

# 안전성·유효성 심사 검토서

(■최초, □변경)

2013년 8월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(단독심사)

① 회사명	한국엠에스디(유), 도날드현	② 문서번호	20110105403(2011.9.9) 20110105398(2011.9.9) 20110105389(2011.9.9)
③ 제품명	자누메트엑스알서방정50/500밀리그램 자누메트엑스알서방정50/1000밀리그램 자누메트엑스알서방정100/1000밀리그램	④ 구분	<input checked="" type="checkbox"/> 의약품 <input type="checkbox"/> 의약외품 <input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 일반 <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input checked="" type="checkbox"/> 396, 당뇨병용제
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 중 시타글립틴인산염수화물(별규) 64.25mg, 메트포르민염산염(EP) 500mg 1정 중 시타글립틴인산염수화물(별규) 64.25mg, 메트포르민염산염(EP) 1,000mg 1정 중 시타글립틴인산염수화물(별규) 128.5mg, 메트포르민염산염(EP) 1,000mg		
⑥ 성상	50/500 : 밝은 파랑색으로 한 면에 78이 새겨진 양면이 볼록한 타원형의 필름코팅정 50/1000: 밝은 녹색으로 한 면에 80이 새겨진 양면이 볼록한 타원형의 필름코팅정 100/1000 : 파랑색으로 한 면에 81이 새겨진 양면이 볼록한 타원형의 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 초기 요법으로 투여한다. 2. 메트포르민 또는 시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없거나 시타글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 3. 메트포르민 및 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다. 4. 메트포르민 및 치아졸리딘디온의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 치아졸리딘디온과 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다. 5. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.		
⑧ 신청용법·용량	항당뇨요법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대권장용량인 시타글립틴 100 mg과 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현		

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

제 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다.

이 약 속방정은 일반적으로 음식과 함께 1일 2회 복용하며, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다.

이 약 서방정은 음식과 함께 1일 1회 되도록이면 저녁시간에 복용하며, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 또한, 이 약 서방정을 음식과 함께 복용할 경우 메트포르민의 혈장 농도를 증가시킨다. 서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다.

이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정한다. 이 약 속방정은 음식과 함께 1일 2회 복용하고, 이 약 서방정은 음식과 함께 1일 1회 되도록이면 저녁시간에 복용한다.

이 약 서방정 50/500 mg 또는 50/1000 mg을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다. 이 약 서방정 100/1000 mg은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다.

#### 1. 초기 병용요법

식사요법 및 운동요법만으로 고혈당이 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 및 메트포르민 1000 mg이다. 초기용량으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해 메트포르민의 1일 최고 권장용량인 2000 mg까지 점진적으로 용량을 증량할 수 있다.

#### 2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자:

메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에 대한 이 약의 권장 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg과 메트포르민 기존투여 용량이다.

#### 3. 시타글립틴의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자:

시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에 대한 이 약의 권장 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 및 메트포르민 1000 mg이다. 메트포르민 용량은 혈당 조절을 위해 필요에 따라 증량할 수 있으며, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 시타글립틴의 용량을 감량투여하고 있는 신장장애 환자는 이 약으로 전환해서는 안 된다 (사용상의주의사항 2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 항 참조).

#### 4. 시타글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자:

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

#### 5. 메트포르민 및 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:

	<p>이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다. 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 설포닐우레아와 병용투여시에는 설포닐우레아 유발 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 용량의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의주의사항 5. 일반적주의 항 참조).</p> <p>6. 메트포르민 및 치아졸리딘디온의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:  이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다. 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다.</p> <p>7. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:  이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다. 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 인슐린과 병용투여시에는 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 인슐린 용량의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의주의사항 5. 일반적주의 항 참조).</p> <p>이전에 다른 경구용 혈당강하제로 치료하던 환자에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다.</p>
<p>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</p>	<p>기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월  → 보완 후: 기밀용기, 습기를 피하여 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월</p>
<p>⑩ 기원 및 개발경위</p>	<p>시타글립틴+메트포르민 속방성 제제의 투여빈도의 감소와 GI 관련 이상반응 감소 가능성으로 환자의 복약순응도를 개선함으로써 잠재적으로 혈당조절이 개선될 가능성을 높일 수 있을 것으로 기대</p>
<p>⑪ 약리작용기전</p>	<p>시타글립틴: DPP-4 억제제로서 활성화된 인크레틴 호르몬과 GLP-1, GIP(포도당-의존적 인슐린 자극 펩티드)가 분해되는 것을 방지하여 식후 인슐린을</p>

	증가시키고 글루카곤 농도를 감소시켜 식후 혈당 변동성을 감소시킴 메트포르민: 비구아나이드계 약물로서 간에서 당 생성 감소 및 인슐린 감수성 개선작용
⑫ 국내외 사용현황	국내: 자누메트정50/500, 50/1000, 50/850 - 동일성분의 속방성 제제 국외: 미국 FDA - Janumet XR(2012.2)
⑬ 관련조항	의약품의품목허가신고심사규정 제2조제8호 관련 [별표1] 5. 새로운 용법용량, 7. 새로운 제형
⑭ 검토결과	시정적합
<p><b>붙임 1. 시정사항</b></p> <p><b>2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</b></p>	

## <붙임 1> 시정사항 - 지누메트익스알서방정, 한국엠에스디(유)

1. 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정하여주시기 바랍니다.

