

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2013년 05월

담당자	연구관	과 장

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	한국다케다제약(주)	② 문서번호	20120134372, 20120039868, 20120039862(12.09.28)				
③ 제품명	네시나정6.25밀리그램 네시나정12.5밀리그램 네시나정25밀리그램(알로글립틴 벤조산염)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 (396 당뇨병용제)				
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 당						
	배합 목적	원료명	규격	합량		단위	
				6.25밀리그램	12.5밀리그램	25밀리그램	
	주성분	알로글립틴벤조산염	별규	8.5 (알로글립틴으로서 6.25밀리그램)	17 (알로글립틴으로서 12.5밀리그램)	34 (알로글립틴으로서 25밀리그램)	밀리그램
⑥ 성상	6.25밀리그램 : 담적색의 타원형 필름코팅정 12.5밀리그램 : 미황색의 타원형 필름코팅정 25밀리그램 : 황색의 타원형 필름코팅정						
⑦ 신청효능·효과	<p>이 약은 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 아래의 치료로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우 투여한다.</p> <p>1. 식사요법, 운동요법 으로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우</p> <p>2. 식사요법, 운동요법 이후 아래 약제 투여로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우</p> <p>A. 알파글루코시다제 저해제</p> <p>B. 치아졸리딘디온계 약제</p> <p>C. 설폰닐우레아계 약제</p> <p>D. 비구아나이드계 약제</p> <p>E. 인슐린</p> <p>F. 치아졸리딘디온계 약제와 메트포르민 또는 설폰닐우레아계 약제 병용</p> <p>G. 인슐린과 메트포르민 병용</p>						
⑧ 신청용법·용량	보통, 성인에게 알로글립틴으로서 25mg을 1일 1회 경구 투여한다.						

	<p>중등도이상의 신기능장애환자는 배설의 지연에 의해 이 약의 혈중농도가 높아지므로 신기능의 정도에 따라 투여량을 적절히 감량한다.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>신부전 정도</th> <th>혈청 크레아티닌(mg/dL)</th> <th>크레아티닌 청소율(ml/min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>중등도 신기능 장애환자</td> <td>남성 1.4<~≤2.4 여성 1.2<~≤2.0</td> <td>30≤~<50</td> </tr> <tr> <td>고도 신기능 장애 환자 / 말기신부전 환자</td> <td>남성 >2.4 여성 >2.0</td> <td><30</td> </tr> </tbody> </table> <p>말기신부전환자에서 혈액투석과의 시간관계는 고려하지 않는다.</p>	신부전 정도	혈청 크레아티닌(mg/dL)	크레아티닌 청소율(ml/min)	중등도 신기능 장애환자	남성 1.4<~≤2.4 여성 1.2<~≤2.0	30≤~<50	고도 신기능 장애 환자 / 말기신부전 환자	남성 >2.4 여성 >2.0	<30
신부전 정도	혈청 크레아티닌(mg/dL)	크레아티닌 청소율(ml/min)								
중등도 신기능 장애환자	남성 1.4<~≤2.4 여성 1.2<~≤2.0	30≤~<50								
고도 신기능 장애 환자 / 말기신부전 환자	남성 >2.4 여성 >2.0	<30								
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	실온(1~30℃)보관, 밀봉용기 / 제조일로부터 36개월									
⑩ 기원 및 개발경위	신약									
⑪ 약리작용기전	인크레틴호르몬 (글루카곤유사펩티드-1 [GLP-1]과 포도당의존성 인슐린분비 자극펩티드[GIP])을 분해하는 디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4)에 대한 억제제									
⑫ 국내외 사용현황	<p>▷ 국외 사용현황 2011 일본의약품집수재 NESINA FDA 승인 (2013.01.25)</p> <p>▷ 국내 유사제품 1. 트라젠타정(리나글립틴) (한국베링거인겔하임, 201.09.14)</p>									
⑬ 관련조항	<p>의약품의품목허가·신고·심사규정 (식품의약품안전청고시)</p> <p>* 제2조제7호 별표1의 1. 신약</p>									
⑭ 검토결과	시정적합									
<p><참고사항></p> <p>붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</p>										

[붙임 1] 시정사항

□ 효능·효과

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

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.

2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.

- 메트포르민 또는 설포닐우레아 또는 치아졸리딘디온 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
- 치아졸리딘디온 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
- 인슐린(인슐린 단독 또는 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여

□ 용법·용량

이 약의 권장 용량은 1일 1회 25mg 이다.

식사에 관계없이 투여할 수 있다.

신장애환자 :

- 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 $\geq 50\text{mL/min}$) : 용량 조절이 필요하지 않다.

- 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 $30 \leq \sim < 50\text{mL/min}$) : 이 약 12.5mg을 1일 1회 투여한다.

- 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 $< 30\text{mL/min}$) 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장애 환자(ESRD) : 이 약 6.25mg을 1일 1회 투여한다.

이 약은 투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다. 신기능에 따라 용량 조절이 필요하기 때문에 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다.

□ 사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이있는 환자

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

3) 중증감염증, 수술전후, 중등도의 외상이 있는 환자 (인슐린 주사에 의해 혈당관리가 필요하

므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 중등도 이상의 신기능 장애가 있는 환자 또는 투석중의 말기신장애환자
- 2) 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class III-IV 환자에서의 임상 경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 3) 설포닐우레아제를 투여중인 환자
- 4) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전
- 5) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태
- 6) 격렬한 근육운동을 한 환자
- 7) 과도한 알콜 섭취자

3. 이상반응

1) 임상시험

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

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

이 약 25mg 투여군 중 4%이상에서 보고되고 위약투여군보다 더 빈번히 발생한 이상반응은 아래 표에 정리된 것과 같다.(표1)

표1. 이 약 25mg을 투여받은 환자 중 4% 이상에서 보고되고, 위약을 투여받은 환자보다 더 빈번히 발생한 이상반응

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

체장염

임상시험에서 이 약 25mg을 1일 1회 투여 받은 환자 5902명 중 11명(0.2%)에서 체장염이 보고되었으며, 다른 비교약을 투여 받은 환자는 5183명 중 5명(<0.1%)이었다.

과민반응

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

저혈당

저혈당은 혈당치 그리고/또는 저혈당의 임상적 증상과 징후에 의거하여 기록되었다. 단독요법 임상시험에서 이 약을 투여 받은 군에서의 저혈당 발생율은 1.5%이었으며, 위약 투여군에서는 1.6%이었다. 글리부리드 또는 인슐린과의 병용투여는 위약과 비교하였을 때 저혈당의 발생을 증가시키지 않았다. 고령자를 대상으로 한 설포닐우레아와 이 약의 비교 단독요법 임상시험에서 이 약의 저혈당 발생율은 5.4%, 글리피짓은 26%이었다.(표2)

표2. 위약, 활성대조약을 사용한 임상시험에서 글리부리드, 인슐린, 메트포르민, 피오글리타존과 이 약을 병용투여 또는 글리피짓과 비교하였을 때 저혈당 발생율

글리부리드 병용(26주)	<u>이 약</u> 25mg + 글리부리드	위약 + 글리부리드
	N=198	N=99
총 이상반응(%)	19(9.6)	11(11.1)
중대한 이상반응(%)	0	1(1)
인슐린 병용(± 메트포르민)(26주)	<u>이 약</u> 25mg + 인슐린(± 메트포르민)	위약 + 인슐린(± 메트포르민)
	N=129	N=129
총 이상반응(%)	35(27.1)	31(24)
중대한 이상반응(%)	1(0.8)	2(1.6)
메트포르민 병용(26주)	<u>이 약</u> 25mg + 메트포르민	위약 + 메트포르민
	N=129	N=129
총 이상반응(%)	35(27)	31(24)
중대한 이상반응(%)	1(0.8)	2(1.6)
피오글리타존 병용(± 메트포르민 또는 설포닐우레아)(26주)	<u>이 약</u> 25mg + 피오글리타존	위약 + 피오글리타존
	N=199	N=97
총 이상반응(%)	14(7.0)	5(5.2)
중대한 이상반응(%)	0	1(1)
글리피짓과 비교(52주)	<u>이 약</u> 25mg	글리피짓
	N=222	N=219

총 이상반응(%)	12(5.4)	57(26)
중대한 이상반응(%)	0	3(1.4)

활력징후

이 약을 투여 받은 환자에서 활력징후 또는 심전도 상 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.

실험실적 조사

이 약을 투여 받은 환자에서 혈액학적, 혈청 화학적 또는 뇨검사 상 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.

2) 외국에서의 시판 후 조사

다음의 이상반응들이 미국외 국가에서 시판 후 조사기간동안 확인되었다. 이러한 이상반응들은 규정된 규모가 아닌 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 항상 그 빈도를 예측하거나 약물 노출과의 가능한 관계를 확립하는 것이 가능하지는 않다.

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

4. 상호작용

1) 이 약은 주로 신장으로 배설된다. CYP-P450에 의한 대사는 미미하다. CYP 유도제, 억제제 또는 신장으로 배설되는 다른 약물과의 상호작용은 관찰되지 않았다.

2) 약물상호작용의 생체외(In Vitro) 평가

In vitro 시험에서 이 약은 임상과 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19와 CYP3A4의 유도제도 아니고, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4와 CYP2D6의 저해제도 아닌 것으로 확인되었다.

3) 약물상호작용의 생체내(In Vivo) 평가

다른 약물의 약동학에 대한 알로글립틴의 영향

임상시험에서 알로글립틴이 표3의 CYP 효소에 의해 대사되거나 미변화체로서 뇨로 배설되는 약물들의 전신적 노출을 유의하게 증가시키지 않는다.

표3. 다른 약물의 약동학적 노출에 대한 알로글립틴의 영향

알로글립틴	병용투여 약물	다른 약물의 노출 비(Ratio) (90% CI)	
		AUC	C _{max}
알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	<i>신배설</i> 메트포르민 1000mg 1일 2회, 6일투여	1.189 (1.095, 1.291)	1.004 (0.919, 1.097)

알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	신배설 시메티딘 400mg 1일 1회, 6일투여	1.043 (0.982, 1.107)	0.993 (0.907, 1.087)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	CYP1A2 기질 (R)-와파린 1일 1회, 7일투여	0.988 (0.942, 1.036)	0.986 (0.920, 1.056)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP1A2 기질 Caffeine 200mg 단회투여	1.049 (0.925, 1.190)	0.976 (0.918, 1.037)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 12일투여	CYP2C8 기질 피오글리타존 45mg 1일 1회, 12일투여	1.058 (0.975, 1.148)	1.051 (0.923, 1.197)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 8일투여	CYP2C9 기질 클리부리드 5mg 단회투여	9.940 (9.314, 1.061)	1.154 (1.060, 1.256)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	CYP2C9 기질 (S)-와파린 1일 1회, 7일투여	1.011 (0.972, 1.051)	0.998 (0.921, 1.080)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP2C9 기질 톨부타미드 500mg 단회투여	0.971 (0.931, 1.020)	0.996 (0.958, 1.035)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP2D6 기질 텍스트로메토르판 30mg 단회투여	1.260 (1.078, 1.472)	1.320 (1.138, 1.531)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	CYP3A4 기질 아토르바스타틴 80mg 1일 1회, 7일투여	1.142 (1.014, 1.286)	1.127 (0.954, 1.330)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 21일투여	CYP3A4 기질 에치닐에스트라디올 35mcg 1일 1회, 21일투여	0.986 (0.949, 1.024)	0.916 (0.868, 0.967)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 21일투여	CYP3A4 기질 노르에친드론 1mg 1일 1회, 21일투여	1.025 (0.995, 1.056)	1.031 (0.977, 1.087)
알로글립틴 100mg 1일 1회, 7일투여	CYP3A4 기질 미다졸람 4mg 단회투여	1.076 (0.979, 1.182)	1.127 (1.017, 1.248)
알로글립틴 25mg 1일 1회, 10일투여	P-gp 기질 디곡신 0.2mg 1일 1회, 10일투여	0.997 (0.960, 1.036)	0.942 (0.852, 1.041)
알로글립틴 100mg	P-gp 기질 펙소페나딘 80mg	1.321 (1.108, 1.574)	1.175 (0.954, 1.447)

1일 1회, 7일투여	단회투여		
-------------	------	--	--

알로글립틴의 약동학에 대한 다른 약물들의 영향

알로글립틴을 표4의 약물들과 병용하였을 때 알로글립틴의 약동학에 있어 임상적으로 유의한 변화는 확인되지 않았다.

표4. 알로글립틴의 약동학에 대한 다른 약물들의 영향

병용투여 약물	알로글립틴	알로글립틴의 노출 비(Ratio) (90% CI)	
		AUC	C _{max}
<i>신배설</i> 메트포르민 1000mg 1일 2회, 6일투여	알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	1.000 (0.972, 1.029)	0.895 (0.820, 0.977)
<i>신배설</i> 시메티딘 400mg 1일 1회, 6일투여	알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	1.065 (1.032, 1.099)	1.048 (0.984, 1.116)
<i>CYP2C8/9 억제제</i> 젬피브로질 600mg 1일 2회, 7일투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.129 (1.092, 1.167)	0.847 (0.733, 0.980)
<i>CYP2C8 기질</i> 피오글리타존 45mg 1일 1회, 12일투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 12일투여	1.102 (1.078, 1.128)	1.097 (1.026, 1.173)
<i>CYP2C9 억제제</i> 플루코나졸 200mg 1일 1회, 7일투여	알로글립틴 25mg 단회투여	0.991 (0.965, 1.019)	0.804 (0.701, 0.923)
<i>CYP3A4 억제제</i> 케토코나졸 400mg 1일 1회, 7일투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.154 (1.110, 1.200)	1.220 (1.096, 1.359)
<i>CYP3A4 억제제</i> 아토르바스타틴 80mg 1일 1회, 7일투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 7일투여	1.001 (0.964, 1.039)	1.087 (0.963, 1.227)
<i>P-gp 억제제</i> 사이클로스포린 600mg 단회투여	알로글립틴 25mg 단회투여	1.132 (1.041, 1.231)	1.054 (0.951, 1.167)
<i>P-gp 기질</i> 디곡신 0.2mg 1일 1회, 10일투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 10일투여	1.028 (0.995, 1.062)	1.108 (1.016, 1.208)

6. 일반적 주의

1) 체장염 : 이 약을 복용한 환자에서 급성 체장염에 대한 시판 후 조사 보고가 있었다. 이 약의 복용 시작 후, 환자들은 체장염의 징후와 증상에 대해 주의 깊게 관찰되어야 한다. 만약 체

장염이 의심된다면 이 약의 복용은 신속하게 중단되어야 하고 적절한 조치가 시작되어야 한다. 이 약 사용 중 췌장염의 병력이 있는 환자에서 증상의 악화 여부는 알려지지 않았다.

