

의약품 허가보고서

접수일자	5/500, 5/1000, 10/1000mg : 2014.03.03. 5/500mg : 2014.12.22.	접수번호 (접수일자)	20140040381(2014.03.03) 20140040396(2014.03.03) 20140040393(2014.03.03) 201400224079(2014.12.22)																																																																								
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품																																																																										
신청인 (회사명)	한국아스트라제네카(주)																																																																										
제품명	직두오서방정 5/500, 10/500, 5/1000, 10/1000밀리그램																																																																										
주성분명 (원료의약품등록 번호)	메트포르민염산염(20050831-37-C-34-05), 다파글리플로진(수21-9-ND)																																																																										
제조/수입 품목	수입품목																																																																										
제형/함량	<p>직두오서방정5/1000mg 1정(1645.13 밀리그램) 중</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">배합 목적</th> <th style="width: 30%;">원료명</th> <th style="width: 20%;">활성물질용량</th> <th style="width: 10%;">규격</th> <th style="width: 10%;">분량</th> <th style="width: 15%;">단위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>메트포르민염산염</td> <td></td> <td>USP</td> <td>1000.01</td> <td>밀리그램</td> </tr> <tr> <td>주성분</td> <td>다파글리플로진프로판디올수화물</td> <td>다파글리플로진으로서 5 밀리그램</td> <td>별규</td> <td>6.15</td> <td>밀리그램</td> </tr> </tbody> </table> <p>직두오서방정10/1000mg 1정(1645.13 밀리그램) 중</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">배합 목적</th> <th style="width: 30%;">원료명</th> <th style="width: 20%;">활성물질용량</th> <th style="width: 10%;">규격</th> <th style="width: 10%;">분량</th> <th style="width: 15%;">단위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>메트포르민염산염</td> <td></td> <td>USP</td> <td>1000.01</td> <td>밀리그램</td> </tr> <tr> <td>주성분</td> <td>다파글리플로진프로판디올수화물</td> <td>다파글리플로진으로서 10 밀리그램</td> <td>별규</td> <td>12.30</td> <td>밀리그램</td> </tr> </tbody> </table> <p>직두오서방정10/500mg 1정 (1367.07 밀리그램) 중</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">배합 목적</th> <th style="width: 30%;">원료명</th> <th style="width: 20%;">활성물질용량</th> <th style="width: 10%;">규격</th> <th style="width: 10%;">분량</th> <th style="width: 15%;">단위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>메트포르민염산염</td> <td></td> <td>USP</td> <td>500.10</td> <td>밀리그램</td> </tr> <tr> <td>주성분</td> <td>다파글리플로진프로판디올수화물</td> <td>다파글리플로진으로서 10 밀리그램</td> <td>별규</td> <td>12.30</td> <td>밀리그램</td> </tr> </tbody> </table> <p>직두오서방정10/500mg 1정 (1367.07 밀리그램) 중</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">배합 목적</th> <th style="width: 30%;">원료명</th> <th style="width: 20%;">활성물질용량</th> <th style="width: 10%;">규격</th> <th style="width: 10%;">분량</th> <th style="width: 15%;">단위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>메트포르민염산염</td> <td></td> <td>USP</td> <td>500.10</td> <td>밀리그램</td> </tr> <tr> <td>주성분</td> <td>다파글리플로진프로판디올수화물</td> <td>다파글리플로진으로서 5 밀리그램</td> <td>별규</td> <td>6.15</td> <td>밀리그램</td> </tr> </tbody> </table>			배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위	주성분	메트포르민염산염		USP	1000.01	밀리그램	주성분	다파글리플로진프로판디올수화물	다파글리플로진으로서 5 밀리그램	별규	6.15	밀리그램	배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위	주성분	메트포르민염산염		USP	1000.01	밀리그램	주성분	다파글리플로진프로판디올수화물	다파글리플로진으로서 10 밀리그램	별규	12.30	밀리그램	배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위	주성분	메트포르민염산염		USP	500.10	밀리그램	주성분	다파글리플로진프로판디올수화물	다파글리플로진으로서 10 밀리그램	별규	12.30	밀리그램	배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위	주성분	메트포르민염산염		USP	500.10	밀리그램	주성분	다파글리플로진프로판디올수화물	다파글리플로진으로서 5 밀리그램	별규	6.15	밀리그램
배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위																																																																						
주성분	메트포르민염산염		USP	1000.01	밀리그램																																																																						
주성분	다파글리플로진프로판디올수화물	다파글리플로진으로서 5 밀리그램	별규	6.15	밀리그램																																																																						
배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위																																																																						
주성분	메트포르민염산염		USP	1000.01	밀리그램																																																																						
주성분	다파글리플로진프로판디올수화물	다파글리플로진으로서 10 밀리그램	별규	12.30	밀리그램																																																																						
배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위																																																																						
주성분	메트포르민염산염		USP	500.10	밀리그램																																																																						
주성분	다파글리플로진프로판디올수화물	다파글리플로진으로서 10 밀리그램	별규	12.30	밀리그램																																																																						
배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위																																																																						
주성분	메트포르민염산염		USP	500.10	밀리그램																																																																						
주성분	다파글리플로진프로판디올수화물	다파글리플로진으로서 5 밀리그램	별규	6.15	밀리그램																																																																						

	<p>효능효과</p>	<p>이 약은 다파글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 개선시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 환자 - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 - 다파글리플로진과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 - 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(다파글리플로진/메트포르민복합제)을 병용투여 - 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴(시타글립틴 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
<p>신청사항</p>	<p>용법용량</p>	<p>이 약의 용량은 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성에 근거하여, 최대 권장 용량인 다파글리플로진 10mg, 서방성 메트포르민 2000mg을 초과하지 않으면서, 개별화하여야 한다.</p> <p>이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여한다.</p> <p>다파글리플로진과 메트포르민 병용치료가 적절한 경우, 다파글리플로진의 권장 용량은 1일 1회 10mg이다. 서방성 메트포르민을 시작하는 추천된 용량은 1일 1회 500mg이고, 1일 1회 2000mg까지 조절할 수 있다. 이 약의 최대 용량은 다파글리플로진 10mg/서방성 메트포르민 2000mg이고, 5mg/1000mg으로 2정 투여한다.</p> <p>다파글리플로진 10mg은 필요로 하나 메트포르민으로 현재 치료하지 않는 환자에서 권장되는 시작용량은 메트포르민으로 인한 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절하면서 1일 1회 다파글리플로진 10mg/서방성 메트포르민 500mg이다.</p> <p>메트포르민으로 치료하는 환자에서 이 약 용량은 복용 중이던 메트포르민의 용량 또는 이에 치료학적으로 근접한 적정 용량을 제공하도록 한다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.</p> <p>다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변</p>

		<p>화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.</p> <p>이 약은 통째로 삼켜야 하며 절대로 부수거나, 자르거나 또는 씹어서는 안 된다. 간혹 이 약의 비활성 성분이 대변을 통해 정제와 비슷한 모양의 부드러운 수화물의 형태로 배설될 수 있다.</p> <p>병용 요법을 처음 시작하는 환자 초기 병용 요법으로 사용될 때, 이 약의 권장된 시작용량은 1일 1회 10mg/500mg의 1정이다. 이러한 시작 용량으로 충분한 혈당조절이 되지 않는 환자는 이후, 메트포르민 용량을 1일 1회 1000mg(10mg/1000mg 정제 1정) 또는 2000mg(5mg/1000mg 정제 2정)로 적절하게 증가되어야 한다.</p> <p>신장애 경증의 신장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중등도 또는 중증의 신장애 환자($CrCl < 60\text{mL}/\text{min}$ 혹은 $eGFR < 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)에게 금기이다.</p> <p>간장애 메트포르민을 투여 받는 환자에서 손상된 간기능이 여러 건의 유산산증과 관련되었으므로, 이 약은 임상적 또는 실험실적으로 간장애 증거가 있는 환자에 사용되어서는 안 된다.</p> <p>소아 및 청소년 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안정성 및 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>고령자에 대한 사용 메트포르민은 신장을 통해 배설되고, 노인 환자들은 신기능이 감소하기 쉽기 때문에 이 약은 연령이 증가될수록 주의하여 사용되어야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.</p>
최종 허가 사항	허가일자	(5/1000밀리그램, 10/1000밀리그램) 2015.05.29. (5/1000밀리그램, 10/1000밀리그램) 2015.06.08.
	효능·효과	붙임 참조

	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		미국, 영국, 호주 허가	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	이은비, 고용석, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 승호선, 송영미, 박인숙 (기시) 임종미, 송영미, 박인숙
	약효동등성과		엄소영, 김은희, 서경원
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	권용남, 황혜령, 박공수, 김상봉

* 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

1) 직두오서방정 5/500, 5/1000, 10/1000밀리그램

이 약은 다파글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 개선시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.

- 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 환자
- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자
- 다파글리플로진과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우
- 인슐린과 메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(다파글리플로진/메트포르민복합제)을 병용투여
- 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴과 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 시타글립틴과 이 약(다파글리플로진/메트포르민복합제)을 병용투여

2) 직두오서방정 10/500밀리그램

이 약은 다파글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 개선시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.

