

# 사용상의주의사항

## 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 시타글립틴으로 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, ○ 시타글립틴, 3) 시판 후 이상반응 항 참조].

### 2) 췌장염

이 약의 구성성분인 시타글립틴을 투여한 환자에서 치명적/비치명적 출혈성 또는 고사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염이 보고되었다[4. 이상반응, ○시타글립틴, 1) 임상시험, 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) 이 약의 주성분(에르투글리플로진 및/또는 시타글립틴) 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자

2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자

3) 추정 사구체 여과율(eGFR)이  $30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  미만인 환자, 말기 신장 질환(end stage renal disease, ESRD) 또는 투석 중인 환자

## 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

### 1) 혈량 저하

이 약의 구성 성분인 에르투글리플로진은 때때로 증상 있는 저혈압이나 크레아티닌의 급격한 일시적 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 용적 감소를 유발할 수 있다[4. 이상반응, ○에르투글리플로진, 2) 특정 이상반응, ① 혈량 저하 및 ③ 신기능에 대한 영향 항 참조].

외국의 시판 후 조사에서 에르투글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제를 투여한 뒤 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다.

신기능 장애 환자(eGFR  $60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  미만), 고령 환자( $\geq 65$ 세), 또는 이뇨제를 투여 받고 있는 환자의 경우, 혈량 저하 또는 저혈압의 위험성이 증가할 수 있다[사용상의 주의사항, 9. 고령자에 대한 투여].

이러한 특성 중 하나 이상을 가진 환자에서 이 약 투여를 시작하기 전에 혈량 상태를 평가하고 교정해야 한다. 이 약으로 치료를 시작한 이후 혈량 저하의 징후 및 증상에 대한 모니터링을 해야 한다.

### 신기능 모니터링

이 약의 구성성분인 에르투글리플로진의 혈당에 대한 유효성은 작용기전 때문에 신기능에 의존적이며 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 m<sup>2</sup> 미만의 환자는 보다 빈번하게 한다.

## 2) 심부전

DPP-4 저해제 2종에서 DPP-4 저해제와 심부전과의 관계를 확인하기 위한 심혈관계 임상시험이 진행되었다. 임상시험은 제2형 당뇨병과 죽상동맥경화증 환자를 대상으로 실시되었다.

심부전과 신기능 장애 병력 등의 심부전 위험군의 환자에게 이 약의 투여를 시작하기 전에, 치료로 인한 유익성과 위험을 고려하여야 하며 치료 기간 동안 심부전의 징후 및 증상이 있는지를 주의 깊게 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.

이 약의 구성성분 중 하나인 에르투글리플로진의 NYHA class I-II 환자에서 사용 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 하며 NYHA class III-IV에 대한 임상시험 경험은 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

## 3) 케톤산증

신속한 입원을 필요로 하고 생명을 위협하는 중대한 케톤산증이 SGLT2 저해제를 복용한 제1형 및 2형 당뇨환자의 임상시험과 시판후 조사에서도 증례가 확인되었으며, 에르투글리플로진에서도 보고되었다[사용상의 주의사항, 4. 이상반응, ○에르투글리플로진, 2) 특정 이상반응, ②케톤산증 항 참조].

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

케톤산증의 징후 및 증상은 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 상복부 통증, 전신권태 및 호흡 곤란을 포함한다. 일부의 보고에서 케톤산증을 유발한 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병이나 수술로 인한 열량섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제1형 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 케톤산증을 유발할 수 있는 환자의 병력 및 요인이 있는지 고려하여야 한다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 유발하기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 및 수술로 인한 장기간의 금식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하여야 한다.

## 4) 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) 특정 이상반응, ⑥생식기 진균 감염 항 참조]. 적절히 모니터링하고 치료해야 한다.

## 4. 이상반응

### ○에르투글리플로진 및 시타글립틴

제2형 당뇨병 환자 990명이 참여한 26주간 임상시험 3건에서 에르투글리플로진 및 시타글립틴 병용투여의 안전성이 평가되었다; 에르투글리플로진 5 mg 또는 15 mg 및 시타글립틴 100 mg 1일 1회 병용투여 하여 각각의 구성성분과 비교한 요인 설계 임상시험, 메트포르민과 시타글립틴 100 mg 1일 1회 병용투여 요법에 에르투글리플로진 5 mg 또는 15 mg 추가한 위약 대조시험, 에르투글리플로진 5 mg 또는 15 mg과 시타글립틴 100 mg 1일 1회 초기 병용요법의 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) 임상시험

## 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 아프리카 계 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 m<sup>2</sup>로 정상 또는 경증의 신기능 이상자가 97%였고 중등증 신기능 이상자는 환자의 3%였다.

표1은 에르투글리플로진의 사용과 관련된 일반적인 이상사례를 보여준다. 이러한 이상사례는 베이스라인에서 나타나지 않았고 위약보다는 에르투글리플로진에서 더 흔하게 나타났으며 에르투글리플로진을 투여한 환자에서 적어도 2% 이상으로 나타났다.

