2B440N2211

KGMP

전문의약품 분류번호 : 396

SGLT2 Inhibitor

포시글리® 정 5mg, 10mg

(다파글리플로진무수유당혼합물)

【성분 · 함량】 1정 중

- 5 mg 유효성분 : 다파글리플로진무수유당혼합물(별규) …………… 7.635 mg (다파글리플로진(으)로서 5 mg)
  첨가제(타르색소) : 황색4호, 황색5호
  첨가제(동물유래성분) : 무수유당(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
  기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 노란색(85F620013), 크로스포비돈
- 10 mg 유효성분 : 다파글리플로진무수유당혼합물(별규) ………… 15.27 mg (다파글리플로진(으)로서 10 mg)
  첨가제(타르색소) : 황색4호, 황색5호
  첨가제(동물유래성분) : 무수유당(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
  기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 노란색(85F620013), 크로스포비돈

【성상】 · 5mg : 노란색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정제
· 10mg : 노란색의 양면이 볼록한 마름모형의 필름코팅정제

【효능 · 효과】 이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.

- 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여
- 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
- 인슐린 (인슐린 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
- 디펩티딜 펩티다제-4 저해제인 시타글립틴(시타글립틴 단독 혹은 메트포르민 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
- 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여
- 메트포르민과 삭사글립틴 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여

【용법 · 용량】

- 단독 요법 및 추가 병용요법

이 약의 권장 용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용요법에 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.

- 초기 병용요법

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다. 이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.

- 특수 집단

신장애

이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르다. 중등증의 신장애 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 추정 사구체 여과율 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] 이 60 mL/min/1.73 m^2 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 사구체 여과율이 계속적으로 45 mL/min/1.73 m^2 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다. 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 (≥ 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.

【사용상의주의사항】

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.
4) 사구체 여과율 (eGFR)이 30 mL/min/1.73 m^2미만인 환자, 말기 신질환 (end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자

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. 다파글리플로진을 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 모니터링 한다. 만약 급성신장손상이 발생되는 경우, 다파글리플로진의 치료를 즉시 중단하고 조치해야 한다. 혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다 (용법 · 용량 항 참조). 중등도의 신장애 환자 (추정 사구체 여과율 [eGFR] < 60 mL/min/1.73 m^2)에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다. 다파글리플로진은 eGFR이 60 mL/min/1.73m^2미만인 환자에서 치료를 시작해서는 안된다. eGFR이 지속적으로 45 mL/min/1.73 m^2 미만인 경우 투여를 중단해야 한다. 다파글리플로진은 중증의 신장애 (eGFR 30 mL/min/1.73 m^2미만) 또는 말기 신질환 (ESRD)에 대해서는 연구되지 않았다. 신기능 모니터링은 다음과 같이 권장된다:

- 다파글리플로진 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년.
- 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로.
- 중등도의 신장애로 진행하는 경우, 매년 2-4회 이상. 지속적으로 CrCl < 45mL/min 또는 eGFR < 45mL/min/1.73m^2 미만으로 신기능이 감소되는 경우, 다파글리플로진의 투여를 중단해야 한다.

2) 심부전

NYHA class I-II에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA class III-IV에 대한 다파글리플로진의 임상시험 경험이 없기 때문에 다파글리플로진의 사용이 권장되지 않는다.

3) 이 약은 황색4호(타르트라진)을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.
4) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

13개의 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석에서, 2,360명의 피험자에게 다파글리플로진 10mg을 투여하였고, 2,295명의 피험자에게 위약을 투여하였다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 저혈당이었으며, 이는 각 시험에서 사용된 기저요법의 종류에 따라 달랐다. 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 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[**]	매우드물게
감염	–	외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염[*,b,c] 요로 감염[*,b,d]	진균감염[**]	–
대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)[b]	–	체액량 감소[b,e], 구갈[**]	–
신경계	–	현기증	–	–
위장관 이상	–	–	변비[**], 구강건조[**]	–
근골격계 및 결합조직	–	요통[*]	–	–
신장 및 비뇨기계	–	배뇨통, 다뇨[*,f]	야간뇨[**], 신장장애[**,b]	간질성신세뇨관염
생식기계 및 유방	–	–	외음부 가려움증[**] 생식기 가려움증[**]	–
실험실적 수치	–	헤마토크릿 상승[g] 신장 크레아티닌 청소율 감소[b] 이상지질혈증[h]	혈중 크레아티닌 상승[**,b] 혈중 요소 상승[**] 체중 감소[**]	–

a 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.
b 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.
c 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질염, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.
d 요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다 : 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.
e 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.
f 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.
g 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 >55%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.
h 다파글리플로진 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 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 저혈당

저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다. 다파글리플로진의 단독 투여, 메트포르민 혹은 시타글립틴(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유사하였다(< 5%). 다파글리플로진과 삭사글립틴의 병용요법을 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.

