

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병 케톤산증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여 하는 환자 : 인슐린 및 설폰닐우레아 계열 등의 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 유발할 수 있다. 이 약을 설폰닐우레아와 병용투여 되었을 때 저혈당의 유발율은 설폰닐우레아와 병용투여된 위약보다 증가되었다. 중증의 신장장애 환자에게 이 약을 인슐린과 병용투여 되었을 때 저혈당의 유발율은 증가되었다. 따라서 이 약과 병용하여 투여시 저혈당의 위험을 최소화시키기 위하여 더 낮은 용량의 인슐린 및 인슐린 분비촉진제 투여가 필요할 수도 있다.
- 2) 심부전 : New York Heart Association (NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 3) 체장염 : 이 약을 복용하는 환자에서 급성 체장염이 관찰되었다. 리나글립틴 투여를 중지한 후에는 체장염의 개선이 관찰되었다. 이 약을 복용하는 환자에서 급성 체장염의 특징적인 증상(지속적으로 중증의 복통)에 대해 알려야 하며, 만약 체장염이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.
- 4) 유사천포창 : 이 약을 복용하는 환자에서 유사천포창이 관찰되었다. 만약 유사천포창이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.

3. 이상반응

1) 단독 요법 및 병용요법

이 약의 안전성은 제2형 당뇨병 환자 중 이 약 5 mg이 투여된 환자를 통해 평가되었다. 위약-대조군 시험에서 10,963명의 피험자 중 6,580명의 피험자에 대하여 치료용량인 리나글립틴 5mg이 투여되었다. 위약-대조군 시험에서 발체 분석한 결과, 위약 투여군과 리나글립틴 5 mg 투여군의 전체적인 이상반응 발현률이 유사하였다 (63.4% 대 59.1%). 이상반응에 의해 치료를 중단한 피험자는 리나글립틴 5 mg투여군(3.4%)에 비해 위약 투여군(4.3%)이 높았다. 가장 흔하게 보고된 이상사례는 저혈당으로 리나글립틴, 메트포르민, 설폰닐우레아의 삼제 병용 요법 하에서 22.9%, 위약에서 14.8%였다. 위약대조 임상시험에서 저혈당 (10.9%, 471명)은 중증도에 따라 경증(80%, 384명), 중등증(16.6%, 78명) 또는 중증(1.9%, 9명)이었

다. 임상시험에서의 단독요법, 초기 병용 용법 또는 추가 병용요법으로 리나글립틴 5 mg이 투여된 이중눈가림시험에서 보고된 이상반응 및 시판 후 경험에서 확인된 이상반응을 아래 표에 정리하였다(표 1). 모든 이상반응은 각 발현부위 별로 발현빈도가 기재되어 있으며 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었다; 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim <1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim <1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 \sim <1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정 불가).

표 1. 리나글립틴을 1일 5 mg씩 임상시험에서 단독 또는 추가 병용 요법으로 투여한 피험자에게 보고된 이상반응 및 시판 후 경험에서 확인된 이상반응

계통분류	이상반응	빈도수
감염 (infections & infestations)	비인두염	흔하지 않게
각종 면역계 장애	과민성	흔하지 않게
	혈관부종 ¹	드물게
	두드러기 ¹	드물게
대사 및 영양 장애	저혈당증(메트포르민 및 설포닐우레아와 병용투여 시)	매우 흔하게
	고중성지방혈증(설포닐우레아와 병용투여 시)	알 수 없음
	고지질혈증(피오글리타존과 병용투여 시)	알 수 없음
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	흔하지 않게
각종 위장관 장애	췌장염	흔하지 않게
	변비(인슐린과 병용투여 시)	흔하지 않게
	구강 궤양 ¹	드물게
피부 및 피하 조직 이상	발진 ¹	흔하지 않게
	유사천포창 ^{1,4}	드물게
근골격계 및 결합조직 이상	중증 및 장애를 동반하는 관절통 ¹	알 수 없음
	횡문근융해 ¹	알 수 없음
임상검사 (Investigation)	체중증가(피오글리타존과 병용투여 시)	흔하게
	지질분해효소 증가 ²	흔하게
	아밀라제 증가 ³	흔하지 않게

