의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025.11.3.	접수번호	20250194153
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		제이더블유중외제약(주)		
제 품 명		엠파가드정100/12.5밀리그램(아나글립틴,엠파글리플로진) 엠파가드정100/5밀리그램(아나글립틴,엠파글리플로진)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아나글립틴(1302-2-ND), 엠파글리플로진(1302-7-ND)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		(100/12.5밀리그램) 1정 중 아나글립틴 100.0밀리그램, 엠파글리플로진 12.5밀리그램 (100/5밀리그램) 1정 중 아나글립틴 100.0밀리그램, 엠파글리플로진 5밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026.05.11		
	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		-		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	정모아 주무관, 전보명 사무관, 김남수 과장
심사부서		약효동등성과 사전상담과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 류혜연 심사원, 한희선 심사원, 이은선 주무관, 안충열 연구관, 도원임 과장 (임상통계) 김선희 심사원, 김문신 연구관, 김희성 과장 (품질) 이성원 심사원 박은혜 연구관, 우선욱 과장 (RMP) 김보라 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장

	의약품허가총괄과		(특허관계) 김해진 심사원, 이인선 사무관, 김영주 과장
GMP* 평가부서	해당없음	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 아나글립틴과 엠파글리플로진 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

○ 용법·용량

이 약은 1일 총량으로 엠파글리플로진 10mg과 아나글립틴 200mg 또는 엠파글리플로진 25mg과 아나글립틴 200mg을 투여하는 제2형 당뇨병 환자에게 식사와 관계없이 1회 1정, 1일 2회 투여할 수 있다. •신장애 환자 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 ml/min/1.73m2 미만인 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 추정 사구체 여과율이 45 ml/min/1.73m2 이상인 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 추정 사구체 여과율이 30 ml/min/1.73m2 미만의 중증의 신장애 환자, 말기 신장병(ESRD) 또는 투석 중인 환자에게 이 약을 사용하지 않는다. •간장애 환자 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않는다. •고령자 연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 환자는 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의 항 참고).

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분 및 구성성분에 과민반응이 있는 환자 2) 제1형 당뇨병 환자, 당뇨성 케톤산증, 당뇨성 혼수 또는 전혼수 3) 중증감염증, 수술전후, 중증의 외상이 있는 환자 4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 신장애 환자 신기능 모니터링 혈당 조절에 대한 이 약의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적이다. 따라서 다음의 신기능 모니터링이 권장된다: - 이 약 투여를 시작 전 및 투여 이후 정기적으로(1년에 1회 이상) - 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품의 투여 전 혈당조절 개선 목적으로 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 ml/min/1.73m^2 미만인 환자에게 이 약은

권장되지 않는다.
추정 사구체 여과율이 30 ml/min/1.73m^2 미만의 중증의 신장애 환자, 말기 신장병(ESRD) 또는 투석 중인 환자에서는 엠파글리플로진의 유효성이 기대되지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다.
2) 설포닐우레아제와 같은 인슐린 분비 촉진제 및 인슐린을 투여 중인 환자
3) 다음의 환자 또는 상태(저혈당을 일으킬 우려가 있다.)
(1) 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전
(2) 영양불량상태, 기아상태, 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태
(3) 격렬한 근육운동
(4) 과도한 알콜 섭취자
4) 심부전 : New York Heart Association(NYHA) functional class I-II 의 심부전이 있는 환자에서 아나글립틴의 투여경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. New York Heart Association(NYHA) functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
5) 급성췌장염 : 아나글립틴의 시판 후 경험에서 급성췌장염이 자발적으로 보고되었다. 이 약을 복용하는 환자에게 지속적인 중증 복통과 같은 급성췌장염의 특징적인 증상을 알려주어야 한다. 만약 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 아나글립틴과 다른 의심 가능성이 있는 약물의 투여를 중단해야 한다.
6) 복부 수술 또는 장폐색의 병력이 있는 환자('3. 이상반응'항 참조)

3. 이상반응

1) 아나글립틴/엠파글리플로진/메트포르민 병용요법
메트포르민 (≥ 1000mg/일) 및 엠파글리플로진(10mg/일 또는 25 mg/일) 병용 투여로 혈당이 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로, 아나글립틴 100mg 또는 그 위약을 1일 2회 24주 병용투여한 위약대조시험 2건을 수행하였다.

① 메트포르민(≥ 1000mg/일) 및 엠파글리플로진(25 mg/일) 병용요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 아나글립틴 100mg 또는 위약을 24주간 1일 2회 병용 투여한 위약 대조 시험에서 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 199명에서 보고된 약물이상반응은 표 1과 같다.
표 1. 메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 아나글립틴을 추가 병용투여한 임상시험의 주시험기간 24주간 보고된 이상사례 및 약물이상반응

기관계	이상반응	아나글립틴200mg (N=99명) (%)	위약 (N=100명) (%)
총 이상사례 발생 시험대상자	-	12 (12.12)	21 (21.00)
감염 및 기생충 감염	비인두염	4 (4.04)	2 (2.00)
	상기도 감염	1 (1.01)	1 (1.00)
눈 질환	당뇨성 망막병증	1 (1.01)	1 (1.00)
	유리체 출혈	1 (1.01)	0
위장관 장애	변비	1 (1.01)	0
	소화불량	1 (1.01)	0
	위장염	1 (1.01)	0
신경계 장애	어지러움	0	2 (2.00)
근골격 및 결합 조직 장애	근육 연축	0	2 (2.00)
순환기 장애	두근거림	0	2 (2.00)

피부 및 피하 조직 장애	접촉성 피부염	1 (1.01)	0
	다한증	1 (1.01)	0
총 약물이상반응 발생 시험대상자	-	1 (1.01)	0
위장관 장애	변비	1 (1.01)	0

이 연구의 연장연구 참여에 동의하고 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 188명에 대해 연장연구 기간(24주~52주) 중 보고된 이상사례 및 약물이상반응은 표2와 같다.

표 2. 메트포르민과 엠파글리플로진 병용투여에 아나글립틴을 추가 병용투여한 임상시험에서 연장(24주~52주) 동안 보고된 이상사례 및 약물이상 반응

기관계	이상반응	아나글립틴200mg (N=93명) (%)	위약 → 아나글립틴 200mg (N=95명) (%)
총 이상사례 발생 시험대상자	-	11 (11.83)	17 (17.89)
신경계 장애	어지러움	0	2 (2.11)
임상 검사	C-반응 단백질 증가	1 (1.08)	2 (2.11)
총 약물이상반응 발생 시험대상자	-	3 (3.23)	1 (1.05)
대사 및 영양 장애	저혈당증	1 (1.08)	0
위장관 장애	소화불량	1 (1.08)	0
	오심	1 (1.08)	0
전신 장애 및 투여 부위 병태	말초 부종	1 (1.08)	0
임상 검사	아밀라아제 증가	0	1 (1.05)
	혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	0	1 (1.05)
	리파아제 증가	0	1 (1.05)

② 메트포르민(≥ 1000mg/일) 및 엠파글리플로진(10mg/일) 병용요법으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 아나글립틴100mg 또는 위약을 24주간 1일 2회 병용 투여한 위약 대조 시험에서 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 196명에서 보고된 이상사례 및 약물이상반응은 표 3과 같다.

표 3. 메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 아나글립틴을 추가 병용투여한 임상시험의 주시험기간 24주간 보고된 이상사례 및 약물이상반응

기관계	이상반응	아나글립틴200mg (N=97명) (%)	위약 (N=99명) (%)
총 이상사례 발생 시험대상자	-	22 (22.68)	17 (17.17)
감염 및 기생충 감염	코인두염	1 (1.03)	1 (1.01)
	방광염	1 (1.03)	0
	위장염	1 (1.03)	0
	헬리코박터 감염	1 (1.03)	0
	상기도 감염	1 (1.03)	0
	요로 감염	1 (1.03)	0
위장관 장애	위염	1 (1.03)	2 (2.02)
	변비	1 (1.03)	1 (1.01)

신경계 장애	어지러움	1 (1.03)	1 (1.01)
	인지 장애	1 (1.03)	0
눈 질환	백내장	1 (1.03)	0
	유리체 변성	1 (1.03)	0
정신 질환	불면	1 (1.03)	0
생식계 및 유방 장애	자궁 경부 이형성	1 (1.03)	0
	질 출혈	0	1 (1.01)
내분비 장애	갑상선 종괴	1 (1.03)	0
총 약물이상반응 발생 시험대상자	-	0	1 (1.01)
임상 검사	감마-글루타밀 전이 효소 증가	0	1 (1.01)

2) 개개 주성분에 대한 추가 정보

본 항에 기재된 정보는 엠파글리플로진 및 아나글립틴 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 아나글립틴

(1) 일본에서 실시된 임상시험에서 996명 중 198명(19.9%)에서 임상 검사치 이상을 포함한 약물이상반응이 나타났다. 주된 약물이상은 변비 26명(2.6%), 저혈당증 20명(2.0%), 변잠혈 양성 19명(1.9%) 등 이었다.

① 중대한 약물이상반응

저혈당 : 아나글립틴의 투여에 의해 저혈당증이 나타나는 경우가 있다. 다른 DPP-4 억제제에서 설포닐우레아제와의 병용으로 위독한 저혈당 증상이 나타나 의식상실을 초래한 예도 보고되어 있으므로 설포닐우레아제와 병용하는 경우에는 설포닐우레아제의 감량을 고려해야 한다. 저혈당 증상이 나타날 경우에는 당질을 포함한 식품을 섭취하는 등 적절한 처치를 해야 한다. 단, α-글루코시다아제 억제제와의 병용에 의해 저혈당 증상이 나타날 경우에는 포도당을 투여한다.

장폐색: 장폐색이 발생할 경우가 있으므로 충분히 관찰하고 심한 변비, 복부팽만, 지속적인 복통, 구토 증 이상이 나타날 경우는 투여 중지하고 적절한 처치를 실시한다.

② 기타 약물이상반응

	0.1 ~ 5% 미만
소화기	변비, 설사, 위염, 복부팽만, 복통, 복부불쾌감, 혈중 아밀라아제 상승, 오심·구토, 장염, 고창, 소화성 궤양
피부*	발진, 가려움
간장	ALT(GPT)상승, AST(GOT)상승, γ-GTP상승
정신신경계	어지럼증
혈액	빈혈, 백혈구 수 증가
기타	변잠혈 양성, 비인두염, 부종, CK(CPK)상승, 뇨 중 혈 양성, 혈 중 요산 상승
* 증상이 나타났을 경우에는 투여를 중지할 것.	

(2) 국내 위약대조 단독요법 임상시험 2건(12주, 24주)을 통합한 분석에서 143명 중 70명(48.95%)에서 임상 검사치 이상을 포함한 이상반응이 나타났다. 아나글립틴 100mg을 1일 2회 단독투여한 군에서 비교적 자주 나타난 이상반응(3% 이상의 빈도)은 표4과 같다.

표 4. 위약대조 단독요법 임상시험에서 아나글립틴 100mg 1일2회 투여군에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	아나글립틴 100mg 1일 2회 N=74(%)	위약 N=78(%)
인두염 (Pharyngitis)	5 (6.76)	1 (1.28)
상기도감염 (Upper respiratory tract infection)	5 (6.76)	2 (2.56)
위염 (Gastritis)	4 (5.41)	1 (1.28)
복통 (Abdominal pain)	3 (4.05)	-

국내에서 24주간 진행된 1건의 활성약 대조 병용요법 임상시험에서 메트포르민의 안정된 용량에 아나글립틴 100 mg 1일 2회 또는 시타글립틴 100 mg을 1일 1회 병용투여시 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표5와 같다.

