

스테글루잔[®] 정 15 / 100 밀리그램

스테글루잔[®] 정 5 / 100 밀리그램

원료약품 및 분량

15 / 100 밀리그램 : 1정(411.8 mg) 중,

유효성분:	에르투글리플로진L-피로글루탐산(별규)	-----	19.43 mg
	(에르투글리플로진으로서)	-----	15 mg
유효성분:	시타글립틴인산염수화물(별규)	-----	128.5 mg
	(시타글립틴으로서)	-----	100 mg

5 / 100 밀리그램 : 1정(411.8 mg) 중,

유효성분:	에르투글리플로진L-피로글루탐산(별규)	-----	6.477 mg
	(에르투글리플로진으로서)	-----	5 mg
유효성분:	시타글립틴인산염수화물(별규)	-----	128.5 mg
	(시타글립틴으로서)	-----	100 mg

성상

15 / 100 밀리그램 : 갈색으로 한 면에 555가 새겨진 아몬드형의 필름코팅정

5 / 100 밀리그램 : 베이지색으로 한 면에 554가 새겨진 아몬드형의 필름코팅정

효능·효과

이 약은 에르투글리플로진과 시타글립틴의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

- 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 이 약을 투여한다.
- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없으며 2제 요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우, 메트포르민과 이 약을 병용투여한다.
- 메트포르민과 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우, 메트포르민과 이 약을 병용투여한다.
- 에르투글리플로진과 시타글립틴 단일제 병용요법을 대체하는 경우 투여한다.



용법·용량

이 약의 권장 시작용량은 1일 1회 에르투글리플로진 5 mg/시타글립틴 100 mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 아침에 경구투여 한다. 이 약 5/100mg에 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 에르투글리플로진 15 mg/시타글립틴 100 mg 까지 증량할 수 있다.

체액량 감소가 있는 환자는 이 약을 복용하기 전에 체액량을 교정하여야 한다. [사용상의 주의사항, 3. 신증투여 3) 저혈압 항 및 4. 이상반응 ○ 에르투글리플로진 2) 특정 이상반응 ① 체액량 감소 항 참조].

특수집단

• 신장애환자

이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르며, 중등증의 신장애 환자에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이 약을 복용하기 전 및 복용 후 주기적으로 신장 기능을 평가하는 것이 권장된다. 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 에르투글리플로진 또는 시타글립틴의 용량 조절은 권장되지 않는다. 체액량 감소 위험을 고려해야 한다. 고령자에서 신기능이 저하되기 쉽다. 에르투글리플로진 투여를 시작한 이후 신기능 이상이 있을 수 있고 시타글립틴은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 따라서 고령자에서 용량 선택에 주의를 기울여야 하며, 비고령자에 비해 보다 잦은 빈도로 투여 전, 후 주기적인 신장기능 평가를 하는 것이 권장된다. 75세 이상의 환자에 대한 에르투글리플로진의 치료 경험은 제한적이므로 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다. [사용상의 주의사항, 9. 고령자에 대한 투여 항 참조].

사용상의 주의사항

1. 경고



1) 과민반응

이 약의 구성성분인 시타글립틴은 시판 후 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 약물노출과의 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, ○ 시타글립틴인산염 4) 시판 후 이상반응 항 참조].

2) 췌장염

이 약의 구성성분인 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염이 보고되었다 [4. 이상반응, ○ 시타글립틴인산염 2) 특정이상반응 ① 췌장염 항 참조]. 이 약 투여 시작 후 췌장염 증상이 나타나는지 주의 깊게 관찰하여야 한다. 만약, 췌장염이 의심되는 경우 이 약 및 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 에르투글리플로진 및/또는 시타글립틴 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자
- 2) 제 1형 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

3. 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: 이뇨제, 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 약의 구성성분 중 하나인 에르투글리플로진은 혈청 크레아티닌 수치를 높이고 eGFR 을 감소시킨다. 기저상태에서 중등도 신장장애를 가진 환자에서 평균값이 더 크게 변화하였다 [4. 이상반응 ○에르투글리플로진 2) 특정이상반응 ③ 신기능장애 항 참조]. 시타글립틴은 신장으로 배설된다. 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

