

[설명서]

KGMP로고 전문의약품

시타엑스정 100밀리그램, 50밀리그램, 25밀리그램 (시타글립틴염산염수화물)

영문명 : Sita-X Tab. 100mg, 50mg, 25mg

[원료약품 및 그 분량] 이 약 1정 중

시타엑스정 100밀리그램

- 유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규)----113.38mg(시타글립틴으로서 100밀리그램)
- 기타 첨가제 : 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II주황색(85F630022), 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

시타엑스정 50밀리그램

- 유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규)----56.69mg(시타글립틴으로서 50밀리그램)
- 기타 첨가제 : 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II라이트베이지(85F17498), 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

시타엑스정 25밀리그램

- 유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규)----28.345mg(시타글립틴으로서 25밀리그램)
- 기타 첨가제 : 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II핑크(85F240107), 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

[성상]

시타엑스정 100밀리그램 : 연한 노란 분홍의 원형 필름코팅정

시타엑스정 50밀리그램 : 밝은 연한 노란 분홍색의 원형 필름코팅정

시타엑스정 25밀리그램 : 분홍색의 원형 필름코팅정

[효능·효과]

이 약은 제 2 형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

-단독요법

-병용요법

[용법·용량]

이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1 일 1 회 시타글립틴으로서 100 mg 을 투여하며 1 일 최대용량은 100 mg 이다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시에는 설폰닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설폰닐우레아 또는 인슐린의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참고).

신장애회자

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

1. 경증의 신장애회자(사구체여과율[eGFR] ≥ 60 mL/min/1.73 m² 및 < 90 mL/min/1.73 m²)에서는 용량조절이 필요하지 애타.
2. 중등도의 신장애회자(사구체여과율[eGFR] ≥ 45 mL/min/1.73 m² 및 < 60 mL/min/1.73 m²)에서는 용량조절이 필요하지 애타.
3. 중등도의 신장애회자(사구체여과율[eGFR] ≥ 30 mL/min/1.73 m² 및 < 45 mL/min/1.73 m²)에서는 1 일 1 회 50 mg 을 투여한다.
4. 중증의 신장애회자(사구체여과율[eGFR] ≥ 15 mL/min/1.73 m² 및 < 30 mL/min/1.73 m²) 또는 혈액투석이나 복막투석을 요하는 말기신장애회자(ESRD)(사구체여과율[eGFR] < 15 mL/min/1.73 m²)에서는 1 일 1 회 25 mg 을 투여한다. 이 약은 투석 시점과 관계없이 투여할 수 애타.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

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 3 개월 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) 시판 후 이상반응 항 참조).

2) 췌장염

시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염이 보고되었다 (4. 이상반응 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) 제 1 형 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 : 시타글립틴은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 사구체여과율[eGFR] < 45 mL/min/1.73 m² 을 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 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.

시타글립틴인산염수화물의 임상시험에서 시타글립틴인산염수화물을 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 시타글립틴인산염수화물 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았다 (표 3). 이는 시타글립틴인산염수화물 투여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인한다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다.

18 주 및 24 주간 진행된 2 건의 위약대조 단독요법 연구에 매일 시타글립틴인산염수화물 128.5 mg 및 257 mg(시타글립틴으로서 100 mg 및 200 mg), 위약을 투여한 군이 포함되었다. 5 건의 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 시타글립틴인산염수화물 128.5 mg(시타글립틴으로서 100 mg)을 18 주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 1 과 같다. 저혈당의 발생빈도는 표 3 과 같다.

표 1. 시타글립틴인산염수화물 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 24 주)	시타글립틴 100 mg (443 명)	위약 (363 명)
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)

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

† ITT (Intent-to treat) 피험자군

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

24 주간 시타글립틴인산염수화물과 안정된 용량의 인슐린 (±메트포르민)을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응은 없었다 (저혈당은 표 3 참조). 또 다른 24 주간 인슐린 강화 기간 (±메트포르민) 동안 시타글립틴인산염수화물을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 설사였다.(시타글립틴인산염수화물 5.2%; 위약 3.3%)

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

2 개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴인산염수화물을 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%)

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

표 2. 시타글립틴인산염수화물과 메트포르민의 초기병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 시타글립틴인산염수화물 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응[†]

