

사용상의주의사항(전문가)

11. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

식사 및 운동요법으로 또는 식사 및 운동요법과 함께 다른 혈당강하제를 투여하였을 때 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자를 대상으로 시타글립틴과 속방형 메트포르민과의 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 실시되었다. 각 시험에서 이 약이 직접 투여되지는 않았으나, 이 약과 시타글립틴 및 메트포르민 단일제 병용투여 간의 생물학적 동등성이 이미 입증되었다.

메트포르민과 시타글립틴의 초기 병용 요법

식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7.5%~11%) 1,091명을 대상으로 시타글립틴 및 메트포르민의 초기 병용요법의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 요인 설계 임상시험이 수행되었다.

이 시험에서 시타글립틴 및 메트포르민 초기 병용요법은 위약, 메트포르민 단독요법 또는 시타글립틴 단독요법과 비교하여 HbA_{1c}의 유의한 개선을 나타냈으며(표 4), FPG 및 2-h PPG에서도 통계적으로 유의한 감소를 나타냈다($p < 0.001$). 위약군과 비교하였을 때, HbA_{1c}의 기저상태로부터 평균 감소는 HbA_{1c} 기저상태가 더 높은 환자들에서 일반적으로 더 큰 것으로 나타났다.

표 4. 식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대해 메트포르민과 시타글립틴 초기 병용의 유효성을 각각의 단독요법과 비교한 24주 임상시험 결과[†]

| | 위약 | 시타글립틴 100 mg 1일 1회 | 메트포르민 500 mg 1일 2회 | 시타글립틴 50 mg 1일 2회 + 메트포르민 500 mg 1일 2회 | 메트포르민 1000 mg 1일 2 회 | 시타글립틴 50 mg 1일 2회 + 메트포르민 1000 mg 1일 2회 |
|--|----------|--------------------------|--------------------------|---|-------------------------------|--|
| HbA _{1c} (%) | N = 165 | N = 175 | N = 178 | N = 183 | N = 177 | N = 178 |
| 기저상태 (평균) | 8.68 | 8.87 | 8.90 | 8.79 | 8.68 | 8.76 |
| 기저상태로부터의 변화 (보정 평균 [†]) | 0.17 | -0.66 | -0.82 | -1.40 | -1.13 | -1.90 |
| 위약 대비 차이 (보정 평균 [†]) | - | -0.83 [§] | -0.99 [§] | -1.57 [§] | -1.30 [§] | -2.07 [§] |
| 메트포르민 단독요법 대비 차 이 (보정 평균 [†]) | - | - | - | -0.58 [§] | - | -0.77 [§] |
| 시타글립틴 단독요법 대비 차 이 (보정 평균 [†]) | - | - | - | -0.73 [§] | - | -1.24 [§] |
| | 15 (9.1) | 35 (20.0) | 41 (23.0) | 79 (43.2) | 68 (38.4) | |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---------------|
| HbA _{1c} <7%에 도달한 환자 수 [N(%)] | | | | | | 118 (66.3) |
|--|--|--|--|--|--|---------------|

[†]약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)

[‡] 최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였다.

[§] p<0.001

메트포르민 단독요법에 대한 시타글립틴의 추가 병용

메트포르민(≥ 1500 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7% ~ 10%) 701명을 대상으로 시타글립틴 100 mg의 추가 병용의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 수행되었다. 24주 시점에 메트포르민 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1일 1회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA_{1c} 개선을 나타냈으며(표 5) FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났다(FPG, -25.4 mg/dL; 2-h PPG, -50.6 mg/dL). 사전에 정의된 하위군 분석에서 위약 대비 HbA_{1c}의 개선은 HbA_{1c} 기저상태, 이전 당뇨병약 투여 유무, 성별, 연령, BMI 기저상태, 당뇨병 진단 이후 시간의 경과, 대사증후군의 존재, 또는 인슐린 저항성 표준 지표(HOMA-IR) 또는 인슐린 분비 표준 지표(HOMA- β)의 영향을 받지 않았다.

표 5. 메트포르민으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가 병용의 유효성 평가 결과(24주)[†]

| | 시타글립틴 100mg + 메트포르민(≥ 1500 mg/ 일) | 위약 + 메트포르민(≥ 1500 mg/ 일) |
|--|---|--------------------------------------|
| HbA _{1c} (%) | N = 453 | N = 224 |
| 기저상태 (평균) | 7.96 | 8.03 |
| 기저상태로부터의 변화 (보정 평균 [‡]) | -0.67 | -0.02 |
| 위약 + 메트포르민 대비 차이 (보정 평균 [‡]) | -0.65 [§] | - |
| HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)] | 213 (47.0) | 41 (18.3) |

[†]약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)

[‡] 최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였다.