- 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 환자
- 다파글리플로진과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우

○ 용법·용량

1) 직두오서방정 5/500, 5/1000, 10/1000밀리그램

이 약의 용량은 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성에 근거하여, 최대 권장 용량인 다파글리플로진 10mg, 서방성 메트포르민 2000mg을 초과하지 않으면서, 개별화하여

야 한다.

이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여한다.

이 약의 최대 용량은 1일 1회 다과글리플로진 10mg/서방성 메트포르민 2000mg이고, 5mg/1000mg으로 2정 투여한다.

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 :

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 초기 요법으로 사용될 때, 이 약의 권장된 시작용량은 1일 1회 5mg/500mg 또는 10mg/500mg의 1정이다. 메트포르민의 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다.

메트포르민으로 치료를 받고 있는 환자에서 다과글리플로진 권장용량은 10mg 1일 1회이며 이 약 용량은 복용 중이던 메트포르민의 용량 또는 이에 치료학적으로 근접한 적정 용량을 제공하도록 한다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.

다과글리플로진과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 다과글리플로진과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.

이 약을 인슐린과 병용투여할 때, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 인슐린 용량의 감소가 필요할 수 있다.

다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.

이 약은 통째로 삼켜야 하며 절대로 부수거나, 자르거나 또는 씹어서는 안 된다. 간혹 이 약의 비활성 성분이 대변을 통해 정제와 비슷한 모양의 부드러운 수화물의 형태로 배설될 수 있다.

고령자

메트포르민은 신장을 통해 배설되고, 고령자는 신기능이 감소하기 쉽기 때문에 이 약은 연령이 증가될수록 주의하여 사용되어야 한다. 다과글리플로진의 체액량 감소 위험

을 고려해야 한다. 다파글리플로진은 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.

2) 직듀오서방정 10/500밀리그램

이 약의 용량은 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성에 근거하여, 최대 권장 용량인 다파글리플로진 10mg, 서방성 메트포르민 2000mg을 초과하지 않으면서, 개별화하여야 한다.

이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여한다.

이 약의 최대 용량은 1일 1회 다파글리플로진 10mg/서방성 메트포르민 2000mg이고, 5mg/1000mg으로 2정 투여한다.

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 :

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 초기 요법으로 사용될 때, 이 약의 권장된 시작용량은 1일 1회 5mg/500mg 또는 10mg/500mg의 1정이다. 메트포르민의 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다.

다파글리플로진과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 다파글리플로진과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.

다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.

이 약은 통째로 삼켜야 하며 절대로 부수거나, 자르거나 또는 씹어서는 안 된다. 간혹 이 약의 비활성 성분이 대변을 통해 정제와 비슷한 모양의 부드러운 수화물의 형태로 배설될 수 있다.

고령자

메트포르민은 신장을 통해 배설되고, 고령자는 신기능이 감소하기 쉽기 때문에 이 약은 연령이 증가될수록 주의하여 사용되어야 한다. 다파글리플로진의 체액량 감소 위험을 고려해야 한다. 다파글리플로진은 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

메트포르민염산염

- 1) 드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있다. (5. 일반적 주의사항 참조)
- 2) 인슐린, 설폰닐우레아계 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자
- 2) 심혈관계 허탈(속), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태로부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율<60ml/min 또는 eGFR<60mL/min/1.73m²) 환자
- 3) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]
- 4) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자
- 5) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
- 6) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
- 7) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
- 8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
- 9) 간기능 장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 호흡기 부전, 급성 심근경색, 쇼크와 같이 조직 저산소증을 유발할 수 있는 급성 또는 만성질환, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 10) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신기능

- 다파글리플로진 : 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 이 약은 중등도 내지 중증의 신장장애 환자($\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ 또는 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)에게 투여하지 않는다.
- 메트포르민염산염 : 메트포르민은 신장으로 배설되며, 메트포르민 축적과 유산산증의 위험은 신기능 장애의 정도에 따라 증가한다. 따라서 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌 수치인 환자는 이 약을 투여하면 안 된다.

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;
- 중등도 신장장애로 진행되는 경우, 매년 2~4회 이상, $\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$ 또는 $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 미만으로 신기능이 감소되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

고령자에서 신기능 저하는 빈번하고 증상이 없다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 특히 고령자의 경우, 신기능은 정기적으로 모니터링 되어야 하며, 일반적으로 이 약은 메트포르민의 최대 용량으로 설정하지 않는다. 신기능이 손상될 수 있는 상태인 경우(예를 들면, 항고혈압, 이뇨제 치료 시작 또는 비스테로이드성 소염진통제(NSAID) 치료 시작), 특별한 주의가 필요하다.

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. 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 환자나 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 체액

량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다.

3) 인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 이 약과 병용시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

4) 심부전

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.

4. 이상반응

다파글리플로진과 메트포르민염산염

속방형 또는 서방형 메트포르민과 병용투여한 다파글리플로진에 관한 8개의 위약대조, 임상시험을 통합한 사전 정의된 환자군으로부터 얻은 안전성 분석 결과는 다파글리플로진의 13개의 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석 결과)와 유사하였다(다파글리플로진 안전성 프로파일 요약 참고). 이 8개의 임상시험에서 983명의 피험자가 다파글리플로진 10 mg과 메트포르민을 투여 받았고, 1,185명이 위약과 메트포르민을 투여 받았다.

다파글리플로진

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 설폰닐우레아 추가 병용요법 및 인슐린의 추가 병용요법 시험을 제외하고, 위약을 비롯한 투여군들 간에 유사하였다. 설폰닐우레아 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($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 1. 위약 대조 시험에서의 이상반응^a

기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 ^{*b,c} 요로 감염 ^{*b,d}	진균감염 ^{**}
대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) ^b		체액량 감소 ^{b,e} 구갈 ^{**}
신경계		현기증	
위장관			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 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, 외음부 질염, 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.

^h 다파글리플로진 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화

는 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%). 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.

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 10 mg + 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 중등도

였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며(다파글리플로진 및 위약군에서 각각 8.4% 와 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($eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 $eGFR \geq 30$ 및 $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 인 환자에서 더 많이 보고되었다. (다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%).

신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청 크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 $\leq 0.5 \text{ mg/dL}$ 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 신장장애를 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 1 이상이었고, 기타 기관(혈관 및 림프계, 난소, 요로)에 대하여 1 미만이었으나 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 중양 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, 신장에 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.

메트포르민염산염

서방성 메트포르민의 위약 대조 단독 요법 시험에서, 설사 및 오심/구토가 메트포르민 치료군의 5% 초과에서 보고되었으며 위약 대조군에서 보다 흔하게 보고되었다 (설사 9.6% vs 2.6%, 오심/구토 6.5% vs 1.5%). 설사는 서방성 메트포르민 투여 환자의 0.6%에서 시험약의 중단을 유발하였다.

5. 일반적 주의사항

1) 유산산증

메트포르민염산염 : 유산산증은 이 약 투여 기간 중 메트포르민의 축적으로 발생할 수 있는 드물지만 중대한 대사 합병증이다; 발생시 약 50%에서 치명적이다. 유산산증은 당뇨병을 포함한 여러 병태생리학적 상태와 연관되어 유의한 조직 관류저하 및 저산소혈증이 있을 때 또한 발생할 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산염 수치의 증가(>5mmol/L), 혈중 pH 감소, 음이온 차이가 증가하는 전해질 불균형, 젖산/피브루산염 비의 증가로 특징지어진다. 메트포르민이 유산산증의 원인으로 영향을 끼친 경우, 메트포르민의 혈장 수치는 일반적으로 5ug/mL 초과이다.

메트포르민염산염을 투여 받는 환자에서 유산산증의 보고률은 매우 낮다 (약 0.03 사례/1000명-년, 0.015 치명적 사례/1000 명-년). 임상시험에서 메트포르민에 노출된 20,000명-년 이상에서, 유산산증의 보고는 없었다. 보고된 사례는 내인성 신질환 및 신장 관류저하를 포함한 유의한 신장애가 있거나, 종종 여러 병존하는 의학적/수술적 문제가 있고 여러 병용 약물이 있는 당뇨 환자에서 일차적으로 발생하였다. 약물 치료를 필요로 하는 울혈성 심부전이 있는 환자, 특히 불안정 또는 급성 울혈성 심부전이 있고 관류저하 및 저산소혈증의 위험이 있는 환자들에서는 유산산증의 위험

이 증가한다. 유산산증의 위험은 신장장애의 정도와 환자의 나이에 따라 증가한다. 따라서 유산산증의 위험은 메트포르민을 복용하는 환자의 신기능을 주기적으로 모니터링하고 메트포르민의 최소 유효 용량을 사용함으로써 유의하게 감소시킬 수 있다. 특히, 고령자에게 투여시 신기능을 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 80세 이상 환자는 유산산증이 발생하기 쉽기 때문에, 크레아티닌 클리어런스 측정 결과 신기능의 감소가 없음이 확인되지 않는 한 80세 이상의 환자에게 메트포르민을 투여하지 않도록 한다. 또한 메트포르민은 저산소혈증, 탈수 또는 패혈증과 관련된 어떠한 상태가 있는 경우에 즉시 중단하도록 한다. 간기능 부전은 유산 제거 능력을 유의하게 제한할 수 있으므로, 메트포르민은 간질환의 임상적 또는 실험실적 근거가 있는 환자에게 일반적으로 투여를 피하도록 한다. 알코올이 메트포르민의 유산 대사에 대한 영향을 강화시키므로 메트포르민을 복용 중일 때는 과도한 알코올 섭취를 주의해야 한다. 또한 메트포르민은 혈관 내 조영 검사 또는 외과적 처치 전에 일시적으로 중단되어야 한다.

