

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.06.23.	접수번호	20150107388
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	동아에스티(주)		
제품명	슈가메트서방정 2.5/500, 2.5/850, 5/1000밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	메트포르민염산염[DMF등록번호:20050831-37-C-34-05] 에보글립틴타르타르산염[DMF등록번호:1301-4-ND]		
제조/수입 품목	제조판매품목		
제형/합량	다층정/ 이 약 1정(약 997mg 또는 1450mg 또는 1780mg) 중 메트포르민염산염 500mg 또는 850mg 또는 1000mg, 에보글립틴타르타르산염 3.4345mg 또는 3.4345mg 또는 6.869mg (에보글립틴으로서 2.5mg 또는 2.5mg 또는 5mg)		
신청 사항	효능효과	<p>이 약은 에보글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 - 에보글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 	
	용법용량	<p>이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대권장용량인 에보글립틴 5 mg와 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다.</p> <p>이 약 5/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다. 이 약 2.5/500 mg 서방정 또는 2.5/850 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다.</p> <p>메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서, 이 약의 초기 용량은 에보글립틴 5 mg 1일 1회와 메트포르민의 기존 투여 용량을 제공하도록 한다.</p>	

		<p>에보글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 에보글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.</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>서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2015.12.31.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	유상아, 최승진, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 승호선, 오우용, 김정미 (기시) 임종미, 김정미
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자
- 에보글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우

○ 용법·용량

이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대권장용량인 에보글립틴 5 mg와 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다.

이 약 5/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다.

이 약 2.5/500 mg 서방정 또는 2.5/850 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다.

메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서, 이 약의 초기 용량은 에보글립틴 5 mg 1일 1회와 메트포르민의 기존 투여용량을 제공하도록 한다.

에보글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 에보글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.

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

서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

메트포르민염산염

- 1) 드물게 심한 유산산증(lactic acidosis)을 일으킬 수 있다.
- 2) 인슐린, 설폰요소계 약물 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 심혈관계 허탈(속), 급성심근경색과 폐혈증과 같은 상태에서 야기될 수 있는 신장질환이나 신장애(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5 mg/dL 이상, 여자는 1.4 mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자
- 2) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
- 3) 방사선 요오드 조영물질을 정맥 내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
- 4) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자
- 5) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]
- 6) 중증감염증 또는 중증 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
- 7) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
- 8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 9) 간 기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐경색, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 10) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

메트포르민염산염(유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.)

- 1) 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
- 2) 격렬한 근육운동
- 3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

에보글립틴

1) 급성 췌장염 : 에보글립틴을 복용한 환자에서 급성 췌장염에 대한 보고는 없었지만, DPP-4 억제제 계열에서 급성 췌장염이 보고되었다. 따라서 지속적이고 중증의 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 한다. 만약 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 에보글립틴의 투여를 중단해야 하며, 이 약을 다시 투여해서는 안 된다. 췌장염의 병력이 있는 환자에서는 주의해서 사용하여야 한다.

4. 이상반응

에보글립틴

1) 단독요법

12주간의 위약 대조 단독요법 시험에서 환자는 에보글립틴 2.5mg, 5mg, 10mg 또는 위약을 1일 1회 투여받았고, 에보글립틴 투여군에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표1과 같다.

표1. 12주간 위약 대조 단독요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 2.5mg N=39	에보글립틴 5mg N=44	에보글립틴 10mg N=38	위약 N=36
위염(gastritis)	2(5.1%)	1(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)
치주염(periodontitis)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(5.3%)	0(0.0%)
코인두염(nasopharyngitis)	1(2.6%)	4(9.1%)	1(2.6%)	1(2.8%)
발기부전(erecile dysfunction)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(5.3%)	0(0.0%)

24주간의 위약 대조 단독요법 시험에서 환자는 에보글립틴 5mg 또는 위약을 1일 1회 투여받았고, 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표2와 같다.

표2. 24주간 위약 대조 단독요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 5mg N=78	위약 N=80
소화불량(dyspepsia)	0(0.0%)	3(3.8%)
코인두염(nasopharyngitis)	5(6.4%)	5(6.3%)
관절통(arthralgia)	3(3.8%)	0(0.0%)

2) 병용요법

24주간의 활성약 대조 병용요법 시험에서 환자는 메트포르민의 안정된 용량에 에보글립틴

5mg 또는 시타글립틴 100mg을 1일 1회 병용투여받았고, 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표3과 같다.

표3. 24주간 활성약 대조 병용요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 5mg N=111	시타글립틴 100mg N=108
소화불량(dyspepsia)	5(4.5%)	3(2.8%)
설사(diarrhoea)	4(3.6%)	1(0.9%)
코인두염(nasopharyngitis)	8(7.2%)	9(8.3%)
가려움증(pruritus)	4(3.6%)	1(0.9%)

3) 저혈당

24주간의 단독요법 및 병용요법 시험에서 에보글립틴 5mg을 투여받은 환자의 저혈당은 각각 1명(단독요법 1.3%, 병용요법 0.9%)이 보고되었고, 보고된 저혈당은 모두 경증이었으며 취해진 조치 없이 회복되었다.

4) 활력징후

에보글립틴을 투여받은 환자에서 활력징후에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.

메트포르민염산염

서방성 메트포르민의 위약 대조 단독 요법 시험에서, 설사 및 오심/구토가 메트포르민 치료군의 5% 초과에서 보고되었으며 위약 대조군에서 보다 흔하게 보고되었다 (설사 9.6% vs 2.6%, 오심/구토 6.5% vs 1.5%). 설사는 서방성 메트포르민 투여 환자의 0.6%에서 시험약의 중단을 유발하였다.

또한, 메트포르민은 혈청 비타민 B12 농도를 낮출 수 있다. 이 약 투여 환자는 매년 혈액학적 검사를 시행할 것이 권고되며 명백한 이상이 있는 경우 적절하게 조사 및 관리되어야 한다.

5. 일반적 주의

1) 유산산증: 유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 메트포르민의 치료중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50% 가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5 mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이 가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5 µg/mL을 초과하는 것으로 나타난다.

메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된

경우는 주로 많은 내·외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.

따라서 유산산증의 위험은 이 약을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 메트포르민은 저산소증, 탈수, 폐혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 이 약을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 급·만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 또한, 혈관 내 방사선 조영제 검사나 수술 전에는 이 약의 투여를 일시적으로 중지해야 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 심해지는 졸음과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 메트포르민의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

메트포르민을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5 mmol/L이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨병환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

- 2) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 메트포르민의 투여는 유산산증의 일부 사례와 관련이 있었다. 따라서 이 약은 간장애 환자에게 투여하지 않는다.
- 3) 신기능 모니터링: 메트포르민은 신장으로 대부분 배설 되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용

량을 설정해야만 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고, 일반적으로, 최대 용량으로 설정하지 않는다. 이 약 투여 시작 전, 그리고 최소한 매 년, 신기능은 평가되고 정상으로 확인되어야 한다. 신장애가 발생할 것으로 예상되는 환자에서는(예, 고령자), 신기능은 더 자주 평가되어야 하며 신장애가 존재한다는 근거가 있는 경우는 이 약은 중단되어야 한다.