표1. 3개의 26주 위약대조연구<sup>1</sup>로부터 에르투글리플로진 투여군에서 2% 이상 보고된 이상사례

이상사례	위약 N = 515 (%)	에르투글리플로진 5 mg N = 519 (%)	에르투글리플로진 15 mg N = 510 (%)
여성 생식기 진균감염 <sup>2</sup>	3.0%	9.1%	12.2%
남성 생식기 진균감염 <sup>3</sup>	0.4%	3.7%	4.2%
요로 감염 <sup>4</sup>	3.9%	4.0%	4.1%
두통	2.3%	3.5%	2.9%
질 소양증 <sup>5</sup>	0.4%	2.8%	2.4%
증가된 배뇨 <sup>6</sup>	1.0%	2.7%	2.4%
비인두염	2.3%	2.5%	2.0%
등 통증	2.3%	1.7%	2.5%
체중감소	1.0%	1.2%	2.4%
목마름 <sup>7</sup>	0.6%	2.7%	1.4%

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

<sup>2</sup> 여성 생식기 진균감염은 다음의 이상사례를 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.

<sup>3</sup> 남성 생식기 진균감염은 다음의 이상사례를 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.

<sup>4</sup> 요로감염은 다음의 이상사례를 포함한다; 방광염, 배뇨통, 연쇄상구균성 요로감염, 요도염, 요로감염

<sup>5</sup> 질 소양증은 다음의 이상사례를 포함한다; 외음질 소양증, 생식기 소양증. 백분율은 각 그룹의 여성 피험자의 수를 분모로 하여 계산되었으며, 각각 위약(N=235), 에르투글리플로진 5 mg(N=252), 에르투글리플로진 15 mg(N=245)이었다.

<sup>6</sup> 증가된 배뇨는 다음의 이상사례를 포함한다; 빈뇨증, 절박뇨, 다뇨증, 뇌량 증가 및 야뇨증.

<sup>7</sup> 목마름은 다음의 이상사례를 포함한다; 목마름(thirst), 입마름(dry mouth), 조갈증 및 마른 목 (dry throat).

## 2) 특정 이상반응

### ① 혈량 저하

에르투글리플로진은 삼투성 이뇨를 일으키고, 이로 인해 특히 신장 기능이 저하된(eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만) 환자에서 혈관 내 용적 감소 및 혈량 저하 관련 이상반응을 유발할 수 있다. 중등도 신기능 장애 환자 대상의 임상시험에서 혈량 저하 관련 약물이상반응(예, 탈수, 체위성 어지러움, 실신전상태, 실신, 저혈압 및 기립성 저혈압) 발생률은 에르투글리플로진 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군, 위약군에서 각각 4.4%, 1.9%, 0%였다. 에르투글리플로진은 용적 감소의 위험이 높은 환자에서 저혈압의 위험을 높일 수 있다.

### ② 케톤산증

VERTIS CV 연구에서 케토산증은 에르투글리플로진 투여 환자 중 19명(0.3%)과 위약 투여 환자 중 2명(0.1%)에서 관찰되었다.

단독 투여 연구와 다른 혈당강하제와 병용 연구 임상 3상 시험 7개에서 케톤산증은 에르투글리플로진 투여 환자 중 3명(0.1%), 대조약 투여 환자 중 0명(0.0%)에서 관찰되었다.

### ③ 신기능에 대한 영향

에르투글리플로진의 사용은 에르투글리플로진 투여 후 몇 주간의 혈청 크레아티닌의 증가 및 eGFR 감소를 일으키며, 이러한 변화는 안정화된다. 중등도 신기능 장애를 가진 환자에게서 평균값이 더 크게 변화하는 것이 관찰되었다.

장기간 심혈관계 시험(VERTIS CV 시험)에서 초기 혈청 크레아티닌 증가 및 eGFR 감소가 에르투글리플로진을 투여하기 시작한 몇 주 동안 관찰되었다(6주 시점 베이스라인 대비 eGFR 변화량 : 5 mg, 15 mg 및 위약군 각각 -2.7, -3.8, 및 -0.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). 초기 감소는 이후 52주까지 베이스라인으로 회복되는 양상을 보였다가(52주 시점 베이스라인 대비 eGFR 변화량 : 5 mg, 15 mg 및 위약군 각각 -0.4, -1.1, 및 -0.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

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 mg군, 15 mg군, 위약군에서 각각 2.5%, 1.3%, 0.6%였다.

VERTIS CV에서 신장 관련 이상 반응(예: 급성 신 손상, 신 기능 장애, 급성 신전성 신부전)의 발생률은 전체 시험대상자의 경우 위약군, 에르투글리플로진 5 mg군, 15 mg군에서 각각 4.7%, 4.2%, 4.3%였으며, 중등도 신기능 장애 환자에서는 위약군, 에르투글리플로진 5 mg군, 15 mg군에서 각각 10.2%, 9.7%, 10.0%였다.

### ④ 하지절단

확립된 심혈관 질환을 동반한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 장기 심혈관 결과 연구인 VERTIS CV 시험에서 비 외상성 하지 절단(주로 발가락 부분)의 사건 발생률은 추적 관찰 100명·년 당 에르투글리플로진 투여군 및 위약군에서 각각 0.6, 0.5로, 두 군 간의 차이는 0.1(95% CI -0.1 - 0.3)이었다.

