

항목	기 허가사항	변경 신청사항	비고
효능·효과	이 약은 시타글립틴과 메트포르민 서방정의 병용투여가 적절한 성인 제 2 형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 2. 메트포르민 또는 시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없거나 시타글립틴과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 3. 메트포르민 및 설폰닐우레아의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 설폰닐우레아와 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다. 4. 메트포르민 및 치아졸리딘디온의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 치아졸리딘디온과 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다. 5. 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(시타글립틴/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.	이 약은 시타글립틴과 메트포르민 <삭제>의 병용투여가 적절한 <삭제> 제 2 형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. <삭제>----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	약효동등성과 -2429 (2020.8.11) 식약처 당뇨병 치료제 허가사항 기재방식 개선방안에 따른 변경
사용상의 주의사항	4. 이상반응 1) 임상시험 (생략)	4. 이상반응 1) 임상시험 (좌동)	Editorial change

	TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) 시타글립틴 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 시타글립틴을 매일 100 mg (또는 기저상태에서 eGFR $\geq$ 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(HbA_{1c}) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 시타글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(11. 기타항 참조).	TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 (TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) 시타글립틴 심혈관계 안전성 임상시험의 ITT(Intent-to-treat)군에 시타글립틴을 매일 100 mg (또는 기저상태에서 eGFR $\geq$ 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(HbA_{1c}) 및 심혈관계(CV) 위험 인자와 관련된 각국의 일반적인 치료에 추가로 투여했다. 시타글립틴 투여 시 주요한 심혈관계 질환이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다(11. 전문가를 위한 정보 항 참조).	
	2) 시판 후 이상반응 다음은 시타글립틴의 시판 후 메트포르민 병용여부와 관계없이, 그리고 다른 혈당강하제와의 병용투여 여부와 관계없이 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 박리성피부질환을 포함하는 과민반응 [1. 경고, 시타글립틴, 1) 과민반응 및 2. 다음환자에게는 투여하지 말 것 항 참조]; 간효소치 상승; 치명적/비치명적 출혈성	2) 시판 후 이상반응 다음은 시타글립틴의 시판 후 메트포르민 병용여부와 관계없이, 그리고 다른 혈당강하제와의 병용투여 여부와 관계없이 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 박리성피부질환을 포함하는 과민반응 [1. 경고, 시타글립틴, 1) 과민반응 및 2. 다음환자에게는 투여하지 말 것 항 참조]; 간효소치 상승; 치명적/비치명적 출혈성	자누비아정의 국내 허가사항과 통일성 유지 및 자누메트정 USPI 개정사항(2019 .07) 반영

Page 3 / 22

Page 4 / 22

Page 5 / 22

Page 6 / 22

	메트포르민에 의해 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; 울혈성 심부전으로 인한 입원이 포함되었다. 추적 관찰 기간의 중앙값인 3년 이후, 일반적인 치료에 추가된 시타글립틴은 주요한 심혈관계 이상반응의 위험이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다 (표4). 표 4. 복합 심혈관계 결과 및 주요 2차 결과 비율 (생략)	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	
	<추가>	1) 임상시험 정보 식사 및 운동요법으로 또는 식사 및 운동요법과 함께 다른 혈당강하제를 투여하였을 때 혈당조절이 충분하지 않은 제 2 형 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.	약효동등성과 -2429 (2020.8.11) 식약처 당뇨병 치료제 허가사항 기재방식 개선방안에

		메트포르민과 시타글립틴의 초기 병용 요법 식사요법 및 운동요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7.5%~11%) 1,091 명을 대상으로 시타글립틴 및 메트포르민의 초기 병용요법의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 24 주, 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 PPG 에서도 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 제 2 형 당뇨병 환자에 대해 메트포르민과 시타글립틴 초기병용의 유효성을 각각의 단독요법과 비교한 24 주 임상시험 결과[†] <table><tr><td></td><td>위 약</td><td>시타 글립 틴 100 mg</td><td>메트 포르 민 500 mg</td><td>시타글 립틴 50 m g 1 일</td><td>메트 포르 민 1000 mg</td><td>시타글 립틴 50 m g 1 일</td></tr></table>		위 약	시타 글립 틴 100 mg	메트 포르 민 500 mg	시타글 립틴 50 m g 1 일	메트 포르 민 1000 mg	시타글 립틴 50 m g 1 일	다른 내용 추가
	위 약	시타 글립 틴 100 mg	메트 포르 민 500 mg	시타글 립틴 50 m g 1 일	메트 포르 민 1000 mg	시타글 립틴 50 m g 1 일				