유산산증의 발현은 종종 포착하기 힘들며, 권태감, 근육통, 호흡곤란, 졸음 증가, 비특이적인 복통 등의 비특이적인 증상들만이 동반된다. 산증이 더 심해질 경우 저체온증, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 가능성 있는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 상황이 명확해질 때까지 메트포르민은 중단해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈중 포도당 및 필요한 경우, 혈중 pH, 유산 수치 및 혈중 메트포르민 수치까지도 유용할 수 있다. 일단 환자가 메트포르민 어느 용량 수준에서 안정화되면, 치료 시작시기에 흔한 위장관계 증상은 약물과 관련성이 거의 없다. 추후 발생하는 위장관계 증상은 유산산증 또는 다른 중대한 질환에 의한 것일 수 있다.

메트포르민을 복용하는 환자에서 정상 상한치 이상이면서 5mmol/L 미만인 공복상태의 정맥 혈장 젖산 수치는 반드시 유산산증을 나타내기 보다는 잘 조절 되지 않은 당뇨병 또는 비만, 활발한 신체 활동, 또는 샘플 처리에 있어 기술적 문제와 같은 다른 기전으로 설명될 수 있다.

유산산증은 케톤산증(케톤뇨증, 케톤혈증)의 근거가 없는 대사 산증이 있는 모든 당뇨병 환자에서 의심되어야 한다. 유산산증은 의학적 응급 상황으로 입원하여 치료되어야 한다. 메트포르민을 복용하는 유산산증이 있는 환자에서, 약물은 즉시 중단되어야 하며 일반적인 지지 요법들이 즉시 시작되어야 한다. 메트포르민 염산염은 투석가능하기 때문에(좋은 혈류역학적 상태하에 170mL/min까지의 클리어런스로), 신속한 혈액투석이 산증을 교정하고 축적된 메트포르민을 제거하기 위해 권고된다. 이러한 조치로 종종 증상을 신속히 제거하고 회복할 수 있다.

2) 기존 조절되던 제 2 형 당뇨 환자의 임상적 상태 변화

메트포르민염산염 : 기존에 이 약으로 잘 조절되던 제 2 형 당뇨병환자에서 실험실적 이상 또는 임상적 이상 증상 (특히 모호하고 특징짓기 어려운 증상)이 발생하는 경우는 케톤산증 또는 유산산증의 증거를 찾기 위한 평가가 신속히 이루어져야 한다. 이러한 평가는 혈청 전해질 및 케톤, 혈중 포도당 및 필요에 따라 혈중 pH, 유산, 피브리노겐, 및 메트포르민 농도를 포함해야 한다. 케톤산증 또는 유산산증이 발생한 경우, 이 약은 즉시 중단되어야 하며 다른 적절한 교정 치료가 시작되어야 한다.

3) 손상된 간기능

메트포르민염산염 : 손상된 간기능은 메트포르민을 투여한 환자에서 유산 산증의 일부 사례와 관련되어 있었으므로, 이 약은 간장애 환자에게 투여하지 않는다.

4) 요오드 조영제 투여

메트포르민염산염 : 요오드 조영제의 혈관 내 투여는 신기능의 급격한 변화를 유발할 수 있으며 메트포르민 투여 환자에서 유산산증과 관련된다. 따라서 이 약 투여를 시술시 또는 시술 전에 일시적으로 중단하고 시술 후 48 시간까지 보류한 후 신기능을 재평가하여 정상임이 확인된 다음에 재시작한다.

5) 저산소증 상태

메트포르민염산염 : 어떤 원인에 의한 심혈관 허탈(속), 급성 울혈성 심부전, 급성 심근 경색, 그리고 저산소증을 보이는 다른 상태들도 유산산증과 관련되어 있으며, 또한 전신성 고질소혈증을 유발할 수도 있다. 이 약 복용 환자에서 이러한 상태가 발생하면, 이 약 투여를 즉시 중단한다.

6) 수술

메트포르민염산염 : 이 약은 메트포르민염산염을 함유하고 있으므로, 전신, 척추 또는 경막외 마취제에 의한 외과적 처치 48시간 전에 중단되어야 한다. 이 약은 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.

7) 요로 감염

다파글리플로진 : 24주까지의 위약 모집단 분석에서 요로 감염은 다파글리플로진 10mg군이 위약군에 비해 더 높은 빈도로 보고되었다(각각 4.3% vs. 3.7%). 신우신염은 흔하지 않으며, 다파글리플로진과 위약군에서 유사한 빈도로 발생하였다(다파글리플로진 10 mg에서 0명, 위약군에서 1명). 뇨 중 포도당 배설은 요로 감염 위험 증가와 관련이 있을 수 있다; 따라서, 신우신염 또는 요로성 패혈증을 치료할 때, 이 약의 일시 중단을 고려해야 한다. 재발성 요로 감염의 경우, 이 약의 중단을 고려할 수도 있다.

8) 비타민 B12 농도

메트포르민염산염 : 29 주 메트포르민의 대조 임상 시험에서, 임상적 증상 발현 없이 기존의 정상 혈청 비타민 B12 수치가 정상 이하로 감소하는 것이 약 7%의 환자에서 관찰되었다. 아마도 B12-내인성 인자 복합체로부터 B12 흡수를 방해하여 발생

하는 이러한 감소는 그러나 매우 드물게 빈혈과 관련되며 메트포르민을 중단하거나 비타민 B12 보충제를 복용함으로써 빠르게 회복된다. 이 약 투여 환자에게는 혈액학적 파라미터를 매년 측정할 것을 권고하며 명백한 이상은 충분히 조사되고 처치되어야 한다. 특정 개인들 (비타민 B12 또는 칼슘 섭취 또는 흡수가 부족한 사람)은 비타민 B12 수치가 정상 이하가 되기 쉽다. 이러한 환자들은 2~3 년 간격으로 혈청 비타민 B12 수치를 측정하는 것이 도움이 될 수도 있다.

9) 알코올 섭취

메트포르민염산염 : 알코올은 젖산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 환자는 이 약을 복용하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량 섭취를 하지 않도록 한다.

10) 혈당 조절의 실패

메트포르민염산염 : 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 이 약을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 이 약은 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있다.

11) 저혈당 유발 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.

저혈당은 통상적 사용 환경하에서는 메트포르민 단독 투여 환자에서는 발생하지 않으나, 열량 섭취가 부족하거나, 격렬한 운동 후 열량 보충을 하지 않은 경우 및 다른 혈당저하제(설포닐우레아 및 인슐린 등) 또는 알코올과 병용하는 동안 발생할 수 있다. 고령자, 쇠약자, 또는 영양 부족 환자 및 부신 또는 뇌하수체 부전, 알코올 중독이 있는 환자는 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자 및 β -아드레날린 차단 약물을 복용 중인 환자에서는 인지하기 어려울 수 있다.

12) 대혈관 합병증 : 다과글리플로진 또는 기타 당뇨병 치료제에서 대혈관 합병증 발생 위험을 감소시켰다는 결정적 증거를 확립한 임상 시험은 없었다. 전향적 14건의 임상 시험의 메타 분석에서, 다과글리플로진의 사용은 심혈관계 이상반응의 위험 증가와 관련이 없었다.

13) 피오글리타존을 투여한 환자에 대한 사용 : 다과글리플로진과 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.

14) 다과글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 다과글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은

환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

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

16) 병용 요법 : 다파글리플로진은 GLP-1 유사체와 병용 연구된 적이 없다.

17) 뇨 실험실 평가 : 이 약을 투여하는 환자들은 다파글리플로진 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.

6. 상호작용

다파글리플로진

1) 약력학적 상호작용

이노제 : 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이노제의 이노작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 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 시토크롬 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 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다.

4) 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향

주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구

에서, 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.

5) 다른 상호작용 : 흡연, 식이, 천연물 의약품 및 알코올이 다파글리플로진의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

메트포르민염산염

1) 양이온 약물 : 이론적으로 신세뇨관 분비를 통해 배설되는 양이온 약물(예, 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카이나미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프림, 반코마이신)은 신세뇨관 운송 시스템과 경쟁하여 메트포르민과 상호작용할 수 있는 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 메트포르민염산염과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민염산염의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈 중의 메트포르민염산염 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민염산염은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나(시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 메트포르민염산염과 /또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 권고된다.