표 5. 24주간 활성약대조 병용요법 임상시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	아나글립틴 100mg 1일2회 N=92 (%)	시타글립틴 100mg 1일1회 N=88 (%)
가슴통증 (Chest pain)	-	3 (3.41)
어지럼증 (Dizziness)	1 (1.09)	4 (4.55)
두통(Headache)	5 (5.43)	1 (1.14)
설사(Diarrhoea)	7 (7.61)	3 (3.41)
소화불량 (Dyspepsia)	9 (9.78)	2 (2.27)
저혈당증 (Hypoglycaemia)	3 (3.26)	1 (1.14)
요통 (Back pain)	2 (2.17)	4 (4.55)
골격통 (Skeletal pain)	2 (2.17)	4 (4.55)
인두염(Pharyngitis)	11 (11.96)	11 (12.50)
상기도 감염 (Upper respiratory track infection)	1 (1.09)	3 (3.41)
신결석 (Renal calculus)	-	3 (3.41)

저혈당

국내에서 아나글립틴 100mg 1일 2회로 12주 또는 24주간 진행된 2건의 단독요법 임상시험에서는 저혈당이 보고되지 않았고, 24주간 진행된 병용요법 임상시험에서는 3명(3.26%)이 보고되었으며, 52주 투여시 연장기간 (후반 28주)동안 1명(2.04%)이 보고되었다. 보고된 저혈당은 모두 경증이었고 회복되었다.

(3) 외국에서의 시판 후 사용을 통해 보고된 이상반응

① 중대한 약물이상반응

- 급성췌장염 (빈도불명) : 급성췌장염이 발생할 수 있으므로 환자는 주의 깊게 관찰되어야 한다. 지속적이고 심한 복통, 구토 등 이상반응이 나타날 경우에는 아나글립틴의 투여를 중단하고 적절한 처치를 실시한다.

- 유사천포창 (빈도불명) : 유사천포창이 발생할 수 있다. 물집, 미란 등이 나타날 경우에는 의사와 상의하고 아나글립틴의 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시한다.

② 기타 약물이상반응

-일본에서 실시된 시판 후 임상시험* 또는 시판 후 조사에서 다음과 같은 약물이상반응이 확인되었다.

*전체 183명의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 실시한, 아나글립틴과 글리니드계 약물 또는 아나글립틴과 인슐린의 병용요법 임상시험

	0.1~2% 미만	빈도 불명
각종 위장관 장애	소화불량, 위 식도 역류 질환	
임상검사	혈액 크레아티닌 증가	
신장 및 요로 장애	신 낭종	
감염 및 기생충 감염	연조직염	
전신 장애 및 투여 부위 상태		병감(권태)[a]
[a] 시판 후 조사(자발적 보고)를 통해 수집된 약물이상반응		

(4) 국내 시판 후 조사결과

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,248명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.91% (127/3248명, 총 182건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았으며, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 0.12%(4/3248명, 5건)
드물게(0.01~0.1%미만)	대사 및 영양 질환	고혈당증, 당뇨병 악화
	정신질환	졸림
	근육-골격계 장애	관절통

○ 엠파글리플로진

① 제2형 당뇨병

제2형 당뇨병 환자 15,582명을 대상으로 엠파글리플로진의 안전성이 평가되었다. 엠파글리플로진을 단독요법 또는 메트포르민, 설포닐우레아, 피오글리타존, DPP-4 저해제 또는 인슐린과의 병용요법으로 엠파글리플로진을 투여한 환자는 10,004명이었다. EMPA-REG OUTCOME® 임상연구에 심혈관계 고위험군 환자 7,020명이 엠파글리플로진 10 mg/일(n=2,345명), 엠파글리플로진 25 mg/일(n=2,342) 또는 위약(n=2,333)을 최대 4.5년동안 투여 받았다. 이 연구에서 엠파글리플로진의 전반적인 안전성 프로파일은 이미 알려진 안전성 프로파일과 유사하였다.

18주 및 24주간 진행된 6개의 위약 대조 임상시험에 참여한 3,534명의 환자 중 위약을 복용한 환자는 1,183명이고 엠파글리플로진 10 mg을 투여 받은 환자는 1,185명, 엠파글리플로진 25 mg을 투여 받은 환자는 1,166명이었다. 전반적인 이상반응 발생률은 엠파글리플로진군과 위약군이 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용했을 때 저혈당이었다(3) 특정 이상반응에 대한 설명 항 참조).

② 만성 심부전

EMPEROR 심부전 연구에서 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자 3,726명 및 좌심실 수축기능이 보존된 만성 심부전환자 5,985명이 엠파글리플로진 10 mg 또는 위약을 투여 받았다. 약 절반

의 환자들은 제2형 당뇨병을 가지고 있었다.

EMPEROR-Reduced 및 EMPEROR-Preserved 통합연구에서 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 체액량 감소였다(엠파글리플로진 10mg: 11.4%, 위약: 9.7%).

③ 만성 신장병

EMPA-KIDNEY 연구는 엠파글리플로진 10 mg 또는 위약을 투여 받은 만성 신장병 환자 6,609명을 포함하였다. 약 44%의 환자들이 제2형 당뇨병을 가지고 있었다. EMPA-KIDNEY 연구에서 가장 빈번하게 발생한 이상사례는 통풍(엠파글리플로진 10 mg: 7.0%, 위약: 8.0%) 및 급성 신 손상(엠파글리플로진 10 mg: 2.8%, 위약: 3.5%)이었으며, 위약군에서 더 빈번하게 보고되었다.

엠파글리플로진의 전반적인 안전성 프로파일은 연구된 효능·효과 전반에 걸쳐 일관되게 나타났다.

2) 이상반응 목록

위약 대조 시험에서 엠파글리플로진을 투여한 환자에게서 보고된 이상반응을 기관계(SOC) 및 MedDRA 용어로 분류하여 표 6에 나타내었다.

이상반응은 절대 빈도에 따라 나열하였으며, 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도 불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

표 6. 위약 대조 시험 및 시판 후 경험에서 보고된 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게
감염 및 기생충 감염		질모닐리아증, 외음부 질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염[a] 요로 감염a(신우신염 및 요로성패혈증 포함)		회음부 괴저(fournier's gangrene)	
대사 및 영양계	저혈당(설포닐우레아 또는 인슐린과 병용 시)[a]			케톤산증	
소화기계		변비			
피부 및 피하조직계		가려움증(일반적인), 발진	두드러기, 혈관부종		
혈관계	체액량 감소[a]				
신장 및 비뇨기계		배뇨 증가[a]	배뇨 곤란		간질성 신세뇨 관염
전신 및 투여 부위 이상		갈증			
진단검사		혈청 지질 증가	혈중 크레아티닌 증가[a], 사구체여과율 감소[a], 헤마토크리트 증가		

[a] 추가 정보는 아래 해당하는 단락 참고

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 저혈당

저혈당의 발생빈도는 각 임상시험에 사용된 기저 요법에 따라 좌우되었다. 엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민, 피오글리타존±메트포르민, 리나글립틴+메트포르민)으로 투여하였을 때 저혈당 발생 빈도는 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다. 엠파글리플로진을 메트포르민+설포닐우레아 또는 인슐린±메트포르민±설포닐우레아와 병용하였을 때 위약군에 비해 엠파글리플로진군에서 저혈당의 발생 빈도가 높았다 (표 7 참조).

EMPEROR 심부전 연구에서 설포닐우레아 또는 인슐린에 병용하였을 때 저혈당의 발생빈도는 유사하게 나타났다 (엠파글리플로진 10mg : 6.5%, 위약 : 6.7%).

주요한 저혈당 (처치가 필요한 사건)

엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민±설포닐우레아, 피오글리타존±메트포르민, 리나글립틴+메트포르민)으로 투여하였을 때 주요한 저혈당의 발생 빈도는 위약에 비해 엠파글리플로진에서 높지 않았다. 엠파글리플로진을 인슐린±메트포르민±설포닐우레아와 병용하였을 때 위약군에 비해 엠파글리플로진군에서 주요한 저혈당의 발생 빈도가 높았다.

EMPEROR 심부전 연구에서 주요한 저혈당은 당뇨환자에게 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용하였을 때 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사한 빈도로 나타났다(엠파글리플로진 10mg : 2.2%, 위약 : 1.9%).

표 7. 각 임상시험 및 효능효과 별로 확인된 저혈당의 발생 빈도 (1245.19, 1245.20, 1245.23(met), 1245.23(met+SU), 1245.33.1245.49, 1275.9(lina+met), 1245.25 - TS1)

투여군	위약	엠파글리플로진 10 mg	엠파글리플로진 25 mg
단독투여 (1245.20) (24주)			
N	229	224	223
저혈당(%)	0.4%	0.4%	0.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민 병용(1245.23 (met)) (24주)			
N	206	217	214
저혈당(%)	0.5%	1.8%	1.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민 + 설포닐우레아 병용 (1245.23 (met + SU)) (24주)			
N	225	224	217
저혈당(%)	8.4%	16.1%	11.5%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
피오글리타존 +/- 메트포르민 병용 (1245.19) (24주)			
N	165	165	168
저혈당(%)	1.8%	1.2%	2.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
기저 인슐린 (+/-메트포르민+/-설포닐우레아) 병용(1245.33) (18 weeks2 / 78 weeks)			
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) (18주2 / 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%
메트포르민 + 리나글립틴 병용(1275.9) (24주)3			
N	110	112	110
저혈당(%)	0.9%	0.0%	2.7%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0.9%
EMPA-REG OUTCOME 임상연구 (1245.25)			
N	2333	2345	2342
저혈당(%)	27.9%	28%	27.6%
주요한 저혈당(%)	1.5%	1.4%	1.3%

확인된 저혈당 :혈당 ≤ 70 ml/dL 또는 처치가 필요함
주요한 저혈당 : 처치가 필요한 저혈당
1 1회 이상 임상시험약을 투여받은 환자 수

2 인슐린 기저요법 용량은 초기 18주 동안 안정화되었다.
3 메트포르민 기저요법에 엠파글리플로진+리나글립틴 5 mg 고정용량 복합제가 투여되었다.

② 질모닐리아증, 외음질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염

질모닐리아증, 외음질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염은 위약과 비교하여 엠파글리플로진에서 빈번하게 보고되었다(엠파글리플로진 10 mg 4.0%, 엠파글리플로진 25 mg 3.9%, 위약 1.0%). 여성에서는 위약에 비해 엠파글리플로진에서 빈번하게 보고된 반면, 남성에서는 그 차이가 크지 않았다. 생식기 감염은 경증 내지 중등도이었다.

EMPEROR 심부전 연구에서 이러한 감염들에 대한 발생빈도는 위약과 비교하여 엠파글리플로진으로 치료했을 때 당뇨병이 없는 환자(엠파글리플로진 10 mg 1.7%, 위약 0.7%)에서보다 당뇨병이 있는 환자(엠파글리플로진 10 mg 2.3%, 위약 0.8%)에서 더 두드러지게 나타났다.

생식기 감염과 동시에 포경/후천성 포경이 발생한 사례가 보고되었다.

③ 배뇨 증가

배뇨 증가(빈뇨, 다뇨, 또는 야간뇨 포함)가 위약에 비해서 엠파글리플로진에서 빈번하게 보고되었다(엠파글리플로진 10 mg 3.5%, 엠파글리플로진 25 mg 3.3%, 위약 1.4%). 배뇨 증가의 정도는 대부분 경증 내지 중등도이었다. 야간뇨의 빈도는 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다 (< 1%).

