

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021-11-01	접수번호	20210254416
신청구분	자료제출의약품-3. 새로운 조성-개량신약		
신청인 (회사명)	(주)엘지화학		
제품명	제미다과정		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	제미글립틴타르타르산염1.5수화물[DMF 등록번호: 2427-2-ND] 다파글리플로진[DMF 등록번호 : 수574-13-ND]		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1정(208.0mg) 중 제미글립틴타르타르산염1.5수화물68.9mg (제미글립틴으로서 50mg), 다파글리플로진10.0mg		
신청 사항	효능효과	이 약은 제미글립틴과 다파글리플로진의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법 보조제로 투여한다.	
	용법용량	이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 1정 (제미글립틴 50mg / 다파글리플로진 10mg)을 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 특수 집단 신장애 이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다. - 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m ² 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다. - 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73 m ² 미만인 경우에는 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 간장애 이 약은 경증 및 중등증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자를 대상으로는 이 약의 안전성과 유효성이 연구된 적이 없다.	
최종 허가 사항	허가일자	2022-06-21	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	-		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	이지은 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장
심사부서	(안유) 약효동등성과 (기시) 첨단약품품질심사과 (RMP) 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 현양진 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장 (기시) 권혁진 심사원, 이경신 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 정희금 심사관, 김명미 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 제미글립틴과 다파글리플로진 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법 보조제로 투여한다.

○ 용법·용량

이 약은 제미글립틴 50 mg과 다파글리플로진 10 mg을 투여하는 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회 1정을 투여할 수 있다.

특수 집단

신장장애

이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

- 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m² 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다.

- 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m² 미만인 경우에는 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

간장애

이 약은 경증 및 중증증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자를 대상으로는 이 약의 안전성과 유효성이 연구된 적이 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분인 제미글립틴이나 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) 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.

4) 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 제미글립틴

(1) 설포닐우레아제를 투여중인 환자

(2) 심부전 환자

New York Heart Association(NYHA) functional class I의 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class II-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 제미글립틴의 사용이 권장되지 않는다.

(3) 중증 간장애 환자

중증의 간장애 환자를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았으므로 이들 환자에게는 신중히 투여한다.

(4) 급성췌장염

제미글립틴을 포함한 다른 DPP-4 억제제 계열에서 췌장염이 보고되었다. 따라서 지속적인 중증 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 한다. 만약 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 제미글립틴의 투여를 중단해야 하며, 다시 투여해서는 안 된다. 췌장염의 병력이 있는 환자에서는 주의해서 사용하여야 한다.

2) 다파글리플로진

(1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여

다파글리플로진은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m² 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다.

혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중증도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73m² 미만인 제2형 당뇨병 환자에서 혈당조절 목적으로 다파글리플로진을 투여하는 것은 권장되지 않는다(용법·용량 항 참조). 중증도의 신장애 환자에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.

다파글리플로진은 eGFR 25mL/min/1.73m² 미만인 환자에게 투여를 시작한 경험이 제한적이다.

eGFR 25mL/min/1.73m² 미만인 만성 심부전 환자 및 만성 신장병 환자에서 다파글리플로진의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

3. 이상반응

1) 제미글립틴/다파글리플로진 병용 임상시험

메트포르민 및 다파글리플로진 의 병용 투여로 혈당 조절이 적절히 되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 제미글립틴 50mg 또는 그 위약을 1일 1회 24주간 추가 병용 투여한 임상시험에서 1.0% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 1과 같다.

표 1. 메트포르민 및 다파글리플로진과 병용요법 임상시험에서 1.0% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=159 (%)	위약 N=154 (%)
리파아제 증가(Lipase increased)	4 (2.52%)	2 (1.30%)
만성 위염(Chronic gastritis)	3 (1.89%)	0
어지러움(Dizziness)	3 (1.89%)	1 (0.65%)
요로 감염(Urinary tract infection)	3 (1.89%)	0

기침(Cough)	2 (1.26%)	0
당뇨성 신장 병증(Diabetic nephropathy)	2 (1.26%)	2 (1.30%)
위염(Gastritis)	2 (1.26%)	1 (0.65%)
치은염(Gingivitis)	2 (1.26%)	0
대장 용종(Large intestine polyp)	2 (1.26%)	0
두드러기(Urticaria)	2 (1.26%)	0
소화불량(Dyspepsia)	1 (0.63%)	2 (1.30%)

메트포르민과 다파글리플로진에 제미글립틴 50mg을 1일 1회 52주간 추가 병용투여한 임상시험의 연장기간 (후반 28주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중에서 전반 24주 동안에 발생한 이상반응과 비교하여 연장기간에 새롭게 발생한 이상반응 중 2명 (1.30%) 이상에서 보고된 이상반응은 고혈당증 (Hyperglycaemia, 0% vs 1.30%)과 두통 (Headache, 0% vs 1.30%)이었다.

저혈당

메트포르민과 다파글리플로진에 제미글립틴 50mg 또는 그 위약을 1일 1회 24주간 추가 병용 투여한 임상시험에서 저혈당은 제미글립틴 50mg 투여군에서만 1명(0.63%) 보고되었으며, 저혈당 단계는 1단계(주의가 필요한 저혈당, Hypoglycemic alert value)로 임상시험 기간 중 회복되었으며 제미글립틴 50mg 투여와 관련성은 없었다. 이 시험에 대한 후반 28주 연장시험 기간 동안 제미글립틴 50mg을 52주간 추가 병용투여한 군에서 저혈당은 2명 (1.30%)에서 발생하였으며 각각 1단계 1명(1건)과 2단계(임상적으로 명백한 저혈당, Clinically significant hypoglycemia) 1명(1건)으로 2명 모두 임상시험 기간 중에 회복되었고 제미글립틴 50mg 투여와 관련성은 없었다.

2) 제미글립틴

(1) 임상시험

위약대조 단독요법 임상시험 2건을 통합한 분석에서 12~24주간 제미글립틴 50mg 또는 위약을 1일 1회 단독투여한 군을 포함하였다. 제미글립틴 50mg 1일 1회 투여군에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 2와 같다.

표 2. 위약대조 단독요법 임상시험에서 제미글립틴 50mg 1일 1회 투여군에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg 1일 1회 N=126(%)	위약 N=128(%)
관절통(Arthralgia)	6 (4.76)	0 (0)
코인두염(Nasopharyngitis)	4 (3.17)	8 (6.25)
세균뇨(Bacteriuria)	4 (3.17)	1 (0.78)

52주간 제미글립틴 50mg을 1일 1회 단독투여한 환자에서 연장기간(후반 28주)동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 발생빈도가(환자수) 1% 이상 증가한 이상반응은 코인두염(Nasopharyngitis, 4.44% vs 6.1%), 상기도감염(Upper respiratory tract infection, 1.1% vs 6.1%), 혈중 CPK 수치증가(Blood creatine phosphokinase increased, 2.22% vs 4.88%)가 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(2.44%) 이상에서 발생된 이상반응은 없었다.

24주간 진행된 1건의 활성약대조 추가 병용요법 임상시험에서 메트포르민의 안정된 용량에 제미글립틴 50mg 1일 1회 또는 25mg 1일 2회 또는 시타글립틴 100mg을 1일 1회 병용투여하였다. 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 3과 같다.

표 3. 활성약대조 추가 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg 1일 1회 N=140(%)	제미글립틴 25mg 1일 2회 N=141(%)	시타글립틴 100mg 1일 1회 N=140(%)
상기도감염(Upper respiratory tract infection)	8 (5.71)	4 (2.84)	6 (4.29)
코인두염(Nasopharyngitis)	7 (5)	11 (7.8)	4 (2.86)
혈중 Amylase 수치증가(Blood amylase increased)	5 (3.57)	0 (0.00)	1 (0.71)
Lipase 수치증가(Lipase increased)	5 (3.57)	6 (4.26)	3 (2.14)

발열(Pyrexia)	3 (2.14)	6 (4.26)	3 (2.14)
-------------	----------	----------	----------

52주간 메트포르민과 제미글립틴 50mg 1일 1회를 추가 병용투여한 환자에서 연장기간(후반 28주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 발생빈도가(환자수) 1% 이상 증가한 이상반응은 설사(Diarrhoea, 0.71% vs 2.7%), 요로감염(Urinary tract infection, 0.71% vs 1.8%), 저혈당(Hypoglycaemia 0.71% vs 2.7%), 어지러움증(Dizziness, 0.71% vs 3.6%), 구역(Nausea, 1.43% vs 2.7%)이 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(1.8%) 이상에서 발생된 이상반응은 무력증(Asthenia, 1.8%), 근육통(Myalgia, 1.8%)이 있었다.

24주간 진행된 메트포르민과 초기병용 임상 시험에서 제미글립틴 50mg과 메트포르민을 각각 단독 투여로, 제미글립틴 50mg과 메트포르민을 병용투여로 모두 1일 1회 투여하였다. 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 4와 같다.

표 4. 메트포르민과 초기 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg/메트포르민 N=141 (%)	제미글립틴 50mg N=142 (%)	메트포르민 N=150(%)
소화불량(Dyspepsia)	13 (9.22)	7 (4.93)	10 (6.67)
코인두염(Nasopharyngitis)	12 (8.51)	19 (13.38)	18 (12)
어지러움증(Dizziness)	7 (4.96)	3 (2.11)	1 (0.67)
설사(Diarrhoea)	6 (4.26)	0 (0)	11 (7.33)
이상지질혈증(Dyslipidaemia)	4 (2.84)	7 (4.93)	3 (2)
두통(Headache)	4 (2.84)	5 (3.52)	3(2)
변비(Contipation)	1 (0.71)	5 (3.52)	1 (0.67)
요통(Back pain)	0 (0)	1 (0.7)	8 (5.33)

24주간 진행된 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자에게 제미글립틴 50mg을 추가 병용투여한 임상시험에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 5와 같다.

표 5. 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자의 추가 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=107	위약 N=111
코인두염(Nasopharyngitis)	7 (6.54)	5 (4.50)
저혈당(Hypoglycaemia)	9 (8.41)	3 (2.70)
어지러움증(Dizziness)	4 (3.74)	3 (2.70)

제미글립틴의 투여로 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

12주간 진행된 중등도 및 중증 신장애 환자에게 제미글립틴50mg을 투여한 임상시험에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 6과 같다.

