의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025.01.17.	접수번호	20250009825, 20250009892
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		동광제약(주)		
제 품 명		리나플로엠서방정5/2.5/1000밀리그램(엠파글리플로진,리나글립틴,메트포르민염산염) 리나플로엠서방정12.5/2.5/1000밀리그램(엠파글리플로진,리나글립틴,메트포르민염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		엠파글리플로진([redacted]), 리나글립틴([redacted]), 메트포르민염산염([redacted]) (민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		[5/2.5/1000mg] 1정 (1715밀리그램) 중 엠파글리플로진 5밀리그램, 리나글립틴 2.5밀리그램, 메트포르민염산염1000밀리그램 [12.5/2.5/1000mg] 1정 (1715밀리그램) 중 엠파글리플로진 12.5밀리그램, 리나글립틴 2.5밀리그램, 메트포르민염산염1000밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.10.28.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	이은희 주무관, 전보명 사무관, 김영주 과장
심사부서		약효동등성과	심사담당자	(안유) 윤한나 심사원, 박인혜 심사원, 이은선 주무관, 안충열 연구관, 도원임 과장 (품질) 최란 주무관, 최정윤 연구관, 고용석 과장 (특허관계) 김해진 심사원, 이인선 사무관, 김영주 과장
GMP* 평가부서			GMP 담당자	해당없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 엠파글리플로진, 리나글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

○ 용법·용량

항당뇨요법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 용량인 엠파글리플로진 25 mg, 리나글립틴 5 mg 및 서방성 메트포르민염산염 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 메트포르민염산염으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서 식사와 함께 1일 1회 저녁 시간에 복용하며, 메트포르민염산염의 용량 조절이 필요한 경우 단계적으로 용량을 조절한다. 이 약 10/5/1000 mg, 25/5/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회 1정을 복용한다. 이 약 5/2.5/1000 mg, 12.5/2.5/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 복용한다. 이 약의 권장되는 시작용량인 1일 1회 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg/메트포르민염산염 1000 mg에 내약성이 있으면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 엠파글리플로진 혹은 메트포르민의 용량을 증량할 수 있다. 엠파글리플로진, 리나글립틴과 메트포르민염산염 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 기존 복용량으로 투여한다. 다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다. 메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환 시, 혈당조절은 긴밀히 모니터링되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다. 서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다. 이 약이 불완전하게 용해되어 대변으로 배설될 수 있다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 주성분이 포함되어 있는지 여부에 대해서는 알려진 바 없다. 만약 환자가 이 약이 대변 중에서 발견되었다는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의료진은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 한다(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참조). 특수집단 신장애환자 이 약의 유효성 및 안전성은 신기능에 따라 다르며 신기능에 따른 용량조절이 필요하므로, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능을 평가가 권장된다. 경증의 신장애 환자[크레아티닌 청소율(CrCl) ≧ 60 mL/min 또는 추정 사구체 여과율(eGFR) ≧ 60 mL/min/1.73m^2]에서는 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중등도 신장애 환자[CKD stage 3A, 크레아틴 청소율(CrCl) ≧ 45 mL/min 및 <60mL/min 또는 추정 사구체 여과율(eGFR) ≧ 45 mL/min/1.73m^2 및 <60 mL/min/1.73m^2]에서 내약성이 우수하고 젖산 산증 위험을 증가시킬 만한 다른 증상을 동반하지 않은 경우 이 약의 구성성분 중 메트포르민염산염의 용량 조절에 의해 사용할 수 있다. 서방성 메트포르민염산염의 시작용량은 1일 1회 500mg 또는 750mg이므로, 이 약으로 투여를 시작해서는 안된다. 메트포르민염산염의 1일 최대 투여 용량은 1000mg이다. 추정 사구체여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m^2 미만으로 저하될 경우 이 약 투여를 즉시 중단하여야 한다. 신기능은 3~6개월마다 평가되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 드물게 심한 젖산 산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있다. 젖산 산증으로 인한 사망사례가 보고된 바 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분인 엠파글리플로진 및/또는 리나글립틴 및/또는 메트포르민염산염 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 제1형 당뇨병, 젖산 산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨성 케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성 산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제1형 당뇨병과 당뇨성 케톤산증은 인슐린으로 치료한다.)

3) 투석 중인 환자

4) 당뇨병성 전혼수 환자

5) 중증도(stage3b) 이상의 신장애 또는 신부전 환자(크레아티닌 청소율(CrCl) < 45 ml/min 또는 사구체 여과율(eGFR) < 45mL/min/1.73m^2)

6) 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태: 예를 들어, 탈수, 중증 감염, 심혈관계 허탈(쇼크), 급성 심근경색, 패혈증

7) 급성 및 불안정형 심부전 환자

8) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자 (급성신부전을 일으킬 수 있고, 메트포르민을 투여 받는 환자에서는 젖산 산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체여과율 > 60 ml/min/1.73m2인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 45~60 ml/min/1.73m^2)인 이 약은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 재개한다.)

9) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.

10) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.

11) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자

12) 간기능 장애(손상된 간기능은 젖산 산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐경색, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자

13) 태반 기능 부전, 자간전증 및 자궁내 성장 지연 위험이 있는 임신부

14) 조직 저산소증을 유발할 수 있는 다음의 질환(특히 급성 질환 또는 만성 질환의 악화): 비대상성 심부전, 호흡기부전, 최근의 심근경색, 쇼크

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신기능

엠파글리플로진의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적이다. 메트포르민염산염은 신장을 통해 배설된다. 그러므로, 치료를 시작하기 전 그리고 그 이후로 주기적으로 혈중 크레아티닌 농도를

측정해야 한다.
• 정상 신기능 환자: 적어도 매년 측정
• 혈중 크레아티닌 농도가 상한치에 달하는 환자 및 고령자: 적어도 매년 2~4회 측정
크레아티닌 청소율<45ml/min 또는 사구체 여과율 <45ml/min/1.73m^2)인 경우 이 약 투여를 중지한다. 탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투 여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 한다.
2) 심부전
리나글립틴은 울혈성 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다.
3) 췌장염: 리나글립틴을 복용한 환자들에서 급성 췌장염이 관찰되었다. 리나글립틴 투여를 중지한 후에는 췌장염의 개선이 관찰되었다. 이 약을 복용하는 환자에게 급성 췌장염의 특징적인 증상(지속적으로 중증의 복통)에 대해 알려야 하며, 만약 췌장염이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.
4) 수포성 유사 천포창: 리나글립틴을 복용한 환자들에서 수포성 유사 천포창이 관찰되었다. 만약 수포성 유사 천포창이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.
5) 체액량 손실의 위험이 있는 환자 (5. 일반적 주의 항 참조)
6) 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 이 약과 병용시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.
7) 젖산 산증과 저혈당의 가능성이 있으므로 불규칙한 식사섭취, 식사 섭취량이 부족한 경우, 격렬한 근육운동 및 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자에서는 신중 투여한다.
8) 이 약 10/5/1000mg과 5/2.5/1000mg, 25/5/1000mg은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응
(1) 안전성 요약
가장 빈번하게 보고된 이상반응은 요로 감염이었다(각각 발현율 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg 7.5%, 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴 5 mg 8.5%).
중대한 이상반응은 케톤산증(<0.1%), 췌장염(0.2%), 과민반응(0.6%) 및 저혈당(2.4%)이었다.
전체적으로 엠파글리플로진/리나글립틴의 안전성은 개별 성분(엠파글리플로진 및 리나글립틴)의 안전성과 유사하였다.
(2) 아래 표 1의 이상반응은 엠파글리플로진 및 리나글립틴의 단독요법 및 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상과 시판 후 조사에서 보고된 안전성 정보를 바탕으로 나타내었다. 각 개별 성분의 안전성 정보와 비교하였을 때 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제 투여로 인하여 추가된 이상반응은 없었다.
빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 이고 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 이고 <1/100), 드물게(≥1/10,000 이고 <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도 불명(가용한 데이터로부터 추정 불가능함)
표 1. 이상반응 표

기관	빈도	이상반응
감염	흔하게 흔하게	요로감염[1,*](신우신염 및 요로성패혈증 포함)[4] 질모닐리아증, 외음질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염[1,*,]

	흔하게 빈도불명	비인두염[2] 회음부 괴저(fournier's gangrene)[4]
면역계	흔하지 않게 흔하지 않게	과민반응[2] 혈관부종[3,4], 두드러기[3,4]
대사 및 영양계	흔하게 흔하게 드물게	저혈당증(설포닐우레아 또는 인슐린과 병용 시)[1,2,*] 갈증[1] 케톤산증[4,#]
호흡기계	흔하게	기침[2]
소화기계	흔하게 흔하지 않게 드물게	변비 췌장염[2] 구강 궤양[3]
피부 및 피하조직	흔하게 흔하게 빈도 불명	가려움[1] 발진[1,3,4] 수포성 유사천포창[3]
근골격계 및 결합조직 이상	빈도 불명	횡문근융해[3]
혈관계	흔하지 않게	체액량 감소[1,*]
비뇨생식기계	흔하게 흔하지 않게 매우 드물게	배뇨 증가[1,*] 배뇨 곤란[1] 간질성 신세뇨 관염[4]
검사수치 이상	흔하게 흔하게 흔하지 않게 흔하지 않게 흔하지 않게	아밀라아제 증가[2,a] 리파아제 증가[2] 헤마토크리트 증가[1,5] 혈청 지질 증가[1,6] 혈중 크레아티닌 증가/사구체여과율 감소[1,*]

[1]엠파글리플로진 단일제 허가사항에서 확인된 이상반응
[2]리나글립틴 단일제 허가사항에서 확인된 이상반응
[3]리나글립틴 시판 후 경험에서 확인된 반응
[4]엠파글리플로진 시판 후 경험에서 확인된 반응
[5]엠파글리플로진/리나글립틴 10mg/5mg 및 25mg/5mg 투여군에서 헤마토크리트의 증가가 투여 전 대비 각각 3.3%, 4.2% 증가하였다. 위약군에서는 0.2% 증가하였다. 엠파글리플로진의 임상시험에서 헤마토크리트 수치는 투여 중단 후 30일간 관찰하였을 때, 투여 전 상태로 회복되는 양상을 보였다.
[6] 엠파글리플로진/리나글립틴 10mg/5mg, 25mg/5mg, 위약 투여 시 기저치 대비 각 수치의 평균 변화율은 다음과 같았다. 총 콜레스테롤 3.2%, 4.6%, 0.5%, HDL 8.5%, 6.2%, 0.4%, LDL 5.8%, 11.0%, 3.3%, 트리글리세리드 –0.5%, 3.3%, 6.4
* 는 아래에서 별도로 서술하였다.
[#]4. 일반적 주의 참고
[a]CAROLINA 임상연구 (전문가를 위한 정보 항을 참고)에서, 아밀라아제의 정상치 3배 초과 증가는 리나글립틴을 투여한 환자의 0.99% 에서 보고되었고, 글리메피리드를 투여한 환자 0.54%에서 보고되었다.