DPP-4저해제 2종에서 DPP-4저해제와 심부전과의 관계를 확인하기 위한 심혈관계 임상시험이 진행되었다. 임상시험은 제2형 당뇨병과 죽상동맥경화증 환자를 대상으로 실시되었다. 이 약의 구성성분 중 하나인 에르투글리플로진의 NYHA class I-II 환자에서 사용 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. 심부전과 신기능 장애 병력 등의 심부전 위험군의 환자에게 이 약의 투여를 시작하기 전에, 치료로 인한 유익성과 위험을 고려하여야 하며 치료 기간 동안 심부전의 증상 및 증후가 있는지를 주의깊게 관찰하여야 한다. 환자에게 심부전의 전형적인 증상을 알려주고 그러한 증상이 나타났을 때에는 즉시 보고하도록 주지시켜야 한다. 만약, 심부전이 나타난 경우에는 현재의 표준 치료법에 따라 평가하고 처치하여야 하며, 이 약의 투여중단을 고려한다. NYHA class III-IV 에 대한 에르투글리플로진의 임상시험경험은 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

3) 저혈압

이 약의 주성분 중 에르투글리플로진은 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 에르투글리플로진의 임상시험에서 보고되었으며, SGLT2 저해제를 복용한 제 1형 및 2형 당뇨병환자의 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. 일

부의 보고에서 케토산증을 유발한 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병이나 수술로 인한 열량섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제 1 형 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 약의 주성분 중 에르투글리플로진은 생식기 진균 감염의 위험을 높인다. 생식기 진균 감염의 병력이 있는 환자에서 생식기 진균 감염이 더 발생하기 쉽다 [4. 이상반응, ○ 에르투글리플로진 2) 특정이상반응 ⑥ 생식기 진균감염 항 참조]. 적절히 모니터링하고 치료해야 한다.

4. 이상반응

○ 에르투글리플로진 및 시타글립틴인산염

제2형 당뇨병 환자 990명이 참여한 26주간 임상시험 3건에서 에르투글리플로진 및 시타글립틴 병용투여의 안전성이 평가되었다; 에르투글리플로진 5 mg 또는 15mg 및 시타글립틴 100 mg 1일 1회 병용투여하여 각각의 구성성분과 비교한 요인설계임상시험, 메트포르민과 시타글립틴 100 mg 1일 1회 병용투여요법에 에르투글리플로진 5 mg 또는 15 mg 추가한 위약 대조 시험, 에르투글리플로진 5 mg 또는 15 mg과 시타글립틴 100 mg 1일 1회 초기병용요법의 위약 대조 시험 [14. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보 항 참조] 이 3건의 임상시험에서 약물이상반응의 발생률 및 종류는 에르투글리플로진으로 보였던 약물이상반응과 유사하였다. 시타글립틴을 포함한 이 3건의 임상시험에서 에르투글리플로진의 3건의 위약 대조 시험과 비교하여 추가로 확인된 약물이상반응은 없었다.

○ 에르투글리플로진

1) 위약 대조 연구의 통합 분석

26주간 진행된 3건의 위약 대조 임상시험으로부터 얻은 자료를 표1에 나타내었다. 에르투글리플로진은 이 중 1건의 연구에서 단독요법으로 사용되었고, 2건의 연구에서 병용요법으로 사용되었다. 이 자료에서 1,029명의 환자가 에르투글리플로진을 투여하였고 평균 투여기간은 약 25주였다. 환자는 에르투글리플로진 5 mg(n=519), 에르투글리플로진 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%이었다. 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.

표 1. 3개의 26주 위약대조연구¹로부터 에르투글리플로진 투여군에서 2% 이상 보고된 이상반응

이상반응	위약 N = 515 (%)	에르투글리플로진 5 mg N = 519 (%)	에르투글리플로진 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%
목마름 ⁷	0.6%	2.7%	1.4%

¹ 3개의 위약대조연구는 1개의 단독요법 연구와 2개의 병용요법 연구(메트포르민, 메트포르민 및 시타글립틴)를 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), 에르투글리플로진 5 mg(N=252), 에르투글리플로진 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), 에르투글리플로진 5 mg(N=267), 에르투글리플로진 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), 에르투글리플로진 5mg(N=252), 에르투글리플로진 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

에르투글리플로진은 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 에르투글리플로진 5 mg 군, 에르투글리플로진 15 mg 군, 위약군에서 각각 4.4%, 1.9%, 0%였다. 에르투글리플로진은 용적 감소의 위험이 높은 환자에서 저혈압의 위험을 높일 수 있다.