② 체액량 감소

체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)와 관련된 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.

③ 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 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.

④ 요로 감염

요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

⑤ 크레아티닌 증가

크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR 60 mL/min/1.73m^2 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/1.73m^2 이상 60 mL/min/1.73m^2 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다. (다파글리플로진 10mg및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%). 신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL 으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다.

⑥ 부갑상샘 호르몬 (PTH)

혈청 PTH 수준이 약간 증가하였으며, 이러한 증가는 베이스라인 PTH 농도가 더 높은 피험자에게서 더 컸다. 정상 신기능 또는 경증의 신장애를 가진 환자에서 골 무기질 밀도를 평가하였을 때, 투여 2년 동안 골 소실은 나타나지 않았다.

⑦ 악성종양

임상시험 중 악성 혹은 상세불명의 종양의 전반적인 비율은 다파글리플로진 투여군(1.50%)과 위약/대조약 투여군(1.50%) 간 유사하였고, 동물실험 자료에서도 발암원성 혹은 돌연변이원성에 대한 실마리 정보가 관찰되지 않았다. 다른 기관계에서 발생된 종양 증례를 고려할 때, 다파글리플로진과 관련된 상대 위험도는 일부 종양(방광, 전립선, 유방)에 대하여 1이상이었고, 기타 기관(혈관 및 림프계, 난소, 요로)에 대하여 1 미만이었으나 이것으로 다파글리플로진이 전반적으로 종양의 위험성을 증가시킨다는 결론을 내릴 수는 없다. 증가된/감소된 위험성은 어떤 기관계에 대해서도 통계적으로 유의하지 않았다. 첫 번째 약물 노출부터 종양진단까지의 잠재기가 짧은 점과 비임상 시험에서 종양 발견이 없었다는 것을 고려할 때, 인과적 관련성이 없을 것으로 판단된다. 유방암, 방광암, 전립선암의 수치적인 불균형은 신중하게 고려해야 할 부분이기 때문에, 이는 시판 후 연구를 통해 추가 조사될 것이다.

⑧ 특수 모집단

고령 환자 (65세 이상): 65세 이상의 피험자에서, 신장애 또는 신부전과 관련된 이상반응은 다파글리플로진을 투여한 피험자의 7.7%와 위약을 투여한 피험자의 3.8%에서 보고되었다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었다. 이러한 반응의 대부분은 일시적이고 가역적이었다. 65세 이상의 피험자들에서, 체액량 감소와 관련된 이상반응은 다파글리플로진 투여군과 위약 투여군에서 각각 1.7%와 0.8% 보고되었으며 가장 흔하게 보고된 반응은 저혈압이었다.

4) 시판 후 조사

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

- 케토산증 (당뇨병성 케토산증 포함) - 요로성패혈증 및 신우신염 - 급성신장손상 및 신기능 장애 - 발진

5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 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, 장게실, 장천공, 급성췌장염, 만성췌장염	–
	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, 심금경색증	–
	간 및 담도계 질환	담관결석, 담관염, 알코올성간경화	–
	정신질환	우울증, 자살시도	–
	신생물	위선암	–
	방어기전 장애	아나필락시스반응	–
흔하지 않게(0.1 ~ 1%미만)	감염 및 침습	급성신우신염	–
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증	–

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, 장게실, 위창자내공기참, 잦은장운동, 위장염, 대장용종, 장천공, 명치불편, 기능성위장장애, 미란성위염, 잇몸장애, 잇몸통증, 치질, 열공탈장, 과민성대장증후군, 흑색변, 급성췌장염, 만성췌장염	위염, 위장장애, 복부불편함, 복통, 식도염, 하복부통, 잦은장운동
	비뇨기계 질환	긴박뇨, 당뇨병성신증, 과민성방광, 미세알부민뇨, 복압성요실금, 배뇨주저, 요로결석	소변이상, 긴박뇨
	임상 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, 중이염, 골반염, 치관주위염, 폐렴, 폐결핵, 비염, 발톱무좀	단순포진
	전신장애 및 투여부위 상태	부종, 발열, 이물감, 얼굴부종, 얼굴통증, 온감, 독감유사증후	가슴통증, 피로, 통증, 부종, 이물감
	생식기능 장애	유방종괴, 발기기능장애, 양성전립선비대증, 유방통증, 생식기발진, 월경과다, 생식기부종, 자궁출혈, 질출혈, 외음부질불편감	월경불순, 생식기부종, 외음부질불편감
	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, 근섬유통, 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, 안검염, 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, 홍조, 말초 동맥폐색, 말초한랭, 정맥류, 혈관성두통	기립성저혈압
	심장 장애	협심증, 심방세동, 이완기장애, 심근경색증	–
	정신질환	불안장애, 유뇨증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살시도	불안장애, 유뇨증
	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 않게 (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
	임상 검사	알라닌아미노전이효소증가, 아스파르테이트아미노전이효소증가, 체중증가	–
	대사 및 영양 질환	식욕감소, 다음증, 고혈당증, 식욕증가	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) 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 있으며, 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다. 다파글리플로진은 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. 다파글리플로진을 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 다파글리플로진의 일시적 투여 중단이 권장된다.

