25 * 25

당뇨병 치료제
자누맥스㉧ 25mg · 50mg
100mg
작성일자 : 2024. 03. 22

전문의약품

당뇨병 치료제

자누맥스㉧ 25mg · 50mg 100mg

시타글립틴인산염수화물

[원료약품 및 분량] 1정 중

자누맥스정 25mg
- 유효성분 : 시타글립틴인산염수화물(USP) ······ 32.125mg
  (시타글립틴으로서 25mg)
- 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 크로스카멜로오스나트륨, 탭쉴드분홍색(21P1061)

자누맥스정 50mg
- 유효성분 : 시타글립틴인산염수화물(USP) ······ 64.25mg
  (시타글립틴으로서 50mg)
- 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 크로스카멜로오스나트륨, 탭쉴드노란색(21Y701)

자누맥스정 100mg
- 유효성분 : 시타글립틴인산염수화물(USP) ······ 128.5mg
  (시타글립틴으로서 100mg)
- 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 베이지(85F17438), 크로스카멜로오스나트

[성 상]

자누맥스정 25mg : 분홍색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정
자누맥스정 50mg : 연한 주황색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정
자누맥스정 100mg : 베이지색 원형의 양면이 볼록한 필름코팅정

[효능 · 효과]

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다.
- 단독요법
- 병용요법

[용법 · 용량]

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

신장애환자

신기능에 따른 용량조절이 필요하므로 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장됩니다.
1. 경증의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 60mL/min/1.73m^2 및 < 90mL/min/1.73m^2)에서는 용량조절이 필요하지 않습니다.
2. 중등도의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 45mL/min/1.73m^2 및 < 60mL/min/1.73m^2)에서는 용량조절이 필요하지 않습니다.
3. 중등도의 신장애환자(사구체여과율[eGFR] ≥ 30mL/min/1.73m^2 및 < 45mL/min/1.73m^2)에서는 1일 1회 50mg을 투여합니다.
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 투여합니다. 이 약은 투석 시점과 관계없이 투여할 수 있습니다.

[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 포함합니다. 이것은 불특정 다수의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않습니다. 이 반응의 시작은 약물 치료 개시 후 첫 3개월 이내에 발생하였으며, 첫 용량 이후에 보고된 것도 있습니다. 만약 과민반응이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 발생의 다른 잠재적인 이유를 평가하고 다른 당뇨 치료요법을 실시합니다 (2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 및 4. 이상반응, 2) 시판 후 이상반응 항 참조).

2) 췌장염

시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염이 보고되었습니다 (4. 이상반응 참조). 이 약 투여 시작 후 췌장염 증상이 나타나는지 주의깊게 관찰하여야 합니다. 만약 췌장염이 의심될 경우 이 약 및 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

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 투여하십시오.

1) 신장애환자 : 이 약은 신장으로 배설됩니다. 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사한 혈중농도에 도달하기 위해서 사구체여과율[eGFR] < 45 mL/min/1.73m^{2}을 가진 환자 및 혈액투석 또는 복막투석을 요하는 말기신장애(ESRD)환자에서는 저용량이 권장됩니다 (용법용량, 신장애환자 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 없습니다.

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 유사하였습니다. 이상반응에 의해 치료를 중단한 경우도 위약군과 유사하였습니다.

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 병용요법시 이 약 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약군보다 높았습니다 (표 3). 이는 이 약 투여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인합니다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였습니다.

18주 및 24주간 진행된 2건의 위약대조 단독요법 연구에 매일 이 약 100mg 및 200mg, 위약을 투여한 군이 포함되었습니다. 5건의 위약대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (±메트포르민), 또는 인슐린 (±메트포르민)의 안정된 용량에 이 약 100mg 또는 위약을 매일 병용투여하였습니다.

이 임상시험들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 이 약 100mg을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 1과 같습니다. 저혈당의 발생빈도는 표 3과 같습니다.

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 (18 또는 24주)	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 없었습니다.

24주간 이 약과 안정된 용량의 인슐린 (±메트포르민)을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응은 없었습니다 (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 설사였습니다.(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%) 였습니다.

2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약을 투여한 환자에서 특정 위장관 이상반응의 발생은 다음과 같습니다: 복통(이 약 100mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(이 약 100mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(이 약 100mg 3.0%, 위약 2.3%)

24주간 실시된 위약 대조 요인설계 임상시험(factorial trial)에서 이 약과 메트포르민을 초기 병용투여 시 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되거나 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 2와 같습니다.