(3) 특정 이상반응에 대한 설명

저혈당

메트포르민으로 적절히 혈당이 조절되지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 실시된 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험 통합분석에서 저혈당 사건으로 확인된 사례는 낮았다 (임상시험 당

저혈당으로 확인된 임상사건은 1.5% 미만).
활성대조 또는 위약대조 임상시험에서 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제를 투여한 환자 1명에게서 주요한 저혈당 반응이 확인(연구자 판정)되었으나 별도의 조치를 필요로 하지 않았다.
엠파글리플로진 및 리나글립틴의 사용경험에 의거하여, 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제와 인슐린 및/또는 설포닐우레아와의 병용은 저혈당의 위험을 증가시킬 것으로 예상된다.
엠파글리플로진 투여와 관련한 저혈당
저혈당의 발생빈도는 각 임상시험에 사용된 기저 요법에 따라 좌우되었다. 엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민, 피오글리타존± 메트포르민)으로 투여하였을 때 저혈당의 발생 빈도는 엠파글리플로진 군과 위약군이 유사하였다.
주요한 저혈당 (처치가 필요한 저혈당)
엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민±설포닐우레아, 피오글리타존±메트포르민)으로 투여하였을 때 주요한 저혈당의 발생 빈도는 위약에 비해 엠파글리플로진에서 높지 않았다.
표 2 각 임상시험 및 효능효과 별로 확인된 저혈당의 발생 빈도

투여군	위약	엠파글리플로진 10 mg	엠파글리플로진 25 mg
메트포르민 + 설포닐우레아 병용 (1245.23 (met + SU)) (24주)			
N	225	224	217
저혈당(%)	8.4%	16.1%	11.5%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
기저 인슐린 (+/- 메트포르민 +/- 설포닐우레아) 병용 (1245.33) (18 주[1]/ 78 주)			
N	170	169	155
저혈당(%)	20.6%/ 35.3%	19.5%/ 36.1%	28.4%/ 36.1%
주요한 저혈당(%)	0%/ 0%	0%/ 0%	1.3%/ 1.3%
MDI 인슐린 +/- 메트포르민 병용 (1245.49) (18주[1]/ 52주)			
N	188	186	189
저혈당(%)	37.2%/ 58.0%	39.8%/ 51.1%	41.3%/ 57.7%
주요한 저혈당(%)	0.5%/ 1.6%	0.5%/ 1.6%	0.5%/ 0.5%

확인된 저혈당 :혈당 ≤ 70 ml/dL 또는 처치가 필요함
주요한 저혈당 : 처치가 필요한 저혈당
[1]인슐린 기저요법 용량은 초기 18주 동안 안정화되었다.

리나글립틴 투여와 관련한 저혈당
리나글립틴의 임상시험에서 가장 자주 보고된 이상반응은 리나글립틴, 메트포르민 및 설포닐우레아 등을 병용투여하였을 때 발생한 저혈당 (22.9% 대 위약 14.8%)이었다.
위약 대조 임상시험에서의 저혈당(10.9%, N=471)은 중증도에 따라 경증 (80%; N=384), 중등증 (16.6%; N=78), 중증 (1.9%; N=9)으로 나타났다.
요로감염

엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험에서 요로감염의 발생빈도(25/5mg: 8.5%, 10/5mg: 7.5%)는 엠파글리플로진에서 보고된 빈도와 유사하였다.
엠파글리플로진 임상시험에서 요로감염의 발생빈도는 엠파글리플로진 25 mg 및 위약투여군 유사(7.0 및 7.2%) 하였고 엠파글리플로진 10 mg 투여군은 높았다(8.8%). 위약과 유사하게 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제에서도 만성 또는 재발성 요로감염의 과거 병력이 있는 환자에서 요로감염이 빈번하게 보고되었다. 요로감염의 정도는 경증, 중등증 및 중증 보고 모두 위약 투여군과 유사하였다. 여성 대상자의 경우 위약 대비 엠파글리플로진 투여군에서 요로감염증이 더 빈번하게 보고되었으나 남성 대상자는 유사하였다.
질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염
엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험에서 보고된 생식기 감염의 빈도(25/5mg: 3.0%, 10/5mg: 2.5%)는 리나글립틴보다는 높았고, 엠파글리플로진보다는 낮았다.
엠파글리플로진 임상에서 질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염은 위약군(1.0%)에 비해 엠파글리플로진 10 mg 투여군(4.0%)과 엠파글리플로진 25 mg 투여군(3.9%)에서 더 높은 빈도로 보고되었으며, 여성에서는 위약에 비해 엠파글리플로진 투여군에서 빈번하게 보고된 반면, 남성에서는 그 차이가 크지 않았다. 생식기 감염은 경증에서 중등증으로 중증 감염은 없었다.
배뇨 증가
엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험에서 보고된 배뇨 증가의 빈도(25/5mg: 2.6%, 10/5mg: 1.4%)는 리나글립틴보다는 높았고, 엠파글리플로진 임상시험에서 보고된 것과는 유사하였다.
엠파글리플로진의 임상에서 배뇨증가(사전에 정의한 빈뇨, 다뇨, 야간뇨 포함)는 위약 군(1.4%)에 비해 엠파글리플로진 10 mg 투여군(3.5%)과 엠파글리플로진 25 mg 투여군(3.3%)에서 더 높은 빈도로 보고되었으며, 대부분은 경증 내지 중등도였다. 야간뇨의 빈도는 엠파글리플로진과 위약군에서 유사하였다 (<1%).
체액량 손실
엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험에서 보고된 체액량 손실의 빈도(25/5mg: 0.4%, 10/5mg: 0.8%)는 엠파글리플로진 및 리나글립틴의 임상시험에서 보고된 것과 유사하였다.
엠파글리플로진의 임상시험에서 체액량 손실((활동시)혈압감소, 수축기혈압감소, 탈수, 저혈압, 혈액량감소, 기립성 저혈압, 또는 실신 포함)의 발생빈도는 전반적으로 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다 (엠파글리플로진 10 mg 0.6%, 엠파글리플로진 25 mg 0.4%, 위약 0.3%). 체액량 손실 이벤트의 빈도는 75세 이상의 환자에서 위약군에 비해 엠파글리플로진/리나글립틴군에서 높았다 (엠파글리플로진 10 mg 2.3%, 엠파글리플로진 25 mg 4.3%, 위약 2.1%).
혈중 크레아티닌 상승 및 사구체여과율 감소
엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험에서 혈중 크레아티닌이 상승한 환자(25/5mg: 0.4%; 10/5mg: 0%) 및 사구체여과율이 감소한 환자(25/5mg: 0.4%; 10/5mg: 0.6%)의 빈도는 엠파글리플로진의 임상시험에서 보고된 것과 유사하였다.

엠파글리플로진의 임상시험에서 혈중 크레아티닌 상승 환자 및 사구체여과율 감소 환자의 전체적인 빈도는 위약과 유사하였다(혈중 크레아티닌 상승: 엠파글리플로진 10mg 0.6%, 엠파글리플로진 25mg 0.1%, 위약 0.5%; 사구체여과율 감소: 엠파글리플로진10mg 0.1%, 엠파글리플로진 25mg 0%, 위약 0.3%).
고령자
엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 임상시험에서 75세 이상의 고령자 19명이 엠파글리플로진/리나글립틴을 투여 받았으며, 85세 고령자는 참여하지 않았다. 고령자에서 엠파글리플로진/리나글립틴의 안전성 양상은 다르지 않았다. 엠파글리플로진 임상시험에서 고령자에서 체액량 손실의 위험이 증가

하였다.

(4) 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 리나글립틴(단일제) 제제의 재심사를 위하여 6년 동안 3,119명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.69%(240/3,119명, 총 313건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.57%(49/3,119명, 63건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.10%(3/3,119명, 6건)
드물게 (0.1% 미만)	각종 위장관 장애	변비, 상복부통, 소장대장염, 장폐쇄	상복부통
	감염 및 기생충 감염	위장염, 대상포진, 방광염, 급성신우신염, 기관지염, 전정신경세포염, 패혈증	폐렴
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 탈수	고혈당증, 식욕감소
	각종 신경계 장애	뇌경색, 조음 장애(말더듬증), 알츠하이머형 치매	
	전신 장애 및 투여 부위 병태	흉통, 발열, 안면부종, 피로, 사망	피로
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	만성폐쇄성폐질환, 천식	
	피부 및 피하 조직 장애	당뇨성 발, 피부병변	피부병변
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	간에 전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성 심막삼출, 위암, 직장암, 췌장암	
	손상, 중독 및 시술 합병증	반월판손상, 진폐증	
	각종 심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성 심근경색증, 불안정협심증, 심장정지	
	각종 눈 장애	당뇨성망막병증	
	신장 및 요로 장애	급성신장손상, 말기신장질환	
	간담도 장애	급성담관염, 급성담낭염, 담관염	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	각종 면역계 장애	신장이식실패	
때때로	감염 및 기생충 감염	폐렴	

(0.1 ~ 5%미만)	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란	

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

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 6.64%(207/3,119명, 270건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.19%(37/3,119명, 48건)
드물게 (0.1% 미만)	각종 위장관 장애	복통, 위장장애, 과민성대장증후군, 구강작열감증후군, 대장염, 복부불쾌감, 소장대장염, 연하곤란, 위궤양, 잇몸출혈, 장폐쇄, 치아손실, 치질, 하복부통	설사, 구토, 위염, 위장장애, 과민성대장증후군
	감염 및 기생충 감염	급성신우신염, 기관지염, 발백선증, 비염, 연조직염, 인두염, 전정신경세포염, 쯔쯔가무시, 치주염, 패혈증, 편도염, 후두염	바이러스성상기도감염, 폐렴, 편도염
	대사 및 영양 장애	식욕감소, 고콜레스테롤혈증, 당뇨의 불충분한 조절, 영양실조, 저나트륨혈증, 탈수	고혈당증, 식욕감소, 당뇨의 불충분한 조절
	각종 신경계 장애	뇌경색, 당뇨 신경 병증, 두통, 조음장애(말더듬증), 감각이상, 대상포진 후 신경통, 반부전마비, 실신, 알츠하이머성 치매, 졸림	당뇨 신경 병증, 조음 장애(말더듬증), 졸림
	전신 장애 및 투여 부위 병태	피로, 가슴불편함, 무력증, 사망, 통증	피로
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	코피, 구강인두 통증, 만성폐쇄성폐질환, 발성장애, 알레르기성비염, 운동성호흡곤란, 젖은 기침, 천식, 콧물, 폐종괴	
	근골격 및 결합 조직 장애	관절통, 골다공증, 관절병증, 근골격 불편감, 근육염, 근육통, 연조직종괴, 폐경후 골다공증, 회전근개증후군	관절통
	임상 검사	혈액 중성 지방 증가, 소변 알부민/크레아티닌 비율 증가, 소변백혈구 양성, 혈색소감소, 혈액 칼륨 증가, 혈액 크레아티닌 증가, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	ALT 증가, 혈액 중성 지방 증가
	피부 및 피하 조직 장애	남성형탈모, 당뇨성 발, 땀과다증, 탈모, 피부병변, 피부염	피부병변
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	간에 전이, 급성백혈병, 기저세포암종, 비소세포폐암, 악성심막삼출, 양성십이지장신생물, 양성피부신생물,	

		위암, 직장암, 췌장암	
	각종 정신 장애	불안, 정동장애	불면증, 우울증, 불안
	손상, 중독 및 시술 합병증	타박상, 골타박상, 뇌진탕, 반월판손상, 발골절, 손골절, 진폐증, 찢긴상처	
	각종 심장 장애	울혈성 심부전, 협심증, 급성심근경색증, 두근거림, 불안정협심증, 심장정지	
	각종 눈 장애	당뇨성망막병증, 건성안, 녹내장, 백내장, 안구불편감, 알레르기성결막염	건성안, 백내장
	신장 및 요로 장애	급성신장손상, 다뇨, 단백뇨, 말기신장질환, 복압성 요실금, 혈뇨	다뇨
	각종 혈관 장애	저혈압, 홍조	
	간담도 장애	간지방증, 급성담관염, 급성담낭염, 담관염, 담석증	
	귀 및 미로 장애	난청	현기증
	생식계 및 유방장애	발기기능장애	
	각종 내분비 장애	갑상선종	
	각종 면역계 장애	신장이식실패	
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	
때때로 (0.1 ~ 5% 미만)	각종 위장관 장애	오심, 설사, 상복부통, 구토, 위식도역류질환, 위염	오심, 상복부통
	감염 및 기생충 감염	바이러스성상기도감염, 상기도감염, 위장염, 폐렴, 대상포진, 방광염	
	대사 및 영양 장애	고혈당증	
	신경계 장애	어지러움, 감각저하	어지러움
	전신 장애 및 투여 부위 병태	흉통, 발열	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란	
	근골격 및 결합 조직 장애	골관절염, 사지통증	
	임상 검사	ALT 증가, AST 증가	

	피부 및 피하 조직 장애	가려움증	가려움증
	각종 정신 장애	불면증, 우울증	
	각종 혈관 장애	고혈압	
	귀 및 미로 장애	현기증	
	생식계 및 유방 장애	양성 전립선 과형성	

