

204x455

25x25mm

트루시타엠서방정

[시타글립틴, 메트포르민]

※ 이 약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.

첨부문서 작성일자 : 2023년 02월 07일

트루시타엠서방정 50/500mg, 50/750mg, 50/1000mg, 100/1000mg

[시타글립틴, 메트포르민]

원료약품 및 그 분량 1정 중

·50/500mg

유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규)56.7mg(시타글립틴으로서 50mg)
메트포르민염산염(EP)500mg

·50/750mg

유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규)56.7mg(시타글립틴으로서 50mg)
메트포르민염산염(EP)750mg

·50/1000mg

유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규)56.7mg(시타글립틴으로서 50mg)
메트포르민염산염(EP)1000mg

·100/1000mg

유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규)113.4mg(시타글립틴으로서 100mg)
메트포르민염산염(EP)1000mg

50/500mg, 100/1000mg 첨가제(타르색소) : 청색호, 청색호

50/750mg, 50/1000mg 첨가제(타르색소) : 청색호

기타첨가제 : 규회미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 스테아릴마르나이트나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 클로이드싱이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드로알코올

성상

· 50/750mg, 50/1000mg : 밝은 녹색으로 양면이 볼록한 타원형의 서방정 필름코팅정

· 50/500mg, 100/1000mg : 밝은 파란색으로 양면이 볼록한 타원형의 서방정 필름코팅정

효능·효과

이 약은 시타글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적절한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다.

용법·용량

항당뇨병제일에서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대관장용량인 시타글립틴 100 mg과 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정합니다. 이 약은 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서 식사와 함께 1일 1회 되도록 저녁식간에 복용하며, 점진적으로 용량을 증량합니다. 서방정 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 잘거나 찢지 말고 삼켜야 합니다. 이 약이 불안전하게 용해되어 대변으로 배설된 사례가 보고된 바 있습니다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 주성분은 포함되어 있지지 여부에 대해서는 알려진 바 없습니다. 만약 환자가 이 약이 대변 중에서 발견되었다는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의뢰진은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 합니다 (사용상의주의사항, 5. 일반적 주의 항 참조). 이 약 100/1000 mg 서방정은 1일 1회, 1회 1정을 복용합니다. 이 약 50/500 mg 서방정, 50/750 mg 서방정 또는 50/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 동시에 복용합니다.

1. 제1형 당뇨병으로 치료받고 있지 않은 환자:

이전 당뇨병 앓을지료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 또는 시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 초기용량은 1일 총용량으로 시타글립틴 100 mg 및 메트포르민 1000 mg입니다. 초기용량으로 충분한 혈당조절을 할 수 있는 경우, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해 메트포르민의 1일 회와 관장용량인 2000 mg 까지 점진적으로 용량을 증량할 수 있습니다.

시타글립틴의 용량을 감량하여야고 있는 상황에 환자는 이 약으로 전환해서는 안 됩니다 (사용상의주의사항 2. 다음 환자에서는 투여하지 말 것 참조).

2. 메트포르민으로 치료를 받고 있는 환자:

-메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에 대한 이 약의 권장 초기용량은 1일 총용량으로 시타글립틴 100 mg과 메트포르민 1000 mg로 투여 용량입니다. -시타글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 시타글립틴과 메트포르민의 기존 투여 용량으로 시작할 수 있습니다. -메트포르민의 기존 투여 용량으로 서방정 1일 2회, 1회 850 mg 또는 1000 mg을 투여하면 환자는 이 약 50/1000 mg 서방정 1일 1회, 1회 2정을 용량으로 시작할 수 있습니다.

3. 메트포르민과 설폰닐우레아제의 병용요법, 메트포르민과 인슐린의 병용요법, 메트포르민과 지아글리타이드제의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:

이 약의 초기용량은 1일 총용량으로 시타글립틴 100 mg이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 합니다. 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량합니다. 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용투여에에는 설폰닐우레아 또는 인슐린 유무 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설폰닐우레아 또는 인슐린 용량의 강さを 고려할 수 있습니다 (사용상의주의사항 5. 일반적주의항 참조). 이전에는 다른 경우 혈당강하제로 치료하던 환자에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성과 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았습니다. 제2형 당뇨병 치료요법의 어떤 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 합니다.

4. 신장여 환자

이 약은 중증도 신장에 stage 3a (크레아티닌 청소율[CrCl] ≥ 45 및 < 60 mL/min 또는 사구체 여과율(eGFR) ≥ 45 및 < 60 mL/min/1.73m²) 환자 중, 유산산증 위험을 증가시킬 만한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같은 용량 조절에 의해서 사용될 수 있습니다. 메트포르민의 시작용량은 1일 1회 500 mg 또는 850 mg 투여이므로, 이 약으로 치료를 시작해서는 안됩니다. 메트포르민 최대 관장용량은 1일 1000 mg입니다. 신기능을 3~6개월마다 주의 깊게 관찰해야 합니다. 만약 CrCl < 45 mL/min 또는 eGFR < 45 mL/min/1.73m²으로 신기능이 감소되는 경우 이 약을 즉시 중단하여야 합니다.

5. 간장여 환자

이 약은 메트포르민 성분으로 인해 간기능 장애에 환자에서 투여해서는 안됩니다 (사용상의주의사항 2. 다음 환자에서는 투여하지 말 것 참조).

