

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 당뇨병성케톤산증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수, 제1형 당뇨병 환자(수액, 인슐린으로 신속히 혈당을 조절할 필요가 있는 환자이므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
- 3) 중증감염증, 수술전후, 중증의 외상이 있는 환자 (인슐린 주사에 의해 혈당관리가 필요하므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 중증 신장애평자 또는 투석 중인 말기 신장애평 환자
- 2) 설포닐우레아제와 같은 인슐린 분비 촉진제 및 인슐린을 투여 중인 환자
- 3) 다음의 환자 또는 상태(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)
 - (1) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전
 - (2) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태
 - (3) 격렬한 근육운동
 - (4) 과도한 알콜 섭취자
- 4) 중증의 간기능 장애가 있는 환자: 중증 간장애 환자에서의 임상경험이 없다.
- 5) 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class I-II 의 심부전이 있는 환자에서 투여경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. New York Heart Association(NYHA) functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 6) 급성췌장염 : 아나글립틴의 시판 후 경험에서 급성췌장염이 자발적으로 보고되었다. 이 약을 복용하는 환자 에게 지속적인 중증 복통과 같은 급성췌장염의 특징적인 증상을 알려주어야한다. 만약 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 아나글립틴과 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.
- 7) 복부 수술 또는 장폐색의 병력이 있는 환자('3. 이상반응'항 참조)

3. 이상반응

- 1) 일본에서 실시된 임상시험에서 996명 중 198명(19.9%)에서 임상 검사치 이상을 포함한 약물이상반응이 나타났다. 주된 약물이상은 변비 26명(2.6%), 저혈당증 20명(2.0%), 변잡혈 양성 19명(1.9%) 등 이었다.

(1) 중대한 약물이상반응

저혈당 : 이 약의 투여에 의해 저혈당증이 나타나는 경우가 있다. 다른 DPP-4 억제제에서 설포닐우레아제와의 병용으로 위독한 저혈당 증상이 나타나 의식상실을 초래한 예도 보고되어 있으므로 설포닐우레아제와 병용하는 경우에는 설포닐우레아제의 감량을 고려할 것. 저혈당 증상이 나타날 경우에는 당질을 포함한 식품을 섭취하는 등 적절한 처치를 할 것. 단, α -글루코시다아제 억제제와의 병용에 의해 저혈당 증상이 나타날 경우에는 포도당을 투여할 것.

장폐색: 장폐색이 발생할 경우가 있으므로 충분히 관찰하고 심한 변비, 복부팽만, 지속적인 복통, 구토 증 이상 이 나타날 경우는 투여 중지하고 적절한 처치를 실시한다.

(2) 기타 약물이상반응

	0.1 ~ 5% 미만
소화기	변비, 설사, 위염, 복부팽만, 복통, 복부불쾌감, 혈중 아밀라아제 상승, 오심·구토, 장염, 고창, 소화성 궤양
피부*	발진, 가려움
간장	ALT(GPT)상승, AST(GOT)상승, γ -GTP상승
정신신경계	어지럼증
혈액	빈혈, 백혈구 수 증가
기타	변잠혈 양성, 비인두염, 부종, CK(CPK)상승, 뇨 중 혈 양성, 혈 중 요산 상승
* 증상이 나타났을 경우에는 투여를 중지할 것.	

2) 국내 위약대조 단독요법 임상시험 2건(12주, 24주)을 통합한 분석에서 143명 중 70명(48.95%)에서 임상 검사치 이상을 포함한 이상반응이 나타났다. 이 약 100mg을 1일 2회 단독투여한 군에서 비교적 자주 나타난 이상반응(3% 이상의 빈도)은 표1과 같다.