EMPEROR 심부전 연구에서 배뇨 증가의 발생빈도는 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다(엠파글리플로진 10mg : 0.9%, 위약 : 0.5%).

④ 요로감염

요로감염의 발생빈도는 전반적으로 엠파글리플로진 25 mg군과 위약군에서 유사하였고, 엠파글리플로진 10 mg군에서 높았다 (엠파글리플로진 10 mg 8.8%, 엠파글리플로진 25 mg 7.0%, 위약 7.2%). 위약과 유사하게 엠파글리플로진에서도 만성 또는 재발성 요로감염의 과거 병력이 있는 환자에서 요로감염이 빈번하게 보고되었다. 요로 감염의 정도(경증, 중등도, 중증)는 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다. 요로 감염은 여성에서는 위약군에 비해 엠파글리플로진군에서 빈번하게 보고되었다; 남성에서는 차이가 없었다.

⑤ 체액량 손실

체액량 손실(활동시)혈압감소, 수축기혈압감소, 탈수, 저혈압, 혈액량감소, 기립성저혈압, 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 엠파글리플로진군에서 높았다 (엠파글리플로진 10 mg 2.3%, 엠파글리플로진 25 mg 4.3%, 위약 2.1%).

⑥ 혈중 크레아티닌 증가 및 사구체 여과율 감소

혈중 크레아티닌 증가 및 사구체 여과율 감소의 전반적인 발생빈도는 엠파글리플로진군 및 위약군에서 유사하였다 (혈중 크레아티닌 증가: 엠파글리플로진 10 mg 0.6%, 엠파글리플로진 25 mg 0.1%, 위약 0.5%; 사구체 여과율 감소: 엠파글리플로진 10 mg 0.1%, 엠파글리플로진 25 mg 0%, 위약 0.3%).

이러한 변화는 치료가 지속되는 동안 일시적이거나 엠파글리플로진 투여가 중단된 이후 대체로 가역적이었다.

4) 시판 후 조사

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

- 케톤산증(당뇨성 케톤산증 포함)
- 요로성패혈증 및 신우신염

- 발진
- 두드러기
- 혈관부종
- 회음부 괴저

5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 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 상관없는 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, 전정 신경염	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	설사, 소화 불량, 복통, 오심, 위염, 위장관 장애, 충치, 복부 불

		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	편감, 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, 완백선, 치아 농양, 난관-난소 농양, 전정신경염	비인두염, 상기도 감염, 치주염, 치아 농양
	각종 신경계 장애	체위성 어지러움, 감각 저하, 지각 이상, 기억 상실증, 경동맥 협착, 뇌경색, 당뇨신경 병증, 얼굴 마비, 두 개 내 동맥류, 기억 이상, 신경통, 파킨슨증, 다발 신경병증, 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, 헬리코박터 시험 양성, 소변 적혈구 양성	체중 증가, 심전도 이상, 헤모글로빈 감소
	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, 안불편감, 안 충혈, 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, 골	피부 열상, 늑골 골절, 장경 인대 증후군

		반 골절, 도로 교통사고, 비장 손상, 흉골 골절	
	각종 심장 장애	협심증, 두근거림, 프린츠메탈 협심증, 관상 동맥 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	
흔하지 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	

4. 일반적 주의

1) 케톤산증

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

케톤산증은 당뇨병이 없는 환자에서 발생할 가능성이 낮지만, 이러한 환자에서도 사례가 보고되었다. 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, 케톤 생성 식이요법, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제1형 및 2형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.

이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일

으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다.
일부 환자에서 이 약의 투여를 중단한 후에도 케톤산증 및 당뇨(glucosuria)가 지속될 수 있다. 즉, 엠파글리플로진의 혈장 반감기의 5배로 예상한 것보다 더 길게 지속될 수 있다.
이 약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 중대한 수술 또는 시술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 가능한 최소 3일 전에 이 약의 투여를 일시적으로 중단해야한다. 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황에서는, 이 약의 치료를 일시적으로 중단한 경우에도 케톤에 대한 모니터링을 고려한다. 환자가 임상적으로 안정되고 경구 섭취가 가능하면 이 약의 투여를 계속할 수 있다.
2) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용 투여: 인슐린 및 설포닐우레아 등의 인슐린 분비 촉진제와 이 약을 병용하는 경우 저혈당 발생이 증가할 수 있다. 설포닐우레아계 약제 또는 인슐린과 병용시에는 저혈당 위험을 줄이기 위해 설포닐우레아계 약제 또는 인슐린의 감량을 고려할 수 있다. 이 약을 사용할 때는 환자에게 저혈당 증상 및 그 대처 방법에 대해 충분히 설명한다.
3) 저혈당 증상이 나타날 수 있으므로 높은 곳에서의 작업, 자동차 운전, 기계조작 등에 종사하는 환자에게 투여할 때에는 주의한다.
4) 중증 및 장애를 동반하는 관절통
다른 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.
5) 급성췌장염: 급성췌장염이 발생할 경우가 있으므로 충분히 관찰하고 지속적인 심한 복통, 구토 등 이상이 나타날 경우 즉시 의사와 상담할 것을 지도한다.
6) 수포성 유사천포창
DPP-4 저해제를 복용한 환자의 시판 후 조사에서 입원을 필요로 하는 수포성 유사천포창이 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 유사천포창이 의심되는 경우, 이 약을 중단하고 진단 및 적절한 치료를 위해 피부과 전문의와 상담해야 한다.
7) 간 손상
임상시험 중 엠파글리플로진에서 간손상이 보고되었다. 엠파글리플로진과 간손상 간의 인과관계는 확립되지 않았다.
8) 고령 환자
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 있다. 위약에 비해 엠파글리플로진을 투여받은 환자에서 체액량 손실과 관련된 이상반응이 높게 발생하였다(3. 이상반응 항 참고).
9) 체액량 손실의 위험이 있는 환자
SGLT-2 저해제의 작용기전에 따라 포도당뇨에 동반되는 삼투압성 이뇨는 약간의 혈압강하를 유발할 수 있다. 따라서 알려진 심혈관계 질환자, 저혈압 기왕력이 있는 항고혈압 치료 중인 환자 또는 75세 이상의 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 주의

깊게 관찰하는 것이 권장된다, 체액량 손실이 교정될 때까지 이 약 투여를 일시적으로 중단하는 것이 고려되어야 한다.

10) 요로성패혈증과 신우신염

엠파글리플로진 및 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료한다.

11) 생식기 진균감염

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

12) 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.

13) 뇨 실험실적 평가

엠파글리플로진을 복용하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.

14) 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.

15) 회음부 괴저(푸니에 괴저)

SGLT2 저해제를 복용한 환자에서 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.

16) 적혈구 용적률 증가

엠파글리플로진 치료에서 적혈구 용적률 증가가 관찰되었다. 뚜렷한 적혈구 용적률 상승이 있는 환자에 대해서는 모니터링 및 기저 혈액질환 여부 조사를 실시해야 한다.

5. 상호작용

아나글립틴 단일제과 엠파글리플로진/메트포르민 복합제 병용 투여 시 아나글립틴의 C_{max} 및 AUC 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 0.6321 및 0.9239로, 단독투여 대비 병용투여 시 C_{max}가 낮아지는 경향을 보였다.

다른 약물들과 아나글립틴/엠파글리플로진 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 아나글립틴과 엠파글리플로진 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

1) 아나글립틴

(1) 아나글립틴은 in vitro 시험에서 CYP-P450 분자종(CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4)의 각 전형 기질 대사에 대해 거의 억제작용을 나타내지 않았으므로, 병용약제의 대사를 억제할 가능성은 낮을 것으로 예상된다. 아나글립틴은 사람 P-당단백 및 신장 운반체 hOAT1,

hOAT3, hOAT4, hMRP2의 기질인 것으로 in vitro 시험을 통해 시사되었다. 또한 아나글립틴은 hOAT3 및 hOCT2에 대해 저해작용이 확인되었으며, 저해작용이 확인된 농도는 임상용량에서의 혈장농도와 비교하였을 때 충분히 고농도였으므로, 다른 병용약제의 신 배설에 영향을 미칠 가능성은 낮을 것으로 예상된다.

(2) 아나글립틴과 다른 약물과의 상호작용

① 프로베네시드 : 프로베네시드 1000mg을 1일 2회 반복투여 후 아나글립틴 100mg을 1회 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 Cmax 및 AUC0-24h의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 1.539, 1.806 로 모두 프로베네시드와의 병용투여에 의한 증가가 확인되었다.

② 미글리톨 : 아나글립틴 100mg을 1일 2회와 미글리톨 50mg을 1일 3회 반복 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 Cmax 및 AUC0-24h의 기하평균의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 0.416 및 0.771이었다. 미글리톨과의 병용투여 시 아나글립틴의 Cmax 및 AUC0-24h의 감소는 확인되었지만, AUC0-24h의 감소는 경미하였다. 미글리톨의 Cmax 및 AUC0-24h의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 1.142 및 1.270 이었다. 아나글립틴과의 병용투여로 미글리톨은 AUC0-24h에서 경미한 증가가 확인되었지만, Cmax에서는 영향이 확인되지 않았다.

③ 메트포르민 : 아나글립틴 100mg을 1일 2회와 메트포르민 500mg을 1일 2회 반복 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 Cmax 및 AUC0-24h의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는1.072 및 1.062 이었다. 또, 메트포르민의 Cmax 및 AUC0-24h의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 0.987 및 1.105 이었다. 아나글립틴과 메트포르민의 병용투여는 아나글립틴 및 메트포르민의 약물동태에 유의한 영향은 확인되지 않았다.

④ 디곡신 : 정상상태의 디곡신 0.25mg 1일 1회와 병용하여 아날글리틴 400mg을 1일 1회, 5일간 반복 투여하였을 때. 디곡신의 Cmax, AUC0-τ,의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 1.49, 1.18 이었다. 아나글립틴과의 병용투여에 의해 디곡신의 Cmax에서 경미한 증가가 확인되었지만, AUC0-τ 영향이 확인되지 않았다.

⑤ 시클로스포린 : 아나글립틴 400mg을 1일 1회 반복투여 후 시클로스포린 600mg을 1회 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 Cmax 및 AUC0-τ의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 1.25 및 1.20 이었다. 시클로스포린과의 병용투여에 의해 아나글립틴의 Cmax 경미한 증가가 확인되었지만, AUC0-τ 에서는 영향이 확인되지 않았다.

⑥ 글리벤클라미드 : 아나글립틴 400mg을 1일 1회 반복투여 후 글리벤클라미드 5mg을 1회 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 Cmax 및 AUC0-τ 의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 1.01 및 0.95 이었다. 글리벤클라미드와의 병용투여에 의한 아나글립틴의 Cmax 및 AUC0-τ에서 영향은 확인되지 않았다. 글리벤클라미드의 단독투여와 아나글립틴과의 병용투여에서 글리벤클라미드의 Cmax 및 AUC0-∞의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 1.44 및 1.07 이었다. 아나글립틴과의 병용투여 시 글리벤클라미드의 Cmax에서는 경미한 증가가 확인되었지만 AUC0-∞에서는 영향이 확인되지 않았다.

