

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.01.28.	접수번호	20150016529 20150016541 20150016549 20150016554 20150016557 20150016570
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한국베링거인겔하임(주)		
제품명	자디양듀오정 5/500, 5/850, 5/1000, 12.5/500, 12.5/850, 12.5/1000밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	엠펙글리플로진 메트포르민염산염		
제조/수입 품목	수입의약품		
제형/함량	1정 (약 602mg, 1020mg, 1199mg, 602mg, 1020mg, 1199mg)중 엠펙글리플로진 5mg, 5mg, 5mg, 12.5mg, 12.5mg, 12.5mg 메트포르민염산염 500mg, 850mg, 1000mg, 500mg, 850mg, 1000mg		
신청사항	효능효과	<p>이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 메트포르민 또는 엠펙글리플로진 단독요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 투여한다. • 인슐린 등 다른 혈당 강하제와 엠펙글리플로진 또는 메트포르민과 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 투여한다. • 엠펙글리플로진과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 투여한다. 	
	용법용량	<p>이 약의 권장 용량은 1회 1정, 1일 2회이다. 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 권장 용량인 엠펙글리플로진 25 mg과 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 메트포르민 단독 또는 인슐린 등 다른 약물과의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자가 이 약을 복용하는 	

		<p>경우 권장 용량은 엠파글리플로진 5 mg 1일 2회 (1일 총량 10 mg)과 메트포르민 기존 복용량이다. 엠파글리플로진 10 mg (1일 총량)에 대한 내약성이 우수한 경우, 엠파글리플로진 25 mg (1일 총량)으로 증량할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 엠파글리플로진을 복용하고 있는 경우 엠파글리플로진의 기존 1일 복용량을 유지하여야 한다. • 엠파글리플로진(1일 총량 10 mg 또는 25 mg)과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 엠파글리플로진의 기존 복용량과 메트포르민의 기존 복용량 또는 이와 치료 효과가 가장 유사한 용량을 복용한다. <p>이 약과 설포닐우레아 또는 인슐린을 병용투여시에는 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량 감소를 고려할 수 있다 (사용상 주의사항 2. 이상반응 및 4. 상호작용 참고).</p> <p>이 약은 메트포르민 용량에 따라 엠파글리플로진 5 mg+메트포르민염산염 500 mg, 850 mg, 1000 mg 또는 엠파글리플로진 12.5 mg+메트포르민염산염 500 mg, 850 mg, 1000 mg을 제공한다.</p> <p>이 약은 메트포르민과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위하여 식사와 함께 복용하여야 한다.</p> <p>이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용한다. 그러나, 한 번에 두 배의 용량을 복용해서는 안 되며, 이러한 경우에는 잊은 복용분은 건너뛰는다.</p>
최종 허가 사항	허가일자	2016.01.21
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및	붙임 참조

	사용기간		
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> • EU Synjardy tablets 5/850mg, 12.5/850mg, 5/1000mg, 12.5/1000mg, 2015.05.27 • FDA SYNJARDY tablets 5/500mg, 12.5/500mg, 5/1000mg, 12.5/1000mg, 2015.08.26. 		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	유상아, 최승진, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 승호선, 오우용, 김정미 (기시) 임종미, 김정미
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	박정선, 황혜령, 우선욱, 김상봉

* 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 엠파글리플로진과 메트포르민의 병용투여가 적절한 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없을 경우 투여한다.
- 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 설포닐우레아와 이 약(엠파글리플로진/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.
- 메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우 피오글리타존과 이 약(엠파글리플로진/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.
- 인슐린과 메트포르민 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린과 이 약(엠파글리플로진/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.
- 인슐린과 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 인슐린 및 설포닐우레아와 이 약(엠파글리플로진/메트포르민 복합제)을 병용투여한다.
- 엠파글리플로진과 메트포르민 병용요법을 대체하는 경우 투여한다.

○ 용법·용량

이 약의 권장 용량은 1회 1정, 1일 2회이다. 이 약의 용량은 각 성분의 1일 최대 권장 용량인 엠파글리플로진 25 mg과 메트포르민 2000 mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다.

