

큐턴정 5/10 밀리그램

(삭사글립틴수화물/다파글리플로진프로판디올수화물)

【성분·함량】

이 약 1 정 (약 228mg) 중

유효성분: 다파글리플로진프로판디올수화물(별규) 12.3 mg (다파글리플로진으로서 10 mg),
삭사글립틴수화물(별규) 5.29 mg (삭사글립틴으로서 5 mg)

첨가제: 무수유당 (동물유래성분, 기원동물: 소, 사용부위: 우유), 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아르산마그네슘, 1N 염산용액, 오파드라이 II 버터스카치(85F17417), 오파드라이 II 흰색(85F18422), 이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨

【성상】

밝은 갈색에서 갈색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

【효능·효과】

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

【용법·용량】

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

특수 집단

신장장애

추정 사구체 여과율[estimated glomerular filtration(eGFR)]이 45 mL/min/1.73m² 이상인 경우 용량 조절은 필요하지 않다.

다파글리플로진의 혈당 강하 유효성은 신기능에 따라 다르다. 추정 사구체 여과율 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)]이 60 mL/min/1.73 m² 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. eGFR 이 계속적으로 45 mL/min/1.73 m² 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다.

간장장애

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

고령자 (≥ 65 세)

일반적으로 연령에만 근거한 용량 제한은 권장되지 않는다. 그러나 연령에 따른 신기능 및 체액량 감소의 위험을 고려해야 한다.

소아 (<18 세)

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

【사용상의주의사항】

1 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분인 삭사글립틴이나 다파글리플로진, 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자 (디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4) 저해제 또는 나트륨-포도당 공동수송체-2 (SGLT2) 억제제에 의한 아나필락시스 또는 혈관부종 병력이 있는 환자를 포함한다)
- 2) 제 1 형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 3) 중증의 신장애 (추정 사구체 여과율 [eGFR] < 30 mL/min/1.73m²) 또는 말기 신질환 환자
- 4) 이 약은 유당을 함유한다. 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 급성신장손상 및 신기능 장애

다파글리플로진은 혈관내 유효혈액량 감소와 신기능 장애를 유발할 수 있다. 외국의 시판 후 조사에서 급성신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였고, 일부는 65 세 이하 환자에서 발생하였다.

이 약을 투여하기 전에 혈액량 감소, 만성신부전, 울혈성심부전 및 병용약물(예: 이뇨제, 안지오텐신전환효소(ACE)저해제, 안지오텐신수용체차단제(ARBs), 비스테로이드성소염제(NSAIDs))과 같이 환자에게 급성신장손상을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 급성신장손상을 일으키기 쉬운 경구 섭취 감소(예: 급성 질환, 금식) 또는 체액손실(예: 위장질환, 과도한 열노출)이 일어날 경우 일시적 투약 중단을 고려하고, 급성신장손상이 발생하는지 모니터링한다. 만약 급성신장손상이 발생하는 경우, 이 약의 치료를 즉시 중단하고 조치해야 한다.

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

중등도의 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73 m² 미만) 에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상선 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.

이 약은 eGFR 이 60 mL/min/1.73 m² 미만인 환자에서 치료를 시작해서는 안된다. eGFR 이 지속적으로 45 mL/min/1.73m² 미만인 경우 투여를 중단해야 한다. 이 약은 중증의 신장애 (eGFR 30 mL/min/1.73 m² 미만) 또는 말기 신질환에 대해서는 연구되지 않았다.

신기능 모니터링이 다음과 같이 권장된다:

- 이 약 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년.

- 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로.

- 중등도의 신장애로 진행하는 경우, 매년 2-4 회 이상. 지속적으로 eGFR 45 mL/min/1.73 m² 미만으로 신기능이 감소되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 췌장염

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

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

3) 심부전

다파글리플로진에 대해 NYHA class IV 에 대한 임상시험 경험이 없고 삭사글립틴에 대해 NYHA class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이러한 환자에 대해 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

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

4) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용

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

5) 과민반응

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

3 이상반응

1) 삭사글립틴/다파글리플로진 병용요법의 안전성 프로파일

최대 52 주동안의 3 상 시험약/위약 대조 임상 연구 3 건으로부터 안전성 정보를 종합하여, 1,169 명의 메트포르민으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 제 2 형 당뇨 성인 환자에 대해 삭사글립틴 5mg 과 다파글리플로진 10mg 병용요법에 대한 안전성을 평가하였다. 이는 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 (492 명), 삭사글립틴 + 메트포르민 (336 명), 다파글리플로진 + 메트포르민 (341 명) 등 3 개의 치료군에 대한 종합적 분석이다.

2) 이상반응 목록

표 1은 삭사글립틴/다파글리플로진 병용 투여 임상 시험에서 수집된 안전성 정보를 요약하여 나타낸 것이다. 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 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(가용한 데이터로부터 추정 불가능).

표 1 이 약에 대해 보고된 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게 ^a	흔하지 않게 ^b	드물게	매우 드물게	빈도불명
감염	상기도감염 ¹	요로감염 ² , 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 ³ , 위장관염 ^D	진균감염		회음부괴저 (푸르니에 괴저) ^{c,f}	
면역계			과민반응 ^c	아니필락시스 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응 ^c		
대사 및 영양계	저혈당 ^d (설포닐우레아와 병용 시)	이상지질혈증 ⁴	체액량 감소 ^f , 구갈	당뇨병성 케톤산증 ^c		
신경계		두통, 현기증				
소화기계		복통 ^c , 설사, 소화불량 ^d , 위염 ^d , 구역 ^c , 구토 ^d	변비, 구강건조, 췌장염 ^c			
비뇨기계		배뇨통, 당뇨 ^{d,5}	야간뇨			
피부 및 피하조직계		발진 ^c	피부염 ^c , 가려움증 ^c , 두드러기 ^c	혈관부종 ^c		수포성 유사천포창 ^c

기관계	매우 흔하게	흔하게 ^a	흔하지 않게 ^b	드물게	매우 드물게	빈도불명
근골격계		관절통, 등 통증, 근육통 ^d				
생식계			발기부전, 생 식기 가려움 증, 외음부 가 려움증			
전신 및 투여 부 위 이상		피로 ^d , 말초부종 ^d				
실험실적 수치		치료 초기 신장 크 레아티닌 클리어 런스 감소 ^f , 헤마토크릿 상승 ^e	치료 초기 혈 중 크레아티닌 증가 ^f , 혈중 요소 증가, 체 중 감소			

^a 삭사글립틴 + 다파글리플로진 병용 연구의 종합 분석에서 시험 대상자의 2% 이상에 대해 보고된 이상 반응. 또는 2% 미만으로 보고된 이상 반응의 경우 개별 성분의 자료에 근거함.