2) 과민반응 : 시판 후 이 약을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함한다. 만약 심각한 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다. 다른 DPP-4 저해제를 복용하였을 때 혈관부종이 발생하였던 환자들은 이 약의 투여 시 혈관부종이 발생할 수 있으므로 신중히 투여한다.

3) 간기능에의 영향

몇몇 보고서가 가능한 원인을 확인하기 위해 필요한 정보가 불충분함에도 불구하고 이 약을 투여한 환자에서 치명적, 비치명적 간부전이 발생하였다는 시판 후 조사 보고가 있었다. 무작위 대조 시험들에서 혈청 ALT가 정상치의 3배 이상으로 상승하는 것이 관찰되었다: 알로글립틴 투여군에서 1.3%, 모든 대조군에서 1.5%.

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

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

4) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여 하는 환자 : 인슐린 및 설폰닐우레아 계열 등의 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 유발할 수 있다. 따라서 이 약과 병용하여 투여시 저혈당의 위험을 최소화시키기 위하여 더 낮은 용량의 인슐린 및 인슐린 분비촉진제 투여가 필요할 수도 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다. 이 약을 임신한 랫드에 경구투여시 태반을 통과하여 태자로 이행하는 것이 관찰되었다.

2) 수유부에 대한 투여

이약은 사람 모유에 분비되는지 알려지지 않았다. 이 약은 랫드에서 유즙과 혈장에 2:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에 참여한 총 환자(N=8507) 중 65세 이상은 2064명(24.3%)이었고, 75세 이상은 341명(4%)이었다. 고령자와 젊은 환자군 사이에 반응성에 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다.

일반적인 고령자는 신기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 신기능에 주의하여 신장해의 정도에 따라 적절히 용량을 조정한다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

약동학시험에서 간기능이 정상적인 군과 비교하여 중등도의 간장애(Child-Pugh grade B) 환자에서 전신적인 노출(예, AUC)의 유의한 변화가 없었으므로 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자(Child-Pugh grade C)를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았다. 이 약을 간장애 환자에게 투여할 경우 주의하여야 한다.

11. 과량투여시의 처치

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

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

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

□ 저장방법

“밀봉용기”에서 “기밀용기”로 시정함

[붙임 2] 안전성·유효성 검토요약 보고서

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시)

제2조제7호 별표1의 1. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

자료 번호	1. 기원	2. 물리화학적 성질		3. 안정성				4. 독성						5. 약리				6. 임상		7. 외 국 현 황	8. 국 내 현 황		
		가. 원료	나. 완제	가. 원료		나. 완제		가. 단회	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 유전	바. 기타			가. 효력	나. 일약리	다. ADME	라. 상호작용			가. 임상	나. 가교
				1) 장기 가속	2) 가속	1) 장기 가속	2) 가속						국소	의존	항원역								
자료 범위	○	○	○	○	○	○	○	*	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출 여부	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○
면제 사유																							

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험

5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
- 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

9. 의약품 동등성 시험에 관한 자료 : 6.25mg정제에 한함

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 신청 효능효과 중
 - 단독요법, 메트포르민 병용요법, 설포닐우레아 병용요법, 인슐린 병용요법 임상시험 검토 결과 타당함
 - TZD 병용임상(009)의 하위분석 및 OPI-004 검토결과 치오졸리딘디온 병용요법, 치오졸리딘디온+ 메트포르민 병용요법 타당함
 - TZD 병용임상(009)의 하위분석군인 치오졸리딘디온+ 설로닐우레아 병용요법은 대조군 대비 유의한 차이를 보이지 못하여 효능효과 삭제함
 - 알파글루코시다제 병용요법은 12주 치료기간으로, 치료기간이 치료적확증시험의 기간(유지기간으로 최소 16주)으로 불충분하여 효능효과 삭제함
- 제출된 안정성자료에 따라 저장용기를 기밀용기로 지정함
- 네시나정 6.25m정의 비교용출 시험결과 의약품동등성시험관리규정의 판정기준에 따라 동등함이 입증하였음

1. 기원 또는 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 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.

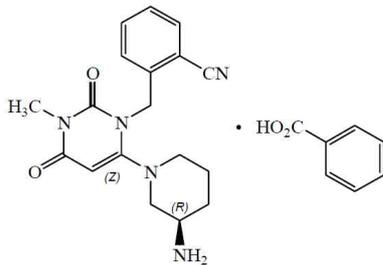
☞ 내인성 순수 GLP-1 및 GLP-2의 수치를 증가, 글루카곤 농도 감소, 포도당에 대한 인슐린 방출의 반응성 증가시킴.

- 국내 허가 유사 기전 치료제 : 자누비아 (시타글립틴), 가브스정(빌다글립틴), 트라젠타정(리나글립틴)
- 국외 허가현황
 - 일본의약품집 수재 2011, 미국 허가 (2003.01.25)

1.2. 약리작용기전

- 주성분: 알로글립틴벤조산염(코드명 SYR322)
- 인크레틴호르몬 (글루카곤유사펩티드-1 [GLP-1]과 포도당의존성 인슐린분비자극펩티드 [GIP])을 신속히 분해하는 디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4)에 대한 매우 선택적이고 효과적인 신규 억제제

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료



알로글립틴 벤조산염 (Alogliptin Benzoate)

$C_{18}H_{21}N_5O_2 \cdot C_7H_6O_2$: 461.51

- 알로글립틴은 주로 (R)-거울상이성질체로 존재(>99%)하며 생체내에서 (S)-거울상이성질체로 전환되는 경우는 매우 드물다.

3. 안정성시험자료

- 원료의 안정성시험 : 장기보존시험자료(60개월), 가속시험자료(6개월), 가혹시험자료

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	측정시기 (month)
장기보존 시험	25°C/60% RH	PE BAG	MA01-003	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60
			MA01-004	
			MA01-005	
가속시험	40°C/75% RH	PE BAG		0, 1, 3, 6

가속시험	온도	50℃, 60℃	유리용기		1,2,3
	습도	25℃,93%RH	유리용기		
	광	400,000Lx 800,000Lx 1,200,000Lx	무색유리샬레 에 깐다 (폴리염화비닐리덴제 필름으로 커버)		

• 제품의 안정성시험 : 장기보존시험자료(36개월), 가속시험자료(6개월), 가속시험자료

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	batch scale	측정시기 (month)
장기보존시험	25℃/60% RH	Aclar blister	Z641-S01,S02, S03	450,000정	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36
가속시험	40℃/75% RH	Aclar blister	"	100,000정	0, 1, 3, 6
장기보존시험	25℃/60% RH	Aclar blister	Z641-T01,T02,T03	100,000정	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48
가속시험	40℃/75% RH	Aclar blister	"	100,000정	0, 1, 3, 6
장기보존시험	25℃/60% RH	Aclar blister	Z641-U01,U02, U03	100,000정	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48
가속시험	40℃/75% RH	HDPE 병	"	100,000정	0, 1, 3, 6
가속시험	Stress testing ^(a)	Glass bottle (closed,100tablets)	1	50℃-3 M	3M
		Glass bottle (closed,100tablets)	1	60℃-2 M	2M
		Glass bottle (open,100tablets)	1	25℃/93%RH-3 M	3M
	Photostability (ICH Option 2) ^(a)	Glass dish	1	1.2 x 10 ⁶ Lx-hr	All

4. 독성에 관한 자료

4.1. 요약표 (벤조삼염과 염산염 형태로 투여_염산염인 경우 명기)

시험 종류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량_free base (mg/kg)	GLP 준수
단회 투여	SYR-322/00036.001A	Rat/SD	경구	단회	368, 735, 1103, 1471	○
	SYR-322/00358	Rat/SD	i.v	단회	0, 2.5, 8, 25	○
	SYR-322/00037.001A	비글	경구	단회	92, 221, 368	○
반복 투여	SYR-322/00044.001A	Mouse/ICR	경구	4주	0, 30, 100, 300, and 400	○

		SYR-322/00046.002A	Mouse/ICR	경구	13주	0, 200, 300, 400, and 600	○
		SYR-322/00052	Rat/SD	경구	4일	0, 14, 68, and 271 (염산염)	X
		SYR-322/00038.001A	Rat/SD	경구	5일	0, 74, 221, 441, 735	X
		SYR-322/00040.001A, SYR-322/00025.001A	Rat/SD	경구	4주(2주회복)	0, 30, 100, 300	○
		SYR-322/00051 (S)	Rat/SD	경구	4주	0, 1333, 1666, 2000	○
		SYR-322/00042	Rat/SD	경구	8주	0, 50	○
		SYR-322/00045.002A	Rat/SD	경구	13주	0, 100, 400, 1000	○
		SYR-322/00088.002A	Rat/SD	경구	26주+ 4주회복	0, 100, 400, 900	○
		SYR-322/00039	비글	경구	7일	22, 74, 221	X
		SYR-322/00041.002A	Dog/Beagle	경구	4주+ 2주회복	0, 7.5, 25, 75	○
		SYR-322/00043	Dog/Beagle	경구	8주	0, 10	○
		SYR-322/00047.001A	Dog/Beagle	경구	13주	0, 10, 30, 90	○
		SYR-322/00089.002A	Dog/Beagle	경구	39주	0, 30, 100, 200	○
유전독성		SYR-322/00035 복귀돌연변이	<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>			2.5~5000 µg/플레이트	○
		SYR-322/00033.002A 염색체 이상	L5178Y/TK +/ cells			-S9 (4-시간) 알로글립틴 BZ: 600, 650, 700, 750, 1000, 1500 µg/mL -S9 (24-시간) 알로글립틴 BZ: 100, 150, 250, 350, 500; +S9 (4-시간) 알로글립틴 BZ: 250, 500, 750, 1000, 1500 µg/mL; 보충시험: -S9 (4-시간) 알로글립틴 BZ: 500, 600, 650, 750, 1000 µg/mL	○
		SYR-322/00034소핵(마우스)	Mice/ICR (in vivo)	복강		50, 100, 200(24-시간), 200 (48-시간)	○
		SYR-322/00240 알로글립틴, M-I, M-II의 혈장농도	Mouse/ICR	복강		200	○
생식·발생독성	Seg I	SYR-322/00048.002A	랫드	po	수컷: 교배 4주전부터 교배기간 종료까지 암컷: 교배 2주전~임신6일	0, 100, 500, 1000	○
	Seg II	SYR-322/00031(용량탐색)	랫드	po	경구, 착상 6일~15일	0, 100, 500, 1000	○
		SYR-322/00049.001A	랫드	po	경구, 착상 6일~15일	0, 250, 500, 1000	○
		SYR-322/00032(용량탐색)	토끼	경구	경구, 착상 6일~18일	0, 100, 250, 500, 800	○
		SYR-322/00050.002A SYR-322/00050.003A	토끼	경구	경구, 착상 6일~18일	0, 100, 200, 500, 700	○
	Seg III	SYR-322/00151.001A	랫드	po	경구, 암컷:	0, 250, 500, 1000	○

					착상 6일~이 유기 21일		
	juvenile	SYR-322/00610	랫드	po	4주	0, 30, 100, <u>300</u>	○
		SYR-322-18040	랫드	po	M 8주	0, 30, 100, <u>300</u>	○
면역독성	항원성	미실시					
		미실시					
	기타	미실시					
발암성		SYR-322/00356 SYR-322/00356.001A	Mouse/ICR	경구	2년	0, 50, 150, 300	○
		SYR-322/00357 SYR-322/00357.001A	랫드	경구	2년	0, 75, 400, 800	○
의존성		-					
국소 독성		SYR-322/00361 국소내성_혈액적합성	인간혈액	시험관내		0, 2.5mg/mL	
국소 독성		SYR-322/00359 국소내성_정맥주사	일본백토끼	정맥주사	단회	0, 2.5mg/mL	
알로글립틴 BZ- 피오글리타존 HCl, 단회 투여 독성동태		SYR-322-4833/00026.001A	Rat/SD	경구	단회	알로글립틴 BZ/피오글리타존 HCl (g): 0/3.6, 0/14.5, 30/0, 100/0, 100/3.6, 30/14.5	X
알로글립틴 BZ- 피오글리타존 HCl, 반복투여		SYR-322-4833/00027.001A	Rat/SD	경구	4주	알로글립틴 BZ/피오글리타존 HCl (g): 0/0, 0/14.5, 0/14.5, 100/14.5, 0/3.6	X
알로글립틴 BZ- 피오글리타존 HCl, 반복투여		SYR-322-4833/00041.001A	Rat/SD	경구	13주	알로글립틴 BZ/피오글리타존 HCl (g): 0/0, 0/14.5, 30/14.5, 100/14.5, 30/3.6	○
알로글립틴 BZ- 피오글리타존 HCl, 배아-태아 발생		SYR-322-4833/00028.001A	Rat/SD	경구	6수태일- 17수태일	알로글립틴 BZ/피오글리타존 HCl (g): 0/0, 0/40, 30/40, 100/40, 30/20	○
알로글립틴 BZ- 메트폴민 HCl, 단회투여 독성동태		SYR-322MET/00020	Rat/SD	경구	단회	알로글립틴 BZ/메트폴민 HCl (h): 0/100, 0/300, 0/1000, 100/0, 100/1000	X
알로글립틴 BZ- 메트폴민 HCl, 반복투여		SYR-322MET-10012, SYR-322MET-10012-001A , SYR-322MET-10012-002A	Rat/SD	경구	4주	알로글립틴 BZ/메트폴민 HCl (h): 0/0. 30/100, 100/100, 100/300, 100/1000	X
알로글립틴 BZ- 메트폴민 HCl, 반복투여		SYR-322MET-10185	Rat/SD	경구	13주	알로글립틴 BZ/메트폴민 HCl (h): 0/0. 0/300, 0/1000, 100/300, 100/1000	○
알로글립틴 BZ- 메트폴민 HCl, 배아-태아 발생		SYR-322MET-11134	Rat/SD	경구	F: 6수태일- 17수태일	알로글립틴 BZ/메트폴민 HCl (h): 0/0. 100/50,	X