3) 케토산증

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

4) 요로성패혈증과 신우신염

다파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로감염 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 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다. 65세 이상의 피험자에서, 다파글리플로진 투여군은 위약 투여군에 비해 신장애 혹은 신부전과 관련된 이상반응을 나타낸 피험자의 비율이 더 높았다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었고, 이들의 대부분은 일시적이고 가역적이었다. 고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다. 65세 이상의 피험자 중, 다파글리플로진을 투여받은 피험자에서 체액량 감소와 관련된 이상반응을 보인 비율이 더 높았다. 75세 이상의 환자에서의 치료 경험은 제한적이다. 이들 환자군에서의 치료 개시는 권장되지 않는다.

7) 피오글리타존을 투여한 환자에 대한 사용

다파글리플로진과 방광암 간의 인과적 관련성은 희박하지만, 예방적 조치로서, 피오글리타존을 병용 투여하고 있는 환자에 대한 사용은 권장되지 않는다. 현재의 피오글리타존의 역학적 자료는 피오글리타존을 투여한 당뇨병 환자에서 방광암의 위험이 약간 증가하였음을 시사한다.

8) 헤마토크릿 상승 : 다파글리플로진을 투여하였을 때, 헤마토크릿 상승이 관찰되었다; 따라서, 이미 헤마토크릿 수치가 증가한 환자에 대해서는 주의해야 한다.
9) 병용 요법 : 다파글리플로진은 GLP-1 유사체와 병용 연구된 적이 없다.
10) 뇨 실험실 평가

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

11) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용

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

12) 대혈관 합병증

다파글리플로진 또는 기타 당뇨병 치료제에서 대혈관 합병증 발생 위험을 감소시켰다는 결정적 증거를 확립한 임상 시험은 없었다. 19개 임상 시험의 메타 분석에서, 다파글리플로진의 사용은 심혈관계 이상반응의 위험 증가와 관련이 없었다.

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

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.

15) 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.

16) 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. 다파글리플로진을 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. 다파글리플로진의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 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 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제 : 인슐린 및 설포닐우레아와 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

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

② 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

① 주로 단회 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 다파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드, 보글리보스, 히드로클로로티아지드, 부메타니드, 발사르탄 또는 심바스타틴에 의해 변하지 않았다.

② 다파글리플로진을 리팜피신(다양한 활성 수송체 및 약물 대사 효소의 유도제)과 병용 투여 후, 다파글리플로진 전신 노출(AUC)이 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 뇨 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. 용량 조절은 권장되지 않는다. 다른 유도제(예, 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)와의 임상적으로 관련된 영향은 예상되지 않는다.

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

4) 기타 의약품에 대한 다파글리플로진의 영향

다파글리플로진은 신장의 리튬 배설을 증가시키고 혈중 리튬 농도를 감소시킬 수 있다. 다파글리플로진의 투여 시작과 용량 변경 이후 더 빈번하게 혈청 리튬 농도를 관찰해야 한다. 혈청 리튬 농도를 관찰하기 위해 리튬을 처방한 의사에게 환자의 진료를 의뢰한다. 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 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 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

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. 다파글리플로진은 수유 중 사용해서는 안된다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 다파글리플로진의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 과량투여시의 처치

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.

9. 적용상의 주의

다파글리플로진은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 미치지 않는다. 환자들은 다파글리플로진과 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. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전: 다파글리플로진은 매우 강력하고(Ki: 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 말초조직으로의 포도당 수송에 중요한 다른 포도당 수송체를 저해하지 않으며 소화관에서의 포도당 흡수를 책임지는 주요 수송체인 SGLT1과 비교시 SGLT2에 대해 1400배 이상 선택적이다.