^b 흔하지 않게 보고된 모든 이상반응은 개별 성분의 자료에 근거함.

^c 삭사글립틴 또는 다파글리플로진의 시판 후 조사 자료.

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

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

^f 다파글리플로진 임상프로그램에서의 사례들에 대해 아래 해당 항목 참조.

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

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

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

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

5 다뇨는 다음의 선호용어를 포함한다: 다뇨, 빈뇨.

당뇨병성 케톤산증은 제 2 형 당뇨 환자에게 다파글리플로진 투여 시 심혈관계 결과에 대한 대규모 연구에서 연간 발생률 기준으로 드물게 발생한 것으로 확인되었다.

52 주까지의 성인 환자 대상 추가 임상연구를 통하여 삭사글립틴 5 mg, 다파글리플로진 10 mg 과 메트포르민의 병용 요법을 1,500 mg 이상의 메트포르민에 기저 인슐린, 시타글립틴 또는 글리메피리드 (설포닐우레아) 1~6 mg 을 병용한 요법과 비교한 결과, 안전성이 유사하였다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

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

② 저혈당

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 3 개 임상시험의 안전성 통합 분석에서, 저혈당 발생률[공복혈당 70 mg/dL 이하(중앙실험실 검사결과)를 포함하는 보고된 모든 저혈당 사건]]은 삭사글립틴 5 mg, 다파글리플로진 10 mg 및 메트포르민의 병용투여군 (2.0%), 삭사글립틴과 메트포르민의 병용투여군 (0.6%) 및 다파글리플로진과 메트포르민의 병용투여군 (2.3%) 에서 전반적으로 낮았다. 주요한 저혈당 사건은 보고되지 않았고, 저혈당 때문에 투약을 중단한 시험대상자가 없었다.

24 주 연구에서 전반적인 저혈당 발생률은 삭사글립틴, 다파글리플로진 및 메트포르민 투여한 경우 12.7%, 설포닐우레아 없이 인슐린 및 메트포르민 투여한 경우 33.1%였다. 삭사글립틴, 다파글리플로진 및 메트포르민을 병용투여하였을 때와 글리메피리드(설포닐우레아) 및 메트포르민을 병용투여하였을 때를 비교한 두 개의 52 주 연구에서 전반적인 저혈당 발생률은 다음과 같다: 첫 번째 연구에서 삭사글립틴, 다파글리플로진 및 메트포르민군 4.2%, 글리메피리드 및 메트포르민군 27.9%, 다파글리플로진 및 메트포르민군 2.9%; 두 번째 연구에서 삭사글립틴, 다파글리플로진 및 메트포르민군 18.5%, 글리메피리드 및 메트포르민군 43.1%였다.

이 시험들에서 삭사글립틴, 다파글리플로진 및 메트포르민 병용투여한 임상시험에서 주요 저혈당 사건은 보고되지 않았고, 저혈당으로 투여를 중단한 환자는 없었다.

③ 체액량 감소

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 체액량 감소와 관련된 사건 (탈수, 저혈량증 또는 저혈압 포함) 은 다파글리플로진의 이상반응이 반영된 것으로 볼 수 있으며, 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 실신 (중대한 이상반응)과 배뇨량 감소 등 총 2 건 (0.4 %), 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 실신 (중대한 이상반응) 2 건과 저혈압 1 건 등 총 3 건 (0.9 %)이 보고되었다.

④ 당뇨병성 케톤산증

다파글리플로진: 제 2 형 당뇨 환자에게 다파글리플로진 투여 시 심혈관계 결과를 평가하기 위해 8,574 명에게는 다파글리플로진 10 mg, 8,569 명에게는 위약을 평균 노출 기간 48 개월동안 투여

한 대규모 연구에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10 mg 을 투여한 환자군에서 27 명, 위약군에서 12 명에 대해 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리플로진군의 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27 명 중 22 명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제 2 형 당뇨 환자 집단에서 예상되는 바대로였다 (4. 일반적 주의, 2) 케톤산증 참조).

⑤ 신기능 감소

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

⑥ 요로감염

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 안전성 종합 분석 결과, 요로감염은 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 5.7%, 삭사글립틴 + 메트포르민 군에서 7.4%, 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 5.6%의 유사한 빈도로 보고되었다. 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 신우신염 (중대한 이상반응) 1 건이 있었으며 이 환자는 치료를 중단하였다. 요로감염의 상당수는 여성 (81%)에서 보고되었고, 경증 또는 중등증이었으며, 일회성 발병으로 대부분 치료를 동반하면서 투약을 계속하였다.

⑦ 심혈관계 안전성

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

⑧ 실험실적 검사

림프구 수의 감소

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

지질

삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 3 개의 3 상 연구의 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 투여군 자료에 따르면, 총 콜레스테롤 (0.4~3.8%), LDL-콜레스테롤 (2.1~6.9%), HDL-콜레스테롤 (2.3~5.2%) 평균 백분율이 기저선 (십의 자리까지 반올림된)으로부터 증가하면서, 트라이글리세리드의 평균 백분율 (-3.0~-10.8%)은 기저선으로부터 감소하였다.

