의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022-10-31	접수번호	20220198275
신청구분		자료제출의약품-3. 새로운 조성-개량신약		
신 청 인 (회사명)		(주)종근당		
제 품 명		듀비에에스정		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		로베글리타존황산염([redacted]), 시타글립틴인산염수화물([redacted]) (업체 요청으로 등록번호 비공개)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(412mg) 중 로베글리타존황산염0.50mg(로베글리타존 0.415mg), 시타글립틴인산염수화물 128.50mg(시타글립틴 100.00mg)		
신청 사항	효능효과	이 약은 로베글리타존과 시타글립틴의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.		
	용법용량	이 약은 로베글리타존황산염 0.5 mg과 시타글립틴 100 mg을 투여하는 제2형 당뇨병 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회 1정 투여할 수 있다. 특수 집단 신장애 환자 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다. - 추정 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]이 45 mL/min/1.73m2 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다. - 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73 m2 미만인 경우에는 이 약이 권장되지 않는다.		
최종 허가 사항	허가일자	2023.06.09.		
	효능·효과	붙임 참조		
	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) 권혁진 심사원, 이경신 연구관, 박상애 과장 (RMP) 김보라 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 시타글립틴의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

○ 용법·용량

이 약은 로베글리타존황산염 0.5 mg과 시타글립틴 100 mg을 투여하는 제2형 당뇨병 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회 1정 투여할 수 있다. 특수 집단 신장애 환자 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다. - 추정 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]이 45 mL/min/1.73m2 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다. - 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73 m2 미만인 경우에는 이 약이 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 로베글리타존 (1) 로베글리타존을 포함한 티아졸리딘디온(thiazolidinediones)계 약물은 일부 환자에서 울혈성 심부전을 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 로베글리타존으로 치료를 시작해서는 안된다. 증후성 심부전 환자에서 로베글리타존의 투여는 권장되지 않는다. (4) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용 로베글리타존은 다른 티아졸리딘디온계 약물과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항당뇨병약물과 병용 투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 한다. 또한 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.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자
2) 중증의 심부전환자 또는 심부전 (뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자)병력이 있는 환자
3) 간장애 환자
4) 중증 신장애 환자
5) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전혼수, 제1형 당뇨병 환자
6) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 폐경전 여성
2) 부종이 있는 환자
3) New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
4) 신장애 환자 : 시타글립틴은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 사구체여과율[eGFR] < 45 mL/min/1.73 m^2을 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장애(ESRD)환자에서는 저용량이 권장되므로 이 약을 투여하지 않는다.
4. 이상반응
1) 로베글리타존/시타글립틴/메트포르민 병용요법
메트포르민 및 시타글립틴의 병용 투여로 혈당 조절이 적절히 되지 않는 당뇨병 환자를 대상으로 로베글리타존황산염 0.5mg 또는 그 위약을 1일 1회 병용 투여한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제3상 임상시험이다(주시험 24주 이후 위약을 로베글리타존으로 전환하여 추가 28주간 투여).
24주간의 치료기 시험기간 동안 로베글리타존 또는 위약을 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. 메트포르민과 시타글립틴에 로베글리타존을 추가 병용투여한 임상시험에서 주시험 기간(24주) 동안 1% 이상 흔하게 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

기관계	이상반응	로베글리타존황산염 0.5mg N=231	위약 N=230 명(%)

		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 로베글리타존황산염 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. 메트포르민과 시타글립틴에 로베글리타존을 추가 병용투여한 임상시험에서 연장기간 (24주~52주) 동안 1% 이상 흔하게 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

기관계	이상반응	로베글리타존황산염 0.5mg N=104 명(%)	교차투여군 (위약 → 로베글리타존황산염 0.5mg) 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 및 시타글립틴 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 (%)	피오글리타존15mg + 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 (0.00)	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 역류성식도염(2명, 3.13%), 치아질환(2명, 3.13%), 상기도감염(5명,

