제2형 당뇨병 치료제

엑시글루엠서방정

5/500mg, 10/500mg

전문의약품

다파글리플로진 +
메트포르민염산염

제품정보 QR코드

이 약을 복용하기 전에 동봉된 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 약과 함께 보관하십시오.

[조성·성상]

1. 원료약품 및 그 분량 : (엑시글루엠서방정5/500mg) 1정 중 유효성분: 다파글리플로진(별규) 5mg, 메트포르민염산염(USP) 500mg 기타 첨가제: 무수유당, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이갈색(85F265003), 코포비돈, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스 (엑시글루엠서방정10/500mg) 1정 중 유효성분: 다파글리플로진(별규) 10mg, 메트포르민염산염(USP) 500mg, 기타 첨가제: 무수유당, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(85F94333), 코포비돈, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스 **2.성상 :** 엑시글루엠서방정5/500mg: 주황색의 양면이 볼록한 장방형의 서방성 필름코팅정, 엑시글루엠서방정10/500mg: 분홍색의 양면이 볼록한 장방형의 서방성 필름코팅정

[효능·효과]

이 약은 다파글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여합니다. 혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인되었거나 심혈관계 위험인자가 있는 환자에서 심혈관계 사건 발생에 대한 다파글리플로진의 영향은 '사용상의 주의사항 13. 전문가를 위한 정보, 2) 임상시험 정보' 항을 참고합니다.

[용법·용량]

이 약의 용량은 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성에 근거하여, 최대 권장 용량인 다파글리플로진 10mg, 서방성 메트포르민 2000mg을 초과하지 않으면서, 개별화하여야 합니다. 이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여합니다. 이 약의 최대 용량은 1일 1회 다파글리플로진 10mg/서방성 메트포르민 2000mg이고, 5mg/1000mg으로 2정 투여합니다. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 : 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 초기 요법으로 사용될 때, 이 약의 권장된 시작용량은 1일 1회 5mg/500mg 또는 10mg/500mg의 1정입니다. 메트포르민의 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절합니다. 메트포르민으로 치료를 받고 있는 환자에서 다파글리플로진 권장용량은 10mg 1일 1회이며 이 약 용량은 복용 중이던 메트포르민의 용량 또는 이에 치료학적으로 근접한 적정 용량을 제공하도록 합니다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 합니다. 다파글리플로진과 메트포르민 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 다파글리플로진과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있습니다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 합니다. 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 있습니다. 다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았습니다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 합니다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 절대로 부수거나, 자르거나 또는 씹어서는 안 됩니다. 간혹 이 약의 비활성 성분이 배변을 통해 정제와 비슷한 모양의 부드러운 수화물의 형태로 배설될 수 있습니다. 신장애 : 경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않습니다. 추정 사구체 여과율 (eGFR)이 60 mL/min/1.73㎡ 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안됩니다. 이 약에 내약성이 우수한 환자 중 추정 사구체여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73㎡ 이상 60 mL/min/1.73㎡ 미만이고 유산산증 위험을 증가시킬 만한 다른 증상을 동반하지 않은 환자는 이 약의 구성성분 중 메트포르민염산염을 최대 1일 1000 mg으로 투여합니다. 추정 사구체여과율 (eGFR)이 45 mL/min/1.73㎡ 미만으로 저하될 경우 이 약 투여를 즉시 중단하여야 합니다. 신기능은 3~6개월마다 평가되어야 합니다. 고령자 : 메트포르민은 신장을 통해 배설되고, 고령자는 신기능이 감소하기 쉽기 때문에 이 약은 연령이 증가될수록 주의하여 사용되어야 합니다. 다파글리플로진의 체액량 감소 위험을 고려해야 합니다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고 메트포르민염산염 1) 매우 드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있습니다. (5. 일반적 주의 항 참조) 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있습니다. 2) 인슐린, 설포닐우레아계 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자 2) 크레아티닌 청소율 45 mL/min 미만 또는 추정 사구체 여과율 45 mL/min/1.73㎡미만으로 정의되는 중등도 (stage 3b) 및 중증의 신장애 환자 3) 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈 (쇼크), 급성 심근경색, 패혈증과 같은 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태 4) 제1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료합니다.) 5) 당뇨병성 전혼수 6) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자 7) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예: 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있습니다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48 [illegible]

[illegible]