		1 일 1 회	1 일 2 회	2 회 + 메트포 르민 500 mg 1 일 2 회	1 일 2 회	2 회 + 메트포 르민 1000 mg 1 일 2 회	
	HbA _{1c} (%)	N = 165	N = 175	N = 178	N = 183	N = 177	N = 178
	기저상태 (평균)	8.6 8	8.87	8.90	8.79	8.68	8.76
	기저상태로부 터의 변화(보정 평균*)	0.1 7	-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	-	-	-	-0.58 [§]	-	-0.77 [§]

		차이(보정 평균*)						
		시타글립틴 단독요법 대비 차이(보정 평균*)	-	-	-	-0.73 [§]	-	-1.24 [§]
		HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)]	15 (9.1)	35 (20.0)	41 (23.0)	79 (43.2)	68 (38.4)	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 추가비용

메트포르민(≥1500 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7% ~ 10%) 701 명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 의 추가 비용의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 24 주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 수행되었다. 24 주 시점에 메트포르민 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 추가 비용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA_{1c} 개선을 나타냈으며(표 5) FPG 및 2-h PPG 에 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 제 2형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가병용의 유효성평가결과(24 주)[†] <table><tr><th></th><th>시타글립틴 100 mg q.d. + 메트포르민(≥150 0 mg/일)</th><th>위약 + 메트포르민(≥150 0 mg/일)</th></tr><tr><td>HbA_{1c} (%)</td><td>N = 453</td><td>N = 224</td></tr><tr><td>기저상태 (평균)</td><td>7.96</td><td>8.03</td></tr><tr><td>기저상태로부터 의 변화(보정 평균[‡])</td><td>-0.67</td><td>-0.02</td></tr><tr><td>위약 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균[‡])</td><td>-0.65[§]</td><td>-</td></tr></table>		시타글립틴 100 mg q.d. + 메트포르민(≥150 0 mg/일)	위약 + 메트포르민(≥150 0 mg/일)	HbA _{1c} (%)	N = 453	N = 224	기저상태 (평균)	7.96	8.03	기저상태로부터 의 변화(보정 평균 [‡])	-0.67	-0.02	위약 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균 [‡])	-0.65 [§]	-
	시타글립틴 100 mg q.d. + 메트포르민(≥150 0 mg/일)	위약 + 메트포르민(≥150 0 mg/일)															
HbA _{1c} (%)	N = 453	N = 224															
기저상태 (평균)	7.96	8.03															
기저상태로부터 의 변화(보정 평균 [‡])	-0.67	-0.02															
위약 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균 [‡])	-0.65 [§]	-															

		<table><tr><td>HbA_{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)]</td><td>213 (47.0)</td><td>41 (18.3)</td></tr></table> [†]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 추가비용을 글리피지드와 비교한 활성대조군 임상시험 메트포르민(≥1500 mg/일) 단독요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 6.5%~10%) 1,172 명을 대상으로 글리피지드(최대 20mg/일) 추가비용 대비 시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 52 주, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군 임상시험이 실시되었다. 글리피지드의 초기 용량은 5 mg/일이었으며, 18 주 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. 52 주 후 기저상태 대비 HbA_{1c} 감소는 시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 투여군에서 -0.67 % 및 글리피지드 투여군에서 -0.67 %로 유사하였다.	HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)]	213 (47.0)	41 (18.3)	
HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)]	213 (47.0)	41 (18.3)				

