

안전성·유효성 심사 검토서

(■최초, □변경)

2013년 10월 11일

담당자	연구관	과 장

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	(유)한국비엠에스제약	② 문서번호	20130015787(13.01.31) 20130015792(13.01.13)		
③ 제품명	포시가정5밀리그램 포시가정10밀리그램 (다파글리플로진프로판디올수화물)	④ 구분	수입, 전문(396_당뇨병용제)		
⑤ 원료약품분량 (주성분)	[포시가정5mg] 이 약 1정 (130mg) 중				
	배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량 단위
	주성분	다파글리플로진프로판디올수화물	다파글리플로진으로서 5mg	별규	6.15 밀리그램
	[포시가정10mg] 이 약 1정 (260mg) 중				
	배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량 단위
	주성분	다파글리플로진프로판디올수화물	다파글리플로진으로서 10mg	별규	12.3 밀리그램
⑥ 성상	5mg 정제 : 노란색의, 양면이 불록한, 원형의 필름코팅정제 10mg 정제 : 노란색의, 양면이 불록한, 다이아몬드형의 필름코팅 정제				
⑦ 신청효능·효과	<p><보완후></p> <p>이 약은 다음의 경우 제 2형 당뇨병을 가진 18세 이상 성인 환자의 혈당 조절을 향상 시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 단독 요법</p> <p>2. 병용 요법</p> <p style="text-align: center;">- <u>메트포르민, 설펜닐우레아, 인슐린 (단독 혹은 메트포르민 병용) 또는 DPP4저해제 (단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여</u></p>				
⑧ 신청용법·용량	<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 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설펜닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다.</p> <p>이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.</p> <p>특수 집단</p> <p>신장에</p> <p>이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르며, 중등증의 신장에 환자에서 유효성이 감소하며, 중증</p>				

	<p>의 신장에 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 이 약은 중등증 내지 중증의 신부전 환자에게 (크레아티닌 클리어런스 [CrCl] < 60 ml/min이거나, 평가된 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate (eGFR)] < 60 ml/min/1.73 m²인 환자) 사용이 권장되지 않는다. 경증의 신장에 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p><i>간장애</i> 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5 mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다.</p> <p><i>고령자 (≥ 65세)</i> 일반적으로, 연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다. 신기능 및 체액량 감소의 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.</p> <p><i>소아</i> 0세에서 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았으며 데이터가 없다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	<p>기밀용기, 30℃ 이하</p> <p>제조일로부터 36개월</p> <p>직접용기·포장의 재질 : 알루미늄 (Alu-Alu) 블리스터</p>
⑩ 기원 및 개발경위	신약
⑪ 약리작용기전	신장 포도당 재흡수를 담당하는 주요 수송체인 SGLT2(sodium-glucose co-transporter 2)에 대하여 선택적이며, 가역적인 저해제
⑫ 국내외 사용현황	<p>▷ 국외 사용현황</p> <p>UK 2012.11.12 (최신 허가사항 2013.04.25)</p>
⑬ 관련조항	<p>의약품의품목허가신고·심사규정 (식품의약품안전청고시 제2012-137호, 2012.12.28)</p> <p>* 제2조제7호 별표1의 1. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품</p>
⑭ 보완사항 및 검토의견	
⑮ 검토결과	시정적합
<p><참고사항></p> <p>붙임 1. 시정사항 1부</p> <p>2. 안전성·유효성 검토요약(보완후)</p>	

<붙임 1> 시정사항 - 포시가정5밀리그램/포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물), (유)한국비엠에스제약

<안전성·유효성 심사>

1. 저장방법을 “기밀용기, 30℃ 이하”에서 “기밀용기, 실온(1~ 30℃)보관”으로 시정하였습니다.

2. 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 효능효과

이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.

2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.

- 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
- 인슐린 (인슐린 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
- 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴 (시타글립틴 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여

□ 용법용량

단독 요법 및 추가 병용 요법

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

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

특수 집단

신장장애

이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르며, 중등증의 신장장애 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 이 약은 중등증 내지 중증의 신부전 환자에게 (크레아티닌 클리어런스 [CrCl] < 60 ml/min이거나, 평가된 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate (eGFR)] < 60 ml/min/1.73 m²인 환자) 사용이 권장되지 않는다.

경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

간장애

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

고령자 (≥ 65 세)

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

□ 사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자
- 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 3) 이 약은 유당 무수물을 함유한다. 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자에 대한 사용

이 약의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스[CrCl] < 60 ml/min 또는 추정 사구체 여과율[eGFR] < 60 ml/min/1.73 m²)에서, 이 약을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다. 이 약은 중등도 내지 중증의 신장애 환자(CrCl < 60 ml/min 또는 eGFR < 60 ml/min/1.73 m²)에게 사용이 권장되지 않는다. 이 약은 중증의 신장애(CrCl < 30 ml/min 또는 eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) 또는 말기 신질환(ESRD)에 대해서는 연구되지 않았다.

신기능 모니터링은 다음과 같이 권장된다:

- 이 약 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년.
- 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로.
- 중등도의 신장애로 진행되는 경우, 매년 2-4회 이상. CrCl < 60 ml/min 또는

eGFR < 60 ml/min/1.73 m²미만으로 신기능이 감소되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 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.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

12개의 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석에서, 1,193명의 피험자에게 이 약 10mg을 투여하였고, 1,393명의 피험자에게 위약을 투여하였다.

이 약 10mg을 복용한 피험자에서 전반적인 이상반응 발생률(단기간 치료)은 위약과 유사하였다. 투여 중단을 야기한 이상 반응은 거의 없었으며 투여군 간에 고르게 분포하였다. 이 약 10mg을 복용한 환자에서 투여 중단을 야기한 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈중 크레아티닌 상승(0.4%), 요로 감염(0.3%), 구역(0.2%), 현기증(0.2%) 및 발진(0.2%)이었다. 이 약을 투여한 환자 중 한 명에게서 약물 유발성 간염 및/또는 자가 면역 간염으로 진단되는 간의 이상반응이 보고되었다.

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

2) 이상반응 목록

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

표 1. 위약 대조 시험에서의 이상반응^a

기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 ^{b,c} 요로 감염 ^b	외음부 가려움증
대사 및 영양	저혈당 (설포닐우)		체액량 감소 ^{b,e}

	레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) ^b		구갈
위장관 이상			변비
피부 및 피하조직			다한증
근골격계 및 결합조직		요통	
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨 ^d	야간뇨
실험실적 수치		이상지질혈증 ^f 헤마토크릿 상승 ^g	혈중 크레아티닌 상승 혈중 요소 상승

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

^b 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.

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

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

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

^f 이 약 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 1.4% vs -0.4%; HDL 콜레스테롤 5.5% vs 3.8%; LDL 콜레스테롤 2.7% vs -1.9%; 중성지방 -5.4% vs -0.7%.

^g 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 이 약 10mg에서 2.15%, 위약군에서 0.40%였다.

* 이 약 10mg을 투여한 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 위약에 비해 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

** 피험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 이 약 10mg을 투여한 군에서 혈당 구제에 관계없이 위약군에 비하여 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 보고되었다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 저혈당

저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.

이 약의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을

포함한 투여군 간에 유사하였다(< 5%). 모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 이 약 투여군과 위약군 간에 동등하였다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

글리메피리드 추가 병용 연구에서, 경미한 저혈당 에피소드가 이 약 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군(6.0%)에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군(2.1%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다.

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

② 체액량 감소

체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)와 관련된 약물반응은 이 약 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 0.8%와 0.4% 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 이 약 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.

③ 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염

외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 이 약 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 4.8%와 0.9%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 이 약 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으며(이 약 및 위약군에서 각각 6.9%, 1.5%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

④ 요로 감염

요로 감염은 이 약 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.3% vs 3.7%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 이 약 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

⑤ 부갑상샘 호르몬 (PTH)

혈청 PTH 수준이 약간 증가하였으며, 이러한 증가는 베이스라인 PTH 농도가 더 높은 피험자에게서 더 컸다. 정상 신기능 또는 경증의 신장애를 가진 환자에서 골 무기질 밀도를 평가하였을 때, 투여 1년 동안 골 소실은 나타나지 않았다.

