PHARMALOGUE
MEDICATION REVIEW
파마로그 메디케이션 리뷰

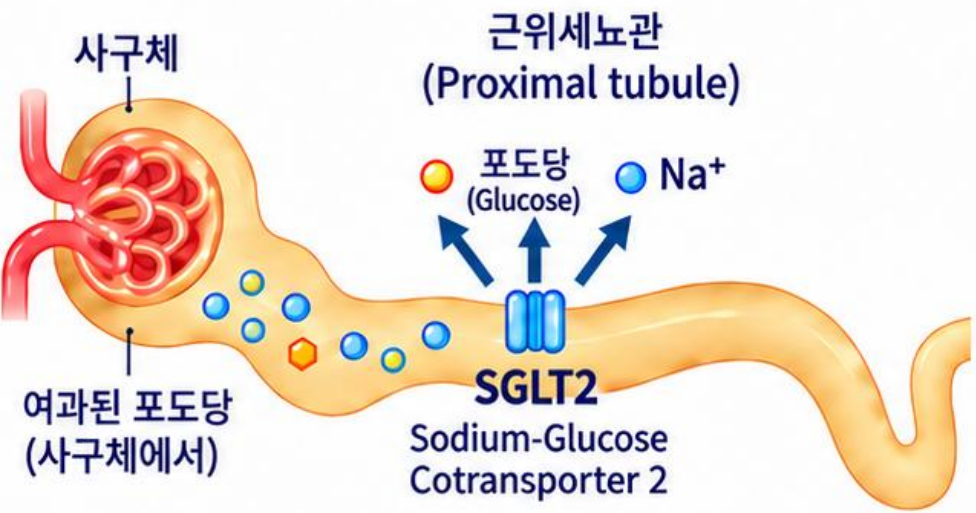
파마로그 메디케이션 리뷰
Pharmalogue.co.kr | 파마로그.com

Pharmalogue EP. 77 | 당뇨병 치료제 SGLT2 억제제에서 포착한 당뇨병성 케톤산증 보고 신호 분석

FAERS 기반 3개 SGLT2 억제제의 직접 비교와 용량·시간 패턴 분석

SGLT2와 SGLT2 억제제 작용기전

신장의 근위세뇨관



신장 근위세뇨관에서 사구체에서 여과된 포도당의 대부분을 Na^+와 함께 재흡수

SGLT2 억제제



포도당, Na^+ 재흡수 억제

주요 직접 효과

- 뇨당 배설 증가 ↑ → 혈당 감소 ↓
- Na^+ 배설 증가 ↑
- 삼투성 이뇨 증가 ↑

주요 임상적 이점

- 혈압 감소
- 체액량 감소
- 심부전 보호 효과
- 신장 보호 효과

핵심 요약 포도당 및 Na^+ 재흡수 억제 → 뇨당 배설·삼투성 이뇨 증가 → 혈당 조절 및 심혈관·신장 보호 효과

SGLT2 억제제에서 DKA가 발생하는 이유와 위험성

❶ 발생 기전



SGLT2 억제

↓



뇨당 배설 증가

↓



혈당 감소 / 인슐린 작용 상대적 감소

↓



글루카곤 우세

↓



지방분해·간 케톤생성 증가

↓



당뇨병성 케톤산증(DKA)

❷ 왜 위험한가



탈수·전해질 이상·대사성 산증



의식저하·순환부전으로 진행 가능



응급 치료가 필요한 중증 상태



뇨당 배설이 지속되어 고혈당이
뚜렷하지 않은 정상혈당성 DKA 가능



따라서 조기 인지·진단이 늦어질 수 있음



핵심: SGLT2 억제제는 케톤생성을 촉진해 DKA를 유발할 수 있으며, **정상혈당성 DKA 형태**로 나타나 **조기 인지가 늦어질 수 있습니다.**

SGLT2 억제제와 DKA 보고 신호

비교 약물

- DAPAGLIFLOZIN
- EMPAGLIFLOZIN
- CANAGLIFLOZIN

타깃 ADR

DIABETIC KETOACIDOSIS
(당뇨병성 케톤산증)

