※ 이 약을 복용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 반드시 약과 함께 보관하십시오.

전문의약품

글리자누큐정 100밀리그램 50밀리그램
(시타글립틴염산염수화물)

GlyjanuQ Tab. 100mg 50mg
(Sitagliptin Hydrochloride Hydrate)

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정 중

글리자누큐정100밀리그램 :
- **유효성분** : 시타글립틴염산염수화물(별규) … 113.4mg (시타글립틴(으)로서 … 100mg)
- **기타 첨가제** : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 주황색(03B630061), 인산수소칼슘수화물, 크로스카멜로오스나트륨, 포비돈

글리자누큐정50밀리그램 :
- **유효성분** : 시타글립틴염산염수화물(별규) … 56.7mg (시타글립틴(으)로서 … 50mg)
- **기타 첨가제** : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 주황색(03B630060), 인산수소칼슘수화물, 크로스카멜로오스나트륨, 포비돈

【성상】

글리자누큐정100밀리그램 : 주황색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정

글리자누큐정50밀리그램 : 밝은 주황색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정

【효능·효과】

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

- 단독요법
- 병용요법

【용법·용량】

이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1일 1회 100mg을 투여하며 1일 최대용량은 100mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시에는 설포닐우레아 또는 인슐린 유발 저혈당발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감소를 고려할 수 있다 (사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참고).

신장애환자

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

1. 경증의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 60mL/min/1.73m^2 및 < 90mL/min/1.73m^2)에서는 용량조절이 필요하지 않다.
2. 중등도의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 45mL/min/1.73m^2 및 < 60mL/min/1.73m^2)에서는 용량조절이 필요하지 않다.
3. 중등도의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 30mL/min/1.73m^2 및 < 45mL/min/1.73m^2)에서는 1일 1회 50mg을 투여한다.
4. 중증의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 15mL/min/1.73m^2 및 < 30mL/min/1.73m^2)또는 혈액투석이나 복막투석을 요하는 말기신장애환자(ESRD)(사구체여과율[eGFR] < 15mL/min/1.73m^2)에서는 1일 1회 25mg을 투여한다. 이 약은 투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 과민반응 : 시판 후 이 약을 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) 시판 후 이상반응 항 참조).

2) 췌장염 : 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염이 보고되었다 (4. 이상반응 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) 제1형 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 : 이 약은 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 (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.

이 약의 임상시험에서 이 약을 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 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. 5건의 위약대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (±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 mg을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 1과 같다. 저혈당의 발생빈도는 표 3과 같다.

표 1. 이 약 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(18또는24주)	이 약 100mg (443명)	위약(363명)
비인두염	23 (5.2)	12 (3.3)
피오글리타존과의 병용요법 (24주)	이 약 100mg + 피오글리타존 (175명)	위약 + 피오글리타존 (178명)
상기도감염	11 (6.3)	6 (3.4)
두통	9 (5.1)	7 (3.9)
로시글리타존 및 메트포르민과의 병용요법(18주)	이 약 100mg + 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)	이 약 100mg + 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 이 약과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다. 24주간 이 약과 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 이 약을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 설사였다.(이 약 5.2%; 위약 3.3%) 54주간 이 약과 로시글리타존 및 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은: 상기도감염 (이 약 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, 이 약을 투여한 환자에서 특정 위장관 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 위약대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 이 약과 메트포르민을 초기 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되거나 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 2와 같다.

표 2. 이 약과 메트포르민의 초기병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 이 약 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응†

이상반응	환자수(%)			
	위약 (176명)	이 약 100mg 1일 1회 (179명)	메트포르민 500 또는 1000mg 1일 2회‡ (364명)	이 약 50mg씩 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 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

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

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 0.1이었다 (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, 2)췌장염 항, TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 항 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/1.73m^{2}인 경우 매일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서 이 약 또는 위약은 당화혈색소(HbA$_{1c}$) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 이 약 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(9. 전문가를 위한 정보항 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%(143명, 100 환자-년수(patient-years)당 0.70)로 보고되었다. 인슐린 및/또는 설포닐우레아를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 이 약 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 이 약 투여군에서 1.0%(22/2,311명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였다. 확진된 급성 췌장염의 발생빈도는 이 약 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다.

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. 이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았다 (표 3 참조).

