

이글립틴 정 25밀리그램, 50밀리그램, 100밀리그램 (사타글립틴염산염수화물)

■원료·약품 및 그 분량 1정 중

- 이글립틴정 25mg :** 사타글립틴염산염수화물(분류) ... 28.35mg(사타글립틴(이로서 25 밀리그램))
- 첨가제 : 무수인산수소삼염, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라III 팜코(85F240170), 크로스카르멜로오스나트륨, 푸미르산스테아릴나트륨
- 이글립틴정 50mg :**
- 유효성분 : 사타글립틴염산염수화물(분류) ... 58.70mg(사타글립틴(이로서 50 밀리그램))
- 첨가제 : 무수인산수소삼염, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라III 라이트라이프(85F17498), 크로스카르멜로오스나트륨, 푸미르산스테아릴나트륨

- 이글립틴정 100mg :**
- 유효성분 : 사타글립틴염산염수화물(분류) ... 113.40mg(사타글립틴(이로서 100 밀리그램))
- 첨가제 : 무수인산수소삼염, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라III 베이츠(85F17438), 크로스카르멜로오스나트륨, 푸미르산스테아릴나트륨

- **상상**
- 이글립틴정 25mg : 분홍색으로 원형의 양면이 볼록한 필름코팅제
- 이글립틴정 50mg : 밝은 살구색으로 원형의 양면이 볼록한 필름코팅제
- 이글립틴정 100mg : 밝은 갈색으로 원형의 양면이 볼록한 필름코팅제
- **효능·효과** 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
2. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 있으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여한다.
3. 설교닐우레아 또는 메트포르민 또는 차이클라리딘은 또는 인슐린 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이약을 병용투여한다.
4. 설교닐우레아 및 메트포르민 병용요법, 또는 차이클라리딘은 및 메트포르민 병용요법, 또는 인슐린 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이약을 병용투여한다.

- **용량·용량** 이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1일 1회 100 mg를 투여하여 1일 최대용량은 100 mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.
- 설교닐우레아 또는 인슐린과 병용투여하여 또는 설교닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설교닐우레아 또는 인슐린의 강도를 고려할 수 있다 (사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항목참조).

- 신경장애**
- 신기능에 따른 용량조절이 필요하므로 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다.
1. 경증의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 60 mL/min/1.73 m² 및 < 90 mL/min/1.73 m²에서는 용량조절이 필요하지 않다.
 2. 중증도의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 45 mL/min/1.73 m² 및 < 60 mL/min/1.73 m²에서는 용량조절이 필요하지 않다.
 3. 중증도의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 30 mL/min/1.73 m² 및 < 45 mL/min/1.73 m²에서는 1일 1회 50 mg를 투여한다.
 4. 중증의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 15 mL/min/1.73 m² 및 < 30 mL/min/1.73 m²) 또는 혈액투석이나 복막투석을 요하는 말기신장애환자(ESRD)(사구체여과율[eGFR] < 15 mL/min/1.73 m²에서는 1일 1회 25 mg를 투여한다. 이 약은 투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다.

- **사용상의 주의사항**
1. **경고**
1) 과민반응
사탄 후 이 약을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨후증군을 포함한 비극성 피부질환을 포함한다. 이것은 발작성 다수의 피부진단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신중히 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 불가능하다. 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 당료 치료요법을 실시한다 (2. 다른 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 2) 사탄 후 이상반응 항목참조).
 2. **최경정**
사타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 혈정염을 포함하는 급성 혈정염이 보고되었다. (4. 이상반응 참조). 이 약 투여 시작 후 혈정염 증상이 나타나지 주의 깊게 관찰해야 한다. 만약 혈정염이 의심될 경우 이 약 및 다른 의식 기능성 약제는 의약품의 투여를 중단해야 한다.