⑥ 악성종양

임상시험 중 악성 혹은 상세불명의 종양의 전반적인 비율은 이 약 투여군(1.47%)과 위약/대조약 투여군(1.35%) 간 유사하였고, 동물실험 자료에서도 발암원성 혹은

은 돌연변이원성에 대한 실마리 정보가 관찰되지 않았다. 다른 기관계에서 발생한 중양 증례를 고려할 때, 이 약과 관련된 상대 위험도는 일부 중양(방광, 전립선, 유방)에 대하여 1이상이었으며, 기타 기관(혈관 및 림프계, 난소, 요로)에 대하여 1미만이었으나 이것으로 이 약이 전반적으로 중양의 위험성을 증가시킨다는 결론을 내릴 수는 없다. 증가된/감소된 위험성은 어떤 기관계에 대해서도 통계적으로 유의하지 않았다. 첫 번째 약물 노출부터 중양진단까지의 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.

⑦ 특수 모집단

고령 환자 (65세 이상): 65세 이상의 피험자에서, 신장애 또는 신부전과 관련된 이상반응은 이 약을 투여한 피험자의 2.5%와 위약을 투여한 피험자의 1.1%에서 보고되었다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었다. 이러한 반응의 대부분은 일시적이고 가역적이었다. 65세 이상의 피험자들에서, 체액량 감소와 관련된 이상반응은 이 약 투여군과 위약 투여군에서 각각 1.5%와 0.4% 보고되었으며 가장 흔하게 보고된 반응은 저혈압이었다.

4. 일반적 주의

1) 간장애 환자에 대한 사용

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

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

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

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

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

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

3) 요로 감염

요로 감염은 24주까지의 통합 분석에서 이 약 10mg군이 위약군에 비해 더 높은 빈도로 보고되었다(각각 4.3% vs. 3.7%). 신우신염은 흔하지 않으며, 이 약과 대조

군에서 유사한 빈도로 발생하였다. 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.

4) 고령 환자

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 환자에도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다.

65세 이상의 피험자에서, 이 약 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, 이 약을 투여받은 피험자에서 체액량 감소와 관련된 이상반응을 보인 비율이 더 높았다.

75세 이상의 환자에서의 치료 경험은 제한적이다. 이들 환자군에서의 치료 개시는 권장되지 않는다.

5) 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.

6) 헤마토크릿 상승

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

7) 병용 요법

이 약은 GLP-1 유사체와 병용 연구된 적이 없다.

8) 뇨 실험실 평가

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

9) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용

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

10) 대혈관 합병증

이 약 또는 기타 당뇨병 치료제에서 대혈관 합병증 발생 위험을 감소시켰다는 결정

적 증거를 확립한 임상 시험은 없었다. 19개 임상 시험의 메타 분석에서, 이 약의 사용은 심혈관계 이상반응의 위험 증가와 관련이 없었다.

11) 이 약과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

5. 약물 상호작용

1) 약력학적 상호작용

- ① *이노제* : 다과글리플로진은 티아지드와 루프계 이노제의 이노작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.
- ② *인슐린 및 인슐린 분비 촉진제* : 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 다과글리플로진과 병용 투여시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

2) 약동학적 상호작용

- ① 다과글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다.
- ② 실험실적(in-vitro) 연구에서, 다과글리플로진은 시토크롬 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하거나, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 따라서, 다과글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

3) 다과글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향

- ① 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 다과글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다.
- ② 다과글리플로진을 리팜피신(다양한 활성 수송체 및 약물 대사 효소의 유도제)과 병용 투여 후, 다과글리플로진 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 다과글리플로진을 메페나믹산(UGT1A9의 저해제)과 병용 투여 후, 다과글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다.

4) 기타 의약품에 대한 다과글리플로진의 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.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

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

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

2) 수유부

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

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 과량투여시의 처치

이 약은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 50배)까지의 단회 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투약 기간 동안 뇨에서 포도당이 검출되었으며(500mg 용량의 경우 5일 이상), 탈수, 저혈압

또는 전해질 불균형은 보고되지 않았고, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈당의 발생은 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제2형 당뇨병 환자에게 100mg(인체에 대한 최대 권장 용량의 10배)까지 1일 1회 2주간 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생은 위약군보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표지를 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 변화는 없었다.

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

9. 적용상의 주의

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 미치지 않는다. 환자들은 이 약과 설포닐우레아 혹은 인슐린 병용 투여시 저혈당증의 위험성에 대하여 인지하고 있어야 한다.

10. 보관 및 취급상 주의 사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 원래의 용기에 보관하도록 한다.

11. 기타

1) 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. 이러한 포도당 배설은 약물의 최초 투여에서 관찰되어 24시간 투여간격 내내 유지되며, 치료기간 동안 지속된다. 이 기전을 통해 신장에서 제거되는 포도당의 양은 혈중 포도당 농도 및 GFR에 의존적이다. 다파글리플로진은 저혈당증에 대한 반응으로 정상적인 내인성 포도당 생성을 손상시키지 않는다. 다파글리플로진의 작용은 인슐린 분비 및 작용과는 무관하다. 다파글리플로진에 의해 유도되는 뇨 중 포도당 배설은 칼로리 소실과 체중 감소로 이어진다. 또한 다파글리플로진에 의한 포도당과 나트륨의 공동수송 저해는 경증의 이뇨 및 일시적인 나트륨 배설증가에 영향을 미친다. 다파글리플로진은 말초조직으

로의 포도당 수송에 중요한 다른 포도당 수송체를 저해하지 않으며 소화관에서의 포도당 흡수를 책임지는 주요 수송체인 SGLT1과 비교시 SGLT2에 대해 1400배 이상 선택적이다.

2) 비임상 안전성 자료

- ① 발암원성 : 다과글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 평가된 어떤 용량에서도 마우스 또는 랫트에서 종양을 유도하지 않았다. 마우스에서의 경구 용량은 수컷에서 5, 15, 40 mg/kg/일, 암컷에서 2, 10, 20 mg/kg/일이었으며, 랫트에서의 경구 용량은 암수 모두 0.5, 2, 10 mg/kg/일 이었다. 마우스에서 평가된 최고 용량은 1일 10mg의 최대인체권장용량(MRHD)에서 인체 AUC의 약 72배 (수컷) 및 105배 (암컷)의 AUC 노출 배수에 해당하였다. 랫트에서의 AUC 노출은 MRHD에서의 인체 AUC의 약 131배(수컷) 및 186배(암컷)였다.
- ② 돌연변이원성 : 다과글리플로진은 Ames 돌연변이성 시험에서 음성이었고, in vitro 염색체 이상 유발성 시험에서는 양성이었으나, 이는 S9 활성 조건에서 100 mg/mL 이상 농도일 때 그러하였다. 특히, 다과글리플로진은 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, 다과글리플로진이 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 다과글리플로진을 수컷에게 투여하였고(300 mg/kg/일 용량은 4일 후 210 mg/kg/일로 감량), 3, 15, 또는 75 mg/kg/일 용량을 암컷에게 투여하였다. 다과글리플로진은 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 다과글리플로진이 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)에서만이긴 하나, 투여받은 어미의 다 자란 후손에서 신우 확장의 심각성 혹은 사건이 증가됨이 다시 한번 관찰되었다. 추가적인 발달 독성은 용량과 관련된 새끼의 체중 감소에 제한되었고 이것은 15 mg/kg/일 이상의 용량(새끼의 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 29배 이상)에서 관찰되었다.). 모체 독성은 75mg/kg/일에서만 명백하였으며 투여 초기에 체중과 먹이소비의 일시적 감소에 국한되었다. 발달독성에서 무독성용량(NOAEL)인 1 mg/kg/day은 [MRHD에서 인체 수치]의 약 19배이며 모체 전신 노출량에 해당한다.