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 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 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

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

췌장염

시타글립틴 100mg/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 100환자-년수(patient-years)당 0.1이었습니다 (시타글립틴 군에서는 4708 환자-년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3942환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 심혈관계 안전성 임상시험에서, 급성 췌장염의 발생률은 시타글립틴 군에서 100환자-년수(patient-years)당 0.11(23/7,332명, 25건), 위약 군에서 100환자-년수(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 17건)으로 보고되었습니다. (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 100mg (또는 기저상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50mL/min/1.73m^{2}인 경우 매일 50mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었습니다. 이 임상시험에서 이 약 또는 위약은 당화혈색소(HbA$_{1c}$) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가로 투여했습니다. 이 약 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았습니다 (9. 전문가를 위한 정보항 참조). 보고된 중대한 이상반응의 발생빈도는 이 약 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였습니다.

중증의 저혈당의 발생빈도는 이 약 투여군에서 2.2%(160명, 100환자-년수(patient-years)당 0.78), 위약 투여군에서 1.9%(143명, 100환자-년수(patient-years)당 0.70)로 보고되었습니다. 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)였습니다. 확진된 급성 췌장염의 발생빈도는 이 약 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였습니다.

저혈당

모든 연구 (9개)에서 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였습니다. 혈당측정이 꼭 수반되었던 것은 아니었으나 대부분의 저혈당 보고 (74%)는 혈당측정 시 70mg/dL 이하였습니다. 이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약군보다 높았습니다 (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 100mg + 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 100mg + 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 100mg + 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 아니었습니다; 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 정의되었습니다.

2개의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 이 약 100mg을 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했습니다 (이 약 100mg 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%였습니다. 54주까지 발생빈도는 각각 3.9%와 1.0%였습니다.

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%였습니다.

실험실적 검사

이 약 100mg을 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었습니다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200cells/μL 차이; 평균기준치 약 6600cells/μL)가 관찰되었습니다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않습니다.

12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애환자와 37명의 중등도의 신장애환자가 이 약 50mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었습니다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 이 약 투여군에서 0.12mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07mg/dL(0.07)이었습니다. 위약과 비교 시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았습니다.

국내임상시험결과

다국가, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에서 실시된 가교임상시험에서 이 약의 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95명이었습니다. 한국인에서의 이 약의 안전성 프로파일은 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유의한 차이를 나타내지 않았습니다.

2) 시판 후 이상반응

다음은 이 약의 시판 후 추가로 확인된 이상반응입니다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않습니다. 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; 혈소판감소증입니다. 시판 후 사용 중에 스타틴 계열 약물과 복용 시 횡문근융해증이 보고되었습니다. (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 보고되었습니다.

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 보고되었습니다.

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 보고되었습니다.

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 같습니다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.
- 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 관찰되었습니다 (4. 이상반응 항 참조). 설포닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있습니다 (용법용량 항 참조).

2) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었습니다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였습니다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었습니다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났습니다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지합니다.

3) 수포성 유사천포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었습니다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었습니다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 합니다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의에게 의뢰해야 합니다.

6. 상호작용

약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았습니다: 메트포르민, 로지글리타존, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 와파린 및 경구피임제. 이 시험에 근거하여 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 유기 양이온 수송체의 기질에 작용하지 않을 것으로 예상됩니다.

제2형 당뇨병환자에서 1일 2회 복용하는 메트포르민과 이 약의 병용투여는 이 약의 약동학을 유의하게 변화시키지 않습니다.

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

디곡신: 이 약 100mg과 10일간 병용투여시 디곡신의 혈장 AUC(11%)와 C$_{max}$(18%)가 약간 증가하였습니다. 디곡신 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 이 약 및 디곡신의 용량조절은 필요치 않습니다.

7. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않습니다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약은 랫드에서 유즙과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않습니다.

3) 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다.

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 실시되었습니다. 환자들은 무작위 배정되어 이 약 100mg(N=95) 또는 위약(N=95)을 20주 동안 1일 1회 투여받았습니다. 20주에 이 약 100mg 투여로 HbA$_{1c}$가 유의하게 개선되지 않았습니다. 10-17세의 제2형 당뇨병 소아 환자들을 대상으로 시타글립틴을 투여한 임상시험에서, 소아 환자의 이상사례 양상은 성인과 유사하였습니다. 이 약은 10세 미만 소아에 대하여 시험되지 않았습니다.

