의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.08.04		접수번호	20160185433
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품			
신 청 인 (회사명)	한국아스트라제네카(주)			
제 품 명	큐턴정5/10밀리그램			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	삭사글립틴수화물 [DMF등록번호 : 수335-5-ND] 다파글리플로진프로판디올수화물 [DMF등록번호 : 수4095-8-ND]			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	이 약 1정(약228mg) 중 삭사글립틴수화물 5.29밀리그램, 다파글리플로진프로판디올수화물 12.3밀리그램, (삭사글립틴으로서 5mg,다파글리플로진으로서 10mg)			
신청사항	효능효과	이 약은 성인 제 2 형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 이 약은 제 1 형 당뇨병 환자에게 투여하지 않는다. 이 약은 당뇨병성 케톤산증의 치료를 위해 사용할 수 없다.		
	용법용량	이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 1정 (삭사글립틴 5mg/다파글리플로진 10mg)을 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다. *특수 집단* *신장애* 이 약은 경증의 신장애 환자에서 사용될 수 있다. 다파글리플로진의 유효성은 신기능에 따라 다르다. 이 약은 중등도~중증의 신장애 환자 (크레아티닌 클리어런스 [CrCl] < 60 mL/min 이거나, 추정 사구체 여과율 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] < 60 mL/min/1.73 m2인 환자) 또는 말기 신질환 (ESRD) 환자에게 투여할 수 없다. *간장애* 이 약은 경증 또는 중등증의 간장애 환자에게 사용될 수 있다. 중증 간장애 환자를 대상으로는 이 약의 안전성과 유효성이 연구된 적이 없다. *고령자 (≥ 65 세)* 일반적으로 연령에만 근거한 용량 제한은 권장되지 않는다. 그러나 신기능의 감소를 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이	

		매우 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다. *체액량 감소의 위험이 있는 환자* 체액량 감소가 나타나는 환자의 경우 정상 상태를 회복한 뒤에 이 약 투여를 시작할 것이 권장된다. *소아 (<18세)* 18세 미만의 소아 및 청소년에 대해 이 약의 안전성과 유효성이 확인되지 않았다. 이와 관련한 자료는 없다.		
최종 허가 사항	허가일자	2017.03.31.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EU QternI (dapagliflozine and saxagliptin) tablet, 5/10mg, 2016.07.27.		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	조철호, 백대현, 고용석, 최영주
심사부서		소화계약품과	심사담당자	(안유) 안충열, 홍정희, 최돈웅 (기시) 김정현, 홍정희, 최돈웅
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	박찬웅, 황혜령, 우선욱, 정명훈

* 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 2 형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없으며 2제 요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우, 메트포르민과 이 약을 병용투여한다.
- 메트포르민과 다파글리플로진 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 메트포르민과 이 약을 병용투여한다.
- 메트포르민과 삭사글립틴 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 메트포르민과 이 약을 병용투여한다.
- 다파글리플로진 10 mg과 삭사글립틴 5 mg 단일제 병용투여의 대체 요법

이 약은 제1형 당뇨병 환자에게 투여하지 않는다.
이 약은 당뇨병성 케톤산증의 치료를 위해 사용할 수 없다.

○ **용법·용량**

이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 1정 (삭사글립틴 5mg/다파글리플로진 10mg)을 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.

특수 집단

신장애

이 약은 경증의 신장애 환자에서 사용될 수 있다.
다파글리플로진의 유효성은 신기능에 따라 다르다. 이 약은 중등도~중증의 신장애 환자 (크레아티닌 클리어런스 [CrCl] < 60 mL/min 이거나, 추정 사구체 여과율 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] < 60 mL/min/1.73 m2인 환자) 또는 말기 신질환 (ESRD) 환자에게 투여할 수 없다.

간장애

이 약은 경증 또는 중등증의 간장애 환자에게 사용될 수 있다. 중증 간장애 환자를 대상으로는 이 약의 안전성과 유효성이 연구된 적이 없다.

고령자 (≥ 65 세)
일반적으로 연령에만 근거한 용량 제한은 권장되지 않는다. 그러나 신기능의 감소를 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 매우 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.

체액량 감소의 위험이 있는 환자
체액량 감소가 나타나는 환자의 경우 정상 상태를 회복한 뒤에 이 약 투여를 시작할 것이 권장된다.

소아 (<18세)
18세 미만의 소아 및 청소년에 대해 이 약의 안전성과 유효성이 확인되지 않았다. 이와 관련한 자료는 없다.

○ **사용상의 주의사항**

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분인 삭사글립틴이나 다파글리플로진, 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자 (디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4) 저해제 또는 나트륨-포도당 공동수송체-2(SGLT-2) 억제제에 의한 아나필락시스 또는 혈관부종 병력이 있는 환자를 포함한다)
2) 제 1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
3) 중증의 신장애 (추정 사구체 여과율 [eGFR] < 30 mL/min/1.73m2)또는 말기 신질환 환자
4) 이 약은 유당을 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.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 급성신장손상 및 신기능 장애

다파글리플로진은 혈관내 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 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, 이 약의 치료를 즉시 중단하고 조치해야 한다.

다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다.

중등도의 신장애 환자 (크레아티닌 클리어런스 [CrCl] < 60 mL/min 또는 eGFR < 60 mL/min/1.73 m2)에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다. 이 약은 중등도 내지 중증의 신장애 환자 (CrCl < 60 mL/min 또는 eGFR < 60 mL/min/1.73 m2)에게 사용하지 않는다. 이 약은 중증의 신장애 (CrCl < 30 mL/min 또는 eGFR < 30 mL/min/1.73 m2)또는 말기 신질환에 대해서는 연구되지 않았다.

신기능 모니터링이 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. CrCl < 60 mL/min 또는 eGFR < 60 mL/min/1.73 m2으로 신기능이 감소되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 췌장염

삭사글립틴을 복용한 환자에서 급성 췌장염에 대한 시판 후 조사 보고가 있었다. 이 약의 복용 시작 후, 환자들은 췌장염의 징후와 증상 (지속적이며 심각한 복부 통증)에 대해 주의깊게 관찰되어야 한다. 만약 췌장염이 의심된다면, 이 약의 복용은 신속하게 중단되어야 하고 적절한 조치가 시작되어야 한다. 이 약 사용 중 췌장염의 병력이 있는 환자에서 증상의 악화 여부는 알려지지 않았다.

SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus) 심혈관계 안전성 시험에서, ITT (intent-to-treat) 집단에 대해 확정 췌장염 사건의 발생률은 삭사글립틴으로 치료한 환자들과 위약으로 치료한 환자들에서 모두 0.3%였다.

3) 심부전

다파글리플로진에 대해 NYHA class I-II 환자에서의 경험이 제한적이다. 다파글리플

로진 및 삭사글립틴 모두 NYHA class III-IV환자에 대한 임상 경험이 없기 때문에 이러한 환자에 대해 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

SAVOR 심혈관계 안전성 임상 시험에서, 삭사글립틴 투여 시 심부전으로 인한 입원 위험이 위약 투여군보다 약간 증가된 것으로 관찰되었으나 인과 관계는 확인되지 않았다. 심부전의 병력 또는 중등도~중증의 신장애 등, 심부전으로 인한 입원의 위험 요소가 있는 환자들에서는 주의해서 사용해야 한다. 이 약으로 치료를 시작할 경우 환자들에게 심부전의 징후나 증상에 대하여 알려주어야 한다. 만약 투여 시작 후 심부전의 증상 및 징후가 나타날 경우, 즉시 보고해야 한다.

4) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용

이 약은 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제와의 병용에 대해 연구되지 않았다. 삭사글립틴과 다파글리플로진은 각각 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제와 병용되었을 때 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서, 저혈당의 위험을 최소화하기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

5) 과민반응

삭사글립틴의 시판 후 경험에서, 다음의 이상반응이 보고된 바 있다: 아니필락시스 및 혈관부종을 포함한 중증의 과민반응. 이 이상반응은 명확하지 않은 규모의 집단으로부터 자발적으로 보고되었으므로, 신뢰성있게 빈도를 판단하는 것은 불가능하다. 삭사글립틴에 대한 심각한 과민반응이 의심되는 경우 이 약을 중단하고, 사건에 대한 다른 잠재적인 원인을 평가하면서 당뇨 치료를 위한 대체요법을 시작한다.

3. 이상반응

1) 삭사글립틴/다파글리플로진 병용요법의 안전성 프로파일

최대 52주동안의 3상 시험약/위약 대조 임상 연구 3건으로부터 안전성 정보를 종합하여, 1,169명의 메트포르민으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨 성인 환자에 대해 삭사글립틴 5mg과 다파글리플로진 10mg 병용요법에 대한 안전성을 평가하였다. 이는 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 (492 명), 삭사글립틴 + 메트포르민 (336명), 다파글리플로진 + 메트포르민 (341명) 등 3개의 치료군에 대한 종합적 분석이다.

삭사글립틴 + 다파글리플로진 병용 시와 개별 성분 투여 시 안전성 프로파일은 유사하였다. 저혈당 발생률이 낮았고 (1.4%) 주요 저혈당 사례가 보고되지 않았으며 저혈당 때문에 연구 도중 투약이 중단된 사례가 없었다.

2) 이상반응 목록

표 1은 삭사글립틴/다파글리플로진 병용 투여 임상 시험에서 수집된 안전성 정보를 요약하여 나타낸 것이다. 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).

기관	매우 흔하게	흔하게a	흔하지 않게b	드물게
감염	상기도감염1	요로감염2, 외음부 질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 3, 위장관염D	진균감염	
면역계			과민반응 c	아니필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응 c
대사 및 영양계	저혈당d (설포닐우레아와 병용 시)	이상지질혈증4	체액량 감소f, 구갈	당뇨병성 케톤산증c
신경계		두통, 현기증		
소화기계		복통c, 설사, 소화불량d, 위염d, 구역c, 구토d	변비, 구강건조, 췌장염c	
비뇨기계		배뇨통, 다뇨d,5	야간뇨, 신장애f	
피부 및 피하조직계		발진c	피부염c, 가려움증c, 두드러기c	혈관부종c
근골격계		관절통, 등통증, 근육통d		
생식계			발기부전, 생식기 가려움증, 외음부 가려움증	
전신 및 투여 부위 이상		피로d, 말초부종 d		
실험실적 수치		신장 크레아티닌 클리어런스 감소 f, 헤마토크릿 상승e	혈중 크레아티닌 증가 f, 혈중 요소 증가, 체중 감소	

표 1 이 약에 대해 보고된 이상반응

a 삭사글립틴 + 다파글리플로진 병용 연구의 종합 분석에서 시험 대상자의 2% 이상

에 대해 보고된 이상 반응. 또는 2% 미만으로 보고된 이상 반응의 경우 개별 성분의 자료에 근거함.

b 흔하지 않게 보고된 모든 이상반응은 개별 성분의 자료에 근거함.

c 삭사글립틴 또는 다파글리플로진의 시판 후 조사 자료.

d 개별 성분의 자료에서 2% 이상 보고 또는 위약 대비 1% 이상 많이 보고된 이상반응이나, 종합 분석에서는 확인되지 않음.

e 헤마토크릿 수치 > 55% 의 변화는 다파글리플로진 10 mg 투여 시 1.3%, 위약 투여시 0.4%로 보고되었다.

f 다파글리플로진 임상프로그램에서의 사례들에 대해 아래 해당 항목 참조.

1 상기도감염은 다음의 선호용어를 포함한다: 비인두염, 인플루엔자감염, 상기도감염, 인두염, 비염, 부비동염, 세균성 인두염, 편도염, 급성 편도염, 후두염, 바이러스성 후두염, 바이러스성 상기도감염.

2 요로감염은 다음의 선호용어를 포함한다: 요로감염, 대장균요로감염, 신우신염, 전립선염.

3 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다음의 선호용어를 포함한다: 외음질진균감염, 귀두포피염, 생식기진균감염, 질감염, 외음부질염.

4 이상지질혈증은 다음의 선호용어를 포함한다: 이상지질혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증.

5 다뇨는 다음의 선호용어를 포함한다: 다뇨, 빈뇨.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 저혈당

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 삭사글립틴, 다파글리플로진 및 메트포르민의 병용투여군 (1.4%), 삭사글립틴과 메트포르민의 병용투여군 (0.3%) 및 다파글리플로진과 메트포르민의 병용투여군 (1.8%) 에서 저혈당의 발생률은 낮았다. 주요한 저혈당 사건은 보고되지 않았고, 저혈당 때문에 투약을 중단한 시험대상자가 없었다.

② 체액량 감소

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 체액량 감소와 관련된 사건 (탈수, 저혈량증 또는 저혈압 포함)은 다파글리플로진의 이상반응이 반영된 것으로 볼 수 있으며, 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 실신 (중대한 이상반응)과 배뇨량 감소 등 총 2건 (0.4 %), 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 실신 (중대한 이상반응) 2

건과 저혈압 1건 등 총 3건 (0.9 %)이 보고되었다.