2) 글리벤클라미드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민염산염과 글리벤클라미드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리벤클라미드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여와 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

3) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민염산염과 푸로세미드의 약물 상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민염산

염과 푸로세미드를 병용 투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

- 4) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회 투여로 메트포르민염산염과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민염산염의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민염산염은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.
- 5) 다른 약물과의 사용 : 어떤 약물은 고혈당증을 유발시키므로, 혈당 조절 실패에 이르게 할 수도 있다. 이러한 약물은 치아진계 약제 및 다른 이노제, 코르티코스테로이드, 페노치아진계 약제, 에스트로겐, 경구피임제, 페니토인, 니코틴산, 교감신경약, 칼슘채널길항제, 이소니아지드이다. 그러한 약물을 메트포르민을 투여 받고 있는 환자에게 투여할 때, 환자의 혈당 조절을 주의하여 관찰하여야 한다. 그러한 약물을 메트포르민을 투여 받고 있는 환자에서 중단할 때, 환자의 저혈당을 주의하여 관찰하여야 한다. 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.
- 6) 메트포르민염산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 투여 : 임신한 여성을 대상으로 적합하고 잘 대조된 임상시험 또는 각 성분에 대한 시험은 없다. 임부에서의 이 약은 사용하지 않는다. 임신이 확인되면, 이 약에 의한 치료는 중단되어야 한다.

다파글리플로진의 랫트에 대한 연구 결과 사람의 임신 2기와 3기에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타냈다. 따라서 다파글리플로진은 임신 동안 사용되어서는 안 된다.

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

- 2) 수유부에 대한 투여: 이 약은 수유 중 사용해서는 안 된다. 이 약의 복합된 성분으로 수유중인 동물에 대한 연구는 실시되지 않았다. 각 성분으로 실시된 연구에서, 다파글리플로진과 메트포르민 모두 수유중인 랫트의 유즙으로 분비된다.

다파글리플로진 또는 메트포르민이 사람의 유즙에 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 다파글리플로진

고령 환자는 신장장애를 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 신장장애 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.

2) 메트포르민염산염

메트포르민은 실질적으로 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있다. 메트포르민의 유산산증 위험이 신장장애 환자에서 크기 때문에, 메트포르민은 정상 신기능 환자에서만 투여되어야 한다. 고령자에서 신기능 감소의 가능성 때문에 메트포르민 초기 및 유지 용량은 신중해야 한다. 모든 용량 조절은 신기능의 신중한 평가에 근거해야 한다.

10. 과량투여

1) 다파글리플로진 : 경구로 투여한 다파글리플로진은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg(인체에 대한 최대 권장 용량(MRHD)의 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 발생 빈도는 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제2형 당뇨병 환자에게 최대 100mg(인체에 대한 최대 권장 용량의 10배)을 1일 1회 2주동안 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생 빈도는 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 유의한 용량 관련된 변화는 없었다. 과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증치료를 실시해야 한다. 투석에 의한 다파글리플로진의 제거는 연구되지 않았다.

2) 메트포르민염산염 : 50g을 초과하는 양을 섭취한 경우를 포함하여, 메트포르민 염산염의 과량 투여가 보고되었다. 저혈당이 약 10%에서 보고되었으나, 메트포르민 염산염과의 상관성은 확립되지 않았다. 유산산증은 메트포르민 과량 투여의 약 32%에서 보고되었다. 메트포르민은 좋은 혈류 역학적 상태 하에서 최대 170mL/min의 클리어런스로 투석가능하다. 따라서 메트포르민 과량 투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물의 제거에 투석이 유용할 수 있다.

11. 적용상의 주의사항

이 약 또는 다파글리플로진이 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치는지에 대한 연구는 수행되지 않았다. 다파글리플로진 또는 메트포르민은 환자들은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 거의 미치지 않을 것이다. 다파글리플로진 임상시험에서 어지러움이 보고된 적이 있으므로 이를 고려해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

13. 기타

1) 다파글리플로진 작용기전 : 다파글리플로진은 매우 강력하고(K_i : 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. 약물의 최초 투여부터 관찰된 이러한 포도당 배설(glucuretic effect) 은 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 배설

(glucuresis) 은 칼로리 소실과 체중 감소로 이어진다. 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 1400배를 초과하여 선택적이다.

2) 비임상 안전성 자료

다파글리플로진

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 유전독성 : 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 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/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 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 연구에서 모체 랫트는 임신 6일째부터 출산 후 21일 쯤까지 약물(1, 15, 또는 75 mg/kg/일)을 투여받았고 새끼는 자궁 속과 수유를 통하여 간접적으로 노출되었다. (유즙과 새끼에 대한 다과글리플로진의 영향을 평가하기 위한 별도의 연구가 수행되었다.) 75 mg/kg/일의 용량(어미 및 새끼의 다과글리플로진 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 각각 1415배 및 137배에 해당)에서만인긴 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 75mg/kg/일에서만 명백하였으며 투여 초기에 체중과 먹이소비의 일시적 감소에 국한되었다. 발달독성에서 무독성용량(NOEL)인 1 mg/kg/일은 [MRHD에서 인체 수치]의 약 19배이며 모체 전신 노출량에 해당한다.

랫트와 토끼에 대한 추가적인 배태아 발달시험에서 다과글리플로진은 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 다과글리플로진은 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.

메트포르민염산염

① 발암원성 : 장기 발암성 시험이 랫트(투약 기간 104 주) 및 마우스(투약 기간 91 주)에서 각각 최대 900mg/kg/일 및 1500mg/kg/일까지 수행되었다. 이 용량들은 체표면적 비교에 근거하였을 때 모두 최대 권장 사람 용량인 2000mg의 약 4 배이다. 메트포르민의 발암성에 대한 근거는 수컷 또는 암컷 마우스 모두에서 발견되지 않았다. 유사하게, 수컷 랫트에서 메트포르민의 발암성의 가능성은 관찰되지 않았다. 그러나 900mg/kg/일 로 투여한 암컷 랫트에서 양성 기질 자궁 용종의 발생률이 증가하였다.

- ② 유전독성 : 다음의 실험실적 시험에서 메트포르민이 돌연변이 유발 가능성은 없었다: Ames 시험(*S. typhimurium*), 유전자 돌연변이 시험(마우스 림프종 세포), 또는 염색체 이상 시험(사람 림프구). 생체내 마우스 소핵 시험 결과 또한 음성이었다.
- ③ 암·수 랫트의 수태능은 600mg/kg/일의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.
- ④ 메트포르민은 최대 600mg/kg/일 의 용량으로 랫트 및 토끼에게 투여시 최기형성이 없었다. 이는 각각 랫트 및 토끼에서 체표면적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2배 및 6 배의 노출을 나타낸다. 태자 농도 측정은 메트포르민에 대한 부분적 태반 장벽을 입증하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 메트포르민염산염

* 주성분 제조원: Merck Sante s.a.s. 5, rue Clement Ader F-62100 Calais, France

- DMF 등록번호: 20050831-37-C-29-01

○ 다파글리플로진프로판디올수화물

* 주성분 제조원: Swords Laboratories Watery Lane, Swords County Dublin, Ireland

- DMF 등록번호: 수4095-8-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 재심사(4년) 기간 부여, 특허관계에 따른 허가조건 부여

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토

- 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호(자료제출의약품), [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성(복합제)

구분	제출자료		자료번호																			
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출범위	○	○	○	×	×	○	×	○	△	×	×	×	△	○	※	※	×	○	×	○	○	주2
제출여부	○	○	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	-

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
4. 독성에 관한 자료
 - 나. 반복투여독성시험에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 다파글리플로진과 메트포르민염산염 복합제를 개발함
 - 개발제형(5/500, 10/500, 5/1000, 10/1000mg) 중 3 품목(10/500, 5/1000, 10/1000mg) 먼저품목허가 신청하였고, 추가로 5/500mg을 허가 신청함
- ※ 국내 수입품목 신청 근거
 - 10/500, 5/1000, 10/1000mg : 호주 품목 근거 신청
 - 5/500mg : 미국 품목 근거 신청
- [비임상] 13주 반복투여독성시험 결과 다파글리플로진과 메트포르민 병용투여시 다파글리플로진 단독투여와 유사한 독성양상이 관찰됨
- [임상] 다파글리플로진과 메트포르민 병용투여 3상 임상시험* 및 각 단일제 병용투여와 복합제 투여 BE시험, 서방형복합제 식이영향시험 결과를 근거로 복합제의 타당성을 검토함
- ※ 다파글리플로진과 메트포르민 병용투여 3상 임상시험자료는 다파글리플로진 단일제 허가시 검토 자료임

