

<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(□최초, ■변경)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 신청자	한국엠에스디(주)	② 문서번호	20100046797 20100046807 20100046811 (2010.5.3.)
③ 제품명	자누비아정 25, 50, 100밀리그램 (시타글립틴인산염수화물)	④ 분류번호	수입, 전문, 339
⑤ 원료약품분량 (주성분)	기승인사항과 동일		
⑥ 성상	기승인사항과 동일		
⑦ 신청효능·효과	<p>이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 이 약은 메트포르민과 초기 병용투여한다.</p> <p>3. 이 약은 <u>치아졸리딘디온과 초기 병용투여한다.</u></p> <p>4. <u>설포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아졸리딘디온 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.</u></p> <p>5. <u>설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법 또는 치아졸리딘디온 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.</u></p> <p>6. <u>인슐린 단독요법 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법에 이 약을 병용투여한다</u></p>		
⑧ 신청용법·용량	<p>이 약은 단독요법 또는 병용요법시 1일 1회 100mg을 투여하며 1일 최대용량은 100mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.</p> <p><u>설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시에는 설포닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참고).</u></p>		
⑨ 저장방법 및 유효기간	기 승인사항과 동일		
⑩ 기원 및 개발경위	-		
⑩ 약리작용 기전	-		
⑫ 국내외 사용현황	<p>*외국현황</p> <p>-미국 : 2010.2.26. 신청 효능효과 승인</p>		

	*국내 최초 허가 : 2007.9.21.
⑬ 관련조항	제25조제2항제7호 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경
⑭ 검토결과	시정적합
※ 참고사항	

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

[붙임] 시정사항

효능효과, 사용상 주의사항을 다음과 같이 시정함.

□ 효능효과

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
2. 이 약은 메트포르민과 초기 병용투여한다.
3. 설포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아졸리딘디온 또는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.
4. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법 또는 치아졸리딘디온 및 메트포르민 병용요법 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

□ 사용상 주의사항

1. 경고

1) 과민반응

시판 후 이 약을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성피부질환을 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 개시후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 항 참고).

2) 췌장염

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 2) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자 (1. 경고 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신장애환자 : 이 약은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 중등도·중증 및 말기신장애(ESRD)환자에서는 저용량이 권장된다. (용법용량, 신장애 환자 참조)

4. 이상반응

1) 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.

이 약의 임상시험에서 이 약을 단독 또는 메트포르민 또는 피오글리타존 또는 로시글리타존 및 메트포르민과의 병용요법으로 투여한 경우 이상반응 및 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 전반적으로 유사하였다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 위약군과 유사하였다.

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 병용요법시 이 약 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았다 (표 3). 이는 이 약 투여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인한다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다.

18주 및 24주간 진행된 2건의 위약대조 단독요법 연구에 매일 이 약 100mg 및 200mg, 위약을 투여한 군이 포함되었다. 5건의 위약대조 **추가** 병용요법 연구에 메트포르민, 또는 피오글리타존, 또는 로시글리타존 및 메트포르민 또는 글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 또는 인슐린 또는 인슐린 및 메트포르민의 안정된 용량에 이 약 100mg 또는 위약을 매일 병용투여하였다.

이 임상시험들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 이 약 100mg을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 1과 같다. 저혈당의 발생 빈도는 표 3과 같다.

표 1. 이 약 단독요법 또는 피오글리타존 또는 로시글리타존 및 메트포르민 또는 글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 **추가** 병용요법 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응+
+ ITT(Intent-to treat) 피험자군

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

및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	(± 메트포르민) (222명)	메트포르민) (219명)
비인두염	14(6.3)	10(4.6)
두통	13(5.9)	5(2.3)

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

24주간 이 약과 인슐린 또는 인슐린 및 메트포르민을 **추가** 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응은 없었다. (저혈당은 표 3 참조)

54주간 이 약과 로시글리타존 및 메트포르민을 **추가** 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은: 상기도감염 (이 약 15.5%, 위약 6.2%), 비인두염 (11.0%, 9.3%), 말초부종 (8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.1%) 였다.

2개의 단독임상시험, 메트포르민 또는 피오글리타존 **추가** 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약을 투여한 환자에서 특정 위장관 이상반응의 발생은 다음과 같다 : 복통(이 약 100mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(이 약 100mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(이 약 100mg 3.0%, 위약 2.3%)

24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 이 약과 메트포르민을 초기병용투여시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되거나 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 2와 같다.

표 2. 이 약과 메트포르민의 초기병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 이 약 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응+

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

이 약의 투여로 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

체중증

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 체장염의 발생율은 100 환자-년수(patient-years)당 0.1이었다 (시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). (1. 경고, 2)체장염 항 참조)

저혈당

모든 연구 (9개)에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다. 혈당측정이 꼭 수반되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고 (74%)는 혈당측정시 70 mg/dL 이하였다. 이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 3 참조).

