

신생물 발생, 양성 및 양성종양(신생 및 양성종양 포함)	골수이형성 증후군	골수이형성 증후군
홍혈구, 흉부 및 흉장 장애	생체 돌림	

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

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 8.17%(65/719명, 76건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.89%(7/719명, 8건)
감염 및 전염		바이러스상상기도감염, 자궁염, 폐렴, 인두직경, 모낭염, 치은염, 인두구인진, 중추성열, 인두부 비염, 상기도 감염	치은염
위장관계 장애		소화불량, 구강비통, 혀문 출혈, 설염, 충치, 2열, 위염, 구내염	소화불량, 식욕부통, 구내염
임상임상사		위확형색소상기 혈당 증가, 혈중 크레아티닌 증가	혈중 크레아티닌 증가
전신 장애 및 기타 부위 상태		발열, 혼동, 알콜 부종, 고체온증	알콜부종
근골격계 및 결합 조직 장애		등 통증, 말구리 통증, 골관절염, 사마조증, 회전근개증후군	
신경계 장애		이차대동, 당뇨병성 신경병증, 두통, 경각마수증	
심장 장애		혈상증, 급성 심근경색증, 불안정 협심증, 지역 발작성, 낙상, 인장, 경직, 심장 불규칙	
호흡기, 흉막 및 흉장 장애		발생 장애, 호흡 곤란, 비흡혈, 성대 돌림	
귀 및 미로 장애		청각증	
대사 및 영양 장애		이산화질혈증, 고글루세미혈증	
신생물 발생, 양성 및 양성종양(신생 및 양성종양 포함)		골수이형성 증후군, 유두종	골수이형성 증후군
내분비 장애		갑상선 종괴	
안질환		유리체 출혈	
정신 장애		착란 상태	
신경 및 미로 장애		아각증	
피부 및 피하 조직 장애		피부염	
혈관 장애		고혈압	

5. 일반적 주의

1) 중추 및 장애훈을 동반하는 관절통 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 증중 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. 증중 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중단한다.

2) 수포성 유사천포창 DPP-4 저해제를 복용한 환자에서 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 발생되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.

3) 비타민 B12 메트포르민은 비타민 B12 수치를 감소시킬 수 있다. 낮은 비타민 B12 수치의 위험은 메트포르민 용량, 치료 기간 증가 및/또는 비타민 B12 결핍을 유발하는 것으로 알려진 위험 인자가 있는 환자에서 증가한다. 비타민 B12 결핍이 의심되는 경우(빈혈 또는 신경 병증과 같은), 혈청 비타민 B12 수치를 모니터링 해야 한다. 비타민 B12 결핍 위험 인자가 있는 환자에게는 정기적인 비타민 B12 모니터링이 필요할 수 있다. 메트포르민 요법에 메트포르민에 내약성이 있고 금기가 아닌 한 지속되어야 하며, 현행 임상 지침에 따라 비타민 B12 결핍에 대한 적절한 교정 치료가 제공되어야 한다.

6. 상호작용

(1) 일반

건강한 자원자에서 리나글립틴 10mg 1일 1회와 메트포르민 850mg 1일 2회 병용투여한 결과 리나글립틴이나 메트포르민에 대해 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았다.

이 약물에 대한 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 리나글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.

(2) 리나글립틴

약물상호작용의 실험실 실험 평가

리나글립틴은 약하게 상형적이고 기전에 의한 약 내지 중등도 정도의 CYP 이소자형 CYP3A4 저해제이나 다른 CYP 이소자형을 저해하지는 않으며 CYP 이소자형 유도제도 아니다. 리나글립틴은 P-글리코프로테인 기질로서, P-글리코프로테인에 의한 다극신 운반을 약하게 저해한다. 이러한 결과에 의해, 그리고 동물에서의 약물상호작용 연구에서 리나글립틴은 다른 P-글리코프로테인 기질과의 상호작용을 야기하지는 않는 것으로 판단된다.

약물상호작용의 생체 내 평가

아래 기술된 임상시험은 항혈 투여한 약물에 의한 임상적으로 유의한 상호작용 위험이 있다는 것을 나타낸다. 용량조절을 필요로 하는 임상적으로 유의한 상호작용을 관찰되지 않았다.

리나글립틴은 메트포르민, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 피오글리타존, 와파린, 디곡신 또는 경구용 피임제에 대해 임상적으로 관련이 있는 영향을 나타내지는 않았으며 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-글리코프로테인 및 유기 양이온 수송체 (OCT) 기질과의 약물상호작용을 야기하는 경향이 낮은 것으로 입증되었다.

