의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022-09-23	**접수번호**	20220177148, 20220178373 20220178426, 20220178425
신청구분	자료제출의약품-3. 새로운 조성-개량신약		
신 청 인 (회사명)	(주)종근당		
제 품 명	듀비메트에스서방정0.5/100/1000밀리그램 듀비메트에스서방정0.25/50/1000밀리그램 듀비메트에스서방정0.25/50/750밀리그램 듀비메트에스서방정0.25/50/500밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	로베글리타존황산염([redacted]), 시타글립틴인산염수화물([redacted]), 메트포르민염산염([redacted])(업체 요청으로 등록번호 비공개)		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	- 0.5/100/1000mg: 1정(1673mg) 중 로베글리타존황산염0.50mg(로베글리타존 0.415mg), 시타글립틴인산염수화물 128.50mg(시타글립틴 100.00mg), 메트포르민염산염 1000.00mg - 0.25/50/1000mg: 1정(1699mg) 중 로베글리타존황산염0.25mg(로베글리타존 0.208mg), 시타글립틴인산염수화물 64.25mg(시타글립틴 50.00mg), 메트포르민염산염 1000.00mg - 0.25/50/750mg: 1정(1339mg) 중 로베글리타존황산염0.25mg(로베글리타존 0.208mg), 시타글립틴인산염수화물 64.25mg(시타글립틴 50.00mg), 메트포르민염산염 750.00mg - 0.25/50/500mg: 1정(978mg) 중 로베글리타존황산염0.25mg(로베글리타존 0.208mg), 시타글립틴인산염수화물 64.25mg(시타글립틴 50.00mg), 메트포르민염산염 500.00mg		
신청사항 **효능효과**	이 약은 로베글리타존과 시타글립틴 및 메트포르민의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.		
신청사항 **용법용량**	항당뇨요법에 있어서 이 약의 권장용량은 로베글리타존황산염으로서 0.5 mg, 시타글립틴으로서 100 mg 이며, 서방성 메트포르민염산염은 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다. 서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다. 이 약이 불완전하게 용해되어 대변으로 배설될 수 있다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 주성분이 포함되어 있는지 여부에 대해서는 알려진 바 없다. 만약 환자가 이 약이 대변 중에서 발견되었다는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의료진은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 한다(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참조).		

신청사항 **용법용량**		이 약 0.5/100/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다. 이 약 0.25/50/500 mg, 0.25/50/750 mg, 0.25/50/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다. 메트포르민과 시타글립틴으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 시작 용량으로 로베글리타존황산염 0.5 mg, 시타글립틴 100mg 및 복용 중이던 메트포르민염산염 용량 또는 이에 치료학적으로 근접한 적정 용량을 투여한다. 로베글리타존, 시타글립틴과 메트포르민 병용요법에서 이 약으로 전환하여 투여하는 환자에서 이 약의 용량은 각 성분의 기존 투여량이다. 다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다. 특수집단 신장애 환자 신기능에 따른 용량조절이 필요하므로 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다. 1. 경증의 신장애환자[추정 사구체여과율(eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 및 < 90 mL/min/1.73 m^2]에서는 용량조절이 필요하지 않다. 2. 중등도 신장애 환자[CKD stage 3A, 추정 사구체여과율(eGFR) ≥ 45 mL/min/1.73m^2 및 <60 mL/min/1.73m^2]에서 내약성이 우수하고 유산산증의 위험을 증가시킬만한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 메트포르민염산염의 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다. - 서방성 메트포르민염산염의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 750 mg 이므로, 이 약으로 투여를 시작해서는 안된다. 메트포르민염산염의 1일 최대 용량은 1000 mg 이다. 신기능을 3- 6개월 마다 면밀히 관찰해야 한다. 크레아티닌 청소율 또는 추정 사구체 여과율이 45ml/min 또는 45ml/min/1.73m^2 미만으로 저하될 경우, 이 약의 투여는 즉각 중단되어야 한다.
최종 허가	**허가일자**	2023.05.02.
	효능·효과	붙임 참조

사항	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지은 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장
심사부서		(안유) 약효동등성과 (기시) 첨단의약품품질심사과 (RMP) 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 현양진 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장 (기시) 김윤경 심사원, 이경신 연구관, 박상애 과장 (RMP) 이승진 심사원, 박선임 사무관, 이인선 과장 직무대리
GMP* 평가부서			GMP 담당자	-

* 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 로베글리타존과 시타글립틴 및 메트포르민의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

○ 용법·용량

항당뇨요법에 있어서 이 약의 권장용량은 로베글리타존황산염으로서 0.5 mg, 시타글립틴으로서 100 mg 이며, 서방성 메트포르민염산염은 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다.

이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다.

서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다. 이 약이 불완전하게 용해되어 대변으로 배설될 수 있다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 주성분이 포함되어 있는지 여부에 대해서는 알려진 바 없다. 만약 환자가 이 약이 대변 중에서 발견되었다는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의료진은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 한다(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참조).

이 약 0.5/100/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다.
이 약 0.25/50/500 mg, 0.25/50/750 mg, 0.25/50/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다.
메트포르민과 시타글립틴으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 시작 용량으로 로베글리타존황산염 0.5 mg, 시타글립틴 100mg 및 복용 중이던 메트포르민염산염 용량 또는 이에 치료학적으로 근접한 적정 용량을 투여한다.

로베글리타존, 시타글립틴과 메트포르민 병용요법에서 이 약으로 전환하여 투여하는 환자에서 이 약의 용량은 각 성분의 기존 투여량이다.

다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.

특수집단

신장애 환자

신기능에 따른 용량조절이 필요하므로 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다.

1. 경증의 신장애환자[추정 사구체여과율(eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m2 및 < 90 mL/min/1.73 m2]에서는 용량조절이 필요하지 않다.

2. 중등도 신장애 환자[CKD stage 3A, 추정 사구체여과율(eGFR) ≥ 45 mL/min/1.73m2 및 <60 mL/min/1.73m2]에서 내약성이 우수하고 유산산증의 위험을 증가시킬만한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 메트포르민염산염의 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다.

- 서방성 메트포르민염산염의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 750 mg 이므로, 이 약으로 투여를 시작해서는 안된다. 메트포르민염산염의 1일 최대 용량은 1000 mg 이다.

신기능을 3- 6개월 마다 면밀히 관찰해야 한다.

크레아티닌 청소율 또는 추정 사구체 여과율이 45ml/min 또는 45ml/min/1.73m2 미만으로 저하될 경우, 이 약의 투여는 즉각 중단되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 로베글리타존

(1) 로베글리타존을 포함한 티아졸리딘디온(thiazolidinediones)계 약물은 일부 환자에서 울혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있으므로 의사의 주의하에 투여되어야 한다

(2) 로베글리타존으로 치료를 시작한 후에 심부전의 증상 및 징후(과도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종 포함)에 대하여 환자를 주의 깊게 관찰하여야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 이를 평가하기 위하여 검사(예 : 심초음파, 흉부 x-ray, 심전도, 관련 혈액검사(NT-pro BNP) 등) 를 시행하고, 심부전은 현재의 표준치료 요법에 따라 관리되어야 하며, 로베글리타존의 투여 중지가 고려되어야 한다.

(3) 중증의 심부전환자(뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자)는 로베글리타존으로의 치료를 시작해서는 안된다. 증후성 심부전 환자에서 로베글리타존의 투여는 권장되지 않는다.

(4) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용

로베글리타존은 다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병약물과 병용투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 한다. (5. 일반적주의 중 환자를 위한 정보 참조). 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 한다. 또한 로베글리타존의 투여 중단이 고려되어야 한다.

2) 시타글립틴

(1) 과민반응

시판 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함한다. 이것은 불특정 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이 반응의 시작은 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 시타글립틴을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다 (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 2) 개개 주성분에 대한 추가 정보, (2) 시타글립틴, 나) 시판 후 이상반응 항 참조).

(2) 췌장염

시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염이 보고되었다 (4. 이상반응, 2) 개개 주성분에 대한 추가 정보, (2) 시타글립틴 항 참조). 시타글립틴 투여 시작 후 췌장염 증상이 나타나는지 주의깊게 관찰하여야 한다. 만약 췌장염이 의심될 경우 시타글립틴 및 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

3) 메트포르민

(1) 드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis) 또는 저혈당을 일으킬 수 있다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자
2) 심부전 환자
- 급성 및 불안정형 심부전 환자
- 중증의 심부전환자 또는 심부전 (뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자)병력이 있는 환자
3) 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 <45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/1.73m2). 심혈관계 허탈(쇽), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태로부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자
4) 간기능 장애, 폐경색, 중증의 폐기능 장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자

5) 제 1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성 산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]

6) 당뇨병성 전혼수

7) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 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 환자 중 사구체여과율>60ml/min/1.73m^{2}인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 45~60ml/min/1.73m2), 이 약은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
8) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
9) 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.
10) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자

11) 태반 기능 부전, 자간전증 및 자궁 내 성장지연 위험이 있는 임신부
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 다음의 환자 또는 상태 (유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.)
(1) 불규칙한 식사섭취, 식사 섭취량의 부족
(2) 격렬한 근육운동
(3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자
2) 폐경 전 여성
3) 부종이 있는 환자
4) New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
5) 이 약은 황색4호(타르트라진) 및 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다(0.25/50/1000mg 제제 한정).
4. 이상반응

1) 로베글리타존/시타글립틴/메트포르민 병용요법

메트포르민 및 시타글립틴의 병용 투여로 혈당 조절이 적절히 되지 않는 당뇨병 환자를 대상으로 로베글리타존 황산염 0.5mg 또는 그 위약을 1일 1회 병용 투여, 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제3상 임상시험이다(24주 이후 위약을 로베글리타존으로 전환하여 추가 28주간 투여) .

24주간의 치료기 시험기간 중 이 약을 투약한 환자(총 231명, 이 중 로베글리타존 투여군 116명) 중 14.29% (33명/231명, 43건)에서 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응이 보고되었으며 중대한 이상반응은 2.60% (6명/231명, 6건)에서 보고되었다.

24주간의 임상시험에서 발생한 이상반응 중 발현빈도가 1% 이상 흔하게 보고된 이상반응은 표 1과 같다.

표 1. 메트포르민 및 시타글립틴과 병용요법 임상시험 시 1% 이상 흔하게 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

기관계	이상반응	로베글리타존 황산염 0.5mg N=231 명(%)	위약 N=230 명(%)
감염 및 기생충 감염	비인두염	3 (2.59)	3 (2.61)
각종 신경계 장애	두통	2 (1.72)	1 (0.87)
각종 위장관 장애	소화불량	3 (2.59)	-
	상복부 통증	2 (1.72)	-
각종 눈 장애	백내장	-	2 (1.74)
귀 및 미로 장애	이명	-	2 (1.74)
전신 장애 및 투여 부위 병태	부종	2 (1.72)	-
손상, 중독 및 시술 합병증	인대 염좌	-	2 (1.74)
대사 및 영양 장애	고지혈증	-	2 (1.74)

메트포르민과 시타글립틴에 로베글리타존 0.5mg을 1일 1회 28주간 추가 병용투여한 연장시험기간 (연장기간 24주-52주, 위약군은 로베글리타존황산염 0.5mg 으로 전환 투여) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 발현빈도가 1% 이상인 이상반응은 다음 표 2와 같다.
표 2. 메트포르민 및 시타글립틴과 병용요법 임상시험 연장기간(24주-52주) 동안 1% 이상 흔하게 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

기관계	이상반응	로베글리타존황산염 0.5mg N=104 명(%)	교차투여군 (위약 -> 로베글리타존 황산염0.5mg) N=102 명(%)
각종 위장관 장애	변비	-	3 (2.94)
	만성 위염	2 (1.92)	-
	위식도 역류 질환	2 (1.92)	-
각종 눈 장애	당뇨성 망막 병증	-	2 (1.96)
대사 및 영양 장애	고혈당증	-	2 (1.96)

2) 개개 주성분에 대한 추가 정보

본 항에 기재된 정보는 로베글리타존, 시타글립틴 및 메트포르민 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

(1) 로베글리타존
가) 로베글리타존에 대한 24주 위약대조 단독요법 임상시험 및 24주 활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험을 분석하였다.
단독요법 및 메트포르민 병용요법에서 로베글리타존황산염 0.5mg을 투여한 군에서 1% 이상의 빈도로 보고된 이상반응의 발현율 및 종류는 표 3과 같다.

