

204x455

25x25mm

트루시타엠정

[시타글립틴, 메트포르민]

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

첨부문서 작성일자 : 2023년 3월 7일

트루시타엠정 50/500mg, 50/850mg, 50/1000mg

[시타글립틴, 메트포르민]

원료약품 및 그 분량 이 약정 중

·50/500mg

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

첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 포비돈, 푸마르산스테아릴나트륨, 오 파라드아미프그 (85F640030)

·50/850mg

유효성분 : 시타글립틴염산염수화물(별규) -----56.7mg(시타글립틴으로서 50mg)
메트포르민염산염(EP) -----850mg

첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 포비돈, 푸마르산스테아릴나트륨, 오 파라드아미프그 (85F640031)

·50/1000mg

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

첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 포비돈, 푸마르산스테아릴나트륨, 오 파라드아미페그드 (85F650004)

성상

·50/500mg : 밝은 분홍색으로 타원형의 필름코팅정제
·50/850mg : 진한 분홍색으로 타원형의 필름코팅정제
·50/1000mg : 어두운 빨강색으로 타원형의 필름코팅정제

효능·효과

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

용법·용량

항당뇨법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 권장용량인 시타글립틴 100 mg 와 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정합니다. 이 약은 일반적으로 음식과 함께 1일 2회 복용하며, 메트포르민 으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량합니다. 이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정합니다.

1. 현재 메트포르민으로 치료받고 있지 않은 환자:

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 또는 시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약의 초기 용량으로 이 약 50/500 mg을 1일 2회, 1회 1정을 복용하며, 이 약 50/1000 mg 으로 1일 2회, 1회 1정으로 증량할 수 있습니다. 시타글립틴의 용량을 감량투여하고 있는 신장에 환자는 이 약으로 전환해서는 안 됩니다(사용상의주의사항 2, 다음 환자에게는 투여하지 말 것 참조).

2.메트포르민으로 치료를 받고 있는 환자:

-메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에 대한 이 약의 권장 초기용량은 1일 총량으로 시타글립틴 50 mg 1일 2회(1일 총량 100 mg)와 메트포 린 기종 투여 용량입니다.

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

3.메트포르민과 설폰닐우레아인 병용요법, 메트포르민과 인슐린의 병용요법, 메트포르민 및 자미라글리디딘으로 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우:

이 약의 초기용량은 시타글립틴 50 mg 1일 2회(1일 총량 100 mg)이며, 메트포르민의 초기용량은 환자의 혈당치와 기존 투여용량이 고려되어야 합니다. 메트포르민으로 인 한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량합니다. 설폰닐우레 아 또는 인슐린과 병용투여시에는 설폰닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험 을 감소시키기 위해 설폰닐우레아 또는 인슐린 용량의 감소를 고려할 수 있습니다(사 용상의주의사항 5, 일반적주의 항 참조). 이전에 다른 경우용 혈당강화제로 치료하던 환자에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았 습니다. 제2형 당뇨병 치료요법의 이러한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있도 록 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 합니다.

신장에 환자

이 약은 중등도 신장애 stage 3a (크레아티닌 청소율[CrCl] ≥ 45 및 < 60 mL/min 또는 사구체 여과율(eGFR) ≥ 45 및 < 60 mL/min/1.73m²) 환자 중, 유산산증 위 험을 증가시킬 만 다른 증상을 동반하지 않은 경우 다음과 같은 용량 조절에 의해서 사용할 수 있습니다. 메트포르민의 시작용량은 1일 1회 500 mg 또는 850 mg 투 여되며, 이 약으로 치료를 시작해서는 안됩니다. 메트포르민 최대 권장용량은 500 mg 1일 2회입니다. 신기능을 3~6개월마다 주기감에 관찰해야 합니다. 만약 CrCl < 45 mL/min 또는 eGFR < 45 mL/min/1.73m²으로 신기능이 감소되는 경우 이 약 을 즉시 중단하여야 합니다.

간장애 환자

이 약은 메트포르민 성분으로 인해 간기능 장애 환자에게 투여해서는 안됩니다(사용 상의주의사항 2, 다음 환자에게는 투여하지 말 것 참조).

사용상의 주의사항

1. 경고

시타글립틴

1) 과민반응 : 시판 후 이 약을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 아·피락 시스, 혈관부종 및 스티븐스-존슨증후군을 포함한 비극성 피부질환을 포함합니다. 이것은 불특정 다수의 인구집단으로 부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신화성 있게 예측하거나 의 료 노출과의 연관관계를 확인하는 것은 일반적으로 가능하지 않습니다. 이 반응의 시작은 약물 치 구 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하여도, 첫 용량 이후에 보고된 것 있습니다. 만약 어떤 반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생되는 한 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당도 치료요법을 실 시합니다(4, 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 참조).

2) 급성 췌장염 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 파상성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염[4, 이상반응 참조]. 이 약을 투여 후 췌장염 증상이 나타나거나 그 외의 증상을 경험하는 경우, 이 약을 중단하고 발생되는 한 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당도 치료요법을 실 시합니다(4, 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 참조).

3) 당뇨병성 망막병증 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 파상성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염[4, 이상반응 참조]. 이 약을 투여 후 췌장염 증상이 나타나거나 그 외의 증상을 경험하는 경우, 이 약을 중단하고 발생되는 한 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당도 치료요법을 실 시합니다(4, 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 참조).