표 6. 중등도 및 중증 신장애 환자의 단독 또는 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=66 (%)	위약 N=66 (%)
저혈당증(Hypoglycaemia)	7(10.61)	5(7.58)
고혈당증(Hyperglycaemia)	2(3.03)	3(4.55)
고칼륨혈증(Hyperkalaemia)	2(3.03)	1(1.52)
코인두염(Nasopharyngitis)	4(6.06)	4(6.06)
상기도감염(Upper respiratory tract infection)	2(3.03)	1(1.52)
관절통(Arthralgia)	1(1.52)	2(3.03)
등통증(Back pain)	1(1.52)	2(3.03)
어지러움(Dizziness)	0(0)	3(4.55)
두통(Headache)	2(3.03)	0(0)
변비(Constipation)	2(3.03)	2(3.03)

설사(Diarrhoea)	2(3.03)	1(1.52)
---------------	---------	---------

52주간 제미글립틴 50mg 1일 1회를 투여한 중등도 및 중증 신장애 환자에서 연장기간(후반 40주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 12주 시험 대비 발생빈도가(환자 수) 3% 이상 증가한 이상반응은 저혈당(Hypoglycaemia, 8.0% vs. 16.0%), 고혈당증(Hyperglycaemia, 2.0% vs. 6.0%), 코인두염(Nasopharyngitis 6.0% vs. 14.0%), 관절통(Arthralgia, 4.0% vs. 10.0%), 등통증(Back pain, 2.0% vs. 6.0%)이 있었고, 12주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(4.0%) 이상에서 발생된 이상반응은 손발톱진균증(Onychomycosis, 4.0%), 위장염(Gastroenteritis, 4.0%) 근육연축(Muscle spam, 4.0%), 가슴불편감(Chest discomfort, 4.0%), 가려움증(Pruritus, 6.0%)이 있었다.

인슐린 단독 또는 메트포르민과의 병용으로 투여 받은 환자 중 적절히 혈당 조절이 되지 않는 환자를 대상으로 제미글립틴 50mg 또는 그 위약을 1일 1회 24주간 추가 병용투여한 임상시험에서 3.0% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 7과 같다.

표 7. 인슐린과 병용 또는 인슐린 및 메트포르민과 병용요법 임상시험에서 3.0% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	제미글립틴 50mg N=192 (%)	위약 N=96 (%)
증상을 동반한 저혈당(Symptomatic Hypoglycaemia)	11(5.7)	5(5.2)
증상을 동반한 고혈당(Symptomatic Hyperglycaemia)	10(5.2)	6(6.3)
코인두염(Nasopharyngitis)	9(4.7)	2(2.1)
인두염(Pharyngitis)	7(3.6)	1(1.0)

저혈당

제미글립틴 50mg 1일 1회로 12주~24주간 진행된 단독요법 임상시험 2건에서 저혈당은 2명(1.59%)이 보고되었고, 24주간 진행된 메트포르민과의 추가 병용요법 임상시험에서 1명(0.71%)이 보고되었다. 제미글립틴 50mg을 1일 1회 메트포르민 최대 2000mg과 초기 병용요법 임상시험에서 저혈당은 3명(2.13%)이 보고되었다. 제미글립틴 50mg 1일 1회로 52주간 투여 시 연장기간(후반 28주) 동안 보고된 저혈당은 병용요법 임상시험에서 3명(2.7%)이 있었다. 글리메피리드와 메트포르민에 반응하지 않는 환자에게 제미글립틴 50mg을 1일 1회 추가 병용투여 한 임상시험에서 저혈당은 10명(9.35%)이 보고되었다. 중등도 및 중증 신장애 환자에서 12주간 진행된 임상시험에서 저혈당 발생률은 제미글립틴 50mg 투여군에서 9명(13.6%), 위약군에서 6명(9.1%)이 보고되었으며, 위약 투여군을 리나글립틴으로 변경한 총 52주간 활성대조 연장 임상시험 기간 동안 보고된 저혈당은 제미글립틴 50mg 투여군에서 10명(20.0%), 활성대조군에서 15명(28.9%)이었다. 보고된 저혈당은 대부분 경증이었으며 모두 회복되었다.

인슐린 단독 또는 메트포르민과 병용투여로 적절히 혈당 조절이 되지 않는 환자에게 제미글립틴 50mg 또는 그 위약을 1일 1회 24주간 추가 병용투여 한 임상시험에서 저혈당 발생률은 제미글립틴 50mg 투여군에서 29명(15.1%), 위약군에서 15명(15.6%)이 보고되었다. 이 중 증상을 동반한(Symptomatic) 저혈당의 발생률은 제미글립틴 50mg 투여군 11명(5.7%), 위약군 5명(5.2%)으로 경증 또는 중등증이었으며 모두 회복되었고 대부분 제미글립틴과 관련은 없었다. 증상을 동반하지 않은(Asymptomatic) 저혈당의 발생률은 제미글립틴 50mg 투여군 21명(10.9%), 위약군 10명(10.4%)이었다.

과민반응

24주간 진행된 활성대조 추가 병용요법 임상시험에서 메트포르민의 안정된 용량에 제미글립틴 25mg 1일 2회 투여군에서 연장기간(후반 28주) 동안 제미글립틴 50mg 1일 1회로 변경하여 복용한 군에서 과민반응이 2명(1.71%) 보고되었고, 제미글립틴과 관련은 없었다.

수포성 유사천포창

다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다.

(2) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 제미글립틴(단일제)의 재심사를 위하여 6년 동안 3,036명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.17%(248/3,036명, 총 328건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례는 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다. 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

발현 빈도	기관계	중대한 이상사례 0.36%(11/3,036명, 15건)
-------	-----	--------------------------------

드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	급성체장염
	호흡기계 질환	만성폐쇄성기도질환, 천식악화, 호흡곤란
	전신적 질환	피로, 가슴통증
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	협심증
	투여부위 장애	연조직염
	혈소판, 출혈, 응고 장애	두개강내출혈
때때로 (0.1% ~ 5% 미만)	전신적 질환	전신쇠약

또한 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계	예상하지 못한 이상사례 3.66%(111/3,036명, 144건)	예상하지 못한 약물이상반응 0.10%(3/3,036명, 3건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	위창자내공기참, 급성체장염, 위궤양, 잇몸부기, 치아질환, 치주염	
	중추 및 말초신경계 장애	다발신경병증, 감각이상, 눈떨림, 신경통, 척추관협착	
	호흡기계 질환	가래질환, 부비동염, 만성폐쇄성기도질환, 천식악화, 호흡곤란	
	피부와 부속기관 장애	발진, 진균피부염, 피부염, 두드러기, 지루성피부염, 피부질환	발진
	간 및 담도계 질환 대사 및 영양 질환	간염, 감마-GT증가, 지방간 전해질이상	
	근육-골격계 장애	골격통, 골다공증, 골관절염, 인대장애	
	비뇨기계 질환	방광염, 혈중크레아티닌증가, 급성신부전, 단백뇨, 신경인성방광, 요도협착	혈중크레아티닌증가
	전신적 질환	피로, 가슴통증, 다리통증, 독감유사증후, 체중증가	
	청력 및 전정기관 장애	멀미, 상세불명의귀질환, 이명	멀미
	시각장애	녹내장, 알레르기결막염	
	자율신경계 장애	식욕부진	
	적혈구 장애	빈혈, 엽산결핍, 철결핍빈혈	
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	협심증	
	심장박동 장애	두근거림, 부정맥	
	일반적 심혈관 질환	고혈압악화, 혈압상승	
	정신 질환	불면증	
	투여부위 장애	연조직염	
	혈소판, 출혈, 응고 장애	두개강내출혈, 타박상	
	내분비 질환	갑상샘염	
	백혈구, RES 장애	백혈구증가증	
생식기능 장애(남성)	양성전립선비대증		
생식기능 장애(여성)	불규칙월경		
기타 용어	씻긴상처		
때때로 (0.1% ~ 5% 미만)	위장관계 장애	복통, 위식도역류	
	호흡기계 질환	기침, 비염, 기관지염	
	간 및 담도계 질환	ALT증가, AST증가	

3) 시판 후 국내외 자발보고

다음은 제미글립틴(단일제)의 시판 후 추가로 확인된 이상사례(Adverse Event)이다. 이러한 이상사례는 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.

- 구토, 두드러기, 말초부종, 발진, 스티븐스-존슨증후군, 얼굴부종, 입술부기, 저혈당 반응, 체장염, 폐렴

3) 다파글리플로진

(1) 안전성 프로파일의 요약

제2형 당뇨 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다. 다파글리플로진 10mg을 투여한 2,360명 및 위약을 투여한 2,295명이 포함된 13건의 단기 (최장 24주간) 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있다. 제2형 당뇨병 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DECLARE)에서는 8,574명에게 다파글리플로진 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 48개월이었다. 총 30,623인-년 (patient-years)의 다파글리플로진 노출이 있었다.

임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다. 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA-HF)에서는 2,368명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,368명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 18개월이었다. 시험대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나, 당뇨병이 없는, eGFR 30 mL/min/1.73m2 이상의 환자들이 포함되었다.

만성신장병 환자에서 다파글리플로진의 신장 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA-CKD) 임상시험 정보^h 참조)에서는 2,149명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,149명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 27개월이었다. 시험 대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나 당뇨병이 없는, eGFR 25 mL/min/1.73m2 이상 75 mL/min/1.73m2이하의 환자들이 포함되었다. eGFR이 25 mL/min/1.73m2미만으로 감소되는 경우 투여가 지속되었다.

다파글리플로진의 안전성 프로파일은 연구된 대상 효능·효과 전반에 걸쳐 일관되게 나타났다. 당뇨병성 케톤산증은 당뇨병 환자에서만 관찰되었다.

(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 8. 위약 대조 시험에서의 이상반응^a

기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게
감염		외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염 ^{a,b,c} 요로 감염 ^b	진균감염 ^{**}		회음부 괴저(푸르니에 괴저) ^b
대사 및 영양	저혈당 (설폰닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) ^b		체액량 감소 ^{b,e} 구갈 ^{**}	당뇨병성 케톤산증 ^{b,f}	
신경계		현기증			
위장관 이상			변비 ^{**} 구강건조 ^{**}		
근골격계 및 결합조직		요통			
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨 ^{a,g}	야간뇨 ^{**} 신장장애 ^{**b}		
생식기계 및 유방			외음부 가려움증 ^{**} 생식기 가려움증 ^{**}		
실험실적 수치		헤마토크릿 상승 ^h 신장 크레아티닌 청소율 감소 ^b 이상지질혈증 ⁱ	총 크레아티닌 상승 ^{**b} 혈중 요소 상승 ^{**} 체중 감소 ^{**}		

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

b추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.

c외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질환, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.

d요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기 감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.

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

f제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.

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

h헤마토크릿의 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.

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

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

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

(3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며 (다파글리플로진 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며 고르게 분포하였다 (다파글리플로진 및 위약 군, 각 2명).

DAPA-HF 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군에 7명 (0.3%)이 있었고 위약군에는 없었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서 3명 (0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 다파글리플로진군에 3명 (0.1%)이었고 위약군에는 없었다. 당뇨병이 없는 환자에서 생식기감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.

② 저혈당

당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.