표 3. 위약대조 단독요법 임상시험 및 활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험에서 로베글리타존황산염 0.5mg을 투여한 군에서 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응	위약대조 단독요법 임상시험		활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험	
	위약 N=58(%)	로베글리타존황산염 0.5mg N=112 (%)	피오글리타존 15mg + 메트포르민 N=125(%)	로베글리타존황산염 0.5mg + 메트포르민 N=128(%)
전신 이상				
부종	2 (3.45)	7 (6.25)	2 (1.60)	5 (3.91)
두통	2 (3.45)	3 (2.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
가슴통증	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
위장관계 이상				
충치	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
치아질환	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.56)
변비	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.60)	2 (1.56)
설사	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.80)	3 (2.34)
가슴쓰림	0 (0.00)	1 (0.89)	0 (0.0)	2 (1.56)
호흡기계 이상				
감기	0 (0.00)	6 (5.36)	10 (8.00)	6 (4.69)

상기도감염	3 (5.17)	2 (1.79)	2 (1.60)	2 (1.56)
기침	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.34)
대사 및 영양 이상				
고혈당증	4 (6.90)	3 (2.68)	2 (1.60)	1 (0.78)
크레아틴인산활성효소증가	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	1 (0.78)
갈증	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
피부 및 부속기관 이상				
가려움증	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	2 (1.56)
골격근계 이상				
골관절염(관절염)	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	1 (0.78)
근육통	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
골절	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.40)	3 (2.34)
관절통	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.80)	3 (2.34)
요로계 이상				
혈뇨	3 (5.17)	3 (2.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
간 및 담도계 이상				
ALT 증가	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
AST 증가	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
지방간	1 (1.72)	1 (0.89)	0 (0.00)	2 (1.56)
중추 및 말초신경계 이상				
어지러움	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	3 (2.34)
감각이상	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.56)
시각이상				
당뇨병성망막병증	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (1.60)	1 (0.78)
시각이상	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
SECONDARY TERMS				
수술적중재	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
추간판질환	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.40)	3 (2.34)
심박 이상				
두근거림	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
심혈관계 이상				
고혈압(혈압상승)	0 (0.00)	1 (0.89)	2 (1.60)	3 (2.34)
적혈구 이상				
빈혈 (철결핍빈혈포함)	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	2 (1.56)
방어기전 이상				
대상포진	0 (0.00)	2 (1.79)	1 (0.80)	0 (0.00)
생식기능 이상				
유방불편감	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)

단독요법 52주 연장시험: 52주간 로베글리타존을 단독 투여한 환자(n=64)에서 연장시험기간(24주~52주)동안 연구자의 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 발생빈도가 2% 이상에서 발현한 이상반응은 총 역류성식도염(2명, 3.13%), 치아질환(2명, 3.13%), 상기도감염(5명, 7.81%), 어지러움(2명, 3.13%), 고혈당증(2명, 3.13%)이 있었다.

활성대조약대조 메트포르민 병용요법 52주 연장시험: 52주간 메트포르민과 로베글리타존 및 활성대조약을 병용 투여한 환자에서 연장기간(24주~52주)동안 연구자의 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 발생빈도가 2%이상에서 발현한 이상반응은 다음 표 4과 같다.

표 4. 활성약대조 메트포르민 병용요법 52주 임상시험에서 연장기간(24주~52주)동안 2% 이상 발현한 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응	피오글리타존 15mg → 로베글리타존황산염 0.5mg 교차투여 N=94 (%)	로베글리타존황산염 0.5mg N=83 (%)
호흡기계 이상		
감기	5 (5.32)	2 (2.41)
기침	2 (2.13)	1 (1.20)
상기도감염	2 (2.13)	1 (1.20)
위장관계 이상		
상세불명의 위창자 질환	1 (1.06)	2 (2.41)
음식과 관계없는 명치통증	2 (2.13)	1 (1.20)
대장용종	2 (2.13)	0 (0.00)
위염	2 (2.13)	0 (0.00)
전신 이상		
부종	3 (3.19)	2 (2.41)
체중증가	2 (2.13)	3 (3.61)
골격근계 이상		
목/어깨통증	3 (3.19)	1 (1.20)
인대장애	2 (2.13)	0 (0.00)
시각이상		
당뇨병성망막병증	2 (2.13)	1 (1.20)
청각 및 전정 이상		
귀울림	2 (2.13)	0 (0.00)
정신신경계 이상		
불면증	3 (3.19)	1 (1.20)
심혈관계 이상		
고혈압(혈압상승)	4 (4.26)	0 (0.00)
혈관(심장외) 이상		
죽상경화증	2 (2.13)	0 (0.00)

로베글리타존의 투여로 활력징후 또는 ECG에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

부종

24주 단독요법 임상시험에서 부종의 발현율은 위약 투여군 3.45 %(2명), 로베글리타존황산염 0.5 mg 투여군 6.25 %(7명)였으며, 병용요법 임상시험에서는 피오글리타존 15 mg 투여군에서 1.60 %(2명), 로베글리타존황산염 0.5 mg 투여군에서 3.91 %(5명)로 보고되었다. 부종이 나타난 환자는 대부분 경증~중등증로 보고되었다.

체중증가

로베글리타존은 24주 단독요법 임상시험 및 병용요법 임상시험 기간 동안 체중과 관련한 이상반응은 보고 되지 않았다. 실시된 임상시험에서 전체 체중 변화를 살펴보면, 24주 단독요법 임상시험에서는 기저치 대비 위약 투여군은 약 0.63 kg 감소, 로베글리타존황산염 0.5 mg 투여군은 약 0.89 kg이 증가 하였다.

24주 병용요법 임상시험에서는 기저치 대비 피오글리타존 15 mg 투여군 약 0.76 kg, 로베글리타존 0.5 mg 투여군 약 0.92 kg이 증가하는 것으로 나타났다. 24주 병용요법 임상시험에서 피오글리타존 15 mg투여군과 로베글리

타존황산염 0.5mg 투여군 간의 체중증가에 대한 통계적 유의성은 없었다.

적혈구 이상
24주 단독요법 임상시험에서 로베글리타존에서 빈혈은 2명(1.79%), 철결핍빈혈 1명(0.89%), 범혈구 감소증 1명(0.89%)이 발생하였으며, 병용요법 임상시험에서는 2명(1.56%)에서 빈혈이 보고되었다. 이 중 로베글리타존과 인과관계가 의심되는 것으로 평가된 것은 범혈구 감소증 1명(0.89%) 였다.
모든 적혈구 관련 이상반응들은 경증이었다.

저혈당
로베글리타존은 24주 단독요법 임상시험에서 저혈당이 나타나지 않았다. 24주 병용요법에서는 로베글리타존황산염 0.5 mg 투여군에서 1명(0.78%), 피오글리타존 15mg 투여군에서 3명(2.4%)이 보고되었다.

나) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,092명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.31%(226/3,092명, 총 365건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례는 발현빈도에 따라 다음의 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.16%(36/3,092명, 39건)
드물게 (0.1%미만)	위장관계 이상	과민성대장증후군, 대장용종, 복막염, 위장염, 장폐쇄, 충수돌기염, 췌장염악화
	신생조직물	신장암, 쓸개관암종, 위암종, 유방암, 폐암
	골근격계 이상	갈비뼈골절, 골다공증성골절, 골반골절, 골절, 관절이상
	호흡기계 이상	폐렴, 급성호흡곤란증후군, 천식악화, 후두덮개염
	events 기타 용어	수술적중재, 추간판질환, 추간판탈출증
	간 및 담도계 이상	담관염, 담석
	대사 및 영양 이상	고혈당증, 혈당증가
	중추 및 말초신경계 이상	뇌간경색, 어지러움
	심근, 심내막, 심막 이상	관상동맥질환
	심혈관계 이상	뇌동맥류
	요로계 이상	신증후군
	전신 이상	실신
	혈관(심장외) 이상	경막하출혈

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 4.62%(143/3,092명, 224건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.65%(20/3,092명, 25건)

때때로(0.1 ~ 5%미만)	위장관계 이상	오심, 위식도역류, 소화불량, 장폐쇄	
	대사 및 영양 이상	고지혈증, 중성지방증가, 혈당증가	
	전신 이상	다리통증, 다리부종, 등통증, 효과부족	
	호흡기계 이상	코감기, 폐렴	
	중추 및 말초신경계 이상	신경병증	
	요로계 이상	얼굴부종	얼굴부종
드물게 (0.1%미만)	위장관계 이상	구토, 위장불편, 위장염, 과민성대장증후군, 구강궤양형성, 대변내혈액, 명치불편, 묽은변, 미란성위염, 복막염, 식도염, 연하곤란악화, 위궤양, 입궤양형성, 잇몸염, 충수돌기염, 췌장염악화, 치주염, 치질, 치질악화, 치통	오심, 소화불량, 묽은변, 식도염
	대사 및 영양 이상	고콜레스테롤혈증악화, 공복혈당치증가, 당화혈색소증가, 비타민D결핍, 이상지질혈증, 저밀도지질단백증가, 체중감소, 통풍, 혈중콜레스테롤상승	체중감소
	전신 이상	골반통증, 눈주위부종, 부종악화, 실신, 옆구리통증, 요통, 전신부종, 전신쇠약	다리부종, 효과부족, 눈주위부종, 전신부종
	호흡기계 이상	급성호흡곤란증후군, 기관지염, 만성폐쇄성기도질환, 만성후두염, 목감염, 무기폐, 부비동염, 숨참, 천식악화, 코피, 호흡곤란, 폐부종, 후두덮개염	숨참, 호흡곤란
	중추 및 말초신경계 이상	다발성신경염, 인지장애, 피부저림, 뇌간경색, 눈떨림, 다리경련, 단순성부분발작, 말초감각신경병증, 발성장애, 어지럼증악화, 척추관협착	
	요로계 이상	방광염, 야간뇨, 혈중크레아티닌증가, 배뇨곤란, 빈뇨, 신증후군, 요관결석, 요로감염	혈중크레아티닌증가, 배뇨곤란, 빈뇨
	골근격계 이상	갈비뼈골절, 어깨회선근증후군, 골다공증성골절, 골반골절, 관절이상, 관절통증, 늑연골염, 다리골절, 악관절기능이상, 팔꿈치변형	
	피부 및 부속기관 이상	백선증, 각화증, 건선, 건선악화, 급성두드러기, 발백선증, 속눈썹증, 손발톱곰팡이증, 탈모, 피부결절, 피부까짐, 피부묘기증, 홍반성발진	탈모, 피부까짐
	시각 이상	각막침착물, 결막염, 고안압, 누관폐쇄, 맥락망막장애, 백내장, 백내장악화, 시력감소, 안구감염	
	신생조직물	신장암, 쓸개관암종, 위암종, 유방	

		암, 유피낭종, 적혈구증다증, 폐암	
	정신신경계 이상	발기기능장애, 불안반응 우울증, 우울한기분, 인지장애, 정신장애, 착란	불안반응
	events 기타 용어	피부찢김, 무릎관절성형, 추간판탈출증	
	방어기전 이상	건성안증후군, 개회충증, 생식기 모닐리아증, 질칸디다증	
	내분비 이상	TSH증가, 갑상샘기능항진증, 침샘염	
	생식기계 이상(여성)	질염, 자궁목형성이상, 폐경기증상	
	혈관(심장외) 이상	간헐성절뚝거림, 경막하출혈, 대동맥죽상경화증	
	간 및 담도계 이상	담석, 담관염	
	심근, 심내막, 심막 이상	관상동맥질환, 관상동맥폐색	
	생식기계 이상(남성)	남성회음부통증	
	심박 이상	심방세동, 심실성주기외수축	
	심혈관계 이상	뇌동맥류	
	콜라겐 이상	원판상홍반성루푸스	원판상홍반성루푸스
	혈소판, 출혈 및 응고 이상	멍	

울혈성 심부전 특별조사에서 로베글리타존을 52주 이상 투여한 NYHA class I 또는 II에 해당하는 울혈성 심부전 환자 153명 중 부종 발생은 12.42%(19/153명)로 조사되었으며, 울혈성 심부전으로 인한 입원 및 악화는 추적조사에서 0.68%(1/148명)로 조사되었다.
빈혈 및 간기능 이상 특별조사에서 로베글리타존을 52주 이상 투여한 308명의 환자 중 ALT 증가 및 AST 증가(정상상한치의 2.5배 이상)는 각각 0.32%(1명/308명) 및 0.65%(2/308명)이었으며, 빈혈 발생은 0.32%(1/308명)으로 조사되었다. 이 중 빈혈은 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응으로 보고되었다.