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

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

2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약 100 mg을 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 0.0%였다. 54주까지 발생빈도는 각각 3.9%와 1.0%였다. 24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 이 약과 메트포르민을 초기병용투여시 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 mg을 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/μL 차이; 평균기준치 약 6600 cells/μL)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다. 12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애환자와 37명의 중등도의 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 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95명이었다. 한국인에서의 이 약의 안전성 프로파일은 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유의한 차이를 나타내지 않았다.

2) 시판 후 이상반응 : 다음은 이 약의 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 췌장염을 포함하는 급성 췌장염(1. 경고, 2) 췌장염 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

① 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 3,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.87%(168/3,453명)[232건]로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.56%(54/3,453명) [64건]로 '저혈당' 0.26%(9명/3,453명)[9건], '소화불량', '어지러움'이 각 0.12% (4/3,453명)[4건], 'ALT 증가', 'AST 증가', '설사', '구역', '두통'이 각 0.09%(3/3,453명)[3건] 등으로 보고되었다. 중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 0.12% (4/3,453명)[5건]로 '폐렴', '당뇨합병증', '대사성산증', '낙상', '심장정지'가 각 0.03%(1/3,453명)[1건]로 나타났고, 이 중 중대한 약물유해반응은 '당뇨합병증' 0.03% (1/3,453명)[1건]로 보고되었다. 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 3.04%(105/3,453명)[137건]로 보고되었고, '소화불량' 0.32%(11/3,453명)[12건], '어지러움' 0.23%(8/3,453명)[8건], '혈중트리글리세라이드 증가', '위염'이 각 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) [35건]로 '소화불량', '어지러움'이 각 0.12%(4/3,453명)[4건], '혈중트리글리세라이드 증가', '저밀도지질단백증가', '고혈당'이 각 0.06%(2/3,453명)[2건] 등의 순으로 보고되었다.

② 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 의약품에 비해 이 약에서 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, 이 약과 인슐린 또는 설포닐우레아를 병용 투여 시 저혈당이 관찰되었다 (4. 이상반응 항 참조). 설포닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 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 1일 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 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 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 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로지글리타존, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 와파린 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.

사이클로스포린: 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600 mg과 병용하여 단회투여시 시타글립틴의 AUC(29%)와 C$_{max}$(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

디곡신: 이 약 100 mg과 10일간 병용투여시 디곡신의 혈장 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약간 증가하였다. 디곡신 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 이 약 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 : 이 약은 랫드에서 유즙과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

3) 소아에 대한 투여 : 18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

최소 12주 동안 혈당강하제를 투여한 적이 없거나 최소 12주 동안 인슐린을 안정적인 용량으로 유지하고 있던 10-17세의 제2형 당뇨병 소아 환자에 대하여 이 약의 안전성과 유효성을 평가하기 위해 54주, 이중 눈가림 시험이 실시되었다. 환자들은 무작위 배정되어 이 약 100 mg(N=95) 또는 위약(N=95)을 20주 동안 1일 1회 투여받았다. 20주에 이 약 100 mg 투여로 HbA$_{1c}$가 유의하게 개선되지 않았다. 10-17세의 제2형 당뇨병 소아 환자들을 대상으로 시타글립틴을 투여한 임상시험에서, 소아 환자의 이상사례 양상은 성인과 유사하였다. 이 약은 10세 미만 소아에 대하여 시험되지 않았다.

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

8. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 800 mg까지 단회투여 한 경험이 있다. 이 약 800 mg을 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0 msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 사람에서 800 mg을 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. 이 약은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 이 약이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

9. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

단독요법 : 식사요법과 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨환자(HbA$_{1c}$ 7~10%) 1,262명을 대상으로 이 약 단독요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 2개의 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험(18주 및 24주)이 수행되었다.

18주 또는 24주간 이 약 100 mg을 1일 1회 투여했을 때 위약 대비 HbA$_{1c}$가 유의하게 개선되었다(표 4). 두 임상의 통합분석에서 위약 대비 HbA$_{1c}$ 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 HbA$_{1c}$ 기저상태가 더 높은 환자들에서 HbA$_{1c}$가 더 크게 감소하는 경향이 확인되었다. 또한 이전 당뇨병약 투여 경험이 없는 환자들에 대하여, 이 약 100 mg을 18주 또는 24주간 투여했을 때 HbA$_{1c}$ 기저상태로부터의 감소는 각각 -0.67%(위약군 -0.10%) 및 -0.85%(위약군 -0.18%)로 나타났다. 두 임상시험 모두에서 18주 및 24주 시점의 FPG는 위약 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다(각각 위약 대비 -19.7 mg/dL, -17.1 mg/dL 감소).