랫트와 토끼에 대한 추가적인 배태아 발달시험에서 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.

⑥ 동물 독성학 : 랫트와 개에 대한 주요 반복 투여 독성 시험에서 관찰된 대부분의 영향들은 뇨 포도당의 약리학적으로 매개된 증가에 수반된 것으로 판단되었으며, 체중 감소 및/또는 체중 증가율 감소, 사료 소비량 증가, 삼투성 이노제로 인한 뇨량 증가를 포함하였다. 다과글리플로진은 랫트에게 25mg/kg/일(MRHD에서의 인체 노출의 346 배 이상)이하의 용량을 최대 6개월간 경구 투여하였을 때 및 개에게 120 mg/kg/일(MRHD에서 인체 노출의 3200 배 이상) 이하의 용량으로 최대 12개월간 경구 투여하였을 때 내약성이 양호하였다. 또한 다과글리플로진의 단회 투여 시험 결과 랫트와 개의 독성 시험 모두에서, MRHD에서 다과글리플로진의 투여 후 예상되는 인체 dapagliflozin 3-O-glucuronide 노출과 동등하거나 그 이상의 노출 수준(AUC)에서 dapagliflozin 3-O-glucuronide 대사체가 형성되었다. 랫트에서 가장 주목할만한 비임상 독성 소견인 해면골 증가 및 조직 무기물화(혈청 칼슘 증가와 관련)는 높은 노출 배수에서만 관찰되었다(MRHD에서 인체 노출에 근거하였을 때 2100배 이상). MRHD에서의 인체 노출 대비 3200배 이상의 노출 배수에 도달하였음에도 불구하고, 12개월간의 개에 대한 시험에서 용량

제한 또는 표적 장기 독성은 없었다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 포시가정5밀리그램/포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물), (유)한국비엠에스제약

○ 관련규정 : 의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2012-137호, 2012.12.28)

제2조제7호 별표1의 1. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

자료 번호	1. 기원	2. 물리·화학 적 성질		3. 안정성				4. 독성						5. 약리				6. 임상		7. 국 외 현 황	8. 국 내 현 황		
		가. 원료	나. 완제	가. 원료		나. 완제		가. 단회	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 유전	바. 기타			가. 효력	나. 일·반·약리	다. AD ME	라. 상호 작용			가. 임상	나. 가교
				1) 장기 가속	2) 가속	1) 장기 가속	2) 가속						국소	의존	항원 면역								
자료 범위	○	○	○	○	○	○	○	*	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출 여부	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○
면제 사유																							

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리·화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

<심사자 종합적 검토의견>

- 신청한 효능효과 및 용법용량 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- Dapagliflozin(BMS-512148)는 신장 포도당 재흡수를 담당하는 주요 수송체인 SGLT2에 대하여 선택적이며, 가역적인 저해제이다. Dapagliflozin은 소장에서 포도당 흡수를 담당하는 주 포도당 수송체인 사람 SGLT1(3000배 선택적)에 비하여 사람 SGLT2($K_i = 0.2nM$)을 선택적으로 저해하며, 기능적인 (GLUT) 포도당 수송체보다도 훨씬 선택적이다. Dapagliflozin의 작용기전(MOA)은 직접적이고 인슐린 비의존적이며 신장으로 포도당을 배설시킨다. 더욱이, SGLT2는 신장에만 거의 제한적으로 발견되어 있으므로 dapagliflozin의 높은 선택적 특성이 목표 이외(즉, 신장 이외)의 위험을 최소화시킨다.
- 또한, SGLT2 저해로 인한 꾸준한 포도당 배설은 열량을 지속적으로 소실시켜 궁극적으로 체중과 지방과다를 감소시킨다. 근위 세뇨관의 나트륨과 포도당 수송의 저해로 인해 혈압에 이로운 영향을 줄 수 있는 약간의 이뇨 작용이 일어난다.

1.2. 약리작용기전

- 주성분: Dapagliflozin(BMS-512148)
- 신장 포도당 재흡수를 담당하는 주요 수송체인 SGLT2(sodium-glucose co-transporter 2)에 대하여 선택적이며, 가역적인 저해제

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

다파글리플로진프로판디올수화물
Dapagliflozin propanediol hydrate

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-Chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol, (2*S*)-propane-1,2-diol (1:1) monohydrate : $C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$: 502.98

3. 안정성시험자료

3.1. 원료의 안정성시험

Stability Conditions	Length of Study (Months)	Data Available (Months)	Number of Batches
Long-Term:			
5°C	24	Completed study	3
25°C/60%RH and 30°C/65%RH	36	30	3
Accelerated:			
40°C/75%RH	6	Completed study	3
Stress:			
40°C/75%RH Open Bag	6	Completed study	1
-20°C	3	Completed study	1
HIL/UVA E and P ^a	10 Days ^b	Completed study	1

^a HIL/UVA: Photostability studies per ICH Q1B. E: Exposed; P: Protected

^b Equivalent to the minimum recommended ICH exposure guideline (1.2 million lux hours high-intensity fluorescent visible light and 200 watt hours/square meter ultraviolet-A irradiation).

결론

- Dapagliflozin propanediol은 이중 저밀도 폴리에틸렌(LDPE) 백에 포장하여 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 용기(pail)에 넣거나 보호력이 더 강한 포장으로 포장하여 5°C, 25°C/60%RH 또는 30°C/65%RH에서 보관할 때 30개월까지 안정하다.
- 원료의약품은 개봉되거나 밀봉된 상태로 40°C/75%RH에서 보관할 때 6개월까지 안정하다.
- 원료의약품은 빛에 민감하지 않다.

3.2. 제제의 안정성시험

1) 장기보존 및 가속시험

- 자료 종류 : 외국시험자료

시험기간	36개월(장기보존), 6개월(가속)					
시험약물	약물명	성분명	다파글리플로진프로판디올수화물		제품명(제형)	포시가정
	함량	5mg			10mg	
	Batch	8L40004	8L40006	8L40009	8M25495	8M25502, 8M25540
	생산량	320,000정	320,000정	320,000정	160,000정	160,000정, 160,000정
	제조일	Nov 2008	Nov 2008	Nov 2008	Nov 2008	Nov 2008, Nov 2008
	제조소					
	포장	HDPE bottle, Alu/Alu blister, PVC/Aclar blister				
시험조건	온도	5℃		25℃	30℃	40℃
	습도			60% RH	75%RH	75%RH
	광선	-		-	-	-
	시험 간격	0,3,6,9,12,15, 18,24,30,36개월		0,3,6,9,12,15, 18,24,30,36개월	0,3,6,9,12,15, 18,24,30,36개월	0,1,3,6개월

2) 가속시험

시험기간	12개월(Open dish), 4일(광안정성), 2주(동결/해동 시험)					
시험약물	약물명	성분명	다파글리플로진프로판디올수화물		제품명(제형)	포시가정
	함량	5mg			10mg	
	Batch	8L40004			8M25495	
	생산량	320,000정			160,000정	
	제조일	Feb 2008			Nov 2008	
	제조소					
	포장	HDPE bottle, Alu/Alu blister, PVC/Aclar blister				
시험조건	온도	25℃/60%RH		25℃	동결/해동 시험 (-20℃에서 24시간 후 40℃에서 24시간을 1회로 하여, 총 7회 반복)	
	습도	※Open dish		-	75%RH(40℃일 때) ※ HDPE병 포장	
	광선	-		HIL/UVA (1.2 x 10 ⁶ lux hours of high- intensity fluorescent visible light + 200 watt hours/m ² of UV-A irradiation)	-	
	시험 간격	3,6,9,12 개월		4일	2주	