표 3. 이 약과 글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 또는 인슐린 또는 인슐린 및 메트포르민의 **추가** 병용투여 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생율†

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 병용요법	이 약 100mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명)
총 발생율 (%)	27(12.2)	4(1.8)
비율(연간 환자당 보고건) ‡	0.59	0.24
중증의 저혈당 (%)§	0(0.0)	0(0.0)
인슐린 또는 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법	이 약 100mg + 인슐린 (± 메트포르민) (322명)	위약 + 인슐린 (± 메트포르민) (319명)
총 발생율 (%)	50(15.5)	25(7.8)
비율(연간 환자당 보고건) ‡	1.06	0.51
중증의 저혈당 (%)§	2(0.6)	1(0.3)

†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 낮은 수준이거나 의식을 잃거나 발작하는 경우로 정의되었다.

2개의 단독임상시험과 메트포르민 또는 피오글리타존 **추가** 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약 100mg을 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했다(이 약 100mg 1.2%, 위약 0.9%).

이 약과 로시글리타존 및 메트포르민 **추가** 병용요법 임상시험에서 저혈당의 18주까지 발생빈도는 이 약 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 이 약과 메트포르민을 초기병용투여시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 이 약 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 이 약과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

실험실적 검사

이 약 100mg을 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200cells/ μ L 차이; 평균기준치 약 6600cells/ μ L)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다.

12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애헌자와 37명의 중등도의 신장애헌자가 이 약 50mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애헌을 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 이 약 투여군에서 0.12mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

국내임상시험결과

다국가, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에서 실시된 가교임상시험에서 이 약의 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95명이었다. 한국인에서의 이 약의 안전성 프로파일은 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유의한 차이를 나타내지 않았다.

2) 시판 후 이상반응

다음은 이 약의 시판 후 추가로 확인된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성있게 예측하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부혈관염 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 박리성피부질환을 포함하는 과민반응 (1. 경고 항 참조), 간효소치 상승; 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 채장염을 포함하는 급성 채장염(1. 경고, 2) 채장염 항 참조); 급성신부전(때로 투석을 요함)을 포함한 신기능 약화 및 상기도감염; 비인두염; 변비; 구토; 두통이다.

5. 일반적 주의

1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여 하는 환자 : 저혈당을 유발하는 것으로 알려진 설포닐우레아 또는 인슐린과 다른 혈당저하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 설포닐우레아 또는 인슐린과 이 약을 병용투여시에는 설포닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 발생이 위약과 설포닐우레아 또는 인슐린 병용투여시보다 증가하였다 (4. 이상반응 항 참조). 설포닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있다 (용법용량 항 참조).

6. 상호작용

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 이 약의 병용투여는 이 약의 약동학을 유의하게

변화시키지 않는다.

사이클로스포린 : 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600mg과 병용하여 단회투여시 시타글립틴의 AUC(29%)와 Cmax(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

디곡신: 이 약 100mg과 10일간 병용투여시 디곡신의 혈장 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약간 증가하였다. 디곡신 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 이 약 및 디곡신의 용량조절은 필요치 않다.

7. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약은 젖에서 유즙과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

3) 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자에 대한 투여

허가 전 임상시험에서 총 피험자(3884명) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61명이었다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자에서와 유사하였다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 반응성에 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다.

이 약은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로 고령자에서의 용량 선정시 주의해야 하며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 800mg까지 단회투여 한 경험이 있다. 이 약 800mg을 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0 msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 사람에서 800mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

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

이 약은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석시에 제거되었다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 이 약이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

9. 기타

1) 발암성, 변이원성, 수태능

암수 랫드를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었다. 암수 모두에서 복합 간 선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서

는 500mg/kg에서 간암의 발생이 증가하였다. 이 용량은 AUC 비교를 근거로 할 때 인체최대권장용량 (MRHD)인 100mg/day의 거의 60배 정도의 노출량이다. 간의 종양은 150mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대권장용량의 거의 20배에 해당하는 용량이다.

암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였다. 인체 최대권장용량의 거의 70배에 해당하는 500mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았다. 시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 체외세포유전학분석, 랫트 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, 1000mg/kg의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배시 및 종결시점까지(약 총8주)투여하고, 암컷에서 교배 2주전부터 임신 7일까지 경구투여하였다. 125mg/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 125mg/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 투여시 랫드에서 최고 250mg/kg, 토끼에서 최고 125mg/kg 또는 AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량인 100mg/day의 약 30배, 20배까지 투여할 때, 최기형성은 없었다. 랫드에서 1000mg/kg/day(사람에서의 최대권장투여량인 100mg/day의 약 100배 노출에 해당)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서의 늑골 형성부전의 발생율이 증가했다.