7.81%), 어지러움(2명, 3.13%), 고혈당증(2명, 3.13%)이 있었다.
활성약대조 메트포르민 병용요법 52주 연장시험: 52주간 메트포르민과 로베글리타존 및 활성대조약을 병용투여한 환자에서 연장기간(24주~52주)동안 연구자의 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 발생빈도가 2% 이상에서 발현한 이상반응은 다음 표 4와 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 교차 N=94 (%)	로베글리타존황산염 0.5mg 교차투여 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)
전신이상		
부종	3 (3.19)	2 (2.41)
체중증가	2 (2.13)	3 (3.61)
골격근계 이상		
목/어깨 통증	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~중등증으로 보고되었다.
체중증가
로베글리타존은 24주 단독요법 임상시험 및 병용요법 임상시험 기간 동안 체중과 관련한 이상반응은 보고되지 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 증가하였다.
24주 병용요법 임상시험에서는 기저치 대비 피오글리타존 15 mg 투여군 약 0.76 kg, 로베글리타존황산염 0.5 mg 투여군 약 0.92 kg이 증가하는 것으로 나타났다. 24주 병용요법 임상시험에서 피오글리타존 15 mg투여군과 로베글리타존황산염 0.5mg 투여군 간의 체중증가에 대한 통계적 유의성은 없었다.
적혈구 이상
24주 단독요법 임상시험에서 로베글리타존에서 빈혈은 2명(1.79%), 철결핍빈혈 1명(0.89%), 범

혈구 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%) 이였다.
모든 적혈구 관련 이상반응들은 경증이었다.
저혈당
로베글리타존 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 발현 빈도에 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 약물이상반응0.65% (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, 혈중콜레스테롤 상승	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, 단순성 부분발작, 말초감각신경병증, 발성장애, 어지럼증악화, 척추관협착	
	요로계 이상	방광염, 야간뇨, 혈중크레아티닌증가, 배뇨곤란, 빈뇨, 신증후군, 요관결석, 요로감염	혈중크레아티닌증가, 배뇨곤란, 빈뇨
	골근격계 이상	갈비뼈골절, 어깨회선근증후군, 골다공증성골절, 골반골절, 관절이상, 관절	

		통증, 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, 유방암, 오피낭종, 적혈구증다증, 폐암	
	정신신경계 이상	발기기능장애, 불안반응, 우울증, 우울한기분, 인지장애, 정신장애, 착란	불안반응
	events 기타 용어	피부찢김, 무릎관절성형, 추간판탈출증	
	방어기전 이상	건성안증후군, 개회충증, 생식기모닐리아증, 질칸디다증	
	내분비 이상	TSH 증가, 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)이었

으며, 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 100mg (443명)	위약 (363명)
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100mg + 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 100mg + 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 100mg + 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 (±메트포르

민) 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 100mg 1일 1회 (179명)	메트포르민 500 또는 1000mg 1일 2회‡ (364명)	시타글립틴 50mg씩 1일 2회 + 메트포르민 500 또는 1000mg씩 1일 2회 ‡ (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
‡ 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. 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. 혈당 측정이 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 100mg + 글리메피리드 (±메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (±메트포르민) (219명)
총 발생수 (%)	27 (12.2)	4 (1.8)
비율 (보고건/환자-년수) ‡	0.59	0.24
중증의 저혈당 (%) §	0 (0.0)	0 (0.0)
안정된 용량의 인슐린 또는 안정된 용량의 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100mg + 안정된 용량의 인슐린 (±메트포르민) (322명)	위약 + 안정된 용량의 인슐린 (±메트포르민) (319명)
총 발생수 (%)	50 (15.5)	25 (7.8)
비율 (보고건/환자-년수) ‡	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 100mg + 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) ‡	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

‡ 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; 평균기준치 약 6600 cells/μL)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임