4) 고령자에 대한 투여

허가 전 임상시험에서 총 피험자(3884명) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61명이었습니다. 65세 이상 고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자에서와 유사하였습니다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 반응성에 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없습니다.

이 약은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있습니다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로 고령자에서의 용량 선정시 주의해야 하며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장됩니다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 800mg까지 단회투여 한 경험이 있습니다. 이 약 800mg을 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨집니다. 사람에서 800mg을 초과하여 투여한 경험은 없습니다.

과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시합니다.

이 약은 투석으로 일부 제거될 수 있습니다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었습니다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 합니다. 이 약이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않습니다.

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 수행되었습니다.

18주 또는 24주간 이 약 100mg을 1일 1회 투여했을 때 위약 대비 HbA$_{1c}$가 유의하게 개선되었습니다(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 확인되었습니다. 또한 이전 당뇨병약 투여 경험이 없는 환자들에 대하여, 이 약 100mg을 18주 또는 24주간 투여했을 때 HbA$_{1c}$ 기저상태로부터의 감소는 각각 -0.67%(위약군 -0.10%) 및 -0.85%(위약군 -0.18%)로 나타났습니다. 두 임상시험 모두에서 18주 및 24주 시점의 FPG는 위약 대비 통계적으로 유의하게 감소하였습니다(각각 위약 대비 -19.7mg/dL, -17.1 mg/dL 감소).

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

	18 주 임상시험		24 주 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 보정하였습니다.
§ 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 100mg 1일 1회 단독투여의 유효성 및 안전성을 메트포르민 단독투여와 비교 평가하기 위한 24주, 이중 맹검, 메트포르민 대조군 임상시험이 수행되었습니다. 메트포르민의 평균 투여량은 1,900mg/일이었습니다. 이 시험에서 24주 시점에 HbA$_{1c}$ 기저상태로부터 감소는 이 약 투여군에서 -0.43%, 메트포르민 투여군에서 -0.57%으로 메트포르민 대비 비열등하였습니다 (계획서 순응군 분석).

만성 신부전(크레아티닌 청소율 < 50mL/min)을 동반한 제2형 당뇨병 환자 91명을 대상으로 이 약의 안전성과 내약성을 평가하기 위한 다국가, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었습니다. 중등도 신부전 환자에게는 이 약 50mg/일이 투여되었으며 중증 신부전 또는 혈액투석이나 복막투석을 받는 말기신부전(ESRD) 환자에게는 이 약 25mg이 투여되었습니다. 이 임상에서 이 약 투여군의 HbA$_{1c}$ 및 FPG 결과는 이 약의 단독투여 연구들에서 관찰된 결과와 유사하였습니다.

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 수행되었습니다. 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 나타냈습니다(p<0.001). 위약군과 비교하였을 때, HbA$_{1c}$ 기저상태로부터 감소는 HbA$_{1c}$ 기저상태가 더 높은 환자들에서 일반적으로 더 큰 것으로 나타났습니다.

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 임상 결과†

	위약	시타글립틴 100mg 1일 1회	메트포르민 500mg 1일 2회	시타글립틴 50mg 1일 2회 + 메트포르민 500mg 1일 2회	메트포르민 1000mg 1일 2회	시타글립틴 50mg 1일 2회 + 메트포르민 1000mg 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 보정하였습니다.
§ p<0.001

메트포르민 단독요법에 대한 이 약의 추가 병용

메트포르민(≧1500mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA$_{1c}$ 7%~10%) 701명을 대상으로 이 약 100mg 추가 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약대조 임상시험이 수행되었습니다. 24주 시점에 메트포르민 배경요법에 대한 이 약 100mg 1일 1회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA$_{1c}$ 개선을 나타냈으며(표 6), FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났습니다(FPG, -25.4mg/dL ; 2-h PPG, -50.6mg/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 않았습니다.