- 4) 비타민B₁₂치: 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B₁₂수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B₁₂-내부인자 복합체로부터 B₁₂흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B₁₂를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B₁₂나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B₁₂값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2 ~ 3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B₁₂측정을 하는 것이 유용할 수 있다.
- 5) 알코올 섭취: 알코올은 젖산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
- 6) 수술: 수술 동안은 이 약 투여를 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 과정은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평가된 후 다시 투여한다.
- 7) 조절되던 제2형 당뇨병환자의 변화: 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발견되면, 즉시 케토산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취한다.

8) 저혈당 유발 약물의 사용

에보글립틴

인슐린 및 설포닐우레아 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.

메트포르민염산염

저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설포닐우레아, 인슐린 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생한다. 특히 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다.

- 9) 신기능이나 메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여: 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의한 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세관 배설로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다.
- 10) 저산소증 상태: 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.
- 11) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 : 다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

6. 상호작용

이 약의 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 에보글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.

에보글립틴

- 1) 에보글립틴은 CYP3A4에 의해 주로 대사된다. *In vitro* 시험에서 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 및 3A4 대사효소를 저해하지 않았으며, CYP1A2, 2B6, 및 3A4 대사효소를 유도하지 않았다. 따라서 에보글립틴은 위 대사효소들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다. 에보글립틴은 *in vitro* 시험에서 P-당단백(P-gp)의 기질임과 BCRP의 약한 기질임이 밝혀졌으나, 이들을 매개로 하는 수송을 억제하지는 않았다. 뿐만 아니라, 에보글립틴은 OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, 및 OATP1B3의 기질이 아니었고 및 이들을 저해하지도 않았다. 따라서 에보글립틴은 임상용량에서 이들 수송체들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다.
- 2) 메트포르민 : 에보글립틴 5mg과 OCT-1 및 OCT-2 기질인 메트포르민을 2,000mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여했을 때, 에보글립틴 또는 메트포르민의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았다.
- 3) 클래리스로마이신 : CYP3A4의 강력한 억제제인 클래리스로마이신을 1,000mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg을 단회투여했을 때, 에보글립틴의 C_{max} 는 2.1배 증가하고, AUC는 2.0배 증가하였다.
- 4) 리팜피신 : CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신을 600mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg을 단회투여했을 때, 에보글립틴의 C_{max} 는 유의한 변화가 없었으나, AUC는 63% 감소하였다.

메트포르민

- 1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경

우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

- 혈당강하 작용을 증강시키는 약제

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

- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제

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

2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.

- 공복 또는 영양실조

- 간기능 저하

음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.

3) 요오드 표지 조영제: 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 한다.

4) 글리벤클라미드: 제2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리벤클라미드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리벤클라미드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나 편차가 컸다. 이 연구에서 단회투여와 글리벤클라미드의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과 간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

5) 푸로세미드: 건강한 지원자에게 단회투여한 메트포르민-푸로세미드의 약물상호작용 시험을 통해, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향 받는다는 것을 증명하였다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율에 유의적인 변화를 주지 않았으나 메트포르민의 혈중 Cmax와 혈중 AUC를 각각 22%, 15% 증가시켰다. 메트포르민과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 더 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화없이 최종 반감기가 32% 감소되었다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투여시의 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

6) 니페디핀: 건강한 지원자에게 단회투여한 메트포르민-니페디핀의 약물상호작용 시험을 통해 니페디핀과 병용투여시 메트포르민의 혈장 Cmax와 AUC가 각각 20% 와 9% 증가하였고, 요 중 배설량이 증가하였다. Tmax와 반감기에 미치는 영향은 없었다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 증가시켰다. 메트포르민은 니페디핀에 최소한의 효과를 나타낸다.

7) 양이온성 약물: 이론적으로 신세뇨관 분비를 통해 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리

메트포르민, 반코마이신)은 일반적인 신세관 이동계에서 경쟁으로써 메트포르민과 상호작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에게 단회 및 다회 투여한 메트포르민과 시메티딘간의 상호작용에 대한 시험에서 메트포르민의 최고 혈장농도와 전혈 농도가 60% 상승되었고, 혈장과 전혈 중의 메트포르민 AUC가 40% 증가되는 등의 상호작용이 보고되었다. 단회투여시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민은 시메티딘의 약물동력학에 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적인 것이지만(시메티딘은 제외), 근위세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 복용하는 환자에서는 주의 깊은 환자 모니터링과 이 약의 용량 조절 그리고/혹은 간접 약물이 권장된다.

- 8) 기타: 건강한 지원자를 대상으로 한 단회 병용투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않았다. 메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로 살리실레이트, 설펜아미드, 클로람페니콜 및 프로베네시드와 같은 단백질결합률이 높은 약물과는 상호작용이 적을 것으로 보인다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조연구가 없으므로 이 약의 임부에 대한 안전성은 알려지지 않았다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.

에보글립틴

에보글립틴은 임신한 랫드에서 투여 후 2시간에 최대 61.7%, 토끼에서는 투여 후 2시간에 최대 14.1%가 태반을 통과하여 태자의 혈액에서 검출되었다.

메트포르민염산염

메트포르민은 최대 600mg/kg/day의 용량으로 랫드 및 토끼에게 투여 시 최기형성이 없었다. 이는 각각 랫드 및 토끼에서 체표면적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2 배 및 6배의 노출을 나타낸다. 태자에서 물질 농도 측정으로 메트포르민에 대한 부분적 태반 통과를 확인하였다.

2) 수유부에 대한 투여

동물시험에서 에보글립틴과 메트포르민염산염은 각각 모두 유즙으로 분비되는 것으로 나타났다.

에보글립틴이 사람 모유로 분비되는지는 알려지지 않았으나, 메트포르민염산염은 사람 모유에 적은양이지만 분비가 되는 것이 알려졌기 때문에 이 약을 수유부에게 사용해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

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

에보글립틴

에보글립틴의 임상 제2상와 제3상 시험에 참여한 환자(총 527명) 중 65세 이상인 고령자는 119명 (22.6%)이었다. 고령자에서의 안전성 유효성은 젊은 환자와 차이가 없었다.

메트포르민염산염

메트포르민은 실질적으로 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있다. 메트포르민의 유산산증 위험이 신장에 환자에서 크기 때문에, 이 약은 정상 신기능 환자에서만 투여되어야 한다. 고령자에서 신기능 감소의 가능성 때문에 메트포르민 초기 및 유지 용량은 신중해야 한다. 모든 용량 조절은 신기능의 신중한 평가에 근거해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

에보글립틴

에보글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 에보글립틴을 일일 60 mg까지 단회투여한 경험이 있다.

과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

메트포르민

메트포르민염산염을 85 g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 메트포르민은 양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 메트포르민의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

12. 기타

에보글립틴

1) 발암성

암수 랫드를 대상으로 에보글립틴 5, 30, 100 mg/kg/day의 용량으로 2년간 수행한 발암성시험결과, 암수 모두에서 어떠한 종양의 발생도 관찰되지 않았다. 랫드에서의 100 mg/kg/day 용량은 AUC를 근거로 비교할 때, 인체 최대권장용량(MRHD) 5mg에서 나타난 인체노출의 약 340배에 해당하는 노출량을 갖는다. 암수 마우스를 대상으로 에보글립틴 10, 30, 100 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였다. 인체 최대권장용량의 약 90배 이상의 노출을 보이는 100 mg/kg/day 용량에서까지 어떤 장기에서도

약물에 의한 종양의 발생은 관찰되지 않았다.