- 메트포르민 단독 또는 인슐린 등 다른 약물과의 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자가 이 약을 복용하는 경우 권장 용량은 엠파글리플로진 5 mg 1일 2회 (1일 총량 10 mg)과 메트포르민 기존 복용량이다. 엠파글리플로진 10 mg (1일 총량)에 대한 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 엠파글리플로진 25 mg (1일 총량)으로 증량할 수 있다.
- 엠파글리플로진(1일 총량 10 mg 또는 25 mg)과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 엠파글리플로진의 기존 복용량과 메트포르민의 기존 복용량으로 투여한다.

이 약과 설포닐우레아 또는 인슐린을 병용투여시에는 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량감소를 고려할 수 있다 (사용상 주의사항 4. 이상반응 및 6. 상호작용 참고).

이 약은 메트포르민과 관련한 위장관계 부작용을 줄이기 위하여 식사와 함께 복용하여야 한다.

이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용한다. 그러나, 한 번에 두 배의 용량을 복용해서는 안 되며, 이러한 경우에는 잊은 복용분은 건너뛰는다.

고령자

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. 경고

메트포르민염산염

심한 유산산증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분인 엠파글리플로진 및/또는 메트포르민 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 심혈관계 허탈(쇼크), 급성심근경색과 패혈증과 같은 상태에서 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5 mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율<60ml/min 또는 eGFR<60mL/min/1.73m²) 환자
- 3) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]
- 4) 급성 및 불안정형 심부전 환자
- 5) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체여과율>60ml/min/1.73m²인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추

가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)

- 6) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
- 7) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
- 8) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
- 9) 간 기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐경색, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 10) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신기능

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

- 정상 신기능 환자: 적어도 매년 측정
- 혈중 크레아티닌 농도가 상한치에 달하는 환자 및 고령자: 적어도 매년 2~4 회 측정
고령자에서 신기능 저하는 빈번하면서 증상이 없다. 예를 들어, 고혈압치료제 또는 이뇨제 등의 치료를 시작하는 경우, 비스테로이드성 소염진통제 치료를 시작하는 경우 등 신기능이 손상될 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다.

2) 체액량 손실의 위험이 있는 환자 (5. 일반적 주의 항 참조)

- 3) 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 이 약과 병용시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

4) 심부전

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

4. 이상반응

제2형 당뇨병 환자 7,052명을 대상으로 메트포르민에 엠폴글리플로진 추가 병용요법의 안전성이 평가되었다. 메트포르민에 엠폴글리플로진 추가 병용요법으로 투여한 환자는 4,740명이었다.

18주 내지 24주간 진행된 위약대조 이중맹검 임상시험에 참여한 3,456명의 환자 중 메트포르민에 엠파글리플로진 10 mg을 병용투여한 환자는 1,271명이고, 메트포르민에 엠파글리플로진 25 mg을 병용투여한 환자는 1,259명이었다.

가장 빈번하게 보고된 이상반응은 저혈당(인슐린 및/또는 설포닐우레아 병용시), 요로감염, 생식기감염, 배뇨증가였다 (특정 이상반응에 대한 설명 항 참조).

메트포르민에 엠파글리플로진 추가 병용투여한 임상시험에서 확인된 이상반응을 각 개별 성분의 이상반응과 비교하였을 때 추가적인 이상반응은 없었다.

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

표 1 24주까지의 위약대조 이중맹검 임상시험에서 엠파글리플로진과 메트포르민을 병용 투여한 환자에서 보고된 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염		질모넨리아증, 외음부 질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염 ¹ 요로 감염 ¹	
대사 및 영양	저혈당 (설포닐우레아 또는 인슐린과 병용 시) ¹		
혈관계			체액량 감소 ¹
위장관계		오심, 설사	구토, 복통, 식욕저하
간담도계			
피부 및 피하조직		가려움증 (일반적인)	
신장 및 비뇨기계		배뇨 증가 ¹	배뇨 곤란

¹ 추가 정보는 아래 해당하는 단락 참고.

