# 의약품 품목허가 보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 접수일자 | | 2022-04-01 | 접수번호 | 20220232188 |
| 신청구분 | | 자료제출의약품-3. 새로운 조성 | | |
| 신 청 인 (회사명) | | (주)대웅제약 | | |
| 제 품 명 | | 엔블로멧서방정0.3/1000밀리그램(이나보글리플로진,메트포르민염산염) | | |
| 주성분명 (원료의약품등록 번호) | | 이나보글리플로진(수171-4-ND), 메트포르민염산염(20050831-37-C-29-01) | | |
| 제조/수입 품목 | | ■ 제조 □ 수입 | 전문/일반 | ■ 전문 □ 일반 |
| 제형/함량 | | 1정(1560mg) 중 이나보글리플로진 0.3mg, 메트포르민염산염 1,000mg | | |
| 신청 사항 | 효능효과 | 이 약은 이나보글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다. | | |
| | 용법용량 | 이 약은 이나보글리플로진 0.3 mg 과 서방성 메트포르민염산염 1000 mg을 투여하는 환자에게 식사와 함께 1일 1회 1정을 투여한다.<br><br>다른 혈당강하제를 복용하다가 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 주의깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.<br><br>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 22) 항 참조].<br><br>특수 집단<br><br>신장애환자<br><br>이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능을 평가하는 것이 권장된다.<br><br>경증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.<br><br>추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m2 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 추정 사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60 mL/min/1.73m2 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다. | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2023.06.13. | | |
| | 효능·효과 | 붙임 참조 | | |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 | | |
| | 사용상의 | 붙임 참조 | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 주의사항 | | | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임 참조 | | |
| | 허가조건 | 붙임 참조 | | |
| 국외 허가현황 | | - | | |
| 허가부서 | | 허가총괄담당관 | 허가담당자 | 이지은 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장 |
| 심사부서 | | (안유) 약효동등성과<br>(기시) 첨단의약품품질심사과<br>(RMP) 의약품안전평가과 | 심사담당자 | (안유) 현양진 주무관, 하성진 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장<br>(기시) 최란 주무관, 강나루 연구관, 박상애 과장<br>(RMP) 이승진 심사원, 박선임 사무관, 이인선 과장 직무대리 |
| GMP* 평가부서 | | - | GMP 담당자 | - |

* 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 이나보글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다. |

○ 용법·용량

| |
|---|
| 이 약은 이나보글리플로진 0.3 mg 과 서방성 메트포르민염산염 1000 mg을 투여하는 환자에게 식사와 함께 1일 1회 1정을 투여한다.<br><br>다른 혈당강하제를 복용하다가 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 주의깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.<br><br>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 22) 항 참조].<br><br>특수 집단<br><br>신장애환자<br><br>이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능을 평가하는 것이 권장된다.<br><br>경증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.<br><br>추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m2 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 추정 사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60 mL/min/1.73m2 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다. |

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
이 약의 구성성분인 메트포르민염산염으로 인해 심한 유산산증 또는 저혈당이 나타날 수 있다. 유산산증으로 인한 사망 사례가 보고된 바 있다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이나보글리플로진 및/또는 메트포르민염산염 또는 비구아니드계 약물, 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 병력이 있는 환자
2) 중등도(stage3b) 이상의 신장애 환자(크레아티닌 청소율<45 mL/min 또는 사구체 여과율<45 mL/min/1.73m$^2$), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(쇽), 급성 심근경색, 패혈증과 같은 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태
3) 제1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병 케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성 산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자(제1형 당뇨병과 당뇨병 케톤산증은 인슐린으로 치료한다.)
4) 당뇨병성 전혼수
5) 급성 및 불안정형 심부전 환자[5. 일반적 주의 13) 심기능 항 참조]
6) 방사선 요오드 조영물질을 정맥 내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 메트포르민을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체 여과율>60 mL/min/1.73m$^2$인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 메트포르민의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다. 중등도 신기능 장애 환자의 경우(사구체 여과율 45~60 mL/min/1.73m$^2$), 메트포르민은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)[5. 일반적 주의 5) 요오드 표지 조영제 및 6. 상호작용 ○ 메트포르민염산염 3) 요오드 표지 조영제 항 참조]
7) 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.
8) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 시 또는 수술 전에 일시적으로 중지하여야 하고, 수술 후 48시간까지 중지한 후에, 신기능을 재평가하고 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다[5. 일반적 주의 6) 수술 항 참조].
9) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
10) 간 기능장애, 폐경색, 중증의 폐기능 장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태인 환자, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자[5. 일반적 주의 4) 간장애 환자 항 참조]
11) 태반 기능 부전, 자간전증 및 자궁 내 성장지연 위험이 있는 임신부[7. 임부 및 수유부에 대한 투여항 참조]
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 다른 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60 mL/min/1.73m$^2$미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 이 약의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다. 체액량 감소를 나타내는 환자는 체액량 감소가 회복될 때까지 이 약의 일시적 투여 중단이 권장된다.
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적이다. 이나보글리플로진으로 치료 시 혈청 크레아티닌이 증가되거나 eGFR이 감소될 수 있다. 신기능 검사를 정기적으로 실시해야 하며, 신장애가 있는 환자들은 치료를 실시하는 동안 면밀하게 모니터링해야 한다. 다음의 신기능 모니터링이 권장된다 :
- 이 약 투여를 시작 전 및 투여 이후 정기적으로

- 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품의 투여 전
- eGFR 60 mL/min/1.73m$^2$미만으로 신기능이 감소되는 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 심부전
이 약은 NYHA class I-II에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA class III-IV에 대한 이 약의 임상시험 경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

3) 유산산증과 저혈당의 가능성이 있으므로, 불규칙한 식사 섭취, 식사 섭취량의 부족, 격렬한 근육 운동을 한 환자, 과도한 알코올 섭취자 및 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자에는 신중히 사용하여야 한다.

4) 케톤산증
다른 SGLT2 저해제를 복용한 환자의 임상시험과 시판 후 조사에서 신속한 입원을 필요로 하고 생명을 위협하는 중대한 케톤산증 보고가 확인되었다. 혈당수치가 250 mg/dL(14 mmol/L) 보다 낮더라도 이 약으로 인해 케톤산증이 발생할 수 있으므로 이 약을 투약한 환자에서 심각한 대사성 산증의 증상 및 증후가 있으면 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증으로 의심되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 환자의 상태를 평가하고 적절한 조치를 신속하게 취해야 한다. 케톤산증의 치료는 인슐린과 체액 및 탄수화물의 보충이 필요할 수 있다.
케톤산증의 증상 및 증후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 상복부 통증, 권태 및 호흡 곤란을 포함한다. 일부의 보고에서 케톤산증을 유발한 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병이나 수술로 인한 열량섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(제1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력 등) 및 알코올 남용 등이 확인되었다.
이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 열량 섭취 제한, 알코올 남용 등을 포함한 케톤산증을 유발할 수 있는 환자의 병력 및 요인이 있는지 고려하여야 한다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링 하고, 케톤산증을 유발하기 쉬운 임상적 상황(급성 질환 및 수술로 인한 장기간의 금식 등)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하여야 한다.

5) 요로 감염 및 생식기 감염
이 약의 주성분 중 이나보글리플로진은 요로 감염 및 생식기 감염의 위험을 높이거나 악화시킬 수 있으므로 적절히 모니터링하고 치료해야 한다. 다른 SGLT2 저해제 임상시험에서 요로감염이 위약군에 비해 빈번하게 보고되었으며, 생식기 진균 감염의 병력이 있는 환자와 포경수술을 받지 않은 남성에서 생식기 진균 감염이 더 발생하기 쉬운 것으로 나타났다[4. 이상반응 3) 특정 이상반응에 대한 설명 항 및 5. 일반적 주의 8) 요로성 패혈증과 신우신염, 9) 생식기 감염 항 참조].

6) 탈수를 일으킬 가능성이 있는 환자(혈당 조절이 매우 불충분한 환자, 고령자, 이뇨제를 병용 중인 환자 등)
이 약의 주성분 중 이나보글리플로진의 이뇨 작용으로 인해 탈수가 발생할 수 있다.

4. 이상반응
○ 이나보글리플로진과 메트포르민염산염
이나보글리플로진과 메트포르민염산염 병용투여의 안전성은 제2형 당뇨병 환자 470명이 참여한 활성약 대조 임상 3상시험 2건에서 평가되었다. 메트포르민 단독요법 및 메트포르민과 제미글립틴 병용요법에 대해 이나보글리플로진 0.3 mg을 추가 병용투여하는 임상시험으로, 이들 임상시험에서 24주 시점까지의 안전성 분석 결과는 이나보글리플로진의 안전성 프로파일과 유사하였다. 메트포르민 단독요법에 대한 이나보글리플로진 추가병용 임상시험은 연장연구를 통해 52주까지 안전성을 평가하였으며, 장기 투여 시의 안전성의 유의한 변화는 없었다.

○ 이나보글리플로진
1) 안전성 프로파일의 요약
이나보글리플로진의 안전성을 평가하기 위해 약동학 및 약력학 평가를 위한 1상 임상시험 1건이 실시되었고, 용량 결정을 위한 2상 임상시험 1건이 12주간 실시되었다. 3상 임상시험에서는 단독요법 임상시험 1건과 병용요법 임상시험 2건(메트포르민, 메트포르민과 제미글립틴)이 24주간 실시되었고 이 중 메트포르민 병용요법 임상시험에서 52주간 장기투여 안전성 및 유효성이 평가되었다.
4건의 임상시험(2상 1건, 3상 3건)에서 제2형 당뇨병 환자 836명을 대상으로 이나보글리플로진의 안전성이 평가되었다. 12주 혹은 24주간 참여한 환자 중 위약을 복용한 환자는 134명이고 활성대조약을 복용한 환자는 235명이었으며 이나보글리플로진을 투여 받은 환자는 467명이었다.