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

	18주 임상시험		24주 임상시험	
	이 약 100mg	위약	이 약 100mg	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 4개월 동안 항고혈당 요법을 받지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 이 약 100 mg 1일 1회 단독투여의 유효성 및 안전성을 메트포르민 단독투여와 비교 평가하기 위한 24주, 이중 맹검, 메트포르민 대조군 임상시험이 수행되었다. 메트포르민의 평균 투여량은 1,900 mg/일이었다. 이 시험에서 24주 시점에 HbA$_{1c}$ 기저상태로부터 감소는 이 약 투여군에서 -0.43%, 메트포르민 투여군에서 -0.57%으로 메트포르민 대비 비열등하였다(계획서 순응군 분석). 만성 신부전(크레아티닌 청소율 < 50 mL/min)을 동반한 제2형 당뇨병 환자 91명을 대상으로 이 약의 안전성과 내약성을 평가하기 위한 다국가, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 중등도 신부전 환자에게는 이 약 50 mg/일이 투여되었으며 중증 신부전 또는 혈액투석이나 복막투석을 받는 말기신부전(ESRD) 환자에게는 이 약 25 mg이 투여되었다. 이 임상에서 이 약 투여군의 HbA$_{1c}$ 및 FPG 결과는 이 약의 단독투여 연구들에서 관찰된 결과와 유사하였다.

병용요법 : 메트포르민과 이 약의 초기 병용

식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA$_{1c}$ 7.5%~11%) 1,091명을 대상으로 시타글립틴 및 메트포르민의 초기 병용요법의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 요인 설계 임상시험이 수행되었다. 이 시험에서 시타글립틴 및 메트포르민 초기 병용요법은 위약, 메트포르민 단독요법 또는 시타글립틴 단독요법과 비교하여 HbA$_{1c}$의 유의한 개선을 나타냈으며(표 5), FPG 및 2-h PPG에 대해서도 통계적으로 유의한 감소를 나타냈다(p<0.001). 위약군과 비교하였을 때, HbA$_{1c}$ 기저상태로부터 감소는 HbA$_{1c}$ 기저상태가 더 높은 환자들에서 일반적으로 더 큰 것으로 나타났다.

표 5. 식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대해 메트포르민 및 시타글립틴 초기 병용의 유효성을 각각의 단독요법 또는 위약과 비교한 24주 임상결과†

	위약	시타글립틴 100 mg 1일 1회	메트포르민 500 mg 1일 2회	시타글립틴 50 mg 1일 2회 + 메트포르민 500 mg 1일 2회	메트포르민 1000 mg 1일 2회	시타글립틴 50 mg 1일 2회 + 메트포르민 1000 mg 1일 2회
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 이 약의 추가 병용 : 메트포르민(≥1500 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자 (HbA$_{1c}$ 7%~10%) 701명을 대상으로 이 약 100 mg 추가 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약대조 임상시험이 수행되었다. 24주 시점에 메트포르민 배경요법에 대한 이 약 100 mg 1일 1회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA$_{1c}$ 개선을 나타냈으며(표 6), FPG 및 2-h PPG에 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 제2형 당뇨병 환자에 대한 이 약 100 mg 추가 병용의 유효성 평가 결과(24주)†

	이 약 100 mg + 메트포르민(≥1500mg/일)	위약 + 메트포르민(≥1500mg/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 제2형 당뇨병 환자(HbA$_{1c}$ 6.5% ~ 10%) 1,172명을 대상으로 글리피지드(최대 20 mg/일) 추가병용 대비 이 약 100 mg 1일 1회 투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 52주, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군 임상시험이 실시되었다. 글리피지드의 초기 용량은 5 mg/일이었으며 18주 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 HbA$_{1c}$가 유의하게 개선되었다. 52주 후 기저상태 대비 HbA$_{1c}$ 감소는 이 약 100 mg 1일 1회 투여군에서 -0.67% 및 글리피지드 투여군에서 -0.67%로 유사하였다.