단독 투여 연구와 다른 혈당강하제와 병용 연구 임상 3상 시험 7개에서 비 외상성 하지절단이 보고되었으며 대조군 1,450명 중 1명(0.1%), 에르투글리플로진 5 mg 투여군 1,716명 중 3명(0.2%) 및 에르투글리플로진 15 mg 투여군 1,693명에서 8명(0.5%)가 보고되었다.

## ⑤저혈당

저혈당의 발생률을 임상시험 별로 표2에 나타내었다.

표2. 위약 대조 임상시험에서 관찰된 전체<sup>\*</sup> 저혈당 및 중증<sup>†</sup> 저혈당의 발생률

단독요법 (26주)	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 시타글립 틴과 병용 (26주)	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 (26주)	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)
인슐린과 병용 (+/-메트포르민) (18주)	에르투글리플로진 5 mg (N=348)	에르투글리플로진 15 mg (N=370)	위약 (N=347)
전체 [N (%)]	137 (39.4)	144 (38.9)	130 (37.5)
중증 [N (%)]	13 (3.7)	19 (5.1)	12 (3.5)
설포닐우레아와 병용 (18 주)	에르투글리플로진 5 mg (N=55)	에르투글리플로진 15 mg (N=54)	위약 (N=48)
전체 [N (%)]	4 (7.3)	5 (9.3)	2 (4.2)
중증 [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
메트포르민 및 설포닐우레아와 병용 (18주)	에르투글리플로진 5 mg (N=100)	에르투글리플로진 15 mg (N=113)	위약 (N=117)
전체 [N (%)]	20 (20.0)	30 (26.5)	17 (14.5)
중증 [N (%)]	2 (2.0)	2 (1.8)	1 (0.9)

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

† 중증 저혈당 사건: 혈중 포도당과 상관없이 발작을 경험하거나 의식을 잃거나 타인의 도움이 필요한 사건

## ⑥생식기 진균 감염

3건의 위약 대조 임상시험의 통합 분석에서 여성 생식기 진균 감염(예: 생식기칸디다증, 생식기진균감염, 질감염, 외음염, 외음질칸디다증, 외음질진균감염, 외음질염)은 에르투글리플로진 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군, 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 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군, 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 1,729명 중 8(0.5%)에서 포경이 보고되었다.

## ⑦요로 감염

VERTIS CV 연구에서 요로 감염(예: 요로감염, 방광염, 배뇨곤란)은 에르투글리플로진 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군, 위약군에서 각각 12.2%, 12.0%, 10.2% 발생하였다. 중대한 요로 감염의 발생률은 에르투글리플로진 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군, 위약군에서 각각 0.9%, 0.4%, 0.8%였다.

## ⑧실험실적 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 mg군에서 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 에르투글리플로진 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군, 위약군에서 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/dL였다. 치료 종료 시점에 헤모글로빈 수치가 2 g/dL 넘게 상승하고, 정상상한치를 넘은 환자는 에르투글리플로진 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군, 위약군에서 각각 0.2%, 0.4%, 0.0%였다.

### 혈청 인산염 상승

3건의 위약 대조 임상시험의 통합 분석에서 혈청 인산염 수치의 기저상태 대비 평균 변화량(백분율 변화량)은 에르투글리플로진 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군, 위약군에서 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 신기능 장애 환자 대상의 임상시험에서 26주 후 혈청 인산염 수치의 기저상태 대비 평균 변화량(백분율 변화량)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.

## ○시타글립틴

### 1) 임상시험

#### 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 위약 군과 유사하였다.

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 병용요법 시 시타글립틴 투여군의 이상반응 발생빈도가 위약 군보다 높았다[표5]. 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 투여 한 군이 포함되었다. 5건의 위약 대조 추가 병용요법 연구는 각각 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존 및

메트포르민, 글리메피리드(±메트포르민), 또는 인슐린(±메트포르민)이 있다. 이를 임상시험에서 안정된 용량의 기준 치료 요법으로 혈당 조절이 불충분한 환자는 시타글립틴 100 mg 또는 위약을 매일 추가로 병용투여하도록 무작위 배정되었다. 18주 이상 지속된 임상시험에서 저혈당을 제외하고 인과관계 평가와 관계없이 시타글립틴 100 mg를 매일 복용한 환자 중 5% 이상의 빈도로 보고되고 위약보다 빈번히 보고된 이상반응은 표3과 같다. 저혈당의 발생빈도는 표5와 같다.

표3. 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<sup>+</sup>

이상반응	환자수 (%)	
단독요법 (18 또는 24주)	시타글립틴 100 mg (443명)	위약 (363명)
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)

<sup>+</sup> ITT (Intent-to treat) 피험자군

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 표5 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[표3 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 표4와 같다.