(용량탐색)					100/150, 100/500, 100/1000, 100/2000	
알로글립틴 BZ- 메트폴민 HCl, 배아-태아 발생	SYR-322MET-111346, SYR-322MET-111346-001 A	Rat/SD	경구	F: 6수태일- 17수태일	알로글립틴 BZ/메트폴민 HCl (h): 0/0, 100/0, 0/150, 0/500, 100/150, 100/500	○

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

<in vitro 시험>

평가시스템	시험제	평가 화합물	시험결과
효소억제	정제 인간 재조합 DPP-4, DPP2, DPP8, FAPa/Seprase, PREP, Tryptase	알로글립틴 BZ, 알로글립틴 TFA, 알로글립틴 TS, 알로글립틴 HCl	알로글립틴 BZ 평균 IC50값: DPP-4: 6.9 nmol/L DPP2, DPP8, FAPa/Seprase, and PREP: >100 µmol/L Tryptase: >390 µmol/L
	랫트와 개 혈장, DPP-4	알로글립틴 TFA	알로글립틴 TFA 평균 IC50값: Rat 혈장: 8 nmol/L Dog 혈장: 6 nmol/L
	인간 Caco-2 세포, DPP-4 랫트, 개, 인간 혈장, DPP-4	알로글립틴 BZ	알로글립틴 BZ IC50 값: Human Caco-2 세포: 15 nmol/L Rat 혈장: 18 nmol/L Dog 혈장: 16 nmol/L Human 혈장: 10 nmol/L
	정제 인간 재조합 DPP-4, DPP2, DPP8, FAPa/Seprase, PREP, Tryptase	M-I (TFA염과 자유염)	M-I IC50 값: DPP-4: 5 nmol/L DPP2, DPP8, FAPa/Seprase, PREP: >100 µmol/L Tryptase: >390 µmol/L
	정제 DPP2, DPP8, DPP9, FAPa/Seprase, PREP	알로글립틴 BZ	알로글립틴 BZ IC50 값: DPP2, DPP8, DPP9, FAPa/Seprase, PREP: >100 µmol/L
	정제 인간 재조합 DPP-4, DPP2, DPP8, DPP-9, FAPa/Seprase, PREP,	알로글립틴 BZ	알로글립틴 BZ IC50 값 : DPP-4: 6.7 nmol/L DPP2, DPP8, DPP9, FAPa/Seprase, PREP: >100 µmol/L
(S)-알로글립틴 (TFA염)		(S)-알로글립틴 IC50 값: DPP-4: 1045 nmol/L DPP2, DPP8, DPP9, FAPa/Seprase, PREP: >100 µmol/L	
M-II (자유염)		M-II IC50 값: DPP-4: >50 µmol/L DPP2, DPP8, DPP9, FAPa/Seprase, PREP: >100 µmol/L	
	정제 인간 재조합 DPP9	알로글립틴 BZ	알로글립틴 BZ IC50 값: >100 µmol/L

	M-I (자유염)	M-I IC50 값: >100 μmol/L
--	-----------	-------------------------

<in vivo 시험>

평가시스템	동물종	투여방법 : 경구 투여량 (mg/kg)	결과
당내성	Mice/ C57BL/6 (야생형)	알로글립틴 BZ: 0 (c), 30	당내성의 유의적인 향상과 증가된 혈장 인슐린 수준
DPP-4 억제와 손상되지 않은 혈장 GLP-1 수준	Mice/ob/ob(당뇨) 및 ?/+(비당뇨대조군)	알로글립틴 BZ: 0 (d), 0.002%, 0.01%, 0.03%, 2 일	혈장 DPP-4 활성의 용량의존적이고 통계적으로 유의한 감소 손상되지 않은 혈장 GLP-1 수준의 용량의존적이고 통계적으로 유의한 증가
DPP-4 억제와 손상되지 않은 혈장 GLP-1 수준	Mice/ob/ob (당뇨) 및 ?/ (비당뇨 대조군)	알로글립틴 BZ: 0 (d), 0.01%, 0.03%, 0.1%, 2 일	혈장 DPP-4 활성의 용량의존적이고 통계적으로 유의한 감소 손상되지 않은 혈장 GLP-1 수준의 통계적으로 유의한 증가 혈당 수준의 분명하지 않은 변화
당뇨지표	Mice/ob/ob(당뇨) 및 ?/+(비당뇨 대조군)	알로글립틴 BZ: 0 (d), 0.002% (2.8 mg/kg/day), 0.01% (14.1 mg/kg/day), 29 일	혈장 TG감소와 용량의존적인 혈장 DPP-4 활성, 당화 헤모글로빈, 혈당의 감소. 손상되지 않은 혈장 GLP-1수준, 혈장 인 슐린 수준, 혈장인슐린/포도당 비율, 췌장 인슐린 함량 등의 용량 의존적 증가
β-세포 기능과 당내성	Mice/ob/ob (당뇨) 및 ?/ (비당뇨 대조군)	알로글립틴 BZ: 0 (d) 0.03% (42.2mg/kg/day), 28 일	혈장 DPP-4 활성, 당화 헤모글로빈의 감 소. 혈장 인슐린 수준, 혈장 인슐린/포도 당 비율, 췌장 인슐린 함량 증가; 당내성 향상
β-세포 형태	Mice/ob/ob (당뇨) 및 ?/+(비당뇨 대조군)	(e) 알로글립틴 BZ: 0(d), 0.03% (42.2mg/kg/day), 28 일	매체를 투여한 ob/ob mice와 비교한알로글립틴 BZ 투여 생쥐의 인슐린유사 면역활성에 대한 췌장 β-세포 염색의 증가
α-세포 형태	Mice/ob/ob(당뇨) 및 ?/+(비당뇨 대조군)	알로글립틴 BZ: 0 (d), 0.03% (42.2 mg/kg/day), 28 일	매체를 투여한 ob/ob mice와 비교한 알로글립틴 BZ 투여 생쥐의 췌장 α-세포 형태의 분명한 변화 확인되지 않음
DPP-4 억제와	랫드	알로글립틴 TFA: 10(f), 20	투여 후 0.25시간: 86% 억제. 투여 후 12시간: 10과 20mg/kg에서 각 각 43%과 30% 억제
공복혈당	랫드	알로글립틴 BZ: 0(g), 30, 100; 나테글리니드: 30, 100	알로글립틴 BZ: 공복시 혈당 또는 인슐린 수준에 효과 없음. 나테글리니드: 혈장 인슐린의 용량의존적 증가와 혈당의 감소
손상되지 않은 혈장 GLP-1 수준	랫트/위스타 지방	알로글립틴 BZ: 0(g), 0.3, 1, 3	모든 알로글립틴 BZ 용량에서 유의적으로 증가한 손상되지 않은 혈장 GLP-1 수준 MED=0.3 mg/kg
당내성	랫트/위스타 지방	알로글립틴 BZ: 0(g), 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1	용량의존적 당내성의 향상 MED=0.3 mg/kg. 포도당 투여. 10분 후 혈장 IRI의

			용량의존적 증가
당내성	랫트/ Zucker fa/fa	알로글립틴 HCl: 0(f), 5, 15	손상되지 않은 혈장 GLP-1 수준 의 증가와 표준화된 혈당 AUC 수 준의 뚜렷하지 않은 감소
DPP-4억제와 당노지표	랫트/ Zucker fa/fa	알로글립틴 BZ:0 (h), 0.3, 1, 3, 10	용량의존적 당내성 향상. 표준화된 혈당 AUC (0-90분)가 0.3, 1, 3, 10 mg/kg에서 각각 69%, 63%, 59%, 33%. 증가된 혈장 GLP-1과 표준화된 혈장 인슐린 AUC(0-90분) 수준 혈장 DPP-4 활성의 용량의존적 감소.
DPP-4억제와 손상되지 않은 혈장 GLP-1 수준	랫트/ N-STZ-1.5	알로글립틴 BZ: 0(i), 0.1, 0.3, 1, 3	손상되지 않은 혈장 GLP-1 수준의 용량의존적 증가
당내성	랫트/ N-STZ-1.5	알로글립틴 BZ: 0(i), 0.1, 0.3, 1, 3	당내성의 용량의존적 향상, MED=0.3 mg/kg. 포도당 투여 10 분 후 혈장 IRI의 용량의존적 증가
혈장 당화 헤모글로빈과 췌장 인슐린 함량	랫트/ N-STZ-1.5 (당뇨), WKY (비교 대조군)	알로글립틴 BZ: 0(g), 1, 3, 10, 4 주	당화 헤모글로빈의 감소와 췌장 인슐린 함량의 증가. MED=3 mg/kg/day
당내성	랫트/ N-STZ-1.5 SU 이차실패	글리벤햀라미드: 10 (28 일 사전투여) 알로글립틴 BZ: 0 (g), 1; 글리벤햀라미드: 10 나테글리니드: 50	SU 이차실패 랫트에서: 알로글립틴 BZ 유의적으로 당내성을 향상. 글리벤햀라미 드나 나테글리니드에서는 당내성 향상 확 인 안됨
DPP-4 억제	비글견	알로글립틴 HCl: 3(j)	투여 후 0.25시간에 억제 개시 (96%), 투여 후 0.5시간에 최대억제 (97%), 투여 후 12시간에 69% 억제
DPP-4 억제와 손상되지 않은 혈장 GLP-1 수준	랫트/ N-STZ-1.5	알로글립틴 BZ: 0(i), 0.1, 0.3, 1, 3	투여 후 0.25시간에 억제 개시. 알로글립틴 BZ: 투여 후 0.5시간에 최대억제(98%, 캡슐 또는 게미지), 투여 후 12시간에 캡슐과 게미지 용량 각각 61% -65% 억제 알로글립틴 TS: 투여 후 1-1.5 시간에 최대 억제 (96%-97%, 캡슐과 게미지 각각), 투여 후 12시간에 캡슐과 게미지 용량 각각 48%-53%
당내성	랫트/ N-STZ-1.5	알로글립틴 BZ: 0 (g), 0.1, 0.3, 1, 3	투여 후 0.5시간에 최대 억제(89%). 투여 후 8시간까지 억제 유지(47%). 투여 후 24시간에 최소 억제 (8%).
혈장 당화 헤모글로빈과 췌장 인슐린 함량	랫트/ N-STZ-1.5 (당뇨), WKY (비교 대조군)	알로글립틴 BZ: 0 (g), 1, 3, 10, 4 주	투여 후 0.25시간에 DPP-4 억제 개시; 투여 후 2-3시간: 최대 억제 1.7, 10, 32 mg/kg에서 각각 90.8%, 90.2%, 90.8%. 투여 후 12시간: 1.7, 10, 32mg/kg에서 각각 88.0%, 87.4%, 투여 후 24시간: 1.7, 10, 32mg/kg에서 각각 80.6%, 83.4%, 84.4% 억제. OGTT에서 인슐린, 글루카곤, 손상되지 않은 GLP-1 혈장 수준의

			변화 확인.
<p>BZ=벤조산염, DPP=디펩티딜 펩티다제, F=암컷, GLP-1=글루카곤-유사 펩티드 1, HCl=염산염, IRI=면역반응 인슐린, M=수컷, MED=최소유효용량, OGTT=경구 당내성 테스트, STZ=스트렙토조토신, SU=셀로닐우레아, TFA=trifluoroacetate salt, TPC=다케다 제약, TS=tosylate salt, WKY=위스타 교토.</p> <p>(a) 따로 특정되어 있지 않으면 단회 용량. (b) 다르게 특정되어 있지 않은 경우, 용량은 알로글립틴 자유염기 (활성 부분)으로 표현. (c) 매체는 물 (d) 대조군 동물 db/db 또는 ob/ob mice (당뇨 대조군)와 db/m 또는 ?/+ mice (비당뇨 대조군) 는 설치류 사료만 먹었음. (e) β-세포와 α-세포 형태 측정을 위한 샘플은 TPC 보고서 번호 SYR-322/00119.003R로부터 얻어짐. (f) 매체는 4% 에탄올 수용액. (g) 매체는 0.5% (wt./vol.) 메틸셀룰로스. (h) 매체는 0.5% carboxymethylcellulose 수용액. (i) 매체는 증류수 (j) 매체는 4% 에탄올 식염수 용액. (k) 매체는 빈 젤라틴 캡슐. (l) 용량은 실제 분석된 투여 용량으로 표시됨. (m) 매체는 탈이온수</p>			

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통	성별 군당 동물수	적용경로	투여량(mg/kg) or 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부
중추 신경	행동관찰 (기능적 관찰 배터리)	랫드	암, 수 10-15 수	po	0, 30, 100, and 300	이상없음	O
호흡 기계	호흡률, 일회호흡량, 분당호흡량 (전신 체적변동기록 계)	랫드	수 8수	po	0, 10, 30, 100	호흡량, 호흡수 유의한 변화 없 음	O
심혈 관계	체온, 혈압, 심박수, ECG (원격측정법 , 심장 트로포닌 I와 T를 포함한 임상병리학	비글	각 4마리	po	0, 7.5, 15, 25	영향 없음	O
	hERG 전류 (전세포 클램프방법)	hERG채널을 발현하는 HEK293세포		in organ bath	0, 3, 30 μmol/L	30 μmol/L에서 hERG 전류에 대한 약한 억제 (9.9%). IC50> 30 μmol/L	O
	활성전위 파라미터	개/비글, 분리된 심장 퍼킨제 섬유			알로글립틴 HCl: 0 (g), 1, 10, 30 μmol/L	1 μmol/L 이상에서 비율의존 없이 APD60와 APD90의 단축, 휴지기 막 전위, 활성 전위 진폭, 최대 탈분극율에 대한 효과 없음	X

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.3.1. 흡수

- 알로글립틴은 랫트, 개, 원숭이에서 경구투여 후 흡수되었다. 비임상 동물종에서 알로글립틴의 생체이용율은 우수한 것으로 평가되었다 (41% to 88%). 평가된 알로글립틴의 여러가지 염류 중에서 BZ염이 개에서 가장좋은 생체이용율을 나타내었으므로, 이 염형태가 개발을 위하여 선택되었다.