표 1. 위약대조 단독요법 임상시험에서 아나글립틴 100mg 1일2회 투여군에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	아나글립틴 100mg 1일 2회 N=74(%)	위약 N=78(%)
인두염 (Pharyngitis)	5 (6.76)	1 (1.28)
상기도감염 (Upper respiratory tract infection)	5 (6.76)	2 (2.56)
위염 (Gastritis)	4 (5.41)	1 (1.28)
복통 (Abdominal pain)	3 (4.05)	-

국내에서 24주간 진행된 1건의 활성약 대조 병용요법 임상시험에서 메트포르민의 안정된 용량에 이 약 100 mg 1일 2회 또는 시타글립틴 100 mg을 1일 1회 병용투여시 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표2와 같다.

표 2. 24주간 활성약대조 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	아나글립틴 100mg 1일2회 N=92 (%)	시타글립틴 100mg 1일1회 N=88 (%)
가슴통증 (Chest pain)	-	3 (3.41)
어지럼증 (Dizziness)	1 (1.09)	4 (4.55)
두통(Headache)	5 (5.43)	1 (1.14)
설사(Diarrhoea)	7 (7.61)	3 (3.41)
소화불량 (Dyspepsia)	9 (9.78)	2 (2.27)
저혈당증 (Hypoglycaemia)	3 (3.26)	1 (1.14)
요통 (Back pain)	2 (2.17)	4 (4.55)
골격통 (Skeletal pain)	2 (2.17)	4 (4.55)
인두염(Pharyngitis)	11 (11.96)	11 (12.50)
상기도 감염 (Upper respiratory track infection)	1 (1.09)	3 (3.41)
신결석 (Renal calculus)	-	3 (3.41)

국내에서 이 약 100mg 1일 2회로 12주 또는 24주간 진행된 2건의 단독요법 임상시험에서는 저혈당이 보고되지 않았고, 24주간 진행된 병용요법 임상시험에서는 3명(3.26%)이 보고되었으며, 52주 투여시 연장기간 (후반 28주)동안 1명(2.04%)이 보고되었다. 보고된 저혈당은 모두 경증이었고 회복되었다.

3) 외국에서의 시판 후 사용을 통해 보고된 이상반응

(1) 중대한 약물이상반응

- 급성췌장염 (빈도불명) : 급성췌장염이 발생할 수 있으므로 환자는 주의 깊게 관찰되어야 한다. 지속적이고 심한 복통, 구토 등 이상반응이 나타날 경우에는 이 약의 투여를 중단하고 적절한 처치를 실시한다.
- 유사천포창 (빈도불명) : 유사천포창이 발생할 수 있다. 물집, 미란 등이 나타날 경우에는 의사와 상의하고 이 약의 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시한다.

(2) 기타 약물이상반응

-일본에서 실시된 시판 후 임상시험* 또는 시판 후 조사에서 다음과 같은 약물이상반응이 확인되었다.

*전체 183명의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 실시한, 이 약과 글리니드계 약물 또는 이 약과 인슐린의 병용요법 임상시험

	0.1~2% 미만	빈도 불명
각종 위장관 장애	소화불량, 위 식도 역류 질환	
임상검사	혈액 크레아티닌 증가	
신장 및 요로 장애	신 낭종	
감염 및 기생충 감염	연조직염	
전신 장애 및 투여 부위 상태		병감(권태) ^a
a 시판 후 조사(자발적 보고)를 통해 수집된 약물이상반응		

4) 국내 시판 후 조사결과

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,248명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.91% (127/3248명, 총 182건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았으며, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 0.12% (4/3248명, 5건)
드물게(0.01~0.1% 미만)	대사 및 영양 질환	고혈당증, 당뇨병 악화
	정신질환	졸림
	근육-골격계 장애	관절통

4. 일반적 주의

- 1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용 투여: 인슐린 및 설포닐우레아 등의 인슐린 분비촉진제와 이 약을 병용하는 경우 저혈당 발생이 증가할 수 있다. 설포닐우레아계 약제 또는 인슐린과 병용시에는 저혈당 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아계 약제 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있다. 이 약을 사용할 때는 환자에게 저혈당 증상 및 그 대처 방법에 대해 충분히 설명한다.
- 2) 제 2형 당뇨병의 확진을 받은 환자에 대해서만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 장애, 뇨당 양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 갑상선 기능 이상 등)을 보이는 질환이 있는 것에 유의한다.