특정 이상반응에 대한 설명

저혈당

저혈당의 발생빈도는 각 임상시험에서 사용된 기저 요법에 따라 좌우되었다.

저혈당 전반

엠파글리플로진을 메트포르민에 추가 병용요법으로 투여하였을 때 전반적인 저혈당의 발생 빈도는 엠파글리플로진 투여군과 위약군이 유사하였다.

엠파글리프로진을 메트포르민+설프닐우레아와 병용하였을 때(엠파글리프로진 10 mg 16.1%, 엠파글리프로진 25 mg 11.5%, 위약 8.4%)와 엠파글리프로진을 인슐린+메트포르민과 병용하였을 때(엠파글리프로진 10 mg 31.3%, 엠파글리프로진 25 mg 36.2%, 위약 34.7%)

주요한 저혈당 (처치가 필요한 저혈당)

주요한 저혈당의 발생빈도는 낮았으며 (<1%), 메트포르민에 추가 병용요법으로 투여하였을 때 엠파글리프로진 투여군과 위약군이 유사하였다. 엠파글리프로진을 인슐린+메트포르민과 병용하였을 때 주요한 저혈당은 엠파글리프로진 10 mg 투여군에서 0.5%, 엠파글리프로진 25 mg 투여군에서 0%, 위약군에서 0.5% 발생하였다. 엠파글리프로진을 메트포르민+설프닐우레아 병용하였을 때 주요한 저혈당은 발생하지 않았다.

요로감염

요로감염의 발생빈도는 전반적으로 메트포르민에 추가 병용요법으로 엠파글리프로진 25 mg 투여군(6.6%)과 위약군(7.8%)에 비해 엠파글리프로진 10 mg 투여군(8.8%)에서 높았다. 위약과 유사하게 엠파글리프로진 투여군에서도 만성 또는 재발성 요로감염의 과거 병력이 있는 환자에서 요로감염이 빈번하게 보고되었다. 요로감염의 정도는 위약군과 유사하였다. 위약군에 비해 엠파글리프로진 10 mg 투여군에서는 여성에게서 요로감염이 빈번하게 보고되었으나 엠파글리프로진 25 mg 투여군에서는 그렇지 않았다. 남성에서의 요로감염 발생빈도는 낮았으며 치료군간 유사하였다.

질모니터리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염

질모니터리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염은 메트포르민에 추가 병용요법으로 위약군(1.3%)에 비해 엠파글리프로진 10 mg 투여군(4.0%)과 엠파글리프로진 25 mg 투여군(3.9%)에서 높은 빈도로 보고되었으며, 여성에서는 위약에 비해 엠파글리프로진 투여군에서 빈번하게 보고된 반면, 남성에서는 그 차이가 크지 않았다. 생식기 감염은 경증에서 중등증으로 중증 감염은 없었다.

배뇨 증가

엠파글리프로진의 작용기전에서 예상할 수 있듯이, 배뇨 증가(빈뇨, 다뇨, 야간뇨를 포함하여 평가됨)가 메트포르민에 추가 병용요법으로 위약군(1.4%)에 비해 엠파글리프로진 10 mg 투여군(3.0%)과 엠파글리프로진 25 mg 투여군(2.9%)에서 높은 빈도로 관찰되었다. 배뇨 증가의 정도는 대부분 경증에서 중등도였다. 야간뇨의 빈도는 위약군과 엠파글리프로진 투여군에서 유사하였다 (<1%).

체액량 손실

체액량 손실((활동시)혈압저하, 수축기혈압저하, 탈수, 저혈압, 혈액량감소, 기립성저혈압, 실

신 포함)의 발생빈도는 전반적으로 낮았으며 위약군과 유사하였다 (메트포르민에 추가 병용 요법으로 엠파글리플로진 10 mg 투여군 0.6%, 엠파글리플로진 25 mg 투여군 0.3%, 위약군 0.1%). 소변 중 포도당 배출에 대한 엠파글리플로진의 영향은 삼투압성 이뇨와 연관되어 있으며, 이는 75세 이상의 환자의 수분 공급 상태에 영향을 줄 수 있다. 75세 이상의 환자 중 체액량 손실이 보고된 환자는 1명(메트포르민에 추가 병용요법으로 엠파글리플로진 25 mg 투여군)이었다.