② 국내에서 엠파글리플로진(단일제)제제의 재심사를 위하여 6년 동안 3,231명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 13.93%(450/3,231명, 총 606건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.70%(55/3,231명, 67건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.15%(5/3,231명, 5건)
드물게 (0.01~0.1%미만)	각종 위장관 장애	설사, 오심, 위궤양, 결장염, 구토, 허혈성 결장염, 대장 출혈	
	감염 및 기생충 감염	연조직염, 충수 농양, 충수염, 수막염, 만성 중이염, 편도 주위 농양, 폐렴, 폐결핵, 급성 신우신염, 패혈증, 피하 농양, 난관-난소 농양, 전정신경염	급성 신우신염
	각종 신경계 장애	두통, 뇌경색, 두개 내 동맥류	
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열, 혈관 스텐트 협착, 혈관 스텐트 혈전증	
	임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노산 전이 효소 증가	
	신장 및 요로 장애	요관 결석증, 급성 신 손상	요관 결석증
	생식계 및 유방 장애	자궁 경부 염증	자궁 경부 염증
	대사 및 영양 장애	고혈당증, 당뇨병, 저나트륨 혈증	고혈당증, 저나트륨 혈증
	피부 및 피하 조직 장애	당뇨성 발	
	근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	
	각종 눈 장애	녹내장, 병적 근시, 망막 박리, 망막 정맥 폐색, 열공 망막 박리	
	손상. 중독 및 시술 합병증	사지 손상, 도로 교통사고, 비장 손상, 흉골 골절	

	각종 심장 장애	협심증, 프린츠메탈 협심증, 관상 동맥 질환	
	각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증	
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	바터 팽대부의 양성 신생물, 양성 난소 종양, 방광암, 위암, 췌장 암종, 직장암, 갑상선암, 자궁 평활근종	
	간담도 장애	급성 담낭염, 자가 면역성 간염, 담석증	
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 심장 장애	불안정 협심증	

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

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 11.54%(373/3,231명, 506건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.28%(106/3,231명, 126건)
드물게 (0.01~0.1%미만)	각종 위장관 장애	상복부통증, 충치, 위 궤양, 미란성 위염, 복부 불편감, 결장염, 입 건조, 위 식도 역류 질환, 구토, 복부 팽창, 항문 출혈, 만성 위염, 허혈성 결장염, 장염, 고창, 위 용종, 치은 부종, 혈변 배설, 치핵, 대장 출혈, 췌장 낭종, 직장 통증, 치통	설사, 소화 불량, 복통, 오심, 위염, 위장관 장애, 충치, 복부 불편감, 입 건조, 복부 팽창
	감염 및 기생충 감염	상기도 감염, 기관지염, 연조직염, 만성 부비동염, 위장염, 헬리코박터 감염, 치주염, 충수 농양, 충수염, 만성 편도염, 결막염, 인플루엔자, 후두염, 수막염, 만성 중이염, 손발톱 주위염, 편도 주위 농양, 폐렴, 폐결핵, 패혈증, 피하 농양, 완 백선, 치아 농양, 난관-난소 농양, 전정 신경염	비인두염, 상기도 감염, 치주염, 치아 농양
	각종 신경계 장애	체위성 어지러움, 감각 저하, 지각 이상, 기억 상실증, 경동맥 협착, 뇌경색, 당뇨 신경 병증, 얼굴 마비, 두 개 내 동맥류, 기억 이상, 신경통, 파킨슨증, 다발 신경 병증, 감각 장애, 졸림, CNS 기원 현훈	두통, 체위성 어지러움, 얼굴 마비, 졸림
	전신 장애 및 투여 부위 병태	피로, 말초 부종, 안면 부종, 말초 종창, 발열, 얼굴 종창, 오한, 이상한 느낌, 부종, 통증, 천자 부위 통증, 혈관 스텐트 협착, 혈관 스텐트 혈전증	흉통, 피로, 말초 종창, 얼굴 종창, 부종
	임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 체중 증가, 심전도 이상, 헤모글로빈 감소, 헤모글로빈 증가, 헬리	체중 증가, 심전도 이상, 헤모글로빈 감소

		코박터 시험 양성, 소변 적혈구 양성	
	신장 및 요로 장애	요관 결석증, 급성 신 손상, 만성 신장병, 혈뇨, 과다 긴장 방광, 신장 종괴, 소변 정체, 요로 통증, 소변 이상	요관 결석증, 혈뇨, 신장 종괴, 소변 정체, 소변 이상
	생식계 및 유방 장애	양성 전립선 과형성, 발기 기능 장애, 위축성 외음질염, 자궁 경부 이형성, 자궁 경부 염증, 음낭 통증, 성 기능 장애, 질 분비물	양성 전립성 과형성, 발기 기능 장애, 위축성 외음질염, 자궁 경부 염증, 질 분비물
	대사 및 영양 장애	저혈당증, 식욕 감소, 비만, 다음증, 당뇨병, 고지혈증, 저나트륨 혈증, 비타민D 결핍	저혈당증, 고혈당증, 식욕 감소, 다음증, 저나트륨 혈증
	피부 및 피하 조직 장애	진피 낭종, 지루성 피부염, 아토피 피부염, 당뇨성 발, 원형 습진, 땀띠, 피지선 과형성	
	근골격 및 결합 조직 장애	요추 척추관 협착, 근육통, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 관절통, 경추 협착, 섬유 근육통, 옆구리 통증, 골절 통증, 근육 쇠약, 근골격 통증, 골관절염, 골다공증, 회전 근개 증후군	등허리 통증, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증
	각종 눈 장애	난시, 백내장, 알레르기 결막염, 시야 흐림, 각막 미란, 녹내장, 황반 섬유화, 안 불편감, 안충혈, 병적 근시, 망막 박리, 망막 결정체, 망막 정맥 폐색, 열공 망막 박리, 눈꺼풀의 종창, 시각 장애, 유리체 부유물, 유리체 출혈	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	비출혈, 천식, 노작성 호흡 곤란, 습성 기침, 알레르기성 비염, 가래 잔류	기침, 비출혈, 알레르기성 비염
	손상. 중독 및 시술 합병증	사지 손상, 피부 열상, 타박상, 늑골 골절, 뇌진탕, 각막 찰과상, 낙상, 손 골절, 장경 인대 증후군, 개방형 안구 손상, 골반 골절, 도로 교통사고, 비장 손상, 흉골 골절	피부 열상, 늑골 골절, 장경 인대 증후군
	각종 심장 장애	협심증, 두근거림, 프린츠메탈 협심증, 관상동맥 질환, 빈맥	
	각종 혈관 장애	동맥 경화증, 심부 정맥 혈전증, 당뇨성 혈관 장애, 말초 동맥 폐색성 질환	
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	바터 팽대부의 양성 신생물, 양성 난소 종양, 방광암, 진주종, 위암, 평활근종, 췌장 암종, 직장암, 갑상선암, 자궁 평활근종	
	각종 정신 장애	불안, 우울증, 수면장애	불안

	간담도 장애	급성 담낭염, 자가 면역성간염, 담석증, 간염	
	귀 및 미로 장애	이통, 체위성 현훈, 현훈	이통, 체위성 현훈
	혈액 및 림프계 장애	빈혈, 림프절 병증	빈혈, 림프절 병증
	각종 내분비 장애	갑상선 저하증, 갑상선 종괴	
흔 하 지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 위장관 장애	변비, 설사, 소화 불량, 복통, 오심, 위염, 위장관 장애	변비
	감염 및 기생충 감염	비인두염, 대상 포진	
	각종 신경계 장애	어지러움, 두통	어지러움
	전신 장애 및 투여 부위 병태	흉부 불편감, 흉통, 무력증	
	임상 검사	체중 감소	체중 감소
	생식계 및 유방 장애	외음질 소양증, 생식기 소양증	외음질 소양증, 생식기 소양증
	대사 및 영양 장애	이상 지질 혈증, 고혈당증	
	근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	
	각종 눈 장애	당뇨성 망막 병증, 눈 건조	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침, 호흡 곤란	
	각종 심장 장애	불안정 협심증	
	각종 혈관 장애	고혈압	
	각종 정신 장애	불면	

2) 메트포르민

시판 후 조사와 임상시험 결과에서 메트포르민염산염 서방정을 투여받은 환자에게서 보고된 부작용은 그 내용과 정도에 있어서 메트포르민염산염 즉시 방출형 정제를 투여받은 환자에게서 보고된 부작용과 비슷했다.

다음과 같은 부작용이 메트포르민염산염 서방정을 투여받을 때 나타날 수 있다.

빈도는 다음과 같이 정의된다. 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
(1) 대사와 영양 장애
흔하게 : 비타민 B12 결핍
매우 드물게 : 젖산 산증 (5. 일반적 주의 항 참조)
(2) 신경계 장애
흔하게 : 미각 손상
(3) 위장관 장애
매우 흔하게 : 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애.
이러한 부작용은 치료의 초기에 가장 빈번히 발생하며 대부분의 경우 자연적으로 사라진다. 용량을 점차적으로 증가시키는 것이 위장관 내약성을 증가시키는데 도움이 될 수 있다. 치료초기 동안 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생되기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나, 메트포르민염산염을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신전 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 일시적으로 중지하여야 한다. 메트포르민염산염에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 젖산 산증의 가능성이 있다.
(4) 피부 및 피하조직 장애
매우 드물게 : 홍반, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중단한다.

5. 일반적 주의
1) 젖산 산증
젖산 산증은 매우 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 젖산 산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 젖산 산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 젖산 산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민이 젖산 산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5㎍/mL을 초과하는 것으로 나타난다. 메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 젖산 산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내・외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 젖산 산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다. 덧붙여 메트포르민은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 메트포르민을 투여 받는 동안 급・만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 젖산 산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH(<7.35), 젖산농도와 메트포르민의 혈중 농도도 젖산 산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 젖산 산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것

없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 젖산 산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 젖산 산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다. 메트포르민을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L 이하인 경우, 젖산 산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 젖산 산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다. 젖산 산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 메트포르민을 투여한 환자에서 젖산 산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

2) 케톤산증

시판 후 조사에서 엠파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 엠파글리플로진으로 치료받은 환자에게서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다. 이 약은 제1형 당뇨병 치료에 허가되지 않았다.

혈당수치가 250 mg/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.

케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.

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: 제1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.

이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 이 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. 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황에서는, 이 약의 치료를 일시적으로 중단한 경우에도 케톤에 대한 모니터링을 고려한다.

3) 중증 및 장애를 동반하는 관절통

DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판후 조사에서 중증 및 장애를 동반하는 관절통이 보고되었다. 약물 투여 이후 증상의 발생시기는 1일 후부터 수년 후까지 다양하였다. 약물 투여 중지 시에 증상은 완화되었다. 일부 환자에서는 동일한 약 또는 다른 DPP-4 저해제를 다시 복용시에 증상의 재발이 나타났다. 중증 관절통의 원인으로 DPP-4 저해제를 고려하여 적절한 경우 투여를 중지한다.

4) 저혈당

리나글립틴이나 엠파글리플로진의 임상시험에서 저혈당을 일으키는 것으로 알려져 있지 않은 약물(예: 메트포르민, 티아졸리딘디온)과의 병용투여시 리나글립틴 또는 엠파글리플로진에서의 저혈당 보고 빈도는 위약 투여군과 유사하였다 (3. 이상반응 참조). 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물(예: 설포닐우레아 및/또는 인슐린)과의 병용투여시 두 약물의 저혈당 보고 빈도는 증가하였다. 이 약과 인슐린 및/또는 설포닐우레아와의 병용 투여 시 저혈당 위험에 관하여 알려져 있지 않다.

5) 체액량 손실의 위험이 있는 환자

SGLT-2 저해제의 작용기전에 따라 치료적으로 포도당뇨에 동반되는 삼투압성 이뇨는 약간의 혈압강하를 유발할 수 있다. 따라서 알려진 심혈관계 질환자, 저혈압 기왕력이 있는 항고혈압 치료 중인 환자 또는 75세 이상 환자와 같은 엠파글리플로진-유도 혈압강하의 위험이 있는 환자에게는 신중히 투여하여야 한다.

체액량 손실을 유발할 수 있는 상황(예를 들어, 위장관계 질병)에서 엠파글리플로진을 투여할 때에는 신체검사, 혈압측정, 헤마토크리트를 포함한 실험실적 검사 등을 통해 체액 상태 및 전해질을 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다. 체액량 손실이 교정될 때까지 이 약 투여를 일시적으로 중단하는 것이 고려되어야 한다.