3) 저혈당 증상이 나타날 수 있으므로 높은 곳에서의 작업, 자동차 운전 등에 종사하는 환자에게 투여할 때에는 주의한다.

4) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

다른 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. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

5) 급성췌장염: 급성췌장염이 발생할 경우가 있으므로 충분히 관찰하고 지속적인 심한 복통, 구토 등 이상이 나타날 경우 즉시 의사와 상담할 것을 지도한다.

6) 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 전문의와 상담해야 한다.

5. 상호작용

1) 아나글립틴은 in vitro 시험에서 CYP-P450 분자종(CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4)의 각 전형 기질 대사에 대해 거의 억제작용을 나타내지 않았으므로, 병용약제의 대사를 억제할 가능성은 낮을 것으로 예상된다. 아나글립틴은 사람 P-당단백 및 신장 운반체 hOAT1, hOAT3, hOAT4, hMRP2의 기질인 것으로 in vitro 시험을 통해 시사되었다. 또한 아나글립틴은 hOAT3 및 hOCT2에 대해 저해작용이 확인되었으며, 저해작용이 확인된 농도는 임상용량에서의 혈장농도와 비교하였을 때 충분히 고농도였으므로, 다른 병용약제의 신 배설에 영향을 미칠 가능성은 낮을 것으로 예상된다.

2) 아나글립틴과 다른 약물과의 상호작용

(1) 프로베네시드 : 프로베네시드 1000mg을 1일 2회 반복투여 후 아나글립틴 100mg을 1회 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 1.539, 1.806 로 모두 프로베네시드와의 병용투여에 의한 증가가 확인되었다.

(2) 미글리톨 : 아나글립틴 100mg을 1일 2회와 미글리톨 50mg을 1일 3회 반복 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 0.416 및 0.771이었다. 미글리톨과의 병용투여 시 아나글립틴의 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 감소는 확인되었지만, AUC_{0-24h} 의 감소는 경미하였다. 미글리톨의 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 1.142 및 1.270 이었다. 아나글립틴과의 병용투여로 미글리톨은 AUC_{0-24h} 에서 경미한 증가가 확인되었지만, C_{max} 에서는 영향이 확인되지 않았다.

(3) 메트포르민 : 아나글립틴 100mg을 1일 2회와 메트포르민 500mg을 1일 2회 반복 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 1.072 및 1.062 이었다. 또, 메트포르민의 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 0.987 및 1.105 이었다. 아나글립틴과 메트포르민의 병용투여는 아나글립틴 및 메트포르민의 약물동태에 유의한 영향은 확인되지 않았다.

(4) 디곡신 : 정상상태의 디곡신 0.25mg 1일 1회와 병용하여 아나글립틴 400mg을 1일 1회, 5일간 반복 투여 하였을 때, 디곡신의 C_{max} , $AUC_{0-\tau}$ 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 1.49, 1.18 이었다. 아나글립틴과의 병용투여에 의해 디곡신의 C_{max} 에서 경미한 증가가 확인되었지만, $AUC_{0-\tau}$ 영향이 확인되지 않았다.

(5) 시클로스포린 : 아나글립틴 400mg을 1일 1회 반복투여 후 시클로스포린 600mg을 1회 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$ 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 1.25 및 1.20 이었다. 시클로스포린과의 병용투여에 의해 아나글립틴의 C_{max} 경미한 증가가 확인되었지만, $AUC_{0-\tau}$ 에서는 영향이 확인되지 않았다.

(6) 글리벤클라미드 : 아나글립틴 400mg을 1일 1회 반복투여 후 글리벤클라미드 5mg을 1회 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$ 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 1.01 및 0.95 이었다. 글리벤클라미드와의 병용투여에 의한 아나글립틴의 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$ 에서 영향은 확인되지 않았다. 글리벤클라미드의 단독투여와 아나글립틴과의 병용투여에서 글리벤클라미드의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 1.44 및 1.07 이었다. 아나글립틴과의 병용투여 시 글리벤클라미드의 C_{max} 에서는 경미한 증가가 확인되었지만 $AUC_{0-\infty}$ 에서는 영향이 확인되지 않았다.