[illegible] 또는 서방형 메트포르민과 병용투여한 다파글리플로진에 관한 8개의 위약대조, 임상시험을 통합한 사전 정의된 환자군으로부터 얻은 안전성 분석 결과는 다파글리플로진의 13개의 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석 결과와 유사하였습니다(다파글리플로진 안전성 프로파일 요약 참고). 이 8개의 임상시험에서 983명의 피험자가 다파글리플로진 10 mg과 메트포르민을 투여 받았고, 1,185명이 위약과 메트포르민을 투여 받았습니다. 다파글리플로진 1) 안전성 프로파일의 요약 : 제2형 당뇨 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았습니다. 다파글리플로진 10mg을 투여한 2,360명 및 위약을 투여한 2,295명이 포함된 13건의 단기 (최장 24주간) 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있습니다. 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험(13. 전문가를 위한 정보, 2) 임상시험 정보 항 참조)에서는 8,574명에게 다파글리플로진 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 평균 노출 기간은 48개월이었습니다. 총 30,623환자-년(patient-years)의 다파글리플로진 노출이 있었습니다. 임상 연구 전체에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었습니다. 2) 이상반응 목록 : 위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었습니다. 용량과 관련된 이상반응은 없었습니다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였습니다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었습니다: 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**	드물게
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**	당뇨병성 케톤산증^{b,f}
신경계		현기증		
위장관 이상			변비** 구강건조**	
근골격계 및 결합조직		요통*		
신장 및 비뇨기계		배뇨통 다뇨^{*,g}	야간뇨**	
생식기계 및 유방			외음부 가려움증** 생식기 가려움증**	
실험실적 수치		헤마토크릿 상승^{h} 치료 초기 신장 크레아티닌 청소율 감소^{b} 이상지질혈증^{h}	치료 초기 혈중 크레아티닌 상승^{**,b} 혈중 요소 상승** 체중 감소**	

[a] 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것입니다. [b] 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고합니다. [c] 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함합니다: 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, 빈도로 보고된 순서는 다음과 같습니다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염. [e] 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함합니다: 탈수, 저혈량증, 저혈압. [f] 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험으로부터 보고된 것입니다. 빈도는 연간 발생률에 기반합니다. [g] 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함합니다 : 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가. [h] 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 -0.33%였습니다. 헤마토크릿 수치 >55%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었습니다. [i] 이 약 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같습니다: 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 보고되었습니다. **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 보고되었습니다. 3) 특정 이상반응에 대한 설명 ① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 : 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 외음부질염, 귀두염 [illegible]

[illegible]

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.33%(12/622명, 13건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.16%(1/622명, 1건)
흔하지 않게(0.1~1%미만)	신경계 장애	길랑바레증후군	-
	감염 및 침습	세균성폐렴, 정심염	-
	근골격계 및 결합 조직 장애	요통, 건염	-
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	열 화상, 손목골절	-
	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	위장관기질종양, 폐 악성 신생물, 자궁근종	-
	심장 장애	심방세동	-
	간담도 장애	급성담낭염	급성담낭염

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

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 10.11%(63/623명, 79건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.05%(19/623명, 21건)
흔하지 않게(0.1~1%미만)	위장관계 장애	상복부통, 소화불량, 복부불편함, 설사, 복통, 위궤양, 과민성대장증후군, 침샘종괴, 치통	상복부통, 복부불편함, 설사, 과민성대장증후군, 침샘종괴
	신경계 장애	두통, 얼굴마비, 길랑바레증후군, 말초신경병증, 감각이상, 졸림, 진전	두통, 감각이상, 진전
	감염 및 침습	비인두염, 인두염, 아데노바이러스결막염, 대상포진, 세균성폐렴, 폐렴, 비염, 침샘염	-
	임상 검사	알라닌아미노전이효소증가, 혈당증가	알라닌아미노전이효소증가, 혈당증가
	근골격계 및 결합 조직 장애	건염, 관절통, 근육통, 근막동통증후군, 골관절염, 골연골증, 사지통증, 관절주위염, 건초염, 방아쇠수지	근육통, 근막동통증후군
	전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증, 무력증, 피로, 말초부종, 부종, 통증	피로, 부종
	대사 및 영양장애	비타민D결핍, 고혈당증	고혈당증
	신장 및 비뇨기 장애	요도증후군	-
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침, 과호흡	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	피부 찰과상, 열 화상, 손목골절	-
	생식계 및 유방 장애	양성전립선비대증	양성전립선비대증
	피부 및 피하조직 장애	가려움증	가려움증
	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	위장관기질종양, 폐 악성 신생물, 자궁근종	-
	심장 장애	심방세동, 두근거림	두근거림
	정신 장애	불면증	-
	선천, 가족 및 유전 장애	제2a형고지질혈증	-
	귀 및 미로 장애	신경성난청	신경성난청
	간담도 장애	급성담낭염	급성담낭염