③ 신기능 감소

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 안전성 종합 분석에서, 신기능 저하와 관련된 이상반응의 발생률은 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 2.0%, 삭사글립틴 + 메트포르민 군에서 1.8%, 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 0.6% 이었다. 신기능 저하의 이상반응이 발생한 환자들은 기저 상태의 eGFR이 평균 61.8 mL/min/1.73m2로서 전체 집단의 평균 93.6 mL/min/1.73m2보다 낮았다. 사례의 대부분은 심각하지 않고 경증 또는 중등증이었으며 해소되었다. 투약 24주 후 기저 eGFR의 변화는 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 -1.17 mL/min/1.73m2, 삭사글립틴 + 메트포르민 군에서 -0.46 mL/min/1.73m2, 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 0.81 mL/min/1.73m2이었다.

다파글리플로진: 13개의 단기, 위약 대조 연구를 종합하여 신기능 저하 관련 보고를 분류하였다 (예: 신장 크레아티닌 클리어런스 감소, 신장애, 혈중 크레아티닌 증가, 사구체여과율 감소 등). 이 분류의 사건은 다파글리플로진 10mg 투여 시 3.2%, 위약 투여 시 1.8% 보고되었다. 신기능이 정상이거나 경증 신장애 (기저 eGFR이 60 mL/min/1.73m2이상) 환자에서, 신기능 저하와 관련된 사건은 다파글리플로진 10mg 투여 시 1.3%, 위약 투여 시 0.8% 보고되었다. 기저 eGFR이 30 mL/min/1.73m2이상 60 mL/min/1.73m2미만인 환자에서는 다파글리플로진 10mg 투여 시 18.5%, 위약 투여 시 9.3%로 보고되었다. 신기능 저하가 나타난 환자들에 대해 추가적으로 혈청 크레아티닌을 분석하였고 대부분 크레아티닌 증가 수준은 기저로부터 0.5 mg/dL 이하였다. 크레아티닌 증가는 일반적으로 치료를 지속하는 동안 일시적이었거나, 치료 중단 후 가역적이었다.

④ 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 안전성 종합 분석에서 확인된 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 등의 이상반응은 다파글리플로진의 안전성 프로파일이 반영된 것으로 볼 수 있다. 생식기 감염 관련 이상반응은 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 3.0%, 삭사글립틴 + 메트포르민 군에서 0.9%, 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 5.9% 보고되었다. 생식기 감염의 상당수는 여성 (84%)에서 보고되었고, 경증 또는 중등증이었으며, 일회성 발병으로 대부분 치료를 동반하면서 투약을 계속하였다.

⑤ 요로감염

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 안전성 종합 분석 결과, 요로감염은 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 5.7%, 삭사글립틴 + 메트포르민 군에서 7.4%, 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 5.6%의 유사한 빈도로 보고되었다. 삭사글립틴

+ 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 신우신염 (중대한 이상반응) 1건이 있었으며 이 환자는 치료를 중단하였다. 요로감염의 상당수는 여성 (81%)에서 보고되었고, 경증 또는 중등증이었으며, 일회성 발병으로 대부분 치료를 동반하면서 투약을 계속하였다.

⑥ 심혈관계 안전성

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 확정된 심혈관계 사건은 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 총 1.0%, 삭사글립틴 + 메트포르민 군에서 총 0.6%, 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 총 0.9% 보고되었다.

⑦ 악성종양

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 안전성 종합 분석에서 악성 혹은 상세 불명 종양이 3 건 보고되었다. 이는 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서의 위 종양, 간 전이가 일어난 췌장암, 침습성 관상 유방암종 등이다. 약물에 처음 노출된 시점으로부터 종양 진단까지의 짧은 잠재기를 고려할 때, 특정 종양 종류와의 인과적 관련성이 없을 것으로 판단된다.

다파글리플로진: 임상시험 중 악성 또는 상세불명의 종양이 발생한 비율은 다파글리플로진 투여 시 (1.50%)와 위약/대조약 투여 시 (1.50%) 유사하였고, 동물실험 자료에서도 발암원성 혹은 돌연변이원성에 대한 실마리 정보는 없었다. 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 1 미만이었으나 이것으로 이 약이 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.

⑧ 실험실적 검사

림프구 수의 감소

삭사글립틴: 5개의 위약 대조 연구에서, 위약 대비 약 100 cells/microL의 절대 림프구 수 감소가 관찰되었다. 절대 림프구 수의 감소는 임상적으로 유의한 이상반응과 관련이 없었다.

지질

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 3개의 3상 연구의 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 투여군 자료에 따르면, 총 콜레스테롤 (0.4~3.8%), LDL-콜레스테롤 (2.1~6.9%), HDL-콜레스테롤 (2.3~5.2%) 평균 백분율이 기저선 (십의 자리까지 반올

림된)으로부터 증가하면서, 트리글리세리드의 평균 백분율 (-3.0~-10.8%)은 기저선으로부터 감소하였다.

다파글리플로진: 투약 24주 후, 위약 대비 다파글리플로진 10mg 투여 환자들에서 기저선으로부터의 약간 평균 지질 수치 변동이 보고되었다. 24주에 기저선으로부터의 평균 백분율 변화는 다파글리플로진 10mg 투여 환자 및 위약 투여 환자들에서 각각 다음과 같았다: 총 콜레스테롤 2.5% vs. 0.0%; HDL 콜레스테롤 6.0% vs. 2.7%; LDL 콜레스테롤 2.9% vs. -1.0%; 트리글리세리드 -2.7% vs. -0.7%.

⑨ 생체 징후

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 기저선으로부터의 심박수 변동은 3개 치료군 간에 유사하였다. 다파글리플로진 동반 치료는 수축기 및 이완기 혈압의 감소와 연관성을 보였는데, 이는 다파글리플로진이 약간의 이뇨 효과가 있음을 고려할 때 일관성 있는 결과이다. 시간이 지나도 혈압에 대한 약간의 효과는 지속되었다. 3개 치료군 간에 유사한 비율의 시험 대상자가 수축기 혈압 130 mmHg 미만 및 이완기 혈압 80 mmHg 미만에 도달하였다.

4) 특수 집단

고령자

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 3건의 임상시험 결과를 종합한 안전성 자료에서, 치료 대상 1,169명 중 1,007명 (86.1%)이 65세 미만, 162명 (13.9%)이 65세 이상, 9명 (0.8%)이 75세 이상이었다. 일반적으로 가장 흔하게 보고된 이상반응은 65세 이상과 미만에서 유사하였다. 65세 이상에서의 치료 경험은 제한적이며, 75세 이상에서의 치료 경험은 매우 제한적이다.

5) 시판 후 경험

삭사글립틴의 시판 후 경험에서 다음의 이상반응이 보고된 바 있다: 급성췌장염, 중증 및 장애를 동반하는 관절통 및 과민반응 (아나필락시스, 혈관부종, 발진, 두드러기 등을 포함) 등. 다파글리플로진의 시판 후 경험에서는 다음의 이상반응이 보고된 바 있다: 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함), 요로성패혈증, 신우신염, 급성신장손상, 신기능장애 및 발진

이러한 반응들은 명확하지 않은 규모의 집단으로부터 자발적으로 보고되었으므로, 신뢰성있게 발생빈도를 판단하는 것이 불가능하다.

4. 일반적 주의

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

이 약은 다파글리플로진의 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.

2) 케톤산증

다파글리플로진의 시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다.
혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 이 약과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 이 약으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다.
케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다. 케톤산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고에서 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제 1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.
이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.

3) 요로성패혈증과 신우신염

다파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염

을 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.

4) 간장애 환자에 대한 사용

간장애 환자에 대한 이 약의 임상적 경험은 제한적이다. 중증의 간장애 환자에 다파글리플로진 및 삭사글립틴의 노출이 증가하였다. 이 약은 경증~중등증의 간장애 환자에서 사용할 수 있다. 중증 간장애 환자에 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

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) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

삭사글립틴을 포함한 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

7) 고령 환자

고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE I) 및 제1형 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.

8) 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.

9) 헤마토크릿 상승

다파글리플로진을 투여하였을 때, 헤마토크릿 상승이 관찰되었다; 따라서, 이미 헤마토크릿 수치가 증가한 환자에 대해서는 주의해야 한다.

10) 뇨 실험실 평가

이 약을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.

11) 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있으므로, 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

12) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 그러나 삭사글립틴 투여시 졸음이 보고된바 있으므로, 운전 및 기계 조작시 주의해야 한다. 아울러, 다른 혈당 강하제(예. 설포닐우레아)와 이 약을 병용 시 저혈당 위험성에 대해 주의하도록 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 저혈당을 일으킬 수 있는 의약품: 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 이 약에 함유된 다파글리플로진과 병용 투여 시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

2) 약동학적 상호작용

① 삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 약물 상호작용 연구를 통해 삭사글립틴과 다파글리플로진 간 약동학적 상호작용이 없음이 입증되었다. 이는 두 약물을 함께 복용할

때 삭사글립틴이나 다파글리플로진 모두 용량 조절의 필요가 없음을 나타낸다.

② 삭사글립틴: 삭사글립틴은 사이토크롬 P450 3A4/5 (CYP3A4/5)에 의해 주로 대사된다. In vitro시험에서, 삭사글립틴과 이의 주대사체는 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4를 저해하지 않았으며, CYP1A2, 2B6, 2C9, 3A4를 유도하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 이런 효소들에 의해 대사되는 약물과 병용투여하였을 때 병용약물의 대사성 소실률을 변화시키지 않을 것으로 예상된다. 삭사글립틴은 P-글리코프로테인(P-gp)을 유의하게 저해하거나 유도하지 않는다.

사람 혈청에서 삭사글립틴과 이의 주대사체의 in vitro 단백질 결합률은 측정 범위 미만이다. 따라서 단백질 결합은 삭사글립틴이나 다른 약물의 약동학에 의미있는 영향을 주지 않을 것이다.

③ 다파글리플로진: 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9 (UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다. In vitro시험에서, 다파글리플로진은 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4를 저해하거나, CYP1A2, 2B6 또는 3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

3) 삭사글립틴에 대한 다른 약물의 영향

건강한 시험 대상자에서, 하기와 같이, 삭사글립틴과 그 주대사체의 약동학 또는 삭사글립틴 관련 모든 활성 성분 (대사체를 포함)의 노출이 다음 약물에 의해 유의하게 변화하지 않았다; 메트포르민, 글리벤클라미드, 피오글리타존, 디곡신, 심바스타틴, 딜티아젬, 케토코나졸, 리팜피신, 오메프라졸, 수산화 알루미늄 + 수산화 마그네슘 + 시메티콘 복합제 또는 파모티딘 등.

① 메트포르민: 삭사글립틴(100mg)과 hOCT-1 및hOCT-2 기질인 메트포르민(1000mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 최고혈중농도(Cmax)는 21% 감소하였으나, AUC는 변하지 않았다. 따라서 다른 hOCT-1 and hOCT-2 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

② 글리벤클라미드: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C9기질인 글리벤클라미드 (5mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 Cmax는 8% 증가하였으나, AUC는 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP2C9 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

③ 피오글리타존: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C8 (major) 및 CYP3A4 (minor) 기질인 피오글리타존 (45mg)을 1일 1회 반복 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP2C8 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

④ 디곡신: 삭사글립틴(10mg)과 P-gp 기질인 디곡신(0.25mg)을 1일 1회 반복 투여하였을 때, 삭사글립틴의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 다른 P-gp 기질과의 의미있는

상호작용이 예상되지 않는다.

⑤ 심바스타틴: 삭사글립틴(10mg)과 CYP3A4/5 기질인 심바스타틴 (40mg)을 1일 1회 반복 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 Cmax는 21% 증가하였으나, AUC는 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP3A4/5 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

⑥ 딜티아젬: 삭사글립틴(10mg)과 CYP3A4/5의 중등도 저해제인 딜티아젬 (항정상태에서 장시간 작용 제형 360mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 Cmax는 63% 증가하였고, AUC는 2.1배 증가하였다. 삭사글립틴의 활성대사체의 경우 Cmax는 43%, AUC는 34% 감소하였다.

⑦ 케토코나졸: 삭사글립틴(100mg)과 CYP3A4/5및 P-gp의 강력한 저해제인 케토코나졸 (항정상태에서 매 12시간마다 200mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 Cmax는 62% 증가하였고, AUC는 2.5배 증가하였다. 삭사글립틴의 활성대사체의 경우 Cmax는 95%, AUC는 88% 감소하였다.

⑧ 리팜피신: 삭사글립틴(5mg)과 CYP3A4/5및 P-gp의 강력한 유도제인 리팜피신(항정상태까지 1일 1회 600mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 Cmax는 53% 감소하였고, 삭사글립틴 활성 성분의 AUC는 26% 감소하였다. 삭사글립틴의 활성대사체의 경우 Cmax는 39% 증가하였으나, AUC는 유의한 변화가 없었다.