¹ 시판 후 경험에 근거한 약물이상반응

² 임상시험에서 관찰된 정상 상한치의 3배 초과 증가

³ 리나글립틴과 활성 대조약인 글리메피리드를 비교한 CAROLINA 연구(임상시험정보항 참조)에 따르면, 아밀라제의 실험실적 분석에서 리나글립틴 환자군의 0.99%에서, 그리고 글리메피리드 환자군 0.54%에서 정상상한치의 3배 초과 증가를 보였다.

⁴ 리나글립틴 심혈관 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)(임상시험정보항 참조)를 참조

2) 저혈당

위약대조 임상시험에서 이 약 5 mg을 투여받은 총 4302명 환자 중 저혈당을 보고한 환자는 471명 (10.9%)이었으며, 반면 위약투여군 총 2364명 환자 중 저혈당을 보고한 환자는 275명 (11.6%) 이었다.

3) 실험실적 검사

이 약 투여군과 위약 투여군 비교시 실험실적 검사수치에서 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다. 1% 이상 빈번하게 일어난 실험실적 검사 결과로는 요산 결과가 위약군에서 1.3%, 시험군에서 2.7% 증가되는 것이 관찰되었다.

리나글립틴 심혈관 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)

이 CARMELINA 연구는 대혈관질환 또는 신장질환에 대한 기저질환에 근거하여 심혈관계 위험이 높은 제 2형 당뇨병 환자에서 위약 대비 리나글립틴의 심혈관계 및 신장 안전성을 조사하였다(12. 전문가를 위한 정보항 참조). 이 연구는 리나글립틴(5mg)을 투여 받은 3494명의 환자와 위약을 투여 받은 3485명의 환자를 포함한다. 이 약 투여 시 주요한 심혈관계 질환, 심부전으로 인한 입원 및 신장 결과 사례의 위험을 높이지 않았다. 리나글립틴을 투여 받은 환자에서 총 이상반응 및 중대한 이상반응 발생은 위약을 투여받은 환자에서 총 이상반응 발생과 유사하였다.

치료군에서 중증의 저혈당 사례는 이 약 투여군의 3.0%, 위약 투여군의 3.1%에서 보고되었다. 기저 상태에서 설포닐우레아를 투여한 환자에서의 중증의 저혈당 발생률은 이 약 투여군의 2.0%, 위약 투여군의 1.7%에 해당하였다. 기저 상태에서 인슐린을 투여한 환자에서의 중증의 저혈당 발생률은 이 약 투여군의 4.4%, 위약 투여군의 4.9%에 해당하였다.

전체 연구 관찰 기간 동안, 급성 췌장염 진단은 이 약 투여군의 0.3%, 위약 투여군의 0.1%에서 보고되었다.

유사천포장은 이 약 투여군의 0.2%에서 보고되었으며, 위약군에서는 보고되지 않았다.

5) 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2014년)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 소화기계 : 소화불량
- 전신 및 투여부위 이상: 부종, 얼굴부종, 말초부종

6) 국내 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2015년)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 대사 및 영양계: 체중감소
- 정신계 : 식욕증가

7) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,119명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.69%(240/3,119명, 총 313건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.57%(49/3,119명, 63건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응0.10%(3/3, 119명, 6건)
드물게 (0.1% 미만)	각종 위장관 장애	변비, 상복부통, 소장대장염, 장폐쇄	상복부통
	감염 및 기생충 감염	위장염, 대상포진, 방광염, 급성신우신염, 기관지염, 전정신경세포염, 패혈증	폐렴
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 탈수	고혈당증, 식욕감소
	각종 신경계 장애	뇌경색, 조음 장애, 알츠하이머성 치매	
	전신장애 및 투여부위 병태	홍통, 발열, 안면부종, 피로, 사망	피로
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	만성폐쇄성폐질환, 천식	
	피부 및 피하조직 장애	당뇨성 발, 피부병변	피부병변
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	간에 전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성심장막삼출, 위암, 직장암, 췌장암	
	손상, 중독 및 시술 합병증	반월판손상, 진폐증	
	각종 심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 불안정협심증, 심장정지	
	각종 눈 장애	당뇨성망막병증	
	신장 및 요로 장애	급성신장손상, 말기신장질환	
	간담도 장애	급성담관염, 급성담낭염, 담관염	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	각종 면역계 장애	신장이식실패	
때때로	감염 및 기생충 감염	폐렴	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	

(0.1 ~ 5% 미만)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란	
---------------	-----------------	------	--

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 6.64%(207/3,119명, 270건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반 응 1.19%(37/3,119명, 48건)
드물 게 (0.1 % 미 만)	각종 위장관 장애	복통, 위장장애, 과민성대장증후군, 구강작열감증후군, 대장염, 복부불쾌감, 소장대장염, 연하곤란, 위궤양, 잇몸출혈, 장폐쇄, 치아손실, 치질, 하복부통	설사, 구토, 위염, 위장장애, 과민성대장증후군
	감염 및 기생충 감염	급성신우신염, 기관지염, 발백선증, 비염, 연조직염, 인두염, 전정신경세포염, 찻가무시, 치주염, 패혈증, 편도염, 후두염	바이러스성상기도감염, 폐렴, 편도염
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 고콜레스테롤혈증, 당뇨의 불충분한 조절, 영양실조, 저나트륨혈증, 탈수	고혈당증, 식욕감소, 당뇨의 불충분한 조절
	각종 신경계 장애	뇌경색, 당뇨병성신경병증, 두통, 조음 장애, 감각 이상, 대상포진 후 신경통, 반부전마비, 실신, 알츠하이머성 치매, 졸림	당뇨병성신경병증, 조음 장애, 졸림
	전신장애 및 투여부위 병태	피로, 가슴불편함, 무력증, 사망, 통증	피로
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	코피, 구강인두 통증, 만성폐쇄성폐질환, 발성장애, 알레르기성비염, 운동성호흡곤란, 젖은 기침, 천식, 콧물, 폐종괴	
	근골격 및 결합조직 장애	관절통, 골다공증, 관절병증, 근골격불편감, 근육염, 근육통, 연조직종괴, 폐경후 골다공증, 회전근개증후군	관절통
	임상 검사	혈중중성지방증가, 소변 알부민/크레아티닌 비율 증가, 소변백혈구양성, 혈색소감소, 혈중칼륨증가, 혈중크레아티닌증가, 혈중크레아티닌인산활성효소증가	ALT 증가, 혈중중성지방증가
	피부 및 피하조직 장애	남성형탈모, 당뇨병성족부병증, 땀과다증, 탈모, 피부병변, 피부염	피부병변
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (난종 및 용종 포함)	간에 전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성심막삼출, 양성십이지장신생물, 양성피부신생물, 위암, 직장암, 췌장암	
	각종 정신 장애	불안, 정동장애	불면, 우울증, 불안
	손상, 중독 및 시술합병증	타박상, 골타박상, 뇌진탕, 반월판손상, 발골절, 손골절, 진폐증, 찢긴상처	
	심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 두근거림, 불안정협심증, 심장정지	
	각종 눈 장애	당뇨성망막병증, 건성안, 녹내장, 백내장, 안구불편감, 알레르기성결막염	건성안, 백내장
	신장 및 요로 장애	급성신장손상, 다뇨, 단백뇨, 말기신장질환, 복압성 요실금, 혈뇨	다뇨
	각종 혈관 장애	저혈압, 홍조	
	간담도 장애	간지방증, 급성담관염, 급성담낭염, 담관염, 담석증	

