

안전성 유효성 검토서

(■최초, □변경)

2014년 9월 5일

담당자	연구관	과 장
승호선	오우용	박인숙

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	한국다케다제약(주)	② 문서번호	20130181214 (2013.11.07) 20130181495 (2013.11.07) 20130191502 (2013.11.07) 20130181508 (2013.11.07)
③ 제품명	네시나엑트정12.5/15밀리그램 네시나엑트정25/15밀리그램 네시나엑트정25/30밀리그램 네시나엑트정12.5/30밀리그램	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 396 (당뇨병용제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정 중(약 290mg)		
	세부구성	배합 목적	원료명
	알로글립틴 과립	주성분	알로글립틴벤조산염
피오글리타존 과립	주성분	피오글리타존염산염	규격
			12.5/15
			12.5/30
			25/15
			25/30
			단 위
			17
			17
			34
			34
			밀리그램
			16.53
			33.06
			33.06
			33.06
			밀리그램
			서 15mg
			서 30mg
			서 30mg
			서 30mg
⑥ 성 상	12.5/15밀리그램 옅은 노란색의 양면이 불록한 원형 필름코팅정 12.5/30밀리그램 옅은 분홍색의 양면이 불록한 원형 필름코팅정 25/15밀리그램 노란색의 양면이 불록한 원형 필름코팅정 25/30밀리그램 분홍색의 양면이 불록한 원형 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효	<보완후 신청사항>		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성·유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사 시, ② “안전성·유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성·유효성제외여부 심사 시, ③ “안전성·유효성(단독심사)” 안전성·유효성심사의뢰서만 접수 시

과	이 약은 알로글립틴과 피오글리타존의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 식이와 운동으로 적절히 조절되지 않는 경우 2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 3. 메트포르민 및 피오글리타존 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 4. 알로글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 5. 알로글립틴과 피오글리타존 병용요법의 대체 6. 피오글리타존 단일요법에서 적절히 조절되지 않는 경우
⑧ 신청용법·용량	<보완후 신청사항> 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다. 정제는 분할하지 않는다. *식이와 운동으로 적절히 조절되지 않는 환자 : 이 약 25mg/15mg을 투여한다. *메트포르민 단일요법으로 적절히 조절되지 않는 환자 : 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다. *피오글리타존 및 메트포르민 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 환자 : 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다. *알로글립틴과 피오글리타존을 투약받고 있는 환자에서의 대체요법 : 현재 치료받고 있는 알로글립틴과 피오글리타존 용량으로 시작한다. *알로글립틴 투약환자에서 추가 혈당 조절이 요구되는 환자 : 이 약 25mg/15mg을 투여한다 *피오글리타존 단일요법에서 적절히 조절되지 않는 환자: 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다
⑨ 신청저장방법	신장에 환자 - 경중의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 60 mL/min) : 용량조절이 필요하지 않다. - 중중도의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 $\geq 30 \sim < 60$ mL/min) : 이 약 12.5 mg/15 mg, 12.5 mg/30 mg을 1일 1회 투여한다. - 중중의 신장에 환자 : 심각한 심부전 또는 말기 신질환 환자에서 이 약의 투약이 추천되지 않는다. 이 환자들에게는 1일 1회 알로글립틴 6.25mg 과 피오글리타존의 투약이 고려될 수 있다. 신장 기능에 따라서 용량조절이 필요할 수 있으므로 이 약의 치료를 시작하기 전 및 주기적으로 신장 기능 평가를 추천한다.

및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관 제조일로부터 36개월				
⑩ 기원 및 개발경위	알로글립틴/피오글리타존 고정 용량 복합제 개발				
⑪ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> 알로글립틴: 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 감소 시킴 피오글리타존 : TZD 계열 				
⑫ 국내외 사용현황	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 국내 <ul style="list-style-type: none"> 알로글립틴 단일제 <ul style="list-style-type: none"> - 네시나정 6.25mg (2013.05.31 허가) - 네시나정 12.5mg (2013.05.31 허가) - 네시나정 25mg (2013.05.31 허가) 피오글리타존염산염 단일제 <ul style="list-style-type: none"> - 액토스정15mg,30mg(피오글리타존) (한국렐리(유), 2001.01.16) ▷ 외국 <ul style="list-style-type: none"> - 미국 : OSENI 12.5/15, 12.5/30, 12.5/45, 25/15, 25/30, 25/45mg, (2013.01 허가) - 일본 : LIOVEL combination tablet 25/15, 25/30mg (2011.11 허가) 				
⑬ 관련조항	의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호 II.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 (복합제)				
⑭ 검토결과	시정적합				
<참고사항>					
※ 오세니정 심사 관련 추가 의견 제출 관련					
1. 안전성유효성 심사는 시정적합으로 회신하였으나, 심사조정과 계류 중인 상태 의견 제출함 - 신장에 환자에 대한 용법용량을 단일제인 네시나정과 동일하게 수정 요청함					
용량	<table border="1"> <thead> <tr> <th>안유심사 회신사항</th> <th>추가 변경 요청 사항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> - 생략- 신장에 환자 - 경중의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 60 mL/min) : 용량조절이 필요하지 않다. - 중중도의 신장에 환자(크레아티 </td> <td> - 생략- 신장에 환자 - 경중의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 50 mL/min) : 용량조절이 필요하지 않다. - 중중도의 신장에 환자(크레아티닌 청 </td> </tr> </tbody> </table>	안유심사 회신사항	추가 변경 요청 사항	- 생략- 신장에 환자 - 경중의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 60 mL/min) : 용량조절이 필요하지 않다. - 중중도의 신장에 환자(크레아티	- 생략- 신장에 환자 - 경중의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 50 mL/min) : 용량조절이 필요하지 않다. - 중중도의 신장에 환자(크레아티닌 청
안유심사 회신사항	추가 변경 요청 사항				
- 생략- 신장에 환자 - 경중의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 60 mL/min) : 용량조절이 필요하지 않다. - 중중도의 신장에 환자(크레아티	- 생략- 신장에 환자 - 경중의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 50 mL/min) : 용량조절이 필요하지 않다. - 중중도의 신장에 환자(크레아티닌 청				

닌 청소율 $\geq 30 \sim < 60$ mL/min) : 이 약 12.5 mg/15 mg, 12.5 mg/30 mg을 1일 1회 투여한다. - 중중의 신장에 환자 또는 말기 신질환 환자에서 이 약을 투여해서는 안된다. - 신기능에 따라서 용량조절이 필요할 수 있으므로 이 약의 치료를 시작하기 전 및 주기적으로 신기능 평가를 추천한다.	소를 $\geq 30 \sim < 50$ mL/min) : 이 약 12.5 mg/15 mg, 12.5 mg/30 mg을 1일 1회 투여한다. - 중중의 신장에 환자 또는 말기 신질환 환자에서 이 약을 투여해서는 안된다. - 신기능에 따라서 용량조절이 필요할 수 있으므로 이 약의 치료를 시작하기 전 및 주기적으로 신기능 평가를 추천한다.
- (소화계약품과 의견) 알로글립틴 단일제 근거로 추가 변경 요청 사항은 타당함	
붙임 1. 시정사항 1부 2. 안전성·유효성 검토요약	

붙임 1. 시정사항 - 오세니정12.5/15밀리그램, 오세니정25/15밀리그램, 오세니정25/30밀리그램, 오세니정12.5/30밀리그램, 한국다케다제약(주)

<안전성·유효성 심사>

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

□ 효능·효과

이 약은 알로글립틴과 피오글리타존의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우
2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없으며 2제 요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우, 메트포르민과 이 약(알로글립틴/피오글리타존 복합제)을 병용투여한다.
3. 피오글리타존 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
4. 메트포르민 및 피오글리타존 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 메트포르민과 이 약(알로글립틴/피오글리타존 복합제)을 병용투여한다.
5. 알로글립틴과 피오글리타존 병용요법의 대체

□ 용법·용량

용법용량

이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다. 정제는 분할하지 않는다.

이 약(알로글립틴/피오글리타존)의 권장 시작용량은 다음과 같다.

- 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 : 이 약 25mg/15mg을 투여한다.
- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 : 이 약 25mg/15mg을 투여한다.
- 피오글리타존 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우: 현재 치료법에 따라 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다.
- 피오글리타존 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 : 현재 치료법에 따라 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다.
- 알로글립틴과 피오글리타존 병용요법의 대체: 알로글립틴과 피오글리타존의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 경우, 현재 치료받고 있는 알로글립틴과 피오글리타존 기존 투여용량으로 시작한다.

이 약은 혈당조절 반응에 따라 최대 25mg/30mg 1일 1회로 증량할 수 있다.

이 약 치료를 시작하거나 용량을 증가 시, 피오글리타존 투여에서 관찰된 체액저류와 관련된 이상반응(예: 체중증가, 부종, 울혈성심부전 증상 및 징후)에 대하여 환자를 주의깊게 관찰하여야 한다

신장에 환자

- 경증의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 60 mL/min) : 용량조절이 필요하지 않다.
- 중증도의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 $\geq 30 \sim < 60$ mL/min) : 이 약 12.5 mg/15 mg, 12.5 mg/30 mg을 1일 1회 투여한다.
- 중증의 신장에 환자 또는 말기 신질환 환자에서 이 약을 투여해서는 안된다.
- 신기능에 따라서 용량조절이 필요할 수 있으므로 이 약의 치료를 시작하기 전 및 주기적으로 신기능 평가를 추천한다.

□ 사용상 주의사항

1. 경고

- 1) 피오글리타존을 포함한 티아졸리딘디온계 약물은 일부 환자에서 울혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있다. 이 약으로의 치료를 시작하거나 투여용량을 증가시킨 후에 심부전의 증상 및 징후(파도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종 포함)에 대하여 환자를 주의깊게 관찰하여야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여중지 또는 감량이 고려되어야 한다.
- 2) 심부전 환자는 이 약으로의 치료를 시작해서는 안된다. 중후성 심부전 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 3) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용

피오글리타존은 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여 중단이나 용량 감소가 고려되어야 한다.

제 2형 당뇨병 환자 566명을 대상으로 한, 미국에서의 16주, 이중맹검, 위약대조 임상 시험에서, 인슐린과 피오글리타존 15 mg 및 30 mg을 투여한 병용요법과 인슐린 단독요법을 비교하였다. 이 임상시험은, 오래 계속된 당뇨병과 다음과 같이 유효률이 높은 기존의 의학적 증상을 갖는 환자들을 포함하였다. : 동맥성고혈압(57.2 %), 말초 신경병증(22.6 %), 관상 동맥 질환(19.6 %), 망막증(13.1 %), 심근경색(8.8 %), 혈관질환(6.4 %), 협심증(4.4 %), 뇌졸중 및/또는 일과성허혈성발작(4.1 %), 및 울혈성심부전(2.3 %).

이 연구에서, 인슐린 단독요법에 대한 187명의 환자 중 아무도 울혈성심부전으로 전개되지 않았던 것과 비교할 때, 피오글리타존 15 mg와 인슐린을 투여 받은 191명의 환자 중 2명(1.0%)과 피오글리타존 30 mg와 인슐린을 투여 받은 188명의 환자 중 2명(1.1%)이 울혈성심부전으로 전개되었다. 이 네 명의 환자들 모두가 관상 동맥 질환, 관상동맥우회술 이전

(previous CABG procedures), 심근경색 등의 심혈관 이상의 병력을 가지고 있었다. 또한, 피오글리타존과 인슐린을 병용투여한 24주의 용량조절 시험에서, 30mg 투여군의 0.3 % (1/345) 및 45 mg 투여군의 0.9 % (3/345)가 중대한 이상반응으로 울혈심부전을 보고되었다.