5. 일반적 주의사항 1) 유산산증 : 메트포르민염산염: 유산산증은 이 약 투여 기간 중 메트포르민의 축적으로 발생할 수 있는 매우 드물지만 중대한 대사 합병증입니다. 발생시 약 50%에서 치명적입니다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생합니다. 유산산증은 당뇨병을 포함한 여러 병태생리학적 상태와 연관되어 유의한 조직 관류저하 및 저산소혈증이 있을 때 또한 발생할 수 있습니다. 유산산증은 혈중 젖산염 수치의 증가(>5mmol/L), 혈중 pH 감소, 음이온 차이가 증가하는 전해질 불균형, 젖산/피루브산염 비의 증가로 특징지어집니다. 메트포르민이 유산산증의 원인으로 영향을 끼친 경우, 메트포르민의 혈장 수치는 일반적으로 5μg/mL 초과입니다. 메트포르민염산염을 투여 받는 환자에서 유산산증의 보고율은 매우 낮습니다 (약 0.03 사례/1000명-년, 0.015 치명적 사례/1000 명-년). 임상시험에서 메트포르민에 노출된 20,000명-년 이상에서, 유산산증의 보고는 없었습니다. 보고된 사례는 내인성 신질환 및 신장 관류저하를 포함한 유의한 신장애가 있거나, 종종 여러 병존하는 의학적/수술적 문제가 있고 여러 병용 약물이 있는 당뇨 환자에서 일차적으로 발생하였습니다. 약물치료를 필요로 하는 울혈성 심부전이 있는 환자, 특히 불안정 또는 급성 울혈성 심부전이 있고 관류저하 및 저산소혈증의 위험이 있는 환자들에서는 유산산증의 위험이 증가합니다. 유산산증의 위험은 신장애의 정도와 환자의 나이에 따라 증가합니다. 또한 메트포르민은 저산소혈증, 탈수 또는 패혈증과 관련된 어떠한 상태가 있는 경우에 즉시 중단하도록 합니다. 간기능 부전은 유산 제거 능력을 유의하게 제한할 수 있으므로, 메트포르민은 간질환의 임상적 또는 실험실적 근거가 있는 환자에게 일반적으로 투여를 피하도록 합니다. [illegible]

[illegible]

[illegible] 중 포도당 배설(glucuresis)은 칼로리 소실과 체중 감소로 이어집니다. 다파글리플로진에 의한 포도당과 나트륨의 공동수송 저해는 경증의 이뇨 및 일시적인 나트륨 배설증가에 영향을 미칩니다. 다파글리플로진은 말초조직으로의 포도당 수송에 중요한 다른 포도당 수송체를 저해하지 않으며 소화관에서의 포도당 흡수를 책임지는 주요 수송체인 SGLT1과 비교시 SGLT2에 대해 1400배를 초과하여 선택적입니다. 2) 임상시험 정보 : 다파글리플로진과 메트포르민의 초기 병용요법 : 약물 치료 경험이 없는 제2형 당뇨 환자들을 대상으로 다파글리플로진과 서방형 메트포르민의 초기 병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 2건의 24주 활성대조 연구가 수행되었습니다. 다파글리플로진 10 mg과 메트포르민 병용 투여 시 각각의 단독투여 대비 HbA1c가 유의하게 감소되었습니다 (표 2 참조). 표2 약물 치료 경험이 없는 환자들을 대상으로 다파글리플로진과 서방형 메트포르민의 초기 병용요법 활성 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF^{a})