2) 약동학적 정보

① 흡수 : 다파글리플로진은 경구 투여 후 신속하게 흡수된다. 혈중 다파글리플로진 최고 농도 (Cmax)는 일반적으로 공복 시 투여했을 때 2시간 이내에 도달되었다. Cmax와 AUC는 다파글리플로진 용량에 비례적으로 증가한다. 10 mg 경구 투여 시 다파글리플로진의 생체이용률은 78%이었고, 고지방식이와 함께 투여했을 때 다파글리플로진의 Cmax는 공복 시 대비 최대 50% 감소되고, Tmax는 약 1시간 지연되며 AUC는 변하지 않았다. 이 차이는 임상적 의미가 없는 것으로 판단된다.

② 분포 : 다파글리플로진의 단백 결합률은 약 91%이고 질환 상태 (예. 신장애 또는 간장애 등)에 따라 달라지지 않는다.

③ 대사 : 다파글리플로진은 광범위하게 대사되어, 비활성대사체인 다파글리플로진 3-O-글루쿠로니드를 주로 생성한다. 다파글리플로진 3-O-글루쿠로니드 또는 다른 대사체들은 혈당 감소 효과에 기여하지 않는다. 다파글리플로진 3-O-글루쿠로니드를 형성하는 매개체는 간과 신장에서 볼 수 있는 효소인 UGT1A9이며, CYP를 매개로 한 대사는 인체 내 대사 경로에서 적은 비율을 차지한다.

④ 배설: 다파글리플로진의 말단 소실 반감기(t1/2)는 12.9 시간이었고, 다파글리플로진 투여 후 전신청소율은 207ml/min 이었다. 다파글리플로진과 관련 대사체들은 주로 뇨를 통해서 배설되며, 이 중 대사되지 않은 다파글리플로진은 2% 미만이다. 14C-다파글리플로진 50 mg을 투여했을 때 뇨로부터 75%, 대변으로부터 21% 등 총 96%가 회수되었다. 대변에서, 투여량의 약 15%가 대사되지 않은 형태였다.

⑤ 신장애 : 항정상태 (20 mg 1일 1회, 다파글리플로진 7일간 투여)에서 다파글리플로진의 평균 체내 노출은 정상 신기능을 가진 제2형 당뇨환자에 비해, 제2형 당뇨가 있으면서 경증, 중등도 또는 중증의 신기능 장애(이오헥솔의 혈장 청소율로 측정)를 가진 시험대상자들에서 각각 32%, 60%, 87% 더 많았다. 항정상태의 24시간 동안 뇨중 포도당 배설량은 신기능 상태에 매우 의존적이어서 정상 신기능, 경증, 중등증, 중증 신장애 시험대상자에서 각각 85, 52, 18, 11g (포도당/일) 이었다. 다파글리플로진 노출에 대한 혈액투석의 영향은 알려지지 않았다.

⑥ 간장애 : 경증 또는 중등도의 간장애(Child-Pugh Class A, B)가 있는 시험대상자에서 다파글리플로진의 Cmax와 AUC는 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 각각 12%와 36% 더 높았다. 이는 임상적으로 유의한 차이는가 아닌 것으로 판단된다. 중증의 간장애(Child-Pugh Class C)가 있는 시험대상자에서 다파글리플로진의 평균 Cmax와 AUC는 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 각각 40%와 67% 더 높았다.

3) 임상시험 정보

다파글리플로진의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 6,362명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 13건의 이중맹검, 무작위배정, 대조 임상시험이 수행되었고, 이 중 4,273명이 다파글리플로진을 투여 받았다. 12건의 연구들은 투여 기간이 24주였고 이 중 8건에서 24~80주의 투여 기간을 추가 (최대 104주)한 장기 시험으로 연장되었다. 1건은 52주 시험이었으며 52주, 104주로 연장되었다. 추가적으로 854명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 삭사글립틴과 다파글리플로진의 병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주 이중맹검, 무작위배정, 대조군 임상 시험 2건이 수행되었다.

- 단독요법

혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 다파글리플로진의 단독요법에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 24주(이후 추가연장) 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조 연구가 수행되었다. 다파글리플로진 1일 1회 투여 시 당화혈색소(HbA1c)가 위약 투여 대비 통계적으로 유의하게 감소되었다 (p < 0.0001)([표 2] 참조). 추가 연장 시험에서, HbA1c 감소는 102주에서도 유지되었다 (기저치 대비 평균 감소 보정값 : 다파글리플로진 10 mg과 위약 각각 -0.61%, -0.17%).