때때로 (0.1 ~ 5% 미만)	귀 및 미로 장애	난청	현기증
	생식계 및 유방장애	발기기능장애	
	각종 내분비 장애	갑상선종	
	각종 면역계 장애	신장이식실패	
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	
	각종 위장관계 장애	오심, 설사, 상복부통, 구토, 위식도역류질환, 위염	오심, 상복부통
	감염 및 기생충 감염	바이러스성상기도감염, 상기도감염, 위장염, 폐렴, 대상포진, 방광염	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	각종 신경계 장애	어지러움, 감각저하	어지러움
	전신장애 및 투여 부위 병태	홍통, 발열	
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	
	근골격 및 결합 조직 장애	골관절염, 사지통증	
	임상 검사	ALT 증가, AST 증가	
	피부 및 피하조직 장애	가려움증	가려움증
	각종 정신 장애	불면, 우울증	
	각종 혈관장애	고혈압	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	생식계 및 유방장애	양성전립선 과형성	

4. 일반적 주의

1) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 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. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

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 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.

5. 상호작용

1) 약물상호작용에 대한 생체외(in-vitro) 평가

이 약은 CYP3A4에 대하여 약하거나 중등도 정도의 저해제이나 다른 CYP 동위효소에 대해서는 저해하거나 유도하지 않는다. 이 약은 P-당단백(glycoprotein)의 기질이고 P-당단백에 의한 디곡신의 수송을 약하게 저해한다. 그러한 결과들과 생체내(in-vivo) 약물상호작용 연구에 따르면 이 약은 다른 P-gp기질들과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 고려된다.

2) 약물상호작용에 대한 생체내(in-vivo) 평가

다음에 기술한 임상자료에 따르면 다른 의약품과 투여하였을 때 용량조절을 필요로 하는 임상적으로 유의한 상호작용이 관찰되지 않았다. 이 약은 메트포르민, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 피오글리타존, 와파린, 디곡신 또는 경구 피임제에 대한 약동학에 대하여 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았으므로 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-당단백 및 유기양성수송체(OCT; organic cationic transporter)의 기질들과 약물상호작용을 일으키는 경향이 낮을 것으로 고려된다.

3) 메트포르민: 건강한 피험자들을 대상으로 메트포르민 850 mg을 1일 3회씩 다회 투여하고 리나글립틴 10 mg (고치료용량)을 1일 1회 병용투여 하였을 때 리나글립틴 또는 메트포르민의 약동학 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았다.

4) 설포닐우레아 : 글리벤클라미드(글리부리드) 1.75 mg을 단회 투여하고 리나글립틴 5 mg을 다회 경구투여 하였을 때 리나글립틴 5 mg의 약동학적으로 변화가 나타나지 않았다. 그러나, AUC 및 C_{max}에 14%의 감소가 있었다. 글리벤클라미드과 같이 CYP2C9에 의해 소실되는 다른 설포닐우레아 제제들(예: 글리피지드, 톨부타미드 및 글리메페리드)와 임상적으로 의미 있는 상호작용이 기대되지 않는다.

5) 티아졸리딘디온 : CYP2C8 및 CYP3A4의 기질인 피오글리타존을 1일 용량인 45 mg으로 다회 투여하고 리나글립틴 10 mg (고치료용량)을 다회 병용투여 하였을 때 리나글립틴 또는 피오글리타존 또는 피오글리타존의 유효대사체의 약동학에 임상적으로 관련 있는 영향이 나타나지 않았다.

6) 리토나비어 : P-당단백 및 CYP3A4의 강력한 억제제인 리토나비어가 리나글립틴의 약동에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 5 mg을 단회 경구투여하고 리토나비어 200 mg을 다회 병용투여 하였을 때 리나글립틴의 AUC 및 C_{max}가 각각 2배 및 3배 증가하였다. 이러한 리나글립틴의 약동학적변화는 임상적으로 관련이 없는 것으로 고려된다. 그러므로 다른 P-당단백/CYP3A4 억제제들과 임상적으로 관련이 있는 상호작용은 나타나지 않을 것이며 투여용량 조절이 요구되지 않는다.