⑦ 피오글리타존 : 피오글리타존 45mg을 1일 1회 반복투여 후 아나글립틴 400mg을 1회 반복 병용투여 하였을 때, 아나글립틴의 Cmax 및 AUC0-τ의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 각각 1.15 및 1.07 이었다. 피오글리타존과의 병용투여에 의해 아나글립틴의 Cmax에서는 경미한 증가가 확인되었지만, 아나글립틴 AUC0-τ 에서는 영향이 확인되지 않았다. 피오글리타존의 Cmax 및 AUC0-τ의 기하평균치의 비(병용투여 시/단독투여 시)는 피오글리타존 미변화체에 대해서 각각 0.80 및 0.93 이었고, 대사체 M-Ⅱ에 대해서 각각 0.89 및 0.91 이었으며, 대사체 M-Ⅲ에 대해서는 각각 0.93 및 0.98, 대사체 M-Ⅳ에 대해서 각각 0.97 및 0.97이었다. 아나글립틴과의 병용투여에 의해 피오글리타존 미변화체 및 M-Ⅱ의 Cmax에서는 경미한 감소가 확인되었지만, 피오글리타존 미변

화체 및 M-II의 AUC0-τ, 그 외의 피오글리타존 대사체의 Cmax, AUC0-τ에서는 영향이 확인되지 않았다.

2) 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 분비 촉진제 : 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 엠파글리플로진과 병용시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

③ 1,5-AG(anhydroglucitol) 시험: SGLT2 저해제를 복용하는 환자의 혈당조절을 평가하는 데에 1,5-AG 측정은 신뢰할만 하지 않기 때문에, 1,5-AG 시험으로 혈당을 모니터링하는 것은 권장되지 않는다. 혈당 조절을 모니터링시 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 또는 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.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부를 대상으로 이 약으로 수행된 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임신 또는 수유 중 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다
1) 임부
(1) 아나글립틴
임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로, 임부에서의 아나글립틴의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 아나글립틴의 투여를 중단해야 한다(동물시험(랫드)에서, 태아에 대한 이행이 보고되어 있다.).
(2) 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) 수유부
(1) 아나글립틴
아나글립틴이 사람 모유로 분비되는지는 알려지지 않았으므로, 수유 중인 여성에게는 투여하지 않는다(동물실험(랫드)에서, 유즙으로의 이행이 보고되어 있다.).
(2) 엠파글리플로진
엠파글리플로진이 사람 모유를 통해 분비되는지에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 엠파글리플로진은 모유를 통해 분비되었다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 따라서 엠파글리플로진으로 치료하는 동안에는 수유를 중단한다.
3) 생식능
엠파글리플로진의 인간의 생식능에 대한 영향은 연구된 바 없다. 동물시험에서 수태능과 관련해서 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에서의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

메트포르민과 엠파글리플로진으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 아나글립틴을 추가 병용투여한 위약대조 3상 임상시험 2건에 참여한 환자(총 395명) 중 65세 이상 고령자는 위약군 포함 총 129명이었다. 이 임상시험에서 65세 이상 고령자와 65세 미만 환자 간 안전성 및 유효성 측면의 유의한 차이는 없었다.
이 임상 시험에서 75세 이상 고령자에 대한 투여 경험은 제한적이다.

9. 과량투여시의 처치

이 약을 과량 투여한 경험은 없다. 이 약을 과량 투여하는 경우 개별 성분에 대한 정보를 참고할 수 있다.
1) 아나글립틴
아나글립틴의 임상시험에서의 최고투여 용량은 일본 임상시험 시 건강한 성인에서 1일 단회투여 400mg이고, 미국 임상시험 시 건강한 성인에서 1일 800mg까지 7일간 반복투여하거나, 1일 1600mg을 단회투여였다. 해당 투여량에서 확인된 이상반응은 모두 경도였으며 중대한 이상반응이나 투여 중지의 원인이 된 이상반응은 확인되지 않았다.
과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.
2) 엠파글리플로진
(1) 증상: 대조임상시험에서 건강한 피험자에게 엠파글리플로진 800 mg 까지 단회투여 및 제2형 당뇨환자에게 100 mg 까지 반복 투여하였을 때, 어떠한 독성도 나타나지 않았다. 엠파글리플로진은 뇨중 포도당 배출을 증가시켜 소변량을 증가시킨다. 소변량의 증가는 용량 의존적이지 않았으며, 임상적으로 유의하지 않다. 사람에서 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.
(2) 처치: 과량이 투여되었을 경우 환자의 임상 상태에 적절한 치료가 실시되어야 한다. 혈액 투석시 엠파글리플로진의 제거에 대하여 연구된 바 없다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위해 아나글립틴과 엠파글리플로진을 복합한 고정용량복합제이다.
아나글립틴은 디펩티딜펩티다제-4 (DPP-4)를 선택적으로 저해하여 포도당 중재 인슐린 분비를 증대시킨다 (인크레틴 효과).
엠파글리플로진은 SGLT2(sodium glucose cotransporter2)를 선택적으로 저해하여 신장의 포도당 재흡수를 억제하고 포도당의 뇨배설을 증가시켜 혈당 저하를 유도한다.
2) 약동학 정보
이 약(엠파가드정 100/12.5mg) 및 기허가 의약품 글루파정 1,000mg(메트포르민염산염) 각 1정의 병용투여와 기허가 의약품(자디앙듀오정 12.5/1000 밀리그램, 가드렛정 100mg(아나글립틴)) 각 1정의 병용투여를 2x2 교차 시험으로 건강한 시험 대상자에게 공복 시 단회 경구투여하여 52명의 혈중 아나글립틴 및 엠파글리플로진을 측정한 결과 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계

처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 80%에서 125% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

3) 임상시험 정보

메트포르민과 엠파글리플로진의 병용 요법에 대한 아나글립틴의 추가 병용

이 약(아나글립틴/엠파글리플로진 100/12.5 mg 또는 100/5 mg)의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 메트포르민(≥1,000 mg/일) 및 엠파글리플로진(10 mg/일 또는 25 mg/일) 병용 투여로 혈당이 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 위약 대조 제3상 임상시험 2건이 수행되었다. 각 임상에서 시험대상자는 일정 기간의 휴약기 및 위약 도입기 이후 이 약 투여군 또는 대조약(위약) 투여군에 무작위배정 되어 임상시험용 의약품을 24주간 1일 2회 투여 받았다. 두 임상에서의 일차 평가변수는 베이스라인 대비 24주 시점의 당화혈색소(HbA1c) 변화량이었으며, 아나글립틴 병용군은 위약군 대비 유의한 HbA1c 감소를 보여 혈당 강하 효과의 우월성이 입증되었다.

① 총 199명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 24주간 메트포르민(≥ 1000mg/일) 및 엠파글리플로진(25 mg/일) 병용요법 대비 아나글립틴200mg 또는 위약을 투여 후 유효성 및 안전성을 비교 평가하고 52주까지 연장기를 통해 장기적인 유효성 및 안전성을 평가하였다.

일차 유효성 평가 변수로서 메트포르민1000mg과 엠파글리플로진25mg투여 대비 아나글립틴200mg 투여군의 베이스라인 대비 24주 시점의 HbA1c(%) 변화량을 평가하였다. 시험결과, 일차 유효성 평가 변수인 베이스라인 대비 24주 시점의 HbA1c 변화량(%)은 위약군 대비 아나글립틴군의 혈당 강화 효과가 통계적으로 우월함을 입증하였다.(표8)

24주 시점에서 관찰된 HbA1c 감소 효과는 연장연구에서 52주까지 지속되는 것이 관찰되었다.

표 8. 메트포르민과 엠파글리플로진으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 아나글립틴200mg 투여한 군과 위약 투여군과 비교한 24주간 시험 결과

	위약군	아나글립틴 200mg
Baseline (Mean ± SD)(%)	7.76 ± 0.72	7.76 ± 0.75
N	95	92
Baseline 대비24주 시점의 변화량(LS Mean ± SE)(%)	-0.03 ± 0.06	-0.83 ± 0.06
군간 변화량 차이a (95% CI)(%)		-0.80 ± 0.08
p-value		<0.0001

② 총 196명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 24주간 메트포르민(≥ 1000mg/일) 및 엠파글리진(10 mg/일) 병용요법 대비 아나글립틴200mg 또는 위약을 투여 후 유효성 및 안전성을 비교 평가하였다.

일차 유효성 평가 변수로서 메트포르민1000mg과 엠파글리플로진10mg 투여 대비 아나글립틴200mg 투여군의 베이스라인 대비 24주 시점의 HbA1c(%) 변화량을 평가하였다. 시험결과, 일차 유효성 평가 변수인 베이스라인 대비 24주 시점의 HbA1c 변화량(%)은 위약군 대비 아나글립틴군의 혈당 강화 효과가 통계적으로 우월함을 입증하였다.(표9)

표 9. 메트포르민과 엠파글리플로진으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 아나글립틴200mg 투여한 군과 위약 투여군과 비교한 24주간 시험 결과

	위약군	아나글립틴 200mg
Baseline (Mean ± SD)(%)	7.78 ± 0.76	7.82 ± 0.84
N	87	88
Baseline 대비24주 시점의 변화량(LS Mean ± SE)(%)	-0.24 ± 0.06	-0.81 ± 0.06
군간 변화량 차이 (95% CI)(%)		-0.57 ± 0.09
p-value		<0.0001

4) 독성정보

랫드에 대해 아나글립틴/엠파글리플로진을 경구투여한 13주 반복투여 독성시험에서 각 단일성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.

개별 성분에 대한 독성시험 정보는 다음과 같다.

(1) 아나글립틴

① 유전독성

아나글립틴에 대하여 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이 시험, 포유류 배양세포 체외염색체 이상시험, 랫드를 이용한 소핵시험 및 부정기 DNA 합성(UDS)시험을 실시한 결과, 염색체이상시험에서 단시간 처리법의 대사 활성화계 비존재 하에서 양성을 나타냈지만 극히 고용량(3835 μg/mL)에서의 변화이고 또 다른 in vitro 및 in vivo 시험에서는 음성이었으므로, 아나글립틴이 생체 내에서 유전독성을 나타낼 위험성은 없는 것으로 보인다.

② 발암성

마우스를 이용한 104주간 발암성 시험에서, 아나글립틴 투여에 의한 종양의 발생 및 증가는 나타나지 않았고, 평가된 최대 투여 용량은 수컷에서 1000 mg/kg/day, 암컷에서 2000 mg/kg/day 이었다(2000 또는 1000 mg/kg/day 투여시 아나글립틴의 노출량은 최고 임상용량(1회 200mg, 1일 2회)에서 사람 노출량의 47배 이상 또는 28배 이상에 해당).

랫드를 이용한 104주간 발암성시험에서, 암수 모두 600 mg/kg/day 까지 종양성 병변이 나타나지 않았다(최고 임상용량의 사람 추정 노출량의 80배 이상임.). 수컷은 2000/1000 mg/kg/day에서, 암컷은 2000 mg/kg/day에서 간장의 혈관 육종이 발견되었고, 수컷 2000/1000 mg/kg/day의 용량에서 방광의 이행 표피 유두종이 나타났다(2000 또는 1000 mg/kg/day 투여시 아나글립틴 노출량은 최고 임상용량에서 사람 추정 노출량의 200배 이상 또는 140배 이상임). 혈관육종은 설치류에서 나타나는 용혈에 의한 혈관육종으로 예상되며, 극히 고용량에서 나타나는 변화였다. 또, 수컷에서의 방광이행 상피 유두종의 발생빈도 증가는 방광결석이 관여할 것으로 고려되었고, 방광결석에 의한 방광발암은 설치류 특이적 현상이므로, 사람에의 관련성은 불분명하다.