[표 2] 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진 단독요법의 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과(LOCFa)

	단독 요법	
유효성 평가변수	다파글리플로진 10 mg N = 70b	위약 N = 75b
HbA1c (%) 기저치 (평균)	8.01	7.79
기저치 대비 차이c	-0.89	-0.23
위약 대비 차이c (95% CI)	-0.66[*] (-0.96, -0.36)	
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%): 기저치에 대해 보정	50.8[**]	31.6

a LOCF; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료
b 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
c 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value < 0.0001
** 통계적 유의성이 평가되지 않음 (이차 평가변수에 대한 단계적 시험 절차 때문에)
다른 혈당강하제들과의 병용요법

- 메트포르민과의 초기 병용요법

약물 치료 경험이 없는 제2형 당뇨 환자들을 대상으로 다파글리플로진과 서방형 메트포르민의 초기 병용투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 2건의 24주 활성대조 연구가 수행되었다. 다파글리플로진 10 mg과 메트포르민 병용 투여 시 각각의 단독 투여 대비 HbA1c가 유의하게 감소되었다 ([표 3] 참조).

[표 3] 약물 치료 경험이 없는 환자들을 대상으로 다파글리플로진과 서방형 메트포르민 초기 병용요법 활성대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCFa)

유효성 평가변수	다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 XR N = 211b	다파글리플로진 10 mg N = 219b	메트포르민 XR N = 208b
HbA1c (%) 기저치 (평균)	9.10	9.03	9.03
기저치 대비 차이c	-1.98	-1.45	-1.44
다파글리플로진 단독요법과의 차이c (95% CI)	-0.53[*] (-0.74, -0.32)		
서방형 메트포르민 단독요법과의 차이c (95% CI)	-0.54[*] (-0.75, -0.33)	-0.01[§](-0.22, 0.20)	
기저치 HbA1c ≥9% 인 시험대상자의 기저치 대비 차이c	-2.59[**]	-2.14	-2.05
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%): 기저치에 대해 보정	46.6[**]	31.7	35.2

a LOCF; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료
b 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
c 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value < 0.0001 § 메트포르민 대비 비열등성 ** p-value < 0.05

메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진과 설포닐우레아(글리피지드) 각각의 추가 병용을 비교한 활성 대조군 시험 52주 활성 대조군 비열등성 연구 (52주 및 104주 연장)를 통해 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 (HbA1c 6.5% 초과 10% 미만) 제2형 당뇨 환자들을 대상으로 메트포르민에 다파글리플로진과 설포닐우레아 (글리피지드)를 각각 추가 병용하는 경우를 비교 평가하였다. 그 결과, 다파글리플로진은 글리피지드와 비슷한 수준으로 52주에서 기저치 대비 HbA1c 감소를 나타내 비열등성을 입증하였다 ([표 4] 참조). 104주에서 기저치 대비 HbA1c 감소는 다파글리플로진 -0.32%, 글리피지드 -0.14%였다. 1회 이상의 저혈당 사건 발생률은 글리피지드 투여군(52주, 104주 각각 40.8%, 47.0%) 보다 다파글리플로진 투여군(52주, 104주 각각 3.5%, 4.3%)에서 현저히 낮았다.

[표 4] 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진과 설포닐우레아(글리피지드) 각각의 추가 병용을 비교한 활성 대조 연구에서, 52주에서의 결과 (LOCFa)

유효성 평가변수	다파글리플로진 + 메트포르민 N = 400b	글리피지드 + 메트포르민 N = 401b
HbA1c (%) 기저치 (평균)	7.69	7.74
기저 치 대비 차이c	-0.52	-0.52
글리피지드 + 메트포르민 대비 차이c (95% CI)	-0.00d (-0.11, 0.11)	

a LOCF; Last observation carried forward
b 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자
c 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균
d 글리피지드 + 메트포르민 대비 비열등성

- 다른 혈당강하제와의 추가 병용요법

다파글리플로진은 메트포르민([표 5] 참조), 설포닐우레아 (글리메피리드: [표 6] 참조), 인슐린 (단독 또는 경구 혈당강하제 병용: [표 7] 참조), 시타글립틴(단독 혹은 메트포르민 병용: [표 8] 참조), 메트포르민과 설포닐우레아([표 9] 참조), 메트포르민과 삭사글립틴([표 10] 참조)에 추가 병용하였을 때, 24주에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 HbA1c 감소를 나타내었다.(p<0.0001) 다파글리플로진을 메트포르민에 추가 병용한 시험에서 HbA1c 감소 효과는 102주에서도 유지되었다. 글리메피리드에 추가 병용한 시험은 48주, 인슐린에 추가 병용한 시험은 104주까지 연장해도 HbA1c 감소 효과가 유지되었다.