피오글리타존 단독요법에 대한 이 약의 추가 병용 : 피오글리타존(≥30 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA$_{1c}$ 7% ~ 10%) 353명을 대상으로 이 약 100 mg 추가 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 24주 시점에 피오글리타존 배경 요법에 대한 이 약 100 mg 1일 1회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA$_{1c}$ 개선을 나타냈으며(표 7), FPG에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났다(-17.7mg/dL). 사전에 정의된 하위군 분석에서 위약 대비 HbA$_{1c}$의 개선은 HbA$_{1c}$ 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 제2형 당뇨병 환자에 대한 이 약 100 mg 추가 병용의 유효성 평가결과(24주)†

	이 약 100 mg + 피오글리타존(≥30mg/일)	위약 + 피오글리타존(≥30mg/일)
HbA$_{1c}$(%)	N = 163	N = 174
기저상태 (평균)	8.05	8.00
기저상태로부터의 변화 (보정 평균‡)	-0.85	-0.15
위약 + 피오글리타존 대비 차이(보정 평균‡)	-0.70§	-
HbA$_{1c}$<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 이 약의 추가 병용 : 글리메피리드(≥4 mg/일) 단독요법 또는 글리메피리드 및 메트포르민(≥1500 mg/일) 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA$_{1c}$ 7.5%~10.5) 411명을 대상으로 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 24주 시점에 글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 배경요법에 대한 이 약 100 mg 1일 1회 추가병용은 위약 대비 HbA$_{1c}$를 유의하게 개선하였으며(표 8), FPG에 대해서도 위약 대비 통계적으로 유의한 감소가 나타났다. 임상시험에 참여한 전체 인구집단(글리메피리드 투여군의 환자들과 글리메피리드 및 메트포르민 투여군의 환자들 모두)에서, 위약과 비교하여 HbA$_{1c}$ 기저상태로부터 감소는 -0.74% 이었고 FPG에 대해서는 -20.1 mg/dL이었다. 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 제2형 당뇨병 환자에 대해 이 약 100 mg 추가병용의 유효성 평가결과(24주)†

	이 약 100 mg +글리메피리드 (≥4mg/일)	위약 +글리메피리드(≥ 4mg/일)	이 약 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 이 약의 추가 병용 : 메트포르민(≥1500mg/일) 및 로시글리타존(≥4mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA$_{1c}$ 7%~10%) 262명을 대상으로 이 약 100 mg 추가병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 54주(18주+36주 연장), 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 18주 시점에 메트포르민과 로시글리타존 배경요법에 대한 이 약 100 mg 1일 1회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA$_{1c}$ 개선을 나타냈으며(표 9), FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 감소가 나타났다(FPG, -19 mg/dL ; 2-h PPG, -37.9 mg/dL). 54주 시점에 평가된 HbA$_{1c}$, FPG, 2-h PPG 에 대한 감소효과는 18주 시점의 결과와 유사하였다.

표 9. 메트포르민과 로시글리타존으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 이 약 100 mg 추가 병용의 유효성 평가결과(18주)†

	이 약 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 이 약의 추가 병용 : 인슐린(+/-메트포르민) 요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA$_{1c}$ 7.5~11%) 641명을 대상으로 이 약 100 mg 추가 병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주, 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. 24주 시점 인슐린(+/-메트포르민) 요법에 대한 이 약 100 mg의 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA$_{1c}$ 개선을 나타냈다(표 10). 위약군과 비교하였을 때 HbA$_{1c}$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 PPG에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났다.

표 10. 인슐린(+/- 메트포르민) 요법에 대해 이 약 100 mg 추가병용의 유효성 평가결과(24주)†

	이 약 100 mg + 인슐린 (+/- 메트포르민, ≥ 1500mg/일)	위약 + 인슐린 (+/- 메트포르민, ≥ 1500mg/일)
HbA$_{1c}$(%)	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§	-
HbA$_{1c}$< 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 층화 교호작용별 상호작용 처리는 유의하지 않음 (p>0.10).

% p<0.001

인슐린 글라진(+/- 메트포르민, ≥1500 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 660명을 대상으로 이 약의 인슐린 보존효과를 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 추가로 실시되었다. HbA$_{1c}$ 기저상태는 8.74% 이었고 베이스라인 인슐린 용량은 37 IU/일이었으며 환자들은 핑거스틱 공복 혈당 수치에 근거하여 인슐린 글라진 용량을 증량하도록 지시를 받았다. HbA$_{1c}$ 및 FPG를 포함하는 혈당 평가변수들이 측정되었다. 24주 시점에 일일 인슐린 용량 증가는 이 약 100 mg 투여군에서 19 IU/일, 위약군에서 24 IU/일로 이 약 100 mg 투여군에서 더 적었으며(위약군 대비 - 5 IU/일, p=0.009) 메트포르민 투여 유무에 영향을 받지 않았다.

TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 : 1차 심혈관계 평가변수는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 입원을 요하는 불안정 협심증의 최초 사건의 복합 결과이다. 2차 심혈관계 평가 변수는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 최초 사건; 1차 복합 변수의 개별 구성요소의 최초 사건; 모든 원인에 의한 사망; 울혈성 심부전으로 인한 입원이 포함되었다. 추적 관찰 기간의 중앙값인 3년 이후, 일반적인 치료에 추가된 시타글립틴은 주요한 심혈관계 이상반응의 위험이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(표 11).

표 11. 복합 심혈관계 결과 및 주요 2차 결과 비율

주요 심혈관계 사건	이 약 7,332명		위약 7,339명		위험비(HR) (95% 신뢰구간)
	환자수(%)	100환자-년수 (patient-years)	환자수(%)	100환자-년수 (patient-years)	
1차 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	331 (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)	-	
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)

2) 독성시험 정보

① 발암성, 변이원성, 수태능

암수 랫드를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500 mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었다. 암수 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 인체최대권장용량(MRHD)인 100 mg/day의 거의 60배 정도의 노출량이다. 간의 종양은 150 mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대권장용량의 거의 20배에 해당하는 용량이다.

암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였다. 인체 최대권장용량의 거의 70배에 해당하는 500 mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았다. 시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 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/kg의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배시 및 종결시점까지(약 총8주)투여하고, 암컷에서 교배 2주전부터 임신 7일까지 경구투여하였다. 125 mg/kg(인체최대권장용량의 약 12배)에서 어떤 수태능이상도 관찰되지 않았다. 고용량(인체최대권장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었다.

② 생식독성

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

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

시타글립틴은 임신한 랫드에 투여후 2시간에 약 45%, 24시간에 80%가 태반통과되었다. 토끼에서는 투여 후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였다.

3) 의약품동등성시험 정보주)

가. 시험약 자누에스정100밀리그램(시타글립틴염산염수화물)(㈜서울제약)과 대조약 자누비아정100밀리그램(시타글립틴인산염수화물)(한국엠에스디㈜)을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 30명의 혈중 시타글립틴을 측정한 결과, 비교평가항목치 (AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0\sim34hr}$ (ng·hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$(hr)	t$_{1/2}$(hr)
대조약	자누비아정100밀리그램 (시타글립틴인산염수화물) (한국엠에스디㈜)	3150 ± 485	432.7 ± 162.0	3.00 (0.50-6.00)	6.95 ± 0.84
시험약	자누에스정100밀리그램 (시타글립틴염산염수화물) (㈜서울제약)	3172 ± 462	434.9 ± 171.1	2.50 (0.50-6.00)	6.87 ± 0.91
기준	90%신뢰구간* (기준:log0.8 ~ log1.25)	log 0.9916 ~ log 1.0255	log 0.8957 ~ log 1.1012	-	-

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n=30)

AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C$_{max}$: 최고혈중농도

T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간

t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기

*비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 자누에스정50밀리그램(㈜서울제약)은 대조약 자누에스정100밀리그램(㈜서울제약)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

주) 이 약은 ㈜서울제약의 자누에스정100밀리그램(시타글립틴염산염수화물) 및 50밀리그램(시타글립틴염산염수화물)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 ㈜서울제약에 위탁 제조하였음.

【저장방법】 밀폐용기, 실온(1-30℃)보관

【포장단위】 30정/상자 (10정/PTP x 3)

【사용기한】 제조일로부터 36개월

※ 반드시 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※ 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사·약사와 상담 후 사용하십시오.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품을 구입하신 경우 병·의원, 약국을 통하여 교환하여 드립니다.

※ 최초제정일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.mcnultypharm.com) 또는 전화(031-378-1460)를 통하여 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품안전나라(http://nedrug.mfds.go.kr)를 참조하시기 바랍니다.

※ 의약품 사용 후 부작용 발생 시, 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330, karp.drugsafe.or.kr)에 할 수 있습니다.

최초제정일자 : 2023.06.20
GLZ-2306-00
GLI-2306-00

McNulty 맥널티제약

[제조의뢰자] 맥널티제약(주) / 충청남도 천안시 서북구 성환읍 율금3길 46

seoul pharmaceuticals | 서울제약

[제조자] (주)서울제약 / 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명6로 124-31