유효성 평가변수	다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 XR N = 211^{b}	다파글리플로진 10 mg N = 219^{b}	메트포르민 XR N = 208^{b}
HbA1c (%) 기저치 (평균) 기저치 대비 차이^{c} 다파글리플로진 단독요법과의 차이^{c} (95% CI) 서방형 메트포르민 단독요법과의 차이^{c} (95% CI) 기저치 HbA1c ≥9% 인 시험대상자의 기저치 대비 차이^{c}	 9.10 −1.98 −0.53* (−0.74, −0.32) −0.54* (−0.75, −0.33) −2.59**	 9.03 −1.45 −0.01§ (−0.22, 0.20) −2.14	 9.03 −1.44 −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 평가하였습니다. 그 결과, 다파글리플로진은 글리피지드와 비슷한 수준으로 52주에서 기저치 대비 HbA1c 감소를 나타내 비열등성을 입증하였습니다 (표 3 참조). 104주에서 기저치 대비 HbA1c 감소는 다파글리플로진 -0.32%, 글리피지드 -0.14%였습니다. 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 낮았습니다. 표 3 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진과 설포닐우레아 (글리피지드) 각각의 추가 병용을 비교한 활성 대조 연구에서, 52주에서의 결과 (LOCF^{a})

유효성 평가변수	다파글리플로진 + 메트포르민 N = 400^{b}	글리피지드+ 메트포르민 N = 401^{b}
HbA1c (%) 기저치 (평균) 기저치 대비 차이^{c} 글리피지드 + 메트포르민 대비 차이 ^{c} (95% CI)	 7.69 −0.52 −0.00^{d} (−0.11, 0.11)	 7.74 −0.52

[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 : 다파글리플로진을 메트포르민 (표 4 참조), 인슐린과 메트포르민 (표 5 참조), 시타글립틴과 메트포르민 (표 6 참조), 메트포르민과 설포닐우레아 (표 7 참조), 메트포르민과 삭사글립틴 (표 8 참조)에 추가 병용하였을 때, 24주에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 HbA1c 감소를 나타내었습니다 (p < 0.0001). 다파글리플로진을 메트포르민에 추가 병용한 시험에서 HbA1c 감소 효과는 102주에서도 유지되었습니다. 표 4 메트포르민 단독요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF^{a})

유효성 평가변수	메트포르민^{1}	
	다파글리플로진 10 mg N = 135^{b}	위약 N = 137^{b}
HbA1c (%) 기저치 (평균) 기저치 대비 차이^{c} 위약 대비 차이 ^{c} (95% CI)	 7.92 −0.84 −0.54* (−0.74, −0.34)	 8.11 −0.30
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 5 인슐린 (단독 또는 경구 혈당강하제 병용)으로 혈당조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교하는 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF^{a})

유효성 평가변수	인슐린 (단독 또는 경구 혈당강하제 병용)에 추가 병용요법^{b}	
	다파글리플로진 10 mg N = 194^{c}	위약 N = 193^{c}
HbA1c (%) 기저치 (평균) 기저치 대비 차이^{d} 위약 대비 차이 ^{d} (95% CI)	 8.58 −0.90 −0.60* (−0.74, −0.45)	 8.46 −0.30
1일 평균 인슐린 용량 (IU) ^{f} 기저치 (평균) 기저치 대비 차이^{d} 위약 대비 차이 ^{d} (95% CI) 인슐린 1일 용량을 10% 이상 감량한 시험대상자 비율(%)	 77.96 −1.16 −6.23* (−8.84, −3.63) 19.7**	 73.96 5.08 11.0

[a] LOCF; Last observation carried forward [b] 시험대상자의 18%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 있었습니다. [c] 단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자 [d] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean) [f] 인슐린 (속효성, 중간형, 기저 인슐린 포함) 용량 증가는 사전 정의된 FPG 기준에 맞는 시험대상자에 대해서만 허용됩니다. * p-value < 0.0001 ** p-value < 0.05 표 6 시타글립틴과 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF^{a})

유효성 평가변수	시타글립틴^{1} +메트포르민^{2}	
	다파글리플로진 10 mg N = 113^{b}	위약 N = 113^{b}
HbA1c (%) 기저치 (평균) 기저치 대비 차이^{c} 위약 대비 차이 ^{c} (95% CI)	 7.80 −0.43 −0.40* (−0.58, −0.23)	 7.87 −0.02

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

유효성 평가변수	설포닐우레아 +메트포르민^{1}	
	다파글리플로진 10 mg N = 108^{a}	위약 N = 108^{a}
HbA1c (%) (LRM)^{b} 기저치 (평균) 기저치 대비 차이^{c} 위약 대비 차이 ^{c} (95% CI)	 8.08 −0.86 −0.69* (−0.89, −0.49)	 8.24 −0.17
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%)(LOCF)^{d} 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 합니다) [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 8 삭사글립틴과 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과