5.3.2. 분포

- 랫트에서 위장관 조직을 제외하고 4시간에 가장 높은 평균 Cmax값을 나타낸 조직은 신장, 간장, 폐, 뇌하수체, 턱밑샘 등이고, 가장 낮은 Cmax값을 가진 조직은 뇌와 척수였다. 유색쥐의 눈에서의 방사능 농도는 알비노 랫트의 눈에서의 농도보다 더 높았다. 알로글립틴 연관 물질들이 멜라닌에 어느정도의 친화성을 가진다는 것을 시사했다.

- 알로글립틴의 혈장 단백질 결합은 0.01~10 µg/mL 범위의 농도에 대해 랫트, 개, 인간에서 각각 52.0%~25.2%, 46.3%~23.5%, 38.4%~28.2%. 알로글립틴이 낮은 단백질 결합 (모든 종에서 <60%)을 의미한다. M-I의 혈장 단백질 결합도 낮았다(모든 종에서 <40%).

5.3.3. 대사

- M-I는 약간의 약리학적 활성 (DPP-4 IC50: 5 nmol/L)을 가지고 있으며, M-II는 약리학적 활성이 없으며 이들은 소수의 인체 대사산물이다. 혈장 프로파일의 평가되었을 때 인간은 알로글립틴에 주로 노출되었으며 M-I에 대한 노출은 최소였다. 생쥐, 랫트, 개, 원숭이에서 혈장 대사 프로파일은 개 혈장에서 아주 낮은 수준의 M-II가 발견된 것을 제외하고는 전반적으로 인체의 경우와 유사하였다.

5.3.4. 배설

- 랫트와 개에서 [14C]알로글립틴 BZ의 경구투여에 따라, 총방사능의 주요 제거 경로는 두 종 모두에서 분변을 통해서였다.

- 랫트 단회경구투여 시 뇨 34.3%, 대변 64.4%으로 배설(24h)

- 비글 단회경구투여 시 뇨 40.4%, 대변 58.8% 배설(168h)

5.3.5. 약물동태학적 약물상호작용

- 배양된 인체 간세포에 알로글립틴을 3일 연속 처리했을 때 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19에는 거의 아무런 변화가 없었다. 미다졸람과의 임상 약물 상호작용 연구에서 알로글립틴의 7일간 투여 후에 CYP3A4 유도를 보이지 않았으므로 알로글립틴은 인체에서 CYP3A 유도체가 아니다

- 알로글립틴은 연구된 최고 농도(100 µmol/L)에서 CYP2D6의 약한 억제(27%)를 유발하였으나 다른 연구의 40 µmol/L에서는 그렇지 않았다. 다른 CYP 이소폼 (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5)에 대해서는 직접적인 억제가 거의 관찰되지 않았다. 알로글립틴은 78 µmol/L의 IC50 측정값으로 CYP3A4/5의 대사의존적 억제의 증거를 보여주었다. 그렇지만, 100mg 용량 투여 후 인체에서 관찰된 알로글립틴 Cmax값이 78 µmol/L의 IC50 값보다 훨씬 낮은 0.483 µg/mL이었으므로 알로글립틴은 CYP 억제제가 아니다.

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :

이 약은 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 아래의 치료로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우 투여한다.

1. 식사요법, 운동요법 으로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우
2. 식사요법, 운동요법 이후 아래 약제 투여로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우
 - A. 알파글루코시다제 저해제
 - B. 치아졸리딘디온계 약제
 - C. 설폰닐우레아계 약제
 - D. 비구아나이드계 약제
 - E. 인슐린
 - F. 치아졸리딘디온계 약제와 메트포르민 또는 설폰닐우레아계 약제 병용
 - G. 인슐린과 메트포르민 병용

• 신청 용법·용량 :

보통, 성인에게 알로글립틴으로서 25mg을 1일 1회 경구 투여한다.

중등도이상의 신기능장애환자는 배설의 지연에 의해 이 약의 혈중농도가 높아지므로 신기능의 정도에 따라 투여량을 적절히 감량한다.

신부전 정도	혈청 크레아티닌(mg/dL)	크레아티닌 청소율(ml/min)	권장 용량
중등도 신기능 장애환자	남성 1.4<~≤2.4	30≤~<50	1일 1회 12.5mg
	여성 1.2<~≤2.0		
고도 신기능 장애 환자 / 말기신부전 환자	남성 >2.4	<30	1일 1회 6.25mg
	여성 >2.0		

말기신부전환자에서 혈액투석과의 시간관계는 고려하지 않는다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상성적 자료: 1상 28건, 2상 8건, 3상 13건

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ pharmacology							
1상	SYR-322-001 건강한 남성 피험자에서 알로글립틴의 PK/PD를 평가하기 위한 용량점증, 단회 투여, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조연구		건강한 남성 총 36명	<투여용량> 알로글립틴 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 400mg, 800mg / 위약		<시험결과> 알로글립틴과 그 대사산물의 총 노출과 최대 노출은 알로글립틴의 용량 증가와 함께 증가하였다. 알로글립틴의 대사산물 노출은 모 화합물의 1%미만이였다. 알로글립틴의 신장 배설은 주 제거 경로. 투여량의 약 60%가 변화없이 소변으로 배설되었다. 알로글립틴은 신속하게 오래 유지되는 DPP-4활성 억제제를 일으켰으며 모든 투여군에 대해 최대 억제는 93%를 초과하였다.	
	SYR-322-002 2형 당뇨병 환자에서 알로글립틴의 PK/PD를 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 다회투여연구		2형 당뇨병 환자 총 56명	<투여용량> 알로글립틴 25mg, 100mg, 400mg / 위약	<투여기간> 14일	<시험결과> 알로글립틴의 신장 배설은 주 제거 경로로 보였으며, Day14에 투여 후 24시간에 투여량의 약 60%가 변화없이 소변으로 배설되었다. 알로글립틴의 단회용량 투여는 DPP-4 활성을 95%~98%까지 억제하였으며, 1일 1회 14일 투여 후에도 비슷한 수준의 억제를 보였다.	
1상	SYR-322-006 경증, 중등도 또는 말		건강한 성인 총 24명, 경증, 중	<투여용량> 알로글립틴 50mg			

	기 신장해환자와 건강한 피험자에서 알로글립틴의 PK를 평가하기 위한 라벨공개, 평행군비교, 단회투여연구	등도, 중증, 투석 을 받고있는 말기 신장해 환자 각각 6명	<ul style="list-style-type: none"> • Group A: 24 건강한 피험자 (크레아티닌 제거율 [CrCl] >80 mL/min). • Group B: 6 경도 신장 장애 피험자 (CrCl 51-80 mL/min). • Group C: 6 중등도 신장 장애 피험자 (CrCl 30-50 mL/min). • Group D: 6 중증 신장 장애 피험자 (CrCl <30 mL/min 투석 안함). • Group E: 6 혈액투석에 의존하며 소변 배출이 거의 없는 말기 신장 질환 피험자 (ESRD) <투여기간> 1일 <시험결과> 신장 장애 피험자에서 AUC (0-t _{1/2c})와 AUC (0-inf)의 측정은 SYR-322와 M-1에 대해 악화되는 신장 기능과 상호관련된 전신 노출의 증가를 보였다. 경도 신장 장애를 가진 피험자에서 SYR-322에 대한 전신 노출의 증가는 1.69배였다. 중등도 신장 장애를 가진 환자에 대해 SYR-322에 대한 노출은 두배 (2.08x)가 되었다; 중증 신장장애와 ESRD를 가진 피험자에서는 증가치가 각각 3.18배와 3.81배였다.
1상	SYR-322-022 건강한 성인 피험자에서 단회 및 다회용량의 알로글립틴의 PK/PD에 미치는 나이, 성별, 인종의 효과를 평가하기 위한 단일맹검, 위약대조, 무작위배정, 평행군연구	건강한 성인 총 64명	<투여용량> 알로글립틴 25mg / 위약 <투여기간> 1일, 5일 <시험결과> 5일 동안 알로글립틴 25 mg QD의 투여는 건강한 젊은 피험자와 비교하여 건강한 고령 피험자에서 알로글립틴에 대한 전신 노출을 증가시켰다 (LS 평균 AUC[0-24]와 LS 평균 C _{max} 에서 각각 28%와 <1%의 증가). 이 증가는 임상적으로 중요하게 생각되지 않았으며 젊은 피험자와 고령 인구집단 사이의 용량 조정을 필요로 하지 않았다. 5일 동안 알로글립틴 25 mg QD의 투여는 건강한 남성과 비교하여 건강한 여성에서 알로글립틴에 대한 전신 노출을 증가시켰다 (LS 평균 AUC[0-24]와 LS 평균 C _{max} 에 대해 각각 19%와 22% 증가). 이 증가는 임상적으로 중요하게 생각되지 않았으며 따라서 여성과 남성 인구집단 사이의 용량 조정을 필요로 하지 않았다.
1상	SYR-322-023 간장해 환자에서 알로글립틴의 PK를 평가하기 위한 라벨공개, 단회투여 연구	건강한 피험자 8명과 중등도 간장 장애를 가진 피험자 8명	<투여용량> 알로글립틴 25mg / 위약 <투여기간> 1일 <시험결과 및 검토의견> 건강한 피험자와 비교하여 중등도 간장 장애를 가진 피험자에서 알로글립틴에 대한 총노출은 약 10% 낮았으며, 최대 노출은 약 8% 낮았다. - 경도 및 중등도 간장 장애 (Child Pugh 점수 5-9)를 가진 환자에서 용량 조절은 필요하지 않음 - 중증 간장장애를 가진 피험자 (Child-Pugh 점수 >9)는 평가되지 않음
1상	SYR-322-026 건강한 성인 피험자에서 알로글립틴의 PK에 미치는 음식물의 영향을 평가하기 위한 라벨공개, 무작	건강한 성인 총 24명	<투여용량> 알로글립틴 25mg <투여기간> 각 기별 1일 <시험결과> 공복상태의 투여와 비교하여 단회 25mg용량의 알로글립틴이 고지방식

	위배정, 단회 투여, 2-기 교차연구		사와 함께 투여되었을 때 알로글립틴에 대한 최대 및 총 노출은 변하지 않았으며 T_{max} 의 중간값은 약 0.5시간 지연되었으나 이 차이는 임상적인 관련성이 없었다.
1상	SYR-322-027 건강한 성인 피험자에서 3상용 알로글립틴 정제(12.5와 25mg)와 상업용 알로글립틴 정제(12.5와 25mg)의 생물학적 동등성을 결정하기 위한 라벨공개, 무작위배정, 2-기 교차연구	건강한 성인 총 72명	<p><투여용량> 3상용 알로글립틴정제 12.5mg와 상업용 알로글립틴정제 12.5mg 3상용 알로글립틴정제 25mg와 상업용 알로글립틴정제 25mg</p> <p><투여기간> 각 기별 1일</p> <p><시험결과> 제안된 상업용 알로글립틴정제 12.5mg은 3상용 알로글립틴정제 12.5mg과 생물학적으로 동등하였다. 제안된 상업용 알로글립틴정제 25mg은 3상용 알로글립틴정제 25mg과 생물학적으로 동등하였다.</p>
1상	SYR-322-103 건강한 성인 피험자에서 알로글립틴의 절대 생체이용률을 평가하기 위한 라벨공개, 무작위배정, 단회 투여, 2-기 교차 연구	건강한 남성 총 21명	<p><투여용량> 알로글립틴 12.5mg IV, 알로글립틴 25mg 경구</p> <p><투여기간> 각 기별 1일</p> <p><시험결과> 25mg 경구 용량을 투여한 후 및 12.5mg IV 용량을 30분간 주입한 후에 알로글립틴의 용량-보정 AUC(0-inf)는 유사하였다. 경구 투여한 알로글립틴의 절대 생체이용률은 약 102% (AUC[0-inf])였으며, 90% CI는 99%-105%였다.</p> <p>※ 검토의견 - I.V와 생체이용률 비교시험으로 경구용 절대 생체이용률이 높음 - 미국 제출자료에만 포함</p>
1상	SYR-322-005 메트포르민 또는 시메티딘과 병용투여되었을 때 음식물과 함께 투여된 알로글립틴의 PK를 평가하기 위한 무작위배정, 라벨공개연구	건강한 성인 총 36명	<p><투여용량> 알로글립틴 100mg 메트포르민 1000mg BID+ 알로글립틴 100mg QD 메트포르민 1000mg BID+ 알로글립틴 100mg QD 시메티딘 400mg QD+ 알로글립틴 100mg QD</p> <p><투여기간> 1일, 6일</p> <p><시험결과> 음식물의 투여는 임상적으로는 아니지만 통계적으로 유의한 알로글립틴의 느린 흡수율을 유발하였다; 그렇지만, 음식물 투여가 알로글립틴의 총 흡수정도에 영향을 주지는 않았다. 시메티딘 또는 메트포르민의 병용은 알로글립틴의 안정상태 약물동태에 효과가 없었다. 알로글립틴의 병용은 시메티딘 또는 메트포르민의 안정상태 약물동태에 효과가 없었다. 알로글립틴과 메트포르민 병용은 임상적으로는 아니지만 통계적으로 유의한 메트포르민 노출의 증가를 유발하였다; 그렇지만, 관찰된 작은 변화는 메트포르민의 용량 조절을 필요로 하지 않았다.</p>