4) 특수 집단

고령자

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

5) 시판 후 경험

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

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

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 삭사글립틴 단일제, 경구제의 재심사를 위하여 6 년 동안 3,220 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.37%(173/3,220 명, 총 249 건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.78%(25/3,220 명, 29 건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.03%(1/3220 명, 1 건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	복통, 췌장염	
	전신적 질환	코폴립	
	중추 및 말초신경계 장애	어지럼증	
	호흡기계 질환	호흡곤란, 폐렴	
	대사 및 영양 질환	고혈당증, 당뇨병케톤산증	고혈당증
	근육-골격계 장애	다리골절, 관절염	
	비뇨기계 질환	신결석, 신우신염	
	일반적 심혈관 질환	심부전	
	정신 질환	수면장애	
	생식기능 장애(여성)	자궁출혈	
	시각장애	녹내장	
	신생물	비호지킨림프종, 악성간신생물, 악성갑상선신생물, 악성뇌신생물, 폐암종	
	방어기전 장애	바이러스감염	

	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	심근경색증	
	혈관 질환	지주막하출혈	
	백혈구, RES 장애	발열성호중구감소증	
	기타	뼈전이	

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

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 4.66%(150/3,220 명, 211 건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.65%(21/3,220 명, 25 건)
드물게 (0.1% 미만)	위장관계 장애	복부불편감, 오심, 가슴쓰림 식욕부진, 위식도역류, 과민성대장증후군, 대장염, 복부경직, 복부팽만, 십이지장궤양, 위궤양, 위장불편, 치질, 치통, 항문열창, 허궤양, 허통증, 혈변	소화불량, 변비, 오심, 식욕부진
	전신적 질환	효과부족, 가슴불편함, 다리통증, 피로, 가슴통증, 전신부종, 체온감각변화, 코폴립	무력증, 부종, 효과부족, 전신부종
	중추 및 말초신경계 장애	다발신경병증, 보행이상, 신경병증, 신경통, 안면마비, 어지럼증	어지러움, 감각이상
	호흡기계 질환	가래증가, 감기, 객혈, 기관지염, 비염, 천식, 콧물, 폐기종, 폐렴	
	대사 및 영양 질환	고혈당증, 상세불명의지질 대사장애, 중성지방증가, 체중감소, 체중증가, 고중성지방혈증, 고지혈증, 당뇨병케톤산증, 이상지질혈증, 탈수	고혈당증, 체중감소

	근육-골격계 장애	관절통, 관절염, 근육골격 가슴통증, 근육병증, 등통 증, 전신통증, 좌골신경통	
	피부와 부속기관 장애	발백선증, 습진, 피부질환, 화상	가려움증
	비뇨기계 질환	방광염, 급성신부전, 배뇨 곤란, 배뇨통증, 신결석, 신 경인성방광, 신우신염, 야 간뇨	
	일반적 심혈관 질환	고혈압, 심부전, 심장비대	
	신생물	비호지킨림프종, 악성간신 생물, 악성갑상선신생물, 악성뇌신생물, 양성위장관 신생물, 폐암종	
	정신질환	불면증, 우울증, 급성스트 레스반응, 불안, 수면장애, 졸림	
	생식기능 장애(여성)	무월경, 외음염, 자궁출혈, 질염, 폐경기증상	무월경
	시각장애	녹내장, 황반변성	
	방어기전 장애	대상포진, 기생충감염, 바 이러스감염	
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	심근경색증	
	혈관 질환	뇌졸중, 지주막하출혈, 혈 관염	
	간 및 담도계 질환	SGPT 증가, SGOT 증가, 지방간	
	심장 박동 장애	두근거림, 부정맥	
	백혈구, RES 장애	발열성호중구감소증	
	청력 및 전정기관 장애	이명	
	투여부위 장애	연조직염	

	특수기관 장애	미각변화	미각변화
	기타	뼈전이, 열상, 관절탈구	
때때로 (0.1 ~ 5% 미 만)	위장관계 장애	설사, 소화불량, 변비	설사
	전신적 질환	무력증, 부종	
	중추 및 말초신경계 장애	어지러움, 감각이상	
	호흡기계 질환	호흡곤란, 기침	
	근육-골격계 장애	목/어깨통증	
	피부와 부속기관 장애	가려움증	
	일반적 심혈관 질환	저혈압	
	시각장애	당뇨병성망막병증	

4 일반적 주의

1) 체액량 감소 및/또는 저혈압 위험이 있는 환자에 대한 사용

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

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 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 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다.

2) 케톤산증

다파글리플로진의 시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1 형과 제 2 형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다.

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

케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다. 케톤산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다.

일부 보고에서 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 체장장애(예: 제 1 형 당뇨병, 체장염 또는 체장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.

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

3) 요로성패혈증과 신우신염

다파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 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.

4) 간장애 환자에 대한 사용

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

5) 생식기 감염증 (진균 포함)

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

6) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

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

7) 고령 환자 (65 세 이상)

고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다. 고령 환자는 신장장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1 형 안지오텐신 II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다. 약동학적 측면에서 70 세 이상 환자의 혈중 약물농도 노출에 관한 결론을 내리기에는 자료가 충분하지 않다.

8) 뇨 실험실 평가

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

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) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 그러나 식사글립틴 투여시 졸음이 보고된바 있으므로, 운전 및 기계 조작시 주의해야 한다. 아울러, 다른 혈당 강하제(예. 설포닐우레아)와 이 약을 병용 시 저혈당 위험성에 대해 주의하도록 한다.

11) 하지 절단

다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단 (주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다.

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. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

이 약을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

13) 수포성 유사천포창

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 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.

