의약품 품목허가 보고서

접수일자	2019.11.26	접수번호	20190184067
신청구분	의약품의품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1]Ⅱ.자료제출의약품 1. 새로운염(이성체등)을 유효성분으로 함유한 의약품		
신 청 인 (회사명)	삼진제약㈜		
제 품 명	다포진정10밀리그램(다파글리플로진)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	다파글리플로진 (수574-13-ND)		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	정제 / 10mg		
신청사항 효능효과	이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다. - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여 - 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 인슐린 (인슐린 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 디펩티딜 펩티다제-4 저해제인 시타글립틴(시타글립틴 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여		

		- 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 메트포르민과 삭사글립틴 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
	용법용량	단독 요법 및 추가 병용요법 이 약의 권장 용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용요법에 대하여 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다. 초기 병용요법 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다. 이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다. 특수 집단 신장애 이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르다. 중등증의 신장애 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 추정 사구체 여과율 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] 이 60 mL/min/1.73 m2 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 사구체 여과율이 계속적으로 45 mL/min/1.73 m2 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다. 경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

		간장애 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5 mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다. 고령자 (≥ 65세) 일반적으로, 연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다. 신기능 및 체액량 감소의 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.
최종 허가 사항	허가일자	2020.4.2
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		

허가부서	융복합혁신제품지원단	허가담당자	정희정, 채주영, 오정원
심사부서	약효동등성과 소화계약품과	심사담당자	이하나, 이경신, 김호정 김현지, 송영미, 김영림
GMP* 평가부서		GMP 담당자	

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ **효능·효과**

이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다. - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여 - 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 인슐린 (인슐린 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 디펩티딜 펩티다제-4 저해제인 시타글립틴(시타글립틴 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 메트포르민과 삭사글립틴 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여

○ **용법·용량**

단독 요법 및 추가 병용요법

이 약의 권장 용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용요법에 대하여 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다.

초기 병용요법

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다.

이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.

특수 집단

신장애

이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르다. 중등증의 신장애 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 추정 사구체 여과율 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] 이 60 mL/min/1.73 m2 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 사구체 여과율이 계속적으로 45 mL/min/1.73 m2 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다.

경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

간장애

경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5 mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다.

고령자 (≥ 65세)

일반적으로, 연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다. 신기능 및 체액량 감소의 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자
2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
3) 이 약은 유당 무수물을 함유한다. 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.
4) 사구체 여과율 (eGFR)이 30 mL/min/1.73 m2미만인 환자, 말기 신질환 (end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 급성신장손상 및 신기능 장애
다파글리플로진은 혈관 내 유효혈액량 감소와 신기능 장애를 유발할 수 있다. 외국의 시판 후 조사에서 급성신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였고, 일부는 65세 이하 환자에서 발생하였다. 다파글리플로진을 투여하기 전에 혈액량 감소, 만성신부전, 울혈성심부전 및 병용약물(예: 이뇨제, 안지오텐신전환효소(ACE)저해제, 안지오텐신수용체차단제(ARBs), 비스테로이드성소염제(NSAIDs))과 같이 환자에게 급성신장손상을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 급성신장손상을 일으키기 쉬운 경구 섭취 감소(예: 급성 질환, 금식) 또는 체액손실(예: 위장질환, 과도한 열노출)이 일어날 경우 일시적 투약 중단을 고려하고, 급성신장손상이 발생하는지 모니터링한다. 만약 급성신장손상이 발생되는 경우, 다파글리플로진의 치료를 즉시 중단하고 조치해야 한다.
혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다 (용법·용량 항 참조). 중등도의 신장애 환자 (추정 사구체 여과율 [eGFR]<60mL/min/1.73m2)에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.
다파글리플로진은 eGFR이 60mL/min/1.73m2 미만인 환자에서 치료를 시작해서는 안된다. eGFR이 지속적으로 45 mL/min/1.73m2 미만인 경우 투여를 중단해야 한다. 다파글리플로진은 중증의 신장애 (eGFR 30mL/min/1.73m2 미만) 또는 말기 신질환 (ESRD)에 대해서는 연

구되지 않았다.
신기능 모니터링은 다음과 같이 권장된다.:
● 다파글리플로진 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년.
● 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로.
● 중등도의 신장애로 진행하는 경우, 매년 2-4회 이상. 지속적으로 CrCl<45mL/min 또는 eGFR<45mL/min/1.73m2 미만으로 신기능이 감소되는 경우, 다파글리플로진의 투여를 중단해야 한다.
2) 심부전
NYHA class I-II에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA class III-IV에 대한 다파글리플로진의 임상시험 경험이 없기 때문에 다파글리플로진의 사용이 권장되지 않는다.

3. 이상반응
1) 안전성 프로파일의 요약
13개의 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석에서, 2,360명의 피험자에게 다파글리플로진 10mg을 투여하였고, 2,295명의 피험자에게 위약을 투여하였다.
가장 흔하게 보고된 이상반응은 저혈당이었으며, 이는 각 시험에서 사용된 기저요법의 종류에 따라 달랐다. 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 설포닐우레아 추가 병용요법 및 인슐린의 추가 병용요법 시험을 제외하고, 위약을 비롯한 투여군들 간에 유사하였다. 설포닐우레아 병용요법 및 인슐린과의 추가 병용요법에서 저혈당 발생률이 더 높았다.
2) 이상반응 목록
위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응a

기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염*,b,c 요로 감염b	진균감염**
대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사		체액량 감소b,e, 구갈**

	용할 때)b		
신경계		현기증	
위장관 이상			변비** 구강건조**
근골격계 및 결합조직		요통	
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨*,f	야간뇨** 신장장애**,b
생식기계 및 유방			외음부 가려움증** 생식기 가려움증**
실험실적 수치		헤마토크릿 상승g 신장 크레아티닌 청소율 감소b 이상지질혈증 h	혈중 크레아티닌 상승**,b 혈중 요소 상승** 체중 감소**

a 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.

b 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.

c 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질염, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문농양.

d 요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다 : 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.

e 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.

f 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.

g 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 >55%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.

h 다파글리플로진 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 2.5% vs 0.0%; HDL 콜레스테롤 6.0% vs 2.7%; LDL 콜레스테롤 2.9% vs -1.0%; 중성지방 -2.7% vs -0.7%.

* 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

** 연구자에 의해 연관된 것으로(연관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비하여 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 저혈당

저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.

다파글리플로진의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(< 5%). 다파글리플로진과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다(모든 군에서 ≤ 1.8%).

모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 다파글리플로진 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 다파글리플로진 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 6.0%, 7.9%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 2.1%, 2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다.

인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5% 보고되었다, 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다.

메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10mg + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다.

② 체액량 감소

체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)와 관련된 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.

③ 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며(다파글리플로진 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

④ 요로 감염

요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

⑤ 크레아티닌 증가

크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR 60mL/min/1.73m2 이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30mL/min/1.73m2 이상 60mL/min/1.73m2 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다. (다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%).

신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL 으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다.

⑥ 부갑상샘 호르몬 (PTH)

혈청 PTH 수준이 약간 증가하였으며, 이러한 증가는 베이스라인 PTH 농도가 더 높은 피험자에게서 더 컸다. 정상 신기능 또는 경증의 신장애를 가진 환자에서 골 무기질 밀도를 평가하였을 때, 투여 2년 동안 골 소실은 나타나지 않았다.

⑦ 악성종양

임상시험 중 악성 혹은 상세불명의 종양의 전반적인 비율은 다파글리플로진 투여군(1.50%)과 위약/대조약 투여군(1.50%) 간 유사하였고, 동물실험 자료에서도 발암원성 혹은 돌연변이원성에 대한 실마리 정보가 관찰되지 않았다. 다른 기관계에서 발생된 종양 증례를 고려할 때, 다파글리플로진과 관련된 상대 위험도는 일부 종양(방광, 전립선, 유방)에 대하여 1이상이었고, 기타 기관(혈관 및 림프계, 난소, 요로)에 대하여 1미만이었으나 이것으로 다파글리플로진이 전반적으로 종양의 위험성을 증가시킨다는 결론을 내릴 수는 없다. 증가된/감소된 위험성은 어떤 기관계에 대해서도 통계적으로 유의하지 않았다. 첫 번째 약물 노출부터 종양진단까지의 잠재기가 짧은 점과 비임상시험에서 종양 발견이 없었다는 것을 고려할 때, 인과적 관련성이 없을 것으로 판단된다. 유방암, 방광암, 전립선암의 수치적인 불균형은 신중하게 고려해야 할 부분이기 때문에, 이는 시판 후 연구를 통해 추가 조사될 것이다.

⑧ 특수 모집단

고령 환자 (65세 이상): 65세 이상의 피험자에서, 신장애 또는 신부전과 관련된 이상반응은 다파글리플로진을 투여한 피험자의 7.7%와 위약을 투여한 피험자의 3.8%에서 보고되었다. 신기

능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었다. 이러한 반응의 대부분은 일시적이고 가역적이었다. 65세 이상의 피험자들에서, 체액량 감소와 관련된 이상반응은 다파글리플로진 투여군과 위약 투여군에서 각각 1.7%와 0.8% 보고되었으며 가장 흔하게 보고된 반응은 저혈압이었다.

4) 시판 후 조사

다음은 다파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특성 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.

- 케토산증 (당뇨병성 케토산증 포함)
- 요로성패혈증 및 신우신염
- 급성신장손상 및 신기능 장애
- 발진

4. 일반적 주의

1) 간장애 환자에 대한 사용

간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. 다파글리플로진의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다.

2) 체액량 감소, 저혈압 및/또는 전해질 불균형 위험이 있는 환자에 대한 사용

다파글리플로진은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 있으며, 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다.

다파글리플로진은 루프계 이뇨제를 투여하고 있거나 위장관 질병과 같은 급성 질병 등으로 체액량이 감소된 환자에게는 사용이 권장되지 않는다.

심혈관계 질환으로 진단된 환자, 항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다.

다파글리플로진을 투여하는 환자에게 체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿을 포함한 실험실 검사) 및 전해질 검사가 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 다파글리플로진의 일시적 투여 중단이 권장된다.

3) 케토산증

시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케토산증 보고가 확인되었다.

혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 다파글리플로진과 관련된 케토산증은 발생할 수 있으므로, 다파글리플로진으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이

관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케토산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케토산증이 의심되는 경우, 다파글리플로진의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다.
케토산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.
케토산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고에서 케토산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.
다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케토산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 다파글리플로진으로 치료받는 환자에서 케토산증이 발생하는지 모니터링하고, 케토산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 다파글리플로진의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.
4) 요로성패혈증과 신우신염
다파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료한다.
5) 생식기 감염증(진균 포함)
다파글리플로진은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.
6) 고령 환자
고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다.
65세 이상의 피험자에서, 다파글리플로진 투여군은 위약 투여군에 비해 신장애 혹은 신부전과 관련된 이상반응을 나타낸 피험자의 비율이 더 높았다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었고, 이들의 대부분은 일시적이고 가역적이었다.
고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다. 65세 이상의 피험자 중, 다파글리플로진을 투여받은 피험자에서 체액량 감소와 관련된 이상반응을 보인 비율이 더 높았다.
75세 이상의 환자에서의 치료 경험은 제한적이다. 이들 환자군에서의 치료 개시는 권장되지 않는다.

7) 피오글리타존을 투여한 환자에 대한 사용
다파글리플로진과 방광암 간의 인과적 관련성은 희박하지만, 예방적 조치로서, 피오글리타존을 병용 투여하고 있는 환자에 대한 사용은 권장되지 않는다. 현재의 피오글리타존의 역학적 자료는 피오글리타존을 투여한 당뇨병 환자에서 방광암의 위험이 약간 증가하였음을 시사한다.
8) 헤마토크릿 상승
다파글리플로진을 투여하였을 때, 헤마토크릿 상승이 관찰되었다; 따라서, 이미 헤마토크릿 수치가 증가한 환자에 대해서는 주의해야 한다.
9) 병용 요법
다파글리플로진은 GLP-1 유사체와 병용 연구된 적이 없다.
10) 뇨 실험실 평가
다파글리플로진을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.
11) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용
인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 다파글리플로진과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.
12) 대혈관 합병증
다파글리플로진 또는 기타 당뇨병 치료제에서 대혈관 합병증 발생 위험을 감소시켰다는 결정적 증거를 확립한 임상 시험은 없었다. 19개 임상 시험의 메타 분석에서, 다파글리플로진의 사용은 심혈관계 이상반응의 위험 증가와 관련이 없었다.
13) 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.
14) 체중감소
혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 다파글리플로진 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다.
15) 하지 절단
다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다.
16) 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.
다파글리플로진을 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. 다파글리플로진의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당 조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

5. 약물 상호작용
1) 약력학적 상호작용
① 이뇨제 : 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.
② 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제 : 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 다파글리플로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.
2) 약동학적 상호작용
① 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다.
② 실험실적(in-vitro) 연구에서, 다파글리플로진은 사이토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하거나, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.
3) 다파글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향
① 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다.
② 다파글리플로진을 리팜피신(다양한 활성 수송체 및 약물 대사 효소의 유도제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출(AUC)이 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다.
③ 다파글리플로진을 메페나믹산(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없

었다. 용량 조절은 권장되지 않는다.

4) 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향

주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파글리플로진은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄, 디곡신 (P-gp 기질) 또는 와파린(S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약동학, 또는 INR에 따라 평가한 와파린의 항응고 작용을 변화시키지 않았다. 다파글리플로진 20mg 및 심바스타틴(CYP3A4 기질)의 단회 병용 투여는 심바스타틴 AUC의 19% 상승 및 심바스타틴산 AUC의 31% 상승을 초래하였다. 심바스타틴 및 심바스타틴산 노출의 상승은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다.

5) 기타 상호작용

흡연, 식이, 천연물 의약품 및 알코올이 다파글리플로진의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

6) 소아

상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

7) 1,5-무수글루시톨 검사의 간섭

1,5-무수글루시톨 검사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과의 신뢰도가 낮으므로 혈당 조절 모니터링 검사로써 권장되지 않는다. 혈당 조절 모니터링을 위해서는 다른 방법을 사용한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성을 대상으로 다파글리플로진을 투여한 자료는 없다. 랫트에 대한 연구 결과 사람의 임신 2기와 3기에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타내었다. 임부에서의 다파글리플로진의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 다파글리플로진의 투여를 중단해야 한다.

다파글리플로진이 사람의 생식능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 수컷과 암컷 랫트에서 다파글리플로진은 연구된 어떤 용량에서도 생식능에 영향을 나타내지 않았다.

2) 수유부

다파글리플로진 및 그 대사체가 인체 유즙으로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물에 대한 약력학/독성학 자료에 따르면 유즙으로 다파글리플로진/대사체가 분비되며, 수유를 받는 새끼에서 약리학적으로 매개된 영향도 나타났다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 다파글리플로진은 수유 중 사용해서는 안된다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 다파글리플로진의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 과량투여시의 처치
다파글리플로진은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 50배)까지의 단회 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투약 기간 동안 뇨에서 포도당이 검출되었으며(500mg 용량의 경우 5일 이상), 탈수, 저혈압 또는 전해질 불균형은 보고되지 않았고, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈당의 발생은 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제2형 당뇨병 환자에게 100mg(인체에 대한 최대 권장 용량의 10배)까지 1일 1회 2주간 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생은 위약군보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 변화는 없었다.
과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 한다. 투석에 의한 다파글리플로진의 제거는 연구되지 않았다.

9. 적용상의 주의
다파글리플로진은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 미치지 않는다. 환자들은 다파글리플로진과 설포닐우레아 혹은 인슐린 병용 투여시 저혈당증의 위험성에 대하여 인지하고 있어야 한다.

10. 보관 및 취급상 주의 사항
1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다.

11. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용: 다파글리플로진은 매우 강력하고(Ki: 0.55 nM),선택적이며 가역적인 나트륨-글루코스-공동수송체 2 (SGLT2)의 저해제이다. SGLT2는 신장에서 선택적으로 발현되며 간, 골격근, 지방조직, 유방, 방광 및 뇌를 포함하여 70개가 넘는 다른 조직에서는 발현이 검출되지 않는다. SGLT2는 사구체 여과액으로부터 전신순환으로 포도당이 재흡수되는 과정에 관여하는 주된 수송체이다. 제2형 당뇨병에서는 고혈당증의 존재에도 불구하고 여과된 포도당의 재흡수가 지속된다. 다파글리플로진은 신장에서의 포도당 재흡수를 감소시킴으로써 뇨 중 포도당 배설을 초래하여, 공복 및 식후의 혈장 중 포도당 수준을 개선한다. 이러한 포도당 배설은 약물의 최초 투여에서 관찰되어 24시간 투여간격 내내 유지되며, 치료기간 동안 지속된다. 이

기전을 통해 신장에서 제거되는 포도당의 양은 혈중 포도당 농도 및 GFR에 의존적이다. 다파글리플로진은 저혈당증에 대한 반응으로 정상적인 내인성 포도당 생성을 손상시키지 않는다. 다파글리플로진의 작용은 인슐린 분비 및 작용과는 무관하다. 다파글리플로진에 의해 유도되는 뇨 중 포도당 배설은 칼로리 소실과 체중 감소로 이어진다. 또한 다파글리플로진에 의한 포도당과 나트륨의 공동수송 저해는 경증의 이뇨 및 일시적인 나트륨 배설증가에 영향을 미친다. 다파글리플로진은 말초조직으로의 포도당 수송에 중요한 다른 포도당 수송체를 저해하지 않으며 소화관에서의 포도당 흡수를 책임지는 주요 수송체인 SGLT1과 비교시 SGLT2에 대해 1400배 이상 선택적이다.

2) 약동학적 정보

가. 시험약 다포진정10밀리그램(다파글리플로진)[삼진제약(주)]과 대조약 포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)[한국아스트라제네카(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 37명의 혈장 중 다파글리플로진을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log0.8에서 log1.25이내로서 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-48h (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
대조약	포시가정10밀리그램 (다파글리플로진프로판디올수화물) [한국아스트라제네카(주)]	548.3 ± 153.5	215.1 ± 75.9	0.75 (0.33~3.00)	10.21 ± 4.13
시험약	다포진정10밀리그램 (다파글리플로진) [삼진제약㈜]	566.4 ± 149.7	220.0 ± 63.6	0.75 (0.50~3.00)	9.86 ± 2.55
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8 ~ log1.25)		log 1.0153 ~1.0625	log 0.9667 ~ 1.1356	-	-

AUCt, Cmax, t1/2 : 평균값±표준편차, Tmax : 중앙값(범위), n=37

AUCt : 투약시간부터 혈중농도 정량시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax : 최고혈중농도

Tmax : 최고혈중농도 도달시간

t1/2 : 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

3) 독성시험 정보

① 발암원성: 다파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 평가된 어떤 용량에서도 마우스 또는 랫트에서 종양을 유도하지 않았다. 마우스에서의 경구 용량은 수컷에서 5, 15, 40 mg/kg/일, 암컷에서 2, 10, 20 mg/kg/일이었으며, 랫트에서의 경구 용량은 암수 모두 0.5, 2, 10

mg/kg/일 이었다. 마우스에서 평가된 최고 용량은 1일 10mg의 최대인체권장용량(MRHD)에서 인체 AUC의 약 72배 (수컷) 및 105배(암컷)의 AUC 노출 배수에 해당하였다. 랫트에서의 AUC 노출은 MRHD에서의 인체 AUC의 약 131배(수컷) 및 186배(암컷)였다.

② 돌연변이원성: 다파글리플로진은 Ames 돌연변이성 시험에서 음성이었고, in vitro 염색체 이상 유발성 시험에서는 양성이었으나, 이는 S9 활성 조건에서 100 mg/mL이상 농도일 때 그러하였다. 특히, 다파글리플로진은 MRHD에서의 인체 노출의 2100배 이상에 해당하는 노출에서 랫트를 대상으로 실시한 소핵 또는 DNA 복구 시험들에서 in vivo 조건의 염색체 이상성에 대해 음성이었다. 이 시험들은 랫트 및 마우스 발암성 시험에서 종양 소견이 없다는 점에서, 다파글리플로진이 인체에 대한 유전 독성 위험을 나타내지 않았음을 뒷받침한다.

③ 생식능장애: 랫트에 대한 생식능 및 초기 배아 발달 시험에서, 15, 75, 또는 300/210 mg/kg/일의 다파글리플로진을 수컷에게 투여하였고(300 mg/kg/일 용량은 4일 후 210 mg/kg일로 감량), 3, 15, 또는 75 mg/kg/일 용량을 암컷에게 투여하였다. 다파글리플로진은 투여한 어떤 용량에서도 수컷 또는 암컷에서 교미, 생식능 또는 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다 (노출 배수는 수컷과 암컷에서 MRHD의 1708 배 이하 및 998 배). 하지만, 300/210 mg/kg/일에서, 정낭 및 부고환 중량이 감소하였고, 정자 운동성 및 정자 수가 감소하였으며, 형태학적으로 비정상인 정자 수는 적었다.

④ 최기형성: 이유기의 어린 랫트에 직접 투여하는 것과 임신 후반기 및 수유기(사람의 신장 발달과 관련하여 임신 2기 및 3기에 해당하는 기간)에 간접적으로 약물에 노출되는 것은 후손의 신우확장 및 세뇨관 확장의 심각성 및 사건을 증가시키는 것과 관련이 있다. 어린 동물의 독성시험에서 다파글리플로진이 출생 후 21일째 되는 어린 랫트에게 90일째까지 1, 15, 혹은 75 mg/kg/일의 용량으로 투여되었을 때 모든 투여 용량에서 신우확장 및 세뇨관 확장이 보고되었다; 가장 낮은 용량에서의 새끼에 대한 노출은 MRHD의 15배 이상이었다. 이러한 관찰 결과는 용량과 관련된 신장 질량의 증가, 모든 용량에서 육안으로 관찰된 신장 비대와 관련이 있었다. 어린 동물에서 관찰된 신우 확장과 세뇨관 확장은 약 1달간의 회복기간 동안 완전히 역전되지 않았다.

⑤ 초기발달장애: 출생전과 출생후의 발달에 대한 별도의 연구에서 모체 랫트는 임신 6일째부터 출산 후 21일 째까지 약물(1, 15, 또는 75 mg/kg/일)을 투여받았고 새끼는 자궁 속과 수유를 통하여 간접적으로 노출되었다. (유즙과 새끼에 대한 다파글리플로진의 영향을 평가하기 위한 별도의 연구가 수행되었다.) 75 mg/kg/일의 용량(어미 및 새끼의 다파글리플로진 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 각각 1415배 및 137배에 해당)에서만이긴 하나 투여받은 어미의 다 자란 후손에서 신우 확장의 심각성 혹은 사건이 증가됨이 다시 한번 관찰되었다. 추가적인 발달 독성은 용량과 관련된 새끼의 체중 감소에 제한되었고 이것은 15 mg/kg/일 이상의 용량(새끼의 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 29배 이상)에서 관찰되었다. 모체 독성은 75 mg/kg/일에서만 명백하였으며 투여 초기에 체중과 먹이소비의 일시적 감소에 국한되었

다. 발달독성에서 무독성용량(NOAEL)인 1 mg/kg/day은 [MRHD에서 인체 수치]의 약 19배이며 모체 전신 노출량에 해당한다.
랫트와 토끼에 대한 추가적인 배태아 발달시험에서 다파글리플로진은 각 종의 기관형성기의 주요한 기간에 해당하는 간격에 투여되었다. 토끼에서 투여된 어떤 용량(20, 60 혹은 180 mg/kg/일)에서도 모체 혹은 발달 독성이 관찰되지 않았다; 180 mg/kg/일은 MRHD의 약 1191배의 전신노출에 해당한다. 랫트에서 다파글리플로진은 75 mg/kg/일의 용량(MRHD의 약 1441배)까지 배아치사성 혹은 최기형성을 나타내지 않았다. 150 mg/kg/일의 용량([MRHD에서 인체 수치]의 약 2344배)에서 모체 및 발달독성이 관련이 되었다. 모체 독성은 사망률, 이상 임상 신호 및 체중 및 음식 소모량의 감소를 포함한다. 발달 독성은 배-태아 치사율, 태아 기형 및 골격 변이 사건의 증가, 태아 체중 감소를 포함한다. 기형은 대혈관 기형, 늑골과 중심 척추 접합, 흉골 및 흉골 중심 중복이다. 변이는 주로 골화 감소였다.
⑥ 동물 독성학: 랫트와 개에 대한 주요 반복 투여 독성 시험에서 관찰된 대부분의 영향들은 뇨 포도당의 약리학적으로 매개된 증가에 수반된 것으로 판단되었으며, 체중 감소 및/또는 체중 증가율 감소, 사료 소비량 증가, 삼투성 이뇨제로 인한 뇨량 증가를 포함하였다. 다파글리플로진은 랫트에게 25mg/kg/일(MRHD에서의 인체 노출의 346 배 이상)이하의 용량을 최대 6개월간 경구 투여하였을 때 및 개에게 120 mg/kg/일(MRHD에서 인체 노출의 3200 배 이상) 이하의 용량으로 최대 12개월간 경구 투여하였을 때 내약성이 양호하였다. 또한 다파글리플로진의 단회 투여 시험 결과 랫트와 개의 독성 시험 모두에서, MRHD에서 다파글리플로진의 투여 후 예상되는 인체 dapagliflozin 3-O-glucuronide 노출과 동등하거나 그 이상의 노출 수준(AUC)에서 dapagliflozin 3-O-glucuronide 대사체가 형성되었다. 랫트에서 가장 주목할만한 비임상 독성 소견인 해면골 증가 및 조직 무기물화(혈청 칼슘 증가와 관련)는 높은 노출 배수에서만 관찰되었다(MRHD에서 인체 노출에 근거하였을 때 2100배 이상). MRHD에서의 인체 노출 대비 3200배 이상의 노출 배수에 도달하였음에도 불구하고, 12개월간의 개에 대한 시험에서 용량 제한 또는 표적 장기 독성은 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 다파글리플로진

* 주성분 제조원 : Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

- 주소 : CTO-SEZ Process Unit-01, Sector No. 28& 34, Devunipalavalasa Village, Srikakulam District, Andhra Pradesh, India

- DMF 등록번호 : 수574-13-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 이 의약품은 등재의약품 '포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)'에 관한 특허 제0728085호의 존속기간이 만료된 후에 판매하겠다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품이며, 존속기간이 만료되기 전에 이 의약품을 판매한 경우 약사법 제76조에 따라 품목허가가 취소될 수 있음

2. 이 의약품은 등재의약품 '포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)'에 관한 특허 제1021752호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

3. 이 의약품은 추후 약사법 제50조의8제1항에 따라 우선판매품목허가가 결정되는 경우,

- 의약품 특허목록 인터넷 홈페이지(http://medipatent.mfds.go.kr)에 공개되는 우선판매품목허가에 따른 판매금지 기간 동안 우선판매품목허가 되거나 또는 판매가 금지 될 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2019.11.26				
보완요청 일자					
보완접수 일자					
최종처리 일자	2020.04.02				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호
[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 2. 새로운 염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품

제출자료 / 구분	자료번호																				
	1	2		3				4						5			6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
				1)	2)	1)	2)														
제출범위	○	○	○	×	×	○	×	△	×	×	×	×	△	△	△	△	○	×	○	○	
제출여부	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	×	○	○	

* 허가심사규정 제28조제5항 : 제2조제9호라목에 해당하는 의약품으로서 국내 허가된 의약품과 화학적 기본골격이 동일(예: 이성체 및 염류)하고, 효능·효과, 용법·용량, 부작용, 약리작용 등이 허가된 의약품과 거의 동등하다고 추정되며 경구투여제로 소화기관내에서 반드시 분해되어 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분으로 되어 흡수되는 것이 명확한 것으로서 그 염이 의약품으로 자주 사용되는 것은 임상시험성적에 관한 자료로 제7조제4호부터 제6호까지 자료를 갈음 가능함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 나. 완제의약품에 관한 자료
  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 (장기 12개월, 가속 6개월)
5. 약리작용에 관한 자료
 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- (S)-프로필렌글리콜 용매화물 수화물 형태의 결정형(KR 10-1493102) 특허 회피를 위하여 Base 형태인 다파글리플로진 무정형으로 개발된 품목임.
- 비글견에서의 약동학 시험자료로서 결정형의 차이가 다파글리플로진의 흡수에 유의적인 영향을 주지않음을 입증하였음.
- 안전성·유효성에 관한 자료 중 임상시험성적에 관한 자료로 '포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)'과의 임상(제1상) 시험자료를 제출하였으며, 결과 동등하였음.

[약어 및 정의]

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제 품 명 : 다포진정10밀리그램(다파글리플로진)[삼진제약㈜]
- 분류번호 : 당뇨병용제(396)
- 약리작용 : SGLT2 분비 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 기 허가된 포시가정10밀리그램의 새로운 염(프로판디올수화물 → 무정형)

  - 개발경위 : 당뇨병이란 소변으로 포도당이 배출되는 질환을 말하며, 이는 췌장에서 분비되는 호르몬인 인슐린이 부족하거나 역할을 잘하지 못해 포도당이 세포속에 들어가지 못하고 혈중에 많이 남아서 발생하는 질병이다. 이미 많은 연구에서 정상수준의 철저한 혈당조절은 당뇨병으로 인한 미세혈관합병증을 예방할 수 있다는 사실이 입증되었으나, 대부분의 환자에서 생활습관개선만으로는 당화혈색소 목표치 도달 및 장기간의 유지가 어렵기 때문에 약물치료가 필요하게 된다. 당뇨병 치료의 최근 가이드라인들은 제1차 약물요법은 메트포르민을 권하고 있으며 메트포르민을 사용할 수 없거나 메트포르민 요법에도 불구하고 목표에 도달하지 못한 경우 두번째 약제를 선택하는데 과거에 비해 약제 선택의 폭이 넓어졌다. 2제 이상의 병합요법 시 서로 다른 약제의 작용기전, 상호작용, 비용, 순응도를 고려하여 저혈당 등 부작용을 최소화하며 혈당을 낮출 수 있는 약물을 선택하는 것이 좋다. 신장은 당신생(gluconeogenesis), 당재흡수를 통한 당항상성 유지에 중요한 역할을 한다. 특히, 신장 내 당 전달은 SGLT(sodium-glucose cotransporter) 에 의해서 이뤄지며 SGLT2는 주로 신장에서 발현되어 신장에서의 포도당 재흡수의 90%를 담당하며 SGLT1은 나머지 10%를 재흡수한다. 당의 재흡수를 억제시켜 직접적으로 포도당 배출을 증가시킴으로써 혈당조절을 정상화하려는 목적으로 SGLT2 inhibitor가 개발되었으며, 현재 임상에 적용중인 SGLT2(Sodium Glucose co-Transporter 2) inhibitor 계열의 활성물질로는 Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin, Ipragliflozin 등이 있다. 한국아스트라제네카㈜ 포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물)은 SGLT2 inhibitor 중 다파글리플로진프로판디올수화물을 주성분으로 개발되었으나 삼진제약㈜은 포시가정의 주성분 중 용매인 프로판디올은 제거하고 활성물질인 다파글리플로진만을 주성분으로 취하여 완제의약품을 개발하고자 한다.