2) 변이원성

에보글립틴은 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이(AMES)시험, 체외염색체 이상 시험, 마우스에서 평가한 체내소핵시험 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체 이상을 유발하지 않았다.

3) 수태능

랫드에서 1000 mg/kg/day까지 수태능에 대한 영향은 없었다.

4) 최기형성

랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 각각 에보글립틴 1000 및 250 mg/kg 용량까지 투여했을 때, 태아에 기형이나 변이는 나타나지 않았고, 이는 각각 AUC 기준으로 인체 최대권장용량 노출에 비해 4000배 및 1000배 이상 높은 용량이다.

메트포르민

1) 메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.

2) 장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day와 1500 mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배이다. 암·수 마우스 모두에서 메트포르민과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 메트포르민에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900 mg/kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

복귀돌연변이시험(*S. typhimurium*), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(사람의 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.

암·수 랫트의 수태능은 600 mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

1) 메트포르민염산염

Granules India limited

(15A/1, Phase-III IDA, Jeedimetla, Hyderabad-500055)

DMF 등록번호 : 20050831-37-C-34-05

2) 에보글립틴타르타르산염
에스티팜(주)
(경기도 시흥시 협력로 231, 시화공단 1나 802호)
DMF 등록번호 : 1301-4-ND

1.4 허가조건

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상의약품임
 - 재심사기간 : 2015.12.31.~2021.10.01.
 - 재심사신청기간: 2021.10.02.~2022.01.01.
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2014-61호(2014.2.12.)을 준수할 것
3. 시판 전 1개월 내 위해관리프로그램 계획서를 제출하여 우리처의 승인을 받을 것
4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부

- 개량신약 지정(유효성분 종류 또는 배합비율 변경)

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당없음

1.7 사전검토

- 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

제출 자료	자료번호																																		
	1	2								3				4				5			6		7	8	비 고										
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바			가				나	다	가	나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)						5)	6)	7)									1)	2)	1)	2)	1)	2)
제출 범위	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	△	△	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○
제출 여부	○	x	x	x	x	x	○	x	x	○	○	○	○	x	x	x	x	○	○	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

면제여부 : 원료의약품에 관한 자료는 원료의약품 DMF등록 완료되었으므로 해당 자료로 인정 가능.

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 에보글립틴과 메트포르민염산염 서방형 복합제를 개발함
 - 개발제형(에보글립틴/메트포르민 2.5/500, 2.5/850, 5/1000)으로 3품목 허가 신청함
- 비글을 이용해 실시한 13주 반복독성시험에서 에보글립틴과 메트포르민 병용투여시 각각의 개별 약물의 노출(AUC, C_{max})에 변화를 유도하지 않는 것을 확인하였고, NOAEL은 암·수 모두에서 (Met/DA-1229) 10 /20mg/kg/day으로 독성학적 양상이 확인되지 않았음
- 에보글립틴과 메트포르민염산염 복합제인 슈가메트정 신청 효능효과는 타당함
 - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
 - 테네리글립틴과 메트포르민 병용요법의 대체
- 메트포르민 단독요법 실패 후 에보글립틴 추가 병용에 대한 3상 핵심 임상시험 [DA1229_DMC_III]은 각 단일제의 병용요법으로 실시한 임상시험으로 메트포르민에 추가 병용요법의 타당성을 입증함
- 슈가메트정 5/1000mg은 개개의 단일 주성분 병용투여시와 복합제 투여시의 BE를 입증하였고, 중간 함량인 2.5/500mg 및 2.5/850mg에 대하여 비교용출시험 결과를 제출하여 타당함

개발 제형	제출자료
5/1000mg	<ul style="list-style-type: none"> • 생물약제시험 [DA1229_01_BE_I] <ul style="list-style-type: none"> - FDC (5/1000) vs 병용 (5mg+ 1000mg XR) 동등성 비교
2.5/850mg	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품동등성시험기준 별표 2-2에 따라 대조약(5/1000mg)과 원료약품 및 분량 변경 수준(A), 제조방법 변경수준(B) → 비교용출시험자료 제출 (약동동등성과 검토 결과 : 적합)
2.5/500mg	<ul style="list-style-type: none"> • 의약품동등성시험기준 별표 2-2에 따라 대조약(5/1000mg)과 원료약품 및 분량 변경 수준 (C), 제조방법 변경수준(B) → 비교용출시험자료 제출 (약동동등성과 검토 결과 : 적합)

- (시정사항) 에보글립틴 및 메트포르민 단일제 허가사항을 근거로 시정함
- 알로글립틴은 국내 신약으로 중증 관절통에 대한 보고는 없으나, DPP-4 억제제 계열의 이상반응임으로 중증 관절통 내용을 사용상의 주의사항 일반적주의항에 반영함
 - FDA에서 FDA Adverse Event Reporting System(FAERS) database 및 문헌 조사를 근거로 DPP-4 저해제 복용시 중증 관절통 발생에 대한 안전성 정보를 발행함 (미국내 승인된 제품_시타글립틴, 삭사글립틴, 알로글립틴)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 슈가메트정 2.5/500mg, 2.5/850mg, 5/1000mg
- 제2형 당뇨병치료제 : 경구용 항당뇨약물
- 약리작용 기전
 - DPP-4 효소는 중요한 인슐린분비 촉진 호르몬인 glucagon-like peptide글루카곤 양 펩타이드-1(GLP-1)을 활성 형태에서 비활성 형태로 활발하게 변환시키며 이 때문에 in vivo에서 GLP-1의 반감기가 짧아진다.
 - 에보글립틴타르타르산염은 DPP-4 억제제로써 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.

- 메트포르민염산염은 여러 가지 약리작용이 보고된 바 있으며, 주로 간에서 AMP-activated protein kinase (AMPK)효소를 활성화시켜 인슐린감수성을 증가시키고 간접적으로 당신생에 작용하는 효소의 발현을 억제하여 당신생반응을 억제함으로써 혈당강하효과를 유도
- 슈가메트정은 biguanide 계열의 당뇨병 치료제인 메트포르민과 DPP IV (Dipeptidyl Peptidase IV) 저해제 계열인 에보글립틴 복합제 개발