### □ 효능·효과

이 약은 **시타글립틴과 메트포르민 서방정의 병용투여가 적절한 성인** 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. ~~이 약은 초기 요법으로 투여한다. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우~~
2. 메트포르민 또는 시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없거나 시타글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우
3. 메트포르민 및 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.
4. 메트포르민 및 치아졸리딘디온의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 치아졸리딘디온과 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.
5. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.

### □ 용법·용량

항 당뇨병에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대권장용량인 시타글립틴 100 mg 과 메트포르민 2000 mg 을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다.

이 약은 **메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서** 식사와 함께 1일 1회 되도록이면 저녁시간에 복용하며, ~~메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는~~ 점진적으로 용량을 증량한다. ~~또한, 이 약을 음식과 함께 복용할 경우 메트포르민의 혈장 농도를 증가시킨다.~~ 서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다.

~~이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정하며, 식사와 함께 1일 1회 되도록이면 저녁시간에 복용한다.~~

이 약 100/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다.

이 약 50/500 mg 서방정 또는 50/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다.

#### 1. ~~초기 병용요법현재 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 환자:~~

~~식사요법 및 운동요법만으로 고혈당이 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 또는 시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 및 메트포르민 1000 mg 이다. 초기용량으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해 메트포르민의 1일 최고 권장용량인 2000 mg 까지 점진적으로 용량을 증량할 수 있다.~~

시타글립틴의 용량을 감량투여하고 있는 신장애 환자는 이 약으로 전환해서는 안 된다(사용상의주의 사항 2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 항 참조).

**2. ~~메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자~~메트포르민으로 치료를 받고 있는 환자:**

- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에 대한 이 약의 권장 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 과 메트포르민 기존 투여 용량이다.

**3. ~~시타글립틴의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자:~~**

~~시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에 대한 이 약의 권장 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 및 메트포르민 1000 mg 이다. 메트포르민 용량은 혈당 조절을 위해 필요에 따라 증량할 수 있으며, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다.~~

~~시타글립틴의 용량을 감량투여하고 있는 신장에 환자는 이 약으로 전환해서는 안 된다(사용상의주의사항 2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 항 참조).~~

**4. ~~시타글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자:~~**

- 시타글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 시타글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다.
- 메트포르민의 기존 투여 용량으로 속방정을 1일 2회, 1회 850 mg 또는 1000 mg 을 투여하던 환자는 이 약 50/1000 mg 서방정 1일 1회, 1회 2정 용량으로 시작할 수 있다.

**5.3. ~~메트포르민 및/또는 설포닐우레아의 병용요법, 메트포르민과 인슐린의 병용요법, 메트포르민과 치아졸리딘디온의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:~~**

이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다. 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시에는 설포닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린 용량의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의주의사항 5. 일반적주의 항 참조).

**6.4. ~~메트포르민 및 치아졸리딘디온의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:~~**

~~이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다. 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다.~~

**7. ~~인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:~~**

~~이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 한다. 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다. 인슐린과 병용투여시에는 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 인슐린 용량의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의주의사항 5. 일반적주의 항 참조).~~

이전에 다른 경구용 혈당강하제로 치료하던 환자에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제2형 당뇨병 치료요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다.

**□ 사용상의 주의사항**

## 1. 경고

### 시타글립틴

- 1) 과민반응: 시판 후 ~~이~~ **아**약시타글립틴을 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 약물노출과의 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, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다 [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 참고]. 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.

### 메트포르민염산염

심한 유산산증 또는 저혈당을 일으킬 수 있다.

## 2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 심혈관계 허탈(속), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태에서 야기될 수 있는 신장질환이나 신장에 (혈청크레아티닌치가 남자는 1.5 mg/dL 이상, 여자는 1.4 mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자
- 2) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
- 3) 방사선 요오드 조영물질을 정맥 내 투여하는 검사(예 : 정맥요조영술, 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 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
- 4) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자 [1. 경고 및 4. 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 항 참고]
- 5) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]
- 6) 중증감염증 또는 중증 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다. 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.
- 7) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 8) 간 기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐경색, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 9) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

## 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

(유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.)

- 1) 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
- 2) 격렬한 근육운동
- 3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

#### 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.

위약대조 임상시험에서 메트포르민을 단독투여하는 제2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴 100 mg을 추가 시 내약성이 우수하였다. 시타글립틴과 메트포르민을 병용투여한 환자에서 보고된 이상반응 발생률은 위약과 메트포르민을 병용투여한 환자에서 보고된 것과 유사하였다.

##### 시타글립틴과 속방형 메트포르민의 초기 요법

24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴 50 mg과 속방형 메트포르민 500 mg 또는 1,000 mg을 1일 2회 초기병용 투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 1 과 같다.