2) 이상반응 목록
위약 대조 시험으로 진행된 2상 임상시험 1건 및 3상 임상시험 1건(단독요법 1건)에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 이나보글리플로진의 안전성 및 내약성의 평가가 수행되었다. 위약 혹은 이나보글리플로진을 투여한 환자에게서 보고된 이상반응을 기관계 대분류(SOC) 및 MedDRA 용어로 분

류하여 표 1에 나타내었다.

표 1. 위약 대조 시험에서 보고된 이상반응[a.b]

| | 이나보글리플로진<br>N=232(%) | 위약<br>N=134(%) |
|---|---|---|
| 각종 위장관 장애 | | |
| 소화불량 | 2(0.86)* | 1(0.75) |
| 변비 | 1(0.43)* | 0 |
| 위염 | 1(0.43) | 0 |
| 상복부 통증 | 1(0.43) | 1(0.75) |
| 복통 | 2(0.86) | 0 |
| 위 용종 | 0 | 1(0.75) |
| 설사 | 1(0.43) | 0 |
| 입 건조 | 1(0.43)* | 0 |
| 소장 결장염 | 1(0.43) | 0 |
| 혈변배설 | 1(0.43) | 0 |
| 이하선 비대 | 0 | 1(0.75) |
| 감염 및 기생충 감염 | | |
| 질 감염 | 3(1.29)* | 0 |
| 비인두염 | 1(0.43) | 2(1.49) |
| 치주염 | 1(0.43) | 1(0.75) |
| 방광염 | 1(0.43)* | 0 |
| 대상포진 | 0 | 2(1.49) |
| 잠복 결핵 | 1(0.43) | 0 |
| 상기도 감염 | 1(0.43) | 1(0.75) |
| 항문 농양 | 1(0.43) | 0 |
| 모낭염 | 1(0.43) | 0 |
| 안구 대상 포진 | 0 | 1(0.75) |
| 신우신염 | 1(0.43) | 0 |
| 무좀 | 1(0.43) | 0 |
| 요로 감염 | 0 | 1(0.75) |
| 근골격 및 결합 조직장애 | | |
| 관절통 | 2(0.86) | 0 |
| 등허리 통증 | 1(0.43) | 1(0.75) |
| 척추 내 추간판 변성 | 1(0.43) | 1(0.75) |
| 척추 골관절염 | 1(0.43) | 0 |
| 경추 협착 | 1(0.43) | 0 |
| 서혜부 통증 | 1(0.43) | 0 |
| 근골격성 흉부 통증 | 1(0.43) | 0 |
| 척추관 협착 | 1(0.43) | 0 |
| 방아쇠 수지 | 0 | 1(0.75) |
| 손상, 중독 및 시술합병증 | | |
| 타박상 | 2(0.86) | 0 |
| 인대 파열 | 2(0.86) | 0 |
| 인대 염좌 | 2(0.86) | 0 |
| 손목 골절 | 1(0.43) | 0 |
| 절지동물에 쏘임 | 1(0.43) | 0 |
| 상과염 | 1(0.43) | 0 |
| 근육 염좌 | 1(0.43) | 0 |
| 흉골 골절 | 0 | 1(0.75) |
| 각종 신경계 장애 | | |
| 두통 | 1(0.43) | 0 |
| 어지러움 | 1(0.43) | 0 |
| 감각 저하 | 0 | 1(0.75) |

| | | |
|---|---|---|
| 지각 이상 | 2(0.86) | 0 |
| 피부 및 피하 조직장애 | | |
| 마찰성 두드러기 | 1(0.43) | 0 |
| 건선 | 0 | 1(0.75) |
| 피부 궤양 | 0 | 1(0.75) |
| 대사 및 영양 장애 | | |
| 이상 지질 혈증 | 2(0.86) | 1(0.75) |
| 고지혈증 | 1(0.43) | 0 |
| 생식계 및 유방 장애 | | |
| 양성 전립선 과형성 | 2(0.86) | 1(0.75) |
| 생식기 소양증 | 2(0.86)* | 0 |
| 자궁 경부 용종 | 1(0.43) | 0 |
| 생식기 홍반 | 1(0.43)* | 0 |
| 신장 및 요로 장애 | | |
| 배뇨 곤란 | 1(0.43)* | 0 |
| 야간뇨 | 1(0.43)* | 1(0.75) |
| 빈뇨 | 0 | 1(0.75) |
| 다뇨 | 1(0.43)* | 0 |
| 간담도 장애 | | |
| 고빌리루빈 혈증 | 0 | 1(0.75) |
| 각종 심장 장애 | | |
| 심장 비대 | 1(0.43) | 0 |
| 전신 장애 및 투여부위 병태 | | |
| 통증 | 0 | 1(0.75) |
| 상태 악화 | 1(0.43) | 0 |
| 양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함) | | |
| 자궁평활근종 | 0 | 1(0.75) |
| 호흡기, 흉곽 및 종격장애 | | |
| 기침 | 1(0.43) | 0 |
| 호흡 장애 | 1(0.43) | 0 |
| 콧물 | 0 | 1(0.75) |
| 임상 검사 | | |
| 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 | 1(0.43)* | 1(0.75) |
| 혈액 중성 지방 증가 | 0 | 2(1.49) |
| 알라닌 아미노 전이 효소 증가 | 1(0.43)* | 0 |
| 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가 | 0 | 1(0.75) |
| 감마-글루타밀 전이 효소 증가 | 0 | 1(0.75) |
| 각종 눈 장애 | | |
| 백내장 | 0 | 1(0.75) |
| 눈 건조 | 0 | 1(0.75) |
| 혈액 및 림프계 장애 | | |
| 적혈구 증가증 | 2(0.86) | 0 |
| 빈혈 | 1(0.43) | 0 |
| 골수 억제 | 1(0.43)* | 0 |
| 각종 혈관 장애 | | |
| 고혈압 | 1(0.43) | 0 |
| 기립성 저혈압 | 1(0.43) | 0 |
| 각종 정신 장애 | | |
| 불면 | 1(0.43) | 1(0.75) |
| 불안 | 1(0.43) | 0 |
| 각종 내분비 장애 | | |

| | | |
|---|---|---|
| 아급성 갑상선염 | 1(0.43) | 0 |

a: 이나보글리플로진과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 *로 표시하였다.
b: 2상 임상시험 1건 및 3상 임상시험 1건(단독요법 1건) 총 2건의 위약 대조 시험에 대한 통합 분석 결과이며, 이나보글리플로진 혹은 모든 용량군 복용 후 발생한 이상반응에 대해 제시하였다. 2상 임상시험은 12주간 실시되었고, 3상 임상시험(단독요법)은 24주간 실시되었다.
활성 대조 시험으로 진행된 3상 임상시험 2건(메트포르민 병용요법 및 메트포르민과 제미글립틴 병용요법)에서 활성 대조약 혹은 이나보글리플로진을 투여한 환자에게서 1% 이상 보고된 이상반응을 기관계 대분류(SOC) 및MedDRA 용어로 분류하여 표 2에 나타내었다.
표 2. 활성 대조 병용 임상시험에서 1% 이상 보고된 이상반응[a]