메트포르민 : 건강한 자원자에서 메트포르민 850mg 1일 3회 및 치료 용량을 초과하는 리나글립틴 10mg 1일 1회 병용투여 결과 리나글립틴 또는 메트포르민과 약동학적 임상적으로 유의하게 변화하지 않았다. 따라서, 리나글립틴은 유기양이온(OCT) 매개 수송체 저해제가 아니다. **실포닐로제아** : 리나글립틴 5mg의 정상상태 약물동태는 글리벤클라미드(글리벤클라이드) 1.75mg 1회 투여, 리나글립틴 5mg 다회 경구투여에 의해 변화되지 않았다. 그러나, 글리벤클라미드의 AUC 및 C_{max} 모두 14% 감소되었으며 이는 임상적으로 관련은 없었다. 글리벤클라미드는 주로 CYP2C9에 의해 대사되기 때문에, 이러한 결과 역시 리나글립틴이 CYP2C9 저해제가 아니라는 결론을 뒷받침해 준다. 글리벤클라미드처럼 CYP2C9에 의해 주로 소실되는 다른 실포닐로제아와 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다.

티아졸리디나디온 : CYP2C8 및 CYP3A4 기질인 리나글립틴 1일 10 mg과 피오글리타존 1일 45mg의 병용투여 결과, 리나글립틴, 피오글리타존 또는 피오글리타존의 혈장에서의 약동학적 관련이 있는 영향을 나타내지 않았으며, 이는 생체에서 리나글립틴이 CYP2C8 매개 대사를 저해하지 아님을 나타내며, 리나글립틴에 의한 CYP3A4의 생체내 저해는 무시할 정도로 낮다는 결론을 뒷받침한다.

리토나비어 : 유역한 P-글리코프로테인과 CYP3A4 저해제인 리토나비어가 리나글립틴의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 1회 용량인 5mg과 리토나비어 경구 다회용량인 200 mg의 병용 결과 리나글립틴의 AUC 및 C_{max}가 각각 2배 및 3배까지 증가했다. 리나글립틴 단독 또는 리토나비어의 병용 시 정상상태 혈당농도 저하율에선으로 노출의 증가는 축적의 증가와 관련이 없다는 것이 확인되었다. 이러한 리나글립틴 약동학 변화는 임상적 관련이 없는 것으로 판단된다. 따라서 기제 P-글리코프로테인(CYP3A4 저해제)과의 임상적 관련이 있는 상호작용은 예상치 않으며 영향 조정 또한 필요하지 않다. **리네파신** : P-글리코프로테인과 CYP3A4의 유역한 유도자인 리네파신이 리나글립틴 5mg의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴과 리네파신의 병복 병용투여로 정상상태 리나글립틴의 AUC와 C_{max}를 각각 39.6% 및 43.8% 저하시키고 트로프 상태에서 DPP-4 저해율 30% 감소시켰다. 따라서 강한 P-gp 유도제와 리나글립틴의 병용은 완전한 약효를 얻을 수 없을 자라도, 임상적으로 유효하다고 판단된다.

디곡신 : 건강한 자원자에서 리나글립틴 5mg과 디곡신 0.25mg 병용투여로 디곡신의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 따라서, 리나글립틴을 생체 내에서 P-글리코프로테인 매개 운송에 대한 저해제가 아니다. **외탄닌** : 리나글립틴 1일 5mg 투여는 CYP2C9 기질인 S(-) 또는 R(+) 와파린의 약동학을 변화시키지 않았으며 이는 리나글립틴이 CYP2C9 저해제가 아니라는 것을 보여준다.

심바스타틴 : 건강한 자원자에서 리나글립틴 1일 10mg 투여는 민감한 CYP3A4 기질인 심바스타틴의 정상상태 약동학에 대해 미미한 영향을 나타냈다. 리나글립틴 10mg과 심바스타틴 40mg을 6일간 투여하였으나 심바스타틴의 혈중 AUC는 34%, 혈중 C_{max}는 10% 증가하였다. 따라서, 리나글립틴은 CYP3A4 매개 대사에 대한 약한 저해제로 판단되야 할게 투여하는 CYP3A4에 의한 대사약물의 용량 조절이 필요하지 않다. **경구용 피임제** : 리나글립틴 5mg의 병용은 레보노르게스테렐 또는 에티나미드나트라디올 정상상태 약동학을 변화시키지 않았다.

