

## SGLT2 억제 당뇨병 치료제

다파진<sup>®</sup> 정 5mg

(다파글리플로진비스L-프롤린)

[원료약품 및 그 분량] 1정 중  
- 유효성분 : 다파글리플로진비스(스-프롤린(별표) ..... 7.815mg(다파글리플로진으로서 5mg)  
- 첨가제 (동물유래성분) : 무수우당(소, 우유)  
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노도란색(85F92582), 이산화규소,  
기타 첨가제 : 기립형 다파글리플로진비스(스-프롤린(별표))

**[성상]** 노란색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정

**[홍승·호리]** 1. 제2형 당뇨병: 이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 쓰인다. - 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. 전진기를 위한 정보 3) 임상시험 정보' 항을 참고한다.

**[용법·용량]** 제2형 당뇨병 단독 요법 및 추가 병용요법: 약의 권장 용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용요법에 대하여 1회 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설포닐우리아제 및 글루코제와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하거나, 추가 저당혈의 위험을 줄이기 위하여 다른 설탕 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다. **초기 병용요법**: 이전 당뇨병 약물치료로 받은 용량에 더하여 정수 메트포르민과 병용하여 수, 이 약의 초기 권장 용량은 1회 1회 5mg 또는 1회 1회 10mg이다. **추가 투약**: 신장장애 - eGFR  $\geq 45$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> 및/또는 혈당 조절 개선 목적으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다. - 투약 중단 환자: 이 약을 투여하지 않는다. **간장애**: 경증 또는 중증증상의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요치 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 추가 용량으로 5mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다. **고령자**(≥ 65세) 연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다. **소아**만 18세 미만의 약에 대한 파라아세트아몰로신의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다. 관련 자료가 없다. **투여방법**: 이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1회 1회 1회 정제 200mg으로 경구 투여할 수 있다. 정제는 분쇄로 투여할 수 있다.

**[사용상의 주의사항]**

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

4) 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 체액량 감소 및 신장 기능 장애에 의한 환자에서의 투여 이 약은 중상장기 질환이나 크레아티닌의 급격하거나 일시적인 변화로 나타날 수 있는 환자나 대량 투여하기를 유발할 수 있다. 외국인의 신장 조직에서 이 약을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장 손상이나 보고되었으며, 일부는 원인과 특성을 밝히지 못하였다. 신장 기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만), 고령자, 투과제, 투과제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈당 하강 또는 저혈당 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전 제백량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작할 수 저혈당 증상 및 징후와 신장 기능에 대해 모니터링 한다. 혈당 조절에 대한 다른 약의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중증도의 신장기능이 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 제2형 당뇨병환자에서 혈당 조절 목적만으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다(용량-용량 함 참조). 중증도의 신장에 환자에서, 이 약을 투여 한 후 혈당 저하를 유발을 투여한 후 혈당 저하에 대해 크레아티닌, 인, 부갑상선 호르몬(PTH) 상승 및 저혈당의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.

### 3. 이상반응

1) **안전성** 프로파일의 요약 제형 당 용액 한지에 대한 임상 연구에서 15,000명이 이상의 환자가 다파리글리롤 용액을 투여받았다. 다파리글리롤은 10mg 용액을 투여한 2,360명 및 500mg 용액을 투여한 2,955명이 포함된 13건의 안전 1차 (최장 24주) 위약 대조 시험에 대한 사전 지정된 통합 분석을 통해 안전성 및 임상성의 평가가 수행된 바 있다. 제형 당 용액 한지에 다파리글리롤의 실제 임상 경험에 영향을 미칠 수 있는 위약 임상성 (DECLARE<sup>®</sup> 1). 전문가를 위한 정보, 3) 임상성 정보 참조에 대해서는, 8.5.4.4에 다파리글리롤 10 mg, 500mg에 대해 위약이 투여되었으며 노출 기간의 차이임은 48개월이었다. 총 3,623건(100% (patient-years))의 다파리글리롤 노출이 있었다. 임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다. 2) **이상반응 목록** 위약 대조 임상 시험에서 이러한 이상반응은 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기록된 이상반응은 빈도 및 기간에(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게( $\geq 1/10$ ), 흔하게( $\geq 1/100$  ~  $<1/10$ ), 흔하지 않게( $\geq 1/1,000$  ~  $<1/100$ ), 드물게( $\geq 1/10,000$  ~  $<1/1,000$ ), 매우 드물게( $\geq 1/10,000$ ), 빈도 불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응<sup>a</sup>

| 기관계            | 매우 흔하게                                              | 흔하게*                                                                                     | 흔하지 않게**                                                                                | 드물게                                                | 매우 드물게                           |
|----------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------|
| 감염             |                                                     | 외음부질환<br>귀두염 및 관련<br>생식기 감염 <sup>a,b,c</sup><br>요로 감염 <sup>b</sup>                       | 진균감염**                                                                                  |                                                    | 회음부 괴저<br>(푸르니에 괴저) <sup>b</sup> |
| 대사 및 영양        | 저혈당<br>(설포낭우레아<br>또는 인슐린과<br>함께 사용할 때) <sup>b</sup> |                                                                                          | 체액량 감소 <sup>b,e</sup> ,<br>구갈**                                                         | 당뇨병성<br>케톤산증<br>(제2형 당뇨병<br>환자인 경우) <sup>b,f</sup> |                                  |
| 신경계            |                                                     | 현기증                                                                                      |                                                                                         |                                                    |                                  |
| 위장관 이상         |                                                     |                                                                                          | 변비**, 구강건조**                                                                            |                                                    |                                  |
| 근골격계 및<br>결합조직 |                                                     | 요통                                                                                       |                                                                                         |                                                    |                                  |
| 신장 및<br>비뇨기계   |                                                     | 배뇨통<br>다뇨 <sup>g</sup>                                                                   | 아간뇨**                                                                                   |                                                    | 간질성<br>신세뇨관염                     |
| 생식기계 및<br>유방   |                                                     |                                                                                          | 외음부 가려움증**<br>생식기 가려움증**                                                                |                                                    |                                  |
| 심혈실적<br>수치     |                                                     | 헤마토크릿 상승 <sup>h</sup><br>치료 초기 신장<br>크레아티닌<br>청소율 감소 <sup>i</sup><br>이상지질혈증 <sup>j</sup> | 치료 초기<br>혈중 크레아티닌<br>상승 <sup>a,b</sup><br>혈중 요소 상승 <sup>**</sup><br>체중 감소 <sup>**</sup> |                                                    |                                  |

표 : 해마 및 두뇌에 관계있는 24종(27간격)의 자료를 나타낸 것이다: \* 추가는 정보에 대해 해당하는 단락을 참고한다  
\* 위음부절임, 귀음절임, 두음절임, 관음절임, 사정 절임, 사정 절음, 용어(구)절임, 대음절임, 진단절임, 절임, 구, 두음, 생식기 진관절임, 위음절임 칸디다증, 위음부절임, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 위, 경 감염, 위음, 세균성 질염, 음문 농증. \* 위음감은 다음 임상양상을 포함한다, 칸디다로 보고된 소변: 다뇨증과 갈증, 위음염, 방광염, 대장출로감염, 비뇨생식기 질환, 신우신염, 방광상신염, 요도염, 신장질환, 전립선염, \*체액량 감소는 사정 정역된 소변으로부터 소변을 포함한다: 탈수, 저혈당증, 저혈압, \*제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 실험결과 영향 평가 \*임상시험 (DECLARE)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다. \*다음은 다음의 선호 용어를 포함한다 : 빈뇨, 다뇨, 노 배출량 증가, \*해마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 파파리클로린 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 해마토크릿 수치 >55%의 변화는 파파리클로린 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다. 파파리클로린 10mg과 위약군을 포함한 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%; 총성당화 -2.7% vs -0.7%. \*피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 파파리클로린 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다. \*\* 연구자에 의해 연관된 것으로(연관되지 않을 가능성이 있는 경우 포함) 보고되었으며, 피험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 파파리클로린 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비하여 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