표 6. 메트포르민으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 이 약 100mg 추가 병용의 유효성 평가 결과(24주)†

	이 약100mg + 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 보정하였습니다.
§ p<0.001

메트포르민에 대한 시타글립틴 추가병용을 글리피지드와 비교한 활성대조군 임상시험

메트포르민(≧1500mg/일) 단독요법으로 충분한 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA$_{1c}$ 6.5% ~ 10%) 1,172명을 대상으로 글리피지드(최대 20mg/일) 추가병용 대비 이 약 100mg 1일 1회 투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 52주, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군 임상시험이 실시되었습니다. 글리피지드의 초기 용량은 5mg/일이었으며 18주 동안 혈당 조절을 최적화하기 위해 최대 20mg/일까지 증량하였고, 이후 투여량은 일정하게 유지되었습니다(글리피지드 평균 투여량 10.3mg/일). 이 시험에서 두 투여군 모두 기저상태 대비 HbA$_{1c}$가 유의하게 개선되었습니다. 52주 후 기저상태 대비 HbA$_{1c}$ 감소는 이 약 100mg 1일 1회 투여군에서 -0.67% 및 글리피지드 투여군에서 -0.67%로 유사하였습니다.

피오글리타존 단독요법에 대한 이 약의 추가 병용

피오글리타존(≧30mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA$_{1c}$ 7% ~ 10%) 353명을 대상으로 이 약 100mg 추가 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었습니다. 24주 시점에 피오글리타존 배경요법에 대한 이 약 100mg 1일 1회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA$_{1c}$ 개선을 나타냈으며(표 7), FPG에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났습니다(-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 않았습니다.

표 7. 피오글리타존으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 이 약 100mg 추가 병용의 유효성 평가결과(24주)†

	이 약 100mg + 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 보정하였습니다.
§ p<0.001

글리메피리드(+/-메트포르민)에 대한 이 약의 추가 병용

글리메피리드(≧4mg/일) 단독요법 또는 글리메피리드 및 메트포르민(≧1500mg/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 실시되었습니다. 24주 시점에 글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 배경요법에 대한 이 약 100mg 1일 1회 추가병용은 위약 대비 HbA$_{1c}$를 유의하게 개선하였으며(표 8), FPG에 대해서도 위약 대비 통계적으로 유의한 감소가 나타났습니다. 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 -20.1mg/dL이었습니다. 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 나타났습니다.

표 8. 글리메피리드 단독요법 또는 글리메피리드 및 메트포르민 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대해 이 약 100mg 추가병용의 유효성 평가결과(24주)†

	이 약 100mg + 글리메피리드 (≧4mg/일)	위약 +글리메피리드 (≧4mg/일)	이 약 100mg + 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 보정하였습니다.
§ 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 100mg 추가병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 54주(18주+36주 연장), 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었습니다. 18주 시점에 메트포르민과 로시글리타존 배경요법에 대한 이 약 100mg 1일 1회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA$_{1c}$ 개선을 나타냈으며(표 9), FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 감소가 나타났습니다(FPG, -19mg/dL ; 2-h PPG, -37.9mg/dL). 54주 시점에 평가된 HbA$_{1c}$, FPG, 2-h PPG 에 대한 감소효과는 18주 시점의 결과와 유사하였습니다.

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

	이 약 100mg + 메트포르민 (≧1500mg/일) + 로시글리타존(4~8mg/일)	위약 + 메트포르민 (≧1500mg/일) + 로시글리타존(4~8mg/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 보정하였습니다.
§ 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 100mg 추가 병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 수행되었습니다. 치료 전단계(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. 24주 시점 인슐린(+/-메트포르민) 요법에 대한 이 약 100mg의 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA$_{1c}$ 개선을 나타냈습니다(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 나타났습니다. FPG 및 2-h PPG 에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났습니다.

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

	이 약 100mg + 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 보정하였습니다.
§ 메트포르민과 인슐린 층화 교호작용별 상호작용 처리는 유의하지 않음 (p>0.10).
% p<0.001

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

TECOS 심혈관계 안전성 임상시험

1차 심혈관계 평가변수는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 입원을 요하는 불안정 협심증의 최초 사건의 복합 결과입니다. 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 포함되었습니다. 추적 관찰 기간의 중앙값인 3년 이후, 일반적인 치료에 추가된 시타글립틴은 주요한 심혈관계 이상반응의 위험이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았습니다(표 11).