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항

[저장방법] 기밀용기, 30℃ 이하

[사용(유효)기간] 제조일로부터 36개월

※ 직접용기의 재질:알루미늄 (Alu-Alu) 블리스터

3.4. 검토의견

- 타당함
- 저장방법 시정필요 “기밀용기, 실온(1~30℃)보관”으로 시정

4. 독성시험자료

4.1. 요약표

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회 투여		마우스	경구	단회	375, 750, 1500, 3000	○
		Rat/SD	경구	단회	375, 750, 1500, 3000	○
		Rat/SD	경구	단회	150	○
		비글	경구	단회	200, 500, 1000	○
		비글	경구	단회	120	○
반복 투여		마우스	경구	7일	4.1, 25, 43, <u>75</u>	○
		마우스	경구	1개월	150, 300	X
		마우스	경구	3개월	50, <u>150</u> , 250, 400	○
		Rat/SD	경구	1개월	5, <u>50</u> , 300	○
		Rat/SD	경구	3개월	5, <u>50</u> , 200	○
		Rat/SD	경구	6개월	5, <u>25</u> , 150	○
		비글	경구	1개월	5, <u>25</u> , 250	○
		비글	경구	3개월	5, <u>30</u> , 180	○
		비글	경구	12개월	5, 20, <u>120</u>	○
유전독성	복귀돌연변이	<i>typhimurium</i> : (TA98, TA100, TA1535, and TA1537) and <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)			+ S9 only: 62-2000 µg/plate (S. typhimurium strains); 62- 5000 (E. coli)	○
	Cytogenetics	Chinese hamster ovary cells			50, 100, 150, 200, and 250 µg/m	○

		(CHO-K1)					
		Investigative Cytogenetics and Cytotoxicity	Chinese hamster ovary cells (CHO-K1)			200, 220 and 240 µg/ml	○
		In Vivo/ In Vitro Cytogenetics in Peripheral Blood Lymphocytes	Rat/Sprague Dawley	경구		25, 100, 150, and 200	○
		Micronucleus	Rat/Sprague Dawley	경구		350, 700, 1050 - 3일	○
생식·발생 독성	Seg I		랫드	po	Males: 44-46 days (initiated 2 week prior to mating) Females: 2 weeks prior to mating until GD 7	Males: 15, 75, 300/210 (on day 4); Females: 3, 15, 75	○
	Seg II		랫드	po	경구, 착상 6 일~15일	37.5, 75, 150, 300	○
		용량 결정	토끼	경구	경구, 착상 6 일~18일	37.5, 75, 150, 300	○
			토끼	경구	경구, 착상 6 일~18일	20, 60, 180	○
		Lactating Dams and Nursing Pups	랫드	po	GD 6-LD 10	1, 15, 75	○
	Seg III		랫드	po	경구, 암컷: 착상 6일~이유기 20-22일	1, 15, 75	○
	juvenile		랫드	po	Postnatal Days 21-90	1, 15, 75	○
면역독성	항원성	미실시					
		미실시					

	기타	미실시					
발암성			Mouse/CD-1	경구	2년	M-5, 15, <u>40</u> F-2, 10, <u>20</u>	○
			랫트	경구	2년	0.5, 2, 10	○
의존성		-					
국소 독성	Ocular irritation		Bovine eyes	시험관내	4시간	20%	
국소 독성	Skin Irritation Rabbit		Rabbit/ New Zealand White	topical	4시간	500mg	

표 2: 다파글리플로진을 경구 투여한 후 핵심 독성시험에서 확인된 유의한 독성 효과와 관련된 NOEL*에 대한 노출배수

동물종	LOEL*			NOEL*			NOEL Exposure Multiples ^a	
	Dose	C _{max}	AUC	Dose	C _{max}	AUC	x-fold>human	
효과	mg/kg	µg/mL	µg·h/mL	mg/kg	µg/mL	µg·h/mL	C _{max}	AUC
1개월 후 랫트 ⁴ —암컷의 CPN* 악화, 세뇨관 확장, 세뇨관 괴사 및 광물화	300	108	1530	50	20.5	292	150	628
1개월 후 랫트 ⁴ —암컷 사망	300	108	1530	50	20.5	292	150	628
3개월 후 랫트 ⁵ —CPN* 악화, 세뇨관 확장, 요로상피 증식, 수뇨관 광물화	200	108	1170	50	58.4	438	429	942
3개월 후 랫트 ⁵ —지주골, 골광물진 밀도 및 함량 증가	200	108	1170	50	58.4	438	429	942
3개월 후 랫트 ⁵ —사망	200	108	1170	50	58.4	438	429	942
6개월 후 랫트 ⁶ —CPN* 악화 (암컷), 세뇨관 확장, 요로상피 증식, 수뇨관 광물화	150	71.6	984	25	42.1	314	310	675
6개월 후 랫트 ⁶ —지주골, 골광물진 밀도, 함량 및 강도 증가	150	71.6	984	25	42.1	314	310	675
6개월 후 랫트 ⁶ —사망	150	71.6	984	25	42.1	314	310	675
1개월 후 개 ⁷ —체중 감소, 구역 및 묽은변 증가	250	181	2046	25	50.5	394	371	847
3개월 후 개 ⁸ —수컷 QTc 증가, 13주에만	180	244	2400	30	54.2	549	399	1181
3개월 후 개 ⁸ —구역 및 묽은변 / 묽은변 증가	180	201	2240	30	54.2	549	399	1181
12개월 후 개 ⁹	-	-	-	120	165	1540	1213	3312

*Abbreviations used in table: CPN = chronic progressive nephropathy; LOEL = lowest-observed-effect-level; NOEL = no-observed-adverse-effect-level; ↑ = increase; ↓ = decrease

^a 10 mg 의 인체최대권장용량에서 건강한 지원자로부터 얻은 C_{max} 또는 AUC 값 (각각 0.136 µg/mL 및 0.465 µg·h/mL)으로 NOEL 용량에 대한 C_{max} 또는 AUC 를 나누어 노출배수를 계산한다.

4.2. 검토의견

- 비임상시험 중 독성시험 실시에 따라 임상사용을 뒷받침함

1. 5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

<in vitro 시험>

인간에서 SGLT2와 SGLT1 작용에 대한 세포 기반 분석시험

<in vivo 시험>

1. 비 당뇨병 마우스를 대상으로 한 단회 투여 시험

- WT 마우스에서, 0.1, 1, 10 mg/kg에서 다파글리플로진의 단회 경구 투여는 소변내 포도당 배설의 용량의존적 증가를 촉진

2. 비 당뇨병 랫트를 대상으로 한 단회 투여 시험

- 임상 노출수준의 0.64, 6.4, 64배로 추정되는 0.1, 1, 10 mg/kg 경구투여의 용량은 포도당 배설의 증가로 이어졌다(각각 투여전 배설량에 비해 >1000, >2200, >5400배

3. *Streptozotocin*으로 유도된 당뇨병 랫트

-0.03 와 0.1 mg/으로 다파글리플로진을 단회 경구 투여한 결과 (10-mg 임상 노출수준의 0.19배, 0.64배로 추정됨), 투여후 2, 3, 4, 5시간째 혈중 포도당이 현저히 감소

4. 당뇨병 비만 (ZDF) 랫트

- 시험된 모든 용량의 다파글리플로진은(0.01, 1, 10 mg/kg) 투여후 6시간째 기제 치료에 비해 현저한 혈장 포도당 저하를 나타냈다(각각 기제 치료에 비해 12% (P<0.05), 60% (P<0.001), 66% (P<0.001) 감소

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

안전성약리시험 요약

1. 심혈관계

- 다파글리플로진은 human ether-a-go-go related gene (hERG) 전류에 미약한 효과만을 나타냈으며 그에 따라 각각 10 μ M 및 30 μ M에서 $3.7 \pm 2.0\%$ 및 $15 \pm 5.1\%$ (n=3)의 억제 효과를 나타냈고, 3, 10, 30 μ M의 용량에서 퍼킨제섬유 활동전위에서 측정된 매개변수들에 어떠한 영향도 나타내지 않았다.

