V.0000

**전문의약품**

다파원엠
5/500밀리그램
5/1000밀리그램
10/500밀리그램
10/1000밀리그램
서방정
다파글리플로진시트르산, 메트포르민염산염콜로이드성이산화규소

# 다파원엠 서방정

5/500밀리그램
5/1000밀리그램
10/500밀리그램
10/1000밀리그램

다파글리플로진시트르산, 메트포르민염산염콜로이드성이산화규소

**전문의약품**

**[성분·함량]** 이 약 1정 중

**다파원엠서방정 5/500밀리그램**
- **유효성분** : 다파글리플로진시트르산(미분화) (별규) 7.35mg(다파글리플로진으로서 5mg), 메트포르민염산염콜로이드성이산화규소 (별규) 505.0mg (메트포르민염산염으로서 500mg)
- **첨가제(동물유래성분)** : 무수유당 – 건강한 소의 우유에서 유래
- **기타첨가제**: 경질무수규산, 규산칼슘, 글리세릴디베헤네이트, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이주황색(03B630058), 크로스포비돈, 히프로멜로오스

**다파원엠서방정 5/1000밀리그램**
- **유효성분** : 다파글리플로진시트르산(미분화) (별규) 7.35mg(다파글리플로진으로서 5mg), 메트포르민염산염콜로이드성이산화규소 (별규) 1010mg (메트포르민염산염으로서 1000mg)
- **첨가제(동물유래성분)** : 무수유당 – 건강한 소의 우유에서 유래
- **기타첨가제**: 경질무수규산, 규산칼슘, 글리세릴디베헤네이트, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B640093), 크로스포비돈, 히프로멜로오스

**다파원엠서방정 10/500밀리그램**
- **유효성분** : 다파글리플로진시트르산(미분화) (별규) 14.7mg(다파글리플로진으로서 10mg), 메트포르민염산염콜로이드성이산화규소 (별규) 505.0mg (메트포르민염산염으로서 500mg)
- **첨가제(동물유래성분)** : 무수유당 – 건강한 소의 우유에서 유래
- **기타첨가제**: 경질무수규산, 규산칼슘, 글리세릴디베헤네이트, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B640097), 크로스포비돈, 히프로멜로오스

**다파원엠서방정 10/1000밀리그램**
- **유효성분** : 다파글리플로진시트르산(미분화) (별규) 14.7mg(다파글리플로진으로서 10mg), 메트포르민염산염콜로이드성이산화규소 (별규) 1010.0mg (메트포르민염산염으로서 1000.0mg)
- **첨가제(동물유래성분)** : 무수유당 – 건강한 소의 우유에서 유래
- **기타첨가제**: 경질무수규산, 규산칼슘, 글리세릴디베헤네이트, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03B620011), 크로스포비돈, 히프로멜로오스

**[성상]**
- 5/500mg : 주황색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정제
- 5/1000mg : 분홍색 또는 진한 분홍색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정제
- 10/500mg : 분홍색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정제
- 10/1000mg : 노란색 또는 진한 노란색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정제

**[효능·효과]**

이 약은 다파글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.

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 참고한다.

**[용법·용량]**

이 약의 용량은 환자의 현 치료법, 유효성 및 내약성에 근거하여, 최대 권장 용량인 다파글리플로진 10mg, 서방성 메트포르민 2000mg을 초과하지 않으면서, 개별화하여야 한다.

이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여한다.

이 약의 최대 용량은 1일 1회 다파글리플로진 10mg/서방성 메트포르민 2000mg이고, 5mg/1000mg으로 2정 투여한다.

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 1정이다.

메트포르민의 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다.

메트포르민으로 치료를 받고 있는 환자에서 다파글리플로진 권장용량은 10mg 1일 1회이며 이 약 용량은 복용 중이던 메트포르민의 용량 또는 이에 치료학적으로 근접한 적정 용량을 제공하도록 한다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.

다파글리플로진과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 다파글리플로진과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 긴밀히 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.

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.

다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.