표 1. 시타글립틴과 속방형 메트포르민의 초기병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응<sup>†</sup>

	환자수 (%)			
	위약	시타글립틴 100 mg 1일 1회	속방형 메트포르민 500 또는 1000 mg씩 1일 2회 <sup>‡</sup>	시타글립틴 50 mg씩 1일 2회 + 속방형 메트포르민 500 또는 1000 mg 씩 1일 2회 <sup>‡</sup>
	176명	179명	364명	372명
설사	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)
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)

<sup>†</sup> Intent-to-treat 피험자군

<sup>‡</sup> 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료.

##### 속방형 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서의 시타글립틴 추가 병용 투여

24주의 위약 대조 임상시험에서 1일 2회 속방형 메트포르민을 복용하는 환자에 시타글립틴 100 mg을 추가 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다 (시타글립틴 + 속방형 메트포르민 1.9%, 위약 + 속방형 메트포르민 2.5%).

##### 위장관계 이상반응

시타글립틴과 속방형 메트포르민을 병용투여한 환자에서 보고된 특정 위장관계 이상반응의 발생빈도는 속방형 메트포르민을 단독투여 한 환자에서 보고된 것과 유사하였다 (표 2 참조).

표 2. 시타글립틴 및 속방형 메트포르민을 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 보고된 특정 위장관계 이상반응<sup>†</sup>

	환자수 (%)					
	시타글립틴과 속방형 메트포르민 초기요법				속방형 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서의 시타글립틴과 추가 병용투여	
	위약	시타글립틴 100 mg 1일 1회	속방형 메트포르민 500 또는 1000 mg 씩 1일 2회 <sup>‡</sup>	시타글립틴 50 mg씩 1일 2회 + 속방형 메트포르민 500 또는 1000 mg씩 1일 2회 <sup>‡</sup>	위약 + 속방형 메트포르민 ≥1500 mg/일	시타글립틴 100 mg 1일 1회 + 속방형 메트포르민 ≥1500 mg/일
	176명	179명	364명	372명	237명	464명
설사	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)	6 (2.5)	11 (2.4)
구역	2 (1.1)	2 (1.1)	20 (5.5)	18 (4.8)	2 (0.8)	6 (1.3)
구토	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (2.2)	2 (0.8)	5 (1.1)
복통 <sup>†</sup>	4 (2.3)	6 (3.4)	14 (3.8)	11( 3.0)	9 (3.8)	10 (2.2)

<sup>†</sup> 초기요법 시험에서 복통은 복부불편감을 포함한다.

<sup>‡</sup> 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

#### 속방형 메트포르민, 설폰닐우레아와 시타글립틴의 병용투여

글리메피리드와 속방형 메트포르민으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제2형 당뇨병 환자에서의 시타글립틴 100 mg 추가 병용투여 위약대조 24주 임상시험(시타글립틴 116명, 위약 113명)에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 저혈당 (표 3 참조) 과 두통(시타글립틴 6.9%, 위약 2.7%)이었다.

#### 속방형 메트포르민, 로시글리타존과 시타글립틴의 병용투여

로시글리타존과 속방형 메트포르민으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제2형 당뇨병 환자에서의 시타글립틴 100 mg 추가 병용투여 위약대조 임상시험(시타글립틴 181명, 위약 97명)에서 18주까지 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 상기도감염(시타글립틴 5.5%, 위약 5.2%)과 비인두염(6.1%, 4.1%)였다. 54주의 결과에서는 상기도감염(시타글립틴 15.5%, 위약 6.2%)과 비인두염(11.0%, 9.3%), 말초부종(8.3%, 5.2%) 및 두통(5.5%, 4.1%)이었다.

#### 속방형 메트포르민, 인슐린과 시타글립틴의 병용투여

인슐린과 속방형 메트포르민으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제2형 당뇨병 환자에서의 시타글립틴 100 mg 추가 병용투여 위약대조 24주 임상시험(시타글립틴 229명, 위약 233명)에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 유일한 이상반응은 저혈당이었다 (표 3 참조).

#### 저혈당

모든 연구(5개)에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다. 혈당측정이 꼭 수행되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고(77%)는 혈당측정 시 70 mg/dL 이하였다. 시타글립

틴과 속방형 메트포르민을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 3 참조).

표 3. 시타글립틴과 속방형 메트포르민을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률\*

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 속방형 메트포르민과 의 추가 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 속방형 메트포르민 + 글리메피리드 (N=116명)	위약 + 속방형 메트포르민 + 글리메피리드 (N=113명)
총 발생률 (%)	19 (16.4)	1 (0.9)
비율(보고건/환자-년수) <sup>†</sup>	0.82	0.02
중증의 저혈당 (%) <sup>‡</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)
인슐린 또는 인슐린 및 속방형 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 속방형 메트포르민 + 인슐린 (N=229명)	위약 + 속방형 메트포르민 + 인슐린 (N=233명)
총 발생률 (%)	35 (15.3)	19 (8.2)
비율(보고건/환자-년수) <sup>†</sup>	0.98	0.61
중증의 저혈당 (%) <sup>‡</sup>	1 (0.4)	1(0.4)

\* 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 혈당 측정이 반드시 수반되는 것은 아니었다; 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.

