제 품 명 : 다파싱글정 병포장 공용설명서

사 이 즈 : 234x530mm

인쇄도수 : 먹1도

접지 : 5단접지(1단+4단)

CMG제약

전문의약품

다파싱글정 10밀리그램

(다파글리플로진프로판디올수화물)

[원료약품 및 분량] 1정 중

· 유효성분 : 다파글리플로진프로판디올수화물(별규) ····· 12.3mg
(다파글리플로진으로서 10mg)

· 첨가제(동물유래) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)

· 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 코포비돈, 스테아르산마그네슘, 카르나우바납, 탭쉘드노란색(21Y045)

[성상] 노란색의 양면이 볼록한 다이아몬드형의 필름코팅 정제

[효능 · 효과]

1. 제 2형 당뇨병: 이 약은 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
– 단독요법, – 병용요법
혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인되었거나 심혈관계 위험인자가 있는 환자에서 심혈관계 사건 발생에 대한 영향은 '사용상의 주의사항, 11. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보' 항을 참고한다.
2. 만성 심부전 : 만성 심부전(NYHA class II-IV) 환자에서 심혈관 질환으로 인한 사망, 심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 긴급 병원 방문 위험성 감소
이 약은 다른 심부전 표준요법과 병용하여 투여한다.
3. 만성 신장병 : 만성 신장병 환자에서 추정 사구체 여과율 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관 질환으로 인한 사망 및 신장 관련 사망 위험성 감소
이 약은 다른 신장병 표준요법과 병용하여 투여한다.

[용법 · 용량]

제2형 당뇨병

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.

초기 병용요법

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다.

특수 집단

신장애

– eGFR 45 mL/min/1.73m² 미만 : 혈당조절 개선 목적으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.
– 투석 중인 환자 : 이 약을 투여하지 않는다.

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

고령자 (≥ 65세): 연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다.

소아: 만 18세 미만의 소아에 대한 다파글리플로진의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다. 관련 자료가 없다.