상적으로 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 가교 임상시험에서 시타글립틴의 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95명이었다. 한국인에서의 시타글립틴의 안전성 프로파일은 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 항 참조), 간효소치 상승; 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염(1. 경고, 1) 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 8) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 항 참조);수포성 유사천포창(5. 일반적 주의 9) 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
5. 일반적 주의
당뇨병 환자들은 활력징후, 신체검사, 임상실험실적검사(혈액검사, 혈청생화학검사, 뇨검사), 안과검사 등을 정기적으로 검사하고, 면밀히 관찰해야 한다.
1) 부종
로베글리타존을 포함한 티아졸리딘디온(thiazolidinediones)계 약물들은 체액 저류를 유발할 수 있으며, 이는 울혈성 심부전을 유발하거나 악화시킬 수 있으므로, 울혈성 심부전이 있는 환자에서는 로베글리타존을 주의하여 투여해야 한다. 로베글리타존을 투여 받는 환자들은 울혈성 심부전의 증상 및 징후에 대해 정기적으로 모니터링 되어야 한다.
2) 체중 증가
로베글리타존은 24주 단독요법에서 0.89kg 증가, 병용요법 임상시험에서 0.92kg이 증가하는 것으로 보고 되었다. 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.
3) 혈액학
로베글리타존을 24주 단독 요법 및 메트포르민 병용요법으로 투여받은 환자에게서 평균 Hemoglobin, Hematocrit 수치가 감소하는 경향을 나타냈다. 평균 감소는 Hemoglobin 단독요법 0.37g/dl 감소, 병용요법 0.54g/dl 감소, Hematocrit 단독요법 0.85% 감소, 병용요법 1.32% 감소를 나타냈다. 백혈구와 적혈구 수치도 약간 감소하였다.
4) 배란
다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)은, 이 계열의 약을 복용한 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에서 배란을 일으킬 수 있다고 보고하고 있다. 그 결과, 이러한 환자들은 로베글리타존을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 임상 시험에서는 이러한 가능성 있는 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려져 있지 않다.
5) 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 로베

글리타존 투여를 재개해서는 안 된다. 혈청 ALT 또는 빌리루빈 수치가 덜 상승되어 있고 다른 사유가 있는 환자의 경우 주의하여 로베글리타존으로의 치료를 사용할 수 있다.
6) 황반 부종
황반 부종이 피오글리타존 또는 다른 티아졸리딘디온계 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자들에서 보고되었다. 일부 환자들은 시야 몽롱 또는 시력 감소를 나타냈으나, 다른 환자들은 정기적인 안과 검사에서 진단을 받았다. 대부분의 환자들은 황반 부종이 진단되었을 당시에 말초 부종을 나타냈다. 일부 환자들은 티아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반 부종 증상이 개선되었다. 당뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 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.
7) 골절
다른 티아졸리딘디온계 약물의 장기간의 임상시험에서, 특히 여성 환자에게 골절 발생의 증가를 보였다. 여성 환자에서 관찰된 골절의 대부분은 상지 및 하지 원위부에서 발생하였다. 다른 티아졸리딘디온계 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 유지하는 데 주의를 기울여야 한다.
8) 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.
9) 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.
10) 환자를 위한 정보
(1) 환자들에게 식이요법 교육대로 준수할 것과 정기적으로 혈당 검사 및 당화혈색소 포도당화 헤모글로빈 검사를 받을 것을 교육하는 것이 중요하다.
(2) 열, 외상, 감염, 혹은 외과수술 같은 스트레스를 받는 기간 동안, 의학적 필요조건이 변할 수 있으므로, 환자에게 신속히 의사의 진찰을 받도록 상기시켜야 한다.
(3) 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, 피로, 식욕부진, 어두운 소변, 어지러움증에 대하여 즉시 의사의 진찰을 받도록 환자에게 충고하여야 한다.
(4) 만약 하루에 1회 복용량을 걸렀을 경우에는 다음 날 2배를 복용하면 안 된다.
(5) 다른 티아졸리딘디온계 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.
6. 상호작용
이 약의 주성분인 로베글리타존황산염 0.5mg과 시타글립틴 100mg을 5일간 반복 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로의 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다.