저혈당 이상반응의 총 발생빈도는 식이요법과 운동요법으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 속방형 메트포르민 단독 투여군에서 0.8%, 속방형 메트포르민과 시타글립틴을 병용투여한 군에서 1.6% 였다. 속방형 메트포르민 단독 투여로 혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서는 시타글립틴 추가 병용시 1.3%, 위약 추가 병용시 2.1%였다.

로스글리타존 및 속방형 메트포르민에 시타글립틴을 추가 병용투여한 연구에서 18주까지 저혈당의 발생 빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.0% 였고, 54주까지는 각각 3.9%와 1.0% 였다.

### 활력징후 및 심전도(ECG)

시타글립틴과 속방형 메트포르민 병용투여로 인하여 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.

### 체장염

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 통합 분석하였을 때, 각 군에서의 급성 체장염의 발생률은 100 환자-년수(patient-year)당 0.1 이었다 (시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). [1. 경고, 시타글립틴, 2) 체장염 항 참고]

## 시타글립틴

시타글립틴 단독요법에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응 중 가장 빈번히 보고된 것은 비인두염이었다.

## 서방형 메트포르민

글리베클라미드 요법에 서방형 메트포르민 또는 위약을 추가 병용투여한 24주 임상시험에서, 병용투여군에서 가장 빈번히 보고된 이상반응(5% 초과이고 위약보다 높은 빈도로 보고된 이상반응)은 저혈당(서방형 메트포르민 13.7%, 위약 4.9%), 설사(12.5%, 5.6%) 및 구역(6.7%, 4.2%) 이었다.

## 실험실적 검사

### 시타글립틴

시타글립틴과 ~~속방형 메트포르민 100 mg~~을 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.27.6% 이고, 위약과 속방형 메트포르민을 투여받은 군에서는 9.88.7% 으로 유사하였어었다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200 cells/ $\mu$ L 차이; 평균기준치 약 6600 cells/ $\mu$ 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 시타글립틴 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애헌을 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 시타글립틴 투여군에서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

### 메트포르민염산염

29주간의 메트포르민의 대조임상시험에서 약 7%의 환자에서 시험 전에 정상이었던 혈청 비타민 값이 임상적 증후 없이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나, B<sub>12</sub>-intrinsic factor complex로부터 B<sub>12</sub> 흡수가 저해됨에 기인한 것으로 생각되는 이러한 감소는 매우 드물게 빈혈을 수반하였으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B<sub>12</sub>를 보충함으로써 빠르게 회복된다.

## 2) 시판 후 이상반응

다음은 시타글립틴의 시판 후 메트포르민 병용여부와 관계없이, 그리고 다른 혈당강하제와의 병용투여여부와 관계 없이 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 박리성피부질환을 포함하는 과민반응 [1. 경고, 시타글립틴, 1) 과민반응 및 2. 다음환자에게는 투여하지 말 것 항 참조]; 간효소치 상승; 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 궤양염을 포함하는 급성 궤양염[1. 경고, 시타글립틴, 2) 궤양염 항 참조]; 급성신부전(때로 투석을 요함)을 포함한 신기능 악화; 상기도 감염; 비인두염; 변비; 구토; 두통; 관절통; 근육통; 사지통; 등 통증; 간질성 폐질환

## 5. 일반적 주의

1) 유산산증: 유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 메트포르민의 치료중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50% 가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유의한 관류 저하와 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  $\mu$ g/mL을 초과하는 것으로 나타난다.

메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명

당 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.

따라서 유산산증의 위험은 이 약을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 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. 또한, 혈관 내 방사선 조영제 검사나 수술 전에는 이 약의 투여를 일시적으로 중지해야 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 심해지는 졸음과 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, 젖산농도와 이 약의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 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 안정화 되면 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/L 이하인 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 당뇨병환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 이 약은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

- 2) 간장애 환자: 간장애는 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 이 약은 임상적 혹은 실험실적으로 간질환의 증거가 있는 환자에게는 피해야 한다.
- 3) 신기능 모니터링: 메트포르민과 시타글립틴은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있고 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서 연령에 따른 정상상한치 이상의 혈청크레아티닌치를 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. 고령자의 경우, 노화에 의한 신기능 저하가 있을 수 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 특히 80세 이상의 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.

이 약은 치료 시작 전과, 적어도 매년 신기능 검사를 하고 정상을 확인하여야 한다. 특히 고령자에서 처럼 신장애가 예상되는 환자는 더 자주 신기능을 검사하고 신장애의 증거가 있을 때에는 이 약을 투여 중지 한다.

- 4) 비타민B<sub>12</sub>치: 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B<sub>12</sub>수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B<sub>12</sub>-내부인자 복합체로부터 B<sub>12</sub>흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B<sub>12</sub>를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받

은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B<sub>12</sub>나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B<sub>12</sub>값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2 ~ 3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B<sub>12</sub>측정을 하는 것이 유용할 수 있다.