6) 요로성패혈증과 신우신염

엠파글리플로진 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.

7) 생식기 진균감염

엠파글리프로진은 생식기 진균감염의 위험을 증가시킨다. 생식기 진균감염 병력이 있는 환자들은 생식기 진균 감염이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.

8) 고령 환자

75세 이상 환자는 체액량 손실의 위험이 더 높을 수 있으므로 이 약을 처방 시 주의하여야 한다(3. 이상반응 참조).

9) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 또는 기계조작 능력에 대해 경미한 영향을 준다. 환자들은 특히 이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용할 때 운전 또는 기계를 조작시 저혈당을 피하기 위해 주의하여야 한다.

10) 하지 절단

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.

11) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

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.

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.

12) 수포성 유사 천포창

DPP-4 저해제를 복용한 환자에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사 천포창이 보고되었다. 환자들은 일반적으로 DPP-4 저해제 투여중지 및 국소 또는 전신 면역억제제 치료로 회복되었다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 수포 또는 짓무름이 발생하면 즉시 의사에게 보고하도록 알려야 한다. 만약, 수포성 유사 천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.

13) 간 손상

임상시험 중 엠파글리플로진에서 간손상이 보고되었다. 엠파글리플로진과 간손상간의 인과관계는 확립되지 않았다.

14) 비타민 B12

메트포르민은 비타민 B12 수치를 감소시킬 수 있다. 낮은 비타민 B12 수치의 위험은 메트포르민 용량, 치료 기간 증가 및/또는 비타민 B12 결핍을 유발하는 것으로 알려진 위험 인자가 있는 환자에서 증가한다. 비타민 B12 결핍이 의심되는 경우(빈혈 또는 신경 병증과 같은), 혈청 비타민 B12 수치를 모니터링 해야 한다. 정기적인 비타민 B12 모니터링은 비타민 B12 결핍 위험 인자가 있는 환자에게 필요할 수 있다. 메트포르민 요법은 내약성이 있고 금기가 아닌 한 지속되어야 하며, 현재 임상 지침에 따라 비타민 B12 결핍에 대한 적절한 교정 치료가 제공되어야 한다.

15) 알코올 섭취

알코올은 젖산 대사에 대해 메트포르민이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 환자는 이 약을 복용하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량 섭취를 하지 않도록 한다.

16) 저산소증 상태

어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(쇼크), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 젖산 산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.

17) 심기능

심부전 환자의 경우 저산소증 및 신기능 저하의 위험이 더 높다. 안정형 만성 심부전 환자의 경우, 이 약은 정기적인 심장 및 신장기능 모니터링을 통해 투여할 수 있다. 이 약은 메트포르민 성분 때문에 급성 및 불안정형 심부전 환자에게 투여해서는 안 된다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).

18) 저혈당 유발 약물의 사용

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. 저혈당은 통상적 사용 환경하에서는 메트포르민 단독 투여 환자에서는 발생하지 않으나, 열량 섭취가 부족하거나, 격렬한 운동 후 열량 보충을 하지 않은 경우 및 다른 혈당저하제(설포닐우레아 및 인슐린 등) 또는 알코올과 병용하는 동안 발생할 수 있다. 고령자, 쇠약자, 또는 영양 부족 환자 및 부신 또는 뇌하수체 부전, 알코올 중독이 있는 환자는 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자 및 β-아드레날린 차단 약물을 복용 중인 환자에서는 인지하기 어려울 수 있다.

19) 신기능이나 메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여

신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의한 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세관 배출로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다.

20) 기존 조절되던 제 2 형 당뇨 환자의 임상적 상태 변화 메트포르민염산염: 기존에 이 약으로 잘 조절되던 제 2 형 당뇨환자에서 실험실적 이상 또는 임상적 이상 증상 (특히 모호하고 특징짓기 어려운 증상)이 발생하는 경우는 케톤산증 또는 젖산 산증의 증거를 찾기 위한 평가가 신속히 이루어져야 한다. 이러한 평가는 혈청 전해질 및 케톤, 혈중 포도당 및 필요에 따라 혈중 pH, 젖산, 피브린산, 및 메트포르민 농도를 포함해야 한다. 케톤산증 또는 젖산 산증이 발생한 경우, 이 약은 즉시 중단되어야 하며 다른 적절한 교정 치료가 시작되어야 한다

21) 엠파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 엠파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

22) 뇨 실험실적 평가 이 약을 복용하는 환자들은 엠파글리플로진 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.

23) 이 약은 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 하며, 정제의 껍질이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려야 한다.

6. 상호작용

엠파글리플로진/리나글립틴/메트포르민 복합제와 다른 약물들과의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으며, 개개 약물에 대한 연구가 아래와 같이 수행되었다.

1) 엠파글리플로진

(1) 약력학적 상호작용

① 이뇨제: 엠파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨 효과를 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.

② 인슐린 및 인슐린 분비촉진제: 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 엠파글리플로진과 함께 사용할 때 저혈당의 위험을 낮추기 위해 인슐린 또는 인슐린 분비촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다 (용법용량 항 참조).

③ 1,5-AG (anhydroglucitol) 시험 SGLT2 저해제를 복용하는 환자의 혈당조절을 평가하는 데에 1,5-AG 측정은 신뢰할 만 하지 않기 때문에, 1,5-AG 시험으로 혈당을 모니터링하는 것은 권장되지 않는다, 혈당 조절을 모니터링 시 다른 방법을 사용한다.

(2) 약동학적 상호작용

① 다른 약물의 엠파글리플로진에 대한 영향 생체외(in vitro) 자료는 인체 내 엠파글리플로진의 주요 대사 경로가 우리딘 5'-디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제 UGT1A3, UGT1A8, 및 UGT1A9 및 UGT2B7에 의한 글루쿠론산화임을 시사한다. 엠파글리플로진은 인체 흡수 수송체 (human uptake transporters) OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이나, OAT1및 OCT2의 기질로는 작용하지 않는다. 엠파글리플로진은 P-glycoprotein 및 BCRP (breast cancer resistance protein)의 기질이다. 엠파글리플로진과 프로베네시드(UGT 효소저해제, OAT3 저해제)와 함께 투여시 엠파글리플로진 혈장농도(Cmax)와 농도-시간 면적(AUC)가 각각 26%, 53% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다. 엠파글리플로진의 UGT 유도 영향은 연구되지 않았다. 유효성이 감소할 위험이 있으므로, 이미 알려진 UGT 효소의 유도제와의 병용은 피해야 한다. 겜피프로질(OAT3의 생체외(in vitro) 저해제, OATP1B1/1B3 약물 수송체 저해제)와 상호작용 연구에서 병용시 엠파글리플로진 Cmax와 AUC가 각각 15%, 59% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다. 리팜피신과의 병용에 의한 OATP1B1/1B3 약물 수송체의 저해는 엠파글리플로진 Cmax와 AUC를 각각 75%, 35% 증가시켰다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다. 엠파글리플로진 노출도는 P-gp 저해제인 베라파밀의 병용여부에 관계없이 유사하였는데, 이는 P-gp 저해가 엠파글리플로진에 대해 임상적으로 유의한 영향이 없음을 나타낸다. 상호작용 연구 결과 엠파글리플로진의 약동학은 건강한 피험자에서 메트포르민, 글리메피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 베라파밀, 라미프릴, 심바스타틴에 의해 변하지 않았으며, 제2형 당뇨 환자에서 토라세미드, 히드로클로르티아지드에 의해 변하지 않았다.

② 엠파글리플로진의 다른 약물에 대한 영향 엠파글리플로진은 신장의 리튬 배설을 증가시켜 혈액 리튬 농도가 감소할 수 있다. 혈청 리튬 농도는 엠파글리플로진의 투여 및 용량 변경 후에 더 자주 관찰되어야 한다. 혈청 리튬 농도의 관찰을 위해 리튬을 처방한 의사에게 환자 진료를 의뢰한다. 생체외(in vitro) 연구에서 엠파글리플로진은 CYP450 isoforms을 저해하거나 불활성화시키거나 유도하지 않는다. 엠파글리플로진은 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, UGT2B7를 저해하지 않는다. 따라서, 엠파글리플로진과 이들 효소의 기질 약물을 동시 투여했을 때 주요 CYP450 및 UGT isoforms이 관련된 약물상호작용은 없을 것으로 예상된다. 엠파글리플로진은 치료 용량에서 P-gp를 저해하지 않는다. 생체외(in vitro) 시험 결과를 근거로, 엠파글리플로진은 P-gp 기질 약물과 상호작용하지 않을 것으로 예상된다. 엠파글리플로진과 P-gp 기질인 디곡신을 병용투여했을 때 디곡신의 AUC 및 Cmax가 각각 6%, 14% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다. 생체외

(in vitro)에서 엠파글리플로진은 임상적으로 유의한 혈장농도에서 OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3와 같은 인체 흡수 수송체 (human uptake transporters)를 저해하지 않는다. 따라서 이들 흡수 수송체 기질과 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다. 건강한 피험자를 대상으로 실시된 상호작용 연구 결과 엠파글리플로진은 메트포르민, 글리메피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 라미프릴, 디곡신, 이뇨제 및 경구용 피임제의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았다.

2) 리나글립틴

(1) 약물상호작용의 실험실적 평가

리나글립틴은 약하게 상경적이고 기전에 의한 약 내지 중등도 정도의 CYP 이소자임 CYP3A4 저해제이나 다른 CYP 이소자임을 저해하지는 않으며 CYP 이소자임 유도제도 아니다. 리나글립틴은 P-글리코프로테인 기질로서, P-글리코프로테인에 의한 디곡신 운반을 약하게 저해한다. 이러한 결과에 의해, 그리고 동물에서의 약물상호작용 연구에서 리나글립틴은 다른 P-글리코프로테인 기질과의 상호작용을 야기하지는 않는 것으로 판단된다.

(2) 약물상호작용의 생체 내 평가

아래 기술된 임상자료는 함께 투여한 약물에 의한 임상적으로 유의한 상호작용 위험이 낮다는 것을 나타낸다. 용량조절을 필요로 하는 임상적으로 유의한 상호작용이 관찰되지 않았다.

리나글립틴은 메트포르민, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 피오글리타존, 와파린, 디곡신 또는 경구용 피임제에 대해 임상적으로 관련이 있는 영향을 나타내지는 않았으며 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-글리코프로테인 및 유기 양이온 수송체 (OCT) 기질과의 약물상호작용을 야기하는 경향이 낮은 것으로 입증되었다.

(3) 메트포르민: 건강한 자원자에서 메트포르민 850 mg 1일 3회 및 치료용량을 초과하는 리나글립틴 10 mg 1일 1회 병용투여 결과 리나글립틴 또는 메트포르민의 약동학을 임상적으로 유의하게 변화시키지 않았다. 따라서, 리나글립틴은 유기양이온(OCT) 매개 수송체 저해제가 아니다.

(4) 설포닐우레아: 리나글립틴 5mg의 정상상태 약물동태는 글리벤클라미드(글리부리드) 1.75mg 1회 투여, 리나글립틴 5mg 다회 경구투여에 의해 변화되지 않았다. 그러나, 글리벤클라미드의 AUC 및 Cmax 모두 14% 감소되었으며 이는 임상적으로 관련은 없었다. 글리벤클라미드는 주로 CYP2C9에 의해 대사되기 때문에, 이러한 자료 역시 리나글립틴이 CYP2C9 저해제가 아니라는 결론을 뒷받침해준다. 글리벤클라미드처럼 CYP2C9에 의해 주로 소실되는 다른 설포닐우레아와 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다.

(5) 티아졸리딘디온: CYP2C8 및 CYP3A4 기질인 리나글립틴 1일 10mg과 피오글리타존 1일 45mg의 병용투여 결과, 리나글립틴, 피오글리타존 또는 피오글리타존의 활성대사체의 약동학에 임상적 관련이 있는 영향을 나타내지 않았으며, 이는 생체에서 리나글립틴이 CYP2C8 매개 대사 저해제가 아님을 나타내며, 리나글립틴에 의한 CYP3A4의 생체내 저해는 무시할 정도로 낮다는 결론을 뒷받침한다.

