제 2형 당뇨병 치료제

# 다파론듀오® 서방정 5/500mg 10/500mg 5/1000mg 10/1000mg

전문의약품

(다파글리플로진비스나트륨-프롤린/메트포르민염산염)

**[원료약품의 분류]** 1정 중

다파론듀오서방정5/500mg

유효성분: 다파글리플로진비스-프롤린(별규) ····· 7.8mg(다파글리플로진 5.0mg)

메트포르민염산염(BP) ····· 500.0mg

기타 첨가제 : 콜가스톨민, 마크로골 - 폴리비닐알코올공중합체, 스테아르산마그네슘, 오파드리아주황색(OX32A530002), 클로이드성이산화규소, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히프로멜로오스

다파론듀오서방정5/1000mg

유효성분: 다파글리플로진비스-프롤린(별규) ····· 7.8mg(다파글리플로진 5.0mg)

메트포르민염산염(BP) ····· 1000.0mg

기타 첨가제 : 콜가스톨민, 마크로골 - 폴리비닐알코올공중합체, 스테아르산마그네슘, 오파드리아분홍색(OX32A640028), 클로이드성이산화규소, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히프로멜로오스

다파론듀오서방정10/500mg

유효성분: 다파글리플로진비스-프롤린(별규) ····· 15.6mg(다파글리플로진 10.0mg)

메트포르민염산염(BP) ····· 500.0mg

기타 첨가제 : 콜가스톨민, 마크로골 - 폴리비닐알코올공중합체, 스테아르산마그네슘, 오파드리아분홍색(OX32A5400011), 클로이드성이산화규소, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히프로멜로오스

다파론듀오서방정10/1000mg

유효성분: 다파글리플로진비스-프롤린(별규) ····· 15.6mg(다파글리플로진 10.0mg)

메트포르민염산염(BP) ····· 1000.0mg

기타 첨가제 : 콜가스톨민, 마크로골 - 폴리비닐알코올공중합체, 스테아르산마그네슘, 오파드리아노란색(OX32A220009), 클로이드성이산화규소, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히프로멜로오스

**[성 상]**

다파론듀오서방정5/500mg : 주황색의 양면이 볼록한 장방형 서방성 필름코팅정

다파론듀오서방정5/1000mg : 진한 분홍색의 양면이 볼록한 타원형 서방성 필름코팅정

다파론듀오서방정10/500mg : 분홍색의 양면이 볼록한 장방형 서방성 필름코팅정

다파론듀오서방정10/1000mg : 노란색의 양면이 볼록한 타원형 서방성 필름코팅정

**[효능 · 효과]**

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

혈당이 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인되었거나 심혈관계 위험인자가 있는 환자에서 심혈관계 대한 다파글리플로진의 영향은 사용상의 주의사항 1.2. 전문가들 위한 정보, 2. 임상시험 정보 항 참조하세요.

**[용법 · 용량]**

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

이 약은 일반적으로 저녁식사와 함께 1일 1회 투여한다.

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

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 이루어진 경우 :

이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 있는 경우 초기 요법으로 사용될 때 이 약의 권장된 시작용량은 1일 1회 5mg/500mg 또는 10mg/500mg의 1정이다.

메트포르민의 위장관계 부작용을 줄이기 위해 단계적으로 용량을 조절한다.

메트포르민으로 치료를 받고 있는 환자에서 다파글리플로진 병용용량은 10mg 1일 1회이며 이 약 용량은 복용 중이던 메트포르민의 용량 또는 이에 치료학적으로 근접한 적정 용량을 제공하도록 한다. 메트포르민 속방정에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 2일째 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.

다파글리플로진과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자에서, 이 약 용량은 다파글리플로진과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다. 메트포르민 속방정에서 서방성 제제로의 변환시, 혈당 조절은 2일째 모니터링 되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다.

이 약을 인슐린 또는 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용하여 사용하는 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해 더 낮은 용량의 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 고려할 수 있다.

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

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

**신장애**

경증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

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

이 약에 내약성이 우수한 환자 중 추정 사구체여과율(eGFR)이 45mL/min/1.73㎡ 이상 60mL/min/1.73㎡ 미만인고 유산스톡 위험을 증가시킬 만한 다른 중상을 동반하지 않은 환자는 이 약의 구성성분 중 메트포르민염산염을 최대 1일 1000mg으로 투여한다.

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

**고령자**

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

**[사용상의 주의사항]**

1. 경고

메트포르민염산염

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

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 주성분 또는 환기제에 대한 과민반응 병력이 있는 환자

2) 크레아티닌 청소율 45mL/min 미만 또는 추정 사구체 여과율 45mL/min/1.73㎡ 미만으로 정의되는 중등도 (stage 3a) 및 중증의 신장애 환자

3) 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 쇠퇴 (쇠퍼, 급성 심근경색, 패혈증과 같은 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태

4) 제 1형 당뇨병, 유산스톡, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다].

5) 당뇨병성 전혼수

6) 외과치료가 필요한 울혈성 심부전 환자

7) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 경사촬영, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등를 받는 환자[급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다].

8) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신감염 환자[세균성 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경우의 심하기 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.

9) 수술 과정의 경우에[수술 4주에 걸쳐서 제한이 있는 개별은 수술은 제외] 이 약은 수술 48시간 전부터 경구섭취가 회복되고 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.

10) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자

11) 간기능 장애[소변전 간 기능은 유산스톡의 발병 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.], 호흡기 부전, 급성 심근경색, 소크와 같이 조직 저산소증을 유발할 수 있는 급성 또는 만성질환, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위험성에 환자

12) 임부, 양신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

13) 투석 중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 급성신장손상 및 신기능 장애

메트포르민은 혈중내 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, 만성심부전, 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 패혈증실혈, 위장질환, 과도한 옆노출이) 일어날 경우 일시적 투약 중단을 고려하고, 급성신장손상이 발생하는지 모니터링한다. 만약 급성신장손상이 발생하는 경우, 이 약의 치료를 즉시 중단하고 조치해야 한다.

다파글리플로진 : 혈당 조절에 대한 다파글리플로진의 유효성은 신장 기능에 따라 다르다. 중등도의 신장애가 있는 환자에서 유효성이 감소하며, 중증의 신장애 환자의 경우, 유효성이 없을 수도 있다[혈당 용량 참조]. 중등도의 신장애 환자[추정 사구체 여과율 (eGFR) 60mL/min/1.73㎡ 미만]에서 다파글리플로진을 투여한 피험자들은 위약을 투여한 피험자들에 비해 크레아티닌, 인, 부갑상샘 호르몬[PTH] 상승 및 저혈압의 이상반응을 나타냈는 비율이 더 높았다.

다파글리플로진은 eGFR이 60mL/min/1.73㎡ 미만인 환자에서 치료를 시작해서는 안된다. eG FR이 지속적으로 45mL/min/1.73㎡ 미만인 경우 투여를 중단해야 한다. 다파글리플로진은 중증의 신장애[eGFR 30mL/min/1.73㎡ 미만] 또는 말기 신질환[ESRD]에 대해서는 연구되지 않았다.