이 약은 통째로 삼켜야 하며 절대로 부수거나, 자르거나 또는 씹어서는 안 된다. 간혹 이 약의 비활성 성분이 대변을 통해 정제와 비슷한 모양의 부드러운 수화물의 형태로 배설될 수 있다.

**신장애**

경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

추정 사구체 여과율 (eGFR)이 60 mL/min/1.73㎡ 미만인 환자에게 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

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 투여한다.

추정 사구체여과율 (eGFR)이 45 mL/min/1.73㎡ 미만으로 저하될 경우 이 약 투여를 즉시 중단하여야 한다. 신기능은 3~6개월마다 평가되어야 한다.

**고령자**

메트포르민은 신장을 통해 배설되고, 고령자는 신기능이 감소하기 쉽기 때문에 이 약은 연령이 증가될수록 주의하여 사용되어야 한다. 다파글리플로진의 체액량 감소 위험을 고려해야 한다.

**[사용상의 주의사항]**

**1. 경고**

**메트포르민염산염**

1) 매우 드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있다. (5. 일반적 주의 항 참조) 유산산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다.

2) 인슐린, 설포닐우레아계 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의한다.

**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

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 (쇽), 급성 심근경색, 패혈증과 같은 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태
4) 제 1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성 산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다].
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 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
8) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
9) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
10) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
11) 간기능 장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 호흡기 부전, 급성 심근경색, 쇼크와 같이 조직 저산소증을 유발할 수 있는 급성 또는 만성질환, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
12) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
13) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

**3. 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 발생되는 경우, 이 약의 치료를 즉시 중단하고 조치해야 한다.

다파글리플로진: 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 ㎡ 미만)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/1.73 ㎡ 미만인 환자에서 치료를 시작해서는 안된다. eGFR이 지속적으로 45 mL/min/1.73 ㎡ 미만인 경우 투여를 중단해야 한다. 다파글리플로진은 중증의 신장애(eGFR 30 mL/min/1.73 ㎡ 미만) 또는 말기 신질환(ESRD)에 대해서는 연구되지 않았다.

메트포르민염산염: 메트포르민은 신장으로 배설되며, 메트포르민 축적과 유산산증의 위험은 신기능 장애의 정도에 따라 증가한다. 따라서 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 클레아티닌 수치인 환자는 이 약을 투여하면 안 된다.

신기능 모니터링은 다음과 같이 권장된다.:
- 이 약 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년.
- 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로.
- 중등도 신장애로 진행하는 경우, 매년 2-4회 이상. CrCl < 45 mL/min 또는 eGFR < 45 mL/min/1.73 ㎡미만으로 신기능이 감소되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

고령자에서 신기능 저하는 빈번하고 증상이 없다. 고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 특히 고령자의 경우, 신기능은 정기적으로 모니터링 되어야 하며, 일반적으로 이 약은 메트포르민의 최대 용량으로 설정하지 않는다. 신기능이 손상될 수 있는 상태인 경우(예를 들면, 항고혈압, 이뇨제 치료 시작 또는 비스테로이드성 소염진통제(NSAID) 치료 시작), 특별한 주의가 필요하다.

2) 체액량 감소 및/또는 저혈압 위험이 있는 환자에 대한 사용:

다파글리플로진은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 임상연구에서 관찰되었다. 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다.

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.

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) 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 이 약과 병용시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

4) 심부전

NYHA class IV에 대한 이 약의 임상시험 경험이 없다.

**4. 이상반응(직듀오서방정)**

**다파글리플로진과 메트포르민염산염**

속방형 또는 서방형 메트포르민과 병용투여한 다파글리플로진에 관한 8개의 위약대조, 임상시험을 통합한 사전 정의된 환자군으로부터 얻은 안전성 분석 결과는 다파글리프로진의 13개의 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석 결과)와 유사하였다(다파글리플로진 안전성 프로파일 요약 참고). 이 8개의 임상시험에서 983명의 피험자가 다파글리플로진 10 mg과 메트포르민을 투여 받았고, 1,185명이 위약과 메트포르민을 투여 받았다.

**다파글리플로진**

1) 안전성 프로파일의 요약

제2형 당뇨 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다.