(7) 피오글리타존 : 피오글리타존 45mg을 1일 1회 반복투여 후 아나글립틴 400mg을 1회 반복 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$ 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 1.15 및 1.07 이었다. 피오글리타존과의 병용투여에 의해 아나글립틴의 C_{max} 에서는 경미한 증가가 확인되었지만, 아나글립틴 $AUC_{0-\tau}$ 에서는 영향이 확인되지 않았다. 피오글리타존의 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$ 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 피오글리타존 미변화체에 대해서 각각 0.80 및 0.93 이었고, 대사체 M-II에 대해서 각각 0.89 및 0.91이었으며, 대사체 M-III에 대해서는 각각 0.93 및 0.98, 대사체 M-IV에 대해서 각각 0.97 및 0.97이었다. 아나글립틴과의 병용투여에 의해 피오글리타존 미변화체 및 M-II의 C_{max} 에서는 경미한 감소가 확인되었지만, 피오글리타존 미변화체 및 M-II의 $AUC_{0-\tau}$, 그 외의 피오글리타존 대사체의 C_{max} , $AUC_{0-\tau}$ 에서는 영향이 확인되지 않았다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로, 임부에서의 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다(동물시험(랫드)에서, 태아에 대한 이행이 보고되어 있다.).

2) 수유부에 대한 투여

이 약이 사람 모유로 분비되는지는 알려지지 않았으므로, 수유 중인 여성에게는 투여하지 않는다(동물시험(랫드)에서, 유즙으로의 이행이 보고되어 있다.).

7. 소아 등에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다(임상경험 없음).

8. 고령자에 대한 투여

국내에서 이 약의 제2상 및 제3상 임상시험에 참여한 환자(총 143명) 중 65세 이상인 고령자는 25명(17.48%)이었다. 이 연구에서 고령자에서의 투여에 대해서는 충분히 연구되지 않았다. 일본 제2상 시험에서는 총 272명 중 만 65세 이상의 고령자는 66명(24.26%)이었다. 아나글립틴 및 주대사체의 C_{max} 및 AUC_{0-2h} 에서는 연령에 의한 큰 차이는 확인되지 않았다. 그러나, 일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 이상반응 발현에 유의하고 경과를 충분히 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험에서의 최고투여 용량은 일본 임상시험 시 건강한 성인에서 1일 단회투여 400mg이고, 미국 임상시험 시 건강한 성인에서 1일 800mg까지 7일간 반복투여하거나, 1일 1600mg을 단회투여였다. 해당 투여량에서 확인된 이상반응은 모두 경도였으며 중대한 이상반응이나 투여 중지의 원인이 된 이상반응은 확인되지 않았다.

과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

(1) 단독요법

식이요법 및 운동요법으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 이 약의 단독요법에 대한 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24주, 이중눈가림, 무작위배정, 다기관, 위약 대조, 치료적 확증 임상시험이 국내에서 수행되었다.

1차 유효성 평가 변수는 기저치 대비 24주 후 HbA1c(당화혈색소)의 변화량이었으며, 이 약 100 mg 1일 2회 투여군에서 위약 투여군 대비 HbA1c의 통계적으로 유의한 감소가 나타났다($p < 0.0001$)(표3).

이 약 100 mg 1일 2회 투여군은 위약 투여군 대비 24주 후 HbA1c가 6.5% 미만 또는 7% 미만인 환자의 비율이 각각 통계적으로 유의하게 높았다(각각 $p = 0.0003$, $p = 0.0005$).

