

스테글라트로[®] 정 15밀리그램

스테글라트로[®] 정 5밀리그램

원료약품 및 분량

15밀리그램 : 1정(312 mg) 중,

유효성분: 에르투글리플로진 L-피로글루탐산(별규) ----- 19.431 mg
(에르투글리플로진으로서 ----- 15 mg)

5밀리그램 : 1정(104 mg) 중,

유효성분: 에르투글리플로진 L-피로글루탐산(별규) ----- 6.477 mg
(에르투글리플로진으로서 ----- 5 mg)

성상

15밀리그램 :

한 면에 '702'가 새겨진 빨강색의 양면이 불록한 삼각형의 필름코팅정

5밀리그램 :

한 면에 '701'이 새겨진 분홍색의 양면이 불록한 삼각형의 필름코팅정

효능·효과

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

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.
 - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.
 - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없으며 2제 요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우, 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴과 이 약을 병용투여한다.
 - 메트포르민과 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.
 - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴과 이 약을 병용투여한다.

용법·용량

이 약의 권장 시작용량은 단독요법 및 메트포르민 등 다른 혈당 강하제와의 병용요법에 대하여 1일 1회 5 mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 아침에 경구투여 한다. 이 약 5 mg에 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 15 mg으로 증량할 수 있다.

체액량 감소가 있는 환자는 이 약을 복용하기 전에 체액량을 교정하여야 한다. [사용상의 주의사항, 2. 신중투여 3) 저혈압 항 및 3. 이상반응 2) 특정 이상반응 ① 체액량 감소 항 참조].

특수집단

• 신장장애환자

이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르며, 중등증의 신장애 환자에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73 m² 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60 mL/min/1.73 m² 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다.

경증의 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

• 간장애환자

경증 또는 중등도의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

• 고령자

연령에 따른 이 약의 용량조절은 권장되지 않는다. 체액량 감소 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다. [사용상의 주의사항, 8. 고령자에 대한 투여 항 참조].

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 심각한 과민반응 병력이 있는 환자
- 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케토산증 환자
- 3) 추정 사구체 여과율(eGFR)이 30 mL/min/1.73 m² 미만인 환자, 말기 신장 질환(end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자

4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 급성신장손상 및 신기능장애

이 약은 혈관내 유효 혈액량 감소와 신기능 장애를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 SGLT2 저해제를 투여한 뒤 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 이 약을 투여하기 전에 혈액량 감소, 만성 신부전, 울혈성 심부전 및 병용약물(예: 이노제, 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제, 안지오텐신수용체차단제(ARBs), 비스테로이드성소염제(NSAIDs)) 와 같이 환자에게 급성신장손상을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 급성 신장손상을 일으키기 쉬운 경구 섭취 감소(예: 급성 질환, 금식) 또는 체액 손실(예: 위장질환, 과도한 열 노출)이 일어날 경우 일시적 투약 중단을 고려하고, 급성 신장손상이 발생하는지 모니터링한다. 만약 급성신장손상이 발견되는 경우, 이 약의 치료를 즉시 중단하고 조치해야 한다. 이 약은 혈청 크레아티닌 수치를 높이고 eGFR을 감소시킨다. 기저상태에서 중등도 신장장애를 가진 환자에서 평균값이 더 크게 변화하였다 [3. 이상반응 항 참조]. 신기능 이상은 이 약의 투여를 시작한 이후 발생할 수 있다.

사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73 m² 미만인 환자에게 이 약을 사용하지 않는다. 사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60 mL/min/1.73 m² 미만일 경우에는 이 약을 중단해야 한다.

신기능 모니터링

이 약의 유효성은 작용기전 때문에 신기능에 의존적이다. 또한 이 약은 혈중 크레아티닌을 증가시키고 사구체여과율(eGFR)을 감소시킨다. 그러므로 신기능 평가는 다음과 같이 권장된다:

- 이 약 투여를 시작하기 전 및 투여 중 정기적으로.
- 신기능을 감소시킬 수 있는 의약품 병용투여 전 및 그 이후 정기적으로.
- eGFR 60 mL/min/1.73 m² 미만의 환자는 보다 빈번하게 한다.

2) 심부전

NYHA class I-II 에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA class III-IV에 대한 이 약의 임상시험경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

3) 저혈압

이 약은 혈관내 유효 혈액량 감소를 유발한다. 따라서 이 약의 투여를 시작한 이후 증상성 저혈압이 나타날 수 있으며 특히 신기능 장애환자(eGFR 60 mL/min/1.73 m²미만), 65세 이상 고령자, 수축기 혈압이 낮은 환자 및 이노제 복용자의 주의가 필요하다. 체액량 감소가 있는 환자는 이 약을 복용하기 전에 체액량을 교정하여야 한다. 이 약을 투여하는 동안 저혈압의 증상 및 징후를 모니터링 하여야 한다.

4) 케토산증

신속한 입원을 필요로 하고 생명을 위협하는 중대한 케토산증이 이 약의 임상시험에서 보고되었으며, SGLT2 저해제를 복용한 제 1형 및 2형 당뇨병 환자의 임상시험과 시판후 조사에서도 증례가 확인되었다. 임상시험 중 이 약을 투여받는 환자 3,409명 중 3명(0.1%)에서 케토산증이 보고되었고 대조군에서는 0%가 보고되었다.

혈당수치가 250mg/dL 보다(14 mmol/L) 낮더라도 이 약으로 인해 케토산증이 발생할 수 있으므로 이 약을 투약한 환자에서 심각한 대사성 산증의 증상 및 증후가 있으면 혈당 수치와 관계없이 케토산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케토산증으로 의심되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 환자의 상태를 평가하고 적절한 조치를 신속하게 취해야 한다. 케토산증의 치료는 인슐린과 체액 및 탄수화물의 보충이 필요할 수 있다.