- 5) 알코올 섭취: 알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
- 6) 수술: 수술과정동안은 이 약 투여를 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 과정은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평가된 후 다시 투여한다.
- 7) 조절되던 제2형 당뇨병 환자의 변화 : 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면, 즉시 케토산증이나 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 적절한하고 올바른 조치를 취한다.
- 8) 저혈당 :

#### **시타글립틴**

임상시험에서 시타글립틴을 단독투여하거나 저혈당을 유발하지 않는 것으로 알려진 약물(메트포르민 또는 치아졸리딘디온)과 병용투여 시 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 유사했다. 다른 혈당 저하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 설포닐우레아 또는 인슐린과 이 약시타글립틴을 병용투여 시에는 설포닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 발생이 위약과 설포닐우레아 또는 인슐린 병용투여시보다 증가하였다 (4. 이상반응 항 참조). 설포닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있다. (용법 용량 항 참조)

#### **메트포르민염산염**

저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설폰요소, 인슐린 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. 메트포르민의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕(자당)을 투여하며, α-글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여한다.

- 9) 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.
- 10) 저산소증 상태: 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(속), 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) 특정 직업의 환자 : 이 약의 성분 중 메트포르민으로 인해 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.
- 12) 환자들에게 이 약과 다른 치료방법의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 알려야 한다. 또한, 식사요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화 혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야 한다.  
이 약의 성분 중 메트포르민으로 인한 유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해

환자에게 설명하여야 한다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 이 약을 중지하고 의료진에게 알리도록 하여야 한다.

환자에게 이 약을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과도한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 한다.

13) 초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 메트포르민으로 치료 중 거대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B12결핍 가능성을 확인해야 한다.

14) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여

#### **시타글립틴**

저혈당을 유발하는 것으로 알려진 설폰닐우레아와 다른 혈당저하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 설폰닐우레아와 ~~이 약~~시타글립틴을 병용투여시에는 설폰닐우레아에 의한 저혈당의 발생이 위약 투여시보다 증가하였다(4. 이상반응 항 참조). 그러므로 인슐린분비촉진제(예. 설폰닐우레아, 메글리티 니드)에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 인슐린분비촉진제의 감량을 고려할 수 있다.

#### **메트포르민염산염**

보통의 투여 상황에서 저혈당은 메트포르민을 단독으로 투여하는 환자에서는 발생하지 않으나 열량섭 취가 불충분할 때, 격렬한 운동 후 열량보충이 되지 않을 때 또는 다른 혈당저하제(설폰닐우레아, 인슐 린)나 알코올(에탄올)을 병용투여시 발생할 수 있다. 고령의 노약자 또는 영양부족환자와 부신 또는 뇌 하수체기능항진증 또는 알코올중독은 특히 저혈당에 민감할 수 있다. 저혈당은 고령자,  $\beta$ -아드레날린 효능차단약을 복용하는 사람에서 인지되기 어렵다.

15) 대혈관질환 합병증에 대한 결과: 이 약 또는 다른 경구혈당강하제가 대혈관질환 합병증 위험을 감소 시키는 것을 입증하는 임상시험은 없다.

## **6. 상호작용**

제2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴 50 mg과 메트포르민 1000 mg을 병용하여 1일 2회 반복투여 시 두 약제 모두 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았다.

이 약의 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 시타글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.

#### **시타글립틴**

약물상호작용연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로시글리타존, 글리베클라미드, 심바스타틴, 와파린 및 경구피임제

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

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

#### **메트포르민염산염**

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

- 혈당강하 작용을 증강시키는 약제

인슐린제제, 설폰아미드계 및 설폰요소계 약제,  $\alpha$ -글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네 티딘, 살리실산염(아스피린 등),  $\beta$ -차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제 제

- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제

에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 차아질과 기타 이노제, 피라진아미드, 이소니아질, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제

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

- 공복 또는 영양실조

- 간기능 저하

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 메트포르민의 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 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 한다.

4) 글리벤클라미드: 제2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리벤클라미드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리벤클라미드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나 편차가 컸다. 이 연구에서 단회투여와 글리벤클라미드의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

5) 푸로세미드: 건강한 지원자에게 단회투여한 메트포르민-푸로세미드의 약물상호작용 시험을 통해, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향 받는다는 것을 증명하였다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율에 유의적인 변화를 주지 않았으나 메트포르민의 혈중 Cmax와 혈중 AUC를 각각 22%, 15% 증가시켰다. 메트포르민과 함께 투여했을때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 더 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화없이 최종 반감기가 32% 감소되었다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투여시의 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

6) 니페디핀: 건강한 지원자에게 단회투여한 메트포르민-니페디핀의 약물상호작용 시험을 통해 니페디핀과 병용투여시 메트포르민의 혈장 Cmax와 AUC가 각각 20% 와 9% 증가하였고, 요 중 배설량이 증가하였다. Tmax와 반감기에 미치는 영향은 없었다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 증가시켰다. 메트포르민은 니페디핀에 최소한의 효과를 나타낸다.

7) 양이온성 약물: 이론적으로 신세뇨관 분비를 통해 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프림, 반코마이신)은 일반적인 신세뇨관 이동계에서 경쟁으로써 메트포르민과 상호작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에게 단회 및 다회 투여한 메트포르민과 시메티딘간의 상호작용에 대한 시험에서 메트포르민의 최고 혈장 농도와 전혈 농도가 60% 상승되었고, 혈장과 전혈 중의 메트포르민 AUC가 40% 증가되는 등의 상호 작용이 보고되었다. 단회투여시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민은 시메티딘의 약물동력학에 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적인 것이지만(시메티딘은 제외), 근 위세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 복용하는 환자에서는 주의 깊은 환자 모니터링과 이 약의 용량 조절 그리고/혹은 간접 약물이 권장된다.