| | 메트포르민 병용[b] | | 메트포르민 병용 연장 시험[c] | | 메트포르민/제미글립틴 병용[b] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 이나보글리플로진 N=101(%) | 다파글리플로진 N=99(%) | 유지군[d] N=82(%) | 전환군[e] N=77(%) | 이나보글리플로진 N=134(%) | 다파글리플로진 N=136(%) |
| 각종 위장관 장애 | | | | | | |
| 소화불량 | 1(0.99) | 2(2.02)* | 0 | 0 | 0 | 1(0.74) |
| 변비 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 2(1.49) | 1(0.74) |
| 위염 | 0 | 2(2.02) | 1(1.22) | 0 | 1(0.75) | 0 |
| 상복부 통증 | 0 | 2(2.02) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 만성위염 | 1(0.99) | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 1(0.74) |
| 위 식도 역류 질환 | 0 | 2(2.02) | 0 | 1(1.30) | 0 | 0 |
| 치통 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(1.49) | 0 |
| 기계적 장폐색증 | 1(0.99) | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 0 |
| 장 게실 | 0 | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 0 |
| 구토 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 감염 및 기생충 감염 | | | | | | |
| 질 감염 | 0 | 0 | 1(1.22)* | 0 | 2(1.49)* | 2(1.47)* |
| 비인두염 | 0 | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 1(0.74) |
| 방광염 | 1(0.99)* | 1(1.01)* | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 잠복 결핵 | 0 | 0 | 0 | 1(1.30) | 0 | 0 |
| 코로나바이러스 감염 | 0 | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 0 |
| 편도염 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 바이러스 피부 감염 | 0 | 0 | 0 | 1(1.30) | 0 | 0 |
| 근골격 및 결합 조직장애 | | | | | | |
| 관절통 | 1(0.99) | 1(1.01) | 0 | 1(1.30) | 0 | 1(0.74) |
| 근육통 | 1(0.99) | 1(1.01) | 0 | 1(1.30) | 0 | 1(0.74) |
| 사지 통증 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.75) | 2(1.47) |
| 근골격 불편감 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(1.47) |
| 활액 낭종 | 1(0.99) | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 0 |
| 척추 내 추간판 장애 | 0 | 0 | 0 | 1(1.30) | 0 | 0 |
| 척주 측만증 | 0 | 0 | 0 | 1(1.30) | 0 | 0 |
| 손상, 중독 및 시술합병증 | | | | | | |
| 피부 열상 | 0 | 0 | 0 | 1(1.30) | 1(0.75) | 0 |
| 발 골절 | 0 | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 0 |
| 관절 탈구 | 0 | 0 | 0 | 1(1.30) | 0 | 0 |
| 경골 골절 | 0 | 0 | 0 | 1(1.30) | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 각종 신경계 장애 | | | | | | |
| 두통 | 2(1.98) | 2(2.02) | 0 | 1(1.30) | 0 | 0 |
| 어지러움 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 0 | 3(2.21) |
| 감각 저하 | 0 | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 0 |
| 얼굴 마비 | 0 | 0 | 0 | 1(1.30) | 0 | 0 |
| 피부 및 피하 조직장애 | | | | | | |
| 소양증 | 0 | 2(2.02)* | 0 | 0 | 2(1.49)* | 1(0.74)* |
| 피부염 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 접촉 피부염 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 발진 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 피부 궤양 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 대사 및 영양 장애 | | | | | | |
| 이상 지질 혈증 | 2(1.98) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 저혈당증 | 0 | 1(1.01) | 1(1.22) | 2(2.60) | 1(0.75) | 0 |
| 고지혈증 | 0 | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 0 |
| 생식계 및 유방 장애 | | | | | | |
| 양성 전립선 과형성 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 외음질 소양증 | 0 | 1(1.01)* | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 신장 및 요로 장애 | | | | | | |
| 빈뇨 | 0 | 1(1.01)* | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 신결석증 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 신 낭종 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 간담도 장애 | | | | | | |
| 담석증 | 0 | 0 | 1(1.22) | 0 | 1(0.75) | 0 |
| 간 지방증 | 0 | 2(2.02) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 독성 간염 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(1.49) | 0 |
| 각종 심장 장애 | | | | | | |
| 불안정 협심증 | 0 | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 0 |
| 전신 장애 및 투여부위 병태 | | | | | | |
| 흉통 | 0 | 0 | 0 | 1(1.30) | 0 | 1(0.74) |
| 양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함) | | | | | | |
| 대장 선종 | 0 | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 0 |
| 위장관 점막하 종양 | 0 | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 0 |
| 신경종 | 0 | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 0 |
| 전립선암 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 호흡기, 흉곽 및 종격장애 | | | | | | |
| 발성 장애 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 과다 환기 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 혈액 및 림프계 장애 | | | | | | |
| 백혈구증 | 0 | 1(1.01) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 각종 혈관 장애 | | | | | | |
| 정맥류 정맥 | 0 | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 0 |
| 각종 정신 장애 | | | | | | |
| 불면 | 0 | 0 | 1(1.22) | 0 | 0 | 0 |

a: 이나보글리플로진과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 *로 표시하였고, 어느 한 군에서라도 1% 이상 보고된 이상반응에 대한 모든 군의 이상반응 발생률을 기재하였다.

b: 메트포르민 병용요법 및 메트포르민과 제미글립틴 병용요법 3상 임상시험에 대한 분석 결과이며, 두 시험은 활성 대조 임상시험으로 24주간 실시되었다.

c: 메트포르민 병용요법의 연장 임상시험에 등록된 후 연장기간(25~52주) 이나보글리플로진을 1회

이상 복용한 환자에서 보고된 이상반응을 나타내었다.
d: 유지군 : 0~24주 이나보글리플로진 0.3 mg, 25~52주 이나보글리플로진 0.3 mg 투여(메트포르민 투여 지속)
e: 전환군 : 0~24주 다파글리플로진 10 mg, 25~52주 이나보글리플로진 0.3 mg 투여(메트포르민 투여 지속)
24주간 실시된 메트포르민 병용요법 3상 임상시험 중 이나보글리플로진 투여군에서 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관계 대분류에 따라 열거하면 다음과 같다. 이나보글리플로진과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은(이상반응명*)로 표시하였다.
- 감염 및 기생충 감염 : 방광염*, COVID-19, 치주염, 부비동염
- 각종 면역계 장애 : 음식 알레르기
- 각종 내분비계 장애 : 갑상선 저하증, 갑상선 낭종, 갑상선 종괴
- 각종 눈 장애 : 백내장
- 각종 혈관 장애 : 동맥 경화증, 고혈압
- 각종 위장관 장애 : 소화 불량, 항문 열창, 만성 위염, 대장 용종, 기계적 장폐색증, 오심
- 간담도 장애 : 간 기능 이상
- 피부 및 피하조직 장애 : 두드러기
- 근골격 및 결합 조직 장애 : 관절통, 근육통, 등허리 통증, 경부 통증, 회전 근개 증후군, 활액 낭종, 측두 하악 관절 증후군
- 신장 및 요로 장애 : 혈뇨
- 생식계 및 유방 장애 : 성 기능 장애
- 손상, 중독 및 시술 합병증 : 타박상, 뇌진탕
24주간 실시된 메트포르민과 제미글립틴 병용요법 3상 임상시험 중 이나보글리플로진 투여군에서 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관계 대분류에 따라 열거하면 다음과 같다. 이나보글리플로진과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은(이상반응명*)로 표시하였다.
- 감염 및 기생충 감염 : 위장염, 치주염
- 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함) : 유방 관내 유두종
- 대사 및 영양장애 : 저혈당증
- 각종 신경계 장애 : 기면*, 졸림
- 귀 및 미로장애 : 체위성 현훈
- 각종 심장 장애 : 협심증, 두근거림
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 : 호흡 곤란
- 각종 위장관 장애 : 하복부 통증, 위염, 췌장 낭종
- 간담도 장애 : 담석증
- 피부 및 피하조직 장애 : 탈모, 땀띠
- 근골격 및 결합 조직 장애 : 사지 통증, 근육의 석회화, 옆구리 통증, 척추 골관절염
- 신장 및 요로 장애 : 배뇨 곤란
- 생식계 및 유방 장애 : 월경통, 질 출혈
- 전신 장애 및 투여 부위 병태 : 무력증
- 임상 검사 : 혈압 감소*, 혈압 증가
- 손상, 중독 및 시술 합병증 : 낙상, 피부 열상
3) 특정 이상반응에 대한 설명
저혈당
4건의 임상시험 중 메트포르민 병용요법의 연장기간(25~52주) 동안 이나보글리플로진 투여군에서 저혈당이 3명(1.89%) 보고되었고, 메트포르민과 제미글립틴 병용요법 3상 임상시험에서 이나보글리플로진 투여군에서 저혈당이 1명(0.75%)에서 보고되었다.
요로 감염 및 생식기 감염
4건의 임상시험 중 이나보글리플로진 투여군에서 요로 감염으로 보고된 이상반응은 없었다. 2상 임상시험 1건 및 3상 임상시험 1건을 포함한 안전성 통합 분석에 따르면 이나보글리플로진 투여군에서 질 감염이 3명(1.29%), 방광염 1명(0.43%), 신우신염 1명(0.43%)에서 보고되었다. 메트포르민 병용요법 3상 임상시험에서 이나보글리플로진 투여군에서 방광염이 1명(0.99%)에서 보고되었고 연장기간(25~52주) 동안 질 감염이 1명(0.63%) 보고되었다. 메트포르민과 제미글립틴 병용요법 3상 임상시험에서 이나보글리플로진을 투여한 군에서 질 감염이 2명(1.49%)에서 보고되었다.
빈뇨 및 다뇨

4건의 임상시험 중 이나보글리플로진 투여군에서 빈뇨로 보고된 이상반응은 없었다. 2상 임상시험 1건 및 3상 임상시험 1건을 포함한 안전성 통합 분석에 따르면 이나보글리플로진 투여군에서 다뇨가 1명(0.4%)에서 보고되었다.
○ 메트포르민염산염
시판 후 조사와 임상시험 결과에서 메트포르민염산염 서방형 정제를 투여받은 환자에게서 보고된 부작용은 그 내용과 정도에 있어서 메트포르민염산염 즉시 방출형 정제를 투여받은 환자에게서 보고된 부작용과 비슷했다.
다음과 같은 부작용이 메트포르민염산염을 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 $B_{12}$결핍
매우 드물게 : 유산산증[5. 일반적 주의 1) 유산산증 항 참조]
2) 신경계 장애
흔하게 : 미각 손상
3) 위장관 장애
매우 흔하게 : 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애
[5. 일반적 주의 7) 위장관 장애 항 참조]
4) 피부 및 피하조직 장애
매우 드물게 : 홍반, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중지한다.
5. 일반적 주의
1) 유산산증
유산산증은 매우 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5 mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5 ㎍/mL을 초과하는 것으로 나타난다.
메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 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. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.
덧붙여 메트포르민은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산배설능력이 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.
유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성서맥부정맥이 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 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.
메트포르민을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5 mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해