표4. 시타글립틴과 메트포르민의 초기병용요법: 인과관계 평가와 관계없이 5% 이상의 빈도로 보고되고 시타글립틴 단독투여, 메트포르민 단독투여, 위약보다 빈번히 보고된 이상반응<sup>+</sup>

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

			1일 2회 <sup>†</sup> (364명)	1000 mg씩 1일 2회 <sup>†</sup> (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)

<sup>†</sup> ITT (Intent to treat) 피험자군

<sup>‡</sup> 메트포르민 저용량, 고용량을 투여한 환자의 통합자료

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

### ① 췌장염

시타글립틴 100 mg/일군(N=5,429) 또는 이에 상응하는 대조군(활성대조약 또는 위약)(N=4,817)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(시타글립틴군에서는 4,708 환자-년수 중 4명의 환자에서, 대조군에서는 3,942 환자-년수 중 4명의 환자에서 보고됨). TECOS 심혈관계 안전성 임상시험에서, 급성 췌장염의 발생률은 시타글립틴군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.11(23/7,332명, 25건), 위약군에서 100 환자-년수(patient-years)당 0.06(12/7,339명, 17건)으로 보고되었다. [1. 경고, 2) 췌장염 항 참조]

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

시타글립틴의 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 시타글립틴을 매일 100 mg(또는 기저상태에서 eGFR  $\geq$  30 및 < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>인 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.

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 설포닐우레아를 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 설포닐우레아를 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.

### ③ 저혈당

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 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여했을 때 하나 이상의 저혈당 이상반응을 나타낸 환자의 비율은 위약 군보다 높았다[표5 참조].

표5. 시타글립틴을 글리메피리드(±메트포르민) 또는 인슐린(±메트포르민)과 추가 병용투여한 위약대조 임상시험: 인과관계 평가와 관계없이 보고된 저혈당의 발생률<sup>†</sup>

글리메피리드 또는 글리메피리드 및 메트포르민 과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드(± 메트포르민) (222명)	위약 + 글리메피리드(± 메트포르민) (219명)
총 발생수 (%)	27 (12.2)	4 (1.8)
비율 (보고건/환자-년수) <sup>‡</sup>	0.59	0.24
	0 (0.0)	0 (0.0)

중증의 저혈당 (%) <sup>§</sup>		
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) <sup>†</sup>	1.06	0.51
중증의 저혈당 (%) <sup>§</sup>	2 (0.6)	1 (0.3)
용량 조절 중인 인슐린 또는 용량 조절 중인 인슐린 및 메트포르민과의 병용요법 (24주)	시타글립틴 100 mg <sup>+</sup> 용량 조절 중인 인슐린(± 메트포르민) (329명)	위약 <sup>+</sup> 용량 조절 중인 인슐린(± 메트포르민) (329명)
총 발생수 (%)	83 (25.2)	121 (36.8)
비율 (보고건/환자-년수) <sup>†</sup>	1.7	3.6
중증의 저혈당 (%) <sup>§</sup>	10 (3.0)	13 (4.0)

<sup>†</sup> 저혈당 이상반응은 모든 증상이 있었던 저혈당 보고에 근거하였으며 혈당 측정이 반드시 수반되는 것은 아니었다; ITT (Intent to treat) 군

<sup>‡</sup> 총 발생수에 근거함(한 사람이 여러 건을 보고할 수도 있음)

<sup>§</sup> 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 각각 시타글립틴 100 mg 1.2%와 위약 0.9%였다.

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/ $\mu$ L 차이; 평균기준치 약 6600 cells/ $\mu$ 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 신기능 장애 환자와 37명의 중등도의 신기능 장애 환자가 시타글립틴 50 mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신기능 장애를 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.

#### 2) 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.

### 3) 시판 후 이상반응

다음은 시타글립틴 또는 시타글립틴 함유 제제의 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], 간호소치 상승; 치명적/비치명적 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함하는 급성 췌장염 [1. 경고, 2) 췌장염 항 참조]; 급성신부전(때로 투석을 요함)을 포함한 신기능 악화; 상기도감염; 비인두염; 변비; 구토; 두통; 중증 및 장애를 동반하는 관절통 [5. 일반적 주의, ○시타글립틴, 1) 중증 및 장애를 동반하는 관절통 항 참조]; 수포성 유사천포창[5. 일반적 주의, ○시타글립틴, 2) 수포성 유사천포창 항 참조]; 근육통; 사지통; 등통증; 간질성 폐질환; 소양증; 혈소판 감소증; 횡문근용해

### 4) 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 3,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.87%(168/3,453명)[232건]로 보고되었고, 이 중 시타글립틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 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 이상사례는 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 약물이상반응은 ‘당뇨합병증’ 0.03% (1/3,453명)[1건]로 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례는 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 이상반응은 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 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 의약품에 비해 시타글립틴에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 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) 요로성 패혈증 및 신우신염

SGLT2 저해제를 투여받은 환자에서 요로성 패혈증 및 신우신염을 포함한 심각한 요로감염이 시판 후 조사에서 보고되었다. 신우신염은 에르투글리플로진의 임상시험에서도 보고되었다. SGLT2 저해제는 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 요로 감염의 징후 및 증상이 확인된 환자는 즉시 적절한 치료를 하여야 한다.