리나글립틴의 절대 생체이용률은 대략 30%이다. 고지방식이와 함께 투여하였을 때 고 약동학에 대한 임상 관련 영향이 없었기 때문에, 리나글립틴은 식사와 상관 없이 투여할 수 있다.

(3) 메트포르민

1) 이 약물의 활성성분 중 하나인 메트포르민으로 인해 급성 알코올 중독인 경우(특히 공복, 영양실조 또는 간장애 시에) 유산산증의 위험이 증가되었다. 알코올 및 알코올 함유 약물의 복용을 피해야 한다. 2) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈액학적 변화를 야기하거나 신기능에 분비를 통해 배출되는 양이온성 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은 유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.
- OCT1 억제제(베라파릴 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될수 있음
- OCT1 유도제(리람피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
- OCT2 억제제(시메티딘, 톨루메그라비르, 카를라진, 트리메토프림, 베타타딘, 이사부코나올 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리타티닌, 올라파틴)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음
따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있다. 또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor

antagonists), 이노제(특히 루프 이노제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀히 관찰해야 한다.

3) 방사선 검사에서 요도화 조영제의 정맥내 투여는 신부전을 야기해서 결국 메트포르민 축적 및 유산산증의 위험을 초래할 수 있다. eGFR > 60mL/min/1.73㎡인 환자에서 이 약물은 검사 전, 또는 검사 시 중단되어야 하고 검사 후 최소 48시간까지 투여되어야서는 안되며 신기능을 재평가하고 더 이상 감소되지 않는 것으로 판단된 이후에만 투여할 수 있다.

4) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 혈당강화 작용을 증강시키는 약제
인슐린제제, 설폰아미드계 및 설폰요소계 약제, α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제

- 혈당강화 작용을 감약시키는 약제
에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 티아지드와 기타 이노제, 피라진아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페노사아진계 약제, 페니토인, 갑상선약 감약제

5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단위투여로 이 약과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 이 약의 혈당농도를 증가시키며, 혈중 C_{max}를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 C_{max}와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

6) 니페디핀 : 정상인 건강한 자원자에서 단위투여로 이 약과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는 니페디핀과의 병용 투여가 혈청 내 이 약의 C_{max}와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 오중 배설을 증가시킨다. T_{max}와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.

7. 일부 수용체에 대한 비여

1) 임신 : 이 약물은 각 2 수용분으로 임신부에서 실시한 통 제독제 적절한 연구는 없다. 임신한 상태에서 이 약물로 실시한 비임상 생식독성시험에서는 리나글립틴과 메트포르민 혼합투여에 의한 최기형성은 나타나지 않았다. 임신부에서 리나글립틴을 사용한 자료는 제한적이다. 비임상 연구에서는 생식독성과 관련된 적작인성인 독성효과는 나타나지 않았다. 임신부에서 메트포르민을 사용한 자료는 제한적이다. 메트포르민은 사람에 대한 투여량의 4배 정도인 200mg/kg/일의 용량으로 란트에 투여한 경우 최기형성을 나타내지 않았다. 보다 고용량의 500mg/kg/일과 1000mg/kg/일/사람에서의 투여량의 11배 및 23배 정도에 해당할 란트에 투여하였을 때 메트포르민의 최기형성이 관찰되었다. 예방조치로 이 약물은 임신 중에 사용을 피하는 것이 좋다.
환자가 임신 계획이 있거나 임신 중인 경우, 이 약을 투여를 하고고 이상 혈당수치와 관련된 대가(혈의 위험을 낮추기 위해 인슐린을 투여하여 급격 혈당수치와 가까운 정도까지 혈당을 유지하여야 한다.

2) 수유

수유동물에서 메트포르민과 리나글립틴을 혼합 투여한 연구는 수행되지 않았다. 동물실험에서 리나글립틴 및 대사제에 모유를 통해 배출되는 것이 관찰되었다. 메트포르민은 사람의 유즙으로 분비되며 리나글립틴이 사람 유즙을 통해 분비되지는 알려지지 않았다. 따라서 이 약물은 수유 중에는 사용하지 않도록 한다.