(2) 시타글립틴
가) 임상시험
임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 사용환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없다.
시타글립틴의 임상시험에서 시타글립틴을 단독요법 또는 병용요법(메트포르민 또는 피오글리타존 또는 로시글리타존 및 메트포르민)으로 투여한 경우 이상반응 및 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 전반적으로 유사하였다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 위약군과 유사하였다.
글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 병용요법시 시타글립틴 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았다 (표 7). 이는 시타글립틴 투여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인한다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다.
18주 및 24주간 진행된 2건의 위약대조 단독요법 연구에 매일 시타글립틴 100 mg 및 200 mg, 위약을 투여한 군이 포함되었다. 5건의 위약대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (±메트포르민), 또는 인슐린 (±메트포르민) 의 안정된 용량에 시타글립틴 100 mg 또는 위약을 매일 병용투여하였다.
이 임상시험들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 시타글립틴 100 mg을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 5와 같다. 저혈당의 발생빈도는 표 7과 같다.

표 5. 시타글립틴 단독요법 또는 병용요법(피오글리타존, 또는 로시글리타존 및 메트포르민, 또는 글리메피리드(±메트포르민))과의 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응†

이상반응	환자수 (%)	
단독요법 (18 또는 24주)	시타글립틴 100 mg (443명)	위약 (363명)
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 피오글리타존 (175명)	위약 + 피오글리타존 (178명)
상기도감염	11 (6.3)	6 (3.4)
두통	9 (5.1)	7 (3.9)
로시글리타존 및 메트포르민과의 병용요법 (18주)	시타글립틴 100 mg + 로시글리타존 + 메트포르민 (181명)	위약 + 로시글리타존 + 메트포르민 (97명)
상기도감염	10 (5.5)	5 (5.2)
비인두염	11 (6.1)	4 (4.1)
글리메피리드 (±메트포르민)와의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명)
비인두염	14 (6.3)	10 (4.6)
두통	13 (5.9)	5 (2.3)

† ITT (Intent-to treat) 피험자군

24주간 시타글립틴과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다.

24주간 시타글립틴과 안정된 용량의 인슐린 (±메트포르민)을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응은 없었다 (저혈당은 표 7 참조). 또 다른 24주간 인슐린 강화 기간 (±메트포르민) 동안 시타글립틴을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 설사였다(시타글립틴 5.2%; 위약 3.3%).
54주간 시타글립틴과 로시글리타존 및 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은: 상기도감염 (시타글립틴 15.5%, 위약 6.2%), 비인두염 (11.0%, 9.3%), 말초부종 (8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.1%) 였다.
2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴을 투여한 환자에서 특정 위장관 이상반응의 발생은 다음과 같다: 복통(시타글립틴 100 mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(시타글립틴 100 mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(시타글립틴 100 mg 3.0%, 위약 2.3%)
24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴과 메트포르민을 초기 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되거나 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 6과 같다.

표 6. 시타글립틴과 메트포르민의 초기병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 시타글립틴 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응†

이상반응	환자수(%)			
	위약 (176명)	시타글립틴 100 mg 1일 1회 (179명)	메트포르민 500 또는 1000 mg 1일 2회‡ (364명)	시타글립틴 50 mg 씩 1일 2회 + 메트포르민 500 또는 1000 mg씩

				1일 2회ǂ (372명)
상기도감염	9 (5.1)	8 (4.5)	19 (5.2)	23 (6.2)
두통	5 (2.8)	2 (1.1)	14 (3.8)	22 (5.9)

† ITT (Intent to treat) 피험자군
ǂ 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료
시타글립틴의 투여로 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

췌장염
시타글립틴 100 mg/일 군(N=5429) 또는 이에 상응하는 대조군(활성대조약 또는 위약)(N=4817)에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 취합 분석하였을 때, 각 군에서의 급성 췌장염의 발생률은 100 환자-년수(patient-years)당 0.1이었다 (시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 심혈관계 안전성 임상시험에서, 급성 췌장염의 발생률은 시타글립틴 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.11(23/7,332명, 25건), 위약 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 17건)으로 보고되었다. (1. 경고, 2) 시타글립틴, (2) 췌장염 항, TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 항 참조)

TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)
시타글립틴의 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 시타글립틴을 매일 100 mg (또는 기저상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50 mL/min/1.73m2인 경우 매일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 시타글립틴 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 시타글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(12. 전문가를 위한 정보항 참조). 보고된 중대한 이상반응의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였다.
중증의 저혈당의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%(160명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.78), 위약 투여군에서 1.9%(143명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.70)로 보고되었다. 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.7%(138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,931명)였고, 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여받지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 1.0%(22/2,311명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였다. 확진된 급성 췌장염의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다.

저혈당
모든 연구 (9개)에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다. 혈당측정이 꼭 수반되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고 (74%)는 혈당측정 시 70 mg/dL 이하였다. 시타글립틴을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 7 참조).

표 7. 시타글립틴을 글리메피리드 (±메트포르민) 또는 인슐린 (±메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률†

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명)
총 발생수 (%)	27 (12.2)	4 (1.8)
비율(보고건/환자-년수)ǂ	0.59	0.24
중증의 저혈당 (%)§	0 (0.0)	0 (0.0)
안정된 용량의 인슐린 또는 안정된 용량의 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민) (322명)	위약 + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민) (319명)
총 발생수 (%)	50 (15.5)	25 (7.8)
비율(보고건/환자-년수)ǂ	1.06	0.51
중증의 저혈당 (%)§	2 (0.6)	1 (0.3)
용량 조절 중인 인슐린 또는 용량 조절 중인 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)	위약 + 용량 조절 중인 인슐린 (± 메트포르민) (329명)
총 발생수 (%)	83 (25.2)	121 (36.8)
비율(보고건/환자-년수)ǂ	1.7	3.6
중증의 저혈당 (%)§	10 (3.0)	13 (4.0)

† 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 혈당 측정이 반드시 수반되는 것은 아니었다; ITT (Intent to treat) 군
ǂ 총 발생수에 근거함(한 사람이 여러 건을 보고할 수도 있음)
§ 중증의 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 의식이 저하된 수준이거나 의식을 잃거나 발작하는 경우로 정의되었다.
2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴 100 mg을 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했다 (시타글립틴 100 mg 1.2%, 위약 0.9%).
시타글립틴과 로시글리타존 및 메트포르민 추가 병용요법 임상시험에서 저혈당의 18주까지 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.0%였다. 54주까지 발생빈도는 각각 3.9%와 1.0%였다.
24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴과 메트포르민을 초기병용투여시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 시타글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

실험실적 검사
시타글립틴 100 mg을 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200 cells/μL 차이; 평균 기준치 약 6600 cells/μL)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다.
12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애환자와 37명의 중등도의 신장애환자가 시타글립틴 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 시타글립틴 투여군에서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교 시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

국내임상시험결과

다국가, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에서 실시된 가교임상시험에서 시타글립틴의 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95명이었다. 한국인에서의 시타글립틴의 안전성 프로파

일은 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유의한 차이를 나타내지 않았다.

나) 시판 후 이상반응
다음은 시타글립틴의 시판 후 추가로 확인된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부혈관염 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함하는 과민반응(1. 경고, 2) 시타글립틴 항 참조), 간효소치 상승; 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염(1. 경고, 2) 시타글립틴, (2) 췌장염 항 참조); 급성신부전(때로 투석을 요함)을 포함한 신기능 악화; 상기도감염; 비인두염; 변비; 구토; 두통; 중증 및 장애를 동반하는 관절통(5. 일반적 주의, 2) 시타글립틴, (2) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 항 참조); 수포성 유사천포창(5. 일반적 주의, 2) 시타글립틴, (3) 수포성 유사천포창 항 참조); 근육통; 사지통; 등통증; 간질성 폐질환; 소양증; 혈소판감소증이다. 시판 후 사용 중에 스타틴 계열 약물과 복용 시 횡문근융해증이 보고되었다. (국내 실마리정보 분석·평가 결과)

다) 국내 시판 후 조사결과
① 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 3,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.87%(168/3,453명)[232건]로 보고되었고, 이 중 시타글립틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.56%(54/3,453명) [64건]로 '저혈당' 0.26%(9명/3,453명)[9건], '소화불량', '어지러움'이 각 0.12% (4/3,453명)[4건], 'ALT 증가', 'AST 증가', '설사', '구역', '두통'이 각 0.09%(3/3,453명)[3건] 등으로 보고되었다.
중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 0.12% (4/3,453명)[5건]로 '폐렴', '당뇨합병증', '대사성산증', '낙상', '심장정지'가 각 0.03%(1/3,453명)[1건]로 나타났고, 이 중 중대한 약물유해반응은 '당뇨합병증' 0.03% (1/3,453명)[1건]로 보고되었다.
예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 3.04%(105/3,453명)[137건]로 보고되었고, '소화불량' 0.32%(11/3,453명)[12건], '어지러움' 0.23%(8/3,453명)[8건], '혈중트리글리세라이드 증가', '위염'이 각 0.17%(6/3,453명)[6건] 등이 보고되었고, 이 중 시타글립틴과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 유해반응은 0.93%(32/3,453명) [35건]로 '소화불량', '어지러움'이 각 0.12%(4/3,453명)[4건], '혈중트리글리세라이드 증가', '저밀도지질단백증가', '고혈당'이 각 0.06%(2/3,453명)[2건] 등의 순으로 보고되었다.
② 시타글립틴에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 의약품에 비해 시타글립틴에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 위장관계 장애 : 소화불량, 위염
- 대사 및 영양 질환 : 체중감소
- 일반적 심혈관 질환 : 고혈압
- 대사 및 영양 질환 : 고나트륨혈증
- 정신질환 : 발기부전

(3) 메트포르민
시판 후 조사와 임상시험 결과에서 메트포르민염산염을 투여받은 환자에게서 보고된 부작용은 그 내용과 정도에 있어서 메트포르민염산염 즉시 방출형 정제를 투여받은 환자에게서 보고된 부작용과 비슷했다.

다음과 같은 부작용이 메트포르민염산염을 투여받을 때 나타날 수 있다.

빈도는 다음과 같이 정의된다. 매우 흔하게: >1/10 흔하게: >1/100, <1/10 흔하지 않게: >1/1,000, <1/100 드물게: >1/10,000, <1/1,000 매우 드물게: <1/10,000

가) 대사와 영양 장애

흔하게 : 비타민 B12 결핍

매우 드물게 : 유산산증 (5. 일반적 주의 1) 유산산증 항 참조)

나) 신경계 장애

흔하게 : 미각 손상

다) 위장관 장애

매우 흔하게 : 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애(5. 일반적 주의, 11) 위장관 장애 항 참조)

라) 피부 및 피하조직 장애

매우 드물게 : 홍반, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중단한다.

5. 일반적 주의

1) 유산산증: 유산산증은 매우 드물기는 하나 심각하며, 메트포르민의 치료중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50% 가 치명적이다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 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 차이가 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.

덧붙여 메트포르민은 저산소증, 탈수, 패혈증과 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.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 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(<7.35), 젖산농도와 메트포르민의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는 데 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 당뇨환자에서 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 혈역학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

2) 신 기능에 대한 모니터링 : 메트포르민은 신장으로 대부분 배설되고, 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서, 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌값을 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. 이 약 투여 시작 전, 그리고 최소한 매 년, 신기능은 평가되고 정상으로 확인되어야 한다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1 년에 2~4회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 크레아티닌 청소율 <45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/1.73m^2)인 경우 이 약 투여를 중지한다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하 다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 한다.

3) 간에 대한 작용
모든 환자에서 이 약 요법을 시작하기 전에 간 효소 모니터링이 권장되며, 그 후에는 의사의 임상적 판단에 따라 정기적인 모니터링이 권장된다.

로베글리타존

로베글리타존을 24주 단독 요법으로 투여 받은 환자에게서 정상상한치의 2.5배 초과하는 ALT 증가 1명(0.89%)를 포함하여 총 ALT 증가 2명(1.79%) 및 AST 증가 2명(1.79%)이 보고 되었고, 24주 병용요법에서는 2명(1.56%)의 환자에서 지방간이 보고 되었다.