이상반응	환자수(%)			
	위약 (176 명)	시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 (179 명)	메트포르민 500 또는 1000 mg 1 일 2 회 [‡] (364 명)	시타글립틴 50 mg 씩 1 일 2 회 + 메트포르민 500 또는 1000 mg 씩 1 일 2 회 [‡] (372 명)
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

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

췌장염

시타글립틴인산염수화물 128.5 mg/일(시타글립틴으로서 100 mg/일) 군(N=5429) 또는 이에 상응하는 대조군(활성대조약 또는 위약)(N=4817)에 무작위 배정된 10,246 명 환자에 대한 19 개 이중맹검 임상시험의 결과를 취합 분석하였을 때, 각 군에서의 급성 췌장염의 발생률은 100 환자-년수(patient-years)당 0.1 이었다 (시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4 명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자-년수 중 4 명의 환자에서 보고됨). TECOS 심혈관계 안전성 임상시험에서, 급성 췌장염의 발생률은 시타글립틴 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.11(23/7,332 명, 25 건), 위약 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.06(12/7,339 명, 17 건)으로 보고되었다. (1. 경고, 2)췌장염 항, TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 항 참조)

TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)

시타글립틴인산염수화물의 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 시타글립틴인산염수화물을 매일 128.5 mg(시타글립틴으로서 100 mg, 또는 기저상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50 mL/min/1.73 m² 인 경우 매일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332 명과 위약을 투여받은 환자 7,339 명이 포함되었다. 이 임상시험에서 시타글립틴인산염수화물 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 시타글립틴인산염수화물 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(9. 전문가를 위한 정보항 참조). 보고된 중대한 이상반응의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였다.

중증의 저혈당의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%(160 명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.78), 위약 투여군에서 1.9%(143 명, 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%(138/5,021 명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,931 명)였고, 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여받지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 1.0%(22/2,311 명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408 명)였다. 확진된 급성 췌장염의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다.

저혈당

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

표 3. 시타글립틴인산염수화물을 글리메피리드 (±메트포르민) 또는 인슐린 (±메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률†

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 병용요법 (24 주)	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222 명)	위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219 명)
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 (24 주)	시타글립틴 100 mg + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민)(322 명)	위약 + 안정된 용량의 인슐린 (± 메트포르민)(319 명)
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 (24 주)	시타글립틴 100 mg + 용량 조절 중인 인슐린(± 메트포르민)(329 명)	위약 + 용량 조절 중인 인슐린 (±메트포르민)(329 명)
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.

2 개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴인산염수화물 128.5 mg(시타글립틴으로서 100 mg)을 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했다 (시타글립틴 100 mg 1.2%, 위약 0.9%).

시타글립틴인산염수화물과 로시글리타존 및 메트포르민 추가 병용요법 임상시험에서 저혈당의 18 주까지 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.0%였다. 54 주까지 발생빈도는 각각 3.9%와 1.0%였다.

24 주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴인산염수화물과 메트포르민을 초기병용투여시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 시타글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

실험실적 검사

시타글립틴인산염수화물 128.5 mg(시타글립틴으로서 100 mg)을 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/ μ L 차이; 평균기준치 약 6600 cells/ μ L)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다.

12 주간의 연구에서 91 명의 만성 신장애헌자와 37 명의 중등도의 신장애헌자가 시타글립틴인산염수화물 64.25mg(시타글립틴으로서 50 mg)으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애헌을 가진 14 명의 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 530 명의 아시아인에서 실시된 가교임상시험에서 시타글립틴인산염수화물의 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95 명이였다. 한국인에서의 시타글립틴의 안전성 프로파일은 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유의한 차이를 나타내지 않았다.