이 연구의 분석 데이터로부터, 인슐린과의 병용 요법시 울혈심부전의 증가 위험을 예방할 수 있는 특이한 인자가 확인되지 않았다.

제2형 당뇨병이 있고, 기존에 주요한 대혈관 질환이 있는 75세 미만의 환자를 대상으로 피오글리타존의 심혈관계 결과 변수 시험을 수행하였다. 피오글리타존 또는 위약을 기존의 항당뇨 및 심혈관계 요법에 추가하여 최대 3.5년간 투여하였다. 이 시험은 심부전의 보고가 증가하였음을 보여주었으나 이로 인해 이 시험에서 사망률이 증가하지는 않았다. 이러한 환자군에 대한 경험이 제한적이므로, 75세 이상의 환자에 대해서는 주의해서 사용해야 한다.

4) 대혈관 합병증 사례에 대한 전향적 피오글리타존 임상시험(PROactive)

PROactive에서, 제2형 당뇨병과 함께 이전에 대혈관 질환의 병력이 있는 5,238명의 환자들에서 피오글리타존(2,605명)을 1일 1회 45 mg까지의 강제 적정(force-titration)하여 투여하거나 또는 위약(2,633명)을 투여하였다(이상반응항 참고). 중대한 심부전을 나타낸 환자의 비율은 피오글리타존을 투여한 환자군(5.7 %, 149명)에서 위약 투여군 환자(4.1 %, 108명)에 비해 더 높았다. 중대한 심부전의 보고에 이어 사망의 발생률은 피오글리타존 투여군 환자에서 1.5 % (40명), 위약 투여군 환자에서 1.4 % (37명)였다. 베이스라인에서 피오글리타존과 인슐린을 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 6.3 % (54명/864명)이고, 위약에서는 5.2 % (47명/896명)였다. 피오글리타존과 설포닐우레아를 투약한 환자에 있어서 중대한 심부전의 발생률은 5.8 % (94명/1,624명)였고, 위약에서는 4.4 % (71명/1,626명)이었다.

5) 치료 중 육안적 혈뇨 또는 배뇨장애나 절박뇨와 같은 기타 증상의 징후가 발견되거나 증가되는 경우, 이러한 증상들은 방광암에 기인한 것일 수 있으므로, 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 지시해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 당뇨병성 케톤산증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수, 제1형 당뇨병 환자 (수액, 인슐린으로 신속히 혈당을 조절할 필요가 있는 환자이므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
- 3) 중증감염증, 수술전후, 중증도의 외상이 있는 환자 (인슐린 주사에 의해 혈당관리가 필요하므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
- 4) 심부전환자 또는 심부전 병력환자(동물실험에서 순환혈장량의 증가를 동반한 대상성 변화라고 생각되는 중량의 증가가 나타났으며, 임상적으로는 심부전을 악화 또는 발병시켰다는 보고가 있다.)
- 5) 활동성 방광암 환자 또는 방광암 병력 환자
- 6) 간장애 환자
- 7) 중증 신장애 환자

- 8) 조사되지 않은 육안적 혈뇨 환자
- 9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 중등도 이상의 신기능 장애가 있는 환자
- 2) 폐경전 여성
- 3) 부종이 있는 환자
- 4) 다른 경구용 혈당강화제를 복용중인 환자
- 5) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전
- 6) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태
- 7) 격렬한 근육운동을 한 환자
- 8) 과도한 알콜 섭취자
- 9) 고령자

4. 이상반응

1) 임상시험

<알로글립틴 및 피오글리타존>

1500명 이상의 제2형 당뇨병환자들이 4개의 대규모 무작위, 이중눈가림 대조 임상시험에서 피오글리타존과 함께 알로글립틴을 투여하였다. 이 약의 평균 노출은 29주였으며, 100명 이상의 환자들이 1년 넘게 투여하였다.

4건의 대조임상시험의 분석에서 이상반응의 전체 발생률은 이 약(알로글립틴/피오글리타존)을 투여한 환자에서 65%, 위약군에서는 57% 이었다. 이상반응으로 인한 전체 치료 중단은 이 약 투여군에서 2.5%, 위약 투여군에서 2.0% 이고, 피오글리타존 투여군에서 3.7%, 알로글립틴 투여군에서 1.3% 이었다.

이 약 투여군 중 4% 이상에서 보고되고 알로글립틴, 피오글리타존 또는 위약투여군보다 더 빈번히 발생한 이상반응은 아래 표에 정리된 것과 같다. (표1)

표1. 이 약을 투여받은 환자 중 4% 이상에서 보고되고, 알로글립틴, 피오글리타존 또는 위약을 투여받은 환자 보다 더 빈번히 발생한 이상반응

	환자수(%)			
	이 약*	알로글립틴†	피오글리타존‡	위약
	N=1533	N=446	N=949	N=153
비인두염	75 (4.9)	21 (4.7)	37 (3.9)	6 (3.9)
요통	64 (4.2)	9 (2.0)	32 (3.4)	5 (3.3)
상기도 감염	63 (4.1)	19 (4.3)	26 (2.7)	5 (3.3)

*이 약 : 알로글립틴 25 mg 또는 12.5 mg을 피오글리타존 15 mg, 30 mg, 45 mg과 병용 투여하는 환자에 대한 통합 자료를 포함

† 알로글립틴 : 알로글립틴 25 mg 또는 12.5 mg를 투여하는 환자에 대한 통합 자료를 포함

‡ 피오글리타존 : 피오글리타존 15 mg, 30 mg; 또는 45 mg를 투여하는 환자에 대한 통합자료를 포함

피오글리타존에 대한 알로글립틴 추가 요법

26주의 위약 대조, 이중눈가림 시험에서, 피오글리타존 단독요법 또는 메트포르민이나 설포닐유레아와의 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 환자들에게 알로글립틴 또는 위약을 추가 투여하였다; 환자의 5% 이상에서 보고되고, 위약 투여군보다 더 빈번히 보고된 이상반응은 인플루엔자(알로글립틴 투여군: 5.5%, 위약 투여군: 4.1%)이었다.

저혈당

메트포르민에 알로글립틴과 피오글리타존을 추가 병용 투여한 26주간의 위약 대조 요인(factorial) 시험에서 저혈당이 보고된 환자는 알로글립틴 25mg + 피오글리타존 15 mg, 30 mg, 또는 45 mg 병용투여군에서 각각 0.8%, 0%, 3.8%였고, 알로글립틴 25mg 투여군에서 2.3%, 피오글리타존 15 mg, 30 mg, 또는 45 mg 투여군에서 4.7%, 0.8%, 0.8%였으며, 위약 투여군에서 0.8% 이었다.

식사 및 운동 요법으로 적절히 조절되지 않는 환자에서 알로글립틴과 피오글리타존 병용요법, 알로글립틴 단일요법, 피오글리타존 단일요법을 실시한 26주간의 활성 대조, 이중 눈가림 시험에서 저혈당 발생율은 알로글립틴 25mg과 피오글리타존 30mg 병용투여군에서 3%, 알로글립틴 25 mg 투여군에서 0.6%, 피오글리타존 30 mg 투여군에서 1.8%이었다.

피오글리타존 30mg과 메트포르민의 병용 요법에 알로글립틴 추가 투여한 군과 피오글리타존을 30mg에서 45mg으로 용량 적정하고 메트포르민과 병용투여한 군과 비교한 52주, 활성 대조, 이중눈가림 시험에서, 저혈당을 보고한 환자는 알로글립틴 25mg + 피오글리타존 30mg + 메트포르민 병용투여군에서 4.5%, 피오글리타존 45mg+메트포르민 병용투여군에서 1.5%로 나타났다.

<알로글립틴>

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

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

알로글립틴 25mg 투여군 중 4%이상에서 보고되고 위약투여군보다 더 빈번히 발생한 이상반응은 아래 표에 정리된 것과 같다.(표2)

표2. 알로글립틴 25mg을 투여받은 환자 중 4% 이상에서 보고되고, 위약을 투여받은 환자보다 더 빈번히 발생한 이상반응

	환자수(%)		
	알로글립틴 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)

취장염

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

과민반응

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

저혈당

저혈당은 혈당치 그리고/또는 저혈당의 임상적 증상과 징후에 의거하여 기록되었다. 단독요법 임상시험에서 알로글립틴을 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 설포닐유레아와 알로글립틴의 비교 단독요법 임상시험에서 알로글립틴의 저혈당 발생율은 5.4%, 글리피것은 26%이었다.

<피오글리타존>

PROactive 임상시험에서 피오글리타존을 투여 받은 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환이 있는 2,605명의 환자를 포함하여, 8,500명 이상의 제2형 당뇨병 환자들이 무작위 배정, 이중 눈가림, 대조 임상시험에서 이 약을 투여 받았다. 이들 임상시험에서 6,000명 이상의 환자들이 6개월 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았고, 4,500명 이상의 환자들이 1년 이상 동안 피오글리타존을 투여 받았으며, 3,000명 이상의 환자들이 최소 2년 동안 피오글리타존을 투여 받았다.

흔한 이상반응 : 16 ~ 26주 단독요법 임상시험

피오글리타존에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건을 통합하였을 때 보고된 흔한 이상반응의 발생률 및 종류는 표3과 같다. 아래에 요약된 반응은 5%를 초과하여 발생한 이상 반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응을 나타낸다. 이들 이상 반응 중 어떤 것도 피오글리타존의 용량과

관련되지 않았다..

표3 **피오글리타존**에 대한 16 ~ 26주 위약대조 단독요법 임상시험 3건 통합 자료 : 5 %를 초과하여 발생한 이상반응 및 위약을 투여 받은 환자에 비해 **피오글리타존**을 투여 받은 환자들에서 더 흔하게 발생한 이상반응

	환자 비율(%)	
	위약 (259명)	피오글리타존 (606명)
상기도 감염	8.5	13.2
두통	6.9	9.1
부비동염	4.6	6.3
근육통	2.7	5.4
인두염	0.8	5.1

울혈성 심부전

16 ~ 24주 동안 설포닐우레아에 병용 투여한 임상시험, 16 ~ 24주 동안 인슐린에 병용 투여한 임상시험, 그리고 16 ~ 24주 동안 메트포르민에 병용 투여한 임상시험에 대한 울혈성 심부전과 관련된 이상반응 발생률은 적어도 1회 이상의 울혈성 심부전은 0.2-1.7%; , 울혈성 심부전으로 인한 입원은 0.2%-0.9% 이었다. 이들 이상반응 중 치명적인 것은 없었다. 제2형 당뇨병 및 NYHA 분류 2 또는 3(초기)의 울혈성 심부전 환자들이 무작위 배정되어 24주 동안 피오글리타존 1일 용량 30 ~ 45 mg을 투여 받거나(n = 262) 글리부리드 1일 용량 10 ~ 15 mg을(n = 256) 이중 눈가림으로 투여 받았다. 이 임상시험에서 보고된 울혈성 심부전 관련 이상반응의 발생률은 표4과 같다..

표4 **피오글리타존** 또는 글리부리드를 투여 받은 NYHA 분류 2 또는 3의 울혈성 심부전 환자에서의 기타 이상반응(울혈성 심부전)

	환자 수(%)	
	피오글리타존 (262명)	글리부리드 (256명)
심혈관계 소인으로 인한 사망(판결됨)	5(1.9 %)	6(2.3 %)
울혈성 심부전 악화로 인한 1박 입원(판결됨)	26(9.9 %)	12(4.7 %)
울혈성 심부전으로 인한 응급실 방문(판결됨)	4(1.5 %)	3(1.2 %)
시험 기간 동안 울혈성 심부전 진행을 경험한 환자	35(13.4 %)	21(8.2 %)

PROactive 임상시험 동안 발생한 입원을 유발한 울혈성 심부전 사례는 표 5와 같다.

