

# 안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2012년 7월 10일

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

담당자	연구관	과 장

① 회사명	한국노바티스(주)	② 문서번호	20110066175 (2012.6.3.) 20120070480 (2012.5.25)
③ 제품명	가브스메트정 50/850mg 가브스메트정 50/1000mg	④ 분류번호	수입(스위스), 전문, 396
⑤ 원료약품분량 (주성분)	가브스메트정 50/850mg 주성분 빌다글립틴(별규) 50.0밀리그램 주성분 메트포르민염산염 850.0밀리그램  가브스메트정 50/1000mg 주성분 빌다글립틴(별규) 50.0밀리그램 주성분 메트포르민염산염 1000.0밀리그램		
⑥ 성상	- 50/850mg : 황색의 타원형 필름 코팅정 - 50/1000mg : 어두운 황색의 타원형 필름 코팅정		
⑦ 신청효능·효과	이 약은 인슐린 비의존성당뇨병환자(제2형)의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.  <u>1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우</u> <u>2. 메트포르민 또는 빌다글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우</u> <u>3. 빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체</u>		
⑧ 신청용법·용량	제2형 당뇨병 환자치료에 있어서, 이 약의 용량은 빌다글립틴 100mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위에서 유효성, 내약성을 근거로 개별화 되어야 한다.  이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정하며, 이 약 <u>50mg/500mg, 50mg/850mg 또는 50mg/1000mg</u> 1정을 아침저녁으로 1일 2회 복용한다.  빌다글립틴 1일 100mg이상의 용량은 권장되지 않는다.  이 약은 일반적으로 음식과 함께 투여하거나 식 직후에 투여하는 것이 메트포르민으로 인한		

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

	<p>위장관계 이상반응을 줄일 수 있다.</p> <p><u>1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 :</u>  <u>이 약의 초기용량으로 이 약 50/500mg을 1일 1회, 1회 1정을 복용하며, 점진적으로 증량하여 50/1000mg 으로 1일 2회, 1회 1정으로 증량할 수 있다.</u></p> <p><u>2. 메트포르민 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자 :</u>  이 약의 초기용량으로 1일 빌다글립틴 100mg 과 메트포르민 기존투여용량을 투여한다.</p> <p><u>3. 빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자 :</u>  빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 빌다글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 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 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	<기허가 동일> 기밀용기, 30℃이하에서 습기를 피해 보관, 제조일로부터 18개월
⑩ 기원 및 개발경위	-
⑪ 약리작용기전	DPP IV 저해제
⑫ 국내외 사용현황	▷ 국내 - 가브스메트정50/850mg, 50/1000mg (2008.3.31) - 가브스정50mg (2007.12.28) ▷ 외국 - 스위스 (2009.11.6), 호주 (2010.12.8) : 가브스메트정 50/500mg, 50/850mg, 50/1000mg : - 영국 : 가브스메트정 50/850mg, 50/1000mg
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사규정 (식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30) <b>제25조제2항제7호</b> 효능·효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경→ 효능효과 추가 <b>제27조제7항</b>
⑭ 검토결과	<b>시정적합</b> ☞ 빌다글립틴 사용 후 add-on에 대한 임상시험자료 효능효과 삭제 ☞ 용법용량 중 추가 병용요법에 대한 기허가사항 위치 이동
<b>※ 참고사항</b> 1. 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경 2. 단일제 가브스정50밀리그램(빌다글립틴) 효능효과 변경 완료(2012.05.21.)  붙임 1. 시정사항 1부 2. 안전성·유효성 검토요약	



<붙임 1> 시정사항 - 가브스메트정50/850밀리그램, 가브스메트정50/1000밀리그램, 한국노바티스(주)

1. 효능·효과, 용법·용량을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 효능효과

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

2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우

3. 빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체

□ 용법용량

제2형 당뇨병 환자치료에 있어서, 이 약의 용량은 빌다글립틴 100mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위에서 유효성, 내약성을 근거로 개별화 되어야 한다.