② 케토산증

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

③ 신기능 장애

에르투글리플로진의 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		
		에르투글리플로진 5 mg N = 519	에르투글리플로진 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		
		에르투글리플로진 5 mg N = 158	에르투글리플로진 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 에르투글리플로진을 투여한 환자, 특히 중등도 신장애 환자에서 발생할 수 있고, 중등도 신장애 환자에서 신장 관련 약물이상반응의 발생률은 에르투글리플로진 5 mg 군, 에르투글리플로진 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%), 에르투글리플로진 5 mg 투여군 1,716에서 3(0.2%), 에르투글리플로진 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)	에르투글리플로진 5 mg (N = 156)	에르투글리플로진 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)	에르투글리플로진 5 mg (N = 207)	에르투글리플로진 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)	에르투글리플로진 5 mg (N = 156)	에르투글리플로진 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)	에르투글리플로진 5 mg (N = 148)	에르투글리플로진 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 에르투글리플로진 5 mg 군, 에르투글리플로진 15 mg 군, 위약 군에서 각각 9.1%, 12.2%, 3.0% 발생하였다. 여성에서 생식기 진균 감염 때문에 투여를 중단한 환자는 에르투글리플로진 투여 환자 및 위약 투여 환자의 각각 0.6% 및 0%였다.

동일한 3건의 위약 대조 임상시험의 통합 분석에서 남성 생식기 진균 감염(예, 칸디다성귀두염, 귀두포피염, 생식기감염 및 생식기진균감염)의 발생률은 에르투글리플로진 5 mg 군, 에르투글리플로진 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 에르투글리플로진 투여 환자 및 위약 투여 환자의 각각 0.2%와 0%였다. 에르투글리플로진을 투여받은 남성환자 1,729 중 8(0.5%)에서 포경이 보고되었다.

⑦ 실험실적 검사

저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 상승

3건의 위약 대조 임상시험의 통합 분석에서 에르투글리플로진 투여 환자에서 LDL-C값이 용량 의존적으로 증가하는 것이 관찰되었다. 위약 군과 비교한 LDL-C의 기저상태 대비 변화 백분율 평균은 에르투글리플로진 5 mg 군과 에르투글리플로진 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 수치 기저상태 대비 평균변화량(백분율변화량)은 에르투글리플로진 5 mg 군, 에르투글리플로진 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 에르투글리플로진 5 mg 군, 에르투글리플로진 15 mg 군, 위약 군에서 각각 0.2%, 0.4%, 0.0%였다.

혈청 인산염 상승

3건의 위약 대조 임상시험의 통합 분석에서 혈청 인산염 수치 기저상태 대비

평균변화량(백분율변화량)은 에르투글리플로진 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군, 위약군 각각 0.21 mg/dL(6.8%), 0.26 mg/dL(8.5%), 0.04 mg/dL(1.9%)였다. 기저상태의 혈청 헤모글로빈 평균 범위는 모든 치료군에서 3.53 -3.54 mg/dL였다. 1건의 중등도 신장에 환자 대상의 임상시험에서 26주 후 혈청 인산염 수치의 기저상태 대비 평균변화량(백분율변화량)은 에르투글리플로진 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군, 위약군에서 각각 0.29 mg/dL(9.7%), 0.24 mg/dL(7.8%), -0.01 mg/dL(0.8%)였다.

○ 시타글립틴인산염

1) 위약 대조 연구의 통합 분석

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.

시타글립틴의 임상시험에서 시타글립틴을 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 병용요법 시 시타글립틴 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약 군보다 높았다 (표 6). 이는 시타글립틴 투여군에서 저혈당 발생빈도가 높았던 것에 일부 기인한다. 이상반응에 의한 치료중단은 위약군과 유사하였다.

18주 및 24주간 진행된 2건의 위약 대조 단독요법 연구에 매일 시타글립틴 100 mg 및 200 mg, 위약을 투여한 군이 포함되었다. 5건의 위약 대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및 메트포르민, 글리메피리드 (±메트포르민), 또는 인슐린 (±메트포르민) 의 안정된 용량에 시타글립틴 100 mg 또는 위약을 매일 병용투여하였다.