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

신기능 모니터링은 다음과 같이 권장된다:

· 이 약 투여를 시작하기 전 및 이후 적어도 매년

· 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 약제를 투여 전 및 그 이후 정기적으로

· 중등도 신장애로 진행하는 경우, 매년 2~4회 사이, CrCl ( 45mL/min 또는 eGFR ( 45mL/min/1.73㎡미만으로 신기능이 감소되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

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

2) 체액량 감소. 일것도 저혈압 위험이 있는 환자에 대한 사용.

다파글리플로진은 적절 기전으로 인해서 약리적 혈압 감소로 이어지는 바, 증가가 임상연구에서 관찰되었다. 이는 매우 높은 혈당 농도를 가진 환자에게서 더 현저하게 나타날 수 있다. 심혈관계 질환으로 진단된 환자, 항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자의 경우, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 한다.

체액량 감소를 유발할 수 있는 질환 질환에 위장장애 경증이 있는 경우, 체액량 상태에 대한 면밀한 모니터링에 신체 검사, 혈압 측정, 혈액검사로 및 전해질 검사를 포함한 실험실 검사이 권장된다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다.

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

4) 심부전

NYHA class IV에 대한 이 약의 임상시험 경험이 없다.

4. 이상반응

다파글리플로진과 메트포르민염산염

속발형 또는 내성형 메트포르민과 병용투여한 다파글리플로진에 관한 장애의 위약대조, 임상시험을 통합한 사전 정의된 통합안으로부터 얻은 안전성 분석 결과는 다파글리프로진의 13개의 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석 결과에 유사하게[제제]다파글리플로진의 안전성 프로파일 요약 참고], 이 유형의 임상시험에서 9800명의 피험자가 다파글리플로진 10mg과 메트포르민을 투여 받았고, 1868명이 위약과 메트포르민을 투여 받았다.

다파글리플로진

1) 안전성 프로파일의 요약

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

다파글리플로진 10mg을 투여한 2,360명 및 위약을 투여한 2,308명이 포함된 12건의 단기 (최장 24주간) 위약 대조 시험에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 안전성 및 내약성의 평가가 수행된 바 있다.

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상시험인, 전문가를 위한 정보, 2. 임상시험 정보 항 참조하세는 6304명에게 다파글리플로진 10mg, 6,99명에게 위약이 투여되었으며 평균 노출 기간은 48개월이었다. 총 30,623인-년(patient-years)의 다파글리플로진 노출이 있었다. 임상 연구 전반에 걸쳐 기장 흔하게 보고된 이상반응은 생식기 감염이었다.

2) 이상반응 목록

위약 대조 임상 시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 용량과 관련된 이상반응은 없었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게≥ 1/10), 흔하게≥ 1/100 ~ ( 1/10), 흔하지 않게≥ 1/1,000 ~ ( 1/100), 드물게≥ 1/10,000 ~ ( 1/1,000), 매우 드물게( 1/10,000), 빈도불명이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 1 위약 대조 시험에서의 이상반응[a]

| 기관계 | 매우 흔하게 | 흔하게[e] | 흔하지 않게[e] | 드물게 |
|---|---|---|---|---|
| 감염 | | 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염[b,c] 요로 감염[d,e,f] | 진균감염[e] | |
| 대사 및 영양 | 저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 함께 사용할 때)[g] | | 체액량 감소[h,i], 구갈[e] | 당뇨병성 케톤산증[j] |
| 신경계 | | 현기증 | | |
| 위장관 이상 | | | 변비[e], 구강건조[e] | |
| 근골격계 및 결합조직 | | 요통[e] | | |
| 신장 및 비뇨기계 | | 배뇨통, 다뇨[e,g] | 야간뇨[e] | |
| 생식기계 및 유방 | | | 외음부 기려음증[e] 생식기 기려음증[e] | |
| 실험실의 수치 | | 헤마토크릿 상승[e]<br>치료 초기 신장 크레아티닌 청소율 감소[e] 이상지질혈증[e] | 치료 초기 혈중 크레아티닌 상승[e,k]<br>혈중 요소 상승[e] 체중 감소[e] | |

a 이 표는 혈당 구재에 관계없이, 24주간(72일까지)의 자료를 나타낸 것이다.

b 추가 정보는 이래 해당하는 다른항 참고하다.

c 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 시판 전이전 선호 용어로서 다음을 포함한다: 외음질 진균감염, 질염, 귀두염, 생식기 진균감염, 외음질 칸디다증, 외음부질염, 칸디다, 귀두염, 생식기 칸디다증, 생식기 감염, 남성 생식기 감염, 음경 감염, 외음염, 세균성 질염, 요로 농양.

d 요로감염은 다음 이상반응을 포함한다. 다만으로 보고된 순서는 다음과 같다. 요로감염, 방광염, 대장균요로감염, 비뇨생식기감염, 신장시염, 방광삼각염, 요도염, 신장감염, 전립선염.

e 제약량 감소는 시판 전이전 선호 용어로서 다음을 포함한다: 탈수, 저혈압증, 저혈압.

f 제제형 당뇨병 환자를 대상으로 한 심혈관계 영향 평가 임상시험으로부터 보고된 것이다. 빈도는 연간 발생률에 기반한다.

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

h 헤마토크릿의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 다파글리플로진 10mg에서 2.30%, 위약군에서 -0.33%였다. 헤마토크릿 수치 )55%의 변화는 다파글리플로진 10mg에서 1.3%, 위약군에서 0.4%로 보고되었다.

i 이 약 10mg과 위약을 비교한 베이스라인으로부터의 평균 변화율 변화는 다음과 같다: 총 콜레스테롤 2.5% vs 0.0%; HDL 콜레스테롤 6.0% vs 2.7%; LDL 콜레스테롤 2.9% vs -1.0%; 중성지방 -2.7% vs -0.7%.

* 피험자의 2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비해 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

** 연구자에 의해 연관된 것으로(연관되지 않을 가능성이) 있는 것우 포함) 보고되었으며, 피험자의 0.2% 이상에서 보고되었으며, 다파글리플로진 10mg을 투여한 군에서 위약군에 비하여 적어도 3명 더 많은 피험자에게서 0.1% 이상 더 높은 빈도로 보고되었다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염

임상시험 12건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 외음부질염, 귀두염 및 관련 생식기 감염은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여한 피험자의 각각 5.5%와 0.8%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 9.4%, 12%), 과거 병력이 있는 피험자들은 재발성 감염을 나타낼 가능성이 더 높았다.

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험에서는 생식기 감염의 중증한 이상사례가 매우 적었으며 고르게 분포되었다 다파글리플로진 및 위약군, 각각 2명).

② 저혈당

저혈당의 빈도는 각 시험에 사용된 기저 요법의 종류에 따라 좌우되었다.