5 약물 상호작용

1) 약력학적 상호작용

- ① 이뇨제: 다파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨작용을 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.
- ② 저혈당을 일으킬 수 있는 의약품: 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 이 약에 함유된 다파글리플로진과 병용 투여 시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

2) 약동학적 상호작용

- ① 삭사글립틴/다파글리플로진 병용: 약물 상호작용 연구를 통해 삭사글립틴과 다파글리플로진 간 약동학적 상호작용이 없음이 입증되었다. 이는 두 약물을 함께 복용할 때 삭사글립틴이나 다파글리플로진 모두 용량 조절의 필요가 없음을 나타낸다.
- ② 삭사글립틴: 삭사글립틴은 사이토크롬 P450 3A4/5 (CYP3A4/5)에 의해 주로 대사된다. *In vitro* 시험에서, 삭사글립틴과 이의 주대사체는 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 를 저해하지 않았으며, CYP1A2, 2B6, 2C9, 3A4 를 유도하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 이런 효소들에 의해 대사되는 약물과 병용투여하였을 때 병용약물의 대사성 소실률을 변화시키지 않을 것으로 예상된다. 삭사글립틴은 P-글리코프로테인(P-gp)을 유의하게 저해하거나 유도하지 않는다.

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

- ③ 다파글리플로진: 다파글리플로진의 대사는 주로 UDP-글루쿠론산전이효소 1A9 (UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로니드 접합을 통해 이루어진다. *In vitro* 시험에서, 다파글리플로진은 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 를 저해하거나, CYP1A2, 2B6 또는 3A4 를 유도하지 않았다. 따라서, 다파글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

3) 삭사글립틴에 대한 다른 약물의 영향

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

- ① 메트포르민: 삭사글립틴(100mg)과 hOCT-1 및 hOCT-2 기질인 메트포르민(1000mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 최고혈중농도(C_{max})는 21% 감소하였으나, AUC 는 변하지 않았다. 따라서 다른 hOCT-1 및 hOCT-2 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.
- ② 글리벤클라미드: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C9 기질인 글리벤클라미드 (5mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 8% 증가하였으나, AUC 는 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP2C9 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.
- ③ 피오글리타존: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C8 (major) 및 CYP3A4 (minor) 기질인 피오글리타존 (45mg)을 1 일 1 회 반복 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP2C8 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.
- ④ 디곡신: 삭사글립틴(10mg)과 P-gp 기질인 디곡신(0.25mg)을 1 일 1 회 반복 투여하였을 때, 삭사글립틴의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 다른 P-gp 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.
- ⑤ 심바스타틴: 삭사글립틴(10mg)과 CYP3A4/5 기질인 심바스타틴 (40mg)을 1 일 1 회 반복 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 21% 증가하였으나, AUC 는 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP3A4/5 기질과의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

- ⑥ 딜티아젬: 삭사글립틴(10mg)과 CYP3A4/5 의 중등도 저해제인 딜티아젬 (항정상태에서 장시간 작용 제형 360mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 63% 증가하였고, AUC 는 2.1 배 증가하였다. 삭사글립틴의 활성대사체의 경우 C_{max} 는 43%, AUC 는 34% 감소하였다.
- ⑦ 케토코나졸: 삭사글립틴(100mg)과 CYP3A4/5 및 P-gp 의 강력한 저해제인 케토코나졸 (항정상태에서 매 12 시간마다 200mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 62% 증가하였고, AUC 는 2.5 배 증가하였다. 삭사글립틴의 활성대사체의 경우 C_{max} 는 95%, AUC 는 88% 감소하였다.
- ⑧ 리팜피신: 삭사글립틴(5mg)과 CYP3A4/5 및 P-gp 의 강력한 유도제인 리팜피신(항정상태까지 1 일 1 회 600mg)을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 53% 감소하였고, 삭사글립틴 활성 성분의 AUC 는 26% 감소하였다. 삭사글립틴의 활성대사체의 경우 C_{max} 는 39% 증가하였으나, AUC 는 유의한 변화가 없었다.
- ⑨ 오메프라졸: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C19 (major) 및 CYP3A4 기질이자 CYP2C19 의 저해제, MRP-3 의 유도제인 오메프라졸 (40mg)을 1 일 1 회 반복 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP2C19 저해제나 MRP-3 유도제와의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.
- ⑩ 수산화알루미늄 + 수산화마그네슘 + 시메티콘: 삭사글립틴(10mg)과 수산화 알루미늄(2400mg), 수산화 마그네슘(2400mg), 시메티콘(240mg)을 포함하는 액을 단회 병용투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 26% 감소하였으나, AUC 는 변하지 않았다. 따라서 이러한 제형의 제산제나 가스제거제와의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.
- ⑪ 파모티딘: hOCT-1, hOCT-2, hOCT-3 의 저해제인 파모티딘(40mg)을 단회 투여한 3 시간 후에 삭사글립틴(10mg)을 단회투여하였을 때, 삭사글립틴의 C_{max} 는 14% 증가하였으나, AUC 는 변하지 않았다. 따라서 다른 hOCT-1, hOCT-2, hOCT-3 저해제와 삭사글립틴의 의미있는 상호작용이 예상되지 않는다.

4) 다른 약물에 대한 삭사글립틴의 영향

건강한 시험 대상자에서, 하기와 같이, 삭사글립틴은 다음 약물의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았다; 메트포르민, 글리벤클라미드, 피오글리타존, 디곡신, 심바스타틴, 딜티아젬, 케토코나졸, 에스트로겐/프로게스틴이 복합된 경구 피임약 등.

- ① 메트포르민: 삭사글립틴(100mg)과 hOCT-1 및 hOCT-2 기질인 메트포르민(1000mg)을 단회 병용 투여하였을 때, 건강인에서 메트포르민의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 hOCT-1 및 hOCT-2 매개의 수송을 저해하지 않는다.
- ② 글리벤클라미드: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C9 기질인 글리벤클라미드(5mg)를 단회 병용투여하였을 때, 글리벤클라미드의 C_{max} 는 16% 증가하였으나, AUC 는 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 CYP2C9 매개성 대사를 의미있게 저해하지 않는다.
- ③ 피오글리타존: 삭사글립틴(10mg)과 CYP2C8 기질인 피오글리타존 (45mg)을 1 일 1 회 반복 병용 투여하였을 때, 피오글리타존의 C_{max} 는 14% 증가하였으나 AUC 는 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 CYP2C8 매개성 대사를 의미있게 저해 또는 유도하지 않는다.