케토산증의 증상 및 증후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 상복부 통증, 전신권태 및 호흡곤란을 포함한다. 일부의 보고에서 케토산증을 유발한 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병이나 수술로 인한 열량섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제 1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력) 및 알코올 남용 등이 확인되었다.

이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 열량 섭취 제한, 알코올 남용 등을 포함한 케토산증을 유발할 수 있는 환자의 병력 및 요인이 있는지 고려하여야 한다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케토산증이 발생하는지 모니터링 하고, 케토산증을 유발하기 쉬운 임상적 상황(예. 급성 질환 및 수술로 인한 장기간의 금식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하여야 한다.

5) 생식기 진균 감염

이 약은 생식기 진균 감염의 위험을 높인다. SGLT2 저해제 임상시험에서 생식기 진균 감염의 병력이 있는 환자와 포경수술을 받지 않은 남성에서 생식기 진균 감염이 더 발생하기 쉽다 [3. 이상반응 항 참조]. 적절히 모니터링하고 치료해야 한다.

3. 이상반응

1) 임상시험

이 약 5 mg 및 15 mg을 평가한 위약 대조 연구의 통합 분석

26주간 진행된 3건의 위약 대조 임상시험으로부터 얻은 자료를 표1에 나타내었다. 이 약은 이중 1건의 연구에서 단독요법으로 사용되었고, 2건의 연구에서 병용요법으로 사용되었다 [13. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 참조]. 이 자료에서 1,029명의 환자가 이 약을 투여하였고 평균 투여기간은 약 25주였다. 환자는 이 약 5 mg(n=519), 이 약 15 mg(n=510), 또는 위약(n=515)을 1일 1회 투여 받았다. 환자 평균 연령은 57세였고 75세 이상은 전체의 2%였다. 53%가 남자였으며 백인 73%, 아시아인 15%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 7%였다. 연구 시작시점에 평균 당뇨 유병기간은 7.5년이었으며 평균 HbA1c는 8.1%였고, 19.4%에서 당뇨병성 미세혈관 합병증이 확인되었다. 기저치에서 신장 기능은 모든 군에서 평균 eGFR 88.9

mL/min/1.73 m²로 정상 또는 경증의 신기능 이상자가 97%였고 중등증 신기능 이상자는 환자의 3%였다.

표 1은 이 약의 사용과 관련된 일반적인 이상반응을 보여 준다. 이러한 이상반응은 베이스라인에서 나타나지 않았고 위약보다는 이 약에서 더 흔하게 나타났으며 이 약을 투여한 환자에서 적어도 2% 이상으로 나타났다.

표1. 3개의 26주 위약대조연구¹로부터 이 약 투여군에서 2% 이상 보고된 이상반응

이상반응	위약 N = 515 (%)	이 약 5 mg N = 519 (%)	이 약 15 mg N = 510 (%)
여성 생식기 진균감염 ²	3.0%	9.1%	12.2%
남성 생식기 진균감염 ³	0.4%	3.7%	4.2%
요로 감염 ⁴	3.9%	4.0%	4.1%
두통	2.3%	3.5%	2.9%
질 소양증 ⁵	0.4%	2.8%	2.4%
증가된 배뇨 ⁶	1.0%	2.7%	2.4%
비인두염	2.3%	2.5%	2.0%
등 통증	2.3%	2.5%	2.0%
체중 감소	1.0%	1.2%	2.4%
목마름 ⁷	0.6%	2.7%	1.4%

¹ 3개의 위약대조연구는 1개의 단독요법 연구와 2개의 병용요법 연구(메트포르민, 메트포르민 및 시타글립틴)을 포함한다.

² 여성 생식기 진균감염은 다음의 이상반응을 포함한다; 생식기칸디다증, 생식기진균감염, 질감염, 외음염, 외음질칸디다증, 외음질진균감염, 외음질염. 백분율은 각 그룹의 여성 피험자의 수를 분모로 하여 계산되었으며, 각각 위약(N=235), 이 약 5 mg(N=252), 이 약 15 mg(N=245) 이었다.

³ 남성 생식기 진균감염은 다음의 이상반응을 포함한다; 칸디다성귀두염, 귀두포피염, 생식기감염 및 생식기진균감염. 백분율은 각 그룹의 남성 피험자의 수를 분모로 하여 계산되었으며, 각각 위약(N=280), 이 약 5 mg(N=267), 이 약 15 mg(N=265) 이었다.

⁴ 요로감염은 다음의 이상반응을 포함한다; 방광염, 배뇨통, 연쇄상구균성 요로감염, 요도염, 요로감염

⁵ 질 소양증은 다음의 이상반응을 포함한다; 외음질 소양증, 생식기 소양증. 백분율은 각 그룹의 여성피험자의 수를 분모로 하여 계산되었으며, 각각 위약(N=235), 이 약 5mg(N=252), 이 약 15mg(N=245) 이었다.

⁶ 증가된 배뇨는 다음의 이상반응을 포함한다; 빈뇨증, 절박뇨, 다뇨증, 뇨량 증가 및 야뇨증

⁷ 목마름은 다음의 이상반응을 포함한다; 목마름(thirst), 입마름(dry mouth), 조갈증 및 마른 목 (dry throat).

2) 특정 이상반응

① 체액량 감소

이 약은 삼투성 이뇨를 일으키고, 이로 인해 특히 신장 기능이 저하된(eGFR 60 mL/min/1.73 m² 미만) 환자에서 혈관 내 용적 감소 및 체액량 감소 관련 이상반응을 유발할 수 있다. 중등도 신장애 환자 대상의 임상시험에서 체액량 감소 관련 약물이상반응(예, 탈수, 체위성어지러움증, 실신전상태, 실신, 저혈압 및 기립성저혈압) 발생율은 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군, 위약군에서 각각 4.4%, 1.9%, 0%였다. 이 약은 용적 감소의 위험이 높은 환자에서 저혈압의 위험을 높일 수 있다.