(6) 리토나비르: 유력한 P-글리코프로테인과 CYP3A4 저해제인 리토나비르가 리나글립틴의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴 1회 용량인 5mg과 리토나비르 경구 다회용량인 200mg의 병용 결과 리나글립틴의 AUC 및 Cmax가 각각 2배 및 3배까지 증가했다. 리나글립틴 단독 또는 리토나비르와의 병용 시 정상상태 혈장농도 시뮬레이션으로 노출의 증가는 축적의 증가와 관련이 없다는 것이 확인되었다. 이러한 리나글립틴 약동학 변화는 임상적 관련이 없는 것으로 판단된다. 따라서 기타 P-글리코프로테인/CYP3A4 저해제와의 임상적 관련이 있는 상호작용은 예상되지 않으며 용량 조절 또한 필요하지 않다.

(7) 리팜피신: P-글리코프로테인과 CYP3A4의 유력한 유도제인 리팜피신이 리나글립틴 5mg의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 리나글립틴과 리팜피신의 반복 병용투여로 정상상태 리나글립틴의 AUC와 Cmax를 각각 39.6% 및 43.8% 저하시키고 트로프 상태에서 DPP-4 저해를 30% 감소시켰다. 따라서 강한 P-gp 유도제와 리나글립틴의 병용은 완전한 약효를 얻을 수 없

을 지라도, 임상적으로 유효하다고 판단된다.
(8) 디곡신: 건강한 자원자에서 리나글립틴 5mg과 디곡신 0.25mg 병용투여는 디곡신의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 따라서, 리나글립틴을 생체 내에서 P-글리코프로테인 매개 운송에 대한 저해제가 아니다.
(9) 와파린: 리나글립틴 1일 5mg 투여는 CYP2C9 기질인 S(-) 또는 R(+) 와파린의 약동학을 변화시키지 않았으며 이는 리나글립틴이 CYP2C9 저해제가 아니라는 것을 보여준다.
(10) 심바스타틴: 건강한 자원자에서 리나글립틴 1일 10mg 투여는 민감한 CYP3A4 기질인 심바스타틴의 정상상태 약동학에 대해 미미한 영향을 나타냈다. 리나글립틴 10mg과 심바스타틴 40mg을 6일간 투여하였더니 심바스타틴의 혈중 AUC는 34%, 혈중 Cmax는 10% 증가하였다. 따라서, 리나글립틴은 CYP3A4 매개 대사에 대한 약한 저해제로 판단되며 함께 투여하는 CYP3A4에 의한 대사약물의 용량 조절이 필요하지 않다.
(11) 경구용 피임제: 리나글립틴 5mg의 병용은 레보노르게스트렐 또는 에티닐에스트라디올 정상상태 약동학을 변화시키지 않았다.
리나글립틴의 절대 생체이용률은 대략 30%이다. 고지방식이와 함께 투여하였을 때 그 약동학에 대한 임상 관련 영향이 없었기 때문에, 리나글립틴은 식사와 상관없이 투여할 수 있다.
3) 메트포르민
(1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 혈당강하 작용을 증강시키는 약제
인슐린제제, 설폰아미드계 및 설포닐우레아계 약제, 메글리티나이드계 (레파글리니드 등), α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제
- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제
(2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 젖산 산증의 위험성이 증가된다.
- 공복 또는 영양실조
- 간장애
음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.
(3) 요오드 표지 조영제: 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 젖산 산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 다시 시작해야 한다 (2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것. 참조).
(4) 글리부리드: 제2형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민과 글리부리드의 병용투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부리드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여와 메트포르민의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과 간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
(5) 푸로세미드: 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민의 혈장농도를 증가시키며, 혈중

Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
(6) 니페디핀: 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 메트포르민과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.
(7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민에 영향을 미칠 수 있는 약물: 메트포르민은 유기양이온수송체(Organic Cation transporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.
- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될수 있음
- OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
- OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬 수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르 민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음 따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수 있다.
또한, 선택적 COX-II(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists), 이뇨제 (특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 젖산 산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 한다.
(8) 기타: 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 메트포르민과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
임부 및 수유부를 대상으로 한 적절한 이 약의 임상시험 결과는 없으므로 임신 또는 수유 중 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
최근의 연구에서 임신 기간 동안 비정상적인 혈당 농도가 선천성 기형의 높은 발현 및 출산전후 사망률과 관련이 있다고 보고가 있으므로, 가능한 정상에 가까운 혈당을 유지하기 위해 임신기간 동안 인슐린을 사용하는 것이 전문가들 사이의 공통된 견해이다.
개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.
1) 임부
(1) 엠파글리플로진
임부에서의 엠파글리플로진의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 비임상시험에서 초기배 발생과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다. 그러나, 동물시험에서 출생 후 발달에 대한 유해한 영향을 나타내었다. 임부에서 엠파글리플로진을 투여하지 않는 것이 권장된다. 임신이 확인되면 엠파글리플로진의 투여를 중단해야 한다.
(2) 리나글립틴

임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다. 동물실험에서 최고 투여용량인 240 mg/kg/day (AUC 비교에 의하면 인체 노출도의 약 943배)을 투여하였을 때 생식력에 이상반응은 관찰되지 않았다.
수태한 랫드와 토끼에 경구 투여했을 때 리나글립틴은 태반을 거쳐 태자로 전달되었다.
(3) 메트포르민
임신 전후기(periconceptional phase)와 임신 중 조절되지 않은 고혈당은 선천성 이상, 유산, 임신으로 인한 고혈압, 자간전증 및 주산기 사망률 증가의 위험과 관련이 있다. 임신 중 고혈당과 관련된 위험을 줄이기 위해 임신 기간 동안 혈당 수치를 가능한 한 정상에 가깝게 유지하는 것이 중요하다.
메트포르민은 태반을 통과하며 태반 통과 수준은 모체에서의 농도만큼 높을 수 있다.
임신전후기(periconceptional phase) 및 임신 중 메트포르민 사용에 대한 다양한 연구(임상연구, 레지스터 기반 코호트 연구, 메타 분석 등)로부터 확인된 데이터(1000건 이상의 노출 결과)에 따르면, 임신 전후기(periconceptional phase) 및/또는 임신 중 메트포르민 노출로 인한 선천성 이상 및/또는 태아/신생아 독성 위험 증가는 확인되지 않았다.
자궁 내 메트포르민에 노출된 출생아는 재태 연령에 비해 작을 수 있다. 출생아의 장기적 체중 결과에 및 대사합병증에 미치는 메트포르민의 영향에 대한 증거는 제한적이다. 최대 4세까지의 운동-사회성 발달에는 영향을 미치지 않는 것으로 보이나, 4세 이후에 대한 결과는 제한적이다.
임신 예정이거나 임신 중 혈당조절을 목적으로 임상적으로 필요한 경우 인슐린에 추가 또는 대안으로서 메트포르민의 사용을 고려할 수 있다.
그러나, 태반 기능 부전, 자간전증, 자궁 내 성장지연의 위험도가 있는 임부의 경우 메트포르민으로 치료를 시작하지 않는다. 출생 체중 감소를 방지하기 위해 태아 발달을 면밀히 모니터링 해야 하며, 만약 태아의 성장 지연이 확인되면 메트포르민의 투여를 중단한다.
2) 수유부
(1) 엠파글리플로진
엠파글리플로진이 사람 모유를 통해 분비되는지에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 엠파글리플로진은 모유를 통해 분비되었다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 따라서 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단한다.
(2) 리나글립틴
동물실험에서 리나글립틴 및 대사체가 모유를 통해 배출되는 것이 관찰되었다. 리나글립틴이 사람 유즙으로 분비되는지는 알려지지 않았다. 이 약을 수유부에게 투여할 때 주의해야한다.
(3) 메트포르민 : 메트포르민은 모유로 분비되며 메트포르민에 대한 신생아/유아에서의 이상반응은 보고되지 않았다. 그러나 보고된 연구결과가 제한적이므로, 메트포르민으로 치료 중 수유는 권장되지 않는다. 수유의 유익성, 수유부에 대한 약물의 중요성 및 유아에서의 이상반응의 잠재적 위험성을 고려하여, 수유를 중단할 것인지 약물 치료를 중단할 것인지 결정하여야 한다
3) 생식능
(1) 엠파글리플로진
이 약의 인간의 생식능에 대한 영향은 연구된 바 없다. 동물시험에서 수태능과 관련해서 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다.

8. 소아에 대한 투여
18세 미만의 어린이에게서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았으므로, 18세 미만의 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

뇨 중 포도당 배설에 대한 엠파글리플로진의 영향은 체내 수분 상태에 영향을 줄 수 있는 삼투압성 이뇨와 연관되어 있다. 75세 이상 환자는 체액량 손실의 위험이 더 높을 수 있으므로 이 약을 처방 시 주의하여야 한다(4. 이상반응 항 참조).
메트포르민은 신장을 통해 배설되고 고령 환자는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 최대용량을 투여하지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상

(1) 엠파글리플로진

대조임상시험에서 건강한 피험자에게 엠파글리플로진 최대 800 mg (1일 최대 권장용량의 32배에 해당)까지 단회투여 및 제2형 당뇨 환자에게 최대 100mg(1일 최대 권장용량의 4배에 해당)까지 반복투여하였을 때 내약성이 우수하였다. 사람에게 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

(2) 리나글립틴

건강한 대상자를 대상으로 실시한 대조임상시험에서 리나글립틴을 최대 600 mg (1일 권장용량의 120배에 해당)까지 단회투여하였을 때 내약성이 우수하였다. 사람에게 600 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

(3) 메트포르민

메트포르민염산염을 85g까지 사용했을 때 젖산 산증이 나타나긴 했으나 저혈당이 관찰되지는 않았다. 메트포르민염산염의 과량사용 또는 수반되는 위험은 젖산 산증을 야기할 수 있다. 젖산 산증은 의학적으로 위급한 상황이며 병원에서 치료되어야만 한다.

2) 처치: 과량이 투여되었을 경우 위장관에서 흡수되지 않은 약물을 제거하는 등 환자의 임상 상태에 적절한 치료가 실시되어야 한다. 혈액 투석시 엠파글리플로진의 제거에 대하여 연구된 바 없다. 혈액투석 또는 복막투석에 의해 리나글립틴이 임상적으로 유의미하게 제거될 것으로 예상되지 않는다. 젖산염과 메트포르민을 제거하는 가장 효과적인 방법은 혈액투석이다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 제2형 당뇨병환자의 혈당 조절의 개선을 목적으로 엠파글리플로진, 리나글립틴 및 메트포르민염산염을 복합시킨 고정용량 복합제이다.

엠파글리플로진은 나트륨 포도당 공동수송체-2 (SGLT-2)의 선택적 저해제로서, 인슐린과 무관하게 신장에서의 포도당 재흡수를 저해한다. 두 약물 모두, 혈중 포도당 농도에 의해 그 작용이 조절된다.

리나글립틴은 디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4)를 선택적으로 저해하여 포도당 중재 인슐린 분비를 증대시킨다 (인크레틴 효과).

메트포르민은 비구아나이드 계열로 당뇨병에서 1차 치료제로 간에서 포도당신생합성(gluconeogenesis)을 억제하는 기전을 통해 혈당을 낮추고, 간 혹은 지방세포의 인슐린 저항성을 낮추는 것으로 알려져 있다.

2) 약동학적 정보

이 약(리나플로엠서방정25/5/1000밀리그램(엠파글리플로진, 리나글립틴, 메트포르민염산염), 동광제약㈜) 1정과 기허가된 의약품 에스글리토정25/5밀리그램(엠파글리플로진, 리나글립틴) 한국베링거인겔하임(주)) 및 글루코파지엑스알100밀리그램서방정(메트포르민염산염), 머크(주)) 각 1정씩을 2×2 교차 시험으로 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 48명의 혈중 엠파글리플로진, 리나글립틴 및 메트포르민을 측정한 결과, 비교 평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다. 별도의 시험에서 이 약 1정 및 기허가된 의약품 각 1정씩을 건강한 성인에게 식후 시 단회 경구투여하여 29명의 혈중 메트포르민을 측정한 결과, 비교 평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

3) 임상시험 정보

총 2,173명의 혈당이 조절되지 않은 제2형 당뇨병 환자가 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 안전성과 유효성을 평가하는 임상시험에 참여하였다. 이 중 1,005명에게 엠파글리플로진/리나글립틴 10/5mg 또는 25/5mg제제가 투여되었다. 임상시험에서 대상자들에게 최대 24주 또는 52주간 투여되었다.