임신 6일에서 수유 21일까지 1000mg/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 투여후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의품목허가신고심사규정 제25조제2항제7호

의약품	자료번호	기원	물리·화학적·전질	안정성			독성								약리			임상		여타현황	국내현황	
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상			가교
												국소	의존성	항원성	면역							
	자료범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○
	제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

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

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 효능효과 추가를 위하여 추가적으로 실시한 3건의 치료적 확증 임상시험을 제출하여 변경허가를 신청함. 또한 시판후 조사를 통해 추가로 보고된 이상반응 등 사용상 주의사항을 변경신청함. 신청 효능효과 중 치아졸리딘디온과의 초기 병용투여는 초기병용투여의 안전성 및 유효성에 근거하여, 임상적 유의성 입증에 미흡하여 이를 시정함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 시타글립틴은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 이 약 단독요법, 메트포르민과 초기 병용투여, 설포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아졸리딘디온 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 및 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 설포닐우레아 및 메트포르민과 이 약을 병용투여하는 요법에 대하여 허가되어 있음.
- 치아졸리딘디온과 초기 병용요법, 치아졸리딘디온 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우의 병용요법, 인슐린 단독요법 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우의 병용요법에 대한 효능효과를 추가하고자 함.

2. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
2. 이 약은 메트포르민과 초기 병용투여한다.
3. 이 약은 치아졸리딘디온과 초기 병용투여한다.
4. 설포닐우레아 또는 메트포르민 또는 치아졸리딘디온 또는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.
5. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법 또는 치아졸리딘디온 및 메트포르민 병용요법 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

• 신청 용법·용량 : (별지1 참조)

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

• 치료적 탐색 및 확증임상시험

- 제2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴과 피오글리타존을 초기 병용투여시의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 이중맹검 연구 (#064)
- 메트포르민과 PPAR γ Agonist 병용 투여로 불충분한 혈당 조절을 나타내는 제 2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴(MK-0431)을 추가병용 하였을 때의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 위약 대조, 3상 시험 (#052)
- 인슐린 투여(인슐린 단독 혹은 메트포르민 병용)로 불충분한 혈당 조절을 보이는 제2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴(MK-0431) 추가시의 안전성과 유효성을 연구하기 위한 제3상, 다기관, 무작위, 이중맹검 임상시험 (#051)

시험번호 / 저널명	디자인	선정기준	투여기간	피험자수 (N)	용법용량
064	다기관 무작위 이중맹검 활성대조	-경구용 당뇨 약제(AHA)를 복용하지 않았던 환자 또는 $HbA_{1c} \geq 8\%$ 이고 $\leq 12\%$ 이면서 스크리닝/방문1 전에 인슐린 치료를 하지 않았던 환자 * 지난 2년 간 총AHA치료를 4주 미만으로 한 환자, 스크리닝/방문 1의 4달 전에 어떤 치료도 하지 않은 환자	투약기간 : 24주	-시험군 : 261명 -대조군 : 259명	-시타글립틴(100mg) 아침 식사 전 하루에 한번 투약. -공개라벨 피오글리타존(30mg)이 경구용 정제로 공급되었고, 아침 식사 전에 하루에 한번 투약되었다. 공개 라벨 약물의 투약은 연구 기간 중에 안정되게 유지되었다.
051	다기관 무작위 이중맹검 위약대조	인슐린 투여(인슐린 단독 혹은 메트포르민 병용)로 불충분한 혈당 조절 ($A1C \geq 7.5\%$, $\leq 11\%$)을 보이는 제2형 당뇨병 환자	투약기간 : 24주	-시험군 : 322명 -대조군 : 319명	-시타글립틴(100mg) 아침 식사 전 매일 1회 투약. -공개 라벨로 인슐린 및 메트포르민 정제는 가능한 시험기관에서 혹은 처방에 의해 그 지역에서 공급되었다. 인슐린이 저혈당 발생이나 예방 때문에 감량될 필요가 있는 경우를 제외하고는 인슐린과 메트포르민 용량은 시험 기간 동안 안정되게 유지되었다.
052	다기관 무작위 이중맹검 위약대조	PPAR γ Agonist (rosiglitazone, 4mg/day 이상) 와 메트포르민(1500mg/day 이상) 병용 투여로 불충분한 혈당 조절을 나타내는 제 2형 당뇨병 환자	투약기간 : 54주	-시험군 : 181명 -대조군 : 97명	--시타글립틴 100mg 또는 위약을 아침 식전 투여. --rosiglitazone 4mg을 1일 총 4mg 내지 8mg의 용량으로 연구자의 판단에 따라 투여. -open-label의 메트포르민은 500mg을 1일 2회 또는 3회 최소한 1500mg/day 의 용량으로 투여

6.1.2. 검토의견

- 제출된 치료적 확증임상시험 결과에 근거하여, 효능효과 및 사용상 주의사항에 시정함.

3. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가사항 제출

4. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 가브스정 (빌다글립틴), 온글라이자정 (삭사글립틴) 끝.