**특정 임상시험에 대한 설명** 위음부절영, 귀염 및 관련 생식기 감염 임상시험(13건으로부터의 안전성 통합 자료)과 특정 위양부절영, 귀염 및 관련 생식기 감염은 다파글리콜로진 10mg 및 위약용 두형태의 각각 5.5%와 6.0%에서 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 치료에 반응하였으며, 다파글리콜로진 투여 중단을 받아야 한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였으나(다파글리콜로진 및 위약군에서 각각 8.4%, 1.2%)과 비교하여 있어는 피험자들중 남성생식기감염을 나타낼 가능성이 더 높았다. DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 증대한 임상사례가 매우 적었으며 크게 보고하였다(다파글리콜로진 및 위약군, 각 2명). DAPA-HF 임상시험에서 생식기 감염의 증대한 임상사례가 다파글리콜로진군에서는 보고되지 않았으며 위약군에서 1명 보고되었다. 생식기 감염의 임상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리콜로진군에서 7명 (0.3%)이었고 위약군에는 없었다. DAPA-CKD 임상시험에서 생식기 감염의 증대한 임상사례가 다파글리콜로진군에서 3명 (1.0%) 보고되었고 위약군에는 없었다. 생식기 감염의 임상사례 때문에 치료를 중단한 환자가 다파글리콜로진군에 3명 (0.1%)이었고 위약군에는 없었다. 당뇨병이 없는 환자에서 생식기감염의 증대한 임상사례 및 치료 종료율 0% 이전 관찰된 사례는 보고되지 않았다.

② **저혈당** 당뇨병환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 주 요법의 종류에 따라 좌우되었다. 다파글리콜로진의 단독 투여, 메트포르민 혹은 위양부절영(메트포르민 단독 혹은 병용)에 대한 추가 병용 연구에서 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 투여 102주까지 위약을 포함한 투여군 간에 유익하지 않 (<5%). 다파글리콜로진과 생식기감염의 병용연구를 평가한 1169명의 안전성 정보만 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다(모든 군종류 <1.8%; 모든 시험 용량에서), 주요한 저혈당 증상은 혼수상태 없었고, 다파글리콜로진 투여군과 위약군 간에 등축하였다. 선포논문[8]에 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다. 글리메피리드 추가 병용 연구에서 24주와 48 주차에, 경미한 저혈당 에피소드가 다파글리콜로진 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 다파글리콜로진 10mg를 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고 안 환자 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5%와 0.4%이었다. 경미한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리콜로진 10mg를 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다. 메트포르민 및 설폰사마이드에 대한 추가 요법 시험에서, 24 주차까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 경증 저혈당증 에피소드가 다파글리콜로진 10 mg + 메트포르민 및 설폰사마이드 투여 시험에서의 12.8%의 위약 + 메트포르민 및 설폰사마이드 투여 시험에서의 3.7%에서 보고되었다. DECLARE 임상시험에서 위약 대 다파글리콜로진 요법이 주요 저혈당 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건인 다파글리콜로진군에서 58명 (7.7%), 위약군에서 83명 (10.9%) 보고되었다. DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건인 다파글리콜로진군에서 위양군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 계절성 당뇨병 환자에서 나타난다. DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건인 다파글리콜로진군에서 14명 (7.0%), 위약군에서 28명 (13%) 보고되었으며 계절성 당뇨병이 있는 환자에서만 관찰되었다.

③ **체액량** 수 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료를 따르면 체액량 감소 상태, 저혈당증, 또는 저혈당 포함)을 시사하는 약물반응은 다파글리콜로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다. 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 증대한 인산염 다파글리콜로진 10mg군과 위약군 간에 크게 불균형하였다. DECLARE 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리콜로진군 213명 (2.5%) 및 위약군 207명 (2.6%)으로 투여군 간에 크게 불균형하였다. 증대한 인산염 다파글리콜로진 81명 (9.5%) 및 위약군 70명 (8.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연역, 이차적 사료무역, 혈압, 인산염 오인전신질환속 자해제 또는 인산염오인속유체장대내 수역재분배 하위군 전체에서 일관적으로 투여군 간 크게 불균형하였다. 기타 추정 수치 여액량(eGFR)이 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 환자 집단에 체액량 감소를 시사하는 증대한 이상사례는 다파글리콜로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다. DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리콜로진군 170명 (7.2%), 위약군 153명 (6.5%)이었다. 체액량 감소를 시사하는 증대한 이상사례가 있었던 환자의 수는 위약군 (38명 (1.6%))보다 다파글리콜로진군 (23명 [1.0%])에서 더 적었다. 이들 환자에서 당뇨병이

사기 기EGR 및 추속기 할당 등의 하위군에 걸쳐 유사한 결과가 관찰되었다. DAPA-CKD 임상시험에서 체중량 감소를 가져오는 임상상제와 연관된 환자 중 수는 다파라미롤로진 120mg (6%), 위약군 84% (3.9%)이었다. 체중량 감소는 유사하게 다른 임상상제와 관련된 환자의 수는 다파라미롤로진 16mg (0.7%), 위약군 15% (0.7%)이었다. ○ 당뇨병성 케톤산증 DECLARE 임상시험 (다파라미롤로진 노출기간 중증인 487예)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파라미롤로진 10mg를 투여한 환자군에서 27명, 위약군에서 12명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다. 다파라미롤로진에서 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사기에 발생한 시점에 입소율을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제2형 당뇨병 환자집단에서 대영양 비과잉 같이 나타났다. (4. 일반적 안전성, 3) 케톤산증(참조). DAPA-HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파라미롤로진 군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었고 두 위약군에서는 보고되지 않았다. DAPA-CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파라미롤로진군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제2형 당뇨병 환자 2명이 보고되었다. ○ 오로 감압 임상시험 13건으로 구성된 임상시험 통합 자료에 따르면 오로 감압은 다파라미롤로진 10mg에서 위약군에 비해 더 효과적으로 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감압은 경증 내지 중등도로, 환자들은 최초의 표주 치료에 반응하였으나, 다파라미롤로진 투여를 중단하기 이전의 경우는 드물었다. 이러한 감압들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 위험자들은 재발성 감압을 나타낼 가능성이 더 높았다. DECLARE 임상시험에서 오로감압을 증대한 임상사례는 다파라미롤로진 10 mg 투여군에서 79% (0.9%) 보고되어 위약군의 109% (1.3%)보다 빈도가 낮았다. DAPA-HF 임상시험에서 오로 감압의 증가는 임상례를 겪은 환자 수에 대해 각각 양 군 간에 차이 없이 다파라미롤로진에서 14명 (0.6%), 위약군에서 17명 (0.7%)이었다. 오로 감압의 임상례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파라미롤로진군과 위약군 각각 5명 (0.2%)이었다. DAPA-CKD 임상시험에서 오로감압의 증가는 임상례를 겪은 환자 수는 다파라미롤로진에서 29명 (1.3%), 위약군에서 18명 (0.8%)이었다. 오로감압의 임상 사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파라미롤로진군 8명 (0.4%), 위약군 3명 (0.1%)이었다. ○ 크레아티닌 증가 크레아티닌 증가와 연관된 임상상제가 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체하위관 손상으로 분류된다. 임상시험 13건으로부터의 분석을 통합 자료에 따르면 이 임상현상들은 다파라미롤로진 10mg 및 위약을 투여한 후 파생된 각각 3.2% 및 1.8%에서 보고되었다. 정상 범위를 벗어난 것은 경증의 사전 변화였음 (eGFR 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 이상인 환자에서 이 임상현상들은 다파라미롤로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 임상현상은 eGFR 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 이하 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다 (다파라미롤로진 10mg 및 위약군 각각 18.5%와 9.3%). 신장과 관련된 임상현상을 받은 환자에 대한 향후 평가가, 대부분 환자에서 일시적인 것으로 나타나거나 지속으로부터 < 0.5 mg/dL로 완화된 것임이 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여종료 후 회복된다. □ 공격자 및 신장에 환자 eGFR 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 미만)를 포함한 DECLARE 임상시험에서 다파라미롤로진군과 위약군 모두 유사한 경향에 대해 eGFR 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파라미롤로진군에서 약간 낮았으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파라미롤로진군의 평균 eGFR이 약간 높았다. DAPA-HF 임상시험에서 다파라미롤로진군과 위약군 모두 유사한 경향에 대해 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 각 군 간의 다파라미롤로진 (-4.3 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 위약군 -1.1 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)이다. 20개월째 eGFR의 가지치기 대비 변화는 치료군 간 유사하지만 다파라미롤로진 -5.3 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 위약군 -4.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). DAPA-CKD 임상시험에서 다파라미롤로진군과 위약군 모두 유사한 경향에 대해 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 가지치기 (14주차) 감소는 다파라미롤로진군이 -4.0ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 위약군이 -0.8 ml/min/1.73m<sup>2</sup>였다. 28개월째 eGFR의 가지치기 대비 변화는 다파라미롤로진군 -7.4 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 위약군 -8.6 ml/min/1.73m<sup>2</sup>였다. ○ 회음부 괴저 (푸른색 괴저) 푸른색 조직에서 다파라미롤로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에서 때때 푸른색 괴저의 사례가 보고되었다 (4. 일반적 안전성, 12) 회음부 괴저(참조)에 포함됨. 차례형 당뇨병 환자 17160명 사이에서 노출 기간 중앙값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸른색 괴저는 총 62건으로 보고되었다. 이 중 다파라미롤로진군 31건, 위약군 52건이었다. 4) 사망 후조사 다음에 다파라미롤로진 투여 후추가로 확인된 악성이상현상이다. 이 악성이상현상은 복통 감소와 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발병빈도나 심각성이 예상되는 것은 가늠하지 않는다. ◆ 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함) ○ 오로상태를 및 신장신경 - 급성신장손상 신장기능 장애에 예매하는 것은 가늠하지 않다.