사용상의 주의사항

1. 경고

시타글립틴

1) 과민반응 : 시판후 시타글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아나필락시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 비극성 부작용을 포함합니다. 이것은 특특정 다수의 인구집단으로 부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신장성 이상 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확인하는 것은 일반적으로 가능하지 않습니다. 이 반응의 시점은 약물 투여개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있습니다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨병 치료요법을 실시합니다. 4. 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 항 참조

2) 제형상 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 과다성 해장염을 포함하는 급성 해장염이 보고되었습니다. 4. 이상반응 항 참조. 이 약 투여 시작 후 해장염 증상이 나타나지 주의 깊게 관찰하여야 합니다. 만약 해장염이 의심될 경우, 이 약 및 다른 의약품 사용성은 이 약 물의 투여를 중단해야 합니다.

메트포르민염산염

심한 유산산증 또는 저혈당을 일으킬 수 있습니다. 유산산증으로 인한 사망 사례가 보고된 바 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 중증도(stage3b) 및 중증의 신장에 해당(크레아티닌 청소율 <45 mL/min 또는 사구체여과율 <45mL/min/1.73m²), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 저혈(쇼크), 급성 신장장애, 패혈증과 같은 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태
- 급성 및 불안정형 심부전 환자
- 중증도 신장장애로 인한 혈당조절을 할 수 내투하는 경우(예 : 전맥요조절용, 정맥담관 조종술, 혈관조형술, 조장경을 사용한 컴퓨터단층촬영 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여하는 환자에서는 유산산증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 경우가 계획된 환자중 사구체여과율>60mL/min/1.73m²인 경우는 적어도 검사 시험 도는 사전에 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능합니다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판단된 이후에만 치료를 재개한다. 중증도 신장에 환자의 경우(사구체여과율 ≥ 45 및 <60mL/min/1.73m²), 이 약은 오오도와 조영제 투여 48시간전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능합니다. 신기능 재평가 후 후손상위험이 없을것으로 판단된 이후에만 치료를 재개합니다.)
- 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아나필락시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자[1. 경고 및 4. 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 항 참조]
- 제형 당형, 유산산증, 환수술 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병계통증상을 포함하는 급성 또는 만성 대사산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제형 당뇨병과 당뇨병계통산증은 인슐린으로 치료합니다.)
- 당뇨병성 전조수
- 중증간염증 또는 중증 위장성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때까지 투여를 다시 시작해야 합니다 (용법용량 항 참조). 수술 과정의 경우(예: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 합니다.
- 중증알콜중독, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 간기능장애(술성간염 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 합니다). 패혈증, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증상을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오 (유산산증과 저혈당의 가능성이 있습니다.)

- 불규칙한 식사, 식사섭취량 감소
- 격렬한 근육운동
- 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

4. 이상반응

1) 이상반응

임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 사용 환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없습니다. 위약조제 임상시험에서 메트포르민 단독투여하는 제2형 당뇨병 환자에게서 시타글립틴 100 mg을 투여하기 나약성이 유사하였습니다. 시타글립틴과 메트포르민을 병용 투여한 환자에서 보고된 이상반응 발생률은 위약과 메트포르민 병용투여한 환자에서 보고된 것과 유사합니다.

시타글립틴과 서방형 메트포르민의 초기 요법

24주간 실시된 위약 대조 요인결정 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴 50mg과 서방형 메트포르민 500mg 또는 1000 mg을 1회 2회 초기 병용투여시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 2과 같습니다.

표 1. 시타글립틴과 서방형 메트포르민의 초기병용요법 : 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응*

	환자수(%)					
	시타글립틴 100 mg 1일 1회			시타글립틴 50 mg씩 1일 2회 + 서방형 메트포르민 500 또는 1000 mg씩 1일 2회 ¹⁾		
	176명	179명	364명	372명	28(7.5)	28(7.5)
설사	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)	1000 mg씩 1일 2회 ¹⁾	1000 mg씩 1일 2회 ¹⁾
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)		

* Intent-to-treat 피험자군

¹⁾ 메트포르민 사용량, 고용량을 투여한 환자의 통상자료

서방형 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서의 시타 글립틴 추가병용요법

24주의 위약 대조 임상시험에서 1회 2회 서방형 메트포르민을 복용하는 환자에 시타글립틴 100 mg을 추가병용투여시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상 반응은 다음과 같다.

위양관계 이상반응

시타글립틴과 서방형 메트포르민을 병용투여한 환자에서 보고된 특정 위양관계 이상반응의 발생빈도 또는 서방형 메트포르민을 단독투여한 환자에서 보고된 것과 유사하였습니다(표 2 참조).

표 2. 시타글립틴 및 서방형 메트포르민을 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 보고된 특정 위양관계 이상반응*

	환자수(%)					
	시타글립틴과 서방형 메트포르민 초기요법			서방형 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서 시타글립틴과 추가 병용요법		
	위약	시타글립틴 100mg 1일 1회	서방형 메트포르민 500 또는 1000mg씩 1일 2회 ¹⁾	시타글립틴 50mg씩 1일 2회 + 서방형 메트포르민 500 또는 1000mg씩 1일 2회 ¹⁾	위약 + 서방형 메트포르민 ≥1500 mg/일	시타글립틴 100 mg 1일 1회 + 서방형 메트포르민 ≥1500 mg/일
설사	7 (4.0)	5 (2.8)	364명	372명	237명	464명
구토	2 (1.1)	2 (1.1)	20(5.5)	18 (4.8)	2 (0.8)	6 (1.3)
근육	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	8(2.2)	2 (0.8)	5(1.3)
복통 ²⁾	4 (2.3)	6 (3.4)	14 (3.8)	11 (3.0)	9 (3.8)	10 (2.2)

¹⁾ 초요법(1정에서 복통은 복부 불편감을 포함한다.)