		메트포르민과 글리메피리드 병용요법에 대한 시타글립틴의 추가병용 글리메피리드(≥ 4 mg/일) 단독요법 또는 글리메피리드 및 메트포르민(≥ 1500 mg/일)의 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7.5%~10.5%) 441 명을 대상으로 시타글립틴의 추가병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24 주, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 24 주 시점에 글리메피리드 및 메트포르민 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 추가병용은 위약 대비 HbA_{1c} 를 유의하게 개선하였으며 (표 6), FPG 에 대해서도 위약 대비 통계적으로 유의한 감소가 나타났다(-20.7 mg/dL). 표 6. 메트포르민과 글리메피리드 병용요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가 병용의 유효성 평가결과(24 주)[†] <table><tr><td></td><td> 시타글립틴 100 mg + 글리메피리드(≥ 4 m g/일) + 메트포르민(≥ 1500 mg/일) </td><td> 위약 + 글리메피리드(≥ 4 m g/일) + 메트포르민(≥ 1500 mg/일) </td></tr></table>		시타글립틴 100 mg + 글리메피리드(≥ 4 m g/일) + 메트포르민(≥ 1500 mg/일)	위약 + 글리메피리드(≥ 4 m g/일) + 메트포르민(≥ 1500 mg/일)	
	시타글립틴 100 mg + 글리메피리드(≥ 4 m g/일) + 메트포르민(≥ 1500 mg/일)	위약 + 글리메피리드(≥ 4 m g/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 추가비용
 메트포르민(≥1500 mg/일)과 로시글리타존(≥4 mg/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7%~10%) 262 명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 54 주(18 주+36 주 연장), 무작위 배정,

이중 맹검, 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 18 주 시점에 메트포르민과 로시글리타존 배경요법에 대한 시타글립틴 100 mg 1 일 1 회 추가비용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA_{1c} 개선을 나타냈으며(표 7), FPG 및 2-h PPG 에 대해서도 위약 대비 감소가 나타났다(FPG, -19.0 mg/dL; 2-h PPG, -37.9 mg/dL). 54 주 시점에 평가된 HbA_{1c}, FPG, 2-h PPG 에 대한 감소효과는 18 주 시점의 결과와 유사하였다.

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

	시타글립틴 100 mg + 메트포르민 (≥1500mg/일) + 로시글리타존 (≥4~8mg/일)	위약 + 메트포르민 (≥1500mg/일) + 로시글리타존 (≥4~8mg/일)
HbA _{1c} (%)	N = 168	N = 88
기저상태(평균)	8.81	8.73
기저상태로부터 의 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 제 2 형 당뇨병 환자(HbA_{1c} 7.5%~11%) 641 명을 대상으로 시타글립틴 100 mg 추가 병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24 주, 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.

		24 주 시점에 메트포르민과 인슐린 병용요법에 대한 시타글립틴 100 mg 의 추가병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA_{1c} 개선을 보였으며(표 8) FPG 및 2-h PPG 에 대해서도 위약 대비 유의한 감소가 나타났다(각각 -18.3 mg/dL, -40.4%). 표 8 메트포르민과 병용한 인슐린요법으로 혈당조절이 잘 되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자에 대한 시타글립틴 추가 병용의 유효성 평가결과(24 주)[†] <table><tr><th></th><th>시타글립틴 100 mg + 인슐린 + 메트포르민(≥150 0 mg/일)</th><th>위약 + 인슐린 + 메트포르민(≥150 0 mg/일)</th></tr><tr><td>HbA_{1c} (%)</td><td>N = 223</td><td>N = 229</td></tr><tr><td>기저상태(평균)</td><td>8.73</td><td>8.60</td></tr><tr><td>기저상태로부터 의 변화(보정 평균[‡])</td><td>-0.66</td><td>-0.13</td></tr><tr><td>위약 + 인슐린 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균[‡], §)</td><td>-0.53%</td><td>-</td></tr></table>		시타글립틴 100 mg + 인슐린 + 메트포르민(≥150 0 mg/일)	위약 + 인슐린 + 메트포르민(≥150 0 mg/일)	HbA _{1c} (%)	N = 223	N = 229	기저상태(평균)	8.73	8.60	기저상태로부터 의 변화(보정 평균 [‡])	-0.66	-0.13	위약 + 인슐린 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균 [‡] , §)	-0.53%	-
	시타글립틴 100 mg + 인슐린 + 메트포르민(≥150 0 mg/일)	위약 + 인슐린 + 메트포르민(≥150 0 mg/일)															
HbA _{1c} (%)	N = 223	N = 229															
기저상태(평균)	8.73	8.60															
기저상태로부터 의 변화(보정 평균 [‡])	-0.66	-0.13															
위약 + 인슐린 + 메트포르민 대비 차이(보정 평균 [‡] , §)	-0.53%	-															