다파글리플로진의 단독 투여, 메트포르민 혹은 사타글리네티네트로진 단독 혹은 혼합 병용에 대한 추가 병용 연구에서 2형)한 저혈당 에피소드의 빈도는 투약 102주까지 위약을 포함한 투여군 2에 유사하였다(4[, 9%). 메트포르민 기저요법 하에 다파글리플로진과 식사글리틴의 병용요법을 평가한 1160명의 안전성 정보를 종합 분석했을 때 24주에서 전반적인 저혈당 발생률이 낮았다 (모든 근에서 ≤ 1.8%). 모든 시험들에서, 주요한 저혈당 사건은 흔하지 않았고, 다파글리플로진 투여군과 위약군 2명 동등하였다. 설포닐우레아 추가 병용 연구 및 인슐린 추가 병용 연구에서 저혈당 발생률이 더 높았다.

글리메피리드 추가 병용 연구에서 24 주와 48 주에에, 2형)한 저혈당 에피소드가 이 약 10mg 및 글리메피리드 병용 투여군[각각 6.0%, 7.9%]에서 위약 및 글리메피리드 병용 투여군[각각 2.1%, 2.1%]에 비해 더 빈번하게 보고되었다.

인슐린 추가 병용 연구에서 주요한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 0.5%, 1.0% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 0.5% 보고되었다. 2형)한 저혈당 에피소드는 인슐린 추가 병용으로 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자에서 24주와 104주차에 각각 40.3%, 53.1% 보고되었고, 인슐린 추가 병용으로 위약을 투여한 환자에서 34.0%, 41.6% 보고되었다.

메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법 시험에서, 24주까지 주요 저혈당증 에피소드가 보고되지 않았다. 2중 저혈당증 에피소드가 다파글리플로진 10mg + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 12.8%와 위약 + 메트포르민 및 설포닐우레아 투여 시험대상자의 3.7%에서 보고되었다.

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험에서는 위약 대비 다파글리플로진 10mg이 주요 저혈당 사건 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 주요 저혈당 사건은 다파글리플로진대조에서 58명 (0.7%), 위약군에서 83명 (1.0%) 보고되었다.

③ 제제량 감소.

임상시험 12건으로부터의 안전성 통합 자료에 따르면 제제량 감소빈도수, 저혈압증, 또는 저혈압 포함를 사사하는 약물반응은 다파글리플로진 10mg 투여군과 위약 투여군 피험자에서 각각 1.1%와 0.7% 보고되었다. 피험자의 0.2% 미만에서 발생한 중대한 반응은 다파글리플로진 10mg군과 위약군 2명에 고르게 분포되었다.

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험에서 제제량 감소를 사사하는 이상사례가 나타난 환자의 수는 다파글리플로진군 2명 (2.3%) 및 위약군 20명 (2.4%)으로 투여군 2에 고르게 분포되었다. 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 8명 (0.9%), 위약군 7명 (0.8%)에서 보고되었다. 이상사례들은 연령, 이뇨제 사용여부, 혈압 역치인하제 치료요소 저해제 또는 안지오텐신 수용체 차단제 사용여부 등 하위군 전반에서 일관적으로 투여 간 고르게 분포되었다. 기저 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60mL/min/1.73㎡ 미만인 환자 집단에서 제제량 감소를 사사하는 중대한 이상사례는 다파글리플로진군에서 9건 위약군에서 0건 보고되었다.

④ 당뇨병성 케톤산증

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험 (다파글리플로진 노출기간 중간값 49개월)에서 당뇨병성 케톤산증 사례는 다파글리플로진 10mg을 투여한 환자군에서 2명, 위약군에서 0명 보고되었다. 발생 시점은 연구 기간 전체에 고르게 분포되었다.

다파글리플로진의 당뇨병성 케톤산증 사례가 발생한 27명 중 22명은 사례가 발생한 시점에 인슐린을 병용하고 있었다. 당뇨병성 케톤산증의 유발 요인은 제제형 당뇨 환자집단에서 예상되는 바와 같이 나타났다 (5. 일반적 주의사항, 7) 케톤산증항 참조).

⑤ 요로 감염

임상시험 12건으로부터의 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.

다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가한 임상시험에서 요로 감염의 중대한 이상사례는 다파글리플로진 10 mg 투여군에서 70건 (1.3%)보다 빈도가 낮았다.

⑥ 크레아티닌 증가

크레아티닌 증가의 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 ≥ 60mL/min/1.73㎡)인 환자에서 이 이상반응들은 다파글리플로진 10mg 및 위약을 투여 시 각각 1.3%와 0.8%에서 보고되었다. 이 이상반응들은 eGFR ≥ 30 및 ( 60mL/min/1.73㎡ 인 환자에서 더 많이 보고되었다. 다파글리플로진 10mg 및 위약에서 각각 8.0%, 와 9.3%).

신장과 관련된 이상반응을 보인 환자에 대한 향후 평가에서 대부분 환자에서 혈청크레아티닌 변화가 기저수준으로부터 ≤ 0.5mg/dL으로 관찰되었다. 증가된 크레아티닌은 일반적으로 투여 기간 동안 일시적으로 나타나거나 투여중단 후 회복된다.

고령자 및 신장애 환자 (eGFR 60mL/min/1.73㎡ 미만)를 포함한 임상시험(다파글리플로진의 심혈관계 영향을 평가하여 다파글리플로진과 위약군 모두 시간 경과에 따라 eGFR이 감소하였다. 6년 경과 후 평균 eGFR이 다파글리플로진군에서 9인 낮아졌으며, 4년이 경과된 후에는 위약군 대비 다파글리플로진 군의 평균 eGFR이 약간 높았다.

4) 시판 후 조사

다음은 다파글리플로진의 시판 후 추가로 확인된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특성 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않다.

- 혈액시스템

- 모든 생혈용중 및 시약성

- 급성신장손상 및 신기능 장애

- 발진 - 발진은 임상연구에서 나타난 빈도 순에 따라 다음의 (대표용어를 포함한다: 발진, 전신 발진, 소양성 발진, 홍반발진, 반구진발진, 농포발진, 수포발진, 홍반발진, 홍삼형진, 및 위약대조 임상 연구 (다파글리플로진군 5390명, 모든 대조군 합계 3,400명)에서 발생의 빈도는 다파글리플로진군 (1.4%)와 모든 대조군 (1.4%)에서 유사하였으며 흔하게에 해당하였다.

메트포르민염산염

속방성 메트포르민의 위약 대조 단독 요법 시험에서, 설사 및 오심/구토가 메트포르민 치료군의 5% 초과해서 보고되었으며 위약 대조군에서 보다 흔하게 보고되었다 (설사 9.6% vs 2.6%, 오심/구토 6.5% vs 1.5%). 설사는 서방성 메트포르민 투여 환자의 0.8%에서 시행연의 중단을 유발하였다.