|                       |                    | 인과관계와 상관없는<br>중대한 이상사례<br>1.59%(48/3,027명, 52건)          | 인과관계를 배제할 수 없는<br>중대한 약물이상반응<br>0.17%(5/3,027명, 5건) |
|-----------------------|--------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 드물게<br>(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, 신경염박                                          | -                                                   |
|                       | 감염 및 침습            | 요로감염, 부비동염, 개실염, 골반염, 폐렴, 패혈핵                            | 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 | -                                                        |                                                     |

|                       |                   |           |   |
|-----------------------|-------------------|-----------|---|
| 혼하지 않게<br>(0.1~1% 미만) | 정신질환              | 우울증, 자살시도 | - |
|                       | 신생물               | 위선암       | - |
|                       | 방어기전 장애           | 아나필락시스반응  | - |
|                       | 감염 및 침습           | 급성신우신염    | - |
|                       | 전신장애 및<br>투여부위 상태 | 가슴통증      | - |

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

|                       |                  | 인과관계와 상관없는<br>예상하지 못한 이상사례<br>15.73%(476/3,027명, 624건)                                                                | 인과관계를 배제할 수 없는<br>예상하지 못한 약물이상반응<br>3.67%(111/3,027명, 129건) |
|-----------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 드물게<br>(0.01~0.1% 미만) | 위장관계 장애          | 만성위염, 장폐색, 위장내내공기감, 잦은 장운동, 위장염, 대장염증, 장천공, 명치 불편, 기능성위장장애, 미란성위염, 잇몸 장애, 잇몸통증, 치질, 열공탈장, 과민성대장증후군, 흑색변, 급성췌장염, 만성췌장염 | 위염, 위장장애, 복부 불편함, 복통, 식도염, 하복부통, 잦은장운동                      |
|                       | 비뇨기계 질환          | 간박뇨, 당뇨병성신증, 과민성방광, 미세알부민뇨, 복안성요실금, 배뇨주저, 요로결석                                                                        | 소변이상, 간박뇨                                                   |
|                       | 임상 검사            | 혈중젖산증가, 림프구감소증                                                                                                        | 체중증가, 혈중젖산증가                                                |
|                       | 대사 및 영양 질환       | 비타민D결핍                                                                                                                | 고혈당증, 식욕증가                                                  |
|                       | 중추 및 말초신경계 장애    | 미각이상, 졸림, 긴장성두통, 수근관 증후군, 뇌경색, 당뇨병성신경병증, 의식불명, 신경압박, 신경통, 말초신경병증, 수면장애, 실신, 진전                                        | 미각이상                                                        |
|                       | 감염 및 침습          | 기관지염, 대상포진, 부비동염, 편도선염, 게실염, 단순포진, 다발성, 관절농양, 후두염, 중이염, 골반염, 치관주위염, 폐렴, 폐결핵, 비염, 발톱무증                                 | 단순포진                                                        |
|                       | 전신장애 및 투여부위 상태   | 부종, 발열, 이물감, 얼굴부종, 열감통증, 은근, 독감 유사증후                                                                                  | 가슴통증, 피로, 통증, 부종, 이물감                                       |
|                       | 생식기능 장애          | 유방종괴, 발기기능장애, 양성전립선비대증, 유방염증, 생식기발진, 월경과다, 생식기부종, 자궁출혈, 질출혈, 외음부질불편감                                                  | 월경불순, 생식기부종, 외음부질불편감                                        |
|                       | 피부와 부속기관 장애      | 탈모, 피부부여, 피부부조증, 알레르기 피부염, 접촉성피부염, 당뇨병성속부괴양, 발한 이상 습진, 동전습진, 습진, 과각화증, 손발톱색소침착, 피부병변                                  | 두드러기, 식은땀, 피부부여, 피부부조증, 과각화증, 피부병변                          |
|                       | 근육·골격계 장애        | 염구리통증, 근섬유통, 사지불편감, 근경련, 근골격불편, 골감소증                                                                                  | 근위약                                                         |
|                       | 손상, 증독 및 시술상 합병증 | 티박산, 도로교통사고, 약물중독, 발목골절, 안와골절, 족부골절, 위장관내이물, 신 골절, 장골골절, 열상, 인대파열, 사지 손상, 반월판손상, 피부찰과상, 원통파열, 흉수골절, 정강뼈골절, 치아손상       | -                                                           |
|                       | 눈장애              | 건성안, 안통, 망막장애, 시력저하, 안검염, 백내장, 결막부종, 알레르기결막염, 결막염, 복시, 눈가물부종, 각막염, 고안압증, 시각장애, 유리체부유물                                 | -                                                           |
|                       | 호흡기계 질환          | 인인두통, 알레르기비염, 천식, 만성 폐쇄성질환, 발성장애, 비출혈, 객혈, 객담, 수면무호흡증후군, 천명                                                           | -                                                           |
|                       | 혈관 질환            | 동맥경화증, 뇌출혈, 흉조, 말초 동맥 폐색, 말초한랭, 정맥류, 혈관성두통                                                                            | 기립성저혈압                                                      |
|                       | 심장 장애            | 협심증, 심방세동, 이완기장애, 심근경색증                                                                                               | -                                                           |
|                       | 정신질환             | 불안장애, 유노증, 우울증, 환청, 수면장애, 자살시도                                                                                        | 불안장애, 유노증                                                   |
| 흔하지 않게<br>(0.1~1% 미만) | 간 및 담도계 질환       | 담관결석, 담관염, 알코올성간질환, 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                                                                                                                | -                                                           |
|                       | 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, 감각저차, 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, 증독 및 시술상 합병증      | 인대염좌             | -                                                                                                                     |                                                             |
| 눈장애                   | 당뇨병성망막병증         | -                                                                                                                     |                                                             |
| 호흡기계 질환               | 기침, 호흡곤란         | -                                                                                                                     |                                                             |
| 혈관 질환                 | 기립성저혈압           | -                                                                                                                     |                                                             |
| 심장 장애                 | 두근거림             | 두근거림                                                                                                                  |                                                             |
| 정신질환                  | 불면증              | -                                                                                                                     |                                                             |
| 간 및 담도계 질환            | 지방간, 담낭염증        | -                                                                                                                     |                                                             |
| 청력 및 전정기관 장애          | 이명               | -                                                                                                                     |                                                             |