다파글리플로진의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(< 5%). 다파글리플로진과 삭사글립틴의 병용 요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다 (모든 군에서 ≤1.8%). 모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 다파글리플로진 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

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

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

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

DECLARE 임상시험에서 위약 대비 다파글리플로진 요법이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 다파글리플로진군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다.

DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서만 나타났다.

DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 있는 환자에서만 관찰되었다.

③ 체액량 감소

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)를 시사하는 약물반응은 다파글리플로진10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다. 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.

DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리플로진군 213명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)으로 투여군 간에 고르게 분포하였다. 중대한 이상사례는 다파글리플로진군 81명 (0.9%) 및 위약군 70명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연령, 이뇨제 사용여부, 혈압, 안지오텐신전환효소저해제 또는 안지오텐신수용체차단제 사

용여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여 구간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m² 미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다. DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 170명 (7.2%), 위약군 153명 (6.5%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 (38명 [1.6%])보다 다파글리플로진군 (23명 [1.0%])에서 더 적었다. 연령, 기저 상태에서 당뇨병의 유무, 기저 eGFR 및 수축기 혈압 등의 하위군에 걸쳐 유사한 결과가 관찰되었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 120명 (5.6%), 위약군 84명 (3.9%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 16명 (0.7%), 위약군 15명 (0.7%)이었다.

④ 당뇨병성 케톤산증

DECLARE 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 중앙값 48개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리플로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자집단에서 예상된 바와 같이 나타났다 (4. 일반적 주의, 2) 다파글리플로진, (3) 케톤산증 항 참조).

DAPA-HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다.

DAPA-CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제 2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었다.

⑤ 요로 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 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.

DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%)보다 빈도가 낮았다.

DAPA-HF 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 양 군 간에 큰 차이 없이 다파글리플로진군에서 14명 (0.6%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었다. 요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군과 위약군 각각 5명 (0.2%)이었다.

DAPA-CKD 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 다파글리플로진군에서 29명 (1.3%), 위약군에서 18명 (0.8%)이었다. 요로감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군 8명 (0.4%), 위약군 3명 (0.1%)이었다.

⑥ 크레아티닌 증가

크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m² 이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73m²이상 60 mL/min/1.73m²미만인 환자에서 더 많이 보고되었다 (다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%).

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

고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m²미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았다.

DAPA-HF 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 -4.3 mL/min/1.73m², 위약군이 -1.1 mL/min/1.73m²였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다(다파글리플로진군 -5.3 mL/min/1.73m², 위약군 -4.5 mL/min/1.73m²).

DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73m², 위약군이 -0.8 mL/min/1.73m²였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73m², 위약군 -8.6 mL/min/1.73m²이었다.

⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저)

시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다 (4. 일반적 주의, 2) 다파글리플로진, (12) 회음부 괴저(푸르니에 괴저) 참조).

제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸르니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진군 1건, 위약군 5건이었다.

<삭제>

(4) 시판 후 조사

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

- 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)
- 요로성패혈증 및 신우신염
- 급성신장손상 및 신기능 장애
- 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 황반발진, 반구진발진, 농포발진, 수포발진, 홍반발진, 활성대조 및 위약대조 임상 연구 (다파글리플로진군 5,936명, 모든 대조군 합계 3,403명)에서 발진의 빈도는 다파글리플로진군 (1.4%)와 모든 대조군 (1.4%)에서 유사하였으며 '흔하게'에 해당하였다.

(5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 다파글리플로진(단일제) 재심사를 위하여 6년 동안 3,027명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 26.59% (805/3,027명, 총 1,122건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.59%(48/3,027명, 52건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.17%(5/3,027명, 5건)
드물게(0.01 ~ 0.1%미만)	위장관계 장애	위식도역류성질환, 상복부통, 장계실, 장천공, 급성체장염, 만성체장염	-
	대사 및 영양 질환	고혈당증	고혈당증
	중추 및 말초신경계 장애	감각이상, 뇌경색, 신경압박	-
	감염 및 침습	요로감염, 부비동염, 게실염, 골반염, 폐렴, 폐결핵	요로감염, 급성신우신염
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 통증	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염좌, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 손 골절, 장골골절, 반월판손상, 흉추골절, 정강뼈골절	-
	눈장애	각막염	-
	호흡기계 질환	만성폐쇄성폐질환, 객혈	-
	혈관 질환	뇌출혈, 말초 동맥 폐색	-
	심장 장애	협심증, 심근경색증	-
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화	-
	정신질환	우울증, 자살시도	-
신생물	위선암	-	
방어기전 장애	아나필락시스반응	-	
감염 및 침습	급성신우신염	-	
전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증	-	
흔하지 않게(0.1 ~ 1%미만)			

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 15.73%(476/3,027명, 624건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.67%(111/3,027명, 129건)
드물게(0.01 ~ 0.1%미만)	위장관계 장애	만성위염, 장계실, 위장자내공기침, 잦은장운동, 위장염, 대장용종, 장천공, 명치불편, 기능성위장장애, 미란성위염, 잇몸장애, 잇몸통증, 치질, 열공탈장, 과민성대장증후군, 흑색변, 급성체장염, 만성체장염	위염, 위장장애, 복부불편함, 복통, 식도염, 하복부통, 잦은장운동

	비뇨기계 질환	긴박뇨, 당뇨병성신증, 과민성방광, 미세알부민뇨, 복합성요실금, 배뇨주저, 요로결석	소변이상, 긴박뇨
	영상 검사	혈중젖산증가, 림프구감소증	체중증가, 혈중젖산증가
	대사 및 영양 질환	비타민D결핍	고혈당증, 식욕증가
	중추 및 말초신경계 장애	미각이상, 졸림, 긴장성두통, 수근관증후군, 뇌경색, 당뇨병성신경병증, 의식불명, 신경압박, 신경통, 말초신경병증, 수면장애, 실신, 진전	미각이상
	감염 및 침습	기관지염, 대상포진, 부비동염, 편도선염, 게실염, 단순포진, 다래끼, 관절농양, 후두염, 종이염, 골반염, 치관주위염, 폐렴, 폐결핵, 비염, 발톱무증	단순포진
	전신장애 및 투여부위 상태	무증, 발열, 이물감, 얼굴부종, 열골통증, 온감, 독감유사증후	가슴통증, 피로, 통증, 무증, 이물감
	생식기능 장애	유방종괴, 발기기능장애, 양성전립선비대증, 유방통증, 생식기발진, 월경불순, 생식기부종, 외음부질물	월경불순, 생식기부종, 외음부질물
	피부와 부속기관 장애	탈모, 피부염, 피부건조증, 알레르기피부염, 접촉성피부염, 당뇨병성족부궤양, 발한 이상 습진, 동전습진, 습진, 과각화증, 손발톱색소침착, 피부병변	두드러기, 식은땀, 피부염, 피부건조증, 과각화증, 피부병변
	근육-골격계 장애	옆구리통증, 근성유통, 사지불편감, 근경련, 근골격불편, 골감소증	근위약
	손상, 중독 및 시술상 합병증	타박상, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 안와골절, 족부골절, 위장관내이물, 손 골절, 장골골절, 열상, 인대파열, 사지손상, 반월판손상, 피부찰과상, 힘줄파열, 흉추골절, 정강뼈골절, 치아손상	-
	눈장애	건성안, 안통, 망막장애, 시력저하, 안경염, 백내장, 결막부종, 알레르기결막염, 결막염, 복시, 눈꺼풀부종, 각막염, 고안압증, 시각장애, 유리체부유물	-
	호흡기계 질환	입인두통, 알레르기비염, 천식, 만성폐쇄성질환, 발성장애, 비출혈, 객혈, 객담, 수면무호흡증후군, 천명	-
	혈관 질환	동맥경화증, 뇌출혈, 흉조, 말초 동맥 폐색, 말초한랭, 정맥류, 혈관성두통	기립성저혈압
	심장 장애	협심증, 심방세동, 이원기장애, 심근경색증	-
	정신질환	불안장애, 유노증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살시도	불안장애, 유노증
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화, 간낭종	-
	청력 및 전정기관 장애	현훈	-
	신생물	위선암, 항문생식기사마귀, 위선종, 신경종, 상세불명의뇌하수체신생물	상세불명의뇌하수체신생물
	내분비 질환	남성생식선저하증, 갑상선낭종, 갑상선종괴	-
	방어기전 장애	아나필락시스 반응, 음식알레르기	음식알레르기
	혈액 및 림프계 장애	적혈구증다증	-
흔하지 않음(0.1~1%미만)	위장관계 장애	소화불량, 오심, 설사, 위염, 구토, 위장장애, 복부불편함, 복통, 위식도역류성질환, 식도염, 하복부통, 상복부통, 장염, 위궤양	소화불량, 오심, 설사, 구토
	비뇨기계 질환	요저류, 소변이상	요저류
	영상 검사	알라닌아미노전이효소증가, 아스파르테이트아미노전이효소증가, 체중증가	-

대사 및 영양 질환	식욕감소, 다음증, 고혈당증, 식욕 증가	식욕감소, 다음증
중추 및 말초신경계 장애	두통, 감각저하, 감각이상	두통
감염 및 침습	비인두염, 상기도감염	-
전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 가슴통증, 피로, 가슴불편함, 통증, 말초부종, 전신부종, 허기	무력증, 허기
생식기능 장애	질분비물, 월경불순	질분비물
피부와 부속기관 장애	가려움증, 두드러기, 식은땀	가려움증
근육-골격계 장애	관절통, 근골격통증, 사지통증, 근위약, 근육통, 골관절염	-
손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염좌	-
눈장애	당뇨병성망막병증	-
호흡기계 질환	기침, 호흡곤란	-
혈관 질환	기립성저혈압	-
심장 장애	두근거림	두근거림
정신질환	불면증	-
간 및 담도계 질환	지방간, 담낭용종	-
청력 및 전정기관 장애	이명	-

4. 일반적 주의

1) 제미글립틴

(1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여

다른 혈당저하제와의 병용투여가 전형적으로 그렇듯이, 제미글립틴과 설폰닐우레아 또는 인슐린을 병용투여 시 저혈당이 관찰되었다. 설폰닐우레아 또는 인슐린에 의한 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설폰닐우레아 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있다.

(2) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 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. 중증관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

(3) 수포성 유사천포창

다른 DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 제미글립틴을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 제미글립틴을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.

(4) 과민반응

시판 후 제미글립틴을 투여한 환자에서 중증의 과민반응이 보고되었으며, 이 반응은 스티븐스-존슨증후군을 포함한다. 만약 심각한 과민반응이 의심되는 경우, 제미글립틴을 중단하고 반응에 대한 다른 잠재적인 원인을 파악하며 다른 당뇨 치료요법을 실시한다.

2) 다파글리플로진

(1) 간장애 환자에 대한 사용

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

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

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

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

체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환 (예: 위장관계 질병)이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿 및 전해질 검사를 포함한 실험실 검사)이 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 다파글리플로진의 일시적 투여 중단이 권장된다.