표 11. 복합 심혈관계 결과 및 주요 2차 결과 비율

주요 심혈관계 사건	이 약 7,332명		이 약 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	311 (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, 500mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었습니다. 암수 모두에서 복합 간 선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서는 500mg/kg에서 간암의 발생이 증가하였습니다. 이 용량은 AUC 비교를 근거로 할 때 인체최대권장용량(MRHD)인 100mg/day의 거의 60배 정도의 노출량입니다. 간의 종양은 150mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대권장용량의 거의 20배에 해당하는 용량입니다. 암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였습니다. 인체 최대권장용량의 거의 70배에 해당하는 500mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았습니다. 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 않았습니다. 랫드의 수태능 시험에서 125, 250, 1000mg/kg의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배시 및 종결시점까지(약 총 8주)투여하고, 암컷에서 교배 2주전부터 임신 7일까지 경구투여하였습니다. 125mg/kg(인체최대권장용량의 약 12배)에서 어떤 수태능이상도 관찰되지 않았습니다. 고용량(인체최대권장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었습니다.

② 생식독성

랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 시타글립틴 125mg/kg 용량(인체 최대권장용량의 12배 노출에 해당)까지 투여할 때, 수태능이나 태아에 손상은 없었습니다. 그러나 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으며 동물에서의 생식독성시험 결과로 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니므로 임부에서의 사용은 권장되지 않습니다. 시타글립틴을 임신한 암컷 랫드와 토끼에서 임신 6~20일(기관 형성기)에 투여 시 랫드에서 최고 250mg/kg, 토끼에서 최고 125mg/kg 또는 AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량인 100mg/day의 약 30배, 20배까지 투여할 때, 최기형성은 없었습니다. 랫드에서 1000mg/kg/day(사람에서의 최대권장투여량인 100mg/day의 약 100배 노출에 해당)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서의 늑골 형성부전의 발생률이 증가했습니다. 임신 6일에서 수유 21일까지 1000mg/kg/day 용량을 경구투여한 랫드의 새끼 암수 모두에서 체중이 감소하였습니다. 기능이나 행동에 이상은 관찰되지 않았습니다. 시타글립틴은 임신한 랫드에 투여후 2시간에 약 45%, 24시간에 80%가 태반통과되었습니다. 토끼에서는 투여 후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였습니다.

3) 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 자누맥스정100밀리그램(시타글립틴인산염수화물)[삼익제약(주)]과 대조약 자누비아정100밀리그램(시타글립틴인산염수화물)[한국엠에스디(유)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 27명의 혈중 시타글립틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0\text{-}36hr}$ (ng · hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$ (hr)	t$_{1/2}$ (hr)
대조약	자누비아정100밀리그램 (시타글립틴인산염수화물) [한국엠에스디(유)]	2969±515	417.3±118.3	2.00 (0.50~6.00)	7.52±0.87
시험약	자누맥스정100밀리그램 (시타글립틴인산염수화물) [삼익제약㈜]	2946±507	392.7±121.9	1.50 (0.50~6.08)	7.47±0.77
90% 신뢰구간 * (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9751~1.0133	log 0.8420~1.0427	-	-

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n = 27)

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 자누맥스정50밀리그램(시타글립틴인산염수화물) 및 자누맥스정25밀리그램(시타글립틴인산염수화물)[삼익제약(주)]은 대조약 자누맥스정100밀리그램(시타글립틴인산염수화물)[삼익제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였습니다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였습니다.

[저장방법] 밀폐용기, 실온보관(1 ~ 30℃)

[포장단위] **자누맥스정 25mg, 자누맥스정 50mg** : 30정/병, 300정/병 **자누맥스정 100mg** : 30정/병, 90정/병

삼익제약(주) 인천광역시 부평구 청안로 13, (02) 928-0661

* 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
* 첨부문서를 읽고, 첨부문서를 보관하십시오.
* 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 마십시오.
* 본 제품의 적정한 사용에도 불구하고 부작용 발생 시, 한국의약품안전관리원(1644-6223)으로 부작용 피해구제 신청을 할 수 있습니다.
* 이 첨부문서 작성일자(2024. 03. 22)이후 변경된 내용은 삼익제약 홈페이지(http://www.samik.co.kr) 또는 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr) 의약품 정보를 참조하세요.
* 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통해 교환해 드립니다. 본 제품은 공정거래위원회 고시 "소비자분쟁해결기준"에 의거 교환 또는 보상받으실 수 있습니다.

삼익제약