분석 범위

FAERS 기반 약물 간·용량 간 보고 연관성 분석

탐색 단계에서 이미 약물 간 차이가 보임

SGLT2 억제제의 DKA 탐색 신호 비교

		EBGM	DKA 동시 보고
1	CANAGLIFLOZIN	69.69	348건
2	EMPAGLIFLOZIN	33.59	476건
3	DAPAGLIFLOZIN	16.64	686건

탐색적 신호 크기 **CANA > EMPA > DAPA**

보정 후에도 DAPA 대비 DKA 보고 연관성 차이는 유지

Reference: DAPAGLIFLOZIN (기준군)

EMPAGLIFLOZIN

aOR

1.96

95% CI

1.73–2.23

CANAGLIFLOZIN

aOR

4.35

95% CI

3.76–5.04

추가 분석 결과

모두 **p<0.0001**

Complete-case
N = 41,454

MLE 정상 수렴 /
Full matrix rank

DKA 보고 연관성 순서:

1. CANAGLIFLOZIN
2. EMPAGLIFLOZIN
3. DAPAGLIFLOZIN

모든 쌍별 비교에서도 같은 방향이 재현

비교	DKA 보고 연관성 (높음 → 낮음)		aOR (보정 오즈비)	95% 신뢰구간
EMPA vs DAPA	EMPA (높은 DKA 보고 연관성)	DAPA (낮은 DKA 보고 연관성)	1.90	1.67–2.16
CANA vs DAPA	CANA (높은 DKA 보고 연관성)	DAPA (낮은 DKA 보고 연관성)	3.91	3.38–4.53
CANA vs EMPA	CANA (높은 DKA 보고 연관성)	EMPA (낮은 DKA 보고 연관성)	2.38	2.04–2.78

모두 $p<0.0001$

핵심 DAPAGLIFLOZIN < EMPAGLIFLOZIN < CANAGLIFLOZIN

환자 특성에 따라 약물 간 격차가 달라짐

하위집단 상호작용(P-int) 비교

약물 간 비교	성별	연령	다약제 복용 여부
DAPAGLIFLOZIN vs EMPAGLIFLOZIN	p<0.0001	p=0.6203	p<0.0001
DAPAGLIFLOZIN vs CANAGLIFLOZIN	p=0.1895	p=0.0023	p<0.0001
EMPAGLIFLOZIN vs CANAGLIFLOZIN	p=0.0063	p=0.0181	p=0.0029

● 유의함 (p<0.05)
● 비유의 (p≥0.05)

1 DAPAGLIFLOZIN vs EMPAGLIFLOZIN

성별과 다약제 복용 여부에서 격차가 더 크게 나타남
(연령은 유의한 차이 없음)

성별 (EMPA vs DAPA)	남성	aOR 0.29	남성에서 두 약물의 격차가 더 큼
	여성	aOR 0.55	
연령 (EMPA vs DAPA)	65세 이상	aOR 0.38	연령에 따른 격차 차이 없음
	65세 미만	aOR 0.38	
다약제 복용 (EMPA vs DAPA)	복용군	aOR 0.80	비복용군에서 두 약물의 격차가 더 큼
	비복용군	aOR 0.25	

2 DAPAGLIFLOZIN vs CANAGLIFLOZIN

연령과 다약제 복용 여부에서 격차가 더 크게 나타남
(성별은 유의한 차이 없음)

성별 (CANA vs DAPA)	남성	aOR 0.18	성별에 따른 격차 차이 없음
	여성	aOR 0.21	
연령 (CANA vs DAPA)	65세 이상	aOR 0.23	65세 미만에서 두 약물의 격차가 더 큼
	65세 미만	aOR 0.14	
다약제 복용 (CANA vs DAPA)	복용군	aOR 0.26	비복용군에서 두 약물의 격차가 더 큼
	비복용군	aOR 0.12	

3 EMPAGLIFLOZIN vs CANAGLIFLOZIN

성별, 연령, 다약제 복용 여부 모두에서 격차가 나타남

성별 (CANA vs EMPA)	남성	aOR 0.50	여성에서 두 약물의 격차가 더 큼
	여성	aOR 0.33	
연령 (CANA vs EMPA)	65세 이상	aOR 0.59	65세 미만에서 두 약물의 격차가 더 큼
	65세 미만	aOR 0.38	
다약제 복용 (CANA vs EMPA)	복용군	aOR 0.33	복용군에서 두 약물의 격차가 더 큼
	비복용군	aOR 0.49	

핵심 요약

1. **DAPA vs EMPA:** 성별과 다약제 복용 여부에 따라 두 약물의 DKA 보고 연관성 격차가 달라졌고, 연령에 따른 차이는 확인되지 않았습니다.
2. **DAPA vs CANA:** 연령과 다약제 복용 여부에 따라 두 약물의 격차가 달라졌고, 성별에 따른 차이는 확인되지 않았습니다.
3. **EMPA vs CANA:** 성별, 연령, 다약제 복용 여부 모두에서 두 약물의 격차가 달라졌습니다.