② 케토산증

임상시험에서 케토산증은 이 약 투여 환자 3,409명 중 3명(0.1%), 대조약 투여 환자 0명(0.0%)에서 관찰되었다.

③ 신기능 장애

이 약의 사용은 혈청 크레아티닌의 증가 및 eGFR 감소와 관련이 있다 [표 2 참조]. 기저상태에서 중등도 신장애를 가진 환자는 평균값이 더 크게 변화하였다; 이 변화는 치료 중단 후 회복되는 것으로 관찰되었다.

표 2. 26주간 진행된 3건의 위약 대조 임상시험, 26주간 진행된 1건의 중등도 신장애 환자 대상의 임상시험의 통합 분석 자료에서 혈청 크레아티닌과 eGFR의 기저상태 대비 변화

		26주 위약 대조 연구의 통합 분석		
		이 약 5 mg N = 519	이 약 15 mg N = 510	위약 N = 515
기저상태 평균	크레아티닌 (mg/dL)	0.82	0.82	0.83
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	88.2	89.0	89.5
6주 시 변화	크레아티닌 (mg/dL)	0.03	0.03	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.7	-3.1	-0.3
26주 시 변화	크레아티닌 (mg/dL)	0.00	0.01	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.5	-0.6	0.7
		26주 중등도 신장애 연구		
		이 약 5 mg N = 158	이 약 15 mg N = 155	위약 N = 154
기저상태 평균	크레아티닌 (mg/dL)	1.38	1.37	1.39

	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	46.8	46.9	46.0
6주 시 변화	크레아티닌 (mg/dL)	0.11	0.12	-0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-3.2	-4.1	0.6
26주 시 변화	크레아티닌 (mg/dL)	0.08	0.10	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.7	-2.6	0.0

신장 관련 이상반응(예, 급성 신장 손상, 신장애, 급성 전신장성 부전(acute prerenal failure)) 이 이 약을 투여한 환자, 특히 중등도 신장애 환자에서 발생할 수 있고, 중등도 신장애 환자에서 신장 관련 약물이상반응의 발생률은 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군, 위약 군에서 각각 2.5%, 1.3%, 0.6%였다.

④ 하지절단

단독 투여 연구와 다른 혈당강하제와 병용 연구 임상 3상시험 7개에서 비 외상성 하지절단이 보고되었으며 대조군 1,450에서 1(0.1%), 이 약 5 mg 투여군 1,716에서 3(0.2%), 이 약 15 mg 투여군 1,693에서 8(0.5%)가 보고되었다.

⑤ 저혈당

저혈당의 발생률을 임상시험 별로 표3에 나타내었다.

표3. 위약 또는 활성약 대조 임상시험에서 관찰된 전체* 저혈당 및 중증† 저혈당의 발생률

단독요법 (26 주)	이 약 5 mg (N = 156)	이 약 15 mg (N = 152)	위약 (N = 153)
전체 [N (%)]	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.7)
중증 [N (%)]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
메트포르민과 병용 (26 주)	이 약 5 mg (N = 207)	이 약 15 mg (N = 205)	위약 (N = 209)
전체 [N (%)]	15 (7.2)	16 (7.8)	9 (4.3)
중증 [N (%)]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
메트포르민 및 시타글립틴과 병용 (26 주)	이 약 5 mg (N = 156)	이 약 15 mg (N = 153)	위약 (N = 153)
전체 [N (%)]	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.3)
중증 [N (%)]	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)
중등도 신장애 환자에서 인슐린 및/또는 인슐린 분비 촉진제 병용 (26 주)	이 약 5 mg (N = 148)	이 약 15 mg (N = 143)	위약 (N = 133)
전체 [N (%)]	53 (35.8)	39 (27.3)	48 (36.1)
중증 [N (%)]	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (2.3)

* 전체 저혈당 사건: 혈장 또는 모세혈관 포도당 70 mg/dL (3.9 mmol/L) 이하

[†] 중증 저혈당 사건: 혈중 포도당과 상관 없이 발작을 경험하거나 의식을 잃거나 타인의 도움이 필요한 사건

⑥ 생식기 진균 감염

3건의 위약 대조 임상시험의 통합 분석에서 여성 생식기 진균 감염(예, 생식기칸디다증, 생식기진균감염, 질감염, 외음염, 외음질칸디다증, 외음질진균감염, 외음질염)은 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군, 위약 군에서 각각 9.1%, 12.2%, 3.0% 발생하였다. 여성에서 생식기 진균 감염 때문에 투여를 중단한 환자는 이 약 투여 환자 및 위약 투여 환자의 각각 0.6% 및 0%였다 [2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 5) 생식기 진균 감염 항 참조].

동일한 3건의 위약 대조 임상시험의 통합 분석에서 남성 생식기 진균 감염(예, 칸디다성귀두염, 귀두포피염, 생식기감염 및 생식기진균감염)의 발생률은 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군, 위약 군에서 각각 3.7%, 4.2%, 0.4%였다. 남성 생식기 진균 감염은 포경수술을 받지 않은 남성들에서 더 흔했다. 남성에서 생식기 진균 감염 때문에 투여를 중단한 환자는 이 약 투여 환자 및 위약 투여 환자의 각각 0.2%와 0%였다. 이 약을 투여받은 남성환자 1729 중 8(0.5%)에서 포경이 보고되었다 [2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 5) 생식기 진균 감염 항 참조].

⑦ 실험실적 검사

저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 상승

3건의 위약 대조 임상시험의 통합 분석에서 이 약 투여 환자에서 LDL-C값이 용량 의존적으로 증가하는 것이 관찰되었다. 위약 군과 비교한 LDL-C의 기저상태 대비 변화 백분율 평균은 이 약 5 mg 군과 이 약 15 mg 군에서 각각 2.6%와 5.4%였다. 기저상태 LDL-C 평균 범위는 모든 치료군에서 96.6 - 97.7 mg/dL였다.