			알로글립틴의 시메티딘과 메트포민과의 병용투여는 내약성이 우수했고, 시메티딘과 메트포민 사용에서 보이지 않는 의도하지 않은 효과를 유발하지 않았다.
1상	<p>SYR-322-015</p> <p>건강한 성인 피험자에서 알로글립틴과 병용 투여된 카페인, 톨부타마이드, 텍스트로메토판, 미다졸람, 페소페나딘 사이에 약물-약물 상호작용을 평가하는 라벨공개, 다회 투여 연구</p>	건강한 성인 총 18명	<p><투여용량></p> <p>각테일요법 (카페인 200mg+ 톨부타마이드 500mg+ 텍스트로메토판 30mg+ 미다졸람 4mg+ 펙소페나딘 60mg)</p> <p>알로글립틴 100mg</p> <p>알로글립틴 100mg + 각테일요법</p> <p><투여기간></p> <p>8일</p> <p><시험결과></p> <p>알로글립틴 100 mg QD의 투여는 마커 기질인 카페인 (CYP1A2 기질), 톨부타마이드 (CYP2C9 기질), 미다졸람 (CYP3A4 기질)의 대사에 미치는 임상적으로 중요한 효과를 갖지 않았다.</p> <p>알로글립틴 100 mg QD의 투여는 텍스트로메토판 혈장 노출(약 27% 증가한 AUC[0-inf])의 약간의 증가를 유발하였다; 그렇지만, 이 증가의 크기는 임상적으로 의미있는 것으로 생각되지 않았다. CYP2D6에 의한 대사산물 dextrorphan에 대한 노출이 알로글립틴 존재하에 변하지 않고 유지되었으므로, 이 효과는 CYP2D6 활성과 관련이 없을 것이다</p> <p>알로글립틴 100 mg QD의 투여는 페소페나딘의 혈장 노출과 소변 배설면에서 약간의 증가를 유발하였다 (AUC[0-inf]와 Ae[0-72] 모두 약 34% 증가); 그렇지만, 이 증가의 크기는 임상적으로 중요한 것으로 생각되지 않았다.</p>
1상	<p>SYR-322-016</p> <p>건강한 피험자에서 알로글립틴의 단회투여 약물동태 프로파일에 미치는 플루코나졸, 케토코나졸, 또는 겐피브로질의 다회 투여의 효과</p>	건강한 성인 총 48명	<p><투여용량></p> <p>알로글립틴 25mg,</p> <p>플루코나졸 200mg</p> <p>알로글립틴 25mg+ 플루코나졸 200mg</p> <p>케토코나졸 400mg</p> <p>알로글립틴 25mg+ 케토코나졸 400mg</p> <p>겐피브로질 600mg</p> <p>알로글립틴 25mg+ 겐피브로질 600mg</p> <p><투여기간></p> <p>8일</p> <p><시험결과></p> <p>7일간의 플루코나졸 200 mg QD (CYP2C9 억제제), 케토코나졸 400 mg QD (CYP3A4 억제제), 또는 겐피브로질 600 mg BID (CYP2C8/9 억제제)의 투여는 알로글립틴 25 mg의 단회 용량의 총노출(AUC)과 최대노출(Cmax)에 임상적으로 중요한 효과를 나타내지 않았다.</p> <p>7일간의 플루코나졸 200 mg QD 또는 케토코나졸 400 mg QD의 투여는 알로글립틴의 소수 N-demethylated 대사산물인 알로글립틴 M-1의 총노출(AUC)과 최대노출(Cmax)에 임상적으로 중요한 효과를 나타내지 않았다.</p> <p>7일간의 겐피브로질 600 mg BID의 투여는 알로글립틴 M-1의 총노출(AUC[0-inf])과 최대노출(Cmax)을 각각 약 91%와 73% 증가시켰다; 그렇지만, 알로글립틴 M-1이 알로글립틴의 소수 대사산물이므로 (<1%</p>

			의 혈장 AUC에 근거), 이러한 증가는 임상적으로 중요한 것으로 생각되지 않았다.
1상	<p>SYR-322-017 알로글립틴과 피오글리리타존의 약물-약물 상호작용을 평가하기 위한 라벨공개, 무작위 배정, 다회 투여, 교차 연구</p>	건강한 성인 총 30명	<p><투여용량> 알로글립틴 25mg 피오글리리타존 45mg 알로글립틴 25mg+ 피오글리리타존 45mg</p> <p><투여기간> 각 기별 12일</p> <p><시험결과> 12일동안의 알로글립틴 25 mg QD 투여는 피오글리리타존의 다회 투여 약물동태에 아무런 영향이 없었다. 12일동안의 피오글리리타존 45 mg QD 투여는 알로글립틴의 다회 투여 약물동태에 아무런 영향이 없었다. 알로글립틴과 피오글리리타존의 병용 투여는 안전했으며 내약성이 우수했다</p>
1상	<p>SYR-322-018 건강한 성인 피험자에서 글리부리드에 미치는 알로글립틴의 영향을 평가하기 위한 라벨공개 연구</p>	건강한 성인 총 24명	<p><투여용량> 글리부리드 5mg 알로글립틴 25mg 알로글립틴 25mg+ 글리부리드 5mg</p> <p><투여기간> 9일</p> <p><시험결과> 8일간의 알로글립틴 25 mg QD 투여는 단회투여 글리부리드 5 mg의 총노출(AUC)과 최대노출(Cmax)에 임상적으로 중요한 영향을 미치지 않았다. 예상된대로, 글리부리드는 저혈당 증세와 연관되어 있었다; 그렇지만, 글리부리드가 알로글립틴과 함께 투여되었을 때도 저혈당 발생률의 증가가 확인되지 않았으며 알로글립틴 단독으로 투여되는 동안 저혈당 증세는 보고되지 않았다. 관찰된 예상된 저혈당 증세를 제외하고, 이 연구에서 글리부리드 5 mg은 다회 용량의 알로글립틴 25 mg과 함께 투여되었을 때 안전하고 내약성이 우수하였다. 이 연구에서 투여된대로 알로글립틴 25 mg QD은 안전하고 내약성이 우수하였다.</p>
1상	<p>SYR-322-020 건강한 남성 피험자에서 알로글립틴에 미치는 사이클로스포린의 영향을 결정하기 위한 무작위, 라벨공개, 단회 투여, 교차 연구</p>	건강한 남성 총 24명	<p><투여용량> 알로글립틴 25mg 알로글립틴 25mg+ 사이클로스포린 600mg</p> <p><투여기간> 각 기별 1일</p> <p><시험결과> 단회 용량 알로글립틴과 함께 사이클로스포린의 단회 용량 투여는 CLr 또는 알로글립틴에 대한 전신 노출에서 임상적으로 중요한 변화를 초래하지 않았으며; 따라서, 다른 P-glycoprotein 억제제와의 의미있는 상호작용은 예상되지 않는다. 이 연구에서 단회용량의 알로글립틴과 단회 용량의 사이클로스포린의 병용 투여는 안전하고 일반적으로 내약성이 우수했다</p>

<p>SYR-322-021 건강한 성인 피험자에서 다회 용량의 알로글립틴 존재하에 와파린의 PK/PD를 평가하기 위한 무작위, 단일맹검, 위약대조 평가</p>	<p>건강한 성인 총 36명</p>	<p><투여용량> 와파린 1~10mg적정 와파린+ 위약 알로글립틴+ 와파린</p> <p><투여기간> 16일</p> <p><시험결과> 건강한 피험자에서 7일간 안정 용량의 와파린 QD와 병용한 알로글립틴 25 mg QD는 R-과 S-와파린 약물동태 파라미터 (AUC[0-24], Cmax, Cmin, Tmax)에 아무런 영향을 주지 않았다. 건강한 피험자에서 7일간 안정 용량의 와파린 QD와 병용한 알로글립틴 25 mg QD는 약물동력학 종료점 PT와 INR에 아무런 영향을 주지 않았다. 이 연구에서 투여된대로, 안정 용량의 와파린 QD와 병용한 알로글립틴 25 mg QD는 안전하고 내약성이 우수하였다.</p>
<p>SYR-322-024 건강한 여성 피험자에서 에치닐 에스트라디올과 노르에틴드론의 PK/PD에 미치는 알로글립틴의 효과를 평가하기 위한 단일맹검, 무작위배정, 위약대조, 다회투여 2주기 교차연구</p>	<p>건강한 여성 총 28명</p>	<p><투여용량> 위약+ 경구 피임 복합제(에치닐 에스트라디올35μg+ 노르에틴드론1mg) 알로글립틴25mg+ 경구 피임 복합제(에치닐 에스트라디올35μg+ 노르에틴드론1mg)</p> <p><투여기간> 각 기별 21일</p> <p><시험결과> 건강한 여성 피험자에서 21일 동안의 다회 용량의 알로글립틴 25 mg QD는 에티닐 에스트라디올과 노르에틴드론의 다회 투여 약물동태에 아무런 효과를 미치지 않았다. FSH, LH, E2, 프로게스테론, SHBG의 농도로부터 결정된대로, 21일 동안의 다회 용량의 알로글립틴 25 mg QD는 에티닐 에스트라디올과 노르에틴드론의 약물동력학에 아무런 효과를 미치지 않았다. Ortho-Novum 1/35과 함께 투여되었을 때 . 알로글립틴 25 mg은 안전하였고 내약성이 우수하였다.</p>
<p>SYR-322-025 알로글립틴과 아토르바스타틴의 약물-약물 상호작용을 평가하기 위한 라벨공개, 무작위, 다회 투여, 교차 연구</p>	<p>건강한 성인 총 24명</p>	<p><투여용량> 알로글립틴 25mg 아토르바스타틴 80mg 알로글립틴 25mg+ 아토르바스타틴 80mg</p> <p><투여기간> 각 기별 7일</p> <p><시험결과> 7일 동안 알로글립틴 25 mg QD의 투여는 아토르바스타틴의 다회투여 약물동태에 임상적으로 관련있는 효과를 갖지 않았다. 7일 동안 아토르바스타틴 80 mg QD의 투여는 알로글립틴의 다회투여 약물동태에 아무런 영향을 갖지 않았다. 이 연구에서 투여된대로 알로글립틴 25 mg QD과 아토르바스타틴 80 mg QD의 병용투여는 안전하고 내약성이 우수하였다.</p>
<p>SYR-322-029 건강한 피험자에서 디곡신의 약물동태에</p>	<p>건강한 성인 총 24명</p>	<p><투여용량> 알로글립틴 25mg 디곡신 200μg</p>

	<p>미치는 알로글립틴의 효과를 평가하기 위한 다회투여, 라벨공개, 무작위, 3-주기 교차 연구</p>	<p>알로글립틴 25mg+ 디곡신 200μg</p> <p><투여기간> 10일</p> <p><시험결과> 10일 동안 알로글립틴 25 mg QD의 투여는 디곡신의 다회투여 약물동태나 신장 제거율에 아무런 효과를 미치지 않았다. 10일 동안 디곡신 200 μg QD의 투여는 알로글립틴의 다회투여 약물동태나 신장 제거율에 아무런 효과를 미치지 않았다. 이 연구에서 투여된대로 알로글립틴 25 mg QD과 디곡신의 병용투여는 안전하고 내약성이 우수하였다.</p>
	<p>SYR-322-004</p> <p>건강한 피험자에서 QTc 간격에 미치는 알로글립틴의 효과를 평가하기 위한 평가자 맹검, 치료약 및 위약 대조, 다회 투여, 교차 연구</p>	<p>건강한 성인 총 48명</p> <p><투여용량> 알로글립틴 100mg, 400mg 목시플록사신 400mg 위약</p> <p><투여기간> 각 기별 6일</p> <p><시험결과> QT/QTc 데이터의 해석을 제한하는 여러가지 오류가 현재 연구의 디자인에 있다. 가장 중요한 것은 연속적인 디지털 심전도가 수집되고 분석되는 방식과 디지털 심전도 분석을 위한 기저치의 선택에 있었다. 위에 설명된대로, 초기 QT/QTc 데이터가 검토된 후, 추가적인 디지털 심전도 데이터가 후속적으로 각 시점에서 수집되고 모든 디지털 심전도 데이터가 다시 분석되었다. 이 후속적인 수집과 추가적인 심전도 데이터의 분석은 QT/QTc 분석에 편향을 가져왔을 수 있으며 이 연구의 중대한 한계로 생각되었다. 디지털 심전도 분석을 위한 기저치의 선택은 이 연구의 또 하나의 중대한 한계를 보여준다. 각 투여 기간에 대해 투여 시점에 대응하는 Day -1의 24시간 기간 동안 여러 투여전 시점 이 아닌 Day 1의 투여 전 하나의 시점만 기저치로 사용되었다. Day -1의 24시간 기간 동안 여러 투여전 시점의 사용은 (1) 일주기 패턴으로부터 야기되는 QT/QTc 간격의 측정의 내재적인 변동성을 관리하고; (2) 각 피험자에 대해 시간 대응 “더블 델타” 분석(즉, 각 시점에 기저치로부터의 변화의 취약과의 차이 계산)의 사용을 가능하게 했을 것이며, (3) 개별 수정 방법(QTcI)에 의한 QT 데이터의 수정을 가능하게 했을 것이다. 연구의 다른 한계는 시험 약물이 맹검 형태로 투여되지 않았다는 사실을 포함하며, 이것은 데이터 수집 동안에 편향을 유도할 수 있었을 것이다; 휴약기간이 포함된 교차 연구 디자인의 선택은 알로글립틴의 약물동력학적 효과의 수행을 설명하는 데 충분히 길지 않았을 수 있으며; 공식적인 통계적 환자 수 계산에 의하지 않고 임상적인 실제적인 고려에 근거한 48명의 피험자의 작은 샘플 크기도 충분치 않았을 수 있다. 이러한 한계들은 QT/QTc 데이터의 해석을 혼동시킬 수 있기 때문에, 현재의 연구는 타당한 QT/QTc 연구로 고려되지 않았고 심장 재분극에 미치는 알로글립틴의 효과에 대한 결론이 내려질 수 없다. TGRD는 건강한 피험자에서 표준 업계 관행과 FDA Guidance for Industry: E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and</p>

