의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2016.05.18.</td><td>접수번호</td><td>20160118467
20160119399</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국베링거인겔하임(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">글릭삼비정10/5밀리그램
글릭삼비정25/5밀리그램</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">엠파글리플로진 [DMF등록번호:수2807-5-ND]
리나글립틴 [DMF등록번호:수426-3-ND]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1정(185.0mg) 중 엠파글리플로진 10.00밀리그램, 리나글립틴 5.00밀리그램
1정(185.00mg) 중 엠파글리플로진 25.00밀리그램 리나글립틴 5.00밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

이 약은 엠파글리플로진 및 리나글립틴을 함유하고 있다. 엠파글리플로진(10밀리그램, 25밀리그램)은 심혈관계 고위험군 제2형 당뇨병 환자들의 심혈관 사망률을 감소시킴으로써 모든 원인에 의한 사망률을 감소시키는 것으로 나타났다(9. 전문가를 위한 정보 항 참조). 리나글립틴의 심혈관 이환률 및 사망률에 대한 유익성은 나타나지 않았다.</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약의 권장용량은 1일 1회 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg이다. 1일 1회 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg에 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴 5 mg으로 증량할 수 있다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

① 신장애 환자
사구체 여과율(eGFR)이 30 ml/min/1.73m2미만인 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
사구체 여과율이 30 ml/min/1.73m2이상인 환자는 용량조절이 필요 없다.

② 간장애 환자
간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.</td></tr>
</table>

		③ 고령자 연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 85세 이상의 고령자에서의 임상경험이 제한적이므로, 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다. ④ 소아 18세 미만의 어린이에게서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았으므로, 18세 미만의 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다. ⑤ 병용요법 이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시 저혈당의 위험성이 있으므로 낮은 용량의 설포닐우레아나 인슐린 투여를 고려해야 한다. ⑥ 복용을 잊었을 때 이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용한다. 하루에 두 배의 용량을 복용하지 않는다.
최종 허가 사항	허가일자	2017.03.31.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		FDA GLYXAMBI (empagliflozin and linagliptin) tablets, 25/5mg, 10/5mg(2015.01.30.), EMA GLYXAMBI (empagliflozin and linagliptin) tablets, 25/5mg, 10/5mg(2016.11.11.)

허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	조철호, 백대현, 고용석, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 안충열, 홍정희, 최돈웅 (기시) 김정현, 홍정희, 최돈웅
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	윤하나, 서진주, 우선욱, 김명호

* 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 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없으며, 2제 요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우, 메트포르민과 이 약을 병용투여한다.
- 메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 메트포르민과 이 약을 병용투여한다.
- 메트포르민과 리나글립틴 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 메트포르민과 이 약을 병용투여한다.
- 엠파글리플로진(25mg)과 리나글립틴(5mg) 병용요법을 대체하는 경우 투여한다.

○ **용법·용량**

이 약의 권장 용량은 1일 1회 1정으로 다음과 같다.

- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우: 이 약 10mg/5mg을 투여한다. 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우 25mg/5mg으로 증량할 수 있다.
- 메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법으로 충분한 혈당 조절이 어려운 경우: 이 약 10mg/5mg 또는 25mg/5mg을 투여한다.
- 메트포르민과 리나글립틴 병용요법으로 충분한 혈당 조절이 어려운 경우: 이 약 10mg/5mg을 투여한다. 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우 25mg/5mg으로 증량할 수 있다.
- 엠파글리플로진(25mg)과 리나글립틴(5mg) 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 기존 복용량으로 투여한다.

이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜서 복용한다. 이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용한다. 그러나 다음 복용시간이 12시간 이내일

경우 잊은 복용분은 건너뛰고 평소 예정대로 복용한다, 한 번에 두 배의 용량을 복용해서는 안 된다.

특수 집단

신장애 환자

사구체 여과율(eGFR)이 60 ml/min/1.73m2 이상인 경증 신장애 환자에서 이 약의 용량조절은 요구되지 않는다.

사구체 여과율(eGFR)이 60 ml/min/1.73m2 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작하지 않는다. 이 약에 내약성이 우수한 환자 중 사구체 여과율이 계속적으로 60 ml/min/1.73m2 미만인 환자[또는 CrCl < 60 ml/min]는 이 약의 용량을 1일 1회 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg으로 조절하거나 유지하여야 한다.

사구체 여과율이 45 ml/min/1.73m2 미만으로 감소하는 경우 이 약을 중단해야 한다.

간장애 환자

경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

고령자

연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 환자는 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다. 엠파글리플로진은 85세 이상의 고령자에서의 임상 경험이 제한적이므로, 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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

2) 제 1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케토산증 환자

3) 사구체 여과율 (eGFR)이 30 mL/min/1.73 m2미만인 환자, 말기 신질환(end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신기능

엠파글리플로진의 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

2) 심부전

New York Heart Association (NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class III-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

3) 췌장염: 리나글립틴의 시판 후 경험에서 급성 췌장염이 자발적으로 보고되었다. 리나글립틴 투여를 중지한 후에는 췌장염의 개선이 관찰되었다. 이 약을 복용하는 환자에게 급성 췌장염의 특징적인 증상(지속적으로 중증의 복통)에 대해 알려야 하며, 만약 췌장염이 의심되면 이 약의 복용을 중단해야 한다.

3. 이상반응

1) 안전성 요약

가장 빈번하게 보고된 이상반응은 요로감염이었다. (각각 발현율 엠파글리플로진 10mg/리나글립틴 5mg 7.5%, 엠파글리플로진 25mg/리나글립틴 5mg 8.5%) 중대한 이상반응은 케토산증(<0.1%), 췌장염(0.2%), 과민반응(0.6%) 및 저혈당(2.4%) 이었다. 전체적으로 이 약의 안전성은 개별 성분(엠파글리플로진 및 리나글립틴)의 안전성과 유사하였다.

2) 아래 표 1의 이상반응은 엠파글리플로진 및 리나글립틴의 단독요법 및 이 약의 임상과 시판 후 조사에서 보고된 안전성 정보를 바탕으로 나타내었다. 각 개별 성분의 안전성 정보와 비교하였을 때 이 약 투여로 인하여 추가된 이상반응은 없었다.

빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 이고 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 이고 <1/100), 드물게(≥1/10,000 이고 <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도 불명(가용한 데이터로부터 추정 불가능함)

표1. 이상반응 표

기관	빈도	이상반응
감염	흔하게	요로감염1,*
	흔하게	질모닐리아증, 외음질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염1,*,
	흔하게	비인두염2
면역계	흔하지 않게	과민반응2
	흔하지 않게	혈관부종3, 두드러기3
대사 및 영양계	흔하게	저혈당증 (설포닐우레아 또는 인슐린과 병용시)*
	드물게	케토산증4,#
호흡기계	흔하게	기침2
소화기계	흔하지 않게	췌장염2
	드물게	구강 궤양3
피부 및 피하조직	흔하게	가려움1
	흔하게	발진3
	빈도 불명	수포성유천포창3

혈관계	흔하지 않게	체액량 감소1,*
비뇨생식기계	흔하게	배뇨 증가1,*
	흔하지 않게	배뇨 곤란1
검사수치 이상	흔하게	아밀라아제 증가2
	흔하게	리파아제 증가2
	흔하지 않게	헤마토크리트 증가1,5
	흔하지 않게	혈청 지질 증가1,6
	흔하지 않게	혈중 크레아티닌 증가/사구체여과율 감소1,*

1 엠파글리플로진 단독투여에서 확인된 이상반응
2 리나글립틴 단독투여에서 확인된 이상반응
3 리나글립틴 시판 후 경험에서 확인된 반응
4 엠파글리플로진 시판 후 경험에서 확인된 반응
5 이 약 10mg/5mg 및 25mg/5mg 투여군에서 헤마토크리트의 증가가 투여 전 대비 각각 3.3%, 4.2% 증가하였다. 위약군에서는 0.2% 증가하였다. 엠파글리플로진의 임상시험에서 헤마토크리트 수치는 투여 중단 후 30일간 관찰하였을 때, 투여 전 상태로 회복되는 양상을 보였다.
6 이 약 10mg/5mg, 25mg/5mg, 위약 투여 시 기저치 대비 각 수치의 평균 변화율은 다음과 같았다. 총 콜레스테롤 3.2%, 4.6%, 0.5%, HDL 8.5%, 6.2%, 0.4%, LDL 5.8%, 11.0%, 3.3%, 트리글리세리드 -0.5%, 3.3%, 6.4
* 는 아래에서 별도로 서술하였다.
# 4. 일반적 주의 참고

3) 특정 이상반응에 대한 설명

저혈당

메트포르민으로 적절히 혈당이 조절되지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 실시된 이 약의 임상시험 통합분석에서 저혈당 사건으로 확인된 사례는 낮았다 (임상시험당 저혈당으로 확인된 임상사건은 1.5% 미만).

활성대조 또는 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자 1명에게서 주요한 저혈당 반응이 확인(연구자 판정)되었으나 별도의 조치를 필요로 하지 않았다.

엠파글리플로진 및 리나글립틴의 사용경험에 의거하여, 이 약과 인슐린 및/또는 설포닐우레아와의 병용은 저혈당의 위험을 증가시킬 것으로 예상된다.

엠파글리플로진 투여와 관련한 저혈당

저혈당의 발생빈도는 각 임상시험에 사용된 기저 요법에 따라 좌우되었다.

경미한 저혈당

엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민, 피오글리타존± 메트포르민)으로 투여하였을 때 경미한 저혈당의 발생 빈도는 엠파글리플로진 군과 위약군이 유사하였다. 엠파글리플로진을 메트포르민+설포닐우레아와 병용하였을 때(이 약 10 mg 16.1%, 이 약 25 mg 11.5%, 위약 8.4%)와 인슐린±메트포르민±설포닐우레아와 병용하였을 때 (인슐린 용량조절이 허용되지 않았던 초기 18주 투여: 엠파글리플로진 10 mg 19.5%, 엠파글리플로진 25 mg 27.1%, 위약 20.6% ; 78주 이상 투여: 엠파글리플로진 10 mg 36.1%, 엠파글리플로진 25mg 34.8%, 위약 35.3%) 위약군에 비해 엠파글리플

로진군에서 경미한 저혈당의 발생 빈도가 높았다.

주요한 저혈당 (처치가 필요한 저혈당)

엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민, 메트포르민+설포닐우레아, 피오글리타존±메트포르민)으로 투여하였을 때 주요한 저혈당의 발생 빈도는 위약에 비해 엠파글리플로진에서 높지 않았다. 엠파글리플로진을 인슐린±메트포르민±설포닐우레아와 병용하였을 때(인슐린 용량조절이 허용되지 않았던 초기 18주 투여: 엠파글리플로진 10 mg 0%, 엠파글리플로진 25 mg 1.3%, 위약 0% ; 78주 이상 투여: 엠파글리플로진 10 mg 0%, 엠파글리플로진 25 mg 1.3%, 위약 0%) 위약군에 비해 엠파글리플로진군에서 주요한 저혈당의 발생 빈도가 높았다.

리나글립틴 투여와 관련한 저혈당

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

요로감염

이 약의 임상시험에서 요로감염의 발생빈도(25/5mg: 8.5%, 10/5mg: 7.5%)는 엠파글리플로진에서 보고된 빈도와 유사하였다.
엠파글리플로진 임상시험에서 요로감염의 발생빈도는 엠파글리플로진 25mg 및 위약투여군 유사(7.6%) 하였고 엠파글리플로진 10mg 투여군은 높았다(9.3%). 위약과 유사하게 이 약에서도 만성 또는 재발성 요로감염의 과거 병력이 있는 환자에서 요로감염이 빈번하게 보고되었다. 요로감염의 정도는 경증, 중등증 및 중증 보고 모두 위약 투여군과 유사하였다. 여성 대상자의 경우 위약 대비 엠파글리플로진 투여군에서 요로감염증이 더 빈번하게 보고되었으나 남성 대상자는 유사하였다.

질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염

이 약의 임상시험에서 보고된 생식기 감염의 빈도(25/5mg: 3.0%, 10/5mg: 2.5%)는 리나글립틴보다는 높았고, 엠파글리플로진보다는 낮았다.
엠파글리플로진 임상에서 질모닐리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염은 위약군(0.9%)에 비해 엠파글리플로진 10 mg 투여군(4.1%)과 엠파글리플로진 25 mg 투여군(3.7%)에서 더 높은 빈도로 보고되었으며, 여성에서는 위약에 비해 엠파글리플로진 투여군에서 빈번하게 보고된 반면, 남성에서는 그 차이가 크지 않았다. 생식기 감염은 경증에서 중등증으로 중증 감염은 없었다.

배뇨 증가

이 약의 임상시험에서 보고된 배뇨 증가의 빈도(25/5mg: 2.6%, 10/5mg: 1.4%)는 리나글립틴보다는 높았고, 엠파글리플로진 임상시험에서 보고된 것과는 유사하였다.

엠파글리플로진 임상에서 배뇨증가(사전에 정의한 빈뇨, 다뇨, 야간뇨 포함)는 위약군(1.0%)에 비해 엠파글리플로진 10 mg 투여군(3.4%)과 엠파글리플로진 25 mg 투여군(3.2%)에서 더 높은 빈도로 보고되었으며, 대부분은 경증내지 중등도였다. 야간뇨의 빈도는 엠파글리프로진와 위약군에서 유사하였다.(<1%)

체액량 손실

이 약의 임상시험에서 보고된 체액량 손실의 빈도(25/5mg: 0.4%, 10/5mg: 0.8%)는 엠파글리플로진 및 리나글립틴의 임상시험에서 보고된 것과 유사하였다.
엠파글리플로진의 임상시험에서 체액량 손실((활동시)혈압감소, 수축기혈압감소, 탈수, 저혈압, 혈액량감소, 기립성 저혈압, 또는 실신 포함)의 발생빈도는 전반적으로 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다 (엠파글리플로진 10 mg 0.5%, 엠파글리플로진 25 mg 0.3%, 위약 0.3%). 체액량 손실 이벤트의 빈도는 75세 이상의 환자에서 위약군에 비해 이 약군에서 높았다 (엠파글리플로진 10 mg 2.3%, 엠파글리플로진 25 mg 4.4%, 위약 2.1%).

혈중 크레아티닌 상승 및 사구체여과율 감소

이 약의 임상시험에서 혈중 크레아티닌이 상승한 환자(25/5mg: 0.4%; 10/5mg: 0%) 및 사구체여과율이 감소한 환자(25/5mg: 0.4%; 10/5mg: 0.6%)의 빈도는 엠파글리플로진의 임상시험에서 보고된 것과 유사하였다.
엠파글리플로진의 임상시험에서 혈중 크레아티닌 상승 환자 및 사구체여과율 감소 환자의 전체적인 빈도는 위약과 유사하였다(혈중 크레아티닌 상승: 엠파글리플로진 10mg 0.6%, 엠파글리플로진 25mg 0.1%, 위약 0.5%; 사구체여과율 감소: 엠파글리플로진 10mg 0.1%, 엠파글리플로진 25mg 0%, 위약 0.3%).

고령자

이 약의 임상시험에서 75세 이상의 고령자 19명이 이 약을 투여 받았으며, 85세 고령자는 참여하지 않았다. 고령자에서 이 약의 안전성 양상은 다르지 않았다. 엠파글리플로진 임상시험에서 고령자에서 체액량 손실의 위험이 증가하였다.

4. 일반적 주의

1) 케토산증

시판 후 조사에서 엠파글리플로진을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 제 1형과 제 2형 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케토산증 보고가 확인되었다.

혈당수치가 250 mg/dL 보다 낮더라도 이 약과 관련된 케토산증은 발생할 수 있으므로, 이 약으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케토산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케토산증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다.
케토산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.
케토산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고에서 케토산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애(예: 제 1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.
이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케토산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케토산증이 발생하는지 모니터링하고, 케토산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.

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

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

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

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

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

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

7) 고령 환자
75세 이상 환자는 체액량 손실의 위험이 더 높을 수 있으므로 이 약을 처방 시 주의하여야 한다 (3. 이상반응 참조). 85세 이상 고령자에서의 임상 경험이 제한적이므로, 이 약의 투여를 시작하는 것이 권장되지 않는다.

8) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향
이 약은 운전 또는 기계조작 능력에 대해 경미한 영향을 준다. 환자들은 특히 이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용할 때 운전 또는 기계를 조작시 저혈당을 피하기 위해 주의하여야 한다.

5. 상호작용
임상시험에서 이 약의 주성분간의 상호작용은 관찰되지 않았다.
이 약과 다른 약과의 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나 각 개별성분에 대한 연구는 수행되었다. 다음에 기술된 약물 이외에 이 약을 일반적으로 함께 처방되는 약물과 함께 투여 시 이 약의 용량을 조절하지 않는 것이 권장된다.
1) 인슐린 및 설포닐우레아
인슐린 및 설포닐우레아는 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 함께 투여 시 저혈당의 위험을 감소시키기 위하여인슐린 또는 설포닐우레아의 용량 감소가 필요할 수 있다.
2) 이뇨제
엠파글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨 효과를 증가시킬 수 있으며, 탈수

및 저혈 압의 위험을 증가시킬 수 있다.