7) 리팜피신 : P-당단백 및 CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신이 리나글립틴 5 mg의 약동에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 및 리팜피신을 다회 병용투여한 결과, 리나글립틴의 AUC 및 Cmax가 각각 39.6% 및 43.8% 감소하였고 저점에서 DPP-4 저해가 약 30% 감소하였다. 그러므로, 리나글립틴을 강력한 P-gp 유도제와 병용투여 하였을 경우 임상적으로 유효성이 있는 것으로 기대되나 충분한 유효성을 나타내지는 않을 것이다.

8) 디곡신 : 건강한 자원자들에게 리나글립틴 1일 용량인 5 mg과 디곡신 0.25 mg을 각각 다회 투여하였을 때 디곡신의 약동학적으로 영향은 없었다.

9) 와파린 : 리나글립틴 1일 용량인 5 mg을 다회 투여하였을 때 CYP2C9 기질인 S(-) 또는 R(+) 와파린의 약동학적으로 변화를 가져오지 않았다.

10) 심바스타틴 : 건강한 자원자들을 대상으로 리나글립틴 10 mg 및 심바스타틴 40 mg을 함께 6일간 투여하였을 때 심바스타틴의 혈장 AUC는 34%, 혈장 Cmax는 10% 증가하였다. 리나글립틴은 CYP3A4-매개 대사를 약하게 억제하므로 CYP3A4에 의해 대사되는 기질을 동시에 투여하였을 때 이들의 용량조절은 필요하지 않은 것으로 고려된다.

11) 경구피임제 : 리나글립틴 5 mg을 레보노르게스트렐 또는 에티닐에스트라디올과 병용투여 하였을 때 이들의 약동학적인 정류상태에 변화를 가져오지 않았다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다. 동물실험에서 최고 투여용량인 240 mg/kg/day (AUC 비교에 의하면 인체 노출도의 약 943배)을 투여하였을 때 생식력에 이상반응은 관찰되지 않았다.

수태한 랫드와 토끼에 경구 투여했을 때 리나글립틴은 태반을 거쳐 태자로 전달되었다.

2) 수유부 : 동물실험에서 리나글립틴 및 대사체가 모유를 통해 배출되는 것이 관찰되었다. 이 약이 사람 유즙으로 분비되는지는 알려지지 않았다. 이 약을 수유부에게 투여할 때 주의해야한다.

7. 소아에 대한 투여

10~17세 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 임상시험에서 확립되지 않았다.

이 약은 10세 미만의 소아환자에서 연구되지 않았다.

따라서, 소아 및 청소년기의 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

리나글립틴은 최대 52주까지 제2형 당뇨병이 있는 10-17세 소아 및 청소년에게 투여되었으며, 리나글립틴의 안전성 프로파일은 성인집단에서와 비슷하였다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에 참여한 환자(총 4040명) 중 65세 이상 환자는 1085명, 75세 이상 환자가 131명이었다. 고령자에서의 안전성 유효성은 젊은 환자와 차이가 없었다. 고령자에서의 용법용량 조절이 필요하지 않다.

9. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

신기능 이상 환자 및 간기능 이상 환자에게 투여시 용법용량 조절이 필요하지않다.

10. 과량투여시의 처치

- 1) 건강한 피험자를 대상으로 실시한 대조군 시험에서 리나글립틴을 최대 600 mg (권장용량의 120배)를 투여하여도 내약성이 우수하였다. 인체에 대하여 600 mg이상 투여한 경험은 없다.
- 2) 과량이 투여되었을 경우 일반적인 지지요법을 실시하는 것이 합리적이다. 예를 들면, 위장관에서 흡수되지 않은 물질들을 제거하고 임상 증상을 관찰하며 필요시 임상 조치를 취한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.