			Proarrhythmic Potential for Non Antiarrhythmic Drugs (October 2005)에 적합한 알로글립틴의 이차 QT/QTc 연구를 수행하기로 결정했다. 이차 연구를 수행하기로 한 결정은 현재 연구의 초기 QT/QTc 데이터의 검토 후에 내려졌지만, 추가 디지털 심전도 데이터가 수집되어 모든 심전도 데이터가 다시 분석되기 전에 내려졌다.
1상	SYR-322-019 건강한 성인에서 위약과 목시플록사신 (양성대조군)과 비교하여 임상 용량 및 치료 용량 이상을 이용한 알로글립틴의 심전도 효과를 결정하기 위한 단일맹검, 무작위, 병렬 시험	건강한 성인 총 257명	<p><투여용량> 알로글립틴 50mg, 400mg 목시플록사신 400mg 위약</p> <p><투여기간> 7일</p> <p><시험결과> 이 QT/QTc 연구에서, 7일간의 알로글립틴 50mg 또는 400 mg QD의 건강한 피험자에 투여는 심장 재분극에 임상적으로 중요한 영향을 갖지 않았다. 이 연구에서 7일간 SYR-322 50mg 또는 400 mg QD 투여는 안전하고 내약성이 우수했다.</p>
1상	SYR-322-014 건강한 남성 피험자에서 경구 투여 후 [14C]SYR-322의 제1상, 라벨 공개, 질량수지 및 배설 연구	건강한 남성 총 8명	<p><투여용량> [14C]알로글립틴 25mg과 동일한 양의 경구용액 (약 100μCi)</p> <p><투여기간> 1일</p> <p><시험결과> [14C]알로글립틴의 단회투여 후에 알로글립틴은 신속하게 흡수되었고 (첫 번째 투여 후 샘플 채취시간 [0.25시간]에 검출됨) 알로글립틴 M-I은 빠르게 생성되었다. (0.5시간에 검출됨). 투여 후 120시간 구간에 걸쳐 혈장에서 총방사능의 81%는 변화하지 않은 약물과 연관되어 있었다. 혈장에서 총 방사능에 대한 전신노출은 전혈에 대한 것과 유사하였고, 이것은 혈액 세포와 세포의 분획사이에 방사능의 대략적으로 동일한 분포를 의미하였다. 알로글립틴의 Vz/F이 총 체수분량(약42L)보다 크다는 것은 이것이 조직에 잘 분포된다는 것을 의미한다. 투여 후 2, 6, 12시간에 모은 혈장 샘플의 대사 프로파일은 알로글립틴 (84.6~88.6%), M-I(<1%), M-II(4.3~5.6%)로 구성되었다. [14C]알로글립틴 유래 방사능의 주된 배설 경로는 신장이었다(75.59%). 총 방사능의 12.9%만이 대변에서 회수되었고 투여된 방사능 양의 88.5%의 총 회수를 달성하였다. 변화하지 않은 알로글립틴이 소변에서 회수된 약물관련 총 방사능의 대부분(95%)을 차지하였다. [14C]알로글립틴 25mg의 단회 용량은 이 연구에서 투여된대로 안전하고 내약성이 우수하였다.</p>
1상	SYR-322-101 건강한 성인 피험자에서 알로글립틴 1일 2회 투여와 1일 1회	건강한 성인 총 28명	<p><투여용량> 알로글립틴 12.5mg 1일 2회 투여 알로글립틴 25mg 1일 1회 투여</p> <p><투여기간></p>

	투여의 PK/PD를 평가하기 위한 라벨공개, 무작위배정, 2-기 교차연구		<p>각 기별 7일</p> <p><시험결과> 알로글립틴 12.5mg 1일 2회 투여 및 알로글립틴 25mg 1일 1회 투여 간 총 노출(AUC[0-24]) 결과는 유사하였다. PD의 비교에서 알로글립틴 12.5 1일 2회 투여는 알로글립틴 25mg 1일 1회 투여와 유사한 것으로 나타났다. 또한 투약후 24시간에서 DPP-4억제는 2가지 투여 요법 동안에 모두 $\geq 80\%$이었다. 최신문헌에서는 최적의 장기 혈당 강하효과를 달성하기 위해서는 $\geq 80\%$의 DPP-4억제가 필수적인 것으로 제안한다. 알로글립틴 25mg 1일 1회 투여 및 알로글립틴 12.5mg 1일 2회 투여는 본 연구에서 투여시 내약성이 우수하였다.</p>
1상	<p>SYR-322/CPH-001* 건강한 남성 피험자에서 용량 점증 투약법에 따른 단회투여 알로글립틴의 PK/PD를 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군연구</p>	건강한 남성 총 73명	<p><투여용량> 알로글립틴 6.25mg, 12.5mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200mg 위약</p> <p><투여기간> 1일</p> <p><시험결과> 알로글립틴 AUC_{inf}와 C_{max}는 6.25에서 200mg의 용량범위에서 거의 용량비례적으로 증가하는 것으로 보였다. M-I, M-II, (S)알로글립틴의 AUC_{inf}와 C_{max} 값은 알로글립틴과 비교하여 매우 낮았다. 투여 후 72시간까지 알로글립틴의 누적 소변 배설율은 61.6~78.5%의 범위를 가졌다. M-I, M-II, (S)알로글립틴의 소변농도는 알로글립틴과 비교하여 매우 낮았다. DPP-4활성 억제율과 관련하여, 평균 E_{max}와 AUC₀₋₇₂값은 알로글립틴 용량과 함께 증가하였다. 평균 AUC₀₋₇₂값은 위약군과 비교하여 알로글립틴군에서 유의적으로 높았다. 활성 GLP-1의 혈장농도는 각 식사 시간에 증가하였다. 12.5mg이상의 알로글립틴군에서 평균 AUC₀₋₂₄값은 위약군과 비교할 때 유의적으로 높았다.</p>
1상	<p>SYR-322/CPH-002* 건강한 남성 피험자에서 용량 점증 투약법에 따른 다회투여 알로글립틴의 PK/PD를 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군연구</p>	건강한 남성 총 40명	<p><투여용량> 알로글립틴 25mg, 50mg, 100mg 위약</p> <p><투여기간> 7일</p> <p><시험결과> 알로글립틴의 AUC(0-24)와 C_{max}는 1일과 7일 모두 거의 용량비례적으로 증가하였다. 알로글립틴의 혈장농도는 기저수준의 변화로부터 최소 7일 이전에 거의 안정화 상태인 것으로 생각되었다. M-I, M-II, (S)-알로글립틴의 AUC(0-24)와 C_{max}값은 알로글립틴과 비교하여 매우 낮았다. 투여 후 216시간까지 알로글립틴의 누적 소변 배설율은 72.8~78.3%의 범위를 가졌다. M-I, M-II, (S)-알로글립틴의 소변농도는 알로글립틴과 비교하여 매우 낮았다. DPP-4 활성 억제율의 평균 E_{max}값은 알로글립틴군에서 1일에 95.81에서 98.58%로 증가하였고, 7일에 96.20에서 98.60%로 증가하였다. DPP-4 활성 억제의 평균 AUC(0-24)값은 위약군과 비교하여 알로글립</p>

			<p>틴군에서 유의적으로 높았다.</p> <p>알로글립틴 용량과 함께 증가하였다. 평균 AUC_{0-72}값은 위약군과 비교하여 알로글립틴군에서 유의적으로 높았다.</p> <p>활성 GLP-1의 혈장농도는 각 식사 시간에 증가하였다. 12.5mg 이상의 알로글립틴 군에서 평균 AUC_{0-24}값은 위약군과 비교할 때 유의적으로 높았다.</p> <p>시간별 (1일, 7일) 활성 GLP-1의 베이스라인과의 차이의 약물동력학 파라미터는 알로글립틴 용량의 증가와 함께 22.93에서 32.48 pmol·hr/L로 증가하였다. 한편, 위약군의 값은 1.05 pmol·hr/L였다. 알로글립틴군에 대해 평균 $AUC(11-24)$값은 위약군과 비교하여 유의적으로 높았다.</p>
1상	<p>CPH-003*</p> <p>건강한 고령 및 비-고령 성인 남성 피험자에서 연령이 단회 투여한 SYR-322의 약동학, 안전성 및 약력학에 미치는 영향을 평가하기 위한 라벨 공개 연구</p>	건강한 남성 총 16 명	<ul style="list-style-type: none"> ● 1SYR-322 25mg 정제 1정을 경구로 투여 <p><시험결과></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 단일 경구 용량으로 SYR-322 25mg을 투여한 후, 비-고령 피험자에 비해 고령 피험자에서 SYR-322에 대한 전신 노출의 경미한 증가가 관찰되었다 (SYR-322Z의 $AUC(0-inf)$와 C_{max}가 각각 30.3% 및 47.7% 증가). ● 투약-후 72시간까지 총 (SYR-322Z+M-I+M-II) 평균 누적 요충 배설 비율에서 비-고령 피험자와 고령 피험자 간에 명백한 차이는 관찰되지 않았다. 그러나, 고령 피험자에서 SYR-322Z의 평균 CLr은 비-고령 피험자의 73%였다
1상	<p>CPH-004*</p> <p>건강한 남성 피험자에서 보글리보스가 SYR-322의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 라벨 공개 연구</p>	건강한 남성 10 명	<p>Day 1에 단일 용량으로 SYR-322 25mg을 투여 받았다. 5일간의 휴약기간 이후에, 피험자는 8일간 (Day 6 . 13) 보글리보스 0.2 mg을 1일 3회씩 투여 받았으며,</p> <p>보글리보스 투여 6일째에 (Day 11) SYR-322 25mg 단일 용량을 투여</p> <p><시험결과></p> <p>보글리보스와 함께 투여한 후 SYR-322Z의 $AUC(0-inf)$ 및 C_{max}는 보글리보스 없이 투여한 후보다 더 낮았다 (SYR-322Z의 $AUC(0-inf)$ 및 C_{max}가 각각 21.6% 및 10.3% 감소)</p>
1상	<p>SYR-322/CPH-006*</p> <p>건강한 성인 피험자에서 알로글립틴의 PK에 미치는 음식물의 영향을 평가하기 위한 단회투여, 라벨 공개, 무작위배정, 2-기 교차연구</p>	건강한 남성 총 13명	<p><투여용량></p> <p>알로글립틴 50mg</p> <p><투여기간></p> <p>각 기별 1일</p> <p><시험결과></p> <p>음식물 섭취에 따라, 알로글립틴의 단회 50mg용량 투여에 따른 T_{max}는 1.0 시간(단식조건)에서 3.0시간(음식물 섭취조건)으로 지연되었다. $AUC(0-inf)$ 와 C_{max}의 음식물 섭취조건과 단식조건 사이 비율의 측정값은 각각 0.951 (90%CI: 0.904~1.000)과 0.859(90%CI: 0.711~1.037)이었다.</p>
1상	<p>CPH-007*</p> <p>건강한 남성 피험자에서 단회 투여 시점 SYR-322 정제 (12.5 mg 및 25 mg)의 약동학,</p>	건강한 남성 총 48명	<p>12.5mg 투여군 식이영향</p> <p>25mg 투여군 식이영향</p> <p><시험결과 및 검토의견></p> <p>공복 상태에 비해 식사 섭취 상태 하에 SYR-322 12.5mg을 투여한 후 AUC와 C_{max}의 비에 대한 90% CI 및 공복 상태에 비해 식사 섭취 상</p>

	약력학, 안전성 및 내약성에 대한 음식물 효과를 결정하기 위한 라벨 공개, 무작위 배정, 교차 연구		태 하에 SYR-322 25mg을 투여한 후 AUC와 Cmax의 비에 대한 90% CI는 80% - 125% 범위 이내였다. SYR-322Z의 경우 공복 상태에 비해 식사 섭취 상태 하에 SYR-322 25mg을 투여한 후 Cmax의 비에 대한 90 % CI (112.1 - 134.3)는 80% - 125% 범위 이내가 아니었다. SYR-322의 12.5mg 정제 혹은 25mg 정제를 투여한 후 SYR-322Z의 약동학에 대한 음식물의 효과는 미비함
§ Efficacy			
2상	SYR-322-003 현재 치료를 받지 않거나 현재 식이와 운동, 설포닐우레아, 메트포민, 또는 설포닐우레아와 메트포민 병용으로 치료중인 2형 당뇨병환자에서 SYR110322의 유효성과 안전성을 결정하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 비교연구	식이 및 운동 단독요법으로 실패하였거나 메트포민, 설포닐우레아, 메트포민과 설포닐우레아 병용으로 부적절하게 조절되는 2형당뇨병 피험자	6.25, 12.5, 25, 50, 100 mg QD 용량 <시험결과> - 용량 반응성을 확인하기 위한 2상 임상시험임 - 12.5mg 이상 용량군에서의 베이스라인 HbA1c 변화량이 위약군과 통계적으로 유의한 차이 보임
2상	CCT-001* 일본에서 제2형 당뇨병이 있는 피험자에서 SYR-322의 유효성 및 안전성을 결정하기 위한 제 2상, 이중 맹검, 무작위배정, 위약 대조, 평행군, 다기관 연구	제 2 형 당뇨병 환자(남, 녀) 450명	1: 1: 1: 1: 1: 1의 비율로 6개의 투여군 (SYR-322 6.25, 12.5, 25, 50 mg, 보글리보스 또는 위약) 중 하나에 무작위로 배정 - 연구 기간은 20주였으며, 8주의 스크리닝 단계와 12주의 치료 단계 <시험결과 및 검토의견> 베이스라인으로부터 치료 종료 시점 (Week 12)에 HbA1C의 변화 (치료 종료 시점의 수치 - 스크리닝 완료 시점의 수치)는 HbA1C의 SYR-322 용량-의존적 감소를 나타냈다. 위약 대비 변화의 투여군-간 차이는 모든 SYR-322 용량군에서 통계적으로 유의하였다. . 베이스라인으로부터 치료 종료 시점 (Week 12)에 HbA1C의 변화 (치료 종료 시점의 수치 - 스크리닝 완료 시점의 수치)는 보글리보스 투여군보다 각 SYR-322 투여군에서 더 컸다. 보글리보스 대비 변화의 투여군-간 차이는 모든 SYR-322 용량군에서 통계적으로 유의하였다. 모든 용량군에서의 베이스라인 HbA1c 변화량이 위약군과 통계적으로 유의한 차이 보임
2상	OCT-001* 일본에서 제2형 당뇨병이 있는 피험자에서 SYR-322의 장기 안전성을 조사하기 위한 장기, 라벨 공개 연장 연구		제 2상 용량-범위 연구 (Study SYR-322/CCT-001)를 완료한 피험자에게 연속 40주 (제 2상 용량-범위 연구에서 치료 개시로부터 52주) 동안 투여한 SYR-322의 장기 안전성 및 유효성을 평가