3) UGT 저해제 및 유도제

엠파글리플로진은 주로 대사되지 않은 모약물 형태로 배설되며, 일부 소량이 우리딘 5′-디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제(UGT)를 통하여 대사된다. UGT 저해제가 엠파글리플로진에 임상적으로 영향이 있을 것으로 기대되지 않는다.

UGT의 유도가 엠파글리플로진에 미치는 영향은 연구되지 않았다. UGT효소를 유도하는 것으로 알려진 약물과 병용 투여하는 것은 엠파글리플로진의 유효성을 감소시킬 위험이 있으므로 피해야 한다.

4) P-gp 또는 CYP3A4 isozyme

리팜피신을 리나글립틴과 병용 투여시 리나글립틴의 노출이 40% 감소하는 것으로 나타남으로써 강력한 P-gp 또는 시토크롬 P450 (CYP) isozyme CYP3A4 유도제와 병용 투여 시, 특히 장기간 투여 시 리나글립틴의 유효성이 감소될 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서의 이 약의 개별 주성분의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 비임상시험들에서 초기배발생과 관련하여 직간적접으로 유해한 영향은 보이지 않았다. 그러나, 엠파글리플로진의 동물시험에서 출생 후 발달에 대한 유해한 영향을 나타내었다. 예방적 조치로, 명백하게 필요한 경우를 제외하고 임신 기간 동안 이 약을 투여하지 않는 것이 권장된다.

2) 수유부

이 약의 개별 주성분이 사람 모유로 분비되는지에 대한 자료는 없다.

동물시험에서 엠파글리플로진 및 리나글립틴은 모유를 통해 분비되었다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 따라서 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단하는 것을 권장한다.

3) 생식능

이 약 및 이 약의 개별 주성분의 인간의 생식능에 대한 영향은 연구된 바 없다. 개별 주성분의 동물시험에서 수태능과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 과량투여시의 처치

1) 증상

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

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

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

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

① 엠파글리플로진/리나글립틴 병용

인슐린 경로 및 β-세포 기능에 독립적인 엠파글리플로진의 작용기전은 현재 제 2 형 당뇨병 치료에 사용되는 의약품들과 작용기전이 다르며 보완적인 작용을 한다. 그러므로 엠파글리플로진의 유효성은 DPP-4 저해제와 같은 다른 작용기전을 가지고 있는 다른 약물들에 추가적인 것으로 발견되었다.

당뇨성 ZDF 랫트에 엠파글리플로진과 리나글립틴을 개개의 단일제로 투여하였을 때, 따로 개별적으로 단일요법으로 투여한 경우에 비해 우수한 혈당조절 효과를 나타내었다. 엠파글리플로진과 리나글립틴을 당뇨성 db/db 마우스에 장기간 병용투여시 인슐린 민감도를 유의하게 개선하였다(euglycemic-hyperinsulinemic clamp studies 로 평가). 개선된 인슐린 민감도는 각각의 단일요법보다 유의하게 우수하였다.

② 엠파글리플로진

엠파글리플로진은 가역적이고 강하고 선택적인 SGLT-2 경쟁적 저해제로서 IC50 는 1.3nM 이다. 위장에서 글루코스 흡수에 관여하는 인체 SGLT1 보다 SGLT2 에 대해서 5000 배의 선택성(IC50=6278nM)을 가지고 있다. 신장에서 여과된 글루코스는 SGLT-2 에 의해 거의 완전히 재흡수(최대 90%)되며 네프론의 근위세뇨관의 S1 과 S3 분절의

SGLT-1 에 의해서는 보다 적은 양이 재흡수된다. 신장에서 글루코스의 재흡수를 억제하는 엠파글리플로진은 단회 경구 투여 및 장기 투여 시 글루코스의 뇨배설을 증가시킴으로써 혈당 저하를 유도한다. 엠파글리플로진은 당의 뇨배설 효과에 더불어 열량 감소를 통해 체중 감소도 유도한다.
엠파글리플로진은 글루코스의 신장 재흡수를 감소시킴으로써 제 2 형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 개선한다. 이러한 당의 뇨배설을 통하여 제거되는 글루코스의 양은 혈중 글루코스의 농도 및 GFR 에 의존한다. 제 2 형 당뇨병 환자의 SGLT-2 저해를 통해 과량의 글루코스가 뇨를 통해 배설된다.
인슐린에 대해 독립적으로 작용하는 엠파글리플로진은 저혈당의 위험성이 낮다.
엠파글리플로진과 함께 관찰된 당의 뇨배설은 경등도의 이뇨효과를 통해 중등도의 혈압 감소 효과에 기여할 수 있다.

③ 리나글립틴
리나글립틴은 인크레틴 호르몬인 GLP-1 및 GIP (글루카곤양 펩티드 1, 글루코스 의존 인슐린 친화성 폴리펩티드)의 비활성화에 관여하는 효소인 DPP-4 효소를 억제한다. 리나글립틴은 매우 효율적으로 DPP-4 에 가역적으로 결합하여 활성 인크레틴의 양을 증가시키고 활성을 연장시킨다. 리나글립틴은 시험관내에서 선택적으로 DPP-4 에 결합하고 DPP-8 또는 DPP-9 활성 대비 약 10000 배 이상의 선택성을 나타낸다. GLP-1 과 GIP 는 정상적으로 혈당이 증가되었을 경우 인슐린의 생합성을 증가시키고 췌장 베타세포에서의 분비를 촉진시킨다. 또한 GLP-1 은 췌장 알파세포에서 글루카곤 분비를 감소시킴으로써 간의 글루코스 생산을 감소시킨다. 리나글립틴은 글루코스 의존적으로 인슐린의 분비를 증가시키고 글루카곤 분비를 감소시킴으로서 전체적으로 글루코스 항상성을 개선시킨다.

2) 약동학적 정보
고정용량복합제의 약동학
이 약의 개별 주성분에 대한 흡수와 흡수율은 엠파글리플로진과 리나글립틴 각각의 단일 정제를 투여했을 때의 생체이용률과 동등하였다.
엠파글리플로진과 리나글립틴의 약동학적 특성은 건강한 자원자 및 제 2 형 당뇨병 환자를 대상으로 광범위하게 평가되었다. 건강한 자원자와 제 2 형 당뇨병 환자 간에 임상적으로 유의한 약동학적 차이가 관찰되지 않았다.

개별 주성분의 약동학
① 엠파글리플로진
흡수
엠파글리플로진을 경구투여 시 투여 후 최대 혈중농도 tmax 중앙값이 1.5 시간으로 빠르게 흡수되었다. 혈중 농도는 빠른 분포 단계를 거쳐 상대적으로 느린 종말 단계 등

의 2 단계로 감소되었다. 전신 노출은 단일 용량 투여에서 용량 비례적으로 증가 및 정상상태를 나타냄으로써 시간 대비 직선성 약동학을 나타내었다.
엠파글리플로진 25 mg 을 투여하기 전에 고지방, 고열량식을 섭취하였을 경우 공복시보다 다소 낮은 노출을 나타내었다. 그 영향은 임상적으로 관련이 있다고 판단되지 않아 엠파글리플로진은 식사여부와 관계없이 투여가 가능하다.

분포
집단약동학 분석을 통해 정상상태 분포용적(apparent Vd)은 73.8l 로 측정되었다. 건강한 대상자에게 [14C]-엠파글리플로진 용액을 투여 한 결과 적혈구세포 분배는 약 36.8%이었고 혈장 단백 결합률은 86.2%이었다.

대사
인체 혈장에 중요한 대사체는 발견되지 않았고 가장 흔한 대사체는 3 가지 형태의 글루쿠로니드 결합체(2-O-, 3-O-, and 6-O-glucuronide)이었다. 각 대사체의 전신 노출도는 전체 약물 대비 10% 이하이었다. 실험관내시험에서 인체 내 엠파글리플로진의 주요 대사 경로는 우리딘 5'-디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제 UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 및 UGT1A9 에 의한 글루쿠론산화 경로이었다.

소실
집단약동학분석에서 엠파글리플로진의 말단 소실 반감기는 12.4 시간이었고 경구 청소율(apparent oral clearance)은 10.6 l/h 이었다. 엠파글리플로진 경구 청소율에 대한 대상자간 및 잔류 변동성은 각각 39.1% 및 35.5%이었다. 반감기와 마찬가지로 정류상태에서 혈장 AUC 에 대해 최대 22%의 축적이 관찰되었다. 건강한 대상자에게 [14C]-엠파글리플로진 용액을 투여 한 결과 약물 관련 방사활성의 약 95.5%가 분변(41.2%) 및 뇨(54.4%)를 통하여 소실되었다. 분변에서 회수된 약물 관련 방사성의 대부분은 모약물의 미변화체이었고 뇨를 통하여 배출된 약물 관련 방사성의 약 절반이 모약물의 미변화체이었다.

② 리나글립틴
흡수
리나글립틴을 경구투여 시 투여 후 최대 혈중농도 tmax 중앙값이 1.5 시간으로 빠르게 흡수되었다.
1 일 1 회 투여 후 정상상태 혈중 농도는 3 회 투여 후 도달하였다. 5mg 용량의 정상상태에서의 혈장 AUC 는 최초 투여 대비 약 33%가 증가하였다. AUC 에 대한 대상자간 및 대상자내 변동 계수는 작았다(각각 12.6% 및 28.5%). 혈장 AUC 는 용량 비례 양상보다 작게 증가하였다.

리나글립틴의 절대 생체이용률은 약 30%이다. 고지방식과 함께 리나글립틴을 투여 시 최고 혈중 농도 도달 시간이 2 시간 느려지고 최고 혈중 농도가 15% 낮아졌으나, 임상적으로 관련있는 약동학적 영향은 없을 것으로 예상되어 리나글립틴은 식사여부와 관계없이 투여가 가능하다.

분포

조직 결합의 결과로서 건강한 대상자에게 리나글립틴 5mg 을 정맥 투여시의 항정상태 분포 용적(apparent volume of distribution)은 약 1110 리터이었고 이는 리나글립틴이 광범위하게 조직에 분포됨을 나타낸다. 리나글립틴의 혈장 단백 결합률은 농도 -의존적이었고 1nmol/L 에서 99%이었고 30nmol/l 이상에서는 75-89%로 감소하였다. DPP-4 가 완전히 포화된 고농도에서 리나글립틴의 70-80%는 DPP-4 가 아닌 다른 혈장 단백에 결합하였고 따라서 20-30%는 혈장 중 미결합상태이었다.

대사

리나글립틴의 소실에서 대사는 부수적인 역할을 한다. [14C]리나글립틴 10mg 을 경구 투여시 투여량 대비 약 5%가 뇨에서 방사성이 검출되었다. 정상상태에서 상대적으로 리나글립틴 노출의 13.3%를 나타낸 주대사체는 약물학적으로 비활성이었고 따라서 리나글립틴의 혈장 DPP-4 억제에 기여하지 않는다.

소실

혈장 농도는 긴 종말반감기(100 시간 이상)을 포함하여 최소한 3 단계를 통해 감소되었다. 이는 리나글립틴이 DPP-4 에 강하게 결합되어 포화되는 것과 관련이 있으나 약물이 축적에 기여하지는 않는다. 리나글립틴 5mg 을 반복 투여함으로써 측정된 축적에 대한 유효 반감기는 약 12 시간이었다.

건강한 대상자에게 [14C]리나글립틴을 경구 투여 후 4 일 이내에 약 85%의 방사성이 분변(80%) 또는 뇨(5%)를 통하여 소실되었다. 정상상태에서 신청소율은 약 70ml/분이었다.

<u>특정 인구 집단</u>

① 신장애

약동학 결과에 의해 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절하지 않는 것이 권장된다.

엠파글리플로진:

경증(eGFR: 60 ~ <90 mL/분/1.73 m2),중등증(eGFR: 30 ~ <60 mL/분/1.73 m2),중증(eGFR: <30 mL/분/1.73 m2)의 신장애 환자 및 ESRD 환자에서 엠파글리플로진의 AUC 는 건강한 대상자와 비교하여 각각 약 18%, 20%, 66% 및 48% 증가하였다. 중등도의 신장애 및 ESRD 환자의 최고 혈중 농도는 건강한 대상자와 유사하였다. 경증 및

중증의 신장애 환자의 경우 최고 혈중 농도가 건강한 대상자에 비해 약 20%가 높았다.
집단 약동학 분석에서 엠파글리플로진의 경구 청소율(apparent oral clearence)은 eGFR 이 감소함에 따라 감소되는 경향을 나타내었고 따라서 약물의 노출을 증가시켰다.

리나글립틴:
경증(50~<80ml/분 미만), 중등증(30~<50ml/분), 중증(<30ml/분)의 신장애 환자 및 혈액투석 중인 ESRD 환자의 약동학을 비교하는 임상이 진행되었다. 추가로 중증 신장애(<30ml/분)가 있는 제 2 형 당뇨환자와 정상 신기능의 당뇨환자를 비교하였다.

정상상태에서 경증의 신장애 환자에서의 리나글립틴 노출은 건강한 대상자와 유사하였다. 중등증의 신장애 환자의 경우 대조군에 비해 약 1.7 배의 노출 증가가 관찰되었다. 중증 신장애를 가진 제 2 형 당뇨병환자의 경우 정상 신기능을 가진 제 2 형 당뇨병환자에 비해 약 1.4 배 증가하였다. ESRD 환자에서 리나글립틴의 정상상태 예측 AUC는 중등 또는 중증의 신장애 환자의 노출도와 유사하였다. 또한, 리나글립틴은 혈액 투석이나 복막 투석에 의해 치료적으로 유의한 정도로 소실되지 않을 것으로 기대된다. 집단약동학분석에서 경증의 신기능 부전은 제 2 형 당뇨병환자에서 리나글립틴의 약동학에 영향이 없었다.

② 간장애
간장애 환자에서 이 약에 대한 약동학적 특성을 관찰한 자료는 없다.

③ 신체질량지수
이 약 투여시 신체질량지수(BMI)에 따라 용량조절할 필요가 없다. 집단약동학 분석에 따라 신체질량지수(BMI)는 엠파글리플로진이나 리나글립틴의 약동학에 임상적으로 관련된 영향을 나타내지 않았다.

④ 성별
이 약의 용량 조절이 필요 없다. 집단약동학 분석에 따라 성별은 엠파글리플로진이나 리나글립틴의 약동학에 임상적으로 관련된 영향을 나타내지 않았다.

⑤ 인종
집단약동학분석 및 별도의 1 상 임상시험에 따라 이 약의 용량 조절은 필요 없다.

⑥ 고령자

집단약동학 분석에 의하면 연령은 엠파글리플로진이나 리나글립틴의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 고령의 대상자(65-80 세)는 더 젊은 대상자와 유사한 리나글립틴 혈장 농도를 나타내었다.

⑦ 소아
엠파글리플로진이나 리나글립틴의 소아 환자를 대상으로 한 약동학 연구는 수행되지 않았다.

약물 상호작용
① 시험관내 약물상호작용의 평가:
엠파글리플로진
엠파글리플로진은 CYP450 아형을 억제, 비활성화하거나 유도하지 않는다. 시험관내 시험에서 엠파글리플로진의 인체내 주요 대사경로는 우리딘 5'-디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제 UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 및 UGT1A9 에 의한 글루쿠론산화이다. 엠파글리플로진은 UGT1A1 을 억제하지 않는다. 치료용량에서 엠파글리플로진이 주요 CYP450 아형이나 UGT1A1 을 가역적으로 억제하거나 비활성화하는 잠재력은 요원하다. 주요 CYP450 아형이나 UGT1A1 이 엠파글리플로진과 이들 효소의 기질이 동시에 투여되었을 때 약물간 상호작용을 나타내지 않을 것으로 고려된다.
엠파글리플로진은 P-당단백(P-gp) 및 유방암저항단백(BCRP)의 기질이나 치료용량에서 이들 유출 수송체들을 억제하지 않는다. 시험관내 시험들에서 엠파글리플로진은 P-gp 기질 약물들과 상호작용을 나타내지 않을 것으로 고려된다. 엠파글리플로진은 인체내 흡수 수송체인 OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3 의 기질이나 OAT1 및 OCT2 의 기질은 아니다. 엠파글리플로진은 임상적 혈장 농도에서 이들 인체 흡수 수송체들 억제하지 않으므로 이들 흡수 수송체의 기질들과 약물 상호작용을 나타내지 않을 것으로 고려된다.