야 한다.
유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 메트포르민을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170 mL/min에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.
2) 케톤산증
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진의 작용기전인 뇨 중 포도당 배설 촉진 작용에 의해 혈당이 충분하게 조절되고 있더라도, 지방산 대사의 촉진으로 인해 케톤증이 발생 할 수 있다. 케톤산증은 혈당의 심각한 증가 없이도 발생 할 수 있으며 특히 인슐린 분비 감소, 인슐린 제제의 용량 감소 또는 중단, 탄수화물 섭취의 과도한 제한, 식이섭취 불량, 감염 및/또는 탈수가 있는 환자에서 케톤산증이 발생할 수 있다. 환자에게 케톤산증의 증상(오심 및 구토, 식욕 감소, 복통, 과도한 갈증, 권태, 호흡곤란 및/또는 의식 장애 등)에 대한 정보를 제공해야 한다. 이러한 증상이 관찰되는 경우 환자에게 즉시 의료기관을 방문하도록 지시해야 한다.
3) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용
SGLT2 저해제의 작용기전에 따른 이뇨작용으로 다뇨와 빈뇨증이 발생할 수 있으며 포도당뇨에 동반되는 삼투압성 이뇨는 약간의 혈압강하를 유발할 수 있다. 항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 되며 적절한 수분 공급에 대해 지도해야 한다. 탈수와 혈압감소 같은 이상이 발생된 경우, 약물 투여 중단 및 체액 보충과 같은 적절한 처치가 이루어져야 한다. 특히, 체액 비중 감소 경향이 있는 환자(고령자, 이뇨제를 병용 투여 중인 환자 등)의 경우, 탈수, 당뇨병 케톤산증, 고삼투압성 고혈당 증후군 및 뇌경색을 포함한 혈전색전증과 관련하여 주의를 기울여야 한다.
4) 간장애 환자
간장애 환자에서 메트포르민의 사용은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 이 약은 간장애 환자에게 금기이다.
5) 요오드 표지 조영제
신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 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 환자에는 투여하지 말 것 6)항 및 6. 상호작용 ○ 메트포르민염산염 3)항 참조].
6) 수술
이 약은 메트포르민염산염을 함유하고 있으므로, 전신, 척추 또는 경막외 마취제에 의한 외과적 처치 48시간 전에 중단되어야 한다. 이 약은 수술 종료 또는 경구 영양공급 재개로부터 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다[2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 8)항 참조].
7) 위장관 장애
메트포르민 투여 시 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애는 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, 메트포르민을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신전 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 일시적으로 중지하여야 한다. 메트포르민에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있다
8) 요로성 패혈증과 신우신염
다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성 패혈증과 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.
9) 생식기 감염
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.

10) 비타민$B_{12}$수치 : 혈청 비타민 $B_{12}$수치를 매년 모니터링하는 것을 권고한다. 낮은 비타민 $B^{12}$수치의 위험은 메트포르민 용량, 치료 기간 증가 및/또는 비타민 $B_{12}$결핍을 유발하는 것으로 알려진 위험 인자가 있는 환자에서 증가한다.
11) 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.
12) 저산소증 상태
어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(쇽), 급성 울혈성 심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징 지을 수 있는 다른 상태는 유산산증과 관련되어 있으며 전신성 고질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.
13) 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 5)항 참조]. 이 약의 구성성분인 이나보글리플로진은 NYHA Class Ⅰ-Ⅱ 환자에 대한 투여 경험이 매우 제한적으로 신중히 투여해야 하며 NYHA Class Ⅲ-Ⅳ 환자에 대한 투여 경험이 없어 투여가 권장되지 않는다[3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 2)항 참조].
14) 저혈당 : 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용 시 저혈당 유발이 보고되었다. 저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설포닐우레아, 인슐린, 메글리티나이드계 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생한다. 특히 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다. 메트포르민의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕(자당)을 투여하며, α-글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여한다.
15) 신기능이나 메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여 :
신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의한 혈액 동태학적 변화를 야기 시키거나 신세관 배출로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다.
16) 조절되던 당뇨환자의 변화
기존에 이 약으로 제2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환(특히 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취한다.
17) 배뇨 기능
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다. 배뇨 곤란, 무뇨증, 소변 감소증 또는 소변 정체의 증상을 나타내는 환자들의 경우, 이러한 증상의 치료에 우선순위를 두어야 하며 다른 약물을 이용한 치료를 고려해야 한다.
18) 뇨 실험실 평가
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진으로 인해 이 약을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.
19) 하지 절단
다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상 연구에서 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.
20) 회음부 괴저(푸니에 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 약의 구성성분인 이나보글리플로진을 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 면밀하게 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.
21) 특정 직업의 환자
드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킨다.
22) 이 약은 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 하며, 정제의 껍질이 대변을 통해 나올 수 있으므로 환자들에게 이것이 정상임을 미리 알려야 한다.
23) 체중 감소
이 약의 구성성분인 이나보글리플로진으로 인한 체중 감소가 보고되었다. 과도한 체중 감소에 주의를 기울여야 한다.
6. 상호작용
건강한 성인에서 이나보글리플로진 2 mg 과 메트포르민염산염 1000 mg 을 병용투여하였을 때 각 성분의 약동학을 변화시키지 않았다. 이 약으로 별도의 약물상호작용연구는 수행되지 않았다. 이 약 구성성분 각각에 대한 상호작용은 아래와 같다.
○ 이나보글리플로진
1) 이나보글리플로진은 주로 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 의해 대사된다. 생체 외(in-vitro)에서, 이나보글리플로진과 활성대사체 M1은 CYP동종효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) 및 UGT 동종효소(UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)을 억제하지 않았다. CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6에 대해서 유도효과를 나타내지 않았다.
생체 외(in-vitro)에서, 이나보글리플로진은 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 및 P-gp의 기질이다.
이나보글리플로진은 OCT1, OCT2, OAT1, BCRP 수송체를 저해하지 않았다.
활성대사체 M1은 OAT1, OAT3, OATP1B1, NTCP, P-gp, BCRP를 저해하지 않았다.
2) 이나보글리플로진을 메트포르민과 병용 투여, 메트포르민과 제미글립틴과 병용 투여하였을 때 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.
① 메트포르민 : 이 약 2 mg와 메트포르민 1000 mg을 병용 투여하였을 때, 메트포르민의 약동학적 특성은 변하지 않았고, 이 약의 최고혈중농도(Cmax)는 21% 증가하였으나 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)는 변하지 않았다.
② 메트포르민과 제미글립틴 : 이 약 2 mg와 메트포르민 1000 mg, 제미글립틴 50 mg을 병용 투여하였을 때, 메트포르민과 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았고, 이 약의 Cmax 27% 증가하였으나 AUC는 변하지 않았다.
○ 메트포르민염산염
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 유산산증의 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 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투

여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 다시 시작해야 한다 [2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 6) 항 참조].
4) 글리부라이드 : 제2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회투여와 메트포르민의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 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, 요중배설을 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 저하될 수 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 메트포르민의 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 유산산증의 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
1) 임부
이 약에 대해 임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 임상시험 결과는 없다. 임부에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 투여 중 임신이 확인되면 이 약의 투여를 중단한다.
○ 이나보글리플로진
임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 임상시험 결과는 없다. 임부에서의 이나보글리플로진의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 이나보글리플로진의 투여를 중단해야 한다. 랫드 동물 시험에서 초기배 발생과 관련하여 유해한 영향은 보이지 않았다. 랫드와 토끼의 배태자 발생시험 결과, 모체의 체중 증체량이 감소하였으나, 배태자의 발생에 미치는 영향은 없었다(이나보글리플로진에 대한 동물 시험 중 랫드에서 태아로의 이행이 보고되었다.).
○ 메트포르민염산염
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
이 약은 수유중에 사용해서는 안된다. 이나보글리플로진이 사람 모유를 통해 분비되는지에 대한 자료는 없다. 메트포르민은 사람 모유를 통해 분비된다. 랫드를 이용한 동물실험에서 이나보글리플로진과 메트포르민 각각은 유즙을 통해 분비되는 것으로 알려져 있다. 사람의 신장 발달은 자궁 내 및 생애 첫 2년 동안에 이루어지기 때문에 수유 중 노출될 경우 사람의 신장 발달에 위험을 미칠 수 있다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다.
8. 소아에 대한 투여
소아에 대한 이 약의 임상적 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.
9. 고령자에 대한 투여
고령자는 일반적으로 생리적 기능이 저하된 상태이다. 이 약은 환자의 상태를 면밀하게 모니터링하면서 주의하여 투여해야 한다.
고령 환자는 신장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE-I) 및 제1형 안지오텐신II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 고령자의 경우 탈수 증상(갈증 포함)이 뒤늦게 인지될 수 있으므로 주의를 기울여야 한다. 고령자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성이 더 높다. 이나보글리플로진은 80세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.
메트포르민은 신장을 통해 배설되고 고령환자는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로, 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 메트포르민의 최대용량을 투여하지 않는다.
10. 과량 투여시의 처치
이 약을 과량투여한 경험은 없다. 이 약을 과량 투여한 경우, 환자의 임상적 상태에 따라 통상적인 대증적 치료(예, 위장관에서 아직 흡수되지 않은 약물을 제거하고, 심전도를 포함한 임상적 모니터링과 대증적 치료를 실시함)를 실행하고, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.
○ 이나보글리플로진
이나보글리플로진은 건강한 성인을 대상으로 한 5 mg(인체 권장 용량의 17배)까지의 단회 경구 투여 및 2 mg(인체 권장 용량의 7배)까지의 반복 경구 투여에서 독성이 나타내지 않았다. 대상자들은 투약 기간 동안 뇨 중 포도당 배설이 검출(투약 종료 후 최대 7일간)되었으며, 탈수, 저혈압, 저혈당 또는 전해질 불균형은 보고되지 않았다. 과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증치료를 실시해야 한다. 혈액 투석 시 이나보글리플로진의 제거에 대하여 연구된 바 없다.
○메트포르민염산염
메트포르민염산염을 85 g까지 투여하였을 때 유산산증이 나타나긴 했으나 저혈당이 관찰되지는 않았다. 메트포르민염산염은 양호한 혈역학적 조건에서 170 mL/min에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 메트포르민 과량투여가 의심되는 환자에게 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.
11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
이 약은 나트륨-포도당 공동수송체 2(SGLT2) 저해제인 이나보글리플로진 및 비구아나이드 계열인 메트포르민염산염의 복합제이다.
2) 약동학적 정보
이 약은 동일용량의 이나보글리플로진 및 메트포르민 단일제 병용 투여와 생물학적 동등성을 보였다.
3) 임상시험 정보
(1) 메트포르민 단독요법에 대한 이나보글리플로진 추가 병용
메트포르민염산염(≧1000 mg/일) 투여에도 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 24주 동안 이나보글리플로진 0.3 mg 또는 다파글리플로진 10 mg을 투여한 임상시험에서 다파글리플로진 투여군(다파글리플로진과 메트포르민) 대비 이나보글리플로진 0.3 mg 투여군(이나보글리플로진과 메트포르민)의 HbA1c의 변화량 값은 통계적으로 비열등함을 입증하였다[표 3 참조]. 이후, 52주까지 진행된 해당 시험의 연장기간에서 이나보글리플로진 0.3 mg을 투여한 유지군[1)]과, 다파글리플로진 10 mg을 24주 복용 후 이나보글리플로진 0.3 mg을 28주 복용한 전환군[2)]에서 모두 각 군내 유의하게 감소되었다[표 4 참조].
표 3. 메트포르민 단독요법에 이나보글리플로진 추가 병용 투여 시 대조약 대비 24주 시점의 유효성 결과