8) 기타: 건강한 지원자를 대상으로 한 단회 병용투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않았다. 메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로 살리실레이트, 설폰아미드, 클로람페니콜 및 프로베네시드와 같은 단백질결합률이 높은 약물과는 상호작용이 적을 것으로 보인다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조연구가 없으므로 이 약의 임부에 대한 안전성은 알려지지 않았다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.

## 2) 수유부에 대한 투여

시타글립틴은 젖에서 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

## 8. 소아에 대한 투여

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

## 9. 고령자에 대한 투여

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

### 시타글립틴

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

### 메트포르민염산염

고령자와 성인 환자 간에 반응의 차이가 없다는 임상보고가 있으나, 메트포르민의 대조 임상 시험은 성인과 다른 반응을 나타내는지 결정하기 위한 충분한 수의 고령 환자를 확보하지 못하였다. 메트포르민은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다. 고령화는 간·신기능 감소(간기능의 저하 시는 췌산의 대사능이 떨어져 유산산증이 나타날 수 있다)와 관련이 있으므로, 메트포르민은 연령이 증가함에 따라 주의하여 투여해야 한다. 용량 결정에 있어 주의하고, 조심스럽고 정기적인 신기능 모니터링에 기초하여야 한다. 일반적으로 고령자에게는 메트포르민의 최대용량을 투여하지 않는다.

## 10. 과량투여시의 처치

### 시타글립틴

**이 약**시타글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 **이 약**시타글립틴을 800 mg까지 단회투여 한 경험이 있다. 시타글립틴 800 mg을 투여한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0 msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없었다. 사람에서 800 mg을 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.

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

### 메트포르민염산염

메트포르민염산염을 85 g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되는 않는다. 메트포르민은 양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 **이 약**메트포르민의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액투석은 유용할 수 있다.

## 11. 기타

## 시타글립틴

### 1) 발암성, 변이원성, 수태능

암수 랫드를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500 mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었다. 암수모두에서 복합 간 선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서는 500 mg/kg에서 간암의 발생이 증가하였다. 이 용량은 AUC비교를 근거로 할 때 인체최대권장용량(MRHD)인 100mg/day의 거의 60배정도의 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, 랫트 간세포 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 체내소핵시험과 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체이상유발이 나타나지 않았다.

랫드의 수태능 시험에서 시타글립틴 125, 250, 1000 mg/kg의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배시 및 종결시점까지(약 총8주)투여하고, 암컷에서 교배2주전부터 임신7일까지 경구투여 하였다. 125 mg/kg(인체최대권장용량의 약12배)에서 어떤 수태능 이상도 관찰되지 않았다. 고용량(인체최대권장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었다.

### 2) 생식독성

랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 ~~이 약~~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(인체최대권장용량인 100 mg/day의 약 100배 노출에 해당)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서의 늑골 형성부전의 발생율이 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 투여 후 2시간에 약 45%, 24시간에 80%가 태반통과되었다. 토끼에서는 투여 후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였다.

## 메트포르민염산염

1) 메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.

2) 장기간 발암성시험이 랫드(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day와 1500 mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3배이다. 암·수 마우스 모두에서 ~~이 약~~메트포르민과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 ~~이 약~~메트포르민에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900 mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

복귀돌연변이시험(*S. typhimurium*), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(사람의 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 ~~이 약~~메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.

암·수 랫드의 수태능은 600 mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다. 끝.



## <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

### <안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시) 제5조제2항  
[별표1] 5. 새로운 용법용량, 7. 새로운 제형

제출자료 구분	자료 번호 <sup>주1)</sup>																												비고						
	2								3				4						5			6		7	8										
	가				나				가		나		가		나		다		라		마		바												
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	(1)	(2)	(3)	가	나	다	가	나				
<b>II.자료제출의약품</b>																																			
5. 새로운 용법·용량 의약품	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
7. 새로운 제형(동일투여경도)	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	주9 △	×	○	○	주8	
제출여부	○																		×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○
면제사유	주8) 동일 유효성분의 서방성 제제가 이미 허가된 바 있는 경우에는 생물학적동등성시험자료																																		

### ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
    - 1) 생물약제학 시험보고서 4편
    - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서 4편
    - 3) 약동학(PK) 시험보고서 2편
    - 4) 약력학(PD) 시험 보고서 2편
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

### <안전성 유효성 검토 요약>

#### [심사자 종합적 검토의견]

- 기허가된 시타글립틴+메트포르민 복합제(속방정)(상품명: 자누메트정) 중 메트포르민만 서방화하여 내핵으로 만든 matrix type의 서방정으로서 외국 기허가 메트포르민서방정(Glumetza XR 500, 1000mg 등)과 시타글립틴 단일제 병용투여시와 비교 생체이용률시험을 통해 임상적 동등성을 입