다른 약물들과 로베글리타존/시타글립틴 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 CYP 3A4의 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, $AUC_{0\rightarrow 48h}$와 $AUC_{0\rightarrow inf}$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
이 약 0.5mg과 시타글립틴 100mg을 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다.
⑦ 엠파글리플로진
이 약 0.5mg과 엠파글리플로진 25mg을 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았다.
⑧ 다파글리플로진
이 약 0.5mg과 다파글리플로진 10mg을 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다.
2) 시타글립틴
(1) 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.
(2) 제2형 당뇨병환자에서 1일 2회 복용하는 메트포르민과 시타글립틴의 병용투여는 시타글립틴의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는다.
(3) 사이클로스포린: 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600 mg과 병용하여 단회투여시 시타글립틴의 AUC(29%)와 C_{max}(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변

화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
(4) 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.
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.
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.
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. 이 약의 주성분 중 시타글립틴은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있어 고령자에서 용량 선정시 주의해야 하며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.
10. 과량투여시의 처치
이 약을 과량 투여한 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 혈액투석으로 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.
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 및 시타글립틴을 복합한 고정용량복합제이다.
(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).
2) 약동학적 정보
이 약(로베글리타존황산염/시타글립틴인산염수화물) 단독 투여와 기허가된 단일제 의약품(로베글리타존황산염 단일제, 시타글립틴인산염수화물 단일제) 병용 투여 간의 생체이용률 비교하기 위한 1상 생물약제학 시험 1 건이 수행되었다.
건강한 성인 대상으로 이 약(로베글리타존황산염/시타글립틴으로서 0.5/100mg) 1정 또는 기허가된 의약품으로서 로베글리타존황산염 0.5mg 와 시타글립틴 100mg 각 1정씩을 공복 시 단회 경구 투여하였다(2x2 교차시험). 25명의 혈중 로베글리타존과 시타글립틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가 하였을 때, 비교평가항목치(AUClast 및 Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었다.
3) 임상시험 정보
메트포르민과 시타글립틴 병용요법에 대한 로베글리타존의 추가 병용
메트포르민염산염(≧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) 독성시험 정보
랫드에 대해 로베글리타존황산염/시타글립틴인산염수화물을 복합하여 경구투여한 13주반복투여독성시험에서 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. 인체 최대권장용량의 거의 70배에 해당하는 500 mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았다. 시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 체외세포유전학분석, 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.

○ 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

○ 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]

(업체 요청으로 원료 정보 비공개)

1.4 허가조건

○ **(재심사) 6년 잔여**

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호나목

○ **(위해성관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제7조의2제1항제5호가목

- 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 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) 국내 시판중인 서로 다른 작용기전의 혈당 강하제인 '로베글리타존'(티아졸리딘디온계)과 '시타글립틴'(DPP-4 억제제)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 변화량이 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」(총리령) 제22조제1항제1호나목

(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)

▸ 재심사 기간: 6년잔여

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	2022.10.31.				
보완요청 일자	2023.01.02.	2022.12.19.	2022.12.28.	2022.12.29.	
보완접수 일자	2023.05.02.	2023.05.04.	2023.05.03.	2023.05.03.	
최종처리 일자	2023.06.09.	2023.06.09.	2023.06.09.	2023.06.09.	

[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 | 자 료 번 호 | | |

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[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 2제 고정용량 복합제임
- 안전성 유효성 심사 자료로 독성에 관한 자료(13주 반복투여 독성시험자료) 및 임상시험성적(1상 3건, 3상 1건)을 제출하였음
  - 제출한 임상1상 중 2건은 약물상호작용 임상시험으로 기제출자료이며 임상 3상 1건은 동사의 3제 복합제 품목허가 심사자료로 선제출되어 동시심사하였음
- 독성시험에 관한 자료로 랫드를 사용한 13주 반복투여 독성시험 결과를 제출하였으며 복합제 투여 시 단일제 대비 새로운 독성 발현 및 독성의 유의미한 상승/상가는 관찰되지 않았음.
- 임상시험성적에 관한 자료
  - (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 안전성 프로파일은 단일제에 대해 알려진 정보와 유사하였음.
  - (임상 1상) 건강한 성인을 대상으로 신청 품목인 복합제와 기허가 단일제 병용 간 약동학적 특성 및 내약성을 비교 평가한 2x2 단회투여 임상1상에서 신청 품목은 시판중인 단일제 병용투여와 생물학적으로 동등함을 입증하였음