| HbA1c(%) | 메트포르민<br>+ 이나보글리플로진 0.3 mg | 메트포르민<br>+ 다파글리플로진 10 mg |
|---|---|---|
| 주 평가변수 : 당화혈색소(HbA1c)(%) | | |
| 분석 대상자 수[a] | 95 | 90 |
| HbA1c(%) 기저치 평균(SD) | 7.75(0.82) | 7.68(0.73) |
| 24주 후 기저치 대비 차이<br>(LS Mean(SE))[b] | -0.80(0.06) | -0.75(0.06) |
| 메트포르민 + 다파글리플로진 대비 차이<br>[95% 신뢰구간][a] | -0.04<br>[-0.21, 0.12][c] | |
| HbA1c<7%에 도달한 시험대상자의 비율(%) | 61.1% | 62.2% |
| HbA1c가 0.5% 초과 감소하거나 HbA1c<7%에 도달한 시험대상자의 비율(%) | 78.9% | 75.6% |

a: Per-Protocol Set(PPS)
b: ANCOVA(공분산분석)(모델에 층화요인 및 기저 HbA1c가 공변량으로, 치료군이 요인으로 포함)
c: 95% 신뢰구간 상한값이 0.35% 미만인 경우 비열등 판정
표 4. 메트포르민 단독요법에 이나보글리플로진 추가 병용 투여 시 52주 시점의 유효성 결과

| HbA1c(%) | 유지군[1)] | 전환군[2)] |
|---|---|---|
| 주 평가변수 : 당화혈색소(HbA1c)(%) | | |
| 분석 대상자 수[a] | 81 | 76 |
| HbA1c (%) 기저치 평균(SD) | 7.72(0.85) | 7.72(0.76) |
| 52주 후 기저치 대비 차이<br>(LS Mean(SE))[b,c] | -0.87(0.08) | -0.81(0.08) |
| HbA1c<7%에 도달한 시험대상자 | 67.9% | 63.2% |

| | | |
|---|---|---|
| 의 비율(%) | | |
| HbA1c가 0.5% 초과 감소하거나 HbA1c<7%에 도달한 시험대상자의 비율(%) | 81.5% | 76.3% |

1)유지군 : 0~24주 이나보글리플로진 0.3 mg, 25~52주 이나보글리플로진 0.3 mg 투여(메트포르민 투여 지속)
2)전환군 : 0~24주 다파글리플로진 10 mg, 25~52주 이나보글리플로진 0.3 mg 투여(메트포르민 투여 지속)
a: Full Analysis Set(FAS)
b: 최종관찰 값 준용(LOCF)
c: ANCOVA(공분산분석)(모델에 층화요인 및 기저 HbA1c가 공변량으로, 치료군이 요인으로 포함)
(2) 메트포르민과 제미글립틴 병용요법에 대한 이나보글리플로진 추가 병용
메트포르민염산염(≧ 1000 mg/일)과 제미글립틴(50mg) 투여에도 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 24주 동안 이나보글리플로진 0.3 mg 또는 다파글리플로진 10 mg을 투여한 임상시험에서 다파글리플로진 투여군(메트포르민과 제미글립틴, 다파글리플로진) 대비 이나보글리플로진 0.3 mg 투여군(메트포르민과 제미글립틴, 이나보글리플로진)의 HbA1c 변화량 값이 통계적으로 비열등함을 입증하였다.
표 5. 메트포르민과 제미글립틴 병용요법에 이나보글리플로진 추가 병용 투여 시 대조약 대비 24주 시점의 유효성 결과

| HbA1c(%) | 메트포르민 + 제미글립틴 + 이나보글리플로진 0.3 mg | 메트포르민 + 제미글립틴 + 다파글리플로진 10 mg |
|---|---|---|
| 주 평가변수 : 당화혈색소(HbA1c)(%) | | |
| 분석 대상자 수[a] | 119 | 123 |
| HbA1c (%) 기저치 평균(SD) | 7.79(0.77) | 7.83(0.81) |
| 24주 후 기저치 대비 차이 (LS Mean(SE))[b] | -0.92(0.05) | -0.86(0.05) |
| 메트포르민 + 제미글립틴 + 다파글리플로진 대비 차이 [95% 신뢰구간][a] | -0.06 [-0.19, 0.06][c] | |
| HbA1c<7%에 도달한 시험대상자의 비율(%) | 66.4% | 62.6% |
| HbA1c가 0.5% 초과 감소하거나 HbA1c<7%에 도달한 시험대상자의 비율(%) | 86.6% | 85.4% |

a: Per-Protocol Set(PPS)
b: ANCOVA(공분산분석)(모델에 층화요인 및 기저 HbA1c가 공변량으로, 치료군이 요인으로 포함)
c: 95% 신뢰구간 상한값이 0.35% 미만인 경우 비열등 판정
4) 독성시험 정보
(1) 발암성
○ 이나보글리플로진
Sprague-Dawley 랫드 및 CD-1 마우스를 대상으로 이나보글리플로진의 발암성 시험이 수행되었다. 암수 랫드를 대상으로 이나보글리플로진 1, 3, 10 mg/kg/day 용량으로 2년간 수행한 발암성 시험 결과, 암컷 랫드에서는 종양의 발생이 관찰되지 않았다. 수컷 랫드의 10 mg/kg/day 용량에서는 이

나보글리플로진과 관련된 종양으로 양성 부신수질 크롬친화세포종의 발생률 증가가 확인되었다. 단, 이는 랫드에 국한된 종 특이성 크롬친화세포종 증가로 판단된다. 랫드에서의 10 mg/kg/day 용량은 AUC를 근거로 비교할 때, 이나보글리플로진의 인체 권장 용량 0.3 mg에서 나타난 인체 노출의 100배 이상에 해당하는 노출량을 갖는다.
암수 마우스를 대상으로 이나보글리플로진 3, 6, 12 mg/kg/day 용량으로 2년 간 발암성시험을 수행하였다. 이나보글리플로진의 인체 권장 용량 0.3 mg의 100배 이상의 노출을 보이는 12 mg/kg/day 용량까지 종양의 발생은 관찰되지 않았다.
○ 메트포르민염산염
장기간 발암성시험이 랫드(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day와 1500 mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 사람에서의 1일 최대 허용량의 약 4배이다. 암・수 마우스 모두에서 메트포르민과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 메트포르민에 의한 종양 유발 가능성은 없었다. 그러나 900 mg/kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.
(2) 변이원성
○ 이나보글리플로진
이나보글리플로진은 복귀돌연변이(Ames) 시험, 체외염색체 이상 시험, 랫드 소핵시험에서 대사활성 유무와 상관없이 돌연변이성 또는 변이원성을 일으키지 않았다.
활성대사체 M1은 복귀돌연변이(Ames) 시험에서 대사활성 유무와 상관없이 돌연변이성 또는 변이원성을 일으키지 않았다.
○ 메트포르민염산염
복귀돌연변이시험(S.typhimurium), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(사람의 림프구) 또는 생체 내 소핵시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.
(3) 생식독성
○ 이나보글리플로진
(가) 수태능
암수 랫드를 대상으로 이나보글리플로진 3, 10, 30 mg/kg/day 용량으로 경구투여하여 수태능 및 초기배 발생시험이 수행되었다. 암수의 생식능 및 초기배 발생에 대한 무독성량은 30 mg/kg/day 였고, 무독성량에서의 노출량은 이나보글리플로진의 인체 권장 용량(0.3 mg/day) 노출에 비해 수컷은 1567배, 암컷은 1745배에 해당하는 용량이다.
(나) 최기형성
랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 모체 및 배태자의 무독성량은 10 mg/kg/day 및 30 mg/kg/day 용량으로, 이는 각각 이나보글리플로진의 인체 권장 용량 노출량에 비해 776배 및 197배에 해당하는 용량이다.
(다) 출생 전후 발생 및 모체 기능
랫드의 출생 전과 출생 후 발달 및 모체 기능에 대해 이나보글리플로진 3, 10, 30 mg/kg/day 용량으로 경구 투여 하였을 때, 30 mg/kg/day 고용량에서 체중 증감이 나타났으나, 태아의 기능적 성장 및 생식능은 영향이 없었다. 모체 생식기능 및 차산자에 대한 무독성량은 모두 10 mg/kg/day이고, 이나보글리플로진 인체 권장 용량(0.3 mg/day) 노출에 비해 776배에 해당하는 용량이다.
○ 메트포르민염산염
암・수 랫드의 수태능은 600 mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대허용량의 약 3배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원 : 자사제조, ㈜대웅제약, 대한민국, 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 1