<신청 효능효과 및 용법용량에 대한 전반적인 검토의견>

- 1) 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 naive 환자에서 초기요법으로 복합제 투여
 - 포시가정(다파글리플로진)의 메트포르민과 초기병용시 다파글리플로진 용량이 5mg 또는 10mg임으로, 복합제(다파글리플로진/메트포르민)의 초기병용요법에 대한 용량을 다음과 같이 시정함
“이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 초기 요법으로 사용될 때, 이 약의 권장된 시작 용량은 1일 1회 5mg/500mg 또는 10mg/500mg의 1정이다. 메트포르민의 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다.”
- 2) 메트포르민에 추가병용요법으로 투여
 - 최근 국내 혈당강하제 복합제 허가시 임상시험자료에 해당하는 용법용량에 따라 복합제를 심사함
 - 메트포르민에 추가병용 및 초기병용 임상시험의 메트포르민 용량을 근거로 각 함량 제제별로 효능효과 별도 부여
 - 메트포르민에 추가 병용요법 임상시험 메트포르민 1500mg 이상 투여한 경우, 저용량 복합제는 효능효과를 부여할 수 없음
 - 그러나, 국내에서 메트포르민 1000mg도 유효용량으로 많이 사용되며 국내 임상시험에서 1000mg 이상 투여 피험자를 선정하여 임상시험을 진행함. 의약품심사전문가회의를 개최하여 국내의 경우 이전 메트포르민 적정 투여용량으로 1000mg은 타당함을 자문 받았음
 - 자문결과를 고려하여, 메트로르민 1500mg 이상으로 임상시험을 수행하였어도 실제 국내 사용현황을 고려하여 1000mg 용량 허가는 타당하다고 판단됨
 - 메트포르민 500mg은 추가 병용요법의 용량으로 타당하지 않으므로, 메트포르민 관련 추가 병용요법은 인정할 수 없음
 - 메트포르민에 추가병용 및 초기병용 임상시험의 메트포르민 용량을 근거로 직듀오서방정 함량제제별 인정 가능한 효능효과는 다음과 같음

제품명	함량	add-on to Met	initial combination with Met
직듀오서방정 (다파글리플로진 /메트포르민) * 다파글리플로진 1일 용량 10mg, 초기병용 5mg or 10mg	10/1000	○	○
	5/1000	○ * ×2정 복용시 : 10/2000	○
	10/500	X	○
	5/500	○ * ×2정 복용시 : 10/1000	○ * ×2정 복용시 : 100/2000

- 3) 직듀오서방정10/1000mg과 5/500mg은 개개의 단일 주성분 병용투여시와 복합제 투여시의 BE를 입증하였고, 중간 함량인 5/1000mg 및 5/500mg에 대하여 비교용출시험결과를 제출하였고 이는 타당함
- 비교용출 대조약으로 사용된 직듀오서방정10/1000mg과 직듀오서방정5/500mg 품목허가심사가 완료되어야 대조약으로 타당성이 인정됨으로, 이를 근거로 5/1000mg과 10/500mg 품목허가가 진행되어야 함

<사용상의 주의사항 중 이상반응항 검토의견>

- 이상반응항에 다파글리플로진과 메트포르민 병용투여한 경우 다파글리플로진에서 알려진 안전성 결과와 유사하였음을 추가로 기재하고, 별도의 이상반응 표는 삽입하지 않음

[약어 및 정의]

- SGLT2 : sodium-glucose co-transporter 2

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 직류오서방정 5/1000mg, 10/1000mg, 10/500mg, 5/500mg
- 제2형 당뇨병치료제 : 경구용 항당뇨약물(ODA)
- 약리작용 기전
 - Dapagliflozin(BMS-512148) : 신장 포도당 재흡수를 담당하는 주요 수송체인 SGLT2에 대하여 선택적(1400배 선택성)이며, 가역적인 저해제
 - 메트포르민 : 비구아나이드계 약물로서 간에서 당 생성 감소 및 말초 포도당 흡수 및 이용증가로 인슐린 감수성 개선작용
- 다파글리플로진 및 메트포르민의 복합제 사용은 T2DM 환자에게 복약 순응도를 개선할 것이다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 상호보완적인 작용기전을 갖는 약물의 복합제 개발
 - 다파글리플로진/메트포르민 XR FDC 정제를 개발 (다파글리플로진/메트포르민 XR 5mg/500mg, 5mg/1000mg, 10mg/500mg, 10mg/1000mg)
 - QD 투여 용이성 때문에 메트포르민 XR이 사용
- 국외 허가현황
 - 호주 XIGDUO XR (dapagliflozin/metformin HCl) modified release tablets
dapagliflozin/metformin HCl 5mg/1000mg, 10mg/500mg, 10mg/1000mg (2014.07.18)
 - 미국 XIGDUO XR (dapagliflozin and metformin HCl extended-release) tablets
dapagliflozin/metformin HCl 5mg/500mg, 5mg/1000mg, 10mg/500mg, 10mg/1000mg (2014.10)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨병 : 당뇨병은 췌장 β 세포에서 인슐린의 부적절한 분비와 말초조직에서의 인슐린 저항성으로 인한 인슐린 작용 결핍으로 인해 발생하는 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 일반적인 치료계열 : 비구아니드(biguanides), 치아졸리딘(thiazolidines), 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP-4) 저해제, 설폰닐우레아 (SU) 제제, 속효성 인슐린 분비촉진제, 알파 글루코시다제 저해제 (α -GIs) 및 글루카곤유사 펩타이드 (GLP)-1 수용체 효능제

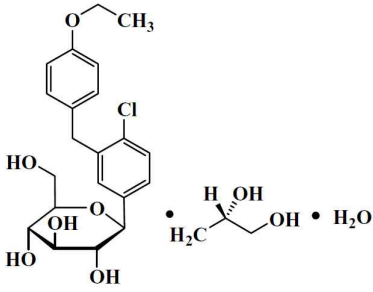
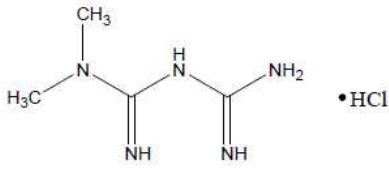
1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 각 단일제의 복합제 개발

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

<p>다파글리플로진프로판디올수화물 Dapagliflozin propanediol hydrate</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>R</i>)-2-[4-Chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl]-6-(hydroxy methyl)tetrahydro-2<i>H</i>-pyran-3,4,5-triol, (2<i>S</i>)-propane-1,2-diol (1:1) monohydrate</p> <p>$C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$: 502.98</p>
<p>메트포르민염산염</p>	 <p>분자량: 165.63</p>

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 메트포르민염산염 : 미국약전규격(USP)
- 다파글리플로진프로판디올수화물 : 별첨규격

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 <input type="checkbox"/> 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타)
<input checked="" type="checkbox"/> 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타)
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 <input type="checkbox"/> 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항
 - 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
- 제출자료

시험종류	시험조건	포장용기	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	5℃	Alu/Alu Blisters	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	- 함량시험 유의한 변화 없음(5%이상의 함량변화 없음) - 유연물질시험 결과, 유연물질의 증가 경향이 보임(기준을 초과한 값은 없음)
	25±2℃ /60±5% RH			
	30±2℃ /70±5% RH			
가속시험	40±2℃ /75±5% RH	Alu/Alu Blisters	0, 3, 6	
기타	25±2℃ /60±5% RH	open dish	~12	
	HIL/UVA	open dish	4 or 7 days	
	30±2℃ /60±5% RH	IPC bulk container	~6	

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- Alu/Alu blister에 포장된 다파글리플로진프로판디올수화물/메트포르민염산염 필름코팅정에 대해, 5℃, 25℃/60%RH 및 30℃/75%RH의 보관 조건에서 36개월 및 40℃/75%RH에서 6개월간의 안정성 자료가 갖춰졌으며 이로부터 “30℃ 이하에서 보관”시 36개월의 사용기한이 정당화된다고 사료된다.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
반복 투여	Study DN09023	Rat/SD	경구	7일	Met 100, 300, 600 Dapa 50 D+M 50/600	X
	Study DN10008	Rat/SD	경구	13주	Met 150 Dapa 5 D+M 1/150, 5/150	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1) : 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 랫트에서 7일 투여 독성시험(투여량 : 다파글리플로진+메트포르민 50 + 600mg/kg/일)에서 약물과 관련된 독성은 나타나지 않음
- 랫트에서 13주 투여 독성시험(최대 투여량 : 다파글리플로진+메트포르민 5 + 150mg/kg/일)에서 다파글리플로진 관련 반응은 메트포르민 병용여부와 관계없이 유사하게 나타남
 - 다파글리플로진 관련 반응(약리기전에 따른 이차적 반응으로 사료됨)
 - 1) increases in food and water consumption
 - 2) decreases in serum glucose, with increases in serum urea and decreases in serum chloride, sodium and potassium levels
 - 3) marked increases in total urine glucose output with increases in total urinary calcium, sodium and phosphorus outputs, increases in urinary volumes as well as occasional decreases in urine osmolality, all of which accompanied the aforementioned serum chemistry changes;
 - 4) minimal increases in serum alanine aminotransferase ($\leq 1.6 \times$ controls) which was not accompanied by any histopathological correlates;
 - 5) an increase in the incidence/severity of vacuolation of the zona glomerulosa of the adrenal gland, likely due to compensatory increases in aldosterone secondary to increased urinary excretion of sodium.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3) : 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5) : 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4) : 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7) : 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험의 적정용량 설정을 위하여 실시한 예비시험(7일 반복투여 독성)으로 단회투여독성시험자료를 갈음함
- 3개월 반복투여결과 다과글리플로진과 메트포르민 병용투여시 다과글리플로진 단독투여와 유사한 양상이 관찰됨. 다과글리플로진 관련 반응은 독성이 아닌 약리기전에 따른 이차적 반응으로 볼 수 있음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 다과글리플로진 단일제 당뇨병 치료제 허가사항 있음
- 메트포르민 단일제 당뇨병 치료제 허가사항 있음