세 약물 모두 DKA는 초기 발생형 TTO 패턴을 보임

Drug-level TTO 요약

DAPAGLIFLOZIN

TTO N
248

중앙 TTO
61일

Weibull β
0.46

초기 발생형

EMPAGLIFLOZIN

TTO N
166

중앙 TTO
180일

Weibull β
0.61

초기 발생형

CANAGLIFLOZIN

TTO N
75

중앙 TTO
206일

Weibull β
0.56

초기 발생형

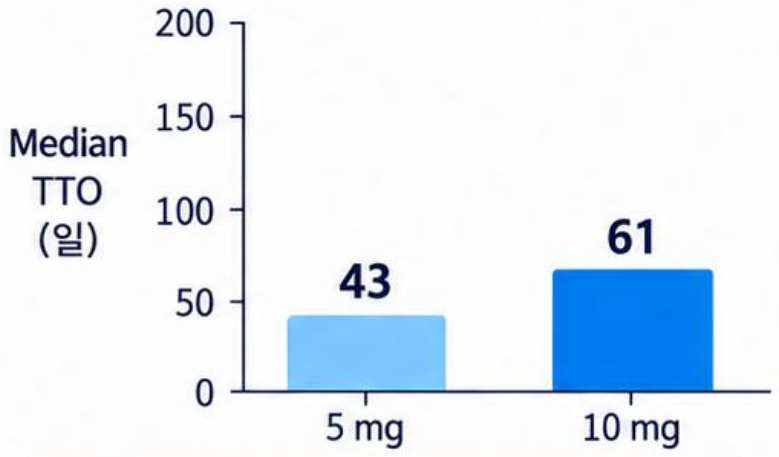
핵심 요약

모두 β<1 → 초기 발생형

세 약물 모두 Weibull β가 1보다 작아 초기 발생형 패턴을 보였습니다.

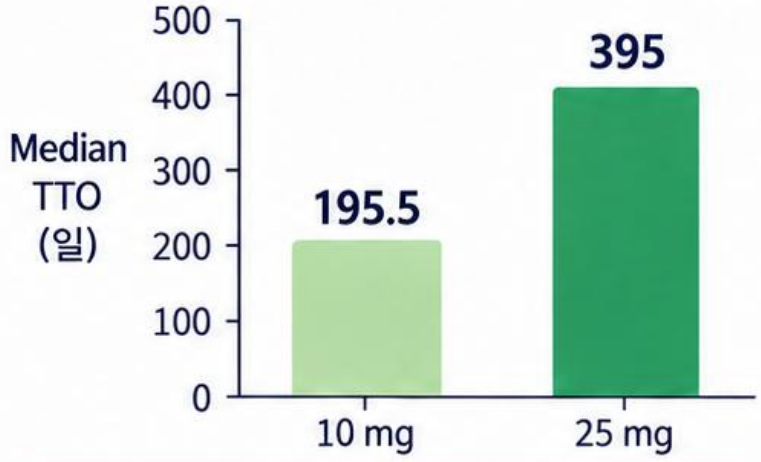
세 약물 모두 고용량군에서 DKA의 Median TTO가 더 길게 관찰됨

