

안전성·유효성심사결과공개양식

(□최초, ■변경)

2011년 12월 28일

담당자	연구관	과장
박현주	최선욱	신원

안전성·유효성심사의뢰(단독)

① 신청자	한국노바티스(주)	② 접수번호	20110073779 (2011.06.30.)
③ 제품명	가브스정50밀리그램	④ 분류번호	(전과동) 수입, 전문, 당뇨병용제 (396)
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	1정 중 빌다글립틴 50밀리그램		
⑥ 성상	흰색 내지 밝은 노란빛을 띠는 원형 정제		
⑦ 신청 효능·효과	(전과 동일) 이 약은 인슐린 비의존성당뇨병환자(제2형)에서 식사요법 및 운동요법을 시행하면서 메트포르민 또는 설포닐우레아 또는 치아졸리딘디온의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약과 병용투여한다.		
⑧ 신청 용법·용량	<p>- 이 약을 메트포르민 또는 치아졸리딘디온과 병용투여 시 권장용량은 1일 100mg으로, 50mg씩 1일 2회 아침, 저녁으로 분할 투여한다.</p> <p>- 이 약을 설포닐우레아와 병용투여 시 권장용량은 1일 50mg으로 1일 1회 아침에 복용한다.</p> <p>- 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있으며, 1일 100mg 이상의 용량은 권장되지 않는다.</p> <p>간장애 환자 이 약을 투여하기 전 ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 2.5배를 초과하는 간장애 환자에는 권장되지 않는다.</p> <p>신장애 환자 - 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 50 mL/min) : 용량 조절이 필요하지 않다. - <u>중등도 및 중증의 신장애 환자 또는 말기 신장애(ESRD) 환자 : 1일 1회 50mg 투여가 권장된다.</u></p>		
⑨ 저장방법	(전과 동일)		

및 유효기간	- 기밀용기, 30℃이하에서 습기를 피해 보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원및개발 의 경위	- 용법·용량 및 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용 기 전	DPP-4 억제제
⑫ 국내외사용현 황	- 국내 품목허가일자 : 2007.12.28.
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가신고·심사 규정(식약청고시 제2010-103호, 2010.12.31.) 제25조제2항제7호
⑭ 검토결과	시정적합
<p>※ 참고사항</p> <p>< 기보완사항 ></p> <p>1. 의약품등의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-103호, 2010.12.31.)에 근거하여 다음 의 자료를 제출하여 주시기 바랍니다.</p> <p>1) 제7조에 적합한 용법 용량 및 사용상 주의사항 변경신청 근거자료. : 보완 후 자료제출증명서 등 근거자료 제출</p> <ul style="list-style-type: none"> - 본사근거자료(BPI)(2011.04.29.) - 변경 완료된 SmPC(2011.12.08.) - 과학논문인용색인(SCI)에 등재된 전문학회지에 게재된 자료 : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial; Diabetes, Obesity and Metabolism 13: 947-954, 2011(제출한 임상시험 중 CLAF237A23137과 동일)</i> • <i>The dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis; Endocrine journal 58(11): 979-987, 2011.</i> <p>- 현재 미국에서는 허가 승인이 되지 않음.</p> <p>- <붙임 1> 시정사항 - 가브스정(빌다글립틴, 한국노바티스(주))</p> <p>- <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 가브스정(빌다글립틴, 한국노바티스(주))</p>	

<붙임 1> 시정사항 - 가브스정(빌다글립틴, 한국노바티스(주))

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 이상반응

- 1) 12주 이상의 대조임상시험에서 1일 50mg(1일 1회) 또는 1일 100mg(1일 1회 100mg 또는 1일 2회 50mg) 용량의 빌다글립틴에 노출된 총 3,784명으로부터의 안전성 자료를 수집하였다. 이 환자들 중에서 2,264명은 빌다글립틴을 단독으로 투여 받았고, 1,520명은 다른 약물과 함께 투여받았다. 2,682명의 환자들은 빌다글립틴을 1일 100mg(1일 1회 100mg 또는 1일 2회 50mg) 투여 받았고, 1,102명은 1일 1회 50mg을 투여 받았다.
- 2) 임상시험에서 나타난 이상반응의 대부분은 경증 및 일시적이었으며, 투여를 중단할 필요가 없었다. 이상반응과 나이, 인종, 약물 노출기간 또는 일일 투여용량과의 관계는 발견되지 않았다.
- 3) 간염을 포함한 간기능 이상이 드물게 보고되었다. 일반적으로 임상적 후유증이 없이 무증상이었으며, 투약을 중단한 후에 간기능은 정상으로 회복되었다. 24주의 단독요법 및 병용요법의 대조임상시험들의 결과에서, ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN)의 3배 이상을 나타내는 비율은 빌다글립틴 50mg 1일 1회, 빌다글립틴 50mg 1일 2회 및 모든 대조군들에서 각각 0.2%, 0.3%, 0.2%로 나타났다. 트랜스아미나제의 수치 상승은 일반적으로 무증상적이고 비-진행적이며, 담즙정체 및 황달과 관련이 없었다.
- 4) 대조군과 유사한 비율로 빌다글립틴 투여군에서 혈관부종이 드물게 보고되었고, ACE 저해제와 병용투여하였을 때 비율이 더 높았다. 이상반응의 대부분은 경증이었으며 빌다글립틴을 계속 투여 시 해결되었다.
- 5) 단독요법 및 병용요법으로 이중맹검으로 이 약을 투여받은 환자에서 보고된 이상반응을 신체 기관계 및 절대 빈도수에 따라 나열하였다.
아주 흔하게($\geq 1/10$) ; 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) ; 드물게($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ; 매우 드물게($< 1/10,000$) ; 미정(예측할 수 없음)

(1) 메트포르민과 병용투여

- 이 약 1일 100mg과 메트포르민의 병용투여 대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험중단은 이 약과 메트포르민 병용투여군 또는 위약과 메트포르민 투여군 모두에서 보고되지 않았다.
- 임상시험에서 저혈당의 발생률은 이 약 1일 100mg과 메트포르민 병용투여군에서 1%로 흔하게, 위약과 메트포르민 투여군에서 0.4%로 흔하지 않게 나타났다. 이 약 투여군에서 중증의 저혈당은 보고되지 않았다.
- 임상시험에서 메트포르민에 이 약 1일 100mg을 병용투여하였을 때 이 약 투여군 +0.2kg, 위약 투여군 -1.0kg으로 체중의 변화는 없었다.

[표1] 이중 맹검 임상시험(208명)에서 메트포르민과 병용요법으로 1일 빌다글립틴 100mg을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응

신경계 이상	
흔하게	진전
흔하게	두통

흔하게	어지러움
흔하지 않게	피로
위장관계 이상	
흔하게	구역
대사 및 영양 이상	
흔하게	저혈당

- 2년 이상의 기간 동안 진행된 임상시험에서 메트포르민에 빌다글립틴을 추가 투여하였을 때, 추가적인 안전성 신호 또는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았다.

(2) 설포닐우레아와 병용투여

- 이 약 50mg과 설포닐우레아의 병용투여 대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험 중단률은 이 약과 설포닐우레아 병용투여군 0.6%, 위약과 설포닐우레아 투여군 0%이었다.
- 임상시험에서 저혈당의 발생률은 글리메피리드에 이 약 1일 1회 50mg을 추가 투여하였을 때 1.2%이었고 위약과 글리메피리드 투여군은 0.6%이었다. 이 약 투여군에서 중증의 저혈당은 보고되지 않았다.
- 임상시험에서, 글리메피리드에 이 약 1일 50mg을 추가 투여하였을 때 이 약 투여군 -0.1kg, 위약 투여군 -0.4kg으로 체중의 변화는 없었다.