- 국내 허가현황

업체명	제품명	성분명	허가일자
한국아스트라 제네카㈜	포시가정5밀리그램	다파글리플로진 프로판디올수화물	2013.11.26.
	포시가정10밀리그램		

- 국외 허가현황

국가	업체명	제품명	성분명	허가일자
미국	AstraZeneca AB	Farxiga 5mg, 10mg Tab	Dapagliflozin propanediol hydrate	2014.1.8.
유럽	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca	Forxiga 5mg, 10mg Tab	Dapagliflozin propanediol hydrate	2012.12.7.
일본	Bristol-Myers K.K.	Forxiga 5mg, 10mg Tab	Dapagliflozin propylene glycolate hydrate	2014.5.23.
캐나다	AstraZeneca Canada Inc.	Forxiga 5mg, 10mg Tab	Dapagliflozin propanediol monohydrate	2015.1.16.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 임상시험용의약품에 대한 세부 정보

	다포진정10밀리그램(다파글리플로진)
1. 제조원	삼진제약㈜
2. 함량	1정(260mg) 중 다파글리플로진(별규) 10.0mg
3. 성상	노란색의 양면이 볼록한 다이아몬드형의 필름코팅 정제
4. 효능·효과	이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다. - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여 - 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 인슐린 (인슐린 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 디펩티딜 펩티다제-4 저해제인 시타글립틴(시타글립틴 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 메트포르민과 삭사글립틴 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
5. 용법·용량	단독 요법 및 추가 병용요법 이 약의 권장 용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용요법에 대하여 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다. 초기 병용요법

	이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다. 이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다. 특수 집단 신장애 이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르다. 중등증의 신장애 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 추정 사구체 여과율 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] 이 60 mL/min/1.73 m2 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 사구체 여과율이 계속적으로 45 mL/min/1.73 m2 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다. 경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 간장애 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5 mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다. 고령자 (≥ 65세) 일반적으로, 연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다. 신기능 및 체액량 감소의 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물요법의 시작을 권장하지 않는다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 가장 흔하게 보고된 이상반응은 '저혈당'임(포시가정의 사용상의 주의사항 중 이상반응 참조).

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

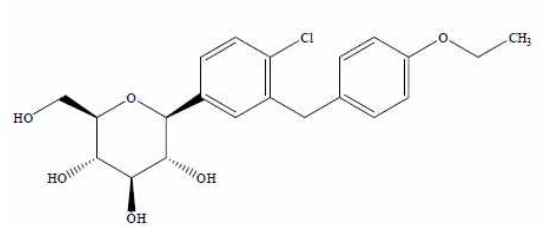
- 임상시험계획승인(1상)(2018.12.5.)
- 기시사전검토 (2019.6.18.) : 추가자료 제출 필요 회신(최종)

2. 제 2부 품질평가자료 요약

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 다파글리플로진
- 일반명 : (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol
- 분자식 : C21H25ClO6(MW 408.87)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 다파글리플로진 : 별첨규격

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험(미생물한도, 입자도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 제3부 품질평가 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP(Alu/Alu)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 외국의 허가현황 : 해당없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요

- SJP003-PK(2018.11.15.) : 시험약 다포진정10밀리그램(다파글리플로진)과 대조약 포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)의 생체이용률 비교(무작위배정, 공복, 단회, 2×2 Cross over model)

5.2 효력시험

- 해당없음

5.3 안전성 약리시험

- 해당없음

5.4 흡수분포대사배설에 관한 시험(CTD 4.2.2)

- 포시가정10밀리그램(대조약)과 다포진정10밀리그램의 BE 평가자료 제출

(임상 1상 승인 시 제출, 김호순 심사관 검토)

1) 시험물질 : 대조약(포시가정10mg), 시험약
2) 개체수 및 시험디자인 : 군당 비글견 6마리, 공복, 2X2 crossover
3) 채혈 포인트: 0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24 시간 (총 10Points)
4) 시험기관: 삼진제약(주) 중앙연구소 (동물실험은 Chaon)
5) parameters 산출 및 통계분석:

① BA-Calc 2007 프로그램을 사용해 모델 비의존적인 방법에 의해 약동학적 파라미터 산출

② 생물학적 동등성 평가는 K-BE test 2007를 사용함.

6) 결과: AUCt, Cmax의 로그변환 평균치 ratio의 90% CI가 0.8~1.25 안에 있음

	AUC_{last} (ng·h/mL)		C_{max} (ng/mL)	
	Mean	S.D	Mean	S.D
SJP003	12477.90	1909.08	1640.68	228.80
포시가정 10 밀리그램	11958.25	1467.57	1571.08	227.64
Test/Ref ratio	1.039		1.043	
90% 신뢰구간	하한, 0.8	상한, 1.25	하한, 0.8	상한, 1.25
	0.988	1.094	0.972	1.121

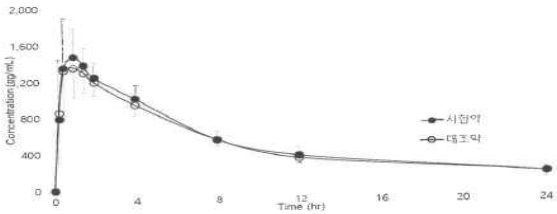


Fig. 1. 평균 혈장 중 시간-약물농도 곡선

- 검토의견 : assay validation(특이성, LLOQ, 직선성, 정확성 및 정밀성) 보고서 제출함. 특이성, LLOQ, 직선성, 정확성 및 정밀성이 모두 비글견의 혈중 다파글리플로진 농도 분석에 적합하였고, 대조약과 시험약 간의 생물학적동등성을 입증하였음.

5.5 약리에 대한 심사자 의견

- 비글견을 대상으로한 시험을 통해

- 두 제제가 생물학적 동등성을 보여, 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분으로 되어 흡수되는 것을 입증하였으며, 시험약이 흡수되는 free base로 독성 및 약리시험자료 면제가 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 의료기관(충북대학교 임상시험센터) 및 분석기관(㈜바이오썬텍)은 임상시험실시기관 및 임상시험검체분석기관으로 지정

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 1상 1건

- 임상 1상으로 단회투여

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- [SJP003_1] 건강한 남성 지원자를 대상으로"SJP003"(다포진정)의 안전성과 약동학적 특성을 평가하기 위한 1상 임상시험

<table>
<tr><th>시험 번호</th><th>임상시험제목 (번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">생물약제학시험</td></tr>
<tr><td>SJP003_1</td><td>건강한 남성 지원자를 대상으로 ‘SJP003’의 안전성과 약동학적 특성을 평가하기 위한 1상 임상시험</td><td>공개
무작위배정
단회투여
2×2
교차시험</td><td>건강한 남성
37명
(군당 37명)</td><td>공복 시 단회투여
· 시험약:SJP003(다포진정10mg)
다파글리플로진 10mg정 × 1T
· 대조약: 포시가정 10mg
다파글리플로진 10mg × 1T</td><td>〈약동학〉
· 다파글리플로진의 혈중농도 및 약동학 변수
〈안전성〉
· 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG</td><td>〈약동학〉
· 다파글로진의 동등성입증
<table><tr><th></th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>AUC</td><td>1.0386</td><td>1.0153-1.0625</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>1.0478</td><td>0.9667-1.1356</td></tr></table>〈안전성〉
· 약물과 관련된 이상반응 2건(저혈당, 현기증) 발현
· 그 외 이상반응 9건은 약물과 관련이 없는 이상반응임</td></tr>
</table>

1) 시험디자인 : 공복 시 단회투여, 2×2 교차시험, 총 40명 무작위배정, 37명 시험 완료

- 1차 평가변수 : 다파글로진의 AUC 및 Cmax
- 대조약 : 포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물, 다파글리플로진으로 10mg)
- 시험약 : SJP003(다포진정)(다파글리플로진 10mg)
- 채혈시간 : 0, 0.16, 0.33, 0.5, 0.78, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 hr (총 17회)

2) 시험결과 : 약동학적 파라미터에서 생물학적동등성을 입증

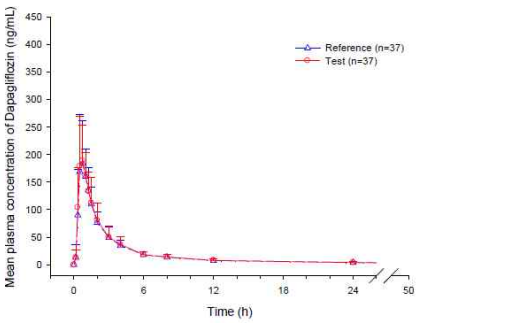


Figure 3. Mean plasma concentration of Dapagliflozin from 0h to 24h after administration

Table 13. Geometric mean ratio and 90% confidence interval of pharmacokinetic parameters of Dapagliflozin

Treatment	Parameter	GMR	90% CI
Dapagliflozin	C_{max}	1.0478	(0.9667 – 1.1356)
	AUC_{0-t}	1.0386	(1.0153 – 1.0625)

6.4. 임상약리시험(CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성(CTD 5.3.5)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 약동학 평가 결과, 생물학적동등성 비교평가항목인 AUCt와 Cmax 의 로그변환한 값의 대조약(포시가정 10mg)에 대한 시험약(다포진정10mg)의 평균치 차의 90% 신뢰구간이 AUCt는 log 1.0153 – log 1.0625, Cmax는 log 0.9667 – log 1.1356로 생물학적 동등성을 인정하는 범위 내(log0.8~log1.25)에 포함되어, 두 군간 생물학적으로 동등함을 입증한 것으로 판단됨.
- 임상실험실검사의 이상반응이 발생하였고, 약물과 관련된 현기증, 저혈당 증상 외 대부분 약물과는 관련성이 없는 이상반응이었으며, 경증으로 회복되었음. 중대한 이상반응은 관찰되지 않았으며, 그 외 활력징후 및 신체검사 결과에서 임상적으로 유의한 소견이나 변화는 관찰되지 않았음. 두 군 모두 안전성은 양호하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 포시가정의 미국, 영국 의약품집(2019) 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
효능효과	이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다. - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여 - 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 인슐린 (인슐린 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 디펩티딜 펩티다제-4 저해제인 시타글립틴(시타글립틴 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 메트포르민과 삭사글립틴 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여	좌동	이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다. - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여 - 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 인슐린 (인슐린 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 디펩티딜 펩티다제-4 저해제인 시타글립틴(시타글립틴 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 메트포르민과 삭사글립틴 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
용법용량	단독 요법 및 추가 병용요법 이 약의 권장 용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강		단독 요법 및 추가 병용요법 이 약의 권장 용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	하제와의 추가 병용요법에 대하여 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다. 초기 병용요법 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다. 이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다. 특수 집단 신장애 이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르다. 중등증의 신장애 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 추정 사구체 여과율 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] 이 60 mL/min/1.73 m2 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 사구체 여과율이 계속적으로 45 mL/min/1.73 m^2 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다. 경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 간장애	좌동	하제와의 추가 병용요법에 대하여 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다. 초기 병용요법 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다. 이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다. 특수 집단 신장애 이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르다. 중등증의 신장애 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 추정 사구체 여과율 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] 이 60 mL/min/1.73 m^2 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 사구체 여과율이 계속적으로 45 mL/min/1.73 m^2 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다. 경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 간장애

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5 mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다. 고령자 (≥ 65세) 일반적으로, 연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다. 신기능 및 체액량 감소의 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.		경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5 mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다. 고령자 (≥ 65세) 일반적으로, 연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다. 신기능 및 체액량 감소의 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.
사용상의 주의사항	1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자 3) 이 약은 유당 무수물을 함유한다. 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다. 4) 사구체 여과율 (eGFR)이 30 mL/min/1.73 m^2미만인 환자, 말기 신질환 (end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 급성신장손상 및 신기능 장애 이 약은 혈관 내 유효혈액량 감소와 신기능 장애를 유발할 수 있다. 외국의 시판 후 조사에서 급성신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였고, 일부는 65세 이하 환자에서 발생하였다. 이 약을 투여하기 전에 혈액량 감	1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자 3) 이 약은 유당 무수물을 함유한다. 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다. 4) 사구체 여과율 (eGFR)이 30 mL/min/1.73 m^2미만인 환자, 말기 신질환 (end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 급성신장손상 및 신기능 장애 다파글리플로진은 혈관 내 유효혈액량 감소와 신기능 장애를 유발할 수 있다. 외국의 시판 후 조사에서 급성신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였고, 일부는 65 세 이하 환자에서 발생하였다. 다파글리플로진을 투	1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자 2) 제 1 형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자 3) 이 약은 유당 무수물을 함유한다. 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다. 4) 사구체 여과율 (eGFR)이 30 mL/min/1.73 m^2 미만인 환자, 말기 신질환 (end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 급성신장손상 및 신기능 장애 이 약은 혈관 내 유효혈액량 감소와 신기능 장애를 유발할 수 있다. 외국의 시판 후 조사에서 급성신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였고, 일부는 65 세 이하 환자에서 발생하였다. 이 약을 투여하기 전에 혈액량 감소, 만성신부전, 울혈성심부전 및 병용약물(예: 이뇨제, 안

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	소, 만성신부전, 울혈성심부전 및 병용약물(예: 이뇨제, 안지오텐신전환효소(ACE)저해제, 안지오텐신수용체차단제(ARBs), 비스테로이드성소염제(NSAIDs))과 같이 환자에게 급성신장손상을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 급성신장손상을 일으키기 쉬운 경구 섭취 감소(예: 급성 질환, 금식) 또는 체액손실(예: 위장질환, 과도한 열노출)이 일어날 경우 일시적 투약 중단을 고려하고, 급성신장손상이 발생하는지 모니터링한다. 만약 급성신장손상이 발생되는 경우, 이 약의 치료를 즉시 중단하고 조치해야 한다. 혈당 조절에 대한 이 약의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다 (용법·용량 항 참조). 중등도의 신장애 환자 (추정 사구체 여과율 [eGFR]<60 mL/min/1.73m^2)에서, 이 약을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다. 이 약은 eGFR이 60mL/min/1.73m^2 미만인 환자에서 치료를 시작해서는 안된다. eGFR이 지속적으로 45mL/min/1.73m^2 미만인 경우 투여를 중단해야 한다. 이 약은 중증의 신장애 (eGFR 30mL/min/1.73m^2 미만) 또는 말기 신질환 (ESRD)에 대해서는 연구되지 않았다. 신기능 모니터링은 다음과 같이 권장된다.: ● 이 약 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년. ● 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로. ● 중등도의 신장애로 진행하는 경우, 매년 2-4회 이상. 지속적으로 CrCl<45mL/min 또는 eGFR<45mL/min/1.73m^2 미만으로 신기능이 감소되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 2) 심부전	여하기 전에 혈액량 감소, 만성신부전, 울혈성심부전 및 병용약물(예: 이뇨제, 안지오텐신전환효소(ACE)저해제, 안지오텐신수용체차단제(ARBs), 비스테로이드성소염제(NSAIDs))과 같이 환자에게 급성신장손상을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 급성신장손상을 일으키기 쉬운 경구 섭취 감소(예: 급성 질환, 금식) 또는 체액손실(예: 위장질환, 과도한 열노출)이 일어날 경우 일시적 투약 중단을 고려하고, 급성신장손상이 발생하는지 모니터링한다. 만약 급성신장손상이 발생되는 경우, 다파글리플로진의 치료를 즉시 중단하고 조치해야 한다. 혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다 (용법·용량 항 참조). 중등도의 신장애 환자 (추정 사구체 여과율 [eGFR]<60mL/min/1.73m^2)에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다. 다파글리플로진은 eGFR이 60mL/min/1.73m^2 미만인 환자에서 치료를 시작해서는 안된다. eGFR이 지속적으로 45mL/min/1.73m^2 미만인 경우 투여를 중단해야 한다. 다파글리플로진은 중증의 신장애 (eGFR 30mL/min/1.73m^2 미만) 또는 말기 신질환 (ESRD)에 대해서는 연구되지 않았다. 신기능 모니터링은 다음과 같이 권장된다.: ● 다파글리플로진 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년. ● 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로. ● 중등도의 신장애로 진행하는 경우, 매년 2-4회 이상. 지속적으로 CrCl<45mL/min 또는 eGFR<45mL/min/1.73m^2 미만으로 신기능이 감소되는 경우, 다파글리플로진의 투여를 중단해야 한다. 2) 심부전 NYHA class I-II에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA class III-IV에 대한	지오텐신전환효소(ACE)저해제, 안지오텐신수용체차단제(ARBs), 비스테로이드성소염제(NSAIDs))과 같이 환자에게 급성신장손상을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 급성신장손상을 일으키기 쉬운 경구 섭취 감소(예: 급성 질환, 금식) 또는 체액손실(예: 위장질환, 과도한 열노출)이 일어날 경우 일시적 투약 중단을 고려하고, 급성신장손상이 발생하는지 모니터링한다. 만약 급성신장손상이 발생되는 경우, 이 약의 치료를 즉시 중단하고 조치해야 한다. 혈당 조절에 대한 이 약의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다 (용법·용량 항 참조). 중등도의 신장애 환자 (추정 사구체 여과율 [eGFR]<60 mL/min/1.73m^2)에서, 이 약을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다. 이 약은 eGFR 이 60mL/min/1.73m^2 미만인 환자에서 치료를 시작해서는 안된다. eGFR 이 지속적으로 45mL/min/1.73m^2 미만인 경우 투여를 중단해야 한다. 이 약은 중증의 신장애 (eGFR 30mL/min/1.73m^2 미만) 또는 말기 신질환 (ESRD)에 대해서는 연구되지 않았다. 신기능 모니터링은 다음과 같이 권장된다.: ● 이 약 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년. ● 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로. ● 중등도의 신장애로 진행하는 경우, 매년 2-4 회 이상. 지속적으로 CrCl<45mL/min 또는 eGFR<45mL/min/1.73m^2 미만으로 신기능이 감소되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 2) 심부전