3) 생식

이 약물은 사람의 생식능에 대한 영향을 조사하는 연구는 수행되지 않았으나 사람에서의 투여량의 90배를 넘는 240mg/kg/day의 최고 투여용량까지 실시한 비임상연구에서 생식능에 대한 리나글립틴의 독성반응은 관찰되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

메트포르민은 주로 신장을 통해 배설되며, 고령자에 있어 노하는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 환자의 신기능에 고려하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않는다.

10. 운전 및 기계조작에의 영향

운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

11. 과량투여시의 대처

1) 증상

건강한 피험자에서 실시한 임상시험에서, 리나글립틴 600mg (관정용량의 120배에 해당)까지의 1회 투여용량은 잘 내약되었다. 사람에서 600mg을 초과해서 사용한 경험은 없다.

메트포르민염산염을 86g까지 사용했을 때 유산산증이 나타나긴 했으나 자혈량이 관찰되지는 않았다. 메트포르민염산염의 과량사용 또는 수반되는 위험은 유산산증을 야기할 수 있다. 유산산증은 의학적으로 위험한 상황이며 병원에서 치료되어야만 한다.

2) 대처

과량 투여 시, 위장관계로부터 흡수되지 않은 약물을 제거하거나 임상적으로 모니터링하고 필요한 임상처치를 실시하는 등 일반적인 보조치료를 수행하는 것이 좋다. 혈당염과 메트포르민을 제거하는 가장 효과적인 방법은 혈액투석이다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.
3) 습기를 피하여 보관할 것.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보^{*)}

이 약(리나글립틴배설량 3.34mg/리나글립틴으로서, 2.5mg)/메트포르민 염산염 1000mg)과 대조약 트라네티두아졸5.5/1000밀리그램헤파헥사인할람(주)를 2~2 고자시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시간 당 경구투여하여 33명의 혈중 리나글립틴 및 메트포르민을 측정한 결과, 비교약(헤파헥사(AUC₀₋₂₄, C_{max}))를 비교변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균변환의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이어서 생물물적으로 동등함을 입증하였다.

*) 이 약은 (우정보약) 라카레타유지정과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 (우대리소재)에 위탁 제조하였음.

2) 임상시험 정보

메트포르민 단독요법에 대한 리나글립틴의 추가병용
메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자에 대한 리나글립틴의 추가병용의 유효성과 안전성은 24주 지속기간의 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주차 리나글립틴은 위약 대비 대화혈색소(HbA1c)의 개선을 나타냈다(위약 대비 -0.64% 변화). 또한 리나글립틴은 위약 대비 공복혈당(fasting plasma glucose, FPG) 감소(-2.1 mg/dL) 및 사후 2시간 혈당(2-hour post-prandial glucose, 2h-PPG) 감소(-6.7, 1mg/dL)를 나타냈으며, HbA1c 7% 미만 혈당 환자 비율은 위약 대비 더 높았다.

메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴 추가 병용의 유효성과 안전성을 글리메피리드와 비교한 104주 임상에서 리나글립틴의 HbA1c 감소 효과는 글리메피리드 대비 +0.20%(95% CI 0.09, 0.29)로 비열등하였다(비열등성 마진 0.35%) 메트포르민 단독요법으로 불충분한 혈당 조절을 나타낸 환자에 대한 리나글립틴 5mg 1일 1회 대비 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 투여의 유효성 및 안전성은 12주 지속 기간 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 또는 리나글립틴 5mg 1일 1회 추가병용은 위약 대비 통제율을 유의하게 HbA1c 감소를 나타냈었다(각각 위약 대비 -0.74%, -0.80% 변화) 메트포르민에 대한 추가 병용 시 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 용법의 HbA1c 개선효과는 리나글립틴 5mg 1일 1회 용법과 유사하였다.

메트포르민과 리나글립틴의 추가병용
이전 당뇨병 약물치료를 받은 경향이 없거나 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴과 메트포르민의 초기병용의 유효성과 안전성은 24주 위약-대조, 이중눈가림, 요인(factorial)연구에서 평가되었다. 리나글립틴 2.5mg과 메트포르민 500mg 또는 리나글립틴 2.5mg과 1000mg 1일 2회 요법은 두 약물의 단독요법에 비해 혈당 관련 파라미터의 유의한 개선을 보였다(표 1). 대체로 베이스라인 대비 HbA1c 가 더 높은 환자에서 더 크게 나타났다.