DAPAGLIFLOZIN



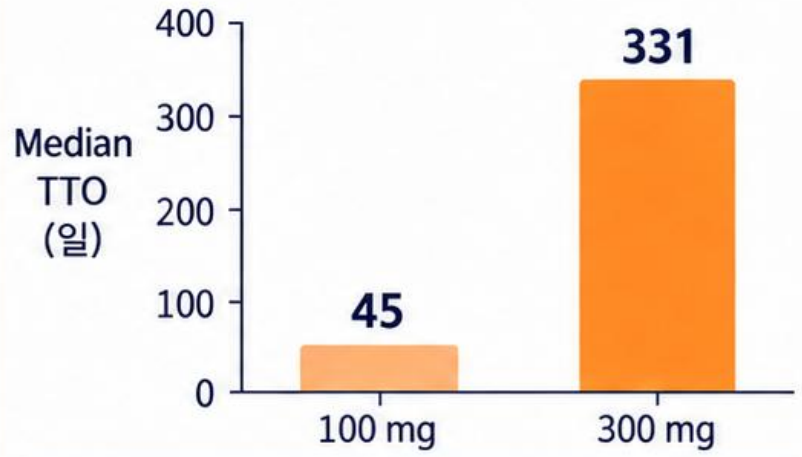
Weibull β	0.51	0.44

EMPAGLIFLOZIN



Weibull β	0.50	0.80

CANAGLIFLOZIN



Weibull β	0.56	0.71

- **세 약물 모두 고용량군에서 Median TTO가 더 길게 관찰됨**
- 모든 용량군: **초기 발생형(Early Failure)** 패턴 (Weibull $\beta < 1$)
- 용량별 TTO는 중량 시점, 환자 선택 효과 등의 영향을 받을 수 있어 **탐색적 보조 분석**으로 해석해야 함
- 따라서 고용량이 DKA 발생을 늦춘다고 해석할 수 없음

상용량 내 직접 비교에서는 약물마다 다른 패턴

SGLT2 억제제의 DKA 용량별 직접 비교 요약

DAPAGLIFLOZIN


10 mg

vs


5 mg


보고 연관성 감소

aOR 0.64

95% CI 0.49–0.85

p=0.0019

고용량에서 낮은 보고 연관성

EMPAGLIFLOZIN


25 mg

vs


10 mg


보고 연관성 중가

aOR 2.01

95% CI 1.51–2.67

p<0.0001

고용량에서 높은 보고 연관성

CANAGLIFLOZIN


300 mg

vs


100 mg


보고 연관성 중가

aOR 3.60

95% CI 2.49–5.21

p<0.0001

고용량에서 높은 보고 연관성

핵심 요약

1. EMPA, CANA는 **고용량군**에서 **더 높은 보고 연관성**을 보였습니다.
2. DAPA는 **반대 방향**이 관찰됐습니다.
3. 세 약물에서 **공통적인 용량 패턴은 확인되지 않았습니다.**

⚠ **해석 주의:** 본 결과는 각 약물 내부의 상용량 간 직접 비교이며, 서로 다른 약물의 aOR 크거를 우열 비교하는 용도로 해석하지 않습니다.

결론 — 같은 SGLT2 억제제라도 DKA 보고 패턴은 달랐다



탐색·보정·쌍별 비교에서 일관된 방향

탐색 단계부터 다변량 보정 분석, 모든 쌍별 직접 비교까지
DAPAGLIFLOZIN < EMPAGLIFLOZIN < CANAGLIFLOZIN 순으로
DKA 보고 연관성이 높아지는 패턴이 일관되게 확인됐다.



약물 간 직접 비교
DAPA < EMPA < CANA

특정 기준약물에 의존하지 않고, 모든 직접 비교에서도
동일한 방향성이 유지됐다.



상용량 내 비교에서는 약물별 방향이 달랐다

같은 약물의 저용량과 고용량을 비교했을 때,
DKA 보고 연관성의 방향과 크기는 약물마다 달랐다.



TTO는 보고 연관성 순위와 같지 않았다

TTO의 시간적 양상은 DKA 보고 연관성의 크기와
같은 순서를 보이지 않았다.



FAERS 신호 ≠ 실제 발생률·인과성

이번 결과는 실제 발생률이나 인과관계를 의미하지 않는다.
같은 계열이라도 개별 약물의 DKA 안전성 신호를
구분해 살펴볼 필요가 있음을 보여주는 탐색적 정보다.

➜ **같은 계열이라도 약물별 신호의 크기와 시간적 양상은 다를 수 있다.**



PHARMALOGUE

MEDICATION REVIEW

파마로그 메디케이션 리뷰

INTELLIGENT MEDICATION ANALYSIS SYSTEM

Pharmalogue.co.kr | 파마로그.com