제2형 당뇨병 환자들은 지방간이나 우발적 울혈성 심부전을 동반한 심장 질환을 가지고 있을 수 있는데, 두 질환 모두 간 검사 이상을 유발할 수 있고 또한 간 질환의 다른 형태를 보일 수 있으며, 이 중 많은 형태는 치료되거나 관리될 수 있다. 따라서 로베글리타존으로의 치료 시작 전에 간 검사 수치(혈청 ALT, AST, alkaline phosphatase 및 총 빌리루빈)를 구하여 환자를 평가하는 것이 권장된다. 간 검사 이상이 있는 환자의 경우 로베글리타존 치료 시작 시 주의하여야 한다.

피로, 식욕감퇴, 우측 상복부 불편감, 흑색뇨 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속히 간 검사를 수행한다. 이러한 임상적 상황에서 환자가 간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 2.5배 이상인 ALT 또는 AST)을 나타내는 경우, 1주일 이내 간기능 검사를 반복실시한 후 결과가 동일하다면 로베글리타존 중단 여부를 결정하여야 한다. 간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 3배 이상인 ALT)을 나타내는 경우, 로베글리타존 치료를 중단하고 가능한 원인을 알아내기 위한 조사가 이루어져야 한다. 간 검사 이상에 대한 다른 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 로베글리타존 투여를 재개해서는 안 된다. 다른 병인이 없고, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배 이상이고, 혈청 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 2배 이상인 환자는 중증 약물-유발 간 손상의 위험이 있으므로 로베글리타존 투여를 재개해서는 안 된다. 혈청 ALT 또는 빌리루빈 수치가 덜 상승되어 있고 다른 사유가 있는 환자의 경우 주의하여 로베글리타존으로 치료를 사용할 수 있다.

로베글리타존 및 그 대사체의 약동학적 특성은 정상 간기능 피험자와 비교하였을 때, 경증~중등도 간장애 환자(Child-Pugh A/B)에서 유의한 변화는 관찰되지 않았으나, 간장애 환자에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

메트포르민
간장애 환자에서 메트포르민의 사용은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에 메트포르민은 간장애 환자에서 금기이다.

4) 부종 : 로베글리타존을 포함한 치아졸리딘디온계 약물들은 체액 저류를 유발할 수 있으며, 이는 울혈성 심부전을 유발하거나 악화시킬 수 있으므로, 울혈성 심부전이 있는 환자에서는 이 약을 주의하여 투여해야 한다. 이 약을 투여 받는 환자들은 울혈성 심부전의 증상 및 징후에 대해 정기적으로 모니터링 되어야 한다.
5) 체중 증가 : 로베글리타존으로 인한 체중 증가의 기전은 명확하지 않지만, 체액 저류 및 지방 축적이 원인이 되는 것으로 추측하고 있다. 체중 증가가 있는 환자들은 체액 축적 및 과도한 부종, 울혈성 심부전과 같은 증상과 관련된 반응들을 평가해야 한다. 또한 식이 조절이 당뇨 치료의 한 방법이므로, 열량을 조절한 식이요법을 엄격하게 지키도록 교육해야 한다.

6) 혈액학 : 로베글리타존을 24주 단독 요법 및 메트포르민 병용요법으로 투여받은 환자에서 평균 Hemoglobin, Hematocrit 수치가 감소하는 경향이 나타났다. 평균 감소는 Hemoglobin이 단독요법에서 0.37g/dl 감소, 병용요법에서 0.54g/dl 감소, Hematocrit이 단독요법에서 0.85% 감소, 병용요법에서 1.32% 감소하였다. 백혈구와 적혈구 수치도 약간 감소하였다.
7) 배란 : 다른 치아졸리딘디온계 약물을 복용한 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에서 배란을 일으킬 수 있다고 보고되고 있다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 이러한 가능성 있는 작용이 임상 시험에서 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않다.
8) 황반 부종: 다른 치아졸리딘디온계 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 치아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반 부종 증상이 개선되었다. 당뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과의사에 의한 정기적인 눈 검사를 받아야 한다. 어떤 종류의 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 복용약물 또는 다른 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과의사에게 진료를 받아야 한다.
9) 골절 : 다른 치아졸리딘디온계 약물의 장기간의 임상시험에서, 특히 여성 환자에게 골절 발생의 증가를 보였다. 여성 환자에서 관찰된 골절의 대부분은 상지 및 하지 원위부에서 발생하였다. 다른 치아졸리딘디온계 약물을 복용한 환자의 시판 후 조사에서 남성과 여성 모두에서 골절이 보고되었다. 이 약으로 장기간 치료 시, 골절 위험을 고려하여야 하며, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가하고 유지하는데 주의를 기울여야 한다.
10) 저산소증 상태 : 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(쇽), 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) 위장관계 장애
메트포르민 투여 시 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애는 치료의 초기에 가장 빈번히 발생하며 대부분의 경우 자연적으로 사라진다. 용량을 점차적으로 증가시키는 것이 위장관 내약성을 증가시키는데 도움이 될 수 있다. 치료초기 동안 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생되기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나, 메트포르민염산염을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신전 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 일시적으로 중지하여야 한다. 메트포르민염산염에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있다.

12) 알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
13) 비타민B12 수치 : 혈청 비타민 B12 수치를 매년 모니터링하는 것을 권고한다. 낮은 비타민 B12 수치의 위험은 메트포르민 용량, 치료 기간 증가 및/또는 비타민 B12 결핍을 유발하는 것으로 알려진 위험 인자가 있는 환자

에서 증가한다.
14) 조절되던 당뇨환자의 변화 : 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면, 즉시 케톤산증이나 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

15) 저혈당 : 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, 메글리티나이드계 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.
16) 신기능이나 메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여: 신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의한 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세관 배출로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다(6. 상호작용 3) 메트포르민항 참조).

17) 특정 직업의 환자 : 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킨다.

18) 당뇨병 유사증상 : 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.
19) 중증 및 장애를 동반하는 관절통
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. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

20) 수포성 유사천포창
DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 시타글립틴을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 시타글립틴을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 한다.

21) 환자를 위한 정보

(1) 환자들에게 식이요법 교육대로 준수할 것과 정기적으로 혈당 검사 및 당화혈색소 포도당화 헤모글로빈 검사를 받을 것을 교육하는 것이 중요하다.

(2) 이 약의 성분 중 메트포르민으로 인한 유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 하며, 환자에게 이 약을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과다한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 한다.

(3) 열, 외상, 감염, 혹은 외과수술 같은 스트레스를 받는 기간 동안, 의학적 필요조건이 변할 수 있으므로, 환자에게 신속히 의사의 진찰을 받도록 상기시켜야 한다.

(4) 이 약 투여 기간 동안 보통과는 다른 신속한 체중의 증가나 부종을 경험한 환자, 또는 숨가쁨이나 심부전의 다른 증상들로 전개된 환자들은, 이러한 증상들을 즉시 자신들의 의사에게 보고하여야 한다. 치료 시작 전 및 정기적으로 이후에 의사의 임상적 판단에 따라서 간기능을 포함한 혈액검사를 실시할 것임을 환자에게 알려주어야 한다. 이유가 밝혀지지 않은 구역, 구토, 복통, 근육통, 피로, 식욕부진, 어두운 소변, 어지러움증에 대하여 즉시 의료진에게 알리도록 하여야 한다.

(5) 만약 하루에 1회 복용량을 걸렀을 경우에는 다음 날 2배를 복용하면 안된다.

(6) 다른 치아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약의 요법이 몇몇 폐경전 무배란성 여성에게 배란을 일으킬 수 있다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가할 수 있다. 그러므로 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 이러한 가능한 작용이 임상시험에서 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도는 알려지지 않았다.

(7) 정제의 껍질이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려야 한다(용법·용량 참조).

6. 약물상호작용
로베글리타존황산염 0.5mg, 시타글립틴 100 mg 및 메트포르민염산염 2000 mg의 병용투여는 로베글리타존의 약동학 및 시타글립틴과 메트포르민의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
다른 약물들과 로베글리타존/시타글립틴/메트프로민 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

1) 로베글리타존
(1) 로베글리타존은 in vitro 약물대사시험에서 임상적으로 관련 있는 용량에서 p450 효소를 억제하지 않았으며 CYP 2C19, 2D6, 3A4에 의해 대사됨을 확인하였다. 로베글리타존은 in vitro 약물대사연구에서 CYP2C19, 2D6 효소의 기질로 확인되어 플루코나졸, 아미오다론과 같은 CYP2C19 억제제 및 퀴니딘, 파록세틴과 같은 CYP2D6 억제제의 존재 하에서 로베글리타존의 혈중 농도가 증가될 수 있다.
(2) 건강한 지원자들을 대상으로 다음 약물들과 로베글리타존의 상호작용을 확인한 결과는 다음과 같다.
① 메트포르민
로베글리타존황산염 0.5mg을 5일간 투여, 메트포르민 1000 mg을 5일간 투여, 두 약을 병용하여 5일간 투여, 이 세 가지 투여 방법의 순서를 무작위 배정하여 순차적으로 복용하였을 때, 두 약물의 약동학적 특성에는 영향이 없었다.

② 글리메피리드
로베글리타존황산염 0.5mg과 글리메피리드 4 mg 의 약물상호작용 임상시험 결과에서, 로베글리타존은 글리메피리드의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

③ 암로디핀
로베글리타존의 주 대사효소 중 하나인 CYP3A4의 substrate인 암로디핀 10 mg과 로베글리타존황산염 0.5mg을 단독 또는 병용투여했을 때. 두 약물은 서로 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다.
④ 케토코나졸
로베글리타존의 주 대사효소 중 하나인 CYP3A4의 저해제인 케토코나졸 200 mg을 단독투여 또는 로베글리타존과 병용투여한 결과, 로베글리타존의 단독 투여에 대한 병용투여의 C_{max}의 기하평균비가 1.0227(90% CI 0.9710~1.0771)로 유사했고, AUC_{0-48h}와 AUC $_{0-inf}$는 각각 1.3345(90% CI 1.2410~1.4351), 1.3320(90% CI 1.2338~1.4380)으로 대사저해제인 케토코나졸이 로베글리타존의 노출정도를 약 33% 증가시키는 것으로 나타났다.

⑤ 와파린
로베글리타존황산염 0.5mg과 와파린 25mg을 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 영향을 미치지

않았다.

⑥ 시타글립틴
로베글리타존황산염 0.5mg과 시타글립틴 100mg을 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다.

⑦ 엠파글리플로진
로베글리타존황산염 0.5mg과 엠파글리플로진 25mg을 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았다.
⑧ 다파글리플로진
로베글리타존황산염 0.5mg과 다파글리플로진 10mg을 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다.
2) 시타글립틴
약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로지글리타존, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 와파린 및 경구피임제. 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 양이온 수송체의 기질에 작용하지 않을 것으로 예상된다.
제2형 당뇨병환자에서 1일 2회 복용하는 메트포르민과 시타글립틴의 병용투여는 시타글립틴의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는다.
사이클로스포린: 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600 mg과 병용하여 단회투여시 시타글립틴의 AUC(29%)와 C_{max}(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
디곡신: 시타글립틴 100 mg과 10일간 병용투여시 디곡신의 혈장 AUC(11%)와 C_{max}(18%)가 약간 증가하였다. 디곡신 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 시타글립틴 및 디곡신의 용량조절은 필요치 않다.

3) 메트포르민

(1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

- 혈당강하 작용을 증가시키는 약제

인슐린제제, 설포닐아미드계 및, 설포닐우레아계 약제, 메글리티나이드계(레파글리니드 등), β-차단제(프로프라놀롤등), MAO 저해제, 알파-글리코시다제 저해제(알칼로포스), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린등)

- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제

에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널길항제

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

- 공복 또는 영양실조

- 간장애

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 메트포르민 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 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 다시 시작해야 한다. (2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것. 참조)

(4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민염산염과 글리부라이드의 병용투여는 메트포르민염산염의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 C_{max}가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여와 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

(5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민염산염과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 C_{max}를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민염산염과 푸로세미드를 병용 투여하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

(6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회 투여로 메트포르민염산염과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민염산염의 C_{max}와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. T_{max}와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민염산염은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.

(7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민염산염에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은 유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.

- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될수 있음

- OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및약효가 증가될 수 있음

- OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음

- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르 민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음

따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있다.

또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제(angiotensin Ⅱ receptor antagonists), 이뇨제 (특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 한다.

(8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염

과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.

메트포르민염산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
임부 및 수유부를 대상으로 이 약으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임신 또는 수유중 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.