표5 PROactive 임상시험에서의 기타 이상 반응(울혈성 심부전)

	환자 수(%)	
	위약 (2,633명)	피오글리타존 (2,605명)
울혈성 심부전 사례로 인한 최소 1회 이상 입원	108(4.1%)	149(5.7%)
치명적	22(0.8 %)	25(1.0 %)
비-치명적 입원	86(3.3 %)	124(4.7 %)

심혈관계 안전성

PROactive 임상시험에서 대혈관 질환의 병력이 있는 제2형 당뇨병 환자 5,238명이 표준요법에 부가적으로 피오글리타존을 투여한 시험군(n = 2,605), 피오글리타존을 1일 용량 45 mg 까지 강제 적정하여 투여한 시험군 또는 위약군(n = 2,633)에 무작위 배정되었다. 거의 모든 환자들(95 %)이 심혈관계 약물(베타차단제, ACE저해제, 안지오텐신II수용체 차단제, 칼슘채널차단제, 질산염 제제, 이노제, 아스피린, 스타틴 및 피브레이트)을 투여 받고 있었다. 시험 시작 시 환자들의 평균 연령은 62세였고, 평균 당뇨병 기간은 9.5년이었으며, 평균 당화혈모globin(HbA1c)는 8.1 %였다. 평균 추적 기간은 34.5개월이었다

이 시험의 일차 목적은 대혈관 합병증 사례의 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 사망 및 대혈관 합병증 이환에 미치는 피오글리타존의 영향을 조사하는 것이었다. 일차 유효성 변수는 모든 원인에 의한 사망, 무증상 심근 경색(MI)을 포함하는 비-치명적 심근 경색, 뇌졸중, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 우회술(CABG) 또는 경피적 중재술(PCI)을 포함하는 심혈관 중재술, 발목 윗부분의 주요 하지 절단, 및 다리의 우회 수술 또는 혈관 재건술이 포함된 심혈관계 복합 평가 변수 중 어떤 사례든 최초로 발현될 때까지 걸린 시간이었다. 피오글리타존을 투여 받은 환자 총 514명(19.7%) 및 위약을 투여 받은 환자 총 572명(21.7%)이 일차 복합 평가 변수(위험비 0.90; 95% 신뢰구간: 0.80, 1.02; p=0.10) 중 1건 이상의 사례를 경험하였다.

이러한 복합 변수 중 최초 사례에 대한 3년 간의 발생률 면에서 피오글리타존과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 피오글리타존과 관련된 사망이나 전체 대혈관 합병증 면에서의 증가는 없었다. 일차 복합 평가 변수에 기여하는 사례에 대한 최초 발생 횟수 및 총 개별 사례 수는 표6과 같다.

심혈관계 사례	위약 2,633명		피오글리타존 2,605명	
	최초 사례 n (%)	총 사례 수 n	최초 사례 n (%)	총 사례 수 n
모든 사례	572(21.7)	900	514(19.7)	803
모든 원인에 의한 사망	122(4.6)	186	110(4.2)	177
비치명적 심근 경색	118(4.5)	157	105(4.0)	131
뇌졸중	96(3.6)	119	76(2.9)	92
급성 관상 동맥 증후군	63(2.4)	78	42(1.6)	65
심혈관 중재술(CABG/PCI)	101(3.8)	240	101(3.9)	195
다리 대절단	15(0.6)	28	9(0.3)	28
다리 혈관 재건술	57(2.2)	92	71(2.7)	115

CABG = 관상동맥 우회술(coronary artery bypass grafting); PCI = 경피적 중재술(percuteaneous intervention)

체중 증가

피오글리타존을 단독으로 또는 다른 항 당뇨병 약물과 병용하였을 때 용량과 관련된 체중 증가가 발생했다. 체중 증가 기전은 명확하지 않으나, 체액 저류와 지방 축적을 복합적으로 포함할 것이다

부종

피오글리타존 투여로 유발된 부종은 피오글리타존을 중단할 경우 가역적이다. 울혈심부전을 함께 앓고 있는 경우가 아닌 이상 부종으로 인한 입원은 필요하지 않다.

간에 대한 영향

현재까지의 피오글리타존에 대한 대조 임상시험 자료에서 피오글리타존에 의한 간독성에 대한 근거는 없었다. 임상시험의 첫 48주 동안은 8주마다, 이후에는 12주마다 혈청 ALT 수치를 측정하였을 때, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배를 초과하여 상승한 경우에 대한 발생률을 평가하기 위해 피오글리타존을 메트포르민 및 인슐린 요법에 병용 투여한 것을 글리부리드와 비교한 한 건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 3년 임상시험이 특별히 설계되었다. 피오글리타존을 투여 받은 환자 1,051명 중 총 3명(0.3%), 글리부리드를 투여 받은 환자 1,046명 중 총 9명(0.9%)이 정상범위 상한치의 3배를 초과한 ALT 수치를 나타냈다. 현재까지 피오글리타존 대조 임상시험 자료에서 피오글리타존을 투여 받은 환자 중 정상범위 상한치의 3배를 초과한 혈청 ALT 수치 및 이에 상응하는 정상범위 상한치의 2배를 초과하는 총 빌리루빈 수치를 보인(이 둘의 조합은 중증 약물 유발 간 손상 가능성을 암시함) 환

자는 없었다.

저혈당

피오글리타존 임상시험에서 저혈당 이상 반응은 시험자의 임상적 판단에 근거하여 보고되었으며, 손가락 간이혈당검사 (fingerstick glucose test) 확인은 요구되지 않았다. 설포닐우레아에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 피오글리타존 30 mg의 경우 3.7%, 위약의 경우 0.5%였다. 인슐린에 병용 투여한 16주 임상시험에서 보고된 저혈당 발생률은 피오글리타존 15 mg의 경우 7.9%, 피오글리타존 30 mg의 경우 15.4%, 위약의 경우 4.8%였다. 설포닐우레아에 병용 투여한 24주 임상시험(15.7% vs. 13.4%) 및 인슐린에 병용 투여한 24주 임상시험(47.8% vs. 43.5%) 모두에서 보고된 저혈당 발생률은 피오글리타존 30 mg에 비해 피오글리타존 45 mg에서 더 높았다.

이들 4건의 임상시험에서 3명의 환자가 저혈당으로 인해 입원하였다. 3명의 환자는 모두 인슐린에 병용 투여한 24주 임상시험에서 이 약 30 mg(0.9%)을 투여 받고 있었다. 추가로 14명의 환자들이 입원이 필요하지 않은 중증 저혈당(환자의 정상시 활동에 상당한 장애를 유발하는 것으로 정의됨)을 보고하였다. 이들 환자들은 설포닐우레아와 병용하여 피오글리타존 45 mg(2명) 또는 인슐린과 병용하여 피오글리타존 30 mg 또는 45 mg(12명)을 투여 받고 있었다.

방광암

2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 피오글리타존의 3년간의 임상시험 2건에서, 피오글리타존을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5명(0.14%)에서 방광암이 보고되었고, 피오글리타존을 복용한 환자 3,656명 중 16명(0.44%)에서 방광암이 보고되었다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 피오글리타존의 경우 6건(0.16%), 위약의 경우 2건(0.05%)으로 나타났다. 방광암 발생 사례가 극히 적어서 그 인과관계는 확인할 수 없었다.

2) 실험실적 조사

알로글립틴

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

피오글리타존

① 혈액학 : 피오글리타존은 헤모글로빈과 헤마토크리트의 감소를 일으킬 수 있다. 위약대조 단독요법 임상시험에서 위약을 투여 받은 환자의 경우 평균 헤모글로빈 수치 변화가 -1% ~ +1%인 것에 비하여, 피오글리타존을 투여 받은 환자들에서 평균 헤모글로빈 수치가 2% ~ 4%로 감소하였다. 이러한 변화는 치료 시작 후 첫 4 ~ 12주 이내에 주로 발생하였

으며 이후에 상대적으로 일정하게 유지되었다. 이러한 변화는 피오글리타존 투여와 관련된 혈장용적 증가와 연관성이 있을 수 있으며, 임상적으로 유의한 혈액학적 영향과 관련성이 있을 것 같지는 않다.

② 크레아티닌키나아제(CK) 수치 : 임상시험에서 혈청 크레아티닌키나아제(CK)를 임상시험 계획서에 명시된 바에 따라 측정하는 동안, 정상범위 상한치의 10배를 초과하는 CK 단독 상승이 피오글리타존을 투여 받은 피험자 9명(0.2 %)에서(수치 = 2,150 ~ 11,400 IU/L) 관찰되었고, 대조약을 투여 받은 피험자에서는 관찰되지 않았다. 이들 환자 중 6명은 피오글리타존 투여를 계속하였고, 2명은 투여 마지막 날에 CK 상승이 발견되었으며, 한명의 환자는 이 값의 상승으로 인하여 시험약물을 중단하였다. 이러한 증가는 눈에 띄는 임상적 후유증 없이 해결되었다. 이러한 반응과 피오글리타존 요법과의 연관성은 알려지지 않았다.

3) 외국에서의 시판 후 조사

알로글립틴

다음의 이상반응들이 미국외 국가에서 알로글립틴의 시판 후 조사기간 동안 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, 스티븐-존슨 증후군을 포함한 심각한 피부 이상반응을 포함하는 과민 반응; 간 효소 수치 상승; 전격성 간부전; 급성 췌장염.

피오글리타존

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

시력 저하를 수반한 당뇨병성 황반 부종의 새로운 발현 또는 악화, 치명적 및 비치명적 간부전

심장 질환이 알려지거나 알려지지 않은 환자 및 인슐린 병용 투여 여부와 관계없이 피오글리타존을 투여한 환자들에서 울혈성 심부전의 시판 후 보고가 있었다.

시판 후 조사에서, 임상 시험 중 일반적으로 관찰된 정도보다 비정상적인 체중의 증가와 과도한 증가가 보고되었다. 이러한 증가를 나타낸 환자들은 과도한 부종 및 울혈성 심부전과 같은 체액 축적 및 체액량과 관련된 반응에 대해 평가되어야 한다.

5. 일반적 주의

1) 췌장염

알로글립틴을 복용한 환자에서 급성 췌장염에 대한 시판 후 조사 보고가 있었다. 이 약의 복용 시작 후, 환자들은 췌장염의 징후와 증상에 대해 주의 깊게 관찰되어야 한다. 만약 췌장염이 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) 과민 반응

시판 후 알로글립틴을 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 알로글립틴 또는 피오글리타존을 투여한 환자에서 치명적, 비치명적 간부전이 발생하였다는 시판 후 조사 보고가 있었다. 피오글리타존에 대한 현재까지의 대조 임상시험 자료에는 약물로 유발된 간독성에 대한 근거는 없다. 알로글립틴 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 지방간 또는 울혈성 심부전을 포함하는 심장병을 가지고 있을 수 있으며, 또한 치료 또는 관리될 수 있는 다른 형태의 간질환을 가지고 있을 수 있다. 그러므로 이 약의 치료를 시작하기 전, 간 검사 패널(ALT, aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase, 및 total bilirubin) 결과를 얻고 환자를 평가해야 한다. 간 검사 이상이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 시 주의하여야 한다.

간상해를 나타내는 피로, 식욕부진, 우상복부 불편, 흑색뇨 또는 황달 등의 증상이 확인된 환자는 즉시 간기능 검사를 실시한다. 임상적으로 만일 환자에서 비정상적인 간기능 상태(ALT가 정상범위 상한의 3배 초과)가 확인되면 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) 부종

피오글리타존

임상시험에서, 피오글리타존을 투여한 환자에서 위약을 투여한 환자에 비해 부종이 더 흔하게 보고되었고 용량과 관련이 있다. 시판 후 사용에서, 부종의 새로운 발현 또는 악화가 보고되었다. 이 약은 부종 환자에게 주의해서 사용해야 한다.