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 있다.

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 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 |
|---|---|---|---|---|
| 감염 | – | 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염*[b,c],<br>요로 감염*[b,d] | 진균감염** | – |
| 대사 및 영양 | 저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)[b] | – | 체액량 감소[b,e],<br>구갈** | 당뇨병성 케톤산증[b,f] |
| 신경계 | – | 현기증 | – | – |
| 위장관 이상 | – | – | 변비**,구강건조** | – |
| 근골격계 및 결합조직 | – | 요통* | – | – |
| 신장 및 비뇨기계 | – | 배뇨통<br>다뇨*[g] | 야간뇨** | – |
| 생식기계 및 유방 | – | – | 외음부 가려움증**<br>생식기 가려움증** | – |
| 실험실적 수치 | – | 헤마토크릿 상승[h]<br>치료 초기 신장 크레아티닌 청소율 감소[b]<br>이상지질혈증[h] | 치료 초기 혈중 크레아티닌 상승**[b]<br>혈중 요소 상승**<br>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 임상시험으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.

[g]다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.

[h]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.

[i]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 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 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.

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험에서는 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며 고르게 분포하였다 (다파글리플로진군 및 위약군, 각각 2명).

② 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%). 메트포르민 기저요법 하에 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.

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험에서는 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.

③ 체액량 감소

임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)를 시사하는 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.

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리플로진군 213명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.4%)으로 투여군 간에 고르게 분포하였다.

…

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).

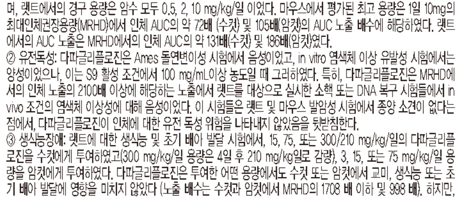
**심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망**

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.

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 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].

3) 비임상 안전성 자료

**다파글리플로진**

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 유전독성: 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, 투여 받은 어미의 다 자란 후손에서 신우 확장의 심각성 혹은 사건이 증가됨이 다시 한번 관찰되었다. 추가적인 발달 독성은 용량과 관련된 새끼의 체중 감소에 제한되었고 이것은 15 mg/kg/일 이상의 용량(새끼의 노출은 [MRHD에서 인체 수치]의 29배 이상)에서 관찰되었다.). 모체 독성은 75mg/kg/일에서만 명백하였으며 투여 초기에 체중과 먹이소비의 일시적 감소에 국한되었다. 발달독성에서 무독성용량(NOAEL)인 1 mg/kg/일은 [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.

**메트포르민염산염**

① 발암원성: 장기 발암성 시험이 랫트(투약 기간 104 주) 및 마우스(투약 기간 91 주)에서 각각 최대 900mg/kg/일 및 1500mg/kg/일까지 수행되었다. 이 용량들은 체표면적 비교에 근거하였을 때 모두 최대 권장 사람 용량인 2000mg의 약 4 배이다. 메트포르민의 발암성에 대한 근거는 수컷 또는 암컷 마우스 모두에서 발견되지 않았다. 유사하게, 수컷 랫트에서 메트포르민의 발암성의 가능성은 관찰되지 않았다. 그러나 900mg/kg/일 로 투여한 암컷 랫트에서 양성 기질 자궁 용종의 발생률이 증가하였다.

② 유전독성 : 다음의 실험실적 시험에서 메트포르민의 돌연변이 유발 가능성은 없었다: Ames 시험(S. typhimurium), 유전자 돌연변이 시험(마우스 림프종 세포), 또는 염색체 이상 시험(사람 림프구). 생체내 마우스 소핵 시험 결과 또한 음성이었다.

③ 암수 랫트의 수태능은 600mg/kg/일의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

④ 메트포르민은 최대 600mg/kg/일 의 용량으로 랫트 및 토끼에게 투여시 최기형성이 없었다. 이는 각각 랫트 및 토끼에서 체표면적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2배 및 6 배의 노출을 나타낸다. 태

[제조판매자]

**Daewon 대원제약**