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 듀비에에스정
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 경구용 항당뇨약물
- 약리작용 기전
  - 로베글리타존 : TZD(PPARɣ agonist)
  - 시타글립틴 : DPP-4 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 듀비에에스정(CKD-396)은 인슐린 저항성을 개선하는 로베글리타존과 인슐린 분비를 증가시키는 Sitagliptin으로 이루어진 고정용량 복합제로서 경구필름정제이며, 개발 용량은 로베글리타존황산염/시타글립틴으로서 0.5/100 mg이다

- 메트포르민과 시타글립틴 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 혈당강하 효과를 높임과 동시에 약물 개수에 대한 부담 및 약물요법의 복잡성을 개선하여 약에 대한 순응도를 향상시킨 약제이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 이 약은 로베글리타존과 시타글립틴의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

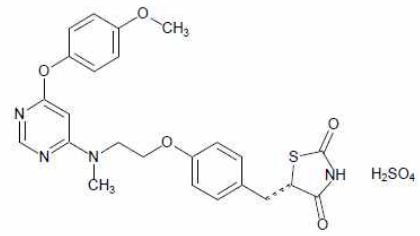
- 중요한 잠재적 위해성

  - 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	화학명	구조식, 분자식	구조식
시타글립틴 인산염수화물 (Sitagliptin phosphate)	1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyrazine, 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butyl]-5,67,8-tetrahydro-3-(trifluoromethyl)-, phosphate (1:1) monohydrate	C16H15F6N5O·H3PO4 ·H2O 523.32 g/mol	
로베글리타존 황산염 (Lobeglitazone Sulfate)	2,4-thiazolidinedione,5-(4-(2-((6-(4-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl)-methyl)amino)ethoxy)phenyl) methyl] sulfate	C24H24N4O5S·H2SO4 578.62 g/mol	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 로베글리타존황산염

■ 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

- 시타글립틴인산염수화물(USP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

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

2. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- DMF 등록자료로 갈음

3.2. 완제의약품의 안정성

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

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 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 rowspan="2">반복투여
독성시험</td><td></td><td></td><td></td><td>1) [redacted]
[redacted]
2) [redacted]
[redacted]
(업체 요청으로 비공개)</td><td></td><td>-
(업체 요청으로 비공개)</td></tr>
<tr><td>SD
랫드</td><td>PO</td><td>13주
(회복
4주)</td><td>1) Male
<table><tr><th></th><th>Lo</th><th>Si</th></tr><tr><td>G1</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>G2</td><td>0.1</td><td>20</td></tr><tr><td>G3</td><td>0.5</td><td>100</td></tr><tr><td>G4</td><td>1</td><td>200</td></tr><tr><td>G5</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>G6</td><td></td><td>200</td></tr></table>2) Female
<table><tr><th></th><th>Lo</th><th>Si</th></tr><tr><td>G1</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>G2</td><td>0.01</td><td>20</td></tr><tr><td>G3</td><td>0.03</td><td>100</td></tr><tr><td>G4</td><td>0.1</td><td>200</td></tr><tr><td>G5</td><td>0.1</td><td>-</td></tr><tr><td>G6</td><td>-</td><td>200</td></tr></table></td><td>○</td><td>NOAEL:(M) 0.1/20 mg/kg/day
(F) 0.01/20 mg/kg/day
-
-
-
-
-
-
(업체 요청으로 비공개)</td></tr>
</table>

* Lo, lobeglitazone sulfate ; Si, sitagliptin phophate monohydrate

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. Four-Week Repeated Oral Dose Range Finding Study of CKD-396 in Sprague-Dawley Rat

4.2.2. Thirteen-Week Repeated Oral D ose Toxicity Study with a Four-Week Recovery and Toxicokineticsof CKD-396 in Sprague-Dawley Rats

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 투여용량 설정은 적절함. 암컷의 투여용량은 수컷의 1/10 용량을 적용하였는데 이는 랫드의 종 특이적인 로베글리타존

