

1. [다파글리플로진프로판디올수화물 단일제]

용법용량

기허가사항*	변경(안)
<p><b>단독 요법 및 추가 병용 요법</b></p> <p>이 약의 권장 용량은 단독 요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용 요법에 대하여 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다.</p> <p><b>초기 병용요법</b></p> <p>이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다.</p> <p>이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.</p> <p><b>특수 집단</b></p> <p><b>신장장애</b></p> <p>이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르다. 중증의 신장장애 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다. 추정 사구체 여과율 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)]이 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 사구체 여과율이 계속적으로 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다. 경증의 신장장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p><b>간장장애</b></p>	<p><b>제2형 당뇨병</b></p> <p><b>단독 요법 및 추가 병용 요법</b></p> <p>이 약의 권장 용량은 단독 요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용 요법에 대하여 1일 1회 10 mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다.</p> <p><b>초기 병용요법</b></p> <p>이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5 mg 또는 1일 1회 10 mg이다.</p> <p><b>&lt;삭제&gt;</b></p> <p><b>특수 집단</b></p> <p><b>신장장애</b></p> <p>- eGFR 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만 : 혈당조절 개선 목적으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>- 투석 중인 환자 : 이 약을 투여하지 않는다.</p> <p><b>간장장애</b></p>

허가사항*	변경(안)
<p>경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5 mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다.</p> <p><i>고령자 (≥ 65세)</i></p> <p>일반적으로, 연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다. 신기능 및 체액량 감소의 위험을 고려해야 한다.</p>	<p>경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5 mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우, 이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다.</p> <p><i>고령자 (≥ 65세)</i></p> <p>연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다.</p> <p><i>소아</i></p> <p>만 18세 미만의 소아에 대한 다파글리플로진의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다. 관련 자료가 없다.</p> <p><i>투여방법</i></p> <p>이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.</p>

\* 원개발사품목(포시가정5밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)외 1품목)의 허가사항을 기준으로 작성되었으며, 개별 변경 대상 품목의 일부 허가사항은 각각 상이할 수 있음.

사용상의 주의사항

기허가사항*	변경(안)
<p><b>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</b></p> <p>1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자</p> <p>2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자</p> <p>3) 이 약은 유당 무수물을 함유한다. 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.</p> <p>4) 사구체 여과율 (eGFR)이 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만인 환자, 말기 신질환 (end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자</p>	<p><b>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</b></p> <p>1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자</p> <p>2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자</p> <p>3) 이 약은 유당 무수물을 함유한다. 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.</p> <p><b>4) 투석 중인 환자</b></p>
<p><b>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</b></p> <p>1) 급성신장손상 및 신기능 장애</p> <p>이 약은 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 발생하는 경우, 이 약의 치료를 즉시 중단하고 조치해야 한다.</p> <p>혈당 조절에 대한 이 약의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다 (용법·용량 항 참조). 중등도의 신장애 환자 (추정 사구체 여과율 [eGFR] &lt; 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)에서, 이 약을 투여한 피</p>	<p><b>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</b></p> <p><b>1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여</b></p> <p>이 약은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 이 약을 포함한 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 급성신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만), 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.</p> <p><u>혈당 조절에 대한 이 약의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며, eGFR 45mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 제2형 당뇨병환자에서 혈당조절 목적만으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다(용법·용량 항 참조). 중등도의 신장애</u></p>

기허가사항*	변경(안)
<p>험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.</p> <p>이 약은 eGFR이 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 환자에서 치료를 시작해서는 안된다. eGFR이 지속적으로 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만인 경우 투여를 중단해야 한다. 이 약은 중증의 신장애 (eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만) 또는 말기 신질환 (ESRD)에 대해서는 연구되지 않았다.</p> <p>신기능 모니터링은 다음과 같이 권장된다:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 이 약 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년.</li> <li>· 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로.</li> <li>· 중증도의 신장애로 진행되는 경우, 매년 2-4회 이상. 지속적으로 CrCl &lt; 45mL/min 또는 eGFR &lt; 45mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만으로 신기능이 감소되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.</li> </ul> <p>2) 심부전 NYHA class IV에 대한 이 약의 임상시험 경험은 없다.</p>	<p><u>환자에서, 이 약을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.</u></p> <p>&lt;삭제&gt;</p>
<p><b>3. 이상반응</b></p> <p>1) 안전성 프로파일의 요약</p> <p>제2형 당뇨병 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.</p> <p>다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 ('11. 전문가를 위한 정보, 3) 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 이상 반응은 생식기 감염이었다.</p>	<p><b>3. 이상반응</b></p> <p>1) 안전성 프로파일의 요약</p> <p>제2형 당뇨병 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.</p> <p><u>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 이상 반응은 생식기 감염이었다.</u></p>

기허가사항*	변경(안)																																																																																																			
<p>2) 이상반응 목록</p> <p>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(<math>\geq 1/10</math>), 흔하게(<math>\geq 1/100 \sim &lt; 1/10</math>), 흔하지 않게(<math>\geq 1/1,000 \sim &lt; 1/100</math>), 드물게(<math>\geq 1/10,000 \sim &lt; 1/1,000</math>), 매우 드물게(<math>&lt; 1/10,000</math>), 빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).</p> <p>표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응<sup>a</sup></p>	<p>2) 이상반응 목록</p> <p>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(<math>\geq 1/10</math>), 흔하게(<math>\geq 1/100 \sim &lt; 1/10</math>), 흔하지 않게(<math>\geq 1/1,000 \sim &lt; 1/100</math>), 드물게(<math>\geq 1/10,000 \sim &lt; 1/1,000</math>), 매우 드물게(<math>&lt; 1/10,000</math>), 빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).</p> <p>표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응<sup>a</sup></p>																																																																																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>기관계</th> <th>매우 흔하게</th> <th>흔하게*</th> <th>흔하지 않게**</th> <th>드물게</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>감염</td> <td></td> <td>외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염<sup>a,b,c</sup> 요로 감염<sup>b</sup></td> <td>진균감염<sup>**</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>대사 및 영양</td> <td>저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)<sup>b</sup></td> <td></td> <td>체액량 감소<sup>b,c</sup>, 구갈<sup>**</sup></td> <td>당뇨병성 케톤산증<sup>b,f</sup></td> </tr> <tr> <td>신경계</td> <td></td> <td>현기증</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>위장관 이상</td> <td></td> <td></td> <td>변비<sup>**</sup>, 구강건조<sup>**</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>근골격계 및 결합조직</td> <td></td> <td>요통</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>신장 및 비뇨기계</td> <td></td> <td>배뇨통<sup>a</sup>, 다뇨<sup>a,g</sup></td> <td>야간뇨<sup>**</sup></td> <td>간질성 신세뇨관염</td> </tr> <tr> <td>생식기계 및 유방</td> <td></td> <td></td> <td>외음부 가려움증<sup>**</sup>, 생식기 가려움증<sup>**</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>실험실적 수치</td> <td></td> <td>헤마토크릿 상승<sup>h</sup>, 치료 초기 크레아티닌 상승<sup>**b</sup>, 신장크레아티닌 청소율 감소<sup>b</sup>, 이상지질혈증<sup>i</sup></td> <td>치료 초기 혈중 크레아티닌 상승<sup>**b</sup>, 혈중 요소산소질 감소<sup>**</sup></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 <sup>a,b,c</sup> 요로 감염 <sup>b</sup>	진균감염 <sup>**</sup>		대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) <sup>b</sup>		체액량 감소 <sup>b,c</sup> , 구갈 <sup>**</sup>	당뇨병성 케톤산증 <sup>b,f</sup>	신경계		현기증			위장관 이상			변비 <sup>**</sup> , 구강건조 <sup>**</sup>		근골격계 및 결합조직		요통			신장 및 비뇨기계		배뇨통 <sup>a</sup> , 다뇨 <sup>a,g</sup>	야간뇨 <sup>**</sup>	간질성 신세뇨관염	생식기계 및 유방			외음부 가려움증 <sup>**</sup> , 생식기 가려움증 <sup>**</sup>		실험실적 수치		헤마토크릿 상승 <sup>h</sup> , 치료 초기 크레아티닌 상승 <sup>**b</sup> , 신장크레아티닌 청소율 감소 <sup>b</sup> , 이상지질혈증 <sup>i</sup>	치료 초기 혈중 크레아티닌 상승 <sup>**b</sup> , 혈중 요소산소질 감소 <sup>**</sup>		<table border="1"> <thead> <tr> <th>기관계</th> <th>매우 흔하게</th> <th>흔하게*</th> <th>흔하지 않게**</th> <th>드물게</th> <th>매우 드물게</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>감염</td> <td></td> <td>외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염<sup>a,b,c</sup> 요로 감염<sup>b</sup></td> <td>진균감염<sup>**</sup></td> <td></td> <td>외음부 괴저(푸르니에 괴저)<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>대사 및 영양</td> <td>저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)<sup>b</sup></td> <td></td> <td>체액량 감소<sup>b,c</sup>, 구갈<sup>**</sup></td> <td>당뇨병성 케톤산증(제2형 당뇨병 환자인 경우)<sup>b,f</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>신경계</td> <td></td> <td>현기증</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>위장관 이상</td> <td></td> <td></td> <td>변비<sup>**</sup>, 구강건조<sup>**</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>근골격계 및 결합조직</td> <td></td> <td>요통</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>신장 및 비뇨기계</td> <td></td> <td>배뇨통<sup>a</sup>, 다뇨<sup>a,g</sup></td> <td>야간뇨<sup>**</sup></td> <td></td> <td>간질성 신세뇨관염</td> </tr> <tr> <td>생식기계 및 유방</td> <td></td> <td></td> <td>외음부 가려움증<sup>**</sup>, 생식기 가려움증<sup>**</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>실험실적 수치</td> <td></td> <td>헤마토크릿 상승<sup>h</sup>, 치료 초기 크레아티닌 상승<sup>**b</sup>, 신장크레아티닌 청소율 감소<sup>b</sup>, 이상지질혈증<sup>i</sup></td> <td>치료 초기 혈중 크레아티닌 상승<sup>**b</sup>, 혈중 요소산소질 감소<sup>**</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게	감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 <sup>a,b,c</sup> 요로 감염 <sup>b</sup>	진균감염 <sup>**</sup>		외음부 괴저(푸르니에 괴저) <sup>b</sup>	대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) <sup>b</sup>		체액량 감소 <sup>b,c</sup> , 구갈 <sup>**</sup>	당뇨병성 케톤산증(제2형 당뇨병 환자인 경우) <sup>b,f</sup>		신경계		현기증				위장관 이상			변비 <sup>**</sup> , 구강건조 <sup>**</sup>			근골격계 및 결합조직		요통				신장 및 비뇨기계		배뇨통 <sup>a</sup> , 다뇨 <sup>a,g</sup>	야간뇨 <sup>**</sup>		간질성 신세뇨관염	생식기계 및 유방			외음부 가려움증 <sup>**</sup> , 생식기 가려움증 <sup>**</sup>			실험실적 수치		헤마토크릿 상승 <sup>h</sup> , 치료 초기 크레아티닌 상승 <sup>**b</sup> , 신장크레아티닌 청소율 감소 <sup>b</sup> , 이상지질혈증 <sup>i</sup>	치료 초기 혈중 크레아티닌 상승 <sup>**b</sup> , 혈중 요소산소질 감소 <sup>**</sup>		
기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게																																																																																																
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 <sup>a,b,c</sup> 요로 감염 <sup>b</sup>	진균감염 <sup>**</sup>																																																																																																	
대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) <sup>b</sup>		체액량 감소 <sup>b,c</sup> , 구갈 <sup>**</sup>	당뇨병성 케톤산증 <sup>b,f</sup>																																																																																																
신경계		현기증																																																																																																		
위장관 이상			변비 <sup>**</sup> , 구강건조 <sup>**</sup>																																																																																																	
근골격계 및 결합조직		요통																																																																																																		
신장 및 비뇨기계		배뇨통 <sup>a</sup> , 다뇨 <sup>a,g</sup>	야간뇨 <sup>**</sup>	간질성 신세뇨관염																																																																																																
생식기계 및 유방			외음부 가려움증 <sup>**</sup> , 생식기 가려움증 <sup>**</sup>																																																																																																	
실험실적 수치		헤마토크릿 상승 <sup>h</sup> , 치료 초기 크레아티닌 상승 <sup>**b</sup> , 신장크레아티닌 청소율 감소 <sup>b</sup> , 이상지질혈증 <sup>i</sup>	치료 초기 혈중 크레아티닌 상승 <sup>**b</sup> , 혈중 요소산소질 감소 <sup>**</sup>																																																																																																	
기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게																																																																																															
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 <sup>a,b,c</sup> 요로 감염 <sup>b</sup>	진균감염 <sup>**</sup>		외음부 괴저(푸르니에 괴저) <sup>b</sup>																																																																																															
대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) <sup>b</sup>		체액량 감소 <sup>b,c</sup> , 구갈 <sup>**</sup>	당뇨병성 케톤산증(제2형 당뇨병 환자인 경우) <sup>b,f</sup>																																																																																																
신경계		현기증																																																																																																		
위장관 이상			변비 <sup>**</sup> , 구강건조 <sup>**</sup>																																																																																																	
근골격계 및 결합조직		요통																																																																																																		
신장 및 비뇨기계		배뇨통 <sup>a</sup> , 다뇨 <sup>a,g</sup>	야간뇨 <sup>**</sup>		간질성 신세뇨관염																																																																																															
생식기계 및 유방			외음부 가려움증 <sup>**</sup> , 생식기 가려움증 <sup>**</sup>																																																																																																	
실험실적 수치		헤마토크릿 상승 <sup>h</sup> , 치료 초기 크레아티닌 상승 <sup>**b</sup> , 신장크레아티닌 청소율 감소 <sup>b</sup> , 이상지질혈증 <sup>i</sup>	치료 초기 혈중 크레아티닌 상승 <sup>**b</sup> , 혈중 요소산소질 감소 <sup>**</sup>																																																																																																	
<p><sup>a</sup>이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.</p>	<p><sup>a</sup>이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.</p>																																																																																																			
<p><sup>b</sup>추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.</p>	<p><sup>b</sup>추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.</p>																																																																																																			
<p><sup>c</sup>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 감</p>	<p><sup>c</sup>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 감</p>																																																																																																			