4) 당뇨병성 망막병증 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 파상성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염[4, 이상반응 참조]. 이 약을 투여 후 췌장염 증상이 나타나거나 그 외의 증상을 경험하는 경우, 이 약을 중단하고 발생되는 한 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당도 치료요법을 실 시합니다(4, 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 참조).

5) 당뇨병성 망막병증 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 파상성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염[4, 이상반응 참조]. 이 약을 투여 후 췌장염 증상이 나타나거나 그 외의 증상을 경험하는 경우, 이 약을 중단하고 발생되는 한 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당도 치료요법을 실 시합니다(4, 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 참조).

6) 당뇨병성 망막병증 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 파상성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염[4, 이상반응 참조]. 이 약을 투여 후 췌장염 증상이 나타나거나 그 외의 증상을 경험하는 경우, 이 약을 중단하고 발생되는 한 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당도 치료요법을 실 시합니다(4, 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 참조).

7) 당뇨병성 망막병증 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 파상성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염[4, 이상반응 참조]. 이 약을 투여 후 췌장염 증상이 나타나거나 그 외의 증상을 경험하는 경우, 이 약을 중단하고 발생되는 한 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당도 치료요법을 실 시합니다(4, 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 참조).

8) 당뇨병성 망막병증 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 파상성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염[4, 이상반응 참조]. 이 약을 투여 후 췌장염 증상이 나타나거나 그 외의 증상을 경험하는 경우, 이 약을 중단하고 발생되는 한 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당도 치료요법을 실 시합니다(4, 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 참조).

9) 당뇨병성 망막병증 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 파상성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염[4, 이상반응 참조]. 이 약을 투여 후 췌장염 증상이 나타나거나 그 외의 증상을 경험하는 경우, 이 약을 중단하고 발생되는 한 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당도 치료요법을 실 시합니다(4, 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 참조).

10) 당뇨병성 망막병증 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 파상성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염[4, 이상반응 참조]. 이 약을 투여 후 췌장염 증상이 나타나거나 그 외의 증상을 경험하는 경우, 이 약을 중단하고 발생되는 한 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당도 치료요법을 실 시합니다(4, 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 참조).

메트포르민염산염

신장 유산산증 또는 저혈당을 일으킬 수 있습니다. 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 중등도(stage3b) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 <45 mL/min 또는 사구체여과율 <45mL/min/1.73m²), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(쇼크), 급성 신장장애, 패혈증과 같은 신 기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태
- 급성 및 불완전 심부전 환자
- 방사선 요오드 조영물질을 혈관 내 투여하는 검사에 : 정맥요조영술, 정맥관 조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등을 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약 을 투여하는 환자에서는 유산산증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 검사기 계획된 환자중 사 구체여과율<60mL/min/1.73m²인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 이 약의 투여를 중단 하여 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능합니다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개합니다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 ≥ 45 및 <60mL/min/1.73m²), 이 약은 요오드와 조영제 투여 48시간전 반드시 중단되어야 하며 48시 간 이후에는 재투여가 불가능합니다. 신기능 재평가 후 추가신상위험이 없을것으로 판명된 이후에만 치료를 재개합니다.)
- 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 아·피락시시스 또는 혈관부종과 같은 과민성이 알려진 환자[1, 경 고 및 4, 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 참조]
- 제2형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 신장장애 환자 및 케톤산증의 병행이 있는 환자(제2형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐 린으로 치료합니다.)
- 중증당성 전조수
- 중증감염증 또는 중증 이상성 전전장애환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환 자의 경우적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 합니다. (용법용 량 참조). 수술과 감염의 경우(예:음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 전 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명 된 후에 치료를 다시 시작해야 합니다.
- 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 간기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간질환의 증거가 있는 환자에서는 이 약의 투여를 피해야 합니다.). 폐경성, 중증 의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설 사, 구토 등의 위장장애 환자
- 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

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

- 불규칙한 식사, 식사설탕량 부족
- 격렬한 근육운동
- 산화작용이 있는 약물을 투여하는 환자

4. 이상반응

1) 임상시험

임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률 은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 사용 환경 하에서 관 찰된 비율을 반영할 수 없습니다. 위약대조 임상시험에서 메트포르민 단독투여하는 제2형 당 뇨병 환자에게 시타글립틴 100 mg 투여 시 내약성이 우수하였으나, 시타글립틴과 메트포 린 병 용 투여한 환자에서 보고된 이상반응 발생률은 위약과 메트포르민 병용투여한 환자에서 보고된 것과 유사하였습니다.

시타글립틴과 메트포르민의 초기 요법
54주간 실시된 위약 대조 요산결합 임상시험(factorial trial)에서 시타글립틴 50mg과 메트포르민 500mg 또는 1000mg을 1일 2회 투여 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보 고되었고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 4과 같습니다.

표 1 시타글립틴과 메트포르민의 초기 병용요법 : 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보 고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응

위약	환자수(%)			
	시타글립틴 100 mg 1일 1회	메트포르민 500 또는 1000 mg씩 1일 2회¹	시타글립틴 50 mg씩 1일 2회 + 메트포르민 500 또는 1000 mg 1일 2회¹	
	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)

¹ Intent-to-treat 피험자군

¹ 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자에서의 시타글립틴 추가 병용투여
24주의 위약 대조 임상시험에서 1월 2회 메트포르민을 복용하는 환자에 시타글립틴 100 mg을 추 가 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이 상 반응은 없었습니다. 이상 반응에 의한 치료요법은 위약군과 유사하였습니다(시타글립틴 + 메트 포민 1.9%, 위약 + 메트포르민 2.5%).