헤모글로빈 상승

3건의 위약 대조 임상시험의 통합 분석에서 헤모글로빈 수치의 기저상태 대비 평균변화량(백분율변화량)은 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군, 위약 군에서 각각 0.46 g/dL(3.5%), 0.48 g/dL(3.5%), -0.21 g/dL(-1.4%)였다. 기저상태 헤모글로빈 평균 범위는 모든 치료군에서 13.90 - 14.00 g/dL 였다. 치료 종료 시점에 헤모글로빈 수치가 2 g/dL 넘게 상승하고, 정상상한치를 넘은 환자는 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군, 위약 군에서 각각 0.2%, 0.4%, 0.0%였다.

4. 일반적 주의

1) 요로성패혈증 및 신우신염

SGLT2를 투여받은 환자에서 요로성 패혈증 및 신우신염을 포함한 심각한 요로감염이 시판후 조사에서 보고되었다. 신우신염은 이 약의 임상시험에서도 보고되었다. SGLT2 저해는 요로감염의 위험을 증가시킨다. 요로 감염의 증상 및 증후가 확인된 환자는 즉시 적절한 치료를 하여야 한다.

2) 하지절단

다른 SGLT2 저해제의 임상연구에서 하지절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 약의 3 상 임상시험 7건에서도 하지절단이 보고되었으며 대조군에서 비외상성 하지절단 1(0.1%), 이 약 5 mg 투여군에서 3(0.2%), 이 약 15 mg 투여군에서 8(0.5%)가 보고되었다. 이 약과 하지절단간의 명확한 관련성은 확립되지 않았다.

이 약의 투여를 시작하기 전 절단 병력, 말초 혈관 질환, 신경성 당뇨병성 족부 궤양등의 절단을 유발하는 환자의 병력 및 요인을 고려해야 한다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다. 이 약으로 치료받는 환자는 감염의 증상 및 증후(골수염 포함), 새로운 통증 및 압통, 하지의 궤양 및 염증을 모니터링 하여야 하고 이러한 증상이 확인되면 이 약의 투여를 중단한다.

3) 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 증가

이 약과 관련하여 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 용량 비례 증가가 일어날 수 있다[3. 이상반응 ⑦ 실험실적 검사 항 참고]. 적절히 모니터링하고 치료해야 한다.

4) 이 약과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

5) 대혈관 결과

이 약이 대혈관 합병증 발생 위험을 감소시켰다는 결정적 증거를 확립한 임상시험은 없다.

6) 운전 또는 기계조작에 대한 영향

이 약은 운전 또는 기계조작에 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있다. 그러나 환자는 저혈당 증상이 발생할 수 있고, 체위성어지러움증과 같은 체액량 감소와 관련된 약물이상반응의 위험이 증가될 수 있음을 주지하고 있어야 한다.

7) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

이 약을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

5. 상호작용

이 약을 메트포르민, 시타글립틴, 심바스타틴, 글리메피리드와 병용투여했을 때 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 하루 한번 600mg 용량의 리팜핀(UGT 및 CYP 효소 유도제)을 반복투약 후 이 약을 함께 투약하였을 때, 이 약의 AUC와 Cmax는 단독 투약 대비 각각 약 39%와 15% 감소하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않는다.

1) 실험실적 검사 방해

뇨 포도당 검사 양성

SGLT2 저해제가 뇨 중 포도당 배설을 증가시켜 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 유도하므로 SGLT2 저해제 투여 환자의 혈당 조절 상태를 뇨 중 포도당 검사로 모니터링하는 것은 권장되지 않는다. 다른 방법으로 혈당 조절 상태를 모니터링해야 한다.

1,5-anhydroglucitol(1,5-AG) 분석 방해

SGLT2 저해제 투여 시에는 1,5-AG 측정치를 신뢰할 수 없기 때문에 SGLT2 저해제 투여 환자의 혈당 조절 상태를 1,5-AG 분석으로 모니터링하는 것은 권장되지 않는다. 다른 방법으로 혈당 조절 상태를 모니터링해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 임상시험 결과는 없다. 랫드 동물 시험 결과에 따르면, 에르투글리플로진이 신장 발달과 성숙에 영향을 미칠 수 있다. 랫트시험에서 15 mg 임상용량 노출도의 510배(AUC)에 해당하는 모체 독성 용량(250 mg/kg/day)을 투여했을 때 태자 생존율 감소와 장관 기형 발생률 증가가 관찰되었다. 랫트 시험에서 15 mg 임상용량의 노출도의 13 배 (AUC)에 해당하는 용량을 투여했을 때 신장 중량증가, 신우와 세뇨관의 이완, 신장 무기질 침착이 관찰되었다. 이러한 결과는 사람 발달의 임신 후기 2기 및 3기에 해당하는 동물 발달의 기간 (생후 21-90일째) 동안의 노출에서 나타났다. 임부에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약이 사람의 유즙으로 분비되거나 수유 영아에게 영향을 미치거나, 모유 생산에 영향을 준다는 자료는 없다. 랫트의 유즙에서는 에르투글리플로진이 검출되었다. 사람의 신장 발달은 자궁 내 및 생애 첫 2년 동안에 이루어지기 때문에 수유 중 노출될 경우 사람의 신장 발달에 위험을 미칠 수 있다 [6. 임부 및 수유부에 대한 투여, 1) 임부에 대한 투여 항 참조].

많은 약물이 사람 유즙으로 분비되고 수유 영아에서 약물이상반응이 잠재적으로 나타날 수 있으므로, 수유하는 동안 이 약을 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 이 약 투여 환자 중 총 876명(25.7%)이 65세 이상이었고 152명(4.5%)이 75세 이상이었다. 65세 이상 집단에서는 65세 미만 집단에 비해 체액량 감소 관련 약물이상반응의 발생률이 더 높았고, 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군, 대조약 군에서 각각 2.2%, 2.6%, 1.1%로 보고되었다 [3. 이상반응 항, 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 3) 저혈압 항 참조]. 신장 장애가 있는 고령자에서는 이 약의 유효성이 감소할 것으로 예상된다 [2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 1) 급성신장손상 및 신기능장애 항 참조].