5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 6239명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 14.29%(891/6239명, 총 113건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

| | | 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.93%(12/6239명, 12건) | 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.16%(1/6239명, 1건) |
|---|---|---|---|
| 흔하지 않게(0.1~<1%미만) | 신경계 장애 | 길랑바레증후군 | - |
| | 감염 및 침습 | 세균성폐렴, 침범염 | - |
| | 근골격계 및 결합 조직 장애 | 요통, 건염 | - |
| | 전신장애 및 투여부위 상태 | 기슴통증 | - |
| | 손상, 중독 및 시술상 합병증 | 열 화상, 손목골절 | - |
| | 신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함) | 위장관기질종양, 폐 악성 신생물, 지궁근종 | - |
| | 심장 장애 | 심방세동 | - |
| | 간담도 장애 | 급성담낭염 | 급성담낭염 |

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

| | | 인과관계와 상관없는 예상되지 못한 이상사례 10.11%(63/6239명, 79건) | 인과관계를 배제할 수 없는 예상되지 못한 약물이상반응 3.05%(19/6239명, 21건) |
|---|---|---|---|
| 흔하지 않게 (0.1~<1%미만) | 위장관계 장애 | 상부부통, 소화불량, 복부불편함, 설사, 복통, 위궤양, 괴민상대장증후군, 췌장염과, 치통 | 상부부통, 복부불편함, 설사, 괴민상대장증후군, 췌장염과 |
| | 신경계 장애 | 두통, 얼굴마비, 집중력저하증후군, 말초신경병증, 감각이상, 졸림, 진전 | 두통, 감각이상, 진전 |
| | 감염 및 침습 | 비인두염, 인두염, 아데노바이러스결막염, 대상포진, 세균성폐렴, 폐렴, 비염, 창상염 | - |
| | 임상 검사 | 알라닌아미노전이효소증가, 혈당증가 | 알라닌아미노전이효소증가, 혈당증가 |
| | 근골격계 및 결합 조직 장애 | 건염, 관절통, 근육통, 근막동통증후군, 골관절염, 골연골증, 사지통증, 관절주위염, 건초염, 방아쇠수지 | 근육통, 근막동통증후군 |
| | 전신장애 및 투여부위 상태 | 기슴통증, 무력증, 피로, 말초부종, 부종, 통증 | 피로, 부종 |
| | 대사 및 영양장애 | 비타민D결핍, 고혈당증 | 고혈당증 |
| | 신장 및 비뇨기 장애 | 요도증후군 | - |
| | 호흡기, 흉부 및 종격 장애 | 기침, 과호흡 | - |
| | 손상, 중독 및 시술상 합병증 | 피부 찰과상, 열 화상, 손목골절 | - |
| | 생식계 및 유방 장애 | 양성전립선비대증 | 양성전립선비대증 |
| | 피부 및 피부조직 장애 | 가려움증 | 가려움증 |
| | 신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함) | 위장관기질종양, 폐 악성 신생물, 자궁근종 | - |
| | 심장 장애 | 심방세동, 두근거림 | 두근거림 |
| | 정신 장애 | 불면증 | - |
| | 선천, 가족 및 유전 장애 | 제2형고지혈증 | - |
| | 귀 및 미로 장애 | 신경성난청 | 신경성난청 |
| | 간담도 장애 | 급성담낭염 | 급성담낭염 |

5. 일반적 주의사항

1) 유산증

메트포르민염산염 유산스톡은 이 약 투여 기간 중 메트포르민의 축적으로 발생할 수 있는 매우 드물지만 중대한 대사 합병증이다. 발병시 약 50%에서 치명적이다. 유산스톡은 급성신기능이상의, 심혈관계 및 폐렴증 상태에서 빈번하게 발생한다. 유산스톡은 당뇨병을 포함한 여러 병태생리학적 생화학 연관되어 유산한 조직 관류저하 및 저산소혈증이 있을 때 또한 발생할 수 있다. 유산스톡은 혈중 젖산염 수치의 증가(5mmol/L), 혈중 pH 감소, 음이온 차이가 증가하는 전해질 불균형 젖산/피루브산염 비의 증가로 특징지어진다. 메트포르민이 유산스톡의 원인으로 연관될 개연성 있다. 메트포르민의 혈장 수치는 일반적으로 5ug/mL 초과하다.

메트포르민염산염을 투여 받는 환자에서 유산스톡의 보고률은 매우 낮다 (약 0.03 사례/1000명-년, 0.015 치명적 사례/1000 명-년). 임상시험에서 메트포르민에 노출된 20,000명-년 이상에서 유산스톡의 보고는 없었다. 보고된 사례는 내인성 신질환 및 신장 관류저하를 포함한 유해한 사정이 있거나, 중증 여러 병증하는 의학적/수술적 문제가 있고 여러 병용 약물이 있는 당뇨 환자에서 일차적으로 발생하였다. 약물치료를 필요로 하는 울혈성 심부전이 있고 관류저하 및 저산소혈증의 위험이 있는 환자들에서는 유산스톡의 위험이 증가한다. 유산스톡의 위험은 신장애의 정도와 환자의 나이에 따라 증가한다.

또한 메트포르민은 저산소혈증, 탈수 또는 패혈증과 관련된 어떠한 상태가 있는 경우에 즉시 중단하도록 한다. 간기능 부전은 유산 제거 능력을 유의하게 제한할 수 있으므로, 메트포르민은 간질환의 임상적 또는 실험실적 근거가 있는 환자에게 일반적으로 투여를 피해야 한다.

알코올이 메트포르민의 유산 대사에 대한 영향을 강화시키므로 메트포르민을 복용 중일 때는 과도한 알코올 섭취를 주의해야 한다.

유산스톡의 발병은 종종 프롭하기 힘들며, 연관된 그밖에, 초췌그런, 무력증, 비특이적인 호통 등의 비특이적인 증상들이 동반된다. 시중이 더 심해질 경우, 저혈압증, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 가능성 있는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 신장이 영향에받일 때까지 메트포르민은 중단해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈중 포도당 및 필요한 경우, 혈중 pH (7.35), 유산 수치 및 혈중 메트포르민 수치까지도 유용할 수 있다. 일단 환자가 메트포르민 에는 용량 수준에서 안정화되면, 치료 시작시기에 환자 위험과의 중상은 유산스톡 또는 다른 중대한 질환에 의한 것일 수 있다.

메트포르민을 복용하는 환자에서 정상 신장치 이상이면서 5mmol/L. 이한인 공복상태의 정맥 혈장 젖산 수치는 반드시 유산스톡을 나타내지 보다는 질 조절 되지 않은 당뇨병 또는 비만, 혈액한 사체 활동, 또는 샘플 처리에 있어 기술적 문제와 같은 다른 기전으로 생명될 수 있다.

