

# 사용상의주의사항(전문가)

## 13. 전문가를 위한 정보

### 1) 임상시험정보

#### 메트포르민 단독요법에 대한 리나글립틴의 추가병용

메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자에 대한 리나글립틴의 추가병용의 유효성과 안전성은 24주 지속기간의 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주차 리나글립틴은 위약 대비 당화혈색소(HbA1c)의 개선을 나타냈다(위약 대비 -0.64% 변화). 또한 리나글립틴은 위약 대비 공복혈당(fasting plasma glucose, FPG) 감소(-21.1 mg/dL) 및 식후 2시간 혈당(2-hour post-prandial glucose, 2h-PPG) 감소(-67.1 mg/dL)를 나타냈으며, HbA1c 7% 미만 달성 환자 비율은 위약 대비 더 높았다.

메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴 추가 병용의 유효성과 안전성을 글리메피리드와 비교한 104주 임상에서 이 약의 HbA1c 감소 효과는 글리메피리드 대비 +0.20% (95% CI 0.09, 0.299)로 비열등하였다(비열등성 마진 0.35%)

메트포르민 단독요법으로 불충분한 혈당 조절을 나타낸 환자에 대한 리나글립틴 5 mg 1일 1회 대비 리나글립틴 2.5 mg 1일 2회 투여의 유효성 및 안전성은 12주 지속 기간 이중 눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 리나글립틴 2.5 mg 1일 2회 또는 리나글립틴 5 mg 1일 1회 추가병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 나타냈으며(각각 위약 대비 -0.74% , -0.80% 변화) 메트포르민에 대한 추가 병용 시 리나글립틴 2.5mg 1일 2회 용법의 HbA1c 개선효과는 리나글립틴 5 mg 1일 1회 용법과 유사하였다.

#### 메트포르민과 리나글립틴의 초기병용

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없거나 단독요법으로 충분한 혈당 조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴과 메트포르민의 초기병용의 유효성과 안전성은 24주 위약-대조, 이중눈가림, 요인(factorial)연구에서 평가되었다. 리나글립틴 2.5 mg과 메트포르민 500 mg 또는 리나글립틴 2.5 mg과 1000 mg 1일 2회 요법은 두 약물의 단독요법에 비해 혈당 관련 파라미터의 유의한 개선을 보였다(표1). 대체로 베이스라인 대비 HbA1c가 더 높은 환자에서 더 크게 나타났다.

표1. 식이요법과 운동으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨 환자에게 리나글립틴과 메트포르민 초기병용과 각각의 단독요법을 비교한 24주 임상시험 결과

	위약	리나글립틴* 5mg 1일 1회	메트포르민 500 mg 1일 2회	리나글립틴* 2.5 mg + 메트포르민 500 mg 1일 2회	메트포르민 1000 mg 1일 2회	리나글립틴* 2.5 mg + 메트포르민 1000mg 1일 2회

환자 수	N=65	N=135	N=141	N=137	N=138	N=140
HbA1c(%)						
베이스라인 평균	8.7	8.7	8.7	8.7	8.5	8.7
24주차 베이스라인 대비 변화 (보정된 평균)	0.1	-0.5	-0.6	-1.2	-1.1	-1.6
리나글립틴 5 mg 단독투여 대비 변화 (95% CI)				-0.77** (-0.99, -0.55)		-1.14** (-1.36, -0.92)
메트포르민 단독투여 대비 변화 (95% CI)				-0.58** (-0.79, -0.36)		-0.51** (-0.73, -0.30)

\* 리나글립틴의 1일 총 용량은 5 mg으로 동일하다

\*\*p-값<0.0001

메트포르민과 설포닐우레아 병용요법에 대한 리나글립틴의 추가비용

메트포르민과 설폰닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자에 대한 리나글립틴 추가병용의 유효성과 안전성은 24주 지속기간의 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주차 리나글립틴은 위약 대비 유의한 HbA1c의 개선을 보였다(위약 대비-0.62% 변화). 또한, 리나글립틴의 HbA1c 7.0% 미만을 달성한 환자의 비율이 위약 대비 더 높았으며, 위약 대비 FPG 감소는 -12.7 mg/dL이었다.

