<M01>

당뇨병용제 〈전문의약품〉

# 다파자누정10/100밀리그램

**【원료약품 및 그 분량】** 이 약 1정 중
• 유효성분 : 다파글리플로진프로판디올수화물(별규) ····· 12.3mg (다파글리플로진으로서 10mg)
시타글립틴인산염수화물(CP) ····· 128.5mg (시타글립틴(으로서 100mg)
• 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03862319), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 탤크, 포비돈, D-만니톨

**【성 상】**
밝은 노란색의 장방형 필름코팅정

**【효능·효과】**
이 약은 시타글립틴과 다파글리플로진의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

**【용법·용량】**
이 약은 시타글립틴 100 mg과 다파글리플로진 10 mg을 투여하는 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회 1정을 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.

(특수 집단)
신장애환자
이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능을 평가하는 것이 권장된다.
– 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate(eGFR))이 45 mL/min/1.73m$^2$ 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다.
– 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73 m$^2$ 미만인 경우에는 이 약을 투여하지 않는다.

간장애환자
경증 또는 중등도의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

**【사용상의 주의사항】**

**1. 경고**
**1) 시타글립틴**
**(1) 과민반응**
**시판 후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 박리성 피부질환을 포함한다. 이것은 불특정 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이 반응의 시작은 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시한다 (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 이상반응, 2) 시타글립틴, (2) 시판 후 이상반응 항 참조).**
**(2) 췌장염**
**시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염이 보고되었다 (4. 이상반응, 2) 시타글립틴 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) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력(아나필락시스 또는 혈관부종을 포함한다(1. 경고 항 참조))이 있는 환자
2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
3) 투석 중인 환자

**3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**
1) 다파글리플로진
(1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여
다파글리플로진은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT–2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m$^2$ 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다.
혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 효과 개시 후 소비에 eGFR 45mL/min/1.73m$^2$ 미만인 제2형 당뇨환자에서 혈당조절 목적인으로 다파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 중등도의 신장애 환자 에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.
다파글리플로진은 eGFR 25mL/min/1.73m$^2$ 미만인 환자에게 투여를 시작한 경험이 제한적이다.
eGFR 25mL/min/1.73m$^2$ 미만인 만성 심부전 환자 및 만성 신장병 환자에서 다파글리플로진의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.
2) 시타글립틴
(1) 신장애환자: 시타글립틴은 신장으로 배설된다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 사구체여과율[eGFR{ < 45 mL/min/1.73 m$^2$을 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장애(ESRD)환자에서는 저용량이 권장된다.