③ 생식·발생 독성

랫드를 이용한 수태능 및 초기배 발생시험에서 수컷의 생식능 및 초기배 발생에 대한 무독성량은 600 mg/kg/day이었고, 암컷의 생식능 무독성량은 600 mg/kg/day, 초기 배 발생에 대한 무독성량은 2000mg/kg/day 이었다(암수 동물의 생식능에 대한 무독성량에서의 노출량은 최고 임상 용량에서 사람 추정 노출량의 47~72배, 초기 배 발생에 관한 무독성량은 수컷에서 47배, 암컷에서 239배에 해당).

랫드를 이용한 배·태자발생시험에서 모체의 생식능에 대한 무독성량은 2000 mg/kg/day, 배·태자발생독성에 대한 무독성량은 600 mg/kg/day 이었다(모체 생식능 및 배태자 발생에 대한 무독성량에서의 노출량은 최고 임상 용량에서 사람 추정 노출량의 428배 및 91배에 해당).

토끼를 이용한 배태자 발생시험에서는 모체의 생식능에 대한 무독성량은 300 mg/kg/day, 배·태자발생에 대한 무독성량은 600 mg/kg/day 이었다(모체 생식능 및 배태자 발생에 대한 무독성량에서의 노출량은 최고 임상 용량에서 사람 추정 노출량의 41배 및 87배에 해당).

랫드의 출생 전후 발생 및 모체기능시험에서는 모체 생식기능 무독성량은 2000mg/kg/day, F1 태자의 무독성량은 200mg/kg/day이었다(모체 생식능 및 태자에 대한 무독성량에서의 노출량은 최고 임상 용량에서 사람 추정 노출량의 428배 및 20배에 해당).

(2) 엠파글리플로진

비임상 자료는 안전성 약리, 유전독성, 수태능 및 초기배 발생의 전통적인 시험을 바탕으로 사람에 특별한 위험이 없음을 보여준다.

설치류 및 개에서의 장기 독성 시험에서 엠파글리플로진 임상 용량의 10배 이상의 노출에서 독성 징후가 관찰되었다. 대부분의 독성은 체중 및 체지방 감소, 사료섭취량 증가, 설사, 탈수, 혈청 포도당 감소 및 단백질 대사 및 포도당신합성의 증가를 반영하는 기타 혈청 파라미터의 증가, 다뇨와 포도당뇨와 같은 소변 변화, 및 신장 및 일부 연부 및 혈관 조직에서의 무기질화와 같은 현미경학적 변화를 포함하는 뇨중 포도당 손실 및 전해질 불균형과 관련있는 이차 약리와 일치하였다. 일부 종에서 관찰된, 과도한 약리작용이 신장에 미치는 영향에 대한 현미경학적 증거는 엠파글리플로진 25 mg의 임상 노출의 약 4배 용량에서의 세뇨관 확장, 세뇨관 및 골반의 무기질화를 포함하였다.

엠파글리플로진은 유전 독성이 없다.

엠파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 암컷 랫드에 최고 용량인 700 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 전신노출의 약 72배에 해당)까지 투여하였을 때 종양 발생을 증가시키지 않았다. 수컷 랫드에서 최고 용량에서 치료-관련된 장간막 림프절의 양성 혈관 증식 병변이 관찰되었으나, 300 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 26배에 해당)에서는 관찰되지 않았다. 고환 간질세포 종양은 랫드에서 300 mg/kg/일 이상 용량에서 높은 비율로 관찰되었으나, 100 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 전신노출의 약 18배에 해당)에서는 그러하지 않았다. 두 종양 모두 랫드에서는 흔하였으나, 사람과 관련이 있는 것으로 보이지 않는다.

엠파글리플로진은 암컷 마우스에 최고 용량인 1000 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 62배에 해당)까지 투여하였을 때 종양 발생을 증가시키지 않았다. 수컷 마우스에서는 1000 mg/kg/일 용량에서 신장 종양을 유도하였으나, 300 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 11배에 해당)에서는 그러하지 않았다. 이러한 종양의 발생기전은 사람에게 적용할 수 없는, 신장 병리학 및 대사 경로에 대한 수컷 마우스의 선천적인 소인에 의존적이다. 수컷 마우스의 신장 종양은 사람과 관련이 없는 것으로 간주된다.

치료 용량 이후 인체 노출보다 충분히 과도한 노출에서 엠파글리플로진은 수태능 및 초기배 발생에 유해한 영향을 보이지 않았다. 기관형성기간 중 엠파글리플로진을 투여하였을 때 기형이 발생하지 않았다. 다만 모체 독성 용량에서 엠파글리플로진은 랫드에서 사지뼈 휘어짐을 유발하였고 토끼에서 배태자 사망을 증가시켰다.

랫드에서의 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.

랫드에서의 발육기 독성시험(juvenile toxicity)에서 출생 후 21일부터 90일까지 엠파글리플로진100 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 용량인 25 mg의 약 11배에 해당)을 투여한 랫드에서 유해하지 않으면서 최소 내지 경증의 세뇨관 및 골반 확장이 관찰되었다. 이러한 영향은 13주 동안의 약물을 투여하지 않은 회복 기간 후에 사라졌다.

○ 저장방법 및 사용기간

(100/12.5mg) 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월 (100/5mg) 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	제이더블유중외제약(주)	대한민국	충청남도 당진시 송악읍 한진1길 56

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 아나글립틴

- 등록번호 : 1302-2-ND
- 제조소 명칭 : 제이더블유중외제약(주)
- 소재지 : 경기도 시흥시 경제로 56 시화공단 1마 301호(정왕동)

○ 주성분명: 엠파글리플로진

- 등록번호 : 1302-7-ND
- 제조소 명칭 : 제이더블유중외제약(주)
- 소재지 : 경기도 시흥시 경제로 56 시화공단 1마 301호(정왕동)

1.4 허가조건

○ **특허관계**: 2

○ **위해성 관리계획** <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 개량신약 인정 근거

▸ 적용 규정:「의약품등의 품목허가·신고·심사 규정」제2조제9호가목
(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)

▸ 세부인정 기준

√ (개발경위) 국내 시판 중인 서로 다른 작용기전의 혈당 강하제인 '아나글립틴'(DPP-4 억제제)과 '엠파글리플로진'(SGLT-2 억제제)으로 구성된 복합제

√ (인정사항) 유효성 및 유용성 개선

· 이 약(아나글립틴/엠파글리플로진 100/12.5 mg 또는 100/5 mg)의 유효성과

안전성을 평가하기 위해 메트포르민(≥1,000 mg/일) 및 엠파글리플로진(10 mg/일 또는 25 mg/일) 병용 투여로 혈당이 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 위약 대조 제3상 임상시험 2건이 수행됨. 각 임상에서 시험대상자는 일정 기간의 휴약기 및 위약 도입기 이후 이 약 투여군 또는 대조약(위약) 투여군에 무작위배정 되어 임상시험용 의약품을 24주간 1일 2회 투여받았음. 두 임상에서의 일차 평가변수는 베이스라인 대비 24주 시점의 당화혈색소(HbA1c) 변화량이었으며, 아나글립틴 병용군은 위약군 대비 유의한 HbA1c 감소를 보여 혈당 강하 효과의 우월성이 입증됨

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성 관리계획 관련 자료	특허관계 관련 자료
접수일자	2025.11.03.	2025.11.04.	2025.11.04.	2025.11.04.	
보완요청 일자	2026.01.23. 2026.04.22.	2026.01.19. 2026.04.20.	2026.01.20. 2026.04.21.	-	
보완접수 일자	2026.04.10.	2026.04.10.	2026.04.10.	-	
최종처리 일자	2026.05.11.	2026.05.06.	2026.05.07.	2026.01.22.	2026.01.22.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 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(새로운조성(복합제), 5. 새로운 용법용량 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3				4						5			6		7	8
		가								나							가		나														
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나		
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 - 새로운조성	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	×	△	×	×	×	△	×	×	○	※	※	○	×	○	○
5. 새로운 용법・용량 의약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×1)	○	×	×	×	×	×2)	×2)	×2)	○	×	○	○
면제사유	1) 의약품등의 독성시험기준 제4항제2호 2) 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조제4호																																	

○ 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

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 당뇨병용제 기허가 성분인 아나글립틴, 엠파글리플로진의 2제 복합제로, 메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 아나글립틴을 추가투여하여 3제 병용투여의 유효성과 안전성을 비교평가한 임상3상을 근거로 함.
- 독성에 관한 자료(4주 용량설정, 13주 반복투여독성시험) 및 임상시험자료(임상3상 2건 및 임상 1상 2건(DDI, BE), 비교용출시험자료)를 제출함
  - 독성 자료 및 임상1상 DDI자료는 임상3상 승인 요청시 기제출된 자료이며, 임상 1상(DDI, BE) 및 3상이 모두 메트포르민이 추가된 3제 복합으로 진행되었고 임상1상의 대조약은 엠파글리플로진/메트포르민 속방제제와 아나글립틴 단일제로 동일하였음.
- [독성] 핵심자료로서 랫드 1종에 대한 13주 반복투여독성시험자료를 제출하였으며, 임상시험 승인 신청 시 기검토된 자료로 적합함.
  - 13주 반복투여독성시험을 통해 신청사가 설정한 복합제 NOAEL은 50/400 (Em/An) mg/kg이었음. 단일제에서 알려진 독성 외 추가 독성 소견은 없거나 회복되었음.
- [임상] 메트포르민(≥1000mg/day)과 엠파글리플로진(10mg, 25mg)의 병용투여로 혈당이 적당히 조절되지 않는 2형 당뇨병환자에서 아나글립틴 추가 병용을 통한 유효성 및 안전성을 검토함. 1차 유효성 평가변수인 24주 시점의 HbA1c에 대해 위약군 대비 감소 효과를 입증했으며, 2차 유효성 평가변수 중 혈당과 관련된 변수(6, 12, 18주 HbA1c, FPG, HbA1c 목표(6.5%, 7%) 달성율)에서도 효과가 확인됨. 안전성 측면에서 추가 병용에 따른 기보고된 약물이상반응 외 중대한 약물이상반응 및 안전성 위험이 우려되는 약물이상반응은 발생하지 않음
  - (임상 1상, BE) 아나글립틴 및 엠파글리플로진의 AUCt Cmax 모두 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 동등성 평가기준인 80.00%과 125.00% 사이에 포함되어 두 제제는 약동학적으로 서로 동등한 것으로 판단됨. 이상반응은 28명(49건, 대조약 21명(30건), 시험약 12명(18건)(50%), 약물이상반응은 16명(대조약 13명(15건), 시험약 6명(9건))(28.6%) 발생함. 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p-value =0.0601, p-value =0.0769)
  - (비교용출시험) 자사 고함량 제제 100/12.5mg와 함량고저(100/12.5→100/5mg) 비교용출시험결과를 제출하였으며 동등하였음
- 신청 용법용량에 대해서는 아나글립틴 및 엠파글리플로진의 허가사항을 반영하여 시정안을 마련함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 엠파가드정100/12.5밀리그램(아나글립틴,엠파글리플로진)
  엠파가드정100/5밀리그램(아나글립틴,엠파글리플로진)
- 신청 효능효과 : 이 약은 아나글립틴과 엠파글리플로진 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
- 약리작용 기전 : DPP4-I / SGLT2-I