1.2. 기원 및 개발경위

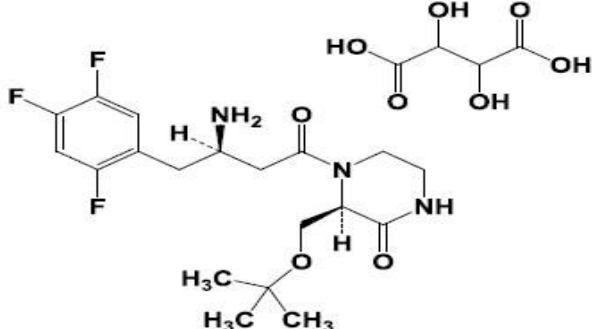
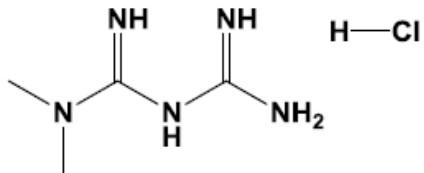
- biguanide 계열의 당뇨병 치료제인 메트포르민 서방형 제제와 DPP IV (Dipeptidyl Peptidase IV) 저해제 계열인 에보글립틴 복합제 개발
 - 슈가메트정의 복합 용량을 다양화하여 에보글립틴/메트포르민 2.5/500mg, 2.5/850mg 및 5/1000mg을 개발
- 에보글립틴 단일제인 슈가논정5밀리그램(에보글립틴타르타르산염) 2015.10.02 허가됨
- 복합제 사용을 통해 기존 제제에 비하여 복용의 편의성과 메트포르민 용량 선택의 다양성을 제공하여 환자의 순응도를 높임
- 동일 기전 유사제제
 - 자누메트정, 한국엠에스디(유), 시타글립틴염산염+ 메트포르민염산염 (2007.12.04)
 - 가브스메트정, 한국노바티스(주), 빌다글립틴+ 메트포르민염산염 (2008.03.31)
 - 콤비글라이즈서방정, (유)한국비엠에스제약, 삭사글립틴+ 메트포르민염산염 (2012.04.12)
 - 트라젠타듀오정, 한국메링거인켈하임, 리나글립틴+ 메트포르민염산염 (2012.11.15)
 - 제미메트서방정, (주)엘지생명과학, 제미글립틴타르타르산염+ 메트포르민염산염 (2013.07.25)
 - 네시나메트정, 한국다케다제약(주), 알로글립틴벤조산염+ 메트포르민염산염 (2015.02.27)
 - 테넬리아엠서방정, (주)한독, 테넬리글립틴브롬화수소산염수화물+ 메트포르민염산염 (2015.03.31)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분

에보글립틴타르타르산염	메트포르민염산염
	
분자식 : C ₁₉ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃ ·C ₄ H ₆ O ₆ 분자량 : 551.51	분자량: 165.63g/mol
화학명 (IUPAC): (R)-4-[(R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)buta	화학명 (IUPAC): 3-(diaminomethylidene)-1,1-dimethylguani

noyl}-3-(<i>t</i> -butoxymethyl)piperazin-2-one L-tartrate	dine hydrochloride
--	--------------------

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 에보글립틴타르타르산염(별규) : DMF 등록번호(1301-4-ND)

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input checked="" type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타(용해상태, 비소, 팔라듐) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(미생물한도) <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>

- 메트포르민염산염(KP) : DMF 등록번호(20050831-37-C-34-05)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60%RH	PTP (Alu-Alu)	기준내 적합
가속시험	40°C/75%RH	PTP (Alu-Alu)	유의한 변화 없음. 기준내 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 시험결과 : 3가지 함량 모두 가속 6개월, 장기 12개월 시험 기초자료를 포함한 기준 내 적합한 자료 제출하여 신청 사용기간 12개월 인정 가능

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	독성 동태	결과 (단위 mg/kg)
반복 투여	B13188	Beagle dog	경구 M 16 F16	13주	0, Met 20, DA-1229/Met 0.1/20, <u>10/20</u>	○	○	<ul style="list-style-type: none"> - NOAEL은 10/20mg/kg였음 - 모든 시험군에서 사망동물은 발생하지 않았음 - 임상증상, 체중, 사료섭취량, 안검사, 심전도, 뇨검사, 혈액학, 혈액생화학, 장기중량, 부검 및 조직병리 검사 결과 모든 시험군에서 이 약에 의한 명백한 변화가 나타나지 않았음
반복 투여 (독성 동태)	B13188	Beagle dog		13주	DA-1229/Met 0/20, 0.1/20, 10/20	○		<ul style="list-style-type: none"> - NOAEL 10/20mg/kg/day 었음 - 용량이 증가함에 따라 전신 노출도가 증가함을 확인하였음 - Met AUC 및 Cmax값은 에보글립틴 용량 변화와 관계없이 일관된 값을 가졌음

※ 참고 : 에보글립틴 단일제 독성시험 결과 [슈가논정 검토서 중]

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	독성 동태	결과 (단위 mg/kg)
반복 투여 (에보글립틴)	679-017	Mouse/ICR	경구	2주	100, <u>300</u> , 1000	×	○	<ul style="list-style-type: none"> - One female at 1000 mg/kg/day was found dead on Day 10 due to dosing-related injury. - The increases in ALT, AST, and alkaline phosphatase at 1000 mg/kg/day. - The liver had panlobular hepatocyte hypertrophy, individual hepatocyte necrosis, and increase mitotic figures at 1000 mg/kg/day. - NOAEL 300mg/kg/day
	679-018	Mouse/ICR	경구	13주	100, <u>300</u> , 600	○	○	- NOAEL 300mg/kg/day
	G07246	Rat/SD	경구	4주	0, 200, <u>400</u> , 1000	○	○	<ul style="list-style-type: none"> 수컷 1000 mg/kg/day 용량에서 AST 및 ALT 수치가 증가되었고, 암컷 1000 mg/kg/day 용량에서는 ALT 수치가 증가되었다. 또한 수컷 1000 mg/kg/day 용량에서는 간에서 단일세포 괴사가 관찰되었다. - NOAEL 400mg/kg/day
	679-014	Rat/SD	경구	13주	0, 100, <u>300</u> ,	○	○	- NOAEL 300mg/kg/day

					1000				
679-019	Rat/SD	경구	26주	0, 100, <u>300</u> , 1000	○	○	-	NOAEL 300mg/kg/day	
G07247	비글개	경구	2주	50, 100, <u>500→300b</u>	○	-	-	Vomiting was observed at 300mg/kg/day	
G07248	비글개	경구	4주	0, 30, 100, <u>300</u>	○	○	-	NOAEL 300mg/kg/day	
679-015	비글개	경구	13주	<u>0, 100, 200</u> , 400	○	○	-	NOAEL 200mg/kg/day	
679-020	비글개	경구	52주	0, 50, 100, <u>200</u>	○	○	-	NOAEL 200mg/kg/day	

반복투여독성시험

- 투여량은 DA-1229/Met 0/20, 0.1/20, 10/20 mg/kg/day로 했다.
- * 에보글립틴타르타르산염의 개에서의 3개월 반복 경구투여 독성시험의 무해용량 (NOAEL)은 에보글립틴으로서 200 mg/kg/day이므로 10 mg/kg/day 용량시 독성을 유발하지 않기 때문에 에보글립틴타르타르산염의 단일 투여군을 별도로 설정하지 않음
- 에보글립틴과 메트포르민을 개에서 13주간 반복 투여한 결과, 병용투여로 인해 개별 약물의 노출 (AUC, C_{max})에 변화를 유도하지 않는 것을 확인하였고, NOAEL은 암·수 모두에서 (에보글립틴/메트포르민) 10/20mg/kg/day였으며, 독성학적 변화가 관찰되지 않음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회투여독성시험자료는 의약품등의 독성시험기준(식약처 고시) 제4조(복합제에 대한 제제별 독성시험기준) 및 [별표12] 복합제의 제제별 독성시험에 따라 3개월간 실시한 반복투여 독성시험자료로 같음함
- 비글을 이용해 실시한 13주 반복독성시험에서 시험물질(혼합물) 투여군 암수에 대한 무독성량은 모두 10/20 mg/kg/day으로 평가되었으며, 시험군에서 독성학적 양상이 관찰되지 않았음
 - 에보글립틴 및 메트포르민은 비설치류에서 낮은 NOAEL을 나타냄으로 민감한 종으로 비글종 선정은 타당함
 - 기존 자료를 통해 사망을 유발하지 않은 메트포르민 용량으로 20mg/kg 설정하고, 메트포르민 고정용량에 대한 임상비율을 반영한 용량군과 임상 예상 노출도의 100배 정도의 에보글립틴 고용량으로 설정하여 용량군 설정은 타당함