피오글리타존을 포함한 티아졸리디논은 체액 저류를 일으킬 수 있고 이로 인해 울혈성 심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있으므로 울혈성 심부전의 위험이 있는 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 이 약을 투여한 환자들은 울혈성 심부전의 징후 및 증상에 대해 모니터링되어야 한다.

5) 골절

피오글리타존

PROactive시험에서, 제2형 당뇨병 및 대혈관 질환의 병력이 있는 5238명의 환자가 표준 치료에 부가적으로 피오글리타존(N=2605), 피오글리타존 용량을 1일 45mg까지 강제 적정 또는 위약(N=2633)군에 무작위 배정되었다. 34.5개월의 평균 추적 기간 동안, 여성에서의 골절 발생률은 위약의 경우 2.5%(23/905)였는데 비해, 피오글리타존의 경우 5.1%(44/870)였다. 이러한 차이는 치료 첫 해 후에 관찰되었으며, 시험 기간 동안 지속되었다. 여성 환자에서 관찰된 골절의 대부분은 하지와 원위 상지(distal upper limb)를 포함한 비척추 골절이었다. 피오글리타존으로 치료 받은 남성(1.7%)에서는 위약(2.1%) 대비 골절 발생률 증가가 관찰되지 않았다. 피오글리타존으로 치료 시, 특히 여성 환자의 경우, 골절 위험을 고려하여야 하며, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가하고 유지하는 데 주의를 기울여야 한다.

6) 방광암

피오글리타존

2년간의 발암성 시험을 실시한 결과 수컷 랫트에서 방광 종양이 관찰되었다. 위약 또는 글리부리드를 대조약으로 한 피오글리타존의 3년간의 임상시험 2건에서, 피오글리타존을 복용하지 않은 환자 3,679명 중 5명(0.14 %)에서 방광암이 보고되었고, 피오글리타존을 복용한 환자 3,656명 중 16명(0.44 %)에서 방광암이 보고되었다. 방광암 진단 당시 시험약에 대한 노출 기간이 1년 미만인 환자를 제외한 결과, 피오글리타존의 경우 6건(0.16 %), 위약의 경우 2건(0.05 %)으로 나타났다.

현재 진행 중인 10년간의 관찰 코호트 시험에 대한 5년 중간 보고서에서, 피오글리타존에 노출되지 않은 환자들에 비해 피오글리타존에 노출된 환자들에 대한 방광암 위험 증가는 유의하지 않은 것으로 관찰되었다(HR 1.2[95 % CI 0.9 ~ 1.5]). 피오글리타존에 노출되지 않은 경우와 비교하여, 12개월 이상의 피오글리타존 치료에 대한 노출은 위험 증가(HR 1.4 [95 % CI 0.9 ~ 2.1])와 관련이 있었고, 피오글리타존을 24개월 이상 사용한 경우 통계학적 유의성에 도달하였다(HR 1.4[95 % CI 1.03 ~ 2.0]). 이 시험에 대한 중간 결과는 이 약을 12개월 이상 복용하는 것은 방광암 발생에 대한 상대적 위험을 40 % 증가시킴을 나타냈으며, 이는 10,000명 당 3명이라는 절대적 증가율과 동일하다(10,000명당 약 7건[이 약을 복용하지 않은 경우]에서 10,000명당 약 10건[피오글리타존을 복용한 경우]으로 증가).

피오글리타존이 방광암에 대한 중앙 촉진인자인지 여부를 결정하기에는 자료가 충분하지 않다. 따라서 피오글리타존을 활동성 방광암 환자에게 사용해서는 안 되며 피오글리타존을 방광암 환자 및 방광암의 병력이 있는 환자에게 사용해서는 안 된다.

7) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용

인슐린 및 설폰닐유레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 일으키는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이 약과 병용 사용할 때는 저혈당의 위험을 최소화하기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량 감소가 필요할 수 있다.

8) 황반 부종

피오글리타존

시관 후 조사에서 황반 부종이 피오글리타존 또는 다른 티아졸리딘디온계 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자들에서 보고되었다. 일부 환자들은 시야 몽롱 또는 시력 감소를 나타냈으나, 다른 환자들은 정기적인 안과 검사에서 진단을 받았다. 대부분의 환자들은 황반 부종이 진단되었을 당시에 말초 부종을 나타냈다. 일부 환자들은 티아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반 부종 증상이 개선되었다. 당뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과 의사에 의한 정기적인 눈 검사를 받아야 한다. 어떤 종류의 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 복용약물 또는 다른 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과 의사에게 진료를 받아야 한다.

9) 배란

피오글리타존

피오글리타존은 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 같이 일부 폐경전 무배란 증 여성에서 배란을 일으킬 수 있다. 그 결과 이 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있다. 이 영향은 임상 시험에서 연구되지 않았으므로, 발생의 빈도는 알려지지 않았다. 이 약을 투여하는 모든 폐경 전 여성에 대하여 적절한 피임이 권장된다.

10) 이 약 또는 기타 항당뇨병약 사용으로 대혈관 위험 감소의 결론적 증거를 확립하기 위한 임상 시험은 없었다

6. 상호작용

1) 알로글립틴 25mg을 1일 1회, CYP2C8 기질인 피오글리타존 45 mg 1일 1회 12일간 병용 투약하였을 때, 피오글리타존 및 이의 활성 대사체의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 약을 이용한 약동학적 약물 상호작용 시험은 실시되지 않았으나 각 주성분인 알로글립틴 및 피오글리타존에 대해 실시되었다.

2) 알로글립틴

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

- 약물상호작용의 생체외(In Vitro) 평가

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

- 약물상호작용의 생체내(In Vivo) 평가

다른 약물의 약동학에 대한 알로글립틴의 영향 : 임상시험에서 알로글립틴이 표7의 CYP 효

소에 의해 대사되거나 미변화체로서 뇨로 배설되는 약물들의 전신적 노출을 유의하게 증가시키지 않는다.

표7. 다른 약물의 약동학에 대한 알로글립틴의 영향

알로글립틴	병용투여 약물	다른 약물의 노출 비(Ratio) (90% CI)	
		AUC	C _{max}
알로글립틴 100mg 1일 1회, 6일투여	신배설 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 글리부리드 5mg 단회투여	0.994 (0.931, 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 렉스트로메토르판 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 1일 1회, 7일투여	P-gp 기질 팩소페나딘 80mg 단회투여	1.321 (1.108, 1.574)	1.175 (0.954, 1.447)

알로글립틴의 약동학에 대한 다른 약물들의 영향 : 알로글립틴을 표8의 약물들과 병용하였을 때 알로글립틴의 약동학에 있어 임상적으로 유의한 변화는 확인되지 않았다.

표8. 알로글립틴의 약동학에 대한 다른 약물들의 영향

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

600mg 단회투여	단회투여		
<i>P-gp</i> 기질 디곡신 0.2mg 1일 1회, 10일투여	알로글립틴 25mg 1일 1회, 10일투여	1.028 (0.995, 1.062)	1.108 (1.016, 1.208)

3) 피오글리타존

- CYP2C8 저해제

CYP2C8 저해제 (예, 켈피브로질)는 피오글리타존의 노출(농도-시간 곡선하 면적 또는 AUC) 및 반감기를 유의하게 증가시킨다. 따라서, 피오글리타존의 최대 권장 용량은 켈피브로질 또는 기타 강한 CYP2C8 저해제와 병용 사용하는 경우, 피오글리타존의 용량감소가 필요할 수 있다.

- CYP2C8 유도제

CYP2C8의 유도제(예, 리팜핀)는 피오글리타존의 노출(AUC)을 유의하게 감소시킬 수 있습니다. 따라서, CYP2C8의 유도제를 이 약 투여 중 시작하거나 중단하는 경우, 임상 반응에 근거하여 당뇨 치료제의 변경이 필요할 수 있다.

		병용 투여된 약물			
피오글리타존 투여 용량(mg)*	약물명 및 투여 용량	AUC 변화†		Cmax변화†	
45 mg (n = 12)	와파린 매일 투여 후 PT 및 INR 수치에 근거하여 유지 용량 투여 Quick's 수치는 35 ± 5 %	R-와르파린	↓3 %	R-와르파린	↓2 %
		S-와르파린	↓1 %	S-와르파린	↑1 %
45 mg (n = 12)	다곡신 1일 2회 0.200 mg 투여 후(초기 용량) 1일 0.250 mg 투여(유지 용량, 7일)	↑ 15 %		↑ 17 %	
		경구용 피임약	EE	↓1 %	EE
21일 동안 1일 45mg 투여 (n = 35)	21일 동안 [에티닐 에스트라디올(EE) 0.035 mg + 노르에틴드론(NE) 1 mg] 투여	NE	↑3 %	NE	↓7 %
		EE	↓1 %	EE	↓3 %
45 mg (n = 23)	팩소페나딘 7일 동안 1일 2회 60 mg 투여	↑ 30 %		↑ 37 %	
		45 mg	글리피지드		

(n = 14)	7일 동안 1일 1회 5mg 투여	↓ 3%	↓ 8%
8일 동안 1일 1회 45 mg 투여 (n = 16)	메트포르민		
	8일째에 1,000mg 단회 투여	↓ 3 %	↓ 5 %
45 mg (n = 21)	미다졸람		
	15일째에 7.5 mg 단회 투여	↓ 26 %	↓ 26 %
45 mg (n = 24)	라니티딘		
	7일 동안 1일 2회 150 mg 투여	↑ 1 %	↓ 1 %
4일 동안 1일 1회 45 mg 투여 (n = 24)	니페디핀 서방형		
	4일 동안 1일 1회 30 mg 투여	↓ 13 %	↓ 17 %
45 mg (n = 25)	아토르바스타틴 칼슘		
	7일 동안 1일 1회 80 mg 투여	↓ 14 %	↓ 23 %
45 mg (n = 22)	테오필린		
	7일 동안 1일 2회 400 mg 투여	↑ 2 %	↑ 5 %

* 따로 언급이 없는 한, 7일 동안 매일 투여

† %변화(병용 약물 유무에 관계없이 변화가 없는 경우 = 0 %); ↑ 및 ↓표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄

‡ 피오글리타존은 프로트롬빈 시간에 대해 아무런 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

병용 투여된 약물 및 투여 용량		피오글리타존		
		투여 용법(mg)*	AUC 변화†	Cmax변화†
켈피브로질 투여 (n = 12)	600 mg 1일 2회, 2일간	30 mg 단회 투여	↑ 3.4배‡	↑ 6 %
케토코나졸 투여 (n = 28)	200 mg 1일 2회, 7일간	45 mg	↑ 34 %	↑ 14 %
리팜핀 600mg (N=10)	1일 1회, 5일간 투여	30 mg 단회 투여	↓ 54 %	↓ 5 %
팩소페나딘 투여 (n = 23)	60 mg 1일 2회, 7일간	45 mg	↑ 1 %	0 %
라니티딘 투여	150 mg 1일 2회, 4일간	45 mg	↓ 13 %	↓ 16 %

(n = 23)			
니페디핀 서방형 30 mg 1일 1회, 7일간 투여 (n = 23)	45 mg	↑ 5 %	↑ 4 %
아토르바스타틴 칼슘 80 mg 1일 1회, 7일간 투여 (n = 24)	45 mg	↓ 24 %	↓ 31 %
테오필린 400 mg 1일 2회, 7일간 투여 (n = 22)	45 mg	↓ 4 %	↓ 2 %

* 따로 언급이 없는 한, 7일 동안 일일 투여

† 평균비(비용 약물 유무에 관계없이 변화가 없는 경우= 1배); % 변화(비용 약물 유무에 관계 없이 변화가 없는 경우= 0 %); ↑ 및 ↓표시는 각각 증가 및 감소를 나타냄

‡ 피오글리타존의 반감기는 겐피브로질 존재 시 6.5시간에서 15.1시간으로 증가되었다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약 또는 이약의 주성분에 대한 임부를 대상으로 한 적절한 임상시험은 없다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약으로 실시한 임상시험은 없다. 각각의 주성분으로 실시한 시험에서 알로글립틴과 피오글리타존은 모두 수유 중인 랫드의 유즙으로 이행됩니다. 알로글립틴 및 피오글리타존이 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 다수의 약물들이 모유로 이행되고, 이 약이 수유 받는 영아에서 중대한 이상반응을 일으킬 가능성이 있으므로, 이 약을 수유부에게 사용해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에 참여한 총 환자(N=1533) 중 248명이(16.2%) 65세 이상이었고, 15명(1%)이 75세 이상이였다. 고령자와 젊은 환자 군 간에 안전성 및 유효성에서 전반적인 차이가 관찰되지 않았다. 위 자료와 기타 보고된 임상에서 고령 환자와 젊은 환자 간 반응의 차이가 관찰되지 않았으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다

10. 과량투여시의 처치

알로글립틴

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.