1.2. 기원 및 개발경위

- 엠파가드정은 제2형당뇨병치료제로, DPP-4 억제제인 아나글립틴과 SGLT-2 억제제인 엠파글리플로진을 주성분으로 하는 복합제로서, 아나글립틴 및 엠파글리플로진 단일제를 모두 투여하는 환자들이 1일 2회 1정으로 복용할 수 있도록 복용편의성 개선을 개발목표로 한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 이 약은 아나글립틴과 엠파글리플로진 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 엠파글리플로진 : 생식기 감염 등
- 아나글립틴 : 저혈당, 장폐색 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

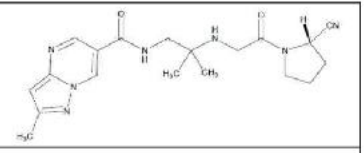
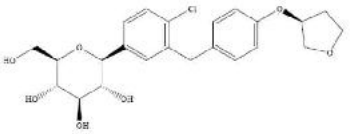
	단계	임상시험제목	일련번호 (승인일자)
[JW0201] 아나글립틴: 임상승인번호(100423)			
1	DDI	[JW21101] 건강한 성인에서 JW0201 투여 시와 C2103 또는 C2104 병용 경구투여 시 약물상호작용을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 반복투여, 2x3 교차설계 임상시험 * (part A) 아나글립틴, 엠파글리플로진/메트포르민 (part B) 아나글립틴, 다파글리플로진	202101144 (2021.11.11.)
2	3상	[JW22301] C2202와 C2203 병용 투여로 혈당이 적절히 조절되지 않는 2형 당뇨병 환자를 대상으로 JW0201을 추가 병용 투여 시 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행 설계, 제3상 임상시험 * 메트포르민+엠파글리플로진 25mg add-on 아나글립틴	202200761 (2022.09.28.)
3	3상	[JW22302] C2202와 C2204 병용 투여로 혈당이 적절히 조절되지 않는 2형 당뇨병 환자를 대상으로 JW0201을 추가 병용 투여 시 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행 설계, 제3상 임상시험 * 메트포르민+엠파글리플로진 10mg add-on 아나글립틴	202200762 (2022.09.28.)
[JW0202] 엠파글리플로진/ 아나글립틴 : 101624			
4	1상	[JW22104] 건강한 성인에서 JW0202와 C2202 병용투여 시와 C2205와 JW0201 병용투여 시의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차 임상시험 * 엠파글리플로진/메트포르민+아나글립틴 vs 엠파글리플로진/아나글립틴 + 메트포르민	202300655 (2023.08.02.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

주성분	화학명	일반명	분자식	구조식
	N-[2-({2-[(2S)-2-Cyanopyrrolidi	Anagliptin	$C_{19}H_{25}N_7O_2$	

	n-1-yl]-2-oxoethyl}amino)-2-methylpropyl]-2-methylpyrazolo[1.5-a]pyrimidine-6-carboxamide		(MW 383.45)	
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol	Empagliflozin	$C_{23}H_{27}ClO_7$ (MW 450.91)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 아나글립틴

■ 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

2) 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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- (100/5밀리그램) 히드록시프로필셀룰로오스, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 크로스포비돈, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이흰색(03B28796)
- (100/12.5밀리그램) 히드록시프로필셀룰로오스, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 크로스포비돈, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이분홍색(03B5445)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병 포장 (HDPE 병, LDPE 캡)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- (100/5밀리그램) 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월
- (100/12.5밀리그램) 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종/계통	투여 방법	투여기간	용량(mg/kg) Em/An	GLP 준수	결과	Study #
반복투여 독성시험 (엠파글리플로진 및 아나글립틴 복합제)	랫드/SD (n=10/sex)	경구	4주	3.125/25, 12.5/100, 50/400, 50(Em), 400(An)	-	·사망 및 일반증상, 체중변화, 사료섭취량 변화, 혈액학적 변화는 관찰되지 않음 ·50/400, 50(Em) mg/kg 투여시 혈액생화학적 변화가 관찰되었음(혈액요소질소↑, 혈당↓) ·50/400, 50(Em) mg/kg 투여시 유의한 신장 상대중량 증가가 관찰되었으며 용량의존적이었음 ·조직병리학적 검사에서 50/400, 50(Em) mg/kg 투여시미미한 신장 세관 확장이 관찰되었음. **·NOAEL : 50/400 mg/kg**	-
	랫드/SD (n=10~15 /sex)	경구	13주 +4주 회복	5/40, 15/120, 50/400, 50(Em), 400(An)	Y	·사망 및 일반증상은 없었으며 대조군을 포함한 일부 투여군에서 상처 또는 가피형성이 관찰되었으나 용량의존성은 없었으며 일시적이었음. ·사료섭취량 증가/증가경향 및 체중변화 억제/억제 경향이 관찰되었으나 가역적이었음(엠파글리플	B21283

시험종류	종/계통	투여 방법	투여기간	용량(mg/kg) Em/An	GLP 준수	결과	Study #
						로진 기전영향) · 가역적인 혈액생화학적 변화가 관찰되었음(나트륨↓, 염소↓, 혈액요소질소↑, 혈당↓) · 엠파글리플로진 포함 투여군에서 신장의 절대 또는 상대중량의 증가/증가경향 관찰되었으며 가역적이었음 · 조직병리학적 검사에서 미미한 신장 세관 확장, 미미한 또는 경도의 샘위의 위저부의 미란이 관찰되었으며 가역적이었음. · **NOAEL : 50/400 mg/kg**	

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 13주 반복투여 독성시험에서 복합제(엠파글리플로진+아나글립틴) 투여에 따른 독성은 약리학적 변화와 관련된 체중변화, 사료섭취량 변화, 뇨량 증가, 혈액생화학적 변화, 신장 장기 중량 변화 등이 있었으며 회복기에 가역적인 모습이 관찰되었음. 개별 성분 단독투여군 대비 복합제투여군에서 새로운 독성은 관찰되지 않았음. NOAEL은 50/400 (Em/An) mg/kg으로 확인되었음.
- 독성동태 결과를 보았을 때 엠파글리플로진의 경우 엠파글리플로진 단일제 또는 복합제로 투여하였을 때 암수에서 노출(Cmax, AUClast)의 양상은 유사하였음. 아나글립틴의 경우 아나글립틴 단일제 또는 복합제로 투여하였을 때 암수에서 노출의 양상은 유사하였으나 단일제 대비하여 복합제에서 아나글립틴의 노출이 감소되는 것을 확인하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가 당뇨병용제 주성분으로 구성된 2제 복합제로, 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제28조제4항에 따라 면제 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험 실시기관 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

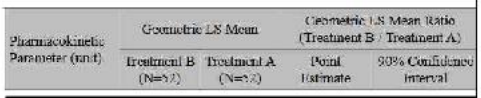
- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 4건(1상 2건, 3상 2건)
  - 생물약제학 시험 : 1건(BE)
  - 임상약리학 시험 : 1건(DDI)
  - 유효성·안전성 시험 : 2건(3상), 엠파글리플로진 용량에 따라 2건의 임상을 실시함

시험번호	시험명	대상	디자인	용법 · 용량	투여 기간	투여예수

JW22101	1상 (DDI)	건강한 성인	무작위배정, 공개, 반복투여, 2군 3기 교차설계	경구투여 [part 1] •Treatment A: JW0201(Anagliptin 100mg) 1일 2회, 5일간 반복경구투여 •Treatment B: C2103(Empagliflozin 12.5 mg/Metformin hydrochloride 1000 mg) 1일 2회, 5일간 반복경구투여 •Treatment C: JW0201(Anagliptin 100mg)과 C2103(Empagliflozin 12.5mg/Metformin hydrochloride 1000mg) 병용 1일2회, 5일간 반복 경구투여 [part 2] •Treatment A: JW0201(Anagliptin 100mg) 1일 2회, 5일간 반복경구투여 •Treatment D: C2104(dapagliflozin 10 mg) 1일 1회, 5일간 반복경구투여 •Treatment E: JW0201(Anagliptin 100mg) 1일 2회, C2104(dapagliflozin 10 mg) 1일 1회, 병용 5일간 반복경구투여	반복 투여 (기수 벌5일)	part 1 20/13 part 2 20/17
JW22104	1상 (BE)	건강한 성인	무작위배정, 공개, 단회 투여, 공복, 2군, 2기 교차설계	경구투여 •Treatment A: C2205(Empagliflozin 12.5 mg/Metformin hydrochloride 1000mg) 1정과 JW0201(Anagliptin 100mg) 1정 병용투여 •Treatment B: JW0202(Empagliflozin 12.5mg, Anagliptin 100mg) 1정과C2202(Metformin hydrochloride 1000mg) 1정 병용투여 *Metformin hydrochloride는 대조약 선정에 따라 포함된 성분으로 분석에서 제외	단회 교차 투여	56/50
JW22301	3상	제2형 당뇨병 환자	다기관 무작위배정 이중눈가림 평행 위약대조	〈치료기(0-24주)〉 •시험군: Anagliptin 200 mg, EMPA 25 mg, MET ≥1000 mg 병용 •대조군: Anagliptin 위약, EMPA 25 mg, MET ≥1000 mg 병용 〈연장기(24-52주)〉 •시험군: Anagliptin 200 mg, EMPA 25 mg, MET ≥1000 mg 병용 •교차투여군: Anagliptin 200 mg, EMPA 25 mg, MET ≥1000 mg 병용 *Anagliptin위약투여(0~24주) → Anagliptin 200 mg 투여(24~52주) •52주 투여	치료기 24주 연장기 28주	치료기 200/192 연장기 188/178
JW22302	제3상	제2형 당뇨병 환자	다기관 무작위배정 이중눈가림 평행 위약대조	〈치료기(0-24주)〉 •시험군:Anagliptin 200 mg, EMPA 10 mg, MET ≥1000 mg 병용 •대조군: Anagliptin 위약, EMPA 10 mg, MET ≥1000 mg 병용	24주	196/181

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	생물약제학 시험							
[JW22104] 건강한 성인에서 JW0202와 C2202 병용투여시와 C2205와 JW0201 병용투여 시의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차임상시험								
1상	JW22104	생물학적 동등성	무작위배정, 공개,	건강한성인 목표 : 56명	시험약 : • JW0202 100/12.5 mg		**[약동학]** • 혈중 아나글립틴, 엠파글리플로진	

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
			단회투여, 공복, 2군, 2기 교차시험	등록 : 63명 투여 : 56명 완료 : 50명 분석 : 52명	(뱃치번호 : [redacted]) ▪ C2202 (글루파정 1,000mg (메트포르민염산염), ㈜다림바이오텍) (뱃치번호 : [redacted]) 대조약 : ▪ C2205 (자디앙듀오정 12.5/1000밀리그램,, 한국베링거인겔하임(주)) (뱃치번호: [redacted]) ▪ JW0201(가드렛정 100 mg(아나글립틴), 제이더블유중외제약(주)) (뱃치번호 : [redacted]) 공복 상태에서 시험약 각 1정씩 또는 대조약 각 1정씩을 1회 복용		▪ 채혈시각 :투약 전(0 h) 및 투약 후 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48 h (각 기별 14회, 총 28회) ▪ 1차 평가변수 : C_{max}, AUC_t ▪ 2차 평가변수 : AUC_{inf}, T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, Vd/F ▪ 결과 : 아나글립틴 및 엠파글리플로진의 AUCt, Cmax는 90% 신뢰구간이 의약품동등성 평가기준인 80-125%에 포함되어 시험약과 대조약은 약동학적으로 동등하다고 평가됨 * 아나글립틴  * 엠파글리플로진  **[안전성]** ▪ 평가항목 : 이상반응, 검사실검사, 활력징후, 신체검사, 심전도검사 ▪ 본 임상시험에서 각 약물투여 후 이상반응 및 약물이상반응의 발생율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p value = 0.0601, p value = 0.0769). 중대한 이상반응은 관찰되지 않았으며, 두 군에서 모두 안전성은 양호하였다.