동물종	Dose(mg/kg/day)		AUC(ng·hr/mL) ^a				사람에서의 노출대비 안전역 ^b			
			DA-1229		Metformin		DA-1229		Metformin	
	DA-1229	Metformin	M	F	M	F	M	F	M	F
사람 단회 투여	5mg	1000mg	152	-	8237	-	-	-	-	-
개 3개월 반복 투여	0	20	-	-	2079 1	23757	-	-	2.5	2.9
	0.1	20	233	191	20802	28823	1.5	1.3	2.6	3.5
	10	20	16287	12923	20372	28286	107.2	85.0	2.5	3.4

- ^a AUC 값은 해당 시험 마지막 투여일의 총 DA-1229 또는 metformin 값임(단백결합을 고려한 유리상태의 약물 AUC 값이 아님)
- ^b 안전역은 DA-1229 5mg과 metformin XR 1000mg 복합제를 투여한 사람에서의 AUC 값을 바탕으로 계산된 값

※ 참고 : 비글에서 13주 반복투여시 에보글리틴 NOAEL은 30 mg/kg이고, Metformin NOAEL은 32.5~47.2 mg/kg 정도로 알려져 있음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 제28조제4항, [별표1] 주2. 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제
- 개개의 주성분이 당뇨병 치료에 대한 효능효과가 있으므로, 신규 복합제의 효력시험자료 면제 가능

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 에보글립틴 단일제 당뇨병 치료제 허가사항 있음
- 메트포르민 단일제 당뇨병 치료제 허가사항 있음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 1상 2건, 3상 1건
 - 1상 시험으로 복합제 BE시험 및 식이영향시험 1건(파트 1, 2로 진행)
- 메트포르민 단독요법 실패 후 에보글립틴 추가 병용에 대한 3상 핵심 임상시험은 DA1229_DMC_III임 (승가논정 단일제 허가신청 시 제출된 자료임)
 - 기허가시 제출자료는 참고로 요약표만 기재함

6.2. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ pharmacology							
1상	[DA1229_01_BE_I] 건강한 남성 자원자를 대상으로 DA-1229_01 (Evogliptin/Metformin XR 5/1000mg) 복합제의 단독투여와 Evogliptin 5 mg 및 Metformin XR 1000 mg 단일제를 병용 투여 시 안전 성/내약성 및 약동		건강한 성인 남성				<p>시험대상자수: 36명 계획(군당 18명), 임상시험 완료 시험대상자수: 35명, 약물동태학, 안전성 분석</p> <p><투여용량 및 투여기간></p> <ul style="list-style-type: none"> · 시험약 : DA-1229_01 정제(Evogliptin/Metformin XR 5/1000mg 복합제) · 대조약 : Evogliptin 5mg, Metformin XR 1000mg 정제(다이아백스 XR 1000mg, 대응제약) <p>1. 투여방법 : 투여군에 따라 해당하는 임상시험용의약품을 공복시 240mL의 물과함께 경구투여</p> <p>2. 휴약기간 : 14일</p>

학적 특성을 비교하고, 음식물이 DA-1229_01의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 교차, 단회 투여 임상시험

파트 1

Part 1 (비교약동학 시험)

Sequence	Period 1 (Day 1)	Period 2 (Day 15)
A (n=18)	DA-1229_01	E + M
B (n=18)	E + M	DA-1229_01

E: Evogliptin 5 mg 단일제
M: Metformin XR 1000mg 단일제
DA-1229_01: Evogliptin/Metformin XR 5/1000 mg 복합제

<평가항목>

- 1차 평가변수: AUC_{last} , C_{max}
- 2차 평가변수: T_{max} , $t_{1/2}$, CL/F, AUC_{inf}

<시험결과>

- 1. Metformin, Evogliptin의 약동학적 분석결과
- Metformin의 약동학적 분석결과

Parameters		Treatment		Geometric mean ratio* (90% confidence interval) (DA-1229_01/(E+M))
		DA-1229_01 (n=35)	Evogliptin + Metformin XR (E+M, n=35)	
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD	1146.66 ± 345.04	1073.54 ± 220.80	1.040 (0.958 - 1.128)
T_{max} (h)	Median [Min - Max]	4.00 [2.00 - 6.02]	4.00 [2.00 - 8.00]	
AUC_{last} (h*ng/mL)	Mean ± SD	8374.24 ± 2835.60	8237.23 ± 2292.01	0.997 (0.910 - 1.092)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Mean ± SD	8660.98 ± 2825.54	8507.98 ± 2324.20	1.001 (0.914 - 1.097)
$t_{1/2}$ (h)	Mean ± SD	9.53 ± 9.77	10.70 ± 9.71	
CL/F (L/h)	Mean ± SD	126.82 ± 38.28	126.15 ± 35.21	

- Evogliptin의 약동학적 분석결과

Parameters		Treatment		Geometric mean ratio* (90% confidence interval) (DA-1229_01/(E+M))
		DA-1229_01 (n=35)	Evogliptin + Metformin XR (E+M, n=35)	
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD	6.66 ± 1.47	6.51 ± 1.48	1.030 (0.971 - 1.093)
T_{max} (h)	Median [Min - Max]	5.00 [2.00 - 6.02]	5.00 [2.00 - 7.02]	
AUC_{last} (h*ng/mL)	Mean ± SD	152.09 ± 36.00	152.08 ± 34.11	0.995 (0.962 - 1.028)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Mean ± SD	187.65 ± 48.70	189.47 ± 51.41	0.991 (0.950 - 1.033)
$t_{1/2}$ (h)	Mean ± SD	28.87 ± 5.53	29.28 ± 7.94	
CL/F (L/h)	Mean ± SD	28.81 ± 9.19	28.56 ± 8.64	

⇒ 대조약에 대한 시험약 단회 투여시의 Metformin의 C_{max} , 와 AUC_t 비의 점추정치는 각각 1.040, 0.997이었으며, 90% 신뢰구간 이 각각 0.9581-1.1282, 0.910-1.092 으로 모두 0.80~1.25 범위에 포함되었고, E+evogliptin의 C_{max} 와 AUC_t 비의 점추정치는 각각 1.030, 0.995 이었으며, 90% 신뢰구간이 각각 0.971-1.093, 0.962-1.028 으로 모두 0.80~1.25 범위에 포함됨