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

피오글리타존

임상시험에서, 피오글리타존 과량 투여가 1건 보고되었다. 남성 환자 1명이 4일간 1일 120mg을 투여하였고, 이후 7일간 1일 180mg을 투여하였다. 이 환자는 이 기간 중 별다른 임상 증상이 없었다. 과량 투여시, 환자의 임상적 증후 및 증상에 따라 적절한 치료가 실시되어야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

12. 기타

피오글리타존

1) 발암성, 변이원성, 수태능

암수 랫트를 대상으로 63 mg/kg (mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구 용량인 45mg의 약 14배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 방광을 제외하고 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다. 양성 또는/및 악성 변이성 세포 신생물이 4 mg/kg/day 이상(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량과 거의 동일) 투여한 수컷 랫트에서 발견되었다. 암수 마우스를 대상으로 100 mg/kg/day(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 11배)까지의 경구 투여량에서 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 어느 기관에서도 약물 유도성 종양이 발견되지 않았다.

피오글리타존 염산염은 복귀돌연변이시험, 포유류세포 염색체이상시험(CHO/HPRT 및 AS52/XPRT), CHL 세포를 이용한 세포유전학 분석, 비정기적인 DNA 합성시험(unscheduled DNA synthesis assay), 소핵시험 등과 같은 일련의 유전 독성 연구에서 변이원성이 나타나지 않았다.

교배와 임신 전 및 전체기간동안 매일 피오글리타존 염산염을 경구용량으로 40 mg/kg까지 (mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 9배) 투여한 암수 랫트에서 수정능에 대한 이상 반응(adverse effects)이 전혀 관찰되지 않았다.

2) 동물 독성

염산 피오글리타존을 경구 투여한 마우스(100 mg/kg), 랫트(4 mg/kg 이상), 개(3 mg/kg)에서 심장 비대가 관찰되었다(마우스, 랫트, 개에서 mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 각각 약 11배, 1배, 및 2 배). 1년간의 랫트 연구에서, 명백한 심장 기능부진증에 의한 약물-연관성 초기 사망이 160 mg/kg/day(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 35 배)의 경구 투여량에서 발생하였다. 원숭이에 대한 13주간의 연구에서 8.9 mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 4 배) 이상의 경구 투여량에서 심장 비대가 나타났으나, 32 mg/kg(mg/m²을 근거로 한 인체 최대권장 경구용량의 약 13 배)까지의 경구 투여량에 대한 52주간의 연구에서는 나타나지 않았다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 오세니정12.5/15밀리그램, 오세니정25/15밀리그램, 오세니정25/30밀리그램, 오세니정12.5/30밀리그램, 한국다케다제약(주)

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 제2013-216호, 2013.08.30) [별표1]
 II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성(복합제)

구분	제출자료	자료번호 ^{주1)}															7. 의현황	8. 국내현황	비고					
		2. 물리화학적 성질		3. 안정성				4					5		6									
		1. 기원	가. 원료	나. 완제	가. 원료		나. 완제		가. 단위	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 유전	바. 기타	가. 효력	나. 일반약리				다. ADME	가. 임상	나. 가교		
제출자료	○	△	△	△	×	×	○	×	○	△	×	×	×	×	△	○	×	○	×	○	○			
제출여부	○	△	△	×	×	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	네시나정 6.25mg, 12.5mg, 25mg																							

[심사자 종합적 검토의견]

- 알로글립틴과 피오글리타존 복합제를 개발하였음
- 알로글립틴 단일제(네시나정) 허가사항에 있는 효능효과 및 새로운 효능효과를 신청함
- 신청 효능효과 및 용법용량에 대한 전반적인 검토의견은 다음과 같음

오세니정 보완후 변경 신청사항	검토의견
<p><input type="checkbox"/> 효능효과</p> <p>1. <u>식이와 운동으로 적절히 조절되지 않는 경우</u></p> <p><input type="checkbox"/> 용법용량</p> <ul style="list-style-type: none"> 식이와 운동으로 적절히 조절되지 않는 환자 : 이 약 25mg/15mg을 투여한다. 	<ul style="list-style-type: none"> 단독요법 투여는 naive 환자에서 이 약 복합제(알로글립틴/피오글리타존) 투여를 의미함 임상시험 [322OPI-002] - naive 환자 - 알로글립틴+피오글리타존 초기병용 - Alo25 : P30 : Alo12.5+P30 : Alo25+P30 피오글리타존과 알로글립틴의 초기병용요법으로 각 단일제 투여 대비 병용요법의 우월성을 입증하여 타당함 - (참고) 국내 메트포르민과 다른 혈당강화제와 초기 병용요법(initial combination) 허가되어 있음 임상시험[322OPI-002] 중 피오글리타존 45mg 용량군이 사용되지 않았으나, 다른 임상시험에서 ([322OPI-001], [322-009])에서 이전 투여약물에 대한 선정기준이 다르지만 알로글립틴/피오글리타존 25/45mg 용량이 사용되었고, 해당 용량의 유효성과 안전성을 확인할 수 있음. 또한 피오글리타존 단일제에서 45mg 용량에서 추가 혈당강화 효과가 확인되

		<p>있음</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이를 근거로 전반적인 용범용량에서 '혈당조절 반응에 근거하여 이 약을 최대 25mg/30mg으로 증량할 수 있다.'를 기재하도록 함 <p>* 단일제 현재 허가받지 않은 효능효과임</p>
2. 메트포르민 단독 요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우	<ul style="list-style-type: none"> • 메트포르민 단일요법으로 적절히 조절되지 않는 환자 : 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 메트포르민 실패 후 2제요법이 아닌 3제요법이 효과적임을 증명하는 임상시험을 수행하였음 • 임상시험 [322OPI-001] <ul style="list-style-type: none"> - 메트포르민에 실패한 환자 (메트포르민에 추가 병용요법) - 메트포르민에 추가 알로글립틴+피오글리타존 병용요법 - 위약, A12.5 단독, A25 단독, P15 단독, P30 단독 또는 P45 단독, A12.5 + P15, A12.5 + P30, A12.5 + P45, A25 + P15, A25 + P30, A25 + P45 (메트포르민은 기저요법임) • 메트포르민 단독요법으로 적절히 조절되지 않은 환자에서 메트포르민과 알로글립틴+피오글리타존의 병용투여는 적극적인 혈당조절이 필요한 환자(예: HbA1c \geq7.5%)에게 필요할 수 있음 - 임상시험[01-05-TL-322OPI-001]에서 메트포르민 실패 후 메트포르민과 알로글립틴+피오글리타존 병용투여가 2제 요법보다 통계적으로 유의한 우월성을 보임 • (시정사항) 알로글립틴/피오글리타존 초기 용량은 25mg/15mg으로 시작하고, 혈당조절 반응에 근거하여 25mg/30mg으로 증량하는 것으로 시정함 <p>* 단일제 현재 허가받지 않은 효능효과임</p>
3. 메트포르민 및 피오글리타존 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우	<ul style="list-style-type: none"> • *피오글리타존 및 메트포르민 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 환자 : 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 신청효능효과는 메트포르민 및 피오글리타존 병용요법에 실패한 경우 메트포르민+ [피오글리타존+알로글립틴] 투여를 의미함 • 신청효능효과는 피오글리타존 단독요법에 실패한 경우 [피오글리타존+알로글립틴] 투여를 의미함 • 임상시험 [322OPI-004] 비열등시험 <ul style="list-style-type: none"> - 메트포르민 및 피오글리타존에 실패한 환자 - A1o25 + P30 : P45(증량) - A1o25 + P30 : P45(증량) (메트포르민은 기저요법임)

6. 피오글리타존 단일요법에서 적절히 조절되지 않는 환자는 환자가 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다.	<ul style="list-style-type: none"> • *피오글리타존 단일요법에서 적절히 조절되지 않는 환자는 환자가 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 임상시험 [322-009] : 다른 경우 혈당강화제 포함(하위분석자료) <ul style="list-style-type: none"> - 피오글리타존(± 메트포르민)에 실패한 환자 - P\geq30 : A1o12.5 + P\geq30 : A1o25 + P\geq30 (메트포르민은 기저요법임) • 피오글리타존 투여 환자에서 추가요법으로, 피오글리타존 기존 투여용량을 고려하여 이 약 투여를 시작함 <p>* 단일제 현재 허가받은 효능효과임</p>
4. 알로글립틴 단독 요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우	<ul style="list-style-type: none"> • 알로글립틴 투약환자에서 추가 혈당 조절이 요구되는 환자 : 이 약 25mg/15mg을 투여한다 	<ul style="list-style-type: none"> • 신청 효능효과에 해당하는 '알로글립틴 단독요법에 실패한 경우 이약 (알로글립틴/피오글립틴) 투여에 해당하는 임상시험 없으므로 효능효과 삭제 시정함
5. 알로글립틴과 피오글리타존 병용요법의 대체	<ul style="list-style-type: none"> • 알로글립틴과 피오글리타존을 투약받고 있는 환자에서의 대체요법 : 현재 치료받고 있는 알로글립틴과 피오글리타존 용량으로 시작한다. 	<ul style="list-style-type: none"> • 복합제 투여와 각 단일제 병용요법의 동등성을 입증함 <ul style="list-style-type: none"> - 임상시험결과보고서 및 비교용출시험자료 제출

- 액토스정(피오글리타존) : 국내 피오글리타존 단일제 “액토스정” 허가사항이 국외와 상이함
- 국외 30mg 용량과 한국인 15mg 용량과 약동학프로파일 유사
 - 국내 초기용량을 1일 1회 15mg 투여로 제한됨
 - 설포닐우레아 병용하는 경우 피오글리타존 초기용량은 15mg임
 - 국내 용범용량 중 30mg은 외국임상시험자료 중 45mg 용량 투여 임상시험자료(PNFP-341) 제출 후 허가된 용범용량임

※ 최초 허가시 가교자료로 용범용량이 조절됨

미국허가	한국허가
초기 시작용량 15mg 또는 30mg	초기 시작용량 15mg
최대 45mg까지 증량	최대 30mg까지 증량

[약어 및 정의]