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
[JW21101] 강한 성인에서 JW0201 투여 시와 C2103 또는 C2104 병용 경구투여 시 약물상호작용을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 반복투여, 2x3 교차설계 임상시험								
1상	JW21101	[Part 1] 건강한 성인에서 JW0201과 C2103 병용 반복 투여 시의 약동학적 특성과 안전성 및 내약성을 각각 단독으로 반복 투여한 경우와 비교하여	무작위배정, 공개, 단회투여, 2군 3기 교차시험	건강한 성인 각 파트 별 20명(13명, 17명 완료)	[Part 1] 각 시기별로 Treatment A는 JW0201 1정(100mg)을 1일 2회 5일간, Treatment B는 C2103(자디앙듀오정 12.5/1000mg) 1정을 1일 2회 5일간, Treatment	단독: 5일 병용: 5일	**<약동학>** **[Part 1]** 1차 : 아나글립틴, 엠파글리플로진, 메트포르민의 AUC τ,ss, Cmax,ss 2차 : 아나글립틴, 엠파글리플로진, 메트포르민의 Cmin,ss, Tmax,ss, CLss/F, Vdss/F, fluctuation [Part 2]	[Part 1] (약동학) Empagliflozin의 AUC 및 Cmax는 병용에 따른 차이가 없었고, Anagliptin의 Cmax,ss는 약 37% 낮았으나, Anagliptin의 AUC τ,ss는 기하평균비의 90% 신뢰구간이 0.8-1.25에 포함되어 단독투여 및 병용투여 간에 약동학

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		약물상호작용을 평가 •[Part 2] 건강한 성인에서 JW0201과 C2104병용 반복 투여 시의 약동학적 특성과 안전성 및 내약성을 각각 단독으로 반복 투여한 경우와 비교하여 약물상호작용을 평가			C는 JW0201과 C2103을 병용하여 1일 2회, 5일간 반복으로 경구 투여 [Part 2] ·각 시기별로 Treatment A는 JW0201 1정을 1일 2회 5일간, Treatment D는 C2104(포시가정 10 mg) 1정을 1일 1회 5일간, Treatment E는 JW0201 1정을 1일 2회와 C2104 1정을 1일 1회 병용하여 5일간 반복으로 경구 투여 ·휴약기: 7일 이상		1차 : 아나글립틴, 다파글리플로진의 AUCτ,ss, Cmax,ss 2차 : 아나글립틴, 다파글리플로진의 Cmin,ss, Tmax,ss, CLss/F, Vdss/F, fluctuation **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	적 특성이 유사하였으며, Metformin의 Cmax,ss는 약 16% 낮았으나, Metformin의 AUCτ,ss는 기하평균비의 90% 신뢰구간이 0.8-1.25에 포함되어 단독투여 및 병용투여 간에 약동학적 특성이 유사 (안전성) 20명의 시험대상자 중 19명에서 이상반응 116건 발생 약물이상반응은 106건 발생 중대한 이상반응은 3명에서 8건 발생: Nausea, Vomiting 각 3명에서 3건, Diziness 2명에서 2건, Treatment B 및 C에서 발생, 모두 증증이었고, 회복됨. 이상반응 및 약물이상반응의 발생률은 치료군간 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, 메트포르민이 포함된 Treatment B 및 C 군에서 A 군 대비 유의하게 높았음 [Part 2] (약동학) Anagliptin의 Cmax,ss는 약 11% 낮았으나, Anagliptin의 AUCτ,ss는 기하평균비의 90% 신뢰구간이 0.8-1.25에 포함되어 단독투여 및 병용투여 간에 약동학적 특성이 유사 (안전성) 20명의 시험대상자 중 18명이 시험대상자에게 44건의 이상반응 발생, 이 중 14명, 28건이 약물이상반응으로 평가 이상반응 및 약물이상반응의 발생률은 군간 유의한 차이가 없었고, 안전성 평가를 위해 시행한 검사에서 치료군간 유의한 차이는 없었음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
Metformin + Empagliflozin(25mg) add-on Anagliptin							
3상	[JW22301] C2202와 C2203 병용 투여로 혈당이 적절히 조절되지 않는 2형당뇨병 환자를 대상으로 JW0201을 추가병용투여 시 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행설계, 제3상 임상시험	다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행, 위약 대조군, 치료적 확증 임상시험	(치료기)총 200명 (등재 248/완료 192) Randomized : 100/100 FAS: 97/100 PPS: 83/91 (연장기) 188명 FAS: 90/93 PPS: 78/83 • 최소 8주 이상 경구용 혈당강하제를 복용한 환자로, 당화혈색소(HbA1c) 7~11%인 환자	• 시험약 : 가드렛 100mg (아나글립틴) - 매일 1일 2회 아침, 저녁에 1정씩 경구투여 • 위약: 시험약의 위약 • 배경요법 : 메트포르민 ≧ 1,000 mg/day, 엠파글리플로진 12.5mg BID * 엠파/메트 복합제 자디앙듀오로 복용	24주 +28주 연장	[유효성] •(1차)베이스라인(Visit2) 대비 24주 후 당화혈색소(HbA1c)의 변화량 •(2차) - 베이스라인(Visit2) 대비 임상시험용의약품 투여 후 6, 12, 18주 시점의 HbA1c변화량 - 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점에 목표 HbA1c에 도달한 시험대상자의 비율 ①HbA1c≤6.5%② HbA1c≤7.0% - 베이스라인(Visit2)대비 임상시험용의약품 투여 후 6, 12, 18, 24주 시점의 FPG변화량 - 베이스라인(Visit2)대비 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점에서 HOMA-IR 및 HOMA-β - 베이스라인(Visit2)대비 임상시험용의약품 투여 후 6, 12, 18, 24주 시점의 지질 프로파일 - 베이스라인(Visit2)대비 임상시험용의약품 투여 후 6, 12, 18, 24주 시점의 체중, BMI 및 허리둘레변화량 - 베이스라인(Visit2)대비 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점의 eGFR, albuminuria 변화량 •(연장기)	[유효성] • 1차 평가변수: 우월성 입증 * 베이스라인 대비 24주째 HbA1c 변화량(LS mean) : 시험군 -0.83±0.06% vs 대조군 -0.03±0.06% * 군간 변화량 평균 차이 : -0.80±0.08% [95% CI (-0.95, -0.64), p<0.0001] • (치료기) 2차 평가변수 - [redacted]

						- 베이스라인(Visit2) 및 Visit6(Week24) 대비 임상시험용의약품 투여 후 32, 40, 52주 시점의 HbA1c번화량 -임상시험용의약품 투여 후 52주 시점에 목표 HbA1c에 도달한 시험대상자의 비율①HbA1c≤6.5%②HbA1c≤7.0% -베이스라인(Visit2) 및 Visit6(Week24) 대비 임상시험용의약품 투여 후 32, 40, 52주 시점의 FPG 번화량 - 베이스라인(Visit2) 및 Visit6(Week24) 대비 임상시험용의약품 투여 후 52주 시점에서 HOMA-IR 및 HOMA-β - 베이스라인(Visit2) 및 Visit6(Week24) 대비 임상시험용의약품 투여 후 32, 40, 52주 시점의 지질 프로파일 - 베이스라인(Visit2) 및 Visit6(Week24) 대비 임상시험용의약품 투여 후 32, 40, 52주 시점의 체중, BMI 및 허리둘레 번화량 - 베이스라인(Visit2) 및 Visit6(Week24) 대비 임상시험용의약품 투여 후 52주 시점의 eGFR, albuminuria번화량 - 임상시험용의약품 투여 후 52주 시점에서 rescue therapy시행한 시험대상자의비율 [안전성 평가] 이상사례, 실험실적 검사, 활력징	•(연장기)

						후, 심전도 검사	[redacted] [안전성] - 이상반응. 약물이상반응 및 중대한 이상반응은 군간 통계적 차이가 없음. 중대한 약물이상반응은 발생하지 않음. * 주연구기간동안 약물이상반응은 시험군 1명(1.01%, 1건) - 이상반응은 주연구기간동안 33명(51건), 연장연구기간 동안 28명(43건), 약물이상반응은 주연구기간동안 1명(1건), 연장연구기간동안 4명(7건), 중대한 이상반응은 주연구기간 동안 4건(5건), 연장연구기간동안 5명(5건)발생함 - 치료기간 중 발생한 약물이상반응은 Constipation 1명(1.01%, 1건)이었음. 연장기 시험군 3명(4건)에서 발생한 Dyspepsia', 'Nausea, Oedemaperipheral, Hypoglycaemia 및 대조군 1명(3건) 'Amylaseincreased', 'Bloodcreatinephosphokinaseincreased', 'Lipaseincreased으로, 특이적 약물이상반응은 없었음.
Metformin + Empagliflozin(10mg) add-on Anagliptin							
3상	[JW22302] C2202와 C2204 병용 투여로 혈당	다기관, 무작위 배정, 이 중 눈가	총 196명 (등재 242/완료 181) Randomized	• 시험약 : 가드렛 100mg (아나글립틴) - 매일 1일 2회 아침, 저녁에 1정씩 경구투여	24주	[유효성] •(1차)베이스라인(Visit2) 대비 24주 후 당화혈색소	[유효성] • 1차 평가변수: 우월성 입증 * 베이스라인 대비 24주째

	이 적절히 조절되지 않는 2형당뇨병 환자를 대상으로 JW0201을 추가병용투여 시 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행설계, 제3상 임상시험	림, 평행, 위약대조군, 치료적 확증 임상시험	: 97/99 FAS: 97/98 PPS: 84/84	• 위약: 시험약의 위약 • 배경요법 : 메트포르민 ≧ 1,000 mg/day, 엠파글리플로진 5mg BID * 엠파/메트 복합제 자디앙듀오로 복용		(HbA1c)의 변화량 •(2차) - 베이스라인(Visit2) 대비 임상시험용의약품 투여 후 6, 12, 18주 시점의 HbA1c변화량 - 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점에 목표 HbA1c에 도달한 시험대상자의 비율 ①HbA1c≤6.5%② HbA1c≤7.0% - 베이스라인(Visit2)대비 임상시험용의약품 투여 후 6, 12, 18, 24주 시점의 FPG변화량 - 베이스라인(Visit2)대비 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점에서 HOMA-IR 및 HOMA-β - 베이스라인(Visit2)대비 임상시험용의약품 투여 후 6, 12, 18, 24주 시점의 지질 프로파일 - 베이스라인(Visit2)대비 임상시험용의약품 투여 후 6, 12, 18, 24주 시점의 체중, BMI 및 허리둘레변화량 - 베이스라인(Visit2)대비 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점의 eGFR, albuminuria 변화량 [안전성 평가] 이상사례, 실험실적 검사, 활력징후, 심전도 검사	HbA1c 변화량(LS mean) : 시험군 -0.81±0.06% vs 대조군 -0.24±0.06% * 군간 변화량 평균 차이 : -0.57±0.09% [95% CI (-0.74, -0.40), p<0.0001] • 2차 평가변수 - [redacted]