기허가사항*	변경(안)
<p>염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.</p> <p><sup>d</sup>요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다 : 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.</p> <p><sup>e</sup>체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.</p> <p><sup>f</sup>제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.</p> <p><sup>g</sup>다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.</p> <p><sup>h</sup>헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 이 약 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 &gt;55%의 변화는 이 약 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.</p> <p><sup>i</sup>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%</p> <p>* 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 이 약 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.</p> <p>** 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.</p>	<p>염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.</p> <p><sup>d</sup>요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다 : 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.</p> <p><sup>e</sup>체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.</p> <p><sup>f</sup>제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험(DECLARE)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.</p> <p><sup>g</sup>다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.</p> <p><sup>h</sup>헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 이 약 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 &gt;55%의 변화는 이 약 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.</p> <p><sup>i</sup>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%</p> <p>* 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 이 약 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.</p> <p>** 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.</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>3) 특정 이상반응에 대한 설명</p> <p>① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염</p> <p>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.</p> <p>다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험에서는 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며 고르게 분포하였다(다파글리플로진 및 위약 군, 각 2명).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>② 저혈당</p> <p>저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.</p>	<p>3) 특정 이상반응에 대한 설명</p> <p>① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염</p> <p>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.</p> <p>DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며 고르게 분포하였다 (다파글리플로진 및 위약 군, 각 2명).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>② 저혈당</p> <p>당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>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 (&lt; 5%). 이 약과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다(모든 군에서 ≤1.8%).</p>	<p>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 (&lt; 5%). 이 약과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다(모든 군에서 ≤1.8%).</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주 차에, 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.</p>	<p>글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주 차에, 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.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시</p>	<p>DECLARE 임상시험에서 위약 대비 다파글리플로</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>험에서는 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.</p> <p>③ 체액량 감소</p> <p>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.</p> <p>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. 중대한 이상사례는 다파글리플로진군 81명 (0.9%), 위약군 70명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례는 연령, 이노제 사용여부, 혈압, 안지오텐신전환효소저해제 또는 안지오텐신수용체차단제 사용여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여군간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다.</p>	<p>진 요법이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 다파글리플로진군에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다.</p> <p>DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서만 나타났다.</p> <p>DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 있는 환자에서만 관찰되었다.</p> <p>③ 체액량 감소</p> <p>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.</p> <p>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, 이노제 사용여부, 혈압, 안지오텐신전환효소저해제 또는 안지오텐신수용체차단제 사용여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여군간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다.</p> <p>DAPA-HF 임상시험에서 체액량 감소를 시사하는 이상사례가 있었던 환자의 수는 다파글리플로진군 170명 (7.2%), 위약군 153명 (6.5%)이었다. 체액</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>④ 당뇨병성 케톤산증</p> <p>다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험(다파글리플로진 노출기간 중간값 48개월)에서 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).</p> <p>⑤ 요로 감염</p> <p>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, 피험자들</p>	<p>변경(안)</p> <p>량 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.</p> <p>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.</p> <p>④ 당뇨병성 케톤산증</p> <p>DECLARE 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 <b>중간값</b> 48개월)에서 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).</p> <p>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.</p> <p>⑤ 요로 감염</p> <p>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, 피험자들</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>은 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.</p>	<p>은 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.</p>
<p>다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%) 보다 빈도가 낮았다.</p>	<p>DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%)보다 빈도가 낮았다.</p> <p>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.</p> <p>DAPA-CKD 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례를 겪은 환자 수는 다파글리플로진 군에서 29명 (1.3%), 위약군에서 18명 (0.8%)이었다. 요로감염의 이상사례 때문에 치료를 중단한 환자는 다파글리플로진군 8명 (0.4%), 위약군 3명 (0.1%)이었다.</p>
<p>⑥ 크레아티닌 증가</p>	<p>⑥ 크레아티닌 증가</p>
<p>크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 이 이상반응들은 이 약 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR <math>\geq</math> 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 환자)에서 이 이상반응들은 이 약 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR <math>\geq</math> 30 and &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 환자에서 더 많이 보고되었다. (이 약 10mg및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%).</p>	<p>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/1.73m<sup>2</sup> 이상인 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/1.73m<sup>2</sup> 이상 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다 (이 약 10mg 및 위약에서 각각 18.5%와 9.3%).</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>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.</p> <p>고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만)를 포함한 임상시험(다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가)에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진군의 평균 eGFR이 약간 높았다.</p>	<p>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.</p> <p>고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만)를 포함한 <b>DECLARE</b> 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 1년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 약간 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진군의 평균 eGFR이 약간 높았다.</p> <p><b>DAPA-HF</b> 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 -4.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 위약군이 -1.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다(다파글리플로진군 -5.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 위약군 -4.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>).</p> <p><b>DAPA-CKD</b> 임상시험에서 다파글리플로진 군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 위약군이 -0.8 mL/min/1.73m<sup>2</sup>였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 위약군 -8.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이었다.</p> <p>⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저)</p> <p>시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제 투여 환자에 대해 푸르니에 괴저의 사례가 보고된 바 있다 (4. 일반적 주의, 11) 회음부 괴저(푸르니에 괴저) 참조).</p> <p>제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중 <u>앞값</u> 48개월의 <b>DECLARE</b> 임상시험에서 푸르니에</p>

기허가사항*		변경(안)																			
<p>4) 시판 후 조사</p> <p>(중략)</p> <p>5) 국내 시판 후 조사결과</p> <p>(생략)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>(생략)</td> <td>(생략)</td> </tr> <tr> <td>(생략)</td> <td>위 장 관 계 장애</td> <td>위식도역류성질환, 상 복부통, 장계실, 장천 공, 급성췌장염, 만성 췌장염</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(이하 생략)</td> </tr> </table> <p>&lt;중략&gt;</p>			(생략)	(생략)	(생략)	위 장 관 계 장애	위식도역류성질환, 상 복부통, 장계실, 장천 공, 급성췌장염, 만성 췌장염	(이하 생략)			<p>과거는 총 6건 보고되었고, 이 중 다파글리플로진 군 1건, 위약군 5건이었다.</p> <p>4) 시판 후 조사</p> <p>&lt;중략&gt;</p> <p>5) 국내 시판 후 조사결과</p> <p>(생략)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>(생략)</td> <td>(생략)</td> </tr> <tr> <td>(생략)</td> <td>위 장 관 계 장애</td> <td>위식도역류성질환, 상 복부통, 장계실, 장천 공, 급성췌장염, 만성 췌장염</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(이하 생략)</td> </tr> </table> <p>&lt;중략&gt;</p>			(생략)	(생략)	(생략)	위 장 관 계 장애	위식도역류성질환, 상 복부통, 장계실, 장천 공, 급성췌장염, 만성 췌장염	(이하 생략)		
	(생략)	(생략)																			
(생략)	위 장 관 계 장애	위식도역류성질환, 상 복부통, 장계실, 장천 공, 급성췌장염, 만성 췌장염																			
(이하 생략)																					
	(생략)	(생략)																			
(생략)	위 장 관 계 장애	위식도역류성질환, 상 복부통, 장계실, 장천 공, 급성췌장염, 만성 췌장염																			
(이하 생략)																					
<p><b>4. 일반적 주의</b></p> <p>1) 간장애 환자에 대한 사용</p> <p>간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. 이 약의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다</p> <p>2) 체액량 감소 및/또는 저혈압</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>		<p><b>4. 일반적 주의</b></p> <p>1) 간장애 환자에 대한 사용</p> <p>간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. 이 약의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다.</p> <p>2) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용</p> <p>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.</p> <p>항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다.</p> <p>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</p>																			

기허가사항*	변경(안)
<p>감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다.</p> <p>3) 케톤산증</p> <p>시판 후 조사에서 이 약을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다.</p> <p>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.</p> <p>케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.</p> <p>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, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제 1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.</p> <p>이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 이</p>	<p>감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다.</p> <p>3) 케톤산증</p> <p>이 약을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 <b>제1형과 제2형</b> 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다.</p> <p>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.</p> <p>케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.</p> <p><u>많은 시판 후 보고에서, 특히 제1형 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.</u> 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, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제 1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.</p> <p>이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 이</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.</p>	<p>약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.</p>
<p>4) 요로성패혈증과 신우신염</p> <p>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.</p>	<p>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 하며 언제 모니터링이 필요한지 교육받는 것이 권장된다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신속히 치료를 받아야 한다</p> <p>4) 요로성패혈증과 신우신염</p>
<p>5) 생식기 감염증(진균 포함)</p> <p>이 약은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.</p>	<p>5) 요로성패혈증과 신우신염</p> <p>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.</p> <p>5) 생식기 감염증(진균 포함)</p>
<p>6) 고령 환자</p> <p>고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신 II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다.</p>	<p>5) 생식기 감염증(진균 포함)</p> <p>이 약은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.</p> <p>6) 고령 환자</p>
<p>고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수</p>	<p>고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신 II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다.</p> <p>고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>있고, 이노제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다.</p> <p>약동학적 측면에서 70세 이상 환자의 혈중 약물농도 노출에 관한 결론을 내리기에는 자료가 충분하지 않다.</p> <p>7) 병용 요법</p> <p>이 약은 GLP-1 유사체와 병용 연구된 적이 없다.</p> <p>8) 뇨 실험실 평가</p> <p>이 약을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.</p> <p>9) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용</p> <p>인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 이 약과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.</p> <p>10) 이 약과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.</p> <p>11) 체중감소</p> <p>혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 이 약 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다.</p> <p>12) 하지 절단</p>	<p>있고, 이노제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다.</p> <p>약동학적 측면에서 70세 이상 환자의 혈중 약물농도 노출에 관한 결론을 내리기에는 자료가 충분하지 않다.</p> <p>7) 뇨 실험실 평가</p> <p>이 약을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.</p> <p>8) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용</p> <p>인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 이 약과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.</p> <p>9) 이 약과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.</p> <p>10) 체중감소</p> <p>혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 이 약 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다.</p> <p>11) 하지 절단</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다.</p> <p>13) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)</p> <p>SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.</p> <p>이 약을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.</p>	<p>제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. <b>당뇨병 환자와는</b> 일상적인 예방적 발관리에 대하여 상담하는 것이 중요하다.</p> <p>12) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)</p> <p>SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다(3. 이상반응, 3) 특정 이상반응에 대한 설명, ⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저) 참조). 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.</p> <p>이 약을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.</p>
<p>11. 전문가를 위한 정보</p> <p>1) 작용기전: <u>다파글리플로진은 매우 강력하고(Ki: 0.55 nM),선택적이며 가역적인 나트륨-글루코스-공동수송체 2 (SGLT2)의 저해제이다. SGLT2는 신장에서 선택적으로 발현되며 간, 골격근, 지방조직, 유방, 방광 및 뇌를 포함하여 70개가 넘는 다른 조직에서는 발현이 검출되지 않는다. SGLT2는 사구체 여과액으로부터 전신순환으로 포도당이 재흡수되는 과정에 관여하는 주된 수송체이다. 제2형 당뇨병에서는 고혈당증의 존재에도 불구하고 여과된 포도당의 재흡수가 지속된다.</u></p> <p>다파글리플로진은 신장에서의 포도당 재흡수를 감소시</p>	<p>11. 전문가를 위한 정보</p> <p>1) 작용기전: <b>다파글리플로진은 매우 강력하고(Ki: 0.55 nM),선택적이며 가역적인 나트륨-글루코스-공동수송체 2 (SGLT2)의 저해제이다. SGLT2는 신장에서 선택적으로 발현되며 간, 골격근, 지방조직, 유방, 방광 및 뇌를 포함하여 70개가 넘는 다른 조직에서는 발현이 검출되지 않는다. SGLT2는 사구체 여과액으로부터 전신순환으로 포도당이 재흡수되는 과정에 관여하는 주된 수송체이다. 제2형 당뇨병에서는 고혈당증의 존재에도 불구하고 여과된 포도당의 재흡수가 지속된다.</b></p> <p>다파글리플로진은 신장에서의 포도당 재흡수를 감소시</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>김으로써 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.</p>	<p>김으로써 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.</p>
<p>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 비교 시 SGLT2에 대해 1400배 이상 선택적이다.</p>	<p>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 비교 시 SGLT2에 대해 1400배 이상 선택적이다.</p>
<p>2) 약동학적 정보:</p> <p>① 흡수: 다파글리플로진은 경구 투여 후 신속하게 흡수된다. 혈중 다파글리플로진 최고 농도 (Cmax)는 일반적으로 공복 시 투여했을 때 2시간 이내에 도달되었다. Cmax와 AUC는 다파글리플로진 용량에 비례적으로 증가한다. 10 mg 경구 투여 시 다파글리플로진의 생체이용률은 78%이었고, 고지방식과 함께 투여했을 때 다파글리플로진의 Cmax는 공복 시 대비 최대 50% 감소되고, Tmax는 약 1시간 지연되며 AUC는 변하지 않았다. 이 차이는 임상적 의미가 없는 것으로 판단된다.</p> <p>② 분포 : 다파글리플로진의 단백질 결합률은 약 91%이고 질환 상태 (예. 신장에 또는 간장애 등)에 따라 달라지지 않는다.</p> <p>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.</p>	<p>2) 약동학적 정보:</p> <p>① 흡수: 다파글리플로진은 경구 투여 후 신속하게 흡수된다. 혈중 다파글리플로진 최고 농도 (Cmax)는 일반적으로 공복 시 투여했을 때 2시간 이내에 도달되었다. Cmax와 AUC는 다파글리플로진 용량에 비례적으로 증가한다. 10 mg 경구 투여 시 다파글리플로진의 생체이용률은 78%이었고, 고지방식과 함께 투여했을 때 다파글리플로진의 Cmax는 공복 시 대비 최대 50% 감소되고, Tmax는 약 1시간 지연되며 AUC는 변하지 않았다. 이 차이는 임상적 의미가 없는 것으로 판단된다.</p> <p>② 분포 : 다파글리플로진의 단백질 결합률은 약 91%이고 질환 상태 (예. 신장에 또는 간장애 등)에 따라 달라지지 않는다.</p> <p>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.</p>