메트포르민염산염

메트포르민의 치료한 경우 가장 흔하게 보고되는 이상반응(> 5%)은 위장관계 증상(예: 설사, 오심, 구토)이며, 메트포르민의 투여량이 높을수록 더 빈번하게 나타난다.

또한, 메트포르민은 혈청 비타민 B12 농도를 낮출 수 있다. 이 약 투여 환자는 매년 혈액학적 검사를 시행할 것이 권고되며 명백한 이상이 있는 경우 적절하게 조사 및 관리되어야 한다.

5. 일반적 주의

1) 유산산증

유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중농도는 일반적으로 5µg/mL을 초과하는 것으로 나타난다.

메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내·외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.

따라서 유산산증의 위험은 메트포르민염산염을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 메트포르민은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 메트포르민을 투여 받는 동안 급·만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 또한, 혈관 내 방사선 조영제 검사나 수술 전에는 메트포르민의 투여를 일시적으로 중지해야 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 심해지는 졸음과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 메트포르민의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민의 특정 용량에서 안정화 되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이 나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

메트포르민을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 메트포르민을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

2) 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 앵파글리플로진-유도 혈압강하의 위험이 있는 환자에게는 신중히 투여하여야 한다.

체액량 손실을 유발할 수 있는 상황(예를 들어, 위장관계 질병)에서 앵파글리플로진을 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.

3) 간 손상

임상시험 중 앵파글리플로진에서 간손상이 보고되었다. 앵파글리플로진과 간손상간의 인과관계는 확립되지 않았다.

4) 방사선 요오드화 조영제 투여

방사선 검사에서 요오드화 조영제의 정맥주입은 신부전을 유발할 수 있으며 메트포르민 투여 환자에서 유산산증과 관련된다. 따라서 이 약은 검사 전 또는 검사 시 중단되어야 하고, 검사 후 최소 48시간까지 투여되어서는 안 되며, 신기능을 재평가하여 정상으로 판

단된 이후에 투여될 수 있다 (6. 상호작용 항 참조).

5) 수술

메트포르민을 함유하고 있으므로 이 약은 일반, 척추 또는 경막외 마취가 필요한 계획된 수술 48시간 전에 중단되어야 한다. 수술 종료 또는 경구 영양공급 재개로부터 48시간 경과 후 정상 신기능이 회복된 것으로 평가된 경우에 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

6) 요로감염

이상반응으로 보고된 요로감염의 전반적인 발생빈도는 위약+메트포르민 투여군과 엠파글리플로진 25 mg+메트포르민 투여군에 비해 엠파글리플로진 10 mg+메트포르민 투여군에서 높았다 (4. 이상반응 항 참조). 복합 요로감염(예, 신우신염, 요로성패혈증)은 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사한 빈도로 발생하였다. 그러나, 복합 요로감염 환자에서는 이 약 투여를 일시적으로 중단하는 것이 고려되어야 한다.

7) 비타민 B12 농도

29 주 메트포르민의 대조 임상 시험에서, 임상적 증상 발현 없이 기존의 정상 혈청 비타민 B12 수치가 정상 이하로 감소하는 것이 약 7%의 환자에서 관찰되었다. 아마도 B12-내 인성 인자 복합체로부터 B12 흡수를 방해하여 발생하는 이러한 감소는 그러나 매우 드물게 빈혈과 관련되며 메트포르민을 중단하거나 비타민 B12 보충제를 복용함으로써 빠르게 회복된다. 이 약 투여 환자에게는 혈액학적 파라미터를 매년 측정할 것을 권고하며 명백한 이상은 충분히 조사되고 처치되어야 한다. 특정 개인들 (비타민 B12 또는 칼슘 섭취 또는 흡수가 부족한 사람)은 비타민 B12 수치가 정상 이하가 되기 쉽다. 이러한 환자들은 2~3 년 간격으로 혈청 비타민 B12 수치를 측정하는 것이 도움이 될 수도 있다.