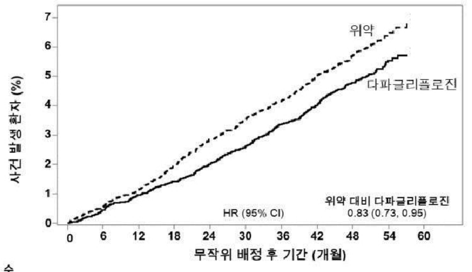
유효성 평가변수	삭사글립틴^{1} + 메트포르민^{2}	
	다파글리플로진 10 mg N = 160^{a}	위약 N = 160^{a}
HbA1c (%) (LRM)^{b} 기저치 (평균) 기저치 대비 차이^{c} 위약 대비 차이 ^{c} (95% CI)	 8.24 −0.82 −0.72* (−0.91, −0.53)	 8.16 −0.10
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) 기저치에 대해 보정	38.0*	12.4

[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 3A기 (eGFR 45~60 mL/min/1.73㎡) 환자 : 다파글리플로진 eGFR이 45~60 mL/min/1.73㎡ 인 당뇨 환자에 한정한 연구에서, 기존 요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에 다파글리플로진 추가 투여의 유효성을 평가하였습니다. 다파글리플로진은 위약 대비 표 9와 같은 HbA1c의 감소를 나타내었습니다.

표 9 eGFR 45~60 mL/min/1.73㎡ 인 당뇨 환자를 대상으로 다파글리플로진의 효과를 확인한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과

유효성 평가변수	다파글리플로진^{a} 10 mg N = 159	위약 ^{a} N = 161
HbA1c (%) 기저치 (평균) 기저치 대비 차이^{b} 위약 대비 차이 ^{b} (95% CI)	 8.35 −0.37* −0.34* (−0.53, −0.15)	 8.03 −0.03