표3. 이 약 단독요법의 혈당강하 효과를 위약과 비교 평가한 24주 임상시험 결과(ITT Population)^{*}

	위약 투여군 (N=38)	이 약 100mg 1일2회 투여군 (N=37)
HbA1c 기저치 (평균±SD), %	7.11 ± 0.63	7.13 ± 0.72
24주 시점 HbA1c (평균±SD), %	7.34 ± 0.96	6.64 ± 0.74
24주 시점 기저치 대비 HbA1c 변화량, % ^{a)}	0.22	-0.50
위약 대비 차이 (95% 신뢰구간) ^{a)}		-0.72 (-1.00, -0.44)
p-value ^{b)}		<.0001
24주 시점 HbA1c가 6.5% 미 만인 대상자수(비율, %)	7(18.4)	22(59.5)
24주 시점 HbA1c가 7.0% 미 만인 대상자수(비율, %)	16(42.1)	30(81.1)

^{*} 결측치 처리 : LOCF(Last Observation Carried Forward)

^{a)} 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균(Least Square Mean Changes of HbA1c)

^{b)} 기저치 HbA1c를 보정한 공분산분석을 실시하고 다중비교(Dunnett's Multiple Comparison Test)를 통해 위약군과의 HbA1c 변화량 차이를 검정함

(2) 병용 요법

메트포르민 단독요법에 대한 이 약의 추가병용

메트포르민 단독요법으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 이 약의 추가 병용투여 시 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24주(이후 추가 28주 연장), 이중눈가림, 무작위배정, 다기관, 활성약 대조, 치료적 확증 임상시험이 국내에서 수행되었다.

1차 유효성 평가 변수는 기저치 대비 24주 후 HbA1c(당화혈색소)의 변화량이었으며, 24주간 이 약 100 mg을 1일 2회 추가 병용투여 시 HbA1c가 통계적으로 유의하게 감소하였고, 이 약 투여군은 시타글립틴 투여군 대비 HbA1c 변화량이 비열등함을 통계적으로 입증하였다(표4).

24주 후 HbA1c가 6.5% 미만 또는 7% 미만인 환자의 비율은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(각각 $p=0.1557$, $p=0.2539$). 또한 장기투여 시의 영향을 확인하기 위한 추가 28주 연장시험에서 이 약의 HbA1c 감소 효과는 52주까지 지속되었다.

표4. 메트포르민 단독요법으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 이 약의 추가병용을 시타글립틴과 비교 평가한 24주 임상시험 결과(ITT Population) *

	메트포르민($\geq 1,000$ mg/일)	
	시타글립틴 100 mg 1일1회 투여군 (N=86)	이 약 100 mg 1일2회 투여군 (N=89)
HbA1c 기저치 (평균 $\pm$ SD), %	7.56 $\pm$ 0.63	7.71 $\pm$ 0.71
24주 시점 HbA1c (평균 $\pm$ SD), %	6.73 $\pm$ 0.64	6.86 $\pm$ 0.58
24주 시점 기저치 대비 HbA1c 변 화량, % ^{a)}	-0.83	-0.85
시타글립틴 대비 차이, % ^{a)} (95% 신뢰구간)		-0.02 (-0.22, 0.18) ^{b)}
* 결측치 처리 : LOCF(Last Observation Carried Forward)		
a) 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균(Least Square Mean Changes of HbA1c)		
b) 비열등성 한계 : 0.4%		

(3) 기타 임상경험

α -글루코시다제 억제제, 설폰닐우레아 또는 피오글리타존으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 일본인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 이 약의 추가 병용을 위약과 비교 평가한 12주(이후 추가 40주 연장), 다기관, 무작위 배

정, 위약 대조, 이중눈가림, 병행군간 비교시험이 2건 수행되었다. 해당 임상시험에서 12주 시점에 α -글루코시다제 억제제, 설포닐우레아 또는 피오글리타존 배경요법에 대한 이 약 추가병용의 위약 대비 HbA1c 감소는 각각 -0.93% (-1.17, -0.69, $p < 0.0001$), -0.77% (-0.95, -0.58, $p < 0.001$), -0.82% (-1.10, -0.53, $p < 0.0001$)으로 나타났다.