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

[사용상의 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 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
4) 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여
이 약은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 이 약을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m²미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 이 약의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다.
혈당 조절에 대한 이 약의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73m²미만인 제2형 당뇨환자에서 혈당조절 목적만으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다(용량 항 참조). 중등도의 신장애 환자에서, 이 약을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약
제2형 당뇨 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다.
이 약 10mg을 투여한 2,360명 및 위약을 투여한 2,295명이 포함된 13건의 단기 (최장 24주간) 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있다.
제2형 당뇨병 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DECLARE; '11. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보' 항 참조)에서는 8,574명에게 다파글리플로진 10 mg, 8,569명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 48개월이었다. 총 30,623인-년 (patient-years)의 다파글리플로진 노출이 있었다.
임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.
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[**]	드물게	매우 드물게
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염[b,c] 요로 감염[d]	진균감염**		회음부 괴저 (푸르니에 괴저)[f]
대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)[e]		체액량 감소 [b,e], 구갈**	당뇨병성 케톤산증 (제2형 당뇨병 환자인 경우)[e]	
신경계		현기증			
위장관 이상			변비** 구강건조**		
근골격계 및 결합조직		요통			
신장 및 비뇨기계		배뇨통, 다뇨[e,g]	야간뇨**		간질성 신세뇨관염
생식기계 및 유방			외음부 가려움증** 생식기 가려움증**		
실험실적 수치		헤마토크릿 상승[h] 치료 초기 신장 크레아티닌 청소율 감소[i] 이상지질혈증[j]	치료 초기 혈중 크레아티닌 상승[**,i] 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] 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험 (DECLARE)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.
[g] 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.
[h] 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 이 약 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치)55%의 변화는 이 약 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.
[i] 이 약 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, 이 약 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, 이 약 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비하여 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명
① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염
임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 이 약 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.6%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 8.4%, 1.2%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다. DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며 고르게 분포하였다 (다파글리플로진 및 위약 군, 각 2명). DAPA-HF 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군에 7명 (0.3%)이 있었고 위약군에는 없었다. DAPA-CKD 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 다파글리플로진 군에서 3명 (0.1%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 다파글리플로진군에 3명 (0.1%)이었고 위약군에는 없었다. 당뇨병이 없는 환자에서 생식기감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.
② 저혈당
당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다. 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%). 이 약과 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, 이 약 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 이 약 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 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. 메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10 mg + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다. DECLARE 임상시험에서 위약 대비 다파글리플로진 요법이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 다파글리플로진군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다. DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서만 나타났다. DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 있는 환자에서만 관찰되었다.
③ 체액량 감소
임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)를 시사하는 약물반응은 이 약 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7 % 보고되었다; 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 이 약 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다. DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리플로진군 213명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)으로 투여군 간에 고르게 분포하였다. 중대한 이상사례는 다파글리플로진군 81명 (0.9%) 및 위약군 70명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연령, 이뇨제 사용여부, 혈압, 안지오텐신전환효소저해제 또는 안지오텐신수용체차단제 사용여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여 군간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m²미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다. DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 170명 (7.2%), 위약군 153명 (6.5%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 (38명 [1.6%])보다 다파글리플로진군 (23명 [1.0%])에서 더 적었다. 연령, 기저 상태에서 당뇨병의 유무, 기저 eGFR 및 수축기 혈압 등의 하위군에 걸쳐 유사한 결과가 관찰되었다. DAPA-CKD 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 120명 (5.6%), 위약군 84명 (3.9%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 16명 (0.7%), 위약군 15명 (0.7%)이었다.
④ 당뇨병성 케톤산증
DECLARE 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 중앙값 48개월에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파글리플로진군에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자집단에서 예상된 바와 같이 나타났다 ('4. 일반적 주의, 3) 케톤산증' 항 참조). DAPA-HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다. DAPA-CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제 2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었다.
⑤ 요로 감염
임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 요로 감염은 이 약 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 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. DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%)보다 빈도가 낮았다. DAPA-HF 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 적고 양 군 간에 큰 차이 없이 다파글리플로진군에서 14명 (0.6%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었다.
요로 감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군과 위약군 각각 5명 (0.2%)이었다. DAPA-CKD 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 다파글리플로진군에서 29명 (1.3%), 위약군에서 18명 (0.8%)이었다. 요로감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군 8명 (0.4%), 위약군 3명 (0.1%)이었다.
⑥ 크레아티닌 증가
크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 이 이상반응들은 이 약 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m²이상인 환자)에서 이 이상반응들은 이 약 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73m²이상 60 mL/min/1.73m²미만인 환자에서 더 많이 보고되었다 (이 약 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%). 신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다. 고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m²미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았다. DAPA-HF 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 −4.3 mL/min/1.73m², 위약군이 −1.1 mL/min/1.73m²였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다 (다파글리플로진군 −5.3 mL/min/1.73m², 위약군 −4.5 mL/min/1.73m²). DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 감소는 다파글리플로진군이 −4.0mL/min/1.73m², 위약군이 −0.8 mL/min/1.73m²였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 −7.4 mL/min/1.73m², 위약군 −8.6 mL/min/1.73m²이었다.
⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저)
시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다 (4. 일반적 주의, 12) 회음부 괴저(푸르니에 괴저) 참조). 제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸르니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진군 1건, 위약군 5건이었다.
4) 시판 후 조사
다음은 이 약의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특성 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.
– 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함) – 요로감염 및 신우신염 – 급성신장손상 및 신기능 장애
– 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 홍반발진, 반구진발진, 농포발진, 수포발진, 홍반발진, 활성대조 및 위약대조 임상 연구 (다파글리플로진군 5,936명, 모든 대조군 합계 3,403명)에서 발진의 빈도는 다파글리플로진군 (1.4%)와 모든 대조군 (1.4%)에서 유사하였으며 '흔하게'에 해당하였다.
– 혈관부종
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, 장계실, 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, 심근경색증	–
	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, 장계실, 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, 간장성두통, 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	염구리통증, 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 동맥 폐색, 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. 이 약의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다.
2) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용
이 약은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 임상연구에서 관찰되었다. 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다.
항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다.
체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환 (예: 위장관계 질병)이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿 및 전해질 검사를 포함한 실험실 검사)이 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다.
3) 케톤산증
이 약을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 이 약으로 치료받은 환자에게서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다. 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. 많은 시판 후 보고에서, 특히 제 1형 당뇨병 환자에서, 케톤산증의 유무는 즉시 확인되지 않았고, 치료의 도입이 지연되었는데, 이는 나타난 혈당 수치가 당뇨병성 케톤산증에서 일반적으로 예측되는 수치(대부분 250 mg/dL 미만)보다 낮았기 때문이다. 케톤산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고에서 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 케톤 생성 식이요법, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애에; 제 1형 및 2형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 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 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황에; 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.
환자들에게 당뇨병성 케톤산증의 위험, 관련 위험 인자, 신호 및 증상 등과 함께 당뇨병성 케톤산증이 혈당 250 mg/dL 미만에서도 발생할 수 있는 점을 알려야 한다. 환자들이 혈중 케톤 수치를 모니터링 할 수 있도록 해야 언제 모니터링이 필요한지 교육받는 것이 권장된다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신속히 치료를 받아야 한다.
4) 요로성패혈증과 신우신염
이 약 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.
5) 생식기 감염증(진균 포함)
이 약은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자

며, 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 C_{max}와 AUC는 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 각각 12%와 36% 더 높았다. 이는 임상적으로 유의한 차이가 아닌 것으로 판단된다. 중증의 간장애(Child-Pugh Class C)가 있는 시험대상자에서 다파글리플로진의 평균 C_{max}와 AUC는 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 각각 40%와 67% 더 높았다.