대사의 성차로 인한 노출도 차이를 고려한 것으로서 인정됨

- 암컷 및 수컷에서 혈소판 감소, 수컷에서 적혈구, 혈색소, 헤마토크릿 감소, 암컷 및 수컷에서 심장 절대/상대 중량 증가, 암컷에서 난소 절대/상대 중량 감소, 조직 병리학 시험 결과 심근 비대, 난소 소견(황체 수 감소, 폐쇄 난포 수 증가, 지방세포 축적)이 암컷, 수컷 중, 고용량 및 Lo 단독투여군에서 관찰되어 NOAEL을 수컷 0.1/20 mg(저용량) 및 암컷(0.01/20 mg/kg) 로 설정하였음
  - NOAEL 설정은 타당함. NOAEL에서의 안전역은 넓지는 않았으나, 인체 투여용량 대비 충분히 고용량을 노출하여 이미 알려진 독성 양상 외 새롭게 발견된 독성학적 소견은 없었으며, 일부 소견에서 Lo 단독투여 대비 복합제 투여군에서 빈도 및 중증도의 증가 경향을 보였으나, 유의미한 수준의 차이는 아니었음

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)

- 해당 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당 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 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 4건, 1상 3건, 3상 1건 제출

* 임상1상 3건 : 생물약제학 1건, 임상약리학 2건(기제출)

- 신청 적응증을 입증하는 핵심임상시험은 병용 3상 임상인 [19DM17012] 과 단일제 병용과 복합제 간 생물학적 동등성을 입증한 [A65_03BE1921]임

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
건강한 성인에서 CKD-396 투여 시와 CKD-501, D759 병용 경구투여 시 약동학적 특성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차설계 임상시험							
1상	[A65_03BE1921]	생물학적 동등성	무작위배정 공개 식후 단회 6x3 교차	건강한 성인 목표 : 26명 등록 : 30명 투여 : 26명 완료 : 25명 분석 : 25명	시험약 : CKD-396 0.5/100 mg 대조약 : CKD-501(듀비에정0.5밀리그램, ㈜종근당) D759(자누비아정100밀리그램, 한국엠에스디(주) 공복 상태에서 시험약 1정 또는 대조약 각 1정을 1회 복용	단회, 교차	약동학 : 혈중 Lobeglitazone과 sitagliptin의 C_{max}와 AUC_{last}를 두 투여군간 비교한결과, 모두 기하평균비(T/R)의 90% 신뢰구간이 0.8에서 1.25에 포함되어 동등성 범위에 해당되었음 안전성 : 시험약과 대조약 간의 안전성/내약성은 유사하였음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
1. 건강한 성인 남성에서 sitagliptin이 lobeglitazone의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 반복, 2-way 교차 임상시험							
1상	[165DDI16002]	약물상호작용	무작위배정, 공개, 반복, 2-way 교차 임상시험	건강한 성인 남성	- 기제출자료 - 로베글리타존황산염 0.5mg 과 시타글립틴 100 mg 병용투여는 로베글리타존의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음		
2. 건강한 성인 남성에서 lobeglitazone이 sitagliptin의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 반복, 2-way 교차 임상시험							
1상	[165DDI16003]	약물상호작용	무작위배정, 공개, 반복, 2-way 교차 임상시험	건강한 성인 남성	- 기제출 - 로베글리타존황산염 0.5mg 과 시타글립틴 100 mg 병용투여는 시타글립틴의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음		