이 임상시험들에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 시타글립틴 100 mg을 18주간 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표 4와 같다. 저혈당의 발생빈도는 표 6과 같다.

표 4. 시타글립틴 단독요법 또는 병용요법(피오글리타존, 또는 로시글리타존 및 메트포르민, 또는 글리메피리드 (±메트포르민))과의 위약 대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응[†]

이상반응	환자수 (%)	
	단독요법 (18 또는 24주)	시타글립틴 100 mg

		(443명)	
비인두염		23 (5.2)	12 (3.3)
피오글리타존과의 병용요법 (24주)		시타글립틴 100 mg + 피오글리타존 (175명)	위약 + 피오글리타존 (178명)
상기도감염		11 (6.3)	6 (3.4)
두통		9 (5.1)	7 (3.9)
로시글리타존 및 메트포르민과의 병용요법 (18주)		시타글립틴 100 mg + 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)		시타글립틴 100 mg + 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) 시험자군

24주간 시타글립틴과 메트포르민을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 없었다.

24주간 시타글립틴과 안정된 용량의 인슐린 (±메트포르민)을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 저혈당을 제외한 이상반응은 없었다 [저혈당은 표 6 참조]. 또 다른 24주간 인슐린 강화 기간(±메트포르민) 동안 시타글립틴을 추가 병용투여한 환자에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 설사였다 (시타글립틴 5.2%; 위약 3.3%).

54주간 시타글립틴과 로시글리타존 및 메트포르민을 추가 병용투여한 환자 [표 4 관련]에서 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은: 상기도감염 (시타글립틴 15.5%, 위약 6.2%), 비인두염 (11.0%, 9.3%), 말초부종 (8.3%, 5.2%) 및 두통 (5.5%, 4.1%) 였다.

2건의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴을 투여한 환자에서 특정 위장관 이상반응의 발생은 다음과 같다: 복통(시타글립틴 100 mg 2.3%, 위약 2.1%), 구역(시타글립틴 100 mg 1.4%, 위약 0.6%), 설사(시타글립틴 100 mg 3.0%, 위약 2.3%)

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

표 5. 시타글립틴과 메트포르민의 초기병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 시타글립틴 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응[†]

이상반응	환자수(%)			
	위약 (176명)	시타글립틴 100 mg 1일1회 (179명)	메트포르민 500 또는 1000 mg 1일 2회 [‡] (364명)	시타글립틴 50 mg 씩 1일 2회 + 메트포르민 500 또는 1000 mg씩 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) 시험자군

[‡] 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

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

2) 특정 이상반응

① 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 참조].

② TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)

시타글립틴의 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 시타글립틴을 매일 100 mg (또는 기저상태에서 eGFR ≥ 30 및 < 50 mL/min/1.73 m²인 경우 매일 50 mg)를 투여받은 환자 7,332명과 위약을 투여받은 환자 7,339명이 포함되었다. 이 임상시험에서

시타글립틴 또는 위약은 당화혈색소(HbA1c) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 시타글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다. 보고된 중대한 이상반응의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 12.7%, 위약 투여군에서 12.4%로 유사하였다.

③ 저혈당

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 보고되었다. 인슐린 및/또는 설폰닐우레아를 투여 받은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 2.7%(138/5,021명), 위약 투여군에서 2.5%(125/4,931명)였고, 인슐린 및/또는 설폰닐우레아를 투여받지 않은 환자들 중, 중증의 저혈당 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 1.0%(22/2,311명), 위약 투여군에서 0.7%(18/2,408명)였다. 확진된 급성 췌장염의 발생빈도는 시타글립틴 투여군에서 0.3%, 위약 투여군에서 0.2%였다.

모든 연구 (9건)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. 시타글립틴을 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약 군보다 높았다 [표 6 참조].

표 6. 시타글립틴을 글리메피리드 (±메트포르민) 또는 인슐린 (±메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률[†]

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 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)	시타글립틴 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	시타글립틴 100 mg + 용량 조절 중인 인슐린 (±	위약 + 용량 조절 중인 인슐린

메트포르민과의 병용요법 (24주)	메트포르민) (329명)	(± 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.