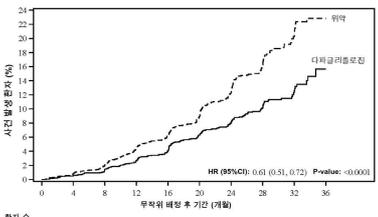
기허가사항*	변경(안)
<p>④ 배설: 다파글리플로진의 말단 소실 반감기(<math>t_{1/2}</math>)는 12.9 시간이었고, 다파글리플로진 투여 후 전신청소율은 207ml/min 이었다. 다파글리플로진과 관련 대사체들은 주로 뇨를 통해서 배설되며, 이 중 대사되지 않은 다파글리플로진은 2% 미만이다. 14C-다파글리플로진 50 mg을 투여했을 때 뇨로부터 75%, 대변으로부터 21% 등 총 96%가 회수되었다. 대변에서, 투여량의 약 15%가 대사되지 않은 형태였다.</p> <p>⑤ 신장애 : 항정상태 (20 mg 1일 1회, 다파글리플로진 7일간 투여)에서 다파글리플로진의 평균 체내 노출은 정상 신기능을 가진 제2형 당뇨병환자에 비해, 제2형 당뇨가 있으면서 경증, 중등도 또는 중증의 신기능 장애 (이오핵솔의 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. 집단약동학 모델로 신기능 저하가 전신 노출에 미치는 영향을 평가하였다. 기존의 결과와 일관되게 정상 신기능 환자보다 만성신장병 환자에서 이 모델의 예측 AUC가 더 높게 나왔고, 제2형 당뇨병이 있거나 없는 만성신장병 환자에서 유의미하게 다르지 않았다.</p> <p>⑥ 간장애 : 경증 또는 중등도의 간장애(Child-Pugh Class A, B)가 있는 시험대상자에서 다파글리플로진의 <math>C_{max}</math>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 <math>C_{max}</math>와 AUC는 정상 간기능을 가진 시험 대상자에 비해 각각 40%와 67% 더 높았다.</p> <p>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.</p>	<p>④ 배설: 다파글리플로진의 말단 소실 반감기(<math>t_{1/2}</math>)는 12.9 시간이었고, 다파글리플로진 투여 후 전신청소율은 207ml/min 이었다. 다파글리플로진과 관련 대사체들은 주로 뇨를 통해서 배설되며, 이 중 대사되지 않은 다파글리플로진은 2% 미만이다. 14C-다파글리플로진 50 mg을 투여했을 때 뇨로부터 75%, 대변으로부터 21% 등 총 96%가 회수되었다. 대변에서, 투여량의 약 15%가 대사되지 않은 형태였다.</p> <p>⑤ 신장애 : 항정상태 (20 mg 1일 1회, 다파글리플로진 7일간 투여)에서 다파글리플로진의 평균 체내 노출은 정상 신기능을 가진 제2형 당뇨병환자에 비해, 제2형 당뇨가 있으면서 경증, 중등도 또는 중증의 신기능 장애 (이오핵솔의 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. (삭제)</p> <p>⑥ 간장애 : 경증 또는 중등도의 간장애(Child-Pugh Class A, B)가 있는 시험대상자에서 다파글리플로진의 <math>C_{max}</math>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 <math>C_{max}</math>와 AUC는 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 각각 40%와 67% 더 높았다.</p> <p>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.</p>

기허가사항*	변경(안)																																								
<p>1건은 52주 시험이었으며 52주, 104주로 연장되었다. 추가적으로 854명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 삭사글립틴과 이 약의 병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주 이중맹검, 무작위배정, 대조군 임상시험 2건이 수행되었다.</p> <p>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.</p>	<p>1건은 52주 시험이었으며 52주, 104주로 연장되었다. 추가적으로 854명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 삭사글립틴과 이 약의 병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주 이중맹검, 무작위배정, 대조군 임상시험 2건이 수행되었다.</p> <p>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.</p>																																								
<p>(중략)</p>	<p>(좌동)</p>																																								
<p><u>다른 혈당강하제와의 추가 병용요법</u></p> <p>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 유의하게 HbA1c 감소를 나타내었다.(<math>p &lt; 0.0001</math>)</p>	<p><u>다른 혈당강하제와의 추가 병용요법</u></p> <p>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 유의하게 HbA1c 감소를 나타내었다.(<math>p &lt; 0.0001</math>)</p>																																								
<p>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.</p>	<p>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.</p>																																								
<p>(중략)</p> <p>표 11 피오글리타존으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 이 약의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF<sup>a</sup>)</p>	<p>(좌동)</p> <p>표 11 피오글리타존으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 이 약의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF<sup>a</sup>)</p>																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">유효성 평가변수</th> <th colspan="2">피오글리타존</th> </tr> <tr> <th>이 약 10 mg N = 140<sup>b</sup></th> <th>위약 N = 139<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA1c (%)</td> <td>8.37</td> <td>8.34</td> </tr> <tr> <td>기저치 (평균)</td> <td>-0.97</td> <td>-0.42</td> </tr> <tr> <td>기저치 대비 차이<sup>c</sup></td> <td>-0.55*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>위약대비 차이<sup>c</sup> (95% CI)</td> <td colspan="2">(-0.78, 0.31)</td> </tr> <tr> <td>HbA1c &lt;7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%)</td> <td>38.8**</td> <td>22.4</td> </tr> </tbody> </table>	유효성 평가변수	피오글리타존		이 약 10 mg N = 140 <sup>b</sup>	위약 N = 139 <sup>b</sup>	HbA1c (%)	8.37	8.34	기저치 (평균)	-0.97	-0.42	기저치 대비 차이 <sup>c</sup>	-0.55*		위약대비 차이 <sup>c</sup> (95% CI)	(-0.78, 0.31)		HbA1c <7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%)	38.8**	22.4	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">유효성 평가변수</th> <th colspan="2">피오글리타존</th> </tr> <tr> <th>이 약 10 mg N = 140<sup>b</sup></th> <th>위약 N = 139<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA1c (%)</td> <td>8.37</td> <td>8.34</td> </tr> <tr> <td>기저치 (평균)</td> <td>-0.97</td> <td>-0.42</td> </tr> <tr> <td>기저치 대비 차이<sup>c</sup></td> <td>-0.55*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>위약대비 차이<sup>c</sup> (95% CI)</td> <td colspan="2">(-0.78, 0.31)</td> </tr> <tr> <td>HbA1c &lt;7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%)</td> <td>38.8**</td> <td>22.4</td> </tr> </tbody> </table>	유효성 평가변수	피오글리타존		이 약 10 mg N = 140 <sup>b</sup>	위약 N = 139 <sup>b</sup>	HbA1c (%)	8.37	8.34	기저치 (평균)	-0.97	-0.42	기저치 대비 차이 <sup>c</sup>	-0.55*		위약대비 차이 <sup>c</sup> (95% CI)	(-0.78, 0.31)		HbA1c <7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%)	38.8**	22.4
유효성 평가변수		피오글리타존																																							
	이 약 10 mg N = 140 <sup>b</sup>	위약 N = 139 <sup>b</sup>																																							
HbA1c (%)	8.37	8.34																																							
기저치 (평균)	-0.97	-0.42																																							
기저치 대비 차이 <sup>c</sup>	-0.55*																																								
위약대비 차이 <sup>c</sup> (95% CI)	(-0.78, 0.31)																																								
HbA1c <7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%)	38.8**	22.4																																							
유효성 평가변수	피오글리타존																																								
	이 약 10 mg N = 140 <sup>b</sup>	위약 N = 139 <sup>b</sup>																																							
HbA1c (%)	8.37	8.34																																							
기저치 (평균)	-0.97	-0.42																																							
기저치 대비 차이 <sup>c</sup>	-0.55*																																								
위약대비 차이 <sup>c</sup> (95% CI)	(-0.78, 0.31)																																								
HbA1c <7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%)	38.8**	22.4																																							

기허가사항*			변경(안)																																
기저치에 대해 보정			기저치에 대해 보정																																
<p><sup>a</sup> LOCF: Last observation carried forward</p> <p><sup>b</sup> 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자</p> <p><sup>c</sup> 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)</p> <p>*p-value &lt; 0.0001</p> <p>**p-value &lt; 0.05</p>			<p><sup>a</sup> LOCF: Last observation carried forward</p> <p><sup>b</sup> 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자</p> <p><sup>c</sup> 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)</p> <p>*p-value &lt; 0.0001</p> <p>**p-value &lt; 0.05</p>																																
중등증 신장에 3A기 (eGFR 45~60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) 환자			중등증 신장에 3A기 (eGFR 45~60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) 환자																																
<p>eGFR이 45~60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 인 당뇨 환자에 한정 한 연구에서, 기존 요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에 다파글리플로진 추가 투여의 유효성을 평가 하였다. 이 약은 위약 대비 표 11과 같은 HbA1c의 감소를 나타내었다.</p> <p>표 12 eGFR 45~60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 인 당뇨 환자를 대상으로 이 약의 효과를 확인한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과</p>			<p>eGFR이 45~60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 인 당뇨 환자에 한정 한 연구에서, 기존 요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에 다파글리플로진 추가 투여의 유효성을 평가 하였다. 이 약은 위약 대비 표 12과 같은 HbA1c의 감소를 나타내었다.</p> <p>표 12 eGFR 45~60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 인 당뇨 환자를 대상으로 이 약의 효과를 확인한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과</p>																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>유효성 평가변수</th> <th>이 약<sup>a</sup> 10 mg N = 159</th> <th>위약<sup>a</sup> N = 161</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA1c (%)</td> <td>8.35</td> <td></td> </tr> <tr> <td>기저치 (평균)</td> <td>-0.37*</td> <td>8.03</td> </tr> <tr> <td>기저치 대비 차이<sup>b</sup></td> <td>-0.34*</td> <td>-0.03</td> </tr> <tr> <td>위약 대비 차이<sup>b</sup> (95% CI)</td> <td>(-0.53, -0.15)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			유효성 평가변수	이 약 <sup>a</sup> 10 mg N = 159	위약 <sup>a</sup> N = 161	HbA1c (%)	8.35		기저치 (평균)	-0.37*	8.03	기저치 대비 차이 <sup>b</sup>	-0.34*	-0.03	위약 대비 차이 <sup>b</sup> (95% CI)	(-0.53, -0.15)		<table border="1"> <thead> <tr> <th>유효성 평가변수</th> <th>이 약<sup>a</sup> 10 mg N = 159</th> <th>위약<sup>a</sup> N = 161</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA1c (%)</td> <td>8.35</td> <td></td> </tr> <tr> <td>기저치 (평균)</td> <td>-0.37*</td> <td>8.03</td> </tr> <tr> <td>기저치 대비 차이<sup>b</sup></td> <td>-0.34*</td> <td>-0.03</td> </tr> <tr> <td>위약 대비 차이<sup>b</sup> (95% CI)</td> <td>(-0.53, -0.15)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			유효성 평가변수	이 약 <sup>a</sup> 10 mg N = 159	위약 <sup>a</sup> N = 161	HbA1c (%)	8.35		기저치 (평균)	-0.37*	8.03	기저치 대비 차이 <sup>b</sup>	-0.34*	-0.03	위약 대비 차이 <sup>b</sup> (95% CI)	(-0.53, -0.15)	
유효성 평가변수	이 약 <sup>a</sup> 10 mg N = 159	위약 <sup>a</sup> N = 161																																	
HbA1c (%)	8.35																																		
기저치 (평균)	-0.37*	8.03																																	
기저치 대비 차이 <sup>b</sup>	-0.34*	-0.03																																	
위약 대비 차이 <sup>b</sup> (95% CI)	(-0.53, -0.15)																																		
유효성 평가변수	이 약 <sup>a</sup> 10 mg N = 159	위약 <sup>a</sup> N = 161																																	
HbA1c (%)	8.35																																		
기저치 (평균)	-0.37*	8.03																																	
기저치 대비 차이 <sup>b</sup>	-0.34*	-0.03																																	
위약 대비 차이 <sup>b</sup> (95% CI)	(-0.53, -0.15)																																		
<p><sup>a</sup> 기존 요법 중 메트포르민 투여 비율 위약군 및 이 약 투여군 각각 64.0% 및 69.4%</p> <p><sup>b</sup> 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)</p> <p>* p-value &lt; 0.001</p>			<p><sup>a</sup> 기존 요법 중 메트포르민 투여 비율 위약군 및 이 약 투여군 각각 64.0% 및 69.4%</p> <p><sup>b</sup> 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)</p> <p>* p-value &lt; 0.001</p>																																
공복 시 혈당			공복 시 혈당																																
<p>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</p>			<p>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</p>																																