(3) 케톤산증

다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 다파글리플로진으로 치료받은 환자에서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다.

혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 다파글리플로진과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 다파글리플로진으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 다파글리플로진의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다.

케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.

많은 시판 후 보고에서, 특히 제 1형 당뇨병 환자에서, 케톤산증의 유무는 즉시 확인되지 않았고, 치료의 도입이 지연되었는데, 이는 나타난 혈당 수치가 당뇨병성 케톤산증에서 일반적으로 예측되는 수치(대부분 250 mg/dL 미만)보다 낮았기 때문이다. 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 체장장애(예: 제 1형 당뇨병, 체장염 또는 체장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.

다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 다파글리플로진으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 다파글리플로진의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.

환자들에게 당뇨병성 케톤산증의 위험, 관련 위험 인자, 신호 및 증상 등과 함께 당뇨병성 케톤산증이 혈당 250 mg/dL 미만에서도 발생할 수 있는 점을 알려야 한다. 환자들이 혈중 케톤 수치를 모니터링 할 수 있도록 하며 언제 모니터링이 필요한지 교육받는 것이 권장된다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신속히 치료를 받아야 한다.

(4) 요로성폐혈증과 신우신염

다파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성폐혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료한다.

(5) 생식기 감염증 (진균 포함)

다파글리플로진은 생식기 감염 (진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염 (진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염 (진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.

(6) 고령 환자

고령 환자는 신장장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신 II 수용체 저해제 (ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다.

고령 환자들은 체액감소 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다.

약동학적 측면에서 70세 이상 환자의 혈중 약물농도 노출에 관한 결론을 내리기에는 자료가 충분하지 않다.

(7) 뇨 실험실 평가

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

(8) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용

인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 다파글리플로진과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

(9) 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.

(10) 체중감소

다파글리플로진은 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 다파글리플로진 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다.

(11) 하지 절단

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 당뇨병 환자와는 일상적인 예방적 발관리에 대하여 상담하는 것이 중요하다.

(12) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다. (3. 이상반응, 2) 다파글리플로진, (3) 특정 이상반응에 대한 설명, ⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저) 참조). 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다. 다파글리플로진을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나

타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 다파글리플로진의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

5. 상호작용

1) 제미글립틴/다파글리플로진 병용: 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서 이 약의 주성분인 제미글립틴과 다파글리플로진 간 약동학적 상호작용이 없음이 입증되었다. 이는 두 약물을 함께 복용할 때 제미글립틴이나 다파글리플로진 모두 용량 조절의 필요가 없음을 나타낸다.

2) 제미글립틴

① 제미글립틴은 CYP3A4에 의해 주로 대사된다. 제미글립틴과 대사체들은 In vitro 시험에서 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4 대사효소를 저해하지 않았으며, CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 및 3A4 대사효소를 유도하지 않았다. 따라서 제미글립틴은 위 대사효소들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다. 제미글립틴은 in vitro 시험에서 P-당단백(P-gp)과 같은 기전을 공유하는 CYP3A4를 유도하지 않았고 P-당단백 매개수송을 고농도에서 약하게 저해하였다. 따라서 제미글립틴은 임상용량에서 P-당단백의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다.

② 제미글립틴의 다른 약물에 대한 영향

제미글립틴은 약물상호작용 연구에서 메트포르민과 피오글리타존, 글리메피리드, 로수바스타틴, 다파글리플로진 및 엠파글리플로진의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에 근거하여 제미글립틴은 CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 및 유기양이온 수송체(OCT)의 기질인 약물과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 예상된다.

- 메트포르민: 제미글립틴 50mg과 OCT1과 OCT2의 기질인 메트포르민 2,000mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 메트포르민의 최고혈중농도는 13% 감소하였으나, 혈중 AUC는 변하지 않았다.

- 피오글리타존: 제미글립틴 200mg과 CYP2C8 및 3A4의 기질인 피오글리타존 30mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 피오글리타존의 최고혈중농도는 17%, 혈중 AUC는 15% 감소하였으나, 피오글리타존 활성대사체들의 최고혈중농도와 혈중 AUC는 변하지 않았다.

- 글리메피리드: 제미글립틴 50mg 반복투여 후 정상상태에서 CYP2C9의 기질인 글리메피리드 4mg을 단회 병용 투여 하였을 때 글리메피리드의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

- 제미글립틴 로수바스타틴: 제미글립틴 50mg과 CYP2C9 및 3A4의 기질인 로수바스타틴 20mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때 로수바스타틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

- 다파글리플로진: 다양한 UGT isozyme 의 기질인 다파글리플로진 10 mg 을 제미글립틴 50 mg 과 병용투여 하여 정상상태에 도달하였을 때 다파글리플로진의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

- 엠파글리플로진: 다양한 UGT 1A9 에 의해 주로 대사되는 엠파글리플로진 25mg 을 제미글립틴 50 mg 과 병용투여 하여 정상상태에 도달하였을 때 엠파글리플로진의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

③ 제미글립틴에 대한 다른 약물의 영향

메트포르민, 피오글리타존, 로수바스타틴, 다파글리플로진 및 엠파글리플로진은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 케토코나졸은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았으므로, 다른 CYP3A4 저해제들도 제미글립틴과 상호작용을 일으키지 않을 것으로 예상된다. 리팜피신(리팜핀)은 약물상호작용 연구에서 제미글립틴의 체내노출을 유의하게 감소시켰다. 따라서 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신(리팜핀), 텍사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리파부틴, 페노바르비탈)와의 병용투여는 권장되지 않는다.

- 메트포르민: OCT1과 OCT2의 기질인 메트포르민 2,000mg과 제미글립틴 50mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

- 피오글리타존: CYP2C8 및 3A4의 기질인 피오글리타존 30mg과 제미글립틴 200mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때, 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

- 케토코나졸: CYP3A4의 강력한 억제제인 케토코나졸을 1일 1회 400mg으로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고, 제미글립틴 50mg을 단회투여 하였을 때, 모약물과 대사체의 약리활성을 고려하여 합성한 약리활성체는 케토코나졸과 병용 시 약 1.9배 증가하였다.

- 리팜피신(리팜핀): CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신(리팜핀)을 1일 1회 600mg으로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고, 제미글립틴 50mg을 단회투여 하였을 때, 제미글립틴의 최고혈중농도는 59%, 혈중 AUC는 80% 감소하였다. 제미글립틴 활성대사체의 최고혈중농도는 거의 변하지 않았고 혈중 AUC는 36% 감소하였다.

- 로수바스타틴: 제미글립틴 50mg과 CYP2C9 및 3A4의 기질인 로수바스타틴 20mg을 정상상태에 도달하도록 반복투여 하였을 때 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

- 다파글리플로진: 다양한 UGT isozyme 의 기질인 다파글리플로진 10 mg 을 제미글립틴 50 mg 과 병용투여 하여 정상상태에 도달하였을 때 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

- 엠파글리플로진: 다양한 UGT 1A9 에 의해 주로 대사되는 엠파글리플로진 25mg 을 제미글립틴 50 mg 과 병용투여 하여 정상상태에 도달하였을 때 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았다.

3) 다파글리플로진

① 약력학적 상호작용

- 이노제: 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이노제의 이노작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.

- 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제: 인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 다파글리플로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

② 약동학적 상호작용

- 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다.

- 실험실적(in-vitro) 연구에서, 다파글리플로진은 사이토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하거나, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

③ 다파글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향

- 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.

- 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.

- 다파글리플로진을 메페나믹산(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다.

④ 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향

주로 단회 투여 디자인을 이용한 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파글리플로진은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄, 디곡신 (P-gp 기질) 또는 와파린 (S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약동학, 또는 INR에 따라 평가한 와파린의 항응고 작용을 변화시키지 않았다. 다파글리플로진 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 기타 상호작용

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

⑥ 소아

상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

⑦ 1,5-무수글루시톨 검사의 간섭

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

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 제미글립틴

① 임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

② 동물시험 결과, 제미글립틴은 임신한 랫드에 투여 후 2시간에 최대 48.1%, 토끼에서는 투여 후 2시간에 최대 1.6%가 태반을 통과하여 양수에서 검출되었으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

(2) 다파글리플로진

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

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

2) 수유부

(1) 제미글립틴

제미글립틴은 사람 모유에 분비되는지 알려지지 않았다. 동물시험에서 제미글립틴은 랫트에서 혈장과 유즙에서 1: 4~10비율로 분비되는 것으로 보고되었으므로 제미글립틴을 수유부에는 투여하지 않는다.

(2) 다파글리플로진

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

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자는 일반적으로 간장, 신장 기능 등 생리기능이 저하되어 있으므로, 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 한다.

9. 과량투여시의 처치

1) 제미글립틴

제미글립틴의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 제미글립틴 50mg을 일일 600mg까지 10일 반복투여 한 경험이 있다. 제미글립틴 일일 600mg을 단회 투여한 연구에서 심박동 증가가 한 건 관찰되었다. 사람에서 일일 600mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

2) 다파글리플로진

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

과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 실시해야 한다. 투석에 의한 다파글리플로진의 제거는 연구되지 않았다.

10. 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

록 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 혈당 조절의 개선을 목적으로 제미글립틴과 다파글리플로진을 복합시킨 약이다. 제미글립틴은 디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4)를 선택적으로 저해하여 포도당 중재 인슐린 분비를 증대시킨다 (인크레틴 효과). 다파글리플로진은 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

이 약(제미글립틴타르타르산염1.5수화물/다파글리플로진)과 기허가된 제미글립틴타르타르산염1.5수화물 단일제(제미글립틴으로서 50mg)와 다파글리플로진프로판디올수화물 단일제(다파글리플로진으로서 10mg) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1건 수행되었다. 총 41명의 건강한 성인에게 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 제미글립틴 50mg과 다파글리플로진 10mg을 공복 시 단회 교차 투여하였다(2 x 2 교차시험). 혈중 제미글립틴과 다파글리플로진 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때 비교평가항목치(AUClast 및 Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 약동학적 동등성 범위 내에 있었다.

3) 임상시험 정보

메트포르민과 다파글리플로진 병용요법에 대한 제미글립틴의 추가 병용

메트포르민($\geq 1000\text{mg/일}$)과 다파글리플로진(10mg/일)의 병용요법으로 혈당 조절이 적절히 되지 않는 제2형 당뇨병 환자 ($7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 11.0\%$)를 대상으로 제미글립틴 50mg 또는 위약을 1일 1회 추가 병용 투여한 다기관, 무작위 배정, 위약 대조, 평행설계, 이중 눈가림 24주 임상시험에서 제미글립틴의 유효성과 안전성을 평가하였다. 24주 후 기저치 대비 HbA1c의 평균 변화량은 제미글립틴과 위약 그룹에서 각각 -0.86% , -0.20% 였다. 위약 대비 HbA1c 변화량 차이는 -0.66% (95% CI: -0.80% , -0.52%)로 기저치 대비 24주째에 제미글립틴 그룹의 HbA1c가 위약 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다 ($p\text{-value} < 0.0001$).