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3) : 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2) : 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험
 - 제28조제4항, [별표1] 주2. 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제
 - 개개의 주성분이 당뇨병 치료에 대한 효능효과가 있으므로, 신규 복합제의 효력시험자료 면제 가능 (식약청 당뇨병 치료목적 복합제 심사지침(2011.8) 중)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험결과보고서 GCP 준수
- 외국 임상자료 :
 - 10/500, 5/1000, 10/1000mg 신청 : 허가 당시 제출자료 증명서 제출(TGA 제출)
 - 5/500mg 신청 : 허가 당시 제출자료 증명서 제출(FDA 제출)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- CTD 중 임상시험성적자료 : 1상 17건, 국내 2상 1건, 국내 3상 2건, 해외 참고임상 7건

단계	시험번호	제목	시험목적
1상	MB102060	건강한 피험자에서 Glucophage® XR 2 X 500mg	FDC를 개발 위한 메트포르

		제형과 비교하여 무게가 감소된 Metformin XR (Extended Release) 1000mg을 함유한 압축된 시제품 정제의 생체이용률	민XR 1000mg(질량 감소 과립)/위약 이중층 시제품의 BA 예비시험
	MB102065	건강한 피험자에서 병용 투여한 Dapagliflozin 10 mg Tablet과 Glucophage® XR 2 x 500 mg과 비교한 무게가 감소된 10 mg Dapagliflozin과 1000 mg Metformin Extended Release (XR) 정제의 2종류 고정된 용량의 복합 제형 (FDC) 시제품의 생체이용률	FDC를 개발하기 위한 2종류 FDC 제형(10/1000mg)의 각 단일제 병용투여를 비교하기 위한 BA 예비시험
	MB102071	건강한 사람에서 금식상태시 10mg Dapagliflozin 1정과 500mg Glucophage XR 1정의 병용투여와 비교하여 두 종류의 고정된 용량인 10mg Dapagliflozin/500mg Metformin XR 복합제의 생체이용률 시험	FDC를 개발하기 위한 2종류 FDC 제형(10/500mg)의 각 단일제 병용투여를 비교하기 위한 BA 예비시험
	MB102092 * pivotal	건강한 사람에서 금식, 식사 상태시 10mg Dapagliflozin의 1정과 500-mg Glucophage XR의 2정의 병용투여와 비교한 고정된 용량인 10mg Dapagliflozin/1000mg Metformin XR의 복합제의 생물학적 동등성 시험과 고정된 용량인 10mg Dapagliflozin / 1000mg Metformin XR의 항정상태의 약동학 분석	<ul style="list-style-type: none"> • FDC (10/1000) vs 병용 (10mg+500mg*2 XR) 의 식후 동등성 비교 (B군 vs A군) • FDC (10/1000) 식전/식후 비교 (B군 vs C군)
	MB102100 * pivotal	건강한 사람에서 금식, 식사 상태시 5mg Dapagliflozin 1정과 500mg Glucophage XR 1정의 병용투여와 비교한 고정된 용량인 5mg Dapagliflozin/500mg Metformin XR 복합제의 생물학적동등성 시험과 고정된 용량인 5mg Dapagliflozin/500mg Metformin XR의 항정상태의 약동학 분석	<ul style="list-style-type: none"> • FDC (5/500) vs 병용 (5mg+500mgXR) 의 식후 동등성 비교 (B군 vs A군) • FDC (5/500) 식전/식후 비교 (B군 vs C군)

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 요약표

단계	임상시험제목 (번호/서널명)	디자인	대상환자 피험자수	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과
§ 생물약제학							
1상	MB102060 건강한 피험자에서 Glucophage® XR 2 X 500mg 제형	공개, 무작위, 3-period, 3-treatment	건강한 성인 30명	[투여용량/기간] <ul style="list-style-type: none"> • Treatment A: Glucophage® XR 2 x 500 mg 정제, 단회 투여 (금식) • Treatment B: metformin 무게가 감소한 XR 정제, 단회 투여 (금식) • Treatment C: metformin 무게가 감소한 XR 정제, 단회 투여 (식사) 			

	과 비교하여 무게가 감소된 etformin XR (Extended Release) 1000mg을 함유한 압축된 시제품 정제의 생체이용률		<p>- 한 순서당 3명씩 ABC, BCA, CAB으로 한 순서당 2명씩 CBA, ACB, BAC 순으로 배정</p> <p>- 최소 7 days (168 시간)의 washout</p> <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1000mg metformin 무게가 감소한 XR 정제의 metformin PK는 Glucophage® XR 2 x 500 mg 정제와 비교했을 때, 일반적 생물학적으로 동등 기준에 일치하였다. • 금식 상태와 비교하여, 정상 음식은 1000 mg metformin 무게가 감소한 XR 정제의 metformin Cmax를 약 32% 증가시켰으나 AUC(INF)와 AUC(0-T)은 영향을 미치지 않았다. <p>※ 심사자 검토의견</p> <p>- FDC를 개발하기 위한 메트포르민 XR 1000mg(질량 감소 과립)/위약 이중층 시제품의 BA 예비시험임</p>
1상	<p>MB102065</p> <p>건강한 피험자에서 병용 투여한 Dapagliflozin 10 mg Tablet과 Glucophage® XR 2 x 500 mg과 비교한 무게가 감소된 10 mg Dapagliflozin과 1000 mg Metformin Extended Release (XR) 정제의 2종류 고정된 용량의 복합 제형 (FDC) 시제품의 생체이용률</p>	<p>공개, 무작위배정, 3-period, 3-treatment, 교차 임상시험</p>	<p>건강한 성인 30명</p> <p>[투여용량/기간]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment A: FDC1 정제 (Dapagliflozin/Metformin XR 10 mg/ 1000 mg), 공복 • Treatment B: FDC2 정제 (Dapagliflozin/RM(reduced mass) Metformin XR 10 mg/ 1000 mg), 공복 • Treatment C: Dapagliflozin 10 mg Tablet과 Glucophage® XR 2 x 500 mg, 공복 <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2종류의 시제품 10mg dapagliflozin/1000mg metformin FDC 정제에 대한 dapagliflozin의 BA는 금식시 개별적인 dapagliflozin 10mg 정제와 2 x 500 mg Glucophage XR를 함께 투여했을 때의 BA와 유사하였다. • 2종류의 시제품 10mg dapagliflozin/1000mg metformin FDC 정제에 대한 metformin의 BA는 금식시 개별적인 dapagliflozin 10mg 정제와 2 x 500 mg Glucophage XR를 함께 투여했을 때의 BA보다 약간 높았다. 일반적 생물학적동등성 기준 범주를 조금 상회함. <p>※ 심사자 검토의견</p> <p>- FDC를 개발하기 위한 2종류 FDC 제형(10/1000mg)의 각 단일제 병용투여를 비교하기 위한 BA 예비시험임</p> <p>- 2종류 제형의 차이는 메트포르민XR 일반 무게, 감소된 무게 차이</p> <p>- 이 예비시험을 근거로 FDC 1000XR 제제 개발은 감소된 무게 제형을 선택함</p>
1상	<p>MB102071</p> <p>건강한 사람에서 금식상태시 10mg Dapagliflozin</p>	<p>공개, 무작위배정, 3-period, 3-treatment, 교차</p>	<p>건강한 성인 30명</p> <p>[투여용량/기간]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment A: FDC1 정제 (Dapagliflozin/Metformin XR 10 mg/ 500 mg), 공복 • Treatment B: FDC2 정제 (Dapagliflozin/RM(reduced mass) Metformin XR 10 mg/ 500 mg), 공복