리나글립틴
리나글립틴은 CYP3A4 에 대한 경등도의 경쟁적이며 경등도에서 중등도의 작용기전에 의한 억제제이지만 다른 CYP 동질효소를 억제하지 않는다. CYP 동질효소의 유도제도 아니다. 리나글립틴은 P-당단백의 기질이고 디곡신의 P-당단백 매개 수송을 약한 정도로 억제한다. 이러한 결과 및 생체내 약물상호작용 연구에서 리나글립틴은 다른 P-gp 기질들과 상호작용을 나타낼 것으로 고려되지 않는다.
리나글립틴은 생체내 시험에서 OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- 및 OCTN2 의 기질이었으며 따라서 OATP8- 매개 간 흡수, OCT2- 매개 신장흡수 및 OAT4-, OCTN1- 및 OCTN2- 매개 신장 분비 및 재흡수가 될 가능성이 있음을 나타낸다. OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 및 OATP2 의 활성은 다소 약하게 리나글립틴에 의해 억제되었다.

엠파글리플로진:
엠파글리플로진은 건강한 대상자에게 리나글립틴, 메트포르민, 글리메프리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 와파린, 디곡신, 라미프릴, 이뇨제 및 경구용 피임제와 병용투여되었을 때 이들 약물의 약동학에 임상적으로 관련 있는 영향을 나타내지 않았다. 엠파글리플로진이 다음 약물과 병용투여시 엠파글리플로진의 AUC가 상승하였다: 겜피브로질(59%), 리팜피신(35%), 프로베네시드(53%). 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않았다. 엠파글리플로진은 치아짓 및 루프성 이뇨제의 이뇨효과를 상승시킴으로써 탈수증 및 저혈압의 위험성을 증가시킬 수 있다.

리나글립틴:
리나글립틴은 메트포르민, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 피오글리타존, 와파린, 디곡신 엠파글리플로진 또는 경구 피임제의 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않아 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-당단백 및 유기양이온수송체(OCT)의 기질과 약물상호작용을 일으킬 경향이 낮을 것으로 고려된다.
리나글립틴의 노출변화(AUC)는 리토나비르(약 2배 상승) 및 리팜피신(40% 감소)와 병용투여되었을 때 나타났다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않았다.

3) 임상시험 정보
총 2,173명의 혈당이 조절되지 않은 제2형 당뇨병 환자가 이 약의 안전성과 유효성을 평가하는 임상시험에 참여하였다. 이 중 1,005명에게 이 약 10/5mg 또는 25/5mg 제제가 투여되었다. 임상시험에서 대상자들에게 최대 24주 또는 52주간 투여되었다.

메트포르민과 이 약의 병용투여
메트포르민 투여시 적절히 조절되지 않은 환자를 대상으로 실시한 요인 설계 임상시험에서 이 약 10/5 mg 및 25/5 mg 용량으로 24주간 투여 시 리나글립틴 5 mg, 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 을 단일제로 투여한 것 보다 통계적으로 현저히 HbA1c 및 금식혈당(FPG)를 개선하였다. 리나글립틴 5mg과 비교 시 이 약은 체중에 대해서도 통계적으로 현저히 개선하였다.

표 2. 메트포르민 단독요법으로 적절히 혈당조절이 되지 않은 환자에게 병용 요법으로 이 약 및 이 약의 개개 주성분을 병용 투여하여 비교한 임상시험에서의 유효성 변수

	이 약 10/5mg	이 약 25/5mg	엠파글리플로진 25mg	엠파글리플로진 10mg	리나글립틴 5mg
주평가 변수: HbA1c(%) - 24주					
분석대상자 수	**134**	**135**	**140**	**137**	**128**
베이스라인 평균(SE)	7.90 (0.07)	7.95 (0.07)	8.02 (0.07)	8.00 (0.08)	8.02 (0.08)
24주 후 베이스라인에서의 변화 1:	-1.19 (0.06)	-1.08 (0.06)	-0.62 (0.06)	-0.66 (0.06)	-0.70 (0.06)

- 조정된 평균 2(SE)					
엠파글리플로진 대비 1 - 조정된 평균 2(SE) - 95.0% CI - p-값	vs. 25 mg -0.58 (0.09) -0.75, -0.41 <0.0001	vs. 10 mg -0.42 (0.09) -0.59, -0.25 <0.0001	--	--	--
리나글립틴 5mg 대비 1 - 조정된 평균 2(SE) - 95.0% CI - p-값	-0.50 (0.09) -0.67, -0.32 <0.0001	-0.39 (0.09) -0.56, -0.21 <0.0001	--	--	--
1 최종 관찰(혈당 구제약 투여 전) 값 준용(LCOF) 2 베이스라인 값 및 층화 대비 조정된 평균					

베이스라인 HbA1c 가 8.5%이상인 환자를 대상으로 사전에 지정된 하위집단에서 이 약 25/5mg 투여 시 24 주 후 베이스라인으로부터 HbA1c 감소는 -1.8%(리나글립틴 5 mg 대비 p<0.0001, 엠파글리플로진 25 mg 대비 p<0.001)이었고, 10/5 mg 투여 시에는 24 주에 -1.6%(리나글립틴 5 mg 대비 p<0.0001, 엠파글리플로진 10 mg 대비는 유의하지 않았음)감소 하였음. 전반적인 24 주에 관찰된 HbA1c 감소는 52 주까지 유지되었다.

메트포르민 및 리나글립틴 투여에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 투여
메트포르민 및 리나글립틴 투여에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴 5 mg 투여군 및 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg 투여군 모두 24 주간 투여하였을 때 위약/리나글립틴 5 mg 투여군 대비 통계적으로 현저하게 HbA1c, FPG 및 체중 측면에서 개선을 나타내었다. 임상시험 수행 중 모든 환자군은 메트포르민 및 리나글립틴 5mg 투여를 유지하였다. 베이스라인 HbA1c 가 7%이상인 환자에서 엠파글리플로진/리나글립틴 두 용량군 모두 위약/리나글립틴 5mg 투여 군 보다 목표 HbA1c 인 7%미만을 달성한 환자수가 통계적으로 현저한 차이를 나타내었다(표 5). 이 약 치료 24 주 후 수축기 및 이완기 혈압 모두 감소되었는데 25/5mg 투여군의 경우 -2.6/-1.1mmHg (위약 투여군 대비 SBP, DBP 모두 통계적으로 유의하지 않음) 감소시켰고 10/5mg 투여군의 경우 -1.3/-0.1mmHg(위약 투여군 대비 SBP, DBP 모두 통계적으로 유의하지 않음)의 차이가 관찰되었다.
엠파글리플로진 25mg/리나글립틴 5mg 을 투여 받은 환자 4 명 (3.6%), 엠파글리플로진 10mg/리나글립틴 5mg 투여 환자 2 명 (1.8%)에게 구제약물이 투여된 반면 위약/리나글립틴 5mg 투여 환자는 13 명(12.0%)에게 구제약물이 투여되었다.

표 3. 메트포르민 및 리나글립틴 투여에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 병용 요법으로 이 약을 병용 투여하여 엠파글리플로진과 위약을 비교한 임상시험에서의 유효성 변수

	메트포르민+리나글립틴5mg		
	엠파글리플로진10mg1	엠파글리플로진 25mg1	위약2

HbA1c (%) - 24 주3			
대상자수	109	110	106
베이스라인(평균)	7.97	7.97	7.96
베이스라인으로부터의변화 (조정된평균)	-0.65	-0.56	0.14
위약대비 (조정된평균) (95% CI)2	-0.79 (1.02, 0.55) p<0.0001	-0.7 (0.93, 0.46) p<0.0001	
체중-24주3			
대상자수	109	110	106
베이스라인(평균)	88.4	84.4	82.3
베이스라인으로부터의변화 (조정된평균)	-3.1	-2.5	-0.3
위약대비 (조정된평균) (95% CI)1	-2.8 (3.5, 2.1) p<0.0001	-2.2 (2.9, 1.5) p<0.0001	
베이스라인 HbA1c ≥7%	환자가HbA1c<7%에도달하는환자수(%)-24주4		
대상자수	100	107	100
HbA1c <7% 에도달하는환자수(%)	37	32.7	17
위약대비 (확률비,95%CI)5	4 (1.9, 8.7)	2.9 (1.4, 6.1)	

1 엠파글리플로진 10mg 또는 25mg 투여군으로 무작위 배정된 환자는 메트포르민 기저요법 하에 이 약 10/5mg 또는 25/5mg 을 병용 투여함.

2 위약 투여군으로 무작위 배정된 환자는 메트포르민 기저요법 하에 위약/리나글립틴 5mg 을 병용 투여함.

3 FAS(OC)에 대한 MMRM 모델에는 베이스라인 HbA1c,베이스라인 eGFR (MDRD), 지정학적 위치, 방문 치료 및 방문 결과에 의한 치료제가 포함되었다. FPG 에는 베이스라인 FPG 도 포함되었다. 체중에 대해서는 베이스라인 체중도 포함되었다.

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

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

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

엠파글리플로진 10 mg 또는 엠파글리플로진 25mg 과 메트포르민의 병용요법에도 적절히 조절되지 않은 환자에게 리나글립틴 5mg 투여

엠파글리플로진 10 mg 또는 엠파글리플로진 25mg 과 메트포르민의 병용요법에도 적절히 조절되지 않은 환자에게 리나글립틴 5mg 또는 위약을 24 주간 투여한 임상시험에서 두 군(메트포르민+엠파글리플로진 10mg 및 메트포르민+엠파글리플로진 25mg) 모두 리나글리틴 5mg 병용이 위약 대비 HbA1c 에 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.

표 4. 엠파글리플로진 25 mg 또는 10 mg 과 메트포르민 병용요법에도 적절하게 조절되지 않은 환자에게 이 약 10/5 mg 과 엠파글리플로진 10 mg 투여군을 비교 또는 이 약 25/5 mg 과 엠파글리플로진 2 5mg 투여군을 비교한 임상시험에서의 유효성 변수

	메트포르민+ 엠파글리플로진10mg		메트포르민+ 엠파글리플로진25mg	
	리나글립틴5mg	위약	리나글립틴5mg	위약
HbA1c (%) – 24 주1				
대상자수	122	125	109	108
베이스라인(평균)	8.04	8.03	7.82	7.88
베이스라인으로부터의변화 (조정된평균)	-0.53	-0.21	-0.58	-0.1
위약대비(조정된평균) (95% CI)	-0.32 (-0.52, -0.13) p=0.0013		-0.47 (-0.66, -0.28) p<0.0001	
베이스라인 HbA1c ≥7% 환자가HbA1c<7%에도달하는환자수(%)-24주2				
대상자수	116	119	100	107
HbA1c <7% 에도달하는환자수(%)	25.9	10.9	36	15
위약대비 (확률비,95%CI)3	3.965 (1.771, 8.876) p=0.0008		4.429 (2.097, 9.353) p<0.0001	

1 FAS (OC)에 대한 MMRM 모델에는 베이스라인 HbA1c,베이스라인 eGFR (MDRD), 지정학적 위치, 방문 치료 및 방문 결과에 의한 치료제가 포함되었다. FPG 에는 베이스라인 FPG 도 포함되었다.

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

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

심혈관계 안정성
전향적이고 사전에 지정된 메타분석에서 9,459 명의 제 2 형 당뇨 환자가 포함된 19 개의 리나글립틴 임상시험에서의 독립적으로 판정된 심혈관계사건에 대한 분석 결과 리나글립틴은 심혈관계위험을 증가시키지 않았다.

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

① 발암성
엠파글리플로진과 리나글립틴의 복합제로 발암성을 평가한 연구는 수행되지 않았다.

엠파글리플로진은 암컷 랫트에 대해 25mg 제형의 임상 AUC 노출도의 약 72 배인 최대 700mg/kg/일의 용량으로 투여하였을 때까지 종양의 발생정도를 증가시키지 않았다. 수컷 랫트의 경우 700mg/kg/일의 용량을 투여하였을 때 장간막 림프절에 치료제 관련성 양성 정맥 증식 병변(혈관종)이 관찰되었으나 300mg/kg/일에서는 관찰되지 않았다. 이는 25mg 제형의 임상 AUC 노출도의 약 26 배이다. 엠파글리플로진은 암컷 마우스에서 최대 1000mg/kg/일 (25mg 제형의 임상 AUC 노출도의 약 62 배)까지 종양의 발생정도를 증가시키지 않았다. 수컷 마우스의 1000mg/kg/일 용량에서 신장 종양을 유도하였으나, 300mg/kg/일(25mg 제형의 임상 AUC 노출도의 약 11 배)의 용량을 투여하였을 때 신장 종양이 관찰되지 않았다. 수컷 마우스에 엠파글리플로진을 700mg/kg/일(25mg 제형의 임상 AUC 노출도의 약 45 배) 투여하였을 때 신장 선종 및 암종이 증가되었다. 이러한 종양의 작용기전은 수컷 마우스의 신장 병리 및 대사 경로의 자연적인 성향에 따른 것이며 인체에 적용되지는 않는다. 수컷 마우스 신장 종양은 인체과 무관한 것으로 고려된다.

리나글립틴을 6, 18 및 60mg/kg/일을 수컷과 암컷에게 경구 투여한 2 년간의 발암성 연구가 수행되었다. 최대 60mg/kg/일의 용량까지 어떠한 기관에도 종양 발생 정도를 증가시키지 않았다. 이 용량은 AUC 를 비교하였을 때 5mg 제형의 성인 최대 권장 용량(MRHD)에서의 노출도 보다 약 418 배에 해당된다. 수컷 및 암컷 마우스를 대상으로 8, 25 및 80mg/kg/일까지 투여한 2 년간의 발암성 연구가 수행되었다. 최대

80mg/kg/일(MRHD 에서 인체 노출도의 약 242 배)까지 발암성 위험을 나타낸 증거는 없었다.

② 유전독성
엠파글리플로진과 리나글립틴의 복합제에 대한 유전독성 연구는 수행되지 않았다.
엠파글리플로진과 리나글립틴은 유전독성을 나타내지 않는다.

③ 생식독성
랫트에서의 출생 전 후 독성 시험에서 엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 4배에 해당하는 모체 노출에서 새끼의 체중 감소가 관찰되었다. 이러한 영향은 엠파글리플 로진의 최대 임상 노출과 동일한 전신 노출에서는 보이지 않았다. 이 결과의 사람에의 관련성은 불분명하다.
엠파글리플로진을 출생 후 21 일에서 90 일까지 투여한 랫트의 발육기 독성연구에서 100mg/kg/일의 용량(25mg 제제의 최대 임상용량의 약 11 배)에서 유해하지 않으나 극소에서 경등도의 신세뇨관 및 골반 확장이 관찰되었다. 이러한 관찰은 휴약 회복기인 13 주차에 소실되었다.
리나글립틴을 임상용량의 900 배에 해당하는 양을 노출 시 수태능 또는 초기 배발생에 유해한 반응은 관찰되지 않았다. 기관 형성기에 리나글립틴을 투여 시 최기형성은 관찰되지 않았다. 랫트에서 모체 독성이 나타난 용량에서만 약간의 골화 지연 및 토끼에서 배태자 소실의 증가가 관찰되었다.
리나글립틴의 랫트 출생 전 후 독성 시험에서 최대 임상 노출양의 1,500배에 해당하는 모체용량에서 새끼의 체중 감소가 관찰되었다. 최대 임상 노출양의 1,500배에 해당하는 용량에서는 이러한 영향이 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 엠파글리플로진
* 주성분 제조원 : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
- 주소 : Binger Straβe 173, D-55216 Ingelheim, Germany
- DMF 등록번호 : 수2807-5-ND
○ 리나글립틴

* 주성분 제조원 : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
- 주소 : Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany
- DMF 등록번호 : 수426-3-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 나목 규정에 의한 재심사대상의약품임. - 재심사 기간: 2017.03.31. ~ 2023.03.30. - 재심사 신청기간: 2023.03.31. ~ 2023.06.30. 2. 신약 등의 재심사 기준(식품의약품안전처 고시 제2016-97호, 2016.9.6.)을 준수할 것. 3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.05.18				1)2013.06.26 2)2010.09.27

보완요청 일자		2016.07.11	2016.07.11	2016.08.24	[1)]2013.08.29. [2)]2010.12.20
보완접수 일자		2017.01.20	2017.01.20	2016.10.07	[1)]2014.03.18. [2)]2011.07.29
최종처리 일자	2017.03.31				[1)]2014.05.21 [2)]2011.09.09

[1)]엠파글리플로진

[2)]리나글립틴

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1]

Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성(복합제)

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

나. 반복투여독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 엠파글리플로진과 리나글립틴 복합제 함량으로 25/5 mg, 10/5 mg 허가 신청함
- 랫드 13주 엠파글리플로진/리나글립틴 병용 반복투여독성시험에서 각각의 단일제 투여와 비교하여 새로운 표적 장기가 확인되지 않음
- 엠파글리플로진과 리나글립틴 복합제 개발을 위해 1상 임상시험 2개, 3상 임상시험 3개가 실시되었으며, 3상 임상시험은 엠파글리플로진/리나글립틴 FDC로 실시하였다.
- 생체이용률 시험에서 FDC empa/lina 25/5 정제는 엠파글리플로진과 리나글립틴 개별 정제 병용 투여와 AUC 및 Cmax에 대한 생물학적동등성을 입증하였다.(10/5mg은 생동수준에 해당하나 미입증)
- empa 50과 lina 5 반복 병용투여시 약물 상호작용은 임상적으로 유의하지 않으므로 병용투여 및 복합제 개발은 타당하다.