		<table><tr><td>HbA_{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)]</td><td>32 (14.3)</td><td>12 (5.2)</td></tr></table> [†]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/일)으로 혈당조절이 잘 되지 않는 660 명을 대상으로 시타글립틴의 인슐린 보존효과를 평가하기 위한 24 주, 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 FPG 를 포함하는 혈당 평가변수들이 측정되었다. 24 주 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.	HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)]	32 (14.3)	12 (5.2)	
HbA _{1c} <7%에 도달한 환자수 [N(%)]	32 (14.3)	12 (5.2)				

	<이동>----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- (생략)	TECOS 심혈관계 안전성 임상시험 1 차 심혈관계 평가변수는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 입원을 요하는 불안정 협심증의 최초 사건의 복합 결과이다. 2 차 심혈관계 평가 변수는 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 최초 사건; 1 차 복합 변수의 개별 구성요소의 최초 사건; 모든 원인에 의한 사망; 울혈성 심부전으로 인한 입원이 포함되었다. 추적 관찰 기간의 중앙값인 3 년 이후, 일반적인 치료에 추가된 시타글립틴은 주요한 심혈관계 이상반응의 위험이나 심부전으로 인한 입원 위험을 높이지 않았다 (표 9). 표 9. 복합 심혈관계 결과 및 주요 2 차 결과 비율 (좌동)	문단 위치 이동
	<이동>----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	2) 독성시험 정보 ① 발암성, 변이원성, 수태능 시타글립틴 암수 랫드를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500 mg/kg/day 의 용량으로 2 년간 발암성시험이 수행되었다. 암수모두에서 복합 간선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서는 500 mg/kg 에서 간암의 발생이 증가하였다. 이 용량은 AUC 비교를 근거로 할 때 인체최대권장용량(MRHD)인 100mg/day 의 거의 60 배정도의 노출량이다. 간의 종양은 150	문단위치 이동 및 Editorial change

	-	mg/kg 에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대권장용량의 거의 20 배에 해당하는 용량이다. 암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500 mg/kg/day 용량으로 2 년간 발암성시험을 수행하였다. 인체 최대권장용량의 거의 70 배에 해당하는 500 mg/kg 에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았다. 시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO 세포를 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/kg 의 용량으로 수컷에서 교배 전 4 주간, 교배 시 및 종결시점까지(약 총 8 주)투여하고, 암컷에서 교배 2 주전부터 임신 7 일까지 경구투여 하였다. 125 mg/kg(인체최대권장용량의 약 12 배)에서 어떤 수태능 이상도 관찰되지 않았다. 고용량(인체최대권장용량의 25 배 및 100 배)에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었다. 메트포르민염산염 메트포르민은 1 차적 또는 2 차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉을 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다. 장기간 발암성시험이 랫드(용량 104 주 지속)와 마우스(91 주 지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day 와 1500 mg/kg/day 의	
--	----------	--	--

	용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1 일 최대 허용량의 약 3 배이다. 암·수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 이 약에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900 mg/kg/day 로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다. 복귀돌연변이시험(<i>S. typhimurium</i>), 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/day 의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2 배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다. ② 생식독성 랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 이 약 125 mg/kg 용량(인체 최대권장용량의 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 랫드와 토끼에서 임신 6~20 일(기관 형성기)에 투여 시 랫드에서 최고 250 mg/kg, 토끼에서 최고 125 mg/kg 또는 AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량인 100	
--	---	--

	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	mg/day 의 약 30 배, 20 배까지 투여할 때, 최기형성은 없었다. 랫드에서 1000 mg/kg/day(인체최대권장용량인 100 mg/day 의 약 100 배 노출에 해당)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서의 늑골 형성부전의 발생률이 증가했다. 임신 6 일에서 수유 21 일까지 1000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 랫드의 새끼 암수 모두에서 체중이 감소하였다. 기능이나 행동에 이상은 관찰되지 않았다. 시타글립틴은 임신한 랫드에 투여 후 2 시간에 약 45%, 24 시간에 80%가 태반통과되었다. 토끼에서는 투여 후 2 시간에 약 66%, 24 시간에 30%였다.	
--	--	---	--