4) 독성시험 정보

① 제미글립틴

- 암수 랫드에서 50, 150, 450 mg/kg/day 의 용량으로 2년간 수행된 발암성 시험에서, 암수 모두에서 어떠한 종양 발생도 관찰되지 않았다. 이 용량은 AUC를 근거로 비교할 때, 인체 최대권장용량 50 mg/day 의 거의 129 ~ 170 배에 해당되는 노출량이다. 암수 유전자변형마우스를 대상으로 제미글립틴을 수컷에는 200, 400, 800 mg/kg/day, 암컷에는 200, 600, 1200 mg/kg/day 용량으로 6개월간 투여한 발암성시험을 수행한 결과, 인체 최대권장용량의 약 87배에 해당하는 1200 mg/kg/day 에서 어떤 장기에서도 종양 발생이 관찰되지 않았다.

- 제미글립틴은 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이(Ames) 시험, 체외염색체 이상 시험, 랫드 및 마우스에서 평가한 체내소핵 시험에서 이상변이를 일으키지 않았다.

- 랫드의 수태능은 800 mg/kg까지 영향이 없었다. 랫드에서 200 mg/kg/day, 토끼에서 300 mg/kg/day까지 최기형성이 없고 안전한 것으로 평가되었고 이는 각 인체최대권장용량의 83배, 153배에 해당하는 용량이다.

- 랫드에서 800 mg/kg/day (인체최대권장용량의 약 264배)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서 구개열 기형, 신우확장 변이, 흉선 형태 이상 변이가 증가되었다.

② 다파글리플로진

- 발암원성: 다파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 평가된 어떤 용량에서도 마우스 또는 랫드에서 종양을 유도하지 않았다. 마우스에서의 경구 용량은 수컷에서 5, 15, 40 mg/kg/일, 암컷에서 2, 10, 20 mg/kg/일이었으며, 랫드에서의 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. 랫드에서의 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/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 중앙 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/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). 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 21일째까지 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)에서만 이긴 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(NOEL)인 1 mg/kg/day는 [MRHD에서 인체 수치]의 약 19배이며 모체 전신 노출량에 해당한다.

- 랫트와 토끼에 대한 추가적인 배태아 발달시험에서 다파글리플로진은 각 중의 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 배아치사율 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

○ 다파글리플로진비스L-프롤린

- 등록번호 : 2427-2-ND
- 제조소 : (주)엘지화학
- 소재지 : 울산 울주군 온산읍 이진로 19

○ 다파글리플로진

- 등록번호 : 수574-13-ND
- 제조소 : Dr. Reddy's Laboratories Limited
- 소재지 : CTO-SEZ Process Unit-01, Sector No.'s 28 to 34, 36 to 37, 40, 50 to 53 & 03, Survey No.'s 57 to 58, 60, 72 to 73, 76 to 77 & 80, Devunipalavalasa Village, Ranasthalam Mandal, Srikakulam District 532409, Andhra Pradesh, India

1.4 허가조건

○ (재심사) 6년

- '의약품의 안전에 관한 규칙'(총리령) 제22조제1항제1호나목

○ (위해성관리계획) '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'(식약처 고시) 제7조의2제1항 제5호가목

○ (특허관계)

- 이 의약품은 등재의약품 '포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)'에 관한 특허 제0728085호, 제1021752호의 존속기간이 만료된 후에 판매하겠다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품이며, 존속기간이 만료되기 전에 이 의약품을 판매한 경우 약사법 제76조에 따라 품목허가가 취소될 수 있음
- 이 의약품은 등재의약품 '제미글로정50밀리그램(제미글립틴타르타르산염1.5수화물)'에 관한 특허 제0776623호, 제1446789호의 특허권등재자와 등재특허권자등이 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

- 이 의약품은 추후 약사법 제50조의8제1항에 따라 우선판매품목허가가 결정되는 경우,
 - 의약품 특허목록 인터넷 홈페이지(<http://nedrug.mfds.go.kr>)에 공개되는 우선 판매품목허가에 따른 판매금지 기간 동안 판매가 금지 될 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

(1) 개량신약 인정 근거

- ▶ 적용 규정: 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제2조제9호가목
(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)
- ▶ 세부인정 기준
 - ✓ (개발경위) 국내 시판중인 서로 다른 작용기전의 혈당 강하제인 ‘다파글리플로진’(SGLT2 저해제)과 ‘제미글립틴’(DPP-4 억제제)으로 구성된 복합제
 - ✓ (인정사항) 유효성 및 유용성 개선
 - 국내에서 한국인을 대상으로 생물약제학시험(건강한 성인 자원자를 대상으로 공복상태에서 gemigliptin 50mg과 dapagliflozin 10mg의 각 단일제 병용투여 시와 복합제(gemigliptin/dapagliflozin) 50/10mg 투여 시 약동학 및 안전성/내약성을 비교 평가), 치료적확증임상시험(다파글리플로진과 메트포르민 병용 투여 시 혈당 조절이 적절히 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 제미글립틴 50mg 1일 1회 추가 경구투여 시 안전성·유효성 평가)을 통해 위약 대비 우월성을 입증하였고, 내약성 및 안전성은 위약 대비 또는 단일제 안전성 프로파일 대비 전반적으로 유사하였음
 - 복약 순응도 개선(유효성분의 새로운 조성 : 단일제 → 복합제)

(2) 재심사 부여

- ▶ 적용 규정: 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목
(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)
- ▶ 재심사 기간: 6년

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	제조및품질관리기 준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2021.11.01.				
보완요청 일자	2022.01.03.	2021.12.24.	2021.12.29.		2021.12.29.
보완접수 일자	2022.05.13.	2022.05.16.	2022.05.16.		2022.05.16.
최종처리 일자	2022.06.21.	2022.05.27.	2022.06.02.		2022.06.09.

[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(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제 → 복합제)

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																				비고											
		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)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나				
제출자료	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	*	△	×	×	×	*	*	○	×	○	○	주3,4
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	DMF 자료로 같음 제28조제4항, [별표1] 주2, 의약품등의 독성시험기준 제4조제2항																																

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 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

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

- 2) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 - 나. 가교자료
 - 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 제미글립틴타르타르산염 1.5 수화물과 다파글리플로진(무정형)로 구성된 고정용량복합제 품목허가 타당성을 심사함
- 메트포르민(≥ 1000 mg/일) 과 다파글리플로진(10 mg/일) 투여로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 11\%$, $\text{eGFR} \geq 45$ mL/min/1.73m²) 에게 제미글립틴 50 mg을 1일 1회 24주간 투여하였을 때 베이스라인 대비 HbA1c 변화량은 -0.86% 으로위약(-0.20% 감소) 대비 우월성을 입증하였음(위약대비 차이 -0.66%, 95% CI -0.80%, -0.52%, $p < 0.0001$). 24주차에 확인한 HbA1c 감소 효과는 52주까지 유지됨
- 메트포르민과 다파글리플로진을 최대 내약용량 및 권장용량으로 복용중인 환자에게 52주간 제미글립틴 50mg 추가 병용 시 내약성 및 안전성은 위약 대비 유사하였으며, 단일제 안전성 프로파일 대비 상승된 안전성 문제는 없었음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 경구용 항당뇨약물
- 약리작용 기전 :
 - 제미글립틴: DPP-4 억제제
 - 다파글리플로진 : SGLT2 저해제

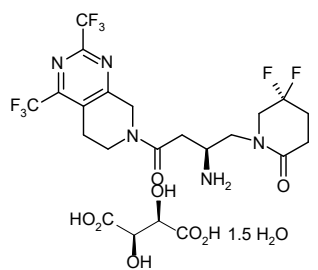
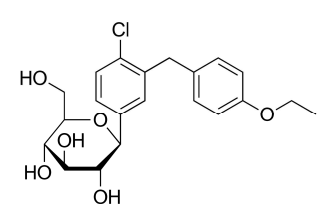
1.2. 기원 및 개발경위

- 제2형 당뇨병의 혈당조절 보조제로 효능효과가 있는 주성분인 제미글립틴타르타르산염1.5수화물 68.9 mg (제미글립틴으로서 50 mg) 및 다파글리플로진(무정형) 10 mg 으로 조합된 고정용량복합제로서 제미글립틴과 다파글리플로진의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 품목허가 신청

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	화학명	구조식, 분자식	구조식
제미글립틴타르타르산염 1.5수화물 (Gemigliptin tartrate sesquihydrate)	(3S)-3-amino-4-(5,5-difluoro-2-oxopiperidino)-1-[2,4-di(tetrafluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyridof[3,4-d]pyrimidin-7-yl]butan-1-onetartrate sesquihydrate	$C_{18}H_{19}F_8N_5O_2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 1.5H_2O$ 666.48 g/mol	
다파글리플로진 (Dapagliflozin)	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol	$C_{21}H_{25}ClO_6$ 408.87 g/mol	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 제미글립틴타르타르산염 1.5수화물

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i> </p>
--

- 다파글리플로진

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i> </p>

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>
제제시험 ■ 봉해/용출시험 ■ 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 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	PVC-Alu PTP Blister	기준 내 적합
가속시험	40°C/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
반복 투여 독성 시험	B181074	Rat/SD M 10(5), F 10(5)	경구	13w (4w 회복기)	0 G50+D1.5 G100+D3 G200+D6 G200 D6	○	- 복합제로 독성상승 효과 없음 - NOAEL 200/6 mg/kg/day x 86.4~105.1, x 52.7~64.2(DDI 병용 반복투여 기준)
G : Gemigliptin D : Dapagliflozin 회복군 : Control, G/D 200/6, G200, D6 mg/kg/day 5마리							

4.2. 독성시험자료 개별요약(신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 의약품 등의 독성시험기준 제4조제2항에 따라 동물 1종(랫드)에 대한 13주 반복투여독성시험자료 제출은 적합
- 랫드 13주 반복투여독성시험 결과 단일제에서 이미 알려져 있는 독성소견 외 새로운 독성은 보고되지 않았음
- 신장에 대한 조직병리학적 결과[집합관 확장(저~고용량, Da ↑, 회복군 고용량 ↑), 집합관 공포변성(저용량 F, 고용량 우 ↑, 회복군 고용량 ↑), 세뇨관 호염기구증가(대조군, 저용량, 고용량, Ge, Da ↑, 회복군 고용량 Ge, Da ↑)] 는 시험물질에 의한 변화로, BUN 은 증가하였으나, 혈청 크레아티닌의 변화를 동반하지 않았으며, 회복기에 중증도가 감소하고 가역성 경향이 보였으므로, 과도한 약리작용으로 인한 효과이며, 독성학적 유의성은 낮다고 판단
- 13주 반복투여독성시험자료결과 신청사의 NOAEL 200/6 mg/kg/day 였으며, 91일 시점의 독성동태자료를 근거로 추정된 안전역은 제미글립틴 및 다파글리플로진 각각 x 86.4~105.1, x52.7~64.2(DDI 병용투여 반복투여 기준) 으로 넓었음