위장관계 이상반응

시타글립틴과 메트포르민을 병용투여한 환자에서 보고된 특정 위장관계 이상반응의 발생빈도는 메 트포르민을 단독 투여 한 환자에서 보고된 것과 유사하였습니다(표 2 참조).

표 2 시타글립틴 및 메트포르민을 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 보고된 특정 위장관계 이상반응

환자수(%)					
시타글립틴과 메트포르민 초기요법					
위약	시타글립틴 100mg 1일 1회	메트포르민 500 또는 1000mg씩 1일 2회¹	시타글립틴 50mg씩 1일 2회 + 메트포르민 500 또는 1000mg씩 1일 2회¹	위약 + 메트포르민 ≥1500 mg¹/일	시타글립 틴 100mg 1일 1회 + 메트포 린 ≥1500 mg¹/일
	176명	179명	364명	372명	464명
설사	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)	11 (2.4)
구역	2 (1.1)	2 (1.1)	20 (5.5)	18 (4.8)	6 (1.3)
구토	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (2.2)	5 (1.1)
복통²	4 (2.3)	6 (3.4)	14 (3.8)	11 (3.0)	9 (3.8)
					10 (2.2)

¹ 초기요법 임상시험에서 복통은 복부 불편감을 포함합니다.

¹ 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

메트포르민, 설폰닐우레아와 시타글립틴의 병용투여

글리페피리딘의 메트포르민으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제2형 당뇨병 환자에서의 시타글립 틴 100 mg 추가 병용투여 위약대조 24주 임상시험 (시타글립틴 116명, 위약 113명)에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 상기도감 염(시타글립틴 5.5%, 위약 5.2%)과 빈두염(6.1%, 4.7%)였습니다. 54주의 결과에서는 상기도 감염(시타글립틴 15.5%, 위약 6.2%)과 빈두염(11.0%, 9.3%), 말초부종(8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.4%)이었습니다.

메트포르민, 로글리타존과 시타글립틴의 병용투여

로시글리타존과 메트포르민으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제2형 당뇨병 환자에서의 시타글 립틴 100mg 추가 병용투여 위약대조 24주 임상시험 (시타글립틴 229명, 위약 233명)에서 인과 관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 상기도감 염(시타글립틴 5.5%, 위약 5.2%)과 빈두염(6.1%, 4.7%)였습니다. 54주의 결과에서는 상기도 감염(시타글립틴 15.5%, 위약 6.2%)과 빈두염(11.0%, 9.3%), 말초부종(8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.4%)이었습니다.

메트포르민, 인슐린과 시타글립틴의 병용투여

인정된 용량의 인슐린과 메트포르민으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 제 2형 당뇨병 환자에서의 시타글립틴 100mg 추가 병용투여 위약대조 24주 임상시험 (시타글립틴 229명, 위약 233명)에서 인과관 계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 상기도감 염(시타글립틴 5.5%, 위약 5.2%)과 빈두염(6.1%, 4.7%)였습니다. 54주의 결과에서는 상기도 감염(시타글립틴 15.5%, 위약 6.2%)과 빈두염(11.0%, 9.3%), 말초부종(8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.4%)이었습니다.

제2형 당뇨병 치료요법의 이러한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있도 록 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 합니다.

글리페피리딘 또는 글리페피 리드 및 메트포르민과의 추가 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 메 트포르민 + 글리페피리드 (N=116명)	위약 + 메트포르민 + 글리페피 리드 (N=113명)
총 발생률 (%)	19 (16.4)	1 (0.9)
비율(보통간/환자·년수)¹	0.82	0.02
중증도 저혈당 (%)²	0 (0.0)	0 (0.0)
안정된 용량의 인슐린 또는 안 정된 용량의 인슐린 및 메트포 린과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 메트포 린 + 안정된 용량의 인슐린 (N=229명)	위약 + 메트포르민 + 안정된 용량의 인슐린 (N=233명)
총 발생률 (%)	35 (15.3)	19 (8.2)
비율(보통간/환자·년수)¹	0.98	0.61
중증도 저혈당 (%)²	1 (0.4)	10 (4.4)
용량 조절 중인 인슐린 또는 용 량 조절 중인 인슐린 및 메트포 린과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 메트포 린 + 용량 조절 중인 인슐린 (N=285명)	위약 + 메트포르민 + 용량 조 절 중인인슐린 (N=283명)
총 발생률 (%)	71 (24.9)	107 (37.8)
비율(보통간/환자·년수)¹	1.7	3.5
중증도 저혈당 (%)²	8 (2.8)	11 (3.9)

* 저혈당 이상 반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 혈당 측정치 반드시 수반되 는 것은 아니었습니다. Intent to treat
¹ 총 발생률(보통간) (환사비를 여러 건을 보고할 수도 있음)
² 중증도 저혈당은 의학적 처치를 필요로 하거나 의사가 저혈당 수준이 약식을 일거나 발작 하는 경우로 정의되었습니다.