		<p>※ 약효동등성과 검토의견 : 타당함</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5/1000mg 복합체에 대한 생물학적동등성시험임 • 시험결과(회사 제출 값과 심사 평가결과 비교) <ul style="list-style-type: none"> - 재통계 : BA calc 2007 1.0.0 및 K-BE Test 2 - 시험약은 대조약과의 생동성 기준을 만족하였음(적합) • Metformin, Evogliptin의 약동학적 평가변수 통계분석 <ul style="list-style-type: none"> - Metformin의 통계 분석결과 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">parameter</th> <th colspan="2">산술평균</th> <th colspan="2">기하평균의 비</th> <th rowspan="2">ANOVA -CV%</th> <th rowspan="2">판정</th> </tr> <tr> <th>Ref</th> <th>Test</th> <th>ratio</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>결과 보고서</td> <td>C_{max}</td> <td>1073.54±220.80</td> <td>1146.66±345.04</td> <td>1.040</td> <td>0.958-1.128</td> <td>동등</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_t</td> <td>8237.23±2292.01</td> <td>8374.24±2835.60</td> <td>0.997</td> <td>0.910-1.092</td> <td>동등</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">재통계</td> <td>C_{max}</td> <td>1073.540±220.799</td> <td>1146.663±345.0413</td> <td>0.996</td> <td>0.9581-1.1282</td> <td>20.1962 동등</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>8237.233±2292.008</td> <td>8374.244±2835.604</td> <td>0.996</td> <td>0.9099-1.0921</td> <td>22.5567 동등</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Evogliptin의 통계 분석결과</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">parameter</th> <th colspan="2">산술평균</th> <th colspan="2">기하평균의 비</th> <th rowspan="2">ANOVA -CV%</th> <th rowspan="2">판정</th> </tr> <tr> <th>Ref</th> <th>Test</th> <th>ratio</th> <th>90% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>결과 보고서</td> <td>C_{max}</td> <td>6.51±1.48</td> <td>6.66±1.47</td> <td>1.030</td> <td>0.971-1.093</td> <td>동등</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_t</td> <td>152.08±34.11</td> <td>152.09±36.00</td> <td>0.995</td> <td>0.962-1.028</td> <td>동등</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">재통계</td> <td>C_{max}</td> <td>6.513±1.482</td> <td>6.663±1.473</td> <td>1.0304</td> <td>0.9710-1.0934</td> <td>14.6716 동등</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>152.085±34.114</td> <td>152.089±35.997</td> <td>0.9948</td> <td>0.9622-1.0284</td> <td>8.2229 동등</td> </tr> </tbody> </table>	parameter	산술평균		기하평균의 비		ANOVA -CV%	판정	Ref	Test	ratio	90% CI	결과 보고서	C_{max}	1073.54±220.80	1146.66±345.04	1.040	0.958-1.128	동등		AUC_t	8237.23±2292.01	8374.24±2835.60	0.997	0.910-1.092	동등	재통계	C_{max}	1073.540±220.799	1146.663±345.0413	0.996	0.9581-1.1282	20.1962 동등	AUC_t	8237.233±2292.008	8374.244±2835.604	0.996	0.9099-1.0921	22.5567 동등	parameter	산술평균		기하평균의 비		ANOVA -CV%	판정	Ref	Test	ratio	90% CI	결과 보고서	C_{max}	6.51±1.48	6.66±1.47	1.030	0.971-1.093	동등		AUC_t	152.08±34.11	152.09±36.00	0.995	0.962-1.028	동등	재통계	C_{max}	6.513±1.482	6.663±1.473	1.0304	0.9710-1.0934	14.6716 동등	AUC_t	152.085±34.114	152.089±35.997	0.9948	0.9622-1.0284	8.2229 동등
parameter	산술평균			기하평균의 비		ANOVA -CV%	판정																																																																							
	Ref	Test	ratio	90% CI																																																																										
결과 보고서	C_{max}	1073.54±220.80	1146.66±345.04	1.040	0.958-1.128	동등																																																																								
	AUC_t	8237.23±2292.01	8374.24±2835.60	0.997	0.910-1.092	동등																																																																								
재통계	C_{max}	1073.540±220.799	1146.663±345.0413	0.996	0.9581-1.1282	20.1962 동등																																																																								
	AUC_t	8237.233±2292.008	8374.244±2835.604	0.996	0.9099-1.0921	22.5567 동등																																																																								
parameter	산술평균		기하평균의 비		ANOVA -CV%	판정																																																																								
	Ref	Test	ratio	90% CI																																																																										
결과 보고서	C_{max}	6.51±1.48	6.66±1.47	1.030	0.971-1.093	동등																																																																								
	AUC_t	152.08±34.11	152.09±36.00	0.995	0.962-1.028	동등																																																																								
재통계	C_{max}	6.513±1.482	6.663±1.473	1.0304	0.9710-1.0934	14.6716 동등																																																																								
	AUC_t	152.085±34.114	152.089±35.997	0.9948	0.9622-1.0284	8.2229 동등																																																																								
1상	<p>[DA1229_01_BE_I]</p> <p>건강한 남성 자원자를 대상으로 DA-1229_01(Evogliptin/Metformin XR 5/1000mg) 제제의 단독투여와 Evogliptin 5mg 및 Metformin XR 1000mg 단일제를 병용 투여 시 음식물이 DA-1229_01의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 교</p>	<p>건강한 남성</p> <p>시험대상자수: 28명(군당 14명) 계획, 임상시험 완료 시험대상자수: 28명, 시험약의 약동학적 특성에 대한 음식물의 영향 여부를 평가</p> <p><투여용량 및 투여기간></p> <ul style="list-style-type: none"> · 시험약 : DA-1229_01 정제(Evogliptin/Metformin XR 5/1000mg 복합체) · 대조약 : Evogliptin 5mg, Metformin XR 1000mg 정제(타이아백스 XR 1000mg, 대응제약) <ol style="list-style-type: none"> 1. 투약방법 : 투여군에 따라 해당하는 임상시험용의약품을 240mL의 물과 함께 경구투여 2. 휴약기간 : 14일 <p><평가항목></p> <ul style="list-style-type: none"> · 1차 평가변수: AUClast, Cmax · 2차 평가변수: Evogliptin 과 Metformin Tmax, t1/2 CL/F, AUCinf, Metformin의 tlag 																																																																												

차, 단회투여 임상시험

파트 2

Part 2 (음식물 영향 시험)

Sequence	Period 1 (Day 1)	Period 2 (Day 15)
C (n=14)	DA-1229_01 fasted	DA-1229_01 fed
D (n=14)	DA-1229_01 fed	DA-1229_01 fasted

DA-1229_01: Evogliptin/Metformin XR 5/1000 mg 복합제

Fasted: 공복상태 투약

Fed: 고지방식사 후 투약

<시험결과>

Metformin

Table 14. Summary of pharmacokinetics of Metformin for part 2 study

Parameters		Treatment		Geometric mean ratio* (90% confidence interval) (Fed/Fasted)
		Fed (n=27)	Fasted (n=27)	
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD	1050.40 ± 203.79	1189.88 ± 337.29	0.901 (0.831 - 0.976)
T_{max} (h)	Median [Min - Max]	7.00 [4.00 - 10.00]	4.02 [3.00 - 6.00]	
AUC_{last} (h*ng/mL)	Mean ± SD	13186.14 ± 2827.47	9035.67 ± 2309.60	1.475 (1.360 - 1.600)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Mean ± SD	13390.41 ± 2882.95	9403.88 ± 2389.10	1.439 (1.327 - 1.561)
$t_{1/2}$ (h)	Mean ± SD	8.52 ± 8.70	12.49 ± 10.12	
CL/F (L/h)	Mean ± SD	78.76 ± 20.56	112.95 ± 28.61	

*Geometric mean ratio of DA-1229_01 under fed state to fasted state (exponentiation of difference between logarithmic transformed geometric means)