빌다글립틴 1일 100mg이상의 용량은 권장되지 않는다.

이 약은 일반적으로 음식과 함께 투여하거나 식 직후에 투여하는 것이 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄일 수 있다.

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.

2. 메트포르민 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자 :

이 약의 초기용량으로 1일 빌다글립틴 100mg 과 메트포르민 기존투여용량을 투여한다.

이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정하며, 이 약 50mg/850mg 또는 50mg/1000mg 1정을 아침저녁으로 1일 2회 복용한다.

3. 빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자 :

빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 빌다글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다.

이전에 다른 경구용 혈당강하제에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제 2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 가브스메트정50/850밀리그램, 가브스메트정 50/1000밀리그램 한국노바티스(주)

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의품목허가신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30)

제25조제2항제7호, 제27조제7항, 효능효과 등의 변경허가를 받고자 하는 품목의 경우

구분	제출자료	자료 번호 <sup>주1)</sup>																				비고																	
		2 (기준및시험방법 심사)																3		4			5		6														
		가								나								가	나	가	나		가	나	7	8													
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나	7	8							
제출자료	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○		
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유																																							

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

◎ 가브스메트정 50mg/850mg 및 가브스메트정 50mg/1000mg 의 적응증에 새로운 임상시험 결과 (LMF237A2302)를 반영하여 “초기병용요법”에 대한 내용 추가

- 약물치료를 받은 경험이 없는 환자를 대상으로 복합제 (또는 병용) 투여시 안전성·유효성 평가자료 (3상) : 임상 (LMF237A2302)에서 단일제 투여군 대비 복합제 투여시 치료효과가 우월성 입증하여 타당성을 인정함
- A2303, A2301, A2307 임상시험(복합제에 대한 생체이용률 평가 1상) 결과 고정용량 복합 정제는 빌다글립틴과 메트포르민(Glucophage®)을 병용투여 했을 때와 생물학적으로 동등함을 보였음

1. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 가브스메트정 50mg/850mg 및 가브스메트정 50mg/1000mg 의 적응증에 새로운 임상시험 결과 (LMF237A2302)를 반영하여 “초기병용요법”에 대한 내용 추가 신청

1.2. 약리작용기전

- 빌다글립틴 : DDP IV 저해제 - GLP-1 분해 억제, 포도당의존인슐린분비, 식후글루카곤분비 억제
- 메트포르민 : 간 당생성 감소, 말초인슐린감수성 개선

2. 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 빌다글립틴

(S)-1-[2-3-Hydroxyadamant-1-ylamino)acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile  $C_{17}H_{25}N_3O_2$  :

303.40

3. 6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과

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

2. 메트포르민 또는 빌다글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우

3. 빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법의 대체

- 신청 용법·용량

제2형 당뇨병 환자치료에 있어서, 이 약의 용량은 빌다글립틴 100mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위에서 유효성, 내약성을 근거로 개별화 되어야 한다.

이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정하며, 이 약 50mg/500mg, 50mg/850mg 또는 50mg/1000mg 1정을 아침저녁으로 1일 2회 복용한다.

빌다글립틴 1일 100mg이상의 용량은 권장되지 않는다.

이 약은 일반적으로 음식과 함께 투여하거나 식 직후에 투여하는 것이 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄일 수 있다.

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 증 량하여 50/1000mg 으로 1일 2회, 1회 1정으로 증량할 수 있다.

2. 메트포르민 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 환자 :

이 약의 초기용량으로 1일 빌다글립틴 100mg 과 메트포르민 기존투여용량을 투여한다.

3. 빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자 :

빌다글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 빌다글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작 할 수 있다.

이전에 다른 경구용 혈당강하제에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제 2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다.