저혈당 이상반응의 총 발생률빈도는 식이요법과 운동요법으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당 뇨병 환자에 투여된 경우 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 메트포르민과 시타글립틴을 병용투여한 군에서 1.6%였습니다. 메트포르민 단독투여 병 용 투여한 환자에서 보고된 빈도는 제2형 당뇨병 환자에서는 시타글립틴 추가병용 시 1.3%, 위약 추가 병 용 시 2.1%였습니다. 로글리타존 및 메트포르민에서 시타글립틴을 추가 병용투여한 연구에서 18주 까지 저혈당의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.2%, 위약 투여군에서 0.0%였고, 54주까지 는 각각 3.9%와 1.0%였습니다.

혈액청정 및 심장도(ECG)

시타글립틴과 메트포르민을 병용투여한 인하여 혈액청정 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 의의에 미치는 관찰되지 않았습니다.

위약성

시타글립틴 100mg/일 군(N=5429) 또는 이에 상응하는 대조군(혈당대조 또는 위약(N=4817) 에 무작위 배정된 10,246명 환자에 대한 19개 이중맹검 임상시험의 결과를 통합분석하였을 때, 각 군에서 병용 투여군의 발생률은 100 환자·년(patient-years)당 0.11이었습니다(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), 위약군에서 100환자·년수(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 17건)으로 보고되었습니다. 1, 경고, 시타글립틴, 2)재발성 항, TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 참조]

시타글립틴

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

메트포르민

메트포르민으로만 인한 확립된 이상반응 중 가장 빈번히 보고된 이상반응(5% 초과)는 설사, 구 역/구토, 위장 내 가스팽만, 복부불편감, 소화불량, 무력증 및 두통이다.

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

시타글립틴 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(intent-to-treat)군에서 시타글립틴을 매일 100 mg (또는 기타사항에서 eGFR ≥ 30 및 <50mL/min/1.73m² 경우 50mg)을 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었습니다. 이 임상시험에서 시타글립틴 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각각의 일반적인 치료에 추가 로 투여되었습니다. 시타글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 인위 위험을 높 이지 않았습니다(11, 전문지를 위한 정보 참조). 보고된 중대한 이상반응의 발생 빈도는 시타글 립틴 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였습니다. 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 보고되었습니다. 인슐린 및/또는 설폰닐 우레아를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.7%(38/5,021 명), 위약 투여군에서 2.5%(25/4,931 명)였고, 인슐린 및/또는 설폰닐우레아를 투여 받지 않은 환 자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 1.0%(22/2,317명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였습니다. 확인된 급성 췌장염의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였습니다.

심혈관계 증상

시타글립틴

시타글립틴 100 mg을 투여한 군에서 심혈학적 이상반응의 발생률은 8.2% 이고, 위약을 투여한 군에서는 9.8%이었습니다. 임상시험에서 이중도의 증가에 기간한 맥박규칙의 약간의 증가(위약 투여자와 약 200 cells/μL 차이; 평균기준치 약 6600 cells/μL)가 관찰되었습니다. 이 증가는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상시험에서의 변화가 임상적으로 관 련이 있는 것으로는 여겨지지 않습니다. 12주간의 연구에서 위약과 임상시험에서 37명의 중증도 이상의 심혈관환자가 시타글립틴 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장장애 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었습니다. 혈청크레아티닌의 평균(평균±오차) 증가는 시타글립틴 투여군에 서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)이었습니다. 위약과 비교시 혈청크레 아티닌 초기의 임상적 유의성은 알려지지 않았습니다.

29주간의 메트포르민의 대조임상시험에서 약 7%의 환자에서 시험 전에 정상되었던 혈청 비타민 B₁₂가 임상적 중요 없이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었습니다. 그러나, B₁₂-intrinsic complex로부터 B₁₂ 흡수가 저해됨에 기반한 것으로 생각되는 이러한 감소는 매우 드물게 빈혈을

수반하였으며, 메트포르민의 투여 증가나 비타민 B₁₂를 보충함으로써 빠르게 회복된다.

2) 시판 후 이상반응

다음은 시타글립틴의 시판 후 메트포르민 병용 여부와 관계없이, 그리고 다른 혈당강화제의 병용 투여 여부와 관계없이 추가로 확인된 이상반응입니다. 이 이상 반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신화성 있게 예측하거나 연관관계를 확인하는 것은 일반적으로 가능하지 않습니다. 아·피락시시스, 혈관부종, 발진, 두드림, 피부혈관 염 및 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 비극성피부질환을 포함하는 과민반응[1, 경고, 시타글립틴, 1) 과민반응 및 2 다음 환자에게는 투여하지 말 것 참조]. 간효소치 상승; 치명적/비치명적 출 혈성 또는 파상성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염[1, 경고, 시타글립틴, 2) 췌장염 항 참조]; 급성 신부전(특히 투석을 요할)을 포함한 신기능 약화; 상기도 감염(비두염, 편도, 구토; 두통; 중증 및 장해를 동반하는 관혈통 [5, 일반적주의, 15) 중증 및 장해를 동반하는 관혈통 항 참조]; 수포성 유산전포성[5, 일반적주의, 17) 수포성 유산전포성 참조]; 근육통; 사지통; 등 통증; 간질성 폐렴 환; 소양증; 혈소판감소증; 혈몽근공해

3) 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 4,033명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과와 위약사 례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.74%(151/4,033명)[1992년]로 보고되었고, 이 중 이 약 과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.64%(66/4,033명)[82건]로 '구역' 0.45%(18/4,033명)[20건], '저혈당' 0.35%(14/4,033명)[16건], '설사' 0.17%(7/4,033명)[7 건] 등이 보고되었습니다. 중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 0.42%, (17/4,033명)[23건] 로 '호흡곤란', '발간정합성증'이 각각 0.05%(2/4,033명)[2건], '복통', '구토', '두통', '악취', '구토', '구토', '구토', '

니다. 약물 투여 이후 중상의 발생 시기는 1일 후부터 수년 까지 다양하였습니다. 약물 투여 중 지 시에 중상은 관찰되었습니다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 억제제를 다시 복용 시에 중상의 재발이 나타났습니다. 중상 관철통의 원인으로 DPP-4 억제제를 고려하여 적절한 경우 투약을 중단합니다.