²⁾ 메트포르민 사용량, 고용량을 투여한 환자의 통상자료

서방형 메트포르민, 설폰닐우레아제와 시타글립틴의 병용투여 클로페리피드와 서방형 메트포르민으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제2형 당뇨병 환자에서의 시타글립틴 100mg 추가병용투여 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 6.3%, 위약 2.7%)이었습니다. 서방형 메트포르민, 로스글리타존과 시타글립틴의 병용요법

시타글립틴과 서방형 메트포르민으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제2형 당뇨병 환자에서의 시타글립틴 100 mg 추가병용투여 위약 대조 임상시험(시타글립틴 187명, 위약 97명)에서 18주까지 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 상기도감염(시타글립틴 5.5%, 위약 5.2%)과 비만도염(6.1%, 4.1%)였습니다. 54주의 결과에서는 상기도감염(시타글립틴 15.5%, 위약 6.2%)과 비만도염(11.0%, 9.3%), 말초부종(8.3%, 5.2%) 및 두통(5.5%, 4.1%)이었습니다.

서방형 메트포르민, 인슐린과 시타글립틴의 병용요법

인슐린 용량의 인슐린과 서방형 메트포르민으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제 2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴 100mg 추가병용투여 위약대조 24주 임상시험 (시타글립틴 229명, 위약 233명)에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 유일한 이상반응은 저혈당이었다(표 3 참조). 인슐린 강화 기간(서방형 메트포르민) 동안 추가 요법으로 시타글립틴을 투여하는 환자는 대당으로 살인 된 모든 24주 임상시험의 시타글립틴과 서방형 메트포르민을 복용한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약과 서방형 메트포르민 투여군보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었습니다.

저항

모든 연구군에서 저항성 이상반응은 모든 증상이 있었지만 저혈당보고에 근거 하였습니다. 혈당 측정치가 수반되었던 것은 아-인슐린 대부분의 저혈당 보고 (77%)는 혈당 측정치 70mg/dL 이하였습니다. 시타글립틴과 서방형 메트포르민 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용투여를 떠나 이 약의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았습니다(표 3 참조).

표 3. 시타글립틴과 서방형 메트포르민을 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용투여한 위약대조 임상시험 : 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응의 발생률*

클로페리피드 또는 글루카제리드 및 서방형 메트포르민과 초기 병용요법용 (24주)	시타글립틴 100mg + 서방형 메트포르민 + 클로페리피드 (N=116명)	위약 + 서방형 메트포르민 + 클로페리피드 (N=113명)
총 발산수 (%)	19 (16.2)	1 (0.9)
비율(보고된/환자-년수) ¹⁾	0.84	0.02
중증의 저혈당 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
인슐린 투여와 인슐린 또는 인슐린과 병용투여 및 속 방형 메트포르민제의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 서방형 메트포르민 + 인슐린 (N=229명)	위약 + 서방형 메트포르민 + 인슐린 (N=233명)
총 발산수 (%)	35 (15.3)	19 (8.2)
비율(보고된/환자-년수) ¹⁾	0.98	0.61
중증의 저혈당 (%)	1 (0.4)	1 (0.4)
용량 조절 중인 인슐린 또는 용량 조절 중인 인슐린 및 속 방형 메트포르민제의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 서방형 메트포르민 + 용량 조절 중인 인슐린 (N=285명)	위약 + 서방형 메트포르민 + 용량 조절 중인인슐린 (N=283명)
총 발산수 (%)	71 (24.9)	107 (37.8)
비율(보고된/환자-년수) ¹⁾	1.7	3.5
중증의 저혈당 (%)	8 (2.8)	11 (3.9)

* 저혈당 이상 반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 혈당 측정이 반드시 수반되는 것은 아니었습니다; Intent to treat

¹⁾ 총 발산수에 대한 것(인슐린이 여러 값을 보고할 수도 있음)

²⁾ 중증의 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 의사가 저하된 수준에서 의사를 일거나 발작하는 경우로 정의되었습니다.

저혈당 이상반응의 총 발발빈도는 식이요법과 운동요법으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 서방형 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 서방형 메트포르민과 시타글립틴을 병용투여한 군에서 1.6%였습니다. 서방형 메트포르민 단독투여로 혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서는 시타글립틴 추가병용 시 1.3%, 위약 추가 병용 시 2.8%였습니다. 로스글리타존 및 서방형 메트포르민에 시타글립틴을 추가 병용투여한 연구에서 18주까지 저혈당의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.0%였고, 54주까지는 각각 3.9%와 1.0%였습니다.

혈액학적 및 생화학(ECG)

시타글립틴과 서방형 메트포르민 병용투여로 인하여 혈액학적 또는 ECG/QTc 간격 측정치에 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았습니다.

제형상

시타글립틴 100mg/일 군(N=5429) 또는 이에 상응하는 대조군(혈당대조약 또는 위약(N=4817))에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 통합분석하였을 때, 각 군에서의 급성 해장염의 발생률은 100 환자-년(patient-years)당 0.1이었습니다(시타글립틴 군에서는 4708 환자-년 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942 환자-년 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 심혈관계 안전성 임상시험에서, 급성 해장염의 발생률은 시타글립틴 군에서 100 환자-년(patient-years)당 0.1(123/7,332명, 25건), 위약군에서 100환자-년(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 17건)으로 보고되었습니다. [1. 경고, 시타글립틴, 2)해장염 항, TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 항 참조]

시타글립틴

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

서방형 메트포르민

클로페리피드나 요법제 서방형 메트포르민 또는 위약을 추가병용투여한 24주 임상시험에서, 병용투여에서 가장 빈번히 보고된 이상반응(5% 초과)과 위약보다 높은 빈도로 보고된 이상반응(5% 초과)은 저혈당(서방형 메트포르민 13.7%, 위약 4.9%), 살사(12.5%, 5.6%) 및 구역(6.7%, 4.2%)이었습니다.