#### 4. 일반적 주의

**환자에 한하여 대한 당뇨 간병인**에 한하여 대한 인성 경험한 제한적이다. 다파글리콜로닌의 노출 증상의 강도에 따라 환자 수를 정한다. **2) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용** 다파글리콜로닌은 작용 기간으로 인한 약간의 혈압 감소도 이어지는 배뇨 증가와 임상연구에서 관찰되었다. 이는 매우 높은 혈당 수준을 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다. 항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고려할 만한 약물이 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는주의를 해야 한다. 체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환(예: 위장관 장애)이 있는 경우, 체액량 감소에 대한 면담한 모니터링에(신체 검사, 혈액 검사, 체중 기록 등) 전해될 것을 포함한 철저한 관리에 관여한다. 체액량 감소를 내내내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 다파글리콜로닌 일시적 투여 중단이나 권유된다. **3) 케톤산증** 다파글리콜로닌을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에게서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 다파글리콜로닌으로 치료받은 환자들에게서 케톤산증 관리없이 치명적 사례가 보고된 바 있다. 혈당상자 값 250mg/dL 보다 낮거나 이와 관련된 케톤산증 발생률 수치가 높으며, 이 악으로 치료한 환자에 종종 의대사생 산증에 일치하는 지후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치를 낮추고 케톤산증 감사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 이 악의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 의료 지원을 시작해야 한다. 케톤산증의 징후는 입원세, 맥박, 그리고 탄수화물 보충을 필요 할 수 있다. 많은 시판 후 보고서에서, 특히 제 1형 당뇨병 환자에서, 케톤산증의 무거운 식 확인되었고, 혈당의 도입이 지연되었는데, 이는 나쁜 결과로 이어질 수 있다. 당뇨병성 케톤산증에서 일반적으로 예측되는 수치(평균 부 250 mg/dL 미만)보다 높았기 때문이다. 케톤 산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 신장 손상과 일치하고, 즉시, 구토, 식욕감소, 복통, 혼란, 호흡 불규칙 등을 포함한다. 일부 부 보고서 케톤산을 일으키기 쉬운 입원으로 입원한 환자들, 급성 열성질환, 질병 또는 수술은 입원 간호를 시작할 때, 환인 결립을 잊기는 해당징에: 제 1형 당뇨병, 해당염 또는 냉증 수송 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다. 이 악의 투여를 시작하기 전 인슐린 분반 검사, 칼로리 제한, 알코올 사용을 포함한 케톤산을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 이 악으로 치료한 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 입원 상태 징후에: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단상) 이 발생할 경우 다파글리콜로닌의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다. 환자에게 당뇨병성 케톤산증의 위험, 관련 위험 인지, 신장 및 심장 손상 등과 함께 당뇨병성 케톤산증이 혈당 250 mg/dL 미만에서도 발생할 수 있는 점을 알려준다. 환자들이 혈당 측정을 모니터링 할 수 있도록 하여 입원 세 모니터링이 필요한지 교육받는 것이 권장된다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신석히 치료를 받아야 한다. **4) 요로 감염/폐렴과 신우신염** 다파글리콜로닌 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로생식계 감염과 신우신염을 포함한 는 중대한 주요 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요로의 중요 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자 의 증상과 징후와 증상을 평가하고 즉시 치료한다. **5) 생식기 감염(진균 포합)** 다파글리콜로닌은 생식기 감염(진균 포합)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포합) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포합)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관리하고 치료한다. **6) 고탄 지방** 고려할 만한 신장애를 가지고 있거나 입원전선 전향 혹은 저지방(ACE-I 및 II 억제 약)인 환자나 수혈제 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 경우, 고지혈증 또는 환자에게와 마찬가지로 고려 환자에게도 신기능에 대한 동일한 접근가 적용된다. 고려할 만한은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이로써는 더 오래 지속될 가능성이 더 높다. 약학학적 측면에서 70세 이상 환자의 혈청 크레아티닌 농도에 관한 결을 내리기에는 자료가 충분하지 않다. **7) 심혈심 평가** 이 악을 투여하는 환자들은 작용 기간으로 인하여 노년층 모두에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다. **8) 저혈당을 일으키는 약물의 위험** 다파글리콜로닌의 사용 인성 실수로 인해 야기 될 수 있는 인성 인성 분석에서는 저혈당을 유발한다. 따라서 이 악과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 선포된 유 의술인 다른 환자들의 용량을 줄여야 할 수 있다. **9) 이 악과 같은 SGLT2 저해제들은 대변노능에 영향을 줄 수 있는 방 장 기구들이 있는 환자들에 대하여(특히노능 노약 장노능 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 다파글리콜로닌과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다. 10) 체중감소** 혈당조절을 충분히 하지 않은 제 1형 당뇨병 환자들의 대상으로 24 주 위약군과 단독요법 위임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 변화는 다파글리콜로닌 -3.16kg, 위약부 -2.19kg으로 위약군과 체중 차이가 나타났다. **11) 하지 혈류** 제 1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 다파글리콜로닌의 장기간 임상연구에서 하지 혈장(순근 발가락)에서의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계절 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 당뇨병 환자에서 일상적 예방적 발라기에 대하여 상담한다. 이것이 중요한지. **12) 환자와 피(주)에 대해** (a) SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물지만 유사 신축한 수축률 증상을 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 독성 부작용이 보고되었다. (3. 이상반부). (3) 특정 이상반부에 대한 설명. (2) 회복률과 피(주)에 대해 피(주) 참조. 회복률과 피(주)는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 미로 인한 입원, 여섯 가지 증상 및 사망이 보고되었다. 이 악을 투여 받은 환자에서 발발 및 불발현과 함께 생식기가 없는 회복무 주부의 증상, 치루, 흉터 또는 부종이나 다른 것은 경우 회복 무거져 보여 확립되어 있다. 회복률과 피(주) 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 위급차 처치를 시행하여야 한다. 다파글리콜로닌의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당 조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