증하였음. 신청 효능효과와 용법용량, 사용상의 주의사항은 기허가 시타글립틴+메트포르민 복합제 (자누메트정)와 동일하게 신청하였으나 초기비용 관련 효능효과, 용법용량 통일안에 따라 시정함. 보완 후 저장방법을 수정하였고 FDA 허가당시 제출자료증명서와 생동시험에 사용된 대조약이 국내 허가품목과 동일한 제조사 제품임을 확인할 수 있는 자료 제출함

<약어>

- 동 검토서에 사용되는 약어에 대한 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 기허가된 복합제 자누메트정(시타글립틴+메트포르민 복합 속방성 제제)는 1일 2회 투여제제이나 신청하는 서방성 메트포르민 제제는 자누메트정(시타글립틴+메트포르민 복합 속방성 제제)의 투여빈도를 낮추어 투여요법을 간소화시킬 수 있음

자누메트정	자누메트엑스알서방정
시타글립틴 50mg/메트포르민 500mg	시타글립틴 50mg/메트포르민 500mg*
시타글립틴 50mg/메트포르민 850mg	시타글립틴 50mg/메트포르민 1000mg*
시타글립틴 50mg/메트포르민 1000mg	시타글립틴 100mg/메트포르민 1000mg+
1회 1정을 <b>1일 2회</b> 투여	1회 2정*을 <b>1일 1회</b> 투여

- 메트포르민은 오심, 설사와 같은 위장관계 이상반응으로 인하여 사용에 제한이 있으며 이는 용량 증량을 서서히 하고 음식과 같이 복용함으로써 감소될 수 있음
- 시타글립틴+메트포르민 속방성 제제의 투여빈도의 감소와 GI 관련 이상반응 감소 가능성으로 환자의 복약순응도를 개선함으로써 잠재적으로 혈당조절이 개선될 가능성을 높일 수 있을 것으로 기대
- 국외 허가현황 : 미국 허가(2012.2)

1.2. 약리작용기전

- 시타글립틴: DPP-4 억제제로서 활성형 인크레틴 호르몬과 GLP-1, GIP(포도당-의존적 인슐린 자극 펩티드)가 분해되는 것을 방지하여 식후 인슐린을 증가시키고 글루카곤 농도를 감소시켜 식후 혈당 변동성을 감소시킴
- 메트포르민: 비구아나이드계 약물로서 간에서 당 생성 감소 및 인슐린 감수성 개선작용

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

- 주성분 : 시타글립틴인산염수화물

2.2. 기준 및 시험방법

3. 안정성에 관한 자료

- 제출자료 : 장기보존시험 24개월, 가속시험 6개월

### 3.2. 제품의 안정성시험

#### 1) 50/500mg

- 장기보존시험 24개월
- 가속시험 6개월
- 가혹시험

#### 2) 50/1000mg

- 장기보존시험 12개월
- 가속시험 6개월
- 가혹시험

#### 3) 100/1000mg

- 장기보존시험 12개월
- 가속시험 6개월
- 가혹시험

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 외국 : 허가국 없음

### 3.4. 검토의견

- 가혹시험 결과에 근거하여 보완 후 저장방법을 '기밀용기, 습기를 피하여 실온(1~30℃)보관'으로 설정하였으므로 타당함

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.3. 흡수·배설에 관한 시험

#### 5.3.1. 흡수

- 기허가품목 근거로 면제(시타글립틴/메트포르민복합제, 시타글립틴 단일제, 서방형메트포르민 단일제)

#### 5.3.4. 배설

- 기허가품목 근거로 면제(시타글립틴/메트포르민복합제, 시타글립틴 단일제, 서방형메트포르민 단일제)

## 6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여.
  1. 이 약은 초기 요법으로 투여한다.
  2. 메트포르민 또는 시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없거나 시타글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우
  3. 메트포르민 및 설폰닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 설폰닐우레아와 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.
  4. 메트포르민 및 치아졸리딘디온의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 치아졸리딘디온과 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.
  5. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.

- **신청 용법·용량** : 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대권장용량인 시타글립틴 100 mg과 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다.  
음식과 함께 1일 1회 되도록이면 저녁시간에 복용  
이 약 서방정 50/500 mg 또는 50/1000 mg을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용한다. 이 약 서방정 100/1000 mg은 1일 1회, 1회 1정을 복용한다.

1. 초기 병용요법 : 이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 및 메트포르민 1000 mg이다. 초기용량으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해 메트포르민의 1일 최고 권장용량인 2000 mg까지 점진적으로 용량을 증량가능
2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자: 이 약의 권장 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg과 메트포르민 기존투여 용량
3. 시타글립틴의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자: 이 약의 권장 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 및 메트포르민 1000 mg이다.
4. 시타글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자: 시타글립틴과 메트포르민의 기존 투여 용량
5. 메트포르민 및 설포닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우: 이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량
6. 메트포르민 및 치아졸리딘디온의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우: 이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량
7. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우: 이 약의 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 100 mg 이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여 용량

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

### 6.1.1. 개요

- 제출자료의 적합성 : 미국 허가신청당시 제출자료 증명서 제출(보완 후)
- 임상시험성적자료 : 총 8건, BE시험 3건, 식이영향평가시험 1건, 약물상호작용시험 1건, 1상 3건 (기존 자누메트정 허가신청시 제출자료 포함)