16) 다혈관질환 합병증에 대한 결과: 이 약은 다른 경구혈당강화제가 다혈관질환 합병증 위험을 감소시키는 것을 입증하는 임상시험은 없습니다.

17) 수포성 유사진균증

DPP-4 억제제를 복용한 환자의 시판 조 조사에서 인원을 필요로 하는 수포성 유사진균증이 보고되었습니다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 억제제 투여중지 및 쿼트 또는 전신 면역학적 제제로 회복되었습니다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 지무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하고 도록 알려야 합니다. 만약, 수포성 유사진균증이 의심되는 경우 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료 를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 합니다.

6. 상호작용

제2형 당뇨병 환자에서 시타글루틴 50mg과 메트포르민 1000mg을 병용하여 1일 2회 반복투여 시 두 약제 모두 요 의한 약동학적 변화를 일으키지 않았습니다. 이 약의 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 시타글루틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었습니다.

사타글루틴

약물상호작용 연구에서 시타글루틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았습니다: 메트포르민, 로시글루타존, 글리벤클라이드, 삼바스타틴, 와파린 및 경구임피페 사이클로스포린. 강력한 p-glycoprotein 억제제인 사이클로스포린 600mg과 병용 하여 단회 투여 시 시타글루틴의 AUC(29%)와 Cmax(68%)가 증가되었으며, 시타글루틴의 약동학에 미치는 임상 적으로 유의하지 않을 것으로 여겨집니다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병 용투여 시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상됩니다.

다국산 시타글루틴 100mg과 10일간 병용투여 시 다국산의 혈장 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약 간 증가하였습니다. 다국산 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 시타글루틴 및 다국산의 용량조 절은 필요치 않습니다.

메트포르민 임상선

1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당 강하 작용이 증가 또는 감소될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당 지 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여합니다.

- 혈당강하 작용을 증가시키는 약제

인슐린제제, 살리나이드계 및 설폰요소계 약제, α-글루코시다제 억제제, 단백질화스테로이드, 쿼테페린, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 억제제, 안지오텐신 전환효소 억제제

- 혈당강하 작용을 감소시키는 약제

에피네프린, 고강신장약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 지질과 기타 아노제, 파라핀마이드, 아스나아지, 니코틴산, 페니사자이네 약제, 페니 토인, 칼슘제철 결합제

2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독국가 유산산증의 위험성이 증가됩니다.

-공복 또는 영양실조 -간장애

음주 및 알코올이 혼합되어있는 약물의 복용을 피해야 합니다.

3) 요오드 표지 조영제: 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관 되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있습니다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포 민의 투약을 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여 를 다시 시작해야 합니다.

4) 글리벤클라이드: 제2형 당뇨병 환자에서 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민과 글리벤클라이드의 병용투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물동태학적 특성어 변화를 일으키지 않았습니다. 글리벤클라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나 편차가 컸습니다. 이 연구에서 단회투여와 글리벤클라이드의 혈당 농도와 약물동태학적 효과 간의 상관관계가 없는 것은 이상선 호 작용의 임상성이 불명확하다는 것을 나타냅니다.

5) 푸로세미드: 건강한 자원자에게 단회투여한 메트포르민-푸로세미드의 약물상호 작용 시험을 통 해, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향받지는 것을 증명하였습니다. 푸로 세미드는 메트포르민의 신장 청소율에 유의적인 변화를 주지 않았으나 메트포르민의 혈중 Cmax 의 혈중 AUC를 각각 22%, 15% 증가시켰습니다. 메트포르민과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비 해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 더 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율 의 변화 없이 최종 반감기가 32% 감소되었습니다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투 여시의 상호작용에 관한 유용한 정보는 없습니다.

6) 니페디판: 건강한 자원자에게 단회투여한 메트포르민-니페디판의 약물상호작용 시험을 통해 니페 디판과 병용투여 시 메트포르민의 혈장 Cmax와 AUC가 각각 20%와 9% 증가하였고, 최종 배설 량이 증가하였습니다. Tmax와 반감기에 미치는 영향은 없었습니다. 니페디판 메트포르민의 흡 수를 증가시켰습니다. 메트포르민은 니페디판에 최소한의 효과를 나타냅니다.

7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유한한 혈액학적 변화를 야기하거나 특정 간수총체 또는 신수총체 에 영향을 미칠 수 있거나 또는 신기능을 반비로서 배설되는 약이나 약물과 같이 이 약에 영향을 미 칠 수 있는 약물: 메트포르민은 유기양이온수송체 (Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2, multidrug and toxin extrusion (MATE) 수송체의 기질입니다.