## 5. 약물 상호작용

2) **다파형화 심장효작용** ① 이노데인 파크리글로로진은 이노데인과 푸르노게노이드의 이노다프작용을 증가시키 수 있으며, 탈수 및 탈수화의 위험을 증가시킬 수 있다. ② **인슐린 및 인슐린 분비 촉진제** 인슐린 및 성장호르몬과 같은 고인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 유발할 수 있다. 따라서, 다파형화 심장효작용 시 다파형화 리듬의 위험을 줄이기 위해, 인슐린이나 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다. ③ **약동학적 상호작용** ① 다파형화 리듬의 대사는 주로 UDP-글루쿠로닌산전이효소 UAG(UGT1A9)에 의해 매개되는 글루쿠로닌산에 접합을 통해 이루어진다. ② **합성실험(in-vitro)** 연구에서, 다파형화 리듬을 생성하는 세포들은 P450(CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해할 수 있다. CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4 또는 다파형화 리듬을 생성하지 않았다. ③ 다파형화 리듬으로 이러한 효소들에 의해 다파형화 리듬의 병행 투여에서 이들 약물의 대사와 배설을 방해할 수 있을 것으로 예상되지만, 3) **다파형화 리듬으로에 대한 다른 약의 약동학적 영향** ① 주로 다파형 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 다파형화 리듬으로의 약동학은 메트포르민, 피오코르티진, 시타글립틴, 글리메타이드, 로발피신, 디하이드로에르미타이드, 부메타이드, 발사아민 또는 시타스타틴에 의해 변하지 않았다. ② 다파형화 리듬으로를 보유했던 건강한 성인에게서 약물 대사의 효소의 유전적 다형성과 병행 투여 후, 다파형화 리듬으로 전신 노출(AUC(0)에 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. ③ **양용 작용성** ① 건강한 성인에게서 다파형화 리듬으로의 영향은 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. ④ 다파형화 리듬으로를 매개하는 UAG(UGT1A9) 저해제와 병행 투여 후, 다파형화 리듬으로 전신 노출이 55% 감소되었으나, 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. ⑤ **양용 조절**은 관찰되지 않았다. ④ **기타 약물에 대한 다파형화 리듬으로의 영향** 다파형화 리듬으로는 신장기능 리듬 배설을 증가시키지 않고 혈장 농도를 감소시키지 수 있다. ⑤ **약물에 대한 다파형화 리듬으로의 영향** 다파형화 리듬으로는 신장기능 리듬 배설을 증가시키지 않고 혈장 농도를 관찰하기 위해 리듬을 처방한 의사에게 환자의 진료를 의뢰한다. 주로 다파형 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파형화 리듬으로를 메트포르민, 피오코르티진, 시타글립틴, 글리메타이드, 로발피신, 디하이드로에르미타이드, 부메타이드, 발사아민, 피곡신 (P-gp 기질) 또는 워파린 (S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약작용 하, 또는 INNO에 대해 평가한 약리학의 상호 작용을 변하지시키지 않았다. ⑥ 다파형화 리듬으로 20 mg 및 시타스타틴 40 mg의 CYP3A4 기질의 다파형 병행 투여는 시타스타틴 AUC의 19% 감소 및 시타스타틴 AUC의 31% 상상을 초래하였다. 심부전 환자를 위한 심실심전단진술 후의 상승은 임상적으로도 관련된 것으로 간주되지 않았다. ⑤ **기타 상호작용** 흡연, 식이, 천연물의 위험을 및 심실심전단진술이 다파형화 리듬으로의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다. ⑥ **소아에 대한 상호작용 연구**는 심실심전단진술을 하였다. ⑦ **1.5-무수구슬기를 겸사**의 간섭 1.5-무수구슬기를 겸사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 근육경직의 신장기능을 감소하였으며, 혈당 조절, 미네랄 균형, 신장기능, 골다공증과 관련되지 않았다. 혈당 조절, 미네랄 균형, 신장기능을 감소시키지 않았다. ⑧ **다파형화 리듬으로에 대한 다른 약의 약동학적 영향** ① 주로 다파형 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구 결과, 다파형화 리듬으로의 약동학은 메트포르민, 피오코르티진, 시타글립틴, 글리메타이드, 로발피신, 디하이드로에르미타이드, 부메타이드, 발사아민 또는 시타스타틴에 의해 변하지 않았다. ② 다파형화 리듬으로를 보유했던 건강한 성인에게서 약물 대사의 효소의 유전적 다형성과 병행 투여 후, 다파형화 리듬으로 전신 노출(AUC(0)에 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. ③ **양용 작용성** ① 건강한 성인에게서 다파형화 리듬으로의 영향은 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. ④ 다파형화 리듬으로를 매개하는 UAG(UGT1A9) 저해제와 병행 투여 후, 다파형화 리듬으로 전신 노출이 55% 감소되었으나, 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. ⑤ **양용 조절**은 관찰되지 않았다. ④ **기타 약물에 대한 다파형화 리듬으로의 영향** 다파형화 리듬으로는 신장기능 리듬 배설을 증가시키지 않고 혈장 농도를 감소시키지 수 있다. ⑤ **약물에 대한 다파형화 리듬으로의 영향** 다파형화 리듬으로는 신장기능 리듬 배설을 증가시키지 않고 혈장 농도를 관찰하기 위해 리듬을 처방한 의사에게 환자의 진료를 의뢰한다. 주로 다파형 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파형화 리듬으로를 메트포르민, 피오코르티진, 시타글립틴, 글리메타이드, 로발피신, 디하이드로에르미타이드, 부메타이드, 발사아민, 피곡신 (P-gp 기질) 또는 워파린 (S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약작용 하, 또는 INNO에 대해 평가한 약리학의 상호 작용을 변하지시키지 않았다. ⑥ 다파형화 리듬으로 20 mg 및 시타스타틴 40 mg의 CYP3A4 기질의 다파형 병행 투여는 시타스타틴 AUC의 19% 감소 및 시타스타틴 AUC의 31% 상상을 초래하였다. 심부전 환자를 위한 심실심전단진술 후의 상승은 임상적으로도 관련된 것으로 간주되지 않았다. ⑤ **기타 상호작용** 흡연, 식이, 천연물의 위험을 및 심실심전단진술이 다파형화 리듬으로의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다. ⑥ **소아에 대한 상호작용 연구**는 심실심전단진술을 하였다. ⑦ **1.5-무수구슬기를 겸사**의 간섭 1.5-무수구슬기를 겸사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 근육경직의 신장기능을 감소하였으며, 혈당 조절, 미네랄 균형, 신장기능, 골다공증과 관련되지 않았다. 혈당 조절, 미네랄 균형, 신장기능을 감소시키지 않았다. ⑧ **다파형화 리듬으로에 대한 다른 약의 약동학적 영향** ① 주로 다파형 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구 결과, 다파형화 리듬으로의 약동학은 메트포르민, 피오코르티진, 시타글립틴, 글리메타이드, 로발피신, 디하이드로에르미타이드, 부메타이드, 발사아민 또는 시타스타틴에 의해 변하지 않았다. ② 다파형화 리듬으로를 보유했던 건강한 성인에게서 약물 대사의 효소의 유전적 다형성과 병행 투여 후, 다파형화 리듬으로 전신 노출(AUC(0)에 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. ③ **양용 작용성** ① 건강한 성인에게서 다파형화 리듬으로의 영향은 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. ④ 다파형화 리듬으로를 매개하는 UAG(UGT1A9) 저해제와 병행 투여 후, 다파형화 리듬으로 전신 노출이 55% 감소되었으나, 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. ⑤ **양용 조절**은 관찰되지 않았다. ④ **기타 약물에 대한 다파형화 리듬으로의 영향** 다파형화 리듬으로는 신장기능 리듬 배설을 증가시키지 않고 혈장 농도를 감소시키지 수 있다. ⑤ **약물에 대한 다파형화 리듬으로의 영향** 다파형화 리듬으로는 신장기능 리듬 배설을 증가시키지 않고 혈장 농도를 관찰하기 위해 리듬을 처방한 의사에게 환자의 진료를 의뢰한다. 주로 다파형 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파형화 리듬으로를 메트포르민, 피오코르티진, 시타글립틴, 글리메타이드, 로발피신, 디하이드로에르미타이드, 부메타이드, 발사아민, 피곡신 (P-gp 기질) 또는 워파린 (S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약작용 하, 또는 INNO에 대해 평가한 약리학의 상호 작용을 변하지시키지 않았다. ⑥ 다파형화 리듬으로 20 mg 및 시타스타틴 40 mg의 CYP3A4 기질의 다파형 병행 투여는 시타스타틴 AUC의 19% 감소 및 시타스타틴 AUC의 31% 상상을 초래하였다. 심부전 환자를 위한 심실심전단진술 후의 상승은 임상적으로도 관련된 것으로 간주되지 않았다. ⑤ **기타 상호작용** 흡연, 식이, 천연물의 위험을 및 심실심전단진술이 다파형화 리듬으로의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다. ⑥ **소아에 대한 상호작용 연구**는 심실심전단진술을 하였다. ⑦ **1.5-무수구슬기를 겸사**의 간섭 1.5-무수구슬기를 겸사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 근육경직의 신장기능을 감소하였으며, 혈당 조절, 미네랄 균형, 신장기능, 골다공증과 관련되지 않았다. 혈당 조절, 미네랄 균형, 신장기능을 감소시키지 않았다. ⑧ **다파형화 리듬으로에 대한 다른 약의 약동학적 영향** ① 주로 다파형 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구 결과, 다파형화 리듬으로의 약동학은 메트포르민, 피오코르티진, 시타글립틴, 글리메타이드, 로발피신, 디하이드로에르미타이드, 부메타이드, 발사아민 또는 시타스타틴에 의해 변하지 않았다. ② 다파형화 리듬으로를 보유했던 건강한 성인에게서 약물 대사의 효소의 유전적 다형성과 병행 투여 후, 다파형화 리듬으로 전신 노출(AUC(0)에 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. ③ **양용 작용성** ① 건강한 성인에게서 다파형화 리듬으로의 영향은 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. ④ 다파형화 리듬으로를 매개하는 UAG(UGT1A9) 저해제와 병행 투여 후, 다파형화 리듬으로 전신 노출이 55% 감소되었으나, 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. ⑤ **양용 조절**은 관찰되지 않았다. ④ **기타 약물에 대한 다파형화 리듬으로의 영향** 다파형화 리듬으로는 신장기능 리듬 배설을 증가시키지 않고 혈장 농도를 감소시키지 수 있다. ⑤ **약물에 대한 다파형화 리듬으로의 영향** 다파형화 리듬으로는 신장기능 리듬 배설을 증가시키지 않고 혈장 농도를 관찰하기 위해 리듬을 처방한 의사에게 환자의 진료를 의뢰한다. 주로 다파형 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구에서, 다파형화 리듬으로를 메트포르민, 피오코르티진, 시타글립틴, 글리메타이드, 로발피신, 디하이드로에르미타이드, 부메타이드, 발사아민, 피곡신 (P-gp 기질) 또는 워파린 (S-warfarin, CYP2C9 기질)의 약작용 하, 또는 INNO에 대해 평가한 약리학의 상호 작용을 변하지시키지 않았다. ⑥ 다파형화 리듬으로 20 mg 및 시타스타틴 40 mg의 CYP3A4 기질의 다파형 병행 투여는 시타스타틴 AUC의 19% 감소 및 시타스타틴 AUC의 31% 상상을 초래하였다. 심부전 환자를 위한 심실심전단진술 후의 상승은 임상적으로도 관련된 것으로 간주되지 않았다. ⑤ **기타 상호작용** 흡연, 식이, 천연물의 위험을 및 심실심전단진술이 다파형화 리듬으로의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다. ⑥ **소아에 대한 상호작용 연구**는 심실심전단진술을 하였다. ⑦ **1.5-무수구슬기를 겸사**의 간섭 1.5-무수구슬기를 겸사는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 근육경직의 신장기능을 감소하였으며, 혈당 조절, 미네랄 균형, 신장기능, 골다공증과 관련되지 않았다. 혈당 조절, 미네랄 균형, 신장기능을 감소시키지 않았다. ⑧ **다파형화 리듬으로에 대한 다른 약의 약동학적 영향** ① 주로 다파형 투여 디자인을 이용하여 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호 작용 연구 결과, 다파형화 리듬으로의 약동학은 메트포르민, 피오코르티진, 시타글립틴, 글리메타이드, 로발피신, 디하이드로에르미타이드, 부메타이드, 발사아민 또는 시타스타틴에 의해 변하지 않았다. ② 다파형화 리듬으로를 보유했던 건강한 성인에게서 약물 대사의 효소의 유전적 다형성과 병행 투여 후, 다파형화 리듬으로 전신 노출(AUC(0)에 22% 감소한 것으로 관찰되었으나, 24시간 노 중 포도당 배설에 대한 임상적으로 의미있는 영향은 없었다. ③ **양용 작용성** ① 건강한 성인에게서 다파형화 리듬으로의 영향은 24시간 노 중 포도당 배설에 대한