- ④ 디곡신: 삭사글립틴(10mg)과 P-gp 기질인 디곡신(0.25mg)을 1 일 1 회 반복 투여하였을 때, 디곡신의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 P-gp 매개성 수송의 저해제 또는 유도제가 아니다.
- ⑤ 심바스타틴: 삭사글립틴(10mg)과 CYP3A4/5 기질인 심바스타틴 (40mg)을 1 일 1 회 반복 병용투여하였을 때, 심바스타틴의 약동학은 변하지 않았다. 따라서 삭사글립틴은 CYP3A4/5 매개성 대사의 저해제 또는 유도제가 아니다.
- ⑥ 딜티아젬: 삭사글립틴(10mg)과 CYP3A4/5 의 중등도 저해제인 딜티아젬 (항정상태에서 장시간 작용 제형 360mg)을 1 일 1 회 반복 병용투여하였을 때, 딜티아젬의 C_{max} 는 16% 증가하였으나 AUC 는 변하지 않았다.
- ⑦ 케토코나졸: 삭사글립틴(100mg) 단회 용량과 CYP3A4/5 및 P-gp 의 강력한 저해제인 케토코나졸 (항정상태에서 매 12 시간마다 200mg)의 반복투여용량을 병용하였을 때, 케토코나졸의 C_{max} 와 AUC 는 각각 16%, 13% 감소하였다. 따라서, 삭사글립틴은 강력한 CYP3A4/5 및 P-gp 저해제의 약동학을 유의하게 변화시키지 않는 것으로 보인다.
- ⑧ 경구 피임약: 삭사글립틴 (5mg)과 복합 경구 피임약인 Ortho-Cyclen®(에티닐에스트라디올 0.035mg/노르게스티메이트 0.250mg)을 1 일 1 회 투여 용량으로 21 일간 반복 병용하여 투여시 일차 활성 에스트로겐 성분인 에티닐에스트라디올 또는 노렐게스트로민의 항정상태 약동학에 변화는 없었다. 삭사글립틴을 Ortho-Cyclen®과 병용투여시, 노렐게스트로민의 활성 대사체인 노르게스트렐의 C_{max} 가 17%, AUC 가 13%까지 증가하였다.

5) 다파글리플로진에 대한 다른 약물의 영향

- ① 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 시험 대상자에게 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존 (CYP2C8 (주요)와 CYP3A4 의 기질), 시타글립틴 (hOTA-3 와 P-gp 의 기질), 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다.
- ② 다파글리플로진과 리팜피신 (UGT1A9 의 저해제)의 병용 투여 후, 다파글리플로진의 AUC 가 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24 시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다.
- ③ 다파글리플로진을 메페남산(UGT1A9 의 저해제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출이 55% 상승하였으나, 24 시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다.

6) 다른 약물에 대한 다파글리플로진의 영향

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

7) 1, 5-무수글루시톨 검사의 간섭

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

8) 기타 상호작용

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

6 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

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

2) 수유부

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

7 과량 투여 시의 처치

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

8 취급상의 주의

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

9 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

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

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

3) 임상시험 정보

① 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 삭사글립틴과 다파글리플로진의 추가 병용

메트포르민을 사용하던 환자에게, 삭사글립틴과 다파글리플로진을 함께 추가 병용하는 경우와 삭사글립틴 또는 다파글리플로진 각각을 추가 병용하는 경우를 비교하기 위한 24 주의 무작위배정, 이중맹검, 시험약 대조 우월성 연구에, 메트포르민 단독 투여로 혈당이 충분히 조절되지 않는 (HbA1c 8 % 이상 12 % 이하) 제 2 형 당뇨병 성인 환자 총 534 명이 참여하였다. 환자들은 이중맹검 조건으로 삭사글립틴 5 mg + 다파글리플로진 10 mg 을 메트포르민에 추가 병용하는 군, 삭사글립틴 5 mg + 위약을 메트포르민에 추가 병용하는 군 또는 다파글리플로진 10 mg + 위약을 메트포르민에 추가 병용하는 군 등 세 가지 투여군 중 한 군에 무작위 배정되었다.

투약 24 주 후 삭사글립틴 군 또는 다파글리플로진 군에 비해 삭사글립틴 + 다파글리플로진 군에서의 HbA1c 감소 수준이 유의하게 높았다 (표 2 참조).

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

유효성 파라미터	삭사글립틴 5 mg + 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 N=179 ²	삭사글립틴 5 mg + 메트포르민 N=176 ²	다파글리플로진 10 mg + 메트포 르민 N=179 ²
24주에서의 HbA1c (%)¹			
기저선 (평균)	8.93	9.03	8.87
기저선 대비 차이 (조정평균 ³) (95 % 신뢰구간 [CI])	- 1.47 (- 1.62, - 1.31)	- 0.88 (- 1.03, - 0.72)	- 1.20 (- 1.35, - 1.04)

삭사글립틴 + 메트포르민 군 대비 차이 (조정평균 ³⁾) (95 % CI)	- 0.59 ⁴ (- 0.81, - 0.37)	-	-
다파글리플로진 + 메트포르민 군 대비 차이 (조정평균 ³) (95 % CI)	- 0.27 ⁵ (- 0.48, - 0.05)	-	-