1) 임부에 대한 투여

(1) 로베글리타존
임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

(2) 시타글립틴
임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.
(3) 메트포르민

임신 전후기(periconceptional phase)와 임신 중 조절되지 않은 고혈당은 선천성 이상, 유산, 임신으로 인한 고혈압, 자간전증 및 주산기 사망률 증가의 위험과 관련이 있다. 임신 중 고혈당과 관련된 위험을 줄이기 위해 임신 기간 동안 혈당 수치를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하는 것이 중요하다.

메트포르민은 태반을 통과하며 태반 통과 수준은 모체에서의 농도만큼 높을 수 있다.

임신전후기(periconceptional phase) 및 임신 중 메트포르민 사용에 대한 다양한 연구(임상연구, 레지스터 기반 코호트 연구, 메타 분석 등)로부터 확인된 데이터(1000건 이상의 노출 결과)에 따르면, 임신 전후기(periconceptional phase) 및/또는 임신 중 메트포르민 노출로 인한 선천성 이상 및/또는 태아/신생아 독성 위험 증가는 확인되지 않았다.

자궁 내 메트포르민에 노출된 출생아는 재태 연령에 비해 작을 수 있다. 출생아의 장기적 체중 결과에 및 대사 합병증에 미치는 메트포르민의 영향에 대한 증거는 제한적이다. 최대 4세까지의 운동-사회성 발달에는 영향을 미치지 않는 것으로 보이나, 4세 이후에 대한 결과는 제한적이다.

임신 예정이거나 임신 중 혈당조절을 목적으로 임상적으로 필요한 경우 인슐린에 추가 또는 대안으로서 메트포르민의 사용을 고려할 수 있다.

그러나, 태반 기능 부전, 자간전증, 자궁 내 성장지연의 위험도가 있는 임부의 경우 메트포르민으로 치료를 시작하지 않는다. 출생 체중 감소를 방지하기 위해 태아 발달을 면밀히 모니터링 해야 하며, 만약 태아의 성장 지연이 확인되면 메트포르민의 투여를 중단한다.

2) 수유부에 대한 투여
(1) 로베글리타존
로베글리타존은 사람 모유에 분비되는지 알려지지 않았다. 로베글리타존은 랫드에서 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

(2) 시타글립틴
시타글립틴은 랫드에서 유즙과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.
(3) 메트포르민

메트포르민은 모유로 분비되며 메트포르민에 대한 신생아/유아에서의 이상반응은 보고되지 않았다. 그러나 보고된 연구결과가 제한적이므로, 메트포르민으로 치료 중 수유는 권장되지 않는다. 수유의 유익성, 수유부에 대한 약물의 중요성 및 유아에서의 이상반응의 잠재적 위험성을 고려하여, 수유를 중단할 것인지 약물 치료를 중단할 것인지 결정하여야 한다.
8. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 일반적으로 노화로 인해 간장, 신장 기능 등 생리기능이 저하되어 있으므로 이 약의 투여 시 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 한다.
고령자에서 이 약 투여 시 신기능에 근거한 용량 조절이 필요할 수 있다. 이 약의 성분 중 시타글립틴은 대체로 신장으로 배설되므로, 고령자에서 용량 선정 시 주의가 필요하다. 메트포르민의 용량은 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당조절 효과를 얻을 수 있는 최소 용량으로 설정되어야 하며(용법·용량 중 신장애 환자 항 참조), 일반적으로 고령자에게는 최대 용량을 투여하지 않는다.
고령자에서 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

10. 과량 투여시의 처치
이 약을 과량투여한 경험은 없다. 이 약을 과량 투여하는 경우 개별 성분에 대한 정보를 참고할 할 수 있다.

1) 로베글리타존
사람에서의 과량 투여에 대한 자료는 제한적이다. 건강한 남성에서의 임상시험에서, 로베글리타존은 7일 동안 4mg까지 경구 투여되었고 내약성은 양호하였다. 로베글리타존은 8mg까지 단회투여된 경험이 있다.
과량 투여 시, 환자의 임상 상태에 따라 적절한 보조적 처치를 한다. 로베글리타존은 단백 결합률이 높으므로 혈액 투석으로 제거되지 않는다.
2) 시타글립틴
시타글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 시타글립틴을 800 mg까지 단회투여 한 경험이 있다. 시타글립틴 800 mg을 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0 msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 사람에서 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.
과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.
시타글립틴은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 시타글립틴이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.
3) 메트포르민
메트포르민염산염을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 메트포르민은 양호한 혈역학적 조건에서 170mL/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 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위해 로베글리타존황산염, 시타글립틴인산염수화물 및 메트포르민염산염을 복합한 고정용량 복합제이다.

(1) 로베글리타존

로베글리타존은 PPAR γ(Peroxisome proliferator activated receptor gamma)에 작용하는 티아졸리딘디온계 약물로 췌장세포에서 인슐린 분비를 촉진시키지 않으면서 골격근에서 인슐린 매개성 포도당 섭취와 대사를 증가시키는 등 세포의 인슐린에 대한 반응을 증가시켜 혈당개선 효과를 나타낸다.

(2) 시타글립틴

시타글립틴은 디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4)를 선택적으로 저해하여 포도당 중재 인슐린 분비를 증대시킨다 (인크레틴 효과).

(3) 메트포르민

간에서 포도당 신생을 억제하고, 장에서 포도당 흡수를 저해하며, 말초 조직에서 포도당의 흡수 및 이용 증가를 통해 인슐린 민감성을 개선시킨다.

2) 약동학적 정보

(1) 이 약(로베글리타존황산염/시타글립틴인산염수화물/메트포르민염산염(서방형))과 기 허가된 의약품(로베글리타존황산염, 시타글립틴인산염수화물, 메트포르민염산염(서방형) 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 수행되었다.

① 건강한 성인 남성에게 이 약 0.5/100/1000mg 또는 기 허가된 의약품으로서 로베글리타존황산염 0.5 mg, 시타글립틴 100 mg과 메트포르민염산염 1000mg을 고지방식 섭취 후 단회 투여하였다(2×2 교차시험). 25명의 혈중 로베글리타존, 시타글립틴, 메트포르민 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교 평가하였을 때, 비교평가 항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.

② 건강한 성인 남성에게 이 약 0.25/50/750mg 또는 기 허가된 의약품으로서 로베글리타존황산염 0.25 mg, 시타글립틴 50 mg과 메트포르민염산염 750mg을 고지방식 섭취 후 단회 투여하였다(2×2 교차시험). 24명의 혈중 로베글리타존, 시타글립틴, 메트포르민 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교 평가하였을 때, 비교평가 항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.

3) 임상시험정보

메트포르민과 시타글립틴 병용요법에 대한 로베글리타존의 추가 병용

메트포르민(≥1000 mg/일)과 시타글립틴(100 mg) 으로 혈당조절이 적절히 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7~10%) 231 명을 대상으로 로베글리타존황산염 0.5 mg 또는 위약을 1일 1회 추가 병용투여한 24주간의 무작위배정, 위약대조, 이중눈가림, 평행설계, 다기관 제3상 임상시험에서 로베글리타존 추가 병용의 유효성 및 안전성을 평가하였다.

24주 후 기저치 대비 HbA1 의 평균 변화량[LS mean]은 로베글리타존 투여군에서 -1.00%, 위약 투여군에서 0.02%로 위약 투여군 대비 로베글리타존 투여군에서 통계적으로 유의한 차이가 나타났으며 HbA1c 감소 효과에 대해 위약 투여군 대비 우월함을 입증하였다[군간 차이 : -1.03%, 95% 신뢰구간 (-1.23, -0.82), p<0.0001].

4) 독성 시험정보

랫드에 대해 로베글리타존황산염/시타글립틴인산염수화물/메트포르민염산염을 복합하여 경구투여한 13주 반복투여독성시험에서 각 단일 성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.
개별 성분에 대한 독성시험 정보는 다음과 같다.

(1) 로베글리타존

① 발암성

2년간 발암성 시험 결과 마우스에서 6 mg/kg/일까지(사람에게 0.5 mg/일 투여 시 AUC의 65.2배) 경구투여 하였을 때 마우스에서 발암성이 없었다. 랫드 수컷에 0.24mg/kg/일(임상용량 AUC 대비 3.25배)까지 투여 시 종양성 병변은 관찰되지 않았으나, 암컷 0.12mg/kg/일(임상용량 AUC 대비 7.5배) 투여군에서 피하 및 복강에서 지방육종이 관찰되었다. 랫드 암컷에서 종양이 발생하지 않은 용량은 0.06mg/kg/일(임상용량 몇 대비 3.72배)이었다.

② 유전독성

복귀돌연변이 시험, 염색체 이상시험, 마우스 소핵시험등과 같은 유전독성연구에서 변이원성이 나타나지 않았다.

③ 반복투여독성

로베글리타존을 26주 동안 경구 투여한 랫드에서 수컷 1mg/kg/일(임상용량 대비 13.5배), 암컷 0.06mg/kg/일 투여군(임상용량 대비 3.74배)에서 심근의 미만성 비대가 관찰되었다. 모든 용량에서 대동맥 주위에 지방침착, 갈색지방 비대 및 과형성, 골수지방성위축이 나타났다. 무독성량(NOAEL)은 수컷은 0.12mg/kg/일, 암컷은 0.03mg/kg/일로 임상용량 대비 1.67배, 3.74배 이하이다.

원숭이에 대한 52주간의 연구에서 0.8mg/kg/일(임상용량 대비 7.54배) 경구 투여군에서 심장중량의 증가. 심근세포 비대가 나타났다. 무독성량(NOAEL)은 0.2mg/kg/일로 임상용량 대비 2.1배의 안전역을 나타냈다.

④ 생식발생독성

로베글리타존은 기관형성기 동안 랫드에서 0.8mg/kg까지, 토끼는 90 mg/kg까지 투여했을 때 최기형성은 없었다. (인체 1일 투여량 0.5mg 대비 각각 35.8배, 57배) 랫드 배자독성은 (태자 사망수, 착상후 배자 사망률 증가, 태자 체중감소) 0.2 mg/kg (사람에게 0.5 mg/일 투여 시 AUC의 11.2배) 이상에서 관찰되었고, 토끼 배자 독성은(태자 체중, 생존 태자수 감소, 배자 흡수수, 배자 사망률 증가) 15 mg/kg(사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 10.9배) 이상에서 관찰되었다. 랫드의 배태자독성의 무독성량(NOAEL)은 0.05mg/kg (사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 1.3배) 및 토끼 배태자독성의 무독성량(NOAEL)은 2.5mg/kg (사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 1.25배) 이다.

랫드 출생 전, 후 발생 및 모체기능시험에서 0.2 mg/kg(사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 11.2배)에서 사산자 수 증가, 산자수, 착상수 중 생존자 비율 감소가 관찰되었다. 차세대 시험군은 0.05mg/kg (사람 AUC의 2.62배)에서 체중이 감소하였고, 0.1mg/kg(사람 AUC의 6.18배)에서 심장중량 증가, 형태분화의 지연 관찰되었다. 모동물 및 차세대 동물의 무독성량(NOAEL)은 0.05mg/kg(사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 2.62배) 이하이다.

(2) 시타글립틴

① 발암성, 변이원성, 수태능

암수 랫드를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500 mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었다. 암수 모두에서 복합 간 선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서는 500 mg/kg에서 간암의 발생이 증가하였다. 이 용량은 AUC 비교를 근거로 할 때 인체최대권장용량(MRHD)인 100 mg/day의 거의 60배 정도의 노출량이다. 간의 종양은 150 mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대권장용량의 거의 20배에 해당하는 용량이다.

암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였다. 인체최대권장용량의 거의 70배에 해당하는 500 mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았다. 시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 체외세포유전학 분석, 랫드 간세포 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 체내소핵시험과 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체이상유발이 나타나지 않았다.

랫드의 수태능 시험에서 125, 250, 1000 mg/kg의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배시 및 종결시점까지(약 총8주)투여하고, 암컷에서 교배 2주전부터 임신 7일까지 경구투여하였다. 125 mg/kg(인체최대권장용량의 약 12배)에서 어떤 수태능이상도 관찰되지 않았다. 고용량(인체최대권장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었다.