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

시타글립틴 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 시타글립틴을 매일 100 mg (또는 기타사항에서 eGFR ≥ 30 및 <50mL/mr/1.73m² 경우 매일 50mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었습니다. 이 임상시험에서 시타글립틴 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각자의 일반적 치료에 추가되지 않았습니다. 시타글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 일련의 위험을 높이지 않았습니다(11. 전조기를 위한 참조 참조). 보고된 중증 이상반응의 발생 빈도는 시타글립틴 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였습니다. 중증의 저혈당의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%(160명, 100 환자-년(patient-years)당 0.78), 위약 투여군에서 1.9%(143명, 100 환자-년(patient-years)당 0.70)로 보고되었습니다. 인슐린 및/또는 설폰닐우레아를 투여받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.7%(138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,931명)였으며, 인슐린 및/또는 설폰닐우레아를 투여받지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 1.0%(22/2,317명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였습니다. 확인된 급성 해장염의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였습니다.

심혈학적 검사

시타글립틴

시타글립틴과 서방형 메트포르민을 투여한 군에서 심혈학적 이상반응의 발생률은 7.6%이고, 위약과 서방형 메트포르민을 투여한 군에서는 8.7%로 유사하였습니다. 임상시험에서 호중구

의 증가에 기인한 백혈구자의 약간의 증가(위약 투여자와 약 200 cells/L 차이; 평균 기준치 약 6600 cells/L)가 관찰되었습니다. 어떤 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상경사사의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않습니다. 12 주간의 연구에서 91명의 만성 신장장애자와 37명의 중증도의 신장장애자가 시타글립틴 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었습니다. 혈청크레아티닌의 평균(평균치)증가치는 시타글립틴 투여 군에서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07mg/dL(0.07)이었습니다. 위약과 비교 시 혈청크레아티닌의 증가(위약 임상적 유의성은 알려지지 않았습니다).

메트포르민염산염

29주간의 메트포르민의 대조 임상시험에서 약 7%의 환자에서 시험 전에 정상이었었던 혈청 비타민 B12값이 임상적 중요 없이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었습니다. 그러나, B12-intrinsic factor complex로부터 B12흡수가 제때된다는 것으로 생각되는 이러한 감소는 매우 드물게 빈혈을 수반하였으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복되었습니다.

2) 시판 후 이상반응

다음은 시타글립틴의 시판 후 메트포르민 병용 여부와 관계없이, 그리고 다른 혈당강화제와의 병용 투여 여부와 관계없이 추가로 확인된 이상반응입니다. 이 이상 반응은 특정한 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에 발생빈도를 신장성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확인하는 것은 일반적으로 가능하지 않습니다. 아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기, 피부발진 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 비극성/비치명적을 포함하는 과민반응 [1. 경고, 시타글립틴, 1) 과민반응 및 2. 다음 환자에서는 투여하지 말 것 참조]. 간조식 이상: 치명적/비치명적 출혈성 또는 과다성 해장염을 포함하는 급성 해장염 [1. 경고, 시타글립틴, 2) 해장염 항 참조]. 신장성 신부전(때로 투석을 요할)을 포함한 신기능 약화; 상기도 감염; 비만도염; 변비; 구토; 두통; 중증 및 장해를 동반하는 관절염 [5. 일반적 주의], 5) 중증 및 장해를 동반하는 관절염 항 참조]; 수포성 유사전염증 [5. 일반적 주의], 17) 수포성 유사전염증 참조]; 근육통; 사지저; 등 통증; 간질성 폐질 환; 소양증; 혈관관상증; 청문근공해

5. 일반적 주의

1) 유산산증: 유산산증은 드물지만 하나 심각하며, 이 약의 치료 중 메트포르민이 촉진되어 나타나는 대사성 합병증입니다. 발생한 경우에 있어서는 대부분 급성신기능약화, 심폐질환 및 패혈증 상태와 연관되어 있으며 50%가 치명적입니다. 유산산증은 조직의 유효한 관류장애와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있습니다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5 mmol/L 초과), 혈중 pH 저하(<7.35), 음이온 간의 차이가 높아지는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 합니다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5 µg/mL을 초과하는 것으로 나타났습니다. 메트포르민을 투여받은 환자에서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적습니다.(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내 - 외과적인 문제가 병발된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에, 내과의 신장질환과 신장관류 저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것으로 다(용법용량 항 참조 항 참조). 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가됩니다. (9. 고령자에 대한 투여, 메트포르민염산염 항 참조). 덧붙여 메트포르민은 저산소, 탈수, 패혈증과 관련된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중단해야 합니다. 간 기능이상인 경우 젖산

17) 수포성 유사전포양

DPP-4 자체를 복용한 환자의 시판 조 조사에서 인원을 필요로 하는 수포성 유사전포양이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 자체에 투여되지 및 국소 또는 전신 면역역학적 치료로 회복되었었다. 환들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 지독물이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사전포양이 의심되는 경우 이약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 합니다.

6. 상호작용

제2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴은 50mg과 메트포르민 1000mg을 병용하여 1회 1정 반복투여 시 두 약제 모두 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았습니다. 이 약의 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 시타글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었습니다.