[표 5] 메트포르민 단독요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과(LOCFa)

	메트포르민1	
유효성 평가변수	다파글리플로진 10 mg N =135b	위약 N =137b
HbA1c (%) 기저치 (평균)	7.92	8.11
기저치 대비 차이c	-0.84	-0.30
위약 대비 차이c (95% CI)	-0.54[*] (-0.74, -0.34)	
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%): 기저치에 대해 보정	40.6[**]	25.9

1 메트포르민≥1500mg/day
a LOCF; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료
b 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
c 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value < 0.0001
** p-value < 0.05

[표 6] 설포닐우레아 (글리메피리드) 단독요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과(LOCFa)

	설포닐우레아 (글리메피리드1)	
유효성 평가변수	다파글리플로진 10 mg N =151b	위약 N =145b
HbA1c (%) 기저치 (평균)	8.07	8.15
기저치 대비 차이c	-0.82	-0.13
위약 대비 차이c (95% CI)	-0.68[*] (-0.86, -0.51)	
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%): 기저치에 대해 보정	31.7[*]	13.0

1 글리메피리드 4mg/day
a LOCF; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료
b 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
c 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value < 0.0001

[표 7] 인슐린 (단독 또는 경구 혈당강하제 병용)으로 혈당조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교하는 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCFa)

	인슐린 (단독 또는 경구 혈당강하제 병용)에 추가 병용 요법b	
유효성 평가변수	다파글리플로진 10 mg N = 194c	위약 N = 193c
HbA1c (%) 기저치 (평균)	8.58	8.46
기저치 대비 차이d	-0.90	-0.30
위약 대비 차이d (95% CI)	-0.60[*] (-0.74, -0.45)	
1일 평균 인슐린 용량 (IU)e 기저치 (평균)	77.96	73.96
기저치 대비 차이d	-1.16	5.08
위약 대비 차이d (95% CI)	-6.23[*] (-8.84, -3.63)	
인슐린 1일 용량을 10% 이상 감량한 시험대상자 비율(%)	19.7[**]	11.0

a LOCF; Last observation carried forward
b 시험대상자의 15%는 인슐린 단독요법; 50%는 인슐린과 1~2종의 경구용 혈당강하제를 병용하고 있었다: 후자의 경우, 80%는 메트포르민만 병용하고 있었으며, 12%는 메트포르민과 설포닐우레아를 병용하고 있었고, 그 외의 시험대상자는 다른 종류의 경구용 혈당강하제를 병용하고 있었다.
c 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
d 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
e 인슐린 (속효성, 중간형, 기저 인슐린 포함) 용량 증가는 사전 정의된 FPG 기준에 맞는 시험대상자에 대해서만 허용됨. * p-value < 0.0001 ** p-value < 0.05

[표 8] 시타글립틴(단독 혹은 메트포르민 병용)으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCFa)

	시타글립틴1 ± 메트포르민2	
유효성 평가변수	다파글리플로진 10mg N = 223b	위약 N = 224b
HbA1c (%) 기저치 (평균)	7.90	7.97
기저치 대비 차이c	-0.45	0.04
위약 대비 차이c (95% CI)	-0.48[*] (-0.62, -0.34)	

1 시타글립틴 100mg/day, 2 메트포르민≥1500mg/day
a LOCF; Last observation carried forward
b 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
c 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value < 0.0001

[표 9] 메트포르민과 설포닐우레아로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과

	설포닐우레아 + 메트포르민1	
유효성 평가변수	다파글리플로진 10 mg N = 108a	위약 N = 108a
HbA1c (%) (LRM)b 기저치 (평균)	8.08	8.24
기저치 대비 차이c	-0.86	-0.17
위약 대비 차이c (95% CI)	-0.69[*] (-0.89, -0.49)	
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%): 기저치에 대해 보정	31.8[*]	11.1

1 시험 대상자 선정 이전 적어도 8주동안, 메트포르민 1일 1500 mg 이상과 설포닐우레아의 최대 내약성 용량 (1일 최대 용량의 절반 이상이어야 함)
a 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
b 경시적 반복 측정 (LRM; Longitudinal repeated measures)
c 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
d LOCF; Last observation carried forward, 구제치료 전 자료 * p-value < 0.0001

[표 10] 삭사글립틴과 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과

	삭사글립틴1 + 메트포르민2	
유효성 평가변수	다파글리플로진 10 mg N = 160a	위약 N = 160a
HbA1c (%) (LRM)b 기저치 (평균)	8.24	8.16
기저치 대비 차이c	-0.82	-0.10
위약 대비 차이c (95% CI)	-0.72[*] (-0.91, -0.53)	
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%): 기저치에 대해 보정	38.0[*]	12.4

1 삭사글립틴 5mg/day, 2 메트포르민≥1500mg/day
a 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자
b 경시적 반복 측정 (LRM; Longitudinal repeated measures), 구제치료 전 자료
c 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value < 0.0001

중등증 신장애 3A 기 (eGFR 45~60 mL/min/1.73m^2) 환자

eGFR이 45~60 mL/min/1.73 m^2 인 당뇨 환자에 한정한 연구에서 기존 요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에 다파글리플로진 추가 투여의 유효성을 평가하였다. 다파글리플로진은 위약 대비 [표 11]과 같은 HbA1c의 감소를 나타내었다.