[§] p<0.001

메트포르민에 대한 시타글립틴의 추가 병용을 글리피지드와 비교한 활성대조군 임상시험

메트포르민(≥ 1500 mg/일) 단독요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 6.5%~10%) 1,172명을 대상으로 글리피지드(최대 20 mg/일) 추가 병용 대비 시타글립틴 100 mg 1일 1회 투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 52주, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군 임상시험이 실시되었다. 글리피지드의 초기 용량은 5 mg/일이었으며, 18주 동안 혈당 조절을 최적화하기 위해 최대 20 mg/일까지 증량하였고, 이후 투여량은 일정하게 유지되었다(글리피지드 평균 투여량 10.3 mg/일). 이 시험에서 두 투여군 모두 기저상태 대비 HbA_{1c}가 유의하게 개선되었다. 52주 후 기저상태 대비 HbA_{1c} 감소는 시타글립틴 100 mg 1일 1회 투여군에서 -0.67% 및 글리피지드 투여군에서 -0.67%로 유사하였다.

메트포르민과 글리메피리드 병용요법에 대한 시타글립틴의 추가 병용

글리메피리드(≥ 4 mg/일) 단독요법 또는 글리메피리드 및 메트포르민(≥ 1500 mg/일)의 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7.5%~10.5%) 441 명을 대상으로 시타글립틴의 추가 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24 주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 24주 시점에 글리메피리드 및 메트포르민 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1일 1회 추가병용은 위약 대비 HbA_{1c}를 유의하게 개선하였으며(표 6), FPG에 대해서도 위약 대비 통계적으로 유의한 감소가 나타났다(-20.7 mg/dL).

표 6. 메트포르민과 글리메피리드 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가 병용의 유효성 평가 결과(24주)[†]

| | 시타글립틴 100 mg +글리메피리드(≥ 4 mg/일) +메트포르민(≥ 1500 mg/일) | 위약+글리메피리드(≥ 4 mg/일)+메트포르민(≥ 1500 mg/일) |
|--|--|--|
| HbA _{1c} (%) | N = 115 | N = 105 |
| 기저상태 (평균) | 8.27 | 8.28 |
| 기저상태로부터의 변화 (보정 평균 [‡]) | -0.59 | 0.30 |
| 위약+ 글리메피리드 + 메트포르민 대비 차이 (보정 평균 [‡]) | -0.89 [§] | |
| HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)] | 26 (22.6) | 1 (1.0) |

[†] 약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)

[‡] 최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였다.

[§] p<0.001

메트포르민과 로시글리타존 병용요법에 대한 시타글립틴의 추가 병용

메트포르민(≥ 1500 mg/일) 및 로시글리타존(≥ 4 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7%~10%) 262명을 대상으로 시타글립틴 100 mg의 추가 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 54주(18주+36주 연장), 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 18주 시점에 메트포르민과 로시글리타존 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1일 1회 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA_{1c} 개선을 나타냈으며(표 7), FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 감소가 나타났다(FPG, -19.0 mg/dL; 2-h PPG, -37.9 mg/dL).

54주 시점에 평가된 HbA_{1c}, FPG, 2-h PPG에 대한 감소효과는 18주 시점의 결과와 유사하였다.

표 7. 메트포르민과 로시글리타존으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가 병용의 유효성 평가 결과(18주)[†]

| | 시타글립틴 100 mg + 메트포르민 (≥ 1500 mg/일) + 로시글리타존 ($\geq 4\sim 8$ mg/일) | 위약 + 메트포르민 (≥ 1500 mg/일) + 로시글리타존 ($\geq 4\sim 8$ mg/일) |
|---|--|--|
| HbA _{1c} (%) | N = 168 | N = 88 |
| 기저상태 (평균) | 8.81 | 8.73 |
| 기저상태로부터의 변화 (보정 평균 [‡]) | -1.03 | -0.31 |
| 위약 + 메트포르민 + 로시글리타존 대비 차이 (보정 평균 [‡]) | -0.72 [§] | |
| HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)] | 37 (22%) | 8 (9%) |

[†] 약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)

[‡] 최소 제곱 평균은 이전 혈당강하제 요법 및 기저상태에 대해 보정하였다.

[§] p<0.001

메트포르민과 인슐린 병용요법에 대한 시타글립틴의 추가 병용

인슐린(+/-메트포르민)요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7.5%~11%) 641명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 수행되었다. 치료전 단계(run-in period)에 환자들은 안정적 용량의 인슐린(혼합형, 지속형 또는 중간형)을 단독투여 또는 메트포르민(≥ 1500 mg/일)과 병용투여 받았으며, 해당 기간 동안 용량조절은 허용되지 않았다.

24주 시점에 메트포르마인과 인슐린 병용요법에 대한 시타글립틴 100 mg의 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA_{1c} 개선을 보였으며(표 8) FPG 및 2-h PPG에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났다(각각 -18.3 mg/dL, -40.4%).