2) 시판 후 이상반응

다음은 시타글립틴인산염수화물의 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 궤양염을 포함하는 급성 궤양염(1. 경고, 2) 궤양염 항 참조); 급성신부전(때로 투석을 요함)을 포함한 신기능 악화; 상기도감염; 비인두염; 변비; 구토; 두통; 중증 및 장애를 동반하는 관절통(5. 일반적 주의, 2) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 항 참조); 수포성 유사천포창(5. 일반적 주의, 3) 수포성 유사천포창 항 참조); 근육통; 사지통; 등통증; 간질성 폐질환; 소양증; 혈소판감소증이다. 시판 후 사용 중에 스타틴 계열 약물과 복용 시 횡문근융해증이 보고되었다. (국내 실마리정보 분석·평가 결과)

3) 국내 시판 후 조사결과(시타글립틴인산염수화물)

① 국내에서 재심사를 위하여 6 년동안 3,453 명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과
유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.87%(168/3,453 명)[232 건]로 보고되었고, 이 중
시타글립틴인산염수화물과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은
1.56%(54/3,453 명) [64 건]로 ‘저혈당’ 0.26%(9 명/3,453 명)[9 건], ‘소화불량’, ‘어지러움’이 각
0.12% (4/3,453 명)[4 건], ‘ALT 증가’, ‘AST 증가’, ‘설사’, ‘구역’, ‘두통’이 각
0.09%(3/3,453 명)[3 건] 등으로 보고되었다.

중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 0.12% (4/3,453 명)[5 건]로 ‘폐렴’, ‘당뇨합병증’,
‘대사성산증’, ‘낙상’, ‘심장정지’가 각 0.03%(1/3,453 명)[1 건]로 나타났고, 이 중 중대한
약물유해반응은 ‘당뇨합병증’ 0.03% (1/3,453 명)[1 건]로 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 3.04%(105/3,453 명)[137 건]로 보고되었고,
‘소화불량’ 0.32%(11/3,453 명)[12 건], ‘어지러움’ 0.23%(8/3,453 명)[8 건],
‘혈중트리글리세라이드 증가’, ‘위염’이 각 0.17%(6/3,453 명)[6 건] 등이 보고되었고, 이 중
시타글립틴인산염수화물과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 유해반응은
0.93%(32/3,453 명) [35 건]로 ‘소화불량’, ‘어지러움’이 각 0.12%(4/3,453 명)[4 건],
‘혈중트리글리세라이드 증가’, ‘저밀도지질단백증가’, ‘고혈당’이 각 0.06%(2/3,453 명)[2 건] 등의
순으로 보고되었다.

② 시타글립틴인산염수화물에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내
시판 허가된 모든 의약품에 대해 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합
평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 의약품에 비해 시타글립틴인산염수화물에서
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

1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여: 다른 혈당저하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 시타글립틴과 인슐린 또는 설폰닐우레아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었다 (4. 이상반응 항 참조). 설폰닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설폰닐우레아 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있다 (용법용량 항 참조).

2) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1 일 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.

3) 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.

6. 상호작용

약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로지글리타존, 글리벵클라미드, 심바스타틴, 와파린 및 경구피임제. 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 양이온 수송체의 기질에 작용하지 않을 것으로 예상된다.

제 2 형 당뇨병환자에서 1 일 2 회 복용하는 메트포르민과 시타글립틴의 병용투여는 시타글립틴의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는다.

사이클로스포린: 강력한 p-glycoprotein 의 억제제인 사이클로스포린 600 mg 과 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: 시타글립틴 100 mg 과 10 일간 병용투여시 디곡신의 혈장 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약간 증가하였다. 디곡신 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 시타글립틴 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

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

3) 소아에 대한 투여

18 세 미만의 소아 환자에 대한 시타글립틴의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

최소 12 주 동안 혈당강하제를 투여한 적이 없거나 최소 12 주 동안 인슐린을 안정적인 용량으로 유지하고 있던 10-17 세의 제 2 형 당뇨병 소아 환자에 대하여 시타글립틴의 안전성과 유효성을 평가하기 위해 54 주, 이중 눈가림 시험이 실시되었다. 환자들은 무작위 배정되어 시타글립틴 100 mg(N=95) 또는 위약(N=95)을 20 주 동안 1 일 1 회 투여받았다. 20 주에 시타글립틴 100 mg 투여로 HbA1c 가 유의하게 개선되지 않았다.

10-17 세의 제 2 형 당뇨병 소아 환자들을 대상으로 시타글립틴을 투여한 임상시험에서, 소아 환자의 이상사례 양상은 성인과 유사하였다.