- 원격계측장치를 삽입한 의식이 있는 개에 대해 수행된 단회투여 경구 시험에서, 70 30 mg/kg의 다파글리플로진을 경구 투여한 후 다파글리플로진과 관련된 혈류역학적 변화 또는 심전도 (ECG) 변화는 관찰되지 않았다.

- 다파글리플로진의 잠재적인 심혈관 효과를 개에 대한 반복투여 독성시험에서 평가 : 1개월, 3개월, 12개월간의 시험에서 각각 250, 180 또는 120 mg/kg/day의 고용량을 투여하였을 때 다파글리플로진 과 관련된 심혈관(심박수, 혈고 압 또는 ECG) 변화는 관찰되지 않았다. 3개월간 180 mg/kg/day 용량을 투여한 개에 대한 시험에서, 13주째에 수컷 개에서 QTcV 간격의 최소 수준의 증가(13주째에 대조군과 비교하여 15 msec 증가)가 나타났지만, 이러한 영향은 다른 용량에 대해 수행된 어떠한 다른 시험에서도 입증되지 않았다 (MRHD의 1794배 [Cmax] 및 5161배 [AUC]). 12개월간 120 mg/kg/day 를 투여받은 암컷에서 6개월 째에 낮은 수준이지만 통계적으로 유의한 (P \leq 0.01) QT 및 QTcV 간격의 감소가 확인되었다 (MRHD의 1205배 [Cmax] 및 3118배 [AUC]).

-참고 : 다파글리플로진은 QT 간격에 관한 평가시험(thorough QT study)에서 건강한 (비당뇨병) 남자에게 20 또는 150 mg을 단회투여로 투약한 후 QTc 간격에 임상적으로 유의한 효과를 나타내지 않았다

2. 중추신경계

각각 최대 6개월 및 12개월 동안 투여한 후 랫드 (≥ 3097 배) 또는 개 (≥ 3312 배)에서 임상적 관찰과 신경전기생리학적 평가 결과 [말초신경계 (PNS) 운동신경전도속도, PNS 운동신경 및 감각신경 반응, 체감각 피질에서의 반응, 뇌간청각유발전위] 다파글리플로진과 관련된 신경독성에 대한 증거는 확인되지 않았다.

3. 호흡기계

랫트에 대한 3개월⁷⁷ 및 6개월⁷⁵간의 경구 독성시험에서 또는 개에 대한 1개월,⁷² 3개월,⁷¹ 및 12개월⁷³간의 시험에서 명백한 호흡 증후에 대한 임상적 관찰결과에 근거하여 (노출량: 랫트에서 ≥ 3097 배 및 개에서 ≥ 5737 배) 다파글리플로진과 관련된 호흡 매개변수의 변화는 확인되지 않았다. 또한, 다파글리플로진은 1년 동안 최대 120 mg/kg/day 용량을 투여한 개에서 (≥ 3312 배) (흉부 청진으로 결정하였을 때) 호흡수와 폐음에 대해 또는 1개월 동안 최대 250 mg/kg/day 용량을 투여한 개에서 (≥ 5737 배) 맥박산소계측기로 결정하였을 때 동맥산소포화도에 대해 영향을 나타내지 않았다.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

<흡수>

일반적으로, 경구 투여후 다파글리플로진의 흡수는 빠르게 진행된다. 혈장 C_{max} 도달 시간 (T_{max})은 0.6 ~ 1.9시간이었다. 다파글리플로진의 경구 생체이용율은 랫트에서는 84%였고, 개에서는 83%였고, 원숭이에서는 25%였다⁷⁹ (인간에서의 경구 생체이용율은 ~76%였다).

IV 투여 후, 다파글리플로진은 랫트와 원숭이에서 각각 4.6시간과 3.5시간의 뚜렷한 반감기(T-HALF)를 보이며 제거되었고, 총 혈장 청소율 (CL_{Tp}) 은 각각 4.8 및 6.4 mL/minute/kg이다.⁷⁹ 다파글리플로진은 개에서 반감기(T-HALF) 7.4시간으로 다소 느린 느리게 제거되었고 CL_{Tp}는 1.5 mL/minute/kg 이었다.

<분포>

다파글리플로진에 대한 항정상상태 분포용적 (V_{ss})은 랫트, 개, 원숭이에서 적절한 수준이었고 (각각 1.6, 0.8, 0.8 L/kg),⁷⁹ 이는 일부 혈관의 분포가 있음을 제시해준다. 방사선량의 조직분포는 [¹⁴C]다파글리플로진을 투여받은 색소침착 롱에반스 (Long-Evans) 랫트와 백색종 SD 랫트에서 유사하였으며, 약물 유래 방사능은 광범위하게 분포되었다. 무한대로 외삽한 조직-혈장 방사능 농도-시간 곡선하면적 [AUC(INF)] 비가 가장 높은 조직으로는 장, 간, 신피질이 해당된다. 방사능의 뇌침투는 낮게 나타났다. [¹⁴C]다파글리플로진을 투여받은 임신한 SD 랫트에서, 태반을 포함하여 모체 및 태아 조직으로의 방사능 분포는 빠른 속도로 나타났다. 태아의 혈중 방사능 AUC(INF)는 해당되는 모체의 혈중 방사능 AUC(INF)의 64%였다. 태아의 조직 방사능 AUC(INF) 값은 모체의 혈중 방사능 AUC(INF)의 80 ~ 129%였다. 이러한 결과는 다파글리플로진 및/또는 그 대사체가 랫트에서 태반을 통과하며 그에 따라 태아 노출이 발생된다는 사실을 제시해준다.

<대사>

1. 생체내 변환

다파글리플로진의 생체내 변환은 다수의 대사체가 생성되는 것이 특징이었고, 특징적인 대사체의 수는 인간의 경우 10개였고 마우스의 경우 16개였다. 고유한 인간 대사체는 없었다. 주요 생체내 변환 반응으로는 글루쿠로니화, 산화 탈알킬화, 다양한 위치에서의 산화반응이 있다. 이러한 반응의 조합으로 데스에틸 다파글리플로진 글루쿠로나이드와 히드록시-다파글리플로진 O-글루쿠로나이드가 생성되었다. 다파글리플로진의 글루타치온 부가물(glutathione adduct)이 간세포에서 검출되지 않았으므로, 86 반응성 대사체가 형성되었을 가능성이 적다.

인간에서 우세한 대사체인 다과글리플로진 3-O-글루쿠로나이드의 형성은 인간의 간에서의 마이크로솜보다 인간 신장에서의 마이크로솜에서 생성 속도가 빨랐다. 이와 일관되게 다과글리플로진 3-O-글루쿠로나이드의 시험관내 형성을 담당하는 주요 효소인 인간 UGT1A989는 인간의 신장에 우세하게 발현되어 있다. 그러므로, 생체내에서 다과글리플로진 3-O-글루쿠로나이드는 신장 및 간에서 형성되는 경향이 있다. 그러나, 간 및 신장에서의 글루쿠로니화에 의한 상대적 기여도는 알려져 있지 않다.

다과글리플로진은 시험관내에서 다수의 인간 사이토크롬 P450 (CYP) 효소에 의해 대사되었다. 가장 높은 대사율은 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4에서 확인되었다. 그러나, 산화를 통한 대사로서 인간에서 투여 용량의 < 10%가 제거되므로 CYP효소에 의한 대사가 인간에서 다과글리플로진의 체내동태(disposition)에 있어 중요한 요인일 가능성이 적다.