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

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

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

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

n : 기저선 및 24 주에서의 측정값이 확보된 시험 대상자의 수

HbA1c 7 % 미만에 도달한 환자의 비율

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

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

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

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

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

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

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

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

유효성 파라미터	단계적 추가 병용 임상 연구				
	MB102129 연구			CV181168 연구	
	식사글리피틴 5 mg + 메트포르민에 다파글리플로진 10 mg 추가병용 (N=160)†	위약 + 식사글리피틴 5 mg + 메트포르민 (N=160)†		다파글리플로진 10 mg + 메트포르민에 식사글리피틴 5 mg 추가병용 (N=153)†	위약 + 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 (N=162)†
24주에서의 HbA1c (%)*					
기저선 (평균)	8.24	8.16		7.95	7.85
기저선 대비 변화 (조정평균‡) (95 % CI)	- 0.82 (- 0.96, 0.69)	- 0.10 (- 0.24, 0.04)		- 0.51 (- 0.63, - 0.39)	- 0.16 (- 0.28, - 0.04)

HbA1c에 대한 효과의 차이 (95 % CI) p-value	- 0.72 (- 0.91, - 0.53) < 0.0001	- 0.35 (- 0.52, - 0.18) < 0.0001
---	--	--

- * 경시적 반복 측정 (LRM; Longitudinal repeated measures), 구제치료 전 자료
† N: 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 기저선 및 1 회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자
‡ 기저선 수치에 따라 조정된 최소 제곱 평균.

HbA1c 7 % 미만에 도달한 환자의 비율

연구 MB102129 에서, HbA1c 7% 미만에 도달한 환자의 비율은 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군이 38.0 % (95 % CI [30.9, 45.1])으로 위약 + 삭사글립틴 + 메트포르민 군의 12.4 % (95 % CI [7.0, 17.9])보다 높았다. 24 주에서 관찰된 HbA1c에 대한 효과는 52 주에서도 유지되었다.

연구 CV181168 에서, HbA1c 7% 미만에 도달한 환자의 비율은 삭사글립틴 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군에서 35.3% (95% CI [28.2, 42.2])으로 위약 + 다파글리플로진 + 메트포르민 군의 23.1% (95% CI [16.9, 29.3])보다 높았다. 24 주에서 관찰된 HbA1c에 대한 효과는 52 주에서도 유지되었다.

체중

병용 연구에서 체중의 기저선으로부터의 변화 (조정평균)는 24 주에서 삭사글립틴 5 mg + 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 군이 -2.05 kg (95% CI [- 2.52, - 1.58]) (구제치료 후의 자료 제외), 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 군이 -2.39 kg (95 % CI [- 2.87, - 1.91])이었던 데 비해 삭사글립틴 5 mg + 메트포르민 군에서는 변화가 없었다 (0.00kg) ([- 0.48, 0.49]).

혈압

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

④ 제 2 형 당뇨병 환자에서 심혈관계 임상시험

삭사글립틴 (SAVOR)

1 차 심혈관계 평가변수는 심혈관계 관련사망, 비치명적인 심근경색 또는 비치명적인 뇌졸중의 복합 평가변수이다. 2 차 심혈관계 평가변수는 심혈관계 관련사망, 비치명적인 심근경색 또는 비치명적인 뇌졸중, 심부전에 따른 입원 및 불안정한 협심증에 따른 입원 또는 관상동맥재개통술로 인

한 입원이 포함되었다. 기존 치료에 추가된 식사글리핀은 주요한 심혈관계 이상반응의 위험이나 심부전, 심부전에 따른 입원 및 불안정한 협심증에 따른 입원 또는 관상동맥재개통술로 인한 입원의 위험을 높이지 않았다.

표 5. SAVOR 연구에서 복합 심혈관계 평가변수 결과

주요 심혈관계 사건	식사글리핀 (N = 8280)		위약 (N = 8212)		위험비 (HR) (95% 신뢰구간)
	사건이 발생한 환자 수, n (%)	100 인·년 당 사건발생률	사건이 발생한 환자 수, n (%)	100 인·년 당 사건발생률	
1 차 복합 평가 변수 (심혈관계 관련 사망, 비치명적인 심근경색 또는 비치명적인 뇌졸중)	613 (7.4)	3.8	609 (7.4)	3.8	1.00 (0.89, 1.12)
심혈관계 관련 사망	245 (3.0)	-	234 (2.8)	-	
비치명적인 심근경색	233 (2.8)	-	260 (3.2)	-	
비치명적인 뇌졸중	135 (1.6)	-	115 (1.4)	-	
2 차 복합 평가 변수 (심혈관계 관련 사망, 비치명적인 심근경색 또는 비치명적인 뇌졸중, 심부전에 따른 입원, 불안정한 협심증에 따른 입원 또는 관상동맥재개통술로 인한 입원)	1059 (12.8)	6.7	1034 (12.6)	6.6	1.02 (0.94, 1.11)

다파글리플로진 (DECLARE)

DECLARE 연구는 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험으로서, 기존 치료 요법에 다파글리플로진을 추가하였을 때 심혈관계 및 신장에 대한 위약 대비 다파글리플로진의 영향을 확인하기 위해 수행되었다. 모든 환자는 제 2 형 당뇨병에 추가적으로 최소 2 가지 이상의 심혈관계 위험 인자 (만 55 세 이상 남성 또는 만 60 세 이상 여성, 이상지질혈증, 고혈압 또는 현재 흡연 중 하나 이상)가 있거나 심혈관계 질환이 있었다.

17,160 명 중 심혈관계 질환이 있었던 환자는 6,974 명 (40.6%), 심혈관계 질환이 없었던 환자는 10,186 명 (59.4%)이었다. 8,582 명은 다파글리플로진 10 mg 을, 8,578 명은 위약을 무작위 배정 받았고 추적기간의 중앙값은 4.2 년이었다.

연구에 참여한 집단의 평균 연령은 63.9 세, 이 중 여성은 37.4%였다. 전체 환자의 평균 유병 기간은 11.9 년이었고 22.4%는 당뇨 유병기간이 5 년 이하였다. 평균 HbA1c 는 8.3%, 평균 체질량지수는 32.1kg/m² 이었다.