[표2] 이중 맹검 임상시험(170명)에서 설포닐우레아와 병용요법으로 1일 빌다글립틴 50mg을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응

감염 (infections and infestations)	
매우 드물게	코인두염
신경계 이상	
흔하게	진전
흔하게	두통
흔하게	어지러움
흔하게	무력증
위장관계 이상	
흔하지 않게	변비
대사 및 영양 이상	
흔하게	저혈당

(3) 치아졸리딘디온과 병용투여

- 이 약 1일 100mg과 피오글리타존의 병용투여 대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험 중단은 이 약과 피오글리타존 병용투여군 및 위약과 피오글리타존 투여군 모두에서 보고되지 않았다.
- 임상시험에서 저혈당의 발생률은 빌다글립틴과 피오글리타존을 투여 받은 환자(0.6%)에서 흔하지 않았지만, 위약과 피오글리타존을 투여 받은 환자(1.9%)에서는 흔하였다. 이 약 투여군에서 중증의 저혈당은 보고되지 않았다.
- 피오글리타존과의 병용투여 임상시험에서 위약 및 이 약 1일 100mg 투여 시 절대 체중 증가는 각각 1.4kg 및 2.7kg이었다.
- 이 약 1일 100mg이 피오글리타존(1일 45mg)의 최대 용량에 추가 투여되었을 때 말초 부종의 발생률은 7.0%이었고, 피오글리타존 단독 투여시에는 2.5%이었다.

[표3] 이중 맹검 임상시험(158명)에서 치아졸리딘디온과 병용요법으로 1일 빌다글립틴 100mg을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응

신경계 이상	
흔하지 않게	두통
흔하지 않게	무력증
대사 및 영양 이상	
흔하게	체중 증가
흔하지 않게	저혈당

혈관 이상

흔하게

말초 부종

(4) 빌다글립틴 단독투여

- 단독요법 대조 임상시험에서, 이상반응으로 인한 시험 중단률은 위약(0.6%) 또는 활성대조약(0.5%)에 비해 빌다글립틴 투여군(0.3%)에서 더 높지 않았다.
- 비교 대조 단독요법 임상시험에서, 저혈당은 활성대조약 또는 위약 투여군(0.2%, 1,082명 중 2명)에 비해 빌다글립틴 1일 100mg 투여군(0.4%, 1,855명 중 7명)에서 흔하지 않게 보고되었다. 중대한 또는 중증의 이상반응은 보고되지 않았다.
- 임상시험에서, 빌다글립틴 투여군 -0.3kg, 위약 투여군 -1.3kg으로 빌다글립틴 1일 100mg이 단독요법으로써 투여되었을 때 체중의 변화는 없었다.

[표4] 이중 맹검 임상시험(1,855명)에서 단독요법으로 빌다글립틴 1일 100mg을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응

- 2년 이상의 기간 동안 진행된 임상시험에서 빌다글립틴 단독요법의 추가적인 안전성 신호 또는 예측하지 못했던 위험은 보이지 않았다.

신경계 이상	
흔하게	어지러움
흔하지 않게	두통
위장관계 이상	
흔하지 않게	변비
근골격계 및 결합조직 이상	
흔하지 않게	관절통
대사 및 영양 이상	
흔하지 않게	저혈당
감염 (infections and infestations)	
매우 드물게	상기도 감염
매우 드물게	코인두염
혈관 이상	
흔하지 않게	말초 부종

(5) 시판 후 경험

시판 후 경험 기간 동안 추가적으로 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 드물게: 약의 투여 중단 시 가역적인 간염

- 빈도 불명*: 두드러기, 췌장염

* 이 이상반응은 불분명한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로 빈도에 대한 신뢰성 있는 평가는 어렵다.

3. 일반적 주의

1) 이 약은 인슐린 투여가 필요가 필요한 환자에서 인슐린을 대체하지 않는다. 이 약은 제1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증 환자에 사용해서는 안 된다.

2) 신장애 : 혈액투석을 하는 말기 신장애(ESRD)환자에서의 사용 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다.

3) 간기능 모니터링 : 간염을 포함한 간기능 이상이 드물게 보고되었다. 일반적으로 임상적 후유증이 없이 무증상이었으며, 투약을 중단한 후에 간기능은 정상으로 회복되었다. 투여를 시작하기 전(환자의 기저 값을 알기 위해) 및 투여하는

동안 간기능 검사를 실시하여 간기능을 모니터링하여야 한다. 간기능 검사를 실시하는 경우에는 처음 1년은 3개월마다, 이후에는 정기적으로 실시하는 것이 바람직하다.

트랜스아미나제 수치가 상승된 환자는 이차 간기능이 평가되어야 하고, 정상으로 회복될 때까지 모니터링되어야 한다. 정상 상한치(ULN)의 3배 이상의 AST 또는 ALT 상승이 지속되면 이 약의 투여를 중지할 것을 권고한다. 황달 또는 다른 간기능 이상을 나타내는 증후를 보인 환자는 이 약을 중단하여야 한다.

이 약의 투여를 중단하고 간기능 검사가 정상으로 회복된 후에도 이 약의 투여를 재개하지 않아야 한다.

4) 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 빌다글립틴의 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서의 임상 경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

5) 피부이상 : 수포 및 궤양 등의 피부 병변이 원숭이의 말단부에서 보고되었다(8. 기타 참고). 임상시험에서 피부 병변 발생률이 증가되지는 않았지만, 당뇨병성 피부 합병증이 있는 환자에서의 사용경험이 적으므로 수포 또는 궤양 등과 같은 피부 장애가 나타나는지 모니터링을 하여 지속적으로 당뇨 환자를 관리할 것을 권장한다.

6) 췌장염 : 시판 후 조사에서 급성 췌장염이 자발적으로 보고되었다. 지속적이고 중증 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 한다. 췌장염은 빌다글립틴의 투약을 중단한 후 회복되었다. 만약 췌장염이 의심될 경우, 빌다글립틴과 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다

7) 이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향에 대해 연구되지 않았으나 이상반응으로 어지러움을 경험할 수 있는 환자는 운전 또는 기계사용을 피해야 한다.

4. 상호작용

- 1) 빌다글립틴은 병용약물과 약물상호작용의 가능성이 낮다. 빌다글립틴은 CYP450의 기질이 아니고, CYP450의 저해 및 유도 작용을 갖지 않기 때문에 이 효소의 기질, 저해제 또는 유도제와 상호작용을 일으키지 않는 것으로 보인다.
- 2) 피오글리타존, 메트포르민, 글리베클라미드 : 경구용 당뇨병 약물들과 수행된 임상시험 결과 임상적으로 의미 있는 약동학적인 상호작용을 나타내지 않았다.
- 3) 디곡신(P 당단백의 기질), 와파린(CYP2C9의 기질) : 건강한 피험자에 수행된 임상시험 결과 임상적으로 의미 있는 약동학적 상호작용을 보이지 않았다. 그러나 목표 환자군에서 수립된 것은 아니다.
- 4) 아로디핀, 라미프릴, 발사르탄 또는 심바스타틴 : 건강한 피험자에서의 아로디핀, 라미프릴, 발사르탄 및 심바스타틴과 수행된 임상시험 결과, 빌다글립틴과의 병용투여 후 임상적으로 의미 있는 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 5) 다른 경구용 당뇨병 약물과 같이, 빌다글립틴의 혈당강하 작용은 치아짓, 코르티코스테로이드, 갑상선 약물 및 교감신경작용약물과 같은 특정 활성 물질에 의해 감소될 수도 있다.