<배설>

다과글리플로진의 제거는 담즙제거, 신장제거, 대사에 의한 제거를 포함하여 다수의 경로와 관련이 있다. [14C]다과글리플로진을 투여받은 동물들에서, 투여 용량의 6% ~ 15%는 다과글리플로진으로 소변에서 확인되었으며, 이는 신장제거가 다과글리플로진 제거에 있어 상대적으로 중요치 않은 부 경로(minor pathway)라는 사실을 제시해주었다. 또한, 신장제거율은 인간에서도 매우 낮게 나타났다(투여용량의 1.2%가 다과글리플로진으로 소변에서 확인되었다). 담즙제거는 랫트에서 다과글리플로진 제거의 부 경로였고 아마도 마우스와 인간에서도 부 경로일 가능성이 있었으며, 제거 수준은 투여 용량의 11 ~ 15% 수준에 불과하였다. 개에서, 다과글리플로진으로 대변에서 회수된 경구 용량의 분율(37%)은 상대적으로 높았다. 대변내 약물에 대한 담즙 제거의 기여도를 직접 결정하지 않았으나, 개에서 다과글리플로진의 우수한 경구 흡수율에 근거하여, 담즙제거가 다른 종의 경우보다 개에 있어 주요할 가능성이 있으며, 개에서 담즙제거 경로에 의한 배설량은 투여용량의 ≥ 20%를 차지할 가능성이 있다. 대사에 의한 제거는 제거의 주요 경로로서 인간에서 특히 제거율이 높았으며 투여 용량의 74%를 차지하였다. 다과글리플로진 3-O-글루쿠로나이드는 혈액의 음이온을 근위세뇨관으로 운반하는 유기음이온 운반체(OAT) 3의 기질이며, 이러한 사실은 세뇨관 분비가 다과글리플로진 3-O-글루쿠로나이드의 신장제거에서 일정한 역할을 수행할 수 있다는 사실을 제시해준다.

<단백질결합>

다과글리플로진의 시험관내 환경에서의 단백질 결합율은 마우스, 랫트, 토끼, 개의 혈장과 원숭이 혈청에서 91 ~ 95%였다. 인간의 혈장에서 결합율은 91%였다.

5.4 검토의견

- 효력
 - 뇨에서 글루코스 배설량 증가 및 당뇨병 동물모델에서 혈당감소효과 보임
 - 신장의 SGLT2 에 선택적임
 - 다과글리플로진의 1차 대사체인 다과글리플로진 3-O-글루쿠로나이드는 활성이 없음
- 안전성약리
 - 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계에서 임상용량에서 잠재적인 위험을 시사하지 않았음

2. 6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :

이 약은 다음의 경우 혈당 조절을 위해 제 2형 당뇨병을 가진 18세 이상 성인 환자에게 사용된다.

1. 단독 요법

2. 병용 요법

- 메트포르민, 설포닐우레아, 인슐린 (단독 혹은 메트포르민 병용) 또는 DPP4저해제 (단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여

• 신청 용법·용량 :

단독 요법 및 추가 병용 요법

이 약의 권장 용량은 단독 요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용 요법에 대하여 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다. 이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.

특수 집단

신장장애

이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르며, 중등증의 신장장애 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 이 약은 중등증 내지 중증의 신부전 환자에게 (크레아티닌 클리어런스 [CrCl] < 60 ml/min이거나, 평가된 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate (eGFR)] < 60 ml/min/1.73 m²인 환자) 사용이 권장되지 않는다. 경증의 신장장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

간장장애

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

고령자 (≥ 65세)

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

소아

0세에서 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았으며 데이터가 없다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
§ pharmacology							
1상	MB102059 건강한 성인에 대한 절대적 경구 생체이용율에 대한 연구		건강한 남성총 7명				사람의 Dapagliflozin의 절대적 경구 생체이용율(F)은 기하평균적으로 (90% 신뢰구간) 78 %(73.2, 82.8)였다.
1상	MB102019						dapagliflozin 10mg 정제를 단회 경구 투여한 후, 금식 상태와 비교하여 고지방식 섭취시 dapagliflozin의 Cmax는 31% 감소하였으나, AUC에는 영향

	건강한 성인에 대한 고지방식 섭취에 따른 Dapagliflozin의 약동학적 영향 건강한 남성 총 14명	이 없었다.
1상	MB102006 50mg(약 125 µCi) [14C] BMS-512148 단회 투여시의 소실량 및 경로, 대사, 약동학을 평가 건강한 남녀 총 6명	AUC(INF) 수치 및 뇨 회복 자료를 근거로, BMS-511926는 적은량의 순환 대사체이고, 한 개 또는 여러 개의 다른 대사체가 뇨로 배설된 BMS-512148-관련된 성분의 64.9%를 차지하였다.
1상	MB102004 강한 피험자에 대한 BMS-512148과 Hydrochlorothiazide의 약동학적 약물 상호작용 건강한 남성 총 18명	· 25mg HCTZ와 50mg BMS-512148의 단회 병용 투여는 BMS-512148의 단회 투여의 약동학[AUC(INF)]을 변화시키지 않은 것으로 나타났다. · 25mg HCTZ와 50mg BMS-512148의 단회 병용 투여는 HCTZ의 단회 투여시의 약동학[AUC(INF)]을 변화시키지 않은 것으로 나타났다.
1상	MB102016 건강한 피험자에 대한 Dapagliflozin과 Glimepiride의 약동학적 약물 상호작용 연구 건강한 남성 11명	시험 종료
1상	MB102017 건강한 피험자에 대한 Dapagliflozin과 Pioglitazone의 약동학적 약물 상호작용 연구 건강한 남성 24명	Dapagliflozin 50 mg + Pioglitazone 45 mg •Dapagliflozin의 Cmax와 AUC는 단독 또는 pioglitazone 병용 투여시 비교할 만 하였다. •Pioglitazone과 hydroxy-pioglitazone의 AUC는 단독 또는 dapagliflozin 병용 투여시 비교할 만 하였다.
1상	MB102026 건강한 피험자에 대한 Dapagliflozin과 Metformin의 약동학적 약물 상호작용 연구	20 mg dapagliflozin + 1000 mg metformin - 유의한 상호작용 없음
1상	MB102036 Valsartan 또는 Simvastatin의 약동학적 약물 상호작용 연구	20 mg dapagliflozin (단회 투여) + 40 mg simvastatin (단회투여) 20 mg dapagliflozin (단회 투여) + 320 mg valsartan (단회 투여)
1상	MB102037 Glimepiride 또는 Sitagliptin의 약동학적 약물 상호작용 연구	20 mg dapagliflozin (단회 투여)) + 4 mg glimepiride (단회 투여) 20 mg dapagliflozin (단회 투여) + 100 mg sitagliptin (단회 투여)
1상	MB102057	bumetanide 1mg QD + dapagliflozin 10 mg QD 유의한 상호작용 없음