3) 임상시험 정보

이 약의 혈당 강하 유효성과 안전성을 평가하기 위한 6,362명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 13건의 이중맹검, 무작위배정, 대조 임상시험이 수행되었고, 이 중 4,273명이 이 약을 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 이 약의 병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주 이중맹검, 무작위 배정, 대조군 임상시험 2건이 수행되었다. 위약 대비 다파글리플로진 10 mg이 심혈관계 및 신장 관련 사건에 미치는 영향을 평가하기 위해, 심혈관계 질환이 확인되었거나 심혈관계 위험인자가 있는 제2형 당뇨병 환자 17,160명을 대상으로 임상시험 (DECLARE)이 수행되었다.

단독요법

혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 이 약의 단독요법에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 24주(이후 추가연장) 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조 연구가 수행되었다. 이 약 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 : 이 약 10 mg과 위약 각각 −0.61%, −0.17%).

표 2 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 이 약 단독요법의 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과(LOCF[a])

	단독 요법	
유효성 평가변수	이 약 10 mg N = 70[b]	위약 N = 75[b]
HbA1c (%) 기저치 (평균)	8.01	7.79
기저치 대비 차이[c]	−0.89	−0.23
위약 대비 차이[c] (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 이 약과 서방형 메트포르민의 초기 병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 2건의 24주 활성대조 연구가 수행되었다. 이 약 10 mg과 메트포르민 병용 투여 시 각각의 단독 투여 대비 HbA1c가 유의하게 감소되었다 (표 3 참조).

표 3 약물 치료 경험이 없는 환자들을 대상으로 이 약과 서방형 메트포르민 초기 병용요법 활성 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

유효성 평가변수	이 약 10 mg + 메트포르민 XR N = 211[b]	이 약 10 mg N = 219[b]	메트포르민 XR N = 208[b]
HbA1c (%) 기저치 (평균)	9.10	9.03	9.03
기저치 대비 차이[c]	−1.98	−1.45	−1.44
이 약 단독요법과의 차이[c] (95% CI)	−0.53* (−0.74, −0.32)		
서방형 메트포르민 단독요법과의 차이(95% CI)	−0.54* (−0.75, −0.33)	−0.01[§] (−0.22, 0.20)	
기저치 HbA1c ≥9% 인 시험대상자의 기저치 대비 차이[c]	−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 이 약과 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 이 약과 설포닐우레아 (글리피지드)를 각각 추가 병용하는 경우를 비교 평가하였다. 그 결과, 이 약은 글리피지드와 비슷한 수준으로 52주에서 기저치 대비 HbA1c 감소를 나타내 비열등성을 입증하였다 (표 4 참조). 104주에서 기저치 대비 HbA1c 감소는 이 약 −0.32%, 글리피지드 −0.14%였다. 1회 이상의 저혈당 사건 발생률은 글리피지드 투여군(52주, 104주 각각 40.8%, 47.0%) 보다 이 약 투여군(52주, 104주 각각 3.5%, 4.3%)에서 현저히 낮았다.

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

유효성 평가변수	이 약 + 메트포르민 N = 400[b]	글리피지드 + 메트포르민 N = 401[b]
HbA1c (%) 기저치 (평균)	7.69	7.74
기저치 대비 차이[c]	−0.52	−0.52
글리피지드 + 메트포르민 대비 차이[c] (95% CI)	−0.00[d] (−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

이 약은 메트포르민 (표 5 참조), 설포닐우레아 (글리메피리드; 표 6 참조), 인슐린 (단독 또는 경구 혈당 강하제 병용; 표 7 참조), 시타글립틴 (단독 혹은 메트포르민 병용; 표 8 참조), 메트포르민과 설포닐우레아 (표 9 참조), 메트포르민과 삭사글립틴 (표 10 참조), 피오글리타존 (표 11 참조)에 추가 병용하였을 때, 24주에서 위약 대비 통계적으로 우의하게 HbA1c 감소를 나타내었다 (p ⟨0.0001). 이 약을 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 이 약 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과(LOCF[a])