[약어 및 정의]

- SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2)
- FDC : Fixed dose combination 고정용량복합제
- empa/lina FDC : 엠파글리플로진/메트포르민 고정용량복합제
- empa+lina : 엠파글리플로진+리나글립틴 병용투여
- BI 10773 : 엠파글리플로진 코드명
- BI 1356 : 리나글립틴 코드명
- MMRM : Mixed model repeated measures

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 경구용 항당뇨약물(OAD)
- 약리작용 기전

- 엠파글리플로진 : SGLT2의 가역적이고, 강력하고(IC50 1.3 nmol), 선택적인 경쟁적 저해제로서 신장에서 포도당 재흡수를 감소시켜 제2형 당뇨병 환자들에서 혈당 조절을 향상시킴
- 리나글립틴 : DPP-4 억제제로서 활성형 인크레틴 호르몬과 GLP-1, GIP(포도당-의존적 인슐린 자극 펩티드)가 분해되는 것을 방지하여 식후 인슐린을 증가시키고 글루카곤 농도를 감소시켜 식후 혈당 변동성을 감소시킴. 간에서 포도당 생성을 감소시키고, 포도당의 장내 흡수를 감소시키며, 말초혈관 포도당 흡수 및 이용을 증가시켜 인슐린 감수성을 향상시킴

- 기타 약물의 간단한 설명 : 해당 약물은 2가지 다른 기전의 약물을 복합한 고정용량 복합제로 제2형 당뇨 환자에서의 혈당강하 목적으로 개발
- 당해 의약품의 간단한 특장점 :

- 개별 성분의 단독 투여 대비 혈당 강하 정도가 증가될 것으로 기대
- 고용량 조합의 고정용량 복합제는 개별 단일제와의 생체이용률이 유사하여 기존 개별 단일제의 고용량 복용환자에서 복합제로의 대체 가능하여 복약순응도 개선 기대

1.2. 기원 및 개발경위

- 엠파글리플로진과 리나글립틴의 상호보완적 작용 기전을 고려할 때, 엠파글리플로진/리나글립틴 FDC는 단독 투여에 비하여 혈당 조절을 잠재적으로 개선시킬 수 있을 것임. 또한 복합제는 엠파글리플로진과 리나글립틴의 1일 1회 1정 투여의 편리성으로 치료 순응도를 증대시킴
- 엠파글리플로진/메트포르민 FDC 1일 1회, 10mg/5mg 및 25mg/5mg의 2가지 용량으로 개발함
- 국외 허가

- FDA 2015.01.30. 허가
- EU 2016.11.11. 허가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨병 : 당뇨병은 췌장 β 세포에서 인슐린의 부적절한 분비와 말초조직에서의 인슐린 저항성으로 인한 인슐린 작용 결핍으로 인해 발생되는 고혈당증 질환

- 제1형과 제2형으로 분류
- 절대적인 인슐린 결핍은 제1형 당뇨병의 원인이지만, 인슐린 분비 장애와 인슐린 저항성은 제2형 당뇨병과 관련이 있다.
- 고혈당증은 거대혈관병증(macroangiopathies) (대뇌혈관질환, 허혈성 심장질환, 말초혈관 질환)과 미세혈관병증(microangiopathies) (당뇨병성 신병증, 신경병증, 망막병증)과 같은 당뇨병성 합병증을 발생함

- 다음 중 한 항목에 해당하면 당뇨병으로 진단

- 공복 혈장 혈당≥126 mg/dL (반복하여 확인)

- 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)과 임의 혈장 혈당≥200 mg/dL
- 75 g 경구당부하검사 후 2 시간 혈장 혈당≥200 mg/dL
- HbA1c≥6.5 %

- 당뇨병 치료제 중 SGLT2 계열의 제제는 포시가정(다파글리플로진), 인보카나정(이프라글리플로진), 자디앙정(엠파글리플로진), 슈글렛정(이프라글리플로진)이 허가되었음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- SGLT-2 저해제로서 엠파글리플로진의 약리기전과 관련하여 탈수 등 체액량 감소
- SGLT-2 관련하여 엠파글리플로진의 케토산증 위험성이 있음
- DPP-4 저해제로서 리나글립틴 급성 췌장염 보고됨

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

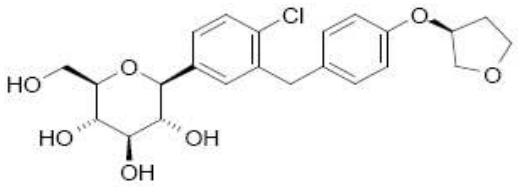
- 해당사항 없음

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

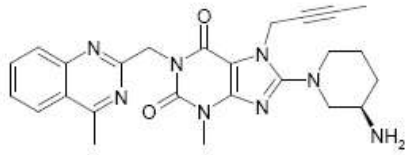
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 엠파글리플로진
- 일반명 : (1S)-1,5-anhydro-1-(4-chloro-3- {4-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzyl}phenyl)-D-glucitol
- 분자식 : $C_{23}H_{27}ClO_7$ (MW 450.91)
- 구조식 :



- 명칭 : 리나글립틴
- 일반명 : 8-[(3R)-3-aminopiperidin-1yl]-7-but-2-yn-1-yl-3-methyl-1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3,7-dihydro-1Hpurine-2,6-dione
- 분자식 : $C_{25}H_{28}N_8O_2$ (MW 472.54)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 엠파글리플로진

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

2) 리나글립틴

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건		용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃±2℃/60±5% RH		블리스터 Alu-PVC/PVDC	기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75% RH		블리스터 Alu-PVC/PVDC	기준 내 적합
가혹시험	광	250 Wh/m2 1,200,000 lux	비포장	기준 내 적합
	온도	50℃	Alu-Alu 블리스터	기준 내 적합
	습도	25℃/60%RH	개봉 HDPE 병	습도와 온도 증가에 따라 붕해 느려지고 두 주성분 모두 용출 감소(40℃/75%RH 일부 용출기준 부적합) 특정 유연물질의 미비한 증가
		30℃/75%RH		
		40℃/75%RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월
- FDA GLYXAMBI (empagliflozin and linagliptin) tablets, 25/5mg, 10/5mg(2015.01.30.),
- EMA GLYXAMBI (empagliflozin and linagliptin) tablets, 25/5mg, 10/5mg(2016.11.11.)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출한 가속 6개월, 장기 36개월 안정성시험자료를 토대로 신청 사용기간 '제조일로부터 36개월' 인정 가능

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
반복투여 독성시험	랫드 Wistar (Han)	경구	2주	E/L : 30/15 100/50 500/250 E : 500	Yes
	랫드 Wistar (Han)	경구	13주	E/L : 30/6 30/15	Yes

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
					100/20 300/60 E : 300 L : 60	
생식· 발생 독성시험	Seg II	랫드 Wistar (Han)	경구	GD 7-16	E/L : 30/15 300/60 700/140	No
	Seg II	랫드 Wistar (Han)	경구	GD 7-16	E/L : 30/15 300/60 700/140 E : 700 L : 140	Yes

*E: 엠파글리플로진, L: 리나글립틴

• 엠파글리플로진/리나글립틴 고정용량 복합제 개발을 위해 엠파글리플로진/리나글립틴을 사용하여 13주 반복투여 독성시험이 실시되었다. 또한, 엠파글리플로진/리나클립틴 병용에 대한 배태자발생시험이 랫드에서 실시되었다.

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

• 해당사항 없음(신약전문공개 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

• 랫드에서 13주 엠파글리플로진/리나글립틴 병용투여 독성시험에서 각각 단일제 투여와 비교하여 새로운 표적 장기가 확인되지 않았다.

• 랫드에서 13주 반복투여독성시험에서 엠파글리플로진과 리나글립틴 병용투여시 NOAEL은 엠파글리플로진/리나글립틴 100/20 mg/kg/day으로 판단되었다. 엠파글리플로진/리나글립틴 300/60 mg/kg/day과 엠파글리플로진 300 mg/kg/day에서 체중감소가 나타났다. 병용투여로 인해 증가된 독성양상은 확인되지 않았으며, 적절한 노출 안전역을 가진다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

1) 엠파글리플로진과 리나글립틴 병용요법의 ZDF 랫드 경구 당부하검사(OGTT) 시험

• 엠파글리플로진 3mg/kg와 리나글립틴 1mg/kg 병용투여 시, 혈장 포도당 AUC의 감소가 관찰되었다. 혈당 변동폭의 AUC는 엠파글리플로진 3mg/kg 단독요법으로 30%, 리나글립틴 1mg/kg 단독요법으로 33%

감소하였다. 엠파글리플로진 3mg/kg과 리나글립틴 1mg/kg의 병용요법은 혈당 변동폭의 AUC를 49% 감소시켰고, 단독요법 결과보다 유의하게 더 컸다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험
  - 엠파글리플로진은 강한 SGLT2 억제제(IC50=1.3 nM)이고, 리나글립틴은 DPP-4) 억제제IC50=1 nM)로 혈당 강하 효과를 나타낸다.
  - 개개의 주성분(엠파글리플로진, 리나글립틴)이 당뇨병 치료에 대한 효능효과가 있으므로, 신규 복합제의 효력시험자료 면제 가능한 사항이나 효력시험 자료를 제출하였다. (제28조제4항, [별표1] 주2. 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제)
  - ZDF 랫드를 이용한 경구 당부하검사(OGTT)에서 포도당 AUC 감소는 엠파글리플로진과 리나글립틴 병용투여시 엠파글리플로진과 리나글립틴 단독투여보다 유의한 감소를 나타내었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험결과보고서 GCP 준수
- 외국허가당시(EMA) 제출자료 리스트 자료 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 2건의 1상, 3건의 3상 임상시험

1상	**1275.3/U11-1690** 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴 5 mg 고정용량 복합제 정제의 상대 생체이용률과 음식 효과
1상	**1245.30/U10-2248** 엠파글리플로진 50 mg와 리나글립틴 5 mg 병용투여 약물상호작용
3상	**1275.9/c02820144** **(met+lina5)** 24 weeks of double-blind treatment, empa3 vs. placebo, add-on therapy to the DPP-4 inhibitor lina 5 and metformin background therapy
3상	**1275.10/c02714511** **(met+empa25)** 24 weeks of double-blind treatment, lina3 vs. placebo, add-on therapy to the SGLT-2 inhibitor

	empa 25 and metformin background therapy **(met+empa5)** 24 weeks of double-blind treatment, lina3 vs. placebo, add-on to the SGLT-2 inhibitor empa 10 and metformin background therapy
3상	**1275.1/U13-2755** **(met)** empa/lina FDCs3 vs. individual components4 on metformin background therapy primary analysis at Week 24, exploratory analyses at Week 52 **(naive)** empa/lina FDCs3 vs. individual components4 in drug-naïve patients primary analysis at Week 24, exploratory analyses at Week 52

6.3. 생물약제학시험

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ 생물약제학							
1상	1275.3/ 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴 5 mg 고정용량 복합제 정제의 상대 생체이용률과 음식효과		• 건강한 성인 남성 및 여성 총 42명 (24명, 식이 18명) <평가항목> • 1차 평가항목 : BI 10773 AUC0-tz, Cmax 리나글립틴 AUC0-72, Cmax <시험결과> • BI 10773의 기하평균 AUC0-tz는 5990 nmol·h/L (FDC A1), 5720 nmol·h/L (개별 정제), 5400 nmol·h/L (식후상태 FDC A1), 5490 nmol·h/L (FDC A3)의 4개의 치료에 대해 유사하였다. BI 10773의 기하평균 Cmax는 FDC A1 정제 (862 nmol/L), 개별 정제 (803 nmol/L), FDC 정제 (787 nmol/L)에 대해 유사하였으나, FDC A1 정제를 식후상태 (583 nmol/L)에서 투여한 후 감소되었다. 약물 투여후, 최고 BI 10773 혈장 농도는 중앙값 tmax 1.50시간 (FDC A1), 1.25시간 (개별 정제), 2.00시간 (식후상태 FDC A1), 1.50시간 (FDC A3)에서 관찰되었다. 리나글립틴의 기하평균 AUC0-72도 264 nmol·h/L (FDC A1), 250 nmol·h/L (개별 정제), 250 nmol·h/L (식후상태 FDC A1), 247 nmol·h/L (FDC A3)의 4개 치료에 대해 유사하였다. 리나글립틴의 기하평균 Cmax은 FDC A1 정제 (8.19 nmol/L), 개별 정제 (7.49 nmol/L), FDC 정제 (7.93 nmol/L)에 대해 유사하였으나, FDC A1 정제를 식후상태 (6.14 nmol/L)에서 투여하였을 때 감소되었다. 약물 투여후, 최대 리나글립틴 혈장 농도는 중앙값 tmax 1.50시간 (FDC A1), 1.75시간 (개별 정제), 2.25시간 (식후상태 FDC A1), 1.50시간 (FDC A3)에서 관찰되었다. <BI 10773 약동학 평가변수 분석 결과> - 각 투여군 - FDA A1(공복)에 대해 2개의 파트 별(18명/24명) <리나글립틴 약동학 평가변수 분석 결과> - 각 투여군 - FDA A1(공복)에 대해 2개의 파트 별도(18명/24명)		

		• BI 10773과 리나글립틴의 AUC 및 Cmax에 대한 90% 신뢰구간은 FDC A1 정제를 개별 정제와 비교하였을 때 그리고 FDC 정제의 2개의 다른 제제를 비교하였을 때 80-125%의 생물동등성 범위 내에 있었다. FDC A1 정제를 식후상태에서 투여하였을 때, AUC는 공복상태에서 복용한 동일한 정제와 비교하여 BI 10773의 경우 15%까지 그리고 리나글립틴의 경우 9%까지 감소되었고, Cmax는 BI 10773의 경우 39%까지 그리고 리나글립틴의 경우 32%까지 감소되었다. AUC에 대한 90% 신뢰구간이 80-125%의 허용범위 내에 포함되었으므로, Cmax에 대한 음식의 효과는 임상적으로 관련이 없을 것으로 고려된다.

6.4. 임상약리시험

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과
§ 임상약리							
1상	1245.30/ 건강한 남성 지원자에게 BI 10773 50 mg과 리나글립틴(linagliptin) 5 mg을 다회 단독 투여하는 것과 비교하여 BI 10773 50 mg과 리나글립틴 5 mg을 다회 병용 투여하는 것의 상대적 생체이용률을 조사하기 위한 시험(공개형, 무작위 배정, 교차, 1상 시험)		• 건강한 성인 남성 및 여성 총 16명 <투여용량 및 투여기간> • 2개 순서군 - AB-C (8명) - C-AB (8명) A: BI 10773 25mg*2정 투여, 5일 B: BI 10773 25mg*2정 및 리나글립틴 5mg 개별 정제 병용 투여, 7일 C: 리글립틴 5mg, 7일 * AB 5+7일 투여, C 7일 투여 <평가항목> • 1차 평가항목 : BI 10773 AUCτ,ss, Cmax,ss 리나글립틴 AUCτ,ss, Cmax,ss <시험결과> • BI 10773의 기하 평균 AUCτ,ss는 리나글립틴과 병용 투여하였을 때나(9390 nmol·h/L, 17.2% 기하변이계수[gCV]) 단독 투여하였을 때나(9230 nmol·h/L, 12.1% gCV) 비슷하였으나, 기하평균 Cmax,ss는 BI 10773을 단독 투여하였을 때 1440 nmol/L (16.0 % gCV)이었던 것이 리나글립틴과 병용 투여하였을 때 1270 nmol/L (27.1% gCV)으로 감소하였다. BI 10773의 중간 tmax,ss는 단독 투여하였을 때(1.0 h)보다 리나글립틴과 병용 투여하였을 때(1.5 h) 약간 더 길었다. 리나글립틴의 기하평균 AUCτ,ss는 BI 10773과 병용 투여하였을 때 158 nmol·h/L (14.7% gCV), 단독 투여하였을 때 152 nmolh/L (16.9% gCV)이었다. 리나글립틴을 단독 투여하였을 때 기하 평균 Cmax,ss는 11.0 nmol/L (30.3% gCV)이었던 것에 비해서, 리나글립틴과 BI 10773을 병용 투여하였을 때 기하 평균 Cmax,ss는 11.2 nmol/L (28.6% gCV)이었다. 리나글립틴의 중간 tmax,ss는 두 투여군 모두에서 1.5 h이었다. • 리나글립틴에 대한 AUCτ,ss와 Cmax,ss 및 BI 10773에 대한 AUCτ,ss의 조정 기하 평균 비의 90% 신뢰구간은 생물학적 동등성 허용 한계인 80% ~ 125% 내에 있었다. BI 10773의 기하 평균 Cmax,ss는 리나글립틴과 병용 투여하였을 때 약 12% 감소하였다.				