(1) 메트포르민과 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 병용투여

메트포르민 투여시 적절히 조절되지 않은 환자를 대상으로 실시한 요인 설계 임상시험에서 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제 10/5 mg 및 25/5 mg용량으로 24주간 투여 시 리나글립틴 5 mg, 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 을 단일제로 투여한 것 보다 통계적으로 현저히 HbA1c및 금식혈당(FPG)를 개선하였다. 리나글립틴 5mg과 비교 시 엠파글리플로진/리나글립틴은 체중에 대해서도 통계적으로 현저히 개선하였다.

표 3. 메트포르민 단독요법으로 적절히 혈당조절이 되지 않은 환자에게 병용 요법으로 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제 및 엠파글리플로진, 리나글립틴 개개 주성분을 병용 투여하여 비교한 임상시험에서의 유효성 변수

	엠파글리플로진/리나글립틴 25/5 mg	엠파글리플로진/리나글립틴 10/5 mg	엠파글리플로진 25 mg	엠파글리플로진 10 mg	리나글립틴 5 mg
주평가 변수: HbA1c(%)–24주					
분석대상자 수	134	135	140	137	128
베이스라인 평균(SE)	7.90 (0.07)	7.95 (0.07)	8.02 (0.07)	8.00 (0.08)	8.02 (0.08)
24주 후 베이스라인에서의 변화[1]: - 조정된 평균2(SE)	-1.19 (0.06)	-1.08 (0.06)	-0.62 (0.06)	-0.66 (0.06)	-0.70 (0.06)
엠파글리플로진 대비[1] - 조정된 평균[2](SE) - 95.0% CI - p-값	vs. 25 mg -0.58 (0.09) -0.75, -0.41 <0.0001	vs. 10 mg -0.42 (0.09) -0.59, -0.25 <0.0001	--	--	--
리나글립틴 5mg 대비[1]	-0.50 (0.09) -0.67, -0.32	-0.39 (0.09) -0.56, -0.21	--	--	--

- 조정된 평균[2](SE) - 95.0% CI - p-값	<0.0001	<0.0001			
[1] 최종 관찰(혈당 구제약 투여 전) 값 준용(LOCF) [2]베이스라인 값 및 층화 대비 조정된 평균					

베이스라인 HbA1c가 8.5% 이상인 환자를 대상으로 사전에 지정된 하위집단에서 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제 25/5 mg 투여 시 24주 후 베이스라인으로부터 HbA1c 감소는 -1.8% (리나글립틴 5 mg 대비 p<0.0001, 엠파글리플로진 25 mg 대비 p<0.001)이었고, 엠파글리플로진/리나글립틴 10/5 mg 투여 시에는 24주에 -1.6% (리나글립틴 5 mg 대비 p<0.01, 엠파글리플로진 10 mg 대비는 유의하지 않았음)이었다.

전반적으로, 24주에 관찰된 HbA1c 감소는 52주까지 유지되었다.

(2) 메트포르민 및 리나글립틴 투여에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 투여

메트포르민 및 리나글립틴 투여에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴5 mg 투여군 및 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴5 mg 투여군 모두 24주간 투여하였을 때 위약/리나글립틴 5 mg 투여군 대비 통계적으로 현저하게 HbA1c, FPG및 체중 측면에서 개선을 나타내었다. 임상시험 수행 중 모든 환자군은 메트포르민 및 리나글립틴5mg 투여를 유지하였다. 베이스라인 HbA1c가 7%이상인 환자에서 엠파글리플로진/리나글립틴 두 용량군 모두 위약/리나글립틴 5mg 투여 군 보다 목표 HbA1c인 7%미만을 달성한 환자수가 통계적으로 현저한 차이를 나타내었다 (표 4). 엠파글리플로진/리나글립틴 치료 24주 후 수축기 및 이완기 혈압 모두 감소되었는데 25/5mg 투여군의 경우 -2.6/-1.1mmHg (위약 투여군 대비SBP, DBP 모두 통계적으로 유의하지 않음) 감소시켰고 10/5mg 투여군의 경우 -1.3/-0.1mmHg(위약 투여군 대비SBP, DBP 모두 통계적으로 유의하지 않음)의 차이가 관찰되었다.

엠파글리플로진 25mg/리나글립틴5mg 을 투여 받은 환자 4명 (3.6%), 엠파글리플로진 10mg/리나글립틴5mg 투여 환자 2명 (1.8%)에게 구제약물이 투여된 반면 위약/리나글립틴 5mg 투여 환자는 13명(12.0%)에게 구제약물이 투여되었다.

표 4. 메트포르민 및 리나글립틴 투여에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 병용 요법으로 엠파글리플로진/리나글립틴을 병용 투여하여 엠파글리플로진과 위약을 비교한 임상시험에서의 유효성 변수

	메트포르민+리나글립틴 5mg		
	엠파글리플로진 10mg[1]	엠파글리플로진 25mg[1]	위약[2]
HbA1c (%) - 24 주[3]			
대상자수	109	110	106
베이스라인(평균)	7.97	7.97	7.96
베이스라인으로부터의 변화 (조정된평균)	-0.65	-0.56	0.14
위약대비	-0.79	-0.7	

(조정된평균)	(-1.02, -0.55)	(-0.93, -0.46)	
(95% CI)[2]	p<0.0001	p<0.0001	
체중-24주[3]			
대상자수	109	110	106
베이스라인(평균)	88.4	84.4	82.3
베이스라인으로부터의 변화	-3.1	-2.5	-0.3
(조정된평균)			
위약대비	-2.8	-2.2	
(조정된평균)	(-3.5, -2.1)	(-2.9, -1.5)	
(95% CI)[1]	p<0.0001	p<0.0001	
베이스라인 HbA1c ≥7% 환자가 HbA1c<7%에 도달하는 환자수(%)-24주[4]			
대상자수	100	107	100
HbA1c <7% 에 도달하는 환자수(%)	37	32.7	17
위약대비	4.0	2.9	
(확률비,95%CI)[5]	(1.9, 8.7)	(1.4, 6.1)	

[1]엠파글리플로진 10mg 또는 25mg 투여군으로 무작위 배정된 환자는 메트포르민 기저요법 하에 엠파글리플로진/리나글립틴 10/5mg 또는 25/5mg을 병용 투여함.

[2]위약 투여군으로 무작위 배정된 환자는 메트포르민 기저요법 하에 위약/리나글립틴 5mg을 병용 투여함.

[3]FAS(OC)에 대한 MMRM 모델에는 베이스라인 HbA1c,베이스라인 eGFR (MDRD), 지정학적 위치, 방문 치료 및 방문 결과에 의한 치료제가 포함되었다. FPG에는 베이스라인 FPG도 포함되었다. 체중에 대해서는 베이스라인 체중도 포함되었다.

[4]2차 평가 변수에 대해 순차적 평가 절차에 포함되지 않아 통계적 중요성 평가되지 않음.

[5]FAS (NCF)에 대한 로지스틱 회귀에는 베이스라인에서 HbA1c가 7% 이상인 환자를 바탕으로 베이스라인 HbA1c,베이스라인 eGFR (MDRD), 지정학적 위치 및 치료제가 포함되었다.

베이스라인 HbA1c가 8.5% 이상인 환자를 대상으로 사전에 지정된 하위집단에서 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴 5 mg 투여군은 24주 후 베이스라인으로부터 HbA1c 감소는 -1.3% (위약+리나글립틴 5 mg 대비 p<0.0001)이었고 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg 투여군은 -1.3% (위약+리나글립틴 5 mg 대비 p<0.0001)이었다.

다. 엠파글리플로진 10 mg 또는 엠파글리플로진 25mg과 메트포르민의 병용요법에도 적절히 조절되지 않은 환자에게 리나글립틴 5mg 투여

엠파글리플로진 10 mg 또는 엠파글리플로진 25mg과 메트포르민의 병용요법에도 적절히 조절되지

않은 환자에게 리나글립틴 5mg 또는 위약을 24주간 투여한 임상시험에서 두 군(메트포르민+엠파글리플로진 10mg 및 메트포르민+엠파글리플로진 25mg) 모두 리나글리틴 5mg 병용이 위약 대비 HbA1c에 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.

표 5. 엠파글리플로진 25 mg또는 10 mg과 메트포르민 병용요법에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 엠파글리플로진/리나글립틴 10/5 mg과 엠파글리플로진 10 mg 투여군을 비교 또는 엠파글리플로진/리나글립틴 25/5 mg과 엠파글리플로진 25 mg 투여군을 비교한 임상시험에서의 유효성 변수

	메트포르민+		메트포르민+	
	엠파글리플로진 10mg		엠파글리플로진 25mg	
	리나글립틴 5mg	위약	리나글립틴 5mg	위약
HbA1c (%) – 24 주[1]				
대상자수	122	125	109	108
베이스라인(평균)	8.04	8.03	7.82	7.88
베이스라인으로부터의 변화	-0.53	-0.21	-0.58	-0.10
(조정된평균)				
위약대비(조정된평균)	-0.32 (-0.52, -0.13)		-0.47 (-0.66, -0.28)	
(95% CI)	p=0.0013		p<0.0001	
베이스라인 HbA1c ≥7% 환자가 HbA1c<7%에 도달하는 환자수(%)-24주[2]				
대상자수	116	119	100	107
HbA1c <7% 에 도달하는 환자수(%)	25.9	10.9	36.0	15.0
위약대비	3.965 (1.771, 8.876)		4.429 (2.097, 9.353)	
(확률비,95%CI)[3]	p=0.0008		p<0.0001	

[1]FAS (OC)에 대한 MMRM 모델에는 베이스라인 HbA1c,베이스라인 eGFR (MDRD), 지정학적 위치, 방문 치료 및 방문 결과에 의한 치료제가 포함되었다. FPG에는 베이스라인 FPG도 포함되었다.

[2]2차 평가 변수에 대해 순차적 평가 절차에 포함되지 않아 통계적 중요성 평가되지 않음.

[3]FAS (NCF)에 대한 로지스틱 회귀에는 베이스라인에서 HbA1c가 7% 이상인 환자를 바탕으로 베이스라인 HbA1c,베이스라인 eGFR (MDRD), 지정학적 위치 및 치료제가 포함되었다.

심혈관계 안전성

엠파글리플로진 심혈관계 영향 연구 (EMPA-REG OUTCOME)

EMPA-REG OUTCOME 임상시험에서, 확인된 죽상동맥경화성 심혈관계 질환이 있는 제2형 당뇨 성인 환자의 표준치료에 엠파글리플로진을 추가하였을 때 위약 대비 일차 복합 평가변수(심혈관계 질환

사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중)를 감소시키는 데에 우월하였다. 치료 효과는 심혈관계 사망의 유의한 감소에서 기인한 것으로, 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중에는 유의한 변화가 없었다.

표 6. 일차 복합 평가 변수, 각 구성요소에 대한 치료 효과[a]

	위약	이 약[b]	위험비 vs 위약 (95% CI)
시험대상자 수	2333	4687	
MACE (심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중) 사건 N (%)	282 (12.1)	490 (10.5)	0.86 (0.74, 0.99)*
심혈관계 질환 사망 N (%)	137 (5.9)	172 (3.7)	0.62 (0.49, 0.77)
비치명적 심근경색 N (%)	121 (5.2)	172 (3.7)	0.87 (0.70, 1.09)
비치명적 뇌졸중 N (%)	60 (2.6)	150 (3.2)	1.24 (0.92, 1.67)
모든 원인 사망률 N (%)	194 (8.3)	269 (5.7)	0.68 (0.57, 0.82)
비-심혈관계 사망률 N (%)	57 (2.4)	97 (2.1)	0.84 (0.60, 1.16)

[a] 치료군(Treated set, TS), 즉 시험약을 1회 이상 투여 받은 환자
[b] 이 약 10 mg과 25 mg 통합
* MACE의 위험비에 대한 비열등성 한계는 1.3으로 설정되었고, 비열등성 입증 후 우월성을 검증하는데 Cox 비례 위험 모델이 사용되었다. 본 시험 결과가 중간 분석에 포함되었기 때문에, 유의성(significance)을 위한 p값 (0.0498 미만)에 해당되는 95.02% 양측 신뢰구간이 적용되었다.