2건의 단독요법 임상시험, 메트포르민 추가 병용요법 임상시험 및 피오글리타존 추가 병용요법 임상시험의 종합분석 결과, 시타글립틴 100 mg을 투여한 환자에서 이상반응으로서의 저혈당의 발생빈도는 위약의 경우와 유사했다 (시타글립틴 100 mg 1.2%, 위약 0.9%).

시타글립틴과 로시글리타존 및 메트포르민 추가 병용요법 임상시험에서 저혈당의 18주까지 발생빈도는 시타글립틴 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 시타글립틴과 메트포르민을 초기 병용투여 시 저혈당의 발생빈도는 위약군에서 0.6%, 시타글립틴 단독투여군에서 0.6%, 메트포르민 단독투여군에서 0.8%, 시타글립틴과 메트포르민 병용투여군에서 1.6%였다.

④ 실험실적 검사

시타글립틴 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/ μ l 차이; 평균기준치 약 6600 cells/ μ l)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다.

12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애회환자와 37명의 중등도의 신장애회환자가 시타글립틴 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애회를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청 크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 시타글립틴 투여군에서 0.12 mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07 mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교 시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

3) 국내임상시험결과

다국가, 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조, 병행군 연구로 530명의 아시아인에서 실시된

가교임상시험에서 시타글립틴의 안전성과 유효성이 평가되었으며, 이 중 한국인은 95명이었다. 한국인에서의 시타글립틴의 안전성 프로파일은 위약과 전반적으로 유사하였으며, 이전의 임상시험에서 보고된 결과와 유의한 차이를 나타내지 않았다.

4) 시판 후 이상반응

다음은 시타글립틴의 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, 1) 과민반응 항 참조], 간효소치 상승; 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 궤양을 포함하는 급성 궤양 [1. 경고, 2) 궤양 항 참조]; 급성신부전(때로 투석을 포함)을 포함한 신기능 악화; 상기도감염; 비인두염; 변비; 구토; 두통; 중증 및 장애를 동반하는 관절통 [5. 일반적 주의, ○ 시타글립틴인산염 1) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 항 참조]; 수포성 유사천포창 [5. 일반적 주의, ○ 시타글립틴인산염 2) 수포성 유사천포창 항 참조]; 근육통; 사지통; 등통증; 간질성 폐질환; 소양증; 혈소판감소증이다.

5) 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 시타글립틴과 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 시타글립틴과 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 시타글립틴에 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 시타글립틴에서 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

○ 에르투글리플로진

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 임상 3상 시험 7건에서도 하지절단이 보고되었으며 대조군에서 비외상성 하지절단 1(0.1%), 에르투글리플로진 5 mg 투여군에서 3(0.2%), 에르투글리플로진 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 모니터링하여야 하고 이러한 증상이 확인되면 이 약의 투여를 중단한다. [4. 이상반응, ○ 에르투글리플로진 2) 특정이상반응 ④ 하지절단 항 참고]

3) 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 증가

에르투글리플로진과 관련하여 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 용량 비례 증가가 일어날 수 있다[4. 이상반응, ○ 에르투글리플로진 2) 특정이상반응⑦ 실험실적 검사 항 참고]. 적절히 모니터링하고 치료해야 한다.

4) 에르투글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그

따라서 이 약과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

5) 대혈관 결과

에르투글리플로진에 대혈관 합병증 발생 위험을 감소시켰다는 결정적 증거를 확립한 임상시험은 없다.

6) 운전 또는 기계조작에 대한 영향

에르투글리플로진은 운전 또는 기계조작에 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있다. 그러나 환자는 저혈당증상이 발생할 수 있고 체위성어지러움증과 같은 체액량 감소와 관련된 약물이상 반응의 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.

○ 시타글립틴인산염

1) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 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. 중증관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

2) 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

건강한 성인에서 에르투글리플로진(15mg)과 시타글립틴인산염(100mg)의 병용투여는 각 성분의 약동학을 변화시키지 않았다. 이 약으로 약물상호작용 연구는 수행되지 않았으나, 이 약의

구성성분 각각에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 에르투글리플로진

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

2) 실험실적 검사 방해

노 포도당 검사 양성

SGLT2 저해제가 노 중 포도당 배설을 증가시켜 노 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 유도하므로 SGLT2 저해제 투여 환자의 혈당 조절 상태를 노 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.