표 8. 메트포르마인과 병용한 인슐린요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가 병용의 유효성 평가 결과(24주)[†]

| | 시타글립틴 100 mg + 인슐린 +메트포르민(≥ 1500 mg/일) | 위약 + 인슐린 +메트포르민(≥ 1500 mg/일) |
|---|--|------------------------------------|
| HbA _{1c} (%) | N = 223 | N = 229 |
| 기저상태 (평균) | 8.73 | 8.60 |
| 기저상태로부터의 변화 (보정 평균 [‡]) | -0.66 | -0.13 |
| 위약 + 인슐린 + 메트포르민 대비 차이 (보정 평균 ^{‡, §}) | -0.53 [%] | |
| HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)] | 32 (14.3) | 12 (5.2) |

[†] 약을 투여 받은 모든 환자 집단(intention-to-treat 분석)

[‡] 최소 제곱 평균은 첫 번째 방문에서 인슐린 사용(혼합형 vs. 비혼합형 [중간형 또는 지속형]), 기저상태에 대해 보정하였다.

[§] 인슐린 계층별 상호작용 처리는 유의하지 않았다(p>0.10).

[%] p<0.001

인슐린 글라진(+/- 메트포르민≥ 1500 mg)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 660 명을 대상으로 시타글립틴의 인슐린 보존효과를 평가하기 위한 24주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 추가로 실시되었다. HbA_{1c} 기저상태는 8.74% 이었고 베이스라인 인슐린 용량은 37 IU/일이었으며 환자들은 핑거스틱 공복 혈당 수치에 근거하여 인슐린 글라진 용량을 증량하도록 지시를 받았다. HbA_{1c} 및 FPG를 포함하는 혈당 평가 변수들이 측정되었다.

24주 시점에 일일 인슐린 용량 증가는 시타글립틴 100 mg 투여군에서 19 IU/일, 위약군에서 24 IU/일로 시타글립틴 100 mg 투여군에서 더 적었으며(위약군 대비 -5 IU/일, p=0.009), 메트포르민 투여 유무에 영향을 받지 않았다.

TECOS 심혈관계 안전성 임상시험

1차 심혈관계 평가변수는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 입원을 요하는 불안정 협심증의 최초 사건의 복합 결과이다. 2차 심혈관계 평가 변수는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 최초 사건; 1차 복합 변수의 개별 구성요소의 최초 사건; 모든 원인에 의한 사망; 율혈성 심부전으로 인한 입원이 포함되었다.

추적 관찰 기간의 중앙값인 3년 이후, 일반적인 치료에 추가된 시타글립틴은 주요한 심혈관계 이상반응의 위험이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(표 9).

표 9. 복합 심혈관계 결과 및 주요 2차 결과 비율

| 주요 심혈관계 사건 | 시타글립틴 7,332명 | | 위약 7,339명 | | 위험비(HR) (95% 신뢰구간) |
|---|-----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------|
| | 환자 수 (%) | 100환자-년수 (patient-years) | 환자 수 (%) | 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) | - | |
| 불안정 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

시타글립틴

암수 랫드를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500 mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었다. 암수모두에서 복합 간 선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서는 500 mg/kg에서 간암의 발생이 증가하였다. 이 용량은 AUC비교를 근거로 할 때 인체최대권장용량(MRHD)인 100 mg/day의 거의 60배정도의 노출량이다. 간의 종양은 150 mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대권장용량의 거의 20배에 해당하는 용량이다.

암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였다. 인체 최대권장용량의 거의 70배에 해당하는 500 mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았다. 시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 체외세포유전학분석, 랫드 간세포 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 체내소핵시험과 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체이상유발이 나타나지 않았다.

랫드의 수태능 시험에서 125, 250, 1000 mg/kg의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배 시 및 종결시점까지(약 총8주)투여하고, 암컷에서 교배2주전부터 임신7일까지 경구투여 하였다. 125 mg/kg(인체최대권장용량의 약12배)에서 어떤 수태능 이상도 관찰되지 않았다. 고용량(인체최대권장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었다.

메트포르민염산염

메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.

장기간 발암성시험이 랫드(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day와 1500 mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3배이다. 암·수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 이 약에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900 mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

복귀돌연변이시험(*S. typhimurium*), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(사람의 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.

암·수 랫드의 수태능은 600 mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다.

② 생식독성

랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 이 약 125 mg/kg 용량(인체 최대권장용량의 12배 노출에 해당)까지 투여할 때, 수태능이나 태아에 손상은 없었다. 그러나 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으며 동물에서의 생식독성시험 결과로 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

시타글립틴을 임신한 암컷 랫드와 토끼에서 임신 6~20일(기관 형성기)에 투여 시 랫드에서 최고 250 mg/kg, 토끼에서 최고 125 mg/kg 또는 AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량인 100 mg/day의 약 30배,

20배까지 투여할 때, 최기형성은 없었다. 랫드에서 1000 mg/kg/day (인체최대권장용량인 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.