⑨ 오메프라졸: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C19 (major) 및 CYP3A4 기질이자 CYP2C19의 저해제, MRP-3의 유도제인 오메프라졸 (40mg)을 1일 1회 반복 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP2C19 저해제나 MRP-3 유도제와의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

⑩ 수산화알루미늄 + 수산화마그네슘 + 시메티콘 : 삭사글립틴(10mg)과 수산화 알루미늄(2400mg), 수산화 마그네슘(2400mg), 시메치콘(240mg)을 포함하는 액을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 Cmax는 26% 감소하였으나, AUC는 변하지 않았다. 따라서 이러한 제형의 제산제나 가스제거제와의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

⑪ 파모티딘: hOCT-1, hOCT-2, hOCT-3의 저해제인 파모티딘(40mg)을 단회 투여한 3시간 후에 삭사글립틴(10mg)을 단회투여하였을 때, 삭사글립틴의 Cmax는 14% 증가하였으나, AUC는 변하지 않았다. 따라서 다른 hOCT-1, hOCT-2, hOCT-3저해제와 삭사글립틴의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

4) 다른 약물에 대한 삭사글립틴의 영향

건강한 시험 대상자에서, 하기와 같이, 삭사글립틴은 다음 약물의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았다; 메트포르민, 글리벤클라미드, 피오글리타존, 디곡신, 심바스타틴,

딜티아젬, 케토코나졸, 에스트로겐/프로게스틴이 복합된 경구 피임약 등.

① 메트포르민: 삭사글립틴(100mg)과 hOCT-1 및hOCT-2 기질인 메트포르민(1000mg)을 단회 병용투여하였을 때, 건강인에서 메트포르민의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 hOCT-1 및hOCT-2매개의 수송을 저해하지 않는다.

② 글리벤클라미드: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C9기질인 글리벤클라미드(5mg)를 단회 병용투여하였을 때, 글리벤클라미드의 Cmax는 16% 증가하였으나, AUC는 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 CYP2C9 매개성 대사를 의미있게 저해하지 않는다.

③ 피오글리타존: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C8 기질인 피오글리타존 (45mg)을 1일 1회 반복 병용투여하였을 때, 피오글리타존의 Cmax는 14% 증가하였으나 AUC는 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 CYP2C8 매개성 대사를 의미있게 저해 또는 유도하지 않는다.

④ 디곡신: 삭사글립틴(10mg)과 P-gp 기질인 디곡신(0.25mg)을 1일 1회 반복 투여하였을 때, 디곡신의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 P-gp 매개성 수송의 저해제 또는 유도제가 아니다.

⑤ 심바스타틴: 삭사글립틴(10mg)과 CYP3A4/5 기질인 심바스타틴 (40mg)을 1일 1회 반복 병용투여하였을 때, 심바스타틴의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 CYP3A4/5 매개성 대사의 저해제 또는 유도제가 아니다.

⑥ 딜티아젬: 삭사글립틴(10mg)과 CYP3A4/5의 중등도 저해제인 딜티아젬 (항정상태에서 장시간 작용 제형 360mg)을 1일 1회 반복 병용투여하였을 때, 딜티아젬의 Cmax는 16% 증가하였으나 AUC는 변하지 않았다.

⑦ 케토코나졸: 삭사글립틴(100mg) 단회 용량과 CYP3A4/5및 P-gp의 강력한 저해제인 케토코나졸 (항정상태에서 매 12시간마다 200mg)의 반복투여용량을 병용하였을 때, 케토코나졸의 Cmax와 AUC는 각각 16%, 13% 감소하였다. 따라서, 삭사글립틴은 강력한 CYP3A4/5 및 P-gp 저해제의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는 것으로 보인다.

⑧ 경구 피임약: 삭사글립틴 (5mg)과 복합 경구 피임약인 Ortho-Cyclen®(에티닐에스트라디올 0.035mg/노르게스티메이트 0.250mg)을 1일 1회 투여 용량으로 21일간 반복 병용하여 투여시 일차 활성 에스트로겐 성분인 에티닐에스트라디올 또는 노렐게스트로민의 항정상태 약동학에 변화는 없었다. 삭사글립틴을 Ortho-Cyclen®과 병용투여시, 노렐게스트로민의 활성 대사체인 노르게스트렐의 Cmax가 17%, AUC가 13%까지 증가하였다.

5) 다파글리플로진에 대한 다른 약물의 영향

① 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 시험 대상자에게 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존 (CYP2C8 (주요)와 CYP3A4의 기질), 시타글립틴 (hOTA-3와 P-gp의 기질), 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다.

② 다파글리플로진과 리팜피신 (UGT1A9의 저해제)의 병용 투여 후, 다파글리플로진의 AUC가 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다.

③ 다파글리플로진을 메페남산(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다.

6) 다른 약물에 대한 다파글리플로진의 영향

주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 시험 대상자에게 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 20 mg 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.

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.

8) 기타 상호작용

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약 또는 이 약의 개별 성분에 대하여, 임신한 여성을 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 삭사글립틴에 대한 동물 실험은 고용량에서 생식 독성을 보인 바 있다. 랫트에서의 다파글리플로진 연구는 인체의 임신 2기, 3기에 해당하는 기간에서 신장 발달에 독성이 나타난 바 있다. 따라서, 이 약은 임신 중에 사용되어서는 안 된다. 만약 임신이 감지되면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 수유부

삭사글립틴, 다파글리플로진 그리고/또는 그 대사체들이 인체 유즙으로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물시험에서 삭사글립틴 및/또는 대사체는 유즙으로 분비되는 것으로 관찰되었다. 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. 과량 투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다. 과량 투여 사건이 발생했을 때, 환자의 임상적 상태에 따라, 적절하며 환자에 맞는 치료가 시작되어야 한다. 삭사글립틴과 그 주대사체는 혈액투석을 통해 제거 (4시간동안 투여량의 23%)된다. 혈액투석을 통한 다파글리플로진의 제거는 연구된 적이 없다.

8. 취급상의 주의

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다.

9. 기타

1) 약리작용

이 약은 혈당 조절의 개선을 목적으로 작용 기전이 상호 보완적인 삭사글립틴과 다파글리플로진을 복합시킨 약이다. 삭사글립틴은 디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4)를 선택적으로 저해하여 포도당 중재 인슐린 분비를 증대시킨다 (인크레틴 효과). 다파글리

플로진은 나트륨 포도당 공동수송체-2 (SGLT-2)의 선택적 저해제로서, 인슐린과 무관하게 신장에서의 포도당 재흡수를 저해한다. 두 약물 모두, 혈중 포도당 농도에 의해 그 작용이 조절된다.

2) 약동학적 정보

건강한 시험 대상자에게 공복 시 단회 투여한 시험을 통해 이 약과 삭사글립틴 5mg 및 다파글리플로진 10mg 각 단일제 간의 생물학적동등성을 확인하였다. 이 약을 고지방식이와 함께 투여했을 때, 공복 시 투여 대비 다파글리플로진의 Cmax가 35%까지 감소되며 Cmax도달 시간이 약 1.5시간 지연되나 AUC는 달라지지 않았다. 이는 임상적으로 의미없는 차이로 간주된다. 삭사글립틴에 대해 확인된 식이의 영향은 없었다. 이 약은 음식과 함께 또는 음식 없이도 투여될 수 있다

3) 임상시험 정보

① 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 삭사글립틴과 다파글리플로진의 추가 병용

메트포르민을 사용하던 환자에게, 삭사글립틴과 다파글리플로진을 함께 추가 병용하는 경우와 삭사글립틴 또는 다파글리플로진 각각을 추가 병용하는 경우를 비교하기 위한 24주의 무작위배정, 이중맹검, 시험약 대조 우월성 연구에, 메트포르민 단독 투여로 혈당이 충분히 조절되지 않는 (HbA1c 8 % 이상 12 % 이하) 제2형 당뇨 성인 환자 총 534명이 참여하였다. 환자들은 이중맹검 조건으로 삭사글립틴 5 mg + 다파글리플로진 10 mg을 메트포르민에 추가 병용하는 군, 삭사글립틴 5 mg + 위약을 메트포르민에 추가 병용하는 군 또는 다파글리플로진 10 mg + 위약을 메트포르민에 추가 병용하는 군 등 세 가지 투여군 중 한 군에 무작위 배정되었다.
투약 24주 후 삭사글립틴 군 또는 다파글리플로진 군에 비해 삭사글립틴 + 다파글리플로진 군에서의 HbA1c 감소 수준이 유의하게 높았다 (표 2 참조).

표 2 삭사글립틴 + 다파글리플로진을 메트포르민에 추가 병용하는 요법과 삭사글립틴 또는 다파글리플로진을 개별적으로 메트포르민에 추가 병용하는 요법을 비교하는 활성 대조 연구에서, 24주에서의 HbA1c

유효성 파라미터	삭사글립틴 5 mg + 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 N=1792	삭사글립틴 5 mg + 메트포르민 N=1762	다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 N=1792
24주에서의 HbA1c (%)1			
기저선 (평균)	8.93	9.03	8.87

기저선 대비 차이 (조정평균 3) (95 %신뢰구간 [CI])	−1.47 (−1.62,−1.31)	−0.88 (−1.03,−0.72)	−1.20 (−1.35,−1.04)
삭사글립틴 + 메트포르민 군 대비 차이 (조정평균3) (95 %CI)	−0.594 (−0.81,−0.37)		
다파글리플로진 + 메트포르민 군 대비 차이 (조정평균3) (95 %CI)	−0.275 (−0.48, −0.05)		

1. 경시적 반복 측정 (LRM; Longitudinal repeated measures), 구제치료 전 자료
2. 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 기저선 및 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자
3. 기저선 수치에 따라 조정된 최소 제곱 평균
4. p value <0.0001.
5. p value=0.0166.

이 연구에서 환자의 대부분은 기저 HbA1c가 8%를 초과하였다 (표 2 참조). 기저 HbA1c와 무관하게 삭사글립틴 + 다파글리플로진을 메트포르민에 추가 병용한 군은 삭사글립틴 또는 다파글리플로진 만을 메트포르민에 추가 병용한 군보다 많은 HbA1c를 지속적으로 감소시킴을 입증하였다. 사전 정의된 별도의 하위군 분석에서, 일반적으로 기저 HbA1c 수준이 높은 환자는 기저선으로부터 평균 HbA1c의 감소량이 더 많았다.

표 3 무작위 배정 시험 대상자에 대한, 기저 HbA1c 에 따른 24주에서의 하위군 분석

	기저 HbA1c 에 따른, 기저선 대비 HbA1c 변동 조정평균		
투여 약물	**< 8.0 %**	**≥ 8 % to < 9.0 %**	**≥ 9.0 %**
삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군 기저선 대비 차이 조정평균 (95 % CI)	- 0.80 (n=37) (- 1.12, - 0.47)	- 1.17 (n=56) (- 1.44, - 0.90)	- 2.03 (n=65) (- 2.27, - 1.80)
삭사글립틴 + 메트포르민 기저선 대비 차이 조정평균 (95 % CI)	- 0.69 (n=29) (- 1.06, - 0.33)	- 0.51 (n=51) (- 0.78, - 0.25)	- 1.32 (n=63) (- 1.56, - 1.09)
다파글리플로진 + 메트포르민 기저선 대비 차이 조정평균 (95 % CI)	- 0.45 (n=37) (- 0.77, - 0.13)	- 0.84 (n=52) (- 1.11, - 0.57)	- 1.87 (n=62) (- 2.11, - 1.63)

n : 기저선 및 24주에서의 측정값이 확보된 시험 대상자의 수

HbA1c 7 % 미만에 도달한 환자의 비율

HbA1c 7% 미만에 도달한 환자의 비율은 삭사글립틴과 다파글리플로진 병용 군에서 41.4 % (95 % CI [34.5, 48.2]) 이었던 데 비해 삭사글립틴 군에서는 18.3 % (95 % CI [13.0, 23.5]), 다파글리플로진 군에서는 22.2 % (95 % CI [16.1, 28.3]) 이었다.

② 삭사글립틴과 메트포르민 병용요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용

삭사글립틴과 메트포르민 병용요법으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 환자 (HbA1c 7 % 이상 10.5 % 이하) 에게, 단계적으로 다파글리플로진 10 mg을 추가 병용하는 경우와 위약을 추가 병용하는 경우를 비교하기 위한 24주의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 연구가 진행되었다. 320명의 시험 대상자가 다파글리플로진 추가 병용 군과 위약 추가 병용 군에 동일하게 무작위 배정되었다. 첫 24주의 시험을 완료한 환자들은 28주를 연장한 장기 대조 연구 (총 52주)에 포함될 수 있었다.