시타글립틴

약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다른 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았습니다. 메트포르민, 로시글라타르, 글리베클라미드, 심바스타틴, 외파린 및 경구피임제 사이클로스포린: 강력한 p-glycoprotein 억제제인 사이클로스포린 600mg과 병용 하여 단회 투여 시 시타글립틴의 AUC(29%)와 Cmax(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨집니다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여 시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상됩니다.

다국산: 시타글립틴 100mg과 10일간 병용투여 시 다국산의 혈장 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약 2배 증가하였습니다. 다국산 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 시타글립틴 및 다국산의 용량조절을 필요지 않습니다.
메트포르민**임상시험**
1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당 강하 작용이 증강 또는 감소될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 합니다.
- 혈당강하작용을 증강시키는 약제
- 인슐린제제, 설폰미디드계 및 설폰요소계 약제, α-글루코시다제 저해제, 단백질분해효소억제제, 구아니페딘, 살리실산염(아스피린) 등, β-차지제(프로파놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신전환효소 억제제
- 혈당강하 작용을 감소시키는 약제
- 니페디핀, 고강산성약, 코르티코스테로이드, 감산성호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 차아지드 기타 이뇨제, 파라핀아미드, 이소니아지드, 니로틴산, 페노자이렌과 약제, 페나토민, 칼슘채널 길항제

2) 고령: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독자가 유산산중독의 위험성이 증가됩니다.
- 공복 또는 영양실조 -간장애
- 음주 및 알코올이 포함되여있는 약물의 복용을 피해야 합니다.
3) 요오드 요지 조영제: 신부전은 요오드가 지지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관 되어 발생성 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산중독의 위험성에 영향을 노출시킬 가능성이 있습니다. 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 합니다.
4) 글리베클라미드: 제2형 당뇨병 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민과 글리베클라미드의 병용투여는 메트포르민인의 약물 동력학적 또는 약물동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았습니다. 글리베클라미드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나 편차가 컸습니다. 이 연구에서 단회투여와 글리베클라미드의 혈중 농도와 약물동태학적 효과 간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타냅니다.

5) 푸로세미드: 건강한 자원자에게 단회투여한 메트포르민-푸로세미드의 약물상호 작용 시험을 통해, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향받는다는 것을 증명하였습니다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율에 유의적인 변화를 주지 않았으나 메트포르민의 혈중 Cmax와 혈중 AUC를 각각 22%, 15% 증가시켰습니다. 메트포르민과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 37%와 12% 더 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기가 32% 감소되었습니다. 반상적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투여시의 상호작용에 관한 유용한 정보는 없습니다.
6) 니페디핀: 건강한 자원자에게 단회투여한 메트포르민-니페디핀의 약물상호작용 시험을 통해 니페디핀과 병용투여 시 메트포르민의 혈장 Cmax와 AUC가 각각 20%와 9% 증가하였고, 요중 배설량 역시 증가하였습니다. Tmax와 반감기에 미치는 영향은 없었습니다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 증가시켰습니다. 메트포르민은 니페디핀에 최소한의 효과를 나타냈습니다.

7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈액학적 변화를 야기하거나 특정 간수송체 또는 신수송체에 영향을 미칠 수 있거나 또는 신쇄로만 분비로서 배설되는 약이은 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물: 메트포르민은 유기양이온수송체 (Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2, multidrug and toxin extrusion (MATE) 등 약효가 저하될 수 있습니다.
- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용시 메트포르민의 약효가 저하될 수 있습니다.
- OCT1 유도제(리판파신 등)와 병용시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가할 수 있습니다.
- OCT2 및 MATE억제제(사메판틴, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트레메토프린, 빈디타닐, 아사부콜 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민인의 혈중 농도가 상승할 수 있습니다.
- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닌, 올라파밀)와 병용시 메트포르민의 신배설 및 약에영향을 줄 수 있습니다.

따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용투여할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로 이 점에 대하여 특히 신장에 환자의 경우 주의가 필요합니다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있습니다. 또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환 효소 억제제(ACE Inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 노노제(하루 두회 100mg) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산중독의 위험을 증가시킬 수 있으므로 메트포르민과 병용투여할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 합니다.

8) 기타: 건강한 자원자를 대상으로 한 단회 병용투여 연구에서, 메트포르민과 프로파놀롤, 메트포르민과 아부프로롤의 약물동태학적 성질은 서로 영향을 받지 않습니다. 메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도로 살리실레이트, 설폰아미드, 클로렐레니콜 및 프로베네시드와 같은 단백질결합물이 높은 약물들은 상호작용이 적을 것으로 보입니다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

1) 일부에 대한 투여

인부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조 연구가 없으므로 이 약의 일부에 대한 안전성은 알려지지 않았습니다. 따라서 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않습니다.

2) 수유부에 대한 투여

시타글립틴은 젖에서 우유으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않습니다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확인되지 않았습니다. 메트포르민 단독투여 또는 메트포르민과 인슐린 병용투여에 혈당이 적절히 조절되지 않는 10-17세의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 시타글립틴 추가병용(파니메정 또는 자누메트엑스알서방정)으로 투여한 인체 병용투여 연구에서 두 개의 54주 위약 대조 임상시험에서 평가되었습니다. 두 임상시험은 최종분석 결과, 20주간 투여 후 메트포르민 배경요법에 대해 위약 대비 시타글립틴 추가병용의 HbA1c감소 효과가 우월한 것으로 나타났으나, 각 환자 시험에서는 임상상 있는 결과가 확인되지 않았습니다. 또한 54주 위약 대비 시타글립틴 추가 병용의 유효성이 관찰되지 않았습니다. 따라서, 이러한 결과는 10-17세의 제2형 당뇨병 소아환자에 대한 이 약의 투여를 뒷받침하지 않습니다. 10-17세의 제2형 당뇨병 소아 환자의 아사나레 프로파일은 성인 환자와 유사 했습니다. 소아 환자에서 인슐린 배경 요인 여부와 상관없이 시타글립틴은 저혈당증 위험성 증가와 관련되었습니다. 이 약은 10세 미만의 소아에 대하여 사용하지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

시타글립틴과 메트포르민은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있습니다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당조절효과를 얻는 최소용량을 설정해야 합니다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 합니다.