베이스라인에서 10.0%의 환자는 심부전의 병력이 있었다. 평균 eGFR 은 85.2 mL/min/1.73m² 로 7.4%의 환자는 eGFR 가 60 mL/min/1.73m² 미만이었고, 30.3%의 환자는 미세알부민뇨증 [뇨중 알부민 대 크레아티닌 비 (UACR)가 30 mg/g 이상 ~ 300 mg/g 이하] 또는 거대알부민뇨증 (UACR 이 300 mg/g 초과)이 있었다.

환자 대부분 (98%)은 베이스라인에서 1 종 이상의 당뇨 치료를 위한 약제를 투여받고 있었다. 82%는 메트포르민, 41%는 인슐린, 43%는 설폰닐우레아로 치료 중이었다.

환자의 약 81.3%는 안지오텐신전환효소저해제 또는 안지오텐신차단제, 75.0%는 스타틴, 61.1%는 항혈소판제, 55.5%는 아스피린, 52.6%는 베타차단제, 34.9%는 칼슘채널차단제, 22.0%는 티아지드계 이뇨제, 10.5%는 루프 이뇨제가 투여되었다.

주요 심혈관계 관련 사건

다파글리플로진 10 mg 은 심혈관계 질환 사망, 심근경색 또는 허혈성 뇌졸중으로 정의되는 심혈관계 관련 사건 (MACE)의 복합 평가변수에 대한 위약 대비 비열등성을 입증하였다 (단측 $p<0.001$).

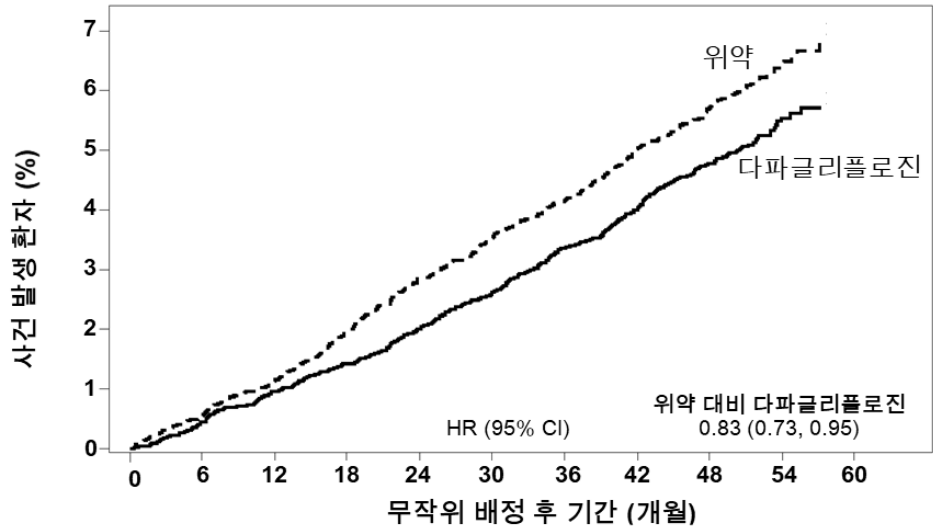
심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망

다파글리플로진 10mg 은 일차 복합 평가변수인 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망의 예방에 대해 위약 대비 우월한 효과를 나타냈다 (그림 1).

각 요소에 대한 탐색적 분석에서 심부전으로 인한 입원 발생률의 유의한 감소가 치료 효과의 차이에 기여하였으며, 심혈관계 질환 사망에서는 유의한 차이가 없었다.

다파글리플로진의 위약 대비 치료 유익성은 베이스라인에서의 심혈관계 질환의 유무 및 기저 심부전의 유무와 관계없이 관찰되었고, 연령, 성별, 신기능 (eGFR) 및 지역 등 핵심 하위군 전반에서 일관성을 보였다.

그림 1 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망 사건 첫 발생까지의 기간



환자 수

다파글리플로진	8582	8517	8415	8322	8224	8010	7970	7497	5445	1626
위약	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

환자 수: 구간 별 시작 시점에서 대상 환자 수 (patients at risk)

신장병증

신장과 관련한 평가변수는 탐색적 목적으로 평가되었다.

다파글리플로진은 확인된 지속적 eGFR 감소, 말기 신질환, 신장 또는 심혈관계 사망 등의 복합적인 사건의 발생률을 감소시켰다. 지속적 eGFR 감소, 말기 신질환 및 신장 관련 사망 등 신장 요인의 사건이 감소하면서 치료군 간의 차이가 나타났다.

신장병증 (지속적 eGFR 감소, 말기 신질환 또는 신장 관련 사망) 사건까지의 시간에 대한 위약 대비 다파글리플로진의 위험비 (HR)는 0.53 [95% CI 0.43, 0.66]이었다.

알부민뇨증의 병력이 없던 환자에 대해 다파글리플로진은 지속적 알부민뇨증 (UACR 30 mg/g 초과)으로의 새로운 발병을 위약 대비 감소 (위험비(HR) 0.79 [95% CI 0.72, 0.87])시켰다. 거대알부민뇨증의 병력이 있던 환자에서의 거대알부민뇨증 감소는 위약군 대비 다파글리플로진군에서 더 크게 나타났다 (위험비(HR) 1.82 [95% CI 1.51, 2.20]).

4) 독성시험 정보

① 삭사글립틴

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

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

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

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

② 다파글리폴로진

- 발암원성: 다파글리폴로진은 2 년간의 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 1 일 10mg 의 최대인체권장용량(MRHD)에서 인체 AUC 의 약 72 배 (수컷) 및 105 배(암컷)의 AUC 노출 배수에 해당하였다. 랫드에서의 AUC 노출은 MRHD 에서의 인체 AUC 의 약 131 배(수컷) 및 186 배(암컷)였다.