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자
피험자수</th><th>투여용량</th><th>투여
기간</th><th>평가
항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">§ Efficacy 3상</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="2">[1275.9/c02820144]
메트포르민 기저요법에 리나글립틴 5 mg 1일 1회 투여로 16주간 치료한 후 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자들에서 리나글립틴 5 mg과 경구용 고정용량 복합제로 투여하였을 때 위약과 비교하여 엠파글리플로진 10 mg 및 25 mg 1일 1회 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중맹검, 평행군, 24주 시험</td><td colspan="5">[대상환자]
• 16주 동안 메트포르민(≥1500 mg/day) 기저요법에 추가하여 linagliptin 5 mg을 1일 1회 투여한 제2형 당뇨병 환자(HbA1c ≥ 7.0% ~ ≤ 10.5%)
• 이중맹검 무작위배정 총 333명

[투여용량/기간]
<table><tr><td>시험군</td><td>시험군</td><td>대조군</td></tr><tr><td>Empagliflozin 25 mg/
linagliptin 5 mg FDC</td><td>Empagliflozin 10 mg/
linagliptin 5 mg FDC</td><td>Linagliptin 5 mg
+placebo</td></tr><tr><td>111명</td><td>112명</td><td>110명</td></tr></table>• 투여기간 : 24주

[시험결과]
• 1차 평가변수(HbA1c)와 주요 2차 평가변수(FPG, 체중)에 대해 lina 5에 대한 추가요법으로 각각 empa 25 및 empa 10에 대한 위약과 비교시 통계적으로 유의한 감소가 확인됨</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="2">[1276.10/c02714451]
엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 1일 1회 + 메트포르민 기저요법으로 16주간 치료한 후 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자들에서 24주 동안 엠파글리플로진 10 mg 또는 25mg과 함께 고정용량 복합제로 투여한 리나글립틴 5 mg의 위약 대비 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중맹검, 평행군 시험</td><td colspan="5">[대상환자]
• 16주 동안 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 1일 1회 + 메트포르민(≥1500 mg/day) 기저요법 투여한 제2형 당뇨병 환자 (HbA1c ≥ 7.0% ~ ≤ 10.5%)
• 이중맹검 무작위배정
A: 메트포르민+EMPA 25에 대한 추가요법 226명
B: 메트포르민+EMPA 10에 대한 추가요법 256명

[투여용량/기간]
<table><tr><td colspan="2">A : 메트포르민+EMPA 25 추가요법
무작위배정(치료기간)</td><td colspan="2">B : 메트포르민+EMPA 10 추가요법
무작위배정(치료기간)</td></tr><tr><td>시험군</td><td>대조군</td><td>시험군</td><td>대조군</td></tr><tr><td>Empagliflozin 25 mg/
linagliptin 5 mg FDC</td><td>Empagliflozin 25mg
+placebo</td><td>Empagliflozin 10 mg/
linagliptin 5 mg FDC</td><td>Empagliflozin 10mg
+placebo</td></tr><tr><td>114명</td><td>112명</td><td>126명</td><td>130명</td></tr></table>• 투여기간 : 24주

[시험결과]
A : 메트포르민+EMPA 25 추가요법
• empa 25에 대한 추가요법으로 위약과 비교하여 lina 5에 대한 1차 평가변수 및 주요 2차 평가변수에 대한 통계적으로 유의한 감소가 확인
B : 메트포르민+EMPA 10 추가요법
• empa 10에 대한 추가요법으로 위약과 비교하여 lina 5에 대한 1차 평가변수 및 주요 2차 평가변수에 대한 통계적으로 유의한 감소가 확인</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="2">[1275.1/U13-2755]
혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병을 가진 치료경험이 없는 환자와 메트포르민으로 치료</td><td colspan="5">[대상환자]
• 치료경험이 없거나 또는 메트포르민으로 투여받고 있는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c ≥ 7.0% ~ ≤ 10.5%)</td></tr>
</table>

	받은 환자들에서 52주 동안 개별 구성성분 (BI 10773 25 mg, BI 10773 10 mg, 리나글립틴 5 mg)과 비교하여 BI 10773 25 mg/리나글립틴 5 mg 및 BI 10773 10 mg/리나글립틴 5 mg 고정용량 복합제의 1일 1회 경구투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중맹검, 평행군 시험	**[투여용량/기간]** - 메트포르민을 기저요법으로 투여받은 환자군 686명

메트포르민에 추가병용요법				
시험군	시험군	대조군	대조군	대조군
Empagliflozin 25 mg/ linagliptin 5 mg FDC	Empagliflozin 10 mg/ linagliptin 5 mg FDC	Empagliflozin 25mg +placebo	Empagliflozin 10mg +placebo	limagliptin 5mg +placebo
137명	136명	141명	140명	132명
기저요법 : 메트포르민				

- 이전 치료 경험이 없는 환자군 677명

초기 병용요법				
시험군	시험군	대조군	대조군	대조군
Empagliflozin 25 mg/ linagliptin 5 mg FDC	Empagliflozin 10 mg/ linagliptin 5 mg FDC	Empagliflozin 25mg +placebo	Empagliflozin 10mg +placebo	limagliptin 5mg +placebo
137명	136명	135명	134명	135명

- 투여기간 : 52주

[시험결과]

메트포르민을 기저요법으로 투여받은 환자군

- 각각의 엠파글리플로진 용량 대비 그리고 리나글립틴 5 mg 치료 대비 FDC 용량의 우월성이 치료 24주 후 HbA1c의 변화에 대해 입증됨

이전 치료경험이 없는 환자군

- HbA1c 변화량에 대해 FDC 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴 5 mg은 리나글립틴 5 mg 치료에 우월한 것으로 입증되었으나 ($p<0.0001$), FDC 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴 5 mg과 엠파글리플로진 25 mg 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) [1275.9/c02820144] 메트포르민 기저요법에 리나글립틴 5 mg 1일 1회 투여로 16주간 치료한 후 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자들에서 리나글립틴 5 mg과 경구용 고정용량 복합제로 투여하였을 때 위약과 비교하여 엠파글리플로진 10 mg 및 25 mg 1일 1회 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중맹검, 평행군, 24주 시험

- 시험대상자 : 16주 동안 메트포르민(≥1500 mg/day) 기저요법에 추가하여 linagliptin 5 mg을 1일 1회 투여한 제2형 당뇨병 환자 (HbA1c ≥ 7.0% ~ ≤ 10.5%)
- 투여군 : 이중맹검 무작위배정 총 333명

공개라벨 16주	위약도입기 2주	무작위배정(치료기간)		
		시험군	시험군	대조군
linagliptin 5mg	linagliptin 5mg+ 위약	Empagliflozin 25 mg/ linagliptin 5 mg FDC	Empagliflozin 10 mg/ linagliptin 5 mg FDC	Linagliptin 5 mg +placebo
		111명	112명	110명
기저요법 : 메트포르민				

- 투여기간 : 24주

<유효성 시험결과>

- 계층적 검정 절차에 따라 MMRM FAS (OC) 분석에서 1차 평가변수(HbA1c)와 주요 2차 평가변수(FPG, 체중)에 대해 lina 5에 대한 추가요법으로 각각 empa 25 및 empa 10에 대하여 위약과 비교하였을 때 통계적으로 유의한 감소가 확인되었다.

<Week 24에서 베이스라인 대비 HbA1c, FPG, 체중 변화량>

Table 1 Change in HbA_{1c}, FPG, and body weight from baseline to Week 24 – MMRM FAS (OC)

	Metformin+lina 5		
	Empa 25 N = 110	Empa 10 N = 109	Placebo N = 108
HbA_{1c} ([%]; primary endpoint):			
Mean baseline value (SE)	7.97 (0.08)	7.97 (0.08)	7.96 (0.08)
Adjusted[1] mean change from baseline (SE)	-0.56 (0.08)	-0.65 (0.08)	0.14 (0.09)
Adjusted[1] mean difference empagliflozin vs. placebo (SE)	-0.70 (0.12)	-0.79 (0.12)	
95% confidence interval	(-0.93,-0.46)	(-1.02,-0.55)	
p-value	<0.0001	<0.0001	
FPG ([mmol/L]; key secondary endpoint):			
Mean baseline value (SE)	9.44 (0.23)	9.32 (0.21)	9.04 (0.17)
Adjusted[2] mean change from baseline (SE)	-1.75 (0.18)	-1.46 (0.18)	0.34 (0.19)
Adjusted[2] mean difference empagliflozin vs. placebo (SE)	-2.09 (0.26)	-1.80 (0.26)	
95% confidence interval	(-2.61,-1.57)	(-2.31,-1.28)	
p-value	<0.0001	<0.0001	
Body weight ([kg]; key secondary endpoint):			
Mean baseline value (SE)	84.38 (1.83)	88.41 (1.99)	82.26 (1.94)
Adjusted[2] mean change from baseline (SE)	-2.52 (0.25)	-3.06 (0.25)	-0.30 (0.26)
Adjusted[2] mean difference empagliflozin vs. placebo (SE)	-2.22 (0.36)	-2.77 (0.36)	
95% confidence interval	(-2.92,-1.52)	(-3.47,-2.07)	
p-value	<0.0001	<0.0001	

CI=confidence interval, FAS (OC)=full analysis set using observed cases, FPG =fasting plasma glucose, HbA_{1c}=glycated haemoglobin, MMRM=mixed model repeated measures, N=number of patients in analysis set, SE=standard error,

[1] MMRM model included baseline HbA_{1c} as linear covariate and baseline eGFR, geographical region, treatment, visit, visit by treatment interaction as fixed effect(s). The covariance used to fit the model was unstructured.

[2] For the MMRM analysis of FPG and body weight, baseline FPG and baseline weight were used as additional linear covariates in the corresponding models.

- 베이스라인 HbA1c가 ≥7.0%인 환자들에서, empa 25 투여군에서 환자의 32.7%와 empa 10 투여군에서 환자의 37.0%가 치료 24주 후 HbA1c 7.0% 미만에 도달하였고, 위약군에서는 17.0%의 환자가 도달하였다.
- SBP의 경우, 베이스라인 이후 24주째까지 평균 변화에 대해 위약과 비교하여 empa 25 및 empa 10의 조정된 평균 차이는 각각 -2.6 mmHg (95% CI: -5.5, 0.4) 및 -1.3 mmHg (95% CI: -4.2, 1.7)이었다. DBP의 경우, 베이스라인 이후 24주째까지 평균 변화에 대해 위약과 비교하여 empa 25 및 empa 10의 조정된 평균 차이는 각각

-1.1 mmHg (95% CI: -3.2, 1.0) 및 -0.1 mmHg (95% CI: -2.2, 2.0)였다.

<안전성 시험결과>

- 이상반응은 이중맹검 치료기간 동안 투여군 당 52 ~ 68%로 보고되었다. 각각의 투여군에서 '감염 및 침습' SOC에 해당되는 AE가 가장 빈번하게 보고되었다. 중대한 AE는 투여군에서 3.6 ~ 9.1%로 보고되었다.
- 시험자가 정의한 확인된 저혈당 AE (즉, 혈당 수치가 ≤3.9 mmol/L이거나 다른 사람의 도움이 필요한 저혈당성 사건)은 4명에 대해 보고되었다 (3명은 empa 25 투여군이었고 1명은 위약군이었다).
- 시험자가 정의한 요로감염은 투여군에서 3.6 ~ 7.3%로 보고되었다. 여성 환자가 남성 환자보다 요로감염을 보다 빈번하게 보고하였다. 시험자가 정의한 생식기 감염은 투여군에서 1.8 ~ 4.5%로 보고되었다. 보고된 감염 가운데 중증은 없었다. 병원입원 또는 치료 중단이 요구된 것도 없었다. 체액상실과 관련된 이상반응은 empa 25 투여군에서 1명에 대해 보고되었다. 이 환자는 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 평가된 저혈압 SAE를 경험하였다.
- 췌장염 증례는 없었다.

<이상반응 요약>

Table 2 Overall summary of patients with AEs occurring during double-blind treatment – TS

	Metformin+lina 5		
	Empa 25 N (%)	Empa 10 N (%)	Placebo N (%)
Patients	110 (100)	112 (100)	110 (100)
Patients with any AE	57 (51.8)	62 (55.4)	75 (68.2)
Severe[1]	1 (0.9)	4 (3.6)	3 (2.7)
Drug-related[2]	12 (10.9)	8 (7.1)	6 (5.5)
Other significant[3]	0	2 (1.8)	1 (0.9)
Discontinuation[4]	0	2 (1.8)	2 (1.8)
Serious (SAE)	4 (3.6)	5 (4.5)	10 (9.1)
Fatal	0	0	0
Protocol-specified AEs[5]	0	0	2 (1.8)
Infections and infestations[6]	28 (25.5)	27 (24.1)	33 (30.0)
Confirmed hypoglycaemic AEs[7]	3 (2.7)	0	1 (0.9)
Urinary tract infection[7]	4 (3.6)	7 (6.3)	8 (7.3)
Genital infection[7]	5 (4.5)	3 (2.7)	2 (1.8)
Volume depletion[8]	1 (0.9)	0	0
Pancreatitis[9]	0	0	0

AE=adverse event, ALT=alanine transaminase, AST=aspartate transaminase, MedDRA=Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, SAE=serious adverse event, TS=treated set, ULN=upper limit of normal

[1] Worst intensity recorded.
[2] In the opinion of the investigator.
[3] Other significant (ICH-E3), defined as non-SAEs that led to premature discontinuation of trial medication, or to dose reduction of trial medication, or were deemed otherwise significant by the sponsor or the investigator.
[4] Leading to premature discontinuation of trial medication, including both SAEs and non-SAEs.
[5] Protocol-specified AESIs required expedited reporting to the sponsor by the investigator, i.e. decreased renal function (creatinine ≥2x pre-treatment and >ULN) or hepatic injury (AST/ALT ≥3xULN combined with total bilirubin ≥2xULN measured in the same blood sample; or an isolated elevation of AST and /or ALT ≥5x ULN [without an elevation of bilirubin ≥2x ULN]), skin reactions, pancreatitis, and hypersensitivity, as reported by the investigator.
[6] Most common system organ class (SOC).
[7] Investigator-defined.
[8] Boehringer Ingelheim-customised MedDRA query (BIcMQ) search.
[9] Standardised MedDRA query (narrow SMQ).

- 평균 헤마토크리트 수치는 엠파글리플로진 투여시 베이스라인 이후 24주째까지 증가되었다 (empa 25: 4.2%; empa 10: 3.3%). 위약군에서 변화는 확인되지 않았다 (0.2%).

2) [1276.10/c02714511 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 1일 1회 + 메트포르민 기저요법으로 16주간 치료한 후 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자들에서 24주 동안 엠파글리플로진 10 mg 또는 25mg과 함께 고정용량 복합제로 투여한 리나글립틴 5 mg의 위약 대비 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중맹검, 평행군 시험

- 시험대상자 : 16주 동안 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 1일 1회 + 메트포르민(≥1500 mg/day) 기저요법 투여한 제2형 당뇨병 환자 (HbA1c ≥ 7.0% ~ ≤ 10.5%)
- 투여군 : 이중맹검 무작위배정 총 482명

- A: 메트포르민+EMPA 25에 대한 추가요법 226명
- B: 메트포르민+EMPA 10에 대한 추가요법 256명

공개라벨 16주	위약도입기 1주	A : 메트포르민+EMPA 25 추가요법 무작위배정(치료기간)		B : 메트포르민+EMPA 10 추가요법 무작위배정(치료기간)	
		시험군	대조군	시험군	대조군
Empagliflozin 25 mg or Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin + 위약	Empagliflozin 25 mg/ linagliptin 5 mg FDC	Empagliflozin 25mg +placebo	Empagliflozin 10 mg/ linagliptin 5 mg FDC	Empagliflozin 10mg +placebo
		114명	112명	126명	130명
기저요법 : 메트포르민					

- 투여기간 : 24주

<유효성 시험결과>

A : 메트포르민+EMPA 25 추가요법

- 계층적 검정 절차에 따라 empa 25에 대한 추가요법으로 위약과 비교하여 lina 5에 대한 1차 평가변수 및 주요 2차 평가변수에 대한 MMRM FAS (OC) 분석에서 통계적으로 유의한 감소가 확인되었다.