리나글립틴 심혈관계 및 신장 안전성 연구(CARMELINA)

CARMELINA는 확인된 대혈관질환 또는 신장질환 병력을 근거하여 심혈관계 위험이 높은 제2형 당뇨 환자 6,979명을 대상으로 HbA1c와 심혈관계 위험 인자 및 신장질환에 대한 표준 치료에 리나글립틴 5 mg(3,494명) 또는 위약(3,485명)을 추가 투여한 무작위 배정 연구이다. 이 연구는 75세 이상의 환자 1,211명(17.4%)과 신장질환 환자 4,348명(62.3%)을 포함하고 있다. 사구체 여과율(eGFR)이 45 이상 60 ml/min/1.73m^2 미만인 환자는 약 19%, 30 이상 45 ml/min/1.73m^2 미만인 환자는 약 28%, 그리고 30 ml/min/1.73m^2 미만인 환자는 약 15%였다.

기저 상태에서의 평균 HbA1c은 8.0%이었다.

이 연구는 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중(3P-MACE)의 첫 번째 발생의 복합으로 이루어진 일차 심혈관계 평가 변수에 대한 비열등성을 입증하도록 디자인되었다. 신장 복합 평가 변수는 신장질환 사망 또는 말기 신장병(ESRD) 또는 eGFR의 40% 이상 지속적인 감소로 정의된다.

중앙값으로써 2.2년의 추적 후, 표준 치료에 추가된 리나글립틴은 주요한 심혈관계 이상 반응 또는 신장 결과 사례의 위험을 높이지 않았다. 리나글립틴을 투여 받지 않은 표준 치료 제2형 당뇨 환자군과 비교하였을 때 추가적인 평가변수인 심부전으로 인한 입원에 대한 위험은 증가되지 않았다.

CARMELINA 연구에서의 심혈관계 및 신장 평가변수 결과

	리나글립틴 5mg		위약		위험비(Hazard Ratio)
	대상자 수(%)	발생률/ 1000 PY*	대상자 수(%)	발생률/ 1000 PY*	(95% CI)
환자 수	3494		3485		
일차 심혈관계 복합 평가변수 (심혈관계 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)	434 (12.4)	57.7	420 (12.1)	56.3	1.02(0.89,1.17)**
심혈관계 질환 사망***	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34	0.96(0.81, 1.14)
비치명적 심근경색***	156 (4.5)	20.6	135 (3.9)	18.0	1.15(0.91, 1.45)
비치명적 뇌졸중***	65 (1.9)	8.5	73 (2.1)	9.6	0.88(0.63, 1.23)
이차 신장 복합 평가변수 (신장 사망, ESRD, eGFR의 40%지속감소	327 (9.4)	48.9	306 (8.8)	46.6	1.04(0.89, 1.22)
모든 원인 사망	367 (10.5)	46.9	373 (10.7)	48.0	0.98(0.84, 1.13)
심부전으로 인한 입원	209 (6.0)	27.7	226 (6.5)	30.4	0.90(0.74, 1.08)

* PY= 환자년수(patient years)

**비열등성 위험비에 대한 95% CI의 상한계가 1.3보다 낮음을 입증하기 위한 비열등성 시험.

*** 대상자 한 명에서 한가지 이상의 사례가 나타날 수 있으므로, 각 사례 대상자들의 합은 사례를 경험한 모든 대상자 수보다 큼.

리나글립틴 심혈관계 안전성 연구(CAROLINA)

CAROLINA 연구에서 심혈관계 위험이 높은 제2형 당뇨 성인환자의 표준치료에 추가된 리나글립틴은 글리메피리드 대비 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중(3P-MACE) 복합 평가변수의 위험을 증가시키지 않았다 [위험비 (HR)= 0.98; (95% CI 0.84, 1.14); p<0.0001 비열등성]. 전체 연구 기간 동안 중등도, 중증 저혈당증의 발생율은 리나글립틴 투여군에서 6.5%, 글리메피리드 투여군에서 30.9% 였고, (처치가 필요한) 중증 저혈당증 발생율은 리나글립틴 투여군에서 0.3%, 글리메피리드 군에서 2.2% 였다.

4) 독성시험 정보

(1) 엠파글리플로진/리나글립틴

엠파글리플로진과 리나글립틴을 함께 랫트에 투여한 최대 13주간의 일반 독성 시험이 수행되었다. 임상적인 AUC 노출의 리나글립틴 3.8배 및 엠파글리플로진 7.8배 높은 노출도에서 독성 징후가 관찰되었다. 이러한 연구들은 엠파글리플로진과 리나글립틴을 함께 복용하였을 때 추가적인 독성이 관찰되지 않음을 나타내었다.

① 발암성
엠파글리플로진과 리나글립틴의 복합제로 발암성을 평가한 연구는 수행되지 않았다.
엠파글리플로진은 암컷 랫트에 대해 25mg제형의 임상 AUC노출도의 약 72배인 최대 700mg/kg/일의 용량으로 투여하였을 때까지 종양의 발생정도를 증가시키지 않았다. 수컷 랫트의 경우 700mg/kg/일의 용량을 투여하였을 때 장간막 림프절에 치료제 관련성 양성 정맥 증식 병변(혈관종)이 관찰되었으나 300mg/kg/일에서는 관찰되지 않았다. 이는 25mg제형의 임상 AUC 노출도의 약 26배이다. 엠파글리플로진은 암컷 마우스에서 최대 1000mg/kg/일 (25mg제형의 임상 AUC 노출도의 약 62배)까지 종양의 발생정도를 증가시키지 않았다. 수컷 마우스의 1000mg/kg/일 용량에서 신장 종양을 유도하였으나, 300mg/kg/일(25mg제형의 임상 AUC 노출도의 약 11배)의 용량을 투여하였을 때 신장 종양이 관찰되지 않았다. 수컷 마우스에 엠파글리플로진을 700mg/kg/일(25mg제형의 임상 AUC 노출도의 약 45배) 투여하였을 때 신장 선종 및 암종이 증가되었다. 이러한 종양의 작용기전은 수컷 마우스의 신장 병리 및 대사 경로의 자연적인 성향에 따른 것이며 인체에 적용되지는 않는다. 수컷 마우스 신장 종양은 인체과 무관한 것으로 고려된다.
리나글립틴을 6, 18 및 60mg/kg/일을 수컷과 암컷에게 경구 투여한 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 최대 60mg/kg/일의 용량까지 어떠한 기관에도 종양 발생 정도를 증가시키지 않았다. 이 용량은 AUC를 비교하였을 때 5mg제형의 성인 최대 권장 용량(MRHD)에서의 노출도 보다 약 418배에 해당된다. 수컷 및 암컷 마우스를 대상으로 8, 25 및 80mg/kg/일까지 투여한 2년간의 발암성 연구가 수행되었다. 최대 80mg/kg/일(MRHD에서 인체 노출도의 약 242배)까지 발암성 위험을 나타낸 증거는 없었다.
② 유전독성
엠파글리플로진과 리나글립틴의 복합제에 대한 유전독성 연구는 수행되지 않았다.
엠파글리플로진과 리나글립틴은 유전독성을 나타내지 않는다.
③ 생식독성
랫트에서의 출생 전·후 독성 시험에서 엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 4배에 해당하는 모체 노출에서 새끼의 체중 감소가 관찰되었다. 이러한 영향은 엠파글리플로진의 최대 임상 노출과 동일한 전신 노출에서는 보이지 않았다. 이 결과의 사람에의 관련성은 불분명하다.
엠파글리플로진을 출생 후 21일에서 90일까지 투여한 랫트의 발육기 독성연구에서 100 mg/kg/일의 용량(25 mg 제제의 최대 임상용량의 약 11배)에서 유해하지 않으나 극소에서 경등도의 신세뇨관 및 골반 확장이 관찰되었다. 이러한 관찰은 휴약 회복기인 13주차에 소실되었다.
리나글립틴을 임상용량의 900배에 해당하는 양을 노출 시 수태능 또는 초기 배발생에 유해한 반응은 관찰되지 않았다. 기관 형성기에 리나글립틴을 투여 시 최기형성은 관찰되지 않았다. 랫트에서 모체 독성이 나타난 용량에서만 약간의 골화 지연 및 토끼에서 배태자 소실의 증가가 관찰되었다.
리나글립틴의 랫트 출생 전·후 독성 시험에서 최대 임상 노출양의 1,500배에 해당하는 모체용량에서 새끼의 체중 감소가 관찰되었다. 최대 임상 노출양의 49배에 해당하는 용량에서는 이러한 영향이 관찰되지 않았다.
(2) 메트포르민
① 발암성, 변이원성, 수태능 : 장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배이다. 암・수 마우스 모두에서 메트포르민과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 메트포르민에 의한 종양 유발 가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.
복귀돌연변이시험(S.typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없

었다. 암・수 랫트의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다. ② 메트포르민은 최대 600mg/kg/일의 용량으로 랫트 및 토끼에게 투여시 최기형성이 없었다. 이는 각각 랫트 및 토끼에서 체표면적 비교에 근거하면 2000mg인 최대 권장 사람 용량의 약 2배 및 6배의 노출을 나타낸다. 태자 농도 측정은 메트포르민에 대한 부분적 태반장벽을 입증하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	동광제약(주)	대한민국	경기도 평택시 산단로 115

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 엠파글리플로진

- 등록번호 : [redacted]
- 제조소 명칭 : [redacted]
- 소재지 : [redacted]

○ 주성분명: 리나글립틴

- 등록번호 : [redacted]
- 제조소 명칭 : [redacted]
- 소재지 : [redacted]

○ 주성분명: 메트포르민염산염

- 등록번호 : [redacted]

- 제조소 명칭 : [redacted]

- 소재지 : [redacted]

1.4 허가조건

○ 특허관계: 5

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	특허관계 관련 자료
접수일자	2025.01.31.	2025.01.31.	2025.01.31.	
보완요청일자	2025.05.27. 2025.10.13.	2025.05.27. 2025.10.13.	2025.05.27. 2025.10.13.	
보완접수일자	2025.09.26. 2025.10.23.	2025.09.26. 2025.10.23.	2025.09.26. 2025.10.23.	
최종처리일자	2025.10.28.	2025.10.28.	2025.10.28.	2025.10.28.

[붙임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가.신고.심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호
[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(새로운조성(복합제), 5. 새로운 용법용량 의약품

제출자료 / 구분	자료번호																																		
	1	2															3				4						5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)														
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 - 함량증감복합제	○	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	△	※	※	※	○	×	○	○	주3,4
5. 새로운 용법용량 의약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	-	-	-	-	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×			
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	• 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(함량증감복합제), 5. 새로운 용법용량 의약품(1일 1회), - 의약품등의 독성시험기준 제4조제2항, 의약품의 품목허가신고심사규정 제28조제4항에 따라 독성자료 면제 - 의약품의 품목허가신고심사규정 제28조제6항, 별표1 주2에 따라 약리자료 면제 • 2. 가, 3가: DMF 등록자료로 갈음																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제의 허가사항에 기재되어 있는 메트포르민 병용 임상3상 정보를 근거로 개발하고자 하는 3제 서방 복합제로, 단일제 병용 또는 복합제/단일제 병용 대비 복용정수 감소를 통한 복약순응도 개선이 인정됨.
- 임상3상은 요구되지 않으며, 각 단일제의 허가사항 용법·용량 범위 내로서 독성 및 약리작용에 대한 자료는 면제됨. 약물상호작용에 대해서는 국외 허가 품목인 Trijardy(베링거인겔하임)의 독성시험자료, 3개 주성분의 대사·배설 경로 및 작용기전, 각 2제간 약물상호작용 등 문헌자료를 토대로 주성분 간 유의미한 약물상호작용에 대한 고찰자료를 10/5/1000mg 품목 허가 신청 시 제출함에 따라 갈음함. 국외 동일 주성분 복합제가 기허가되어있어 임상적으로 영향을 줄 수 있는 약물상호작용이 있을 것으로는 예상되지 않음.
- 안전성·유효성 심사자료로 품목허가 신청 중인 10/5/1000mg 품목을 대조약으로 하는 비교용출시험 자료를 제출하였음. 대조약(10/5/1000mg)은 AUCt, Cmax의 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 공복 및 식후 모두 동등성 평가기준인 80.00%과 125.00% 사이에 포함되어 동등성을 입증하였고 본 2개 제제(12.5/2.5/1000mg, 5/2.5/1000mg)는 제출자료인 비교용출시험자료 상 모두 대조약과의 동등성을 입증하였음.