24주에서, 삭사글립틴과 메트포르민에 단계적으로 다파글리플로진을 추가한 투여군은 위약을 추가한 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 큰 HbA1c 감소를 나타냈다 (표 4 참조). 24주에서 관찰된 HbA1c에 대한 효과는 52주에서도 유지되었다.

③ 다파글리플로진과 메트포르민 병용요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 삭사글립틴의 추가 병용

다파글리플로진과 메트포르민 병용요법으로 혈당이 충분히 조절되지 않는 환자 (HbA1c 7 % 이상 10.5 % 이하) 에게, 단계적으로 삭사글립틴 5 mg을 추가 병용하는 경우와 위약을 추가 병용하는 경우를 비교하기 위한 24주의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 연구가 진행되었다. 시험 대상자 중 153명은 삭사글립틴 추가 병용 군에, 162명은 위약 추가 병용 군에 무작위 배정되었다. 첫 24주의 시험을 완료한 환자들은 28주를 연장한 장기 대조 연구 (총 52주)에 포함될 수 있었다. 다파글리플로진 + 메트포르민에 삭사글립틴을 병용한 환자들의 장기 연구 안전성 프로파일은 24주 시점에서 및 이전의 병용 임상연구 경험관찰되었던 것 과 다르지 않았다.

24주에서, 다파글리플로진과 메트포르민에 단계적으로 삭사글립틴을 추가한 투여군은 위약을 추가한 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 큰 HbA1c 감소를 나타냈다 (표 4 참조). 24주에서 관찰된 HbA1c에 대한 효과는 52주에서도 유지되었다.

표 4 24주에서, 무작위 배정된 시험 대상자들에 대한 기저선으로부터의 HbA1c 변화 (MB102129, CV181168 연구; 구제요법 후의 자료 제외)

유효성	단계적 추가 병용 임상 연구

파라미터	MB102129 연구			CV181168 연구	
	삭사글립틴 5 mg + 메트포르민에 다파글리플로진 10 mg 추가병용 (N=160) †	위약 + 삭사글립틴 5 mg + 메트포르민 (N=160) †		다파글리플로진 10 mg + 메트포르민에 삭사글립틴 5 mg 추가병용 (N=153) †	위약 + 다파글리플로진10 mg + 메트포르민 (N=162) †
24주에서의 HbA1c (%)*					
기저선 (평균)	8.24	8.16		7.95	7.85
기저선 대비 변화 (조정평균‡) (95 %CI)	−0.82 (−0.96, 0.69)	−0.10 (−0.24, 0.04)		−0.51 (−0.63, −0.39)	−0.16 (−0.28, −0.04)
HbA1c에 대한 효과의 차이 (95 % CI) p-value	−0.72 (−0.91, −0.53) < 0.0001			−0.35 (−0.52, −0.18) < 0.0001	

* 경시적 반복 측정 (LRM; Longitudinal repeated measures), 구제치료 전 자료

*† N: 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 기저선 및 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자

*‡ 기저선 수치에 따라 조정된 최소 제곱 평균.

④ 임상연구 소견

HbA1c 7 % 미만에 도달한 환자의 비율

연구 MB102129에서, HbA1c 7% 미만에 도달한 환자의 비율은 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군이 38.0 % (95 % CI [30.9, 45.1])으로 위약 + 삭사글립틴 + 메트포르민 군의 12.4 % (95 % CI [7.0, 17.9])보다 높았다. 24주에서 관찰된 HbA1c에 대한 효과는 52주에서도 유지되었다.

연구CV181168에서, HbA1c 7% 미만에 도달한 환자의 비율은 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 35.3% (95% CI [28.2, 42.2])으로 위약 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군의 23.1% (95% CI [16.9, 29.3])보다 높았다. 24주에서 관찰된 HbA1c에 대한 효과는 52주에서도 유지되었다.

체중

병용 연구에서 체중의 기저선으로부터의 변화 (조정평균)는 24주에서 삭사글립틴 5 mg + 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 군이 -2.05 kg (95% CI [−2.52, −1.58]) (구제치료 후의 자료 제외), 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 군이 -2.39 kg (95 % CI [−2.87, −1.91])이었던 데 비해 삭사글립틴 5 mg + 메트포르민 군에서는 변

화가 없었다 (0.00kg) ([－0.48, 0.49]).

혈압

이 약으로 치료했을 때 기저선으로부터의 변화는 수축기 혈압 -1.3 ~ -2.2 mmHg, 이완기 혈압 -0.5 ~ -2.2 mmHg 의 범위 내에 있었고, 이는 이 약이 갖는 경증의 이뇨 효과 때문이다. 약간의 혈압 하강 효과는 시간이 지나도 지속되었으며, 24주에서 투여군마다 비슷한 수의 시험 대상자가 수축기 혈압 130 mmHg 미만 및 이완기 혈압 80 mmHg 미만을 나타냈다.

4) 독성시험 정보

① 삭사글립틴

-삭사글립틴은 평가된 최고 용량에서 마우스 (50, 250, 600mg/kg)나 랫드 (25, 75, 150, 300 mg/kg) 어느 동물에서도 종양을 야기하지 않았다. 마우스에서 평가된 최고 용량은 MRHD 5mg/day에 대해 수컷은 약 870배, 암컷은 약 1,165배의 노출을 나타낸다. 랫트의 경우, MRHD에 대해 수컷은 355배, 암컷은 2,217배의 노출을 나타낸다.

-삭사글립틴은 in vitro Ames 박테리아 시험 (±대사 활성), 일차 사람 림프구에서의 in vitro 세포 유전 시험, 랫트에서의 in vivo 경구 소핵 시험, 랫드에서의 in vivo 경구 DNA 손상 시험, 랫트의 말초 혈액 림프구에서의 in vivo/in vitro 세포유전시험을 포함하는 일련의 유전독성시험에서 돌연변이성이거나 염색체이상을 유발하지 않았다. 활성 대사체는 in vitro Ames 박테리아 시험에서 돌연변이성이지 않았다.

-랫트의 수정능 시험에서, 수컷은 교배 전 2주 동안에서부터 교배동안과 계획된 종료시까지(총 4주 정도) 경구 위관 용량을 투여받았고 암컷은 교배 2주 전부터 임신 7일까지 경구 위관 용량을 투여 받았다. MRHD의 약 603배(수컷), 776배(암컷)의 노출에서 수정능에 대한 유해한 효과는 관찰되지 않았다. 더 높은 모성 독성 용량에서 태자 흡수의 증가가 관찰되었다(MRHD의 약 2,069배 및 6,138배의 노출). 발정기 사이클, 수정능, 배란, 착상에 대한 부가적인 효과가 MRHD의 약 6,375배에서 관찰되었다.

-삭사글립틴을 투여시 사이노몰거스 원숭이에서 사지의 이상 피부 변화 (꼬리, 손가락, 음낭 그리고/또는 코의 가피 그리고/또는 궤양)이 발생했다. 피부 병변은 MRHD의 20배 이상에서 가역적이었으나 일부에서는 비가역적이었으며 더 높은 노출에서 괴사가 발생하였다. 이상 피부 변화는 5mg의 MRHD와 비슷한 노출 (1-3배)에서는 관찰되지 않았다. 원숭이에서 나타난 피부 병변에 대한 임상적 관련성은 삭사글립틴의 임상 시험에서는 관찰되지 않았다.

②다파글리플로진

-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.

-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.

-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 1708배 이하 및 998 배). 그러나 300/210 mg/kg/일에서, 정낭 및 부고환 중량이 감소하였고, 정자 운동성 및 정자 수가 감소하였으며, 형태학적으로 비정상인 정자 수는 적었다.

-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.

-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 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 1,191배의 전신노출에 해당한다. 랫트에서 다파글리플로진은 75 mg/kg/일의 용량(MRHD의 약 1,441배)까지 배아치사성 혹은 최기형성을 나타내지 않았다. 150 mg/kg/일의 용량([MRHD에서 인체 수치]의 약 2,344배)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.

-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 3,200 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 다파글리플로진 3-O-글루쿠로니드 노출과 동등하거나 그 이상의 노출 수준(AUC)에서 다파글리플로진 3-O-글루쿠로니드 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 2,100배 이상). MRHD에서의 인체 노출 대비 3,200배 이상의 노출 배수에 도달하였음에도 불구하고, 12개월간의 개에 대한 시험에서 용량 제한 또는 표적 장기 독성은 없었다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 삭사글립틴수화물 및 다파글리플로진프로판디올수화물

* 주성분 제조원 : Swords Laboratories,

- 주소 : Watery Lane, Swords, County Dublin, Ireland
- DMF등록번호

삭사글립틴수화물 : 수335-5-ND, 다파글리플로진프로판디올수화물 : 수4095-8-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간 (6년/신약)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 제11호 및 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조의2 제2항 (신약) <붙임 2 참조>

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 나목 규정에 의한 재심사대상 의약품임 - 재심사 기간: 2017.03.31. ~ 2023.03.30. - 재심사 신청기간: 2023.03.31. ~ 2023.06.30. 2. 신약 등의 재심사 기준(식품의약품안전처 고시 제2016-97호, 2016.9.6.)을 준수할 것 3. 위해성관리계획(의약품심사조정과-0000,2017.03.31.)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것 4. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 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	2016.08.04				2013.01.25
보완요청 일자		2016.10.04	2016.10.04.	2016.11.04	
보완접수 일자		2017.02.03	2017.02.03.	2017.03.16	
최종처리 일자	2017.03.31				2013.11.15

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항 제 2016-58호, 2016.06.30

[별표1] Ⅱ자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성(복합제)

제출자료 / 구분	자 료 번 호 주1)																																									비고
	1	2																3				4											5			6		7	8	
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)									
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	△	△	×	×	×	△	×	×	○	※	※	○	×	○	○	주3,4
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	△	○		×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	- 원료의약품은 기등록 DMF성분으로 자료 미제출 - 주성분(다파글리플로진, 삭사글립틴)이 당뇨병 치료에 대한 효능효과가 있으므로, 신규 복합제의 효력시험자료 면제 가능. (제28조제4항, [별표1] 주2. 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제																																								

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 삭사글립틴과 다파글리플로진 복합제 함량으로 5/10 mg 허가 신청함
- 다파글리플로진과 삭사글립틴 복합제 개발을 위해 1상 임상시험 2개, 3상 임상시험 3개가 실시되었음.
- 생체이용률 시험에서 FDC dapa/saxa 10/5 정제는 다파글리플로진과 삭사글립틴 개별 정제 병용 투여와 AUC 및 Cmax에 대한 생물학적동등성을 입증하였다.
- dapa 10과 saxa 5 병용투여시 약물 상호작용은 임상적으로 유의하지 않으므로 병용투여 및 복합제 개발은 타당하다.
- 메트포르민과 삭사글립틴에 대한 다파글리플로진 추가병용요법을 확인하기 위한 임상시험에서 삭사글립틴과 다파글리플로진 단일제 병용투여시 위약과 비교하여 24주 투여 후 HbA1c 감소가 더 많음을 확인
- 메트포르민과 다파글리플로진에 대한 삭사글립틴 추가병용요법을 확인하기 위한 임상시험에서 다파글리플로진과 삭사글립틴 단일제 병용투여시 위약과 비교하여 24주 투여 후 HbA1c 감소가 더 많음을 확인
- 개별 구성 요소에 대한 병용투여의 우월성을 확인하기 위한 임상시험에서 메트포르민과 함께 다파글리플로진과 삭사글립틴의 병용 투여시 각 단일제 투여군과 비교하여 24주 투여 HbA1c 감소를 확인하였다.
- 신청사항 일부시정

[약어 및 정의]

- SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2)
- FDC : Fixed dose combination 고정용량복합제
- dapa/saxa FDC : 다파글리프로진/삭사글립틴 고정용량복합제
- dapa+saxa : 다파글리프로진+삭사글립틴 병용투여
- BMS-477118 : 삭사글립틴 코드명
- BMS-510849 : 5-OH 삭사글립틴 코드명. 삭사글립틴의 hydroxylated 대사체로 삭사글립틴 대비 50%정도의 약리활성 있음.
- BMS-512148 : 다파글리플로진 코드명

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 경구용 항당뇨약물(OAD)
- 약리작용 기전

- 다파글리플로진 : SGLT2의 가역적이고, 강력하고(IC50 1.3 nmol), 선택적인 경쟁적 저해제로서 신장에서 포도당 재흡수를 감소시켜 제2형 당뇨병 환자들에서 혈당 조절을 향상시킴
- 삭사글립틴 : DPP-4 억제제로서 활성형 인크레틴 호르몬과 GLP-1, GIP(포도당-의존적 인슐린 자극 펩티드)가 분해되는 것을 방지하여 식후 인슐린을 증가시키고 글루카곤 농도를 감소시켜 식후 혈당 변동성을 감소시킴.