**4. 이상반응**
1) 다파글리플로진
(1) 안전성 프로파일의 요약
제2형 당뇨 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다.
다파글리플로진은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT–2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m$^2$ 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다.
혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 효과 개시 후 소비에 eGFR 45mL/min/1.73m$^2$ 미만인 제2형 당뇨환자에서 혈당조절 목적인으로 다파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 중등도의 신장애 환자 에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.
글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 다파글리플로진 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 6.0%, 7.9%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 2.1%, 2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다.
인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5% 보고되었다. 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1%로 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다.
메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다.
DECLARE 임상시험에서 위약 대비 다파글리플로진 요법이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 다파글리플로진군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다.
DAPA–HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서만 나타났다.
DAPA–CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 있는 환자에서만 관찰되었다.
③ 체액량 감소
임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)를 시사하는 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.
DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리플로진군 213명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)으로 투여군 간에 고르게 분포하였다. 중대한 이상사례는 다파글리플로진군 8명 (0.9%) 및 위약군 7명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연령, 이뇨제 사용여부, 혈압, 안지오텐신전환효소저해제 또는 안지오텐신수용체차단제 사용여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여 군간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m$^2$ 미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다.
DAPA–HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 170명 (7.2%), 위약군 153명 (6.5%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 (36명 [1.6%])보다 다파글리플로진군 (23명 [1.0%])에서 더 적었다. 연령, 기저 상태에서 당뇨병의 유무, 기저 eGFR 및 수축기 혈압 등의 하위군에 걸쳐 유사한 결과가 관찰되었다.
DAPA–CKD 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 120명 (5.6%), 위약군 84명 (3.9%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 16명 (0.7%), 위약군 15명 (0.7%)이었다.
④ 당뇨병성 케톤산증
DECLARE 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 중앙값 48개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리플로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자집단에서 예상된 바와 같이 나타났다 (5. 일반적 주의, 1) 다파글리플로진, (3) 케톤산증 항 참조).
DAPA–HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다.
DAPA–CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제 2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었다.
⑤ 요로 감염
임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.
DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%)보다 빈도가 낮았다.
DAPA–HF 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 양 군 간에 큰 차이 없이 다파글리플로진군에서 14명 (0.6%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군과 위약군 각각 5명 (0.2%)이었다.
DAPA–CKD 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 다파글리플로진군에서 29명 (1.3%), 위약군에서 18명 (0.8%)이었다. 요로감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군 8명 (0.4%), 위약군 3명 (0.1%)이었다.
⑥ 크레아티닌 증가
크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR 60 mL/min/1.73m$^2$ 이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73m$^2$ 이상 60 mL/min/1.73m$^2$ 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다. (다파글리플로진 10mg및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%).
신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복되다.
고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m$^2$ 미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았다.
DAPA–HF 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 −4.3 mL/min/1.73m$^2$, 위약군이 −1.1 mL/min/1.73m$^2$였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다(다파글리플로진군 −5.3 mL/min/1.73m$^2$, 위약군 −4.5 mL/min/1.73m$^2$).
DAPA–CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 −4.0mL/min/1.73m$^2$, 위약군이 −0.8 mL/min/1.73m$^2$였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 −7.4 mL/min/1.73m$^2$, 위약군 −8.6 mL/min/1.73m$^2$이었다.
⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저)
시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다 (5. 일반적 주의, 1) 다파글리플로진, (12) 회음부 괴저(푸르니에 괴저) 참조).
제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸르니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진군 1건, 위약군 5건이었다.
(4) 시판 후 조사
다음은 다파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.
– 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)
– 요로성패혈증 및 신우신염
– 급성신장손상 및 신기능 장애
– 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 홍반발진, 반구진발진, 농포발진, 수포발진, 홍반발진, 활성대조 및 위약대조 임상 연구 (다파글리플로진군 5,936명, 모든 대조군 합계 3,403명)에서 발진의 빈도는 다파글리플로진군 (1.4%)와 모든 대조군 (1.4%)에서 유사하였으며 '흔하게'에 해당하였다.
(5) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,027명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 26.59%(805/3,027명, 총 1,122건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

| | | 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1,59%(48/3,027명, 52건) | 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0,17%(5/3,027명, 5건) |
|---|---|---|---|
| 드물게 (0,01~<0,1%미만) | 위장관계 장애 | 위식도역류성질환, 상복부통, 장개실, 장천공, 급성췌장염, 만성췌장염 | |
| | 대사 및 영양 질환 | 고혈당증 | 고혈당증 |
| | 중추 및 말초신경계 장애 | 감각이상, 뇌경색, 신경압박 | |
| | 감염 및 침습 | 요로감염, 부비동염, 게실염, 골반염, 폐렴, 폐결핵 | 요로감염, 급성신우신염 |
| | 전신장애 및 투여부위 상태 | 무력증, 통증 | – |
| | 손상, 중독 및 시술상 합병증 | 인대염좌, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 손골절, 장골골절, 반월판손상, 흉추골절, 정강뼈골절 | – |
| | 눈장애 | 각막염 | – |
| | 호흡기계 질환 | 만성폐쇄성폐질환, 객혈 | – |
| | 혈관 질환 | 뇌출혈, 말초 동맥 폐쇄 | – |
| | 심장 장애 | 협심증, 심근경색증 | – |
| | 간 및 담도계 질환 | 담관결석, 담관염, 알코올성간경화 | – |
| | 정신질환 | 우울증, 자살시도 | – |
| | 신생물 | 위선암 | – |
| | 방어기전 장애 | 아나필락시스반응 | – |
| 흔하지 않게 (0,1~<1%미만) | 감염 및 침습 | 급성신우신염 | – |
| | 전신장애 및 투여부위 상태 | 가슴통증 | – |