Evogliptin

Table 13. Summary of pharmacokinetics of Evogliptin for part 2 study

Parameters		Treatment		Geometric mean ratio* (90% confidence interval) (Fed/Fasted)
		Fed (n=27)	Fasted (n=27)	
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD	5.86 ± 1.37	6.79 ± 1.40	0.862 (0.817 - 0.909)
T_{max} (h)	Median [Min - Max]	5.00 [2.00 - 6.00]	5.00 [3.00 - 6.00]	
AUC_{last} (h*ng/mL)	Mean ± SD	167.41 ± 28.50	164.30 ± 28.66	1.024 (0.986 - 1.063)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Mean ± SD	221.54 ± 57.16	211.26 ± 47.98	1.051 (1.004 - 1.100)
$t_{1/2}$ (h)	Mean ± SD	35.51 ± 12.87	32.59 ± 7.15	
CL/F (L/h)	Mean ± SD	23.76 ± 5.07	25.05 ± 6.68	

*Geometric mean ratio of DA-1229_01 under fed state to fasted state (exponentiation of difference between logarithmic transformed geometric means)

Evogliptin의 경우, DA-1229_01 공복 투여 대비 고지방식사 후 투여 시의 C_{max} 및 AUC_{last} 의 GMR (90% CI)은 각각 0.862 (0.817 - 0.909) 및 1.024 (0.986-1.063)이었다. Metformin의 경우, DA-1229_01 공복 투여 대비 고지방식사 후 투여시의 C_{max} 및 AUC_{last} 의 GMR (90% CI)은 각각 0.901 (0.831 -0.976) 및

			<p>1.475(1.360 -1.600)이었다. Evogliptin의 C_{max} 및 AUC_{last}와 Metformin의 C_{max}는 DA-1229_01 공복 투여 대비 고지방식사 후 투여 시의 GMR과 그 90% CI가 생물학적동등성 범위인 0.80 -1.25 내에 포함되었으나, Metformin 의 AUC_{last}는 DA-1229_01 공복 투여에 비해 고지방식사 후 투여 시 약 47.5% 가량 증가하였다.</p> <p>※ 참고 : 글루코파지XR정 (FDA 라벨) - 식후 AUC 50% 증가, C_{max}는 영향 없음</p>
--	--	--	---

6.3. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

<참고 : 슈가논정 단일제 기허가시 제출된 자료>

단계	임상시험제목 (번호/지널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과																																					
§ 임상약리																																												
1상	<p>[DA1229_DIM_I]</p> <p>건강한 남성 자원자를 대상으로 DA-1229 5mg 과 Metformin IR 1000mg 을 병용하여 경구 투여시 약물상호작용을 평가하기 위한 3원 교차, 무작위배정, 공개형, 반복 투여 임상시험</p> <p>*슈가논정 단일제 기허가시 제출된 자료</p>	<p>randomized, open-label, multiple-dose, three-treatment, three-period, six-sequence, crossover study</p>	<p>건강한 성인</p> <p>참여 : 36명 완료 : 33명</p>	<p><투여용량 및 투여기간> D: DA-1229 5 mg qd M: Metformin 1000 mg bid D+M: DA-1229 5 mg qd + Metformin IR 1000 mg bid</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">순서군</th> <th rowspan="2">피험자 수</th> <th colspan="3">투여 시기</th> </tr> <tr> <th>제 1기</th> <th>제 2기</th> <th>제 3기</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>6</td> <td>D</td> <td>M</td> <td>D+M</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>6</td> <td>D</td> <td>D+M</td> <td>M</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>6</td> <td>M</td> <td>D</td> <td>D+M</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>6</td> <td>M</td> <td>D+M</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>6</td> <td>D+M</td> <td>M</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>6</td> <td>D+M</td> <td>D</td> <td>M</td> </tr> </tbody> </table> <p>- 7일 반복투여, 휴약기 7일</p> <p><시험결과> DA-1229 단독 반복 투여(R) 대비 병용 반복 투여 시(T)의 AUC_{T,ss} 와 C_{max,ss} geometric mean ratio (T/R, 90% CI) 는 각각 1.02 (0.99 - 1.06), 1.06 (1.01 - 1.12) 였으며, Metformin 단독 투여 대비(R) 병용 반복 투여 시(T)의 AUC_{T,ss} 와 C_{max,ss} 의 geometric mean ratio (T/R, 90% CI)는 각각 0.94 (0.89 - 0.98), 0.84 (0.79 - 0.89) 이었다.</p>	순서군	피험자 수	투여 시기			제 1기	제 2기	제 3기	A	6	D	M	D+M	B	6	D	D+M	M	C	6	M	D	D+M	D	6	M	D+M	D	E	6	D+M	M	D	F	6	D+M	D	M		
순서군	피험자 수	투여 시기																																										
		제 1기	제 2기	제 3기																																								
A	6	D	M	D+M																																								
B	6	D	D+M	M																																								
C	6	M	D	D+M																																								
D	6	M	D+M	D																																								
E	6	D+M	M	D																																								
F	6	D+M	D	M																																								

6.3.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 : 해당사항 없음

6.3.2. 내인성 인자에 대한 PK : 해당사항 없음

6.3.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 에보글립틴-메트포르민 상호작용(DDI)
 - 임상시험[DA1229_DIM_I]에서 에보글립틴과 메트포르민을 병용투여하여 약물상호작용을 평가한

결과 임상적으로 유의한 약동학적 약물상호작용이 없음

※ 슈가논정 단일제 허가시 제출되었음

6.3.4. 집단 약동학시험 : 해당사항 없음

6.3.5. 약력학시험(PD) : 해당사항 없음

6.4. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.4.1. 유효성·안전성시험 개요

<참고 : 슈가논정정 단일제 허가시 제출된 자료>

- 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ Efficacy 3상 : Add-on combination therapy							
3상	[DA1229_DM C_III] Metformin 단독요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에 게 DA-1229를 병용투여했을 때 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성약 대조, 임상 3상시험 ※ 슈가논정 허가시 제출된 자료임	A randomized double-blind, active-controlled, parallel-group, multi-center, dose confirmatory design	제2형 당뇨병환자 (HbA1c 6.5% ~ 11%) -metformin을 1일 1,000mg 이상 용량으로 복용 중인 자 -222명	시험군 : 에보글립틴 5mg 1일 1회 (메트포르민과 병용투여) 대조군 : 시타글립틴 100mg 1일 1회 (메트포르민과 병용투여)	24주 + 28주 연장)	<ul style="list-style-type: none"> • 시험 대상자 222명(Sitagliptin군 110명, DA-1229군 112명) 중 임상시험을 완료한 대상자 205명(Sitagliptin군 100명, DA-1229군 105명) • 1차 유효성 평가변수 - HbA1c • 2차 유효성 평가변수 - FPG, Fasting lipid parameters, HbA1c response rate, Rescue therapy rate, Fasting insulin, C-peptide, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI, 체중, MDG, 체지방 • 안전성 평가변수 - 신체검진, 활력징후, 심전도, 임상실험실검사, 이상반응, 저혈당의 발생 빈도 • 유효성 평가 결과 1. HbA1c 유효성 평가 결과를 살펴보면, 주 유효성 평가변수인 baseline(0 주) 대비 24 주 시점에서 HbA1c(%) 변화량은 Sitagliptin 군 -0.65 ± 0.61, DA-1229 군 -0.59 ± 0.61 로, 두 군의 평균 차이(시험군-대조군)는 0.06[95% C.I.: -0.10, 0.22]이었고, 95% 양측 신뢰구간의 상한치가 0.22%로 비열등성 한계인 0.35% 미만으로 Sitagliptin 에 대한 DA-1229 의 비열등성이 입증되었다. 2차 유효성 평가변수에 대한 투여군 간 비교에서 통계적으로 유의한 차이를 보인 경우는 없었음 • 안전성 평가 결과 - 이상반응은 Sitagliptin군 (39.8%), DA01229군 (45.0%)에서 발생하였으며, 이상반응 발현율에 대해 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았음($p=0.4337$) 	