간에서 포도당 생성을 감소시키고, 포도당의 장내 흡수를 감소시키며, 말초혈관 포도당 흡수 및 이용을 증가시켜 인슐린 감수성을 향상시킴

- 기타 약물의 간단한 설명

- 해당 약물은 2가지 다른 기전의 약물을 복합한 고정용량 복합제로 제2형 당뇨 환자에서의 혈당강하 목적으로 개발

- 당해 의약품의 간단한 특장점

- 개별 성분의 단독 투여 대비 혈당 강하 정도가 증가될 것으로 기대

- 고정용량 복합제는 개별 단일제와의 생체이용률이 유사하여 기존 개별 단일제의 고용량 복용환자에서 복합제로의 대체 가능하여 복약순응도 개선 기대

1.2. 기원 및 개발경위

- 다파글리플로진과 삭사글립틴의 상호보완적 작용 기전을 고려할 때, 삭사글립틴/다파글리플로진 FDC는 당화혈색소 수치를 임상적으로 의미있게 떨어뜨릴 수 있을 것임.

- 다파글리플로진/삭사글립틴 FDC 1일 1회, 10mg/5mg의 1가지 용량으로 개발함

- 국외 허가

- FDA 품목허가 진행 중

- EU 2016.07.27. 허가.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨병 : 당뇨병은 췌장 β 세포에서 인슐린의 부적절한 분비와 말초조직에서의 인슐린 저항성으로 인한 인슐린 작용 결핍으로 인해 발생되는 고혈당증 질환

- 제1형과 제2형으로 분류

- 절대적인 인슐린 결핍은 제1형 당뇨병의 원인이지만, 인슐린 분비 장애와 인슐린 저항성은 제2형 당뇨병과 관련이 있다.

- 고혈당증은 거대혈관병증(macroangiopathies) (대뇌혈관질환, 허혈성 심장질환, 말초혈관 질환)과 미세혈관병증(microangiopathies) (당뇨병성 신병증, 신경병증, 망막병증)과 같은 당뇨병성 합병증을 발생함

- 다음 중 한 항목에 해당하면 당뇨병으로 진단

  - 공복 혈장 혈당≥126 mg/dL (반복하여 확인)
  - 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)과 임의 혈장 혈당≥200 mg/dL
  - 75 g 경구당부하검사 후 2 시간 혈장 혈당≥200 mg/dL
  - HbA1c≥6.5 %

- 당뇨병 치료제 중 SGLT2저해제 계열의 제제는 포시가정(다파글리플로진), 인보카나정(이프라글리플로진), 자디앙정(엠파글리플로진), 슈글렛정(이프라글리플로진)이 허가되었음

- 당뇨병 치료제 중 DDP4 저해제 계열의 제제는 자누비아(시타글립틴), 가브스(빌다글립틴), 온글라이자(삭사글립틴)이 허가되었음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- SGLT-2 저해제와 관련하여 다파글리플로진의 약리기전과 관련하여 탈수 등 체액량 감소

- SGLT-2 저해제와 관련하여 다파글리플로진의 케토산증 위험성이 있음
- SGLT-2 저해제와 관련하여 다파글리플로진의 급성신장손상 및 신기능장애 위험 있음
- DPP-4 저해제로서 삭사글립틴 급성 췌장염 보고됨

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항없음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭

1) 삭사글립틴 :
(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxy-1-adamantyl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile1)

2) 다파글리플로진프로판다올수화물 :
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol,(2S)-propane-1,2-diol (1:1) monohydrate

- 일반명

1) 삭사글립틴 (Saxagliptin)

2) 다파글리플로진프로판디올수화물 (Dapagliflozin propanediol hydrate)

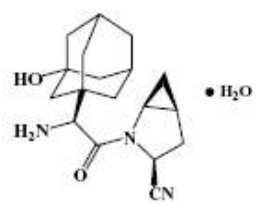
- 분자식

1) C18H25N3O2 · H2O: 333.43

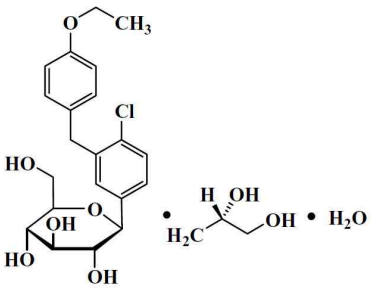
2) C21H25ClO6 · C3H8O2 · H2O: 502.98

- 구조식

1)



2)



2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 삭사글립틴 (별규)

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

2)다파글리플로진프로판디올수화물 (별규)

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 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)

- 해당사항없음

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. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당사항없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 시판 제조소 뱃치에 대한 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	알루미늄 블리스터	6개월 기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		6개월 유의한 변화 없음

• 연구소 뱃치에 대한 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	알루미늄 블리스터	24 개월 기준 내 적합
	25℃/60% RH		
	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		6개월 유의한 변화 없음
가혹시험	25℃/60% RH	open dish (HPDPE병)	가혹에 따른 기준을 벗어나는 결과 없음
	광	1.2 million lux · hr HIL 200W · hr/m^3 UVA	
벌크	30℃/65% RH	공정중 벌크 (내-LDPE 백, 외-Alu 백, 건조제)	12개월 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, (1~30℃), 제조일로부터 36개월
- EU QternI (dapagliflozine and saxagliptin) tablet, 5/10mg, 2016.7.27. 최종승인

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 시험 결과(시험기초자료 포함) : 가속결과 유의한 변화 없고 장기시험 기준 내 적합함. 장기시험에서 유연물질에서 미비한 증가경향 있으나 기준내 적합함. 가혹시험을 통해 제제가 빛, 공기노출에 안정함을 확인함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 최대용량으로서 다파글리플로진/삭사글립틴을 0.4 / 2mg/kg을 3개월간 동시에 투여하였을 때, 추가적으로 발견되거나 상승되어 나타나는 영향은 관찰되지 않았음. 시험에서 관찰된 약물관련 반응은 약력학적 영향에 의한 것으로 판단하였음(체중감소, 식이/음료 섭취 증가, ALT(대조군 대비 1.32배)증가, 뇨 중 포도당 검출, 신장무게 증가). 조직학적 병변 또한 관찰되지 않았음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험 자료 보완 제출함. 개별 단일제 대비 새로이 관찰되거나 유의하게 증가된 이상소견은 관찰되지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음
  - 개개의 주성분(다파글리플로진, 삭사글립틴)이 당뇨병 치료에 대한 효능효과가 있으므로, 신규 복합제의 효력시험자료 면제 가능. (제28조제4항, [별표1] 주2. 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험결과보고서의 GCP 준수
- 외국 임상자료로써 허가 당시 제출자료 증명서 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 2건의 1상, 3건의 3상 임상시험

1상 (BE)	**CV181341** 각각 개별성분 병용투여와 고정용량 병용 정제 투여시 생물학적동등성 확인 및 음식의 영향 확인 (3X3) 공복 dapa 10mg + saxa 5mg 병용투여 공복 dapa 10mg/saxa 5mg FDC 투여 식후 dapa 10mg/saxa 5mg FDC 투여
1상 (DDI)	**CV181191** 다파글리플로진 10 mg, 삭사글립틴 5 mg을 개별 및 함께 투여했을 때 약동학 비교 (3x3) dapa 10mg saxa 5mg dapa 10mg + saxa 5mg (개별 성분 병용투여)
3상 (Dual add-on to MET)	**CV181169** 24 weeks phase 3 trials in 534 subjects designed to evaluate the safety and efficacy (primary endpoint : mean change from baseline in HbA1C) of the saxagliptin and dapagliflozin added concurrently to metformin compared with dapagliflozin added to metformin and saxagliptin added to metformin in subjects with T2DM with unadequate glycemic control on metformin alone.
3상 (Sequential add on to MET)	**CV181168** 24 weeks phase 3 trials in 315 subjects, respectively, designed to evaluate the safety and efficacy (primary endpoint : mean change from baseline in HbA1C) of the sequential addition of saxagliptin to dapagliflozin and metformin.
3상 (Sequential add on to MET)	**MB102129** 24 weeks phase 3 trials in 320 subjects, respectively, designed to evaluate the safety and efficacy (primary endpoint : mean change from baseline in HbA1C) of the sequential addition of dapagliflozin to saxagliptin and metformin.

6.3. 생물약제학시험

• 요약표

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ 생물약제학(약동학, 음식영향)							
1상	CV181341 건강한 남성 및 여성 지원자를 대상으로 공복 및 식후 공개, 무작위배정, 단일용량, 3회 치료, 3기간 교차, 각 2개 코호트, 제1상 시험)		• 건강한 성인 남성 및 여성 총 72명 (24명, 식이 12명) <평가항목> • 1차 평가항목 : 다파글리플로진 AUC0-t, AUCinf, Cmax 삭사글립틴 AUC0-t, AUCinf, Cmax <시험결과> • 공복상태에서 개별 병용투여군(D)과 FDC투여군(E)간의 Cmax, AUC(0-t), AUC(inf)의 기하평균 비율에 대한 90% CI(0.80, 1.25)는 기준 구간 이내이며, 개별 병용투여와 FDC투여가 생물학적 동등범위 이내이다.				

6.4. 임상약리시험

• 요약표

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ 임상약리(DDI, PK)							
1상	**181191** 건강한 남성 및 여성 지원자에게 공복 상태에서 삭사글립틴 5mg과 다파글리플로진 10mg을 단회 단독 투여하는 것과 비교하여 삭사글립틴 5mg과 다파글리플로진 10mg을 단회 병용 투여하는 것의 상대적 생체이용률을 조사하기 위한 시험(공개, 단회, 무작위 배정, 3x3, 1상 시험)		• 건강한 성인 남성 및 여성(18-45세) 총 42명 **<평가항목>** • 1차 평가항목 : 삭사글립틴 Cmax, AUC(0-T), AUC(INF) 다파글리플로진 Cmax, AUC(0-T), AUC(INF) **<시험결과>** • 삭사글립틴의 기하 평균 Cmax는 단독 투여하였을 때(23.6ng/mL, 31% 기하변이계수[gCV])와 다파글리플로진과 병용 투여하였을 때(21.9ng/mL, 33% 기하변이계수[gCV]) 비슷하였으며, 활성대사체 5-OH 삭사글립틴의 결과를 포함한 삭사글립틴 전체 활성체에 대해 단독 투여(138ng/mL, 20% 기하변이계수[gCV]) 대비 다파글리플로진 병용투여시 (137ng/mL, 11% 기하변이계수[gCV])도 비슷하였다. AUC(0-T) 및 AUC(INF) 결과 역시 단독투여군과 다프글리플로진 병용투여간의 조정 기하 평균 비의 90% 신뢰구간은 생물학적 동등성 허용 한계인 80% ~ 125% 내에 있었다. • 다파글리플로진에 대한 Cmax, AUC(0-T)및 AUC(INF) 결과 조정 기하 평균 비의 90% 신뢰구간은 생물학적 동등성 허용 한계인 80% ~ 125% 내에 있었다.				

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자 피험자수	투여용량	투여 기간	평가항목	결과

§ Efficacy 3상

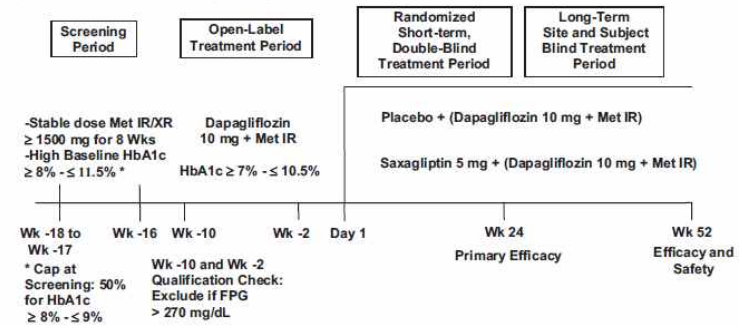
3상

[CV181168]
스크리닝 전 최소 8주 동안 1500mg/day 의 안정적인 메트포르민을 치료하고 있던 환자를 대상으로 메트포르민 기저요법에 다파글리플로진 10 mg 1일 1회 투여로 8주간 치료한 후 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자들에서 삭사글립틴 5 mg을 추가로 투여하였을 때 위약과 비교하여 삭사그립틴 5 mg 1일 1회 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중맹검, 평행군, 24주 단기 + 28주 장기 시험

[대상환자]
- 스크리닝 전 최소 8주 동안 메트포르민(≥1500 mg/day)을 안정적으로 투여받고 있던 제2형 당뇨병 환자(HbA1c ≥ 8.0% ~ ≤ 11.5%)
- 이중맹검 무작위배정 총 315명, 시험완료 총 280명

(24주 단기 치료 선정기준)
- 스크리닝 이후 8주의 공개 치료기간 중 메트포르민 500mg/day와 다파글리플로진 10mg/day 정제 각각을 음식과 함께 1일 1회 병용 투여한 제2형 당뇨병 환자(HbA1c ≥ 7.0% ~ ≤ 10.5%)

Figure 1: Study Design



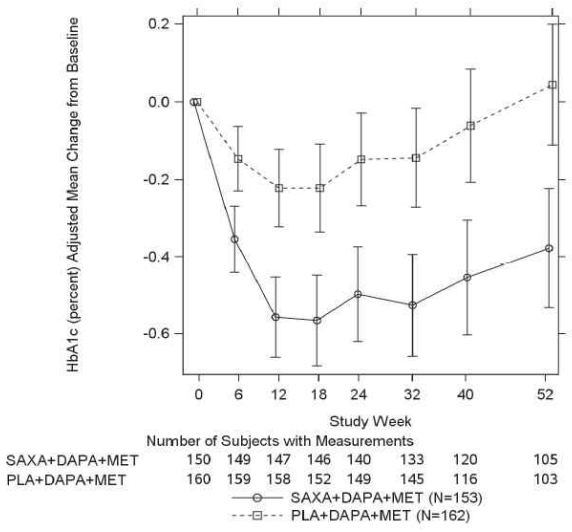
[투여용량/기간]

시험군	대조군
메트포르민 IR 500mg + 다파글리플로진 10mg(배치번호 2C77752) + 삭사글립틴 5 mg(배치번호 1C75252)	메트포르민 IR 500mg + 다파글리플로진 10mg(배치번호 2C77752) + placebo(배치번호 0B56792, 1C75260)
153명	162명

- 투여기간 : 단기 24주 + 장기 28주

[시험결과]
- 1차 평가변수(베이스라인 대비 HbA1c 평균 변화율)에 대해 삭사글립틴 5mg/day 투여군이 위약과 비교시 더 많이 감소되었으며 최초 평가시점 6주 이후부터 지속됨. 52주 후 조정된 HbA1c의 베이스라인 대비 평균 변화율은 삭사글립틴 투여군과 위약군 각각 0.38%(95% CI -0.53, -0.22) 및 0.05%((95% CI -0.11, -0.20)임.