2) 독성정보

(1) 유전독성

아나글립틴에 대하여 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이 시험, 포유류 배양세포 체외염색체 이상시험, 랫드를 이용한 소핵시험 및 부정기 DNA 합성(UDS)시험을 실시한 결과, 염색체이상시험에서 단시간 처리법의 대사활성화계 비존재 하에서 양성을 나타냈지만 극히 고용량(3835 $\mu\text{g/mL}$)에서의 변화이고 또 다른 in vitro 및 in vivo 시험에서는 음성이었으므로, 아나글립틴이 생체 내에서 유전독성을 나타낼 위험성은 없는 것으로 보인다.

(2) 발암성

마우스를 이용한 104주간 발암성 시험에서, 아나글립틴 투여에 의한 종양의 발생 및 증가는 나타나지 않았고, 평가된 최대 투여 용량은 수컷에서 1000 mg/kg/day, 암컷에서 2000 mg/kg/day 이었다(2000 또는 1000 mg/kg/day 투여시 아나글립틴의 노출량은 최고 임상용량(1회 200mg, 1일 2회)에서 사람 노출량의 47배 이상 또는 28배 이상에 해당).

랫드를 이용한 104주간 발암성시험에서, 암수 모두 600 mg/kg/day 까지 종양성 병변이 나타나지 않았다(최고 임상용량의 사람 추정 노출량의 80배 이상임.). 수컷은 2000/1000 mg/kg/day에서, 암컷은 2000 mg/kg/day에서 간장의 혈관 육종이 발견되었고, 수컷 2000/1000 mg/kg/day의 용량에서 방광의 이행 표피 유두종이 나타났다(2000 또는 1000 mg/kg/day 투여시 아나글립틴 노출량은 최고 임상용량에서 사람 추정 노출량의 200배 이상 또는 140배 이상임). 혈관육종은 설치류에서 나타나는 용혈에 의한 혈관육종으로 예상되며, 극히 고용량에서 나타나는 변화였다. 또, 수컷에서의 방광이행 상피 유두종의 발생빈도 증가는 방광결석이 관여할 것으로 고려되었고, 방광결석에 의한 방광발암은 설치류 특이적 현상이므로, 사람에의 관련성은 불분명하다.

(3) 생식·발생 독성

랫드를 이용한 수태능 및 초기배 발생시험에서 수컷의 생식능 및 초기배 발생에 대한 무독성량은 600 mg/kg/day이었고, 암컷의 생식능 무독성량은 600 mg/kg/day, 초기 배 발생에 대한 무독성량은 2000mg/kg/day 이었다(암수 동물의 생식능에 대한 무독성량에서의 노출량은 최고 임상 용량에서 사람 추정 노출량의 47~72배, 초기 배 발생에 관한 무독성량은 수컷에서 47배, 암컷에서 239배에 해당).

랫드를 이용한 배·태자발생시험에서 모체의 생식능에 대한 무독성량은 2000 mg/kg/day, 배·태자발생독성에 대한 무독성량은 600 mg/kg/day 이었다(모체 생식능 및 배태자 발생에 대한 무독성량에서의 노출량은 최고 임상 용량에서 사람 추정 노출량의 428배 및 91배에 해당).

토끼를 이용한 배태자 발생시험에서는 모체의 생식능에 대한 무독성량은 300 mg/kg/day, 배·태자발생에 대한 무독성량은 600 mg/kg/day 이었다(모체 생식능 및 배태자 발생에 대한 무독성량에서의 노출량은 최고 임상 용량에서 사람 추정 노출량의 41배 및 87배에 해당).

랫드의 출생 전후 발생 및 모체기능시험에서는 모체 생식기능 무독성량은 2000mg/kg/day, F1 태자의 무독성량은 200mg/kg/day이었다(모체 생식능 및 태자에 대한 무독성량에서의 노출량은 최고 임상 용량에서 사람 추정 노출량의 428배 및 20배에 해당).