유산스톡은 케톤산증/케톤뇨증, 케톤혈증의 근거가 있는 다른 심한 당뇨 또는 당뇨병 환자에서 의심되어야 한다. 유산스톡은 의학적 응급 상황으로 인식되어 치료되어야 한다. 메트포르민을 복용하는 유산스톡이 있는 환자에서, 약물은 즉시 중단되어야 하며

– OCT2 억제제(베타딘, 돌루테그라비르, 라밤피진, 트리메토프림, 반데타닙, 아바코비르-3종 동의 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
– OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)의 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약물에 영향을 줄 수 있음
따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 정보에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약물을 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있다.
또한, 신독적 OCK-III(cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제(angiotensin Ⅱ receptor antagonists), 아나제톡틴 루트 아노제 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 한다.
2) 글리벤클라미드 제 3일 모노분리 환자에 대한 단독 투여 연구에서 메트포르민(상연)과 글리벤클라미드의 병용 투여는 메트포르민(상연)의 약물 동력학적 또는 약물 동력학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리벤클라미드의 AUC와 Cmax가 감소되는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단독 투여와 메트포르민(상연)의 혈중 농도와 약물 동력학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
3) 푸로세미드 건강한 사람에서 단일투여로 메트포르민(상연)과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민(상연)의 최상 혈중농도 및 전체 약물 노출량(AUC)을 60% 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민(상연)은 푸로세미드의 약물 동력학 변화에 영향을 미치지 않는다. 이 가지고 활용 시 상호작용 자료는 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민(상연)과 푸로세미드를 병용 투여 하였을 때 상호작용에 관련 유용한 정보는 없다.
4) 니페디핀 정상인 건강한 지원자에서 단일 투여로 메트포르민(상연)과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는 니페디핀의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민(상연)의 Cmpx와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax에 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민(상연)의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민(상연)은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.
5) 다른 약물과의 사용: 이런 약물은 고혈당증을 유발시키므로, 혈당 조절 실패에 이르게 할 수도 있다. 이러한 약물은 티아진계 약제 및 디론계, 코르티코스테로이드, 페노티아진계 약제, 에스트로겐, 경구피임제, 페니토인, 니코틴산, 교감신경약, 칼슘채널길항제, 이소니아지드이다. 그러한 약물을 메트포르민을 투여 받고 있는 환자에게 투여할 때, 환자의 혈당 조절을 주의하여 관찰하여야 한다. 그러한 약물을 메트포르민을 투여 받고 있는 환자에서 중단할 때, 환자의 저혈당을 주의하여 관찰하여야 한다. 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민(상연)과 프로프라놀롤, 메트포르민(상연)과 이부프로페노의 약물동력학적 상호간 서로 영향을 받지 않는다.
6) 메트포르민(상연)이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과의 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.
1) 우수글루카돈 감시의 건강
1) 우수글루카돈 감시는 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 측정결과의 신뢰도가 낮으므로 혈당 조절 모니터링 검사로써 권장되지 않는다. 혈당 조절 모니터링을 위해서는 다른 방법을 사용한다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여: 임신한 여성을 대상으로 적절하고 잘 대조된 임상시험 또는 각 생화에 대한 시험은 없다. 임부에서의 이 약은 사용하지 않는다. 임신이 확인되면, 이 약제 이한 치료는 중단되어야 한다.
대마글리클라진의 편태에 대한 연구 결과 사람의 임신 27일 37일에 해당하는 기간에 신장 발달에 대한 독성을 나타냈다. 따라서 대마글리클라진은 임신 기 및 3기 동안 사용되어서는 안 된다.
대마글리클라진이 사람의 생식능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 수컷과 암컷 편태에서 대마글리클라진은 연구된 어떤 용량에서도 생식능에 영향을 나타내지 않았다.
2) 수유부에 대한 투여: 이 약은 수유 중 사용해서는 안 된다. 이 약의 복용된 성분으로 수유중인 동물에 대한 연구는 실시되지 않았다. 각 성분으로 실시된 연구에서 대마글리클라진과 메트포르민 모두 수유중인 랫트의 유즙으로 분비된다. 대마글리클라진의 동물에 대한 약학적 지표에 따른 수유를 받는 새끼에서 약리학적으로 해가된 영향도 나타났다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다.
대마글리클라진 또는 메트포르민이 사람의 유즙에 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

## 8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

## 9. 고령자에 대한 투여

1) 대마글리클라진
고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제 (ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신 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.
고령 환자들은 저혈당 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이는 저혈당 투여하고 있을 가능성이 더 높다.
약동학적 측면에서 70세 이상 환자의 혈중 약물농도 노출에 관한 결론을 내린기에는 자료가 충분하지 않다.
2) 메트포르민(상연)
80세 이상 환자는 유산산증이 발생하기 쉽기 때문에, 크레아티닌 클리어런스 측정 결과 신기능의 감소가 없음이 확인되지 않는 한 80세 이상의 환자에게 메트포르민을 투여하지 않도록 한다. 고령자에서 신기능 감소의 가능성 때문에 메트포르민 초기 및 유지 용량은 신중하게 한다. 모든 용량 조절은 신기능의 신중한 평가에 근거해야 한다. 다 다음 환자에는 신중히 투여할 것 이 급성신장손상 및 신기능 장애 항 참조.

## 10. 과량투여시의 처치

1) 대마글리클라진: 경구로 투여한 대마글리클라진은 건강한 피험자를 대상으로 한 500mg단회에 대한 최대 권장 용량(MRHD)의 50배까지의 단회, 경구 투여에서 어떠한 독성도 나타내지 않았다. 이 피험자들은 투약 7일 동안 노예서 프로모이 리졸레이오에500mg 용량의 경우 약을 이겼. 탈수, 저혈압 또는 전해질 불균형은 보고되지 않았고, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향도 없었다. 저혈당의 발생 빈도는 위약과 유사하였다. 건강한 피험자 및 제형 당뇨병 환자에게 최대 100mg단회에 대한 최대 권장 용량의 10배을 일 1회 2주동안 투여한 임상 시험에서, 저혈당의 발생 빈도는 위약군보다 약간 더 높았으며, 용량과 관련이 없었다. 탈수 또는 저혈압을 포함한 이차반응의 비율은 위약군과 유사하였으며, 혈청 전해질 및 신기능의 생체 표시물 포함한 실험실 지표에서 임상적으로 유의한 용량 관련된 변화는 없었다.
과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증치료를 실시해야 한다. 투석에 의한 대마글리클라진의 제거는 연구되지 않았다.
2) 메트포르민(상연): 50g을 초과하는 양을 섭취한 경우를 포함하여, 메트포르민(상연)의 과량 투여가 보고되었다. 유산산증은 메트포르민 과량 투여의 약 32%에서 보고되었다. 메트포르민은 좋은 혈액 역학적 상태 유해에서 최대 170mL/min의 청소율로 투석가능하다. 따라서 메트포르민 과량 투여가 의심되는 환자에서 추정된 약물의 제거에 투석이 유용할 수 있다.

## 11. 적용상의 주의사항

1) 약 작 도는 대마글리클라진이 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치는지에 대한 연구는 수행되지 않았다. 대마글리클라진 또는 메트포르민은 환자들은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 가진 미치지 않을 것이다. 대마글리클라진 임상시험에서 어지러움이 보고된 적이 있으므로 이를 고려해야 한다.