기허가사항*	변경(안)
<p>첫 주부터 104주로 연장된 시험 내내 유지되었다.</p> <p>eGFR 45~60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 인 당뇨 환자를 대상으로 한정된 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.</p> <p>식후 혈당</p> <p>이 약 10 mg을 글리메피리드 또는 시타글립틴 (단독 또는 메트포르민 병용)에 추가 병용했을 때 식후 2시간 혈당의 감소가 24주에서 확인되었으며 48주까지 유지되었다.</p> <p>심혈관계 및 신장에 대한 영향</p> <p>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. &lt;중략&gt; 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 <u>중간값</u>은 4.2년이었다.</p> <p>&lt;중략&gt;  <u>만성심부전</u>  DAPA-HF는 좌심실 수축기능이 저하된(좌심실 박출률 [LVEF] 40% 이하) 만성 심부전 (NYHA functional class II~IV)이 있는 환자를 대상으로 표준 치료 요법에 추가했을 때 심혈관계 질환 사망 및 심부전 악화 발생에 대한 위약 대비 다파글리플로진의 효과를 평가한 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 연구였다. 4,744 명의 환자 중 2,373 명이 다파글리플로진 10 mg군, 2,371명이 위약군으로 무작위 배정되었으며 <u>중양값</u>으로 18 개월 간 치료받았다. 시험 집단의 평균 연령은 66 세였고, 77%는 남성이었다.</p> <p><u>만성 신장병</u>  DAPA-CKD는 eGFR이 25mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상</p>	<p>첫 주부터 104주로 연장된 시험 내내 유지되었다.</p> <p>eGFR 45~60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 인 당뇨 환자를 대상으로 한정된 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.</p> <p>식후 혈당</p> <p>이 약 10 mg을 글리메피리드 또는 시타글립틴 (단독 또는 메트포르민 병용)에 추가 병용했을 때 식후 2시간 혈당의 감소가 24주에서 확인되었으며 48주까지 유지되었다.</p> <p>심혈관계 및 신장에 대한 영향</p> <p>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. &lt;중략&gt; 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 <u>중양값</u>은 4.2년이었다.</p> <p>&lt;중략&gt;  &lt;삭제&gt;</p> <p>&lt;삭제&gt;</p>

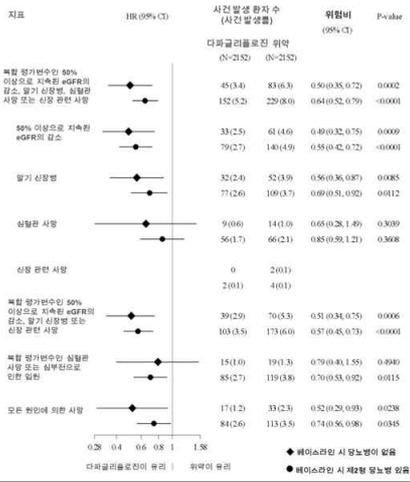
기허가사항*	변경(안)
<p>75mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이하이고 알부민뇨증(뇨중 알부민 크레아티닌 비UACR)가 200mg/g 이상 5,000mg/g 이하)이 있는 만성 신장병(CKD) 환자에서 배경 표준 요법에 추가했을 때 이 약을 위약과 비교하는 다국가, 다기관, 사건 기반, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 시험이었다. 일차 목표는 복합 평가변수인 50% 이상으로 지속된 eGFR의 감소, 말기신장병(ESKD)(15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만으로 지속된 eGFR, 만성적인 투석 치료 또는 신장 이식을 받는 것으로 정의함), CV 사망 또는 신장 관련 사망의 발생률을 낮추는 데 있어 위약 대비 이 약의 효과를 측정하는 것이었다. 이 시험에서는 상염색체 우성 또는 열성 다낭성 신장 질환, 루푸스 신염 또는 항호중구세포질항체(ANCA) 연관 혈관염이 있는 환자와 이전 6개월 이내에 세포독성 치료, 면역억제 또는 면역 조절 요법을 받은 환자는 제외되었다.</p> <p>환자 총 4,304명이 1일 1회 이 약 10mg (N=2,152) 또는 위약 (N=2,152)에 무작위 배정되었고 28.5개월의 중앙값 동안 추적되었다. 치료는 해당 시험 동안 eGFR이 25mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이하로 감소한 경우에도 지속하였다.</p> <p>베이스라인 시, 평균 eGFR은 43.1mL/min/1.73m<sup>2</sup>였고 UACR 중앙값은 949.3mg/g이었으며, 환자 중 44.1%는 eGFR이 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 내지 45mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만이었고 14.5%는 eGFR이 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만이었다. 해당 환자 중 67.5%는 제2형 당뇨병이 있었다.</p> <p>환자는 표준요법을 받고 있었으며; 환자 중 97.0%는 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEi) 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)로 치료를 받았다. 약 44%는 항혈소판제를 복용하고 있었고, 65%는 스타틴을 복용했다.</p> <p>시험 집단의 평균 나이는 61.8세였고 66.9%는 남성이었으며 53.2%는 백인, 4.4%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 그리고 34.1%는 아시아인이었다.</p> <p>이 약은 일차 복합 평가변수인 50% 이상으로 지속된 eGFR의 감소, ESKD에 이르는 것, CV 사망 또는 신장 관련 사망의 발생률을 낮추는 데 있어 위약보다 우월하였다(HR 0.61 [95% CI 0.51, 0.72], p&lt;0.0001). 27개월당 필요 치료 환자 수는 19명(95% CI 15, 27)이었다. 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 도표를 근거로 할 때, 이</p>	

기허가사항*	변경(안)																																	
<p>약 및 위약에 대한 사건 곡선은 조기(4개월째)에 나뉘기 시작했고 해당 시험 기간 동안 계속 벌어졌다(그림 4).</p> <p>그림 4 일차 복합 평가변수인 50% 이상으로 지속된 eGFR의 감소, ESKD, CV 사망 또는 신장 관련 사망이 처음 발생하기까지의 시간</p>  <table border="1" data-bbox="268 772 606 806"> <tr> <td>환자 수</td> <td></td> </tr> <tr> <td>다파글리플로진</td> <td>2152</td> <td>2003</td> <td>1955</td> <td>1808</td> <td>1841</td> <td>1701</td> <td>1288</td> <td>831</td> <td>309</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>위약</td> <td>2152</td> <td>1993</td> <td>1936</td> <td>1838</td> <td>1791</td> <td>1664</td> <td>1232</td> <td>714</td> <td>270</td> <td>24</td> </tr> </table> <p>환자 수: 구간 별 시작 시점에서 대상 환자 수 (patients at risk)</p> <p>일차 복합 평가변수의 4가지 구성요소 모두 이러한 치료 효과에 개별적으로 기여하였다(그림 5). 이 약은 복합 평가변수인 50% 이상으로 지속된 eGFR의 감소, ESKD 또는 신장 관련 사망(HR 0.56 [95% CI 0.45, 0.68], <math>p &lt; 0.0001</math>), 복합 평가변수인 CV 사망 및 심부전으로 인한 입원(HR 0.71 [95% CI 0.55, 0.92], <math>p = 0.0089</math>), 그리고 모든 원인에 의한 사망(HR 0.69 [95% CI 0.53, 0.88], <math>p = 0.0035</math>)의 발생률도 낮추었다.</p> <p>그림 5 일차 및 이차 복합 평가변수, 이의 개별 구성요소, 그리고 모든 원인에 의한 사망과 관련된 치료 효과</p>	환자 수											다파글리플로진	2152	2003	1955	1808	1841	1701	1288	831	309	31	위약	2152	1993	1936	1838	1791	1664	1232	714	270	24	
환자 수																																		
다파글리플로진	2152	2003	1955	1808	1841	1701	1288	831	309	31																								
위약	2152	1993	1936	1838	1791	1664	1232	714	270	24																								

기허가사항*		변경(안)																																																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>지표</th> <th>HR (95% CI)</th> <th>사건 발생 환자 수 (사건 발생률)</th> <th>HR (95% CI)</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">다파골리톨로진 위약 (N=2152) (N=2152)</td> </tr> <tr> <td><b>일차 평가변수</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>복합 평가변수인 50% 이상으로 지속된 eGFR의 감소, 말기 신장병, 심혈관 사망 또는 신장 관련 사망</td> <td>197 (4.6)</td> <td>312 (7.5)</td> <td>0.61 (0.51, 0.72)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td><b>이차 평가변수</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>복합 평가변수인 50% 이상으로 지속된 eGFR의 감소, 말기 신장병 또는 신장 관련 사망</td> <td>142 (3.3)</td> <td>243 (5.8)</td> <td>0.56 (0.45, 0.68)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>복합 평가변수인 심혈관 사망 또는 심부전으로 인한 일관</td> <td>100 (2.2)</td> <td>138 (3.0)</td> <td>0.71 (0.55, 0.92)</td> <td>0.0089</td> </tr> <tr> <td>모든 원인에 의한 사망</td> <td>101 (2.2)</td> <td>146 (3.1)</td> <td>0.69 (0.53, 0.88)</td> <td>0.0035</td> </tr> <tr> <td><b>복합 평가변수의 구성요소</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>50% 이상으로 지속된 eGFR의 감소</td> <td>112 (2.6)</td> <td>201 (4.8)</td> <td>0.53 (0.42, 0.67)</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>말기 신장병</td> <td>109 (2.5)</td> <td>161 (3.8)</td> <td>0.64 (0.50, 0.82)</td> <td>0.0004</td> </tr> <tr> <td>15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만으로 지속된 eGFR</td> <td>84 (1.9)</td> <td>120 (2.8)</td> <td>0.67 (0.51, 0.88)</td> <td>0.0045</td> </tr> <tr> <td>만성적인 투석 의존</td> <td>68 (1.5)</td> <td>99 (2.2)</td> <td>0.66 (0.48, 0.90)</td> <td>0.0080</td> </tr> <tr> <td>신장 이식을 보는 것</td> <td>3 (0.1)</td> <td>8 (0.2)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>심혈관 사망</td> <td>65 (1.4)</td> <td>80 (1.7)</td> <td>0.81 (0.58, 1.12)</td> <td>0.2029</td> </tr> <tr> <td>신장 관련 사망</td> <td>2 (0.0)</td> <td>6 (0.1)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>심부전으로 인한 일관</td> <td>37 (0.8)</td> <td>71 (1.6)</td> <td>0.51 (0.34, 0.76)</td> <td>0.0007</td> </tr> </tbody> </table>	지표	HR (95% CI)	사건 발생 환자 수 (사건 발생률)	HR (95% CI)	P-value	다파골리톨로진 위약 (N=2152) (N=2152)					<b>일차 평가변수</b>					복합 평가변수인 50% 이상으로 지속된 eGFR의 감소, 말기 신장병, 심혈관 사망 또는 신장 관련 사망	197 (4.6)	312 (7.5)	0.61 (0.51, 0.72)	<0.0001	<b>이차 평가변수</b>					복합 평가변수인 50% 이상으로 지속된 eGFR의 감소, 말기 신장병 또는 신장 관련 사망	142 (3.3)	243 (5.8)	0.56 (0.45, 0.68)	<0.0001	복합 평가변수인 심혈관 사망 또는 심부전으로 인한 일관	100 (2.2)	138 (3.0)	0.71 (0.55, 0.92)	0.0089	모든 원인에 의한 사망	101 (2.2)	146 (3.1)	0.69 (0.53, 0.88)	0.0035	<b>복합 평가변수의 구성요소</b>					50% 이상으로 지속된 eGFR의 감소	112 (2.6)	201 (4.8)	0.53 (0.42, 0.67)	<0.0001	말기 신장병	109 (2.5)	161 (3.8)	0.64 (0.50, 0.82)	0.0004	15mL/min/1.73m <sup>2</sup> 미만으로 지속된 eGFR	84 (1.9)	120 (2.8)	0.67 (0.51, 0.88)	0.0045	만성적인 투석 의존	68 (1.5)	99 (2.2)	0.66 (0.48, 0.90)	0.0080	신장 이식을 보는 것	3 (0.1)	8 (0.2)			심혈관 사망	65 (1.4)	80 (1.7)	0.81 (0.58, 1.12)	0.2029	신장 관련 사망	2 (0.0)	6 (0.1)			심부전으로 인한 일관	37 (0.8)	71 (1.6)	0.51 (0.34, 0.76)	0.0007	
지표	HR (95% CI)	사건 발생 환자 수 (사건 발생률)	HR (95% CI)	P-value																																																																																		
다파골리톨로진 위약 (N=2152) (N=2152)																																																																																						
<b>일차 평가변수</b>																																																																																						
복합 평가변수인 50% 이상으로 지속된 eGFR의 감소, 말기 신장병, 심혈관 사망 또는 신장 관련 사망	197 (4.6)	312 (7.5)	0.61 (0.51, 0.72)	<0.0001																																																																																		
<b>이차 평가변수</b>																																																																																						
복합 평가변수인 50% 이상으로 지속된 eGFR의 감소, 말기 신장병 또는 신장 관련 사망	142 (3.3)	243 (5.8)	0.56 (0.45, 0.68)	<0.0001																																																																																		
복합 평가변수인 심혈관 사망 또는 심부전으로 인한 일관	100 (2.2)	138 (3.0)	0.71 (0.55, 0.92)	0.0089																																																																																		
모든 원인에 의한 사망	101 (2.2)	146 (3.1)	0.69 (0.53, 0.88)	0.0035																																																																																		
<b>복합 평가변수의 구성요소</b>																																																																																						
50% 이상으로 지속된 eGFR의 감소	112 (2.6)	201 (4.8)	0.53 (0.42, 0.67)	<0.0001																																																																																		
말기 신장병	109 (2.5)	161 (3.8)	0.64 (0.50, 0.82)	0.0004																																																																																		
15mL/min/1.73m <sup>2</sup> 미만으로 지속된 eGFR	84 (1.9)	120 (2.8)	0.67 (0.51, 0.88)	0.0045																																																																																		
만성적인 투석 의존	68 (1.5)	99 (2.2)	0.66 (0.48, 0.90)	0.0080																																																																																		
신장 이식을 보는 것	3 (0.1)	8 (0.2)																																																																																				
심혈관 사망	65 (1.4)	80 (1.7)	0.81 (0.58, 1.12)	0.2029																																																																																		
신장 관련 사망	2 (0.0)	6 (0.1)																																																																																				
심부전으로 인한 일관	37 (0.8)	71 (1.6)	0.51 (0.34, 0.76)	0.0007																																																																																		
<p>각 구성요소 별 최초 사건의 수는 실제로 발생한 구성요소별 사건 수를 나타내며, 복합 평가변수로의 사건 수는 가산되지 않는다.</p> <p>사건 발생률은 추적 관찰 100 인-년 당 사건이 발생한 환자 수를 나타낸다.</p> <p>위험비 추정치는 두 군 모두를 통합하여 총 15건 미만인 하위군에 대해 제시되어 있지 않다.</p> <p>복합 평가변수의 구성요소에 대한 p-value는 명목상의 값이다.</p> <p>이 약의 치료 효과는 제2형 당뇨병이 있는 만성 신장병 환자 및 당뇨병이 없는 만성 신장병 환자에서 일관되었다(그림 6).</p> <p>그림 6 제2형 당뇨병이 있는 환자 및 당뇨병이 없는 환자에서의 치료 효과</p>																																																																																						

### 기허가사항\*

### 변경(안)



각 구성요소 별 최초 사건의 수는 실제로 발생한 구성요소별 사건 수를 나타내며, 복합 평가변수로서의 사건 수는 가산되지 않는다.

