효성 평가	24주, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, factorial design	불충분한 혈당조절 (HbA1c 7.5%~11%)인 T2DM 환자 791명	투여군 - T: Lina 2.5+Met 500mg bid, Lina 2.5mg + Met 1000mg bid - R: 위약 Lina 5mg qd Met 500mg bid Met 1000mg bid - 혈당조절이 불량한 피험자를 위한 공개시험용: Lina 2.5mg + Met 1000mg bid		

6.1.4. 검토의견

- 리나글립틴/메트포르민 복합제는 함량별로 각각의 함량별 단일제와 생물학적동등성이 입증되었으므로 기존 단일제의 안전성유효성 결과를 적용 가능함
- 신청 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항은 리나글립틴 단일제와 메트포르민 단일제(속방성제제)의 허가사항을 바탕으로 설정되어 타당함

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 미국 FDA : JENTADUETO(2012.1.30) 2.5/500, 2.5/850, 2.5/1000
- 유럽 EMA : 심사 중

	미국	EMA
주 성분	리나글립틴/메트포르민	리나글립틴
함량 단위	2.5/500, 2.5/850, 2.5/1000	5mg
효능 효과	리나글립틴과 메트포르민 동시 치료가 적절한 경우에 성인 2형 당뇨병 환자에서 혈당조절을 개선하기 위하여 식사 및 운동요법의 보조제로 사용 (단독, 초기병용, 추가병용)	성인 환자에서 혈당조절을 개선하기 위한 2형 당뇨병의 치료: 단독요법 • 식사와 운동요법만으로 적절히 조절되지 않고 내약성 문제로 신장장애로 인한 금기로 메트포르민이 적절하지 않은 환자 추가병용요법 • 식사 및 운동요법과 메트포르민 단독요법만으로

		<p>충분한 혈당조절이 되지 않는 경우 메트포르민과 병용</p> <ul style="list-style-type: none"> • 식사 및 운동요법과 설포닐우레아 및 메트포르민 2제 요법으로 적절한 혈당조절이 되지 않는 경우 설포닐우레아 및 메트포르민과 병용
<p>용 법 용 량</p>	<p>이 약의 용량은 효과와 내약성에 기초하여 개별화되어야 하며 최대 권장용량인 2.5mg/1000mg 1일 2회 투여를 초과하지 않는다. 이 약은 식사와 함께 1일 2회 투여한다. 메트포르민 사용과 관련된 부작용을 줄이기 위해서는 용량 증가를 서서히 진행되어야 한다.</p>	

8. 국내 유사제품 비교검토 및 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

구분	신청품목	가브스메트정50/850, 50/1000 밀리그램, 한국노바티스(주) 2008.03.31	가브스메트정50/500밀리그램, 한국노바티스(주) 2012.09.03	콤비글라이저서방정5/1000, 5/500, 2.5/1000, 한국비엠에스 제약(주) 2012.04.12	자누메트정(한국엠에스디)
주성분	리나글립틴 + 메트포르민 염산염 2.5/500mg	빌다글립틴 + 메트포르민 염산염 50/850mg 50/1000mg	빌다글립틴 + 메트포르민 염산염 50/500mg	삭사글립틴 + 메트포르민	시타글립틴 + 메트포르민 염산염 50/500mg, 50/850mg, 50/1000mg
효능/효과	<p>[보완후 신청사항]</p> <p>이 약은 리나글립틴과 메트포르민 두 약물에 의한 치료가 적절한 경우 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p><u>1. 이 약은 초기요법으로 투여한다.</u></p> <p>2. 메트포르민 또는 리나글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 투여한다.</p> <p>3. 리나글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 투여한다.</p> <p>4. 최대 내성용량의 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약을 병용투여한다.</p>	<p>이 약은 인슐린 비의존성당뇨병 환자(제2형)의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p><u>1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우</u></p> <p>2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우</p> <p>3. 빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체</p>	<p>이 약은 인슐린 비의존성당뇨병 환자(제2형)의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p><u>1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우</u></p> <p>2. 빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체</p>	<p>이 약은 삭사글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 개선시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.</p> <p>- 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 환자</p> <p>- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자</p> <p><u>- 삭사글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우</u></p> <p><u>- 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(삭사글립틴/메트포르민복합제)을 병용투여</u></p>	<p>이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 초기 요법으로 투여한다.</p> <p>2. 메트포르민 또는 시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없거나 시타글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우</p> <p>3. 메트포르민 및 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.</p> <p>4. 메트포르민 및 치아졸리딘디온의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 치아졸리딘디</p>

구분	신청품목 젠타듀오정(한국베링거인겔하임)	가브스메트정50/850, 50/1000 밀리그램, 한국노바티스(주) 2008.03.31	가브스메트정50/500밀리그램, 한국노바티스(주) 2012.09.03	콤비글라이즈서방정5/1000, 5/500, 2.5/1000, 한국비엠에스 제약(주) 2012.04.12	자누메트정(한국엠에스디) 온과 이 약(시타글립틴/메 트포르민 복합제)을 병용 투여한다. 5. 인슐린과 메트포르민의 병 용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(시타글립 틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.
----	------------------------------	--	--	---	---