시타글립틴은 10 세 미만 소아에 대하여 시험되지 않았다.

4) 고령자에 대한 투여

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

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

8. 과량투여시의 처치

시타글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 시타글립틴을 800 mg 까지 단회투여 한 경험이 있다. 시타글립틴 800 mg 을 투여한 한 연구에서 평균 QTc 의 증가가 최대 8.0 msec 까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 사람에서 800 mg 을 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 3~4 시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 시타글립틴이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

9. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

단독요법

식사요법과 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병자(HbA1c7~10%) 1,262 명을 대상으로 시타글립틴 단독요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 2 개의 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험(18 주 및 24 주)이 수행되었다.

18 주 또는 24 주간 시타글립틴 100 mg 을 1 일 1 회 투여했을 때 위약 대비 HbA1c 가 유의하게 개선되었다(표 4). 두 임상 시험의 통합분석에서 위약 대비 HbA1c 개선 효과는 성별, 연령, 인종, 이전 당뇨병약 투여 유무, BMI 기저상태, 또는 인슐린 저항성 표준 지표(HOMA-IR), NECP 기준에 따른 대사증후군 유무에 영향을 받지 않았으며 HbA1c 기저상태가 더 높은 환자들에서 HbA1c 가 더 크게 감소하는 경향이 확인되었다. 또한 이전 당뇨병약 투여 경험이 없는 환자들에 대하여, 시타글립틴 100 mg 을 18 주 또는 24 주간 투여했을 때 HbA1c 기저상태로부터의 감소는 각각 -0.67%(위약군 -0.10%) 및 -0.85%(위약군 -0.18%)로 나타났다. 두 임상시험 모두에서 18 주 및 24 주 시점의 FPG 는 위약 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다(각각 위약 대비 -19.7 mg/dL, -17.1 mg/dL 감소).

표 4. 시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 단독 요법에 대한 18 주 및 24 주 위약 대조 임상시험의 유효성 평가결과†

	18 주 임상시험		24 주 임상시험	
	시타글립틴 100 mg	위약	시타글립틴 100 mg	위약
HbA _{1c} (%)	N = 193	N = 103	N = 229	N = 244
기저상태 (평균)	8.04	8.05	8.01	8.03
기저상태로부터의 변화 (보정 평균 [‡])	-0.48	0.12	-0.61	0.18
위약 대비 차이 (보정 평균 [‡])	-0.60 [§]	-	-0.79 [§]	-
HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)]	69 (35.8)	16 (15.5)	93 (40.6)	41 (16.8)

†약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석).

‡최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였다.

§ p<0.001

단독요법에 대한 추가 임상정보

식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않으며 최소 4 개월 동안 항고혈당 요법을 받지 않는 제 2 형 당뇨병 환자를 대상으로 시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 단독투여의 유효성 및 안전성을 메트포르민 단독투여와 비교 평가하기 위한 24 주, 이중 맹검, 메트포르민 대조군 임상시험이 수행되었다. 메트포르민의 평균 투여량은 1,900 mg/일이었다. 이 시험에서 24 주 시점에 HbA_{1c} 기저상태로부터 감소는 시타글립틴 투여군에서 -0.43%, 메트포르민 투여군에서 -0.57%으로 메트포르민 대비 비열등하였다(계획서 순응군 분석).

만성 신부전(크레아티닌 청소율 < 50 mL/min)을 동반한 제 2 형 당뇨병 환자 91 명을 대상으로 시타글립틴의 안전성과 내약성을 평가하기 위한 다국가, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 중등도 신부전 환자에게는 시타글립틴 50 mg/일이 투여되었으며 중증 신부전 또는 혈액투석이나 복막투석을 받는 말기신부전(ESRD) 환자에게는 시타글립틴 25 mg 이 투여되었다. 이 임상에서 시타글립틴 투여군의 HbA_{1c} 및 FPG 결과는 시타글립틴의 단독투여 연구들에서 관찰된 결과와 유사하였다.