## 12. 보관 및 취급상의 주의 사항

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
약리용을 원료 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 약리품 오용에 의한 사고 발생이나 약리품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

## 13. 전문가를 위한 정보

1) 대마글리클라진 지용기전: 대마글리클라진은 매우 강력하고(IC: 0.55 nM), 선택적이며 가역적인 니트로-글루코스-공동수송체 2(SGLT2)의 저해제이다.
SGLT2는 신장에서 선택적으로 발현되며 간 골격근 지방조직, 유방, 방광 및 뇌를 포함하여 70개가 넘는 다른 조직에는 발현이 검출되지 않는다. SGLT2는 사구체 여과액으로부터 전신순환으로 포도당의 재흡수는 과정에 관여하는 주된 수송체이다. 제형 당뇨병에서는 그람당중의 존재에도 불구하고 여과된 포도당의 재흡수가 지속된다. 대마글리클라진은 신장에서의 포도당 재흡수를 감소시킴으로써 뇨 중 포도당 배설을 증대하여 공복 및 식후의 혈장 중 포도당 수준을 개선한다. 약물의 최초 투약부터 관찰된 이런 포도당 배설(glucuretic effect) 은 24시간 투약간격 내내 유지되며, 치료기간 동안 지속된다. 이 기전을 통해 신장에서 재흡수된 포도당의 양은 혈장 포도당 농도 및 GFR에 의존적이다. 대마글리클라진은 지혈당에 대한 반응으로 정상적인 내인성 신장 포도당 생성을 손상시키지 않는다. 대마글리클라진의 작용은 인슐린 분비 및 작용과는 무관하다. 대마글리클라진에 의해 유도되는 뇨 중 포도당 배설(glucuresis) 은 칼로리 소실과 체중 감소로 이어진다.
대마글리클라진에 의한 포도당의 니트로의 공동수송 저해는 경증의 이뇨 및 일시적인 니트를 배설증가에 연동을 미친다.
대마글리클라진은 말초조직으로의 포도당 수송에 중요한 다른 포도당 수송체를 저해하지 않으며 소화관에서의 포도당 흡수를 확인시는 주요 수송체인 SGLT1과 비교시 SGLT2에 대해 1400배를 초과하여 선택적이다.
2) 임상시험 정보
대마글리클라진과 메트포르민의 초기 병용요법
약물 치료 경험이 없는 제형 당뇨 환자들을 대상으로 대마글리클라진과 서방형 메트포르민의 초기 병용 투여에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 2건의 24주 활성대조 연구가 수행되었다.
대마글리클라진 10mg과 메트포르민 병용 투여 시 각각의 단독투여 대비 HbA1c가 유의하게 감소되었다 (표 2 참조).
표2 약물 치료 경험이 없는 환자들을 대상으로 대마글리클라진과 서방형 메트포르민의 초기 병용요법 활성 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

| 유효성 평가변수 | 대마글리클라진 10mg + 메트포르민 XR N = 217[b] | 대마글리클라진 10mg N = 218[b] | 메트포르민 XR N = 208[b] |
|---|---|---|---|
| HbA1c (%) | | | |
| 기저치 (평균) | 9.10 | 9.03 | 9.03 |
| 기저치 대비 차이[c] | −1.98 | −1.45 | −1.44 |
| 대마글리클라진 단독요법과의 차이[c] (95% CI) | −0.53[*] (−0.74, −0.32) | | |
| 서방형 메트포르민 단독요법과의 차이[c] (95% CI) | −0.54[*] (−0.75, −0.33) | −0.01[§] (−0.22, 0.20) | |
| 기저치 HbA1c ≥9% 인 시험대상자의 기저치 대비 차이[c] | −2.59[**] | −2.14 | −2.05 |
| HbA1c (7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) | | | |
| 기저치에 대해 보정 | 46.6[**] | 31.7 | 35.2 |

[a] LOCF: Last observation carried forward, 구해지로 전 지료
[b] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value ( 0.0001
** p-value ( 0.05
§ 메트포르민 대비 비열등성

표 3 대마글리클라진과 메트포르민의 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 대마글리클라진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

| 유효성 평가변수 | 대마글리클라진 10mg + 메트포르민[b] N = 194[c] | 위약 + 메트포르민[b] N = 193[c] |
|---|---|---|
| HbA1c (%) | | |
| 기저치 (평균) | 8.58 | 8.46 |
| 기저치 대비 차이[d] | −0.90 | −0.13 |
| 위약 대비 차이[d] (95% CI) | −0.80[*] (−0.74, −0.45) | |
| 1일 평균 인슐린 용량 IU[e] | | |
| 기저치 (평균) | 77.96 | 73.96 |
| 기저치 대비 차이[d] | −1.16 | 5.08 |
| 위약 대비 차이[d] (95% CI) | −6.23[*] (−8.84, −3.63) | |
| 인슐린 1일 용량을 10% 이상 감량한 시험대상자 비율(%) | 19.7[**] | 11.0 |

[a] LOCF: Last observation carried forward, 구해지로 전 지료
[b] 시험대상자의 10%는 인슐린 단독요법, 50%는 인슐린과 1~2종의 경구용 혈당강하제를 병용하고 있었다. 후자의 경우, 80%는 메트포르민만 병용하고 있었으며, 12%는 메트포르민과 설포닐우레아를 병용하고 있었고, 그 외의 시험대상자는 다른 종류의 경구용 혈당강하제를 병용하고 있었다.
[c] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[d] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
[e] 인슐린 식속성 중간형, 기저 인슐린 포함 혈당 강하 시 사전 정의된 FPG 기준에 맞는 시험대상자에 대해서만 하용됨
* p-value ( 0.0001
** p-value ( 0.05

표 6 시타글립틴과 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 대마글리클라진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

| 유효성 평가변수 | 시타글립틴[b] + 메트포르민[c] N=113[d] | 위약 N=113[d] |
|---|---|---|
| HbA1c (%) | | |
| 기저치 (평균) | 7.80 | 7.87 |
| 기저치 대비 차이[e] | −0.43 | −0.02 |
| 위약 대비 차이[e] (95% CI) | −0.40[*] (−0.58, −0.23) | |

[a] LOCF: Last observation carried forward
[b] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value ( 0.0001

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

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

[a] 시험 대상자 선정 이전 적어도 유지용한 메트포르민 일 1500mg 이상과 설포닐우레아의 최대 내약성 용량 (혹일 최대 용량의 절반 이상이어야 함)
[b] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 장기적 반복 측정 (LRM: Longitudinal repeated measures)
[d] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
[e] LOCF: Last observation carried forward, 구해지로 전 지료
[f] 메트포르민 단독요법 또는 경구용 혈당강하제 병용요법 활성 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

| 유효성 평가변수 | 대마글리클라진 10mg + 메트포르민 XR N = 217[b] | 대마글리클라진 10mg N = 218[b] | 메트포르민 XR N = 208[b] |
|---|---|---|---|
| HbA1c (%) | | | |
| 기저치 (평균) | 9.10 | 9.03 | 9.03 |
| 기저치 대비 차이[c] | −1.98 | −1.45 | −1.44 |
| 대마글리클라진 단독요법과의 차이[c] (95% CI) | −0.53[*] (−0.74, −0.32) | | |
| 서방형 메트포르민 단독요법과의 차이[c] (95% CI) | −0.54[*] (−0.75, −0.33) | −0.01[§] (−0.22, 0.20) | |
| 기저치 HbA1c ≥9% 인 시험대상자의 기저치 대비 차이[c] | −2.59[**] | −2.14 | −2.05 |
| HbA1c ( 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) | | | |
| 기저치에 대해 보정 | 46.6[**] | 31.7 | 35.2 |

[a] LOCF: Last observation carried forward, 구해지로 전 지료
[b] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value ( 0.0001
§ 메트포르민 대비 비열등성
** p-value ( 0.05