2. 다른 환자에는 투여하지 말 것
1) 제2형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
2) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자 (1. 경고 항목참조)
3. 다른 환자에는 신중히 투여할 것
1) 신장애환자 : 이 약은 신장으로 배설된다. 장상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 사구체여과율[eGFR] < 45 mL/min/1.73 m²를 가진 환자 및 혈당 조절 또는 복막투석을 요하는 말기신장애(ESRD)환자에서는 허용량이 권장된다 (용법용량, 신장애 환자 참조).
4. **이상반응**
1) **이상시현**
이상시현은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실제로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 사용환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 있다. 이 약의 임상시험에서 이 약을 단독요법 또는 병용요법(메트포르민 또는 피오글리타존 또는 로시글리타존 및 메트포르민으로 투여한 경우) 이상반응 및 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 전반적으로 유사하였다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 위약과 유사하였다. 글리메페리드 또는 글리메페리드 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 100 mg 및 200 mg, 위약을 투여한 군이 포함되었다. 52주의 위약대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메페리드 (±메트포르민), 또는 인슐린 (±메트포르민) 의 안정된 용량에 이 약 100 mg 또는 위약을 매일 병용투여하였다. 이 임상시험들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 이 약 100 mg를 18주간 매일 복용한 환자 중 6% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 1과 같다. 저혈당의 발생빈도는 표 3과 같다.

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

이상반응	환자수 (%)	
단독요법 (18 또는 24주)	이 약 100 mg (443명)	위약 (363명)
비만투입	23 (5.2)	12 (3.3)
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	이 약 100 mg + 피오글리타존 (175명)	위약 + 피오글리타존 (178명)
상기다검정	11 (6.3)	6 (3.4)
두통	9 (5.1)	7 (3.9)

로시글리타존 및 메트포르민과의 병용요법 (18주)	이 약 100 mg + 로시글리타존 + 메트포르민 (181명)	위약 + 로시글리타존 + 메트포르민 (97명)
상기다검정	10 (5.5)	5 (5.2)
비만투입	11 (6.1)	4 (4.1)
글리메페리드 (±메트포르민) 와의 병용요법 (24주)	이 약 100 mg + 글리메페리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메페리드 (± 메트포르민) (219명)
비만투입	14 (6.3)	10 (4.6)
두통	13 (5.9)	5 (2.3)

- † ITT (Intent-to-treat) 시험기준
- 24주간 이 약과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다. 24주간 이 약과 안정된 용량의 인슐린 (±메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응은 없었다 (저혈당은 표 3 참조). 또 다른 24주간 인슐린 강화 기간 (±메트포르민) 동안 이 약을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다. (이 약 5.2%, 위약 3.3%) 64주간 이 약과 로시글리타존 및 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은: 상기다검정 (이 약 15.5%, 위약 6.2%), 비만투입 (11.0%, 9.3%), 말초부종 (8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.1%) 었다. 2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약을 투여한 환자에서 특정 위약군 이상반응의 발생은 다음과 같다: 복통(이 약 100 mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(이 약 100 mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(이 약 100 mg 3.0%, 위약 2.3%) 24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 이 약과 메트포르민을 초기 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 2와 같다.
- 표 2. 이 약과 메트포르민, 초기 병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 이 약 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응†

	환자수 (%)		
	위약 (176명)	이 약 100 mg 1일 1회 (179명)	메트포르민 500 또는 1000 mg 1일 2회* (364명)
이상반응			메트포르민 500 또는 1000 mg씩 1일 2회* (372명)
상기다검정	9 (5.1)	8 (4.5)	19 (5.2)
두통	5 (2.8)	2 (1.1)	14 (3.8)

- † ITT (Intent to treat) 시험기준
- ‡ 메트포르민 허용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료
- 이 약의 투여로 혈액청정 또는 ECG/QTc 간격 포함에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

- 혈정염** 사타글립틴 100 mg/일 (N=5429) 또는 이에 상응하는 대조군(혈정대조약 또는 위약)(N=4817)으로 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 취합 분석하였을 때, 각 군에서의 급성 혈정염의 발생률은 100 환자-년수(patient-years)당 0.1이었다 (사타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 심혈관계 안전성 임상시험에서, 급성 혈정염의 발생률은 사타글립틴 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.11(23/7,332 명, 25건), 위약 군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 17건)으로 보고되었다. (1. 경고, 2)혈정염 참조, TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 참조) TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) 이 약의 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(intent-to-treat)군에 이 약을 매일 100 mg (또는 기저상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50 mL/min/1.73 m²인 경우 매일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 이 약 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각군의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 이 약 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(10. 기타항 참조). 보고된 중대한 이상반응의 발생빈도는 이 약 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였다. 중증의 저혈당의 발생빈도는 이 약 투여군에서 2.2%(160명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.78), 위약 투여군에서 1.9%(145명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.70)로 보고되었다. 인슐린 및/또는 설교닐우레아를 투여한 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 이 약 투여군에서 2.7%(138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,931명)였고, 인슐린 및/또는 설교닐우레아를 투여하지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 이 약 투여군에서 1.0%(22/3,117명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였다. 확진된 급성 혈정염의 발생빈도는 이 약 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다.