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품의 품목허가신고심사 규정 제28조제4항에 따라 면제
 - 개개의 주성분이 당뇨병 치료에 대한 효능효과가 있으므로, 신규 복합제의 효력시험자료 면제 가능
 - 기허가 주성분(제미글립틴타르타르산염1.5수화물, 다파글리플로진비용매화물)으로 조성된 복합제 안전성 약리 및 흡수분포대사배설시험 면제 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 2건, 3상 1건
 - 1상시험으로 생물약제학시험(단회투여) 1건, 약물상호작용시험 1건
- 신청적응증을 입증하는 핵심임상시험은 [LG-DPCL019] 및 [LG-GLCL002] 시험임

6.3. 생물약제학시험

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과				
§ 생물약제학시험											
1상	건강한 성인 자원자를 대상으로 공복상태에서 gemigliptin 50mg과 dapagliflozin 10mg의 각 단일제 병용투여 시와 복합제 (gemigliptin/dapagliflozin) 50/10mg 투여 시 약동학 및 안전성/내약성을 비교 평가하기 위한 2원 교차, 무작위배정, 공개형, 단회 투여 임상시험 [LG-GLCL002]	건강한 성인 남성 44명 참여 41명 완료	건강한 성인 남성 44명 참여 41명 완료	<p><투여용량> 공복 시 대조약 각 1정씩 또는 시험약 1정을 물 150mL과 함께 경구투여</p> <p>* 시험약 : (주)엘지화학, 제미다과정 : 제미글립틴타르타르산염1.5수화물 68.9 mg(제미글립틴으로서 50 mg) 및 다파글리플로진 10.0 mg 복합제(제조번호: 20PGL-7)</p> <p>* 대조약</p> <p>1) (주)엘지화학, 제미글로정50밀리그램(제미글립틴타르타르산염1.5수화물), 제조번호: GEM20517</p> <p>2) 한국아스트라제네카(주), 포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물), 제조번호 : MB0034</p>	단회투여	<p><평가항목></p> <p>- 약동학</p> <table border="1"> <tr> <td>1차 평가변수</td> <td>Gemigliptin 과 dapagliflozin의 AUClast, Cmax</td> </tr> <tr> <td>2차 평가변수</td> <td>Gemigliptin 과 dapagliflozin 의 AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, V/F Gemigliptin의 대사체 (LC15-0636)의 AUClast, Cmax, AUCinf, t1/2, metabolic ratio</td> </tr> </table>	1차 평가변수	Gemigliptin 과 dapagliflozin의 AUClast, Cmax	2차 평가변수	Gemigliptin 과 dapagliflozin 의 AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, V/F Gemigliptin의 대사체 (LC15-0636)의 AUClast, Cmax, AUCinf, t1/2, metabolic ratio	<p><결과></p> <p>-약동학 평가결과</p> <p>- 안전성 평가</p> <p>임상시험용 의약품을 투여받은 43명의 대상자 중 총 11명(25.6%)의 대상자에서 28건의 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응(TEAEs)이 발생하였다. 본 임상시험기간 동안 중대한 이상반응 및 사망이나 투여 중단을 초래한 이상반응은 발생하지 않았다. 임상실험실검사(Clinical laboratory test), 활력징후, 심전도 검사 상 임상적 의미를 갖는 이상소견이나 변화는 이상반응으로 수집되었고, 임상시험용의약품 투여 전후의 결</p>
1차 평가변수	Gemigliptin 과 dapagliflozin의 AUClast, Cmax										
2차 평가변수	Gemigliptin 과 dapagliflozin 의 AUCinf, Tmax, t1/2, CL/F, V/F Gemigliptin의 대사체 (LC15-0636)의 AUClast, Cmax, AUCinf, t1/2, metabolic ratio										

		Table 2.7.2.2-2 제미글립틴 50 mg 과 다파글리플로진 10 mg 각 단일제 병용 투여 시와 복합제 투여 시 제미글립틴과 다파글리플로진의 약동학적 파라미터 변화			
		Parameter	Co-Administration ¹⁾ (n=41)	Fixed-dose combination ²⁾ (n=41)	GLSMR ³⁾ (90% CI ⁴⁾)
Gemigliptin	C _{max} (ng/mL)	46.2 ± 17.2	46.8 ± 16.6	1.02 (0.940 - 1.11)	
	AUC _{last} (ng·hr/mL)	576 ± 109	588 ± 117	1.02 (0.996 - 1.05)	
	T _{max} (hr) ⁵⁾	2.00 [0.750 - 6.02]	2.00 [0.250 - 6.00]	-	
	t _{1/2} (hr)	21.5 ± 2.81	21.2 ± 2.72	-	
Dapagliflozin	C _{max} (ng/mL)	186 ± 54.1	180 ± 58.8	0.961 (0.849 - 1.09)	
	AUC _{last} (ng·hr/mL)	517 ± 96.9	519 ± 102	1.00 (0.986 - 1.02)	
	T _{max} (hr) ⁵⁾	0.750 [0.500 - 2.03]	0.750 [0.500 - 3.00]	-	
	t _{1/2} (hr)	18.3 ± 10.6	16.5 ± 9.48	-	

Data were expressed as arithmetic mean ± SD.
 1) Co-administration of gemigliptin 50 mg and dapagliflozin 10 mg
 2) Fixed-dose combination of gemigliptin/dapagliflozin 50/10 mg
 3) GLSMR: geometric least-squares mean ratio of fixed-dose combination to co-administration (loose combination)
 4) CI: Confidence interval
 5) Tmax: median [min - max]

과에서 치료군별로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

6.4. 임상약리시험

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ 임상약리시험							
1상 (DDI)	건강한 성인 자원자를 대상으로 gemigliptin, dapagliflozin 또는 empagliflozin 경구 투여 후 약물 상호작용을 탐색하기 위한 공개, 무작위배정, 반복투여, 교차임상시험 [LG-GLCL018]			기제출 자료 Dapagliflozin과 Gemigliptin 병용시 AUCtau 및 C _{ss,max} 는 동등범위를 만족하였음.			

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 및 안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
Metformin +Dapagliflozin + Zemigliptin add-on							
3상	Dapagliflozin 과 Metformin 병용 투여 시 혈당 조절이 적절히 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 Gemigliptin 50mg을 1일 1회 추가 경구 투여하였을 때 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 위약대조, 병행설계, 이중눈가림, 제3상 임상시험 (LG-DPCL019)	다 기관, 무작위배정, 위약대조, 병행설계, 이중눈가림	총 315명 Randomized : 159/156 F A S : 158/154 PP: 145/137 SS: 159/154 다파글리플로진 (10 mg, 메트포르민 (≥1000 mg) 병용투여 시 혈당조절이 적절히 되지 않는 제2형 당뇨병 환자 (7% ≤ HbA1c ≤ 11%, FPG ≤ 270 mg/dL), eGFR ≥ 45 ml/min/1.73m	<ul style="list-style-type: none"> 시험약 : 제미글립틴 50 mg <ul style="list-style-type: none"> - 매일 아침 일정한 시간에 1정씩 경구투여 * 제미글로정50밀리그램 Batch #: GEMI18552 위약 : 제미글립틴 위약 <ul style="list-style-type: none"> - 매일 아침 일정한 시간에 1정씩 경구투여 * Batch # :19DP92-1 배경요법 : 다파글리플로진 10mg + 메트포르민 ≥ 1,000 mg(복합제 투여도 허용함) 연장기간(후반 28주) 위약은 제미글로정 50밀리그램으로 전환 	24주 +28주 연장	[유효성] <ul style="list-style-type: none"> • (1차)베이스라인으로부터 24주 시점의 HbA1c 변화량 • (2차) HbA1c, FPG, Fasting lipid parameters, 체중, 허리둘레, eGFR, Albuminuria, HbA1c치료반응율 (<7%, <6.5%) [안전성 평가] <ul style="list-style-type: none"> • 이상반응, 저혈당, 활력저하, 실험실검사, 심전도 검사 [PopPK/PD] <ul style="list-style-type: none"> • 혈중약물농도 	[유효성] <ul style="list-style-type: none"> • 1차 평가변수: 우월성 입증 * 베이스라인 대비 24주째 HbA1c 변화량(LS mean) : Gemi -0.86% vs Pla -0.20% • 2차) HbA1c, FPG, Fasting lipid parameters, 체중, 허리둘레, eGFR, Albuminuria, HbA1c치료반응율 (<7%, <6.5%) • 2차 평가변수 <ul style="list-style-type: none"> - 6, 12, 18주째 HbA1c 변화율 : 모든 시점에 대조군 대비 평균감소량이 유의하게 컸음 - 6, 12, 18, 24째 FPG 변화율 : 모든 시점에 대조군 대비 평균감소량이 유의하게 컸음 - 24주째 HbA1c 치료반응률

			2)		<ul style="list-style-type: none"> • DPP4 활성 	<ul style="list-style-type: none"> * <7% : Gemi 60.56% vs Pla 17.53%, Odd ratio 7.22(95% CI 3.93, 13.28) * <6.5% : Gemi 22.02% vs Pla 2.43%, Odd ratio 11.36(95% CI 4.20, 30.70) <p>[안전성]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 전반적인 이상반응은 중간 유사함 - 리파아제 증가, 요로감염, 만성위염 어지럼증 등이 대조군 대비 높게 발생하였으나, 약물 인과성은 없음 - 약물이상반응은 시험군에서 2명(2건, 소화불량, 피부염), 대조군에서 1명(2건, ALT, AST 상승) 발생, 경증 또는 중등증으로 회복됨 - 중대한 약물이상반응 미발생 - 저혈당은 시험군에서 1건 발생하였으나, level 1 이며, 약물인과성은 없고, 회복되었음
--	--	--	----	--	---	---