9. 신장애 환자에 대한 투여

제 2형 당뇨병환자로 중증도의 신장애가 있는 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 위약군과 비교시 중증도의 신장애가 있는 환자에서 이 약으로 치료하는 것은 혈당 개선 효과를 나타내지 못했고 신기능 장애 및 신장관련 이상반응 및 체액 고갈 이상반응의 위험을 증가시켰다.

이 약은 중증의 신장애, ESRD 및 투석 환자에 금기이다. 이 약은 이러한 환자군에 효과가 기대 되지 않는다. 경증의 신장애 환자에서 모니터링 또는 용량의 조절은 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중증도의 간장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서 이 약은 평가되지 않았으므로 사용이 권장되지 않는다.

11. 과량투여시의 처치

과량투여의 경우, 환자의 임상적 상태에 따라 통상적인 대증적 치료(예, 위장관에서 아직 흡수되지 않은 약물을 제거하고, 임상적 모니터링과 대증적 치료를 실시함)를 실행한다. 에르투글리플로진 이 혈액투석으로 제거되는지 여부는 연구되지 않았다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 다른 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 나트륨-포도당 공동수송체 2(SGLT2) 저해제이다.

SGLT2는 사구체 여과액으로부터 전신순환으로 포도당을 재흡수하는 기전에서 가장 주요한 수송체이다. 이 약은 SGLT2를 저해하여 이미 여과된 포도당의 신장 재흡수를 감소시키고, 신장의 포도당 역치를 낮춘다. 그결과, 뇨 중 포도당 배설을 증가시킨다.

2) 약동학적 정보

전반적 개요

이 약의 약동학은 건강한 시험대상자 및 제2형 당뇨병 환자에서 비슷하다. 정상상태(steady-state)에서 평균 혈장 AUC 및 C_{max} 는 이 약 5 mg 1일 1회 투여 시 각각 398 ng·hr/mL 및 81.3 ng/mL, 이 약 15 mg 1일 1회 투여 시 각각 1,193 ng·hr/mL 및 268 ng/mL였다. 정상상태(steady-state)는 이 약을 1일 1회 투여 시 4-6일 뒤에 도달한다. 이 약은 시간 의존적 약동학을 따르지 않으며 반복투여 시 혈장에서 10-40% 정도 축적된다.

흡수

공복 상태에서 이 약 5 mg 및 15 mg을 단회 경구투여 시 투여 1시간 후에 최고 혈장 농도에 도달한다(T_{max} 중앙값). 이 약의 혈장 C_{max} 와 AUC는 0.5-300 mg 단회투여 및 1-100 mg 반복투여에서 용량 의존적으로 증가했다. 이 약의 절대 생체이용률은 15 mg 경구투여 시 약 100%이다.

고지방, 고칼로리 식사 후에 이 약을 투여하면 C_{max} 가 29% 감소하고 T_{max} 가 1시간 지연되지만, AUC는 공복 투여 시와 차이가 없다. 음식이 이 약의 약동학에 미치는 영향은 임상적으로 의미 있다고 볼 수 없으므로 식사와 무관하게 투여할 수 있다. 제3상 임상시험에서 이 약을 식사 여부와 관계없이 투여했다.

분포

정맥 투여 후 이 약의 정상상태(steady-state) 분포용적 평균은 85.5L이다. 이 약의 혈장단백 결합률은 93.6%이고 혈장 농도와 무관하다. 신장애나 간장애가 있는 환자에서 혈장단백 결합률이 의미 있게 달라지지는 않는다. 이 약의 혈액-혈장 농도 비는 0.66이다.

대사

이 약의 주된 소실 기전은 대사이다. 이 약의 주된 대사 경로는 UGT1A9 및 UGT2B7 매개 O-글루쿠론산화이며, 이 반응을 거치면 임상적으로 의미 있는 농도에서 약리학적 활성이 없는 두 글루쿠로니드 대사체가 만들어진다. 이 약의 CYP 매개(산화) 대사는 적다(12%).

배설

이 약 100 µg 용량을 정맥투여했을 때 전신 혈장 청소율 평균은 11.2 L/hr였다. 집단 약동학 분석에 근거할 때 신장 기능이 정상인 제2형 당뇨병 환자에서 소실 반감기 평균은 16.6시간으로 추정되었다. 건강한 시험대상자에게 [^{14}C] 에르투글리플로진 용액을 경구투여했을 때 약물

관련 방사성활성의 약 40.9% 및 50.2%가 각각 대변 및 뇨로 배설되었다. 뇨에서는 투여된 용량의 1.5%만이 에르투글리플로진 미대사체로 배설되었고, 대변에서는 33.8%가 에르투글리플로진 미대사체로 배설되었는데, 이는 글루쿠로니드 대사체가 담즙배설된 후 가수분해 과정을 통해 모약물로 전환되었기 때문이다.

특수 환자 집단

신장장애

경증, 중등도, 또는 중증 신장장애(eGFR에 따름)를 동반한 제2형 당뇨병 환자에게 이 약 15 mg 을 단회투여한 제1상 임상약리학 연구 1건에서 신장 기능이 정상인 환자와 비교하여 에르투글리플로진 AUC의 증가량은 경증, 중등증, 중증 신장장애 환자에서 각각 1.6배, 1.7배, 1.6배였다. 이는 임상적으로 의미가 없는 것으로 간주된다. 24시간 뇨 중 포도당 배설량은 신장장애 중증도가 심할수록 감소했다 [2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 1) 급성신장손상 및 신기능장애 항 참조]. 신장장애 환자에서 이 약의 혈장단백 결합률 변화는 없었다.