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

| | | 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례15,73%(476/3,027명, 624건) | 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3,67%(111/3,027명, 129건) |
|---|---|---|---|
| 드물게 (0,01~<0,1%미만) | 위장관계 장애 | 만성위염, 장게실, 위창자내공기참, 잦은장운동, 위장염, 대장용종, 장천공, 명치불편, 기능성위장장애, 미란성위염, 잇몸질환, 잇몸통증, 치질, 열공탈장, 과민성대장증후군, 혀부변, 급성췌장염, 만성췌장염 | 위염, 위장장애, 복부불편함, 복통, 십도염, 하복부통, 찾은장운동 |
| | 비뇨기계 질환 | 긴박뇨, 당뇨병성신증, 과민성방광, 미세알부민뇨, 복압성요실금, 배뇨주저, 요로결석 | 소변이상, 긴박뇨 |
| | 임상 검사 | 혈중젖산증가, 림프구감소증 | 체중증가, 혈중젖산증가 |
| | 대사 및 영양 질환 | 비타민D결핍 | 고혈당증, 식욕증가 |
| | 중추 및 말초신경계 장애 | 미각이상, 졸림, 간질성두통, 수근관증후군, 뇌경색, 당뇨병성신경병증, 의식불명, 신경압박, 신경통, 말초신경병증, 수면장애, 실신, 진전 | 미각이상 |
| | 감염 및 침습 | 기관지염, 대상포진, 부비동염, 편도선염, 게실염, 단순포진, 다래끼, 관절농양, 후두염, 중이염, 골반염, 치관주위염, 폐렴, 폐결핵, 비염, 발톱무좀 | 단순포진 |
| | 전신장애 및 투여부위 상태 | 부종, 발열, 이물감, 얼굴부종, 얼굴통증, 온감, 독감유사증후 | 가슴통증, 피로, 통증, 부종, 이물감 |
| | 생식기능 장애 | 유방통증, 발기기능장애, 양성전립선비대증, 유방통증, 생식기발진, 월경과다, 생식기부종, 자궁출혈, 질출혈, 외음부질불편감 | 월경불순, 생식기부종, 외음부질불편감 |
| | 피부와 부속기관 장애 | 탈모, 피부염, 피부건조증, 알레르기피부염, 접촉성피부염, 당뇨병성족부궤양, 발한 이상, 습진, 동전습진, 습진, 과각화증, 손발톱색소침착, 피부병변 | 두드러기, 식은땀, 피부염, 피부건조증, 과각화증, 피부병변 |
| | 근육–골격계 장애 | 염구통증, 근섬유통, 사지불편감, 근경련, 근골격불편, 골감소증 | 근위약 |
| | 손상, 중독 및 시술상 합병증 | 타박상, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 안약글질, 족부골절, 위장관내이물, 손 골절, 장골골절, 발활편손상, 피부찰과상, 힘줄파열, 흉추골절, 정강뼈골절, 치아손상 | – |
| | 눈장애 | 건성안, 안통, 망막장애, 시력저하, 안검염, 백내장, 결막부종, 알레르기결막염, 결막염, 복시, 눈꺼풀부종, 각막염, 고안압증, 시각장애, 유리체부유물 | – |
| | 호흡기계 질환 | 입안두통, 알레르기비염, 천식, 만성폐쇄성질환, 발생장애, 비출혈, 객혈, 재담, 수면무호흡증후군, 천명 | – |
| | 혈관 질환 | 동맥경화증, 뇌출혈, 홍조, 말초 동맥 폐색, 말초하행, 정맥류, 혈관상두통 | 기립성저혈압 |
| | 심장 장애 | 협심증, 심방세동, 이완기장애, 심근경색증 | – |
| | 정신질환 | 불안장애, 유뇨증, 우울증, 환각, 초조, 수면장애, 자살시도 | 불안장애, 유뇨증 |
| | 간 및 담도계 질환 | 담관결석, 담관염, 알코올성간경화, 간낭종 | – |
| | 청력 및 전정기관 장애 | 현훈 | – |
| | 신생물 | 위선암, 항문생식기사마귀, 위선종, 신경종, 상세불명의뇌하수체신생물 | 상세불명의뇌하수체신생물 |
| | 내분비 질환 | 남성생식선저하증, 갑상선낭종, 갑상선종과 | – |
| | 방어기전 장애 | 아나필락시스 반응, 음식알레르기 | 음식알레르기 |
| | 혈액 및 림프계 장애 | 적혈구증다증 | – |
| 흔하지 않게 (0,1~<1%미만) | 위장관계 장애 | 소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토, 위장장애, 복부불편함, 복통, 위식도역류성질환, 식도염, 하복부통, 상복부통, 장염, 위궤양 | 소화불량, 오심, 설사, 구토 |
| | 비뇨기계 질환 | 요저류, 소변이상 | 요저류 |
| | 임상 검사 | 알라닌아미노전이효소증가, 아스파르테이트아미노전이효소증가, 체중증가 | – |
| | 대사 및 영양 질환 | 식욕감소, 다음증, 고혈당증, 식욕증가 | 식욕감소, 다음증 |
| | 중추 및 말초신경계장애 | 두통, 감각저하, 감각이상 | 두통 |
| | 감염 및 침습 | 비인두염, 상기도감염 | – |
| | 전신장애 및 투여부위 상태 | 무력증, 가슴통증, 피로, 가슴불편함, 통증, 말초부종, 전신부종, 허기 | 무력증, 허기 |
| | 생식기능 장애 | 질분비물, 월경불순 | 질분비물 |
| | 피부와 부속기관 장애 | 가려움증, 두드러기, 식은땀 | 가려움증 |
| | 근육–골격계 장애 | 관절통, 근골격통증, 사지통증, 근위약, 근육통, 골관절염 | – |
| | 손상, 중독 및 시술상 합병증 | 인대염좌 | – |
| | 눈장애 | 당뇨병성망막병증 | – |
| | 호흡기계 질환 | 기침, 호흡곤란 | – |
| | 혈관 질환 | 기립성저혈압 | – |
| | 심장 장애 | 두근거림 | 두근거림 |
| | 정신질환 | 불면증 | – |
| | 간 및 담도계 질환 | 지방간, 담낭용증 | – |
| | 청력 및 전정기관 장애 | 이명 | – |