[a] 기존 요법 중 메트포르민 투여 비율 위약군 및 이 약 투여군 각각 69.0% 및 69.4% [b] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean) * p-value < 0.001 공복 시 혈당 : 다파글리플로진 10 mg을 메트포르민 단독, 메트포르민과 시타글립틴 또는 설포닐우레아 또는 삭사글립틴 또는 인슐린에 추가병용 투여했을 때 위약 대비 통계적으로 유의하게 공복 시 혈당을 감소시켰습니다. 이 효과는 투여 첫 주부터 104주로 연장된 시험 내내 유지되었습니다. 다파글리플로진의 eGFR 45~60 mL/min/1.73 ㎡인 당뇨 환자를 대상으로 한정한 연구에서 투여 24주 시점 공복 혈당값은 위약 투여 -0.27 mmol/L (-4.87 mg/dL) 및 다파글리플로진 투여 -1.19 mmol/L (-21.46mg/dL)였습니다. 식후 혈당 : 다파글리플로진 10 mg을 시타글립틴과 메트포르민 병용에 추가 병용했을 때 식후 2시간 혈당의 감소가 24주에서 확인되었으며 48주까지 유지되었습니다. 다파글리플로진의 심혈관계 및 신장에 대한 영향 : 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 수행되었습니다. 모든 환자는 제2형 당뇨병에 추가적으로 최소 2가지 이상의 심혈관계 위험 인자 (만 55세 이상 남성 또는 만 60세 이상 여성, 이상지질혈증, 고혈압 또는 현재 흡연 중 하나 이상)가 있거나 심혈관계 질환이 있었습니다. 17,160명 중 심혈관계 질환이 있었던 환자는 6,974명 (40.6%), 심혈관계 질환이 없었던 환자는 10,186명 (59.4%)이었습니다. 8,582명은 다파글리플로진 10 mg을, 8,578명은 위약을 무작위 배정받았고 추적기간의 중간값은 4.2년이었습니다. 연구에 참여한 집단의 평균 연령은 63.9세, 이 중 여성은 37.4%였다. 전체 환자의 평균 유병 기간은 11.9년이었고 22.4%는 당뇨 유병기간이 5년 이하였습니다. 평균 HbA1c는 8.3%, 평균 체질량지수는 32.1kg/㎡이었습니다. 베이스라인에서 10.0%의 환자는 심부전의 병력이 있었습니다. 평균 eGFR은 85.2 mL/min/1.73 ㎡로 7.4%의 환자는 eGFR가 60 mL/min/1.73㎡ 미만이었고, 30.3%의 환자는 미세알부민뇨증 [뇨중 알부민 대 크레아티닌 비 (UACR)가 30 mg/g 이상 ~ 300 mg/g 이하] 또는 거대알부민뇨증 (UACR이 300 mg/g 초과)이 있었습니다. 환자 대부분 (98%)은 베이스라인에서 1종 이상의 당뇨 치료를 위한 약제를 투여 받고 있었습니다. 82%는 메트포르민, 41%는 인슐린, 43%는 설포닐우레아로 치료 중이었습니다. 환자의 약 81.3%는 안지오텐신 전환효소 저해제 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 투여되었습니다. 주요 심혈관계 관련 사건 : 다파글리플로진 10 mg은 심혈관계 질환 사망, 심근경색 또는 허혈성 뇌졸중으로 정의되는 심혈관계 관련 사건(MACE)의 복합 평가변수에 대한 위약 대비 비열등성을 입증하였습니다(단측 p<0.001). 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망 : 다파글리플로진 10mg은 일차 복합 평가변수인 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망의 예방에 대해 위약 대비 우월한 효과를 나타냈습니다 (그림 1). 각 요소에 대한 탐색적 분석에서 심부전으로 인한 입원 발생률의 유의한 감소가 치료 효과의 차이에 기여하였으며, 심혈관계 질환 사망에서는 유의한 차이가 없었습니다. 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 보였습니다. 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 위험 환자 수 (patients at risk) 신장병증 : 신장과 관련한 평가변수는 탐색적 목적으로 평가되었습니다. 다파글리플로진은 확인된 지속적 eGFR 감소, 말기 신질환, 신장 또는 심혈관계 사망 등의 복합적인 사건의 발생률을 감소시켰습니다. 지속적 eGFR 감소, 말기 신질환 및 신장 관련 사망 등 신장 요인의 사건이 감소하면서 치료군 간의 차이가 나타났습니다. 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]이었습니다. 알부민뇨증의 병력이 없던 환자에 대해 다파글리플로진은 지속적 알부민뇨증 (UACR 30 mg/g 초과)으로의 새로운 발생을 위약 대비 감소(위험비(HR) 0.79 [95% CI 0.72, 0.87])시켰고, 거대알부민뇨증의 병력이 있던 환자에서의 거대알부민뇨증 감소는 위약군 대비 다파글리플로진군에서 더 크게 나타났습니다 (위험비(HR) 1.82 [95% CI 1.51, 2.20]). 3) 비임상 안전성 자료 : 다파글리플로진 ① 발암원성: 다파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 평가된 어떤 용량에서도 마우스 또는 랫트에서 종양을 유도하지 않았습니다. 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 이었습니다. 마우스에서 평가된 최고 용량은 1일 10mg의 최대인체권장용량(MRHD)에서 인체 AUC의 약 72배 (수컷) 및 105배(암컷)의 AUC 노출 배수에 해당하였습니다. 랫트에서의 AUC 노출은 MRHD에서의 인체 AUC의 약 131배(수컷) 및 186배(암컷)였습니다. ② 유전독성: 다파글리플로진은 Ames 돌연변이성 시험에서 음성이었고, in vitro 염색체 이상 유발성 시험에서는 양성이었으나, 이는 S9 활성 조건에서 100 μg/mL 이상 농도일 때 그러하였습니다. 특히, 다파글리플로진은 MRHD에서의 인체 노출의 2100배 이상에 해당하는 노출에서 랫트를 대상으로 실시한 소핵 또는 DNA 복구 시험에서 in vivo 조건의 염색체 이상성에 대해 음성이었습니다. 이 시 [illegible]

[illegible]