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 이나보글리플로진

- DMF 등록번호 : 수171-4-ND
- 제조원 : Shanghai SynTheAll Pharmaceutical Co., Ltd
- 소재지 : No. 9 Yuegong Rd., Jinshan Subbranch(West), Chemistry Industry Zone, Shanghai, 201507, China

○ 메트포르민염산염

- DMF등록번호: 20050831-37-C-29-01
- 제조원 : Merck Sante s.a.s (Production Center of Calais)
- 소재지 : 5 rue Clement Ader, 62100 CALAIS, France (37 rue Saint Romain, 69379 Lyon Cedex 08, France)

### 1.4 허가조건

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품임
   - 재심사기간 : 2023.06.13. ~ 2028.11.29.(6년잔여)
   - 재심사신청기간: 2028.11.30. ~ 2029.3.1.
2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것
3. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것
4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

### 1.5 개량신약 지정 여부

(1) 개량신약 인정 근거

▸ 적용 규정: 「의약품의 품목허가 • 신고 • 심사 규정」 제2조제9호가목

(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)

▸ 세부인정 기준

√ (개발경위) 국내 시판중인 서로 다른 작용기전의 혈당 강하제인 ‘’(티아졸리딘디온계)과 ‘메트포르민염산염’(Biguanide)으로 구성된 복합제

√ (인정사항) 유효성 및 유용성 개선

· 국내에서 한국인을 대상으로 메트포르민으로 혈당조절이 불충분한 제 2형 당뇨병 환자에서 메트포르민과의 병합요법으로써 이나보글리플로진의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 제 3상, 치료적 확증 임상시험 및 메트포르민과 제미글립틴으로 혈당조절이 불충분한 제 2형 당뇨병 환자에서 이나보글리플로진의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 제 3상, 치료적 확증 임상시험에서 이나보글리플로진 투약군에서 활성대조군(다파글리플로진) 대비 비열등성을 입증하였음

· 메트포르민으로 혈당조절이 불충분한 제 2형 당뇨병 환자에서 메트포르민과의 병합요법으로써 이나보글리플로진의 장기적 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 공개, 연장 임상시험에서 장기 유효성 및 안전성을 확인함

· 복약 순응도 개선(유효성분의 새로운 조성 : 단일제 → 복합제)

(2) 재심사 부여

▸ 적용 규정: 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목

(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)

▸ 재심사 기간: 6년잔여

**1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과** : 해당없음

**1.7 사전검토** : 해당없음

1.8 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 위해성관리계획 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2022.12.23. | | | | |
| 보완요청 일자 | 2023.02.28. | 2023.02.24. | 2023.02.27. | 2023.02.27. | |
| 보완접수 일자 | 2023.05.04. | 2023.05.09. | 2023.05.08. | 2023.05.08. | |
| 최종처리 일자 | 2023.06.13. | 2023.05.31. | 2023.06.02. | 2023.06.05. | |

붙임 1. 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

2. 위해성 관리 계획 요약

# [붙임 1] 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(새로운 조성)

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | |

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]

- 신청품목은 이나보글리플로진과 메트포르민염산염(서방형) 0.3/1000 mg 복합제임
  - 엔블로정0.3밀리그램(이나보글리플로진)의 허가사항에 반영되어 있는 메트포르민(≧1000 mg/일) 또는 메트포르민(≧1000 mg/일)과 제미글립틴(50mg)으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로한 이나보글리플로진 (0.3 mg)의 추가병용요법을 근거로한 복약순응도 개선 목적의 복합제 개발건임
- 안전성 유효성 심사 자료로 독성에 관한 자료(단회 및 13주 반복투여 독성시험자료) 및 임상시험성적(1상 3건, 3상 2건)을 제출하였음
  - 제출한 임상1상 중 2건은 약물상호작용 임상시험으로 기제출자료이며 임상 3상 2건은 동사의 단일제(엔블로정 0.3밀리그램)의 품목허가 심사자료로 기검토된 자료임
- 독성시험에 관한 자료로 랫드를 사용한 복합제 단회투여독성시험 및 13주 반복투여독성시험 자료를 제출하였음. 복합제 투여 시 새로운 독성은 확인되지 않았으며 NOAEL(이나보글리플로진/메트포르민)은 암수 모두 3/750 mg/kg/day로 신청품목의 용량 기준(0.3/1000mg) 사람에서의 노출도 대비 안전역은 약 99~152배(이나보글리플로진) 및 21배(메트포르민)였음
- 개개의 주성분이 제2형 당뇨병의 혈당조절 개선에 대한 효능효과를 가지고 있으며, 병용임상 3상을 통해 혈당조절에 대한 유효성을 기입증하였으므로, 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제4호 및 [별표1] 주2를 근거로 복합제의 효력시험 자료 제출 면제 가능함
- 임상시험성적에 관한 자료
  - 이나보글리플로진과 메트포르민염산염 간 약물상호작용 및 병용임상 3상에서의 유효성 및 안전성은 기검토되었으며, 이나보글리플로진의 허가사항에 반영되어 있음
  - 임상1상(DW_DWJ1525101)에서 신청품목과 시판 중인 단일제 병용 간 동등성을 입증하였음

## [약어 및 정의]

- 해당 없음

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 제품명 : 엔블로멧서방정0.3/1000밀리그램(이나보글리플로진,메트포르민염산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 경구용 항당뇨약물
- 약리작용 기전
  - 이나보글리플로진 : Sodium-glucose cotransporter-2(SGLT-2) 저해제. 신세뇨관 내 SGLT2를 선택적으로 억제하여 소변을 통해 배출되는 포도당이 혈류 내로 재흡수되는 것을 차단함. 인슐린에 비의존적이며, 베타세포 기능장애 및 인슐린 감수성에 영향을 받지 않음
  - 메트포르민염산염 : Biguanide 계열 약물로 인슐린 저항성을 완화시켜 간에서 포도당의 신합성과 글리코겐의 분해를 억제하여 근육에서 포도당 섭취를 촉진하고 글리코겐 합성을 증가시킴

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 엔블로멧서방정0.3/1000밀리그램(DWJ1525)은 SGLT2 저해제인 이나보글리플로진(신약, DWP16001)과 메트포르민염산염(Biguanide)의 고정용량복합제로 환자의 복약순응도 개선 목적으로 개발함

  - 메트포르민염산염으로 목표 당화혈색소에 도달하지 못하는 경우 이나보글리플로진 추가 병용

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 이 약은 이나보글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.

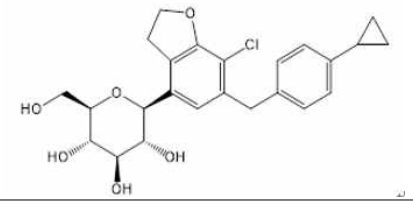
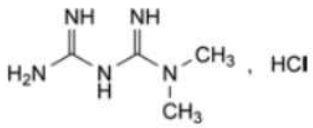
### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 유산산증, 당뇨성 케톤산증, 요로감염, 생식기 감염 등

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

| 일반명 | 분자식 | 구조식 |
|---|---|---|
| 이나보글리플로진 | $C_{24}H_{27}ClO_6$<br>MW 446.92 |  |
| 메트포르민염산염 | $C_4H_{11}N_5O_3 \cdot HCl$<br>MW 165.62 |  |

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

| | |
|---|---|
| 이나보글리플로진 | ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 ( □ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 □ 기타 )<br>순도시험 ( ■ 유연물질(유연물질, NDMA 등) ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타 )<br>■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분<br>□ 특수시험 ■ 기타시험(입자도, 미생물한도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다* |
| 메트포르민염산염 | ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 ( □ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타 )<br>순도시험 ( ■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타 )<br>■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분<br>□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다* |

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | HDPE병, LDPE마개 | 기준 내 적합함 |
| 가속시험 | 40℃/75% RH | | |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