<A : Week 24에서 베이스라인 대비 HbA1c, FPG 변화량>

Table 1 A Change in HbA_{1c} and FPG from baseline to Week 24 – MMRM FAS (OC)

	Metformin+empa 25	
	Lina 5 (N = 110)	Placebo (N = 110)
HbA_{1c} ([%]; primary endpoint):		
Mean baseline value (SE)	7.82 (0.07)	7.88 (0.09)
Adjusted[1] mean change from baseline (SE)	-0.58 (0.07)	-0.10 (0.07)
Adjusted[1] mean difference lina 5 vs. placebo (SE)	-0.47 (0.10)	
95% confidence interval	(-0.66,-0.28)	
p-value	<0.0001	
FPG ([mmol/L]; key secondary endpoint):		
Mean baseline value (SE)	8.45 (0.16)	8.61 (0.20)
Adjusted[2] mean change from baseline (SE)	-0.68 (0.15)	-0.24 (0.15)
Adjusted[2] mean difference lina 5 vs. placebo (SE)	-0.44 (0.22)	
95% confidence interval	(-0.87,-0.01)	
p-value	0.0452	

FAS (OC)=full analysis set using observed cases, FPG=fasting plasma glucose, HbA_{1c}=glycated haemoglobin, MMRM=mixed model repeated measures, N=number of patients in analysis set, SE= standard error

[1] MMRM model includes baseline HbA_{1c} as linear covariate and baseline eGFR, geographical region, treatment, visit, visit by treatment interaction as fixed effect(s). The covariance used to fit the model was unstructured.

[2] MMRM model includes baseline HbA_{1c} and baseline FPG as linear covariate(s) and baseline eGFR, geographical region, treatment, visit, visit by treatment interaction as fixed effect(s). The covariance used to fit the model was unstructured.

- 베이스라인 HbA1c ≥7.0%인 환자들에서, lina 5 투여군에서 환자의 36.0%가 24주간 치료 후 HbA1c <7.0%에

도달하였고, 위약군에서는 15.0%의 환자가 도달하였다.

B : 메트포르민+EMPA 10 추가요법

- 계층적 검정 절차에 따라 empa 10에 대한 추가요법으로 위약과 비교하여 lina 5에 대한 1차 평가변수 및 주요 2차 평가변수에 대한 MMRM FAS (OC) 분석에서 통계적으로 유의한 감소가 확인되었다.

<B : Week 24에서 베이스라인 대비 HbA1c, FPG 변화량>

Table 1 B Change in HbA_{1c} and FPG from baseline to Week 24 - MMRM FAS (OC)

	Metformin+empa 10	
	Lina 5 (N = 122)	Placebo (N = 125)
HbA_{1c} ([%]; primary endpoint):		
Mean baseline value (SE)	8.04 (0.09)	8.03 (0.08)
Adjusted[1] mean change from baseline (SE)	-0.53 (0.07)	-0.21 (0.07)
Adjusted[1] mean difference lina 5 vs. placebo (SE)	-0.32 (0.10)	
95% confidence interval	(-0.52,-0.13)	
p-value	0.0013	
FPG ([mmol/L]; key secondary endpoint):		
Mean baseline value (SE)	8.76 (0.17)	8.64 (0.15)
Adjusted[2] mean change from baseline (SE)	-0.44 (0.18)	0.21 (0.18)
Adjusted[2] mean difference lina 5 vs. placebo (SE)	-0.65 (0.25)	
95% confidence interval	(-1.15,-0.16)	
p-value	0.0103	

FAS (OC)=full analysis set using observed cases, FPG=fasting plasma glucose, HbA_{1c}=glycated haemoglobin, MMRM=mixed model repeated measures, N=number of patients in analysis set, SE= standard error

[1] MMRM model includes baseline HbA_{1c} as linear covariate and baseline eGFR, geographical region, treatment, visit, visit by treatment interaction as fixed effects. The covariance used to fit the model was unstructured.

[2] MMRM model includes baseline HbA_{1c} and baseline FPG as linear covariates and baseline eGFR, geographical region, treatment, visit, visit by treatment interaction as fixed effects. The covariance used to fit the model was unstructured

- 베이스라인 HbA1c ≥7.0%인 환자들에서, lina 5 투여군에서 환자의 25.9%가 24주간 치료 후 HbA1c <7.0%에 도달하였고, 위약군에서는 10.9%의 환자가 도달하였다.

<안전성 시험결과>

A : 메트포르민+EMPA 25 추가요법

- 이상반응은 치료받은 환자군(TS)의 lina 5 투여군에서 52.7%, 위약군에서 58.9% 보고되었다. '감염 및 침습' SOC에 해당되는 AE가 가장 빈번하게 보고되었다 (lina 5: 23.2%, 위약: 27.7%). 중대한 AE는 lina 5 투여군에서 3명 (2.7%), 위약군에서 4명 (3.6%)이 보고되었다.
- 시험자가 정의한 요로감염은 lina 5 투여군에서는 10.7%, 위약군에서는 7.1% 보고되었다. 여성 환자가 남성 환자보다 높은 빈도로 요로 감염을 보고하였다. 시험자가 정의한 생식기 감염은 lin 5 투여군에서는 2.7%, 위약군에서는 8.9% 보고되었다. 보고된 요로감염 또는 생식기 감염 가운데 중증인 것은 없었으며, 병원입원이 요구된 것도 없었다.
- 시험자가 정의한 확인된 저혈당성 AE (즉, 혈당치 ≤3.9 mmol/L 또는 다른 사람의 지원을 요구함)는 3명에 대해 보고되었고, 모두 위약군이었다.

<A : 이상반응 요약>

Table 2 A Overall summary of patients with AEs occurring during double-blind treatment – TS

	Metformin+empa 25	
	Lina 5 N (%)	Placebo N (%)
Patients	112 (100.0)	112 (100.0)
Patients with any AE	59 (52.7)	66 (58.9)
Severe[1]	2 (1.8)	7 (6.3)
Drug-related[2]	11 (9.8)	17 (15.2)
Other significant[3]	2 (1.8)	2 (1.8)
Discontinuation[4]	3 (2.7)	3 (2.7)
Serious (SAE)	3 (2.7)	4 (3.6)
Fatal[5]	0	0
Protocol-specified[6]	1 (0.9)	0
Infections and infestations[7]	26 (23.2)	31 (27.7)
Confirmed hypoglycaemic AEs[8]	0	3 (2.7)
Urinary tract infection[8]	12 (10.7)	8 (7.1)
Genital infection[8]	3 (2.7)	10 (8.9)
Volume depletion[9]	0	1 (0.9)
Pancreatitis[10]	0	0

AE=adverse event, ALT=alanine transaminase, AST=aspartate transaminase, MedDRA=Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, SAE=serious adverse event, TS=treated set, ULN=upper limit of normal

[1] Worst intensity recorded.

[2] In the opinion of the investigator.

[3] Other significant (ICH E3), defined as non-SAEs that led to premature discontinuation of trial medication, or to dose reduction of trial medication, or were deemed otherwise significant by the sponsor or the investigator.

[4] Leading to premature discontinuation of trial medication, including both SAEs and non-SAEs.

[5] One patient died during the open-label treatment period.

[6] Protocol-specified AESIs required expedited reporting to the sponsor by the investigator, i.e. decreased renal function (creatinine ≥2x pre-treatment and >ULN) or hepatic injury (AST/ALT ≥3xULN combined with total bilirubin ≥2xULN measured in the same blood sample; or an isolated elevation of AST and /or ALT ≥5x ULN [without an elevation of bilirubin ≥ 2x ULN]), skin reactions, pancreatitis, and hypersensitivity, as reported by the investigator.

[7] Most common system organ class (SOC).

[8] Investigator-defined.

[9] Boehringer Ingelheim-customised MedDRA query (BIcMQ) search.

[10] Standardised MedDRA query (SMQ).

B : 메트포르민+EMPA 10 추가요법

- 이상반응은 TS의 lina 5 투여군에서 48.4%, 위약군에서 환자의 55.5%에 대해 보고되었다. 환자들은 '감염 및 침습' SOC에 해당되는 AE가 가장 빈번하게 경험한 것으로 보고되었다 (lina 5: 27.8%, 위약: 22.7%). 중대한 AE는 lina 5 투여군에서는 4명 (3.2%), 위약군에서는 5명 (3.9%)이 보고되었다.
- 시험자가 정의한 요로감염은 lina 5 투여군에서는 9.5%, 위약군에서는 7.0% 보고되었다. 여성 환자가 남성 환자보다 높은 빈도로 요로감염을 보고하였다. lina 5 투여군에서 발생된 1개의 AE는 중증이었고 병원입원이 요구되었다. 시험자가 정의한 생식기 감염은 lin 5 투여군에서는 2.4%, 위약군에서는 3.1% 보고되었다. 이상반응 가운데 중증인 것은 없었다. 위약군에서 1명이 병원입원이 요구된 SAE를 경험하였다.

<B : 이상반응 요약>

Table 2 B Overall summary of patients with AEs occurring during double-blind treatment – TS

	Metformin+empa 10	
	Lina 5 (N (%)	Placebo N (%)
Patients	126 (100.0)	128 (100.0
Patients with any AE	61 (48.4)	71 (55.5)
Severe[1]	4 (3.2)	5 (3.9)
Drug-related[2]	15 (11.9)	11 (8.6)
Other significant[3]	2 (1.6)	3 (2.3)
Discontinuation[4]	4 (3.2)	3 (2.3)
Serious (SAE)	4 (3.2)	5 (3.9)
Fatal[5]	0	0
Protocol-specified[6]	2 (1.6)	0
Infections and infestations[7]	35 (27.8)	29 (22.7)
Confirmed hypoglycaemic AEs[8]	0	0
Urinary tract infection[8]	12 (9.5)	9 (7.0)
Genital infection[8]	3 (2.4)	4 (3.1)
Volume depletion[9]	0	1 (0.8)
Pancreatitis[10]	1 (0.8)	0

AE=adverse event, ALT=alanine transaminase, AST=aspartate transaminase, MedDRA=Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, SAE=serious adverse event, TS=treated set, ULN=upper limit of normal

[1] Worst intensity recorded.

[2] In the opinion of the investigator.

[3] Other significant (ICH E3, defined as non-SAEs that led to premature discontinuation of trial medication, or to dose reduction of trial medication, or were deemed otherwise significant by the sponsor or the investigator.

[4] Leading to premature discontinuation of trial medication, including both SAEs and non-SAEs.

[5] Three patients died post-treatment or post-study.

[6] Protocol-specified AEs required expedited reporting to the sponsor by the investigator, i.e. decreased renal function (creatinine ≥2x pre-treatment and >ULN) or hepatic injury (AST/ALT ≥3xULN combined with total bilirubin ≥2xULN measured in the same blood sample; or an isolated elevation of AST and /or ALT ≥5x ULN [without an elevation of bilirubin ≥ 2x ULN]), skin reactions, pancreatitis, and hypersensitivity, as reported by the investigator.

[7] Most common system organ class (SOC).

[8] Investigator-defined.

[9] Boehringer Ingelheim-customised MedDRA query (BIcMQ) search.

[10] Standardised MedDRA query (SMQ).

3) [1275.1/U13-2755] 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병을 가진 치료경험이 없는 환자와 메트포르민으로 치료받은 환자들에서 52주 동안 개별 구성성분 (BI 10773 25 mg, BI 10773 10 mg, 리나글립틴 5 mg)과 비교하여 BI 10773 25 mg/리나글립틴 5 mg 및 BI 10773 10 mg/리나글립틴 5 mg 고정용량 복합제의 1일 1회 경구투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중맹검, 평행군 시험

- 시험대상자 : 치료경험이 없거나 또는 메트포르민으로 투여받고 있는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c ≥ 7.0% ~ ≤ 10.5%)
- 투여군 :

- 메트포르민을 기저요법으로 투여받은 환자군 686명

메트포르민 추가병용요법				
시험군	시험군	대조군	대조군	대조군
Empagliflozin 25 mg/ linagliptin 5 mg FDC	Empagliflozin 10 mg/ linagliptin 5 mg FDC	Empagliflozin 25mg +placebo	Empagliflozin 10mg +placebo	limagliptin 5mg +placebo
137명	136명	141명	140명	132명
기저요법 : 메트포르민				

- 이전 치료 경험이 없는 환자군 677명

초기 병용요법				
시험군	시험군	대조군	대조군	대조군
Empagliflozin 25 mg/ linagliptin 5 mg FDC	Empagliflozin 10 mg/ linagliptin 5 mg FDC	Empagliflozin 25mg +placebo	Empagliflozin 10mg +placebo	limagliptin 5mg +placebo
137명	136명	135명	134명	135명

- 투여기간 : 52주

<유효성 시험결과>

메트포르민을 기저요법으로 투여받은 환자군

- **1차 평가변수** : 기저치 대비 24 주 투여 후의 HbA1c 변화량

- 각각의 엠파글리플로진 용량 대비 그리고 리나글립틴 5 mg 치료 대비 FDC 용량의 우월성이 치료 24주 후 HbA1c의 변화에 대해 입증되었다 ($p<0.0001$). FAS (LOCF)를 사용한 ANCOVA 모델에서 HbA1c의 조정된 평균 변화 (SE)는 고용량 FDC 투여군에서는 -1.19 (0.06)%, 저용량 FDC 투여군에서는 -1.08 (0.06)%, 엠파글리플로진 25 mg 투여군에서는 -0.62 (0.06)%, 엠파글리플로진 10 mg 투여군에서는 -0.66 (0.06)%, 리나글립틴 5 mg 투여군에서는 -0.70 (0.06)%였다.

<Week 24에서 기저치 대비 HbA1c 변화량>

Table 2: 1 Comparison of FDCs versus monotherapy for the primary endpoint at Week 24 - (metformin)

Comparison vs. monotherapy at Week 24, (95% CI)	FDC empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg	FDC empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg
HbA_{1c} adjusted mean change (%) ANCOVA, FAS (LOCF)		
vs. empagliflozin 25 mg or 10 mg	-0.58 (-0.75,-0.41)[1]	-0.42 (-0.59,-0.25)[1]
vs. linagliptin 5 mg	-0.50 (-0.67,-0.32)[1]	-0.39 (-0.56,-0.21)[1]
HbA_{1c} adjusted mean change (%) MMRM, FAS (OC)		
vs. empagliflozin 25 mg or 10 mg	-0.56 (-0.74,-0.39)[1]	-0.41 (-0.58,-0.23)[1]
vs. linagliptin 5 mg	-0.49 (-0.67,-0.31)[1]	-0.37 (-0.55,-0.20)[1]

[1] $p<0.0001$

이전 치료경험이 없는 환자군

- **1차 평가변수** : 기저치 대비 24 주 투여 후의 HbA1c 변화량

- 계층적 검정 절차의 1단계에서 FDC 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴 5 mg은 리나글립틴 5 mg 치료에 우월한 것으로 입증되었으나 ($p<0.0001$), FDC 엠파글리플로진 25 mg/리나글립틴 5 mg과 엠파글리플로진 25

mg 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그에 따라 모든 추가 분석은 탐색적으로 간주되었고 차이는 p<0.05인 경우 통계적으로 유의미한 것으로 해석되었다. FDC 엠파글리플로진 10 mg/리나글립틴 5 mg 및 엠파글리플로진 10 mg과 리나글립틴 5 mg 간에 통계적으로 유의미한 차이가 확인되었다 (p<0.0001). FAS (LOCF)에 대한 ANCOVA 모델에 근거하여 HbA1c 조정된 평균 변화 (SE)는 고용량 FDC 투여군에서는 -1.08 (0.07)%, 저용량 FDC 투여군에서는 -1.24 (0.07)%, 엠파글리플로진 25 mg 투여군에서는 -0.95 (0.07)%, 엠파글리플로진 10 mg 투여군에서는 -0.83 (0.07)%, 리나글립틴 5 mg 투여군에서는 -0.67 (0.07)%였다.