Figure 7.2.1-1: Longitudinal Plot of Adjusted Mean Change from Baseline in HbA1c, 52-Week Double-Blind Period, Excluding Data after Rescue, Randomized Subjects



<table>
<tr>
<td>3상</td>
<td>[MB102129]
메트포르민과 삭사글립틴 치료에서 혈당이 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 삭사글립틴과 메트포르민 병용요법에 다파글리플로진을 추가한 3중 요법의 안전성과 유효성을 삭사글립틴과 메트포르민 병용요법에 위약을 추가했을 때와 비교하여 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군 제 3상 임상시험</td>
<td>
[대상환자]
• 층화군 A :
- 스크리닝 방문 최소 8주 동안 메트포르민 단독요법으로 1500mg/day를 안정적으로 투여받았으며, 스크리닝 방문(-18주)에 HbA1c ≥ 8.0% ~ ≤ 11.5%인 제 2형 당뇨병 환자

• 층화군 B :
- 스크리닝 방문 최소 8주 동안 메트포르민 단독요법으로 1500mg/day 및 DPP4억제제의 승인된 최대용량을 안정적으로 투여받았으며, 스크리닝 방문(-10주)에 HbA1c ≥ 7.5% ~ ≤ 10.5%인 제 2형 당뇨병 환자

• 이중눈가림 시험 선정기준
-2주에 HbA1c ≥ 7.0% ~ ≤ 10.5%로 정의되는 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자

[투여용량/기간]
<table>
<tr><th>시험군</th><th>대조군</th></tr>
<tr><td>메트포르민 500mg +
삭사글립틴 5mg 필름코팅정 +
다파글리플로진 10mg 필름코팅정</td><td>메트포르민 500mg +
삭사글립틴 5mg 필름코팅정 + 다파글리플로진 위약</td></tr>
<tr><td>160명(완료 단기148, 장기 141)</td><td>160명(완료 단기 150, 장기 140)</td></tr>
</table>
• 투여기간 : 단기 24주 + 장기 28주

[시험결과]
[일차평가변수]
• 단기 24주 + 장기 28주 치료기간 동안 대조군대 시험군간 HbA1c의 베이스라인 대비 평균 변화량
24주 : 시험군 －0.83%(95%CI : -0.94, -0.66) 및 대조군 －0.13%(95%CI : -0.22, 0.05)로 평균차이 －0.72%(95%CI : -0.91, -0.53)
52주: 시험군 －0.74%(95%CI : -0.90, -0.57) 및 대조군 0.07%(95%CI : -0.13, 0.27)로 평균차이 －0.81%(95%CI : -1.06, -0.55)
</td>
</tr>
<tr>
<td>3상</td>
<td>[CV181169]
메트포르민 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 시험대상자를 대상으로 메트포르민에 삭사글립틴과 다파글리플로진을 추가한 요법의 안전성과 유효성을 삭사글립틴과 메트포르민 병용요법 또는 다파글리플로진과 메트포르민의 병용요법과 비교하여 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 평행군, 24주 제 3상 시험.</td>
<td>
[대상환자]
• 스크리닝 전 최소 8주 동안 메트포르민(≥1500 mg/day) 안정적 용량치료를 받고 있으며 HbA1c ≥ 8.0% ~ ≤ 12.0%으로 정의되는 제2형 당뇨병 환자

[투여용량/기간]
<table>
<tr><td>공개라벨
2주</td><td colspan="3">무작위배정(치료기간)</td></tr>
<tr><td></td><td>시험군</td><td>대조군</td><td>대조군</td></tr>
<tr><td>메트포르민 XR 500mg</td><td>메트포르민 XR 500mg +
삭사글립틴 5mg 및 1C75252) +
다파글리플로진 10mg</td><td>메트포르민 XR 500mg +
삭사글립틴 5mg +
다파글리플로진 위약</td><td>메트포르민 XR 500mg +
삭사글립틴 위약 +
다파글리플로진 10mg</td></tr>
<tr><td>피험자수(시험완료)</td><td>179명(169명)</td><td>716명(161명)</td><td>179명(160명)</td></tr>
<tr><td colspan="4">기저요법 : 메트포르민</td></tr>
</table>
• 투여기간 : 24주

[시험결과]
• 메트+삭사+다파 치료군의 조정된 베이스라인 대비 HbA1C 평균 감소는 다른 치료군인 메트+삭사 및 메트+다파군에 비해 각각 우월성을 나타내었다.
• 메트+삭사 및 메트+다파에 비해 메트+삭사+다파군의 치료적 혈당 반응 달성 시험대상자 비율이 높음
</td>
</tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) [CV181169] 메트포르민 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 시험대상자를 대상으로 메트포르민에 삭사글립틴과 다파글리플로진을 추가한 요법의 안전성과 유효성을 삭사글립틴과 메트포르민 병용요법 또는 다파글리플로진과 메트포르민의 병용요법과 비교하여 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 평행군, 24주 제 3상 시험.

- 시험대상자 : 스크리닝 전 최소 8주 동안 메트포르민(≥1500 mg/day) 안정적 용량치료를 받고 있으며 HbA1c ≥ 8.0% ~ ≤ 12.0%으로 정의되는 제2형 당뇨병 환자
- 투여군 : 이중맹검 무작위배정 총 534명

공개라벨 2주	무작위배정(치료기간)		
	시험군	대조군	대조군
메트포르민 XR 500mg	메트포르민 XR 500mg + 삭사글립틴 5mg(배치번호 1C75251 및 1C75252) + 다파글리플로진 10mg(배치번호 2C77752)	메트포르민 XR 500mg + 삭사글립틴 5mg(배치번호 1C75251 및 1C75252) + 다파글리플로진 위약(배치번호 1K69723)	메트포르민 XR 500mg + 삭사글립틴 위약(배치번호 0B56792 및 1C75260) + 다파글리플로진 10mg(배치번호 2C77752)
피험자수(시험 완료)	179명(169명)	716명(161명)	179명(160명)
기저요법 : 메트포르민			

- 투여기간 : 24주

<유효성 시험결과>

- 1차 목적

- 24주 이중눈가림 치료 후 메트포르민에 삭사글립틴과 다파글리플로진의 동시적 추가(메트포르민+삭사글립틴+다파글리플로진) 대 메트포르민에 삭사글립틴과 위약의 추가(메트포르민 + 삭사글립틴) 대 메트포르민에 다파글리플로진과 위약의 추가(메트포르민 + 다파글리플로진)시 당화혈색소(HbA1C)의 베이스라인 대비 평균 변화율 비교

: 메트+삭사+다파 치료군의 조정된 베이스라인 대비 HbA1C 평균 감소는 다른 치료군인 메트+삭사 및 메트+다파군에 비해 각각 우월성을 나타내었다.

<당화혈색소(HbA1C)의 베이스라인 대비 평균 변화율 비교>

Figure 7.2-1: Longitudinal Plot of Change from Baseline in HbA1c - 24-Wee Double Blind Period - Randomized Subjects

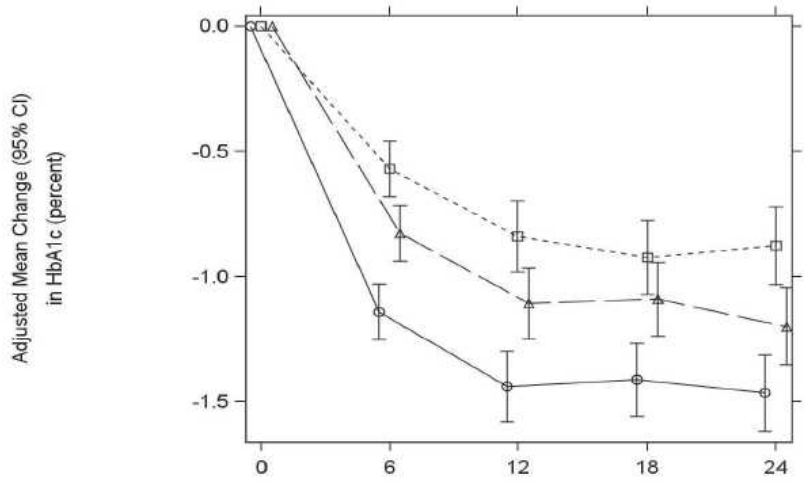


Table 7.1-1: Primary and Secondary Efficacy Endpoints - 24-Week Double-blind Treatment Period - Randomized Subjects

EFFICACY ENDPOINT STATISTICS	SAXA+DAPA+MET N = 179	SAXA+MET N = 176	DAPA+MET N = 179
PRIMARY EFFICACY ENDPOINT			
HBA1C (%) AT WEEK 24			
N#	176	175	172
BASELINE MEAN (SD)	8.93 (1.186)	9.03 (1.053)	8.87 (1.174)
N##	158	143	151
ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL. (SE)	-1.47 (0.0778)	-0.88 (0.0795)	-1.20 (0.0789)
95% CI FOR ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.	(-1.62, -1.31)	(-1.03, -0.72)	(-1.35, -1.04)
SAXA+DAPA+MET VS. SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.			
DIFFERENCE (SE)	-0.59 (0.1112)		
95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.81, -0.37)		
P-VALUE (*)	<0.0001 *		
SAXA+DAPA+MET VS. DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.			
DIFFERENCE (SE)	-0.27 (0.1108)		
95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.48, -0.05)		
P-VALUE (*)	0.0166 *		

<안전성 시험결과>

- 메트+삭사+다파 투여군에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 관절통(4%)로 다른 두 개의 치료군과 비교시 더 높은 비율로 발생했다(1%).
- 저혈당의 위험은 각 군에서 유사하게 나타났으며(각각 2건, 1.1%) 혈당 수치가 ≤50 mg/dL의 저혈당으로 확진된 사례는 없다.
- 중대한 이상반응이 메트+삭사+다파, 메트+삭사, 메트+다파 군에서 각각 (2건)1.1%, (6건)3.4%, (2건)1.1% 나타났다.
- 시험자가 정의한 신장기능 악화 사례는 없었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음(신약전문공개 대상)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음(신약전문공개 대상)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당사항 없음(신약전문공개 대상)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음(신약전문공개 대상)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 CV181168은 메트포르민 기저요법에 다파글리플로진 10mg 1일 1회 투여로 8주간 치료 후 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자에 삭사글립틴 5mg을 추가로 투여하였을 때 위약과 비교하여 삭사글립틴 5mg 1일 1회 24주 투여 후 HbA1c 가 더 많이 감소됨을 확인하였다.