<table>
<tr><th>제품명</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진)</th><th>포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물)
(대조약)</th></tr>
<tr><td></td><td>NYHA class I-II에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA class III-IV에 대한 이 약의 임상시험 경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

13개의 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석에서, 2,360명의 피험자에게 이 약 10mg을 투여하였고, 2,295명의 피험자에게 위약을 투여하였다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 저혈당이었으며, 이는 각 시험에서 사용된 기저요법의 종류에 따라 달랐다. 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 설포닐우레아 추가 병용요법 및 인슐린의 추가 병용요법 시험을 제외하고, 위약을 비롯한 투여군들 간에 유사하였다. 설포닐우레아 병용요법 및 인슐린과의 추가 병용요법에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

2) 이상반응 목록

위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응[a]
<table>
<tr><th>기관계</th><th>매우 흔하게</th><th>흔하게*</th><th>흔하지 않게</th></tr>
<tr><td>감염</td><td></td><td>외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염*,b,c 요로 감염[b]</td><td>진균감염**</td></tr>
</table></td><td>다파글리플로진의 임상시험 경험이 없기 때문에 다파글리플로진의 사용이 권장되지 않는다.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

13개의 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석에서, 2,360명의 피험자에게 다파글리플로진 10mg을 투여하였고, 2,295명의 피험자에게 위약을 투여하였다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 저혈당이었으며, 이는 각 시험에서 사용된 기저요법의 종류에 따라 달랐다. 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 설포닐우레아 추가 병용요법 및 인슐린의 추가 병용요법 시험을 제외하고, 위약을 비롯한 투여군들 간에 유사하였다. 설포닐우레아 병용요법 및 인슐린과의 추가 병용요법에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

2) 이상반응 목록

위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응[a]
<table>
<tr><th>기관계</th><th>매우 흔하게</th><th>흔하게*</th><th>흔하지 않게</th></tr>
<tr><td>감염</td><td></td><td>외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염*,b,c 요로 감염[b]</td><td>진균감염**</td></tr>
<tr><td>대사 및 영양</td><td>저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사</td><td></td><td>체액량 감소 구갈**</td></tr>
</table></td><td>NYHA class I-II 에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA class III-IV 에 대한 이 약의 임상시험 경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

13 개의 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석에서, 2,360 명의 피험자에게 이 약 10mg 을 투여하였고, 2,295 명의 피험자에게 위약을 투여하였다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 저혈당이었으며, 이는 각 시험에서 사용된 기저요법의 종류에 따라 달랐다. 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 설포닐우레아 추가 병용요법 및 인슐린의 추가 병용요법 시험을 제외하고, 위약을 비롯한 투여군들 간에 유사하였다. 설포닐우레아 병용요법 및 인슐린과의 추가 병용요법에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

2) 이상반응 목록

위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응 [a]
<table>
<tr><th>기관계</th><th>매우 흔하게</th><th>흔하게*</th><th>흔하지 않게</th></tr>
<tr><td>감염</td><td></td><td>외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염*,b,c 요로 감염[b]</td><td>진균감염**</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)

대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)[b]		체액량 감소 구갈**
신경계		현기증	
위장관 이상			변비** 구강건조**
근골격계 및 결합조직		요통	
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨*,[f]	야간뇨** 신장장애**,[b]
생식기계 및 유방			외음부 가려증** 생식기 가려증**
실험실적 수치		헤마토크릿 상승[g] 신장 크레아티닌 청소율 감소[b] 이상지질혈증 [h]	혈중 크레아티닌 상승**,[b] 혈중 요소 상승** 체중 감소**

a 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.
b 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.
c 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질염, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.
d 요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다 : 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.
e 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.
f 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.
g 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 이 약

	용할 때)[b]		
신경계		현기증	
위장관 이상			변비** 구강건조**
근골격계 및 결합조직		요통	
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨*,[f]	야간뇨** 신장장애**,[b]
생식기계 및 유방			외음부 가려증** 생식기 가려증**
실험실적 수치		헤마토크릿 상승[g] 신장 크레아티닌 청소율 감소[b] 이상지질혈증 [h]	혈중 크레아티닌 상승**,[b] 혈중 요소 상승** 체중 감소**

a 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.
b 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.
c 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질염, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.
d 요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다 : 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.
e 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.
f 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.
g 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 >55%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.

대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)[b]		체액량 감소 구갈**
신경계		현기증	
위장관 이상			변비** 구강건조**
근골격계 및 결합조직		요통	
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨*,[f]	야간뇨** 신장장애**,[b]
생식기계 및 유방			외음부 가려증** 생식기 가려증**
실험실적 수치		헤마토크릿 상승[g] 신장 크레아티닌 청소율 감소[b] 이상지질혈증 [h]	혈중 크레아티닌 상승**,[b] 혈중 요소 상승** 체중 감소**

a 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 2 주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.
b 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.
c 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질염, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.
d 요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다 : 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.
e 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.
f 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 >55%의 변화는 이 약 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다. h 이 약 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 2.5% vs 0.0%; HDL 콜레스테롤 6.0% vs 2.7%; LDL 콜레스테롤 2.9% vs -1.0%; 중성지방 -2.7% vs -0.7%. * 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 이 약 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다. ** 연구자에 의해 연관된 것으로(연관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 이 약 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비하여 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다. 3) 특정 이상반응에 대한 설명 ① 저혈당 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다. 이 약의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(< 5%). 이 약과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다(모든 군에서 ≤ 1.8%). 모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 이 약 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다. 글리메피리드 추가 병용 연구에서 24주와 48주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 이 약 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 6.0%, 7.9%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 2.1%, 2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다.	h 다파글리플로진 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 2.5% vs 0.0%; HDL 콜레스테롤 6.0% vs 2.7%; LDL 콜레스테롤 2.9% vs -1.0%; 중성지방 -2.7% vs -0.7%. * 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다. ** 연구자에 의해 연관된 것으로(연관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비하여 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다. 3) 특정 이상반응에 대한 설명 ① 저혈당 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다. 다파글리플로진의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(< 5%). 다파글리플로진과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다(모든 군에서 ≤1.8%). 모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 다파글리플로진 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다. 글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 다파글리플로진 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 6.0%, 7.9%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 2.1%, 2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다. 인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 인	g 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 이 약 10mg 에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 >55%의 변화는 이 약 10mg 에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다. h 이 약 10mg 과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 2.5% vs 0.0%; HDL 콜레스테롤 6.0% vs 2.7%; LDL 콜레스테롤 2.9% vs -1.0%; 중성지방 -2.7% vs -0.7%. * 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 이 약 10mg 을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3 명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다. ** 연구자에 의해 연관된 것으로(연관되어 있을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 이 약 10mg 을 투여한 군에서 위약군에 비하여 적어도 3 명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다. 3) 특정 이상반응에 대한 설명 ① 저혈당 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다. 이 약의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102 주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(< 5%). 이 약과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169 명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24 주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다(모든 군에서 ≤ 1.8%). 모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 이 약 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다. 글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 이 약 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 6.0%, 7.9%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(각각 2.1%, 2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다.

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 이 약 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5% 보고되었다, 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 이 약 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다. 메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10mg + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다. ② 체액량 감소 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)와 관련된 약물반응은 이 약 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 이 약 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다. ③ 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 이 약 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 이 약 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며(이 약 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다. ④ 요로 감염 요로 감염은 이 약 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 이 약 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감	슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5% 보고되었다, 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다. 메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10mg + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다. ② 체액량 감소 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)와 관련된 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다. ③ 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며(다파글리플로진 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다. ④ 요로 감염 요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다. ⑤ 크레아티닌 증가	인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 이 약 10mg 을 투여한 환자에서 24 와 104 차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24 주와 104 주차에 0.5% 보고되었다, 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 이 약 10mg 을 투여한 환자에서 24 주와 104 주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다. 메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24 주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10mg + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다. ② 체액량 감소 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)와 관련된 약물반응은 이 약 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 이 약 10mg 군과 위약군 간에 고르게 분포하였다. ③ 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 이 약 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 이 약 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며(이 약 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다. ④ 요로 감염 요로 감염은 이 약 10mg 군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다. ⑤ 크레아티닌 증가 크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 이 이상반응들은 이 약 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR 60mL/min/1.73m^2 이상인 환자)에서 이 이상반응들은 이 약 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30mL/min/1.73m^2 이상 60 mL/min/1.73m2 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다. (이 약 10mg및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%). 신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5mg/dL 으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다. ⑥ 부갑상샘 호르몬 (PTH) 혈청 PTH 수준이 약간 증가하였으며, 이러한 증가는 베이스라인 PTH 농도가 더 높은 피험자에게서 더 컸다. 정상 신기능 또는 경증의 신장애를 가진 환자에서 골 무기질 밀도를 평가하였을 때, 투여 2년 동안 골 소실은 나타나지 않았다. ⑦ 악성종양 임상시험 중 악성 혹은 상세불명의 종양의 전반적인 비율은 이 약 투여군(1.50%)과 위약/대조약 투여군(1.50%) 간 유사하였고, 동물실험 자료에서도 발암원성 혹은 돌연변이원성에 대한 실마리 정보가 관찰되지 않았다. 다른 기관계에서 발생된 종양 증례를 고려할 때, 이 약과 관련된 상대 위험도는 일부 종양(방광, 전립선, 유방)에 대하여 1이상이었고, 기타 기관(혈관 및 림프계, 난소, 요로)에 대하여 1 미만이었으나 이것으로 이 약이 전반적으로 종양의 위험성을 증가시킨다는 결론을 내릴 수는 없다. 증가된/감소된 위험성은 어떤 기관계에 대해서도 통계적으로 유의하지 않았다.	크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR 60mL/min/1.73m^2 이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30mL/min/1.73m^2 이상 60mL/min/1.73m^2 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다. (다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%). 신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL 으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다. ⑥ 부갑상샘 호르몬 (PTH) 혈청 PTH 수준이 약간 증가하였으며, 이러한 증가는 베이스라인 PTH 농도가 더 높은 피험자에게서 더 컸다. 정상 신기능 또는 경증의 신장애를 가진 환자에서 골 무기질 밀도를 평가하였을 때, 투여 2년 동안 골 소실은 나타나지 않았다. ⑦ 악성종양 임상시험 중 악성 혹은 상세불명의 종양의 전반적인 비율은 다파글리플로진 투여군(1.50%)과 위약/대조약 투여군(1.50%) 간 유사하였고, 동물실험 자료에서도 발암원성 혹은 돌연변이원성에 대한 실마리 정보가 관찰되지 않았다. 다른 기관계에서 발생된 종양 증례를 고려할 때, 다파글리플로진과 관련된 상대 위험도는 일부 종양(방광, 전립선, 유방)에 대하여 1이상이었고, 기타 기관(혈관 및 림프계, 난소, 요로)에 대하여 1미만이었으나 이것으로 다파글리플로진이 전반적으로 종양의 위험성을 증가시킨다는 결론을 내릴 수는 없다. 증가된/감소된 위험성은 어떤 기관계에 대해서도 통계적으로 유의하지 않았다. 첫 번째 약물 노출부터 종양진단까지의 잠재기가 짧은 점과 비임상시험에서 종양 발견이 없었다는 것을 고려할 때, 인과적 관련성이 없을	지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 이 약 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다. ⑤ 크레아티닌 증가 크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 이 이상반응들은 이 약 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR 60mL/min/1.73m^2 이상인 환자)에서 이 이상반응들은 이 약 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30mL/min/1.73m^2 이상 60 mL/min/1.73m^2 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다. (이 약 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%). 신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤0.5mg/dL 으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다. ⑥ 부갑상샘 호르몬 (PTH) 혈청 PTH 수준이 약간 증가하였으며, 이러한 증가는 베이스라인 PTH 농도가 더 높은 피험자에게서 더 컸다. 정상 신기능 또는 경증의 신장애를 가진 환자에서 골 무기질 밀도를 평가하였을 때, 투여 2 년 동안 골 소실은 나타나지 않았다. ⑦ 악성종양 임상시험 중 악성 혹은 상세불명의 종양의 전반적인 비율은 이 약 투여군(1.50%)과 위약/대조약 투여군(1.50%) 간 유사하였고, 동물실험 자료에서도 발암원성 혹은 돌연변이원성에 대한 실마리 정보가 관찰되지 않았다. 다른 기관계에서 발생된 종양 증례를 고려할 때, 이 약과 관련된 상대 위험도는 일부 종양(방광, 전립선, 유방)에 대하여 1 이상이었고, 기타 기관(혈관 및 림프계, 난소, 요로)에 대하여 1 미만이었으나 이것으로 이 약이 전반적으로 종양의 위험성을