8) 알코올 섭취

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

9) 저산소증 상태

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

10) 심기능

심부전 환자의 경우 저산소증 및 신기능 저하의 위험이 더 높다. 안정형 만성 심부전 환자의 경우, 메트포르민은 정기적인 심장 및 신장기능 모니터링을 통해 투여할 수 있다.

11) 저혈당 유발 약물의 사용

인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제는 저혈당을 유발한다. 따라서 이 약과 병용 시, 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

저혈당은 통상적 사용 환경하에서는 메트포르민 단독 투여 환자에서는 발생하지 않으나,

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

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

13) 기존 조절되던 제 2 형 당뇨병 환자의 임상적 상태 변화

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

14) 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.

15) 뇨 실험실적 평가

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

16) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

6. 상호작용

1) 일반

건강한 자원자에 엠파글리플로진(50 mg 1일 1회)과 메트포르민염산염(1000 mg 1일 2회)을 함께 투여했을 때 각 개별 성분의 약동학에 유의한 변화가 있지 않았다.

이 약에 대한 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 엠파글리플로진과 메트포르민염산염 각각에 대한 연구가 실시되었다.

2) 엠파글리플로진

이뇨제

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

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, OAT1 및 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.

젬피프로질(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.

건강한 피험자를 대상으로 실시된 상호작용 연구 결과 엠파글리플로진의 약동학은 메트포르민, 글리메피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 베라파밀, 라미프릴, 심바스타틴, 토라세미드, 히드로클로르티아지드에 의해 변하지 않았다.

엠파글리플로진의 다른 약물에 대한 영향

생체외(*in vitro*) 연구에서 엠파글리플로진은 CYP450 isoforms을 저해하거나 불활성화시키거나 유도하지 않는다. 엠파글리플로진은 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, UGT2B7를 저해하지 않는다. 따라서, 엠파글리플로진과 이들 효소의 기질 약물을 동시 투여했을 때 주요 CYP450 또는 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, 이노제 및

경구용 피임제의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았다.

3) 메트포르민염산염

(1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증가 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

- 혈당강하 작용을 증강시키는 약제

인슐린제제, 설폰아미드계 및 설포닐우레아계 약제, 메글리티나이드계(레파글리니드 등), α -글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β -차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제

- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제

에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로젠, 경구용 피임약, 치아질과 기타 이노제, 피라진아미드, 이소니아질, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제

(2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.

- 공복 또는 영양실조

- 간기능 저하

음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.

(3) 요오드 표지 조영제: 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 다시 시작해야 한다.

(4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 메트포르민과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회투여와 메트포르민의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

(5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

(6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 메트포르민과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민의 Cmax와 AUC를 각

각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.

(7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 이론적으로 신장 세뇨관 분비로서 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프림과 반코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 이동계에 대한 경쟁으로써 메트포르민과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 메트포르민과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 메트포르민의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈중의 메트포르민 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 메트포르민은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나(시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 메트포르민과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.

(8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.

메트포르민이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서의 이 약 및 이 약의 개별 주성분의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 엠과글리플로진 단독투여에 대한 비임상시험에서 초기배 발생과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았으나, 동물시험에서 출생 후 발달에 대한 유해한 영향을 나타내었다.

<삭제>

임부에게 이 약을 투여하지 않는다.

2) 수유부

메트포르민은 사람 모유를 통해 분비된다. 모유 수유중인 신생아/유아에서의 이상반응은 관찰되지 않았다. 엠과글리플로진이 사람 모유로 분비되는지에 대한 자료는 없다.

동물시험에서 엠과글리플로진과 메트포르민은 모유를 통해 분비되었다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 따라서 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단한다.