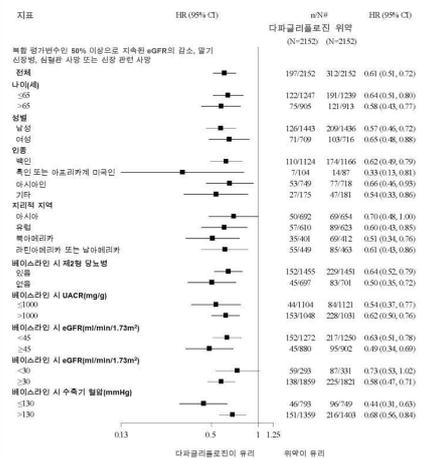
위험비 추정치는 두 군 모두를 통합하여 총 15건 미만인 하위군에 대해 제시되어 있지 않다.

사건 발생률은 추적 관찰 100 인-년 당 사건이 발생한 환자 수를 나타낸다.

p-value는 명목상의 값이다.

일차 복합 평가변수와 관련된 위약 대비 이 약의 치료 유의성은 핵심적인 하위군 전반에서 일관되었다(그림 7).

그림 7 하위군별 일차 복합 평가변수와 관련된 치료 효과



n/N# 사건을 나타낸 시험대상자 수/하위군의 시험대상자 수

4) 비임상 안전성 자료 (이하 생략)

기허가사항*	변경(안)
<p>이 약의 치료 유익성은 탐색적인 평가변수에 대해서도 관찰되었다:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 위약 대비 이 약과 관련하여 UACR의 더 큰 감소가 입증되었다. 이러한 효과는 빠르면 14일째에 관찰되었으며 해당 시험 전반에서 유지되었다. 36개월째에 UACR(mg/g)의 베이스라인 대비 보정된 평균 백분율 변화는 이 약으로 치료를 받은 환자에서 -41%였고 위약으로 치료를 받은 환자에서 -20%였으며, 치료군 간의 차이는 -26.3%[95% CI -36.8, -14.0], 명목상의 p=0.0001)였다.</li> <li>• 가장 최근의 실험실적 측정으로부터 혈청 크레아티닌이 배가하는 것의 발생률(신장 기능의 급성 악화에 대한 평가)은 위약군 대비 이 약군에서 감소하였다(HR 0.68[95% CI 0.49, 0.94], 명목상의 p=0.0187).</li> </ul> <p>4) 비임상 안전성 자료 (이하 생략)</p>	

\* 원개발사품목(포시가정5밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)외 1품목)의 허가사항을 기준으로 작성되었으며, 개별 변경 대상 품목의 일부 허가사항은 각각 상이할 수 있음.

2. [다파글리플로진프로판디올수화물 염변경 단일제]

용법용량

기허가사항*	변경(안)
<p>제2형 당뇨병</p> <p>단독 요법 및 추가 병용 요법</p> <p>이 약의 권장 용량은 단독 요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용 요법에 대하여 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다.</p> <p>초기 병용요법</p> <p>이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다.</p> <p>특수 집단</p> <p>신장애</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eGFR 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만 : 혈당조절 개선 목적으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.</li> <li>- eGFR 25 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만 : <u>만성 심부전 및 만성 신장병 환자에게 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.</u></li> <li>- 투석 중인 환자 : 이 약을 투여하지 않는다.</li> </ul> <p>간장애</p> <p>경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우,</p>	<p>제2형 당뇨병</p> <p>단독 요법 및 추가 병용 요법</p> <p>이 약의 권장 용량은 단독 요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용 요법에 대하여 1일 1회 10mg이다. 이 약을 인슐린 또는 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다.</p> <p>초기 병용요법</p> <p>이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는 경우 메트포르민과 병용투여 시, 이 약의 초기 권장용량은 1일 1회 5mg 또는 1일 1회 10mg이다.</p> <p>특수 집단</p> <p>신장애</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eGFR 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만 : 혈당조절 개선 목적으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.</li> <li>- <b>&lt;삭제&gt;</b></li> <li>- 투석 중인 환자 : 이 약을 투여하지 않는다.</li> </ul> <p>간장애</p> <p>경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여, 시작 용량으로 5mg이 권장된다. 내약성이 양호한 경우,</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다.</p> <p>고령자 (≥ 65세)</p> <p>연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다.</p> <p>소아</p> <p>만 18세 미만의 소아에 대한 다파글리플로진의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다. 관련 자료가 없다.</p> <p>투여방법</p> <p>이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.</p>	<p>이 용량은 10mg으로 증가시킬 수 있다.</p> <p>고령자 (≥ 65세)</p> <p>연령에 근거한 용량 조절은 권장되지 않는다.</p> <p>소아</p> <p>만 18세 미만의 소아에 대한 다파글리플로진의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다. 관련 자료가 없다.</p> <p>투여방법</p> <p>이 약은 음식 섭취와 관계없이, 1일 1회 하루 중 언제라도 경구 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 한다.</p>

\* 원개발사품목(포시가정5밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)외 1품목)의 허가사항을 기준으로 작성되었으며, 개별 변경 대상 품목의 일부 허가사항은 각각 상이할 수 있음.

## 사용상의 주의사항

기허가사항*	변경(안)
<p>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <p>1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자</p> <p>2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자</p> <p>3) 이 약은 유당 무수물을 함유한다. 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.</p> <p>4) 사구체 여과율 (eGFR)이 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만인 환자, 말기 신질환 (end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자</p>	<p>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <p>1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자</p> <p>2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자</p> <p>3) 이 약은 유당 무수물을 함유한다. 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.</p> <p>4) <u>투석 중인 환자</u></p>
<p>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <p>1) 급성신장손상 및 신기능 장애</p> <p>다파글리플로진은 혈관내 유효혈액량 감소와 신기능 장애를 유발할 수 있다. 외국의 시판 후 조사에서 급성신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였고, 일부는 65 세 이하 환자에서 발생하였다. 다파글리플로진을 투여하기 전에 혈액량 감소, 만성신부전, 울혈성심부전 및 병용약물(예: 이뇨제, 안지오텐신전환효소(ACE)저해제, 안지오텐신수용체차단제(ARBs), 비스테로이드성소염제(NSAIDs))과 같이 환자에게 급성신장손상을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 급성신장손상을 일으키기 쉬운 경우 섭취 감소(예: 급성 질환, 금식) 또는 체액손실(예: 위장질환, 과도한 열노출)이 일어날 경우 일차적 투약 중단을 고려하고, 급성신장손상이 발생하면 모니터링한다. 만약 급성신장손상이 발생되는 경우, 다파글리플로진의 치료를 즉시 중단하고 조치해야 한다.</p> <p>혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장에 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다 (용법·용량 항 참조). 중등도의 신장에 환자 (추정 사구체 여과율 [eGFR] &lt; 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)에서, 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.</p> <p>다파글리플로진은 eGFR이 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 환자에서 치료를 시작해서는 안된다. eGFR이 지속적으로 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만인 경우 투여를 중단해야 한다. 다파글리플로진은 중증의 신장에 (eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만) 또는 말기 신질환 (ESRD)에 대해서는 연구되지 않았다.</p> <p>신기능 모니터링은 다음과 같이 권장된다:</p>	<p>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <p>1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여</p> <p>이 약은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 외국의 시판 후 조사에서 이 약을 포함한 SGLT-2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만), 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 평가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다.</p> <p>혈당 조절에 대한 이 약의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장장애가 있는 환자에서 혈당 조절 유효성이 감소하며 eGFR 45mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 제2형 당뇨병환자에서 혈당조절 목적만으로 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다(용법·용량 항 참조). 중등도의 신장에 환자 에서, 이 약을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬(PTH) 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타내는 비율이 더 높았다.</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>—다파글리플로진 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년.</p> <p>—신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품 투여 전 및 그 이후 정기적으로.</p> <p>—중등도의 신장애로 진행되는 경우, 매년 2-4회 이상. 지속적으로 CrCl &lt; 45mL/min 또는 eGFR &lt; 45mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만으로 신기능이 감소되는 경우, 다파글리플로진의 투여를 중단해야 한다.</p> <p>2) 심부전</p> <p>NYHA class I-III에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA class III-IV에 대한 다파글리플로진의 임상시험 경험이 없기 때문에 다파글리플로진의 사용이 권장되지 않는다.</p> <p>3) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.</p> <p>4) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.</p>	<p>2) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.</p> <p>3) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.</p>
<p>3. 이상반응</p> <p>1) 안전성 프로파일의 요약</p> <p>13개의 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석에서, 2,360명의 피험자에게 다파글리플로진 10mg을 투여하였고, 2,295명의 피험자에게 위약을 투여하였다.</p> <p>가장 흔하게 보고된 이상반응은 저혈당이었으며, 이는 각 시험에서 사용된 저혈당요법의 종류에 따라 달랐다. 경미한 저혈당 에피소드의 빈도는 설폰닐우레아 추가 병용요법 및 인슐린의 추가 병용요법 시험을 제외하고, 위약을 비롯한 투여군들 간에 유사하였다. 설폰닐우레아 병용요법 및 인슐린과의 추가 병용요법에서 저혈당 발생률이 더 높았다.</p>	<p>3. 이상반응</p> <p>1) 안전성 프로파일의 요약</p> <p>제2형 당뇨병 환자에 대한 임상 연구에서 15,000명 이상의 환자가 다파글리플로진을 투여받았다.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>임상 연구 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.</p> <p>좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자에서 다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA-HF: '11. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보'항 참조)에서는 2,368명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,368명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 18개월이었다. 시험대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나, 당뇨병이 없는, eGFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상의 환자들이 포</p>