- OCT1 억제제(페라피필 등)와 병용 시 메트포르민의 약제가 저절될 수 있음

- OCT1 유도제(리판피필 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음

- OCT2 및 MATE억제제(시메틴, 돌루티그비르, 라놀라진, 트리메토프림, 벤티타닌, 아사부 코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상 승할 수 있음

- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닌, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영 향을 줄 수 있음

따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용투여할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있 으므로 이 점에 대하여 특히 신장에 환자의 경우 주의가 필요합니다. OCT 억제제/유도제는 메 트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있 습니다. 또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진 통제(NSAIDs), 안지오텐신전환 효소 억제제(ACE Inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제 (angiotensin II receptor antagonists), 아노제(루프 이노제) 등은 신 기능에 불리한 영 향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용투여할 경우 신기 능을 면밀하게 관찰해야 합니다.

8) 기타: 건강한 자원자를 대상으로 한 단회 병용투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포 민인과 푸로세미드의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않습니다. 메트포르민이 혈장 단백질 과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도로 살리실레이트, 설폰아미드, 클로렐라페를 및 프로베 나이드 같은 단백질합합물이 높은 약물과는 상호작용이 적을 것으로 보입니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조 연구가 없으므로 이 약의 임부에 대한 안전성은 알려지지 않았습니다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 는 투여하지 않습니다.

2) 수유부에 대한 투여

시타글루틴은 젖에서 우유으로 분비되는 것으로 보고되었으며 수유부에는 투여하지 않습 니다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 효용성은 확립되지 않았습니다. 메트포르민 단독투 여 또는 메트포르민과 인슐린 병용투여로 혈당(1) 조절할 수 있는 10~17세의 제2형 소아당뇨 병 환자들을 대상으로 시타글루틴 추가병용(자누메트정 또는 자누메트엑스)상행성으로 투여의 안 전성과 효용성이 두 개의 54주 위약 대조 임상시험에서 평가되었습니다. 두 임상시험의 통합분석 결 과, 20주간 투여 후에 메트포르민 배경요법에 대한 위약 대비 시타글루틴 추가병용의 HbA1c 감소 효 과가 우월한 것으로 나타났으나, 각 개별 시험에서는 일관성 있는 결과가 확인되지 않았습니다. 또한 54주 위약 대비 시타글루틴 추가 병용의 효용성이 관찰되지 않았습니다. 따라서, 이러한 결과는 10~17세의 제2형 당뇨병 소아 환자에게에 대한 이 약의 투여를 뒷받침하지 않습니다. 10~17세의 제2형 당뇨병 소아 환자의 이상제 프로파일은 성인 환자와 유사 했습니다. 소아 환자에게 인슐린 배경 요 법 여부와 상관없이 시타글루틴은 저혈당성 위험성 증가와 관련있었습니다. 이 약은 10세 미만 소아 에 대하여 사용하지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

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

사타글루틴

허가 전 임상시험에서 총 피험자(3884명) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61 명이었습니다. 65 세 이상 고령자에서의 안전성과 효용성은 젊은 환자와 유사하였습니다. 이 환자군과 젊은 환자군 사 이에 배합비는 차이는 없었으나 일부 고령자에서 간수치 증가될 수 있음을 배제할 수는 없습니다.

메트포르민 임상선

고령자와 성인 환자간에 반응의 차이가 없다는 임상 보고 있으나, 메트포르민의 대조 임상시험은 성인와 다른 반응을 나타내는 지 결정하기 위한 충분한 수의 고령 환자를 확보하지 못하였습니 다. 고령은 간기능(간기능의 저하 시는 췌장의 대사기능이 떨어져 유산산증이 나타날 수 있습니다)와 관련이 있으므로, 메트포르민은 연령이 증가함에 따라 주의하여 투여해야 합니다. 용량 결정에 있 어 주의하고 조소심스럽고 정기적인 신기능 모니터링에 기초하여야 합니다. 일반적으로 고령자에게는 메트포르민의 최대용량을 투여하지 않습니다.

10. 과량투여시의 대처

사타글루틴

이 약의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 800mg까지 단회 투여한 경향이 있습니다. 시 타글루틴 800 mg을 투여한 환자에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0msec까지 관찰되었으나 임상적 으로 관련이 없었습니다. 시험에서 800mg을 초과하여 투여한 경향은 없습니다. 과량 투여시에는 일 반적인 대증치료를(물론 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상 모 니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시합니다. 시타글루틴은투석으로 일 부 제거될 수 있습니다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석시에 제거되었 습니다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 합니다. 시타글루틴이 복막투석으 로 제거되는지는 알려지지 않았습니다.

메트포르민 임상선

메트포르민임상시험을 85 개까지 투여하여도 이러한 상태에서 유산산증이 일어내더라도 자해없이 유 별되지는 않습니다. 메트포르민은 양호한 혈액학적 조건에서 170 mL/분에 이르는 정승물로 투석 됩니다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 즉각적 약물을 제거하기 위해 혈액투석은 유용할 수 있습니다.

11. 전진파를 위한 정보

1) 임상시험 정보

'시 및 운동요법으로 또는 식사 및 운동요법과 함께 다른 혈당강화제를 투여하였음때 혈당조절 이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자'를 대상으로 시타글루틴과 속형형 메트포르민과의 병용의 유 효성 및 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 실시 되었습니다. 각 시험에서 이 약이 직접 투여 되지는 않았으나, 이 약과 시타글루틴 및 메트포르민 단일제 병용투여 간의 생물학적 동등성이 이미 입증되었습니다.