5. 임부, 수유부, 고령자 및 소아에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 투여
임부에 대한 적절한 연구 결과가 없다. 동물시험 결과, 고용량에서 생식독성을 나타내었다. 사람에서의 잠재적 위험은 알려진 바가 없다. 사람에서의 결과가 부족하기 때문에 이 약을 임신부에 사용해서는 안 된다.
- 2) 수유부에 대한 투여
빌다글립틴이 사람 모유에 분비되는지 알려지지 않았다. 동물시험에서 빌다글립틴이 유즙으로 분비되는 것으로 알려졌기 때문에 이 약을 수유부에게 사용해서는 안 된다.
- 3) 고령자(65세 이상)에 대한 투여

고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 고령자에 대한 사용 경험이 제한적이므로 주의하여야 한다.

4) 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성이 확립되어있지 않으므로, 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

6. 과량 투여시의 처치

1) 빌다글립틴의 과량투여에 대한 자료가 제한적이다.

건강한 피험자에 10일 동안 용량증량 내약성 시험결과로부터, 400mg 용량에서 3건의 근육통과 경증이면서 일시적인 이상감각, 발열, 부종, 리파아제 수치의 일시적 상승이 1건씩 있었다. 600mg 용량에서 1명의 피험자가 손발의 부종, 크레아티닌 인산화효소(CPK), AST, C-반응 단백(CRP) 및 미오글리빈 수치의 상승을 경험하였다. 세 명의 다른 피험자가 2건의 이상감각과 함께 발의 부종을 경험하였다. 모든 증상 및 실험실적 이상이 시험약의 투여 중단 후 처치없이 해결되었다.

2) 처치

과량투여 시 지지요법을 권장한다. 빌다글립틴은 혈액투석으로 제거할 수 없으나, 주요 가수분해 대사체(LAY151)는 혈액투석으로 제거할 수 있다.

7. 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.

8. 기타

1) 개에서 심장내 흥분과 전도 지연이 관찰되었다(무해용량 15mg/kg [Cmax를 기준으로 사람 노출의 7배]).

2) 랫드를 대상으로 한 26주 반복투여독성시험 및 마우스 13주 반복투여독성시험에서, 랫드 및 마우스의 폐에서 포말성 폐포대식세포의 축적이 관찰되었다. 랫드에서 무해용량은 25mg/kg (AUC를 기준으로 사람 노출의 5배)이고, 마우스에서는 750mg/kg (AUC를 기준으로 사람 노출의 142배)이었다.

52주 반복투여독성시험에서 개에서 위장관 증상, 특히 묽은 변, 점액성 변, 설사, 고용량에서 혈변이 관찰되었고, 무해용량은 확립되지 않았다.

3) 유전독성시험에서 빌다글립틴은 in vitro 및 in vivo 시험에서 돌연변이를 나타내지 않았다.

4) 랫드에서 수태능 및 초기배 발생시험 결과, 빌다글립틴으로 인한 수태능, 생식력 및 초기배 발생 이상의 근거가 나타나지 않았다. 랫드 및 토끼에서 배태자 독성시험이 수행되었다. 랫드에서 모체의 체중 감소와 관련된 파상성 갈비뼈의 발생률이 증가하였고, 무해용량은 75mg/kg(사람 노출의 10배)이었다. 토끼에서 발생의 지연을 나타내는 태아의 체중 감소 및 골격 변형은 중증의 모체 독성이 나타났을 때만 관찰되었고, 무해용량은 50mg/kg(사람 노출의 9배)이었다. 랫드에서 수행된 출생전후 발생시험 결과, 150mg/kg 이상의 용량에서 모체 독성과 관련된 소견만이 관찰되었고, 제 1세대 자손에서 운동능력 감소와 일시적인 체중 감소가 나타났다.

5) 랫드에서 900mg/kg(사람의 최대 권장용량에서 노출량의 약 200배)까지의 경구용량으로 발암성 시험이 2년 동안 실시되었다. 빌다글립틴 투여로 종양의 발생 증가는 관찰되지 않았다. 마우스에서 1,000mg/kg까지의 경구 용량으로 발암성 시험이 2년 동안 수행되었다. 유방샘암종 및 혈관육종 발생률 증가가 관찰되었고, 무해용량은 500mg/kg(사람 노출의 59배) 및 100mg/kg(사람 노출의 16배)이었다. 마우스에서 이러한 종양의 발생률 증가는 빌다글립틴 및 그 주요 대사체가 유전독성을 나타내지 않고 암이 관찰된 최고 전신 노출에서 한 종에만 나타났음을 고려했을 때, 사람에게 대해 유의한 위험이 발생한다고는 고려되지 않는다.

6) 원숭이를 대상으로 한 13주 반복투여독성 시험에서, 피부 병변이 5mg/kg/day 이상 용량에서 나타났다. 이는 말단부

(손, 발, 귀, 꼬리)에서 일관되게 나타났다. 5mg/kg/day (100mg 용량에서 사람 AUC 노출과 대략 동등) 용량에서는 수포만이 관찰되었고, 지속적인 투여에도 불구하고 이 증상들은 가역적이었으며 조직 병리학적 이상과는 관련이 없었다. 조직 병리학적 변화와 관련 있는 떨어지는 피부, 피부박리, 딱지, 꼬리 염증이 20mg/kg/day(100mg 용량에서 사람 AUC 노출의 약 3배) 이상 용량에서 관찰되었다. 꼬리의 괴사성 병변이 80mg/kg/day 이상의 용량에서 관찰되었다. 160mg/kg/day을 투여한 원숭이에서 피부 병변은 4주 회복 기간 동안 가역적이지 않았다.' 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 가브스정(빌다글립틴), 한국노바티스(주)

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-103호, 2010.12.31.) 제5조 제2항 [별표1] II. 자료제출의약품, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경

의약품	자료번호	기원	물리·화학적 성질	안정성 (완제)		독성								약리			임상		외국현황	국내현황		
				장기/가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	상호작용			임상	가교
											국소	의존성	항원성	면역								
의약품 ()	자료범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	×	○	○
	제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

<심사자 종합적 검토의견> : 시정적합

중등도 및 중증의 신장에 환자를 대상으로 한 임상시험자료에서 유효성 및 안전성이 입증됨에 따라 용법용량 및 사용상주의사항을 변경 신청한 건으로 제출한 임상자료(CLAF237A23137, CLAF237A23138) 및 이에 따른 SCI 논문과 변경 완료된 SmPC에 의거하여 타당함. 단, 말기 신장질환자(ESRD)의 피험자수가 제한적이므로 해당 환자에게 있어서 신중히 투여해야 한다는 어구를 추가함. 또한, 시판 후 조사기간 동안 “간염” 정보가 업데이트됨에 따라 사용상 주의사항의 새로운 안전성 정보를 추가신청하였으며 타당함. 외국허가사항의 채장염의 주의사항이 업데이트됨에 따라 사용상 주의사항의 일반적 주의에서 채장염항목을 추가하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 개발경위: 1) 최근 입수된 중등도(n=165) 및 중증(n=207)의 신장에 환자를 대상으로 한 시험자료에서, 빌다글립틴 1일 1회 50mg 용법이 신장에 환자 집단에서 새로운 안전성 신호 또는 예측하지 못한 위험성 없이 유효성 및 내약성이 좋은 것이 증명되어 그 내용을 업데이트하고자 함.
- 2) 시판후 간 관련 안전성 종합 평가가 수행되는 동안 “간염”으로 수집된 소수의 사례가 보고됨에 따라 그 내용을 업데이트하고자 함.
- 3) 용법용량 변경에 따라 신장에 환자에 대한 사용 제한 내용을 삭제하고자 함.
- 약리기전: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor
- 국내 허가사항: 가브스정, 한국노바티스(주) (품목허가일자 : 2007.12.28.)