- SYR-322-4833 : 알로글립틴(SYR-322) 및 피오글리타존(엑토스®) 복합제 개발 코드명

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 알로글립틴과 피오글리타존의 보완적 작용 기전을 고려할 때, SYR-322-4833은 단독 투여에 비하여 혈당 조절을 잠재적으로 개선시킬 수 있을 것이다. 또한 복합제는 알로글립틴과 피오글리타존 1일 1회 투여 체형의 편리성으로 인해, 치료 순응도를 개선시키고자 복합제 개발
- 국외 허가
 - 미국(PDR 수제) : OSENI 12.5/15, 12.5/30, 12.5/45, 25/15, 25/30, 25/45mg (2013.01 허가)
 - 일본(일본의약품집 수제) : LIOVEL combination tablet 25/15, 25/30mg (2011.11 허가)
 - 유럽(EMA) : Incresync 12.5/30, 12.5/45, 25/30, 25/45mg (2013.09.19 허가)

1.2. 약리작용기전

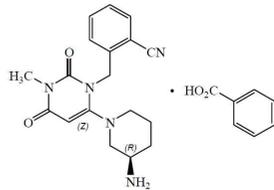
- 알로글립틴 : 인크레틴, GLP-1, GIP (포도당-의존적 인슐린 자극 펩티드)를 분해하는 DPP-4를 억제함으로써 β-세포의 증식 및 세포보호작용을 조절할 뿐만 아니라 인슐린 농도를 증가시키고 글루카곤 농도를 감소시켜 혈당 조절의 개선
- 피오글리타존 : peroxisome proliferator-activated receptor gamma(PPARγ) 작용제로, 경구 혈당 강하제 중 티아졸리딘디온(thiazolidinedione [TZD]) 계열의 약물
 - 말초 조직 및 간에서 인슐린 감수성을 증가시켜 인슐린-의존성 글루코스 제거를 증가시키고, 간 글루코스 배출을 감소

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

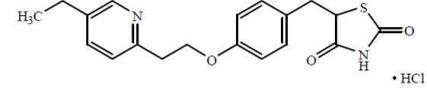
- 기준및시험방법 검토

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

알로글립틴 베조산염
Alogliptin Benzoate (C₁₈H₂₁N₅O₂·C₇H₆O₂ : 461.51)



Pioglitazone HCl (C₁₉H₂₀N₂O₃S·HCl : 392.90)



3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의 안정성시험 : 해당사항 없음

3.2. 제품의 안정성시험

- 12.5mg + 15mg 용량

시험종류	시험조건	용기형태/ 재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험 [SYR-322-4833- 13849]	25±2℃/60±5 %RH	Al Foil / Al Foil Blister	OB002 OB003 OB004	1,100,000	0, 3, 6, 9 12, 18, 24, 36	36개월동안 안정
가속시험 [SYR-322-4833- 13849]	40℃/75% RH	"	"	"	0, 1, 3, 6	6개월동안 안정

- 12.5mg + 30mg 용량

시험종류	시험조건	용기형태/ 재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험 [SYR-322-4833- 13852]	25±2℃/60±5 %RH	Al Foil / Al Foil Blister	OB001 OB002 OB003	1,100,000	0, 3, 6, 9 12, 18, 24, 36	36개월동안 안정
가속시험 [SYR-322-4833- 13852]	40℃/75% RH	"	"	"	0, 1, 3, 6	6개월동안 안정

- 25mg + 15mg 용량

시험종류	시험조건	용기형태/ 재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험 [SYR-322-4833- 13858]	25±2℃/60±5 %RH	Al Foil / Al Foil Blister	OB001 OB002 OB003	1,100,000	0, 3, 6, 9 12, 18, 24, 36	36개월동안 안정
가속시험 [SYR-322-4833- 13858]	40℃/75% RH	"	"	"	0, 1, 3, 6	6개월동안 안정

- 25mg + 30mg 용량

시험종류	시험조건	용기형태/ 재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험 [SYR-322-4833- 13861]	25±2℃/60±5 %RH	Al Foil / Al Foil Blister	OB001 OB002 OB003	1,100,000	0, 3, 6, 9 12, 18, 24, 36	36개월동안 안정

가속시험 [SYR-322-4833-13861]	40°C/75% RH	“	“	“	0, 1, 3, 6	6개월동안 안정
------------------------------	-------------	---	---	---	------------	----------

- 제제의 기준및시험방법 :
성상, 확인(UV, HPLC 피크유지시간), 용출, 유연물질, 제제균일성, 함량
- 안정성 시험항목 : 기준및시험방법 전항목(제제 균일성 제외)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 :

[저장방법]	기밀용기, 실온보관 (1~30°C)
[사용(유효)기간]	제조일로부터 36개월

• 용기재질 : 직접용기 및 포장의 재질: PVC/알루미늄

3.4. 검토의견

- 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함
- 안정성결과(장기 36개월 및 가속 6개월) 요약표 및 결론에 대한 letter 제출
 - 유연물질 결과표 중 빈칸은 결과가 누락된 것은 아니고, 유연물질에 대해 peak가 검출되지 않음을 의미함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험

- 랫트에 대해서 단회투여독성시험 및 반복투여독성시험(4주, 13주) 실시

4.2. 검토의견

- 3개월 반복투여결과 알로글립틴과 피오글리타존 병용투여시 피오글리타존 단독투여와 유사한 독성 양상이 관찰됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 알로글립틴 단일제 당뇨병 치료제 허가사항 있음
- 피오글리타존 단일제 당뇨병 치료제 허가사항 있음

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험) : 해당사항 없음

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 : 해당사항 없음

5.4. 검토의견

- 효력시험 자료 : 제28조제4항, [별표1] 주2. 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합 사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제
- 개개의 주성분이 당뇨병 치료에 대한 효능효과가 있으므로, 신규 복합제의 효력시험자료 면제 가능 (식약청 당뇨병 치료목적 복합제 심사지침(2011.8) 중)

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

§ Clinical Pharmacology
개별 정제로 투여하였을 때와 복합제로 투여하였을 때 제 3상 SYR-322 정제 (12.5 및 25 mg) 및 피오글리타존 (15 및 45 mg)의 생물학적 동등성을 확인하기 위한 공개, 무작위 배정, 4-기간 교차 시험 <i>1상 시험 3건 시행</i>
건강한 남성 및 여성 피험자에서 SYR-322와 피오글리타존 염산염의 고정 용량 복합제의 제안된 시판 제형의 약동학에 대한 음식의 영향을 확인하기 위한 공개, 무작위 배정, 교차 시험 <i>1상 시험 1건 시행</i>
시판 정제로 투여하거나 복합제로 투여하였을 때, 제 3상 SYR-322 정(12.5 및 25 mg) 및 피오글리타존(15 및 45 mg)의 상대적 생체 이용률을 확인하기 위한 공개, 무작위 배정, 4-기간 교차 시험 <i>1상 시험 1건 시행</i>
§ Efficacy
제 2형 당뇨병이 있는 피험자를 대상으로 SYR-322 (SYR110322) 및 피오글리타존 HCl (ACTOS) 병용 요법의 유효성 및 안전성을 확인하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 <i>3상 시험 1건 시행</i>
제 2형 당뇨병 피험자를 대상으로 SYR-322 + 피오글리타존 HCl (ACTOS) 병용, SYR-322 단일 요법 또는 피오글리타존 HCl 단일 요법의 유효성 및 안전성을 확인하기 위한 다기관 이중 눈가림 시험 <i>3상 시험 1건 시행</i>
01-06-TL-322OP1-004 메토프로민 및 30mg의 피오글리타존 염산염 요법 병용으로 적절한 조절을 나타내지 못하는 제 2형 당뇨병이 있는 피험자를 대상으로, SYR-322 25mg을 추가하였을 때의 유효성 및 안전성을 맥토스(피오글리타존 염산염)를 30mg에서 45mg으로 증가시킨 경우와 비교하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림 시험 <i>3상 시험 1건 시행</i>
제 2형 당뇨병 피험자를 대상으로, 피오글리타존과 병용 사용하였을 때, SYR110322 (SYR-322)의 유효성 및 안전성을 확인하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 <i>3상 시험 2건 시행</i>

- 허가당시자료제출증명 제출

6.1.2. 검토의견

- 액토스정(피오글리타존) : 국내 피오글리타존 단일제 “액토스정” 허가사항이 국외와 상이하
 - 국외 30mg 용량과 한국인 15mg 용량과 약동학프로파일 유사
 - 국내 초기용량을 1일 1회 15mg 투여로 제한됨
 - 설포닐우레아 병용하는 경우 피오글리타존 초기용량은 15mg임
 - 국내 용법용량 중 30mg은 외국임상시험자료 중 45mg 용량 투여 임상시험자료(PNFP-341) 제출 후 허가된 용법용량임

※ 최초 허가시 가교자료로 용법용량이 조절됨

미국허가	한국허가
초기 시작용량 15mg 또는 30mg	초기 시작용량 15mg
최대 45mg까지 증량	최대 30mg까지 증량

- 국내 피오글리타존 용량을 고려하여 심사하였음

오세니정 보완후 변경	검토의견	[참고] 미국
-------------	------	---------

는 경우	25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다.	- 피오글리타존(± 메트포르민)에 실패한 환자 - P≥30 : Alo12.5 + P≥30 : Alo25 + P≥30 (메트포르민은 기저요법임) • 피오글리타존 투여 환자에서 추가요법으로, 피오글리타존 기준 투여용량을 고려하여 이 약 투여를 시작함 * 국내 피오글리타존 30mg 용량은 국외(미국) 45mg 용량에 해당함 * 단일제 현재 허가받은 효능효과임	25mg/45mg으로 증량할 수 있다.
4. 알로글립틴 단독요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우	• 알로글립틴과 피오글리타존을 투여하고 있는 환자 : 이 약 25mg/15mg을 투여한다	• 신장 효능효과에 해당하는 '알로글립틴 단독요법에 실패한 경우 이약(알로글립틴/피오글립틴)' 투여에 해당하는 임상시험 없으므로 효능효과 삭제시정함	<시작용량> • 알로글립틴 투약 환자에서 추가 혈당 조절이 요구되는 환자 : 현재 요법에 근거하여 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다. *현재 해당 문구 - 혈당조절반응에 근거하여 이 약을 최대 25mg/45mg으로 증량할 수 있다.
5. 알로글립틴과 피오글리타존 병용요법의 대체	• 알로글립틴과 피오글리타존을 투여받고 있는 환자에서의 대체요법 : 현재 치료받고 있는 알로글립틴과 피오글리타존 용량으로 시작한다.	• 복합제 투여와 각 단일제 병용요법의 동등성을 입증함 - 임상시험 결과보고서 및 비교용출시험자료 제출	• 알로글립틴과 피오글리타존을 투여받고 있는 환자에서의 대체요법 : 현재 치료받고 있는 알로글립틴과 피오글리타존 용량으로 시작한다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국허가 OSENI 12.5/15, 12.5/30, 12.5/45, 25/15, 25/30, 25/45mg (2013.01 허가)
- 일본허가 LIOVEL combination tablet 25/15, 25/30mg (2011.11 허가)
- 유럽(EMA) : Incresync 12.5/30, 12.5/45, 25/30, 25/45mg (2013.09.19 허가)

제품명	신청사항	미국	일본	EMA
원료약품분량	오세니정 12.5/15, 12.5/30, 25/15, 25/30mg	OSENI 12.5/15, 12.5/30, 12.5/45, 25/15, 25/30, 25/45mg	LIOVEL combination tablet 25/15, 25/30mg	Incresync 12.5/30, 12.5/45, 25/30, 25/45mg
효능·효과	<보완후 신청사항> 이 약은 알로글립틴과 피오글리타존의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 식이와 운동으로 적절히 조절되지 않는 경우 2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 3. 메트포르민 및 피오글리타존 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 4. 알로글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 5. 알로글립틴과 피오글리타존 병용요법의 대체 6. 피오글리타존 단일요법에서 적절히 조절되지 않는 경우	1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Monotherapy and Combination Therapy OSENI is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus in multiple clinical settings when treatment with both alogliptin and pioglitazone is appropriate [see Clinical Studies (14)]. 1.2 Limitation of Use OSENI should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings. Use with caution in patients with liver disease [see Warnings and Precautions (5.4)].	[효능 효과] 2 형 당뇨병 그러나, 알로글립틴벤조산염 및 피오글리타존 염산염 병용 치료가 적절하다고 판단되는 경우에 한한다. <효능 · 효과에 관련된 사용상의주의> (1) 이 약은 2 형 당뇨병 치료의 첫 번째 약물로 선택하지 않는다. (2) 원칙적으로 이미 알로글립틴벤조산염 (알로글립틴으로서 1 일 25mg) 및 피오글리타존 염산염 (피오글리타존으로서 1 일 15mg 또는 30mg)의 병용 상태가 안정되어 있거나 피오글리타존염산염 (피오글리타존으로서 1 일 15mg 또는 30mg)으로 단독 투여하여 효과가 불충분 한 경우에 이 약 사용을 고려한다. (3) 알로글립틴벤조산염 치료에 의해 효과가 불충분 한 경우 이 약 사용의 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않	4.1 Therapeutic indications Incresync is indicated as a second or third line treatment in adult patients aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus: • as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients (particularly overweight patients) inadequately controlled on pioglitazone alone, and for whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance. • in combination with metformin (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients (particularly overweight patients) inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and pioglitazone.