[표 11] eGFR 45~60 mL/min/1.73 m^2 인 당뇨환자를 대상으로 다파글리플로진의 효과를 확인한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과

유효성 평가변수	다파글리플로진[a] 10 mg N = 159	위약[a] N = 161
HbA1c (%) 기저치 (평균)	8.35	8.03
기저 치 대비 차이c	-0.37[*]	-0.03
글리피지드 + 메트포르민 대비 차이c (95% CI)	-0.34[*] (-0.53, -0.15)	

a 기존 요법 중 메트포르민 투여 비율 위약군 및 다파글리플로진 투여군 각각 64.0% 및 69.4%
b 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value < 0.001

공복 시 혈당

다파글리플로진 10 mg을 단독투여, 또는 메트포르민, 글리메피리드, 메트포르민과 설포닐우레아, 시타글립틴 (단독 또는 메트포르민 병용), 삭사글립틴과 메트포르민 또는 인슐린에 추가 병용 투여했을 때 위약 대비 통계적으로 유의하게 공복시 혈당을 감소시켰다. 이 효과는 투여 첫 주부터 104주로 연장된 시험 내내 유지되었다. eGFR 45~60 mL/min/1.73 m^2 인 당뇨 환자를 대상으로 한정한 연구에서 투여 24주 시점 공복혈당 값은 위약 투여 -0.27 mmol/L (-4.87 mg/dL) 및 다파글리플로진 투여 -1.19 mmol/L (-21.46mg/dL)였다.

식후 혈당

다파글리플로진 10 mg을 글리메피리드 또는 시타글립틴 (단독 또는 메트포르민 병용)에 추가 병용했을 때 식후 2시간 혈당의 감소가 24주에서 확인되었으며 48주까지 유지되었다.

4) 비임상 안전성 자료

① 발암원성: 다파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 평가된 어떤 용량에서도 마우스 또는 랫트에서 종양을 유도하지 않았다. 마우스에서의 경구 용량은 수컷에서 5, 15, 40 mg/kg/일, 암컷에서 2, 10, 20 mg/kg/일 이었으며, 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: 다파글리플로진은 Ames 돌연변이성 시험에서 음성이었고, in vitro 염색체 이상 유발성 시험에서는 양성이었으나, 이는 S9 활성 조건에서 100 mg/mL이상 농도일 때 그러하였다. 특히, 다파글리플로진은 MRHD에서의 인체 노출의 2100배 이상에 해당하는 노출에서 랫트를 대상으로 실시한 소핵 또는 DNA 복구 시험들에서 in vivo 조건의 염색체 이상성에 대해 음성이었다. 이 시험들은 랫트 및 마우스 발암성 시험에서 종양 소견이 없다는 점에서, 다파글리플로진이 인체에 대한 유전 독성 위험을 나타내지 않았음을 뒷받침한다.

③ 생식능장애: 랫트에 대한 생식능 및 초기 배아 발달 시험에서, 15, 75, 또는 300/210 mg/kg/일의 다파글리플로진을 수컷에게 투여하였고(300 mg/kg/일 용량은 4일 후 210 mg/kg일로 감량), 3, 15, 또는 75 mg/kg/일 용량을 암컷에게 투여하였다. 다파글리플로진은 투여한 어떤 용량에서도 수컷 또는 암컷에서 교미, 생식능 또는 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다 (노출 배수는 수컷과 암컷에서 MRHD의 1708 배 이하 및 998 배). 하지만, 300/210 mg/kg/일에서, 정낭 및 부고환 중량이 감소하였고, 정자 운동성 및 정자 수가 감소하였으며, 형태학적으로 비정상인 정자 수는 적었다.