- 국외 허가사항: 노바티스는 우리나라와 동일하게 유럽 허가 변경 신청을 하여 변경된 상황임.(letter of declaration & rationale sheet for BPI changes 제출하였고 보완 후 **자료제출증명서 제출**)

2. 제출자료

- 변경 사유서 및 변경대비표
- 본사근거자료(Basic Prescribing Information; BPI)(2011.04.29.)
- Rationale Sheet for BPI changes
- clinical overview (용법 용량 및 사용상 주의사항 중 ‘중등도 또는 중증 신장에 환자에 대하여 본제의 투여 가능’으로 변경된 사유)
- clinical overview (사용상 주의사항 중 시판 후 조사에서 ‘약의 투여 중단 시 가역적인 간염’을 추가된 사유)
- 임상시험 성적 자료 및 그 요약서 (LAF237A23137, LAF237A23138, LAF237A2337, LAF237A2115, LAF237A2117)
- Letter of declaration (변경 전 본사 노바티스에서 한국 노바티스에게 유럽변경신청을 하기 위하여 제출했던 자료 list 및 letter)
 - 본사근거자료(BPI)(2011.04.29.)
 - 변경 완료된 SmPC(2011.12.08.)
 - 자료제출증명서
 - 과학논문인용색인(SCI)에 등재된 전문학회지에 게재된 자료 :
 - *Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial; Diabetes, Obesity and Metabolism 13: 947-954, 2011(제출한 임상시험 중 CLAF237A23137과 동일)*
 - *The dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis; Endocrine journal 58(11): 979-987, 2011*

3. 신청사항 변경대비표

<용법 용량>

변경 전	변경 후
<ul style="list-style-type: none"> - 이 약을 메트포르민 또는 치아졸리딘디온과 병용투여 시 권장용량은 1일 100mg으로, 50mg씩 1일 2회 아침, 저녁으로 분할 투여한다. - 이 약을 설포닐우레아와 병용투여 시 권장용량은 1일 50mg으로 1일 1회 아침에 복용한다. - 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있으며, 1일 100mg 이상의 용량은 권장되지 않는다. 	<ul style="list-style-type: none"> - 이 약을 메트포르민 또는 치아졸리딘디온과 병용투여 시 권장용량은 1일 100mg으로, 50mg씩 1일 2회 아침, 저녁으로 분할 투여한다. - 이 약을 설포닐우레아와 병용투여 시 권장용량은 1일 50mg으로 1일 1회 아침에 복용한다. - 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있으며, 1일 100mg 이상의 용량은 권장되지 않는다.
<p>간장애 환자</p> <p>이 약을 투여하기 전 ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 2.5배를 초과하는 간장애 환자에는 권장되지 않는다.</p>	<p>간장애 환자</p> <p>이 약을 투여하기 전 ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 2.5배를 초과하는 간장애 환자에는 권장되지 않는다.</p>
<p>신장애 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> - 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 50 mL/min) : 용량 조절이 필요하지 않다. - 중등도 및 중증의 신장애 환자 또는 <u>혈액투석이 필요한 말기 신장애(ESRD) 환자</u> : <u>투여가 권장되지 않는다.</u> 	<p>신장애 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> - 경증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 50 mL/min) : 용량 조절이 필요하지 않다. - 중등도 및 중증의 신장애 환자 또는 말기 신장애

• 제출자료 : 변경대비표 및 근거(Rationale Sheet for BPI changes)

clinical overview (사용상 주의사항 중 시판 후 조사에서 ‘중증도 및 중증의 신장에 환자 또는 말기 신장애(ESRD) 환자에 있어서 약물 복용 용법 용량’을 변경한 사유)

임상시험 성적 자료 및 그 요약서 (LAF237A23137, LAF237A23138, LAF237A2337, LAF237A2115, LAF237A2117)

Letter of declaration (변경 전 본사 노바티스에서 한국 노바티스에게 유럽변경신청을 하기 위하여 제출했던 자료 list 및 letter)

SmPC(2011.12.08.)

자료제출증명서

SCI급 논문 :

• *Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial; Diabetes, Obesity and Metabolism 13: 947-954, 2011*

• *The dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis; Endocrine journal 58(11): 979-987, 2011*

시험 단계	시험번호 /저널명	시험제목	디자인	대상피험자 (선정기준)	투여 기간	시험 자수 (N)	용법 용량	시험결과
1상	CLAF237A2337 (기 허가 당시 제출자료)	나이, 성별, 신장 및 체중을 맞춘 건강한 지원자와 비교하여 신기능장애 피험자에서 빌다글립틴의 약동학을 입증하는 단일, 공개, 평행군 시험	공개	건강한 피험자, 경증 신장애 환자, 중등도 신장애 환자, 중증 신장애 환자	단 회 투여	48	vildagliptin 100mg 1일 1회	중증 신장애 환자 및 ESRD 환자에서 건강한 피험자와 비교하여 vildagliptin의 노출이 약 2배정도 높았다. LYL151은 vildagliptin과 다르게 혈액투석에 의하여 제거된다.
1상	CLAF237A2117	빌다글립틴 하루 1일 1회 100mg 을 14일간 투여하여 빌다글립틴과 그 대사체의 단회 투여 및 반복 투여 시 약동학을 경증 신장애 환자와 그들과 나이, 성별, 몸무게를 매치한 건강한 사람에게 비교대조한 공개, 평행군 임상시험	공개	경증 신장애 환자, 건강한 피험자	14일	32	vildagliptin 100mg 1일 1회	경증신장애환자를 대상으로 14일간 1일 1회 vildagliptin 100mg 투여하였을 때 건강한 피험자와 비교하여 vildagliptin의 노출정도가 약동학적으로 유의적인 차이가 없었다.
1상	CLAF237A2115	빌다글립틴 하루 1일 1회 50mg 을 14일간 투여하여 빌다글립틴과 그 대사체의 단회 투여 및 반복 투여 시 약동학을 경증, 중등증, 중증 신장애 환자와 그들과 나이, 성별, 몸무게를 매치한 건강한 사람에게 비교대조한 공개, 평행군 임상	공개	경증, 중등증, 중증 신장애 환자와 건강한 사람	1 4 일 간 1 일 1 회	96	vildagliptin 50mg	Vildagliptin의 AUC는 건강한 피험자와 비교하여 중등증 신장애 환자에서 약 1.7배, 중증 신장애 환자에서 약 2배 증가하였으므로 허가사항된 최대 투여 용량인 100mg의 절반 용량인 1일 1회 50mg로 정하였다.