# 4. 독성에 관한 자료

## 4.1. 독성시험자료 개요

<table>
<tr><th>시험<br>종류</th><th>종 및<br>계통</th><th>투여<br>방법</th><th>투여<br>기간</th><th>용량 (mg/kg/day)<br>Lo/Si/Me</th><th>GLP<br>준수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>단회투여<br>독성시험</td><td>SD<br>랫드</td><td>PO</td><td>단회</td><td><table><tr><th></th><th>ENAVO</th><th>MET</th></tr><tr><td>G1</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>G2</td><td>3</td><td>500</td></tr><tr><td>G3</td><td>30</td><td>1000</td></tr><tr><td>G4</td><td>300</td><td>2000</td></tr><tr><td>G5</td><td>300</td><td>-</td></tr><tr><td>G6</td><td>-</td><td>2000</td></tr></table></td><td>○</td><td>- 사망 : 복합제 고용량군 수컷 2례, 암컷 5례(전수), MET 단독군 암컷 3례<br>- 복합투여로 인한 새로운 독성 영향은 관찰되지않았음<br>⇒ ALD (ENAVO/MET) 300/2000mg</td></tr>
<tr><td>반복투여<br>독성시험</td><td>SD<br>랫드</td><td>PO</td><td>13주<br>(회복<br>4주)</td><td><table><tr><th></th><th>ENAVO</th><th>MET</th></tr><tr><td>G1</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>G2</td><td>0.3</td><td>500</td></tr><tr><td>G3</td><td>3</td><td>750</td></tr><tr><td>G4</td><td>30<br>→10</td><td>1000<br>750</td></tr><tr><td>G5</td><td>30→10</td><td>-</td></tr><tr><td>G6</td><td>-</td><td>1000<br>→750</td></tr></table>* 용량변경: 수컷 d13, 암컷 d12<br>(사유: G4 군에서 투여후 연변, 쇠약, 불규칙 호흡의 상태 악화 관찰 후 복와위 또는 횡와위 자세로 사망 관찰, 수컷 1례 암컷 6례</td><td>○</td><td>- 연변 및 복부팽만, 체중(감소), 사료섭취량(증가), 뇨검사 소견(뇨량, 뇨당 및 뇨비중의 검출 및 빈도 증가), 혈액생화학 검소 소견(Cl ↓, ALT↑, AST ↑, BUN ↑, Glu↓, TC↓, TP↓, Creatinine ↓) 장기중량(신장, 심장, 간, 부신 중량 증가) 부검(위 병소) 및 조직병리학(위미란, 편평세포 형성), 신장(다발성 세관확장), 악하선(과립관 분비 감소), 췌장(샘꽈리 세포내 분비물 감소) 및 간(담관 과다 형성)) 소견이 이 관찰되었으나, ENAVO 및 MET의 약리학적 작용 또는 비임상시험에서 알려져 있는 영향으로 회복군에서 가역성이 확인되어 독성학적 의미는 없는 것으로 판단<br>- 전신노출도는 대체적으로 대략 용량비례적이고, 암수 성차는 없었고, ENAVO 및 ENAVO-M1 은 복합 투여의 영향이 있었으나(전신노출도 감소) MET 에서는 관찰되지 않음<br>⇒ 무독성량(NOAEL)(ENAVO/MET) 3/750 mg</td></tr>
</table>

* ENAVO : enabogliflozin, MET : Metformin HCl

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. Enavogliflozin 및 Metformin hydrochloride 복합제의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험

4.2.2. Enavogliflozin 및 Metformin hydrochloride 복합제의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태시험

## 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 핵심자료인 13주 반복투여독성시험에서 복합제 성분인 Enavogliflozin 및/또는 Metformin hydrochloride의 약리학적 작용 또는 비임상시험에서 알려져 있는 영향임. NOAEL은 암수 모두 3/750 mg 로 결정하였으며, 투여용량 조정 전 사망 등을 고려하였을 때 타당하게 설정된 것으로 판단됨
- NOAEL에서 노출도(AUClast) 는 이나보글리플로진에 대해 수컷 4.16 μg·hr/mL, 암컷 6.41 μg·hr/mL이었고, 메트포르민에 대해 수컷 205.46 μg·hr/mL 및 암컷 205.43 μg·hr/mL이었음. 신청품목(0.3/1000 mg)을 1일 1회 사람에게 반복투여하였을 때 투여하였을 때 예상되는 항정상태의 노출도 대비 넓었음(99~152배 및 21배)

# 5. 약리작용에 관한 자료

## 5.1. 약리작용시험 개요

• 복합제로서 효력시험자료 미제출

- 개개의 주성분이 당뇨병 치료에 대한 효능효과가 있으며, 제출한 임상 3상에서 병용요법의 혈당 유효성을 입증하였으므로 신규 복합제의 효력시험자료 면제 가능

## 5.2. 효력시험 : 제출자료 없음

## 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험) : 해당 사항 없음

## 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 : 해당 사항 없음

## 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 복합제로서 효력시험자료를 제출하지 않았으나, 개개의 주성분(이나보글리플로진, 메트포르민염산염)이 제2형 당뇨병의 혈당조절 개선에 대한 효능효과가 있으며, 기제출한 임상3상[DW_DWP16001302(연장연구 포함) 및 DW_16001303]에서 혈당조절에 대한 유효성이 입증된 바 있으므로, 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제4항, [별표1] 주2. 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우에 해당하여 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제 인정 가능

# 6. 임상시험성적에 관한 자료

## 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 실시 임상, GCP 준수

## 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적 자료 : 총 5건, 1상 3건[생물약제학 1건, 임상약리학 2건(기제출)], 3상 2건(기제출) 제출

## 6.3. 생물약제학시험

| 단계 | 시험 (번호/저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [DW_DWJ1525101] 건강한 성인을 대상으로 DWJ1525 단독투여시와 DWP16001 및 DWC202101 병용투여 시 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복 및 식후, 단회 경구 투여, 2군 4기 교차 임상시험 | | | | | | | |
| 1상 | [DW_DWJ1525101] | 생물학적 동등성 /식이영향 | 무작위 배정 공개 공복 /식후 단회 2X4 교차 | 건강한 성인 목표: 40명 등록: 44명 완료: 37명 | 시험약: DWJ1525, 대웅제약(주)<br><br>대조약 -DWP16001, 대웅제약(주) -DWC2021, 글루코파지엑스알서방정 1000mg, 머크(주) | 단회, 교차 | <약동학> 공복 상태 및 고지방 식사 섭취 후 모든 예정된 약동학 채혈 일정을 완료하여 약동학 평가가 가능하고 중대한 위반사항이 없는 시험 대상자 37 명을 대상으로 DWP16001, DWC202101 병용투여시 대비 DWJ1525 단독투여시의 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Enavogliflozin 과 Metformin 에 대한 Cmax 와 AUClast의 기하평균비(90% CI)는 각각 생물학적 동등성 범위(0.80-1.25) 내에 포함되었다.<br><br>안전성 : 시험약과 대조약 간의 안전성/내약성은 유사하였음 |

## 6.4. 임상약리시험

※ 엔블로정 품목허가 신청 당시 기검토자료

| 단계 | 시험 (번호/저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 건강한 남성 자원자를 대상으로 DWP16001과 Metformin의 병용 투여 시 약물상호작용을 평가하기 위한 교차, 무작위배정, 공개형, 단회/반복 투여 임상시험 | | | | | | | |
| 1상 | DW_DWP16001102 | 약물상호작용 | 교차, 무작위배정, 공개형, 단회/반복 투여 임상시험 | 건강한 남성 자원자<br>계획 34명<br>등록 34명<br>완료 32명 | A군 ; DWP16001 2mg 단회 투여→ metformin IR 1000 mg 반복 투여→ DWP16001 2 mg 과 metformin IR 1000 mg 단회 병용 투여 순서로 투여<br>• B군 ; metformin IR 1000 mg 반복 투여 → DWP16001 2 mg과 metformin IR 1000 mg 단회 병용 투여 → DWP16001 2 mg 단회 투여 순서로 투여 | 단회 반복 투여 | DWP16001 2 mg와 metformin 1000 mg을 병용 투여하였을 때, metformin의 약동학적 특성은 변하지 않았고, DWP16001의 최고혈중농도(Cmax)는 21% 증가하였으나 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)는 변하지 않았다. |
| 건강한 남성 자원자를 대상으로 DWP16001과 DWC202001 및 DWC202002의 병용 투여 시 약물상호작용을 평가하기 위한 교차, 무작위배정, 공개형, 단회/반복 투여 임상시험 | | | | | | | |
| 1상 | DW_DWP16001104 | 약물상호작용 | 무작위배정, 공개형, 단회/반복 투여, 교차 시험 | 건강한 남성 자원자<br>계획 34명<br>등록 34명<br>완료 33명 | • A군 ; DWP16001 2mg 단회 투여→ gemigliptin 50mg + metformin IR 1000 mg 반복 투여→ DWP16001 2 mg 과 gemigliptin 50mg + metformin IR 1000 mg 단회 병용 투여 순서로 투여<br>• B군 ; gemigliptin 50mg + metformin IR 1000 mg 반복 투여 → DWP16001 2 mg과 gemigliptin 50mg + metformin IR 1000 mg 단회 병용 투여 → DWP16001 2 mg 단회 투여 순서로 투여 | 반복 투여 교차 | DWP16001 2 mg와 metformin 1000 mg, gemigliptin 50 mg을 병용 투여하였을 때, metformin과 gemigliptin의 약동학적 특성은 변하지 않았고, DWP16001의 Cmax 27% 증가하였으나 AUC는 변하지 않았다. |