	<p>1정과 500mg Glucophage XR 1정의 병용투여와 비교하여 두 종류의 고정된 용량인 10mg Dapagliflozin / 500 mg Metformin XR 복합제의 생체이용률 시험</p>	<p>임상시험</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment C: Dapagliflozin 10 mg Tablet과 Glucophage® XR 500 mg, 공복 <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 건강한 성인에서 금식상태시 2종류의 시제품 10mg dapagliflozin/500mg metformin FDC 정제에 대한 dapagliflozin는 개별적인 dapagliflozin 10mg 정제와 500 mg Glucophage XR를 함께 투여했을 때와 비교시 유사한 노출을 보임 • 건강한 성인에서 금식상태시 FDC1(메트포르민층 정상 무게) 제형의 metformin는 개별 성분들 투여와 비교시 유사한 노출을 보임 • 건강한 성인에서 금식상태시 metformin FDC2(메트포르민층 무게 감소) 제형의 metformin는 개별 성분들 투여와 비교시 최대 10% 낮은 노출을 보임 <p>※ 심사자 검토의견</p> <ul style="list-style-type: none"> - FDC를 개발하기 위한 2종류 FDC 제형(10/500mg)의 각 단일제 병용투여를 비교하기 위한 BA 예비시험임 - 2종류 제형의 차이는 메트포르민XR 일반 무게, 감소된 무게 차이 - 이 예비시험을 근거로 FDC 500XR 제제 개발은 일반 무게 제형을 선택함
<p>1상</p>	<p>MB102092 건강한 사람에서 금식, 식사 상태시 10 mg Dapagliflozin의 1정과 500 - mg Glucophage XR의 2정의 병용투여와 비교한 고정된 용량인 10 mg Dapagliflozin / 1000 mg Metformin XR의 복합제의 생물학적 동등성 시험과 고정된 용량인 10mg Dapagliflozin / 1000mg Metformin XR의 항정상태의 약동학</p>	<p>공개, 무작위배정, 4-period, 4-treatment, 교차 임상시험</p>	<p>건강한 성인 36명</p> <p>[투여용량/기간]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment A: 식사시 각 단일제 병용투여(10mg dapagliflozin 1정과 500-mg metformin XR 2정) (생물학적동등성 대조군) • Treatment B: 식사시 10/1000 XR FDC 정제의 단회 경구 투여 (생물학적동등성 시험군) • Treatment C: 금식시 10/1000 XR FDC 정제의 단회 경구 투여 • Treatment D: 4일동안 식사시 10/1000 XR FDC 정제의 1일 1회 경구 투여 (항정 상태 PK 평가) <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10/1000 XR FDC 정제와 IC 정제에 대한 dapagliflozin과 metformin의 생물학적동등성이 확립되었다. • 4일동안 1일 1회 반복투여는 dapagliflozin의 PK를 변화시키지 않았다. • 10/1000 XR FDC 정제가 가벼운 지방식과 함께 투여될 때 dapagliflozin PK에 대한 음식 영향은 Cmax의 감소(34%) AUC의 약간 감소(8%)로 증명되었다. • 10/1000 XR FDC 정제가 가벼운 지방식과 함께 투여될 때, metformin의 PK에 대한 음식 영향은 없었다. <p>※ 심사자 검토의견</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDC (10/1000) vs 병용 (10mg+500mg*2 XR) 의 식후 동등성 비교 (B군 vs A군) <ul style="list-style-type: none"> - 복합제와 각 단일제 병용투여시 생물학적동등성 입증 • FDC (10/1000) 식전/식후 비교 (B군 vs C군) <ul style="list-style-type: none"> - 복합제 중 dapagliflozin PK에 대한 음식 영향은 Cmax의 감소(34%) AUC의 약간 감소(8%)가 나타남

	분석 * pivotal 임상시험			- 이전 다파글리플로진 단일제에서 식이에 따른 Cmax 감소가 관찰되었으며, 이 정도는 이 약의 용량범위에서 포도당재흡수억제능력에 영향을 미치지 않을 것으로 사료되어 용법이 음식과 관계없이 투여가능함으로 허가된 바 있음
1상	<p>MB102100 건강한 사람에서 금식, 식사 상태에서 5 mg Dapagliflozin 1정과 500mg Glucophage XR 1정의 병용투여와 비교한 고정된 용량인 5mg Dapagliflozin / 500 mg Metformin XR 복합제의 생물학적동등성 시험과 고정된 용량인 5 mg Dapagliflozin / 500 mg Metformin XR의 항정상태의 약동학 분석</p> <p>* pivotal 임상시험</p>	공개, 무작위배정, 4-period, 4-treatment, 교차 임상시험	건강한 성인 36명	<p>[투여용량/기간]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment A: 식사시 각 단일제 병용투여(5mg dapagliflozin 1정과 500-mg metformin XR 1정) (생물학적동등성 대조치료) • Treatment B: 식사시 5/500 XR FDC 정제의 단회 경구 투여 (생물학적동등성 대상치료) • Treatment C: 금식시 5/500 XR FDC 정제의 단회 경구 투여 • Treatment D: 4일동안 식사시 5/500 XR FDC 정제의 1일 1회 경구 투여 (항정 상태 PK 평가) <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5/500 XR FDC 정제와 IC 정제에 대한 dapagliflozin과 metformin의 생물학적동등성이 확립되었다. • 4일동안 1일 1회 반복투여는 dapagliflozin의 PK를 변화시키지 않았다. • 5/500 XR FDC 정제가 가벼운 지방식과 함께 투여될 때 dapagliflozin PK에 대한 음식 영향은 Cmax의 감소(34%) AUC의 약간 감소(9~10%)로 증명되었다. • 5/500 XR FDC 정제가 가벼운 지방식과 함께 투여될 때, metformin의 PK에 대한 음식 영향은 없었다. • 건강한 피험자에서 금식 및 식사 상태에서 고정된 용량의 5mg dapagliflozin/500-mg metformin XR 복합제 또는 병용 투여한 5mg dapagliflozin 1정과 500mg Glucophage XR 2정의 안전성과 내약성에 대한 우려는 없었다. <p>※ 심사자 검토의견</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDC (5/500) vs 병용 (5mg+500mgXR) 의 식후 동등성 비교 (B군 vs A군) <ul style="list-style-type: none"> - 복합제와 각 단일제 병용투여시 생물학적동등성 입증 • FDC (5/500) 식전/식후 비교 (B군 vs C군) <ul style="list-style-type: none"> - 복합제 중 dapagliflozin PK에 대한 음식 영향은 Cmax의 감소(34%) AUC의 약간 감소(9-10%)가 나타남 - 이전 다파글리플로진 단일제에서 식이에 따른 Cmax 감소가 관찰되었으며, 이 정도는 이 약의 용량범위에서 포도당재흡수억제능력에 영향을 미치지 않을 것으로 사료되어 용법이 음식과 관계없이 투여가능함으로 허가된 바 있음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 요약표

※ 포시가정 단일제 허가시 제출자료

단계	임상시험제목	디자인	대상환자	투여용량	투여	평가	결과
----	--------	-----	------	------	----	----	----

	(번호/서널명)	기간	항목
§ 임상약리			
1상	MB102019 건강한 성인에 대한 고지방식 섭취에 따른 Dapagliflozin의 약동학적 영향 건강한 남성 총 14명		dapagliflozin 10mg 정제를 단회 경구 투여한 후, 금식 상태와 비교하여 고지방식 섭취시 dapagliflozin의 Cmax는 31% 감소하였으나, AUC에는 영향이 없었다.
1상	MB102026 건강한 피험자에 대한 Dapagliflozin과 Metformin의 약동학적 약물 상호작용 연구		20 mg dapagliflozin +1000 mg metformin - 유의한 상호작용 없음

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 : 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK : 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 다파글리플로진-메트포르민 상호작용(DDI)
 - 임상시험(MB102026)에서 다파글리플로진과 메트포르민을 병용투여하여 약물상호작용을 평가한 결과 임상적으로 유의한 약동학적 약물상호작용이 없음
 - ※ 포시가정 단일제 허가시 제출자료

6.4.4. 집단 약동학시험 : 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) : 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 포시가정 단일제 허가시 제출자료 안전성유효성 임상시험 일람표

§ Efficacy 3상	
Monotherapy	
3상	MB102013 24 plus 78 weeks Drug-naive subjects with HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$ Open treatment group with HbA1c $\geq 10.1\%$ and $\leq 12.0\%$
Add-on combination therapy with metformin	
3상	MB102014 24 plus 78 weeks Metformin 단독으로 혈당 조절이 부적절한 제 2형 당뇨병 환자에 대한 Metformin과 Dapagliflozin의 병용요법의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약-대조군, 평행군, 3상 임상시험 Subjects on metformin ≥ 1500 mg/day with HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$

3상	<p>D1690C00012 24 plus 78 weeks (102주 자료완료*)</p> <p>Metformin으로 혈당 조절이 부적절한 제2형 당뇨병 환자에서 체중에 대한 Dapagliflozin과 Metformin의 병용 투여의 효과를 평가하기 위한 78주 연장 기간*이 있는 24주 다기관, 국제적, 이중맹검, 무작위배정, 평행군, 위약 대조군, 임상3상 시험</p> <p>Subjects on metformin \geq 1500 mg/day with HbA1c \geq6.5% and \leq8.5%</p> <p>* 포시가정 50주 자료 제출</p>
3상	<p>Active comparator D1690C00004 52 plus 156 weeks (104주 자료 포함)</p> <p>Metformin 단독으로 혈당 조절이 부적절한 제2형 성인 당뇨병 환자에서 Metformin 과 Sulphonylurea의 병용 투여에 대한 Dapagliflozin과 Metformin 의 병용투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 52주 연장 기간이 있는 52주 다국가, 다기관, 무작위배정, 평행군, 이중맹검, 활성 대조군, 임상3상 시험</p> <p>Subjects on metformin $>$1500 mg/day with HbA1c $>$6.5% and \leq10.0% Non-inferiority vs glipizide</p>
Add-on combination therapy with insulin	
3상	<p>D1690C00006 24 plus 24 plus 56 weeks</p> <p>인슐린으로 혈당 조절이 부적절한 제2형 당뇨병 환자의 치료 추가시 Dapagliflozin의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 80주 연장 기간이 있는 24주 다국가, 무작위배정, 평행군, 이중맹검, 위약 대조군, 임상3상 시험</p> <p>Subjects on insulin \geq30 IU/day \pm maximum 2 OAD with HbA1c \geq7.5% and \leq10.5%</p>
Add-on combination therapy with DPP-4 inhibitor	
3상	<p>D1690C00010 24 plus 24 weeks</p> <p>DPP-4 저해제 (시타글립틴) 단독요법 또는 메트포르민과의 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 다파글리플로진 10 mg 1일1회 투여의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 24주의 연장기간이 포함된 24주, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군, 다국가 3상 시험</p> <p>Drug-naive subjects or subjects on sitagliptin/vildagliptin \pm metformin(\geq 1500 mg/day) with HbA1c \geq7.0% and \leq10.0%)</p>
Add-on combination in subjects with history of CVD	
3상	<p>D1690C00018 24 plus 28 weeks plus 52 weeks (24주 자료 포함)</p> <p>일반치료로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 상태를 나타내는 제2형 당뇨병, 심혈관계 질환 및 고혈압이 있는 환자를 대상으로 다파글리플로진 10 mg 1일1회 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 28주의 연장기간이 포함된 24주, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 연령층화, 위약대조 3상 시험</p>