유효성 평가변수	메트포르민[†]	
	이 약 10 mg N = 136[b]	위약 N = 137[b]
HbA1c (%) 기저치 (평균)	7.92	8.11
기저치 대비 차이[c]	−0.84	−0.30
위약 대비 차이[c] (95% CI)	−0.54* (−0.74, −0.34)	
HbA1c (7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%): 기저치에 대해 보정	40.6**	25.9

[†] 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 이 약 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과(LOCF[a])

유효성 평가변수	설포닐우레아 (글리메피리드[†]) 이 약 10 mg N = 151[b]	위약 N = 145[b]
HbA1c (%) 기저치 (평균)	8.07	8.15
기저치 대비 차이[c]	−0.82	−0.13
위약 대비 차이[c] (95% CI)	−0.68* (−0.86, −0.51)	
HbA1c (7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%): 기저치에 대해 보정	31.7*	13.0

[†] 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 이 약의 추가 병용을 비교하는 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

유효성 평가변수	인슐린 (단독 또는 경구 혈당강하제 병용)에 추가 병용 요법[b] 이 약 10 mg N = 194[c]	위약 N = 193[c]
HbA1c (%) 기저치 (평균)	8.58	8.46
기저치 대비 차이[d]	−0.90	−0.30
위약 대비 차이[d] (95% CI)	−0.60* (−0.74, −0.45)	
1일 평균 인슐린 용량 (IU)[e] 기저치 (평균)	77.96	73.96
기저치 대비 차이[d]	−1.16	5.08
위약 대비 차이[d] (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 이 약의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

유효성 평가변수	시타글립틴[†] ± 메트포르민[‡] 이 약 10mg N=223[b]	위약 N=224[b]
HbA1c (%) 기저치 (평균)	7.90	7.97
기저치 대비 차이[c]	−0.45	0.04
위약 대비 차이[c] (95% CI)	−0.48* (−0.62, −0.34)	

[†] 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 이 약의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과

유효성 평가변수	설포닐우레아 + 메트포르민[†] 이약 10mg N= 108[b]	위약 N=108[b]
HbA1c (%) (LRM[c]) 기저치 (평균)	8.08	8.24
기저치 대비 차이[c]	−0.86	−0.17
위약 대비 차이[c] (95% CI)	−0.69* (−0.89, −0.49)	
HbA1c (7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) (LOCF)[d]: 기저치에 대해 보정	31.8*	11.1

[†] 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 이 약의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과

유효성 평가변수	삭사글립틴[†]+ 메트포르민[‡] 이 약 10mg N=160[a]	위약 N=160[a]
HbA1c (%) (LRM)[b] 기저치 (평균)	8.24	8.16
기저치 대비 차이[c]	−0.82	−0.10
위약 대비 차이 (95% CI)	−0.72* (−0.91, −0.53)	
HbA1c (7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%): 기저치에 대해 보정	38.0*	12.4

[†] 삭사글립틴 5mg/day, [‡] 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

표 11 피오글리타존으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 이 약의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

유효성 평가변수	피오글리타존 이 약 10 mg N = 140[b]	위약 N = 139[b]
HbA1c (%) 기저치 (평균)	8.37	8.34
기저치 대비 차이[c]	−0.97	−0.42
위약 대비 차이[c] (95% CI)	−0.55* (−0.78, −0.31)	
HbA1c ⟨7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%): 기저치에 대해 보정	38.8**	22.4

[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 (adjusted LS mean) *p-value (0.0001 **p-value (0.05

중등증 신장애 3A기 (eGFR 45~60 mL/min/1.73m²) 환자

eGFR이 45~60 mL/min/1.73m² 인 당뇨 환자에 한정한 연구에서, 기존 요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에 다파글리플로진 추가 투여의 유효성을 평가하였다. 이 약은 위약 대비 표 12와 같은 HbA1c의 감소를 나타내었다.

표 12 eGFR 45~60 mL/min/1.73m² 인 당뇨 환자를 대상으로 이 약의 효과를 확인한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과

유효성 평가변수	이 약[a]10 mg N = 159	위약[a] N = 161
HbA1c (%) 기저치 (평균)	8.35	8.03
기저치 대비 차이[b]	−0.37*	−0.03
위약 대비 차이[b] (95% CI)	−0.34* (−0.53, −0.15)	

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

공복 시 혈당

이 약 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 m² 인 당뇨 환자를 대상으로 한정한 연구에서 투여 24주 시점 공복 혈당 값은 위약 투여 - 0.27 mmol/L (−4.87 mg/dL) 및 다파글리플로진 투여 - 1.19 mmol/L (−21.46mg/dL)였다.