시타글립틴

허가 전 임상시험에서 총 피험자(3884명) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61 명이었습니다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자과 유사하였습니다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 반응에서 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성 증가할 수 있는 영향을 배제할 수는 없습니다.
메트포르민**임상시험**
고령자와 성인 환자간에 반응의 차이가 없다는 임상 보고가 있으나, 메트포르민의 대조 임상시험은 성과와 다른 반응을 나타내는지 결정하기 위한 충분한 수의 고령 환자를 확보하지 못하였습니다. 고령에는 간기능 감소(간기능의 저하 시는 첫번째 다사이에 걸쳐서 유산산중독이 나타날 수 있습니다)에 의한 영향이 있으므로 메트포르민은 연령이 중년경에 따라 증가하여 투여해야 합니다. 용량 결정에 있어 주의하고 조심스럽게 정기적인 신기능 모니터링에 기초하여야 합니다. 일반적으로 고령자에게는 메트포르민의 최대용량을 투여하지 않습니다.

10. 과량투여자의 처치

시타글립틴

시타글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 시타글립틴을 800mg까지 단회 투여한 경향이 있습니다. 시타글립틴 800 mg을 투여한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없었습니다. 시타글립틴 800mg을 초과하여 투여한 경향은 없습니다. 과량 투여하는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장강제로부터 제거하고 삼킨도를 포함한 임상 모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시합니다. 시타글립틴은 투약으로 일부 제거될 수 있습니다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석시에 제거되었습니다. 장기간의 혈액투석시 임상적으로 적절하다면 고려되어야 합니다. 시타글립틴이 복막투석으로 제거되는지는 알려지지지 않습니다.

메트포르민임상시험

메트포르민임상시험을 85 개까지 투여하였도 이러한 상태에서 유산산중독이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않습니다. 메트포르민은 양호한 혈액학적 조에서 170 mL/분에 이르는 혈소를 투석됩니다. 따라서 메트포르민의 과량투여가 의심되는 환자에서 즉각적인 약물을 제거하기 위해 혈액투석은 유용할 수 있습니다.

11. 전능기를 위한 정보

진단시험 정보

식사 및 운동요법으로 또는 식사 및 운동요법과 함께 다른 혈당강하제를 투여하였을때 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자를 대상으로 시타글립틴과 속방형 메트포르민인의 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 실시 되었습니다. 각 시험에서 이 약이 직접 투여되지는 않았으나, 이 약과 시타글립틴 및 메트포르민 단일제 병용투여 간의 생물학적 동등성이 이미 입증되었습니다.

메트포르민과 시타글립틴의 초기 병용요법

식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.5%~11%) 1,091명을 대상으로 시타글립틴 및 메트포르민의 초기 병용요법에 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 24주, 무작위위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 요인 설계 임상시험이 수행되었습니다. 이 시험에서 시타글립틴 및 메트포르민 초기 병용 유효은 위약, 메트포르민 단독요법 또는 시타글립틴 단독요법과 비교하여 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈으며(표 6), FPG 및 2-h PPG에서와 통계적으로 유의한 감소를 나타냈습니다.(p<0.001). 위약군과 비교하였을 때, HbA1c의 기저 상태로부터 평균 감소는 HbA1c 기저상태가 더 높은 환자들에서 일반적으로 큰 것으로 나타났습니다.

표 4. 식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대해 메트포르민과 시타글립틴 초기병용의 유효성을 각각의 단독요법과 비교한 24주 임상시험 결과

	위약	시타글립틴 100 mg 1회 1회	메트포르민 500 mg 1회 2회	시타글립틴 50 mg 1회 2회 + 메트포르민 500 mg 1회 2회	메트포르민 291 + 메트포르민 1000 mg 1회 2회	시타글립틴 50 mg 1회 2회 + 메트포르민 291 + 메트포르민 1000 mg 1회 2회
HbA1c(%)	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 ¹⁾)	0.17	-0.66	-0.82	-1.40	-1.13	-1.90
위약 대비 차이(보정 평균 ¹⁾)	-	-0.83 ²	-0.99 ³	-1.57 ³	-1.30 ³	-2.07 ³
메트포르민 단독요법 대비 차이(보정 평균 ¹⁾)	-	-	-	-0.58 ³	-	-0.77 ³
시타글립틴 단독요법 대비 차이(보정 평균 ¹⁾)	-	-	-	-0.73 ³	-	-1.24 ³
HbA1c<7%에 도달한 환자수 [N(%)]	15 (9.1)	35 (20.0)	41 (23.0)	79 (43.2)	68 (38.4)	118 (66.3)

¹ 약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)

² 최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였습니다.

³ p<0.001

메트포르민 단독요법에 대한 시타글립틴의 추가병용

메트포르민(≥ 1500 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7%~10%) 701명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 수행되었습니다. 24주 시점에 메트포르민 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 나타냈으며(표 6) FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났습니다(FPG, ~25.4

mg/dL; 2-h PPG, ~50.6 mg/dL). 사전에 정의된 하위군 분석에서 위약 대비 HbA1c의 개선은 HbA1c 기저상태, 이전 당뇨병약 투여 유무, 성별, 연령, BMI 기저상태, 당뇨병 진단 이후 시간의 경과, 대사증후군의 존재, 또는 인슐린 저항성 지표 지표 (HOMA-IR) 또는 인슐린 분비 지표 (HOMA-β)의 영향은 받지 않았습니다.