○ 시타글립틴인산염

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 당뇨병 환자에서 메트포르민과 시타글립틴의 1일 2회 병용투여는 시타글립틴의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는다.

사이클로스포린: 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600 mg과 병용하여 단회 투여시 시타글립틴의 AUC(29%)와 Cmax(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 억제제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

디곡신: 시타글립틴 100 mg과 10일간 병용투여시 디곡신의 혈장 AUC(11%)와 Cmax(18%)가 약간 증가하였다. 디곡신 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 시타글립틴 및 디곡신의 용량 조절은 필요치 않다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 이 약 또는 각각의 성분에 대한 임상시험 결과는 없다. 랫드 동물 시험 결과에 따르면, 에르투글리플로진이 신장 발달과 성숙에 영향을 미칠 수 있다. 임부에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

○ 에르투글리플로진

랫트시험에서 15 mg 임상용량의 노출도의 510배(AUC)에 해당하는 모체 독성 용량(250 mg/kg/day)을 투여했을 때는 태자 생존율 감소와 장관 기형 발생률 증가가 관찰되었다. 랫트 시험에서 15 mg 임상용량의 노출도의 13배 (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.

○ 시타글립틴인산염

랫트와 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 랫트와 토끼에서 임신 6~20일(기관 형성기)에 투여 시 랫트에서 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. 랫트에서 1000 mg/kg/day(사람에서의 최대권장투여량인 100 mg/day의 약 100배 노출에 해당)을 경구 투여 시 고용량일수록 새끼에서의 늑골 형성부전의 발생률이 증가했다.

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

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

2) 수유부에 대한 투여

에르투글리플로진 또는 시타글립틴이 사람의 유즙으로 분비되거나 수유 영아에게 영향을 미치거나, 모유 생산에 영향을 준다는 자료는 없다. 랫트의 유즙에서는 에르투글리플로진이 검출되었다. 시타글립틴은 랫드의 유즙과 혈장에 4:1의 비율로 분비되는 것으로 보고되었다. 사람의 신장 발달은 자궁 내 및 생애 첫 2년 동안에 이루어지기 때문에 수유 중 노출될 경우 사람의 신장 발달에 위험을 미칠 수 있다.

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

8. 소아에 대한 투여

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

9. 고령자에 대한 투여

○ 에르투글리플로진

임상시험에서 에르투글리플로진 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 높았다. 에르투글리플로진 5 mg 군, 에르투글리플로진 15 mg 군, 대조약 군에서 각각 2.2%, 2.6%, 1.1%였다 [3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 3) 저혈압 항 참조]. 신장애가 있는 고령자에서는 이 약의 유효성이 감소할 것으로 예상된다 [3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 1) 급성신장손상 및 신기능장애 항 참조].

○ 시타글립틴인산염

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.

시타글립틴은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로 고령자에서의 용량 선정 시 주의해야 하며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

제 2형 당뇨병환자로 중등도의 신장애가 있는 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 위약군과 비교시 중등도의 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.

11. 간장애 환자에 대한 투여

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

12. 과량투여시의 처치

과량투여의 경우, 환자의 임상적 상태에 따라 통상적인 대증적 치료(예, 위장관에서 아직 흡수되지 않은 약물을 제거하고, 심전도를 포함한 임상적 모니터링과 대증적 치료를 실시함)를 실행하고, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

○ 에르투글리플로진

에르투글리플로진이 투석으로 제거되는지 여부는 연구되지 않았다.

○ 시타글립틴인산염

시타글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 시타글립틴을 800 mg까지 단회투여한 경험이 있다. 시타글립틴 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.

시타글립틴은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석 시에 제거되었다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 시타글립틴이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

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

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 나트륨-포도당 공동수송체 2(SGLT-2) 저해제 및 디펩티딜펩티다제-4(DPP-4) 저해제의 복합제이다.

2) 약동학적 정보

이 약은 동일용량의 에르투글리플로진 및 시타글립틴 단일제 병용 투여와 생물학적 동등성을 보였다.

3) 임상시험 정보

제2형 당뇨병 환자 1,985명을 참여한 3개 기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 및 활성약 대조, 제3상 시험에서 시타글립틴과 병용 투여한 에르투글리플로진에 대한 유효성과 안전성을 평가되었다. 이 임상 시험에는 21세에서 85세 사이의 백인, 히스패닉, 흑인, 아시아인, 기타 인종군 및 민족군 환자가 참여하였다.