기허가사항*	변경(안)																																																																																																
<p>2) 이상반응 목록</p> <p>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(<math>\geq 1/10</math>), 흔하게(<math>\geq 1/100 \sim &lt; 1/10</math>), 흔하지 않게(<math>\geq 1/1,000 \sim &lt; 1/100</math>), 드물게(<math>\geq 1/10,000 \sim &lt; 1/1,000</math>), 매우 드물게(<math>&lt; 1/10,000</math>), 빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).</p> <p>표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응a</p>	<p>참되었다.</p> <p>만성신장병 환자에서 다파글리플로진의 신장 영향을 평가하기 위한 임상시험 (DAPA-CKD: '11. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보' 항 참조)에서는 2,149명에게 다파글리플로진 10 mg, 2,149명에게 위약이 투여되었으며 노출 기간의 중앙값은 27개월이었다. 시험 대상자 집단에는 제2형 당뇨병이 있거나 당뇨병이 없는, eGFR 25 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상 75 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이하의 환자들이 포함되었다. eGFR이 25 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만으로 감소되는 경우 투여가 지속되었다.</p> <p>다파글리플로진의 안전성 프로파일은 연구된 대상 효능 효과 전반에 걸쳐 일관되게 나타났다. 당뇨병성 케톤산증은 당뇨병 환자에서만 관찰되었다.</p> <p>2) 이상반응 목록</p> <p>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(<math>\geq 1/10</math>), 흔하게(<math>\geq 1/100 \sim &lt; 1/10</math>), 흔하지 않게(<math>\geq 1/1,000 \sim &lt; 1/100</math>), 드물게(<math>\geq 1/10,000 \sim &lt; 1/1,000</math>), 매우 드물게(<math>&lt; 1/10,000</math>), 빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).</p> <p>표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응a</p>																																																																																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>기관계</th> <th>매우 흔하게</th> <th>흔하게*</th> <th>흔하지 않게**</th> <th>드물게</th> <th>매우 드물게</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>감염</td> <td></td> <td>외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염<sup>a,b,c</sup> 요로 감염<sup>a,b,d</sup></td> <td>진균감염<sup>**</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>대사 및 영양</td> <td>저혈당 (섭포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)<sup>b</sup></td> <td></td> <td>체액량 감소<sup>b,e</sup>, 구갈<sup>**</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>신경계</td> <td></td> <td>현기증</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>위장관 이상</td> <td></td> <td></td> <td>변비<sup>**</sup>, 구강건조<sup>**</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>근골격계 및 결합 조직</td> <td></td> <td>요통<sup>*</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>신장 및 비뇨기계</td> <td></td> <td>배뇨통<sup>a</sup>, 다뇨<sup>a,f</sup></td> <td>야간뇨<sup>**</sup>, 신장장애<sup>***</sup></td> <td></td> <td>간질성 신세뇨관염</td> </tr> <tr> <td>생식기계</td> <td></td> <td></td> <td>외음부</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게	감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 <sup>a,b,c</sup> 요로 감염 <sup>a,b,d</sup>	진균감염 <sup>**</sup>			대사 및 영양	저혈당 (섭포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) <sup>b</sup>		체액량 감소 <sup>b,e</sup> , 구갈 <sup>**</sup>			신경계		현기증				위장관 이상			변비 <sup>**</sup> , 구강건조 <sup>**</sup>			근골격계 및 결합 조직		요통 <sup>*</sup>				신장 및 비뇨기계		배뇨통 <sup>a</sup> , 다뇨 <sup>a,f</sup>	야간뇨 <sup>**</sup> , 신장장애 <sup>***</sup>		간질성 신세뇨관염	생식기계			외음부			<table border="1"> <thead> <tr> <th>기관계</th> <th>매우 흔하게</th> <th>흔하게*</th> <th>흔하지 않게**</th> <th>드물게</th> <th>매우 드물게</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>감염</td> <td></td> <td>외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염<sup>a,b,c</sup> 요로 감염<sup>b</sup></td> <td>진균감염<sup>**</sup></td> <td></td> <td>외음부과제 (푸르니에과제)<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>대사 및 영양</td> <td>저혈당 (섭포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)<sup>b</sup></td> <td></td> <td>체액량 감소<sup>b,e</sup>, 구갈<sup>**</sup></td> <td>당뇨병성 케톤산증 (제2형 당뇨병 환자 인 경우)<sup>b,f</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>신경계</td> <td></td> <td>현기증</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>위장관 이상</td> <td></td> <td></td> <td>변비<sup>**</sup>, 구강건조<sup>**</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>근골격계 및 결합 조직</td> <td></td> <td>요통</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>신장 및 비뇨기계</td> <td></td> <td>배뇨통<sup>a</sup>, 다뇨<sup>a,g</sup></td> <td>야간뇨<sup>**</sup></td> <td></td> <td>간질성 신세뇨관염</td> </tr> <tr> <td>생식기계</td> <td></td> <td></td> <td>외음부</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게	감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 <sup>a,b,c</sup> 요로 감염 <sup>b</sup>	진균감염 <sup>**</sup>		외음부과제 (푸르니에과제) <sup>b</sup>	대사 및 영양	저혈당 (섭포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) <sup>b</sup>		체액량 감소 <sup>b,e</sup> , 구갈 <sup>**</sup>	당뇨병성 케톤산증 (제2형 당뇨병 환자 인 경우) <sup>b,f</sup>		신경계		현기증				위장관 이상			변비 <sup>**</sup> , 구강건조 <sup>**</sup>			근골격계 및 결합 조직		요통				신장 및 비뇨기계		배뇨통 <sup>a</sup> , 다뇨 <sup>a,g</sup>	야간뇨 <sup>**</sup>		간질성 신세뇨관염	생식기계			외음부		
기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게																																																																																												
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 <sup>a,b,c</sup> 요로 감염 <sup>a,b,d</sup>	진균감염 <sup>**</sup>																																																																																														
대사 및 영양	저혈당 (섭포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) <sup>b</sup>		체액량 감소 <sup>b,e</sup> , 구갈 <sup>**</sup>																																																																																														
신경계		현기증																																																																																															
위장관 이상			변비 <sup>**</sup> , 구강건조 <sup>**</sup>																																																																																														
근골격계 및 결합 조직		요통 <sup>*</sup>																																																																																															
신장 및 비뇨기계		배뇨통 <sup>a</sup> , 다뇨 <sup>a,f</sup>	야간뇨 <sup>**</sup> , 신장장애 <sup>***</sup>		간질성 신세뇨관염																																																																																												
생식기계			외음부																																																																																														
기관계	매우 흔하게	흔하게*	흔하지 않게**	드물게	매우 드물게																																																																																												
감염		외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염 <sup>a,b,c</sup> 요로 감염 <sup>b</sup>	진균감염 <sup>**</sup>		외음부과제 (푸르니에과제) <sup>b</sup>																																																																																												
대사 및 영양	저혈당 (섭포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때) <sup>b</sup>		체액량 감소 <sup>b,e</sup> , 구갈 <sup>**</sup>	당뇨병성 케톤산증 (제2형 당뇨병 환자 인 경우) <sup>b,f</sup>																																																																																													
신경계		현기증																																																																																															
위장관 이상			변비 <sup>**</sup> , 구강건조 <sup>**</sup>																																																																																														
근골격계 및 결합 조직		요통																																																																																															
신장 및 비뇨기계		배뇨통 <sup>a</sup> , 다뇨 <sup>a,g</sup>	야간뇨 <sup>**</sup>		간질성 신세뇨관염																																																																																												
생식기계			외음부																																																																																														

기허가사항*					변경(안)				
및 유방			가려움증** 생식기 가려움증**				가려움증** 생식기 가려움증**		
실험실적 수치		헤마토크 릿 상승 <sup>a</sup> 신장 크 레아티닌 청 소 율 감소 <sup>b</sup> 이상 지 질 혈증 <sup>h</sup>	혈중 크 레아티닌 상승 <sup>a,b</sup> 혈중 요 소 상승 <sup>a</sup> 체중 감 소 <sup>a</sup>		실험실적 수치		헤마토크 릿 상승 <sup>a</sup> 치료 초기 신장 크 레아티닌 청 소 율 감소 <sup>b</sup> 이상 지 질 혈증 <sup>i</sup>	치료 초기 혈중 크 레아티닌 상승 <sup>a,b</sup> 혈중 요 소 상승 <sup>a</sup> 체중 감 소 <sup>a</sup>	
<p>a 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.</p> <p>b 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.</p> <p>c 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질환, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.</p> <p>d 요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다 : 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.</p> <p>e 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.</p> <p>f 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.</p> <p>g 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 &gt;55%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.</p> <p>h 다파글리플로진 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 백분율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 2.5% vs 0.0%; HDL 콜레스테롤 6.0% vs 2.7%; LDL 콜레스테롤 2.9% vs -1.0%; 중성 지방 -2.7% vs -0.7%.</p> <p>* 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.</p> <p>** 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.</p> <p>3) 특정 이상반응에 대한 설명</p>					<p>a 이 표는 혈당 구제에 관계없이, 24주(단기간)까지의 자료를 나타낸 것이다.</p> <p>b 추가 정보는 아래 해당하는 단락을 참고한다.</p> <p>c 외음부질환, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질환, 칸디다 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 음문 농양.</p> <p>d 요로감염은 다음 이상반응을 포함하며, 다빈도로 보고된 순서는 다음과 같다: 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신우신염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.</p> <p>e 체액량 감소는 사전 정의된 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈량증, 저혈압.</p> <p>f 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험 (DECLARE)으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.</p> <p>g 다뇨는 다음의 선호 용어를 포함한다: 빈뇨, 다뇨, 뇨 배출량 증가.</p> <p>h 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 0.33%였다. 헤마토크릿 수치 &gt;55%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.</p> <p>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%; 중성 지방 -2.7% vs -0.7%.</p> <p>* 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.</p> <p>** 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.</p> <p>3) 특정 이상반응에 대한 설명</p>				

기허가사항*	변경(안)
<p>⊕ 저혈당</p> <p>저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.</p> <p>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(&lt; 5%). 다파글리플로진과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다(모든 군에서 ≤1.8%).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 투</p>	<p>① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염</p> <p>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.</p> <p>DECLARE 임상시험에서 생식기 감염의 중대한 이상사례가 매우 적었으며 고르게 분포하였다(다파글리플로진 및 위약 군, 각 2명).</p> <p>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.</p> <p>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 생식기 감염의 중대한 이상사례 및 치료 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.</p> <p>② 저혈당</p> <p>당뇨병 환자에 대한 임상시험에서 저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.</p> <p>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(&lt; 5%). 다파글리플로진과 삭사글립틴의 병용요법을 평가한 1169명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다 (모든 군에서 ≤1.8%).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 투</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>여한 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.</p> <p>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.</p> <p>④ 체액량 감소</p> <p>체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함)와 관련된 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다. 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 간에 고르게 분포하였다.</p> <p>④ 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염</p> <p>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.</p>	<p>여한 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>DAPA-HF 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군과 위약군 각각 4명 (0.2%) 보고되었으며 제2형 당뇨병 환자에서만 나타났다.</p> <p>DAPA-CKD 임상시험에서 주요 저혈당 사건이 다파글리플로진군에서 14명 (0.7%), 위약군에서 28명 (1.3%) 보고되었으며 제2형 당뇨병이 있는 환자에서만 관찰되었다.</p> <p>③ 체액량 감소</p> <p>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.</p> <p>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, 이노제 사용여부, 혈압, 안지오텐신전환효소제 해제 또는 안지오텐신수용체차단제 사용여부 등 하위군 전반에서 일반적으로 투여 기간 고르게 분포하였다. 기저 추정 사구체 여과율 (eGFR)이 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 환자 집단에서 체액량 감소를 시사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 19건, 위약군에서 13건 보고되었다.</p> <p>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.</p>

기허가사항*	변경(안)
<p data-bbox="240 1173 347 1205">㉔ 요로 감염</p> <p data-bbox="240 1243 783 1440">요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.</p>	<p data-bbox="804 324 1347 488">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.</p> <p data-bbox="804 528 978 560">④ 당뇨병성 케톤산증</p> <p data-bbox="804 598 1347 862">DECLARE 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 중앙값 48개월)에서 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).</p> <p data-bbox="804 902 1347 996">DAPA-HF 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진군에서 제2형 당뇨병 환자 3명이 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다.</p> <p data-bbox="804 1037 1347 1131">DAPA-CKD 임상시험에서, 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진군에서는 보고되지 않았고, 위약군에서 제 2형 당뇨병 환자2명이 보고되었다.</p> <p data-bbox="804 1171 911 1202">⑤ 요로 감염</p> <p data-bbox="804 1243 1347 1473">임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 요로 감염은 다파글리플로진 10mg군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 보고되었다 (각각 4.7% vs 3.5%). 대부분의 감염은 경증 내지 중등도였고, 피험자들은 최초의 표준 치료에 반응하였으며, 다파글리플로진 투여 중단을 야기한 경우는 드물었다. 이러한 감염들은 여성에서 더 흔하였고, 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.</p> <p data-bbox="804 1514 1347 1608">DECLARE 임상시험에서 요로감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 79건 (0.9%) 보고되어 위약군의 109건 (1.3%) 보다 빈도가 낮았다.</p> <p data-bbox="804 1648 1347 1814">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.</p> <p data-bbox="804 1854 1347 1984">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.</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>⊕ 크레아티닌 증가</p> <p>크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자(eGFR 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다. (다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%).</p> <p>신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL 으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다.</p> <p>⊕ 부갑상샘 호르몬 (PTH)</p> <p>혈청 PTH 수준이 약간 증가하였으며, 이러한 증가는 배어스카린 PTH 농도가 더 높은 피험자에게서 더 컸다. 정상 신기능 또는 경증의 신장장애를 가진 환자에서 골 무기질 밀도를 평가하였을 때, 투여 2년 동안 골 소실은 나타나지 않았다.</p> <p>⊕ 약성종양</p> <p>임상시험 중 약성 혹은 상세불명의 종양의 전반적인 비율은 다파글리플로진 투여군(1.50%)과 위약/대조약 투여군(1.50%) 간 유사하였고, 동물실험 자료에서도 발암원성 혹은 돌연변이원성에 대한 실마리 정보기 관찰되지 않았다. 다른 기관계에서 발생한 종양 증례를 고려할 때, 다파글리플로진과 관련된 상대 위험도는 일부 종양(방광, 전립선, 유방)에 대하여 1 이상이었으며, 기타 기관(혈관 및 림프계, 난소, 요로)에 대하여 1 미만이었으나 이것으로 다파글리플로진이 전반적으로 종양의 위험성을 증가시킨다는 결론을 내릴 수는 없다. 증가된/감소된 위험성은 어떤 기관계에 대해서도 통계적으로 유의하지 않았다. 첫 번째 약물 노출부터 종양진단까지의 잠재기가 짧은 점과 비임상시험에서 종양 발견이 없었다는 것을 고려할 때, 인과적 관련성이 없을 것으로 판단된다. 유방암, 방광암, 전립선암의 수치적인 불균형은 신중하게 고려해야 할 부분이기 때문에, 이는 시판 후 연구를 통해 추가 조사될 것이다.</p> <p>⊕ 특수 모집단</p> <p>고령 환자 (65세 이상): 65세 이상의 피험자에서, 신장에 또는 신부전과 관련된 이상반응은 다파글리플로진을 투여한 피험자의 7.7%와 위약을 투여한 피험자의 3.8%에서 보고되었다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었다. 이러한 반응의 대부분은 일시적이고 기억적이었다. 65세 이상의 피험자들에서, 체액량 감소와 관련된 이상반응은 다파글리플로진 투여군과</p>	<p>⊖ 크레아티닌 증가</p> <p>크레아티닌 증가와 연관된 이상반응이 신장 크레아티닌 청소율 감소, 신장장애, 혈중 크레아티닌 상승, 사구체여과율 감소로 분류되었다. 임상시험 13건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 3.2% 와 1.8%에서 보고되었다. 정상 피험자 또는 경증의 신부전 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상인 환자)에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이상 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 환자에서 더 많이 보고되었다 (다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 18.5% 와 9.3%).</p> <p>신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서, 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5 mg/dL 으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다.</p> <p>고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만)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 다파글리플로진군의 평균 eGFR이 약간 높았다.</p> <p>DAPA-HF 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR에서 초기 감소는 다파글리플로진군이 -4.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 위약군이 -1.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 였다. 20개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 치료군간 유사하였다(다파글리플로진군 -5.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 위약군 -4.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>).</p> <p>DAPA-CKD 임상시험에서 다파글리플로진군과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 평균 eGFR의 초기 (14일차) 감소는 다파글리플로진군이 -4.0mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 위약군이 -0.8 mL/min/1.73m<sup>2</sup>였다. 28개월에 eGFR의 기저치 대비 변화는 다파글리플로진군 -7.4 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 위약군 -8.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>이었다.</p> <p>⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저)</p> <p>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).</p> <p>제2형 당뇨병 환자 17,160명 대상, 노출 기간 중양값 48개월의 DECLARE 임상시험에서 푸르니에 괴저는 총 6건 보고되었고, 이중 다파글리플로진군 1건, 위약군 5건이었다.</p>