##### 2) 하지절단

이 약의 구성성분인 에르투글리플로진을 포함하는 SGLT2 저해제의 임상연구에서 하지절단 사례의 증가가 관찰되었다[사용상의 주의사항, 4. 이상반응, ○에르투글리플로진, 2) 특정 이상반응, ④ 하지절단 항 참조]. 이 약과 하지절단간의 명확한 관련성은 확립되지 않았다. 이 약 치료를 시작하기 전에 절단의 필요성을 유발할 수 있는 환자의 병력(예: 절단 병력, 말초혈관 질환, 신경병증 또는 당뇨병성 족부궤양)을 고려하여야 한다.

환자에게 일상적인 예방적 발관리의 중요성을 알려야 한다. 이 약을 투여받는 환자에 대해 감염의 징후 및 증상(예: 골수염), 새로운 통증 또는 압통, 하지 궤양 등을 모니터링하고 이러한 합병증이 발생하는 경우 이 약 투여를 중단한다.

### 3) 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 증가

이 약의 구성성분인 에르투글리플로진과 관련하여 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 용량 비례 증가가 일어날 수 있다[4. 이상반응, ○에르투글리플로진, 2) 특정 이상반응, ⑧ 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. 그러므로 이 약과 같은 SGLT2 저해제를 포함하는 의약품을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

### 5) 대혈관 결과

에르투글리플로진이 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 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.

## ○시타글립틴

### 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. 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(15 mg)과 시타글립틴(100 mg)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 600 mg의 리팜핀(UGT 및 CYP 효소 유도제)을 반복투약 후 에르투글리플로진을 함께 투여하였을 때, 에르투글리플로진의 AUC와 Cmax는 단독 투약 대비 각각 약 39%와 15% 감소하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않는다.

## 2) 실험실적 검사 방해

### 뇨 포도당 검사 양성

SGLT2 저해제가뇨 중 포도당 배설을 증가시켜뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 유도하므로 SGLT2 저해제 투여 환자의 혈당 조절 상태를뇨 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.

## ○시타글립틴

약물상호작용 연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로지글리타존, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 와파린 및 경구피임제.

이 시험에 근거하여, 시타글립틴은 CYP3A4, CYP2C8, 또는 CYP2C9 및 유기 양이온 수송체의 기질에 작용하지 않을 것으로 예상된다.

제2형 당뇨병 환자에서 메트포르민과 시타글립틴의 1일 2회 병용투여는 시타글립틴의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는다.

사이클로스포린: 시타글립틴 100 mg을 강력한 p-glycoprotein의 억제제인 사이클로스포린 600 mg과 병용하여 단회 경구투여시 시타글립틴의 AUC와 Cmax가 각각 29%, 68% 증가되었으나, 관찰된 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 용량조절은 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. 임신이 확인되면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

## ○에르투글리플로진

랫드 시험에서 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. 랫드 시험에서 15 mg 임상용량의 노출도의 13배 (AUC)에 해당하는 용량을 투여했을 때 신장 중량증가, 신우와 세뇨관의 이완, 신장 무기질 침작이 관찰되었다. 이러한 결과는 사람 발달의 임신 후기 2기 및 3기에 해당하는 동물 발달의 기간(생후 21-90일째) 동안의 노출에서 나타났다.

### ○시타글립틴

랜드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 시타글립틴 125 mg/kg/day 용량(사람에서의 최대 권장용량의 12 배 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 랜드와 토끼에서 임신 6~20일(기관 형성기)에 투여 시 랜드에서 최고 250 mg/kg /day, 토끼에서 최고 125 mg/kg/day 또는 AUC 비교에 근거하여 사람에서의 최대 권장용량인 100 mg/day의 약 30배, 20배 투여할 때, 초기형성은 없었다.

랜드에서 1000 mg/kg/day(사람에서의 최대 권장용량인 100 mg/day의 약 100배 노출에 해당)을 경구투여했을 때, 고용량일수록 새끼에서의 늑골 형성부전의 발생률이 증가했다.

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

시타글립틴은 임신한 랜드에 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. 랜드의 유즙에서는 에르투글리플로진이 검출되었다. 시타글립틴은 랜드의 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

에르투글리플로진 개발 프로그램 중 단독 투여 연구와 다른 혈당강하제와 병용 연구 임상 3상 시험 7개에서 에르투글리플로진 투여 환자 중 총 876명(25.7%)이 65세 이상이었고 152명(4.5%)이 75세 이상이었다. 65 세 이상 집단에서는 65세 미만 집단에 비해 혈량 저하 관련 약물이상반응의 발생률이 더 높았다. 에르투글리플로진 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군, 대조약군에서 각각 2.2%, 2.6%, 1.1%였다[3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 1) 혈량 저하 항 참조].

에르투글리플로진의 장기 심혈관계 결과 임상시험인 VERTIS CV 시험에서, 65세 이상 환자군에서의 안전성 및 유효성은 65세 미만 환자군에서와 유사하였다.