메트포르민과 시타글루틴의 초기 병용요법

식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.5%~11%) 1,091 명을 대상으로 시타글루틴 및 메트포르민의 초기 병용요법의 안전성 및 효용성을 평가하기 위한 24주, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 요인 설계 임상시험이 수행되었습니다. 이 시험에서 시타 글루틴 및 메트포르민 초기 병용 용법은 위약, 메트포르민 단독요법 또는 시타글루틴 단독요법과 비교하여 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈으며(FPG 및 2-h PPG에대해 통계적으로 유의한 감소를 나타냈습니다. (p<0.001). 위약군과 비교하였을 때, HbA1c의 기저 상태로부터 평균 감소 는 HbA1c 기저상태가 더 높은 환자들에서 일반적으로 더 큰 것으로 나타났습니다.

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

	위약	시타글루틴 100 mg 1일 1회	메트포르민 500 mg 1일 2회	시타글루틴 50 mg 1일 2회 + 메트포르민 500 mg 1일 2회	메트포르민 50 mg 1일 2회 + 메트포르민 1000 mg 1일 2회	시타글루틴 50 mg 1일 2회 + 메트포르민 1000 mg 1일 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
기저상태로 부터의 변화 (보정 평균 ¹⁾)	0.17	-0.66	-0.82	-1.40	-1.13	-1.90
위약 대비 차이 (보정 평균 ¹⁾)	-	-0.83 ³	-0.99 ³	-1.57 ³	-1.30 ³	-2.07 ³
메트포르민 단독 요법 대비 차이 (보정 평균 ¹⁾)	-	-	-	-0.58 ³	-	-0.77 ³
시타글루틴 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 혈당강화제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였습니다.

³ p<0.001

메트포르민 단독요법에 대한 시타글루틴의 추가병용

메트포르민(≥1500 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7%~10%) 749명을 대상으로 시타글루틴 100 mg의 추가 병용의 안전성 및 효용성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 수행되었습니다. 24주 시점에 메트포르민 배경요법에 대한 시타글루틴 100 mg 1일 1회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 나타냈으며(FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났습니다 (FPG, ~25.4 mg/dL; 2-h PPG, ~50.6 mg/dL). 사전제 정된 하위군 분석에서 위약 대비 HbA1c의 개선은 HbA1c 기저상태, 이전 당뇨병력 투여 유무, 성별, 연령, BMI 기저상태, 당뇨병 진단 이후 시간의 경과, 대사중후군의 존재, 또는 인슐린 저항성 표준 지수 (HOMA-IR) 또는 인슐 린 분비 표준 지표 (HOMA-β)의 영향을 받지 않았습다.

표 5. 메트포르민으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글루틴 추가병용 의 효용성평가결과(24주)¹

	시타글루틴 100 mg + 메트포르민(≥1500 mg/일)	위약 + 메트포르민(≥1500 mg/일)
HbA1c(%)	N = 453	N = 224
기저상태(평균)	7.96	8.03
기저상태로부터의 변화 (보정 평균 ¹⁾)	-0.67	-0.02
위약 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균 ¹⁾)	-0.65 ¹	-
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 혈당강화제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였습니다.

³ p<0.001

메트포르민에 대한 시타글루틴의 추가병용을 글리피지드와 비교한 활성대조군 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 시타글루틴 100 mg 1일 1회 투여의 효용성 및 안전성을 평가하기 위한 52주, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군 임상 시험이 실시되었습니다. 글리피지드의 초기 용량은 5 mg/일이었으며, 18주 동안 혈당 조절을 최 적화하기 위해 최대 20 mg/일까지 증가하였고, 이후 투여량은 안정하게 유지되었습니다(글리피 지드 평균 투여량 10.3 mg/일). 이 시험에서 두 투여군 모두 기저상태 대비 HbA1c가 유의 하게 개선되었습니다. 52주 후 기저상태 대비 HbA1c 감소는 시타글루틴 100 mg 1일 1회 투여군에서 ~0.67 % 및 글리피지드 투여군에서 ~0.67 %로 유사하였습니다.

메트포르민과 글리페리미드 병용요법에 대한 시타글루틴의 추가병용

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

표 6. 메트포르민과 글리페리미드 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대 한 시타글루틴 추가 병용의 효용성 평가결과(24주)¹

	시타글루틴 100 mg + 글리페리미드(≥4 mg/일) + 메트포르민(≥1500 mg/일)	위약 + 글리페리미드(≥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 + 글리페리미드 + 메트포르민 대비 차이 (보정 평균 ¹⁾)	-0.89 ³	-
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 혈당강화제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였습니다.

³ p<0.001

메트포르민과 로시글루타존 병용요법에 대한 시타글루틴의 추가병용

메트포르민(≥1500 mg/일)과 및 로시글루타존(≥4 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자(HbA1c 7%~10%) 262명을 대상으로 시타글루틴 100 mg 추가 병용의 효용성 및 안전성을 평가하기 위한 54주(18주+36주 연장), 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임 상시험이 실시되었습니다. 18주 시점에 메트포르민과 로시글루타존 배경요법에 대한 시타글루 틴 100 mg 1일 1회 추가병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선을 나타냈으며(표 7), FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 감소가 나타났습니다(FPG, ~9.0 mg/dL; 2-h PPG, ~37.9 mg/dL). 54주 시험에 참가된 HbA1c, FPG, 2-h PPG에 대한 감소요率は 18주 시험의 결과와 유사하였습니다.