기허가사항*	변경(안)																		
<p>위약 투여군에서 각각 1.7%와 0.8% 보고되었으며 가장 흔하게 보고된 반응은 저혈압이었다.</p> <p>4) 시판 후 조사</p> <p>다음은 다파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특성 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)</li> <li>- 요로성패혈증 및 신우신염</li> <li>- 급성신장손상 및 신기능 장애</li> <li>- 발진</li> </ul> <p>5) 국내 시판 후 조사결과</p> <p>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.</p> <p>5) 국내 시판 후 조사결과 (생략)</p> <table border="1" data-bbox="240 1422 767 1579"> <thead> <tr> <th></th> <th>(생략)</th> <th>(생략)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(생략) 위장관계 장애</td> <td>위식도역류성질환, 상복부통, 장계실, 장천공, 급성췌장염, 만성췌장염</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(이하 생략)</td> </tr> </tbody> </table> <p>&lt;중략&gt;</p> <p>또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.</p> <p>&lt;표 생략&gt;</p>		(생략)	(생략)	(생략) 위장관계 장애	위식도역류성질환, 상복부통, 장계실, 장천공, 급성췌장염, 만성췌장염	-	(이하 생략)			<p>4) 시판 후 조사</p> <p>다음은 다파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특성 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 케톤산증 (당뇨병성 케톤산증 포함)</li> <li>- 요로성패혈증 및 신우신염</li> <li>- 급성신장손상 및 신기능 장애</li> </ul> <p>- 발진: 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 항반발진, 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.</p> <p>5) 국내 시판 후 조사결과</p> <p>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.</p> <p>5) 국내 시판 후 조사결과 (생략)</p> <table border="1" data-bbox="805 1422 1332 1579"> <thead> <tr> <th></th> <th>(생략)</th> <th>(생략)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(생략) 위장관계 장애</td> <td>위식도역류성질환, 상복부통, 장계실, 장천공, 급성췌장염, 만성췌장염</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(이하 생략)</td> </tr> </tbody> </table> <p>&lt;중략&gt;</p> <p>또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.</p> <p>&lt;표 생략&gt;</p>		(생략)	(생략)	(생략) 위장관계 장애	위식도역류성질환, 상복부통, 장계실, 장천공, 급성췌장염, 만성췌장염	-	(이하 생략)		
	(생략)	(생략)																	
(생략) 위장관계 장애	위식도역류성질환, 상복부통, 장계실, 장천공, 급성췌장염, 만성췌장염	-																	
(이하 생략)																			
	(생략)	(생략)																	
(생략) 위장관계 장애	위식도역류성질환, 상복부통, 장계실, 장천공, 급성췌장염, 만성췌장염	-																	
(이하 생략)																			
<p>4. 일반적 주의</p> <p>1) 간장애 환자에 대한 사용</p> <p>간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. 다파글리플로진</p>	<p>4. 일반적 주의</p> <p>1) 간장애 환자에 대한 사용</p> <p>간장애 환자에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. 다파글리플로진</p>																		

기허가사항*	변경(안)
<p>의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다.</p> <p>2) 체액량 감소, 저혈압 및/또는 전해질 불균형 위험이 있는 환자에 대한 사용</p> <p>다파글리플로진은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 있으며, 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다.</p> <p>다파글리플로진은 루프계 이뇨제를 투여하고 있거나 위장관 질병과 같은 급성 질병 등으로 체액량이 감소된 환자에게는 사용이 권장되지 않는다.</p> <p>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.</p> <p>다파글리플로진을 투여하는 환자에게 체액량 감소를 유발할 수 있는 동반 질환이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링(예: 신체 검사, 혈압 측정, 헤마토크릿을 포함한 실험실 검사) 및 전해질 검사가 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 다파글리플로진의 일시적 투여 중단이 권장된다.</p> <p>3) 케톤산증</p> <p>시판 후 조사에서 다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다.</p> <p>혈당수치가 250mg/dL 보다 낮더라도 다파글리플로진과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 다파글리플로진으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 다파글리플로진의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다.</p> <p>케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.</p> <p>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, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제 1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.</p>	<p>의 노출은 중증의 간장애 환자에서 증가된다.</p> <p>2) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용</p> <p>다파글리플로진은 작용 기전으로 인하여 약간의 혈압 감소로 이어지는 배뇨 증가가 임상연구에서 관찰되었다. 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다.</p> <p>항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다.</p> <p>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.</p> <p>3) 케톤산증</p> <p>다파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 다파글리플로진으로 치료받은 환자에서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다.</p> <p>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.</p> <p>케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.</p> <p>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, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제 1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>다파글리플로진의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케토산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 다파글리플로진으로 치료받는 환자에서 케토산증이 발생하는지 모니터링하고, 케토산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 다파글리플로진의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.</p> <p>4) 요로성패혈증과 신우신염</p> <p>다파글리플로진 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.</p> <p>5) 생식기 감염증(진균 포함)</p> <p>다파글리플로진은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.</p> <p>6) 고령 환자</p> <p>고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다.</p> <p>65세 이상의 피험자에서, 다파글리플로진 투여군은 위약 투여군에 비해 신장에 혹은 신부전과 관련된 이상반응을 나타낸 피험자의 비율이 더 높았다. 신기능과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈청 크레아티닌 상승이었고, 이들의 대부분은 일시적이고 가벼웠었다.</p> <p>고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다. 65세 이상의 피험자 중, 다파글리플로진을 투여받은 피험자에서 체액량 감소와 관련된 이상반응을 보인 비율이 더 높았다.</p> <p>75세 이상의 환자에서의 치료 경험은 제한적이다. 이들 환자군에서의 치료 개시는 권장되지 않는다.</p>	<p>이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케토산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케토산증이 발생하는지 모니터링하고, 케토산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.</p> <p>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 하며 언제 모니터링이 필요한지 교육받는 것이 권장된다. 케톤산증이 의심되는 경우 환자들은 신속히 치료를 받아야 한다.</p> <p>4) 요로성패혈증과 신우신염</p> <p>다파글리플로진 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.</p> <p>5) 생식기 감염증(진균 포함)</p> <p>다파글리플로진은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.</p> <p>6) 고령 환자</p> <p>고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 모든 환자에서와 마찬가지로 고령 환자에게도 신기능에 대한 동일한 권고가 적용된다.</p> <p>고령 환자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다.</p> <p>약동학적 측면에서 70세 이상 환자의 혈중 약물농도 노출에 관한 결론을 내리기에는 자료가 충분하지 않다.</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>7) 피오글리타존을 투여한 환자에 대한 사용</p> <p>다파글리플로진과 방광암 간의 인과적 관련성은 희박하지만, 예방적 조치로서, 피오글리타존을 병용 투여하고 있는 환자에 대한 사용은 권장되지 않는다. 현재의 피오글리타존의 역학적 자료는 피오글리타존을 투여한 당뇨병 환자에서 방광암의 위험이 약간 증가하였음을 시사한다.</p> <p>8) 헤마토크릿 상승</p> <p>다파글리플로진을 투여하였을 때, 헤마토크릿 상승이 관찰되었다. 따라서, 이미 헤마토크릿 수치가 증가한 환자에 대해서는 주의해야 한다.</p> <p>9) 병용 요법</p> <p>다파글리플로진은 GLP-1 유사체와 병용 연구된 적이 없다.</p> <p>10) 뇨 실험실 평가</p> <p>다파글리플로진을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.</p> <p>11) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용</p> <p>인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 다파글리플로진과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.</p> <p>12) 대혈관 합병증</p> <p>다파글리플로진 또는 기타 당뇨병 치료제에서 대혈관 합병증 발생 위험을 감소시켰다는 결정적 증거를 확립한 임상 시험은 없었다. 19개 임상 시험의 메타 분석에서, 다파글리플로진의 사용은 심혈관계 이상반응의 위험 증가와 관련이 없었다.</p> <p>13) 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자에게 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.</p> <p>14) 체중감소</p> <p>혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 다파글리플로진 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다.</p>	<p>7) 뇨 실험실 평가</p> <p>이 약을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.</p> <p>8) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물의 사용</p> <p>인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 이 약과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.</p> <p>9) 이 약과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자에게 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.</p> <p>10) 체중감소</p> <p>혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 24주 위약대조 단독요법 임상시험 결과, 체중의 기저치 대비 차이는 다파글리플로진 -3.16kg, 위약 -2.19kg으로 위약보다 체중감소가 높게 나타났다.</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>15) 하지 절단</p> <p>다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다.</p> <p>16) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)</p> <p>SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다.</p> <p>회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.</p> <p>다파글리플로진을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 다파글리플로진의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.</p>	<p>11) 하지 절단</p> <p><b>제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한</b> 다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 당뇨병 환자와는 일상적인 예방적 발관리에 대하여 상담하는 것이 중요하다.</p> <p>12) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)</p> <p>SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다(3. 이상반응, 3) 특정 이상반응에 대한 설명, ⑦ 회음부 괴저 (푸르니에 괴저) 참조). 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.</p> <p>이 약을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링 하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.</p>
<p>11. 전문가를 위한 정보</p> <p>1) 작용기전 : 다파글리플로진은 매우 강력하고(Ki: 0.55 nM), 선택적이며 가역적인 나트륨-글루코스 공동수송체 2 (SGLT2)의 저해제이다. SGLT2는 신장에서 선택적으로 발현되며 간, 골격근, 지방조직, 유방, 방광 및 뇌를 포함하여 70개가 넘는 다른 조직에서는 발현이 검출되지 않는다. SGLT2는 사구체 여과액으로부터 전신순환으로 포도당이 재흡수되는 과정에 관여하는 주된 수송체이다. 제2형 당뇨병에서는 고혈당증의 존재에도 불구하고 여과된 포도당의 재흡수가 저속된다. 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 어노 및 일시적인 나트륨 배설증가에 영향을 미친다. 다파글리플로진은 말초조직에서의 포도당 수송에 중요한 다른 포도당 수송체를 저해하지 않으며 소화관에서의 포도당 흡수를 책임지는 주요 수송체인 SGLT1과 비교시 SGLT2에 대해 1400배 이상 선택적이다.</p>	<p>11. 전문가를 위한 정보</p> <p>1) 작용기전: 다파글리플로진은 매우 강력하고(Ki: 0.55 nM), 선택적이며 가역적인 나트륨-글루코스-공동수송체 2 (SGLT2)의 저해제이다. SGLT2는 신장에서 선택적으로 발현되며 간, 골격근, 지방조직, 유방, 방광 및 뇌를 포함하여 70개가 넘는 다른 조직에서는 발현이 검출되지 않는다. SGLT2는 사구체 여과액으로부터 전신순환으로 포도당이 재흡수되는 과정에 관여하는 주된 수송체이다. 제2형 당뇨병에서는 고혈당증의 존재에도 불구하고 여과된 포도당의 재흡수가 저속된다.</p> <p>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 24</p>

기허가사항*	변경(안)
<p>2) 약동학적 정보</p> <p>① 흡수 : 다파글리플로진은 경구 투여 후 신속하게 흡수된다. 혈중 다파글리플로진 최고 농도 (Cmax)는 일반적으로 공복 시 투여했을 때 2시간 이내에 도달되었다. Cmax와 AUC는 다파글리플로진 용량에 비례적으로 증가한다. 10 mg 경구 투여 시 다파글리플로진의 생체이용률은 78%이었고, 고지방식과 함께 투여했을 때 다파글리플로진의 Cmax는 공복 시 대비 최대 50% 감소되고, Tmax는 약 1시간 지연되며 AUC는 변하지 않았다. 이 차이는 임상적 의미가 없는 것으로 판단된다.</p> <p>② 분포 : 다파글리플로진의 단백 결합률은 약 91%이고 질환 상태(예. 신장에 또는 간장애 등)에 따라 달라지지 않는다.</p> <p>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.</p> <p>④ 배설: 다파글리플로진의 말단 소실 반감기(t1/2)는 12.9 시간이었고, 다파글리플로진 투여 후 전신청소율은 207ml/min 이었다. 다파글리플로진과 관련 대사체들은 주로 뇨를 통해서 배설되며, 이 중 대사되지 않은 다파글리플로진은 2% 미만이다. 14C-다파글리플로진 50 mg을 투여했을 때 뇨로부터 75%, 대변으로부터 21% 등 총 96%가 회수되었다. 대변에서, 투여량의 약 15%가 대사되지 않은 형태였다.</p> <p>⑤ 신장에 : 항정상태 (20 mg 1일 1회, 다파글리플로진 7일간 투여)에서 다파글리플로진의 평균 체내 노출은 정상 신기능을 가진 제2형 당뇨병자에 비해, 제2형 당뇨가 있으면서 경증, 중등도 또는 중증의 신기능 장애 (이오핵술의 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 혈액투석</p>	<p>시간 투여간격 내내 유지되며, 치료기간 동안 지속된다. 이 기전을 통해 신장에서 제거되는 포도당의 양은 혈중 포도당 농도 및 GFR에 의존적이다.</p> <p>다파글리플로진은 저혈당증에 대한 반응으로 정상적인 내인성 포도당 생성을 손상시키지 않는다. 다파글리플로진의 작용은 인슐린 분비 및 작용과는 무관하다. 다파글리플로진에 의해 유도되는 뇨중 포도당 배설은 칼로리 소실과 체중 감소로 이어진다. 또한 다파글리플로진에 의한 포도당과 나트륨의 공동수송 저해는 경증의 이뇨 및 일시적인 나트륨 배설증가에 영향을 미친다. 다파글리플로진은 말초 조직에서의 포도당 수송에 중요한 다른 포도당 수송체를 저해하지 않으며 소화관에서의 포도당 흡수를 책임지는 주요 수송체인 SGLT1과 비교시 SGLT2에 대해 1400배 이상 선택적이다.</p> <p>2) 약동학적 정보:</p> <p>① 흡수: 다파글리플로진은 경구 투여 후 신속하게 흡수된다. 혈중 다파글리플로진 최고 농도 (Cmax)는 일반적으로 공복 시 투여했을 때 2시간 이내에 도달되었다. Cmax와 AUC는 다파글리플로진 용량에 비례적으로 증가한다. 10 mg 경구 투여 시 다파글리플로진의 생체이용률은 78%이었고, 고지방식과 함께 투여했을 때 다파글리플로진의 Cmax는 공복 시 대비 최대 50% 감소되고, Tmax는 약 1시간 지연되며 AUC는 변하지 않았다. 이 차이는 임상적 의미가 없는 것으로 판단된다.</p> <p>② 분포 : 다파글리플로진의 단백 결합률은 약 91%이고 질환 상태(예. 신장에 또는 간장애 등)에 따라 달라지지 않는다.</p> <p>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.</p> <p>④ 배설: 다파글리플로진의 말단 소실 반감기(t1/2)는 12.9 시간이었고, 다파글리플로진 투여 후 전신청소율은 207ml/min 이었다. 다파글리플로진과 관련 대사체들은 주로 뇨를 통해서 배설되며, 이 중 대사되지 않은 다파글리플로진은 2% 미만이다. 14C-다파글리플로진 50 mg을 투여했을 때 뇨로부터 75%, 대변으로부터 21% 등 총 96%가 회수되었다. 대변에서, 투여량의 약 15%가 대사되지 않은 형태였다.</p> <p>⑤ 신장에 : 항정상태 (20 mg 1일 1회, 다파글리플로진 7일간 투여)에서 다파글리플로진의 평균 체내 노출은 정상 신기능을 가진 제2형 당뇨병자에 비해, 제2형 당뇨가 있으면서 경증, 중등도 또는 중증의 신기능 장애 (이오핵술의 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 혈액투석</p>