시험 단계	시험번호 /저널명	시험제목	디자인	대상피험자 (선정기준)	투여 기간	시험자수 (N)	용법 용량	시험결과
		시험.						
3상	CLAF23 7A23137	중등도 또는 중증의 신장장애를 가진 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 빌다글립틴(50mg qd)와 위약을 24주간 투여하여 안전성과 내약성을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 이중맹검, 임상시험	무작위 배정, 이중맹검	중등도 또는 중증의 신장장애를 가진 제2형 당뇨병 환자	24주	515	빌다글립틴 1일 1회 50mg	<ul style="list-style-type: none"> ● 빌다글립틴은 중등도 및 중증의 신장장애를 가진 환자에게 일반적으로 안전하고 내약성이 좋았다. ● 빌다글립틴 1일 1회 50mg 투여는 위약과 비교시 중등도 및 중증의 신장장애를 가진 제2형 당뇨병 환자에게 임상적으로 유의하게 HbA_{1c} 수치를 감소시키는 결과를 나타냈다
3상	CLAF23 7A23138	중증의 신장장애를 가진 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 빌다글립틴 (50mg, qd)와 시타글립틴(25mg, qd)를 24주간 투여하여 안전성과 내약성을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 이중맹검, 활성대조군 임상시험	무작위 배정, 이중맹검	중증의 신장장애를 가진 제2형 당뇨병 환자 HbA _{1c} of ≥ 6.5 and $\leq 10\%$	24주	148	빌다글립틴 1일 1회 50mg 시타글립틴 1일 1회 25mg 아침 식 전 1회 투여	<ul style="list-style-type: none"> ● 빌다글립틴은 중증의 신장장애를 가진 환자에게 일반적으로 안전하고 내약성이 좋았으며, 시타글립틴과 유사하게 안전한 양상을 나타내었다. ● 빌다글립틴 1일 1회 50mg 투여는 중증의 신장장애를 가진 제2형 당뇨병 환자에게 시타글립틴 투여와 마찬가지로 임상적으로 의미 있는 HbA_{1c} 감소 결과를 나타냈다.
3상	<i>Endocrine journal</i> 58(11): 979-987, 2011	The dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis		혈액투석을 시행하고 있는 제2형 당뇨병 환자(일본인)	24	60	빌다글립틴 1일 1회 50mg	빌다글립틴은 혈액투석을 하는 환자에게 일반적으로 안전하고 내약성이 좋았다.

• 검토의견 : 적합

① 최근 발표된 중등도 신장장애 환자(N=165)와 중증 신장장애 환자(N=207)를 대상으로 본제 50 mg을 1일 1회 투여시 효과적이었고, 새로운 안전성 정보는 발견되지 않았다는 연구를 근거로, 본사근거자료(BPI) 및 영국 허가사항 변경됨에 따라 신장장애 환자에 대한 용법 용량 변경신청한 건으로 제출한 임상자료(LAF237A23137, LAF237A23138)와 SCI 논문에 의거하여 타당하다고 사료됨.

② 유효성:

1일 1회 50mg의 vildagliptin을 투여시 체중 변화없이 중등도 신장장애환자의 HbA_{1c}가 0.74%가 유의적으로 감소하였고, 중증 신장장애 환자의 HbA_{1c}가 0.54%(CLAF237A23137), 0.88%(CLAF237A23138) 유의적으로 감소하였다. 또한, 이러한 변화는 유사성분인 sitagliptin과 비슷한 효과를 보였다. 전반적으로 1일 1회 50mg의 vildagliptin을 중등도 및 중증 신장장애 환자 또는 혈액투석이 필요한 ESRD 환

자에게 투여하는 것은 혈당 조절하는 목적으로 사용하는 것은 적합하다고 판단된다.

③ 안전성: vildagliptin은 중등도 및 중증 신장에 환자에 있어서 전반적으로 위약과 비교하였을 때 안전하였다. AE, SAE, AE로 인한 투약 중지, 사망의 발생은 전반적으로 중등도 및 중증 신장에 환자와 위약과 비슷하게 일어났다. 또한, DPP-4 inhibitor의 잠재적인 이상반응 중 간, 피부 및 혈관, 부종, 근육과 관련된 AE의 발생은 위약군과 차이가 유의적으로 차이가 없었다. 다만, CLAF237A23137에서 중증 신장에 환자에서 infections and infestation의 이상반응의 빈도수가 위약군에 비교하여 높았는데, 이것은 대부분은 경증의 인플루엔자 발생때문이었다. 이것으로 인하여 약물중지는 일어나지 않았고, 본제와의 인과관계도 나타나지 않았다. 또한, 중증 신장에 환자에서 고칼륨혈증의 발생빈도가 건강한 피험자보다 높게 나타났는데, 고칼륨혈증의 심각성은 낮았으며, 약물과의 인과관계는 없었으며 이로 인하여 약물 중지는 없었고, sitagliptin을 복용한 환자에서 나타나는 빈도와 비슷하게 나타났다. CLAF237A23137에서 중대한 이상반응으로 자각증상이 없는 CPK 증가가 나타났는데, 이 환자의 경우 알콜 중독의 경험이 있는 환자에서 lovastatin의 과량 투여한 환자에서 발생하였다.

④ ESRD on hemodialysis: 임상시험 CLAF237A23137(n=4)와 CLAF237A23138(n=12)를 통하여 ESRD의 환자는 vildagliptin군이 8명, sitagliptin군이 6명, 위약군이 2명이 나타났다. 본제는 HbA1c의 수치가 0.64±0.37% 감소시킴으로서 혈당조절 시켰다. 이상반응은 vildagliptin, sitagliptin, 위약군이 각각 87.5%, 100%, 100% 발생하였다. 또한 중대한 유해사례는 50%, 66.7%, 0% 발생하였고, vildagliptin과 sitagliptin과의 인과관계는 없는 것으로 나타났다. 사망 환자는 vildagliptin 투여 환자 1명에서 나타났는데, 이 환자는 신장 이식을 위하여 본제를 중단하였고, 신장 제거하는 과정에서 상태가 급격히 안 좋아짐을 고려하여 본제에 의한 것이 아니라고 사료된다. 본제의 안전성측면에서 특별한 안전성 정보는 발견되지 않았고, 유사제제인 sitagliptin과 비슷하게 이상반응이 나타났다. 종합적으로 본제는 ESRD 환자군에 있어서도 안전하고 유효하다고 사료된다.

또한, 혈액투석이 필요한 ESRD 환자의 vildagliptin의 혈중 농도는 건강한 환자군과 비교하여 42% 증가하였고,(CLAF237A2337) 일차 대사산물인 LAY151은 혈액투석을 통하여 제거됨에 따라 중증 신장에 환자와 비교하여 위험성이 증가하지는 않을 것으로 사료된다.

그러나 ESRD 환자군의 수가 제한적이기 때문에 사용상 주의사항에서 ESRD 환자군에서 유효성 및 안전성 측면에서 긍정적이지만 피험자의 수가 제한적이므로 신중하게 투여해야 함을 추가하는 것이 타당하다고 사료됨. (환자의 수가 적은 사유: 처음 임상시험이 시작할 당시 혈액투석환자가 제외기준이었으나, 피험자 중 일부가 신장에가 진행되고 혈액투석이 필요함에 따라 FDA에서 혈액투석환자를 포함시키게 함.)