메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 대마글리클라진과 설포닐우레아(글리피지드) 각각의 추가 병용을 비교한 활성 대조 시험(주주 활성 대조군 비열등성 연구 (52주 및 104주 연장)를 통해 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 (HbA1c 6.5% 초과 10% 미만) 제형 당뇨 환자들을 대상으로 메트포르민에 대마글리클라진과 설포닐우레아 (글리피지드)를 각각 추가 병용하는 경우를 비교 평가하였다. 그 결과, 대마글리클라진은 글리피지드와의 비슷한 수준으로 52주에서 기저치 대비 HbA1c 감소를 나타내 비열등성을 입증하였다 (표 3 참조). 104주에서 기저치 대비 HbA1c 감소는 대마글리클라진 −0.32%, 글리피지드 −0.14%였다. 1회 이상의 저혈당 사건 발생률은 글리피지드 투여군 (52주, 104주 각각 40.8%, 47.0%)보다 대마글리클라진 투여군 (52주, 104주 각각 3.5%, 4.3%) 에서 현저히 낮았다.
표 3 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 대마글리클라진과 설포닐우레아 (글리피지드) 각각의 추가 병용을 비교한 활성 대조 연구에서, 52주에서의 결과 (LOCF[a])

| 유효성 평가변수 | 대마글리클라진 + 메트포르민 N = 400[b] | 글리피지드 + 메트포르민 N = 401[b] |
|---|---|---|
| HbA1c (%) | | |
| 기저치 (평균) | 7.69 | 7.74 |
| 기저치 대비 차이[c] | −0.52 | −0.52 |
| 글리피지드 + 메트포르민 대비 차이[c] (95% CI) | −0.00[*] (−0.11, 0.11) | |

[a] LOCF: Last observation carried forward
[b] 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균
* 글리피지드 + 메트포르민 대비 비열등성

다른 혈당강하제와의 추가 병용요법
대마글리클라진을 메트포르민 (표 4 참조), 인슐린과 메트포르민 (표 5 참조), 시타글립틴과 메트포르민 (표 6참조), 메트포르민과 설포닐우레아 (표 7 참조), 메트포르민과 시타글립틴 (표 8 참조)에 추가 병용하였을 때, 24주에서 위약 대비 통계적으로 우의하게 HbA1c 감소를 나타내었다 (p ( 0.0001).
대마글리클라진을 메트포르민에 추가 병용한 시험에서 HbA1c 감소 효과는 102주에서도 유지되었다.
표 4 메트포르민 단독요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 대마글리클라진 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과[a] (LOCF[b])

| 유효성 평가변수 | 메트포르민[c] 대마글리클라진 10mg N =135[d] | 위약 N =135[d] |
|---|---|---|
| HbA1c (%) | | |
| 기저치 (평균) | 7.92 | 8.11 |
| 기저치 대비 차이[e] | −0.84 | −0.30 |
| 위약 대비 차이[e] (95% CI) | −0.54[*] (−0.74, −0.34) | |
| HbA1c ( 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) | | |
| 기저치에 대해 보정 | 40.6[**] | 25.9 |

[a] 메트포르민≥1500mg/day
[b] LOCF: Last observation carried forward, 구해지로 전 지료
[c] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[d] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value ( 0.0001
** p-value ( 0.05

표 5 인슐린 단독 또는 경구 혈당강하제 병용으로 혈당조절이 충분하지 않은 환자에서 대마글리클라진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

| 유효성 평가변수 | 인슐린 단독 또는 경구 혈당강하제 병용에 추가 병용 요법[b] 대마글리클라진 10mg N = 194[c] | 위약 N = 193[c] |
|---|---|---|
| HbA1c (%) | | |
| 기저치 (평균) | 8.58 | 8.46 |
| 기저치 대비 차이[d] | −0.90 | −0.13 |
| 위약 대비 차이[d] (95% CI) | −0.80[*] (−0.74, −0.45) | |
| 1일 평균 인슐린 용량 IU[e] | | |
| 기저치 (평균) | 77.96 | 73.96 |
| 기저치 대비 차이[d] | −1.16 | 5.08 |
| 위약 대비 차이[d] (95% CI) | −6.23[*] (−8.84, −3.63) | |
| 인슐린 1일 용량을 10% 이상 감량한 시험대상자 비율(%) | 19.7[**] | 11.0 |

[a] LOCF: Last observation carried forward, 구해지로 전 지료
[b] 시험대상자의 10%는 인슐린 단독요법, 50%는 인슐린과 1~2종의 경구용 혈당강하제를 병용하고 있었다. 후자의 경우, 80%는 메트포르민만 병용하고 있었으며, 12%는 메트포르민과 설포닐우레아를 병용하고 있었고, 그 외의 시험대상자는 다른 종류의 경구용 혈당강하제를 병용하고 있었다.
[c] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[d] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
[e] 인슐린 식속성 중간형, 기저 인슐린 포함 혈당 강하 시 사전 정의된 FPG 기준에 맞는 시험대상자에 대해서만 하용됨
* p-value ( 0.0001
** p-value ( 0.05

표 6 시타글립틴과 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 대마글리클라진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

| 유효성 평가변수 | 시타글립틴[b] + 메트포르민[c] N=113[d] | 위약 N=113[d] |
|---|---|---|
| HbA1c (%) | | |
| 기저치 (평균) | 7.80 | 7.87 |
| 기저치 대비 차이[e] | −0.43 | −0.02 |
| 위약 대비 차이[e] (95% CI) | −0.40[*] (−0.58, −0.23) | |

[a] LOCF: Last observation carried forward
[b] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value ( 0.0001

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

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

[a] 시험 대상자 선정 이전 적어도 유지용한 메트포르민 일 1500mg 이상과 설포닐우레아의 최대 내약성 용량 (혹일 최대 용량의 절반 이상이어야 함)
[b] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 장기적 반복 측정 (LRM: Longitudinal repeated measures)
[d] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
[e] LOCF: Last observation carried forward, 구해지로 전 지료
[f] 메트포르민 단독요법 또는 경구용 혈당강하제 병용요법 활성 대조 연구에서, 24주에서의 결과

| 유효성 평가변수 | 대마글리클라진 10mg + 메트포르민 XR N = 217[b] | 대마글리클라진 10mg N = 218[b] | 메트포르민 XR N = 208[b] |
|---|---|---|---|
| HbA1c (%) | | | |
| 기저치 (평균) | 9.10 | 9.03 | 9.03 |
| 기저치 대비 차이[c] | −1.98 | −1.45 | −1.44 |
| 대마글리클라진 단독요법과의 차이[c] (95% CI) | −0.53[*] (−0.74, −0.32) | | |
| 서방형 메트포르민 단독요법과의 차이[c] (95% CI) | −0.54[*] (−0.75, −0.33) | −0.01[§] (−0.22, 0.20) | |
| 기저치 HbA1c ≥9% 인 시험대상자의 기저치 대비 차이[c] | −2.59[**] | −2.14 | −2.05 |
| HbA1c ( 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) | | | |
| 기저치에 대해 보정 | 46.6[**] | 31.7 | 35.2 |