#### - 기존 단일성분 제제와 신청제제(복합제 서방정, MK-0431 XR)을 비교한 생물학적동등성시험자료

- 1) P112 : 고함량 시타글립틴/메트포르민 고정용량 복합제 시험제제(서방정 시험제형A, B) vs 시판 중인 메트포르민서방성제형 3종 → 향후 개발 제형 선정
- 2) P163 : 저함량 시타글립틴/메트포르민 시험제제 vs 자누메트(시타글립틴/메트포르민 속방성 제제)
- 3) P147 : 신청제제 50/500, 100/1000 함량의 최종시판조성(FMC) 정제 vs 시판 중인 개별 정제 병용투여 (시타글립틴정제100mg, GLUMETZA XR) → 생동입증, 고저함량 제제간 비례성 확인 (Pivotal 임상시험자료)
- 4) P164 : 고정용량 복합제 서방정을 음식물과 함께 투여시 식이 영향 연구

#### - PK 연구

- 1) P012 : 메트포르민과 시타글립틴 반복투여시 약동학적 상호작용 평가시험(자누메트정 최초허가 신청시 제출자료)
- 2) P165 : 신청 제제 시타글립틴 50mg/메트포르민 1000mg의 7일간 저녁 식후 반복투여시 약동학 및 안전성 평가시험

**- PD 연구**

- 1) P050 : 메트포르민과 시타글립틴 병용투여시 약력학적 상호작용 평가시험(자누메트정 최초허가 신청시 제출자료)
- 2) P110 : incretin 호르몬 농도에 대한 시타글립틴과 메트포르민 병용투여의 영향 평가(자누메트정 최초허가신청시 제출자료)

**6.1.2. Efficacy**

- 메트포르민 서방성 제제 500, 1000mg(Glumetza: 1일 1회 투여)의 FDA검토자료에 따르면 메트포르민 속방정 1일 2회 투여와 거의 같고 안전성 프로파일도 유사한 것으로 언급되어있으므로 메트포르민의 유효성은 기 확인된 사항임

FDA review summary :

- "The efficacy of Glumetza(Metformin ER) given once daily is approximately the same as of Glucophage(Metformin IR) given twice daily. The safety profiles are similar."
- FDA 허가시 제출 임상시험자료 : 3상 임상시험 2편(metformin IR과의 비교시험, 위약대조시험), 1상 임상시험 9편(Glucophage IR과 비교, 약물상호작용시험 등)
- 신청품목과 시타글립틴과 메트포르민서방정 개별 제제와 병용투여와의 동등성이 입증되었고 두 약물간에는 약물상호작용이 확인되지 않았으므로 기존 자누메트 허가시 제출된 유효성 결과를 적용가능함
- 함량 제제 간 비교용출시험결과, 50/500과 100/1000간에 시타글립틴과 메트포르민 각각의 동등성 입증되었음. 따라서 50/500과 50/1000간의 메트포르민에 대한 BE시험은 면제 가능함

**6.1.3. Safety**

- 메트포르민 서방화를 통하여 위장관 부작용을 개선하고자 개발된 제제임. 메트포르민의 Cmax가 30% 낮아짐으로 인하여 부작용 개선이 기대됨.

**6.1.4. 검토의견**

- 신청품목의 BE 시험에 대조약은 국내 허가품목과 동일 제조사 품목임
- 공복시 동등성은 식후 복용하는 약물이므로 확인 불필요

**6.1.2.1 임상약리시험자료**

: 음식물로 인하여 메트포르민의 AUC가 약 60% 증가하나 기존 메트포르민서방정에서 나타났던 수준이었으므로 타당함.

**6.1.2.4 신청 효능·효과 및 용법·용량의 타당성**

: 타당함

**6.1.2.5 시정사항**

: 불임 참조

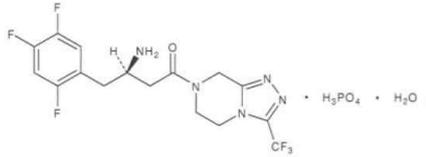
## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA : 2012.2., Janumet XR

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 자누메트정, 자누비아정 및 글루코파지엑스알정

# 의약품등 기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	한국엠에스디(유)	제품명	자누메트엑스알서방정50/500mg 자누메트엑스알서방정50/1000mg 자누메트엑스알서방정100/1000mg													
성분명	시타글립틴인산염수화물, 메트포르민염산염	제 형	필름코팅제													
구분	<input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 제조	분류번호	396 당뇨병용제													
신 청	<input type="checkbox"/> 1) 신약 <input checked="" type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>															
제출자료	제출자료	자 료 번 호														
		구분	2													
			가							나						
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)
자료제출의약품																
자료범위	○	△	△	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	x	x
비고	제출자료의 생략근거를 기재 (예 ; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제36조1항에 따라 나 1),2),3),4),5) 자료 면제)															
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식												
	시타글립틴인산염 수화물	Sitagliptin Phosphate	$C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$ ○ (MW 523.32)													
	메트포르민염산염	EP														
주성분 시험항목 (시타글립틴염산염)	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약.시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>															
제제 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약.시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>															
	제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 방해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>															
종합 검토의견	시정적합															

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등