[약어 및 정의]

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 리나플로엠서방정5/2.5/1000밀리그램(엠파글리플로진,리나글립틴,메트포르민)
  리나플로엠서방정12.5/2.5/1000밀리그램(엠파글리플로진,리나글립틴,메트포르민)
- 약리작용 기전 : SGLT2-I / DPP4-I / Biguanide
  - SGLT2-I : 신장의 세뇨관에서 포도당 재흡수를 감소시킴으로써 포도당을 소변으로 배출시켜 혈당을 낮춤
  - DPP4-I : 인크레틴 작용 지속을 통한 인슐린 분비 촉진, 글루카곤 분비 억제
  - Biguanide: 간에서 포도당 생성 감소 및 글루코오스의 장흡수 감소, 말초에서의 포도당 섭취 및 활용 증가로 인한 인슐린 민감도 향상

1.2. 기원 및 개발경위

- 개발경위
  - 신청품목은 엠파글리플로진과 리나글립틴, 메트포르민염산염을 주성분으로 함유하는 필름코팅정으로 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위한 식사요법 및 운동요법의 보조제로 개발된 약물임
  - 개개 주성분 단일제간 병용요법이 허가사항에 반영되어있는 자료제출의약품으로, 복약순응도 개선 목적 복합제 병용투여의 대체요법 의약품으로 개발하였음
  - 개개 주성분 단일제 병용투여와 복합제 투여간 생물학적 동등성을 입증한 10/5/1000mg을 대조약으로 비교용출시험을 수행하여 동등성을 입증함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증
  - 이 약은 엠파글리플로진과 리나글립틴, 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

- 치료

- 우리나라를 비롯한 각국의 당뇨병 진료 지침에서는 미세혈관 또는 대혈관합병증 발생의 위험을 낮추기 위해 적극적인 혈당조절을 권고하고 있으며, 제2형 당뇨병 환자의 당화혈색소(HbA1c)를 6.5% 미만으로 조절할 것을 권고하고 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 젖산 산증, 저혈당, 비타민 B12 결핍, 기관지 및 생식기 감염 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

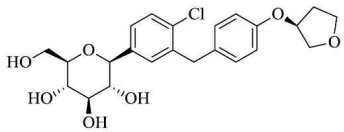
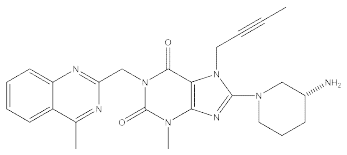
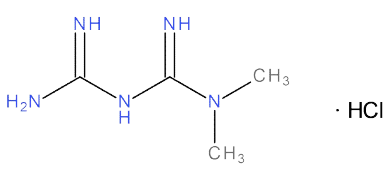
- 임상시험 현황(대조약 10/5/1000mg의 임상시험 현황)

임상시험계획 (승인번호: 102191)	접수번호 (승인일)
[DTC24-IP044] 임상시험일련번호 202400556 건강한 성인 시험대상자에서 DKP1062 단독투여와 "DKP1062A 및 DKP106B" 병용투여 시의 안전성 및 약동학적 특성을 비교·평가하기 위한 공개, 무작위배정, 공복, 2군, 2기, 단회 경구 투여 교차설계 1상 임상시험	20240116232 (2024.06.28.)
[DTC24-IP045] 임상시험일련번호 202400566 건강한 성인 시험대상자에서 DKP1062 단독투여와 "DKP1062A 및 DKP106B" 병용투여 시의 안전성 및 약동학적 특성을 비교·평가하기 위한 공개, 무작위배정, 식후, 2군, 2기, 단회 경구 투여 교차설계 1상 임상시험	20240116414 (2024.06.28.)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
엠파글리플로진	Empagliflozin	$C_{23}H_{27}ClO_7$ (MW : 450.91)	
리나글립틴	Linagliptin	$C_{25}H_{28}N_8O_2$ (MW : 472.54)	
메트포르민염산염	Metformin Hydrochloride	$C_4H_{12}N_5Cl$ (MW : 165.63)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 엠파글리플로진

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2) 리나글립틴

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

3) 메트포르민염산염

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험(입도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병, LDPE캡	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		기준에 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 의약품등의 독성시험기준 제4조 제2항에 따라 기허가 의약품의 주성분으로 구성된 복합제이며, 단일제의 효능효과 및 용법용량에서 개별 성분의 병용요법에 대해 허가되어 있어 독성자료의 면제가 가능함

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제2조 제8항 및 [별표1]에 따라, 각 단일제의 허가사항 내 효능효과 및 용법용량이며, 병용요법이 단일제의 허가사항에 반영되어 있어 배합사유의 타당성이 인정되며 약리작용 자료의 면제가 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 해당없음(비교용출시험 수행)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 비교용출시험(임상시험자료 갈음) 2건(함량 별 1건)

6.3. 생물약제학시험

- 비교용출시험자료 (대조약: 리나플로엠서방정10/5/1000밀리그램)
  - 임상시험을 실시한 자사 제제(10/5/1000mg)와의 「의약품동등성시험기준」(식약처고시)에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음

6.3.1. 비교용출시험(5/2.5/1000mg)

- 제출자료: 자사의 생동성을 입증한 고함량 제제(10/5/1000mg)와의 비교용출시험자료

- 시험결과
  - 엠파글리플로진, 리나글립틴 : 의동고시 3액에서 대조약 및 시험약 모두 15분 이내에 85% 이상 용출되어 동등함
  - 메트포르민염산염 : 대조약 또는 시험약이 규정된 시험시간 이내에서 평균용출률이 80% 이상인 경우, 대조약 또는 시험약의 평균용출률이 80% 이상인 최초 시점까지만 포함하였을 때 유사성 인자(f2)의 값이 50 이상이며, 변이계수 및 시험약의 평균용출률이 대조약 평균용출률의 ±15% 이내로 기준에 적합하므로 동등함.

6.3.2. 비교용출시험(12.5/2.5/1000mg)

- 제출자료: 자사의 생동성을 입증한 제제(10/5/1000mg)와의 비교용출시험자료
- 시험결과
  - 엠파글리플로진, 리나글립틴 : 의동고시 3액에서 대조약 및 시험약 모두 15분 이내에 85% 이상 용출되어 동등함
  - 메트포르민염산염 : 대조약 또는 시험약이 규정된 시험시간 이내에서 평균용출률이 80% 이상인 경우, 대조약 또는 시험약의 평균용출률이 80% 이상인 최초 시점까지만 포함하였을 때 유사성 인자(f2)의 값이 50 이상이며, 변이계수가 기준에 적합하므로 동등함.

6.4. 임상약리시험

- 해당없음(비교용출시험 수행)

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당없음(비교용출시험 수행)

6.6. 가교자료

- 해당없음(비교용출시험 수행)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 엠파글리플로진과 리나글립틴, 메트포르민 병용이 필요한 환자를 대상으로 복약순응도 개선을 위한 엠파글리플로진/리나글립틴/메트포르민염산염 서방형 고정용량복합제를 개발함
- 단일제 허가사항에 병용요법이 반영되어 있으며, 국외 동일 조성의 복합제 품목허가가 있음

- 기허가 단일제 3제 병용 및 복합제(2제)/단일제 병용 대비 복합제 정제 복용 시 복용정수는 3정/2정에서 1정으로 줄일 수 있어 복약순응도 개선을 기대할 수 있음

- 기허가 품목(단일제 및 복합제)의 허가사항을 근거로 임상3상의 제출은 요구되지 않음.
- 엠파글리플로진 및 리나글립틴 단일제에 허가된 병용요법을 근거로 10/5/1000mg 함량 제제에 대한 임상 1상(단일제 병용과 신청 품목 FDC 간 생물학적 동등성 입증)을 수행하였으며, 해당 10/5/1000mg 제제를 대조약으로 한 비교용출시험자료 2건(5/2.5/1000mg, 12.5/2.5/1000mg)을 제출하였고, 동등함을 입증하였음.

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	이 약은 엠파글리플로진과 리나글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.	이 약은 엠파글리플로진과 리나글립틴과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.	-
용법용량	항당뇨요법에 있어서 이 약의 권장 용량은 엠파글리플로진으로서 10mg, 리나글립틴으로서 5mg이며, 서방성 메트포르민염산염은 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 메트포르민염산염으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서 식사와 함께 1일 1회 되도록 저녁 시간에 복용한다. 이 약 10/5/1000 mg, 25/5/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회 1정을 복용한다. 이 약 5/2.5/1000 mg, 12.5/2.5/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 복용한다. 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg/메트포르민염산염1000mg에 내약성이 있으면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 25/5/1000 mg으로 증량할 수 있다. 엠파글리플로진, 리나글립틴과 메트포르민염산염 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 기존 복용량으로 투여한다.	항당뇨요법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 용량인 엠파글리플로진 25mg, 리나글립틴 5mg 및 서방성 메트포르민염산염 2000mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다. 이 약은 메트포르민염산염으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서 식사와 함께 1일 1회 저녁 시간에 복용하며, 메트포르민염산염의 용량 조절이 필요한 경우 단계적으로 용량을 조절한다. 이 약 10/5/1000 mg, 25/5/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회 1정을 복용한다. 이 약 5/2.5/1000 mg, 12.5/2.5/1000 mg 서방정을 복용하는 환자는 1일 1회, 1회 2정을 복용한다. 이 약의 권장되는 시작용량인 1일 1회 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg/메트포르민염산염 1000mg에 내약성이 있으면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 엠파글리플로진 혹은 메트포르민의 용량을 증량할 수 있다. 엠파글리플로진, 리나글립틴과 메트포르민염산염 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 기존 복용량으로 투여한다. 다른 혈당강하제를 복용하다 이 약으로 전환한 환자에서	리나플로엠서방정 4개 용량(10/5/1000mg, 12,5/2.5/1000mg, 5/2.5/1000mg, 25/5/1000mg) 통일 용법용량으로 시정함

		이 약의 안전성 및 유효성은 특별히 평가되지 않았다. 혈당 조절의 변화를 유발할 수 있기 때문에 제2형 당뇨병 환자의 치료에서는 어떠한 변화도 주의 깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.	
	메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환 시, 혈당조절은 긴밀히 모니터링되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다. 이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용한다. 그러나 다음 복용시간이 12시간 이내일 경우 잊은 복용분은 건너뛰고 평소 예정대로 복용한다. 하루에 두 배의 용량을 복용해서는 안 된다. 서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다. 이 약이 불완전하게 용해되어 대변으로 배설될 수 있다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 주성분이 포함되어 있는지 여부에 대해서는 알려진 바 없다. 만약 환자가 이 약이 대변 중에서 발견되었다는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의료진은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 한다(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참조).	메트포르민 속방성에서 서방성 제제로의 변환 시, 혈당조절은 긴밀히 모니터링되어야 하며 용량 조절이 적절히 이루어져야 한다. 서방성 특성을 유지하기 위해, 이 약은 쪼개거나 부수거나 갈거나 씹지 말고 삼켜야 한다. 이 약이 불완전하게 용해되어 대변으로 배설될 수 있다. 대변으로 배설된 물질에 약물의 주성분이 포함되어 있는지 여부에 대해서는 알려진 바 없다. 만약 환자가 이 약이 대변 중에서 발견되었다는 사실을 반복적으로 보고할 경우, 의료진은 혈당이 적절히 조절되고 있는지 평가하여야 한다(사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 항 참조).	

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 2제 복합제(엠파글리플로진/리나글립틴, 에스글리토정) 및 글루코파지엑스알1000밀리그램서방정(메트포르민)과의 허가사항 비교