병용요법

메트포르민과 시타글립틴의 초기 병용

식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자(HbA1c 7.5%~11%) 1,091 명을 대상으로 시타글립틴 및 메트포르민의 초기 병용요법의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 24 주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 요인 설계 임상시험이 수행되었다. 이 시험에서 시타글립틴 및 메트포르민 초기 병용요법은 위약, 메트포르민 단독요법 또는 시타글립틴 단독요법과 비교하여 HbA1c 의 유의한 개선을 나타냈으며(표 5), FPG 및 2-h PPG 에 대해서도 통계적으로 유의한 감소를 나타냈다($p < 0.001$). 위약군과 비교하였을 때, HbA1c 기저상태로부터 감소는 HbA1c 기저상태가 더 높은 환자들에서 일반적으로 더 큰 것으로 나타났다.

표 5. 식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자에 대해 메트포르민 및 시타글립틴 초기 병용의 유효성을 각각의 단독요법 또는 위약과 비교한 24 주 임상 결과†

	위약	시타글립틴 100 mg 1 일 1 회	메트포르민 500 mg 1 일 2 회	시타글립틴 50 mg 1 일 2 회 + 메트포르민 500 mg 1 일 2 회	메트포르민 1000 mg 1 일 2 회	시타글립틴 50 mg 1 일 2 회 + 메트포르민 1000 mg 1 일 2 회
HbA _{1c} (%)	N = 165	N = 175	N = 178	N = 183	N = 177	N = 178
기저상태 (평균)	8.68	8.87	8.90	8.79	8.68	8.76
기저상태로부터의 변화(보정 평균±)	0.17	-0.66	-0.82	-1.40	-1.13	-1.90
위약 대비 차이 (보정 평균±)	-	-0.83§	-0.99§	-1.57§	-1.30§	-2.07§
메트포르민 단독요법 대비 차이 (보정 평균±)	-	-	-	-0.58§	-	-0.77§
시타글립틴 단독요법 대비 차이 (보정 평균±)	-	-	-	-0.73§	-	-1.24§

HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)]	15 (9.1)	35 (20.0)	41 (23.0)	79 (43.2)	68 (38.4)	118 (66.3)
---	----------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------

†약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석).

‡최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였다.

§ p<0.001

메트포르민 단독요법에 대한 시타글립틴의 추가 병용

메트포르민(≥ 1500 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7%~10%) 701 명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24 주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약대조 임상시험이 수행되었다. 24 주 시점에 메트포르민 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA_{1c} 개선을 나타냈으며(표 6), FPG 및 2-h PPG 에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났다(FPG, -25.4 mg/dL ; 2-h PPG, -50.6 mg/dL). 사전에 정의된 하위군 분석에서 위약 대비 HbA_{1c}의 개선은 HbA_{1c} 기저상태, 이전 당뇨병약 투여 유무, 성별, 연령, BMI 기저상태, 당뇨병 진단 이후 시간의 경과, 대사증후군의 존재, 또는 인슐린 저항성 표준 지표 (HOMA-IR) 또는 인슐린 분비 표준 지표 (HOMA- β)의 영향을 받지 않았다.

표 6. 메트포르민으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성 평가 결과(24 주)†

	시타글립틴 100 mg + 메트포르민(≥ 1500 mg/일)	위약 + 메트포르민(≥ 1500 mg/일)
HbA _{1c} (%)	N = 453	N = 224
기저상태 (평균)	7.96	8.03
기저상태로부터의 변화 (보정 평균‡)	-0.67	-0.02
위약 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균‡)	-0.65§	-
HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)]	213 (47.0)	41 (18.3)

†약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석).

‡최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였다.

§ p<0.001

메트포르민에 대한 시타글립틴 추가병용을 글리피지드와 비교한 활성대조군 임상시험

메트포르민(≥ 1500 mg/일) 단독요법으로 충분한 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 6.5% ~ 10%) 1,172 명을 대상으로 글리피지드(최대 20 mg/일) 추가병용 대비

시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 52 주, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군 임상시험이 실시되었다. 글리피지드의 초기 용량은 5 mg/일이었으며 18 주 동안 혈당 조절을 최적화하기 위해 최대 20 mg/일까지 증량하였고, 이후 투여량은 일정하게 유지되었다(글리피지드 평균 투여량 10.3 mg/일). 이 시험에서 두 투여군 모두 기저상태 대비 HbA1c 가 유의하게 개선되었다. 52 주 후 기저상태 대비 HbA1c 감소는 시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 투여군에서 -0.67% 및 글리피지드 투여군에서 -0.67%로 유사하였다.