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	첫 번째 약물 노출부터 종양진단까지의 잠재기가 짧은 점과 비임상시험에서 종양 발견이 없었다는 것을 고려할 때, 인과적 관련성이 없을 것으로 판단된다. 유방암, 방광암, 전립선암의 수치적인 불균형은 신중하게 고려해야 할 부분이기 때문에, 이는 시판 후 연구를 통해 추가 조사될 것이다. ⑧ 특수 모집단 고령 환자 (65세 이상): 65세 이상의 피험자에서, 신장애 또는 신부전과 관련된 이상반응은 이 약을 투여한 피험자의 7.7%와 위약을 투여한 피험자의 3.8%에서 보고되었다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었다. 이러한 반응의 대부분은 일시적이고 가역적이었다. 65세 이상의 피험자들에서, 체액량 감소와 관련된 이상반응은 이 약 투여군과 위약 투여군에서 각각 1.7%와 0.8% 보고되었으며 가장 흔하게 보고된 반응은 저혈압이었다. 4) 시판 후 조사 다음은 이 약의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특성 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다. - 케토산증 (당뇨병성 케토산증 포함) - 요로성패혈증 및 신우신염 - 급성신장손상 및 신기능 장애 - 발진 4. 일반적 주의 1) 간장애 환자에 대한 사용 간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. 이 약의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다. 2) 체액량 감소, 저혈압 및/또는 전해질 불균형 위험이 있는 환자에 대한 사용 이 약은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 있으며, 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환	것으로 판단된다. 유방암, 방광암, 전립선암의 수치적인 불균형은 신중하게 고려해야 할 부분이기 때문에, 이는 시판 후 연구를 통해 추가 조사될 것이다. ⑧ 특수 모집단 고령 환자 (65세 이상): 65세 이상의 피험자에서, 신장애 또는 신부전과 관련된 이상반응은 다파글리플로진을 투여한 피험자의 7.7%와 위약을 투여한 피험자의 3.8%에서 보고되었다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었다. 이러한 반응의 대부분은 일시적이고 가역적이었다. 65세 이상의 피험자들에서, 체액량 감소와 관련된 이상반응은 다파글리플로진 투여군과 위약 투여군에서 각각 1.7%와 0.8% 보고되었으며 가장 흔하게 보고된 반응은 저혈압이었다. 4) 시판 후 조사 다음은 다파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특성 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다. - 케토산증 (당뇨병성 케토산증 포함) - 요로성패혈증 및 신우신염 - 급성신장손상 및 신기능 장애 - 발진 4. 일반적 주의 1) 간장애 환자에 대한 사용 간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. 다파글리플로진의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다. 2) 체액량 감소, 저혈압 및/또는 전해질 불균형 위험이 있는 환자에 대한 사용 다파글리플로진은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 있으며, 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다. 다파글리플로진은 루프계 이뇨제를 투여하고 있거나 위장관 질병과 같은 급성 질병 등으로 체액량이 감소된 환자에게는 사용이 권장되지 않는다.	증가시킨다는 결론을 내릴 수는 없다. 증가된/감소된 위험성은 어떤 기관계에 대해서도 통계적으로 유의하지 않았다. 첫 번째 약물 노출부터 종양진단까지의 잠재기가 짧은 점과 비임상시험에서 종양 발견이 없었다는 것을 고려할 때, 인과적 관련성이 없을 것으로 판단된다. 유방암, 방광암, 전립선암의 수치적인 불균형은 신중하게 고려해야 할 부분이기 때문에, 이는 시판 후 연구를 통해 추가 조사될 것이다. ⑧ 특수 모집단 고령 환자 (65 세 이상): 65 세 이상의 피험자에서, 신장애 또는 신부전과 관련된 이상반응은 이 약을 투여한 피험자의 7.7%와 위약을 투여한 피험자의 3.8%에서 보고되었다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었다. 이러한 반응의 대부분은 일시적이고 가역적이었다. 65 세 이상의 피험자들에서, 체액량 감소와 관련된 이상반응은 이 약 투여군과 위약 투여군에서 각각 1.7%와 0.8% 보고되었으며 가장 흔하게 보고된 반응은 저혈압이었다. 4) 시판 후 조사 다음은 이 약의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특성 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다. - 케토산증 (당뇨병성 케토산증 포함) - 요로성패혈증 및 신우신염 - 급성신장손상 및 신기능 장애 - 발진 4. 일반적 주의 1) 간장애 환자에 대한 사용 간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. 이 약의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다. 2) 체액량 감소, 저혈압 및/또는 전해질 불균형 위험이 있는 환자에 대한 사용

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다. 이 약은 루프계 이뇨제를 투여하고 있거나 위장관 질병과 같은 급성 질병 등으로 체액량이 감소된 환자에게는 사용이 권장되지 않는다. 심혈관계 질환으로 진단된 환자, 항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다. 이 약을 투여하는 환자에게 체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿을 포함한 실험실 검사) 및 전해질 검사가 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다. 3) 케토산증 시판 후 조사에서 이 약을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케토산증 보고가 확인되었다. 혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 이 약과 관련된 케토산증은 발생할 수 있으므로, 이 약으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케토산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케토산증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다. 케토산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다. 케토산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고에서 케토산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애	심혈관계 질환으로 진단된 환자, 항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다. 다파글리플로진을 투여하는 환자에게 체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿을 포함한 실험실 검사) 및 전해질 검사가 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 다파글리플로진의 일시적 투여 중단이 권장된다. 3) 케토산증 시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케토산증 보고가 확인되었다. 혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 다파글리플로진과 관련된 케토산증은 발생할 수 있으므로, 다파글리플로진으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케토산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케토산증이 의심되는 경우, 다파글리플로진의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다. 케토산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다. 케토산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고에서 케토산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다. 다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케토산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 다파글리플로진으로 치	이 약은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 있으며, 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다. 이 약은 루프계 이뇨제를 투여하고 있거나 위장관 질병과 같은 급성 질병 등으로 체액량이 감소된 환자에게는 사용이 권장되지 않는다. 심혈관계 질환으로 진단된 환자, 항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다. 이 약을 투여하는 환자에게 체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿을 포함한 실험실 검사) 및 전해질 검사가 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다. 3) 케토산증 시판 후 조사에서 이 약을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케토산증 보고가 확인되었다. 혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 이 약과 관련된 케토산증은 발생할 수 있으므로, 이 약으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케토산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케토산증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다. 케토산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다. 케토산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	(예: 제1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다. 이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케토산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케토산증이 발생하는지 모니터링하고, 케토산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다. 4) 요로성패혈증과 신우신염 이 약 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료한다. 5) 생식기 감염증(진균 포함) 이 약은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다. 6) 고령 환자 고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다. 65세 이상의 피험자에서, 이 약 투여군은 위약 투여군에 비해 신장애 혹은 신부전과 관련된 이상반응을 나타낸 피험자의 비율이 더 높았다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었고, 이들의 대부분은 일시적이고 가역적이었다. 고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다. 65세 이상의 피험자 중, 이 약을 투여받은 피험자에서 체액량 감소와	료받는 환자에서 케토산증이 발생하는지 모니터링하고, 케토산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 다파글리플로진의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다. 4) 요로성패혈증과 신우신염 다파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료한다. 5) 생식기 감염증(진균 포함) 다파글리플로진은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다. 6) 고령 환자 고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다. 65세 이상의 피험자에서, 다파글리플로진 투여군은 위약 투여군에 비해 신장애 혹은 신부전과 관련된 이상반응을 나타낸 피험자의 비율이 더 높았다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었고, 이들의 대부분은 일시적이고 가역적이었다. 고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다. 65세 이상의 피험자 중, 다파글리플로진을 투여받은 피험자에서 체액량 감소와 관련된 이상반응을 보인 비율이 더 높았다. 75세 이상의 환자에서의 치료 경험은 제한적이다. 이들 환자군에서의 치료 개시는 권장되지 않는다. 7) 피오글리타존을 투여한 환자에 대한 사용	포함한다. 일부 보고에서 케토산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제 1 형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다. 이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케토산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케토산증이 발생하는지 모니터링하고, 케토산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다. 4) 요로성패혈증과 신우신염 이 약 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료한다. 5) 생식기 감염증(진균 포함) 이 약은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다. 6) 고령 환자 고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1 형 안지오텐신 II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다. 65 세 이상의 피험자에서, 이 약 투여군은 위약 투여군에 비해 신장애 혹은 신부전과 관련된 이상반응을 나타낸 피험자의 비율이 더 높았다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었고, 이들의 대부분은 일시적이고 가역적이었다.

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	관련된 이상반응을 보인 비율이 더 높았다. 75세 이상의 환자에서의 치료 경험은 제한적이다. 이들 환자군에서의 치료 개시는 권장되지 않는다. 7) 피오글리타존을 투여한 환자에 대한 사용 다파글리플로진과 방광암 간의 인과적 관련성은 희박하지만, 예방적 조치로서, 피오글리타존을 병용 투여하고 있는 환자에 대한 사용은 권장되지 않는다. 현재의 피오글리타존의 역학적 자료는 피오글리타존을 투여한 당뇨병 환자에서 방광암의 위험이 약간 증가하였음을 시사한다. 8) 헤마토크릿 상승 이 약을 투여하였을 때, 헤마토크릿 상승이 관찰되었다; 따라서, 이미 헤마토크릿 수치가 증가한 환자에 대해서는 주의해야 한다. 9) 병용 요법 이 약은 GLP-1 유사체와 병용 연구된 적이 없다. 10) 뇨 실험실 평가 이 약을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다. 11) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 이 약과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다. 12) 대혈관 합병증 이 약 또는 기타 당뇨병 치료제에서 대혈관 합병증 발생 위험을 감소시켰다는 결정적 증거를 확립한 임상 시험은 없었다. 19개 임상 시험의 메타 분석에서, 이 약의 사용은 심혈관계 이상반응의 위험 증가와 관련이 없었다. 13) 이 약과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적	다파글리플로진과 방광암 간의 인과적 관련성은 희박하지만, 예방적 조치로서, 피오글리타존을 병용 투여하고 있는 환자에 대한 사용은 권장되지 않는다. 현재의 피오글리타존의 역학적 자료는 피오글리타존을 투여한 당뇨병 환자에서 방광암의 위험이 약간 증가하였음을 시사한다. 8) 헤마토크릿 상승 다파글리플로진을 투여하였을 때, 헤마토크릿 상승이 관찰되었다; 따라서, 이미 헤마토크릿 수치가 증가한 환자에 대해서는 주의해야 한다. 9) 병용 요법 다파글리플로진은 GLP-1 유사체와 병용 연구된 적이 없다. 10) 뇨 실험실 평가 다파글리플로진을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다. 11) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 다파글리플로진과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다. 12) 대혈관 합병증 다파글리플로진 또는 기타 당뇨병 치료제에서 대혈관 합병증 발생 위험을 감소시켰다는 결정적 증거를 확립한 임상 시험은 없었다. 19개 임상 시험의 메타 분석에서, 다파글리플로진의 사용은 심혈관계 이상반응의 위험 증가와 관련이 없었다. 13) 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다. 14) 체중감소 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로	고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이 뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다. 65 세 이상의 피험자 중, 이 약을 투여받은 피험자에서 체액량 감소와 관련된 이상반응을 보인 비율이 더 높았다. 75 세 이상의 환자에서의 치료 경험은 제한적이다. 이들 환자군에서의 치료 개시는 권장되지 않는다. 7) 피오글리타존을 투여한 환자에 대한 사용 다파글리플로진과 방광암 간의 인과적 관련성은 희박하지만, 예방적 조치로서, 피오글리타존을 병용 투여하고 있는 환자에 대한 사용은 권장되지 않는다. 현재의 피오글리타존의 역학적 자료는 피오글리타존을 투여한 당뇨병 환자에서 방광암의 위험이 약간 증가하였음을 시사한다. 8) 헤마토크릿 상승 이 약을 투여하였을 때, 헤마토크릿 상승이 관찰되었다; 따라서, 이미 헤마토크릿 수치가 증가한 환자에 대해서는 주의해야 한다. 9) 병용 요법 이 약은 GLP-1 유사체와 병용 연구된 적이 없다. 10) 뇨 실험실 평가 이 약을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다. 11) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 이 약과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다. 12) 대혈관 합병증 이 약 또는 기타 당뇨병 치료제에서 대혈관 합병증 발생 위험을 감소시켰다는 결정적 증거를 확립한 임상 시험은 없었다. 19 개 임상 시험의 메타 분석에서, 이 약의 사용은 심혈관계 이상반응의 위험 증가와 관련이 없었다.

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다. 14) 체중감소 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 이 약 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다. 15) 하지 절단 다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다. 16) 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. 5. 약물 상호작용 1) 약력학적 상호작용 ① 이뇨제 : 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다. ② 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제 : 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다.	24주 위약대조 단독요법 임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 다파글리플로진 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다. 15) 하지 절단 다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다. 16) 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. 다파글리플로진을 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. 다파글리플로진의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다. 5. 약물 상호작용 1) 약력학적 상호작용 ① 이뇨제 : 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다. ② 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제 : 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 다파글리플로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다. 2) 약동학적 상호작용 ① 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효	13) 이 약과 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 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다. 14) 체중감소 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 이 약 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다. 15) 하지 절단 다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다. 16) 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. 5. 약물 상호작용 1) 약력학적 상호작용

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	따라서, 다파글리플로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다. 2) 약동학적 상호작용 ① 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다. ② 실험실적(in-vitro) 연구에서, 다파글리플로진은 사이토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하거나, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다. 3) 다파글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향 ① 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다. ② 다파글리플로진을 리팜피신(다양한 활성 수송체 및 약물대사 효소의 유도제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출(AUC)이 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 뇨중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다. ③ 다파글리플로진을 메페나믹산(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 4) 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향 주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파글리플로진은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄, 디곡신 (P-gp 기질) 또는 와파린(S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약동학, 또는 INR에 따라 평가한 와파린의 항응고 작용을 변화시키지 않았다. 다파글리플로진 20mg 및 심바스타틴(CYP3A4 기질)의 단회	소 1A9(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다. ② 실험실적(in-vitro) 연구에서, 다파글리플로진은 사이토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하거나, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다. 3) 다파글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향 ① 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다. ② 다파글리플로진을 리팜피신(다양한 활성 수송체 및 약물대사 효소의 유도제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출(AUC)이 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 뇨중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다. ③ 다파글리플로진을 메페나믹산(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 4) 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향 주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파글리플로진은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄, 디곡신 (P-gp 기질) 또는 와파린(S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약동학, 또는 INR에 따라 평가한 와파린의 항응고 작용을 변화시키지 않았다. 다파글리플로진 20mg 및 심바스타틴(CYP3A4 기질)의 단회 병용 투여는 심바스타틴 AUC의 19% 상승 및 심바스타틴산 AUC의 31% 상승을 초래하였다. 심바스타틴 및 심바스타틴산 노출의 상승은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다.	① 이뇨제 : 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다. ② 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제 : 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 다파글리플로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다. 2) 약동학적 상호작용 ① 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다. ② 실험실적(in-vitro) 연구에서, 다파글리플로진은 사이토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하거나, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다. 3) 다파글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향 ① 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다. ② 다파글리플로진을 리팜피신(다양한 활성 수송체 및 약물대사 효소의 유도제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출(AUC)이 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 뇨중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다. ③ 다파글리플로진을 메페나믹산(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 4) 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향 주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파글리플로진은 메트포르