- 돌연변이원성: 다파글리폴로진은 Ames 돌연변이성 시험에서 음성이었고, *in vitro* 염색체 이상 유발성 시험에서는 양성이었으나, 이는 S9 활성 조건에서 100 mg/mL 이상 농도일 때 그러하였다. 특히, 다파글리폴로진은 MRHD 에서의 인체 노출의 2100 배 이상에 해당하는 노출에서 랫트를 대상으로 실시한 소핵 또는 DNA 복구 시험들에서 *in vivo* 조건의 염색체 이상성에 대해 음성이었다. 이 시험들은 랫트 및 마우스 발암성 시험에서 종양 소견이 없다는 점에서, 다파글리폴로진이 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 4 일 후 210 mg/kg 일로 감량), 3, 15, 또는 75 mg/kg/일 용량을 암컷에게 투여하였다. 다파글리플로진은 투여한 어떤 용량에서도 수컷 또는 암컷에서 교미, 생식능 또는 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다 (노출 배수는 수컷과 암컷에서 MRHD 의 1708 배 이하 및 998 배). 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 2 기 및 3 기에 해당하는 기간)에 간접적으로 약물에 노출되는 것은 후손의 신우확장 및 세뇨관 확장의 심각성 및 사건을 증가시키는 것과 관련이 있다. 어린 동물의 독성시험에서 다파글리플로진이 출생 후 21 일째 되는 어린 랫트에게 90 일째까지 1, 15, 혹은 75 mg/kg/일의 용량으로 투여되었을 때 모든 투여 용량에서 신우확장 및 세뇨관 확장이 보고되었다; 가장 낮은 용량에서의 새끼에 대한 노출은 MRHD 의 15 배 이상이었다. 이러한 관찰 결과는 용량과 관련된 신장 질량의 증가, 모든 용량에서 육안으로 관찰된 신장 비대와 관련이 있었다. 어린 동물에서 관찰된 신우 확장과 세뇨관 확장은 약 1 달간의 회복기간 동안 완전히 역전되지 않았다.

- 초기발달장애: 출생전과 출생후의 발달에 대한 별도의 연구에서 모체 랫트는 임신 6 일째부터 출산 후 21 일 때까지 약물(1, 15, 또는 75 mg/kg/일)을 투여받았고 새끼는 자궁 속과 수유를 통하여 간접적으로 노출되었다. (유즙과 새끼에 대한 다파글리플로진의 영향을 평가하기 위한 별도의 연구가 수행되었다.) 75 mg/kg/일의 용량(어미 및 새끼의 다파글리플로진 노출은 [MRHD 에서 인체 수치]의 각각 1415 배 및 137 배에 해당)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 [MRHD 에서 인체 수치]의 29 배 이상)에서 관찰되었다. 모체 독성은 75 mg/kg/일에서만 명백하였으며 투여 초기에 체중과 먹이소비의 일시적 감소에 국한되었다. 발달독성에서 무독성용량(NOEL)인 1 mg/kg/day 은 [MRHD 에서 인체 수치]의 약 19 배이며 모체 전신 노출량에 해당한다.

- 랫트와 토끼에 대한 추가적인 배태아 발달시험에서 다파글리플로진은 각 종의 기관형성기의 주요한 기간에 해당하는 간격에 투여되었다. 토끼에서 투여된 어떤 용량(20, 60 혹은 180 mg/kg/일)에서도 모체 혹은 발달 독성이 관찰되지 않았다; 180 mg/kg/일은 MRHD 의 약 1,191 배의 전신노출에 해당한다. 랫트에서 다파글리플로진은 75 mg/kg/일의 용량(MRHD 의 약 1,441 배)까지 배아 치사성 혹은 최기형성을 나타내지 않았다. 150 mg/kg/일의 용량([MRHD 에서 인체 수치]의 약 2,344 배)에서 모체 및 발달독성이 관련이 되었다. 모체 독성은 사망률, 이상 임상 신호 및 체중 및 음식 소모량의 감소를 포함한다. 발달 독성은 배-태아 치사율, 태아 기형 및 골격 변이 사건의 증가, 태아 체중 감소를 포함한다. 기형은 대혈관 기형, 늑골과 중심 척추 접합, 흉골 및 흉골 중심 증복이다. 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 랫트에

게 25mg/kg/일(MRHD 에서의 인체 노출의 346 배 이상)이하의 용량을 최대 6 개월간 경구 투여하였을 때 및 개에게 120 mg/kg/일 (MRHD 에서 인체 노출의 3,200 배 이상) 이하의 용량으로 최대 12 개월간 경구 투여하였을 때 내약성이 양호하였다. 또한 다파글리플로진의 단회 투여 시험 결과 랫트와 개의 독성 시험 모두에서, MRHD 에서 다파글리플로진의 투여 후 예상되는 인체 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(MRHD 에서 인체 노출에 근거하였을 때 2,100 배 이상). MRHD 에서의 인체 노출 대비 3,200 배 이상의 노출 배수에 도달하였음에도 불구하고, 12 개월간의 개에 대한 시험에서 용량 제한 또는 표적 장기 독성은 없었다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관

【포장단위】 28 정/상자 (14 정/PTP x 2)

※ 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품인 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 공정거래위원회 고시 “소비자분쟁해결기준”에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다. 의약품 부작용 발생 시 한국약품안전관리원에 피해구제를 신청하실 수 있습니다 (피해구제 상담 번호 14-3330, 의약품 부작용 신고/피해구제 상담 번호 1644-6223).

문헌개정연월일: 2022 년 3 월 14 일

이 첨부문서의 개정연월일 이후 변경된 내용은 폐사의 웹사이트 (<http://www.astrazeneca.co.kr>) 를 방문하시거나 전화번호 02-2188-0800 으로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다. 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>) 의약품 정보를 참조하시기 바랍니다.

제조원

제조의뢰자: AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, 스웨덴

제 조 자: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, 미국

수입(수입자): 한국아스트라제네카, 서울시 강남구 영동대로 517 아셈타워 21 층, 전화 02-2188-0800

공동판매자: 일동제약

서울시 서초구 바우뒀로 27 길 2, 소비자상담실 전화: 080-022-1010

QTN2022.146747