			다. (4) 투여 중에 있어서 이 약의 투여가 알로글립틴벤조산염 및 피오글리타존 염산염의 각 단일제의 병용보다 적합한 지 신중하게 판단 해야 한다.	In addition, Incesync can be used to replace separate tablets of alogliptin and pioglitazone in those adult patients aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus already being treated with this combination. After initiation of therapy with Incesync, patients should be reviewed after 3 to 6 months to assess adequacy of response to treatment (e.g. reduction in HbA1c). In patients who fail to show an adequate response, Incesync should be discontinued. In light of potential risks with prolonged pioglitazone therapy, prescribers should confirm at subsequent routine reviews that the benefit of Incesync is maintained (see section 4.4).
용법·용량	<보완후 신청사항> 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다. 정제는 분할하지 않는다. *식이와 운동으로 적절히 조절되지 않는 환자 : 이 약 25mg/15mg을 투여	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Recommendations for All Patients OSENI should be taken once daily	【용법 용량】 통상 성인 1 일 1 회 1 정 (알로글립틴 / 피오글리타존으로 25mg / 15mg 또는 25mg / 30mg)을 아침 식전 또는 아침 식사 후 경구 투여한다.	Posology For the different dose regimens Incesync is available in strengths of 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12.5 mg/30 mg and 12.5 mg/45 mg

한다. *메트포르민 단일요법으로 적절히 조절되지 않는 환자 : 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다. *피오글리타존 및 메트포르민 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 환자 : 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다. *알로글립틴과 피오글리타존을 투약받고 있는 환자에서의 대체요법 : 현재 치료받고 있는 알로글립틴과 피오글리타존 용량으로 시작한다. *알로글립틴 투약환자에서 추가 혈당 조절이 요구되는 환자 : 이 약 25mg/15mg을 투여한다 *피오글리타존 단일요법에서 적절히 조절되지 않는 환자: 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg을 투여한다 신장에 환자 - 경증의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 60 mL/min) : 용량조절이 필요하지 않다.	and can be taken with or without food. The tablets must not be split before swallowing. The recommended starting dose for OSENI (alogliptin and pioglitazone): • for patients inadequately controlled on diet and exercise is 25 mg/15 mg or 25 mg/30 mg, • for patients inadequately controlled on metformin monotherapy is 25 mg/15 mg or 25 mg/30 mg, • for patients on alogliptin who require additional glycemic control is 25 mg/15 mg or 25 mg/30 mg, • for patients on pioglitazone who require additional glycemic control is 25 mg/15 mg, 25 mg/30 mg, or 25 mg/45 mg as appropriate based upon current therapy, • for patients switching from alogliptin coadministered with pioglitazone, OSENI may be initiated at the dose of alogliptin and pioglitazone based upon current	<용법 용량 관련 사용상의주의> (1) 중등도 이상의 신기능 장애 환자(크레아티닌 청소율 값이 50mL / min 미만 ※)에서 배설의 지연으로 인해 알로글립틴의 혈중 농도가 상승하기 때문에 이 약은 사용하지 않고 알로글립틴 벤조산염 및 피오글리타존 염산염 각 단일제를 병용한다. ([약물동태] 항 참조) ※ 크레아티닌 청소율에 상당하는 혈청 크레아티닌의 전환율 : 남성은 > 1.4mg / dL, 여성은 > 1.2mg / dL (나이 60 세, 체중 65kg의 경우) (2) 피오글리타존 염산염의 투여에 의해 부종이 상대적으로 여성에게 많이 보고 되고 있기 때문에 여성에게 투여할 경우 부종의 발현에 유의하고, 지급까지의 피오글리타존의 투여 량을 고려하여 알로글립틴/ 피오글리타존으로 1 일 1 회 25mg / 15mg에서 투여 개시를 검토한다. (3) 일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있으므로, 고령자에 투여하는 경우는 지금까지의 피오글리타존의 투여 량을 고려하여 알로글립틴 /	film-coated tablets. Adults (≥ 18 years old) The dose of Incesync should be individualised on the basis of the patient's current treatment regimen For patients intolerant to metformin or for whom metformin is contraindicated, inadequately controlled on pioglitazone alone, the recommended dose of Incesync is one tablet of 25 mg/30 mg or 25 mg/45 mg once daily, depending on the dose of pioglitazone already being taken. For patients inadequately controlled on dual therapy with pioglitazone and a maximally tolerated dose of metformin, the dose of metformin should be maintained, and Incesync administered concomitantly. The recommended dose is one tablet of 25 mg/30 mg or 25 mg/45 mg once daily, depending on the dose of pioglitazone already being taken.
---	---	---	---

	<p>중증도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 $\geq 30 \sim < 60$ mL/min) : 이 약 12.5 mg/15 mg, 12.5 mg/30 mg을 1일 1회 투여한다.</p> <p>중증의 신장애 환자 : 심각한 심부전 또는 말기 신질환 환자에서 이 약의 투약이 추천되지 않는다. 이 환자들에게는 1일 1회 알로글립틴 6.25mg 과 피오글리타존의 투약이 고려될 수 있다. 신장 기능에 따라서 용량조절이 필요할 수 있으므로 이 약의 치료를 시작하기 전 및 주기적으로 신기능 평가를 추천한다.</p>	<p>therapy,</p> <ul style="list-style-type: none"> for patients with congestive heart failure (NYHA Class I or II) is 25 mg/15 mg. <p>The OSENI dose can be titrated up to a maximum of 25 mg/45 mg once daily based on glycemic response as determined by hemoglobin A1c (A1C).</p> <p>After initiation of OSENI or with dose increase, monitor patients carefully for adverse reactions related to fluid retention as has been seen with pioglitazone, (e.g., weight gain, edema, and signs and symptoms of congestive heart failure) [see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)].</p> <p>2.2 Patients with Renal Impairment</p> <p>No dose adjustment of OSENI is necessary for patients with mild renal impairment (creatinine clearance [CrCl] ≥ 60 mL/min).</p>	<p>피오글리타존으로 1 일 1 회 25mg / 15mg에서 투여 시작을 검토한다.</p>	<p>Caution should be exercised when alogliptin is used in combination with metformin and a thiazolidinedione as an increased risk of hypoglycaemia has been observed with this triple therapy (see section 4.4). In case of hypoglycaemia, a lower dose of the thiazolidinedione or metformin may be considered.</p> <p>For patients switching from separate tablets of alogliptin and pioglitazone, both alogliptin and pioglitazone should be dosed at the daily dose already being taken.</p> <p>The maximum recommended daily dose of 25 mg alogliptin and 45 mg pioglitazone should not be exceeded.</p> <p>Special populations</p> <p>Elderly (≥ 65 years old)</p> <p>No dose adjustment is necessary based on age (see section 4.4). However, dosing of alogliptin should be conservative in patients</p>
--	--	--	--	--

	<p>The dose of OSENI is 12.5 mg/15 mg, 12.5 mg/30 mg, or 12.5 mg/45 mg once daily for patients with moderate renal impairment (CrCl ≥ 30 to < 60 mL/min).</p> <p>OSENI is not recommended for patients with severe renal impairment or ESRD [see Clinical Pharmacology (12.3)].</p> <p>Coadministration of pioglitazone and alogliptin 6.25 mg once daily based on individual requirements may be considered in these patients.</p> <p>Because there is a need for dose adjustment based upon renal function, assessment of renal function is recommended prior to initiation of OSENI therapy and periodically thereafter.</p> <p>2.3 Coadministration with Strong CYP2C8 Inhibitors</p> <p>Coadministration of pioglitazone and gemfibrozil, a strong CYP2C8 inhibitor, increases pioglitazone</p>			<p>with advanced age due to the potential for decreased renal function in this population</p> <p>Renal impairment</p> <p>For patients with mild renal impairment (creatinine clearance > 50 to ≤ 80 mL/min), no dose adjustment of Incesync is necessary (see section 5.2).</p> <p>For patients with moderate renal impairment (creatinine clearance ≥ 30 to ≤ 50 mL/min), one-half of the recommended dose of alogliptin should be administered. Therefore, one tablet of 12.5 mg/30 mg or 12.5 mg/45 mg once daily, depending on the dose of pioglitazone already being taken, is recommended in patients with moderate renal impairment (see section 5.2).</p> <p>Incesync is not recommended for patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min) or end-stage renal disease requiring dialysis.</p>
--	---	--	--	---

		exposure approximately 3-fold. Therefore, the maximum recommended dose of OSENI is 25 mg/15 mg daily when used in combination with gemfibrozil or other strong CYP2C8 inhibitors [see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)].		Appropriate assessment of renal function is recommended prior to initiation of Incesync and periodically thereafter (see section 4.4). Hepatic impairment Incesync must not be used in patients with hepatic impairment (see sections 4.3, 4.4 and 5.2). Paediatric population The safety and efficacy of Incesync in children and adolescents < 18 years old have not been established. No data are available. Method of administration Oral use. Incesync should be taken once daily with or without food. The tablets should be swallowed whole with water. If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. A double dose should not be taken on the same day.
--	--	--	--	---

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	신경품목	기허가품목				
		네시나정	엑토스정	자누메트정	가브스메트정	트라젠타듀오정
제품명	오세니정	네시나정	엑토스정	자누메트정	가브스메트정	트라젠타듀오정
회사명	한국다케다제약	한국다케다제약(주)	한국다케다제약(주)	한국엠에스디	한국노바티스	한국베링거인겔하임
국내 최초 허가일	-	2013.05.31	2011.01.16	2007.12.04	2008.03.31	2012.11.15
원료약품분량	알로글립틴/피오글립타존 12.5/15밀리그램 12.5/30밀리그램 25/15밀리그램 25/30밀리그램	알로글립틴 6.25밀리그램 12.5밀리그램 25밀리그램	피오글립타존 15밀리그램 30밀리그램	시타글립틴/메트포르민 50/500밀리그램 50/850밀리그램 50/1000밀리그램	빌다글립틴/메트포르민 50/500밀리그램 50/850밀리그램 50/1000밀리그램	리나글립틴/메트포르민 2.5/500밀리그램 2.5/850밀리그램 2.5/1000밀리그램
효능·효과	이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투약한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여 2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여 • 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 • 알로글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우	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	이 약은 제2형 당뇨병 환자(인슐린비의존형) 혈당조절을 위하여 식사요법 및 운동요법과 함께 보조치료제로 사용된다. 이 약은 단독요법으로 사용할 수 있으며 필요에 따라서는 식사요법 및 운동요법과 함께 다른 약제를 사용했음에도 불구하고 혈당개선효과를 보지 못했을 경우에는 설포닐우레아제, 메트포르민, 혹은 인슐린과 함께 병용요법도 가능하다. 제2형 당뇨병환자는 이 외에도 영양 상담이 필요하	이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 초기 요법으로 투여한다. 2. 메트포르민 또는 시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없거나 시타글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 3. 메트포르민 및	이 약은 인슐린 비의존성당뇨병환자(제2형)의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 투여한다. 2. 메트포르민 단독요법으로 충분한	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.