② 생식독성

랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 시타글립틴 125 mg/kg 용량(인체 최대권장용량의 12배 노출에 해당)까지 투여할 때, 수태능이나 태아에 손상은 없었다. 그러나 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으며 동물에서의 생식독성시험 결과로 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

시타글립틴을 임신한 암컷 랫드와 토끼에서 임신 6~20일(기관 형성기)에 투여 시 랫드에서 최고 250 mg/kg, 토끼에서 최고 125 mg/kg 또는 AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량인 100 mg/day의 약 30배, 20배까지 투여할 때, 최기형성은 없었다. 랫드에서 1000 mg/kg/day(사람에서의 최대권장투여량인 100 mg/day의 약 100배 노출에 해당)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서의 늑골 형성부전의 발생률이 증가했다.

임신 6일에서 수유 21일까지 1000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 랫드의 새끼 암수 모두에서 체중이 감소하였다. 기능이나 행동에 이상은 관찰되지 않았다.

시타글립틴은 임신한 랫드에 투여후 2시간에 약 45%, 24시간에 80%가 태반통과되었다. 토끼에서는 투여 후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였다.

(3) 메트포르민

장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/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 유발 가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

복귀돌연변이시험(S.typhimurim),유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.

암·수 랫트의 수태능은 600mg/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 24개월

○ 제조원 : 자사제조, ㈜종근당, 대한민국, 충청남도 천안시 서북구 성거읍 망향로 797-48

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 로베글리타존황산염

- DMF 등록번호 : [redacted]
- 제조소명 : [redacted]
- 소재지 : [redacted]

○ 시타글립틴인산염수화물

- DMF 등록번호 : [redacted]
- 제조소명 : [redacted]
- 소재지 : [redacted]

○ 메트포르민염산염

- DMF 등록번호 : [redacted]
- 제조소명 : [redacted]
- 소재지 : [redacted]

(업체 요청에 따라 비공개)

1.4 허가조건

○ **(재심사) 6년**

-「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호나목

○ **(위해성관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제7조의2제1항 제5호가목

- 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것

○ **(특허관계)**

- 이 의약품은 등재의약품 '자누비아정100밀리그램(시타글립틴인산염수화물)'에 관한 특허 제0606871호의 존속기간이 만료된 후에 판매하겠다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품이며, 존속기간이 만료되기 전에 이 의약품을 판매한 경우 약사법 제76조에 따라 품목허가가 취소될 수 있음

- 이 의약품은 등재의약품 '듀비에정0.5밀리그램(로베글리타존황산염)'에 관한 특허 제0450700호의 특허권등재자와 등재특허권자등이 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

1.5 개량신약 지정 여부

(1) 개량신약 인정 근거

▸ 적용 규정 : 「의약품의 품목허가 • 신고 • 심사 규정」 제2조제9호가목

(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)

▸ 세부인정 기준

√ (개발경위) (개발경위) 국내 시판중인 서로 다른 작용기전의 혈당 강하제인 '로베글리타존'(Thiazolidinedion 유도체)과 '시타글립틴'(DPP-4 억제제), '메트포르민'(Biguanides)으로 구성된 복합제

√ (인정사항) 유효성 및 유용성 개선

· 국내에서 한국인을 대상으로 안정적인 용량으로 메트포르민염산염(≧1000 mg)과 시타글립틴(100 mg)을 10주 이상 투여하여도 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7~10%) 230명에게 로베글리타존황산염 0.5 mg(시험군)또는 위약(위약군)을 24주간 1일 1회 추가 병용투여하는 임상시험에서 1차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 24주 시점의 베이스라인 대비 HbA1c 변화량은 시험군에서 -1.00%, 대조군인 위약군에서 0.02%로 위약군 대비 우월성을 입증하였음

· 복약 순응도 개선(유효성분의 새로운 조성 : 단일제 → 복합제)

(2) 재심사 부여

▸ 적용 규정 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목

(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)

▸ 재심사 기간 : 6년

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	2022.09.22.				
보완요청 일자	2022.12.05.	2022.11.22.	2022.11.25.	2022.11.28.	
보완접수 일자	2023.04.03.	2023.04.05.	2023.04.04.	2023.04.04.	
최종처리 일자	2023.05.02.	2023.04.14.	2023.04.21.	2023.04.21.	

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

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

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | |

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 메트포르민(≧1000 mg/일)과 시타글립틴(100 mg)으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 혈당조절을 향상시키기 위해 추가로 병용투여하는 로베글리타존황산염(0.5 mg)의 유효성 및 안전성을 평가한 국내 3상 시험 결과를 근거로 개발한 로베글리타존/시타글립틴/메트포르민 3제 고정용량 복합제임
- 안전성 유효성 심사 자료로 독성에 관한 자료(13주 반복투여 독성시험자료) 및 임상시험성적(1상 7건, 3상 1건)을 제출하였음
- 13주 반복투여 독성시험 결과 복합제 투여 시 단일제 대비 새로운 독성 발현 및 독성의 유의미한 상승/상가는 관찰되지 않았음
- 임상시험성적에 관한 자료로 임상1상 7편(제제연구 2편, BE 3편, FE 1편 및 DDI 1편) 및 임상3상 1편이 제출되었으며, 이 중 핵심 임상시험 자료는 임상3상 1편 및 임상1상(BE) 2편이었음
  - (임상3상) 안정적인 용량으로 메트포르민(≧1000 mg)과 시타글립틴(100 mg)을 10주 이상 투여하여도 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7~10%) 230명에게 로베글리타존황산염 0.5 mg(시험군) 또는 위약(위약군)을 24주간 1일 1회 추가 병용투여하는 임상시험에서 1차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 24주 시점의 베이스라인 대비 HbA1c 변화량은 시험군에서 -1.00%, 대조군인 위약군에서 0.02%로 위약군 대비 우월성을 입증하였음(군간 차이 -1.03%, 95% CI: -1.23, -0.82, p<0.0001) 혈당 유효성은 52주까지 유지되었음. 52주 임상기간 중 안전성 및 내약성을 양호하였으며, 관찰된 주요 약물이상반응 프로파일은 단일제에 대해 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음
  - (임상 1상) 로베글리타존/시타글립틴/메트포르민 3제 복합제로서 0.5/100/1000 mg 및 0.25/50/750 mg 각각은 시판중인 단일제 병용투여와 생물학적 동등성을 입증하였음
- 로베글리타존/시타글립틴/메트포르민 3제 복합제로서 0.25/50/500 mg 및 0.25/50/1000 mg은 함량증감복합제로서 각각 0.25/50/750 mg 제제와의 비교용출시험자료(기시조건)을 제출하였으며 0.25/50/750 mg 제제와 동등하였음

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 듀비메트에스서방정0.5/100/1000밀리그램
  듀비메트에스서방정0.25/50/1000밀리그램
  듀비메트에스서방정0.25/50/750밀리그램
  듀비메트에스서방정0.25/50/500밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 경구용 항당뇨약물
- 약리작용 기전
  - 로베글리타존 : TZD(PPARɣ agonist)
  - 시타글립틴 : DPP-4 억제제
  - 메트포르민: Biguanide

1.2. 기원 및 개발경위

- 인슐린 저항성을 개선하는 Lobeglitazone과 인슐린 분비를 증가시키는 Sitagliptin, 당신생을 억제하는 Metformin을 복합제로 개발함으로써 혈당강하효과를 높임과 동시에 약물개수에 대한 부담 및 약물요법의 복잡성을 개선하여 환자의 약에 대한 복약순응도 향상을 목적으로 함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 이 약은 로베글리타존과 시타글립틴 및 메트포르민의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

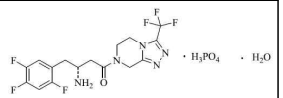
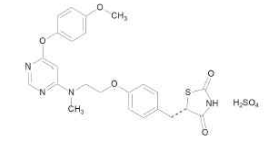
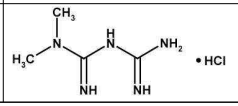
1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성
  - 유산산증(메트포르민)
- 중요한 잠재적 위해성
  - 급성췌장염(시타글립틴), 울혈성 심부전(로베글리타존) 등

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
시타글립틴인산염수화물	Sitagliptin Phosphate Hydrate	C16H15F6N5O·H3PO4·H2O (M.W 523.33)	
로베글리타존 황산염	Lobeglitazone Sulfate	C24H24N4O5S·H2SO4 (M.W 578.62)	
메트포르민염산염	Metformin Hydrochloride	C4H11N5 · HCl (MW 165.63)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 시타글립틴인산염수화물(USP)
- 로베글리타존 황산염

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)

■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

- 메트포르민염산염(USP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
■ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	HDPE병	적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH	PP캡	적합

- 가혹시험: 제출(온도, 수분, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

<table>
<tr><th>시험
종류</th><th>종 및
계통</th><th>투여
방법</th><th>투여
기간</th><th>용량 (mg/kg/day)
Lo/Si/Me</th><th>GLP
준수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>단회투여
독성시험</td><td colspan="6">미실시(반복투여독성시험 자료로 갈음)</td></tr>
<tr><td>반복투여
독성시험</td><td>SD
랫드
(M10
F10)</td><td>PO</td><td>13주
(회복
4주)</td><td>1) Male
<table><tr><th></th><th>Lo</th><th>Si</th><th>Me</th></tr><tr><td>G1</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>G2</td><td>0.1</td><td>20</td><td>200</td></tr><tr><td>G3</td><td>0.2</td><td>40</td><td>400</td></tr><tr><td>G4</td><td>0.5</td><td>100</td><td>1000</td></tr><tr><td>G5</td><td>0.5</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>G6</td><td>-</td><td>100</td><td>-</td></tr><tr><td>G7</td><td>-</td><td>-</td><td>1000</td></tr></table>2) Female
<table><tr><th></th><th>Lo</th><th>Si</th><th>Me</th></tr><tr><td>G1</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>G2</td><td>0.01</td><td>20</td><td>200</td></tr><tr><td>G3</td><td>0.02</td><td>40</td><td>400</td></tr><tr><td>G4</td><td>0.05</td><td>100</td><td>1000</td></tr><tr><td>G5</td><td>0.05</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>G6</td><td>-</td><td>100</td><td>-</td></tr><tr><td>G7</td><td>-</td><td>-</td><td>1000</td></tr></table></td><td>○</td><td>- NOAEL:(M) 0.5/100/1000
- (F) 0.05/100/1000
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
(업체 요청으로 비공개)</td></tr>
</table>

* Lo, lobeglitazone sulfate ; Si, sitagliptin phophate monohydrate ; Me, metformin hydrochloride

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태 시험

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 임상적용예정용량인 0.5/100/1000 mg의 60배를 수컷의 고용량으로 설정하고, 저:중:고 공비 1:2:5를 적용하여 투여용량을 설정하였음. 암컷의 경우 로베글리타존에 대해 수컷의 1/10 용량을 적용하였으나 이는 랫드의 종 특이적인 로베글리타존 대사의 성차로 인한 노출도 차이에서 기인한 것으로 인정됨
- 13주 반복투여독성시험 결과 독성으로 인정된 소견은 없었으며, 확인된 소견들은 단일제에서 이미 알려져 있는 영향이었으며 단일제와의 독성학적 유의미한 차이는 없었음
- NOAEL에서 랫드의 종특이적 특성으로 인해 랫드 암컷에서 로베글리타존의 안전역이 낮게 확인된 것을 제외하고 비교적 안전역은 넓었음(인체 최고 투여용량(0.5/100/2000 mg)에서의 노출도 대비 5배 이상)

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 개개의 주성분이 당뇨병 치료에 대한 효능효과가 있으며, 제출한 임상 3상에서 병용요법의 혈당 유효성을 입증하였으므로 신규 복합제의 효력시험자료 면제 가능

5.2. 효력시험 : 제출자료 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험) : 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 : 해당 사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 기허가 주성분으로 구성된 복합제로 각 단일제에서 허가된 효능효과(제2형 당뇨병)를 적응증으로 신청하였으며 제출한 임상 3상 [19DM17012]에서 3제 병용 시 혈당 유효성을 입증하였으므로, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제7조제5호, 제28조제4항 및 [별표1] 주2 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우에 해당하여 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 실시 임상, GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적 자료 : 총 8건, 1상 7건, 3상 1건 제출

  * 임상1상 7건 : 생물약제학 6건, 임상약리학 1건,

- 신청 적응증을 입증하는 핵심임상시험은 병용 3상 임상인 [19DM17012] 과 단일제 병용과 복합제 간 생물학적 동등성을 입증한 [A98_03BE2018](0.5/100/1000 mg 제제) 및 [A98_07BE2201](0.25/50/750 mg 제제)임