							[안전성] - 이상반응, 약물이상반응 및 중대한 이상반응은 군간 통계적 차이가 없음. 중대한 약물이상반응은 발생하지 않음. * 약물이상반응은 위약군 1명(1.01%, 1건), Gamma-glutamyltransferase increased이었음. - 이상반응은 39명(47건), 약물이상반응은 1명(1건), 중대한 이상반응은 6건(6건) 발생함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[JW22301]

- 치료기의 유효성평가 주분석군 FAS1에는 197명(Anagliptin군:97명, Placebo군:100명), PPS1에는 174명(Anagliptin군:83명, Placebo군:91명)이 포함됨. 연장기 FAS2에는 183명(Anagliptin군:90명, Placebo군:93명), PPS2에는 161명(Anagliptin군:78명, Placebo군:83명)이포함됨.
- 일차유효성평가변수인 베이스라인(Visit 2) 대비 24주 시점의 HbA1c 변화량(LS Mean±SE)은 Anagliptin군 -0.83±0.06%, Placebo군 -0.03±0.06%, 두군간 HbA1c 변화량의 차이는 -0.80±0.08%(95% 신뢰구간[-0.95, -0.64], p<0.0001)로, Placebo군 대비 Anagliptin군의 혈당강하효과가 통계적으로 우월함이 입증됨. 연령, 성별, HbA1c, eGFR 등 요인에 따른 소분석 결과에서도 요인에 따른 영향 없이 동일한 결과가 확인됨. 당뇨병용제의 유효성에 영향을 줄 수 있다고 알려진 환자별 메트포르민 용량, 당뇨병 유병기간, BMI, 흡연 등에 대한 하위분석도 추가적으로 진행되었으며, 유효성평가결과에 영향을 주지않음이 확인됨
- [redacted]
- 치료기의 안전성평가 분석군 SS1에는 199명(Anagliptin군:99명, Placebo군:100명), 연장기의 안전성평가 주분석군 SS2에는 188명(Anagliptin군:93명, Placebo군:95명)이 포함됨.
- Anagliptin군과 Placebo군간 이상사례(TEAE), 약물이상반응(ADR), 중대한 이상사례(SAE) 발생률에 있어 유의한 차이는 없었음. 발생한 이상사례는 단일제에서 기보고된 이상사례 혹은 시험약과 관련성이 없는 이상사례로 안전성의 문제는 없을 것으로 예상됨. 실험실적 검사에서 개별 시험대상자의 임상적으로 유의한 변화는 이상사례로 수집되었고, 이외 활력징후 및 심전도 검사에 있어서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음.
  - 치료기 동안 이상사례 발생율은 Anagliptin군 12.12%(12/99명, 16건), Placebo군 21.00% (21/100명, 35건)로, 이 중 약물이상반응 발생률은 Anagliptin군에서만 1.01%(1/99명, 1건)였고, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.0922, p=0.4975). 중대한 이상사례 발생률은 Anagliptin군 1.01%(1/99명, 1건), Placebo군 3.00%(3/100명, 4건)로 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었고(p=0.6212), 모두 중대한 약물이상반응은 아니었음. 투여중지의 원인이 된 이상사례는 Placebo군에서만 1.00%(1/100명, 1건) 발생하였으며, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=1.0000). 그 외 사망, 저혈당은 발생하지 않음.
  - 연장기 동안 이상사례 발생률은 Anagliptin군 11.83%(11/93명, 15건), Placebo군 17.89% (17/95명, 28건)로, 이 중 약물이상반응 발생률은 Anagliptin군 3.23%(3/93명, 4건), Placebo군 1.05%(1/95명, 3건)였고, 투여군간 통

계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.2427, p=0.3657). 중대한 이상사례 발생률은 Anagliptin군 2.15%(2/93명, 2건), Placebo군 3.16% (3/95명, 3건)로 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었고(p=1.0000), 모두 중대한 약물이상반응은 아니었음. 저혈당은 Anagliptin군에서만 1.08%(1/93명, 1건) 발생하였으며, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.4947). 그 외 투여중지의 원인이 된 이상사례, 사망은 발생하지 않았음.

- 전체 기간동안 이상사례 발생률은 Anagliptin군 20.20%(20/99명, 31건), Placebo군 29.00%(29/100명, 63건)로, 이 중 약물이상반응 발생률은 Anagliptin군 4.04%(4/99명, 5건), Placebo군 1.00%(1/100명, 3건)였고, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.1498, p=0.2116). 중대한 이상사례 발생률은 Anagliptin군 3.03% (3/99명, 3건), Placebo군 6.00% (6/100명, 7건)로 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었고(p=0.4977), 모두 중대한 약물이상반응은 아니었음. 투여중지의 원인이 된 이상사례는 Placebo군에서1.00%(1/100명, 1건), 저혈당은 Anagliptin군에서 1.01%(1/99명, 1건) 발생하였으며, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=1.0000, p=0.4975). 그 외 사망은 발생하지 않았음.

[JW22302]

- 유효성평가 주분석군 FAS에는 195명(Anagliptin군:97명, Placebo군:98명), PPS에는 168명(Anagliptin군:84명, Placebo군:84명)이 포함됨.
- 일차유효성평가변수인 베이스라인(Visit 2) 대비 24주 시점의 HbA1c 변화량(LS Mean±SE)은 Anagliptin군 -0.81±0.06%, Placebo군 -0.24±0.06%, 두군간 HbA1c 변화량의 차이는 -0.57±0.09%(95% 신뢰구간[-0.74, -0.40], p<0.0001)로, Placebo군 대비 Anagliptin군의 혈당강하효과가 통계적으로 우월함이 입증됨. 연령, 성별, HbA1c, eGFR 등 요인에 따른 소분석 결과에서도 요인에 따른 영향 없이 동일한 결과가 확인됨. 당뇨병용제의 유효성에 영향을 줄 수 있다고 알려진 환자별 메트포르민 용량, 당뇨병 유병기간, BMI, 흡연 등에 대한 하위분석도 추가적으로 진행되었으며, 유효성평가결과에 영향을 주지않음이 확인됨
- [redacted]
- 안전성평가 분석군 SS에 196명(Anagliptin군:97명, Placebo군:99명)이 포함됨.
- Anagliptin군과 Placebo군간 이상사례(TEAE), 약물이상반응(ADR), 중대한 이상사례(SAE) 발생률에 있어 유의한 차이는 없었음. 발생한 이상사례는 단일제에서 기보고된 이상사례 혹은 시험약과 관련성이 없는 이상사례로 안전성의 문제는 없을 것으로 예상됨. 실험실적 검사에서 개별 시험대상자의 임상적으로 유의한 변화는 이상사례로 수집되었고, 이외 활력징후 및 심전도 검사에 있어서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음.
  - 이상사례 발생율은 Anagliptin군 22.68% (22/97명, 24건), Placebo군 17.17%(17/99명, 23건)로, 이 중 약물이상반응 발생률은 Placebo군에서만 1.01%(1/99명, 1건)였고, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.3341, p=1.000). 중대한 이상사례 발생률은 Anagliptin군 2.06%(2/97명, 2건), Placebo군 4.04%(4/99명, 4건)로 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었고(p=0.6827), 모두 중대한 약물이상반응은 아니었음. 사망, 투여중지의 원인이 된 이상사례, 저혈당은 발생하지 않음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- JW22301 및 JW22302 임상 3상 2건을 통해, 메트포르민 및 엠파글리플로진(10mg, 25mg) 병용투여에도 적절한 혈당조절이 되지 않는 환자에서 아나글립틴 투여에 따른 24주 시점에서의 HbA1c 감소 효과가 입증되었으며, 52주 시점까지 효과가 유지됨이 확인됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- JW22301 및 JW22302 임상 3상 2건에서, 시험군과 대조군 간 이상사례, 약물이상반응, 중대한 이상사례 발생률의 차이는 없었으며, 발생한 약물이상반응은 JW22301에서 발생한 변비, 소화불량, 구역질, 말초 부종, 저혈당으로, 단일제에서 기보고된 이상사례였음. 복합제로서 임상적으로 유의한 안전성 문제는 없을 것으로 사료됨.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 메트포르민(≥1000mg/day)과 엠파글리플로진(10mg, 25mg)의 병용투여로 혈당이 적당히 조절되지 않는 2형 당뇨병환자에서 아나글립틴 추가 병용을 통한 유효성 및 안전성을 검토함. 1차 유효성 평가변수인 24주 시점의 HbA1c에 대해 위약군 대비 감소 효과를 입증했으며, 2차 유효성 평가변수 중 혈당과 관련된 변수(6, 12, 18주 HbA1c, FPG, HbA1c 목표(6.5%, 7%) 달성율)에서도 효과가 확인됨. 안전성 측면에서 추가 병용에 따른 기보고된 약물이상반응 외 중대한 약물이상반응 및 안전성 위험이 우려되는 약물이상반응은 발생하지 않음.
- 신청 용법용량에 대해서는 아나글립틴 및 엠파글리플로진의 허가사항을 반영하여 시정안을 마련함.

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	이 약은 아나글립틴과 엠파글리플로진 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.	이 약은 아나글립틴과 엠파글리플로진 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.	
용법용량	1일 2회, 1회 1정 경구 투여한다.	이 약은 1일 총량으로 엠파글리플로진 10mg과 아나글립틴 200mg 또는 엠파글리플로진 25mg과 아나글립틴 200mg을 투여하는 제2형 당뇨병 환자에게 식사와 관계없이 1회 1정, 1일 2회 투여할 수 있다. 특수 집단 • 신장애 환자 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 ml/min/1.73m2 미만인 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 추정 사구체 여과율이 45 ml/min/1.73m2 이상인 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 추정 사구체 여과율이 30 ml/min/1.73m2 미만의 중증의 신장애 환자, 말기 신장병(ESRD) 또는 투석 중인 환자에게 이 약을 사용하지 않는다. • 간장애 환자 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애	임상3상 수행에 따른 용법용량 부관. 기허가 아나글립틴, 엠파글리플로진 단일제 허가사항 참고 특수집단 용법용량 설정

		환자에 대하여 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않는다. • 고령자 연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 환자는 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의 항 참고).	

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 아나글립틴/엠파글리플로진 복합제 외국 허가 사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목 자디앙정25밀리그램 및 10밀리그램(엠파글리플로진), 가드렛정100mg(아나글립틴)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	제이더블유중외제약(주)	**허가일**	2026.05.11
제품명	엠파가드정100/12.5밀리그램(아나글립틴,엠파글리플로진) 엠파가드정100/5밀리그램(아나글립틴,엠파글리플로진)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V2.0, 2025.11.28.
주성분 및 함량	(100/12.5mg) 아나글립틴 100mg/엠파글리플로진 12.5mg (100/5mg) 아나글립틴 100mg/엠파글리플로진 5mg		
효능·효과	이 약은 다파글리플로진과 리나글립틴의 병용투여가 적합한 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 저혈당증 · 위장관 장애(변비, 오심, 소화 불량) · 말초 부종	· 일반적인 약물감시 · 추가적인 약물감시	· 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 수포성 유사 천포창 · 감염(요로 감염, 생식기 감염) · 악성종양 · 관절통 · 급성 췌장염(아밀라아제 증가, 리파아제 증가) · 신 기능 장애 · 간 손상 · 골절	· 일반적인 약물감시 · 추가적인 약물감시	· 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 소아에서의 사용 · 임부 및 수유부에서의 사용	· 일반적인 약물감시	· 첨부문서
· 고령자에서의 사용 · 장기 사용	· 일반적인 약물감시 · 추가적인 약물감시	· 첨부문서