표 5. 메트포르민으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가병용의 유효성평가결과(24주)¹

	시타글립틴 100 mg + 메트포르민(≥ 1500 mg/일)	위약 + 메트포르민(≥ 1500 mg/일)
HbA1c(%)	N = 453	N = 224
기저상태(평균)	7.96	8.23
기저상태로부터의 변화(보정 평균 ¹⁾)	-0.67	-0.02
위약 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균 ¹⁾)	-0.65 ²	-
HbA1c<7%에 도달한 환자수 [N(%)]	213 (47.0)	41 (18.3)

¹ 약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)

² 최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였습니다.

³ p<0.001

메트포르민에 대한 시타글립틴의 추가병용을 글리피지드와 비교한 혈당대조군 임상시험

메트포르민(≥ 1500 mg/일) 단독요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 6.5%~10%) 1,172명을 대상으로 글리피지드(최대 20mg/일) 추가병용 대비 시타글립틴 100 mg 1회 1회 투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 52주, 무작위배정, 이중맹검, 혈당대조군 임상 시험이 실시되었습니다. 글리피지드의 초기 용량은 5 mg/일이었으며, 18주 동안 혈당 조절을 최적화하기 위해 대조 20 mg/일까지 증량하였고, 이후 투여량은 일정하게 유지되었습니다(글리피지드 평균 투여량 10.3 mg/일). 이 시험에서 두 투아군 모두 기저상태 대비 HbA1c가 유의하게 개선되었습니다. 52주 후 기저상태 대비 HbA1c 감소는 시타글립틴 100 mg 1회 1회 투여군에서 ~0.67 % 및 글리피지드 투여군에서 ~0.67 %로 유사하였습니다.

메트포르민과 글리페피리드 병용요법에 대한 시타글립틴의 추가병용

글리페피리드(≥ 4 mg/일) 단독요법 또는 글리페피리드 및 메트포르민(≥ 1500 mg/일)의 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.5%~10.5%) 441 명을 대상으로 시타글립틴의 추가병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었습니다. 24주 시점에 글리페피리드 및 메트포르민 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1회 1회 추가병용은 위약 대비 HbA1c를 유의하게 개선하였으며 (표 6), FPG에 대해서도 위약 대비 통계적으로 유의한 감소가 나타났습니다(-20.7 mg/dL).

표 6. 메트포르민과 글리페피리드 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가 병용의 유효성 평가결과(24주)¹

	시타글립틴 100 mg + 글리페피리드(≥ 4 mg/일) + 메트포르민(≥ 1500 mg/일)	위약 + 글리페피리드(≥ 4 mg/일) + 메트포르민(≥ 1500 mg/일)
HbA1c(%)	N = 115	N = 105
기저상태(평균)	8.27	8.28
기저상태로부터의 변화(보정 평균 ¹⁾)	-0.59	0.30
위약+ 글리페피리드 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균 ¹⁾)	-0.89 ²	-
HbA1c<7%에 도달한 환자수 [N(%)]	26 (22.6)	1 (1.0)

¹ 약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)

² 최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였습니다.

³ p<0.001

메트포르민과 로시글라타르 병용요법에 대한 시타글립틴의 추가병용

메트포르민(≥ 1500 mg/일)과 및 로시글라타르(≥ 4 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2형 당뇨병 환자(HbA1c 7%~10%) 262명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 54주(18주+36주 연장), 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었습니다. 18주 시점에 메트포르민과 로시글라타르 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1회 1회 추가병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 나타냈으며(표 7), FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 감소가 나타났습니다(FPG, ~19.0 mg/dL; 2-h PPG, ~37.9 mg/dL). 54주 시점에 평가된 HbA1c, FPG, 2-h PPG에 대한 감소효과는 18주 시점의 결과와 유사하였습니다.

표 7. 메트포르민과 로시글라타르으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가 병용의 유효성 평가결과(18주)¹

	시타글립틴 100 mg + 메트포르민(≥ 1500mg/일) + 로시글라타르(≥ 4-8mg/일)	위약 + 메트포르민(≥ 1500mg/일) + 로시글라타르(≥ 4-8mg/일)
HbA1c(%)	N = 168	N = 88
기저상태(평균)	8.81	8.73
기저상태로부터의 변화(보정 평균 ¹⁾)	-1.03	-0.31
위약 + 메트포르민 + 로시글라타르 대비 차이(보정 평균 ¹⁾)	-0.72 ²	-
HbA1c<7%에 도달한 환자수 [N(%)]	37 (22%)	8 (9%)

¹ 약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)

² 최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였습니다.

³ p<0.001

메트포르민과 인슐린 병용요법에 대한 시타글립틴의 추가 병용

인슐린(+/-메트포르민)요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.5%~11%) 64명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 수행되었습니다. 치료전(run-in period)에 환자들은 안정적 용량의 인슐린(혼합형, 지속형 또는 중간형)을 단독투여 또는 메트포르민(≥ 1500mg/일)과 병용투여 받았으며, 해당 기간 동안 용량조절은 허용되지 않았습니다. 24 주 시점에 메트포르민과 인슐린 병용요법에 대한 시타글립틴 100mg의 추가병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 보였으며(표 8) FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났습니다(각각 ~18.3mg/dL, ~40.4%).