### ○시타글립틴

허가 전 임상시험에서 총 피험자(3,884명) 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

### ○에르투글리플로진

26주 간의 위약대조 연구에서 중등도 신기능 장애를 가진 313명의 환자에게 이 약을 투여한 결과, 혈당 조절이 개선되지 않았다.

확립된 심혈관 질환을 동반한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 장기 심혈관계 결과 연구인 VERITIS CV 연구에서 에르투글리플로진이 투여된 환자는 eGFR이  $90 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  이상에서 1,370명(25%), eGFR이  $60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  이상  $90 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  미만에서 2,929명(53%), eGFR이  $45 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  이상  $60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  미만에서 879명(16%) 및 eGFR이  $30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  이상  $45 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  미만에서 299명(5%) 이었다. 탐색적으로 평가된 하위군 분석 결과 18주에 사구체 여과율이 45 이상  $60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  미만인 환자에서 위약군 대비 에르투글리플로진 투여군에서 혈당감소가 더 컸다.

에르투글리플로진은 중증의 신장애, ESRD 및 투석 환자에 금기이다.

에르투글리플로진은 eGFR이  $45 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  이상인 환자에서 용량의 조절이 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.

### ○시타글립틴

시타글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 시타글립틴을 800 mg까지 단회투여한 경험이 있다. 시타글립틴 800 mg를 투여한 한 연구에서 평균 QTc의 증가가 최대 8.0 msec까지 관찰되었으나 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨진다. 사람에서 800 mg를 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

### ① 제2형 당뇨병 환자에서 혈당조절 시험

제2형 당뇨병 환자 1,985명이 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 대한 에르투글리플로진과 시타글립틴 추가 병용의 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 단독 투여 시와 비교하여 평가하였다. 메트포르민(일일 용량 1,500 mg 이상 8주 이상 투여) 단독요법으로 적절하게 조절되지 않는 제2형 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 HbA1c는 각 약제를 단독 투여할 때에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다[표6 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.

표6. 메트포르민에 병용 투여하는 추가 약제로서 에르투글리플로진과 시타글립틴을 각 약제 단독투여시와 비교한 요인 설계 임상시험의 26주 결과\*

	에르투글리 플로진 5 mg	에르투글리 플로진 15 mg	시타글립 틴 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 평균 <sup>†</sup> )	-1.0	-1.0	-1.0	-1.4	-1.4
아래 군 대비; 시타글립틴 에르투글리플로진 5 mg				-0.4 <sup>‡</sup> (-0.6, -0.2) -0.4 <sup>‡</sup> (-0.5, -0.3)	-0.4 <sup>‡</sup> (-0.5, -0.2)
에르투글리플로진 15 mg (LS 평균 <sup>†</sup> , 95% CI)					-0.4 <sup>‡</sup> (-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)

\* N은 최소 1회 결과변수를 측정한 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 26주에 일차 평가변수 HbA1c 측정시 시타글립틴군, 에르투글리플로진 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군, 에르투글리플로진 5 mg + 시타글립틴군 및 에르투글리플로진 15 mg + 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 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군, 에르투글리플로진 5 mg + 시타글립틴군, 에르투글리플로진 15 mg + 시타글립틴군에서 각각 -1.1%, -1.1%, -1.1%, -1.5% 및 -1.6%였다.

<sup>†</sup> ANCOVA를 이용한 intent-to-treat 분석은 기저값 및 기저 eGFR에 대해 보정됨.

<sup>‡</sup> 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 mg를 매일 투여했을 때 26주 후의 HbA1c가 위약 군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한 HbA1c <7%에 도달한 환자의 비율은 위약군에 비해 에르투글리플로진 투여군에서 더 높았다[표7 참조].

표7. 메트포르민 + 시타글립틴에 에르투글리플로진을 추가병용투여하는 위약 대조 임상시험의 26주에서 결과

과\*

	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 <sup>†</sup> )	-0.7	-0.8	-0.2
위약 대비 (LS 평균 <sup>†</sup> , 95% CI)	-0.5 <sup>‡</sup> (-0.7, -0.3)	-0.6 <sup>‡</sup> (-0.8, -0.4)	
HbA1c <7%에 도달한 환자수 [N (%)]	54 (34.6) <sup>‡</sup>	64 (42.3) <sup>‡</sup>	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 <sup>†</sup> )	-25.7	-32.1	-6.5
위약 대비 (LS 평균 <sup>†</sup> , 95% CI)	-19.2 <sup>‡</sup> (-26.8, -11.6)	-25.6 <sup>‡</sup> (-33.2, -18.0)	

\* N은 최소 1회 결과변수를 측정한 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 26주에 일차 평가변수 HbA1c 측정시 위약군, 에르투글리플로진 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군에서 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 5 mg, 에르투글리플로진 15 mg에서 각각 -0.2%, -0.8% 및 -0.9%였다.

<sup>†</sup> ANCOVA를 이용한 intent-to-treat 분석은 기저값, 이전 당뇨병 약물 및 기저 eGFR에 대해 보정됨.

<sup>‡</sup> 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.