	Subjects on usual care for diabetes with CVD and hypertension and HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$
3상	D1690C00019 24 plus 28 weeks plus 52 weeks (24주 자료 포함) 일반 치료를 통해 혈당이 적절하게 조절되지 않는, 제2형 당뇨병과 심혈관질환이 있는 환자를 대상으로 다파글리플로진 10 mg 1일 1회 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 28주의 연장 기간 동안 수행된 24주의, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 연령 계층화, 위약대조, III상 시험 Subjects on usual care for diabetes with CVD and HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$
Initial combination therapy with metformin	
3상	MB102034 24 weeks 혈당 조절이 부적절한 제 2형 당뇨병 환자에 대한 Dapagliflozin의 단일요법과 Metformin 단일요법을 비교시 초기치료로서 Metformin과 Dapagliflozin 10mg 의 병용투여에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군, 평행군, 3상 임상시험 Treatment- naive subjects with HbA1c $\geq 7.5\%$ and $\leq 12.0\%$
3상	MB102021 24 weeks 혈당 조절이 부적절한 제 2형 당뇨병 환자에 대한 Dapagliflozin의 단일요법과 Metformin 단일요법과 비교하여 초기치료로서 Metformin과 Dapagliflozin의 병용투여에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 활성대조군, 평행군, 3상 임상시험 Treatment- naive subjects with HbA1c $\geq 7.5\%$ and $\leq 12.0\%$

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 메트포르민과 초기병용요법 임상시험과 메트포르민에 추가병용요법 임상시험에서 다파글리플로진 투약군에서 위약군 대비 우월성을 입증함
 - ※ 포시가정(다파글리플로진) 허가 시 제출자료

	임상시험자료
메트포르민과 초기병용요법	<ul style="list-style-type: none"> • 임상시험 [MB102034] <ul style="list-style-type: none"> - naive 환자 - 다파글리플로진+메트포르민 초기병용 - Dapa 10 mg + metformin XR up to 2000 mg : dapa 10 mg : metformin XR up to 2000 mg • 임상시험 [MB102021] <ul style="list-style-type: none"> - naive 환자 - 다파글리플로진+메트포르민 초기병용 - Dapa 5 mg + metformin extended release (XR) up to 2000 mg, dapa 5 mg, and metformin XR up to 2000 mg

<p>메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 다파글리플로진 병용요법</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 임상시험 [MB102014] <ul style="list-style-type: none"> - 메트포르민(≥ 1500 mg/day)에 실패한 환자 ; 메트포르민 + 다파글리플로진 추가 병용요법 - Dapa 2.5, 5, and 10 mg • 임상시험 [D1690C00004 Active comparator 비열등시험] <ul style="list-style-type: none"> - 메트포르민(≥ 1500 mg/day)에 실패한 환자 ; 메트포르민 + 다파글리플로진 추가 병용요법 - Dapa titrated to 2.5, 5, and 10 mg
<p>인슐린+메트포르민의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 다파글리플로진 병용요법</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 임상시험 [D1690C00006] <ul style="list-style-type: none"> - 인슐린 + 메트포르민(≥ 1500 mg/day)에 실패한 환자 ; 인슐린 + 메트포르민 + 다파글리플로진 추가 병용요법 (하위분석 자료 _ 포시가정 심사시 보완자료로 추가 제출) - Dapa 2.5, 5, and 10 mg
<p>시타글립틴+메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 다파글리플로진 병용요법</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 임상시험 [D1690C00010] <ul style="list-style-type: none"> - 시타글립틴 + 메트포르민(≥ 1500 mg/day)에 실패한 환자 ; 시타글립틴 + 메트포르민 + 다파글리플로진 추가 병용요법 (하위분석 자료 _ 층화하여 시험 및 분석함) - Dapa 10 mg

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 임상시험 [D1690C00012] : 메트포르민 + 다파글리플로진 추가 병용요법
 - 메트포르민(≥ 1500 mg/day)에 실패한 환자 ; Dapa 10 mg
 - 1차 평가변수 체중감소
- 임상시험 [D1690C00018]
 - 기저치료에 다파글리플로진 병용투여, Dapa 10 mg
 - * 메트포르민에 다파글리플로진 추가 병용투여한 하위군에 대한 자료 확인안됨
- 임상시험 [D1690C00019]
 - 기저치료에 다파글리플로진 병용투여, Dapa 10 mg
 - * 메트포르민에 다파글리플로진 추가 병용투여한 하위군에 대한 자료 확인안됨

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) : 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 : 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6) : 해당사항 없음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 메트포르민과 초기병용요법 임상시험과 메트포르민에 추가병용요법 임상시험에서 다파글리플로진 투약군에서 내약성을 확인되었음
 - ☞ 포시가정(다파글리플로진) 허가시 메트포르민과 병용요법에 대한 안전성 결과가 검토되었음

- 다파글리플로진과 메트포르민 병용투여에 대한 안전성 분석 자료를 검토하였음
 - 2.7.4 Summary of Clinical Safety_Dapagliflozin/Metformin XR Fixed Dose Combination for the Treatment of Type 2 Diabetes 제출 (Appendix 포함)

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 다파글리플로진과 메트포르민 병용투여 3상 임상시험* 및 각 단일제 병용투여와 복합제 투여 BE시험, 서방형복합제 식이영향시험 결과로 복합제의 타당성을 검토하였음
 - * 다파글리플로진과 메트포르민 병용투여 3상 임상시험자료는 다파글리플로진 단일제 허가시 검토 자료임

<신청 효능효과 및 용법용량에 대한 전반적인 검토의견>

- 1) 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 naive 환자에서 초기요법으로 복합제 투여
 - 포시가정(다파글리플로진)의 메트포르민과 초기병용시 다파글리플로진 용량이 5mg 또는 10mg임으로, 복합제(다파글리플로진/메트포르민)의 초기병용요법에 대한 용량을 다음과 같이 시정함

“이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 초기 요법으로 사용될 때, 이 약의 권장된 시작 용량은 1일 1회 5mg/500mg 또는 10mg/500mg의 1정이다. 메트포르민의 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다.”
- 2) 메트포르민에 추가병용요법으로 투여
 - 최근 국내 혈당강하제 복합제 허가시 임상시험자료에 해당하는 용법용량에 따라 복합제를 심사함
 - 메트포르민에 추가병용 및 초기병용 임상시험의 메트포르민 용량을 근거로 각 함량 제제별로 효능효과 별도 부여
- 3) 직듀오서방정10/1000mg과 5/500mg은 개개의 단일 주성분 병용투여시와 복합제 투여시의 BE를 입증하였고, 중간 함량인 5/1000mg 및 5/500mg에 대하여 비교용출시험결과를 제출하였고 이는 타당함

<사용상의 주의사항 이상반응항 검토의견>

- 다파글리플로진과 메트포르민 병용투여 환자군 분석시 기존 다파글리플로진 단일제 이상반응 분석집단(단독, 메트포르민 및 다른 혈당강하제와 병용투여)에서 보고된 이상반응과 유사한 결과를 나타냄
 - 이상반응항에 다파글리플로진과 메트포르민 병용투여한 경우 다파글리플로진에서 알려진 안전성 결과와 유사하였음을 추가로 기재하고, 별도의 이상반응 표는 삽입하지 않음
- 이상반응항을 호주 근거로 작성하였으나, 국내 다파글리플로진 단일제 허가사항은 emea 근거로 작성되어 있으므로 허가사항 일원화를 위해 국내 다파글리플로진 단일제 허가사항을 반영하여 시정함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 호주 XIGDUO XR (dapagliflozin/metformin HCl) modified release tablets
 - dapagliflozin/metformin HCl 5mg/1000mg, 10mg/500mg, 10mg/1000mg (2014.07.18)
- 미국 XIGDUO XR (dapagliflozin and metformin HCl extended-release) tablets
 - dapagliflozin/metformin HCl 5mg/500mg, 5mg/1000mg, 10mg/500mg, 10mg/1000mg (2014.10)

8. 국내 유사제 품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 포시가정(다파글리플로진 단일제, 신약)