피오글리타존 단독요법에 대한 시타글립틴의 추가 병용

피오글리타존(≥ 30 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자(HbA1c 7% ~ 10%) 353 명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24 주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 24 주 시점에 피오글리타존 배경 요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 나타냈으며(표 7), FPG 에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났다(-17.7mg/dL). 사전에 정의된 하위군 분석에서 위약 대비 HbA1c 의 개선은 HbA1c 기저상태, 이전 당뇨병 약 투여 유무, 성별, 연령, 인종, BMI 기저상태, 당뇨병 진단으로부터 시간의 경과, 대사증후군의 유무, 또는 인슐린 저항성 표준 지표(HOMA-IR) 또는 인슐린 분비 표준 지표(HOMA- β)의 영향을 받지 않았다.

표 7. 피오글리타존으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성 평가결과(24 주)†

	시타글립틴 100 mg + 피오글리타존(≥ 30 mg/일)	위약 + 피오글리타존(≥ 30 mg/일)
HbA1c(%)	N = 163	N = 174
기저상태 (평균)	8.05	8.00
기저상태로부터의 변화 (보정 평균‡)	-0.85	-0.15
위약 + 피오글리타존 대비 차이(보정평균‡)	-0.70§	-
HbA1c<7%에 도달한 환자수 [N(%)]	74 (45.4)	40 (23.0)

†약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석).

‡최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였다.

§ $p < 0.001$

글리메피리드(+/-메트포르민)에 대한 시타글립틴의 추가 병용

글리메피리드(≥ 4 mg/일) 단독요법 또는 글리메피리드 및 메트포르민(≥ 1500 mg/일)

병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자(HbA1c 7.5%~10.5) 411 명을

대상으로 시타글립틴의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24 주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 24 주 시점에 글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 병용요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 추가병용은 위약 대비 HbA_{1c} 를 유의하게 개선하였으며(표 8), FPG 에 대해서도 위약 대비 통계적으로 유의한 감소가 나타났다. 임상시험에 참여한 전체 인구집단(글리메피리드 투여군의 환자와 글리메피리드 및 메트포르민 투여군의 환자들 모두)에서, 위약과 비교하여 HbA_{1c} 기저상태로부터 감소는 -0.74% 이었고 FPG 에 대해서는 -20.1 mg/dL 이었다. 위약 투여군과 비교하였을 때 HbA_{1c} 의 개선은 일반적으로 성별, 연령, 인종, BMI 기저상태, 당뇨병 진단으로부터 시간의 경과, 대사증후군의 존재, 또는 인슐린 저항성 표준 지표 (HOMA-IR) 또는 인슐린 분비 표준 지표 (HOMA-β)에 따라 정의된 하위그룹 전반에 걸쳐 일관되게 나타났다.

표 8. 글리메피리드 단독요법 또는 글리메피리드 및 메트포르민 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자에 대해 시타글립틴 100 mg 추가병용의 유효성 평가결과(24 주)†

	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드 (≥4mg/일)	위약 + 글리메피리드 (≥4mg/일)	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드 (≥4mg/일)+ 메트포르민 (≥1500mg/일))	위약 + 글리메피리드 (≥4mg/일) + 메트포르민 (≥1500mg/일)
HbA _{1c} (%)	N = 102	N = 103	N = 115	N = 105
기저상태 (평균)	8.41	8.46	8.27	8.28
기저상태로부터의 변화 (보정 평균 [†])	-0.30	0.27	-0.59	0.30
위약 + 글리메피리드 대비 차이(보정 평균 [†])	-0.57 [§]	-	-	-
위약+ 글리메피리드+ 메트포르민 대비 차이(보정 평균 [†])	-	-	-0.89 [§]	-
HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)]	11 (10.8)	9 (8.7)	26 (22.6)	1 (1.0)

†약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석).

‡최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였다.