					- 이상반응 및 이상약물반응의 각 계열별 발현을 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없어 안전성과 내약성이 우수함을 확인하였음
--	--	--	--	--	---

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) : 해당사항 없음

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론 : 해당사항 없음

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론 : 해당사항 없음

6.5. 가교자료 : 해당사항 없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 메트포르민에 실패한 경우 에보글립틴 병용투여 3상 임상시험과 1상 임상시험 검토함

	임상시험	검토의견
1상	임상시험 [DA1229-01-BE-I] 병용투여시와 복합제 투여시 각 성분(에보글립틴과 메트포르민)의 생물학적동등성을 입증한 임상시험	신청 복합제(5/1000mg) 투여와 각 단일제 병용투여시 약동학적 동등함을 입증
	임상시험 [DA1229-01-BE-I] 음식물이 복합제의 안전성과 약동학에 미치는 영향을 평가한 임상시험	복합제(5/1000mg) 투여로 식이영향 시험 - Evogliptin의 C _{max} 및 AUC _{last} 와 Metformin의 C _{max} 는 DA-1229_01 공복 투여 대비 고지방식사 후 투여 시의 GMR과 그 90% CI가 생물학적동등성 범위인 0.80 -1.25 내에 포함되었으나, Metformin의 AUC _{last} 는 DA-1229_01 공복 투여에 비해 고지방 식사 후 투여 시 약 47.5% 가량 증가하였음
3상	임상시험 [DA1229_DMC_III] 메트포르민 단독요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에게 evogliptin을 병용투여했을 때 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성약대조, 제3상 임상시험 ※ 슈가논정 허가시 제출된 자료임	에보글립틴을 병용투여한 결과, 대조군에 대한 에보글립틴의 비열등성을 입증하였고 안전성과 내약성이 우수함을 확인하였음

- 슈가메트정 5/1000mg은 개개의 단일 주성분 병용투여시와 복합제 투여시의 BE를 입증하였고, 중간 함량인 2.5/500mg 및 2.5/850mg에 대하여 비교용출시험결과를 제출하였고 이는 타당함
- 병용요법과 복합제간의 제제학적 동등성 확보시 복합제의 효능·효과 및 용법·용량 인정 가능함

개발 제형	제출자료
5/1000mg	• 생물약제시험 [DA1229_01_BE_I] - FDC (5/1000) vs 병용 (5mg+ 1000mg XR) 동등성 비교
2.5/500mg	• 의약품동등성시험기준 별표 2-2에 따라 대조약(5/1000mg)과 원료약품 및 분량 변경 수준 (C), 제조방법 변경수준(B) → 비교용출시험자료 제출 (약동동등성과 검토 결과 : 적합)
2.5/850mg	• 의약품동등성시험기준 별표 2-2에 따라 대조약(5/1000mg)과 원료약품 및 분량 변경 수준(A), 제조방법 변경수준(B) → 비교용출시험자료 제출 (약동동등성과 검토 결과 : 적합)

- (시정사항) 에보글립틴 및 메트포르민 단일제 허가사항을 근거로 시정함

- 에보글립틴은 국내 신약으로 중증 관절통에 대한 보고는 없으나, DPP-4 억제제 계열의 이상반응임으로 중증 관절통 내용을 사용상의 주의사항 일반적주의항에 반영함
 - FDA에서 FDA Adverse Event Reporting System(FAERS) database 및 문헌 조사를 근거로 DPP-4 저해제 복용시 중증 관절통 발생에 대한 안전성 정보를 발행함 (미국내 승인된 제품_시타글립틴, 삭사글립틴, 알로글립틴)
 - 에보글립틴 임상시험시 보고된 ‘관절통’ 이상반응 : 중증사례 없음

<에보글립틴 단독요법>

System Organ Class(SOC) ¹⁾ Preferred Term(PT) ¹⁾	Placebo (N= 80)						DA-1229 (N= 78)							
	대상자 수(%) [건수], 각 항목별						대상자 수(%) [건수], 각 항목별							
	경증 NR ²⁾	R ³⁾	중등증 NR	R	중증 NR	R	Total	경증 NR	R	중등증 NR	R	중증 NR	R	Total
Muscle strain	1(1.3) [1]						1(1.3) [1]							
Tendon rupture			1(1.3) [1]				1(1.3) [1]							
Upper limb fracture							1(1.3) [1]							1(1.3) [1]
Investigations	1(1.3) [1]						1(1.3) [1]							
Parasite urine test positive	1(1.3) [1]						1(1.3) [1]							
Metabolism and nutrition disorders									1(1.3) [1]	1(1.3) [1]				2(2.6) [2]
Hyperglycaemia									1(1.3) [1]	1(1.3) [1]				2(2.6) [2]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2(2.5) [2]		1(1.3) [1]				3(3.8) [3]	3(3.8) [4]	3(3.8) [4]					6(7.7) [8]
Arthralgia								3(3.8) [3]						3(3.8) [3]
Arthritis								1(1.3) [1]						1(1.3) [1]
Lumbar spinal stenosis	1(1.3) [1]						1(1.3) [1]							
Musculoskeletal pain	1(1.3) [1]		1(1.3) [1]				2(2.5) [2]		1(1.3) [2]					1(1.3) [2]
Myofascial pain syndrome									1(1.3) [1]					1(1.3) [1]
Upper extremity mass									1(1.3) [1]					1(1.3) [1]

<메트포르민에 에보글립틴 추가 병용요법>

System Organ Class (SOC) ¹⁾ Preferred Term (PT) ¹⁾	Sitagliptin (N=108)						DA-1229 (N=111)							
	대상자 수(%) [건수], 각 항목별						대상자 수(%) [건수], 각 항목별							
	경증 NR ²⁾	R ³⁾	중등증 NR	R	중증 NR	R	Total	경증 NR	R	중등증 NR	R	중증 NR	R	Total
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8(7.4) [9]	1(0.9) [1]	2(1.9) [3]				10(9.3) [13]	7(6.3) [7]						7(6.3) [7]
Arthralgia	2(1.9) [2]		1(0.9) [1]				3(2.8) [3]	2(1.8) [2]						2(1.8) [2]
Musculoskeletal pain	2(1.9) [2]						2(1.9) [2]	2(1.8) [2]						2(1.8) [2]
Back pain			1(0.9) [1]				1(0.9) [1]	2(1.8) [2]						2(1.8) [2]
Intervertebral disc protrusion	2(1.9) [2]						2(1.9) [2]	1(0.9) [1]						1(0.9) [1]
Bone pain	1(0.9) [1]						1(0.9) [1]							
Myalgia		1(0.9) [1]					1(0.9) [1]							
Pain in extremity	1(0.9) [1]						1(0.9) [1]							
Patellofemoral pain syndrome	1(0.9) [1]						1(0.9) [1]							
Spinal osteoarthritis			1(0.9) [1]				1(0.9) [1]							