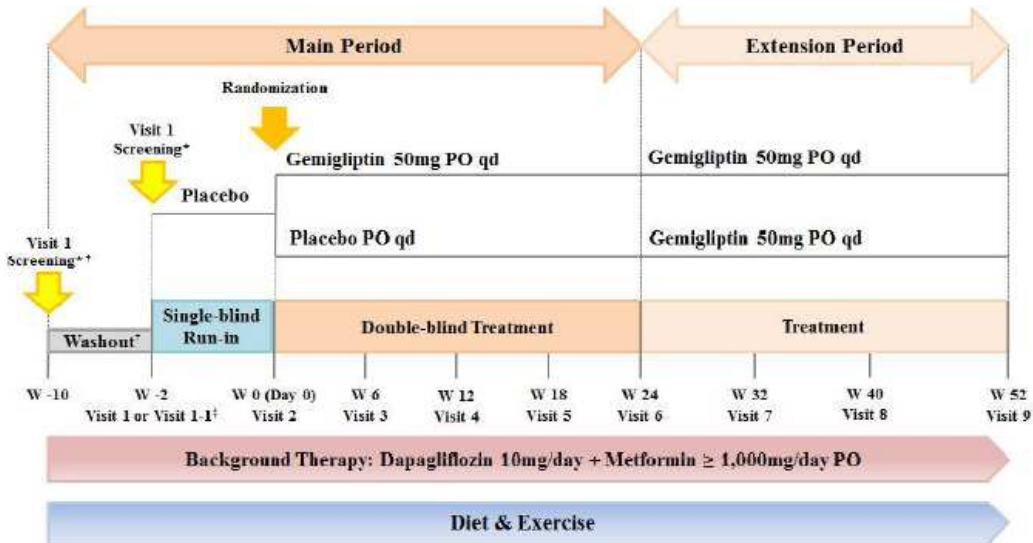
6.5.2 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [LG-DPCL019] Dapagliflozin과 Metformin 병용 투여 시 혈당 조절이 적절히 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 Gemigliptin 50mg을 1일 1회 추가 경구 투여하였을 때 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 위약대조, 병행설계, 이중눈가림, 제3상 임상시험
- 시험목적
 - 일차 목적 : Dapagliflozin과 Metformin 병용 투여 시 혈당 조절이 적절히 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 Gemigliptin 50mg을 1일 1회 24주간 추가 경구 투여하였을 때의 HbA1c 강하 효능에 대하여 위약 투여 대비 우월성 입증
 - 이차 목적 :
 - 1) Dapagliflozin과 Metformin 병용 투여 시 혈당 조절이 적절히 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 Gemigliptin 50mg을 1일 1회 24주간 추가 경구 투여하였을 때의 효능과 안전성, 약력학적 특성을 위약 투여와 비교하여 평가
 - 2) Dapagliflozin과 Metformin 병용 투여 시 혈당 조절이 적절히 되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 Gemigliptin 50mg을 1일 1회 52주간 추가 경구 투여하였을 때의 안전성과 효능, 집단약동학/약력학적 특성 평가
- 임상시험 실시기관 : 국내 31개 기관
- 임상시험기간 : (시작일) 2019.04.25. ~ (main treatment 종료일)2021.05.20.
~ (extension treatment 종료) 2021.11.30.
- 임상시험의약품

시험약				대조약(위약)			
1) Main treatment period (Week 0 ~ Week 24):				1) Main treatment period (Week 0 ~ Week 24):			
Name	Dose	Route & Regimen	Batch (lot) No.	Name	Dose	Route & Regimen	Batch (lot) No.
Gemigliptin	50mg	24주 동안 매일 아침 일정한 시간에 1정씩 경구 투여	GEM18552	Gemigliptin placebo	-	24주 동안 매일 아침 일정한 시간에 1정씩 경구 투여	19DP92-1
2) Extension treatment period (Week 24 ~ Week 52)				2) Extension treatment period: (Week 24 ~ Week 52): Not applicable			
Name	Dose	Route & Regimen	Batch (lot) No.	시험군/대조군에 포함된 모든 시험대상자가 시험약 Gemigliptin 50mg (Batch No. GEM18552)을 28주 동안 매일 아침 일정한 시간에 1정씩 경구 투여 받았다.			
Gemigliptin	50mg	28주 동안 매일 아침 일정한 시간에 1정씩 경구 투여	GEM18552				

※ 배경요법 : Background therapy는 다음의 기준에 따라 임상시험 참여 전에 투여하던 용법/용량 (Dapagliflozin 10mg + Metformin ≥ 1,000mg의 복합제 투여도 허용함)을 임상시험 기간 동안 동일하게 유지하였으며, 매일 일정한 시간에 복용하도록 하였다.

- 시험설계 : 다기관, 무작위배정, 위약대조, 병행설계, 이중눈가림



* Subjects should be on medication (stable dose of dapagliflozin 10mg/day + metformin ≥ 1,000mg/day) for ≥ 8 weeks before screening.
 † Subjects who had taken oral hypoglycemic agents in addition to dapagliflozin and metformin within 8 weeks before screening should stop this medication and undergo the washout period.
 ‡ For the subjects who undergo the washout period, Week -2 is the Visit 1-1.

- 대상자수
 - 목표대상자수 : 314명(군당 157명, 탈락률 20% 포함)
 - 임상시험참여 대상자수 : 계획 314명(군당 157명, 탈락률 20% 포함)
 무작위배정 315명
 연장시험 참여 301명
 - 분석군

Analysis Set	Gemigliptin 50mg (N)	Placebo (N)
Randomized Set	159	156
Safety Set 1	159	154
Full Analysis Set 1 (FAS1)	158	154
Per Protocol Set 1 (PPS1)	145	137
Safety Set 2	154	147
Full Analysis Set 2 (FAS2)	146	142
Per Protocol Set 2 (PPS2)	138	124

1) Main treatment period

※ 중도탈락 사유 : 동의 철회 사유가 시험군 (Gemigliptin 50mg) 3명 (1.89%), 대조군 (Placebo) 4명 (2.56%)으로 가장 많았고, 그 다음으로는 선정기준 위반과 Hypoglycemia 이외의 이상반응으로 인한 중도 탈락이 많았다

Table 7 Number of Dropouts by Reason (Main Treatment Period): Screened Set

	Gemigliptin 50mg	Placebo	Total
Reason for Discontinuation, n(%)			
Deviation from Inclusion criteria	1(0.63%)	2(1.28%)	3(0.95%)
Deviation from Exclusion criteria	0	1(0.64%)	1(0.32%)
Consent withdrawal	3(1.89%)	4(2.56%)	7(2.22%)
Adverse events(Other than Hypoglycemia)	1(0.63%)	2(1.28%)	3(0.95%)

Note: Denominator of percentage is the number of randomized subjects in each group.
 Data Source: Section 14.1, Table 14.1.1, Appendix 16.2.3

2) Extension period : Main treatment period를 완료한 총 301명 (시험군 (Gemigliptin 50mg) 154명, 대조군 (Placebo) 147명)의 시험대상자가 모두 Extension treatment period에 참여하였다. Extension treatment period에는 시험군과 대조군의 모든 시험대상자가 Gemigliptin 50mg을 투여 받았다. Extension treatment period에 중도 탈락한 시험대상자 수는 시험군 (Gemigliptin 50mg) 3명 (1.95%), 대조군 (Placebo) 2명 (1.36%)이었으며, 시험군 (Gemigliptin 50mg)에서 151명 (94.97%), 대조군 (Placebo)에

서 145명 (92.95%)의 시험대상자가 임상시험을 완료하였다.

• 주요 선정기준

- 1) 만 19세 이상인 제2형 당뇨병 환자로 Visit 1 (Screening) 이전 8주 이상 일정한 용량으로 Dapagliflozin 10mg/day + Metformin \geq 1,000mg/day 병용요법 (Dapagliflozin 10mg + Metformin \geq 1,000mg의 복합제 투여 포함)을 받은 환자
- 2) Screening (Week -2) 시의 HbA1c 및 FPG가 다음 기준에 해당하는 환자 : $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 11\%$, $\text{FPG} \leq 270\text{mg/dL}$
- 3) Screening (Week -2) 시의 Serum creatinine 결과를 이용하여 계산한 eGFR (MDRD formula 사용)이 45mL/min/1.73m^2 이상인 환자

• 주요 제외기준

- 1) NYHA Class II ~ IV, 울혈성 심부전, 급성 및 불안정형 심부전 또는 치료가 필요한 부정맥 환자
- 2) 임신 또는 수유중인 여성환자
- 3) 중등도 (Stage 2B) 또는 중증의 신장애, 말기 신질환(ESRD) 또는 투석중인 환자, 또는 Visit 1(Screening) 또는 Visit 1-1(Screening, 시행한 경우에 한함) 의 serum creatinine 결과를 이용하여 계산한 eGFR(MDRD formula 사용)이 $45\text{ mL/min/1.73 m}^2$ 미만인 환자
- 4) 간기능 장애 환자 또는 Visit 1 (Screening) 또는 Visit 1 (Screening) 이전 4주 이내에 Local laboratory에서 시행한 실험실 검사에서 다음의 기준에 해당하는 환자
 - a. Total Bilirubin이 정상범위 상한치의 1.5배 초과
 - b. AST 또는 ALT가 정상범위 상한치의 2.5배 초과

• 평가변수

- 1) 1차 유효성 평가변수 : 베이스라인 대비 24주째 HbA1c 변화량
- 2) 2차 유효성 평가변수 : HbA1c, FPG, Fasting lipid parameters, 체중, 허리둘레, eGFR, Albuminuria, HbA1c 치료반응율($<7\%$, $<6.5\%$)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 메트포르민($\geq 1000\text{ mg}$)과 다파글리플로진(10 mg)을 8주 이상 안정적인 용량으로 투여중이나 혈당조절이 잘되지 않는 제2형 당뇨병환자($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 11\%$, $\text{FPG} \leq 270\text{mg/dL}$)에게 제미글립틴 50 mg 을 1일 1회 24주간 투여하였을 때 베이스라인 대비 HbA1c 변화율(LS mean change)은 -0.86% 으로 위약(-0.20%) 대비 우월성을 입증함[군간 차이 : -0.66% (95% CI $-0.0, -0.52$, $p < 0.0001$)] PP 군에서도 일관성 있는 결과가 확인되었음. 베이스라인 대비 HbA1c 평균 감소량은 6주, 12주, 18주째에 위약 대비 모두 유의하게 컸으며, 12주에 안정화되었음. 연령, 성별, baseline HbA1c, baseline eGFR 에 따른 하위군 분석 결과 전체 임상시험 결과와 대체로 유사하였음. 24주째 HbA1c 7% 이하 또는 6.5% 미만에 도달한 환자 비율은 위약 대비 유의하게 높았음
- 6, 12, 18, 24주째 베이스라인 대비 FPG 변화량에 대해서도 대조군(위약) 대비 유의하게 감소를 보였음. PP 군에서도 일관성 있는 결과를 보였음
- 연장연구 결과 24주에서 확인된 HbA1c 감소 효과가 52주에서도 유지되었음(베이스라인 대비 LS mean change 0.77% (95% CI $-0.88, -0.67$) HbA1c 치료반응율($<7\%$, $\leq 6.5\%$)에서 및 FPG에 대해서도 일관성 있는 결과가 확인됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 주입상기간 및 전체 임상기간 중 노출은 군간 유사하였음
- 주시험기간에서 확인된 이상반응 발생률(시험군 44명, 27.67%, 88건 ; 대조군(pla) 45명(29.22%, 68건) 이었으며, 전체 임상기간 동안 이상반응 발생률은 시험군에서 60명(37.74%, 134건) 및 대조군(pla→ Gemi)에서 66명(42.86%, 132건)이었고 대부분이 경증이었음
- 중증 이상반응 발생률은 두 군에서 모두 낮았고(전체 기간 중 시험군 2건, 대조군 5건) 약물인과성은 없었음.
- 이상반응으로 인한 투약중단 발생률은 낮았고 군간 유사하였음(시험군 2명(1.26%) 위약군 2명(1.30%))
- 약물이상반응 발생률은 낮았고 군간 발생률이 유사하였으며, 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음
- 시험군에서 가장 많이 발생한 이상반응은 주시험기간 중 Lipase increased(4명(2.52%), 4건), Urinary tract infection, Chronic gastritis, Dizziness(3명(1.89%), 3건) 등이었으며, 전체 임상기간 중 lipase increased(6명(3.77%), 7건), dizziness(4명(2.52%), 4건), Diabetic nephropathy(4명(2.52%), 4건) 등이었음. 연장기간 중 새롭게 발생한 임상반응 중 발생률이 유의하게 증가한 이상반

응(2명 이상, 1.30% 이상)은 hyperglycaemia 와 headache 였음.