표 1. 식이요법과 운동으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에게 리나글립틴과 메트포르민 초기병용과 각각의 단독요법을 비교한 24주 임상 시험 결과

	위약	리나글립틴 5mg 1일 1회	메트포르민 500mg 1일 2회	리나글립틴 2.5mg+ 메트포르민 500mg 1일 2회	메트포르민 1000mg 1일 2회	리나글립틴 2.5mg+ 메트포르민 1000mg 1일 2회
HbA1c%	N=65	N=135	N=141	N=137	N=138	N=140
베이스라인 평균	8.7	8.7	8.7	8.7	8.5	8.7
24주차 베이스라인(변환된 평균)	0.1	-0.5	-0.6	-1.2	-1.1	-1.6
리나글립틴 5mg 단독투여 대비 변화(95% CI)				-0.77* (-0.99, -0.55)		-1.14* (-1.36, -0.92)
메트포르민 단독투여 대비 변화(95% CI)				-0.58* (-0.79, -0.39)		-0.51* (-0.73, -0.33)

* 리나글립틴의 1일 총 용량은 5mg으로 동일하다

** p-값 < 0.0001

메트포르민과 실포닐로제아 병용요법에 대한 리나글립틴의 추가병용

메트포르민과 실포닐로제아 병용요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자에 대한 리나글립틴 추가병용의 유효성과 안전성은 24주 지속기간의 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주차 리나글립틴은 위약 대비 유의한 HbA1c의 개선을 보였다(위약 대비-0.62% 변화). 또한, 리나글립틴의 HbA1c 7% 미만을 달성한 환자의 비율이 위약 대비 더 높았으며, 위약 대비 FPG 감소는 -12.7mg/dL이었다.

메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법에 대한 리나글립틴의 추가 병용
메트포르민과 엠파글리플로진(10mg 또는 25mg)의 병용요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴을 추가병용한 24주 이중 눈가림, 위약 대비 시험에서 위약 대비 베이스라인으로 보정된 평균 HbA1c 감소는 각각 -0.32%(메트포르민과 엠파글리플로진 10mg 병용요법) 및 -0.47%(메트포르민과 엠파글리플로진 25mg 병용요법)으로 유의한 차이를 보였다. 베이스라인 HbA1c가 7% 이상인 환자를 대상으로 목표인 HbA1c 7% 미만에 도달한 환자 비율은 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 높았다.

베이스라인 HbA1c 8.5% 이상인 환자를 대상으로 한 사전에 정의된 하위군 분석(메트포르민과 엠파글리플로진 10mg 또는 메트포르민과 엠파글리플로진 25mg 병용요법에 대한 각각의 환자 수 n=66 및 n=42)에서 리나글립틴의 추가병용에 대한 24주차 베이스라인으로 보정된 평균 HbA1c의 감소는 위약 대비 각각 -0.33%(p=0.0875) 및 -0.62%(p=0.0046)이었다.

메트포르민과 인슐린 병용요법에 대한 리나글립틴의 추가 병용

메트포르민과 인슐린 병용요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴의 추가 병용의 유효성 및 안전성은 24주 지속기간의 이중눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주간 다양한 인슐린 요법(인슐린 단독, 인슐린과 메트포르민, 인슐린과 피오글리타존, 인슐린과 메트포르민 및 피오글리타존)에 대한 리나글립틴의 추가병용은 위약 대비 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈다(위약 대비 HbA1c -0.65% 변화). 경구용 혈당강화제 배경요법에 따른 하위군 분석에서 인슐린과 메트포르민 배경요법(전체 76%)에 대한 HbA1c 감소 효과는 전체 결과와 유사하였다.

리나글립틴 실험관계 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)
CARMELINA는 확인된 대혈관질환 또는 신장질환 병력을 근거하여 실험관계 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자 6,979명을 대상으로 HbA1c와 실험관계 위험 인자 및 신장질환에 대한 표준 치료에 리나글립틴 5 mg(3,494명) 또는 위약(3,485명)을 추가 투여한 무작위 배정 연구이다. 이 연구는 75세 이상의 환자 1,211명(17.4%)과 신장질환 환자 4,348 명(62.3%)을 포함하고 있다. 사후제 여과율(eGFR)이 45 이상 60mL/min/1.73㎡미만인 환자는 약 19%, 30 이상 45mL/min/1.73㎡미만 인 환자는 약 28%, 그리고 30mL/min/1.73㎡미만인 환자는 약 15%였다. 기저 상태에서의 평균 HbA1c은 8.0%이었다. 이 연구는 실험관계 사망, 비치명적 스그경증 또는 비치명적 뇌졸중(GP+MACE)의 첫 번째 발생의 복합으로 이루어진 일차 실험관계 평가 변수에 대한 비열등성을 입증하도록 디자인되었다. 신장 복합 평가 변수는 신장질환 환자 또는 지속성 말기신장애(ESRD) 또는 eGFR의 40%이상 지속적인 감소로 정의된다.