§ p<0.001

메트포르민과 로시글리타존 병용요법에 대한 시타글립틴의 추가 병용

메트포르민(≥ 1500 mg/일) 및 로시글리타존(≥ 4 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7%~10%) 262 명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 추가병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 54 주(18 주+ 36 주 연장), 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 18 주 시점에 메트포르민과 로시글리타존 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA_{1c} 개선을 나타냈으며(표 9), FPG 및 2-h PPG 에 대해서도 위약 대비 감소가 나타났다(FPG, -19 mg/dL ; 2-h PPG, -37.9 mg/dL). 54 주 시점에 평가된 HbA_{1c}, FPG, 2-h PPG 에 대한 감소효과는 18 주 시점의 결과와 유사하였다.

표 9. 메트포르민과 로시글리타존으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성 평가결과(18 주)†

	시타글립틴 100 mg + 메트포르민 (≥ 1500 mg/일) + 로시글리타존(4~8 mg/일)	위약 + 메트포르민 (≥ 1500 mg/일) + 로시글리타존(4~8 mg/일)
HbA _{1c} (%)	N = 168	N = 88
기저상태 (평균)	8.81	8.73
기저상태로부터의 변화 (보정 평균‡)	-1.03	-0.31
위약+ 메트포르민+ 로시글리타존 대비 차이(보정 평균‡)	-0.72§	-
HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)]	37 (22%)	8 (9%)

†약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석).

‡최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였다.

§ p<0.001

인슐린 (+/-메트포르민) 요법에 대한 시타글립틴의 추가 병용

인슐린(+/-메트포르민) 요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7.5~11%) 641 명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24 주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 수행되었다. 치료 전단계(run-in period)에 환자들은 안정적 용량의 인슐린(혼합형, 지속형 또는 중간형)을 단독투여 또는 메트포르민(≥ 1500

mg/일)과 병용투여 받았으며, 해당 기간 동안 용량조절은 허용되지 않았다. 24 주 시점 인슐린(+/-메트포르민) 요법에 대한 시타글립틴 100 mg 의 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 나타냈다(표 10). 위약군과 비교하였을 때 HbA1c 의 개선은 일반적으로 성별, 연령, 인종, BMI 기저상태, 당뇨병 진단으로부터 시간의 경과, 대사증후군의 존재, 및 인슐린 저항성 표준 지표 (HOMA-IR) 및 인슐린 분비 표준 지표 (HOMA-β)에 따라 정의된 하위그룹 전반에 걸쳐 일관되게 나타났다. FPG 및 2-h PPG 에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났다.

표 10. 인슐린(+/- 메트포르민) 요법에 대해 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성 평가결과(24 주)†

	시타글립틴 100 mg + 인슐린 (+/- 메트포르민, ≥1500mg/일)	위약 + 인슐린 (+/- 메트포르민, ≥1500mg/일)
HbA1c(%)	N = 305	N = 312
기저상태 (평균)	8.72	8.64
기저상태로부터의 변화 (보정 평균‡)	-0.59	-0.03
위약 + 인슐린(+/- 메트포르민) 대비 차이 (보정 평균‡)	-0.56%	-
HbA1c<7%에 도달한 환자수 [N(%)]	39 (12.8)	16 (5.1)

†약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석).

‡최소 제곱 평균은 첫 번째 방문에서의 메트포르민 사용 여부, 인슐린 종류(혼합형 vs. 비혼합형 [중간형 또는 지속형]) 및 기저상태에 대해 보정하였다.

§ 메트포르민과 인슐린 증화 교호작용별 상호작용 처리는 유의하지 않음 (p>0.10).

% p<0.001

인슐린 글라진(+/- 메트포르민, ≥1500 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 660 명을 대상으로 시타글립틴의 인슐린 보존효과를 평가하기 위한 24 주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 추가로 실시되었다. HbA1c 기저상태는 8.74% 이었고 베이스라인 인슐린 용량은 37 IU/일이었으며 환자들은 핑거스틱 공복 혈당 수치에 근거하여 인슐린 글라진 용량을 증량하도록 지시를 받았다. HbA1c 및 FPG 를 포함하는 혈당 평가변수들이 측정되었다. 24 주 시점에 일일 인슐린 용량 증가는 시타글립틴 100 mg 투여군에서 19 IU/일, 위약군에서 24 IU/일로

시타글립틴 100 mg 투여군에서 더 적었으며(위약군 대비 -5 IU/일, $p=0.009$) 메트포르민 투여 유무에 영향을 받지 않았다.