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	병용 투여는 심바스타틴 AUC의 19% 상승 및 심바스타틴산 AUC의 31% 상승을 초래하였다. 심바스타틴 및 심바스타틴산 노출의 상승은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다. 5) 기타 상호작용 흡연, 식이, 천연물 의약품 및 알코올이 다파글리플로진의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 6) 소아 상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다. 7) 1,5-무수글루시톨 검사의 간섭 1,5-무수글루시톨 검사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과의 신뢰도가 낮으므로 혈당 조절 모니터링 검사로써 권장되지 않는다. 혈당 조절 모니터링을 위해서는 다른 방법을 사용한다. 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 1) 임부 임신한 여성을 대상으로 다파글리플로진을 투여한 자료는 없다. 랫트에 대한 연구 결과 사람의 임신 2기와 3기에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타내었다. 임부에서의 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 다파글리플로진이 사람의 생식능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 수컷과 암컷 랫트에서 다파글리플로진은 연구된 어떤 용량에서도 생식능에 영향을 나타내지 않았다. 2) 수유부 다파글리플로진 및 그 대사체가 인체 유즙으로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물에 대한 약력학/독성학 자료에 따르면 유즙으로 다파글리플로진/대사체가 분비되며, 수유를 받는 새끼에서 약리학적으로 매개된 영향도 나타났다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 이 약은 수유 중 사용해서는 안된다. 7. 소아에 대한 투여 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.	5) 기타 상호작용 흡연, 식이, 천연물 의약품 및 알코올이 다파글리플로진의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 6) 소아 상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다. 7) 1,5-무수글루시톨 검사의 간섭 1,5-무수글루시톨 검사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과의 신뢰도가 낮으므로 혈당 조절 모니터링 검사로써 권장되지 않는다. 혈당 조절 모니터링을 위해서는 다른 방법을 사용한다. 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 1) 임부 임신한 여성을 대상으로 다파글리플로진을 투여한 자료는 없다. 랫트에 대한 연구 결과 사람의 임신 2기와 3기에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타내었다. 임부에서의 다파글리플로진의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 다파글리플로진의 투여를 중단해야 한다. 다파글리플로진이 사람의 생식능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 수컷과 암컷 랫트에서 다파글리플로진은 연구된 어떤 용량에서도 생식능에 영향을 나타내지 않았다. 2) 수유부 다파글리플로진 및 그 대사체가 인체 유즙으로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물에 대한 약력학/독성학 자료에 따르면 유즙으로 다파글리플로진/대사체가 분비되며, 수유를 받는 새끼에서 약리학적으로 매개된 영향도 나타났다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 다파글리플로진은 수유 중 사용해서는 안된다. 7. 소아에 대한 투여 소아 환자에서 다파글리플로진의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 8. 과량투여시의 처치 다파글리플로진은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 50배)까지의 단회 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투약 기간 동안 뇨에서 포도당이 검출되었으며(500mg 용량의 경우 5일 이상), 탈수, 저혈압 또는 전해질 불균형은 보	민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄, 디곡신 (P-gp 기질) 또는 와파린(S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약동학, 또는 INR 에 따라 평가한 와파린의 항응고 작용을 변화시키지 않았다. 다파글리플로진 20mg 및 심바스타틴(CYP3A4 기질)의 단회 병용 투여는 심바스타틴 AUC 의 19% 상승 및 심바스타틴산 AUC 의 31% 상승을 초래하였다. 심바스타틴 및 심바스타틴산 노출의 상승은 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다. 5) 기타 상호작용 흡연, 식이, 천연물 의약품 및 알코올이 다파글리플로진의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 6) 소아 상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다. 7) 1,5-무수글루시톨 검사의 간섭 1,5-무수글루시톨 검사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과의 신뢰도가 낮으므로 혈당 조절 모니터링 검사로써 권장되지 않는다. 혈당 조절 모니터링을 위해서는 다른 방법을 사용한다. 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 1) 임부 임신한 여성을 대상으로 다파글리플로진을 투여한 자료는 없다. 랫트에 대한 연구 결과 사람의 임신 2 기와 3 기에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타내었다. 임부에서의 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 다파글리플로진이 사람의 생식능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 수컷과 암컷 랫트에서 다파글리플로진은 연구된 어떤 용량에서도 생식능에 영향을 나타내지 않았다. 2) 수유부 다파글리플로진 및 그 대사체가 인체 유즙으로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물에 대한 약력학/독성학 자료에 따르면 유즙으로 다파글리플로진/대사체가 분비되며, 수유를 받는 새끼에서 약리학적으로 매개된 영향도 나타났다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 이 약은 수유 중 사용해서는 안된다. 7. 소아에 대한 투여

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
	8. 과량투여시의 처치 이 약은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 50배)까지의 단회 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투약 기간 동안 뇨에서 포도당이 검출되었으며(500mg 용량의 경우 5일 이상), 탈수, 저혈압 또는 전해질 불균형은 보고되지 않았고, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈당의 발생은 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제2형 당뇨병 환자에게 100mg(인체에 대한 최대 권장 용량의 10배)까지 1일 1회 2주간 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생은 위약군보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 변화는 없었다. 과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 한다. 투석에 의한 이 약의 제거는 연구되지 않았다. 9. 적용상의 주의 이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 미치지 않는다. 환자들은 이 약과 설포닐우레아 혹은 인슐린 병용 투여 시 저혈당증의 위험성에 대하여 인지하고 있어야 한다. 10. 보관 및 취급상 주의 사항 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다. 11. 전문가를 위한 정보 1) 약동학적 정보 시험약 다포진정10밀리그램(다파글리플로진)[삼진제약(주)]과 대조약 포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)[한국아스트라제네카(주)]을 2×2 교차시험으로 각	고되지 않았고, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈당의 발생은 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제2형 당뇨병 환자에게 100mg(인체에 대한 최대 권장 용량의 10배)까지 1일 1회 2주간 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생은 위약군보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 변화는 없었다. 과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 한다. 투석에 의한 다파글리플로진의 제거는 연구되지 않았다. 9. 적용상의 주의 다파글리플로진은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 미치지 않는다. 환자들은 다파글리플로진과 설포닐우레아 혹은 인슐린 병용 투여시 저혈당증의 위험성에 대하여 인지하고 있어야 한다. 10. 보관 및 취급상 주의 사항 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다. 11. 전문가를 위한 정보 1) 약리작용: 다파글리플로진은 매우 강력하고(Ki: 0.55 nM),선택적이며 가역적인 나트륨-글루코스-공동수송체 2 (SGLT2)의 저해제이다. SGLT2는 신장에서 선택적으로 발현되며 간, 골격근, 지방조직, 유방, 방광 및 뇌를 포함하여 70개가 넘는 다른 조직에서는 발현이 검출되지 않는다. SGLT2는 사구체 여과액으로부터 전신순환으로 포도당이 재흡수되는 과정에 관여하는 주된 수송체이다. 제2형 당뇨병에서는 고혈당증의 존재에도 불구하고 여과된 포도당의 재흡수가 지속된다. 다파글리플로진은 신장에서의 포도당 재흡수를 감소시킴으로써 뇨 중 포도당 배설을 초래하여, 공복 및 식후의 혈장 중 포도당 수준을 개선한다. 이러한	소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 8. 과량투여시의 처치 이 약은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 50 배)까지의 단회 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투약 기간 동안 뇨에서 포도당이 검출되었으며(500mg 용량의 경우 5 일 이상), 탈수, 저혈압 또는 전해질 불균형은 보고되지 않았고, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈당의 발생은 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제 2 형 당뇨병 환자에게 100mg(인체에 대한 최대 권장 용량의 10 배)까지 1 일 1 회 2 주간 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생은 위약군보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 변화는 없었다. 과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 한다. 투석에 의한 이 약의 제거는 연구되지 않았다. 9. 적용상의 주의 이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 미치지 않는다. 환자들은 이 약과 설포닐우레아 혹은 인슐린 병용 투여 시 저혈당증의 위험성에 대하여 인지하고 있어야 한다. 10. 보관 및 취급상 주의 사항 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다. 11. 전문가를 위한 정보 1) 작용기전: 다파글리플로진은 매우 강력하고(Ki: 0.55 nM),선택적이며 가역적인 나트륨-글루코스-공동수송체 2 (SGLT2)의 저해제이다. SGLT2 는 신장에서 선택적으로 발

<table>
<tr><th>제품명</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진)</th><th>포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물)
(대조약)</th></tr>
<tr><td></td><td>1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 37명의 혈장 중 다파글리플로진을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log0.8에서 log1.25이내로서 약동학적으로 동등함을 입증하였다.

〈Dapagliflozin>
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">구분</th><th colspan="2">비교평가항목</th><th colspan="2">참고평가항</th></tr>
<tr><th>AUC_{0-t} (ng·hr/mL)</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>T_{max} (hr)</th><th>t (h</th></tr>
<tr><td>대조약</td><td>포시가정10밀리그램
(다파글리플로진프로판디올수화물)
[한국아스트라제네카(주)]</td><td>548.29
±
153.51</td><td>215.14
±
75.94</td><td>0.75
(0.33
~3.00
)</td><td>10
1
4.</td></tr>
<tr><td>시험약</td><td>다포진정10밀리그램
(다파글리플로진)
[삼진제약㈜]</td><td>566.42
±
149.71</td><td>220.00
±
63.62</td><td>0.75
(0.50
~3.00
)</td><td>9.
2.</td></tr>
<tr><td colspan="2">90% 신뢰구간*
(기준 : log0.8 ~ log1.25)</td><td>1.0153
~1.0625</td><td>0.9667
~
1.1356</td><td>-</td><td></td></tr>
</table>
AUCt, Cmax, t1/2 : 평균값±표준편차, Tmax : 중앙값(범위), n=37
AUCt : 투약시간부터 혈중농도 정량시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax : 최고혈중농도
Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t1/2 : 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간</td><td>포도당 배설은 약물의 최초 투여에서 관찰되어 24시간 투여간격 내내 유지되며, 치료기간 동안 지속된다. 이 기전을 통해 신장에서 제거되는 포도당의 양은 혈중 포도당 농도 및 GFR에 의존적이다. 다파글리플로진은 저혈당증에 대한 반응으로 정상적인 내인성 포도당 생성을 손상시키지 않는다. 다파글리플로진의 작용은 인슐린 분비 및 작용과는 무관하다. 다파글리플로진에 의해 유도되는 뇨 중 포도당 배설은 칼로리 소실과 체중 감소로 이어진다. 또한 다파글리플로진에 의한 포도당과 나트륨의 공동수송 저해는 경증의 이뇨 및 일시적인 나트륨 배설증가에 영향을 미친다. 다파글리플로진은 말초조직으로의 포도당 수송에 중요한 다른 포도당 수송체를 저해하지 않으며 소화관에서의 포도당 흡수를 책임지는 주요 수송체인 SGLT1과 비교시 SGLT2에 대해 1400배 이상 선택적이다.
~~1)~~ 2) 약동학적 정보
가. 시험약 다포진정10밀리그램(다파글리플로진)[삼진제약(주)]과 대조약 포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)[한국아스트라제네카(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 37명의 혈장 중 다파글리플로진을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log0.8에서 log1.25이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.</td><td>현되며 간, 골격근, 지방조직, 유방, 방광 및 뇌를 포함하여 70개가 넘는 다른 조직에서는 발현이 검출되지 않는다. SGLT2는 사구체 여과액으로부터 전신순환으로 포도당이 재흡수되는 과정에 관여하는 주된 수송체이다. 제2형 당뇨병에서는 고혈당증의 존재에도 불구하고 여과된 포도당의 재흡수가 지속된다. 다파글리플로진은 신장에서의 포도당 재흡수를 감소시킴으로써 뇨 중 포도당 배설을 초래하여, 공복 및 식후의 혈장 중 포도당 수준을 개선한다. 이러한 포도당 배설은 약물의 최초 투여에서 관찰되어 24시간 투여간격 내내 유지되며, 치료기간 동안 지속된다. 이 기전을 통해 신장에서 제거되는 포도당의 양은 혈중 포도당 농도 및 GFR에 의존적이다. 다파글리플로진은 저혈당증에 대한 반응으로 정상적인 내인성 포도당 생성을 손상시키지 않는다. 다파글리플로진의 작용은 인슐린 분비 및 작용과는 무관하다. 다파글리플로진에 의해 유도되는 뇨 중 포도당 배설은 칼로리 소실과 체중 감소로 이어진다. 또한 다파글리플로진에 의한 포도당과 나트륨의 공동수송 저해는 경증의 이뇨 및 일시적인 나트륨 배설증가에 영향을 미친다. 다파글리플로진은 말초조직으로의 포도당 수송에 중요한 다른 포도당 수송체를 저해하지 않으며 소화관에서의 포도당 흡수를 책임지는 주요 수송체인 SGLT1과 비교시 SGLT2에 대해 1400배 이상 선택적이다.
2) 약동학적 정보
① 흡수 : 다파글리플로진은 경구 투여 후 신속하게 흡수된다. 혈중 다파글리플로진 최고 농도 (C_{max})는 일반적으로 공복 시 투여했을 때 2시간 이내에 도달되었다. C_{max}와 AUC는 다파글리플로진 용량에 비례적으로 증가한다. 10mg 경구 투여 시 다파글리플로진의 생체이용률은 78%이었고, 고지방식이와 함께 투여했을 때 다파글리플로진의 C_{max}는 공복 시 대비 최대 50% 감소되고, T_{max}는 약 1시간 지연되며 AUC는 변하지 않았다. 이 차이는 임상적 의미가 없는 것으로 판단된다.
② 분포 : 다파글리플로진의 단백 결합률은 약 91%이고 질환 상태 (예. 신장애 또는 간장애 등)에 따라 달라지지 않는다.
③ 대사 : 다파글리플로진은 광범위하게 대사되어, 비활성 대사체인 다파글리플로진 3-O-글루쿠로니드를 주로 생성한다. 다파글리플로진 3-O-글루쿠로니드 또는 다른 대사체들은 혈당 감소 효과에 기여하지 않는다. 다파글리플로진</td></tr>
</table>

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)

구분		비교평가항목		참고평가항	
		AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	t½ (h
대조약	포시가정10밀리그램 (다파글리플로진프로판디올수화물) [한국아스트라제네카(주)]	548.~~293~~ ± 153.5~~1~~	215.1~~4~~ ± 75.9~~4~~	0.75 (0.33 ~3.00)	10 1 4.
시험약	다포진정10밀리그램 (다파글리플로진) [삼진제약㈜]	566.4~~2~~ ± 149.71	220.0~~0~~ ± 63.6~~2~~	0.75 (0.50 ~3.00)	9. 2.
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8 ~ log1.25)		1.0153 ~1.0625	0.9667 ~ 1.1356	-	

AUCt, Cmax, t1/2 : 평균값±표준편차, Tmax : 중앙값(범위), n=37
AUCt : 투약시간부터 혈중농도 정량시간까지의 혈중농도-시간곡선 하면적
Cmax : 최고혈중농도
Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t1/2 : 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

3) 독성시험 정보
① 발암원성: 다파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 평가된 어떤 용량에서도 마우스 또는 랫트에서 종양을 유도하지 않았다. 마우스에서의 경구 용량은 수컷에서 5, 15, 40 mg/kg/일, 암컷에서 2, 10, 20 mg/kg/일이었으며, 랫트에서의 경구 용량은 암수 모두 0.5, 2, 10 mg/kg/일 이었다. 마우스에서 평가된 최고 용량은 1일 10mg의 최대인체권장용량(MRHD)에서 인체 AUC의 약 72배 (수컷) 및 105배(암컷)의 AUC 노출 배수에 해당하였다. 랫트에서의 AUC 노출은 MRHD에서의 인체 AUC의 약 131배(수컷) 및 186배(암컷)였다.