- 저혈당** 모든 연구 (9개에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였다. 혈당징치가 꼭 수반되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고 (74%)는 혈당징치 시 70 mg/dL 이하였다. 이 약을 설교닐우레아 또는 인슐린과 병용투여할 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 3 참조).
- 표 3. 이 약을 글리메페리드 (±메트포르민) 또는 인슐린 (±메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률†

글리메페리드 또는 글리메페리드 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	이 약 100 mg + 글리메페리드 (± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메페리드 (± 메트포르민) (219명)
총 발병수	27 (12.2)	4 (1.8)
비율(보고된/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)	이 약 100 mg + 로민 (329명)	위약 + 메트포르민 (319명)
총 발병수	50 (15.5)	25 (7.8)
비율(보고된/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)	이 약 100 mg + 로민 (329명)	위약 + 메트포르민 (329명)
총 발병수	83 (25.2)	121 (36.8)
비율(보고된/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 근거한(한 사람이 여러 건을 보고할 수도 있음)
- § 중증의 저혈당은 의학적 치치를 필요로하거나 입원이 저혈당 수준이거나 의식을 잃거나 발작하는 경우로 정의되었다. 27의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약 100 mg를 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했다 (이 약 100 mg 1.2%, 위약 0.9%). 이 약과 로시글리타존 및 메트포르민 추가 병용요법 임상시험에서 저혈당의 18주까지 발생빈도는 이 약 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.9%였다. 54주까지 발생빈도는 각각 3.9%와 1.0%였다. 24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 이 약과 메트포르민을 초기 병용투여시 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 100 mg를 투여한 군에서 실험실상 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200 cells/μL 차이; 평균±표준치 약 6600 cells/μL)가

- 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사의치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다. 12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애환자와 37명의 중증도의 신장애환자가 이 약 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 이 약 투여군에서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교 시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

- 국내임상시험결과** 다국가, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에서 실시된 가교임상시험에서 이 약의 안전성 및 효능성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95명이었다. 한국인임상시험에서 이 약의 안전성 프로파일은 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유사한 차이를 나타내지 않았다.

- 2) 사탄 후 이상반응
- 다음은 이 약의 사탄 후 추가로 확인된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신중히 있게 예측하거나 약물-노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 불가능하다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부혈관염 및 스티븐스-존슨 후증군을 포함한 비극성 피부질환을 포함하는 과민반응(1. 경고 항목 참조), 간호소치 상충: 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 혈정염을 포함하는 급성 혈정염(1. 경고, 2) 혈정염 항목 참조); 급성상부전에도 투약을 요할을 포함한 신기능 약화; 상기다검정; 비만투입; 변비; 구토; 두통; 중증 및 장매에는 관절통(5. 일반적 주의, 2) 중증 및 장매를 동반하는 관절통 항목 참조); 수포성 유사천포창(5. 일반적 주의, 3) 수포성 유사천포창 항목 참조); 근육통; 사시통; 등통증; 간질성 폐질환; 소양증; 혈소판감소증이다. 사탄 후 사용 중에 나타난 개별 약물과 복용 시 허용공통증증이 보고되었다. (국내 실시대상분 분석 참조 결과)