기허가사항*	변경(안)																																						
<p>의 영향은 알려지지 않았다.</p> <p>⑥ 간장애 : 경증 또는 중등도의 간장애(Child-Pugh Class A, B)가 있는 시험대상자에서 다파글리플로진의 Cmax와 AUC는 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 각각 12%와 36% 더 높았다. 이는 임상적으로 유의한 차이는 아닌 것으로 판단된다. 중증의 간장애(Child-Pugh Class C)가 있는 시험대상자에서 다파글리플로진의 평균 Cmax와 AUC는 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 각각 40%와 67% 더 높았다.</p> <p>3) 임상시험정보 다파글리플로진의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 6,362명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 13건의 이중맹검, 무작위배정, 대조 임상시험이 수행되었고, 이 중 4,273명이 다파글리플로진을 투여 받았다. 12건의 연구들은 투여 기간이 24주였고 이 중 8건에서 24~80주의 투여 기간을 추가 (최대 104주)한 장기 시험으로 연장되었다. 1건은 52주 시험이었으며 52주, 104주로 연장되었다. 추가적으로 854명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 삭사글립틴과 다파글리플로진의 병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주 이중맹검, 무작위배정, 대조군 임상시험 2건이 수행되었다.</p> <p>(중략)</p> <p>표 10 삭사글립틴과 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">유효성 평가변수</th> <th colspan="2">삭사글립틴1 + 메트포르민2</th> </tr> <tr> <th>다파글리플로진 10mg N=160a</th> <th>위약 N=160a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA1c (%) (LRM)b 기저치 (평균)</td> <td>8.24</td> <td>8.16</td> </tr> <tr> <td>기저치 대비 차이c</td> <td>-0.82</td> <td>-0.10</td> </tr> <tr> <td>위약 대비 차이c (95% CI)</td> <td>-0.72* (-0.91, -0.53)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>HbA1c &lt; 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) : 기저치에 대해 보정</td> <td>38.0*</td> <td>12.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>1 삭사글립틴 5mg/day, 2 메트포르민 ≥1500mg/day</p> <p>a 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자</p> <p>b 경시적 반복 측정 (LRM: Longitudinal repeated measures), 구제치료 전 자료</p> <p>c 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)</p> <p>* p-value &lt; 0.0001</p>	유효성 평가변수	삭사글립틴1 + 메트포르민2		다파글리플로진 10mg N=160a	위약 N=160a	HbA1c (%) (LRM)b 기저치 (평균)	8.24	8.16	기저치 대비 차이c	-0.82	-0.10	위약 대비 차이c (95% CI)	-0.72* (-0.91, -0.53)		HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) : 기저치에 대해 보정	38.0*	12.4	<p>의 영향은 알려지지 않았다. 집단약동학 모델로 신기능 저하가 정상 노출에 미치는 영향을 평가하였다. 기존의 결과와 일관되게 정상 신기능 환자보다 만성신장병 환자에서 이 모델의 예측 AUC가 더 높게 나왔고, 제2형 당뇨병이 있거나 없는 만성신장병 환자에서 유사하게 다르지 않았다.</p> <p>⑥ 간장애 : 경증 또는 중등도의 간장애(Child-Pugh Class A, B)가 있는 시험대상자에서 다파글리플로진의 Cmax와 AUC는 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 각각 12%와 36% 더 높았다. 이는 임상적으로 유의한 차이가 아닌 것으로 판단된다. 중증의 간장애(Child-Pugh Class C)가 있는 시험대상자에서 다파글리플로진의 평균 Cmax와 AUC는 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 각각 40%와 67% 더 높았다.</p> <p>3) 임상시험정보 다파글리플로진의 혈당 강하 유효성과 안전성을 평가하기 위한 6,362명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 13건의 이중맹검, 무작위배정, 대조 임상시험이 수행되었고, 이 중 4,273명이 다파글리플로진을 투여 받았다. 12건의 연구들은 투여 기간이 24주였고 이 중 8건에서 24~80주의 투여 기간을 추가 (최대 104주)한 장기 시험으로 연장되었다. 1건은 52주 시험이었으며 52주, 104주로 연장되었다. 추가적으로 854명의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 삭사글립틴과 다파글리플로진의 병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주 이중맹검, 무작위 배정, 대조군 임상시험 2건이 수행되었다.</p> <p>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.</p> <p>(중략)</p> <p>표 10 삭사글립틴과 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">유효성 평가변수</th> <th colspan="2">삭사글립틴1 + 메트포르민2</th> </tr> <tr> <th>다파글리플로진 10mg N=160a</th> <th>위약 N=160a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA1c (%) (LRM)b 기저치 (평균)</td> <td>8.24</td> <td>8.16</td> </tr> <tr> <td>기저치 대비 차이c</td> <td>-0.82</td> <td>-0.10</td> </tr> <tr> <td>위약 대비 차이c (95% CI)</td> <td>-0.72* (-0.91, -0.53)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>HbA1c &lt; 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) : 기저치에 대해 보정</td> <td>38.0*</td> <td>12.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>1 삭사글립틴 5mg/day, 2 메트포르민 ≥1500mg/day</p> <p>a 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자</p> <p>b 경시적 반복 측정 (LRM: Longitudinal repeated measures), 구제치료 전 자료</p> <p>c 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)</p> <p>* p-value &lt; 0.0001</p> <p>표 11 피오글리타존으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 다파글리플로진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCFa)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d9ead3;">유효성 평가변수</th> <th style="background-color: #d9ead3;">피오글리타존</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #d9ead3;"> </td> <td style="background-color: #d9ead3;"> </td> </tr> </tbody> </table>	유효성 평가변수	삭사글립틴1 + 메트포르민2		다파글리플로진 10mg N=160a	위약 N=160a	HbA1c (%) (LRM)b 기저치 (평균)	8.24	8.16	기저치 대비 차이c	-0.82	-0.10	위약 대비 차이c (95% CI)	-0.72* (-0.91, -0.53)		HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) : 기저치에 대해 보정	38.0*	12.4	유효성 평가변수	피오글리타존		
유효성 평가변수		삭사글립틴1 + 메트포르민2																																					
	다파글리플로진 10mg N=160a	위약 N=160a																																					
HbA1c (%) (LRM)b 기저치 (평균)	8.24	8.16																																					
기저치 대비 차이c	-0.82	-0.10																																					
위약 대비 차이c (95% CI)	-0.72* (-0.91, -0.53)																																						
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) : 기저치에 대해 보정	38.0*	12.4																																					
유효성 평가변수	삭사글립틴1 + 메트포르민2																																						
	다파글리플로진 10mg N=160a	위약 N=160a																																					
HbA1c (%) (LRM)b 기저치 (평균)	8.24	8.16																																					
기저치 대비 차이c	-0.82	-0.10																																					
위약 대비 차이c (95% CI)	-0.72* (-0.91, -0.53)																																						
HbA1c < 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) : 기저치에 대해 보정	38.0*	12.4																																					
유효성 평가변수	피오글리타존																																						

기허가사항*	변경(안)		
<p>(중략)</p> <p>식후 혈당</p> <p>다파글리플로진 10 mg을 글리메피리드 또는 시타글립틴 (단독 또는 메트포르민 병용)에 추가 병용했을 때 식후 2시간 혈당의 감소가 24 주에서 확인되었으며 48주까지 유지되었다.</p> <p>심혈관계 및 신장에 대한 영향</p> <p>DECLARE 연구는 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험으로서, 기존 치료 요법에 다파글리플로진을 추가하였을 때 심혈관계 및 신장에 대한 위약 대비 다파글리플로진의 영향을 확인 하기 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.</p> <p>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.</p> <p>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/m<sup>2</sup>이었다.</p> <p>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)이 있었다.</p> <p>환자 대부분 (98%)은 베이스라인에서 1종 이상의 당뇨 치료를 위한</p>		다파글리플로진 10 mg N = 140 <sup>b</sup>	위약 N = 139 <sup>b</sup>
	HbA1c (%) 기저치 (평균) 기저치 대비 차이 <sup>c</sup> 위약대비 차이 <sup>c</sup> (95% CI)	8.37 -0.97 -0.55* (-0.78, -0.31)	8.34 -0.42
	HbA1c <7%에 도달 한 시험대상자의 비율 (%) 기저치에 대해 보정	38.8**	22.4
	<p>a LOCF: Last observation carried forward</p> <p>b 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자</p> <p>c 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)</p> <p>*p-value &lt;0.0001</p> <p>**p-value &lt;0.05</p> <p>(중략)</p> <p>식후 혈당</p> <p>다파글리플로진 10 mg을 글리메피리드 또는 시타글립틴 (단독 또는 메트포르민 병용)에 추가 병용했을 때 식후 2시간 혈당의 감소가 24 주에서 확인되었으며 48주까지 유지되었다.</p> <p>심혈관계 및 신장에 대한 영향</p> <p>DECLARE 연구는 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험으로서, 기존 치료 요법에 다파글리플로진을 추가하였을 때 심혈관계 및 신장에 대한 위약 대비 다파글리플로진의 영향을 확인 하기 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.</p> <p>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.</p> <p>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/m<sup>2</sup>이었다.</p> <p>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)이 있었다.</p> <p>환자 대부분 (98%)은 베이스라인에서 1종 이상의 당뇨 치료를 위한</p>		

기허가사항*	변경(안)																																				
	<p>약제를 투여 받고 있었다. 82%는 메트포르민, 41%는 인슐린, 43%는 설포닐우레아로 치료 중이었다.</p> <p>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.</p> <p>주요 심혈관계 관련 사건</p> <p>다파글리플로진 10 mg은 심혈관계 질환 사망, 심근경색 또는 허혈성 뇌졸중으로 정의되는 심혈관계 관련 사건(MACE)의 복합 평가변수에 대한 위약 대비 비열등성을 입증하였다(단측 <math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망</p> <p>다파글리플로진 10mg은 일차 복합 평가변수인 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망의 예방에 대해 위약 대비 우월한 효과를 나타냈다 (그림 1).</p> <p>각 요소에 대한 탐색적 분석에서 심부전으로 인한 입원 발생률의 유의한 감소가 치료 효과의 차이에 기여하였으며, 심혈관계 질환 사망에서는 유의한 차이가 없었다.</p> <p>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.</p> <p>그림 1. 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관계 질환 사망 사건 첫 발생까지의 기간</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>환자 수</th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> <th>36</th> <th>42</th> <th>48</th> <th>54</th> <th>60</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>다파글리플로진</td> <td>8082</td> <td>8017</td> <td>8415</td> <td>8322</td> <td>8224</td> <td>8010</td> <td>7970</td> <td>7487</td> <td>5445</td> <td>1628</td> <td></td> </tr> <tr> <td>위약</td> <td>8578</td> <td>8485</td> <td>8387</td> <td>8259</td> <td>8127</td> <td>8003</td> <td>7880</td> <td>7367</td> <td>5362</td> <td>1573</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>환자 수: 구간 별 시작 시점에서 대상 환자 수 (patients at risk)</p> <p>신장병증</p> <p>신장과 관련한 평가변수는 탐색적 목적으로 평가되었다.</p> <p>다파글리플로진은 확인된 지속적 eGFR 감소, 말기 신질환, 신장 포</p>	환자 수	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	다파글리플로진	8082	8017	8415	8322	8224	8010	7970	7487	5445	1628		위약	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573	
환자 수	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60																										
다파글리플로진	8082	8017	8415	8322	8224	8010	7970	7487	5445	1628																											
위약	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573																											

기허가사항*	변경(안)
<p>4) 비임상 안전성 자료 (이하 생략)</p>	<p>는 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.</p> <p>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.</p> <p>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]).</p> <p>4) 비임상 안전성 자료 (이하 생략)</p>

\* 원개발사품목(포시가정5밀리그램(다파글리플로진프로판디올수화물)외 1품목)의 허가사항을 기준으로 작성되었으며, 개별 변경 대상 품목의 일부 허가사항은 각각 상이할 수 있음.