<안전성 시험결과>

메트포르민을 기저요법으로 투여받은 환자군

<이상반응 요약>

Table 12.A.2.1: 1 Adverse event overall summary – Week 24 - TS (metformin)

	Empa 25 mg / Lina 5 mg N (%)		Empa 10 mg / Lina 5 mg N (%)		Empa 25 mg N (%)		Empa 10 mg N (%)		Lina 5 mg N (%)	
Number of patients	137	(100.0)	136	(100.0)	141	(100.0)	140	(100.0)	132	(100.0)
Patients with any AE	75	(54.7)	74	(54.4)	89	(63.1)	80	(57.1)	72	(54.5)
Patients with severe AEs [1]	6	(4.4)	5	(3.7)	2	(1.4)	3	(2.1)	7	(5.3)
Patients with investigator-defined drug-related AEs	15	(10.9)	18	(13.2)	22	(15.6)	23	(16.4)	11	(8.3)
Patients with significant AEs (pre-specified events) [2]	2	(1.5)	0		0		0		1	(0.8)
Patients with other significant AEs [3] (according to ICH E3)	2	(1.5)	2	(1.5)	2	(1.4)	5	(3.6)	2	(1.5)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication [4]	3	(2.2)	3	(2.2)	2	(1.4)	6	(4.3)	4	(3.0)
Patients with serious AEs [5]	4	(2.9)	5	(3.7)	5	(3.5)	1	(0.7)	5	(3.8)
Fatal	0		1	(0.7)	0		0		0	
Immediately life-threatening	0		0		0		0		0	
Disabling/incapacitating	1	(0.7)	0		0		0		0	
Requiring hospitalisation	2	(1.5)	4	(2.9)	4	(2.8)	1	(0.7)	5	(3.8)
Prolonging hospitalisation	0		0		0		1	(0.7)	0	
Congenital abnormality	0		0		0		0		0	
Other	2	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0	
Patients with AEs of special interest [6]										
Hypoglycaemia	3	(2.2)	3	(2.2)	5	(3.5)	2	(1.4)	2	(1.5)
Urinary tract infection	11	(8.0)	6	(4.4)	12	(8.5)	9	(6.4)	16	(12.1)
Genital infection	2	(1.5)	6	(4.4)	12	(8.5)	7	(5.0)	1	(0.8)
Decreased renal function	1	(0.7)	0		0		0		1	(0.8)
Hepatic injury	0		0		1	(0.7)	2	(1.4)	0	
Volume depletion	0		1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.5)
Malignancies	2	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0	
Hypersensitivity reactions	1	(0.7)	1	(0.7)	0		1	(0.7)	1	(0.8)

[1] Worst intensity recorded
[2] Includes hypersensitivity reactions, skin reactions, pancreatitis, and alterations of laboratory parameters (creatinine ≥2x baseline and was above the ULN; AST and/or ALT ≥3x ULN combined with total bilirubin ≥2x ULN measured in the same blood sample) as reported as significant by the investigator. See Section 9.5.2 for detailed definitions.
[3] Non-serious adverse events defined as marked haematological and other laboratory abnormalities and any events that led to an intervention, including withdrawal of test drug treatment, dose reduction, or significant additional concomitant therapy. This trial did not allow dose reduction.
[4] Non-serious and serious adverse events. Number of AEs leading to discontinuation may not match those in the disposition table. Patients who had an AE leading to discontinuation with onset date prior to the cut-off and stopped treatment after the cut-off date were counted in this AE table, but not counted in the disposition table. AEs with an onset before Week 26 were included.
[5] A patient can be counted in more than 1 seriousness category
[6] For assessment of adverse events of special interest (based on SMQs or BICMQs), refer to Section 9.7.1.3.3.

Table 12.A.2.1: 2 Adverse event overall summary – Week 52 - TS (metformin)

	Empa 25 mg / Lina 5 mg N (%)		Empa 10 mg / Lina 5 mg N (%)		Empa 25 mg N (%)		Empa 10 mg N (%)		Lina 5 mg N (%)	
Number of patients	137	(100.0)	136	(100.0)	141	(100.0)	140	(100.0)	132	(100.0)
Patients with any AE	98	(71.5)	94	(69.1)	103	(73.0)	96	(68.6)	91	(68.9)
Patients with severe AEs [1]	11	(8.0)	9	(6.6)	4	(2.8)	7	(5.0)	8	(6.1)
Patients with investigator-defined drug-related AEs	18	(13.1)	23	(16.9)	26	(18.4)	26	(18.6)	15	(11.4)
Patients with significant AEs (pre-specified events) [2]	3	(2.2)	0		0		0		1	(0.8)
Patients with other significant AEs [3] (according to ICH E3)	2	(1.5)	2	(1.5)	3	(2.1)	7	(5.0)	2	(1.5)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication [4]	3	(2.2)	2	(1.5)	4	(2.8)	9	(6.4)	4	(3.0)
Patients with serious AEs [5]	6	(4.4)	9	(6.6)	10	(7.1)	6	(4.3)	8	(6.1)
Fatal	0		1	(0.7)	0		1	(0.7)	0	
Immediately life-threatening	0		0		1	(0.7)	0		0	
Disabling/incapacitating	1	(0.7)	0		0		0		0	
Requiring hospitalisation	3	(2.2)	7	(5.1)	8	(5.7)	5	(3.6)	6	(4.5)
Prolonging hospitalisation	0		0		0		2	(1.4)	0	
Congenital abnormality	0		0		0		0		0	
Other	3	(2.2)	1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.7)	2	(1.5)
Patients with AEs of special interest [6]										
Hypoglycaemia	5	(3.6)	4	(2.9)	6	(4.3)	4	(2.9)	3	(2.3)
Urinary tract infection	14	(10.2)	13	(9.6)	19	(13.5)	16	(11.4)	20	(15.2)
Genital infection	3	(2.2)	8	(5.9)	12	(8.5)	11	(7.9)	3	(2.3)
Decreased renal function	1	(0.7)	0		0		0		1	(0.8)
Hepatic injury	2	(1.5)	0		1	(0.7)	4	(2.9)	0	
Volume depletion	1	(0.7)	2	(1.5)	2	(1.4)	1	(0.7)	4	(3.0)
Malignancies	3	(2.2)	1	(0.7)	2	(1.4)	2	(1.4)	2	(1.5)
Hypersensitivity reactions	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0		1	(0.8)
Pancreatitis	0		0		0		0		1	(0.8)

[1] Worst intensity recorded
[2] Includes hypersensitivity reactions, skin reactions, pancreatitis, and alterations of laboratory parameters (creatinine ≥2x baseline and was above the ULN; AST and/or ALT ≥3x ULN combined with total bilirubin ≥2x ULN measured in the same blood sample) as reported as significant by the investigator. See Section 9.5.2 for detailed definitions.
[3] Non-serious adverse events defined as marked haematological and other laboratory abnormalities and any events that led to an intervention, including withdrawal of test drug treatment, dose reduction, or significant additional concomitant therapy. This trial did not allow dose reduction.
[4] Non-serious and serious adverse events. Number of AEs leading to discontinuation may not match those in the disposition table. One patient in empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg group died without AE action recorded as discontinued hence not displayed in this table. The patient however was counted as discontinued due to AE in the disposition table and in Table 12.A.2.1: 1.
[5] A patient can be counted in more than 1 seriousness category.
[6] For assessment of adverse events of special interest (based on SMQs or BICMQs), refer to Section 9.7.1.3.3.

<이상반응 요약 _52주>

이전 치료경험이 없는환자군

<이상반응 요약 _24주>

Table 12.B.2.1: 1 Adverse event overall summary – Week 24 - TS (treatment naïve)

	Empa 25 mg / Lina 5 mg N (%)		Empa 10 mg / Lina 5 mg N (%)		Empa 25 mg N (%)		Empa 10 mg N (%)		Lina 5 mg N (%)	
Number of patients	136	(100.0)	136	(100.0)	135	(100.0)	135	(100.0)	135	(100.0)
Patients with any AE	80	(58.8)	86	(63.2)	78	(57.8)	84	(62.2)	87	(64.4)
Patients with severe AEs [1]	4	(2.9)	4	(2.9)	4	(3.0)	6	(4.4)	0	
Patients with investigator-defined drug-related AEs	14	(10.3)	10	(7.4)	19	(14.1)	11	(8.1)	14	(10.4)
Patients with significant AEs (pre-specified events)[2]	2	(1.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
Patients with other significant AEs [3] (according to ICH E3)	5	(3.7)	3	(2.2)	3	(2.2)	4	(3.0)	2	(1.5)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication [4]	7	(5.1)	5	(3.7)	3	(2.2)	5	(3.7)	2	(1.5)
Patients with serious AEs [5]	4	(2.9)	5	(3.7)	3	(2.2)	6	(4.4)	0	
Fatal	0		0		0		0		0	
Immediately life-threatening	0		1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	
Disabling/incapacitating	0		1	(0.7)	0		0		0	
Requiring hospitalisation	2	(1.5)	3	(2.2)	3	(2.2)	6	(4.4)	0	
Prolonging hospitalisation	0		0		1	(0.7)	0		0	
Congenital abnormality	0		0		0		0		0	
Other	2	(1.5)	0		0		0		0	
Patients with AEs of special interest[6]										
Hypoglycaemia	0		2	(1.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)
Urinary tract infection	12	(8.8)	11	(8.1)	10	(7.4)	11	(8.1)	12	(8.9)
Genital infection	5	(3.7)	2	(1.5)	5	(3.7)	6	(4.4)	4	(3.0)
Decreased renal function	0		0		0		0		0	
Hepatic injury	2	(1.5)	2	(1.5)	2	(1.5)	0		2	(1.5)
Volume depletion	1	(0.7)	3	(2.2)	0		0		0	
Malignancies	2	(1.5)	1	(0.7)	0		0		0	
Hypersensitivity reactions	1	(0.7)	0		2	(1.5)	1	(0.7)	0	

[1] Worst intensity recorded
[2] Includes hypersensitivity reactions, skin reactions, pancreatitis, and alterations of laboratory parameters (creatinine ≥2x baseline and was above the ULN; AST and/or ALT ≥3x ULN combined with total bilirubin ≥2x ULN measured in the same blood sample) as reported as significant by the investigator. See Section 9.5.2 for detailed definitions.
[3] Non-serious adverse events defined as marked haematological and other laboratory abnormalities and any events that led to an intervention, including withdrawal of test drug treatment, dose reduction, or significant additional concomitant therapy. This trial did not allow dose reduction.
[4] Non-serious and serious adverse events. Number of AEs leading to discontinuation may not match those in the disposition table. Patients who had an AE leading to discontinuation with onset date prior to the cut-off and stopped treatment after the cut-off date were counted in this AE table, but not counted in the disposition table. AEs with an onset before Week 26 were included.
[5] A patient can be counted in more than 1 seriousness category
[6] For assessment of adverse events of special interest, refer to Section 9.7.1.3.3 (based on SMQ and BICMQ search).

<이상반응 요약 _52주>

Table 12.B.2.1: 2 Adverse event overall summary – Week 52 - TS (treatment naïve)

	Empa 25 mg / Lina 5 mg N (%)		Empa 10 mg / Lina 5 mg N (%)		Empa 25 mg N (%)		Empa 10 mg N (%)		Lina 5 mg N (%)	
Number of patients	136	(100.0)	136	(100.0)	135	(100.0)	135	(100.0)	135	(100.0)
Patients with any AE	103	(75.7)	99	(72.8)	93	(68.9)	110	(81.5)	97	(71.9)
Patients with severe AEs [1]	8	(5.9)	8	(5.9)	10	(7.4)	10	(7.4)	1	(0.7)
Patients with investigator-defined drug-related AEs	23	(16.9)	14	(10.3)	22	(16.3)	16	(11.9)	17	(12.6)
Patients with significant AEs (pre-specified events)[2]	3	(2.2)	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
Patients with other significant AEs [3] (according to ICH E3)	7	(5.1)	6	(4.4)	3	(2.2)	6	(4.4)	2	(1.5)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication	9	(6.6)	8	(5.9)	5	(3.7)	7	(5.2)	2	(1.5)
Patients with serious AEs [4]	6	(4.4)	7	(5.1)	9	(6.7)	10	(7.4)	2	(1.5)
Fatal	0		1	(0.7)	2	(1.5)	1	(0.7)	0	
Immediately life-threatening	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	
Disabling/incapacitating	0		1	(0.7)	2	(1.5)	0		0	
Requiring hospitalisation	3	(2.2)	6	(4.4)	9	(6.7)	8	(5.9)	2	(1.5)
Prolonging hospitalisation	0		0		1	(0.7)	1	(0.7)	0	
Congenital abnormality	0		0		0		0		0	
Other	2	(1.5)	1	(0.7)	0		1	(0.7)	0	
Patients with AEs of special interest[5]										
Hypoglycaemia	0		2	(1.5)	1	(0.7)	4	(3.0)	2	(1.5)
Urinary tract infection	17	(12.5)	21	(15.4)	14	(10.4)	22	(16.3)	14	(10.4)
Genital infection	8	(5.9)	4	(2.9)	6	(4.4)	7	(5.2)	4	(3.0)
Decreased renal function	0		0		0		0		0	
Hepatic injury	2	(1.5)	3	(2.2)	5	(3.7)	0		4	(3.0)
Volume depletion	1	(0.7)	3	(2.2)	0		0		0	
Malignancies	2	(1.5)	1	(0.7)	0		0		0	
Hypersensitivity reactions	2	(1.5)	1	(0.7)	2	(1.5)	2	(1.5)	0	
Pancreatitis	1	(0.7)	0		0		0		0	

[1] Worst intensity recorded
[2] Includes hypersensitivity reactions, skin reactions, pancreatitis, and alterations of laboratory parameters (creatinine ≥2x baseline and >ULN; AST and/or ALT ≥3x ULN combined with total bilirubin ≥2x ULN measured in the same blood sample) as reported as significant by the investigator. See Section 9.5.2 for detailed definitions.
[3] Non-serious adverse events defined as marked haematological and other laboratory abnormalities and any events that led to an intervention, including withdrawal of test drug treatment, dose reduction, or significant additional concomitant therapy. This trial did not allow dose reduction.
[4] A patient can be counted in more than 1 seriousness category.
[5] For assessment of adverse events of special interest, refer to Section 9.7.1.3.3 (based on BICMQ and SMQ search)

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 1275.9는 메트포르민과 리나글립틴에 대한 엠파글리플로진 추가병용요법을 확인하기 위한 시험으로 리나글립틴과 엠파글리플로진 고정용량 복합제로 투여시 위약과 비교하여 24주 투여 후 HbA1c 감소의 우월성을 확인하였다.

1275.9
(met + lina 5)

Table 4.1.1.1.1: 1 Change from baseline in HbA_{1c} [%] after 24 weeks of double-blind treatment in study 1275.9 – MMRM FAS (OC)

Treatment group[1]	N[2]	Baseline HbA_{1c}, mean (SE)	Change from baseline		Difference to placebo		
			Mean (SE)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value
Empa 25	110	7.97 (0.08)	-0.62 (0.09)	-0.56 (0.08)	-0.70 (0.12)	(-0.93,-0.46)	<0.0001
Empa 10	109	7.97 (0.08)	-0.67 (0.10)	-0.65 (0.08)	-0.79 (0.12)	(-1.02,-0.55)	<0.0001
Placebo	106	7.96 (0.08)	0.07 (0.10)	0.14 (0.09)			

[1]Add-on therapy to lina 5+metformin
[2] Number of analysed patients with value at baseline

(표. CTD 2.5 중)

- 임상시험 1275.10는 메트포르민과 엠파글리플로진에 대한 리나글립틴 추가병용요법을 확인하기 위한 시험으로 엠파글리플로진과 리나글립틴 고정용량 복합제로 투여시 위약과 비교하여 24주 투여 후 HbA1c 감소의 우월성을 확인하였다.

1275.10
(met + empa 25)
(met + empa 10)

Table 4.1.1.1.2: 1 Change from baseline in HbA_{1c} [%] after 24 weeks of double-blind treatment in study 1275.10 – MMRM FAS (OC)

Treatment group[1]	N[2]	Baseline HbA_{1c}, mean (SE)	Change from baseline		Difference to placebo[1]		
			Mean (SE)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value
1275.10$_{(met+empa25)}$							
Lina 5	109	7.82 (0.07)	-0.60 (0.07)	-0.58 (0.07)	-0.47 (0.10)	(-0.66,-0.28)	<0.0001
Placebo	108	7.88 (0.09)	-0.13 (0.07)	-0.10 (0.07)			
1275.10$_{(met+empa10)}$							
Lina 5	122	8.04 (0.09)	-0.55 (0.08)	-0.53 (0.07)	-0.32 (0.10)	(-0.52,-0.13)	0.0013
Placebo	125	8.03 (0.08)	-0.21 (0.07)	-0.21 (0.07)			
1275.10$_{(pooled)}$[3]							
Lina 5	231	7.94 (0.06)	-0.57 (0.06)	-0.55 (0.05)	-0.40 (0.07)	(-0.53,-0.27)	<0.0001
Placebo	233	7.96 (0.06)	-0.17 (0.05)	-0.16 (0.05)			

[1]Add-on therapy to empagliflozin and metformin
[2]Number of analysed patients with value at baseline
[3]Not done as confirmatory analyses

(표. CTD 2.5 중)

- 요인설계 임상시험 1275.1은 개별 구성 요소에 대한 각 FDC 용량의 우월성을 확인하기 위한 임상시험으로 1275.1(met)에서 메트포르민과 함께 엠파글리플로진과 리나글립틴의 복합제로 투여시 각 단일제 투여군과 비교하여 24주 투여 HbA1c 감소를 확인하였다.