⑤ 결론: 중등증 신장애환자(n=165)와 중증(n=206) 신장애 환자에게 vildagliptin을 1일 1회 50mg 투여했을 때 전반적으로 안전하고 내약성이 좋았다. 단, 혈액투석이 필요한 ESRD 환자의 경우 피험자의 수가 작으므로 이에대한 언급이 필요하다고 사료된다. (4. 임상시험 성적자료 참고)

BPI (2011.04.29.)	영국 허가사항 (2011.12.08.)	국내 유사제제(자누비아; 시타글립틴)
<p>Patients with hepatic or renal impairment</p> <p>Galvus is not recommended in patients with hepatic impairment including patients with a pretreatment ALT or AST >2.5X the upper limit of normal.</p> <p>No dosage adjustment of Galvus is required in patients with mild renal impairment. In patients with moderate or severe renal impairment or with end-stage renal disease (ESRD), the recommended dose of Galvus is 50 mg once daily (see also sections 4.4, 5.1 and 5.2).</p>	<p>Additional information on special populations</p> <p>No dose adjustment is required in patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 ml/min). In patients with moderate or severe renal impairment or with end-stage renal disease (ESRD), the recommended dose of Galvus is 50 mg once daily (see also sections 4.4, 5.1 and 5.2).</p>	<p>이 약은 단독요법 또는 병용요법시 1일 1회 100mg을 투여하며 1일 최대용량은 100mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.</p> <p>설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시에는 설포닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 사항 참고).</p> <p>신장애환자</p>

<p>50 mg once daily. (see also section 5.2 Pharmacokinetic properties under Special Populations).</p>		<p>1. <u>경증의 신장애회환자</u> (크레아티닌청소율 ≥ 50 mL/min ; 혈청크레아티닌으로서 대략 남성에서는 1.7 mg/dL 이하 및 여성에서는 1.5 mg/dL 이하에 해당함)에서는 <u>용량조절이 필요하지 않다.</u></p> <p>2. <u>중등도의 신장애회환자</u>(크레아티닌청소율 ≥ 30, < 50 mL/min ; 혈청크레아티닌으로서 대략 남성에서는 1.7초과 3.0 mg/dL 이하 및 여성에서는 1.5초과 2.5 mg/dL 이하에 해당함)에서는 <u>1일 1회 50mg을 투여한다.</u></p> <p>3. <u>중증의 신장애회환자</u>(크레아티닌청소율 < 30 mL/min ; 혈청크레아티닌으로서 대략 남성에서는 3.0 mg/dL 초과 및 여성에서는 2.5 mg/dL 초과에 해당함) 또는 <u>혈액투석을 요하는 말기신장애회환자(ESRD)에서는 1일 1회 25mg을 투여한다. 이 약은 혈액투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다.</u></p> <p>신기능에 따른 용량조절이 필요하므로 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다. 크레아티닌 청소율은 다음의 Cockcroft-Gault 식으로 혈청크레아티닌에서 예측할 수 있다.</p> $\text{크레아티닌 청소율} = \frac{(140 - \text{연령}) \times \text{체중}(kg)^+}{72 \times \text{혈청 크레아티닌}(mg/dL)}$ <p>+ 여성환자의 경우는 체중(kg)×0.85의 값으로 계산한다.</p>
---	--	---

<사용상 주의사항 변경>

1. 이상반응

변경 전	변경 후
<p>(5) 시판 후 경험</p> <p>시판 후 경험 기간 동안 추가적으로 보고된 이상반응은 다음과 같다.</p> <p><u>(빈도는 알려지지 않았다)</u> : 두드러기, 췌장염</p>	<p>(5) 시판 후 경험</p> <p>시판 후 경험 기간 동안 추가적으로 보고된 이상반응은 다음과 같다.</p> <p>- 드물게: <u>약의 투여 중단 시 가역적인 간염</u></p> <p>- 빈도 불명*: <u>두드러기, 췌장염</u></p> <p>* 이 이상반응은 불분명한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로 빈도에 대한 신뢰성 있는 평가는 어렵다.</p>

• 제출자료 : 변경대비표

Rationale Sheet for BPI changes

clinical overview (사용상 주의사항 중 시판 후 조사에서 ‘약의 투여 중단 시 가역적인 간염’을 추가한 사유)

본사근거자료(BPI)(2011.04.29.), SmPC(2011.12.08.)

1) 시판 후 경험

• **검토의견 : 적합**

- 새로운 안전성 정보 추가에 대한 내용으로 BPI와 SmPC 및 제출한 clinical overview에 근거하여 추가함.

BPI (2011.04.29.)	영국 허가사항 (2011.12.08.)
<p>Post-marketing Experience</p> <p>During post-marketing experience the following additional adverse drug reactions have been reported:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rare cases of hepatitis reversible upon drug discontinuation (see also section 4.4 Special warnings and precautions for use) • Frequency not known*: urticaria, pancreatitis. <p>*Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency which is therefore categorized as "not known".</p>	<p>Post-marketing Experience</p> <p>During post-marketing experience the following additional adverse drug reactions have been reported:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cases of abnormal liver function tests and cases of hepatitis, reversible upon discontinuation of the medicinal product, have been reported (see also section 4.4) • Frequency not known: urticaria, pancreatitis.

- Clinical overview (사용상 주의사항 중 시판 후 조사에서 '약의 투여 중단 시 가역적인 간염'을 추가한 사유)

- Clinical study: 간 관련 이상반응(간염포함)이 매우 드물게 보고되었고, 이 경우 일반적으로 임상적 수치(liver function test 등) 변화가 아니면 환자가 인지하기 힘들 정도로 증상이 없었고, 투약 중단 후 간 기능은 정상으로 회복되었다(가역적). 24주의 단독요법 및 병용요법의 대조임상시험들의 결과에서, ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN)의 3배 이상을 나타내는 비율은 빌다글립틴 50mg 1일 1회, 빌다글립틴 50mg 1일 2회 및 모든 대조군들에서 각각 0.2%, 0.3%, 0.2%로 나타났다. 트랜스아미나제의 수치 상승은 일반적으로 무증상적이고 비-진행적이며, 담즙정체 및 황달과 관련이 없었다. 따라서 약물 투여 전후에 꾸준히 간기능 모니터링 할 것을 권고하고 있다. (사용상주의사항에서 2. 이상반응 및 3. 일반적 주의에 반영되어 있음)
- Postmarketing experience: 2010년 6월 31일까지 PSUR를 분석한 결과, 간기능 이상반응이 7례 보고되었다. 이 중 6례는 약물 중단 후 이상반응이 사라졌고, 1례는 이상반응이 나타난 후 추적에 실패하였다. 그 후에는 간기능 이상반응은 보고되지 않았다. 2010년 6월 31일까지 최소 10,000 환자에게 투여하였기 때문에 95% 신뢰구간으로 상한치는 3/10,000으로 "≥1/10,000 to <1/1,000"인 "rare"로 정의하였다.