간장애

중등도 간 장애(Child-Pugh 분류에 따름) 환자들에서 이 약의 노출이 증가하지 않았다. 간 기능이 정상인 사람에 비해 이 약의 AUC는 약 13%, C_{max}는 약 21% 감소했다. 이는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않는다. Child-Pugh Class C인 (중증) 간 장애 환자에 대한 임상 경험은 없다. 중등도 간 장애 환자에서 에르투글리플로진의 혈장단백 결합률 변화는 없었다.

소아

소아 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험은 수행되지 않았다.

연령, 체중, 성별, 인종의 영향

집단 약동학 분석에 근거할 때 연령, 체중, 성별, 인종은 이 약의 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 주지 않는다.

3) 임상시험 정보

제2형 당뇨병 환자 4,863명이 참여한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 또는 활성약 대조, 제3상 임상시험 7건에서 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 이들 임상시험에는 백인, 히스패닉, 흑인, 아시아인, 기타 인종군 및 민족군이 등록되었고 평균 연령은 약 57.8세였다.

이 약은 단독요법과 메트포르민 및/또는 디펩티딜 펩티다제 4(DPP-4) 저해제와의 병용요법으로 평가되었다. 또한 이 약은 중등도 신장장애를 동반한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 인슐린과 설포닐우레아를 포함한 기존 당뇨병 치료에 병용 치료로서 평가되었다.

이 약을 투여했을 때, HbA1c가 위약 군에 비해 감소하였다.

제2형 당뇨병 환자에게 이 약을 투여했을 때, HbA1c의 개선은 연령, 성별, 인종, 지리학적 지역, 기저상태 BMI, 제2형 당뇨병 유병 기간에 따른 여러 하위군들에 걸쳐 대체로 비슷했다.

단독요법

식이요법 및 운동요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 총 461명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 26주, 위약 대조 임상시험에서 이 약 단독요법의 유효성과 안전성이 평가되었다. 이전 당뇨병 약물 치료 경험이 없는 환자가 이 약 5 mg, 이 약 15 mg, 또는 위약을 1일 1회 투여 받는 군에 무작위 배정되었다.

이 약 치료 26 주 후 이 약 5 mg 군 또는 이 약 15 mg 군에서 HbA1c가 위약 군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한 HbA1c <7%에 도달한 환자의 비율이 위약 군에 비해 이 약 투여군에서 더 높았다 [표 4 참조].

표 4: 위약 대조, 단독요법 임상시험의 26주에서 결과*

	이 약 5 mg	이 약 15 mg	위약
HbA1c (%)	N = 155	N = 151	N = 153
기저상태 (평균)	8.2	8.4	8.1
기저상태로부터의 변화 (LS 평균 [†])	-0.7	-0.8	-0.2
위약 대비 (LS 평균 [†] , 95% CI)	-0.6 [‡] (-0.8, -0.4)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.4)	
HbA1c <7%에 도달한 환자수 [N (%)]	47 (30.1)	59 (38.8)	26 (16.9)

* N 은 최소 1회 결과변수를 측정된 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 26주에 일차 평가변수 HbA1c 측정시 위약군, 이 약 5mg 군, 이 약 15mg 군에서 환자의 23%, 11% 및 16%가 탈락했으며, 환자의 25%, 2% 및 3%의 환자가 구제요법을 시작했다. 26주차에 탈락한 환자의 결측치는 다중대체법을 이용하여 환자의 기저상태 평균값으로 대체되었다. 표는 구제 치료 이후에 수집된 결과도 포함한다. 구제치료를 받지 않는 환자에서 26주에 기저치 대비 평균 HbA1c 변화량은 위약, 이 약 5mg, 이 약 15mg에서 각각 -0.1%, -0.8% 및 -1.0%였다.

[†] ANCOVA를 이용한 intent-to-treat 분석은 기저값, 이전 당뇨병 약물 및 기저 eGFR에 대해 보정됨.

[‡] p<0.001 위약 비교 시.

메트포르민 복용 환자에 이 약을 추가병용

메트포르민(1일 용량 1,500 mg 이상으로 8주 이상 복용) 단독요법으로 적절히 조절되지 않는 (HbA1c 7-10.5%) 제2형 당뇨병 환자 총 621명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 26주, 위약 대조 임상시험에서 메트포르민과 병용했을 때 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 환자들은 메트포르민 투여를 지속하면서 2주간의 단일맹검, 위약 도입기 이후 이 약 5 mg, 이 약 15 mg, 또는 위약을 1일 1회 추가 병용투여 받는 군에 무작위배정 되었다.

이 약 치료 26주 후 이 약 5 mg 군 또는 이 약 15 mg 군에서 HbA1c가 위약 군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한 HbA1c <7%에 도달한 환자의 비율은 위약 군에 비해 이 약 투여군에서 더 높았다 [표 5 참조].

표 5: 메트포르민에 이 약을 추가 병용투여하는 위약 대조 임상시험의 26주 결과*

	이 약 5 mg	이 약 15 mg	위약
HbA1c (%)	N = 205	N = 201	N = 207
기저상태 (평균)	8.1	8.1	8.2
기저상태로부터의 변화 (LS 평균 [†])	-0.7	-0.9	-0.2
위약 대비 (LS 평균 [‡] , 95% CI)	-0.5 [‡] (-0.7, -0.4)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.5)	
HbA1c <7%에 도달한 환자수 [N (%)]	74 (36.3)	87 (43.3)	38 (18.4)

* N 은 최소 1회 결과변수를 측정된 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 26주에 일차 평가 변수 HbA1c 측정시 위약군, 이 약 5mg 군, 이 약 15mg 군에서 환자의 12%, 6% 및 9%가 탈락했으며, 환자의 18%, 3% 및 1%의 환자가 구제요법을 시작했다. 26주차에 탈락한 환자의 결측치는 다중대체법을 이용하여 환자의 기저상태 평균값으로 대체되었다. 결과값은 구제 치료 이후에 수집된 결과도 포함한다. 구제치료를 받지 않는 환자에서 26주에 기저치 대비 평균 HbA1c 변화량은 위약, 이 약 5mg, 이 약 15mg에서 각각 -0.2%, -0.7% 및 -1.0%였다.