2/3상	CCT-004* 일본에서 제2형 당뇨병이 있는 피험자에서 치아졸리딘과 병용하여 투여하였을 때 SYR-322의 유효성 및 안전성을 결정하기 위한 제 2/3상, 이중 맹검, 무작위배정, 위약 대조, 평행군, 다기관 연구	식이 및 운동 요법과 함께 피오글리타존으로 치료함에도 불구하고 혈당이 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 339명	<p>피오글리타존 용량 (15 또는 30mg/일)에 기반하여 1: 1: 1의 비율로 3개의 투여군 (SYR-322 12.5mg 병용군, SYR-322 25mg 병용군 또는 피오글리타존 단독요법군) 중 하나에 무작위 배정</p> <p>- 16주의 관찰 기간 및 12주의 치료 기간</p> <p><평가항목></p> <ul style="list-style-type: none"> 일차평가변수 : 베이스라인으로부터 치료 기간 완료 시점 (Week 12)에 HbA1C의 변화 (치료 기간 완료 시점의 수치 -관찰 기간 완료 시점의 수치) <p><시험결과 및 검토의견></p> <p>용량군 25mg군부터 단계적으로 12.5mg 용량을 검정하여 통계적 유의성을 보임</p> <ul style="list-style-type: none"> 피오글리타존 투여 후 add-on 요법 :12주 평가기간으로 충분한 평가기간으로 보기 어려움
2/3상	CCT-004* 일본에서 제2형 당뇨병이 있는 피험자에서 치아졸리딘과 병용하여 투여하였을 때 SYR-322의 장기 안전성을 조사하기 위한 장기, 라벨 공개 연장 연구		<p>“핵심 제 2/3상 치아졸리딘 추가 연구” (Protocol No. SYR-322/CCT-004)를 완료한 피험자에서 연속으로 40주 (핵심 제 2/3상 치아졸리딘 추가 연구에서 연구 치료의 개시로부터 52주) 동안 피오글리타존에 추가로 투여한 SYR-322의 안전성 및 유효성을 평가</p>
2/3상	CCT-005* 일본에서 제2형 당뇨병이 있는 피험자에서 설폰닐우레아와 병용하여 투여하였을 때 SYR-322의 유효성 및 안전성을 결정하기 위한 제 2/3상, 이중 맹검, 무작위배정, 위약 대조, 평행군, 다기관 연구	식이 및 운동 요법과 함께 SU로 치료함에도 불구하고 혈당이 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 312명	<p>3개의 투여군 (SYR-322 12.5mg 병용군, SYR-322 25mg 병용군 또는 SU 단독요법군) 중 하나에 무작위 배정</p> <p>- 12주의 관찰 기간 및 12주의 치료 기간</p> <p><평가항목></p> <ul style="list-style-type: none"> 일차평가변수 : 베이스라인으로부터 치료 기간 완료 시점 (Week 12)에 HbA1C의 변화 (치료 기간 완료 시점의 수치 -관찰 기간 완료 시점의 수치) <p><시험결과 및 검토의견></p> <p>병용군과 단독요법군(글리메피리드)사이에서 유의한 차이보임</p> <ul style="list-style-type: none"> 글리메피리드 투여 후 add-on 요법 : 12주 평가기간으로 충분한 평가기간으로 보기 어려움
2/3상	CCT-006* 일본에서 제2형 당뇨병이 있는 피험자에서 메트포르민과 병용하여 투여하였을 때 SYR-322의 유효성 및	식이 및 운동 요법과 함께 메트포르민으로 치료함에도 불구하고 혈당이 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자	<p>메트포르민의 일일 용량 (500mg/일, 식후 1일 2회 또는 750 mg/일, 식후 1일 3회)에 기반하여 1:1:1의 비율로 3개의 투여군 (SYR-322 12.5mg 병용군, SYR-322 25mg 병용군 또는 메트포르민 단독요법군) 중 하나에 무작위 배정</p> <p>- 12주의 관찰 기간 및 12주의 치료 기간</p> <p><평가항목></p> <ul style="list-style-type: none"> 일차평가변수 : 베이스라인으로부터 치료 기간 완료 시점 (Week

	안전성을 결정하기 위한 제 2/3상, 이중 맹검, 무작위배정, 위약 대조, 평행군, 다기관 연구	288명	12)에 HbA1C의 변화 (치료 기간 완료 시점의 수치 -관찰 기간 완료 시점의 수치) <시험결과 및 검토의견> 병용군과 단독요법군(메트포르민)사이에 유의한 차이보임 ▪ 메트포르민 투여 후 add-on 요법 : 12주 평가기간으로 충분한 평가기간으로 보기 어려움
2/3상	OCT-005_MET OCT-005-SU* 일본에서 제2형 당뇨병이 있는 피험자에서 설포닐우레아 또는 메트포르민과 병용하여 투여하였을 때 SYR-322의 장기 안전성을 조사하기 위한 장기, 라벨 공개 연장 연구		핵심 제 2/3상 SU 추가 연구 (SYR-322/CCT-005) 또는 핵심 제 2/3상 메트포르민 추가 연구 (SYR-322/CCT-006)를 완료한 피험자에서 연속으로 40주 (핵심 제 2/3상 SU 추가 연구 또는 핵심 제 2/3상 메트포르민 추가 연구에서 임상시험용 의약품 [SYR- 322DB]으로 치료 개시로부터 52주) 동안 SU (글리메피리드) 또는 메트포르민에 추가로 투여한 SYR-322의 안전성 및 유효성
3상	CCT-003 일본에서 제2형 당뇨병이 있는 피험자에서 α -Glucosidase 억제제와 병용하여 투여하였을 때 SYR-322의 유효성 및 안전성을 결정하기 위한 제 2/3상, 이중 맹검, 무작위배정, 위약 대조, 평행군, 다기관 연구	식이 및 운동 요법과 함께 α -glucosidase 억제제를 투여함에도 불구하고 혈당이 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자	8주까지의 스크리닝 기간; 투여 종료 방문까지 12주의 투여 기간 - 스크리닝 시작전 최소 4주 이상 안정 용량의 α -glucosidase 억제제 요법을 받고 있는 환자 -스크리닝단계 시작 후 4주가 지나서 (Week -4) HbA1C 수치가 6.5% 이상 10.0% 미만 - 위약 : 12.5mg : 25mg [시험결과 및 검토의견] ▪ 위약대비 12.5mg군과 25mg군 모두 유의한 효과를 보였으나, 12주의 평가기간으로 료기간이 치료적확증시험의 기간(유지기간으로 최소 16주)으로 불충분함
3상	OCT-003 일본에서 제2형 당뇨병이 있는 피험자에서 α -Glucosidase 억제제와 병용하여 투여하였을 때 SYR-322의 장기 안전성을 조사하기 위한 장기, 라벨 공개 연장 연구		치료 기간: 40주 (핵심 제 2/3상 α -glucosidase 억제제 추가 연구에서 치료 개시로부터 52주) <시험결과> • HbA1C 및 공복혈당은 두 용량 모두에서 베이스라인으로부터 모든 평가 시점에 통계적으로 유의하게 감소하였다. • 공개 연장기 동안 혈당강하 효과가 유지됨을 확인
3상	SYR-322-SULF-007 2형당뇨병	스크리닝에서 HbA1c 농도가	2주까지의 스크리닝 기간; 4주 준비/안정화 기간; 투여 종료 방문까지 26주의 투여 기간 -준비/안정화 기간 동안에 최소 10 mg의 일일 용량의 글리부리드로

	<p>피험자에서 설포닐우레아와 병용하여 사용할 때 SYR110322 (SYR-322)의 유효성과 안전성을 결정하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 연구</p>	<p>7.0%에서 10.0% 사이였다. 추가적인 선정 기준은 무작위화 전 최소 8주 이상 최소 10 mg의 글리부리드와 동등한 용량의 안정적인 설포닐우레아 사용</p>	<p>투여됨</p> <p>- 위약 : 12.5mg : 25mg</p> <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> 설포닐우레아 투여 후 add-on 요법 pivotal 임상시험 위약대비 12.5mg군과 25mg군 모두 유의한 효과를 보이니, 산술적으로 25mg에서 더 큰 HbA1c 감소를 나타냄
3상	<p>SYR-322-MET-008 2형당뇨병 피험자에서 메트포민과 병용으로 사용되었을 때 SYR110322 (SYR-322)의 유효성과 안전성을 결정하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 연구</p>	<p>메트포민으로 치료되고 있던 2형당뇨병의 진단 기록이 있고; HbA1c 수준이 부족하게 조절 (7.0%에서 10.0% 사이의 HbA1c)된 제2형 당뇨병 환자</p>	<p>2주까지의 스크리닝 기간; 4주 준비/안정화 기간; 투여 종료 방문까지 26주의 투여 기간</p> <p>- 위약 : 12.5mg : 25mg</p> <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> 메트포르민 투여 후 add-on 요법 pivotal 임상시험 위약대비 12.5mg군과 25mg군 모두 유의한 효과를 보임
3상	<p>SYR-322-TZD-009 2형당뇨병 피험자에서 피오글리타존과 병용하여 사용할 때 SYR110322 (SYR-322)의 유효성과 안전성을 결정하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 연구</p>	<p>thiazolidinedione 단독 또는 메트포민이나 설포닐우레아와 병용으로 치료를 받고 있고; HbA1c 수준이 부족하게 조절되고 있는 제2형 당뇨병 환자 (7.0%에서 10.0% 사이의 HbA1c)</p>	<p>2주까지의 스크리닝 기간; 4주 준비/안정화 기간; 투여 종료 방문까지 26주의 투여 기간</p> <p>- 위약 + 피오글리타존 (메트포민이나 설포닐우레아와 함께 또는 없이) : 알로클립틴 12.5mg + 피오글리타존 (메트포민이나 설포닐우레아와 함께 또는 없이) : 알로클립틴 25mg + 피오글리타존 (메트포민이나 설포닐우레아와 함께 또는 없이)</p> <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> 피오글리타존 투여 후 add-on 요법 pivotal 임상시험 위약대비 12.5mg군과 25mg군 모두 유의한 효과를 보임 하위분석 추가 제출(피오글리타존 add-on / 피오글리타존 + 메트포르민 add-on / 피오글리타존 + 설포닐우레아 add-on)
3상	<p>SYR-322-PLC-010 2형당뇨병 피험자에서 위약과 비교한 SYR110322 (SYR-322)의 유효성과 안전성을 결정하기 위한</p>	<p>식사와 운동 단독으로 부족한 혈당 조절을 경험하고 있는 피험자</p> <p>- HbA1c</p>	<p>2주까지의 스크리닝 기간; 4주 준비/안정화 기간; 투여 종료 방문까지 26주의 투여 기간</p> <p>- 위약 : 12.5mg : 25mg</p> <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> 단독요법 pivotal 임상시험

	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 연구	농도가 7.0%~10.0%	<ul style="list-style-type: none"> 위약대비 12.5mg군과 25mg군 모두 유의한 효과를 보임
3상	SYR-322-INS-011 2형당뇨병 피험자에서 인슐린과 병용으로 사용되었을 때 SYR110322 (SYR-322)의 유효성과 안전성을 결정하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 연구	인슐린 (메트포민 병용 혹은 단독)으로 치료되고 있던 2형당뇨병의 진단 기록이 있고; HbA1c 수준이 부족하게 조절된 제2형 당뇨병환자 (HbA1c ≥8 정의)	<p>2주까지의 스크리닝 기간; 4주 준비/안정화 기간; 투여 종료 방문까지 26주의 투여 기간</p> <p>- 위약 : 12.5mg : 25mg</p> <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> 인슐린(±메트포르민) 투여 후 add-on 요법 pivotal 임상시험 1차 평가변수 : 위약대비 12.5mg군과 25mg군 모두 유의한 효과를 보임 2차 평가변수 FPG는 25mg 투여군에서 유의한 효과 하위분석 추가 자료 제출(인슐린 add-on / 인슐린 + 메트포르민 add-on)
3상	SYR-322-OLE-012 2형당뇨병 피험자에서 SYR110322 (SYR-322)의 장기 안전성을 연구하기 위한 장기, 공개라벨, 연장 연구 - 중간보고서		<p>이 연구들은 하나의 알로글립틴 단일요법 연구 (SYR-322-PLC-010); 4개의 위약대조 알로글립틴 부가 연구, 즉, 설포닐우레아 (SYR-322-SULF-007), 메트포민 (SYR-322-MET-008), 치아졸린다이온 (피오글리타존; SYR-322-TZD-009), 인슐린 (SYR-322-INS-011); 그리고, 2개의 피오글리타존과 메트포민의 병용투여 연구 (01-05-TL-322OPI-001과 01-06-TL-322OPI-002)를 포함하였다. 피험자들은 7개의 대조 3상 연구 중 하나에 등록되었던 2형 당뇨병으로 진단된 남성과 여성이었다.</p> <p>- 총 투여기간 2년, 12.5mg : 25mg</p> <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> 12.5 mg 과 25 mg 알로글립틴 용량군 사이에 이상반응의 분명한 용량반응 관계는 관찰되지 않았다. 두 알로글립틴 용량 (12.5 mg과 25 mg) 모두 안전하고 내약성이 우수한 것으로 보였다.
3상	01-05-TL-322OPI-001 제2형 당뇨병이 있는 피험자에서 SYR-322 (SYR110322)와 염산 피오글리타존 (ACTOS®)의 병용투여의 유효성 및 안전성을 결정하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 연구	메트포르민 단독요법으로는 충분하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 (HbA1C 농도 7.5% - 10.0%) 1554명	<p>12개의 이중 맹검 치료군 중 하나에 균등하게 무작위로 배정되어, 26주의 치료 기간 동안 1일 1회 병용요법을 받도록 하였다.</p> <p>위약, A12.5 단독, A12.5 + P15, A12.5 + P30, A12.5 + P45, A25 단독, A25 + P15, A25 + P30, A25 + P45, P15 단독, P30 단독 또는 P45 단독 투여군이 있었다. (A=알로글립틴, P=피오글리타존)</p> <p><임상시험 진행></p> <p>- 최대 2주까지의 스크리닝-전 기간, 선택적인 12주의 적정 기간, 최대 2주까지의 스크리닝 기간, 4주의 준비/안정화 기간, 26주의 치료 기간 과 이후의 치료 종료 방문 (또는 조기 종료 방문) 및 2주의 추적관찰 기간으로 구성</p> <p>- 메트포르민은 치료기간동안 안정적 용량 투여</p>