- 3) 국내나 사탄 후 조사결과
- ① 국내에서 재발성을 위해서 6년동안 3,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유효사례의 발현률은 인과관계와 상관없이 4.87%(168/3,453명)(232건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현률은 1.56%(54/3,453명) [64건]로 '저혈당' 0.26%(8명/3,453명)[2건], '소화불량', '악취'등의 약 0.12% (4/3,453명)[2건], 'ALT' 증가, 'AST' 증가, '설사', '구역', '두통'이 각각 0.09%(3/3,453명)[3건] 등으로 보고되었다. 종래한 유효사례는 인과관계와 상관없이 0.12% (4/3,453명)[5건]로 '폐렴', '당뇨합병증', '괴사상신증', '낙상', '심장정지'가 각각 0.03%(1/3,453명)[1건]로 나타났다. 이 중 중대한 약물유해반응은 '당뇨합병증' 0.03% (1/3,453명)[1건]로 보고되었다. 예상하지 못한 유효사례는 인과관계와 상관없이 3.04%(105/3,453명)[137건]로 보고되었고, ' 소화불량' 0.32%(11/3,453명)[12건], '악취'등이 각각 0.23%(8/3,453명)[8건], '혈중트리글리세리드 증가', '위염'이 각각 0.17%(6/3,453명)[6건] 등이 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 유해반응은 0.93%(32/3,453명) [35 건]로 '소화불량', '악취'등이 각각 0.12%(4/3,453명)[4건], '혈중트리글리세리드 증가', '저림도지질단백증가', '고혈당'이 각각 0.06%(2/3,453명)[2건] 등의 순으로 보고되었다. ② 이 약에 대한 국내 재발성 유효사례 및 개별적 부작용 보고자료를 통해 사탄 허가된 모든 약물을 대상으로 보고된 유효사례 보고자료와 재발성 중독사례에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 약위약에서 보고된 약위약에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유효사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유효사례 간에 인과관계가 입증되었음을 의미하는 것은 아니다.
- 위장관계 장애 : 소화불량, 위염
 - 일반적 심혈관 질환 : 고혈압
 - 정신질환 : 불면증
 - 대사 및 영양 질환 : 체중감소
 - 대사 및 영양 질환 : 고나트륨혈증

5. **일반적 주의**
- 1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여: 다른 혈당지하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 이 약과 인슐린 또는 설교닐우레아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었다 (4. 이상반응 항목 참조). 설교닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설교닐우레아 또는 인슐린의 강도를 고려할 수 있다 (용법용량 항목참조).
- 2) 중증 및 장매를 동반하는 관절통
- DPP-4 저해제를 복용한 환자의 사탄후 조사에서 중증 및 장매를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 중증의 혈정염시는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중증 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 사탄 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제 치료로 회복되었다. 환들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 작열감이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 한다.
6. **상호작용**
- 약물상호작용 연구에서 사타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로지글리타존, 글리베헤리드, 삼바스타틴, 오파라민 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. 시아몰로스포린: 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 시아몰로스포린 600 mg과 병용하여 단독투여시 사타글립틴의 AUC(29%)와 Cmax(68%)가 증가되었으나, 사타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 시아몰로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다. 다국산: 이 약 100 mg과 10일 병용투여시 다국산의 혈장 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약간 증가하였다. 다국산 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 이 약 및 다국산의 용량조절은 필요치 않다.

7. **안수, 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 효능성은 확립되지 않았다.
- 4) 고령자에 대한 투여
- 허가 전 임상시험에서 총 시험자(3884명) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61명이었다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 효능성은 젊은 환자에서와 유사하였다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 반응성에 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다. 이 약은 대체로 용량조절에 배설되는 것으로 알려져 있다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로 고령자에서의 용량 설정시 주의해야 하며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

8. **과량투여시의 처리**
- 이 약의 임상시험에서 건강한 성인에 대상으로 이 약을 800 mg까지 단회투여 한 경험이 있다. 이 약 800 mg를 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0 msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 시범에서 800 mg를 초과하여 투여한 경험은 없다. 과량투여 시에는 일반적인 대증치료를 들른 후 투여하지 않은 약물을 위장관내로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시할 수 있다. 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다. 이 약은 투약으로 일부 제제를 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4 시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다. 장시간의 혈액투석시 임상적으로 적절하다면 과량투여에 한다. 이 약이 복막투석으로 제거되지는 알려지지 있지 않다.