표8. 에르투글리플로진과 시타글립틴 초기 병용 투여 시험에서, 26주에서 결과\*

	에르투글리플로진 5 mg + 시타글립틴 100 mg	에르투글리플로진 15 mg + 시타글립틴 100 mg	위약
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
기저상태 (평균)	8.9	9.0	9.0
기저상태에서의 변화 (LS 평균 <sup>†</sup> )	-1.6	-1.5	-0.6
위약 투여와의 차이 (LS 평균 <sup>†</sup> 및 95% CI)	-1.0 <sup>‡</sup> (-1.3, -0.7)	-0.9 <sup>‡</sup> (-1.3, -0.6)	
HbA1c <7% 인 환자 수 [N (%)]	36 (37.1)	32 (32.9)	9 (9.3)

\* N은 최소 1회 결과변수를 측정한 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 26주에 일차 평가변수 HbA1c 측정시 위약군, 에르투글리플로진 5 mg군, 에르투글리플로진 15 mg군에서 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 5 mg, 에르투글리플로진 15 mg에서 각각 -0.8%, -1.7% 및 -1.7%였다.

<sup>†</sup> ANCOVA를 이용한 intent-to-treat 분석은 기저값, 이전 당뇨병 약물 및 기저 eGFR에 대해 보정됨.

<sup>‡</sup> p<0.001 위약 비교 시.

## ② 심혈관계 사건 발생 연구

### ○에르투글리플로진

#### VERTIS CV 연구

VERTIS CV는 다기관, 다국가, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 사건 기반 연구로써, 확립된 안정 죽상 경화성 심혈관 질환을 동반한 제2형 당뇨병 성인 환자를 대상으로 심혈관계 위험에 대한 에르투글리플로진의 영향이 평가되었다. 이 연구는 기존 투여 중인 당뇨병 및 죽상 경화성 심혈관 질환 표준 치료와 함께 에르투글리플로진 및 위약을 추가 병용하였을 때 에르투글리플로진과 위약의 주요 심혈관계 관련 사건(Major Adverse Cardiac Event, MACE)의 발생 위험성을 비교했다.

총 8,246명이 무작위 배정되었으며(에르투글리플로진 5 mg = 2,752, 에르투글리플로진 15 mg = 2,747, 위약 = 2,747), 중앙값 3년간 추적 관찰되었다. 연구 모집단의 88%가 백인, 6%가 아시아인, 3%가 흑인이었다. 평균 연령은 64세였고 약 70%가 남성이었다.

연구에 참여한 모든 환자는 기저상태에서 혈당 조절이 적절하게 되지 않은 제2형 당뇨병(HbA1c 7% 이상)이 있었다. 참여 환자의 제2형 당뇨병 평균 유병기간은 13년이었고, 기저상태에서의 평균 HbA1c는 8.2%, 평균 eGFR은  $76 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  였다. 기저상태에서 환자들은 메트포르민(76%), 인슐린(47%), 설포닐 우레아(41%), DPP-4 저해제(11%) 및 GLP-1 수용체 작용제(3%)를 포함한 하나(32%) 또는 하나 이상 (67%)의 혈당 강하제를 복용하고 있었다.

거의 모든 환자(99%)는 기저상태에서 관상 동맥 질환(76%), 뇌 혈관 질환(23%) 또는 말초 동맥 질환(19%)을 포함한 확립된 죽상 경화성 심혈관 질환의 병력이 있었다. 약 24%의 환자는 심장 부전(HF) 병력이 있었다. 기저상태에서 평균 수축기 혈압은 133 mmHg, 평균 확장기 혈압은 77 mmHg, 평균 LDL은 89 mg/dL, 평균 HDL은 44 mg/dL였다. 기저상태에서 환자들 중 81%는 레닌 안지오텐신계, 69%는 베타-차단제, 43%는 이뇨제, 82%는 스타틴, 4%는 에제티미브, 89%는 항 혈소판 치료제로 치료를 받았다.

VERTIS CV의 1차 평가 변수는 주요 심혈관계 관련 사건(MACE)이 처음 발생한 시간이었다. 주요 심혈관계 관련 사건은 심혈관 질환으로 인한 사망 또는 치명적이지 않은 심근 경색(MI) 또는 치명적이지 않은 뇌졸중의 발생으로 정의되었다. 통계 분석 계획에서 5 mg과 15 mg를 통합 분석할 것을 사전에 명시했다. Cox 비례 위험 모델을 사용하여 MACE의 위험비에 대해 사전에 명시된 위험도 마진인 1.3 마진으로 비열등성을 검증하였다. Type1 오류는 계층 검정 전략을 사용하여 다중 검정에서 통제되었다.

MACE의 발생률은 에르투글리플로진과 위약 투여군에서 비슷했다. 위약 대비 에르투글리플로진과 관련된 MACE의 추정 위험비는 0.97[95.6% CI (0.85, 1.11)]이었다. 신뢰구간 상한(1.1)은 1.3보다 큰 위험을 제외했다[표9 참조]. 5 mg 및 15 mg에 대한 개별 분석 결과는 용량 통합 분석 결과와 일치했다.