	건강한 피험자에게 Bumetanide (1mg)과 Dapagliflozin (10 mg)을 병용 투여시, 잠재적인 약동학적 상호작용과 신장 파라미터에 대한 약리학적 영향을 평가하기 위한 무작위, 공개, 평행군, 다용량 시험	
1상	MB102058 건강한 피험자에서 Warfarin 및 Digoxin의 약동학에 대한 Dapagliflozin의 영향 연구	유의한 상호작용 없음
1상	MB102074 건강한 피험자에서 Dapagliflozin의 약동학에 대한 Rifampin의 효과	5일 동안 rifampin 반복투여 후 dapagliflozin과 rifampin의 병용투여시, dapagliflozin의 평균 총 노출은 dapagliflozin 단독투여와 비교하여 22% 감소
1상	D1692C00002 일본인 제2형 당뇨병 환자에 대한 dapagliflozin (10 mg)의 단회 투여시 약동력학, 안전성과 내약성에 대한 Voglibose (0.2 mg tid)의 영향을 평가하기 위한 공개, 다기관, 약물-약물 상호작용 연구	dapagliflozin의 약동학은 voglibose (0.2 mg tid) 병용투여로 영향받지 않았다.
1상	MB102093 건강한 피험자에서 다파글리플로진의 약동학에 대한 메페남산의 효과	다파글리플로진 단독요법과 비교하여, 55% 및 51%의 증가가 메페남산 존재시 다파글리플로진 기하평균 총 전신노출량 (각각 AUC _{0-t} 및 AUC _{0-inf})에서 관찰되었다.
1상	MB102001 건강한 피험자에 대한 BMS-512148 의 안전성, 약력학, 약동학을 평가하기 위한 위약 대조, 상승, 단회 투여 시험	BMS-512148는 최대 500mg까지 단회 투여시 일반적으로 안전하고, 내약성이 좋았다.
1상	MB102002 건강한 피험자에 대한 BMS-512148 의 안전성, 약력학, 약동학을 평가하기 위한 위약 대조, 상승, 반복 투여 시험	BMS-512148를 최대 100mg까지 반복 투여시 안전하고 일반적으로 내약성이 좋았다.
1상	MB102003 당뇨병 환자에 대한 BMS-512148의 안전성, 약동학, 약력학을 평가하기 위한 이중맹검, 위약 대조군, 무작위, 반복 투여시험	당뇨병 환자에게 14일동안 metformin 병용 또는 단독 투여된 5mg, 25mg, 100mg BMS-512148의 병용 경구 투여는 안전하고, 일반적으로 내약성이 좋은 것으로 나타났다.
1상	MB102007	

	경증, 중등도, 중증 신부전이 있는 제2형 당뇨병 환자에 대한 Dapagliflozin의 약력학, 약동학, 및 안전성	
1상	MB102027 건강한 성인 피험자에 대한 간부전이 있는 피험자에서 Dapagliflozin의 단회 투여시의 약동학 및 안전성	AUC(INF) 로 측정된 dapagliflozin의 노출은 중증 간부전 피험자에서 2배 미만으로 증가하였고, 이는 간부전 피험자에게 용량 조절이 필요하지 않음을 암시한다.
1상	MB102010 일본인 제2형 당뇨병 환자에 대한 Dapagliflozin의 안전성, 내약성, 약력학, 약동학을 평가하기 위한 위약 대조, 상승, 단회 투여 시험	
1상	MB102025 일본인 제2형 당뇨병 환자에 대한 Dapagliflozin의 안전성, 내약성, 약력학, 약동학을 평가하기 위한 위약 대조, 상승, 반복 투여 시험	
1상	D1690C00001 18 ~ 45세의 건강한 남성 피험자에게 양성 대조군으로 AVELOXTM (moxifloxacin)을 사용하여 위약과 비교하여 QTc 간격에 대한 dapagliflozin의 단회투여시 영향을 평가하기 위한 이중맹검, 무작위배정, 4기 교차 시험	위약과 비교하여, 150mg 용량의 dapagliflozin 단회 투여는 QTcX로 평가시 약물 투여 후, 첫 24시간동안, 심장의 심실 재분극에 임상적으로 유의한 영향을 끼치지 않았다. 위약-보정된, baseline-보정된, dapagliflozin 150mg의 QTcX의 최대 평균 효과는 투여 후 3h에 1.2 ms였고, 양측 90% CI의 상한 한계는 3.4 ms였다

<추가 임상약리시험 자료>

MB102005

건강한 피험자에 대한 5 x 10mg 캡슐로 투여된 BMS-512148와 비교하여 1 x 50mg정제로 투여된 BMS-512148의 생체이용율에 대한 연구

MB102062

금식시 건강한 성인에서 열처리 되지 않은 Dapagliflozin 정제에 대한 열처리된 dapagliflozin 정제의 생물학적 동등성 시험 및 열처리된 Dapagliflozin 정제의 약동학에 대한 고지방식의 영향

MB102090

금식 상태의 건강한 피험자에서 열 처리하지 않은 2.5 mg Dapagliflozin 정제에 대한 열 처리된 2.5 mg Dapagliflozin 정제의 생물학적 동등성 및 음식물의 영향

MB102088

건강한 피험자에 대한 dapagliflozin의 초저용량의 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성 연구

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량
§ Efficacy 2상				
2상	MB102008 12 weeks		Drug-naive subjects with HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$	Dapa 2.5, 5, 10, 20, and 50 mg, placebo and metformin XR 750/1500 mg 2.5, 5, 10, 20, 50mg dapagliflozin 치료군의 baseline부터 Week 12까지의 평균 감소는 각각 -0.71%, -0.72%, -0.85%, -0.55%, -0.90%이었고, 위약과 metformin군은 각각 -0.18%, -0.73%이었다.
2상	MB102009 12 weeks		Insulin-dependent subjects with HbA1c $\geq 7.5\%$ and $\leq 10.0\%$	Dapa 10 or 20 mg and placebo
2상	D1692C00005 12 weeks 혈당 조절이 부적절한 일본인 제2형 당뇨병 환자에서 단일요법으로 Dapagliflozin의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군, 평행군, 임상 2상 시험		Japanese subjects with HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$	Dapa 1, 2.5, 5, and 10 mg and placebo
2상	MB102035 12 weeks 혈당과 혈압 (BP)이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병이 있는 피험자를 대상으로 사구체여과율 (GFR)에 다파글리플로진이 미치는 효과를 평가하기 위한 탐색적 2상 연구		Subjects with HbA1c $\geq 6.6\%$ and $\leq 9.5\%$ and SBP ≥ 130 and < 165 mmHg, and/or DBP ≥ 80 and < 105 mmHg	Dapa 10 mg, HCTZ 25 mg and placebo
2상	MB102045 12 weeks 제2형 당뇨병이 있는 피험자들에서 인슐린 저항성 및 인슐린 분비에 다파글리플로진이 미치는 효과를 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군, 2상 시험		Subjects on metformin ≥ 500 mg/day or metformin and an insulin secretagogue with HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$	Dapa 5 mg and placebo
§ Efficacy 3상				
Monotherapy				
3상	MB102013 24 plus 78 weeks			Dapa 2.5, 5, and 10 mg and placebo

	<p>Drug-naive subjects with HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$ Open treatment group with HbA1c $\geq 10.1\%$ and $\leq 12.0\%$</p>	
3상	<p>MB102032 24 weeks</p> <p>식이요법과 운동으로 혈당 조절이 부적절한 많은 제2형 당뇨병 환자에서 Dapagliflozin 단일 요법의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약-대조군, 평행군 제 3상 임상시험</p> <p>Drug-naive subjects with HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$</p>	Dapa 1, 2.5, and 5 mg and placebo
Add-on combination therapy with metformin		
3상	<p>MB102014 24 plus 78 weeks</p> <p>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</p> <p>Subjects on metformin ≥ 1500 mg/day with HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapa 2.5, 5, and 10 mg and placebo
3상	<p>D1690C00012 24 plus 78 weeks (50주 자료포함)</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 ≥ 1500 mg/day with HbA1c $\geq 6.5\%$ and $\leq 8.5\%$</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapa 10 mg and placebo
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 ≥ 30 IU/day \pm maximum 2 OAD with HbA1c $\geq 7.5\%$ and $\leq 10.5\%$</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapa 2.5, 5, and 10 mg and placebo
Add-on combination therapy with TZD		