9. **약물동등성시험 정보**
- 1) **발달성, 변이원성, 수태성**
- 임수 컷트를 대상으로 사타글립틴 50, 150, 500 mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암시험이 수행되었다. 임수 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 인체최대관장용량(MRHD)인 100 mg/day 의 거의 60배 정도의 노출량이다. 간의 종양은 150 mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대관장용량의 거의 20배에 해당하는 용량이다. 임수 마우스를 대상으로 사타글립틴 50, 125, 250, 500 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암시험을 수행하였다. 인체 최대관장용량의 거의 70배에 해당하는 500 mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았다. 사타글립틴은 바타리표를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외유색체아시시험 및 체외세포유전학분석, 랫트 간세포 체외유색체아시시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 체내유색체시험과 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체이상유발이 나타나지 않았다. 랫트의 수태성 시험에서 125, 250, 1000 mg/kg의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배시 및 종결시점까지(약 총 8주)투여하고, 암컷에서 교배 2주전부터 임신 7일까지 경구투여하였다. 125 mg/kg/인체최대관장용량의 약 12배에서 어떤 수태능이상도 관찰되지 않았다. 고용량(인체최대관장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었다.

- 2) **생식독성**
- 랫트와 도기에서 실시한 생식독성시험에서 사타글립틴 125 mg/kg/일(인체 최대관장용량의 12배 노출에 해당)까지 투여할 때, 수태능이나 태아에 손상은 없었다. 그러나 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으며 동물에서의 생식독성시험 결과로 항상 사람에게서 임신을 예측할 수 있는 것은 아니며 임부에서의 사용은 권장되지 않는다. 사타글립틴을 임신한 암컷 랫트와 토끼에서 임신 6~20일까지(한 형성기)에 투여 시 랫트에서 최고 250 mg/kg, 토끼에서 최고 125 mg/kg 또는 AUC 비교에 근거하여 인체 최대관장용량인 100 mg/day의 약 30배, 20 배까지 투여할 때, 형성형성은 없었다. 랫트에서 1000 mg/kg/day(사람에서의 최대관장투여량인 100 mg/day)의 약 100배 노출에 해당을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서의 뇌량 형성부전의 발생률이 증가했다. 임신 6일에서 수유 21일까지 1000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 랫드의 새끼 암수 모두에서 체중이 감소하였다. 가능이나 행동에 이상은 관찰되지 않았다. 사타글립틴을 임신한 랫트에 투여후 2시간에 약 45%, 24 시간에 80%가 태반과 연관되었다. 토끼에서는 투여후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였다.
- 3) **TECOS 심혈관계 안전성 임상시험**
- 1차 심혈관계 평가변수는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 입원을 요하는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 최초 사건; 1차 복합 변수의 개별 구성요소의 최초 사건; 모든 원인에 의한 사망; 율혈성 심부전으로 인한 입원이 포함되었다. 추적 관찰 기간의 중앙값인 3년 이후, 일반적인 치료에 추가된 사타글립틴은 주요한 심혈관계 이상반응의 유발이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다 (표4).
- 표 4. 복합 심혈관계 결과 및 주요 2차 결과 비율

	이 약 7,332명 환자수 (%)	100환자-년수 (patient-years)	위약 7,339명 환자수 (%)	100환자-년수 (patient-years)	위험비(비율) (95%신뢰구간)
1차 복합 평가 변수 (심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 입원을 요하는 심혈관계 관련 사망)	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)	-	-
불안정 협심증으로 인한 입원	108 (1.5)	-	117 (1.6)	-	-
2차 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)

9. 약의약품동등성시험 정보

- 가. 시험약: 지누글라이아정100밀리그램(사타글립틴염산염수화물(신일제약))과 대조약: 지누비아정100밀리그램(사타글립틴염산염수화물)(한국메디스디(유)를 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 26명의 혈당 사타글립틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC₀₋₈, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등성을 입증하였다.

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-8hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	지누비아정100밀리그램 (사타글립틴염산염수화물) (한국메디스디유)	3093±494	402.1±107.2	2.50 (0.50~6.00)	8.61±1.43
시험약	지누글라이아정100밀리그램 (사타글립틴염산염수화물) (신일제약)	3108±500	420.2±117.6	1.75 (0.50~6.00)	8.43±1.26
90% 신뢰구간* (기존: log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9928~ 1.0225	log 0.9666~ 1.1376	—	—
(AUC ₀₋₈ , C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=26)					
AUC: 투약시각부터 최종혈중농도 정량시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적					
C _{max} : 최고혈중농도					
T _{max} : 최고혈중농도 도달시간					
t _{1/2} : 말단 반감기					
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					