3-O-글루쿠로니드를 형성하는 매개체는 간과 신장에서 볼 수 있는 효소인 UGT1A9 이며, CYP 를 매개로 한 대사는 인체 내 대사 경로에서 적은 비율을 차지한다.
④ 배설: 다파글리플로진의 말단 소실 반감기($t_{1/2}$)는 12.9 시간이었고, 다파글리플로진 투여 후 전신청소율은 207ml/min 이었다. 다파글리플로진과 관련 대사체들은 주로 뇨를 통해서 배설되며, 이 중 대사되지 않은 다파글리플로진은 2% 미만이다. ^{14}C-다파글리플로진 50 mg 을 투여했을 때 뇨로부터 75%, 대변으로부터 21% 등 총 96%가 회수되었다. 대변에서, 투여량의 약 15%가 대사되지 않은 형태였다.
⑤ 신장애 : 항정상태 (20 mg 1 일 1 회, 다파글리플로진 7 일간 투여)에서 다파글리플로진의 평균 체내 노출은 정상 신기능을 가진 제 2 형 당뇨환자에 비해, 제 2 형 당뇨가 있으면서 경증, 중등도 또는 중증의 신기능 장애 (이오헥솔의 혈장 청소율로 측정)를 가진 시험대상자들에서 각각 32%, 60%, 87% 더 많았다. 항정상태의 24 시간 동안 뇨중 포도당 배설량은 신기능 상태에 매우 의존적이어서 정상 신기능, 경증, 중등증, 중증 신장애 시험대상자에서 각각 85, 52, 18, 11g (포도당/일) 이었다. 다파글리플로진 노출에 대한 혈액투석의 영향은 알려지지 않았다.
⑥ 간장애 : 경증 또는 중등도의 간장애(Child-Pugh Class A, B)가 있는 시험대상자에서 다파글리플로진의 C_{max} 와 AUC 는 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 각각 12% 와 36% 더 높았다. 이는 임상적으로 유의한 차이는가 아닌 것으로 판단된다. 중증의 간장애(Child-Pugh Class C)가 있는 시험대상자에서 다파글리플로진의 평균 C_{max} 와 AUC 는 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 각각 40%와 67% 더 높았다.
3) 임상시험 정보
이 약의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 6,362 명의 제 2 형 당뇨병 환자들을 대상으로 13 건의 이중맹검, 무작위 배정, 대조 임상시험이 수행되었고, 이 중 4,273 명이 이 약을 투여 받았다. 12 건의 연구들은 투여 기간이 24 주였고 이 중 8 건에서 24~80 주의 투여 기간을 추가 (최대 104 주)한 장기 시험으로 연장되었다. 1 건은 52 주 시험이었으며 52 주, 104 주로 연장되었다. 추가적으로 854 명의 제 2 형 당뇨병 환자들을 대상으로 삭사글립틴과 이 약의

<table>
<tr><th>제품명</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진)</th><th>포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물)
(대조약)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>② 돌연변이원성: 다파글리플로진은 Ames 돌연변이성 시험에서 음성이었고, in vitro 염색체 이상 유발성 시험에서는 양성이었으나, 이는 S9 활성 조건에서 100 mg/mL이상 농도일 때 그러하였다. 특히, 다파글리플로진은 MRHD에서의 인체 노출의 2100배 이상에 해당하는 노출에서 랫트를 대상으로 실시한 소핵 또는 DNA 복구 시험들에서 in vivo 조건의 염색체 이상성에 대해 음성이었다. 이 시험들은 랫트 및 마우스 발암성 시험에서 종양 소견이 없다는 점에서, 다파글리플로진이 인체에 대한 유전 독성 위험을 나타내지 않았음을 뒷받침한다.
③ 생식능장애: 랫트에 대한 생식능 및 초기 배아 발달 시험에서, 15, 75, 또는 300/210 mg/kg/일의 다파글리플로진을 수컷에게 투여하였고(300 mg/kg/일 용량은 4일 후 210 mg/kg일로 감량), 3, 15, 또는 75 mg/kg/일 용량을 암컷에게 투여하였다. 다파글리플로진은 투여한 어떤 용량에서도 수컷 또는 암컷에서 교미, 생식능 또는 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다 (노출 배수는 수컷과 암컷에서 MRHD의 1708 배 이하 및 998 배). 하지만, 300/210 mg/kg/일에서, 정낭 및 부고환 중량이 감소하였고, 정자 운동성 및 정자 수가 감소하였으며, 형태학적으로 비정상인 정자 수는 적었다.
④ 최기형성: 이유기의 어린 랫트에 직접 투여하는 것과 임신 후반기 및 수유기(사람의 신장발달과 관련하여 임신 2기 및 3기에 해당하는 기간)에 간접적으로 약물에 노출되는 것은 후손의 신우확장 및 세뇨관 확장의 심각성 및 사건을 증가시키는 것과 관련이 있다. 어린 동물의 독성시험에서 다파글리플로진이 출생 후 21일째 되는 어린 랫트에게 90일째까지 1, 15, 혹은 75 mg/kg/일의 용량으로 투여되었을 때 모든 투여 용량에서 신우확장 및 세뇨관 확장이 보고되었다; 가장 낮은 용량에서의 새끼에 대한 노출은 MRHD의 15배 이상이었다. 이러한 관찰 결과는 용량과 관련된 신장 질량의 증가, 모든 용량에서 육안으로 관찰된 신장 비대와 관련이 있었다. 어린 동물에서 관찰된 신우 확장과 세뇨관 확장은 약 1달간의 회복기간 동안 완전히 역전되지 않았다.
⑤ 초기발달장애: 출생전과 출생후의 발달에 대한 별도의</td><td>병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24 주 이중맹검, 무작위배정, 대조군 임상시험 2 건이 수행되었다.
단독요법
혈당이 충분히 조절되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자들을 대상으로 이 약의 단독요법에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 24 주(이후 추가연장) 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조 연구가 수행되었다. 이 약 1 일 1 회 투여 시 당화혈색소(HbA1c)가 위약 투여 대비 통계적으로 유의하게 감소되었다 ($p < 0.0001$)(표 2 참조).
추가 연장 시험에서, HbA1c 감소는 102 주에서도 유지되었다 (기저치 대비 평균 감소 보정값 : 이 약 10 mg 과 위약 각각 -0.61%, -0.17%).
표 2 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 이 약 단독요법의 위약 대조 연구에서, 24 주에서의 결과(LOCF[a])
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">단독 요법</td></tr>
<tr><td>유효성 평가변수</td><td>이 약 10 mg
N = 70[b]</td><td>위약
N = 75[b]</td></tr>
<tr><td>HbA1c (%)
기저치 (평균)</td><td>8.01</td><td>7.79</td></tr>
<tr><td>기저치 대비 차이[c]</td><td>-0.89</td><td>-0.23</td></tr>
<tr><td>위약 대비 차이[c]
(95% CI)</td><td>-0.66*
(-0.96, -0.36)</td><td></td></tr>
<tr><td>HbA1c < 7%에 도달한
시험대상자의 비율 (%):
기저치에 대해 보정</td><td>50.8**</td><td>31.6</td></tr>
</table>
[a] LOCF; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료
[b] 단기 연구 중 1 회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value < 0.0001
** 통계적 유의성이 평가되지 않음 (이차 평가변수에 대한 단계적 시험 절차 때문에)
다른 혈당강하제들과의 병용요법
메트포르민과의 초기 병용요법
약물 치료 경험이 없는 제 2 형 당뇨 환자들을 대상으로 이 약과 서방형 메트포르민의 초기 병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 2 건의 24 주 활성대조 연구가</td></tr>
</table>

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)

연구에서 모체 랫트는 임신 6일째부터 출산 후 21일 째까지 약물(1, 15, 또는 75 mg/kg/일)을 투여받았고 새끼는 자궁 속과 수유를 통하여 간접적으로 노출되었다. (유즙과 새끼에 대한 다파글리플로진의 영향을 평가하기 위한 별도의 연구가 수행되었다.) 75 mg/kg/일의 용량(어미 및 새끼의 다파글리플로진 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 각각 1415배 및 137배에 해당)에서만이긴 하나 투여받은 어미의 다 자란 후손에서 신우 확장의 심각성 혹은 사건이 증가됨이 다시 한번 관찰되었다. 추가적인 발달 독성은 용량과 관련된 새끼의 체중 감소에 제한되었고 이것은 15 mg/kg/일 이상의 용량(새끼의 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 29배 이상)에서 관찰되었다. 모체 독성은 75 mg/kg/일에서만 명백하였으며 투여 초기에 체중과 먹이소비의 일시적 감소에 국한되었다. 발달독성에서 무독성용량(NOAEL)인 1 mg/kg/day은 [MRHD에서 인체 수치]의 약 19배이며 모체 전신 노출량에 해당한다.

랫트와 토끼에 대한 추가적인 배태아 발달시험에서 다파글리플로진은 각 종의 기관형성기의 주요한 기간에 해당하는 간격에 투여되었다. 토끼에서 투여된 어떤 용량(20, 60 혹은 180 mg/kg/일)에서도 모체 혹은 발달 독성이 관찰되지 않았다; 180 mg/kg/일은 MRHD의 약 1191배의 전신노출에 해당한다. 랫트에서 다파글리플로진은 75 mg/kg/일의 용량(MRHD의 약 1441배)까지 배아치사성 혹은 최기형성을 나타내지 않았다. 150 mg/kg/일의 용량([MRHD에서 인체 수치]의 약 2344배)에서 모체 및 발달독성이 관련이 되었다. 모체 독성은 사망률, 이상 임상 신호 및 체중 및 음식 소모량의 감소를 포함한다. 발달 독성은 배-태아 치사율, 태아 기형 및 골격 변이 사건의 증가, 태아 체중 감소를 포함한다. 기형은 대혈관 기형, 늑골과 중심 척추 접합, 흉골 및 흉골 중심 중복이다. 변이는 주로 골화 감소였다.

⑥ 동물 독성학: 랫트와 개에 대한 주요 반복 투여 독성 시험에서 관찰된 대부분의 영향들은 뇨 포도당의 약리학적으로 매개된 증가에 수반된 것으로 판단되었으며, 체중 감소 및/또는 체중 증가율 감소, 사료 소비량 증가, 삼투성 이뇨제로 인한 뇨량 증가를 포함하였다. 다파글리플로진은 랫트에게 25mg/kg/일(MRHD에서의 인체 노출의 346 배 이상)

수행되었다. 이 약 10 mg과 메트포르민 병용 투여 시 각각의 단독 투여 대비 HbA1c가 유의하게 감소되었다 (표 3 참조).

유효성 평가변수	이 약 10 mg + 메트포르민 XR N = 211[b]	이 약 10 mg N = 219[b]	메트포르민 X N = 208[b]
HbA1c (%) 기저치 (평균)	9.10	9.03	9.03
기저치 대비 차이[c]	−1.98	−1.45	−1.44
이 약 단독요법과의 차이[c] (95% CI)	−0.53* (−0.74, −0.32)		
서방형 메트포르민 단독요법과의 차이[c] (95% CI)	−0.54* (−0.75, −0.33)	−0.01§ (−0.22, 0.20)	
기저치 HbA1c ≥9% 인 시험대상자의 기저치 대비 차이[c]	−2.59**	−2.14	−2.05
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%): 기저치에 대해 보정	46.6**	31.7	35.2

표 3 약물 치료 경험이 없는 환자들을 대상으로 이 약과 서방형 메트포르민 초기 병용요법 활성 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

[a] LOCF; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료

[b] 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자

[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)

* p-value < 0.0001

§ 메트포르민 대비 비열등성

** p-value < 0.05

메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 이 약과 설포닐우레아(글리피지드) 각각의 추가 병용을 비교한 활성 대조군 시험 52주 활성 대조군 비열등성 연구 (52주 및 104주 연장)를 통해 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 (HbA1c 6.5% 초과 10% 미만) 제2형 당뇨 환자들을 대상으로 메트포르민에 이 약과 설포닐우레아 (글리피지드)를 각각 추가 병용하는 경우를 비교 평가하였다. 그