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 임상3상 1건 제출

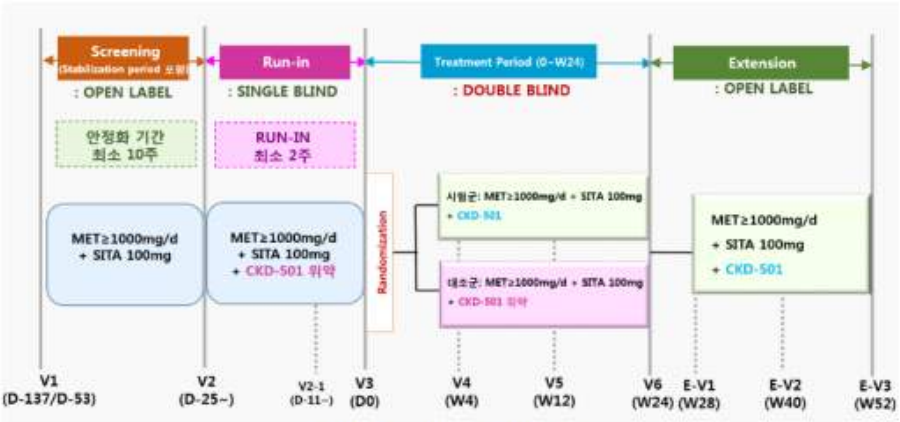
단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
[19DM17012] D150과 D759 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 CKD-501을 추가 병용투여하였을 때의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 평행, 위약대조군, 치료적 확증 임상시험								
3상	[19DM17012]	다기관 무작위배정 이중눈가림 평행 위약대조군 임상시험	T2DM 계획: 226명 등록: 231명 완료 (24주) 217명 (52주) 195명	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	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 활력징후, 신체검사, 임상적 이상반응 실섬실 검사 등	안전성 : 치료기 동안 이상반응, 약물 이상반응, 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. (업체 요청으로 상세정보 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)

- 해당 없음

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

- 해당 없음

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

- 해당 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 우

월함을 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

(업체 요청으로 상세정보 비공개)

- 메트포르민 및 시타글립틴의 병용 투여로 혈당 조절이 적절히 되지 않는 당뇨병 환자를 대상으로 로베글리타존황산염 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)

- 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)

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 로베글리타존과 시타글립틴 병용 시 약물상호작용은 기검토 완료된 사항으로 단일제(듀비에정)의 허가사항에 반영되어 있음
  - 신청품목의 주성분인 로베글리타존, 시타글립틴 병용 투여 시 로베글리타존 단독투여 또는 시타글립틴 단독투여 시 대비 임상적으로 유의미한 약동학적 상호작용은 없는 것으로 관찰되어 복합제 성분 배합 및 3상 용량 설정은 타당한 것으로 판단됨
- [19DM17012] 시험에서 메트포르민염산염(≧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.
- [A65_03BE1921] 시험에서 신청품목은 시판중인 단일제 병용투여와 생물학적 동등성을 입증하였으므로 단일제로 투여한 임상3상과의 가교가 인정되며, 개개의 단일제로서 병용투여가 적합한 환자에서 동일용량 복합제인 신청품목으로 전환 투여 용법이 인정됨.
- 신청 허가사항

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	이 약은 로베글리타존과 시타글립틴의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.	이 약은 로베글리타존과 시타글립틴의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.	적합
용법용량	이 약은 로베글리립틴황산염 0.5 mg과 시타글립틴 100 mg을 투여하는 제2형 당뇨병 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회 1정 투여할 수 있다. 특수 집단	이 약은 로베글리타존황산염 0.5 mg과 시타글립틴 100 mg을 투여하는 제2형 당뇨병 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회 1정 투여할 수 있다. 특수 집단	시정적합 (단순오기)

	신장애 환자 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다. - 추정 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]이 45 mL/min/1.73m^2 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 2. 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73 m^2 미만인 경우에는 이 약이 권장되지 않는다.	신장애 환자 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다. - 추정 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]이 45 mL/min/1.73m^2 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다. - 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73 m^2 미만인 경우에는 이 약이 권장되지 않는다.	

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

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

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜종근당	허가일	2023-06-09
제품명	듀비에에스정	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver. 2.0(2023.05.02)
주성분 및 함량	이 약 1정(412 밀리그램 중) 로베글리타존황산염 0.50밀리그램(로베글리타존으로서 0.415밀리그램), 시타글립틴인산염수화물 128.50밀리그램(시타글립틴으로서 100.00밀리그램)		
효능·효과	이 약은 로베글리타존과 시타글립틴의 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		
-없음	- 해당 없음	- 해당 없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 울혈성 심부전 - 췌장염 - 과민반응	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판후조사	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 임부 및 수유부에 대한 투여 - 신기능 장애 환자에 대한 투여 - 간기능 장애 환자에 대한 투여	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판후조사	- 첨부문서

* 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)