2. 일반적 주의

변경 전	변경 후	시정 후
<p>1) 이 약은 인슐린 투여가 필요한 환자에서 인슐린을 대체하지 않는다. 이 약은 제1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증 환자에 사용해서는 안 된다.</p> <p>2) 신장애환자 : 중등도 내지 중증의 신장애 환자 또는 혈액투석을 하는 말기 신장애(ESRD)환자에서의 사용 경험이 제한적이므로, 이들 환자에는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.</p>	<p>1) 이 약은 인슐린 투여가 필요한 환자에서 인슐린을 대체하지 않는다. 이 약은 제1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증 환자에 사용해서는 안 된다.</p> <p style="text-align: center;">(삭제)</p>	<p>1) 이 약은 인슐린 투여가 필요한 환자에서 인슐린을 대체하지 않는다. 이 약은 제1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증 환자에 사용해서는 안 된다.</p> <p>2) 신장에 : 혈액투석을 하는 말기 신장애(ESRD)환자에서의 사용 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다.</p>

<p>3) 간기능 모니터링 : 간염을 포함한 간기능 이상이 드물게 보고되었다. 일반적으로 임상적 후유증이 없이 무증상이었으며, 투약을 중단한 후에 간기능은 정상으로 회복되었다. 투여를 시작하기 전(환자의 기저 값을 알기 위해) 및 투여하는 동안 간기능 검사를 실시하여 간기능을 모니터링하여야 한다. 간기능 검사를 실시하는 경우에는 처음 1년은 3개월마다, 이후에는 정기적으로 실시하는 것이 바람직하다.</p> <p>트랜스아미나제 수치가 상승된 환자는 이차 간기능이 평가되어야 하고, 정상으로 회복될 때까지 모니터링되어야 한다. 정상 상한치(ULN)의 3배 이상의 AST 또는 ALT 상승이 지속되면 이 약의 투여를 중지할 것을 권고한다. 황달 또는 다른 간기능 이상을 나타내는 증후를 보인 환자는 이 약을 중단하여야 한다.</p> <p>이 약의 투여를 중단하고 간기능 검사가 정상으로 회복된 후에도 이 약의 투여를 재개하지 않아야 한다.</p> <p>4) 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 빌다글립틴의 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.</p> <p>5) 피부이상 : 수포 및 궤양 등의 피부병변이 원숭이의 말단부에서 보고되었다(8. 기타 참고). 임상시험에서 피부 병변 발생률이 증가되지는 않았지만, 당뇨병성 피부 합병증이 있는 환자에서의 사용경험이 적으므로 수포 또는 궤양 등과 같은 피부 장애가 나타나는지 모니터링을 하여 지속적으로 당뇨 환자를 관리할 것을 권장한다.</p>	<p>2) 간기능 모니터링 : 간염을 포함한 간기능 이상이 드물게 보고되었다. 일반적으로 임상적 후유증이 없이 무증상이었으며, 투약을 중단한 후에 간기능은 정상으로 회복되었다. 투여를 시작하기 전(환자의 기저 값을 알기 위해) 및 투여하는 동안 간기능 검사를 실시하여 간기능을 모니터링하여야 한다. 간기능 검사를 실시하는 경우에는 처음 1년은 3개월마다, 이후에는 정기적으로 실시하는 것이 바람직하다.</p> <p>트랜스아미나제 수치가 상승된 환자는 이차 간기능이 평가되어야 하고, 정상으로 회복될 때까지 모니터링되어야 한다. 정상 상한치(ULN)의 3배 이상의 AST 또는 ALT 상승이 지속되면 이 약의 투여를 중지할 것을 권고한다. 황달 또는 다른 간기능 이상을 나타내는 증후를 보인 환자는 이 약을 중단하여야 한다.</p> <p>이 약의 투여를 중단하고 간기능 검사가 정상으로 회복된 후에도 이 약의 투여를 재개하지 않아야 한다.</p> <p>3) 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 빌다글립틴의 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.</p> <p>4) 피부이상 : 수포 및 궤양 등의 피부병변이 원숭이의 말단부에서 보고되었다(8. 기타 참고). 임상시험에서 피부 병변 발생률이 증가되지는 않았지만, 당뇨병성 피부 합병증이 있는 환자에서의 사용경험이 적으므로 수포 또는 궤양 등과 같은 피부 장애가 나타나는지 모니터링을 하여 지속적으로 당뇨 환자를 관리할 것을 권장한다.</p>	<p>3) 간기능 모니터링 : 간염을 포함한 간기능 이상이 드물게 보고되었다. 일반적으로 임상적 후유증이 없이 무증상이었으며, 투약을 중단한 후에 간기능은 정상으로 회복되었다. 투여를 시작하기 전(환자의 기저 값을 알기 위해) 및 투여하는 동안 간기능 검사를 실시하여 간기능을 모니터링하여야 한다. 간기능 검사를 실시하는 경우에는 처음 1년은 3개월마다, 이후에는 정기적으로 실시하는 것이 바람직하다.</p> <p>트랜스아미나제 수치가 상승된 환자는 이차 간기능이 평가되어야 하고, 정상으로 회복될 때까지 모니터링되어야 한다. 정상 상한치(ULN)의 3배 이상의 AST 또는 ALT 상승이 지속되면 이 약의 투여를 중지할 것을 권고한다. 황달 또는 다른 간기능 이상을 나타내는 증후를 보인 환자는 이 약을 중단하여야 한다.</p> <p>이 약의 투여를 중단하고 간기능 검사가 정상으로 회복된 후에도 이 약의 투여를 재개하지 않아야 한다.</p> <p>4) 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 빌다글립틴의 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.</p> <p>5) 피부이상 : 수포 및 궤양 등의 피부병변이 원숭이의 말단부에서 보고되었다(8. 기타 참고). 임상시험에서 피부 병변 발생률이 증가되지는 않았지만, 당뇨병성 피부 합병증이 있는 환자에서의 사용경험이 적으므로 수포 또는 궤양 등과 같은 피부 장애가 나타나는지 모니터링을 하여 지속적으로 당뇨 환자를 관리할 것을 권장한다.</p> <p>6) <u>췌장염 : 시판 후 조사에서 급성 췌장염이 자발적으로 보고되었다. 지속적이고 중증 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 한다. 췌장염은 빌다글립틴의 투약을 중단한 후 회복되었다. 만약 췌장염이 의심될 경우, 빌다글립틴과 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.</u></p>
---	---	--

6) 이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향에 대해 연구되지 않았으나 이상반응으로 어지러움을 경험할 수 있는 환자는 운전 또는 기계사용을 피해야 한다.	5) 이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향에 대해 연구되지 않았으나 이상반응으로 어지러움을 경험할 수 있는 환자는 운전 또는 기계사용을 피해야 한다.	7) 이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향에 대해 연구되지 않았으나 이상반응으로 어지러움을 경험할 수 있는 환자는 운전 또는 기계사용을 피해야 한다.
--	--	--

1) 신장에 환자에 관한 항목

- 검토의견 : 시정적합
- 시정사항 : '2) 신장애 : 혈액투석을 하는 말기 신장애(ESRD)환자에서의 사용 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다.' 로 내용 추가
 - 용법용량 변경에 따라 해당내용을 사용상 주의사항 변경하는 사항임. 용법용량에서 중등도 및 중증 신장애 환자에게 투여가 권장되지 않았던 내용이 용량 조절로 변경됨에 따라 사용상 주의사항에의 해당내용 변경은 타당함. 그러나 제출한 임상자료(CLAF237A23137 및 23138)에서 말기 신장애 환자(ESRD)의 피험자수가 적음에 따라 변경된 SmPC에 의거하여 위의 문구로 수정하였음. (4. 임상시험 성적자료 참고)