중앙값으로서 2.2년의 추적 후, 표준 치료에 추가된 리나글립틴은 주요한 실험관계 이상 반응 또는 신장 결과 사례의 위험을 높이지 않았다. 리나글립틴을 투여 받지 않은 표준 치료 제2형 당뇨병 환자군과 비교 하였을 때 추가적인 평가변수인 심부전으로 인한 입원에 대한 위험은 증가되지 않았다.

표 2. CARMELINA 연구의 치료군에 따른 복합변수 및 발현률

	리나글립틴 5mg	위약			위험비 (Hazard Ratio)
대상자 수	발생률/1000 PY (%)	대상자 수	발생률/1000 PY (%)		(95% CI)
환자 수	3494	3485			
일차 실험관계 복합 평가변수 (실험관계 사망, 비치명적 스그경증, 비치명적 뇌졸중)	434 (12.4)	57.7	420 (12.1)	56.3	1.02 (0.89,1.17)*
실험관계 질환 사망**	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34	0.98 (0.81,1.14)
비치명적 스그경증*	156 (4.5)	20.6	135 (3.9)	18.0	1.15 (0.91,1.46)
비치명적 뇌졸중**	65 (1.9)	8.5	73 (2.1)	9.6	0.88 (0.63,1.23)
이차 신장 복합 평가변수 (신장 사망, ESRD, eGFR의 40%하락증가)	327 (9.4)	48.9	305 (8.8)	46.6	1.04 (0.89,1.22)
모든 원인 사망	367 (10.5)	46.9	373 (10.7)	48.0	0.98 (0.84,1.13)
심부전으로 인한 입원	209 (6.0)	27.7	228 (6.5)	30.4	0.90 (0.74,1.08)

* PY= 환자년수(patient years)

** 비열등성 위험비에 대해 95% CI의 상한계가 1.3보다 낮음을 입증하기 위한 비열등성 시험.

*** 대상자 한 명에서 한가지 이상의 사례가 나타날 수 있으므로, 각 사례 대상자들의 합은 사례를 경험한 모든 대상자 수보다 큼.

리나글립틴 실험관계 안전성 연구 (CAROLINA)

CAROLINA는 실험관계 위험이 높거나 확인된 합병증이 있는 초기 2형 당뇨병 환자 6,033명을 대상으로 HbA1c와 실험관계 위험 인자에 대한 표준 치료(83%의 환자에서의 메트포르민 기반 요법을 포함)에 리나글립틴 5mg(3,023명) 또는 글리메피리드 1-4mg(3,010명)을 추가 투여한 무작위 배정 연구이다. 연구 대상자의 평균 연령은 64세이며, 2,030명(34%)의 환자가 70세 보다 고령이었다. 이 연구대상자에는 2,089명(35%)의 실험관계 질환 환자와 기저상태에서 eGFR이 60mL/min/1.73㎡미만 인 1,130명(19%)의 신장애 환자가 포함되어 있다. 기저상태에서 평균 HbA1c는 7.15%이었다.

이 연구는 실험관계 사망, 비치명적 스그경증 또는 비치명적 뇌졸중(GP+MACE)의 첫 번째 발생의 복합으로 이루어진 일차 실험관계 평가 변수에 대한 비열등성을 입증하도록 디자인되었다.

중앙값으로서 6.25년의 추적 후, 리나글립틴은 글리메피리드와 비교하여 주요한 실험관계 이상 반응(표3)의 위험을 증가시키지 않았다. 결과는 환자의 메트포르민 치료여부와 무관하게 일관되게 나타났다.

표 3. CAROLINA 연구의 치료군에 따른 주요 실험관계 사건(MACE) 및 발생률

	리나글립틴 5mg	글리메피리드 (1-4mg)	위험비 (Hazard Ratio)		
	대상자 수 (%)	발생률/ 1000 PY	대상자 수 (%)	발생률/ 1000 PY	(95% CI)
환자 수	3023		3010		
일차 심혈관계 복합 평가변수 (심혈관계 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)	356 (11.8)	20.7	362 (12.0)	21.2	0.98 (0.84, 1.14)*