  - 0.25/50/500 mg 제제 및 0.25/50/1000 mg 제제는 동사의 0.25/50/750 mg 제제를 대조약으로 한 비교용출시험자료를 제출하였음

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
1. 건강한 성인 대상자에서 CKD-393의 약동학적 특성 및 안전성/내약성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여 교차 임상시험							
1상	[A98_01BE1922P]	제제연구	무작위배정 공개 식후 단회 6x3 교차	건강한 성인 등록 : 24명 완료 : 22명	T1 : CKD393 0.5/100/1000 mg formulation I, 1정 T2 : CKD393 0.5/100/1000 mg formulation II, 1정 R : 듀비에정0.5mg, 자누비아정100mg, 글루코파지엑스알1000밀리그램서방정 각 1정 각 기수 별 고지방식 섭취 후 1회 투여	단회, 교차	약동학 : 혈중 Lobeglitozone, sitagliptin, metformin 의 Cmax, AUClast를 비교한 결과시험약 2의 sitaglitpin Cmax를 제외하고 모두 기하평균비의 90% 신뢰구간이 동등성 범위에 해당하였음 안전성 : 시험약과 대조약 간의 안전성/내약성은 유사하였음
2. 건강한 성인 대상자에서 CKD-393의 약동학적 특성 및 안전성/내약성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여 교차 임상시험							

1상	[A98_04BE2022P]	제제연구	무작위배정 공개 식후 단회 6x3 교차	건강한 성인 등록 : 26명 완료 : 22명	T1 : CKD393 0.25/50/750 mg formulation I, 2정 T2 : CKD393 0.25/50/750 mg formulation II, 2정 R : 듀비에정0.5mg 1정, 자누비아정100mg 1정 , Glucophage SR Tablet, Merck 2 정 각 기수별 고지방식 섭취 후 1회 투여	단회, 교차	약동학 : 혈중 Lobeglitozone, sitagliptin, metformin 의 Cmax, AUClast를 비교한 결과 시험약2의 Mefformin Cmax를 제외하고 기하평균비의 90% 신뢰구간이 동등성 범위에 해당되었음 안전성 : 시험약과 대조약 간의 안전성/내약성은 유사하였음
3. 건강한 성인에서 식후 CKD-393 0.5/100/1000 mg 투여 시와 CKD-501, D759, D150 병용 경구투여 시 약동학적 특성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차설계 임상시험							
1상	[A98_03BE2018]	생물학적 동등성	무작위배정 공개 단회투여 2X2 교차	건강한 성인 등록 : 26명 완료 : 25명	T : CKD-393 0.5/100/1000mg , 1정 R : CKD-501, 듀비에정0.5mg; D759, 자누비아정100mg, D150글루코파지엑스알1000밀리그램서방정 각 1정 각 기수별 고지방식 섭취 후 1회 투여	단회, 교차	약동학 : 혈중 Lobeglitozone, sitagliptin, metformin 의 Cmax, AUClast를 두 군간 비교한 결과 모두 기하평균비의 90% 신뢰구간이 동등성을 만족하였음 안전성 : 이상반응은 각 성분별 예측 이상반응 수준으로 관찰되었고, 모두 합병증 및 후유증 없이 회복되었으며, 중대한 이상반응은 관찰되지 않았음.
4. 건강한 성인에서 CKD-393의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 식후, 단회투여, 2군, 2기 교차시험							
1상	[A98_05BE2118]	생물학적 동등성	무작위배정 공개 단회투여 2X2 교차	건강한 성인 등록 : 30명 완료 : 29명 분석 : 29명	T : CKD-393 0.25/50/750mg , 2정 R : CKD-501, 듀비에정0.5mg; D759, 자누비아정100mg, 글루코파지엑스알1000밀리그램서방정, 글루코파지엑스알서방정 각 1정 각 기수별 고지방식 섭취 후 1회 투여	단회, 교차	약동학 : 혈중 Lobeglitazone 과 metformin 의 Cmax, AUClast 및 sitagliptin 의 AUClast 는 기하평균비의 90% 신뢰구간이 동등성을 만족하였으나, sitagliptin 의 Cmax 의 기하평균비의 90% 신뢰구간은 동등성 범위를 벗어났음(하한값 미만) 안전성 : 시험약과 대조약 간 안전성의 유의한 차이는 없었음
5. 건강한 성인에서 CKD-393의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 식후, 단회투여, 2군, 2기 교차시험							
1상	[A98_07BE2201]	생물학적 동등성	무작위배정 공개 단회투여 2X2 교차	건강한 성인 등록 : 30명 완료 : 23명 분석 : 24명	T : CKD-393 0.25/50/750mg , 2정 R : CKD-501, 듀비에정 0.5mg; D759, 자누비아정100mg, 글루코파지엑스알1000밀리그램서방정, 글루코파지엑스알서방정 각 1정 각 기수별 고지방식 섭취 후 1회 투여	단회, 교차	약동학 : 혈중 Lobeglitazone , metformin, sitaglitpin의 Cmax, AUClast 는 모두 90% 신뢰구간이 의약품 동등성 평가기준인 0.8-1.25에 포함되었음. 안전성 : 시험약과 대조약 간 안전성의 유의한 차이는 없었음
6. 건강한 성인에서 음식물이 CKD-393 의 약동학적 특성 및 안전성에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차 임상시험							
1상	[A98_06FDI2125]	음식물 영향 평가	무작위배정 공개 단회투여 2X2 교차	건강한 성인 등록 : 28명 완료 : 23명 분석 : 24명	T : CKD-393 0.25/50/1000mg , 2정 순서군에 따라 고지방 식사 후 또는 공복 상태에서 각 기수 별 1회 투여	단회 교차	약동학 : 공복상태 대비 고지방 식사 후 투여 시 혈중 lobeglitazone 의 AUC 는 26% 증가, Cmax 는 42% 감소하였고, Sitatliptin 은 AUC 는 영향을 받지 않았으나(3% 증가) Cmax 는 25% 감소하였으며 Metformin 의 Cmax 는 영향이 없었으나, AUC 가 70% 증가하였음 안전성 : 건강한 성인에서 CKD-393 0.25/50/1000 mg 2정을 공복 및 고지방식사 후 투약 시 안전성과 내약성은 양호하였음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
건강한 성인에서 CKD-501, D759와 D150 간의 약물상호작용 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 2-파트, 반복투여, 교차설계 임상시험							
1상	[A98_02DDI 2004]	약물상호작용	무작위배정 공개 2파트 반복투여 교차설계	건강한 성인	로베글리타존황산염 0.5mg, 시타글립틴 100 mg 및 메트포르민염산염 2000 mg의 병용투여는 로베글리타존의 약동학 및 시타글립틴과 메트포르민의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음		

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 임상3상 1건 제출

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
[19DM17012] D150과 D759 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 CKD-501을 추가 병용 투여하였을 때의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 평행, 위약대조군, 치료적 확증 임상시험								
3상	[19DM17012]	다기관 무작위배정 이중눈가림 평행 위약대조군 임상시험	T2DM 계획: 226명 등록: 231명 완료 (24주) 217명 (52주) 195명	T: CKD-501, 듀비에정0.5mg R: CKD-501의 위약	54주 (치료기 24주 + 연장 28주)	TLC Metformin (≥1000mg/일) Sitagliptin 100mg	유효성 : 우월성입증 (1차) 기저치 대비 24 주 후 HbA1c의 변화량 안전성 활력징후, 신체검사, 임상적 이상반응 실섬실 검사 등	유효성 (1차) 기저치 대비 24주 시점의 HbA1c(%) 변화량에 대해 위약 대비 우월성 입증 (LS mean diff. -1.03%, 95% CI -1.23, -0.82, p<0.0001) 안전성 : 치료기 동안 이상반응, 약물이상반응, 중대한 약물이반응은 투여군간 유의한 차이가 없었으며, 연장기에 발생한 이상반응 발현율은 치료기 대비 증가 경향을 보이지 않았음. 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 비인두염, 두통, 소화불량 순이었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. [19DM17012] D150과 D759 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 CKD-501을 추가 병용 투여하였을 때의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 위약대조군, 치료적 확증 임상시험

- Metformin(≥1000 mg)과 Sitagliptin 100mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7~10%) 를 대상으로 CKD-501 또는 위약을 추가 병용 투여하여 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 위약대조 임상시험(치료기 24주 + 연장기 28주)



<그림 1> 임상시험 모식도

- 인구학적 정보 : 인구통계학 및 임상적 특성은 치료군 전체에 걸쳐 균형을 이루었다.
- 유효성 평가 결과

- (HbA1c) 1차 유효성 평가 변수와 관련하여 mFAS(230명)에 대하여 분석한 결과 [redacted](업체 요청으로 비공개) 공분산분석에 따른 기저치 대비 24주 후 평균 HbA1c 변화량은 시험군에서 -1.00%(±0.09), 대조군에서 +0.02%(±0.09)로, 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보여(군간 차이: -1.03%, p<0.0001), 시험군에서의 HbA1c 감소 효과가 대조군 대비 우월함을 확인하였다. mPPS(189명) 분석에서 두 군간 HbA1c의 평균 변화량 차이는 -1.12%로 확인되었으며, 마찬가지로 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보여(p<0.0001) 주분석과 일관성 있었다.

  시험군 및 교차투여군에서 52주간의 HbA1c의 변화를 분석한 결과, 시험군의 경우 24주 후 통계적으로 유의한 HbA1c 감소 효과를 보였으며 이러한 HbA1c의 감소 효과는 52주까지 지속적으로 유지되는 것을 확인하였다. [redacted](업체 요청으로 비공개)

- [redacted](업체 요청으로 비공개)

• 안전성 평가 결과

[치료기(0-24주)]

- 치료기(0~24주) 중 전반적인 이상반응 발현율은 군간 유의한 차이가 없었다.
- 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 실시한 제 3상 임상시험에서, 24 주간의 치료기 동안 전체 이상반응은 Safety set 231명 중 67명(29.00%)에서 87건이었고, 이 중 약물이상반응은 33명(14.29%)에서 43건이 보고되었다. 중대한 이상반응은 6명(2.60%)에서 6건이 발생하였고, 중대한 약물이상반응은 시험군에서 Pneumonia 1 건이었으며, 후유증 없이 회복된 것으로 확인되었다. 발생한 이상반응이 대부분 경증 또는 중등증이었고, 약물이상반응은 대부분 임상시험용의약품의 이전 임상시험에서 기 보고되어 알려진 이상반응이었으며, 기타 주목할 만한 안전성 문제는 확인되지 않았다. 그 밖에 기타 안전성과 관련한 실험실 검사, 신체검사 및 기타 검사 결과의 모든 항목에서 투여군간 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 투여 24 주 후 이완기 혈압, 체중 및 허리둘레에서 투여군간 통계적으로 유의한 차이가 확인 되었으나 임상적으로 의미있는 결과가 아니거나 Lobeglitazone 의 허가용 임상시험에서 보고된 것과 유사한 수준으로 확인하였다. 그 외 기타 항목들은 투여군간 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

(업체 요청으로 상세정보 비공개)

[연장기(24-52주)]

- 연장기(24-52주) 동안 새롭게 발생한 이상반응 발현율은 전반적으로 군간 유의한 차이가 없었다.
- 치료기 이후 최대 52 주까지 진행된 연장기 동안 새롭게 발생한 전체 이상반응은 시험군에서 23 명(22.12%, 39 건), 교차투여군에서 20 명(19.61%, 30 건)에서 보고되었다. 약물이상반응은 시험군에서 11 명(10.58%, 20 건), 교차투여군에서 7 명(6.86%, 11 건)에서 보고되었으며, 중대한 이상반응은 시험군에서 3 명(2.88%, 4 건), 교차투여군에서 4 명(3.92%, 4 건)에서 보고되었다. 중대한 약물이상반응으로는 시험군에서 'Facial paralysis'가, 교차투여군에서 'Thrombocytopenia, 'Chest pain', 'Gastroenteritis'가 각각 1 건씩 보고되었다. 그 밖에 기타 안전성과 관련한 실험실검사, 신체검사 결과에서 특이적인 사항은 보고되지 않았다. 투여 52 주 후 활력징후 결과에서 이완기 혈압의 감소가 확인되었으나 임상적으로 의미있는 변화는 아니었고, 신체계측 결과에서 확인된 체중 증가는 동일 TZD 계열 약물에서 보고된 것과 유사한 정도로 확인하였으며, 함께 확인된 허리둘레의 증가가 관찰되었다.. 그 외 기타 항목들에서 전체 시험대상자군 내 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