BPI (2011.04.29.)	영국 허가사항 (2011.12.08.)	국내 유사제제(자누비아; 시타글립틴)
해당내용 없음	<p>Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Renal impairment</u></p> <p><u>There is limited experiece in patients with ESRD on haemodialysis. Therefore Galvus should be used with caution in these patients (see also section 5.2)</u></p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties characteristics in patients</p> <p>Renal impairment</p> <p>A multiple-dose, open-label trial was conducted to evaluate the pharmacokinetics of the lower therapeutic dose of vildagliptin (50 mg once daily) in patients with varying degrees of chronic renal impairment defined by creatinine clearance (mild: 50 to <80 ml/min, moderate: 30 to <50 ml/min and severe: <30 ml/min) compared to normal healthy control subjects.</p> <p>Vildagliptin AUC increased on average 1.4, 1.7, 2-fold in patients with mild, moderate and severe renal impairment, respectively, compared to normal healthy subjects. AUC of the metabolites LAY151 and BQS867 increased on average about 1.5, 3 and 7-fold in patients with mild, moderate and severe renal impairment, respectively. Limited data from patients with end stage renal disease (ESRD) indicate that vildgliptin exposure is similar to that in patients with wevere renal impairment. LAY151 concentrations were approximately 2-3-fold higher than in patients with wevere renal impairment.</p> <p>Vildagliptin was removed by haemodialysis to a limited extent (3% over a 3-4 hour haemodialysis session starting 4 hours post dose).</p> <p>※ 참고: SmPC에서 추가된 임상자료 중 A 24-week, multi-centre,</p>	<p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <p>1) 신장애환자 : 이 약은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 중등도-중증 및 말기신장애(ESRD)환자에서는 저용량이 권장된다. (용법용량, 신장애 환자 참조)</p>

	<p>randomised, double-blind, placebo-controlled trial was conducted to evaluate the treatment effect of vildagliptin 50 mg once daily compared to placebo in 515 patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (N=294) or severe renal impairment (N=221). 68.8% and 80.5% of the patients with moderate and severe renal impairment respectively were treated with insulin (mean daily dose of 56 units and 51.6 units respectively) at baseline. In patients with moderate renal impairment vildagliptin significantly decrease HbA1c compared with placebo (difference of -0.53%) from a mean baseline of 7.9%. In patients with severe renal impairment, vildagliptin significantly decreased HbA1c compared with placebo(difference of -0.56%) from a mean baseline of 7.7%</p>	
--	--	--

2) 췌장염

- 검토의견 : 시정적합
- 시정사항 : ‘6) 췌장염 : 시판 후 조사에서 급성 췌장염이 자발적으로 보고되었다. 지속적이고 종종 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 한다. 췌장염은 빌다글립틴의 투약을 중단한 후 회복되었다. 만약 췌장염이 의심될 경우, 빌다글립틴과 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.’를 추가함
 - 안전성 정보 추가에 대한 내용으로 기존에 있었던 사용상 주의사항 중 시판 후 경험에서 ‘췌장염’의 자발적 보고를 자세히 설명하는 것으로 영국 허가사항(2011.12.08.에 업그레이드 된 내용)에 의거하여 수정하는 것이 타당하다고 사료됨.

BPI (2011.04.29.)	영국 허가사항 (2011.12.08.)	국내 유사제제(자누비아; 시타글립틴)
<p>4.4 Special warnings and precautions for use 해당내용 없음.</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use Pancreatitis In post-marketing experience there have been spontaneously reported adverse reactions of acute pancreatitis. Patients should be informed of the characteristic symptom of acute pancreatitis: persistent, severe abdominal pain. Resolution of pancreatitis has been observed after discontinuation of vildagliptin. If pancreatitis is suspected, vildagliptin and other potentially suspect medicinal products should be discontinued.</p>	<p>1. 경고 2) 췌장염 시판 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염이 보고되었다 (4. 이상반응, 2) 시판후 이상반응 항 참조). 이 약 투여 시작 후 췌장염 증상이 나타나는지 주의깊게 관찰하여야 한다. 만약 췌장염이 의심될 경우 이 약 및 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.</p>

3. 검토의견

- 용법·용량에 신기능저하환자에 대한 투여방법을 추가한 것은 타국가에서 아직 반영되지 않은 사항임. 현재 노바티스(본사)는 유럽 허가 변경 신청 중
 - 보완자료로 자료제출증명서를 제출하였고, 현재 영국에서 중등도 및 중증 신장에 환자와 ESRD 환자에게 있어서 본제의 사용이 허가되었음.
- 제출한 임상자료에서 중등도 및 중증 신장에 환자에게 1일 1회 50mg 투여한 것은 적함.

(CLAF237A2115, CLAF237A2117, LAF237A2337을 기반으로 용량 선정)

- 제출 서류에 따라 약의 투여 중단 시 가역적인 간염이 드물게 나타났다 부분은 적합함.
- 두드러기, 췌장염의 빈도 불명의 이유는 EMEA 및 기허가 제출 자료에 근거하지 않고 자발적 보고이면 빈도 불명이 불명하지만 빈도 불명하다고 해서 모두 자발적 보고라고 할 수 없기 때문에 두드러기, 췌장염의 빈도 불명의 부연 설명으로 [불분명한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로 빈도에 대한 신뢰성 있는 평가는 어렵다.] 문구의 추가 → *적합함*

< 보완요청 사유 및 제출자료 >

1. 제출한 임상자료에서 피험자 병용약물 현황 중 기허가 사항의 용법 용량과 상이함.
(기허가사항의 용법 용량 및 효능 효과는 메트포르민 또는 설포닐우레아 또는 치아졸리딘디온과 병용투여해야 함. 하지만 제출한 임상 자료에서 위의 약물을 병용 투여한 피험자의 수는 적고 타약물을 병용투여한 피험자의 수가 상대적으로 많음.)
→ *기허가 사항의 용법용량인 메트포르민 또는 설포닐 우레아 또는 치아졸리딘디온과 병용한 환자의 수는 제한적이지만 vildagliptin을 투여한 중등도 및 중증 환자군에서 전반적으로 안전성 및 유효성의 문제가 특별하게 발생하지 않았기 때문에 임상시험성적 자료는 타당하다고 사료됨.*
※ *영국의 허가된 용법용량은 우리나라와 동일하며 변경 과정 중 이와 관련한 comment는 없었다고 함.*
2. 용법 용량에서 신기능저하환자에 대한 투여방법 추가 불확실함.
→ *보완자료로 자료제출증명서를 제출하였고, 현재 영국허가사항은 중등도 및 중증 신장애 환자와 ESRD 환자에게 있어서 본제의 사용이 허가되었음. 제출한 임상시험성적자료를 검토한 결과 중등도 및 중증 신장애 호나자와 ESRD 환자에 있어서 용량 조절하여 본제의 투여는 타당하다고 사료됨.*
3. 용법 용량에서 신기능저하환자에 대한 투여방법 추가에 대하여 아직 미정이기 때문에 이에 따라 사용상주의 사항도 불확실함.
→ *보완자료로 자료제출증명서를 제출하였고, 현재 영국허가사항은 중등도 및 중증 신장애 환자와 ESRD 환자에게 있어서 본제의 사용이 허가되었음. 제출한 임상시험성적자료를 검토한 결과 중등도 및 중증 신장애 호나자와 ESRD 환자에 있어서 용량 조절하여 본제의 투여는 타당하다고 사료됨.*