식후 혈당

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

심혈관계 및 신장에 대한 영향

DECLARE 연구는 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험으로서, 기존 치료 요법에 이 약을 추가하였을 때 심혈관계 및 신장에 대한 위약 대비 다파글리플로진의 영향을 확인하기 위해 수행되었다. 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 있었다. 17,160명 중 심혈관계 질환이 있었던 환자는 6,974명 (40.6%), 심혈관계 질환이 없었던 환자는 10,186명 (59.4%)이었다. 8,582명은 다파글리플로진 10 mg을, 8,578명은 위약을 무작위 배정받았고 추적기간의 중앙값은 4.2년이었다.

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 이하였다. 평균 HbA1c는 8.3%, 평균 체질량지수는 32.1kg/m2이었다. 베이스라인에서 10.0%의 환자는 심부전의 병력이 있었다. 평균 eGFR은 85.2 mL/min/1.73m²로 7.4%의 환자는 eGFR가 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 (UACR이 300 mg/g 초과)이 있었다. 환자 대부분 (98%)은 베이스라인에서 1종 이상의 당뇨 치료를 위한 약제를 투여 받고 있었다. 82%는 메트포르민, 41%는 인슐린, 43%는 설포닐우레아로 치료 중이었다. 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 투여되었다.

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 입증하였다(단측 p⟨0.001).

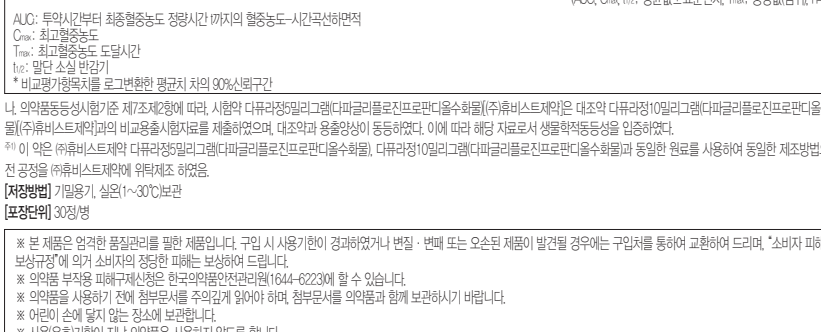
심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망

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

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

이 약의 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.

이 약은 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 위약대비 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])시켰고, 거대알부민뇨증의 병력이 있던 환자에서의 거대알부민뇨증 감소는 위약군 대비 다파글리플로진군에서 더 크게 나타났다 (위험비(HR) 1.82 [95% CI 1.51, 2.20]).

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/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: 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 임상신호 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 악리학적으로 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[주1]

가. 시험약 다류라정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)((주)휴비스트제약)과 대조약 포시가정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물[한국아스트라제네카㈜])을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 35명의 혈중 다파글리플로진을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	포시가정10밀리그램 (다파글리플로진프로판디올수화물) [한국아스트라제네카㈜]	516.8±154.6	175.1±60.3	0.75 (0.50 ~ 4.00)	10.71±3.45
시험약	다류라정10밀리그램 (다파글리플로진프로판디올수화물) [㈜휴비스트제약]	525.8±158.1	180.5±70.7	0.75 (0.50 ~ 4.00)	11.24±4.91
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9884~1.0419	log 0.8979~1.1198	–	–

(AUC, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n=35)

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 다류라정5밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)((주)휴비스트제약)은 대조약 다류라정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)((주)휴비스트제약)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

주1) 이 약은 ㈜휴비스트제약 다류라정5밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물), 다류라정10밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 ㈜휴비스트제약에 위탁제조 하였음.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 30정/병

※ 본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 경과하였거나 변질 · 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, "소비자 피해 보상규정"에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다.
※ 의약품 부작용 피해구제신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 할 수 있습니다.
※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하시기 바랍니다.
※ 어린이 손에 닿지 않는 장소에 보관합니다.
※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 않도록 합니다.
※ 작성일자 이후 변경된 내용은 의약품안전나라(nedrug.mfds.go.kr) 또는 031)314-0329(소비자상담실)에서 확인할 수 있습니다.

문안작성일 : 2026. 04. 24 (Rev.3)

[제조의뢰 및 판매자] (주)씨엠지제약 / 경기도 시흥시 공단1대로27번길 27
[제조자] (주)휴비스트제약 / 대전광역시 대덕구 신일서로104번길 46