  1275.1(naive)에서 약물 경험이 없는 환자를 대상으로 엠파글리플로진과 리나글립틴의 복합제로 투여시, FDC empa 25/lina 5는 lina 5 보다 통계적으로 우월했지만, empa 25 보다는 우월하지 않았다.

1275.1
(met)
(naive)

Table 4.1.1.1.3: 1 Change from baseline in HbA_{1c} [%] after 24 weeks of double-blind treatment in the factorial design study 1275.1 – ANCOVA FAS (LOCF)

	FDC empa 25/lina 5	Empa 25	FDC empa 10/lina 5	Empa 10	Lina 5
Study 1275.1 *(met)*					
Number of analysed patients[1]	134	140	135	137	128
Mean baseline HbA_{1c} (SE)	7.90 (0.07)	8.02 (0.07)	7.95 (0.07)	8.00 (0.08)	8.02 (0.08)
Change from baseline					
Mean HbA_{1c} (SE)	-1.16 (0.06)	-0.63 (0.09)	-1.06 (0.07)	-0.68 (0.07)	-0.73 (0.07)
Adjusted mean HbA_{1c} (SE)	-1.19 (0.06)	-0.62 (0.06)	-1.08 (0.06)	-0.66 (0.06)	-0.70 (0.06)
Comparison vs. empagliflozin	vs. empa 25		vs. empa 10		
Adjusted mean HbA_{1c} (SE)	-0.58 (0.09)		-0.42 (0.09)		
95% CI	(-0.75,-0.41)		(-0.59,-0.25)		
p-value	<0.0001		<0.0001		
Comparison vs. lina 5					
Adjusted mean HbA_{1c} (SE)	-0.50 (0.09)		-0.39 (0.09)		
95% CI	(-0.67,-0.32)		(-0.56,-0.21)		
p-value	<0.0001		<0.0001		
Study 1275.1 *(naive)*					
Number of analysed patients[1]	134	133	135	132	133
Mean baseline HbA_{1c} (SE)	7.99 (0.08)	7.99 (0.08)	8.04 (0.08)	8.05 (0.09)	8.05 (0.08)
Change from baseline					
Mean HbA_{1c} (SE)	-1.06 (0.09)	-0.94 (0.09)	-1.25 (0.08)	-0.84 (0.08)	-0.69 (0.08)
Adjusted mean HbA_{1c} (SE)	-1.08 (0.07)	-0.95 (0.07)	-1.24 (0.07)	-0.83 (0.07)	-0.67 (0.07)
Comparison vs. empagliflozin	vs. empa 25		vs. empa 10		
Adjusted mean HbA_{1c} (SE)	-0.14 (0.10)		-0.41 (0.10)		
95% CI	(-0.33, 0.06)		(-0.61,-0.21)		
p-value	0.1785		N.A.[2]		
Comparison vs. lina 5					
Adjusted mean HbA_{1c} (SE)	-0.41 (0.10)		-0.57 (0.10)		
95% CI	(-0.61,-0.22)		(-0.76,-0.37)		
p-value	<0.0001		N.A.[2]		

[1]With value at baseline
[2]The FDC empa 25/lina 5 was statistically superior to lina 5 treatment, but not to empa 25 treatment; subsequently, the confirmatory testing hierarchy was stopped and therefore the p-values for these comparisons are not displayed here.

(표. CTD 2.5 중)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 메트포르민과 리나글립틴에 추가병용요법 엠파글리프로진을 투여하고, 메트포르민과 엠파글리플로진에 추가병용요법 리나글립틴을 투여할 경우 모두 내약성이 좋았다.
- 임상시험 1275.1의 두 용량 수준 모두에서 확인된 복합제 치료의 안전성 프로파일은 위의 추가병용요법 시험에서 관찰된 것과 유사했으며, 개별 구성성분의 알려진 안전성 프로파일과도 유사했다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 엠파글리플로진과 리나글립틴 복합제 개발을 위해 1상 임상시험 2개, 3상 임상시험 3개가 실시되었으며, 3상 임상시험은 엠파글리플로진/리나글립틴 FDC로 실시하였다.

<1상 임상시험>

- 생체이용률 시험 [1275.3]에서 FDC empa/lina 25/5 정제는 엠파글리플로진과 리나글립틴 개별 정제 병용 투여와 AUC 및 Cmax에 대한 생물학적동등성을 입증하였다.

<3상 임상시험>

- 임상시험 1275.9는 메트포르민과 리나글립틴에 대한 엠파글리플로진 추가병용요법을 확인하기 위한 시험이었다. 메트포르민 기저요법에 리나글립틴 5 mg을 투여하는 공개라벨 치료 후 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 리나글립틴과 엠파글리플로진 고정용량 복합제로 투여시 위약과 비교하여 24주 투여 후 HbA1c 감소의 우월성을 확인하였다.

  메트포르민 및 리나글립틴 5 mg에 대한 추가 병용요법으로서 24주 동안 엠파글리플로진 (25 mg 또는 10 mg) 투여의 내약성은 우수하였다.

1275.9 (met + lina 5)

<투여군>

met + lina 5 → met + empa 25/lina 5 FDC (시험군)
met + empa 10/lina 5 FDC (시험군)
met + lina 5 + Placebo (대조군)

<결과>

메트포르민+리나글립틴 병용투여에 비해 메트포르민+엠파글리플로진/리나글립틴 FDC 투여의 우월성을 입증함

Table 4.1.1.1.1: 1 Change from baseline in HbA_{1c} [%] after 24 weeks of double-blind treatment in study 1275.9 – MMRM FAS (OC)

			Change from baseline		Difference to placebo		
Treatment group[1]	N[2]	Baseline HbA_{1c}, mean (SE)	Mean (SE)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value
Empa 25	110	7.97 (0.08)	-0.62 (0.09)	-0.56 (0.08)	-0.70 (0.12)	(-0.93,-0.46)	<0.0001
Empa 10	109	7.97 (0.08)	-0.67 (0.10)	-0.65 (0.08)	-0.79 (0.12)	(-1.02,-0.55)	<0.0001
Placebo	106	7.96 (0.08)	0.07 (0.10)	0.14 (0.09)			

[1]Add-on therapy to lina 5+metformin
[2] Number of analysed patients with value at baseline

(표. CTD 2.5 중)

- 임상시험 1275.10는 메트포르민과 엠파글리플로진에 대한 리나글립틴 추가병용요법을 확인하기 위한 시험이었다. 2개의 환자군 1275.10(met+empa25)와 1275.10(met+empa10)에서 별개로 진행하였다. 메트포르민 기저요법에 엠파글리플로진 25 mg 또는 10 mg을 투여하는 공개라벨 치료 후 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 엠파글리플로진과 리나글립틴 고정용량 복합제로 투여시 위약과 비교하여 24주 투여 후 HbA1c 감소의 우월성을 확인하였다.

1275.10
(met + empa 25)
(met + empa 10)

<투여군 A : 메트포르민 + EMPA 25에 대한 추가요법>
met + empa 25 → met + empa 25/lina 5 FDC (시험군)
met + empa 25 + Placebo (대조군)

<투여군 B : 메트포르민 + EMPA 10에 대한 추가요법>
met + empa 10 → met + empa 10/lina 5 FDC (시험군)
met + empa 10 + Placebo (대조군)

<결과>
- 메트포르민+엠파글리플로진 25 병용투여에 비해 메트포르민 + 엠파글리플로진/리나글립틴 FDC 투여의 우월성을 입증함
- 메트포르민+엠파글리플로진 10 병용투여에 비해 메트포르민 + 엠파글리플로진/리나글립틴 FDC 투여의 우월성을 입증함

Table 4.1.1.1.2: 1 Change from baseline in HbA_{1c} [%] after 24 weeks of double-blind treatment in study 1275.10 – MMRM FAS (OC)

Treatment group[1]	N[2]	Baseline HbA_{1c}, mean (SE)	Change from baseline		Difference to placebo[1]		
			Mean (SE)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value
1275.10$_{(met+empa25)}$							
Lina 5	109	7.82 (0.07)	-0.60 (0.07)	-0.58 (0.07)	-0.47 (0.10)	(-0.66,-0.28)	<0.0001
Placebo	108	7.88 (0.09)	-0.13 (0.07)	-0.10 (0.07)			
1275.10$_{(met+empa10)}$							
Lina 5	122	8.04 (0.09)	-0.55 (0.08)	-0.53 (0.07)	-0.32 (0.10)	(-0.52,-0.13)	0.0013
Placebo	125	8.03 (0.08)	-0.21 (0.07)	-0.21 (0.07)			
1275.10$_{(pooled)}$[3]							
Lina 5	231	7.94 (0.06)	-0.57 (0.06)	-0.55 (0.05)	-0.40 (0.07)	(-0.53,-0.27)	<0.0001
Placebo	233	7.96 (0.06)	-0.17 (0.05)	-0.16 (0.05)			

[1]Add-on therapy to empagliflozin and metformin
[2]Number of analysed patients with value at baseline
[3]Not done as confirmatory analyses

(표. CTD 2.5 중)

- 요인설계 임상시험 1275.1은 개별 구성 요소에 대한 각 FDC 용량의 우월성을 확인하기 위한 임상시험으로, 기저요법으로 메트포르민을 투여받은 환자(1275.1(met))와 약물 경험이 없는 환자 (1275.1(naive))를 상대로 별개로 진행되었다.

  1275.1(met)에서 메트포르민과 함께 엠파글리플로진과 리나글립틴의 복합제로 투여시 각 단일제 투여군과 비교하여 24주 투여 HbA1c 감소를 확인하였다.

  1275.1(naive)에서 약물 경험이 없는 환자를 대상으로 엠파글리플로진과 리나글립틴의 복합제로 투여시, FDC empa 25/lina 5는 lina 5 보다 통계적으로 우월했지만, empa 25 보다는 우월하지 않았기 때문에 추가 가설 검증은 중단되었다.

1275.1
(met)

<투여군 : 메트포르민을 기저요법>
met → met + empa 25/lina 5 FDC (시험군)
met + empa 10/lina 5 FDC (시험군)
met + empa 25 + Placebo (대조군)
met + empa 10 + Placebo (대조군)

<table>
<tr><td></td><td>met + lina 5 + Placebo (대조군)

- 메트포르민에 혈당조절이 불충분한 경우, 메트포르민+리나글립틴과 메트포르민+엠파글리플로진 병용투여에 비해 메트포르민+엠파글리플로진/리나글립틴 FDC 투여의 우월성을 입증함</td></tr>
<tr><td>1275.1
(naive)</td><td><투여군 : 이전 치료 경험이 없는 환자>
naive → empa 25/lina 5 FDC (시험군)
empa 10/lina 5 FDC (시험군)
empa 25 + P;acebo (대조군)
Empa 10 + P;acebo (대조군)
Lina 5 + P;acebo (대조군)

- 이전에 치료 경험이 없는 환자에서, 메트포르민과 엠파글리플로진 단독투여에 비해 엠파글리플로진/리나글립틴 FDC 투여의 우월성을 입증하기 위한 시험으로, FDC empa 25/lina 5는 empa 25 보다는 우월성을 입증하기 못함
Table 4.1.1.1.3: 1 Change from baseline in HbA_{1c} [%] after 24 weeks of double-blind treatment in the factorial design study 1275.1 – ANCOVA FAS (LOCF)
<table>
<tr><th></th><th>FDC empa 25/lina 5</th><th>Empa 25</th><th>FDC empa 10/lina 5</th><th>Empa 10</th><th>Lina 5</th></tr>
<tr><td>Study 1275.1(met)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Number of analysed patients[1]</td><td>134</td><td>140</td><td>135</td><td>137</td><td>128</td></tr>
<tr><td>Mean baseline HbA_{1c} (SE)</td><td>7.90 (0.07)</td><td>8.02 (0.07)</td><td>7.95 (0.07)</td><td>8.00 (0.08)</td><td>8.02 (0.08)</td></tr>
<tr><td>Change from baseline</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Mean HbA_{1c} (SE)</td><td>-1.16 (0.06)</td><td>-0.63 (0.09)</td><td>-1.06 (0.07)</td><td>-0.68 (0.07)</td><td>-0.73 (0.07)</td></tr>
<tr><td>Adjusted mean HbA_{1c} (SE)</td><td>-1.19 (0.06)</td><td>-0.62 (0.06)</td><td>-1.08 (0.06)</td><td>-0.66 (0.06)</td><td>-0.70 (0.06)</td></tr>
<tr><td>Comparison vs. empagliflozin</td><td>vs. empa 25</td><td></td><td>vs. empa 10</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Adjusted mean HbA_{1c} (SE)</td><td>-0.58 (0.09)</td><td></td><td>-0.42 (0.09)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td>(-0.75,-0.41)</td><td></td><td>(-0.59,-0.25)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>p-value</td><td><0.0001</td><td></td><td><0.0001</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Comparison vs. lina 5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Adjusted mean HbA_{1c} (SE)</td><td>-0.50 (0.09)</td><td></td><td>-0.39 (0.09)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td>(-0.67,-0.32)</td><td></td><td>(-0.56,-0.21)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>p-value</td><td><0.0001</td><td></td><td><0.0001</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Study 1275.1(naïve)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Number of analysed patients[1]</td><td>134</td><td>133</td><td>135</td><td>132</td><td>133</td></tr>
<tr><td>Mean baseline HbA_{1c} (SE)</td><td>7.99 (0.08)</td><td>7.99 (0.08)</td><td>8.04 (0.08)</td><td>8.05 (0.09)</td><td>8.05 (0.08)</td></tr>
<tr><td>Change from baseline</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Mean HbA_{1c} (SE)</td><td>-1.06 (0.09)</td><td>-0.94 (0.09)</td><td>-1.25 (0.08)</td><td>-0.84 (0.08)</td><td>-0.69 (0.08)</td></tr>
<tr><td>Adjusted mean HbA_{1c} (SE)</td><td>-1.08 (0.07)</td><td>-0.95 (0.07)</td><td>-1.24 (0.07)</td><td>-0.83 (0.07)</td><td>-0.67 (0.07)</td></tr>
<tr><td>Comparison vs. empagliflozin</td><td>vs. empa 25</td><td></td><td>vs. empa 10</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Adjusted mean HbA_{1c} (SE)</td><td>-0.14 (0.10)</td><td></td><td>-0.41 (0.10)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td>(-0.33, 0.06)</td><td></td><td>(-0.61,-0.21)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>p-value</td><td>0.1785</td><td></td><td>N.A.[2]</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Comparison vs. lina 5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Adjusted mean HbA_{1c} (SE)</td><td>-0.41 (0.10)</td><td></td><td>-0.57 (0.10)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td>(-0.61,-0.22)</td><td></td><td>(-0.76,-0.37)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>p-value</td><td><0.0001</td><td></td><td>N.A.[2]</td><td></td><td></td></tr>
</table>
[1]With value at baseline
[2]The FDC empa 25/lina 5 was statistically superior to lina 5 treatment, but not to empa 25 treatment; subsequently, the confirmatory testing hierarchy was stopped and therefore the p-values for these comparisons are not displayed here.</td></tr>
</table>

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EU 2016.11.11. 허가
- 미국(FDA) 2015.01.30. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(엠파글리플로진 단일제, 리나글립틴 단일제)과의 허가사항 비교

구분	기허가품목 1 (단일제)	기허가품목 2 (단일제)	신청품목
제품명	자디앙정10mg, 25mg	트라젠타정5mg	글릭삼비정 25/5mg, 10/5mg
허가일	2014.08.12	2011.09.14	2017.03.31
함량	1정 약 206.0 mg중 엠파글리플로진 25.000 밀리그램	1정 약 185밀리그램 중 리나글립틴 5.0 밀리그램	엠파글리플로진 리나글립틴
성상	연한 노란색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정	양쪽이 볼록하고 사각면이 날이 선 밝은 빨강색의 원형 필름코팅정	양쪽이 평평하고 가장자리의 날이 선 연한 노랑색의 삼각형 필름코팅정
효능효과	이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다. 3. 메트포르민과 피오글리타존 병용요법, 또는 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다. 4. 인슐린(인슐린 단독 또는 메트포르민 병용 또는 메트포르민과 설포닐우레아 병용) 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.	이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. 1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 메트포르민과 병용투여한다. 3. 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다. 4. 인슐린 요법(인슐린 단독 또는 메트포르민 병용)으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다. 5. 설포닐우레아 및 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.	이 약은 엠파글리플로진과 리나글립틴의 병용투여가 적절한 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. • 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려울 경우 이 약을 투여한다. • 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없을 경우 메트포르민과 이 약을 병용투여한다. • 메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 메트포르민과 이 약을 병용투여한다. • 메트포르민과 리나글립틴 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 메트포르민과 이 약을 병용투여한다. • 엠파글리플로진과 리나글립틴 병용요법을 대체하는 경우 투여한다.