TECOS 심혈관계 안전성 임상시험

1 차 심혈관계 평가변수는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 입원을 요하는 불안정 협심증의 최초 사건의 복합 결과이다. 2 차 심혈관계 평가 변수는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 최초 사건; 1 차 복합 변수의 개별 구성요소의 최초 사건; 모든 원인에 의한 사망; 울혈성 심부전으로 인한 입원이 포함되었다.

추적 관찰 기간의 중앙값인 3 년 이후, 일반적인 치료에 추가된 시타글립틴은 주요한 심혈관계 이상반응의 위험이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(표 11).

표 11. 복합 심혈관계 결과 및 주요 2 차 결과 비율

주요 심혈관계 사건	시타글립틴 7,332 명		위약 7,339 명		위험비(HR)(95%신뢰구간)
	환자수(%)	100 환자- 년수(patient- years)	환자수(%)	100 환자- 년수(patient- years)	
1 차 복합 평가 변수 (심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 입원을 요하는 불안정 협심증)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.89, 1.08)
심혈관계 관련 사망	311 (4.2)	-	291 (4.0)	-	
비치명적인 심근경색	275 (3.8)	-	286 (3.9)	-	
비치명적인 뇌졸중	145 (2.0)	-	157 (2.1)	-	

불안전 협심증으로 인한 입원	108 (1.5)	-	117 (1.6)	-	
2 차 복합 평가 변수 (심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89, 1.10)

2) 독성시험 정보

① 발암성, 변이원성, 수태능

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

암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500 mg/kg/day 용량으로 2 년간 발암성시험을 수행하였다. 인체 최대권장용량의 거의 70 배에 해당하는 500 mg/kg 에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았다. 시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO 세포를 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/kg 의 용량으로 수컷에서 교배 전 4 주간, 교배시 및 종결시점까지(약 총 8 주)투여하고, 암컷에서 교배 2 주전부터 임신 7 일까지 경구투여하였다. 125 mg/kg(인체최대권장용량의 약 12 배)에서 어떤 수태능이상도 관찰되지 않았다.

고용량(인체최대권장용량의 25 배 및 100 배)에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었다.

② 생식독성

랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 시타글립틴 125 mg/kg 용량(인체 최대권장용량의 12 배 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 6~20 일(기관 형성기)에 투여 시 랫드에서 최고 250 mg/kg, 토끼에서 최고 125 mg/kg 또는 AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량인 100 mg/day 의 약 30 배, 20 배까지 투여할 때, 초기형성은 없었다. 랫드에서 1000 mg/kg/day(사람에서의 최대권장투여량인 100 mg/day 의 약 100 배 노출에 해당)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서의 늑골 형성부전의 발생률이 증가했다.

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

시타글립틴은 임신한 랫드에 투여후 2 시간에 약 45%, 24 시간에 80%가 태반통과되었다.

토끼에서는 투여 후 2 시간에 약 66%, 24 시간에 30%였다.

3) 의약품 동등성 시험 정보

시험약 시타엑스정 100 밀리그램(시타글립틴염산염수화물) (주식회사 제뉴원사이언스)과 대조약 자누비아정 100 밀리그램(시타글립틴인산염수화물) (한국엠에스디(유))을 2 원-교차시험으로 각 1 정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 24 명의 혈중 시타글립틴을 측정한 결과, 비교평가 항목치 (AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8 에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{0~48hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약 자누비아정 100 밀리그램 (시타글립틴인산염수화물) [한국엠에스디(유)]	3473±518	471.8±121.0	2.00(0.50~4.00)	7.90±1.88
시험약 시타엑스정 100 밀리그램 (시타글립틴염산염수화물) [주식회사제뉴원사이언스]	3305±563	465.5±140.5	2.00(0.50~5.00)	7.15±1.46
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.9380 ~ 0.9829	log 0.8848 ~ 1.0888	—	—
(AUC _t , C _{max} , t _{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T _{max} ; 중앙값(범위), n=24) AUC _t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t 까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90 % 신뢰구간				