[†] ANCOVA를 이용한 intent-to-treat 분석은 기저값, 이전 당뇨병 약물, 폐경 상태 및 기저 eGFR에 대해 보정됨.

[‡] p<0.001 위약 비교 시.

메트포르민과 병용투여하는 추가 약제로서 이 약과 글리메피리드를 비교한 활성약 대조 임상 시험

메트포르민 단독요법(1일 용량 1,500 mg 이상으로 8주 이상 복용)으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7-9%) 총 1,326명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 52주, 활성약 대조 임상시험에서 메트포르민과 병용투여하는 이 약의 유효성과 안전성을 평가하였다. 이미 메트포르민 단독요법을 투여 중인 환자가 기존 메트포르민 투여를 지속하면서 이 약 5 mg, 이 약 15 mg, 또는 글리메피리드를 1일 1회 투여 받는 치료 군에 무작위 배정되었다. 글리메피리드 용량은 1 mg/day으로 시작해 (각 국가 별 최고허가용량에 따라) 최대 6 mg/day 또는 8 mg/day 또는 최대내약용량까지 증량하거나, 저혈당을 예방 혹은 관리하기 위해 감량했다. 글리메피리드의 일일 용량 평균은 3.0 mg이었다.

52주 투여 후 이 약 15 mg은 글리메피리드에 비해 비열등했다. [표 6 참조].

표 6: 메트포르민 단독요법으로 적절하게 조절되지 않는 환자를 대상으로 추가 병용치료로서 이 약을 글리메피리드와 비교한 활성약 대조 임상시험의 52주에서 결과*

	이 약 5 mg	이 약 15 mg	글리메피리드
HbA1c (%)	N = 447	N = 440	N = 437
기저상태 (평균)	7.8	7.8	7.8
기저상태로부터의 변화 (LS 평균 [†])	-0.5	-0.5	-0.6
글리메피리드 대비 (LS 평균 [†] , 95% CI)	0.2 [‡] (0.0, 0.3)	0.1 [‡] (-0.0, 0.2)	
HbA1c <7%에 도달한 환자수 [N (%)]	177 (39.5)	186 (42.2)	208 (47.7)

* N 은 최소 1회 결과변수를 측정된 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 52주에 일차평가변수 HbA1c 측정시 글리메피리드군, 이 약 5mg 군, 이 약 15mg 군에서 환자의 15%, 20% 및 16%가 탈락했으며, 3%, 6% 및 4%의 환자가 구제요법을 시작했다. 52주차에 탈락한 환자의 결측치는 다중대체법을 이용하여 환자의 기저상태 평균값으로 대체되었다. 결과값은 구제 치료 이후에 수집된 결과도 포함한다. 구제치료를 받지 않는 환자에서 52주에 기저치 대비 평균 HbA1c 변화량은 글리메피리드, 이 약 5mg, 이 약 15mg에서 각각 -0.8%, -0.6% 및 -0.7%였다.

[†] ANCOVA를 이용한 intent-to-treat 분석은 기저값, 이전 당뇨병 약물 및 기저 eGFR에 대해 보정됨.

[‡] 비열등은 평균차이의 양측 95% 신뢰구간(CI)의 상한경계가 0.3% 미만으로 함.

메트포르민과 병용투여하는 추가 약제로서 이 약과 시타글립틴을 비교한 요인 설계 임상시험 제2형 당뇨병 환자 총 1,233명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 26주, 활성약 대조 임상시험에서 시타글립틴 100 mg과 병용투여하는 이 약 5 mg 또는 15 mg의 유효성과 안전성을 각 약제 단독투여 시와 비교하여 평가하였다. 메트포르민(일일 용량 1,500 mg 이상 8주 이상 투여) 단독요법으로 적절하게 조절되지 않는 2형 당뇨병 환자들이 기존 메트포르민 투여를 지속하면서 이 약 5 mg, 이 약 15 mg, 시타글립틴 100 mg, 시타글립틴 100 mg + 이 약 5 mg, 시타글립틴 100 mg + 이 약 15 mg을 1일 1회 투여하는 5가지 치료군 중 하나에 무작위 배정되었다.

시타글립틴 100 mg에 추가로 이 약 5 mg 또는 15 mg을 병용 투여했을 때 26주 후의 HbA1c 는 각 약제를 단독 투여할 때에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다. 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 5 mg 또는 15 mg + 시타글립틴 100 mg 투여군 -1.4%인데 반해 이 약 5 mg 또는 이 약 15 mg 또는 시타글립틴 100 mg 단독 투여군은 -1.0%였다. 시타글립틴 100 mg에 추가로 이 약 5 mg 또는 15 mg 을 투여한 군들에서 HbA1c <7%에 도달한 환자의 비율은 각 약제를 단독 투여한 군들에 비해 더 높았다(이 약 5 mg + 시타글립틴 100 mg 53.3%, 이 약 15 mg + 시타글립틴 100 mg 50.9% 대비 이 약 5 mg 29.3%, 이 약 15 mg 33.7% 및 시타글립틴 100mg 38.5%).

메트포르민과 시타글립틴 병용에 이 약 추가 병용

메트포르민(1일 1,500 mg 이상, 8주 이상 투여) 및 시타글립틴 100 mg 1일 1회 투여로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7-10.5%) 총 463명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가

림, 다기관, 26주, 위약 대조 임상시험에서 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 환자들은 메트포르민과 시타글립틴 투여를 유지하면서 2주간의 단일 맹검, 위약 도입기를 거쳐 이 약 5 mg, 이 약 15 mg, 또는 위약을 1일 1회 투여하는 군에 무작위 배정되었다.

이 약 5 mg 또는 15 mg을 매일 투여했을 때 26주 후의 HbA1c가 위약 군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한 HbA1c <7%에 도달한 환자의 비율은 위약 군에 비해 이 약 투여군에서 더 높았다 [표 7 참조].