	<ul style="list-style-type: none"> • 메트포르민 및 피오글리타존 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 3. 알로글립틴과 피오글리타존의 병용요법의 대체 	<p>혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>며 경우에 따라서는 체중 감량도 요구되고, 운동요법도 실시하여야 한다. 제2형 당뇨병 환자에 있어서 이러한 노력들은 초기치료뿐만 아니라 약물요법의 효력을 유지하기 위해서도 중요하다</p>	<p>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 치아졸리딘디온과 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.</p> <p>5. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.</p>	<p>혈당조절을 할 수 없는 경우</p> <p>3. 빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체</p> <p>4. 메트포르민 및 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약(빌다글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.</p> <p>5. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(빌다글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.</p>	
<p>용법·용량</p>	<p>이 약은 1일 알로글립틴 25mg과 피오글리타존 45mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법 및 상태를 고려하여 결정한다. 식전 또는 식후에 1일 1회 정제를 부수거나</p>	<p>이 약의 권장 용량은 1일 1회 25mg 이다. 식사에 관계없이 투여할 수 있다.</p> <p>신장에환자 : - 경증의 신장에</p>	<p>이 약은 식사에 관계없이 1일 1회 복용하여야 한다. 당뇨병의 관리는 각자 개인적으로 차별화 되어 실시하여야 한다. 가장 이상적인 방법은 FBG(공복식혈당)보다는 더 정확한 진</p>	<p>항당뇨요법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대권장용량인 시타글립틴 100 mg과 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법,</p>	<p>제2형 당뇨병 환자치료에 있어서, 이 약의 용량은 빌다글립틴 100mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위에서 유효성, 내약성을 근거로 개별화 되어야 한다.</p>	<p>이 약의 용량은 각 성분의 최대 권장용량인 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 1000mg 1일 2회를 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여</p>

<p>ష어서 복용하지 않는다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 식이와 운동으로 적절히 조절되지 않는 환자 : 이 약 25mg/15mg 또는 25mg/30mg 을 투여한다. • 메트포르민 단일요법으로 적절히 조절되지 않는 환자 : 이 약 25 mg/15 mg 또는 25 mg/30 mg 을 투여한다. • 알로글립틴 투약환자에서 추가 혈당 조절이 요구되는 환자 : 이 약 25 mg/15 mg 또는 25 mg/30 mg 을 투여한다. • 피오글리타존 투약환자에서 추가 혈당 조절이 요구되는 환자 : 25 mg/15 mg 또는 25 mg/30 을 투여한다. • 알로글립틴과 피오글리타존을 투약받고 있는 환자에서의 대체요법 : 현재 치료 받고 있는 알 	<p>환자(크레아티닌 청소율 $\geq 50\text{mL}/\text{min}$) : 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>- 중증도의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 $30 \leq \sim < 50\text{mL}/\text{min}$) : 이 약 12.5mg을 1일 1회 투여한다.</p> <p>- 중증의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 $< 30\text{mL}/\text{min}$) 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장에 환자(ESRD) : 이 약 6.25mg을 1일 1회 투여한다.</p> <p>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.</p>	<p>단방법인 HbA1c(당화혈색소) 수치를 보아가며 치료의 반응을 평가하여야 한다. HbA1c는 과거 2-3개월 간의 혈당상태를 반영한다. 임상적으로 이 약은 당뇨병환자가 혈당조절이 더 악화되지 않는다면 HbA1c의 변화를 평가하기에 적당한 기간은 (최소 3개월) 투여 하여야 한다. 18세 미만의 소아에는 사용경험이 없으므로 투여가 권장되지 않는다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 단독요법 이 약은 식사요법과 운동요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 환자에게 단독요법으로 1일 1회 15mg으로 시작할 수 있다. 이 약의 초기 투여량으로 충분히 효과를 얻을 수 없는 경우에는 1일 1회 30 mg 까지 증량할 수 있다. 단독요법에 적절히 반응하지 않는 환자들에게는 병용요법을 고려하여야 한다. 	<p>유효성, 내약성을 고려하여 결정한다.</p> <p>이 약은 일반적으로 음식과 함께 1일 2회 복용하며, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다.</p> <p>이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정하며 음식과 함께 1일 2회 복용한다.</p> <p>1. 초기 병용요법 이 약의 초기용량으로 이 약 50/500 mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 50/1000 mg으로 1일 2회, 1회 1정으로 증량할 수 있다.</p> <p>2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자:</p>	<p>결정한다.</p> <p>빌다글립틴 1일 100mg이상의 용량은 권장되지 않는다.</p> <p>이 약은 일반적으로 음식과 함께 투여하거나 식식후에 투여하는 것이 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄일 수 있다.</p> <p>1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 : 이 약의 초기용량으로 이 약 50/500mg을 1일 1회, 1회 1정을 복용하며, 점진적으로 증량하여 50/1000mg 으로 1일 2회, 1회 1정까지 증량할 수 있다.</p> <p>2. 메트포르민</p>	<p>결정한다.</p> <p>이 약은 식사와 함께 1일 2회 투여한다. 메트포르민 사용과 관련한 부작용을 줄이기 위해서는 용량 증가가 서서히 진행되어야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	
--	--	--	---	---	--	--

<p>로글립틴과 피오글리타존 용량으로 시작한다.</p> <p>신장에 환자</p> <p>- 경중의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 60 mL/min) : 용량조절이 필요하지 않다.</p> <p>- 중중도의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 $\geq 30 \sim < 60$ mL/min) : 이 약 12.5 mg/15 mg, 12.5 mg/30 mg을 1일 1회 투여한다.</p> <p>- 중중의 신장에 환자 : 심각한 심부전 또는 말기 신질환 환자에서 이 약의 투약이 추천되지 않는다. 이 환자들에게는 1일 1회 알로글립틴 6.25mg 과 피오글리타존의 투약이 고려될 수 있다. 신장 기능에 따라서 용량조절이 필요할 수 있으므로 이 약의 치료를 시작하기 전 및 주기적으로 신기능 평가를 추천한다.</p>		<p>• 병용요법</p> <p>1. 설포닐우레아(sulfonylureas): 이 약은 설포닐우레아계 약물과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15mg을 투여한다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 설포닐우레아계 약물은 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있다.</p> <p>그러나 만약 환자가 저혈당증세를 보이면 설포닐우레아 투여량을 줄여야 한다.</p> <p>2. 메트포민(metformin): 이 약은 메트포민과 병용투여 할 수 있으며 이때 초기용량은 1일 1회 15mg을 투여한다. 이 약과 병용요법으로 사용할 경우 현재의 메트포민은 동일한 용법용량으로 지속적으로 투여할 수 있다. 이 약과의 병용요법을 하는 동안 저</p>	<p>이 약의 초기용량으로 시타글립틴 50 mg 1일 2회 (1일 총량 100 mg)와 메트포르민 기준투여 용량을 투여한다.</p> <p>3. 시타글립틴의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자:</p> <p>이 약의 초기용량으로 이 약 50/500 mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 50/1000 mg으로 1일 2회, 1회 1정으로 증량할 수 있다.</p> <p>시타글립틴의 용량을 감량투여하고 있는 신장에 환자는 이 약으로 전환해서는 안 된다.</p> <p>4. 시타글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자:</p> <p>시타글립틴과 메트포르민의</p>	<p>단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자 :</p> <p>이 약의 초기용량으로 1일 빌다글립틴 100mg 과 메트포르민 기준투여용량을 투여한다. 이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정하며, 이 약 50mg/850mg 또는 50mg/1000mg 1정을 아침저녁으로 1일 2회 복용한다.</p> <p>3. 빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자 :</p> <p>빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 빌다글립틴과 메트포르민의 기준</p>	<p>전환하는 환자는 기존에 복용하던 리나글립틴과 메트포르민과 동일한 용량을 초기용량으로 복용한다.</p> <p>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.</p>
---	--	--	---	---	--

		<p>혈당증세 때문에 메트포민 투여량을 조정할 필요가 있을 것 같지는 않다.</p> <p>3. 인슐린 : 이 약은 인슐린과 병용투여 할 수 있으며 이 때 용량은 1일 1회 15mg을 투여한다. 이 약은 병용요법을 시작할 때 현재의 인슐린 투여량을 지속적으로 유지할 수 있다. 그러나 이 약과 인슐린을 병용투여 받는 환자가 만약 저혈당증세를 보이거나 혈장 글루코스 농도가 100mg/dL이하로 감소하게 되면 인슐린 투여량을 10%~25%까지 감량할 수 있다. 이후의 용량조정은 혈당의 조절상태에 따라 개별적으로 조절한다.</p> <p>• 최대 권장용량</p> <p>단일요법 또는 설포닐우레아, 메트포민, 인슐린과의 병용요법의 경우 1일 1회 30mg을 초과하는 용량</p>	<p>병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 시타글립틴과 메트포르민의 기준 투여용량으로 시작할 수 있다.</p> <p>5. 메트포르민 및 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:</p> <p>이 약의 초기용량은 시타글립틴 50 mg 1일 2회 (1일 총량 100 mg)이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다.</p> <p>메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 설포닐우레아와 병용투여시에는 설포닐우레아 유발</p>	<p>투여용량으로 시작할 수 있다.</p> <p>4. 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용요법으로 사용하는 경우 :</p> <p>빌다글립틴 50mg을 1일 2회(1일 총량 100mg) 투여하고 메트포르민은 기존투여용량과 유사하게 투여한다.</p> <p>- 이 약을 설포닐우레아와 병용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아의 용량의 감소가 필요할 수 있다.</p> <p>이전에 다른 경구용 혈당강하제에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제 2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에</p>	
--	--	---	---	--	--

		<p>은 권장되지 않는다. 신기능부전증 환자에서의 투여량 조절이 권장되지 않는다.(5. 일반적 주의 중 신장애 환자 참조).</p> <p>치료법 시작시점에서 환자가 활동성 간질환이나 혈청 트란스아미나제 수치 증가(ALT 정상 상한치의 2.5배 이상)의 임상적 증거를 보일 경우 이 약 요법을 시작하면 안된다.(4. 이상반응 및 5. 일반적 주의 중 간에 대한 작용 참조). 이 약 요법을 시작하기 전과 그 후 정기적으로 모든 환자에서 간 효소 모니터링이 권장된다. 다른 thiazolidinedione과의 병용요법으로 이 약을 투여한 데이터가 없다.</p>	<p>저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 용량의 감소를 고려할 수 있다.</p> <p>6. 메트포르민 및 치아졸리딘디온의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우: 이 약의 초기용량은 시타글립틴 50 mg 1일 2회 (1일 총량 100 mg)이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다. 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다.</p> <p>7. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:</p>	<p>변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다.</p>	
--	--	---	---	--	--

			<p>이 약의 초기용량은 시타글립틴 50 mg 1일 2회 (1일 총량 100 mg)이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다. 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 인슐린과 병용투여하는 경우에는 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 인슐린 용량의 감소를 고려할 수 있다. (사용상의 주의사항 5. 일반적주의 항 참조)</p> <p>이전에 다른 경구용 혈당강하제로 치료하던 환자에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다.</p>		
--	--	--	--	--	--

				제2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다.		
--	--	--	--	--	--	--