제2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴과 에르투글리플로진의 병용 투여는 HbA1c 및 공복시 혈당 (FPG, fasting plasma glucose)에 대해 위약 및 활성 대조약보다 임상적 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.

제2형 당뇨병 환자에게 시타글립틴과 에르투글리플로진을 병용 투여하였을 때, HbA1c 개선은 연령, 성별 및 인종과 다른 여러 하위군들에 걸쳐 대체로 비슷했다.

메트포르민에 병용투여하는 추가 약제로서 에르투글리플로진과 시타글립틴을 비교한 요인 설계 임상시험

제2형 당뇨병 환자 총 1,233명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 26주, 활성약 대조 임상시험에서 시타글립틴 100 mg과 에르투글리플로진 5 mg 또는 15 mg 병용투여의 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(HbA1c 7.5-11%) 기존 메트포르민 투여를 지속하면서 에르투글리플로진 5 mg, 에르투글리플로진 15 mg, 시타글립틴 100 mg, 시타글립틴 100 mg + 에르투글리플로진 5 mg, 시타글립틴 100 mg + 에르투글리플로진 15 mg을 1일 1회 투여하는 5가지 치료군 중 하나에 무작위 배정되었다.

시타글립틴 100 mg에 추가로 에르투글리플로진 5 mg 또는 15 mg을 병용 투여했을 때 26주 후의 HbA1c 는 각 약제를 단독 투여할 때에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다 [표 7 참조]. 시타글립틴 100 mg에 추가로 에르투글리플로진 5 mg 또는 15 mg을 투여한 군들에서 HbA1c <7%에 도달한 환자의 비율은 각 약제를 단독 투여한 군들에 비해 더 높았다.

표 7: 메트포르민에 병용 투여하는 추가 약제로서 에르투글리플로진과 시타글립틴을 각 약제 단독투여시와 비교한 요인 설계 임상시험의 26주 결과*

	에르투글리플로진 5 mg	에르투글리플로진 15 mg	시타글립틴 100 mg	에르투글리플로진 5 mg + 시타글립틴 100 mg	에르투글리플로진 15 mg + 시타글립틴 100 mg
HbA1c (%)	N = 244	N = 247	N = 242	N = 237	N = 241
기저상태 (평균)	8.6	8.6	8.5	8.6	8.6
기저상태로부터의 변화 (LS 아래 군 대비;	-1.0	-1.0	-1.0	-1.4	-1.4
시타글립틴				-0.4 [†] (-0.6, -0.2)	-0.4 [†] (-0.5, -0.2)
에르투글리플로진 5 mg				-0.4 [†] (-0.5, -0.3)	

에르투글리플로진 15 mg (LS 평균 [†] , 95% CI)					-0.4 [‡] (-0.6, -0.2)
HbA1c <7% 인 환자 수 [N]	72 (29.3)	83 (33.7)	93 (38.5)	126 (53.3)	123 (50.9)

* N 은 최소 1회 결과변수를 측정된 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 26주에 일차 평가변수 HbA1c 측정시 시타글립틴군, 에르투글리플로진 5mg 군, 에르투글리플로진 15mg 군, 에르투글리플로진 5mg + 시타글립틴군 및 에르투글리플로진 15mg + 시타글립틴군에서 환자의 13%, 10%, 11%, 11% 및 12%가 탈락했으며, 6%, 6%, 3%, 2% 및 0%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 시타글립틴군, 에르투글리플로진 5mg 군, 에르투글리플로진 15mg 군, 에르투글리플로진 5mg + 시타글립틴군, 에르투글리플로진 15mg + 시타글립틴군에서 각각 -1.1%, -1.1%, -1.1%, -1.5% 및 -1.6%였다.

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

[‡] p<0.001 대조군 비교 시.

메트포르민과 시타글립틴 병용에 에르투글리플로진 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 눈가림, 다기관, 26주, 위약 대조 임상시험에서 에르투글리플로진의 유효성과 안전성이 평가되었다. 환자들은 메트포르민과 시타글립틴 투여를 유지하면서 2주간의 단일 맹검, 위약 도입기를 거쳐 에르투글리플로진 5 mg, 에르투글리플로진 15 mg, 또는 위약을 1일 1회 투여하는 군에 무작위배정되었다.