CV181168

Table 7.2.1-1: HbA1c (Percent) Longitudinal Repeated Measures Analysis - Short-term + Long-term Treatment Period - Excluding Data After Rescue - Randomized Subjects

		SAXA+DAPA+MET N = 153	PLA+DAPA+MET N = 162
BASELINE	N#	150	160
	MEAN (SD)	7.95 (0.826)	7.85 (0.920)
WEEK 6	N##	149	159
	MEAN (SD)	7.57 (0.784)	7.70 (1.027)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.38 (0.525)	-0.15 (0.572)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.35 (0.0439)	-0.15 (0.0423)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.44, -0.27)	(-0.23, -0.06)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.21 (0.0610)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.33, -0.09)	
WEEK 12	N##	147	158
	MEAN (SD)	7.36 (0.839)	7.60 (1.021)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.57 (0.653)	-0.22 (0.679)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.56 (0.0530)	-0.22 (0.0510)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.66, -0.45)	(-0.32, -0.12)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.34 (0.0735)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.48, -0.19)	
WEEK 18	N##	146	152
	MEAN (SD)	7.34 (0.914)	7.53 (0.961)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.61 (0.741)	-0.26 (0.720)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.57 (0.0598)	-0.22 (0.0580)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.68, -0.45)	(-0.34, -0.11)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.34 (0.0833)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.51, -0.18)	
WEEK 24	N##	140	149
	MEAN (SD)	7.36 (0.910)	7.60 (0.987)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.54 (0.796)	-0.19 (0.728)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.50 (0.0625)	-0.15 (0.0605)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.62, -0.37)	(-0.27, -0.03)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.35 (0.0871)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.52, -0.18)	

		SAXA+DAPA+MET N = 153	PLA+DAPA+MET N = 162
WEEK 32	N##	133	145
	MEAN (SD)	7.27 (0.875)	7.61 (0.957)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.60 (0.838)	-0.19 (0.837)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.53 (0.0673)	-0.14 (0.0649)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.66, -0.39)	(-0.27, -0.02)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.38 (0.0935)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.57, -0.20)	
WEEK 40	N##	120	116
	MEAN (SD)	7.21 (0.837)	7.43 (0.900)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.58 (0.867)	-0.20 (0.898)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.45 (0.0757)	-0.06 (0.0745)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.60, -0.30)	(-0.21, 0.09)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.39 (0.1061)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.60, -0.18)	
WEEK 52	N##	105	103
	MEAN (SD)	7.19 (0.786)	7.46 (0.968)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.55 (0.829)	-0.13 (0.878)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.38 (0.0786)	0.05 (0.0785)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.53, -0.22)	(-0.11, 0.20)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.42 (0.1106)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.64, -0.20)	

N is the number of randomized subjects who took at least one dose of double-blind study medication.
N# is the number of randomized subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
N## is the number of randomized subjects with non-missing baseline and Week t values.
Data included are up to 8 day post last dose of short-term plus long-term treatment.
MIXED model: change from baseline = baseline treatment week week*treatment week*baseline.
Program Source: /projects/bms217995/stats/primary/prog/tables/rt-lb-lt-hbarm.sas 13MAR2015:11:12:13

- 임상시험 MB102129는 메트포르민과 삭사글립틴에 대한 다파글리플로진 추가병용요법을 확인하기 위한 시험으로 삭사글립틴과 다파글리플로진 단일제 병용 투여시 위약과 비교하여 단기 24주 및 장기 28주 투여 후 HbA1c 가 더 많이 감소됨을 확인하였다.

MB102129

Table 7.2.1-1: HbA1c (%) Longitudinal Repeated Measures Analysis - Short-term + Long-term Treatment Period - Excluding Data After Rescue - Randomized Subjects

		DAPA+SAXA+MET N = 160	PLA+SAXA+MET N = 160
BASELINE	N#	158	158
	MEAN (SD)	8.24 (0.970)	8.16 (0.988)
WEEK 6	N##	158	158
	MEAN (SD)	7.56 (0.924)	8.12 (1.082)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.68 (0.643)	-0.04 (0.702)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.66 (0.0531)	-0.04 (0.0528)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.77, -0.56)	(-0.15, 0.06)
	DAPA+SAXA+MET VS. PLA+SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.62 (0.0724)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.76, -0.48)	
WEEK 12	N##	153	150
	MEAN (SD)	7.42 (0.961)	8.08 (1.123)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.83 (0.876)	-0.08 (0.918)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.80 (0.0678)	-0.06 (0.0677)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.93, -0.66)	(-0.19, 0.07)
	DAPA+SAXA+MET VS. PLA+SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.74 (0.0939)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.92, -0.55)	
WEEK 18	N##	150	145
	MEAN (SD)	7.41 (0.962)	8.08 (1.128)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.81 (0.945)	-0.04 (1.036)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.80 (0.0735)	0.00 (0.0737)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.94, -0.65)	(-0.15, 0.14)
	DAPA+SAXA+MET VS. PLA+SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.79 (0.1024)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-1.00, -0.59)	
WEEK 24	N##	146	130
	MEAN (SD)	7.36 (0.940)	7.91 (1.049)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.83 (0.890)	-0.13 (0.942)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.80 (0.0687)	-0.08 (0.0702)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.94, -0.66)	(-0.22, 0.05)
	DAPA+SAXA+MET VS. PLA+SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.72 (0.0964)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.91, -0.53)	

		DAPA+SAXA+MET N = 160	PLA+SAXA+MET N = 160
WEEK 32	N##	143	121
	MEAN (SD)	7.24 (0.882)	7.88 (0.995)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.96 (0.910)	-0.15 (0.931)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.93 (0.0675)	-0.07 (0.0702)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-1.06, -0.80)	(-0.20, 0.07)
	DAPA+SAXA+MET VS. PLA+SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.87 (0.0956)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-1.06, -0.68)	
WEEK 40	N##	124	93
	MEAN (SD)	7.20 (0.829)	7.65 (0.906)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.88 (0.863)	-0.19 (0.972)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.82 (0.0768)	0.01 (0.0840)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.97, -0.67)	(-0.16, 0.17)
	DAPA+SAXA+MET VS. PLA+SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.83 (0.1121)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-1.05, -0.61)	
WEEK 52	N##	102	67
	MEAN (SD)	7.14 (0.727)	7.57 (0.924)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.85 (0.841)	-0.19 (0.921)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.74 (0.0842)	0.07 (0.0998)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.90, -0.57)	(-0.13, 0.27)
	DAPA+SAXA+MET VS. PLA+SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.81 (0.1278)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-1.06, -0.55)	

- 임상시험 CV181169은 개별 구성 요소에 대한 병용투여의 우월성을 확인하기 위한 임상시험으로 메트포르민과 함께 다파글리플로진과 삭사글립틴의 복합제로 투여시 각 단일제 투여군과 비교하여 24주 투여 후 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 확인하였다.

CV181169	**Table 7.1-1: Primary and Secondary Efficacy Endpoints - 24-Week Double-blind Treatment P Subjects**		
	EFFICACY ENDPOINT STATISTICS	SAXA+DAPA+MET N = 179	SAXA+MET N = 176
	PRIMARY EFFICACY ENDPOINT		
	HBA1C (%) AT WEEK 24		
	N#	176	175
	BASELINE MEAN (SD)	8.93 (1.186)	9.03 (1.053)
	N##	158	143
	ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL. (SE)	-1.47 (0.0778)	-0.88 (0.0795)
	95% CI FOR ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.	(-1.62, -1.31)	(-1.03, -0.72)
	SAXA+DAPA+MET VS. SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.59 (0.1112)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.81, -0.37)	
	P-VALUE (*)	<0.0001 *	
	SAXA+DAPA+MET VS. DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.27 (0.1108)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.48, -0.05)	
	P-VALUE (*)	0.0166 *	

※ 3건의 3상 임상시험은 모두 일차평가변수를 만족시켰으며, 일차유효성평가변수인 24주 후의 HbA1C의 변화량에서 순차적 또는 동시적으로 추가된 met + saxa + dapa 군이 met에 saxa 추가(CV181169 및 MB102129) 군 및 met에 dapa 추가(CV181169 및 CV181168)대비 유의한 감소량을 보였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 메트포르민과 삭사글립틴에 추가병용요법 다파글리프로진을 투여하고, 메트포르민과 다파글리플로진에 추가병용요법 삭사글립틴을 투여할 경우 모두 내약성이 좋았다.
- 임상시험에서 확인된 병용투여의 안전성 프로파일은 개별 구성성분의 알려진 안전성 프로파일과도 유사했다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음(신약전문공개 대상)

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 삭사글립틴과 다파글리플로진복합제 개발을 위해 1상 임상시험 2개, 3상 임상시험 3개가 실시되었으며, 3상 임상시험은 FDC가 아닌 단일제 병용시험으로 실시하였다.

<1상 임상시험>

- 생체이용률 시험 [CV181341]에서 FDC dapa/saxa 10/5 정제는 다파글리플로진과 삭사글립틴 개별 정제 병용투여와 AUC 및 Cmax에 대한 생물학적동등성을 입증하였다. FDC를 음식과 함께 투여하면 다파글리플로진 또는 삭사글립틴의 AUC에 변화는 없었지만 Cmax의 경우 각각 기하평균비율 0.648과 0.925로 감소했다. 이는 다파글리플로진의 식후 Cmax 감소는 단일제에서 알려진 정도와 유사하며 임상적으로 유의한 정도의 변화는

아니므로 FDC는 식사와 관계없이 투여 가능하다.

- 약물 상호작용 시험 181191에서 dapa 10과 saxa 5 단회 병용투여시 삭사글립틴의 AUC(0-T), AUC(INF)와 Cmax는 다파글리플로진에 의해 영향을 받지 않았다. 다파글리플로진의 AUC(0-T), AUC(INF)와 Cmax도 삭사글립틴에 의해 영향을 받지 않았으므로 병용투여 및 복합제 개발은 타당하다.

<3상 임상시험>

- 임상시험 MB102129는 메트포르민과 삭사글립틴에 대한 다파글리플로진 추가병용요법을 확인하기 위한 시험이었다. 메트포르민 기저요법에 삭사글립틴 5 mg을 투여하는 공개라벨 치료 후 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 다파글리플로진과 병용 투여시 위약과 비교하여 24주 투여 후 HbA1c 감소의 우월성을 확인하였다.

  메트포르민 및 삭사글립틴 5 mg에 대한 추가 병용요법으로서 24주 동안 다파글리플로진 10 mg 투여의 내약성은 우수하였다.

MB102129	<투여군> met + saxa 5 → met + saxa 5 + dapa 10 (시험군) met + saxa 5 + Placebo (대조군) <결과> 메트포르민+삭사글립틴 병용투여에 비해 메트포르민+다파글리플로진+삭사글립틴 병용투여의 우월성을 입증함

Table 7.2.1-1: HbA1c (%) Longitudinal Repeated Measures Analysis - Short-term + Long-term Treatment Period - Excluding Data After Rescue - Randomized Subjects

		DAPA+SAXA+MET N = 160	PLA+SAXA+MET N = 160
BASELINE	N#	158	158
	MEAN (SD)	8.24 (0.970)	8.16 (0.988)
WEEK 6	N##	158	158
	MEAN (SD)	7.56 (0.924)	8.12 (1.082)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.68 (0.643)	-0.04 (0.702)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.66 (0.0531)	-0.04 (0.0528)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.77, -0.56)	(-0.15, 0.06)
	DAPA+SAXA+MET VS. PLA+SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.62 (0.0724)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.76, -0.48)	
WEEK 12	N##	153	150
	MEAN (SD)	7.42 (0.961)	8.08 (1.123)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.83 (0.876)	-0.08 (0.918)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.80 (0.0678)	-0.06 (0.0677)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.93, -0.66)	(-0.19, 0.07)
	DAPA+SAXA+MET VS. PLA+SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.74 (0.0939)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.92, -0.55)	
WEEK 18	N##	150	145
	MEAN (SD)	7.41 (0.962)	8.08 (1.128)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.81 (0.945)	-0.04 (1.036)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.80 (0.0735)	0.00 (0.0737)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.94, -0.65)	(-0.15, 0.14)
	DAPA+SAXA+MET VS. PLA+SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.79 (0.1024)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-1.00, -0.59)	
WEEK 24	N##	146	130
	MEAN (SD)	7.36 (0.940)	7.91 (1.049)
	CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD)	-0.83 (0.890)	-0.13 (0.942)
	ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE)	-0.80 (0.0687)	-0.08 (0.0702)
	95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	(-0.94, -0.66)	(-0.22, 0.05)
	DAPA+SAXA+MET VS. PLA+SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL.		
	DIFFERENCE (SE)	-0.72 (0.0964)	
	95% CI FOR DIFFERENCE	(-0.91, -0.53)	

- 임상시험 CV181168는 메트포르민과 다파글리플로진에 대한 삭사글립틴 추가병용요법을 확인하기 위한 시험이었다. 메트포르민 기저요법에 다파글리플로진 10 mg을 투여하는 공개라벨 치료 후 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 삭사글립틴을 추가하여 투여시 위약과 비교하여 24주 투여 후 HbA1c 감소의 우월성을 확인하였다.