#### 메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법에 대한 리나글립틴의 추가 병용

메트포르민과 엠파글리플로진(10 mg 또는 25 mg)의 병용요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴을 추가병용한 24주 이중 눈가림, 위약 대비 시험에서 위약 대비 베이스라인으로 보정된 평균 HbA1c 감소는 각각 -0.32%(메트포르민과 엠파글리플로진 10mg 배경요법) 및 -0.47%(메트포르민과 엠파글리플로진 25 mg 배경요법)으로 유의한 차이를 보였다. 베이스라인 HbA1c가 7% 이상인 환자를 대상으로 목표인 HbA1c 7% 미만에 도달한 환자 비율은 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 높았다.

베이스라인 HbA1c 8.5% 이상인 환자를 대상으로 한 사전에 정의된 하위군 분석(메트포르민과 엠파글리플로진 10 mg 또는 메트포르민과 엠파글리플로진 25 mg 배경요법에 대한 각각의 환자 수 n=66 및 n=42)에서 리나글립틴의 추가병용에 대한 24주차 베이스라인으로 보정된 평균 HbA1c의 감소는 위약 대비 각각 -0.33%(p=0.0875) 및 -0.62%(p=0.0046)이었다.

#### 메트포르민과 인슐린 병용요법에 대한 리나글립틴의 추가 병용

메트포르민과 인슐린 병용요법으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자를 대상으로 리나글립틴의 추가 병용의 유효성 및 안전성은 24주 지속기간의 이중눈가림 위약-대조 시험에서 평가되었다. 24주간 다양한 인슐린 요법(인슐린 단독, 인슐린과 메트포르민, 인슐린과 피오글리타존, 인슐린과 메트포르민 및 피오글리타존)에 대한 리나글립틴의 추가병용은 위약 대비 HbA1c의 유의한 개선을 나타냈다(위약 대비 HbA1c -0.65% 변화). 경구용 혈당강하제 배경요법에 따른 하위군 분석에서 인슐린과 메트포르민 배경요법(전체 76%)에 대한 HbA1c 감소 효과는 전체 결과와 유사하였다.

#### 리나글립틴 심혈관계 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)

CARMELINA는 확인된 대혈관질환 또는 신장질환 병력을 근거하여 심혈관계 위험이 높은 제 2형 당뇨병환자 6,979명을 대상으로 HbA1c와 심혈관계 위험 인자 및 신장질환에 대한 표준 치료에 리나글립틴 5mg (3,494명) 또는 위약(3,485명)을 추가 투여한 무작위 배정 연구이다. 이 연구는 75세 이상의 환자 1,211명 (17.4%)과 신장질환 환자 4,348명(62.3%)을 포함하고 있다. 사구체 여과율(eGFR)이 45 이상 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>미만인 환자는 약 19%, 30 이상 45ml/min/1.73m<sup>2</sup>미만인 환자는 약 28%, 그리고 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>미만인 환자는 약 15%였다. 기저 상태에서의 평균 HbA1c은 8.0%이었다.

이 연구는 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중(3P-MACE)의 첫 번째 발생의 복합으로 이루어진 일차 심혈관계 평가 변수에 대한 비열등성을 입증하도록 디자인되었다. 신장 복합 평가 변수는 신장 질환 사망 또는 지속성 말기신장애(ESRD) 또는 eGFR의 40%이상 지속적인 감소로 정의된다.

중양값으로써 2.2년의 추적 후, 표준 치료에 추가된 리나글립틴은 주요한 심혈관계 이상 반응 또는 신장 결과 사례의 위험을 높이지 않았다. 리나글립틴을 투여 받지 않은 표준 치료 제 2형 당뇨 환자군과 비교 하였을 때 추가적인 평가변수인 심부전으로 인한 입원에 대한 위험은 증가되지 않았다.