<table>
<tr><th>제품명</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진)</th><th>포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물)
(대조약)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>이하의 용량을 최대 6개월간 경구 투여하였을 때 및 개에게 120 mg/kg/일(MRHD에서 인체 노출의 3200 배 이상) 이하의 용량으로 최대 12개월간 경구 투여하였을 때 내약성이 양호하였다. 또한 다파글리플로진의 단회 투여 시험 결과 랫트와 개의 독성 시험 모두에서, MRHD에서 다파글리플로진의 투여 후 예상되는 인체 dapagliflozin 3-O-glucuronide 노출과 동등하거나 그 이상의 노출 수준(AUC)에서 dapagliflozin 3-O-glucuronide 대사체가 형성되었다. 랫트에서 가장 주목할만한 비임상 독성 소견인 해면골 증가 및 조직 무기물화(혈청 칼슘 증가와 관련)는 높은 노출 배수에서만 관찰되었다(MRHD에서 인체 노출에 근거하였을 때 2100배 이상). MRHD에서의 인체 노출 대비 3200배 이상의 노출 배수에 도달하였음에도 불구하고, 12개월간의 개에 대한 시험에서 용량 제한 또는 표적 장기 독성은 없었다.</td><td>결과, 이 약은 글리피지드와 비슷한 수준으로 52 주에서 기저치 대비 HbA1c 감소를 나타내 비열등성을 입증하였다(표 4 참조). 104 주에서 기저치 대비 HbA1c 감소는 이 약 -0.32%, 글리피지드 -0.14%였다. 1 회 이상의 저혈당 사건 발생률은 글리피지드 투여군(52 주, 104 주 각각 40.8%, 47.0%) 보다 이 약 투여군(52 주, 104 주 각각 3.5%, 4.3%)에서 현저히 낮았다.
표 4 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 이 약과 설포닐우레아(글리피지드) 각각의 추가 병용을 비교한 활성 대조 연구에서, 52 주에서의 결과 (LOCF[a])
<table>
<tr><td>유효성 평가변수</td><td>이 약 + 메트포르민
N = 400[b]</td><td>글리피지드 +
메트포르민
N = 401[b]</td></tr>
<tr><td>HbA1c (%)
기저치 (평균)</td><td>7.69</td><td>7.74</td></tr>
<tr><td>기저치 대비 차이[c]</td><td>-0.52</td><td>-0.52</td></tr>
<tr><td>글리피지드 + 메트포르민
대비 차이[c] (95% CI)</td><td>-0.00[d]
(-0.11, 0.11)</td><td></td></tr>
</table>
[a] LOCF; Last observation carried forward
[b] 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1 회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균
[d] 글리피지드 + 메트포르민 대비 비열등성
다른 혈당강하제와의 추가 병용요법
이 약은 메트포르민(표 5 참조), 설포닐우레아 (글리메피리드: 표 6 참조), 인슐린 (단독 또는 경구 혈당강하제 병용: 표 7 참조), 시타글립틴(단독 혹은 메트포르민 병용: 표 8 참조), 메트포르민과 설포닐우레아(표 9 참조), 메트포르민과 삭사글립틴(표 10 참조)에 추가 병용하였을 때, 24 주에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 HbA1c 감소를 나타내었다.(p<0.0001)
이 약을 메트포르민에 추가 병용한 시험에서 HbA1c 감소 효과는 102 주에서도 유지되었다. 글리메피리드에 추가 병용한 시험은 48 주, 인슐린에 추가 병용한 시험은 104 주까지 연장해도 HbA1c 감소 효과가 유지되었다.
표 5 메트포르민 단독요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 이 약 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24 주에서의 결과(LOCF[a])
<table>
<tr><td>유효성 평가변수</td><td>메트포르민[1]</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>제품명</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진)</th><th>포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물)
(대조약)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>이 약 10 mg
N =135[b]</td><td>위약
N =137[b]</td></tr>
<tr><td>HbA1c (%)
기저치 (평균)</td><td>7.92</td><td>8.11</td></tr>
<tr><td>기저치 대비 차이[c]</td><td>-0.84</td><td>-0.30</td></tr>
<tr><td>위약 대비 차이[c]
(95% CI)</td><td>-0.54*
(-0.74, -0.34)</td><td></td></tr>
<tr><td>HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%):
기저치에 대해 보정</td><td>40.6**</td><td>25.9</td></tr>
</table>
[1] 메트포르민≥1500mg/day
[a] LOCF; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료
[b] 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value < 0.0001
** p-value < 0.05
표 6 설포닐우레아 (글리메피리드) 단독요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 이 약 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24 주에서의 결과(LOCF[a])
<table>
<tr><td rowspan="2">유효성 평가변수</td><td colspan="2">설포닐우레아 (글리메피리드 [1])</td></tr>
<tr><td>이 약 10 mg
N =151[b]</td><td>위약
N =145[b]</td></tr>
<tr><td>HbA1c (%)
기저치 (평균)</td><td>8.07</td><td>8.15</td></tr>
<tr><td>기저치 대비 차이[c]</td><td>-0.82</td><td>-0.13</td></tr>
<tr><td>위약 대비 차이[c]
(95% CI)</td><td>-0.68*
(-0.86, -0.51)</td><td></td></tr>
<tr><td>HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) :
기저치에 대해 보정</td><td>31.7*</td><td>13.0</td></tr>
</table>
[1] 글리메피리드 4mg/day
[a] LOCF; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료
[b] 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value < 0.0001
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>제품명</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진)</th><th>포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물)
(대조약)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
표 7 인슐린 (단독 또는 경구 혈당강하제 병용)으로 혈당조절이 충분하지 않은 환자에서 이 약의 추가 병용을 비교하는 위약 대조 연구에서, 24 주에서의 결과 (LOCF[a])
<table>
<tr><td rowspan="2">유효성 평가변수</td><td colspan="2">인슐린 (단독 또는 경구 혈당강하제 병용)에 추가 병용 요법[b]</td></tr>
<tr><td>이 약 10 mg
N = 194[c]</td><td>위약
N = 193</td></tr>
<tr><td>HbA1c (%)
기저치 (평균)</td><td>8.58</td><td>8.46</td></tr>
<tr><td>기저치 대비 차이[d]</td><td>−0.90</td><td>−0.30</td></tr>
<tr><td>위약 대비 차이[d]
(95% CI)</td><td>−0.60*
(−0.74, −0.45)</td><td></td></tr>
<tr><td>1 일 평균 인슐린 용량 (IU)[e]
기저치 (평균)</td><td>77.96</td><td>73.96</td></tr>
<tr><td>기저치 대비 차이[d]</td><td>−1.16</td><td>5.08</td></tr>
<tr><td>위약 대비 차이[d]
(95% CI)</td><td>−6.23*
(−8.84, −3.63)</td><td></td></tr>
<tr><td>인슐린 1 일 용량을 10% 이상 감량한 시험대상자 비율(%)</td><td>19.7**</td><td>11.0</td></tr>
</table>
[a] LOCF; Last observation carried forward
[b] 시험대상자의 15%는 인슐린 단독요법; 50%는 인슐린과 1~2 종의 경구용 혈당강하제를 병용하고 있었다: 후자의 경우, 80%는 메트포르민만 병용하고 있었으며, 12%는 메트포르민과 설포닐우레아를 병용하고 있었고, 그 외의 시험대상자는 다른 종류의 경구용 혈당강하제를 병용하고 있었다.
[c] 단기 연구 중 1 회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
[d] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
[e] 인슐린 (속효성, 중간형, 기저 인슐린 포함) 용량 증가는 사전 정의된 FPG 기준에 맞는 시험대상자에 대해서만 허용됨.
* p-value < 0.0001
** p-value < 0.05
표 8 시타글립틴(단독 혹은 메트포르민 병용)으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 이 약의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24 주에서의 결과 (LOCF[a])
<table>
<tr><td rowspan="2">유효성 평가변수</td><td colspan="2">시타글립틴[1] ± 메트포르민[2]</td></tr>
<tr><td>이 약 10mg
N=223[b]</td><td>위약
N=224[b]</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>제품명</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진)</th><th>포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물)
(대조약)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>HbA1c (%)
기저치 (평균)</td><td>7.90</td><td>7.97</td></tr>
<tr><td>기저치 대비 차이 [c]</td><td>-0.45</td><td>0.04</td></tr>
<tr><td>위약 대비 차이 [c]
(95% CI)</td><td>-0.48*
(-0.62, -0.34)</td><td></td></tr>
</table>
[1] 시타글립틴 100mg/day, [2] 메트포르민≥1500mg/day
[a] LOCF; Last observation carried forward
[b] 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value < 0.0001
표 9 메트포르민과 설포닐우레아로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 이 약의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24 주에서의 결과
<table>
<tr><td rowspan="2">유효성 평가변수</td><td colspan="2">설포닐우레아 + 메트포르민 [1]</td></tr>
<tr><td>이약 10mg
N= 108[a]</td><td>위약
N=108[a]</td></tr>
<tr><td>HbA1c (%)
(LRM)[b]
기저치 (평균)</td><td>8.08</td><td>8.24</td></tr>
<tr><td>기저치 대비 차이 [c]</td><td>-0.86</td><td>-0.17</td></tr>
<tr><td>위약 대비 차이 [c]
(95% CI)</td><td>-0.69*
(-0.89, -0.49)</td><td></td></tr>
<tr><td>HbA1c < 7%에 도달한
시험대상자의 비율 (%) (LOCF)[d]:
기저치에 대해 보정</td><td>31.8*</td><td>11.1</td></tr>
</table>
[1] 시험 대상자 선정 이전 적어도 8 주동안, 메트포르민 1 일 1500 mg 이상과 설포닐우레아의 최대 내약성 용량 (1 일 최대 용량의 절반 이상이어야 함)
[a] 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
[b] 경시적 반복 측정 (LRM; Longitudinal repeated measures)
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
[d] LOCF; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료
* p-value < 0.0001
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>제품명</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)</th><th>다포진정10mg(다파글리플로진)</th><th>포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물)
(대조약)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>표 10 삭사글립틴과 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 이 약의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24 주에서의 결과
<table>
<tr><td rowspan="2">유효성 평가변수</td><td colspan="2">삭사글립틴 [1] + 메트포르민</td></tr>
<tr><td>이 약 10mg
N=160[a]</td><td>위약
N=160</td></tr>
<tr><td>HbA1c (%)
(LRM)[b]
기저치 (평균)</td><td>8.24</td><td>8.16</td></tr>
<tr><td>기저치 대비 차이 [c]</td><td>-0.82</td><td>-0.10</td></tr>
<tr><td>위약 대비 차이 [c]
(95% CI)</td><td>-0.72*
(-0.91, -0.53)</td><td></td></tr>
<tr><td>HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%): 기저치에 대해 보정</td><td>38.0*</td><td>12.4</td></tr>
</table>
[1] 삭사글립틴 5mg/day, [2] 메트포르민≥1500mg/day
[a] 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1 회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자
[b] 경시적 반복 측정 (LRM; Longitudinal repeated measures), 구제치료 전 자료
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value < 0.0001
중등증 신장애 3A 기 (eGFR 45~60 mL/min/1.73m^2) 환자
eGFR 이 45~60 mL/min/1.73 m^2 인 당뇨 환자에 한정한 연구에서 기존 요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에 다파글리플로진 추가 투여의 유효성을 평가하였다. 이 약은 위약 대비 표 11 과 같은 HbA1c 의 감소를 나타내었다.
표 11 eGFR 45~60 mL/min/1.73 m^2 인 당뇨환자를 대상으로 이 약의 효과를 확인한 위약 대조 연구에서, 24 주에서의 결과
<table>
<tr><td>유효성 평가변수</td><td>이 약 [a] 10 mg
N = 159</td><td>위약 [a]
N = 161</td></tr>
<tr><td>HbA1c (%)
기저치 (평균)</td><td>8.35</td><td>8.03</td></tr>
<tr><td>기저치 대비 차이 [b]</td><td>-0.37*</td><td>-0.03</td></tr>
<tr><td>위약 대비 차이 [b]
(95% CI)</td><td>-0.34*
(-0.53, -0.15)</td><td></td></tr>
</table>
[a] 기존 요법 중 메트포르민 투여 비율 위약군 및 이 약 투여군 각각 64.0% 및 69.4%</td></tr>
</table>

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
			[b] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean) * p-value < 0.001 공복 시 혈당 이 약 10 mg 을 단독투여, 또는 메트포르민, 글리메피리드, 메트포르민과 설포닐우레아, 시타글립틴 (단독 또는 메트포르민 병용), 삭사글립틴과 메트포르민 또는 인슐린에 추가 병용 투여했을 때 위약 대비 통계적으로 유의하게 공복시 혈당을 감소시켰다. 이 효과는 투여 첫 주부터 104 주로 연장된 시험 내내 유지되었다. eGFR 45~60 mL/min/1.73 m^2 인 당뇨 환자를 대상으로 한정한 연구에서 투여 24 주 시점 공복혈당 값은 위약 투여 -0.27 mmol/L (-4.87 mg/dL) 및 다파글리플로진 투여 -1.19 mmol/L (-21.46mg/dL)였다. 식후 혈당 이 약 10 mg 을 글리메피리드 또는 시타글립틴 (단독 또는 메트포르민 병용)에 추가 병용했을 때 식후 2 시간 혈당의 감소가 24 주에서 확인되었으며 48 주까지 유지되었다. 4) 비임상 안전성 자료 ① 발암원성: 다파글리플로진은 2 년간의 발암성 시험에서 평가된 어떤 용량에서도 마우스 또는 랫트에서 종양을 유도하지 않았다. 마우스에서의 경구 용량은 수컷에서 5, 15, 40 mg/kg/일, 암컷에서 2, 10, 20 mg/kg/일이었으며, 랫트에서의 경구 용량은 암수 모두 0.5, 2, 10 mg/kg/일 이었다. 마우스에서 평가된 최고 용량은 1 일 10mg 의 최대 인체권장용량(MRHD)에서 인체 AUC 의 약 72 배 (수컷) 및 105 배(암컷)의 AUC 노출 배수에 해당하였다. 랫트에서의 AUC 노출은 MRHD 에서의 인체 AUC 의 약 131 배(수컷) 및 186 배(암컷)였다. ② 돌연변이원성: 다파글리플로진은 Ames 돌연변이성 시험에서 음성이었고, in vitro 염색체 이상 유발성 시험에서는 양성이었으나, 이는 S9 활성 조건에서 100 mg/mL 이상 농도일 때 그러하였다. 특히, 다파글리플로진은 MRHD 에서의 인체 노출의 2100 배 이상에 해당하는 노출에서 랫트를 대상으로 실시한 소핵 또는 DNA 복구 시험들에서 in vivo 조건의 염색체 이상성에 대해 음성이었다. 이 시험들은 랫트 및 마우스 발암성 시험에서 종양 소견이 없다는 점에서, 다파글리플로진이 인체에 대한 유전 독성 위험을 나타내지 않았음을 뒷받침한다.

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
			③ 생식능장애: 랫트에 대한 생식능 및 초기 배아 발달 시험에서, 15, 75, 또는 300/210 mg/kg/일의 다파글리플로진을 수컷에게 투여하였고(300 mg/kg/일 용량은 4 일 후 210 mg/kg 일로 감량), 3, 15, 또는 75 mg/kg/일 용량을 암컷에게 투여하였다. 다파글리플로진은 투여한 어떤 용량에서도 수컷 또는 암컷에서 교미, 생식능 또는 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다 (노출 배수는 수컷과 암컷에서 MRHD 의 1708 배 이하 및 998 배). 하지만, 300/210 mg/kg/일에서, 정낭 및 부고환 중량이 감소하였고, 정자 운동성 및 정자 수가 감소하였으며, 형태학적으로 비정상인 정자 수는 적었다. ④ 최기형성: 이유기의 어린 랫트에 직접 투여하는 것과 임신 후반기 및 수유기(사람의 신장발달과 관련하여 임신 2 기 및 3 기에 해당하는 기간)에 간접적으로 약물에 노출되는 것은 후손의 신우확장 및 세뇨관 확장의 심각성 및 사건을 증가시키는 것과 관련이 있다. 어린 동물의 독성시험에서 다파글리플로진이 출생 후 21 일째 되는 어린 랫트에게 90 일째까지 1, 15, 혹은 75 mg/kg/일의 용량으로 투여되었을 때 모든 투여 용량에서 신우확장 및 세뇨관 확장이 보고되었다; 가장 낮은 용량에서의 새끼에 대한 노출은 MRHD 의 15 배 이상이었다. 이러한 관찰 결과는 용량과 관련된 신장 질량의 증가, 모든 용량에서 육안으로 관찰된 신장 비대와 관련이 있었다. 어린 동물에서 관찰된 신우 확장과 세뇨관 확장은 약 1 달간의 회복기간 동안 완전히 역전되지 않았다. ⑤ 초기발달장애: 출생전과 출생후의 발달에 대한 별도의 연구에서 모체 랫트는 임신 6 일째부터 출산 후 21 일 째까지 약물(1, 15, 또는 75 mg/kg/일)을 투여받았고 새끼는 자궁 속과 수유를 통하여 간접적으로 노출되었다. (유즙과 새끼에 대한 다파글리플로진의 영향을 평가하기 위한 별도의 연구가 수행되었다.) 75 mg/kg/일의 용량(어미 및 새끼의 다파글리플로진 노출은 [MRHD 에서 인체 수치]의 각각 1415 배 및 137 배에 해당)에서만이긴 하나 투여받은 어미의 다 자란 후손에서 신우 확장의 심각성 혹은 사건이 증가됨이 다시 한번 관찰되었다. 추가적인 발달 독성은 용량과 관련된 새끼의 체중 감소에 제한되었고 이것은 15 mg/kg/일 이상의 용량(새끼의 노출은 [MRHD 에서 인체 수치]의 29 배 이상)에서 관찰되었다. 모체 독성은 75 mg/kg/일에서만 명백하였으며 투여 초기에 체중과 먹이소

제품명	다포진정10mg(다파글리플로진) (신청사항)	다포진정10mg(다파글리플로진)	포시가정10mg(다파글리플로진프로판디올수화물) (대조약)
			비의 일시적 감소에 국한되었다. 발달독성에서 무독성용량(NOAEL)인 1 mg/kg/day 은 [MRHD 에서 인체 수치]의 약 19 배이며 모체 전신 노출량에 해당한다. 랫트와 토끼에 대한 추가적인 배태아 발달시험에서 다파글리플로진은 각 종의 기관형성기의 주요한 기간에 해당하는 간격에 투여되었다. 토끼에서 투여된 어떤 용량(20, 60 혹은 180 mg/kg/일)에서도 모체 혹은 발달 독성이 관찰되지 않았다; 180 mg/kg/일은 MRHD 의 약 1191 배의 전신노출에 해당한다. 랫트에서 다파글리플로진은 75 mg/kg/일의 용량(MRHD 의 약 1441 배)까지 배아치사성 혹은 최기형성을 나타내지 않았다. 150 mg/kg/일의 용량([MRHD 에서 인체 수치]의 약 2344 배)에서 모체 및 발달독성이 관련이 되었다. 모체 독성은 사망률, 이상 임상 신호 및 체중 및 음식 소모량의 감소를 포함한다. 발달 독성은 배-태아 치사율, 태아 기형 및 골격 변이 사건의 증가, 태아 체중 감소를 포함한다. 기형은 대혈관 기형, 늑골과 중심 척추 접합, 흉골 및 흉골 중심 중복이다. 변이는 주로 골화 감소였다. ⑥ 동물 독성학: 랫트와 개에 대한 주요 반복 투여 독성 시험에서 관찰된 대부분의 영향들은 뇨 포도당의 약리학적으로 매개된 증가에 수반된 것으로 판단되었으며, 체중 감소 및/또는 체중 증가율 감소, 사료 소비량 증가, 삼투성 이뇨제로 인한 뇨량 증가를 포함하였다. 다파글리플로진은 랫트에게 25mg/kg/일(MRHD 에서의 인체 노출의 346 배 이상) 이하의 용량을 최대 6 개월간 경구 투여하였을 때 및 개에게 120 mg/kg/일(MRHD 에서 인체 노출의 3200 배 이상) 이하의 용량으로 최대 12 개월간 경구 투여하였을 때 내약성이 양호하였다. 또한 다파글리플로진의 단회 투여 시험 결과 랫트와 개의 독성 시험 모두에서, MRHD 에서 다파글리플로진의 투여 후 예상되는 인체 dapagliflozin 3-O-glucuronide 노출과 동등하거나 그 이상의 노출 수준(AUC)에서 dapagliflozin 3-O-glucuronide 대사체가 형성되었다. 랫트에서 가장 주목할만한 비임상 독성 소견인 해면골 증가 및 조직 무기물화(혈청 칼슘 증가와 관련)는 높은 노출 배수에서만 관찰되었다(MRHD 에서 인체 노출에 근거하였을 때 2100 배 이상). MRHD 에서의 인체 노출 대비 3200 배 이상의 노출 배수에 도달하였음에도 불구하고, 12 개월간의 개에 대한 시험에서 용량 제한 또는 표적 장기 독성은 없었다.