④ 최기형성: 이유기의 어린 랫트에 직접 투여하는 것과 임신 후반기 및 수유기(사람의 신장발달과 관련하여 임신 2기 및 3기에 해당하는 기간)에 간접적으로 약물에 노출되는 것은 후손의 신우확장 및 세뇨관 확장의 심각성 및 사건을 증가시키는 것과 관련이 있다. 어린 동물의 독성시험에서 다파글리플로진이 출생 후 21일째 되는 어린 랫트에게 90일째까지 1, 15, 혹은 75 mg/kg/일의 용량으로 투여되었을 때 모든 투여 용량에서 신우확장 및 세뇨관 확장이 보고되었다; 가장 낮은 용량에서의 새끼에 대한 노출은 MRHD의 15배 이상이었다. 이러한 관찰 결과는 용량과 관련된 신장 질량의 증가, 모든 용량에서 육안으로 관찰된 신장 비대와 관련이 있었다. 어린 동물에서 관찰된 신우 확장과 세뇨관 확장은 약 1달간의 회복기간 동안 완전히 역전되지 않았다.

⑤ 초기발달장애: 출생전과 출생후의 발달에 대한 별도의 연구에서 모체 랫트는 임신 6일째부터 출산 후 21일 째까지 약물(1, 15, 또는 75 mg/kg/일)을 투여받았고 새끼는 자궁 속과 수유를 통하여 간접적으로 노출되었다. (유즙과 새끼에 대한 다파글리플로진의 영향을 평가하기 위한 별도의 연구가 수행되었다.) 75 mg/kg/일의 용량(어미 및 새끼의 다파글리플로진 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 각각 1415배 및 137배에 해당)에서만이긴 하나 투여받은 어미의 다 자란 후손에서 신우 확장의 심각성 혹은 사건이 증가됨이 다시 한번 관찰되었다. 추가적인 발달 독성은 용량과 관련된 새끼의 체중 감소에 제한되었고 이것은 15 mg/kg/일 이상의 용량(새끼의 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 29배 이상)에서 관찰되었다. 모체 독성은 75 mg/kg/일에서만 명백하였으며 투여 초기에 체중과 먹이소비의 일시적 감소에 국한되었다. 발달독성에서 무독성용량(NOAEL)인 1 mg/kg/day은 [MRHD에서 인체 수치]의 약 19배이며 모체 전신 노출량에 해당한다. 랫트와 토끼에 대한 추가적인 배태아 발달시험에서 다파글리플로진은 각 종의 기관형성기의 주요한 기간에 해당하는 간격에 투여되었다. 토끼에서 투여된 어떤 용량(20, 60 혹은 180 mg/kg/일)에서도 모체 혹은 발달 독성이 관찰되지 않았다; 180 mg/kg/일은 MRHD의 약 1191배의 전신노출에 해당한다. 랫트에서 다파글리플로진은 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 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 3200 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 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.

5) 의약품동등성시험 정보

① 시험약 포시글리정10밀리그램(다파글리플로진무수유당혼합물)(신일제약(주))과 대조약 포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)(한국아스트라제네카(주))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 24명의 혈장 중 다파글리플로진 농도를 측정한 결과, 비교평가 항목치 (AUCt, Cmax)를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 비교평가 항목치에 대하여 동등함을 입증하였다.

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0\sim60hr}$ (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t$_{1/2}$ (hr)
대조약	포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물) (한국아스트라제네카㈜)	510.9 ±109.4	170.7 ±44.9	1.00 (0.50~2.00)	8.10 ±2.20
시험약	포시글리정10밀리그램(다파글리플로진무수유당혼합물) (신일제약㈜)	492.8 ±104.4	153.6 ±34.7	1.00 (0.50~2.00)	7.50 ±2.10
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8~log 1.25)		Log 0.9343 ~ 0.9884	Log 0.8260 ~ 0.9631	–	–

(AUCt, Cmax, t$_{1/2}$; 평균값±표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n = 24)
AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax : 최고혈중농도
Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

② 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 포시글리정5밀리그램(신일제약㈜)은 대조약 포시글리정10밀리그램(신일제약㈜)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)에서 보관

【포장단위】 28정/PTP

【사용기한】 케이스 참조

※ 구입 시 사용기한이 경과되었거나 유통과정 중 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 공정거래위원회고시 "소비자 분쟁해결기준"에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다.
※ 본 설명서 작성(개정)년월일 이후 변경된 내용은 아래 제품문의 또는 식품의약품안전처 의약품안전나라(https://nedrug.mfds.go.kr/)를 통하여 확인할 수 있습니다.
※ 부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)
※ **제품문의** : (02)2211-6700, www.sinilpharm.com

제조 · 판매 신일제약(주)
본사 : 서울특별시 동대문구 사가정로 272
공장 : 충청북도 충주시 앙성면 복상골길 28

종이

설명서 제정년월일 : 2022.11.04