표 7. 메트포르민과 로시글루타존으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글 루틴 추가 병용의 효용성 평가결과(18주)¹

	시타글루틴 100 mg + 메트포르민(≥1500mg/일) + 로시글루타존(≥4-8mg/일)	위약 + 메트포르민(≥1500mg/일) + 로시글루타존(≥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 + 로시글루타존 대비 차이 (보정 평균 ¹⁾)	-0.72 ¹	-
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 혈당강화제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였습니다.

³ p<0.001

메트포르민과 인슐린 병용요법에 대한 시타글루틴의 추가 병용

인슐린(+/-메트포르민)요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.5%-11%) 641명을 대상으로 시타글루틴 100 mg 추가 병용의 효용성과 안전성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 수행되었습니다. 치료전 단계(run-in period)에 환자들은 안정적 용량의 인슐린(혼합형, 지속형 또는 중장형)을 단독투여 또는 메트포 민(≥1500mg/일)과 병용투여받았으며, 해당 기간 동안 용량조절은 허용되지 않았습니다. 24 주 시점에 메트포르민과 인슐린 병용요법에 대한 시타글루틴 100mg의 추가 병용은 위약 대비 통 계적으로 유의한 HbA1c 개선을 보였으며(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 시 타글루틴 추가 병용의 효용성 평가결과(24주)¹

	시타글루틴 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 ³	-
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 [중장형 또는 지속형]), 기 지상태에 대해 보정하였습니다.

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

⁴ p<0.001

인슐린 글라진(+/- 메트포르민≥1500 mg)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 660 명을 대성으 로 시타글루틴의 인슐린 보조효과를 평가하기 위한 24 주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상 시험이 추가로 실시되었습니다. HbA1c 기저상태는 8.74% 이었고 베아스라딘 인슐린 용량 37 IU/일이었으며 환자들은 펑가서터 공복 혈당 수치에 근거하여 인슐린 글라진 용량을 종량 하도록 지시를 받았습니다. HbA1c 및 FPG를 포함하는 혈당 평가변수들이 측정되었습니다. 24주 시험 에 일일 인슐린 용량 증가는 시타글루틴 100 mg 투여군에서 19 IU/일, 위약군에서 24 IU/일 로 시타글루틴 100 mg 투여군에서 더 적었으며(위약군 대비 -5 IU/일, p=0.009), 메트포르민 투 여유무에 영향을 받지 않았습니다.

TECOS 심혈관계 안전성 임상시험

자 심혈관계 평가변수는 심혈관계 관련 사망, 비자명적 심근경색, 비자명적 뇌졸중 또는 임원을 요하는 혈관지 협상요법의 최초 시간의 복합 결과입니다. 자 심혈관계 평가 변수는 심혈관계 관련 사망, 비자명적 심근경색 또는 비자명적 뇌졸중의 최초 시간; 자 복합 변수의 개별 구성 요소의 최 초 시간; 모든 원인에 의한 사망; 유효형 신부전으로 인한 임원이 포함되었습니다. 추적 관찰 기간 의 중앙값인 3년 이후, 일반적인 치료에 추가된 시타글루틴은 주요한 심혈관계 이상반응의 위험이 나 심부전으로 인한 임원 위험을 높이지 않았습니다 (표9).

표 9. 복합 심혈관계 결과 및 주요 2차 결과 비율

주요 심혈관계 사건	시타글루틴 7,332명	위약 7,339명	
	환자수 (%)	100환자 - 네스 (patient-years)	환자수 (%)
1차 복합 평가 변수 (심혈관계 관련 사망, 비자명적 심근경색, 비자명적 뇌졸중 또는 임원을 요하는 혈관지 협상증)	839 (11.4)	4.1	851(11.6)
심혈관계 관련 사망	311(4.2)	-	291(4.0)
비자명적인 심근경색	275(3.8)	-	286(3.9)
비자명적인 뇌졸중	145(2.0)	-	157(2.1)
불안정 협심증으로 인한 임원	108(1.5)	-	117(1.6)
2차 복합 평가 변수 (심혈관계 관련 사망, 비자명적 심근경색, 비자명적 뇌졸중)	745 (10.2)	3.6	746(10.2)
			3.6
			0.99 (0.89 , 1.10)

2)독성시험 정보

① 발암성, 변이원성, 수태능

시타글루틴

암수 랫츠를 대상으로 시타글루틴 50, 150, 500 mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암시험이 수행되었습니다. 암수모두에서 복합 간 선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서는 500 mg/kg에서 간의암 발생이 증가하였습니다. 이 용량은 AUC 비교를 근거로 할 때 인체최대관장용량(MRD)인 100 mg/day의 거의 60배정도의 노출량인 다. 간의 종양은 150 mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체 최대 관장용량의 거의 20 배에 해당되는 용량입니다. 암수 마우스를 대상으로 시타글루틴 50, 125, 250, 500 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암시험을 수행하였습니다. 인체 최대관장용량의 거의 70배에 해당하 는 500 mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았습니다. 시타글루틴은 베타 리아를 이용한 복귀돌관변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외음식체 이상시험 및 체내예 표유전학적, 이종 간세포 체외음식체 이상시험(in vitro alkaline mutation assay) 및