표 8. 메트포르민과 병용한 인슐린요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가 병용의 유효성 평가결과(24주)¹

	시타글립틴 100mg+ 인슐린 + 메트포르민(≥ 1500mg/일)	위약 + 인슐린 + 메트포르민(≥ 1500mg/일)
HbA1c(%)	N = 223	N = 229
기저상태(평균)	8.73	8.60
기저상태로부터의 변화(보정 평균 ¹⁾)	-0.66	-0.13
위약 + 인슐린 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균 ¹⁾)	-0.53 ²	-
HbA1c<7%에 도달한 환자수 [N(%)]	32 (14.3)	12 (5.2)

¹ 약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)

² 최소 제곱 평균은 첫 번째 방문에서 인슐린 사용(혼합형 vs. 비혼합형 [중간형 또는 지속형]), 기저상태에 대해 보정하였습니다.

³ 인슐린 제종별 상호작용 처리는 유의하지 않았습니다(p>0.10).

⁴ p<0.001

인슐린 글라타르(+/- 메트포르민≥ 1500 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 660 명을 대상으로 시타글립틴의 인슐린 보조요법을 평가하기 위한 24주, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상 시험이 추가로 실시되었습니다. HbA1c 기저상태는 8.74% 이었고 베아스라린 인슐린 용량은 37 IU/일이었으며 환자들은 핑크스틱 공복 혈당 수치에 근거하여 인슐린 글라타르 용량을 조정하 로 실시를 받았습니다. HbA1c 및 FPG를 포함한 혈당 평가변수들이 측정되었습니다. 24주 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 않았습니다.

TECOS 실험관계 안전성 임상시험

자 실험관계 평가변수는 실험관계 관련 사망, 비지명적 심근경색, 비지명적 뇌졸중 또는 인원을 요하는 불안정 협심증의 최초 시간의 복합 결과입니다. 2차 실험관계 평가 변수는 실험관계 관련 사망, 비지명적 심근경색 또는 비지명적 뇌졸중의 최초 시간; 3차 실험 변수의 개별 구성요소의 최초 시간; 모든 원인에 의한 사망; 유효성 실험전으로 인한 인원이 포함되었습니다. 추적 관찰 기간의 중증기간인 3년 이후, 발명적인 치료에 추가된 시타글립틴은 주요한 실험관계 이상반응의 위험이 다 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았습니다 (표9).

표 9. 복합 실험관계 결과 및 주요 2차 결과 비율

주요 실험관계 사건	시타글립틴 7,332명 환자수 (%)	100환자 - 년수 (patient-years)	위약 7,339명 환자수 (%)	100환자 - 년수 (patient-years)	위험 비 (HR) (95% 신뢰구간)
1차 복합 평가 변수 (실험관계 관련 사망, 비지명적 심근경색, 비지명적 뇌졸중 또는 인원을 요하는 불안정 협심증)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.89, 1.08)
실험관계 관련 사망	311 (4.2)	-	291 (4.0)	-	
비지명적인 심근경색	275 (3.8)	-	286 (3.9)	-	
비지명적인 뇌졸중	145 (2.0)	-	157 (2.1)	-	
불안정 협심증으로 인한 입원	108 (1.5)	-	117 (1.6)	-	
2차 복합 평가 변수 (실험관계 관련 사망, 비지명적 심근경색, 비지명적 뇌졸중)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89, 1.10)

2)독성시험 정보

① 발암성, 변이원성, 수태성

시타글립틴

인수 캣츠를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500 mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었습니다. 인수모두에서 복합 간 선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서는 500 mg/kg에서 간암의 발생이 증가하였습니다. 이 용량은 AUC 비를 근거로 할 때 최대최대관장용량(MRD)인 100 mg/day의 거의 60배정량의 노출량입니다. 간의 종양은 150 mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체 최대 관장용량의 거의 20 배에 해당하는 용량입니다. 인수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였습니다. 인체 최대관장용량의 거의 70배에 해당하는 500 mg/kg/day에 어떤 장기에도 종양의 발생이 증가하지 않았습니다. 시타글립틴은 비테리움을 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외돌연변이(아성) 및 체외세포유전변형, 캣츠 간세포 체외돌연변이(아성)시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 체내세포시험과 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체이상유발이 나타나지 않았습니다. 캣츠의 수태성 시험에서 125, 250, 1000 mg/kg의 용량으로 수컷에게 교배 전 4주간, 교배시 및 종결시험까지(약 총8주)투여하고, 암컷에서 교배2주전부터 임신7일까지 경구투여 하였습니. 125 mg/kg(인체최대관장용량의 약2배)에서부터 수태는 이상도 관찰되지 않았습니다. 다. 고용량(인체최대관장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 제독수치 증가가 암컷에서 관찰되었습니다.

메트포르민임상시험

메트포르민은 직접 또는 2차적으로 재생성되는 약물이 다 탐식을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않습니다.

장기간 발암성시험이 캣츠(용량 104주 지속)와 마우스(9주지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day와 1500 mg/kg/day의 용량으로 실시되었습니다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 일일 최대 허용량의 약 3배입니다. 인수 마우스 모두에서 이약과 관련된 발암성의 증가는 없었습니다. 유사하게 수컷 캣츠에서 이약에 의한 종양 유발가능성은 없었습니다. 그러나 900 mg/kg/

day로 투여한 암컷 캣츠에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었습니다. 복귀돌연변이시험(S. typhimurium), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(사람의 림프구) 또는 생체 내수핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증가는 없었습니다. 암수 캣츠의 수태능은 600 mg/kg/day의 고용량 또는 체표면적을 기준으로 최 대 허용량의 약