표2. CARMELINA 연구의 치료군에 따른 복합변수 및 발생률

	리나글립틴 5mg		위약		위험비 (Hazard Ratio) (95% CI)
	대상자 수(%)	발생률/ 1000 PY *	대상자 수(%)	발생률/ 1000 PY	
환자 수	3494		3485		
일차 심혈관계 복합 평가변수 (심혈관계 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)	434 (12.4)	57.7	420 (12.1)	56.3	1.02 (0.89, 1.17)**
심혈관계 질환 사망***	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34	0.96 (0.81, 1.14)
비치명적 심근경색***	156 (4.5)	20.6	135 (3.9)	18.0	1.15 (0.91, 1.45)
비치명적 뇌졸중***	65 (1.9)	8.5	73 (2.1)	9.6	0.88 (0.63, 1.23)
이차 신장 복합 평가변수 (신장 사망, ESRD, eGFR의 40%지속감소)	327 (9.4)	48.9	306 (8.8)	46.6	1.04 (0.89, 1.22)
모든 원인 사망	367 (10.5)	46.9	373 (10.7)	48.0	0.98 (0.84, 1.13)
심부전으로 인한 입원	209 (6.0)	27.7	226 (6.5)	30.4	0.90 (0.74, 1.08)

\* PY= 환자년수(patient years)

\*\* 비열등성 위험비에 대한 95% CI의 상한계가 1.3보다 낮음을 입증하기 위한 비열등성 시험.

\*\*\* 대상자 한 명에서 한가지 이상의 사례가 나타날 수 있으므로, 각 사례 대상자들의 합은 사례를 경험한 모든 대상자 수보다 큼.

리나글립틴 심혈관계 안전성 연구 (CAROLINA)

CAROLINA는 심혈관계 위험이 높거나 확인된 합병증이 있는 초기 2형 당뇨병환자 6,033명을 대상으로 HbA1c와 심혈관계 위험 인자에 대한 표준 치료(83%의 환자에서의 메트포르민 기반 요법을 포함)에 리나글립틴 5mg(3,023명) 또는 글리메피리드 1-4mg(3,010명)을 추가 투여한 무작위 배정 연구이다. 연구 대상자의 평균 연령은 64세이며, 2,030명(34%)의 환자가 70세 보다 고령이었다. 이 연구대상자에는 2,089명(35%)의 심혈관계 질환 환자와 기저상태에서 eGFR이 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>미만인 1,130명(19%)의 신장 애 환자가 포함되어 있다. 기저상태에서 평균 HbA1c는 7.15%이었다.

이 연구는 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중(3P-MACE)의 첫 번째 발생의 복합으로 이루어진 일차 심혈관계 평가 변수에 대한 비열등성을 입증하도록 디자인되었다.

중앙값으로써 6.25년의 추적 후, 리나글립틴은 글리메피리드와 비교하여 주요한 심혈관계 이상 반응(표3)의 위험을 증가시키지 않았다. 결과는 환자의 메트포르민 치료여부와 무관하게 일관되게 나타났다.

표3. CAROLINA 연구의 치료군에 따른 주요 심혈관계 사건(MACE) 및 발생률

	리나글립틴 5mg		글리메피리드 (1-4mg)		위험비 (Hazard ratio) (95% CI)
	대상자 수(%)	발생률/1000PY*	대상자 수 (%)	발생률 /1000PY*	
환자 수	3023		3010		
일차 심혈관계 복합 평가 변수 (심혈관계 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)	356 (11.8)	20.7	362 (12.0)	21.2	0.98 (0.84, 1.14)**

\* PY= 환자년수(patient years)

\*\*위험비에 대한 95% CI의 상한계가 1.3보다 낮음을 입증하기 위한 비열등성 시험

총 치료 기간 동안(치료기간의 중앙값 5.9년) 중등증 또는 중증의 저혈당 환자의 비율은 글리메피리드 투여군의 30.9% 대비 이 약 투여군의 6.5%에 해당하였으며, 중증의 저혈당은 글리메피리드 투여군의 2.2% 대비 이 약 투여군의 0.3%에서 발생하였다.

## 2)독성시험정보

### 메트포르민

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

2) 장기간 발암성시험이 랫트(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 메트포르민과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 메트포르민에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900 mg/kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

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

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