(업체 요청으로 상세정보 비공개)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

• 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

• 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

• 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

• 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 1차 유효성 평가변수인 시험군(LOBE/SITA/MET)과 대조군(LOBE 위약/SITA/MET)의 기저치 대비 24주 시점에서의 당화혈색소(HbA1c) 변화량을 확인한 결과, 시험군에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 감소하여 우월함을 입증하였다. 이러한 시험군의 경우 치료기(0~24주)의 HbA1c 감소 효과는 연장기(24~52주)까지 유지됨을 확인하였으며, 교차투여군의 경우 치료기에는 HbA1c가 조절되지 않고 증가하는 경향을 보였으나 연장기 진입 이후 Lobeglitazone을 병용투여하면서 52주까지 통계적으로 유의하게 HbA1c가 감소함을 확인하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 메트포르민 및 시타글립틴의 병용 투여로 혈당 조절이 적절히 되지 않는 당뇨병 환자를 대상으로 로베글리타존 황산염 0.5mg 또는 그 위약을 1일 1회 24주간 추가 병용 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제3상 임상시험에서 발생한 이상반응 중 발현빈도가 1% 이상 흔하게 보고된 이상반응(연구자 인과관계 평가와 무관)

기관계	이상반응	로베글리타존 황산염 0.5mg N=231 명(%)	위약 N=230 명(%)
감염 및 기생충 감염	비인두염	3 (2.59)	3 (2.61)
각종 신경계 장애	두통	2 (1.72)	1 (0.87)
각종 위장관 장애	소화불량	3 (2.59)	-
	상복부 통증	2 (1.72)	-
각종 눈 장애	백내장	-	2 (1.74)
귀 및 미로 장애	이명	-	2 (1.74)
전신 장애 및 투여 부위 병태	부종	2 (1.72)	-
손상, 중독 및 시술 합병증	인대 염좌	-	2 (1.74)
대사 및 영양 장애	고지혈증	-	2 (1.74)

기관계	이상반응	로베글리타존 황산염 0.5mg N=231 명(%)	위약 N=230 명(%)
감염 및 기생충 감염	비인두염	3 (2.59)	3 (2.61)
각종 신경계 장애	두통	2 (1.72)	1 (0.87)
각종 위장관 장애	소화불량	3 (2.59)	-
	상복부 통증	2 (1.72)	-
각종 눈 장애	백내장	-	2 (1.74)
귀 및 미로 장애	이명	-	2 (1.74)

전신 장애 및 투여 부위 병태	부종	2 (1.72)	-
손상, 중독 및 시술 합병증	인대 염좌	-	2 (1.74)
대사 및 영양 장애	고지혈증	-	2 (1.74)

- 연장시험기간 (연장기간 24주~52주, 위약군은 로베글리타존황산염 0.5mg 으로 전환 투여) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 발현빈도가 1% 이상인 이상반응

기관계	이상반응	로베글리타존 황산염 0.5mg N=231명(%)	위약 N=230명(%)
감염 및 기생충 감염	비인두염	3 (2.59)	3 (2.61)
각종 신경계 장애	두통	2 (1.72)	1 (0.87)
각종 위장관 장애	소화불량	3 (2.59)	-
	상복부 통증	2 (1.72)	-
각종 눈 장애	백내장	-	2 (1.74)
귀 및 미로 장애	이명	-	2 (1.74)
전신 장애 및 투여 부위 병태	부종	2 (1.72)	-
손상, 중독 및 시술 합병증	인대 염좌	-	2 (1.74)
대사 및 영양 장애	고지혈증	-	2 (1.74)

(업체 요청으로 상세정보 비공개)

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- [A98_02DDI2004] 시험에서 신청품목의 주성분인 로베글리타존, 시타글립틴, 메트포르민 병용 투여 시 로베글리타존 단독투여 또는 시타글립틴, 메트포르민 병용투여 시 대비 임상적으로 유의미한 약동학적 상호작용은 없는 것으로 관찰되어 복합제 성분 배합 및 3상 용량 설정은 타당한 것으로 판단됨
- [19DM17012] 시험에서 메트포르민(≧1000 mg)과 시타글립틴(100 mg)을 10주 이상 안정적인 용량으로 투여하여도 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7~10%) 231명에게 로베글리타존황산염 0.5 mg(시험군) 또는 위약(위약군)을 24주간 1일 1회 추가 병용투여하는 임상시험에서 230명(mFAS)에 대해 1차 유효성 평가

변수인 기저치 대비 24주 시점의 베이스라인 대비 HbA1c 변화량을 평가한 결과 시험군에서 -1.00%, 대조군인 위약군에서 0.02%로 위약군 대비 우월성을 입증하였으며, 혈당 유효성은 52주까지 유지되었음이 관찰됨. 52주 임상기간 중 안전성 및 내약성을 양호하였으며, 관찰된 주요 약물이상반응 프로파일은 단일제에 대해 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음.

- [A98_03BE2018] 시험 및 [A98_07BE2201] 시험에서 신청품목 중 0.5/100/1000 mg 및 0.25/50/750 mg 제제는 각각은 신청 품목의 신청 용법에 따른 식후 조건에서 시판중인 단일제 병용투여와 생물학적 동등성을 입증하였으므로 단일제로 투여한 임상3상과의 가교가 인정되며, 개개의 단일제로서 병용투여가 적합한 환자에서 동일용량 복합제인 신청품목으로 전환 투여 용법이 인정됨.
  - [A98_06FDI2125]에서 신청 복합제의 최고 투여용량에서의 음식물 영향을 평가한 결과 개개의 단일제 제제에 대해 알려져 있는 약동학적 패턴과 유사한 경향성이 확인되었음.
- 신청품목 중 0.25/50/500mg 및 0.25/50/1000mg 제제는 시판중인 개개 주성분의 단일제 병용과 생물학적 동등성을 입증한 동사의 0.25/50/750mg 제제와 비교용출시험(기시조건)에서 동등성을 입증하였음
- 신청 허가사항

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	이 약은 로베글리타존과 시타글립틴 및 메트포르민의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.	이 약은 로베글리타존과 시타글립틴 및 메트포르민의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.	
용법용량	항당뇨요법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대권장용량인 로베글리타존 0.5 mg, 시타글립틴 100 mg 및 서방성 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다. 서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다. 이 약 0.5/100/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다.	항당뇨요법에 있어서 이 약의 권장용량은 로베글리타존황산염으로서 0.5 mg, 시타글립틴으로서 100 mg 이며, 서방성 메트포르민염산염은 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여하며, 메트포르민과 관련된 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다. 서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다. 이 약이 불완전하게 용해되어 대변으로 배설될 수 있다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 주성분이 포함되어 있는지 여부에 대해서는 알려진 바 없다. 만약 환자가 이 약이 대변 중에서 발견되었다는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의료진은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 한다(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참조). 이 약 0.5/100/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다.	용법용량 구체화 제제적 특성 반영

	이 약 0.25/50/500 mg, 0.25/50/750 mg, 0.25/50/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다.	이 약 0.25/50/500 mg, 0.25/50/750 mg, 0.25/50/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다.	
		메트포르민과 시타글립틴으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 시작 용량으로 로베글리타존황산염 0.5 mg, 시타글립틴 100mg 및 복용 중이던 메트포르민염산염 용량 또는 이에 치료학적으로 근접한 적정 용량을 투여한다.	용법용량 구체화
		로베글리타존, 시타글립틴과 메트포르민 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서 이 약의 용량은 각 성분의 기존 투여량이다.	
	다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.	다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.	
	특수집단 신장애 환자 신기능에 따른 용량조절이 필요하므로 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다.	특수집단 신장애 환자 신기능에 따른 용량조절이 필요하므로 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다.	
	1. 경증의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 및 < 90 mL/min/1.73 m^2)에서는 용량조절이 필요하지 않다.	1. 경증의 신장애환자[추정 사구체여과율(eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 및 < 90 mL/min/1.73 m^2]에서는 용량조절이 필요하지 않다.	용어 명확화
	2. stage 3a의 중등도 신장애 환자(크레아티닌청소율[CrCl] 45≤~ <60ml/min 또는 사구체여과율(GFR) 45≤~ <60 mL/min/1.73 m2)에서는 용량조절이 필요하지 않지만, 유산산증 위험을 증가시킬 만한 다른 증상을 동반하지 않은 경우, 다음과 같은 메트포르민 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다. - 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 750mg을 투여한다. 1일 최대 투여 용량은 1000mg이다.	2. 중등도 신장애 환자[CKD stage 3A, 추정 사구체여과율(eGFR) ≥ 45 mL/min/1.73m^2 및 <60 mL/min/1.73m^2]에서 내약성이 우수하고 유산산증의 위험을 증가시킬만한 다른 증상을 동반하지 않는 경우 메트포르민염산염의 용량 조절에 의해서 사용할 수 있다. - 서방성 메트포르민염산염의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 750 mg 이므로, 이 약으로 투여를 시작해서는 안된다. 메트포르민염산염의 1일 최대 용량은 1000 mg 이다.	용법용량 명확화
	신기능을 3- 6개월 마다 면밀히 관찰해야 한다. 크레아티닌 청소율 또는 사구체 여과율이 45ml/min 또는 45ml/min/1.73m^2 미만으로 저하될 경우, 이 약의 투여는 즉각 중단되어야 한다. 간장애 환자 1) 로베글리타존 치료법 시작시점에서 환자가 활동성 간질환이나 혈청 트란스아미나제 수치 증가(ALT나 AST 정상 상한치의 2.5배 이상)의 임상적 증거를 보일 경우 로베글리타존 요법을 시작하면 안된다.(사용상의 주의사항 참조). 로베글리타존 요법을 시작하기 전과 그 후 정기적으로 모든 환자에서 간 효소 모니터링이 권장된다.	신기능을 3- 6개월 마다 면밀히 관찰해야 한다. 크레아티닌 청소율 또는 추정 사구체여과율이 45ml/min 또는 45ml/min/1.73m^2 미만으로 저하될 경우, 이 약의 투여는 즉각 중단되어야 한다. <삭제>	복합제로서 간장애 환자 금기

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 듀비에정0.5밀리그램(로베글리타존황산염), ㈜종근당, 자누비아정100밀리그램(시타글립틴인산염수화물), 한국엠에스디(주) 및 글루코파지엑스알1000밀리그램서방정, 머크(주) 와 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜종근당	허가일	2023.05.02.
제품명	듀비메트에스서방정 0.5/100/1000밀리그램 0.25/50/1000밀리그램 0.25/50/750밀리그램 0.25/50/500밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver. 2.0(2023.03.31)
주성분 및 함량	▷ 듀비메트에스서방정 0.5/100/1000 밀리그램 : 1 정 중 로베글리타존황산염 0.5 mg (로베글리타존으로서 0.415 mg) 시타글립틴인산염수화물 128.50mg (시타글립틴으로서 100 mg) 메트포르민염산염 1,000.0 mg ▷ 듀비메트에스서방정 0.25/50/1000 밀리그램 : 1 정 중 로베글리타존황산염 0.25 mg (로베글리타존으로서 0.208 mg) 시타글립틴인산염수화물 64.25mg (시타글립틴으로서 50 mg) 메트포르민염산염 1,000.0 mg ▷ 듀비메트에스서방정 0.25/50/750 밀리그램 : 1 정 중 로베글리타존황산염 0.25 mg (로베글리타존으로서 0.208 mg) 시타글립틴인산염수화물 64.25mg (시타글립틴으로서 50 mg) 메트포르민염산염 750.0 mg ▷ 듀비메트에스서방정 0.25/50/500 밀리그램 : 1 정 중 로베글리타존황산염 0.25 mg (로베글리타존으로서 0.208 mg) 시타글립틴인산염수화물 64.25mg (시타글립틴으로서 50 mg) 메트포르민염산염 500.0 mg		
효능·효과	이 약은 로베글리타존과 시타글립틴 및 메트포르민의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
유산산증	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(사용성적조사)	*첨부문서(안)*
2. 중요한 잠재적 위해성		
울혈성 심부전	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서(안)
췌장염 과민반응	시판후조사(사용성적조사)	
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에 대한 투여 신기능 장애 환자에 대한 투여 간기능 장애 환자에 대한 투여	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(사용성적조사)	*첨부문서(안)*

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**