[illegible] 12개월간의 개에 대한 시험에서 용량 제한 또는 표적 장기 독성은 없었습니다. 메트포르민염산염 ① 발암원성 : 장기 발암성 시험이 랫트(투약 기간 104주) 및 마우스(투약 기간 91주)에서 각각 최대 900 mg/kg/일 및 1500 mg/kg/일에서 수행되었습니다. 이 용량들은 체표면적 비교에 근거하였을 때 모두 1일 권장 사람 용량인 2000mg의 약 4배입니다. 메트포르민의 발암성에 대한 근거는 수컷 또는 암컷 마우스 모두에서 발견되지 않았습니다. 유사하게, 수컷 랫트에서 메트포르민의 발암성의 가능성은 관찰되지 않았습니다. 그러나 900 mg/kg/일로 투여한 암컷 랫트에서 양성 기질 자궁 용종의 발생률이 증가하였습니다. ② 유전독성 : 다음의 생체실험 시험에서 메트포르민의 돌연변이 유발 가능성은 없었습니다: Ames 시험(S. typhimurium), 유전자 돌연변이 시험(마우스 림프종 세포), 또는 염색체 이상 시험(사람 림프구). 생체내 마우스 소핵 시험 결과 또한 음성이었습니다. ③ 암 · 수 랫트의 수태능은 600 mg/kg/일의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 이 약의 영향을 받지 않았습니다. ④ 메트포르민은 최대 600 mg/kg/일의 용량으로 랫트 및 토끼에게 투여시 최기형성이 없었습니다. 이는 각각 랫트 및 토끼에서 체표면적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2배 및 6배의 노출을 나타냅니다. 태자 농도 측정은 메트포르민에 대한 부분적 태반장벽을 입증하였습니다. 4) 의약품동등성시험 성분 가. 다파글리플로진 시험약 종근당다파글리플로진메트포르민서방정10/500밀리그램(㈜종근당)과 대조약 직듀오서방정10/500밀리그램(한국아스트라제네카㈜)을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 33명의 혈중 다파글리플로진을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng · hr/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	직듀오서방정10/500밀리그램 [한국아스트라제네카㈜]	547.9±199.3	190.7±52.5	0.75(0.50~1.50)	8.57±3.54
시험약	종근당다파글리플로진메트포르민서방정10/500밀리그램[㈜종근당]	533.3±176.6	187.6±53.2	0.75(0.50~1.50)	9.35±3.99
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9478 ~ log 1.0241	log 0.8930 ~ log 1.0633	-	-
(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 33) AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C_{max} : 최고혈중농도 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간 $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

(공복) 나. 메트포르민염산염 시험약 종근당다파글리플로진메트포르민서방정10/500밀리그램(㈜종근당)과 대조약 직듀오서방정10/500밀리그램(한국아스트라제네카㈜)을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구투여하여 33명(공복) 및 23명(식후)의 혈중 메트포르민을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng · hr/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	직듀오서방정10/500밀리그램 [한국아스트라제네카㈜]	4537±1373	696.9±186.0	4.00(2.00~5.00)	3.69±1.35
시험약	종근당다파글리플로진메트포르민서방정10/500밀리그램[㈜종근당]	4339±1330	678.8±182.9	4.00(2.00~5.00)	4.10±1.97
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8681 ~ log 1.0471	log 0.8807 ~ log 1.0702	-	-
(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 33) AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C_{max} : 최고혈중농도 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간 $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

(공복)

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng · hr/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	직듀오서방정10/500밀리그램 [한국아스트라제네카㈜]	6167±1890	597.4±116.1	5.00(3.98~9.00)	3.57±0.87
시험약	종근당다파글리플로진메트포르민서방정10/500밀리그램[㈜종근당]	6191±1855	575.1±110.5	5.00(3.98~9.00)	3.50±0.94
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9337 ~ log 1.0780	log 0.9260 ~ log 1.0067	-	-
(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 23) AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C_{max} : 최고혈중농도 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간 $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

(식후) 다. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 시험약 종근당다파글리플로진메트포르민서방정5/500밀리그램(㈜종근당)은 대조약 종근당다파글리플로진메트포르민서방정10/500밀리그램(㈜종근당)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였습니다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였습니다. **[저장방법]** 기밀용기, 실온 (1~30℃)보관 **[포장단위]** 10정/상자(10정/PTP x 1), 30정/상자(10정/PTP x 3) 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 사용하지 마시고 구입하신 곳에서 교환하십시오. 약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관해야 합니다. KGMP(우수의약품 제조 및 품질관리 기준) 적격업소 제품 [illegible]

종근당

소비자 중심

충청남도 천안시 서북구 성거읍 망향로 797-48
소비자상담실 : 080-6776-080(수신자부담)

※ 제품 사용 후 이상반응(부작용)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 부작용 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

이 첨부문서 작성일자(2023.01 .17)이후 변경된 내용은 종근당 인터넷 홈페이지(www.ckdpharm.com)나 소비자 상담전화(080-6776-080)를 통해 확인할 수 있습니다.