## 6. 이보민 수요비에 대한 특이

1) 일부 임신한 여성을 대상으로 다파글리플로진을 투여한 자료는 없다

해당하는 기간에 신

첫 번째 가설에 따르면, 대파라다임로의 전환은 어떤 '목적함수'에 따라 사회적 환경에서 이루어지는 것으로 보인다. 그러나 이 가설은 대파라다임로의 전환이 어떤 '목적함수'에 따라 이루어지는지를 설명하지 못한다. 2) **소유부** 대파라다임을 로진 및 대사회가 인체 유증으로 이행하는 지 여부를 알려주어 있었. 동물에 대한 약력학/독성학 자료가 따르면 유증으로 대파라다임로의 전환이 분비되어, 수용을 받는 사회에서 약리학적으로 매개된 영향도 나타났다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 대파라다임로의 수용은 새로운 사례에서 이루어진다.

### 7. 소아에 대한 투여

3. **과량투여시의 처치**  
다파글리플로진은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg (인체에 대한 최대 권장 용량의 50배)까지의 단회 경구 투여에

## 외 이사) 탄소 정책

음의 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 위약보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었다. 탈수 또는 저혈당을 포함한 이상반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈당 전제 및 낮고의 생체 유효성을 포함한 시험실 지표에서 위약군보다 의미 있는 용량과 관련된 변화는 없었다. 과량 투여가 발생했을 경우, 환자의 임상적 징후에 맞춰 적절한 대

닐루레아 혹은 인슐린 병용 투여시 저혈당증의 위험성에 대하여 인지하고 있어야 한다.

## 10. 보관 및 취급상의 주의사항

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 (SGLT 2)의 저해제이다. SGLT2는 신장에서 선택적으로 발현되나 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 (C<sub>max</sub>)는 일반적으로 공복 시 투여했을 때 2시간 이내에 도달되었다. C<sub>max</sub>와 AUC는 다파글리플로진 용량에 비례적으로 증가한다. 10 mg 경구 투여 시 다파글리플로진의 체내이용률은 78%이었고, 고지혈식이와 함께 투여했을 때 다파글리플로진의 C<sub>max</sub>는 공복 시 대비 최대 50% 감소되고, T<sub>max</sub>는 약 1시간 지연되며 AUC는 변하지 않았다. 이 차이는 임상적 의미가 없는 것으로 판단된다. ② 분포
다파글리플로진의 단백 결합률은 약 91%이고 질환 상태 (예, 신장에 또는 간장에 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(t<sub>1/2</sub>)는 12.9 시간이고, 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 신장에 항정상태 (20 mg 1일 1회, 다파글리플로진 7일간 투여에서 다파글리플로진의 평균 체내 노출은 정상 신기능을 가진 제2형 당뇨병환자에 비해, 제2형 당뇨병이 없으면서 경증, 중등도 또는 중증의 신기능 장애 (이소혈술의 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<sub>max</sub>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<sub>max</sub>와 AUC는 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 각각 40%와 67% 더 높았다. 3) **임상시험 정보**
다파글리플로진의 혈당 강화 유효성과 안전성을 평가하기 위하여 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 시험이었고 52주, 104주로 연장되었다. 추가적으로 854명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 삭사글립틴과 다파글리플로진의 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 17160명을 대상으로 임상시험 (DECLARE)이 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(LOCF\*)

| 유효성 평가변수                                   | 단독 요법                                |                           |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
|                                            | 다파글리플로진 10 mg<br>N = 70 <sup>a</sup> | 위약<br>N = 75 <sup>b</sup> |
| HbA1c (%) 기저치 (평균)                         | 8.01                                 | 7.79                      |
| 기저치 대비 차이 <sup>c</sup>                     | -0.89                                | -0.23                     |
| 위약 대비 차이 <sup>d</sup> (95% CI)             | -0.66*<br>(-0.96, -0.36)             |                           |
| HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) : 기저치에 대해 보정 | 50.8**                               | 31.6                      |

\*LOCF; Last observation carried forward, 구체치료 전 자료
<sup>a</sup>단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
<sup>c</sup>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 혈당강화제들과의 병용요법 / 메트포르민과의 초기 병용요법**
약물 치료 경험이 없는 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 다파글리플로진과 서방형 메트포르민의 초기 병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 2년도의 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 활성 대조 연구에서, 24주에서의 결과(LOCF\*)