### 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

### 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

※ 엔블로정 품목허가 신청 당시 기검토자료

| 단계 | 임상시험 (번호/ 저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [DW_DWP16001302] Metformin으로 혈당조절이 불충분한 제 2형 당뇨병 환자에서 metformin과의 병합요법으로써 DWP16001의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 제 3상, 치료적 확증 임상시험 | | | | | | | |
| 3상 | [DW_DWP16001302] | 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 제 3상, 치료적 확증 임상시험 | metformin으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병환자 | 정제, 0.3 mg, 경구 | 24주 | | ●유효성 결과<br>- 1차 평가변수(HbA1c 변화량) : 24주 시점의HbA1c 변화량(SE)은 DWP16001 0.3mg군 -0.80(0.06)%, 대조군(dapagliflozin) -0.75(0.06)%로, 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))는 -0.04(-0.21, -0.12)%p로 95% 신뢰구간 상한이 비열등성마진 0.35%보다 작아 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증<br>2차 및 탐색적 평가변수 : 각 시점에서 HbA1c < 6.5% 도달 시험대상자 비율, UGCR은 대조군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임(p<0.0001).<br>●안전성 결과<br>약물이상반응은 8명에서 8건 4.00% 발생하였으며, 군간 차이가 있었다.[시험군 0.99%(1명. 1건), 대조군 7.07%(7명, 7건)]<br>발현딘 이상약물반응은 예측가능한 약물이상반응이었음 |
| [DW_DWP16001302_Ext] Metformin으로 혈당조절이 불충분한 제 2형 당뇨병 환자에서 metformin과의 병합요법으로써 DWP16001의 장기적 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 공개, 연장 임상시험 | | | | | | | |
| 3상 (연장) | [DW_DWP16001302_Ext] | 다기관, 공개, 연장 임상시험 | metformin으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병환자 (DW_DWP16001302 연구 참여자) | 정제, 0.3 mg, 경구<br><br>(DW_DWP16001302 연구 24주 포함) | 52주 | | ●유효성 결과<br>- 기저시점(Visit 2(무작위배정)) 대비 각 시점별 HbA1c 변화량(Mean(SD))은 DWP16001 0.3 mg / DWP16001 0.3 mg 군에서 52주 -0.83(0.73)%p 이었고, dapagliflozin 10 mg / DWP16001 0.3 mg 군에서 52주 -0.79(0.80)%p<br>- 기저시점(Visit 2(무작위배정)) 대비 임상시험용 의약품 투여 후 각 평가시점의 HbA1c 변화 양상을 확인한 결과, Visit 2(무작위배정)부터 Visit 6(24주)까지는 시간의 흐름에 따라 두 군 모두 감소 이후 유지되는 경향을 보였으며, 약물 전환시점인 Visit 6(24주) 이후에도 유지<br>●안전성 결과<br>전체 기간(52주) 동안 발생한 SAE은 총 6건으로, DWP16001 0.3 mg / DWP16001 0.3 mg 군에서 'Mechanical ileus' 2건, 'Angina unstable', 'Cholelithiasis' 1건씩, dapagliflozin 10 mg / DWP16001 0.3 mg 군에서 'Tibia fracture', 'Facial paralysis' 1건씩 발생<br>전체 임상시험 기간(52주) 동안 중대한 약물이상반응(SADR)은 발생하지 않았음 |
| [DW_DWP16001303] Metformin과 Gemigliptin으로 혈당조절이 불충분한 제 2형 당뇨병 환자에서 DWP16001의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 제 3상, 치료적 확증 임상시험 | | | | | | | |
| 3상 | [DW_DWP16001303] | 무작위배정, 이중눈가림, 활성약대조, 다기관 24주 | metformin과 gemigliptin으로 혈당조절이 불충분한 제 2형 당뇨병 환자 | 정제, 0.3 mg, 경구 | 24주 | | ●유효성 결과<br>- 1차 평가변수(HbA1c 변화량) : 24주 시점의HbA1c 변화량(SE)은 DWP16001 0.3mg군 -0.92(0.05)%, 대조군(dapagliflozin+gemigliptin) -0.86(0.05)%로, 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))는 -0.06(-0.19, -0.06)%p로 95% 신뢰구간 상한이 비열등성마진 0.35%보다 작아 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증<br>2차 및 탐색적 평가변수 : UGCR은 대조군 대비 통계적 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 으로 유의한 차이를 보임(p<0.0001).<br>•안전성 결과<br>약물이상반응은 13명에서 13건 4.81% 발생하였으며, 군간 차이가 없으며, 대부분 예측가능한 약물이상반응이었음 |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 메트포르민에 추가 병용[DW_DWP16001302] 및 메트포르민과 제미글립틴에 추가 병용[DW_16001303] 시험에서 이나보글리플로진 투약군에서 활성대조군(다파글리플로진) 대비 비열등성을 입증함

- 메트포르민에 추가 병용의 장기 연장연구[DW_DWP16001302_Ext]에서 장기 유효성 및 안전성을 확인함

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 엔블로정(신약, 2022.11.30. 허가)의 품목허가 시 신청 적응증에 대한 임상시험 유효성이 기검토되었음

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 엔블로정(신약, 2022.11.30. 허가)의 품목허가 시 신청 적응증에 대한 임상시험 유효성이 기검토되었음

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

## 6.6. 가교자료

- 해당 없음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이나보글립틴과 메트포르민 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 없었음. 엔블로정 허가 시 기검토되어 단일제 허가사항에 반영되어 있는 사항임.
- 이나보글리플로진과 메트포르민 병용투여 시 유효성 및 안전성은 엔블로정 허가 시 기검토되어 단일제 허가사항에 반영되어 있는 사항임

- 메트포르민(≧1000 mg)으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병환자(HbA1c 7.0~10.5%)를 대상으로 이나보글리플로진 0.3 mg 1일 1회 24주간 추가 병용 투여 시 24주 시점에 베이스라인 대비 HbA1c 변화량을 다파글리플로진 10 mg 과 비교하여 비열등함을 입증하였으며 병용투여 시 새로운 안전성 문제는 없었음. 장기 유효성 평가 병용투여 시 유효성은 52주 시점까지 유지되었으며, 장기 투여 시 추가적인 안전성 문제는 없었음.

- 메트포르민(≧1000 mg)과 제미글립틴(50mg)으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.0~10.5%)를 대상으로 이나보글리플로진 0.3 mg 1일 1회 24주간 추가 병용 투여 시 24주 시점에 베이스라인 대비 HbA1c 변화량은 다파글리플로진 10 mg 과 비교하여 비열등함을 입증하였음. 병용투여 시 안전성 및 내약성은 양호하였음

- 임상1상(DW_DWJ1525101)에서 신청품목과 시판 중인 단일제 병용 간 식전 및 식후 조건에서 생물학적 동등성을 입증하였음

- 신청 허가사항

| | 신청사항 | 시정사항 | 시정근거 |
|---|---|---|---|
| 효능효과 | 이 약은 이나보글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다. | 이 약은 이나보글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다. | 적합 |
| 용법용량 | 이 약은 이나보글리플로진 0.3 mg 과 서방성 메트포르민염산염 1000 mg을 투여하는 환자에게 식사와 함께 1일 1회 1정을 투여한다.<br><br>다른 혈당강하제를 복용하다가 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 주의깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.<br><br>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 22항] 참조).<br><br>특수 집단<br><br>신장애환자<br><br>이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능을 평가하는 것이 권장된다.<br><br>경증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. | 이 약은 이나보글리플로진 0.3 mg 과 서방성 메트포르민염산염 1000 mg을 투여하는 환자에게 식사와 함께 1일 1회 1정을 투여한다.<br><br>다른 혈당강하제를 복용하다가 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 주의깊은 모니터링 하에서 이루어져야 한다.<br><br>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 22)항 참조).<br><br>특수 집단<br><br>신장애환자<br><br>이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장 기능을 평가하는 것이 권장된다.<br><br>경증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. | 적합<br>단순오기 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m$^2$ 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 추정 사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60 mL/min/1.73m$^2$ 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다. | 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m$^2$ 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 추정 사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60 mL/min/1.73m$^2$ 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다. | |

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 쎄글루로메트정(한국엠에스디(주)) 및 직듀오서방정(한국아스트라제네카(주))와 비교자료 제출

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| 회사명 | ㈜대웅제약 | 허가일 | 2023.06.13. |
|---|---|---|---|
| 제품명 | 엔블로멧서방정0.3/1000밀리그램(이나보글리플로진/메트포르민염산염) | 위해성관리계획 번호(버전, 날짜) | Ver. 2.1(2023.06.01.) |
| 주성분 및 함량 | 이 약 1정(1560.00밀리그램) 중<br>이나보글리플로진 0.30 밀리그램, 메트포르민염산염 1000.00밀리그램 | | |
| 효능·효과 | 이 약은 이나보글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다. | | |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| - 요로감염<br>- 생식기 감염<br>- 저혈당증<br>- 다뇨 및 빈뇨<br>- 케톤산증<br>- 유산산증 | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 시판 후 조사 | - 첨부문서<br>- 의료전문가용설명서<br>- 환자용설명서 |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| - 뼈 골절<br>- 췌장염 | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 시판후조사 | - 해당 없음 |
| - 하지절단<br>- 신기능장애<br>- 간손상 | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 시판후조사 | - 첨부문서 |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| - 소아 및 청소년에서 사용경험<br>- 고령자에서 사용경험<br>- 신기능 장애를 가진 환자에서 사용경험<br>- 심부전을 가진 환자에서 사용경험 | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 시판후조사 | - 첨부문서 |

| | | |
|---|---|---|
| - 임부 및 수유부에서 사용경험 | | |
| - 간 기능 장애를 가진 환자에서 사용 경험 | - 일반적인 의약품 감시 활동 | - 첨부문서 |

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**