[a] LOCF: Last observation carried forward, 구해지로 전 지료
[b] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value ( 0.0001
§ 메트포르민 대비 비열등성
** p-value ( 0.05

메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 대마글리클라진과 설포닐우레아(글리피지드) 각각의 추가 병용을 비교한 활성 대조 시험(주주 활성 대조군 비열등성 연구 (52주 및 104주 연장)를 통해 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 (HbA1c 6.5% 초과 10% 미만) 제형 당뇨 환자들을 대상으로 메트포르민에 대마글리클라진과 설포닐우레아 (글리피지드)를 각각 추가 병용하는 경우를 비교 평가하였다. 그 결과, 대마글리클라진은 글리피지드와의 비슷한 수준으로 52주에서 기저치 대비 HbA1c 감소를 나타내 비열등성을 입증하였다 (표 3 참조). 104주에서 기저치 대비 HbA1c 감소는 대마글리클라진 −0.32%, 글리피지드 −0.14%였다. 1회 이상의 저혈당 사건 발생률은 글리피지드 투여군 (52주, 104주 각각 40.8%, 47.0%)보다 대마글리클라진 투여군 (52주, 104주 각각 3.5%, 4.3%) 에서 현저히 낮았다.
표 3 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 대마글리클라진과 설포닐우레아 (글리피지드) 각각의 추가 병용을 비교한 활성 대조 연구에서, 52주에서의 결과 (LOCF[a])

| 유효성 평가변수 | 대마글리클라진 + 메트포르민 N = 400[b] | 글리피지드 + 메트포르민 N = 401[b] |
|---|---|---|
| HbA1c (%) | | |
| 기저치 (평균) | 7.69 | 7.74 |
| 기저치 대비 차이[c] | −0.52 | −0.52 |
| 글리피지드 + 메트포르민 대비 차이[c] (95% CI) | −0.00[*] (−0.11, 0.11) | |

[a] LOCF: Last observation carried forward
[b] 무작위 배정 및 치료받은 환자 중 1회 이상의 이후 유효성 측정이 있었던 환자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균
* 글리피지드 + 메트포르민 대비 비열등성

다른 혈당강하제와의 추가 병용요법
대마글리클라진을 메트포르민 (표 4 참조), 인슐린과 메트포르민 (표 5 참조), 시타글립틴과 메트포르민 (표 6참조), 메트포르민과 설포닐우레아 (표 7 참조), 메트포르민과 시타글립틴 (표 8 참조)에 추가 병용하였을 때, 24주에서 위약 대비 통계적으로 우의하게 HbA1c 감소를 나타내었다 (p ( 0.0001).
대마글리클라진을 메트포르민에 추가 병용한 시험에서 HbA1c 감소 효과는 102주에서도 유지되었다.
표 4 메트포르민 단독요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 대마글리클라진 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과[a] (LOCF[b])

| 유효성 평가변수 | 메트포르민[c] 대마글리클라진 10mg N =135[d] | 위약 N =135[d] |
|---|---|---|
| HbA1c (%) | | |
| 기저치 (평균) | 7.92 | 8.11 |
| 기저치 대비 차이[e] | −0.84 | −0.30 |
| 위약 대비 차이[e] (95% CI) | −0.54[*] (−0.74, −0.34) | |
| HbA1c ( 7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%) | | |
| 기저치에 대해 보정 | 40.6[**] | 25.9 |

[a] 메트포르민≥1500mg/day
[b] LOCF: Last observation carried forward, 구해지로 전 지료
[c] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[d] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value ( 0.0001
** p-value ( 0.05

표 5 인슐린 단독 또는 경구 혈당강하제 병용으로 혈당조절이 충분하지 않은 환자에서 대마글리클라진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

| 유효성 평가변수 | 인슐린 단독 또는 경구 혈당강하제 병용에 추가 병용 요법[b] 대마글리클라진 10mg N = 194[c] | 위약 N = 193[c] |
|---|---|---|
| HbA1c (%) | | |
| 기저치 (평균) | 8.58 | 8.46 |
| 기저치 대비 차이[d] | −0.90 | −0.13 |
| 위약 대비 차이[d] (95% CI) | −0.80[*] (−0.74, −0.45) | |
| 1일 평균 인슐린 용량 IU[e] | | |
| 기저치 (평균) | 77.96 | 73.96 |
| 기저치 대비 차이[d] | −1.16 | 5.08 |
| 위약 대비 차이[d] (95% CI) | −6.23[*] (−8.84, −3.63) | |
| 인슐린 1일 용량을 10% 이상 감량한 시험대상자 비율(%) | 19.7[**] | 11.0 |

[a] LOCF: Last observation carried forward, 구해지로 전 지료
[b] 시험대상자의 10%는 인슐린 단독요법, 50%는 인슐린과 1~2종의 경구용 혈당강하제를 병용하고 있었다. 후자의 경우, 80%는 메트포르민만 병용하고 있었으며, 12%는 메트포르민과 설포닐우레아를 병용하고 있었고, 그 외의 시험대상자는 다른 종류의 경구용 혈당강하제를 병용하고 있었다.
[c] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[d] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
[e] 인슐린 식속성 중간형, 기저 인슐린 포함 혈당 강하 시 사전 정의된 FPG 기준에 맞는 시험대상자에 대해서만 하용됨
* p-value ( 0.0001
** p-value ( 0.05

표 6 시타글립틴과 메트포르민으로 혈당 조절이 충분하지 않은 환자에서 대마글리클라진의 추가 병용을 비교한 위약 대조 연구에서, 24주에서의 결과 (LOCF[a])

| 유효성 평가변수 | 시타글립틴[b] + 메트포르민[c] N=113[d] | 위약 N=113[d] |
|---|---|---|
| HbA1c (%) | | |
| 기저치 (평균) | 7.80 | 7.87 |
| 기저치 대비 차이[e] | −0.43 | −0.02 |
| 위약 대비 차이[e] (95% CI) | −0.40[*] (−0.58, −0.23) | |

[a] LOCF: Last observation carried forward
[b] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
* p-value ( 0.0001

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

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

[a] 시험 대상자 선정 이전 적어도 유지용한 메트포르민 일 1500mg 이상과 설포닐우레아의 최대 내약성 용량 (혹일 최대 용량의 절반 이상이어야 함)
[b] 단기 연구 중 제 1일 이상의 이중맹검 치료를 받은 모든 무작위 배정 시험대상자
[c] 장기적 반복 측정 (LRM: Longitudinal repeated measures)
[d] 기저치에 따라 보정된 최소 제곱 평균 (adjusted LS mean)
[e] LOCF: Last observation carried forward, 구해지로 전 지료
[f] 메트포르민 단독요법 또는 경구용 혈당강하제 병용요법 활성 대조 연구에서, 24주에서의 결과

| 유효성 평가변수 | 대마글리클라진 10mg + 메트포르민 XR N = 217[b] | 대마글리클라진 10mg N = 218[b] | 메트포르민 XR N = 208[b] |
|---|---|---|---|
| HbA1c (%) | | | |
| 기저치 (평균) | 9.10 | 9.03 |