		<p><평가항목></p> <ul style="list-style-type: none"> 일차평가변수 : baseline으로부터 24주 후의 당화 혈색소(HbA1c)의 변화량 - 피오글리타존 단독투여와 비교하여 알로글립틴과 피오글리타존 병용투여의 효과를 평가 (*메트포르민에 부가적으로) 대립 가설은 적어도 고용량의 알로글립틴은 피오글리타존 단독 투여로 발생하는 효과 이외에 혈당 조절 (HbA1C)에 대해 추가적인 효과를 나타낸다는 것 : A25 + Pio투여군 (A25 + P15, A25 + P30 및 A25 + 45; 집합적으로, A25 + Pio 투여군)의 전체 평균 HbA1C 반응을 Pio 단독 투여군 (P15 단독, P30 단독 및 P45 단독; 집합적으로 Pio 단독 투여군)의 전체 평균 HbA1C 반응과 비교 이차평가변수 : 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절에 대해 알로글립틴 및 피오글리타존 단독투여 대 알로글립틴과 피오글리타존 병용투여의 효과를 결정 등 <p><시험결과 및 검토의견></p> <p>메트포르민 단독 투여로는 불충분한 혈당 조절을 경험하고 있던 피험자에서 (평균 베이스라인 HbA1C 수치가 약 8.5%), Pio 단독 투여군의 피험자에 비해 A12.5 + Pio 혹은 A25 + Pio 투여군에서 치료 받은 피험자에서 Week 26에 통계적으로 유의한 (P<0.001) 평균 HbA1C 수치의 베이스라인으로부터 감소가 있었다. 베이스라인으로부터 최소 제공 (LS) 평균 변화는 Pio 단독, A12.5 + Pio 및 A25 + Pio 투여군에서 각각 -0.89%, -1.43% 및 -1.42%였다. HbA1C 수치의 감소는 빠르면 Week 4부터 관찰되어 Week 26까지 지속되었다. 메트포르민에 충분하게 혈당조절되지 않은 피험자에 대하여 메트포르민의 부가적으로 피오글리타존 단독투여와 비교하여 알로글립틴과 피오글리타존 병용투여의 효과를 평가하는 시험임</p>
3상	<p>01-06-TL-322OPI-002</p> <p>제2형 당뇨병이 있는 피험자에서 SYR-322와 염산 피오글리타존 (ACTOS), SYR-322 단독 혹은 염산 피오글리타존 단독의 유효성 및 안전성을 결정하기 위한 다기관, 이중 맹검 연구</p>	<p>식이요법과 운동만으로는 불충분한 제2형 당뇨병 환자 (HbA1C 농도 7.5% - 11.0%) 655명</p> <p>1:1:1:1 비율로 4개의 치료군 중 하나에 무작위로 배정되었다: 알로글립틴 25mg 단독 (A25 단독, N=145), 피오글리타존 30mg 단독 (P30 단독, N=145), 알로글립틴 12.5mg과 피오글리타존 30 mg (A12.5 + P30, N=145) 알로글립틴 25mg과 피오글리타존 30mg (A25 + P30, N=145)</p> <p><임상시험 진행></p> <ul style="list-style-type: none"> 최대 2주까지의 스크리닝 기간, 4주의 준비/안정화 기간, 26주의 치료 기간 <p><평가항목></p> <ul style="list-style-type: none"> 일차평가변수 : baseline으로부터 24주 후의 당화 혈색소(HbA1c)의 변화량 - 알로글립틴 단독 및 피오글리타존 단독과 비교하여 피오글리타존과 병용 투여한 알로글립틴의 유효성을 조사 A25 + P30 투여군을 A25 단독군 및 P30 단독군과 비교 후 유의한 경우 A12.5 + P30 투여군을 P30 단독군과 비교

			<p><시험결과 및 검토의견></p> <p>A25 + P30 투여군은 A25 단독 혹은 P30 단독 투여군에 비해 Week 26에 LS 평균 HbA1C 수치의 베이스라인으로부터 유의하게 (P<0.001) 더 큰 감소를 달성하였다. A12.5 + P30 투여군 역시 P30 단독 투여군에 비해 Week 26에 HbA1C의 유의하게 (P<0.001) 더 큰 감소를 보였다.</p> <p>HbA1C 수치의 베이스라인으로부터 Week 26까지의 LS 평균 변화는 A25 단독, P30 단독, A12.5 + P30 및 A25 + P30 투여군에서 각각 -0.96%, -1.15%, -1.56% 및 -1.71%였다. A12.5 + P30 투여군에 비해 A25 + P30 투여군에서 베이스라인 수치로부터 HbA1C의 더 큰 LS 평균 감소가 관찰되었으나, 이 차이는 통계적으로 검정되지 않았다. 식이요법과 운동만으로는 불충분한(naive) 환자에서 알로글립틴 단독 혹은 피오글리타존 단독투여와 비교하여 알로글립틴과 피오글리타존 병용투여의 효과를 평가하는 시험임 (초기병용)</p>
3상	<p>01-06-TL-322OPI-004</p> <p>메트포르민과 염산 피오글리타존 30mg의 병용 요법으로 불충분한 조절을 보이는 제2형 당뇨병 피험자에서, SYR-322 25mg의 추가 대 ACTOS® 염산 피오글리타존의 30mg에서 45mg까지 용량 적정의 유효성 및 안전성을 결정하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 맹검 연구</p>	<p>메트포르민과 염산 피오글리타존 30mg의 병용 요법으로 불충분한 조절을 보이는 제2형 당뇨병 피험자 803명</p>	<p>1:1 비율로 무작위 배정되었다: 알로글립틴 25mg의 추가 대 30mg에서부터 45mg까지 피오글리타존의 적정. 치료 기간 (Day 1 - Week 52) 동안, 피험자들은 자신의 라벨 공개 메트포르민 및 피오글리타존을 계속해서 복용하였으며, 또한 맹검된 시험약도 투여</p> <p><평가항목></p> <ul style="list-style-type: none"> 일차평가변수 : Week 26 및 Week 52에 혈당 조절 (당화혈색소로 빈 [HbA1C])에 대한 알로글립틴 추가 (25mg) 대 30mg에서부터 45mg까지 피오글리타존 적정의 유효성을 평가 (비-열등성 범위 0.3%) <p><시험결과 및 검토의견></p> <p>일차 유효성 평가변수는 Week 26과 Week 52에 베이스라인으로부터 bA1C 변화였으며, 일차 분석은 MET+P45에 대한 MET+A25+P30의 비-열등성 및 우월성에 대한 순차적 검정을 수반하였다. PPS에서 HbA1C의 베이스라인으로부터 LS 평균 변화는 MET+A25+P30 및 MET+P45 치료군에서 각각 Week 26에 -0.89%와 -0.42%, 그리고 Week 52에 -0.70%와 -0.29%였다. 치료군들 간의 LS 평균 차이 (Week 26에 -0.47%, Week 52에 -0.42%) 및 상응하는 단측 97.5% CI (Week 26에 -무한대, -0.35%, Week 52에 -무한대, -0.28%)는 두 시점 모두에서 MET+P45에 대한 MET+A25+P30의 비-열등성을 나타낸다. Week 52에 LS 평균 차이의 단측 CI의 상한 (-0.28%) 역시 MET+P45 투여군에 대한 MET+A25+P30 투여군의 통계적 우월성을 나타낸다.</p> <p>메트포르민과 피오글리타존 30mg의 병용 투여로는 불충분하게 조절되는 T2DM 환자에서, 알로글립틴 25mg을 이용한 혈당 조절이 45mg까지 상향 적정한 피오글리타존보다 비열등함을 확인하는 시험(이후 우월성 검정)</p> <p>치아졸리딘디온 + 메트포르민 투여 후 add-on에 대하여 TZD-009 임상시험외의 추가자료로 검토하였음</p>
3상	SYR-322_301	제2형 당뇨병	식이요법과 운동으로 치료 실패를 경험하였거나 혹은 적어도 3개월 이

	제2형 당뇨병이 있는 피험자에서 식후 지질에 대한 위약 대비 SYR-322 단독 및 SYR-322와 피오글리타존의 병용을 비교하는 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조, 평행군 연구	환자 75명	<p>상 메트포르민, 설포닐우레아, nateglinide 또는 repaglinide로 치료를 받은 적이 있는 T2DM 환자에서 수행한 제 3b상, 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조, 평행군 연구였다.</p> <p>스크리닝 후, 모든 적합한 피험자는 경구용량의 알로글립틴 25 mg QD, 알로글립틴 25mg과 피오글리타존 30mg QD의 병용 투여 또는 위약을 투여 받도록 1:1:1 비율로 Day 1 (베이스라인)에 무작위로 배정</p> <p>- 치료기간 18주</p> <p><시험결과></p> <p>- 중성지방에 대한 평가로 위약군 대비 유의한 중성지방 감소를 나타냄</p>
3상	303 제2형 당뇨병이 있는 고령 피험자에서 비교하여 알로글립틴의 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중 맹검 연구	65 - 90세의 제2형 당뇨병 환자 441명	<p>알로글립틴 25mg QD 또는 글리피지드 5mg QD에 1:1 비율로 무작위 배정 (이전치료 하지 않거나 단독요법을 받거나)</p> <p><평가항목></p> <ul style="list-style-type: none"> 일차평가변수 : 65 - 90세의 성인에서 Week 52에 베이스라인으로부터 당화 헤모글로빈 A1c (HbA1C) 변화에 대해 글리피지드와 비교하여 알로글립틴의 유효성을 평가 (비-열등성 한계 0.4%) <p><시험결과 및 검토의견></p> <p>PPS에서 HbA1C의 베이스라인으로부터 평균 변화 (LOCF)는 알로글립틴 치료군과 글리피지드 치료군에서 각각 Week 52에 -0.14% 및 -0.09%였다. Week 52에 치료군들 간의 LS 평균 차이 (-0.05%) 및 상응하는 단측 97.5% CI (-무한대, 0.13%)에 의해 글리피지드 투여군에 대한 알로글립틴 투여군의 비-열등성이 입증되었다. Week 52에 LS 평균 차이에 대한 단측 CI의 상한 (0.13%)에서 나타난 바와 같이, 글리피지드 요법에 대한 알로글립틴 요법의 통계적 우월성은 달성되지 않았다.</p> <p>naive하거나 단독요법 경험이 있는 환자에서 알로글립틴 단독과 글리메피리드 단독투여와 비교 평가하는 시험임, 신청 효능효과 중 단독요법에 대한 참고자료로 검토함</p>

6.2 가교자료

6.2.1 임상시험에서의 유효성 및 안전성 비교

1. 한국인 참여 임상시험

단계	임상시험제목	대상환자 투여용량	평가항목 결과
SYR-322_106	건강한 한국인 피험자들을 대상으로 한 알로글립틴 12.5	48명 (군당 16명)	<ul style="list-style-type: none"> 용량-비례적인 선형 약동학이 나타났다. 미국과 일본에서 수행된 약동학과 비교시 임상적으로 유의한 약동학 (Cmax, AUC) 차이를 보이지 않음

mg, 25 mg 및 50 mg 의 약동학과 약력학에 대한 제 1 상, 무작위 배정, 이중-맹검, 위약-대조, 단회- 및 반복 투여 임상시험		<ul style="list-style-type: none"> ■ DPP-4 억제에 대한 약력학적 평가결과도 유사함
--	--	---

2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less likely	More likely	Comments
약동학	선형	비-선형	선형 (6.25~100mg)
약력학	완만함	가파름	완만
치료범위	넓음	좁음	넓음
대사	최소 다양한 경로	광범위 단일경로 유전적다형성	최소
생체이용률	높음	낮음	높음
단백결합	낮음	높은	낮음(20%)
약물-약물 상호작용	적음	많음	적음
작용기전	비·전신적	전신적	전신적
부적절한 사용	가능성 낮음	높음	낮음
다양한 병용 약물	중간정도	높음	중간정도

- ICH E5 특성에 따라 알로글립틴은 민족적 감수성이 낮은 약물도 판단됨

7. 외국사용현황에 관한 자료

- 일본 허가 2010.4.16
- 미국 허가 2013.01.25

8. 국내 유사제품과의 비교

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

	네시나	자누비아	가브스	온글라이자	트라젠타
효능 효과	<p>이 약은 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 아래의 치료로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우 투여한다.</p> <p>1. 식사요법, 운동요법 으로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우</p> <p>2. 식사요법, 운동요법 이후 아래 약제 투여로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우</p> <p>A. 알파글루코시다제 저해제</p> <p>B. 치아졸리딘디온계 약제</p> <p>C. 설포닐우레아계 약제</p> <p>D. 비구아나이드계 약제</p> <p>E. 인슐린</p> <p>F. 치아졸리딘디온계 약제와 메트포르민 또는 설포닐우레아계 약제 병용</p> <p>G. 인슐린과 메트포르민 병용</p>	<p>이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 이 약은 메트포르민과 초기 병용투여한다.</p> <p>3. 설포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아졸리딘디온 또는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.</p> <p>4. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법 또는 치아졸리딘디온 및 메트포르민 병용요법 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.</p>	<p>이 약은 인슐린 비의존성당뇨病患者(제2형)에서 식사요법 및 운동요법을 시행하면서 메트포르민 또는 설포닐우레아 또는 치아졸리딘디온의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약과 병용투여한다.</p>	<p>이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.</p> <p>3. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.</p>	<p>이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.</p> <p>3. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.</p>