## 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

### 6.1.1. 개요

- 1상 3건 제출, 3상 1건 제출

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목
<b>§ Clinical Pharmacology</b>						
[Study 2301] 빌다글립틴/메트포르민 50mg/1000mg 고정용량 복합 정제와 빌다글립틴 50mg과 메트포르민 (Glucophage®) 1000mg (500mg 2정) 병용 요법의 생물학적 동등성을 확립하기 위한 무작위, 공개, 단독 용량, 교차 시험 (기관 : PPD Development, Austin, Texas, USA)						
1상	Study 2301	무작위, 공개, 단독 용량, 교차	건강한 사람 37명 완료	[투여용량 및 투여기간] 투여군 : 빌다글립틴/메트포르민 50mg/1000mg 고정 용량 복합 정제 단회 투여(A), 빌다글립틴 50mg과 메트포르민(Glucophage®)1000mg (500mg 2정) 병용 요법 단회 투여(B) - 최소 10시간의 공복 후 240mL의 물과 단회 경구로 복용 · pk 확인		
[Study 2307] 빌다글립틴/메트포르민 50mg/850mg 고정용량 복합 정제와 빌다글립틴 50mg과 메트포르민 (Glucophage®) 850mg 병용 요법의 생물학적 동등성을 확립하기 위한 무작위, 공개, 단독 용량, 교차 시험 (PPD Development, Austin, Texas, USA)						
1상	Study 2307	무작위, 공개, 단독 용량, 교차	건강한 사람 43명 완료	[투여용량 및 투여기간] 투여군 : LMF237 50/850mg 고정 용량 복합 정제 단회 투여(A), 빌다글립틴 50mg과 메트포르민(Glucophage®)850mg 병용 요법 단회 투여(B) - 최소 10시간의 공복 후 240mL의 물과 단회 경구로 복용 · pk 확인		
[Study 2303] 빌다글립틴/메트포르민 50mg/500mg 고정용량 복합 정제와 빌다글립틴 50mg과 메트포르민 (Glucophage®) 500mg 병용 요법의 생물학적 동등성을 확립하기 위한 무작위, 공개, 단독 용량, 교차 시험						
1상	Study 2303	무작위, 공개, 단독 용량, 교차	건강한 사람 37명 완료	[투여용량 및 투여기간] 투여군 : LMF237 50/500mg 고정 용량 복합 정제 단회 투여, 빌다글립틴 50mg과 메트포르민(Glucophage®)500mg 병용 요법 단회 투여 - 최소 10시간의 공복 후 240mL의 물과 단회 경구로 복용 · pk 확인		
<b>§ Efficacy</b>						
[Study 2302] 약물 치료를 받은 바 없는 제 2형 당뇨병 환자에서 빌다글립틴/메트포르민 고정용량 복합제와 빌다글립틴과 메트포르민을 개별 단독 요법으로 24주간 투여하여 효과를 비교하기 위한 무작위, 이중 눈가림, 활성-대조, 다기관 시험						
3상	Study 2302	무작위, 이중 눈가림, 활성-대조	995명 시험 완료	[투여용량 및 투여기간] -투여군(최종 최대 가능 용량) : 빌다글립틴 50mg qd (50mg bid), 메트포르민 500mg qd (1000mg bid), 빌다글립틴/저용량 메트포르민 고정 용량 복합 정제 50/500mg qd (50/500mg bid), 빌다글립틴/고용량 메트포르민 고정 용량 복합 정제 50/500mg qd (50/1000mg bid) -투여기간 : 24주  <b>평가항목 :</b> 일차평가변수		

				-24주간 투여 후, 빌다글립틴/(고용량 또는 저용량의)메트포르민 고정용량 복합제가 각 성분의 개별 단독 요법보다 당화혈색소(HbA <sub>1c</sub> ) 감소 측면에서 우월하다는 가설을 검정 이차평가변수 : FPG 감소 등
--	--	--	--	---