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

\*LOCF; Last observation carried forward, 구체치료 전 자료
<sup>a</sup>단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
<sup>c</sup>기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
\* p-value < 0.0001
<sup>b</sup> 메트포르민 대비 비열등성
\*\* p-value < 0.05
**메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진과 설폰닐우레아(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 당뇨병 환자들을 대상으로 메트포르민에 다파글리플로진과 설폰닐우레아(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 설폰닐우레아(글리피지드) 각각의 추가 병용을 비교한 활성 대조 연구에서, 52주에서의 결과(LOCF\*)

| 유효성 평가변수                                  | 다파글리플로진 + 메트포르민<br>N = 400 <sup>a</sup> | 글리피지드 + 메트포르민<br>N = 401 <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|
| HbA1c (%) 기저치 (평균)                        | 7.69                                    | 7.74                                  |
| 기저치 대비 차이 <sup>c</sup>                    | -0.52                                   | -0.52                                 |
| 글리피지드 + 메트포르민 대비 차이 <sup>c</sup> (95% CI) | -0.00 <sup>a</sup><br>(-0.11, 0.11)     |                                       |

\*LOCF; Last observation carried forward
<sup>a</sup>무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자
<sup>c</sup>기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균
<sup>a</sup>글리피지드 + 메트포르민 대비 비열등성
**다른 혈당강화제들과의 추가 병용요법**
다파글리플로진은 메트포르민 (표 4 참조), 설폰닐우레아 (글리메피리드; 표 6 참조), 인슐린 (단독 또는 경구 혈당 강하제 병용; 표 7 참조), 시타글립틴 (단독 혹은 메트포르민 병용; 표 8 참조), 메트포르민과 설폰닐우레아 (표 9 참조), 메트포르민과 삭사글립틴 (표 10 참조), 피오글리타존 (표 11 참조)에 추가 병용하였을 때, 24주에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 HbA1c 감소를 나타내었다 (p <0.0001). 다파글리플로진을 메트포르민에 추가 병용한 시험은 104주까지 연장되지는 않았으며, 글리메피리드에 추가 병용한 시험은 48주, 인슐린에 추가 병용한 시험은 104주까지 연장되도록 HbA1c 감소 효과가 유지되었다.

## 표 5 메트포르민 단독요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과(LOCF\*)

| 유효성 평가변수                                   | 메트포르민 <sup>1</sup>                    |                            |
|--------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
|                                            | 다파글리플로진 10 mg<br>N = 135 <sup>b</sup> | 위약<br>N = 137 <sup>b</sup> |
| HbA1c (%) 기저치 (평균)                         | 7.92                                  | 8.11                       |
| 기저치 대비 차이 <sup>c</sup>                     | -0.84                                 | -0.30                      |
| 위약 대비 차이 <sup>c</sup> (95% CI)             | -0.54*<br>(-0.74, -0.34)              |                            |
| HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) : 기저치에 대해 보정 | 40.6**                                | 25.9                       |

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

## 표 6 설폰닐우레아 (글리메피리드) 단독요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과(LOCF\*)

| 유효성 평가변수                                   | 설폰닐우레아(글리메피리드)                        |                            |
|--------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
|                                            | 다파글리플로진 10 mg<br>N = 151 <sup>b</sup> | 위약<br>N = 145 <sup>b</sup> |
| HbA1c (%) 기저치 (평균)                         | 8.07                                  | 8.15                       |
| 기저치 대비 차이 <sup>c</sup>                     | -0.82                                 | -0.13                      |
| 위약 대비 차이 <sup>c</sup> (95% CI)             | -0.68*<br>(-0.86, -0.51)              |                            |
| HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) : 기저치에 대해 보정 | 31.7*                                 | 13.0                       |

<sup>1</sup>글리메피리드 4mg/day
<sup>a</sup>LOCF; Last observation carried forward, 구체치료 전 자료
<sup>a</sup>단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
<sup>c</sup>기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
\* p-value < 0.0001
\*\* p-value < 0.05

## 표 7 위약 대조 연구는 경구 혈당강제제 병용)으로 혈당조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과(LOCF\*)

| 유효성 평가변수                                    | 인슐린(단독 또는 경구 혈당강제제 병용)에 추가 병용 요법 <sup>b</sup> |                            |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------|
|                                             | 다파글리플로진 10 mg<br>N = 194 <sup>a</sup>         | 위약<br>N = 193 <sup>a</sup> |
| HbA1c (%) 기저치 (평균)                          | 8.58                                          | 8.46                       |
| 기저치 대비 차이 <sup>c</sup>                      | -0.90                                         | -0.30                      |
| 위약 대비 차이 <sup>c</sup> (95% CI)              | -0.60*<br>(-0.74, -0.45)                      |                            |
| 1일 평균 인슐린 용량(IU) <sup>a</sup> 기저치 (평균)      | 77.96                                         | 73.96                      |
| 기저치 대비 차이 <sup>c</sup>                      | -1.16                                         | 5.08                       |
| 위약 대비 차이 <sup>c</sup> (95% CI)              | -6.23*<br>(-8.84, -3.63)                      |                            |
| 인슐린 1일 용량을 10% 이상 감량한 시험대상자 비율 <sup>a</sup> | 19.7**                                        | 11.0                       |

\*LOCF; Last observation carried forward
<sup>a</sup>시험대상자의 15%는 인슐린 단독요법; 50%는 인슐린과 1~2종의 경구용 혈당강제제를 병용하고 있었다. 후자의 경우, 80%는 메트포르민만 병용하고 있었으며, 12%는 메트포르민과 설폰닐우레아를 병용하고 있었고, 그 외의 시험대상자는 다른 종류의 경구용 혈당강제제를 병용하고 있었다.
<sup>a</sup>단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
<sup>c</sup>기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
<sup>a</sup>인슐린 (속효성, 중간형, 기저 인슐린 포함) 용량 증가가 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(LOCF\*)

| 유효성 평가변수                       | 시타글립틴 <sup>1</sup> ± 메트포르민 <sup>2</sup> |                            |
|--------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|
|                                | 다파글리플로진 10 mg<br>N = 223 <sup>b</sup>   | 위약<br>N = 224 <sup>b</sup> |
| HbA1c (%) 기저치 (평균)             | 7.90                                    | 7.97                       |
| 기저치 대비 차이 <sup>c</sup>         | -0.45                                   | 0.04                       |
| 위약 대비 차이 <sup>c</sup> (95% CI) | -0.48*<br>(-0.62, -0.34)                |                            |

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

## 표 9 메트포르민과 설폰닐우레아로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과

| 유효성 평가변수                                                       | 설폰닐우레아 + 메트포르민 <sup>1</sup>           |                            |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
|                                                                | 다파글리플로진 10 mg<br>N = 108 <sup>b</sup> | 위약<br>N = 108 <sup>b</sup> |
| HbA1c (%) (LRM) <sup>a</sup> 기저치 (평균)                          | 8.08                                  | 8.24                       |
| 기저치 대비 차이 <sup>c</sup>                                         | -0.86                                 | -0.17                      |
| 위약 대비 차이 <sup>c</sup> (95% CI)                                 | -0.69*<br>(-0.89, -0.49)              |                            |
| HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) (LOCF) <sup>a</sup> : 기저치에 대해 보정 | 31.8*                                 | 11.1                       |

<sup>1</sup>시험 대상자 선정 이전 적어도 8주동안 메트포르민 1일 1500 mg 이상과 설폰닐우레아의 최대 내약성 용량 (1일 최대 용량의 절반 이상)이여야
<sup>2</sup>단기 연구 중 1회 이상의 이중맹검 치료를 받은, 모든 무작위 배정 시험대상자
<sup>a</sup>경시적 반복 측정 (LRM: Longitudinal repeated measures)
<sup>c</sup>기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
<sup>a</sup>LOCF; Last observation carried forward, 구체치료 전 자료
\* p-value < 0.0001

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

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

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

## 표 11 피오글리타존으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과(LOCF\*)

| 유효성 평가변수                                                                 | 피오글리타존                                    |                            |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                          | 다파글리플로진 10 mg<br>N = 140 <sup>b</sup>     | 위약<br>N = 139 <sup>b</sup> |
| HbA1c (%) 기저치 (평균) 기저치 대비 차이 <sup>c</sup> 위약 대비 차이 <sup>c</sup> (95% CI) | 8.37<br>-0.97<br>-0.55*<br>(-0.78, -0.31) | 8.34<br>-0.42              |
| HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) : 기저치에 대해 보정                               | 38.8**                                    | 22.4                       |

\*LOCF; Last observation carried forward
<sup>a</sup>무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자
<sup>c</sup>기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
\* p-value < 0.0001
\*\* p-value < 0.05
**중등증 신장애 3A (eGFR 45~60mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 환자**
eGFR이 45~60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 인 당뇨병 환자에 한정된 연구에서, 기존 요법에 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진 추가 투여의 유효성을 평가하였다. 다파글리플로진은 위약 대비 표 12와 같은 HbA1c의 감소를 나타내었다.