CV181168	met + dapa 10 → met + dapa 10 + saxa 5 (시험군) met + dapa 10 + Placebo (대조군) <결과> - 메트포르민+다파글리플로진 10 병용투여에 비해 메트포르민 + 다파글리플로진 + 삭사글립틴 병용 투여의 우월성을 입증함

Table 7.2.1-1: HbA1c (Percent) Longitudinal Repeated Measures Analysis - Short-term + Long-term Treatment Period - Excluding Data After Rescue - Randomized Subjects

		SAXA+DAPA+MET N = 153	PLA+DAPA+MET N = 162
BASELINE	N# MEAN (SD)	150 7.95 (0.826)	160 7.85 (0.920)
WEEK 6	N## MEAN (SD) CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD) ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE) 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	149 7.57 (0.784) -0.38 (0.525) -0.35 (0.0439) (-0.44, -0.27)	159 7.70 (1.027) -0.15 (0.572) -0.15 (0.0423) (-0.23, -0.06)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL. DIFFERENCE (SE) 95% CI FOR DIFFERENCE	 -0.21 (0.0610) (-0.33, -0.09)	
WEEK 12	N## MEAN (SD) CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD) ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE) 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	147 7.36 (0.839) -0.57 (0.653) -0.56 (0.0530) (-0.66, -0.45)	158 7.60 (1.021) -0.22 (0.679) -0.22 (0.0510) (-0.32, -0.12)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL. DIFFERENCE (SE) 95% CI FOR DIFFERENCE	 -0.34 (0.0735) (-0.48, -0.19)	
WEEK 18	N## MEAN (SD) CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD) ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE) 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	146 7.34 (0.914) -0.61 (0.741) -0.57 (0.0598) (-0.68, -0.45)	152 7.53 (0.961) -0.26 (0.720) -0.22 (0.0580) (-0.34, -0.11)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL. DIFFERENCE (SE) 95% CI FOR DIFFERENCE	 -0.34 (0.0833) (-0.51, -0.18)	
WEEK 24	N## MEAN (SD) CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD) ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE) 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	140 7.36 (0.910) -0.54 (0.796) -0.50 (0.0625) (-0.62, -0.37)	149 7.60 (0.987) -0.19 (0.728) -0.15 (0.0605) (-0.27, -0.03)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL. DIFFERENCE (SE) 95% CI FOR DIFFERENCE	 -0.35 (0.0871) (-0.52, -0.18)	

		SAXA+DAPA+MET N = 153	PLA+DAPA+MET N = 162
WEEK 32	N## MEAN (SD) CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD) ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE) 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	133 7.27 (0.875) -0.60 (0.838) -0.53 (0.0673) (-0.66, -0.39)	145 7.61 (0.957) -0.19 (0.837) -0.14 (0.0649) (-0.27, -0.02)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL. DIFFERENCE (SE) 95% CI FOR DIFFERENCE	 -0.38 (0.0935) (-0.57, -0.20)	
WEEK 40	N## MEAN (SD) CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD) ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE) 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	120 7.21 (0.837) -0.58 (0.867) -0.45 (0.0757) (-0.60, -0.30)	116 7.43 (0.900) -0.20 (0.898) -0.06 (0.0745) (-0.21, 0.09)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL. DIFFERENCE (SE) 95% CI FOR DIFFERENCE	 -0.39 (0.1061) (-0.60, -0.18)	
WEEK 52	N## MEAN (SD) CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SD) ADJ. CHANGE FROM BASELINE: MEAN (SE) 95% CONFIDENCE INTERVAL FOR MEAN	105 7.19 (0.786) -0.55 (0.829) -0.38 (0.0786) (-0.53, -0.22)	103 7.46 (0.968) -0.13 (0.878) 0.05 (0.0785) (-0.11, 0.20)
	SAXA+DAPA+MET VS. PLA+DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL. DIFFERENCE (SE) 95% CI FOR DIFFERENCE	 -0.42 (0.1106) (-0.64, -0.20)	

N is the number of randomized subjects who took at least one dose of double-blind study medication.
N# is the number of randomized subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
N## is the number of randomized subjects with non-missing baseline and Week t values.
Data included are up to 8 day post last dose of short-term plus long-term treatment.
MIXED model: change from baseline = baseline treatment week week*treatment week*baseline.
Program Source: /projects/bms217995/stats/primary/prog/tables/rt-lb-lt-hbarm.sas 13MAR2015:11:12:13

- 임상시험 CV181169은 개별 구성 요소에 대한 dapa + saxa + met 병용투여의 우월성을 확인하기 위한 임상시험으로, 메트포르민과 함께 다파글리플로진과 삭사글립틴을 병용 투여시 각 단일제 투여군과 비교하여 24주 투여 HbA1c 감소를 확인하였다.

CV181169	<투여군 : 메트포르민을 기저요법> met → met + dapa 10 + saxa 5 병용 (시험군) met + dapa10 + Placebo (대조군) met + saxa 5 + Placebo (대조군) - 메트포르민에 혈당조절이 불충분한 경우, 메트포르민+삭사글립틴과 메트포르민+다파글리플로진 병용투여에 비해 메트포르민+다파글리플로진+삭사글립틴 병용 투여의 우월성을 입증함 **Table 7.1-1: Primary and Secondary Efficacy Endpoints - 24-Week Double-blind Treatment Period - Randomized Subjects** EFFICACY ENDPOINT / STATISTICS — SAXA+DAPA+MET N = 179 — SAXA+MET N = 176 — DAPA+MET N = 179 PRIMARY EFFICACY ENDPOINT HBA1C (%) AT WEEK 24 N# — 176 — 175 — 172 BASELINE MEAN (SD) — 8.93 (1.186) — 9.03 (1.053) — 8.87 (1.174) N## — 158 — 143 — 151 ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL. (SE) — -1.47 (0.0778) — -0.88 (0.0795) — -1.20 (0.0789) 95% CI FOR ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL. — (-1.62, -1.31) — (-1.03, -0.72) — (-1.35, -1.04) SAXA+DAPA+MET VS. SAXA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL. DIFFERENCE (SE) — -0.59 (0.1112) 95% CI FOR DIFFERENCE — (-0.81, -0.37) P-VALUE (*) — <0.0001 * SAXA+DAPA+MET VS. DAPA+MET IN ADJ. MEAN CHANGE FROM BSL. DIFFERENCE (SE) — -0.27 (0.1108) 95% CI FOR DIFFERENCE — (-0.48, -0.05) P-VALUE (*) — 0.0166 *

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA 품목허가 신청중
- EU(Qtern) 2016.07.27. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	기허가품목 1 (단일제)	기허가품목 2 (단일제)	신청품목
제품명	포시가정 5mg, 10mg	온글라이자정 2.5mg, 5mg	큐턴정 10/5mg
주성분	다파글리플로진	삭사글립틴수화물	다파글리플로진/삭사글립틴
허가일	2013.11.26	2011.01.24	2017.03.31
함량	이 약 1정 (130, 260mg) 중 다파글리플로진프로판디올수화물 6.15, 12.3 밀리그램 (다파글리플로진으로서 5, 10mg)	이 약 1정 (약 236, 239mg) 중 삭사글립틴수화물 2.64, 5.29 밀리그램 (삭사글립틴으로서 2.5, 5.0mg)	이 약 1정(약228mg) 중 삭스글립틴수화물 5.29밀리그램, 다파글리플로진프로판디올수화물 12.3밀리그램, (삭사글립틴으로서 5mg,다파글리플로진으로서 10mg)
성상	노란색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정제	분홍색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정	밝은 갈색에서 갈색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정
효능 효과	이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이 약은 다음의 경우 병용요	이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이 약은 다음의 경우 병용요	이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 이 약은 제1형 당뇨병 환자에게 투여하지 않는다.

	법으로 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(DPP-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 이약을 병용투여	법으로 투여한다. - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여 - 메트포르민 또는 설포닐우레아 또는 치아졸리딘디온 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여 - 인슐린(인슐린 단독 또는 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을병용투여 - 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여	이 약은 당뇨병성 케톤산증의 치료를 위해 사용할 수 없다.

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	2017.03.31
제품명	큐턴정5/10밀리그램	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	위해성관리계획 (ver. 2.0, 2017.02.01)
주성분 및 함량	이 약 1정(약228mg) 중 삭스글립틴수화물 5.29밀리그램, 다파글리플로진프로판디올수화물 12.3밀리그램 (삭사글립틴으로서 5mg,다파글리플로진으로서 10mg)		
효능·효과	이 약은 제 2 형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. • 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없으며 2제 요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우, 메트포르민과 이 약을 병용투여한다. • 메트포르민과 다파글리플로진 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 메트포르민과 이 약을 병용투여한다. • 메트포르민과 삭사글립틴 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 메트포르민과 이 약을 병용투여한다. • 다파글리플로진 10 mg과 삭사글립틴 5 mg 단일제 병용투여의 대체 요법 이 약은 제1형 당뇨병 환자에게 투여하지 않는다. 이 약은 당뇨병성 케톤산증의 치료를 위해 사용할 수 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
과민반응	- 일반적인 약물감시 - 특화된 질문지 - 심혈관계 결과 연구 (MB102117/D1693C00001)에서 과민성 사건 평가	첨부문서(안) '금기', '신중투여', '이상반응'
감염(생식기 감염,	- 일반적인 약물감시	첨부문서(안) '신중투여', '이상

요로감염 포함)	- 특화된 질문지 - Dapagliflozin의 요로 감염 중증 합병증으로 인한 입원 또는 응급실 양상 조사 연구(MB102103)	반응’
췌장염	- 일반적인 약물감시 - 중대한 사건의 자발적 보고에 대해 특화된 질문지	첨부문서(안) ‘신중투여’, ‘이상반응’
위장관계 관련 이상반응	- 일반적인 약물감시	첨부문서(안) ‘이상반응’
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 저혈당	- 일반적인 약물감시	첨부문서(안) ‘신중투여’, ‘이상반응’
• 림프구감소증	- 일반적인 약물감시 - 특화된 질문지	첨부문서(안) ‘이상반응’
• 중증피부약물이상반응	- 일반적인 약물감시 - 특화된 질문지	
• 심부전	- 일반적인 약물감시 - 특화된 질문지 - 각 단일제에 대한 심혈관계 결과 연구 계획하거나 수행중	첨부문서(안) ‘신중투여’,
• 체액량 감소	- 일반적인 약물감시	첨부문서(안) ‘용법용량’, ‘신중투여’, ‘이상반응’
• 헤마토크릿상승의 임상적 결과 • 골절	- 일반적인 약물감시 - dapagliflozin의 심혈관계 결과 연구 (MB102117/D1693C0001)	
• 신장애/신부전	- 일반적인 약물감시 - 특화된 질문지 - dapagliflozin의 심혈관계 결과 연구 (MB102117/D1693C0001) - Dapagliflozin과 다른 ADA 간의 급성 신장 손상 위험 비교 연구 (MB102110)	첨부문서(안) ‘용법용량’, ‘신중투여’, ‘이상반응’ , ‘일반적 주의’
• 간장애	- 일반적인 약물감시	

	- 특화된 질문지 - dapagliflozin의 심혈관계 결과 연구 (MB102117/D1693C0001) - Dapagliflozin과 다른 ADA 간의 급성 간 손상 위험 비교 연구 (MB102104)	
• 방광암 • 유방암	- 일반적인 약물감시 - 특화된 질문지 - dapagliflozin의 심혈관계 결과 연구 (MB102117/D1693C0001) - Dapagliflozin과 다른 ADA 간의 암 위험 비교 연구 (MB102118)	첨부문서(안) '이상반응' , '비임상 안전성 자료'
• 케토산증	- 일반적인 약물감시 - 특화된 질문지 - Dapagliflozin과 다른 ADA 간의 급성 케톤산증 발생률 비교 연구 (D1690R00013)	첨부문서(안) '금기' , '신중투여'
3. 중요한 부족정보		
• 소아집단	- 일반적인 약물감시 - Saxagliptin에 대해 소아 대상 임상 수행 중 - Dapagliflozin 10~17세 대상 임상 계획 중	첨부문서(안) '용법용량' 기재
• 고령자 집단	- 일반적 약물 감시 활동	첨부문서(안) '용법용량', '이상반응', '일반적 주의' 기재
• 임부와 수유부	- 일반적 약물 감시 활동	첨부문서(안) '임부 및 수유부에 대한 투여' 및 '기타-비임상 안전성 자료' 기재
• 면역력 저하 환자 • 췌장암		
• 중등증 간장애	- 일반적인 약물감시	첨부문서(안)

환자와 중증 간장애 환자	- dapagliflozin 약물역학연구에 대한 해당 환자의 하위군 분석실시	'용법용량', '일반적 주의' 기재
• 중증 신장애 환자	- 일반적인 약물감시	첨부문서(안) '용법용량', '신중투여', '이상반응', '일반적 주의' 기재
• NYHA class III 및 class IV로 정의된 울혈성 심부전 환자	- 일반적 약물감시 - dapagliflozin의 심혈관계 결과 연구 (MB102117/D1693C0001)	첨부문서(안) '신중투여' 기재

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**