• 특정이상반응

- 저혈당은 전체 시험기간 중에는 시험군 2명(1.26%, 3건, level 1 2건, level 2 1건) 이 발생하였으나, 약물인과성은 없었고 추가적인 치료 또는 중재 없이 회복되었음.
- 피부장애는 주시험기간 중 시험군에서 발생률이 높았으며(3.14 % vs 0.65%) 이 중 1건(Dermatitis)은 약물이상반응으로 보고되었음. 전체 임상기간 중 피부장애 발생율은 군간 유사하였으며, 주시험기간 중 발생한 1건을 제외한 약물이상반응은 보고되지 않았음.
- 중증 및 장애를 동반하는 관절통은 주시험기간 중 위약군에서만 발생하였으며(1명 0.65%), 연장기간 중 대조군(pla→Gemi)에서 발생하였으나(2명, 1.30%) 약물인과성은 없었음
- 신장장애, 감염 및 기생충 감염은 군간 발생률이 유사했고, 임상시험용 의약품과 관련성이 없었음. 혈량저하를 시사하는 이상반응인 orthostatic hypotension 은 주시험기간 중 시험군에서 1명(0.63%) 발생하였으나, 약물인과성은 없었음.
- 심혈관계 사건은 주시험기간 중 시험군에서는 보고되지 않았고 대조군에서만 1건(Angina pectoris) 보고되었으나, 연장기간 중 시험군에서 2건(Angina pectoris, Atrioventricular block second degree) 및 대조군(Pla→Gemi) 에서 1건(Corinary artery stenosis) 가 추가로 보고되었음. 대부분 경증이었고 약물인과성은 없었음. 전체 시험기간 중 CPK 증가가 4명에서 확인되었으나 시험기간 중 회복되었으며, 약물인과성은 없었음
- 그 외 전체 시험기간 중 급성췌장염, 과민반응, 당뇨병성 케톤산증은 보고되지 않았음.
- 대부분의 혈액검사 결과에서 임상시험용 의약품 투여 후 Main treatment 기간 동안 Baseline 대비 큰 변화는 없었고 시험군(Gemigliptin 50mg) 과 대조군(Placebo)에서 유사한 양상을 보였음. 혈액생화학 검사의 일부 항목에서 임상시험용 의약품 투여 전/후 변화가 관찰되었으나, 대부분 임상적으로 유의한 변화는 아니었고, 군간 유사한 수준이었음. 실험실 검사 결과에서 시험자에 의해 임상적으로 유의한 변화로 평가되어 이상반응으로 보고된 건(Lipase increased, amylase increased ALT, AST increased 등)이 있었으나, 대부분의 시험대상자는 시험기간 내에 회복되었고, 두 군의 발생률도 대체로 유사하였음. 대조군(위약)에서 보고된 ALT 및 AST increased 는 약물이상반응으로 보고됨
- 임상시험용 의약품 투여 전/후 시험군(Gemigliptin) 과 대조군(Placebo)에서 대체로 유사하였으며, 활력징후 결과에서 임상적으로 유의한 변화로 평가되어 이상반응으로 보고된 것은 없었음. 심전도 검사에서 임상적으로 유의한 결과를 보인 시험대상자는 대조군 1명(위약, 24주째, Angina pectoris, 중등증, 회복중) 및 시험군 1명(52주째, Atrioventricular block second degree, 경증)으로 보고되었으며, 약물인과성은 없었음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	이 약은 제미글립틴과 다파글리플로진의 병용 투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법 보조제로 투여한다.	이 약은 제미글립틴과 다파글리플로진의 병용 투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법 보조제로 투여한다.	적합
용법용량	이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 1정(제미글립틴 50mg / 다파글리플로진 10mg)을 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 특수 집단 신장애 이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다. - 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m ² 이상인 경우 용량 조절은 필요	<u>이 약은 제미글립틴 50 mg 과 다파글리플로진 10 mg을 투여하는 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회 1정을 투여할 수 있다.</u> 특수 집단 신장애환자 이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능을 평가하는 것이 권장된다. -추정 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]이 45 mL/min/1.73m ² 이상	시정 투여대상 명확화 단순시정

	<p>하지 않다. - 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73 m² 미만인 경우에는 이 약의 투여는 권장되지 않는다..</p> <p>간장애</p> <p>이 약은 경증 및 중등증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자를 대상으로는 이 약의 안전성과 유효성이 연구된 적이 없다</p>	<p>인 경우 용량 조절은 필요하지 않다. -추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73 m² 미만인 경우에는 이 약을 투여하지 않는다.</p> <p>간장애환자</p> <p>이 약은 경증 및 중등증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자를 대상으로는 이 약의 안전성과 유효성이 연구된 적이 없다.</p>	<p>적합</p>
--	---	--	-----------

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제 품과의 비교검토 및 당해의약품 등의 특성에 관한 자료

	신청품목	제미글로정	포시가정
일반적 명칭	제미글립틴/다파글리플로진	제미글립틴	다파글리플로진
판매명	제미다파정	제미글로정 50 밀리그램 (제미글립틴타르타르산염1.5수화물)	포시가정10밀리그램 (다파글리플로진프로판디올수화물)
회사명	(주)엘지화학	(주)엘지화학	한국아스트라제네카(주)
허가 년월일	-	2012-06-27	2013-11-26
제형	필름코팅정	필름코팅정	필름코팅정
함량	50/10mg	50mg	10mg, 5mg
효능 효과	<p>이 약은 제미글립틴과 다파글리플로진의 병용투여가 적합한 제 2 형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법 보조제로 투여한다</p>	<p>이 약은 제 2 형 당뇨병환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 단독요법 - 병용요법 	<p>1. 제 2 형 당뇨병: 이 약은 제 2 형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 단독요법 - 병용요법 <p>혈당이 충분히 조절되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인되었거나 심혈관계 위험인자가 있는 환자에서 심혈관계 사건 발생에 대한 영향은 ‘사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 3) 임상 시험 정보’ 항을 참고한다</p> <p>2. 만성 심부전: 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전(NYHA class II-IV) 환자에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소</p> <p>이 약은 다른 심부전 표준요법과 병</p>

			<p>용하여 투여한다.</p> <p>3. 만성 신장병: 만성 신장병 환자에서 추정 사구체 여과율 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관 질환으로 인한 사망 및 신장 관련 사망 위험성 감소 이 약은 다른 신장병 표준요법과 병용하여 투여한다.</p>
<p>이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 1정 (제미글립틴 50mg / 다파글리플로진 10mg)을 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다.</p> <p>특수 집단</p> <p>신장애</p> <p>이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.</p> <p>- 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m² 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p>- 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m² 미만인 경우에는 이 약의 투여는 권장되지 않는다.</p> <p>간장애</p> <p>이 약은 경증 및 중등증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자를 대상으로는 이 약의 안전성과 유효성이 연구된 적이 없다.</p>	<p>이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1 일 1 회 50 mg 을 투여하며 1 일 최대용량은 50 mg 이다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.</p> <p>설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여 시에는 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있다.</p> <p>신장애 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>경증 및 중등도의 간장애 환자에서 용법·용량 조절이 필요하지 않다.</p>	<p>제 2 형 당뇨병</p> <p>단독 요법 및 추가 병용 요법</p> <p>이 약의 권장 용량은 단독 요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용 요법에 대하여 1 일 1 회 10mg 이다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다</p> <p>초기 병용요법</p> <p>이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1 일 1 회 5mg 또는 1 일 1 회 10mg 이다.</p> <p>만성 심부전 및 만성 신장병</p> <p>이 약의 권장용량은 1 일 1 회 10 mg 이다.</p> <p>특수 집단</p> <p>신장애</p> <p>- eGFR 45 mL/min/1.73m² 미만: 혈당조절 개선 목적으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>- eGFR 25 mL/min/1.73m² 미만: 만성 심부전 및 만성 신장병 환자에게 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>- 투석 중인 환자: 이 약을 투여하지 않는다.</p> <p>간장애</p> <p>경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5 mg 이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg 으로 증가시킬 수 있다.</p> <p>고령자 (≥ 65 세)</p>	

		<p>연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다.</p> <p>소아</p> <p>만 18 세 미만의 소아에 대한 다파글리플로진의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다. 관련 자료가 없다.</p> <p>투여방법</p> <p>이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1 회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다.</p> <p>정제는 통째로 삼켜야 한다.</p>
--	--	--

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)엘지화학	허가일	
제품명	제미다과정	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V1.2
주성분 및 함량	이 약 1정(208 mg) 중 제미글립틴타르타르산염1.5수화물 68.9밀리그램(제미글립틴으로서 50밀리그램) 다파글리플로진 10.0 mg		
효능·효과	이 약은 제미글립틴과 다파글리플로진의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법 보조제로 투여한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
당뇨병성 케톤산증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 사용성적조사	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
급성췌장염	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서
과민반응	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서
중증 및 장애를 동반하는 관절통	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서
방광암	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서
유방암	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서
전립선암	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서
하지절단	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서

3. 중요한 부족정보		
소아 및 청소년	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서
고령자	· 일반적인 의약품 감시활동 · 사용성적조사	첨부문서
임산부 및 수유부	· 일반적인 의약품 감시활동 · 사용성적조사	첨부문서
간장애 환자	· 일반적인 의약품 감시활동 · 사용성적조사	첨부문서
신장애 환자	· 일반적인 의약품 감시활동 · 사용성적조사	첨부문서
심부전 환자	· 일반적인 의약품 감시활동 · 사용성적조사	첨부문서

- * 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)