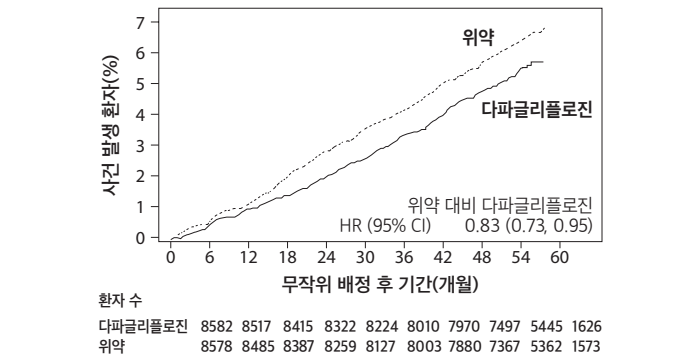
## 표 12 eGFR 45~60mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 당뇨병 환자를 대상으로 다파글리플로진의 효과를 확인한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과

| 유효성 평가변수                                                                 | 다파글리플로진 <sup>a</sup> 10 mg<br>N = 159      | 위약 <sup>a</sup><br>N = 161 |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|
| HbA1c (%) 기저치 (평균) 기저치 대비 차이 <sup>b</sup> 위약 대비 차이 <sup>b</sup> (95% CI) | 8.35<br>-0.37*<br>-0.34*<br>(-0.53, -0.15) | 8.03<br>-0.03              |

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

**공복 시 혈당**
다파글리플로진 10 mg을 단독투여, 또는 메트포르민, 글리메피리드, 메트포르민과 설폰닐우레아, 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<sup>2</sup> 인 당뇨병 환자를 대상으로 한 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**
다파글리플로진 10 mg을 글리메피리드 또는 시타글립틴 (단독 또는 메트포르민 병용)에 추가 병용했을 때 식후 2시간 혈당의 감소가 24주에서 확인되었으며 48 주까지 유지되었다. **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 수행되었다. 모든 환자는 제2형 당뇨병에 추가적으로 최소 27시간 이상의 심혈관계 위험 인자 (만 55 세 이상 남성 또는 만 60세 이상 여성, 이상지질혈증, 고혈압 또는 현재 혹은 중 하나 이상)가 있거나 심혈관계 질환이 있었다. 17160명 중 심혈관계 질환이 있었던 환자는 6,974명 (40.6%) 심혈관계 질환이 없었던 환자는 10186명 (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 당뇨병 유병기간이 5년 이하였다. 평균 HbA1c는 8.3%. 평균 체질량지수는 32.1kg/m<sup>2</sup>이었다. 베이스라인에서 10.0%의 환자는 심부전의 병력이 있었다. 평균 eGFR은 85.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>로 7.4%의 환자는 eGFR가 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만이었고, 30.3%의 환자는 미세알부민뇨증 (노중 알부민 대 크레아티닌 비 (UACR)가 30 mg/g 이상 - 300 mg/g 이하) 또는 거대알부민뇨증 (UACR이 300 mg/g 초과)가 있었다. 환자 대부분 (98%)은 베이스라인에서 1종 이상의 당뇨병 치료 를 위한 약제를 투여 받고 있었다. 82%는 메트포르민, 41%는 인슐린, 43%는 설폰닐우레아로 치료 중이었다. 환자의 약 81.3%는 안지오텐신 전환효소 저해제 또는 안지오텐신사태단제, 75.0%는 스타틴, 61.1%는 항혈소판제, 55.5%는 아스피린, 52.6%는 베타차단제, 34.9%는 혈염재발차단제, 22.0%는 타이저드제 이노제, 10.5%는 루프 이뇨제가 투여되었다. **주요 심혈관계 관련 사건**
다파글리플로진 10 mg을 위약 대비 심혈관계 질환 사망, 심근경색 또는 허혈성 뇌졸중으로 정의되는 심혈관계 관련 사건(MACE)의 복합 평가변수에 대한 위약 대비 비열등성을 입증하였다(단독 p<0.001). **심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망**
다파글리플로진 10mg은 일차 복합 평가변수인 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망의 예 방에 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 : 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)은 0.53 [95% CI 0.43, 0.66]이었다. 알부민뇨증의 병력이 없던 환자에서 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 환자에서는 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 랫드에서 종양을 유도하지 않았다. 마우스에서의 경우 용량은 수컷에서 5, 15, 40 mg/kg/일, 암컷에서 2, 10, 20 mg/kg/일이었고, 랫드에서 5, 15, 40 mg/kg/일이었다. 마우스에서 평가된 최고 용량은 1일 10mg의 최대 인체관장용량(MRHD)에서 인체 AUC의 약 72배 (수컷) 및 105배(암컷)의 AUC 노출 배수에 해당하였다. 랫드에서의 AUC 노출은 MRHD에서의 인체 AUC의 약 131배(수컷) 및 186배(암컷)였다. ② **물면연비원성**
다파글리플로진은 Ames 돌연변이 시험 시험에서 음성이었다, in vitro 염색체 이상 유발성 시험에서는 양성이었다. 이는 S9 활성 조건에서 100 mg/mL인 식 농도일 때 그러하였. 특히, 다파글리플로진은 MRHD에서인 인체 노출의 210배에 이상에 해당하는 노출에서 랫트를 대상으로 실시한 실험 결과 모든 DNA 복구 시험들에서 in vivo 조건의 염색체 이상성에 대해 음성이었다. 이 시험에서 랫트 및 마우스 발암성 시험에서 종양 소견이 없다는 점에서, 다파글리플로진이 인체에 대한 유전 독성을 나타내지 않았음을 뒷받침한다. ③ **생식기능에 랫트**에 대한 생식은 몇 초기 배아 발달 시험에서, 15, 75 또는 300 mg/kg/일의 다파글리플로진을 수컷에게 투여하였고(300 mg/kg/일 용량은 4일 후 210 mg/kg/일로 감량), 3, 15, 또는 75 mg/kg/일 용량을 암컷에게 투여하였다. 다파글리플로진은 투여한 어떤 용량에서도 수컷 또는 암컷에서 고미, 생식은 몇 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다 (노출 배수는 수컷과 암컷에서 MRHD의 1708배 이하 및 998배). 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(사망의 신장발달과 관련한 잔존 기간에 해당되는 기간)에 간접적으로 약물에 노출되는 것은 후손의 성숙화 및 세노관 확장의 심각성 및 기간을 증가시키는 것과 관련이 있다. 어린 동물들 독성시험에서 다파글리플로진이 출생 후 21일째 되는 어린 랫트에게 90일째까지 1, 15, 혹은 75 mg/kg/일의 용량으로 투여되었을 때 모든 어떤 용량에서 성숙화 및 세노관 확장이 보고되었다. 가장 낮은 용량에서 어린 새끼에 대한 노출은 MRHD