2) 시타글립틴
(1) 임상시험
① 임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 사용환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없다.
시타글립틴의 임상시험에서 시타글립틴을 단독요법 또는 병용요법(메트포르민 또는 피오글리타존 또는 로시글리타존 및 메트포르민)으로 투여한 경우 이상반응 및 저혈당의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 전반적으로 유사하였다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 위약군과 유사하였다.
글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 병용요법시 시타글립틴 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았다 (표 4). 이는 시타글립틴 투여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인한다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다.
18주 및 24주간 진행된 2건의 위약대조 단독요법 연구에 매일 시타글립틴 100 mg 및 200 mg, 위약을 투여한 군이 포함되었다. 5건의 위약대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (+메트포르민), 또는 인슬린 (+메트포르민) 의 안정된 용량에 시타글립틴 100 mg 또는 위약을 매일 병용투여하였다.
이 임상시험들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 시타글립틴 100 mg을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 29와 같다. 저혈당의 발생빈도는 표 4와 같다.
표 2. 시타글립틴 단독요법 또는 병용요법(피오글리타존, 또는 로시글리타존 및 메트포르민, 또는 글리메피리드 (±메트포르민))과의 위약대조 임상시험 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응[†]

| 이상반응 | 환자수 (%) | |
|---|---|---|
| 단독요법 (18 주또는 24주) | 시타글립틴 100 mg (443명) | 위약 (363명) |
| 비인두염 | 23 (5,2) | 12 (3,3) |
| 피오글리타존과의 병용요법 (24주) | 시타글립틴 100 mg + 피오글리타존 (175명) | 위약 + 피오글리타존 (178명) |
| 상기도감염 | 11 (6,3) | 6 (3,4) |
| 두통 | 9 (5,1) | 7 (3,9) |
| 로시글리타존 및 메트포르민과의 병용요법 (18주) | 시타글립틴 100 mg + 로시글리타존 + 메트포르민 (181명) | 위약 + 로시글리타존 + 메트포르민 (97명) |
| 상기도감염 | 10 (5,5) | 5 (5,2) |
| 비인두염 | 11 (6,1) | 4 (4,1) |
| 글리메피리드 (±메트포르민)와의 병용요법 (24주) | 시타글립틴 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명) | 위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명) |
| 비인두염 | 14 (6,3) | 10 (4,6) |
| 두통 | 13 (5,9) | 5 (2,3) |