표 7: 메트포르민 + 시타글립틴에 이 약을 추가비용 투여하는 위약 대조 임상시험의 26주에서 결과 *

	이 약 5 mg	이 약 15 mg	위약
HbA1c (%)	N = 155	N = 152	N = 152
기저상태 (평균)	8.1	8.0	8.0
기저상태로부터의 변화 (LS 평균 [†])	-0.7	-0.8	-0.2
위약 대비 (LS 평균 [†] , 95% CI)	-0.5 [‡] (-0.7, -0.3)	-0.6 [‡] (-0.8, -0.4)	
HbA1c <7%에 도달한 환자수 [N (%)]	54 (34.6) [‡]	64 (42.3) [‡]	31.0 (20.2)

* N은 최소 1회 결과변수를 측정된 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 26주에 일차 평가 변수 HbA1c 측정시 위약군, 이 약 5mg 군, 이 약 15mg 군에서 환자의 10%, 11% 및 7%가 탈락했으며, 16%, 1% 및 2%의 환자가 구제요법을 시작했다. 26주차에 탈락한 환자의 결측치는 다중대체법을 이용하여 환자의 기저상태 평균값으로 대체되었다. 결과값은 구제 치료 이후에 수집된 결과도 포함한다. 구제치료를 받지 않는 환자에서 26주에 기저치 대비 평균 HbA1c 변화량은 위약, 이 약 5mg, 이 약 15mg에서 각각 -0.2%, -0.8% 및 -0.9%였다.

[†] ANCOVA를 이용한 intent-to-treat 분석은 기저값, 이전 당뇨병 약물 및 기저 eGFR에 대해 보정됨.

[‡] p<0.001 위약 비교 시.

이 약 및 시타글립틴의 초기비용요법

식이요법 및 운동요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 8-10.5%) 총 291명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 26주, 위약 대조 임상시험에서 시타글립틴과 병용투여하는 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 이전에 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는(8주 이상) 환자가 2주간의 단일 맹검, 위약 도입기를 거쳐 1일 1회 시타글립틴(100 mg)과 이 약 5 mg 또는 이 약 15 mg를 병용 투여하는 군 또는 위약 군에 무작위배정 되었다.

시타글립틴 100 mg을 이 약 5 mg 또는 15 mg과 매일 병용 투여했을 때 26주 후의 HbA1c가 위약 군에 비해 유의하게 감소하였다. 또한 시타글립틴 100 mg을 이 약 5 mg 또는 15 mg과 매일 병용 투여했을 때 HbA1c <7%에 도달한 환자의 비율은 위약 군에 비해 유의하게 더 높았다.

중등도 신장애

중등도 신장애를 동반한 당뇨병 환자(eGFR 30 이상 60 mL/min/1.73 m²미만인 환자 468명)을 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 이 약의 유효성을 평가하였다. 이 시험에서 eGFR 45 - 60mL/min/1.73 m²에 해당하는 202명의 환자가 이 약 5 mg 또는 15 mg을 투약하였고, eGFR 30 - 45mL/min/1.73 m²에 해당하는 111명이 이 약 5 mg 또는 15 mg 을 투약하였다. 이 시험에 참여한 환자의 평균 당뇨 유병기간은 약 14년이었으며, 기저 인슐린을 투여받고 있는 환자는 55.9%, 기저 인슐린과 함께/또는 설포닐우레아를 투여받고 있는 환자 40.3%였다. 약 50%의 환자가 심혈관계 질환 또는 심장질환 병력이 있었다. 이 약은 이 연구에서 유효성을 보여주지 못했다. 베이스라인 대비 26주에서 이 약 5 mg 또는 15 mg군의 HbA1c의 감소율은 위약대비 유의하지 않았다.

4) 독성시험 정보

① 발암성

CD-1 마우스 및 Sprague-Dawley 랫트를 대상으로 이 약의 발암성 시험이 수행되었다. 이 약 5, 15, 40 mg/kg/day의 용량으로 마우스에 경구투여 하여 수컷에서 97주, 암컷에서 102주간 발암성시험이 수행되었다. 40 mg/kg/day(AUC 기반으로 인체 최대권장용량인 15 mg/day의 거의 50 배 정도의 노출량)까지 이 약과 관련된 종양이 발견되지 않았다. 랫트를 대상으로 에르투글리플로진 1.5, 5, 15 mg/kg/day의 용량으로 경구 투여하여 암컷에서 92주, 수컷에서 104주간 발암성 시험이 수행되었다. 수컷 랫트의 15 mg/kg/day에서 이 약과 관련된 종양으로 양성 부신수질 크롬친화세포종의 발생률 증가가 확인되었다. 메커니즘은 밝혀지지 않았지만, 칼슘 항상성에 변화를 주는 탄수화물 흡수불량에 따른 것으로 사람에서의 위험과 관련된 것으로 고려되지 않는다. 종양의 무해용량(NOEL)은 5 mg/kg/day(인체 최대권장용량인 15 mg/day의 거의 16배 정도의 노출량)이다.

② 변이원성

에르투글리플로진은 미생물 복귀돌연변이, 체외 세포유전학(사람 림포마) 및 체내 랫트 소핵 시험에서 대사활성 유무와 상관 없이 돌연변이성 또는 변이원성이 아니었다.

③ 생식

암수 랫트를 대상으로 에르투글리플로진 5, 25, 250 mg/kg/day 용량으로 경구투여하여 수태능 및 배아 발생시험이 수행되었다. 250 mg/kg/day(AUC 기반으로 인체 최대권장용량인 15 mg/day의 거의 480배(수컷), 570배(암컷) 정도의 노출량)에서 어떤 수태능 이상도 관찰되지 않았다.

저장방법

밀폐용기, 실온(1-30°C)보관



수입자

한국엠에스디(유)
대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2019년 04월 06일