에르투글리플로진 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 에르투글리플로진 투여 군에서 더 높았다 [표 8 참조].

표 8: 메트포르민 + 시타글립틴에 에르투글리플로진을 추가병용투여하는 위약 대조 임상시험의 26주에서 결과*

	에르투글리플로진 5 mg	에르투글리플로진 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)
FPG (mg/dL)	N = 156	N = 152	N = 152
기저상태 (평균)	167.7	171.7	169.6
기저상태로부터의 변화 (LS 평균 [†])	-25.7	-32.1	-6.5
위약 대비 (LS 평균 [†] , 95% CI)	-19.2 [‡] (-26.8, -11.6)	-25.6 [‡] (-33.2, -18.0)	

* N 은 최소 1회 결과변수를 측정된 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 26주에 일차 평가변수 HbA1c 측정시 위약군, 에르투글리플로진 5mg 군, 에르투글리플로진 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, 에르투글리플로진 5mg, 에르투글리플로진 15mg 에서 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.

에르투글리플로진 및 시타글립틴의 초기병용요법

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 에르투글리플로진의 유효성과 안전성이 평가되었다. 이전에 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는(8주 이상) 환자가 2주간의 단일 맹검, 위약 도입기를 거쳐 1일 1회 시타글립틴 (100 mg)과 에르투글리플로진 5 mg 또는 에르투글리플로진 15 mg를 병용 투여하는 군 또는 위약 군에 무작위배정 되었다.

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

표 9: 에르투글리플로진과 시타글립틴 초기 병용 투여 시험에서, 26주에서 결과*

	에르투글리플로진 5 mg + 시타글립틴 100mg	에르투글리플로진 15 mg + 시타글립틴 100mg	위약
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96

기저상태 (평균)	8.9	9.0	9.0
기저상태에서의 변화 (LS 평균 [†])	-1.6	-1.5	-0.6
위약 투여와의 차이 (LS 평균 [†] 및 95% CI)	-1.0 [‡] (-1.3, -0.7)	-0.9 [‡] (-1.3, -0.6)	
HbA1c <7% 인 환자 수 [N (%)]	36 (37.1)	32 (32.9)	9 (9.3)

* N 은 최소 1회 결과변수를 측정된 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 26주에 일차 평가변수 HbA1c 측정시 위약군, 에르투글리플로진 5mg 군, 에르투글리플로진 15mg 군에서 환자의 22%, 7% 및 10%가 탈락했으며, 32%, 6% 및 0%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, 에르투글리플로진 5mg, 에르투글리플로진 15mg 에서 각각 -0.8%, -1.7% 및 -1.7%였다.

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

[‡] p<0.001 위약 비교 시.

4) 독성시험 정보

① 발암성

○ 에르투글리플로진

CD-1 마우스 및 Sprague-Dawley 랫트를 대상으로 에르투글리플로진의 발암성 시험이 수행되었다. 에르투글리플로진 5, 15, 40 mg/kg/day의 용량으로 마우스에 경구투여하여 수컷에서 97주, 암컷에서 102주간 발암성시험이 수행되었다. 40 mg/kg/day(AUC 기반으로 인체 최대권장용량인 15 mg/day의 거의 50 배 정도의 노출량)까지 에르투글리플로진과 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 에르투글리플로진과 관련된 종양으로 양성 부신수질 크롬친화세포종의 발생률 증가가 확인되었다. 메커니즘은 밝혀지지 않았지만, 갈숨 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.

○ 시타글립틴인산염

암수 랫트를 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.

② 변이원성

○ 에르투글리플로진

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

○ 시타글립틴인산염

시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 체외세포유전학분석, 랫트 간세포 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 체내소핵시험과 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체이상유발이 나타나지 않았다.

③ 수태능 및 생식

○ 에르투글리플로진

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))에서 어떤 수태능이상도 관찰되지 않았다.

○ 시타글립틴인산염

랫트의 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.

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 투여시 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 투여 후 2시간에 약 45%, 24시간에 80%가 태반통과되었다. 토끼에서는 투여 후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였다.

저장방법

밀폐용기, 실온(1-30°C)보관

수입자

한국엠에스디(유)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2019년 04월 06일