에르투글리플로진으로 치료받은 환자에서 심장 부전으로 인한 입원 발생률은 위약으로 치료받은 환자보다 낮았으며 위험비(95% CI)는 0.70(0.54, 0.90)이었다[표9 참조].

표9. VERTIS CV 연구<sup>\*</sup>에서 MACE 복합변수, 각 평가 변수 및 심장 부전으로 인한 입원에 대한 분석

평가변수 <sup>†</sup>	위약(N=2,727)		에르투글리플로진 (N=5,499)		위약 대비 위험비 (CI) <sup>‡</sup>
	N (%)	사건 발생률 (100 person-years)	N (%)	사건 발생률 (100 person-years)	
					0.97

MACE (CV 사망, 치명적이지 않은 MI, 치명적이지 않은 뇌졸중)	327 (11.9)	4.0	653 (11.9)	3.9	(0.85, 1.11)
치명적이지 않은 MI	148 (5.4)	1.6	310 (5.6)	1.7	1.04 (0.86, 1.27)
치명적이지 않은 뇌졸중	78 (2.8)	0.8	157 (2.9)	0.8	1.00 (0.76, 1.32)
CV 사망	184 (6.7)	1.9	341 (6.2)	1.8	0.92 (0.77, 1.11)
심장 부전으로 인한 입원	99 (3.6)	1.1	139 (2.5)	0.7	0.70 (0.54, 0.90)

N=환자 수, CI=신뢰 구간, CV=심혈관, MI=심근 경색

\* Intent-to-treat 분석 세트

<sup>†</sup> MACE는 연구 약물을 최소1회 투여한 환자에서 평가되었으며, 연구 종료 전에 연구 약물을 중단한 환자의 경우 마지막 투여 후 365일 이후에 발생한 사건은 중도절단 했다. 다른 평가 변수는 첫 투여 후 마지막 방문 까지 발생한 모든 무작위 배정된 환자 및 사건에 대하여 평가되었다. 첫 번째 사건의 총 발생 수는 각 평가 변수에 대해 분석되었다.

<sup>‡</sup> MACE는 95.6% CI, 다른 평가 변수는 95% CI로 제시

+이차 평가변수

○시타글립틴

#### TECOS 심혈관계 안전성 임상시험

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

추적 관찰 기간의 중앙값인 3년 이후, 일반적인 치료에 추가된 시타글립틴은 주요한 심혈관계 이상 반응의 위험이나 심장 부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다[표10 참조].

표10. 복합 심혈관계 결과 및 주요 2차 결과 비율

	시타글립틴	위약	위험비 (HR)

주요 심혈관계 사건	7,334 명		7,339명		(95% 신뢰구간)
	환자 수 (%)	100환자-년 수 (patient-years)	환자 수 (%)	100환자-년 수 (patient-years)	
1차 복합 평가 변수 (심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌출중 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 뇌출중	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 뇌출중)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89, 1.10)

#### 4) 독성시험 정보

##### ① 발암성

###### ○ 에르투글리플로진

CD-1 마우스 및 Sprague-Dawley 랫드를 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 사람에서의 최대 권장용량인 15 mg/day의 거의 50배 정도의 노출량)까지 에르투글리플로진과 관련된 종양이 발견되지 않았다. 랫드를 대상으로 에르투글리플로진 1.5, 5, 15 mg/kg/day의 용량으로 경구투여하여 암컷에서 92주, 수컷에서 104주간 발암성시험이 수행되었다. 수컷 랫드의 15 mg/kg/day에서 에르투글리플로진과 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 (사람에서의 최대 권장용량인 15 mg/day의 거의 16배 정도의 노출량)이다.

###### ○ 시타글립틴

암수 랫드를 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/kg/day에서 간암의 발생이 증가하였다. 이 용량은 AUC 비교를 근거로 할 때 사람에서의 최대 권장 용량(MRHD)인 100 mg/day의 거의 60배 정도의 노출량이다. 간의 종양은 150 mg/kg/day에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 사람에서의 최대 권장용량의 거의 20배에 해당하는 용량이다.

암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였다. 사람에서의 최대 권장용량의 거의 70배에 해당하는 500 mg/kg/day에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았다.

## ②변이원성

### ○에르투글리플로진

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

### ○시타글립틴

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.

## ③수태능 및 생식

### ○에르투글리플로진

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

### ○시타글립틴

랫드의 수태능 시험에서 125, 250, 1000 mg/kg/day의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배시 및 종결시점까지(약 총8주)투여하고, 암컷에서 교배 2주전부터 임신 7일까지 경구투여하였다. 125 mg/kg/day(사람에서의 최대 권장용량의 약 12배)에서 어떤 수태능 이상도 관찰되지 않았다. 고용량(사람에서의 최대 권장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었다.

랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 시타글립틴 125 mg/kg/day 용량(사람에서의 최대 권장용량의 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 /day, 토끼에서 최고 125 mg/kg/day 또는 AUC 비교에 근거하여 사람에서의 최대 권장용량인 100 mg /day의 약 30배, 20배까지 투여할 때, 초기형성은 없었다. 랫드에서 1000 mg/kg/day(사람에서의 최대 권

장투여량인 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.