3상	<p>MB102030 24 plus 24 weeks</p> <p>단독 치료로 혈당 조절이 조절되지 않은 제 2형 당뇨병 환자에 대한 Thiazolidinedione과 Dapagliflozin의 병용요법의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약-대조군, 평행군, 3상 임상시험</p> <p>Subjects on pioglitazone(30mg or 45mg) with HbA1c \geq7.0% and \leq10.5%</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapa 5, and 10 mg and placebo
Add-on combination therapy with SU		
3상	<p>D1690C00005 24 plus 24 weeks</p> <p>Glimepiride 단독으로 혈당 조절이 부적절한 제2형 성인 당뇨병 환자에서 Dapagliflozin과 Glimepiride (a Sulphonylurea)의 병용투여에 대한 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 24주 연장 기간이 있는 24주 다국가, 다기관, 무작위배정, 평행군, 이중맹검, 위약 대조군, 임상3상 시험</p> <p>Subjects on SU with HbA1c \geq7.0% and \leq10.0%</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapa 2.5, 5, and 10 mg and placebo ▪
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 with HbA1c \geq7.0% and \leq10.0%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapa 10 mg and placebo
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> <p>Subjects on usual care for diabetes with CVD and hypertension and HbA1c \geq7.0% and \leq10.0%</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapa 10 mg and placebo ▪
3상	<p>D1690C00019 24 plus 28 weeks plus 52 weeks (24주 자료 포함)</p> <p>일반 치료를 통해 혈당이 적절하게 조절되지 않는, 제2형 당뇨병과 심혈관질환이 있는 환자를 대상으로 다파글리플로진 10 mg 1일 1회</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapa 10 mg and placebo ▪

	<p>투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 28주의 연장 기간 동안 수행된 24주의, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 연령 계층화, 위약대조, III상 시험</p> <p>Subjects on usual care for diabetes with CVD and HbA1c \geq7.0% and \leq10.0%</p>	
Initial combination therapy with metformin		
3상	<p>MB102021 24 weeks</p> <p>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</p> <p>Treatment-naive subjects with HbA1c \geq7.5% and \leq12.0%</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapa 5 mg + metformin extended release (XR) up to 2000 mg, dapa 5 mg, and metformin XR up to 2000 mg
3상	<p>MB102034 24 weeks</p> <p>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</p> <p>Treatment-naive subjects with HbA1c \geq7.5% and \leq12.0%</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapa 10 mg + metformin XR up to 2000 mg, dapa 10 mg, and metformin XR up to 2000 mg
Active comparator		
3상	<p>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>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapa titrated to 2.5, 5, and 10 mg and glipizide titrated to 5, 10, and 20 mg
Special populations		
3상	<p>MB102029 24 plus 28 plus 52 weeks</p> <p>혈당 조절이 부적절한 중등도의 신장장애 및 제 2형 당뇨병이 있는 환자에 대한 Dapagliflozin의 혈당 유효성, 신장 안전성, 약동학, 약력학을 평가하기 위한 다기관, 이중맹검, 위약-대조군, 평행군, 무작위배정, 2/3상 시험</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dapa 5, and 10 mg and placebo

Subjects with moderate renal impairment (GFR >30 to <60 mL/min/1.73m ² on a stable anti-diabetic regimen with HbA1c ≥7% and ≤11%	
---	--

6.1.3. 검토의견

6.1.3.1 치료적탐색시험/치료적확증시험

1. 유효성_용량설정 관련

일반적인 T2DM 피험자군을 대상으로 HbA1c이 일차 평가변수였던 임상결과, 10mg 용량은 HbA1c가 통계학적으로 그리고 임상적으로 유의하게 감소하였다.

2. 안전성

1. 생식기 감염

- 생식기 감염의 대부분의 이상반응(모든 치료군의 >97%)의 강도는 경증 또는 중등도였으며, 중대한 것으로 평가된 것은 전혀 없었고, 투여중단은 거의 없었으며, 대부분은 항미생물학적 치료로 조절되었다.

2. UTI

대부분의 반응(모든 치료군에서 ≥98%)의 강도는 경증 또는 중등도였으며, 대부분은 PT UTIs(62%) 또는 배뇨곤란(22%)으로 보고되었다. UTI가 의심되는 반응으로 임상시험 약물을 중단한 피험자는 거의 없었으며 대부분의 반응은 초기치료에 반응하였고 피험자가 임상시험 약물을 복용하는 동안 해결되었다.

3. 심혈관계 관련

CV 이상반응에 대한 meta-분석 결과(모든 제 2b상 및 3상 임상시험 Pool), 일차 구성 평가변수(판정된 CV 사망, MI, 뇌졸중 또는 불안정한 협심증으로 인한 입원)의 경우 대조약 대비 위험 비율(HR)은 0.674로 계산 (98% CI: 0.385, 1.178; 95% CI: 0.421, 1.078). 대조약 대비 dapagliflozin 2.5, 5, 10mg의 HR 은 각각 0.877, 0.529, 0.564였다.

6.1.3.2 신청 효능·효과 및 용법·용량의 타당성

- 타당함

6.1.3.3 시정사항

※ 검토의견 : 시정사항 대비표 참고

6.2 가교자료

6.2.1 임상시험에서의 유효성 및 안전성 비교

1. 한국인 참여 임상시험

단 계	임상시험 제목	대상환자 투여용량	평가항목 결과			
D1690C00 005	표 9 피험자 분포, 단기 + 장기 치료 기간- 안전성 분석 세트					
	Characteristic (%)	Overall N=596	Non-Korean N=485	Korean N=111	Asian N=71	
	Number of subjects	596	485	111	71	
	Subjects who completed treatment	519 (87.1)	424 (87.4)	95 (85.6)	65 (91.5)	

	<p>* 분석세트</p> <ul style="list-style-type: none"> - 전체 : 치료집단전체 - 비한국인 : 전체치료집단에서 한국인 제외 - 아시아인 : 한국인 제외한 필리핀과 태국의 아시아인 (아시아 지역기준은 한국을 포함 아시아 지역임) - 한국인
--	--

※ 아시아인을 포함한 임상연구 결과

- 아시아인 피험자의 임상약리학 (단회, 다회)

6.2.2 ICH E5 특성 요약

- 1) 약동학적 선형성 : 다파글리플로진 PK 선형성
- 2) 약력학적 관계 : PD(노 글루코스 배설량) 곡선이 가파르지 않다.
- 3) 치료 용량 범위 : 3상 에서의 치료 용량 범위 2.5-10mg, 1상 임상시험에서 최고 500mg까지 단회 및 환자에게 2주 동안 100 mg 또는 12주 동안 50 mg을 1일 1회 노출
- 4) 대사 : UGT1A9에 의해 대사되어 비활성 대사체 다파글리플로진 3-O-글루쿠로니드로로 대사됨
- 5) 생체이용률 : 경구 생체이용률 높지만(78%) CV는 9%로 좁다.
- 6) 식이 영향 : AUC는 유사하고, 음식섭취시 Cmax가 감소하나, 임상적 의미는 없음.
- 7) 단백결합 : 건강한 지원자에서 혈장단백결합률은 약 92%지만, 임상적으로 의미있는 약물-약물 상호작용은 낮다

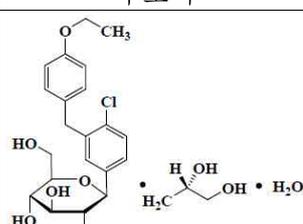
7. 외국사용현황에 관한 자료

- 유럽허가 (2012.11.12)
- 호주허가 (2012.10.05)

8. 국내유사제품과의 비교

최초로 개발되는 약물 계열로서 국내 허가된 유사제품이 없음

의약품등 기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	(유)한국비엠에스제약	제품명	포시가정 5밀리그램 포시가정 10밀리그램														
성분명	다파글리플로진프로판디올수화물	제 형	필름코팅정														
구분	<input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 제조	분류번호	396 당뇨병용제														
신 청	<input checked="" type="checkbox"/> 1) 신약 <input type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>																
제출자료	구분 \ 제출자료	자 료 번 호															
		1	가							나							
	신약		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료범위		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
제출여부		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
비고																	
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식													
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol, (2S)-propane-1,2-diol (1:1) monohydrate	Dapagliflozin propane diol	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₆ · C ₃ H ₈ O ₂ · H ₂ O (MW 502.98)														
주성분 시험항목 (다파글리플로진프로판디올수화물 별규)	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <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 checked="" type="checkbox"/> 기타(프로필렌글리콜)) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(입자도) <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																
	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" 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 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																
제제 시험항목	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 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																
종합 검토의견	시정적합																

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등