[†] ITT (Intent–to treat) 피험자군
24주간 시타글립틴과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다.
24주간 시타글립틴과 안정된 용량의 인슐린 (±메트포르민)을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응은 없었다 (저혈당은 표 3 참조). 또 다른 24주간 인슐린 강화 기간 (±메트포르민) 동안 시타글립틴을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 설사였다.(이 약 5.2%; 위약 3.3%)
54주간 시타글립틴과 로시글리타존 및 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은: 상기도감염 (시타글립틴 15.5%, 위약 6.2%), 비인두염 (11.0%, 9.3%), 말초부종 (8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.1%) 였다.
2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴을 투여한 환자에서 특정 위장관 이상반응의 발생은 다음과 같다: 복통(시타글립틴 100 mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(시타글립틴 100 mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(시타글립틴 100 mg 3.0%, 위약 2.3%)
24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴과 메트포르민을 초기 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되거나 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 3과 같다.
표 3. 시타글립틴과 메트포르민의 초기병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 시타글립틴 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응[†]

| 이상반응 | 환자수(%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 위약(176명) | 시타글립틴 100mg 1일 1회(179명) | 메트포르민 500 또는 1000mg 1일 2회[†] (364명) | 시타글립틴 50mg 씩 1일 2회+ 메트포르민 500 또는 1000mg씩 1일 2회[†] (372명) |
| 상기도감염 | 9 (5,1) | 8 (4,5) | 19 (5,2) | 23 (6,2) |
| 두통 | 5 (2,8) | 2 (1,1) | 14 (3,8) | 22 (5,9) |

[†] ITT (Intent to treat) 피험자군
[†] 메트포르민 처용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료
시타글립틴의 투여로 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
② 췌장염
시타글립틴 100 mg/일 군(N=5429) 또는 이에 상응하는 대조군(활성대조약 또는 위약)(N=4817)에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 취합 분석하였을 때, 각 군에서의 급성 췌장염의 발생률은 100 환자–년수(patient–years)당 0,10였다 (시타글립틴 군에서는 4708 환자–년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자–년수 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 심혈관계 안전성 임상시험에서, 급성 췌장염의 발생률은 시타글립틴 군에서 100 환자–년수(patient–years)당 0,11(23/7,332명, 25건), 위약 군에서 100 환자–년수(patient–years)당 0,06(12/7,339명, 17건)으로 보고되었다. (1, 경고, 1) 시타글립틴, (2) 췌장염 항, TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 항 참조)
③ TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 (TECOS Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)
시타글립틴의 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(intent–to–treat)군에 시타글립틴을 매일 100 mg (또는 기저상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50 mL/min/1.73 m$^2$인 경우 매일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 시타글립틴 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 시타글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다. 보고된 중대한 이상반응의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였다.
중증의 저혈당의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%(160명, 100 환자–년수(patient–years)당 0.78), 위약 투여군에서 1.9%(143명, 100 환자–년수(patient–years)당 0.70)로 보고되었다. 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.7%(138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,931명)였고, 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여받지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 1.0%(22/2,311명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였다. 확진된 급성 췌장염의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다.
④ 저혈당
모든 연구 (9개)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. 시타글립틴을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 4 참조).
표 4. 시타글립틴을 글리메피리드 (±메트포르민) 또는 인슐린 (±메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률[†]

| 글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 병용요법 (24주) | 시타글립틴 100 mg + 글리메피리드 (± 메트포르민) (222명) | 위약 + 글리메피리드 (± 메트포르민) (219명) |
|---|---|---|
| 총 발생수 (%) | 27 (12,2) | 4 (1,8) |
| 비율(보고건/환자–년수)[†] |