### 6.2.3. 검토의견

- 약물치료를 받은 경험이 없는 환자를 대상으로 복합제 (또는 병용) 투여시 안전성·유효성 평가자료 (3상) : 임상 (LMF237A2302)에서 단일제 투여군 대비 복합제 투여시 치료효과가 우월성 입증하여 타당성을 인정함
- A2303, A2301, A2307 임상시험(복합제에 대한 생체이용률 평가 1상) 결과 고정용량 복합 정제는 빌다글립틴과 메트포르민(Glucophage<sup>®</sup>)을 병용투여 했을 때와 생물학적으로 동등함을 보였음

#### 4. 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 브라질 허가사항 (초기병용요법 임상시험자료 제출)

#### 5. 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

자누메트정 50/500mg 자누메트정 50/1000mg 2007.12.04	은글라이자정2.5mg/5mg 2011.01.24
한국엠에스디	한국비엠에스제약
인산시타글립틴일수화물/ 메트포르민염산염	삭사글립틴
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 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.	이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다. - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여 - 메트포르민 또는 설포닐우레아 또는 치아졸리딘디온 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
항당뇨요법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 최대권장용량인 시타글립틴 100mg과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 일반적으로 음식과 함께 1일 2회 복용하며, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정하며 음식과 함께 1일 2회 복용한다. 1. 초기 요법 이 약의 초기용량으로 이 약 50/500mg을 1일 2회, 1회 1	이 약의 권장 용량은 1일 1회 2.5mg 또는 5mg 이다. 식사에 관계없이 투여할 수 있다. 신장애환자 : - 경증의 신장애 환자(크레아티닌 소실률이 50mL/min 초과) : 용량 조절이 필요하지 않다. - 중등도 또는 중증의 신장애 환자, 혈액투석이 필요한 말기 신장애 환자(크레아티닌 소실률이 50mL/min 이하) : 2.5mg을 1일 1회 투여한다. 본제는 혈액투석 이후 투여해야 하며, 복막 투석 환자에 대해서는 연구되지 않았다. 신기능에 따라 용량 조절이 필요하기 때문



<p>정을 복용하며, 이 약 50/1000mg으로 1일 2회, 1회 1정으 로 증량할 수 있다.</p> <p>2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환 자: 이 약의 초기용량으로 1일 시타글립틴 100mg과 메트포르 민 기존투여 용량을 투여한다.</p> <p>3. 시타글립틴의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자: 이 약의 초기용량으로 이 약 50/500mg을 1일 2회, 1회 1 정을 복용하며, 이 약 50/1000mg으로 1일 2회, 1회 1정으 로 증량할 수 있다. 시타글립틴의 용량을 감량투여하고 있는 신장애 환자는 이 약으로 전환해서는 안 된다.</p> <p>4. 시타글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자: 시타글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환 하는 환자는 시타글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으 로 시작할 수 있다.</p> <p>5. 메트포르민 및 설폰닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조 절을 할 수 없는 경우: 이 약의 초기용량은 1일 시타글립틴 100mg이며, 메트포르 민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되 어야 한다. 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄 이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 설폰닐우레아 와 병용투여시에는 설폰닐우레아 유발 저혈당발생의 위험 을 감소시키기 위해 설폰닐우레아의 감소를 고려할 수 있 다.</p> <p>이전에 다른 경구용 혈당강하제에서 이 약으로 전환하는 경우 의 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>에 본제 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권 장된다. 크레아티닌 소실률은 Cockcroft-Gault 식 또는 Modification of Diet in Renal Disease(MDRD)식을 이용하여 혈청크레아티닌으로부터 예측할 수 있다.</p> <p>강력한 사이토크롬P450 3A4/5 저해제와 병용 투여하는 경우 : 2.5mg을 1일1회 투여한다. (사용상주의사항 중 '5.상호작용' 항 참조)</p>
--	--

6.

□ 별첨 : 일괄기안 목록

접수번호	민원사무명	제품명	접수일자
20120070476	의약품-품목변경허가-안유	가브스메트정50/850밀리그램	2012.05.25
20120070480	의약품-품목변경허가-안유	가브스메트정50/1000밀리그램	2012.05.25