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.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

노 중 포도당 배설에 대한 엠파글리플로진의 영향은 체내 수분 상태에 영향을 줄 수 있는 삼투압성 이뇨와 연관되어 있다. 75세 이상 환자는 체액량 손실의 위험이 더 높을 수 있으므로 이 약을 처방 시 주의하여야 한다 (4. 이상반응 항 참조). 85세 이상 고령자에서의 임상 경험이 제한적이므로, 이 약의 투여를 시작하는 것이 권장되지 않는다.

메트포르민은 신장을 통해 배설되고 고령 환자는 신기능이 저하되는 경향이 있으므로 이 약을 복용하는 고령 환자는 신기능을 주기적으로 모니터링하여야 한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상:

엠파글리플로진

대조임상시험에서 건강한 피험자에게 이 약 800 mg (1일 최대 권장용량의 32배에 해당)까지 단회투여, 및 제2형 당뇨병 환자에게 100 mg (1일 최대 권장용량의 4배에 해당)까지 반복 투여하였을 때, 어떠한 독성도 나타나지 않았다. 이 약은 노중 포도당 배설을 증가시켜 소변량을 증가시킨다. 소변량의 증가는 용량 의존적으로 않았으며, 임상적으로 유의하지 않다. 사람에서 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

메트포르민염산염

메트포르민염산염을 85 g까지 투여하였을 때 유산산증이 나타나긴 했으나 저혈당이 관찰되지는 않았다. 메트포르민염산염의 과량투여 또는 이에 수반되는 위험은 유산산증을 일으킬 수 있다. 유산산증은 의학적으로 위급한 상황이며 병원에서 치료되어야 한다.

2) 처치: 과량이 투여되었을 경우 환자의 임상 상태에 적절한 치료가 실시되어야 한다. 젖산염 및 메트포르민염산염을 제거하는 가장 효과적인 방법은 혈액투석이다. 혈액 투석시 엠파글리플로진의 제거에 대하여는 연구된 바 없다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

12. 기타

엠파글리플로진

비임상 자료는 안전성 약리, 유전독성, 수태능 및 초기배 발생의 전통적인 시험을 바탕으로 사람에게 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 노중 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 초기 배 발생에 유해한 영향을 보이지 않았다. 기관형성기간 중 엠파글리플로진을 투여하였을 때 기형이 발생하지 않았다. 다만 모체 독성 용량에서 엠파글리플로진은 랫드에서 사지뼈 휘어짐을 유발하였고 토끼에서 배□태자 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.

메트포르민염산염

1) 메트포르민은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉을 야기시키는 약물동태학

적 성질을 나타내지 않는다.

- 2) 장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900 mg/kg/day와 1500 mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배이다. 암·수 마우스 모두에서 메트포르민과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 메트포르민에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900 mg/kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.

복귀돌연변이시험(*S. typhimurium*), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(사람의 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 메트포르민의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.

암·수 랫트의 수태능은 600 mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 메트포르민에 의해 영향을 받지 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 Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany
- DMF 등록번호 : 수2807-5-ND

○ 메트포르민염산염

- * 주성분 제조원 : WEIFA AS
- 주소 : Stuttlidalen 4, Fikkjebakke, Norway-3766 Sannidal, Norway
- DMF 등록번호 : 0120705-37-C-295-18

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 재심사 잔여기간 부여

1. 약사법 제32조, 제42조제4항 및 의약품등의안전에관한규칙 제22조제1항제1호가목 규정에 의한 재심사대상의약품임.

- 재심사 기간: 2016.01.21. ~ 2020.08.11.

- 재심사 신청기간: 2020.08.12. ~ 2020.11.11.

※ 동일성분 신약: 자디양정25밀리그램(엠펙글리플로진), 2014.08.12. 허가

해당 품목의 재심사기간(2014.08.12. ~ 2020.08.11.)의 잔여기간을 재심사기간으로 부여함

2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 제2013-251호, 2013.12.20.)을 준수할 것.

3. 만일, 정당한 사유없이 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

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

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

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성(복합제)

제출자료	자료번호																												비고							
	2														3				4					5			6			7	8					
	가							나							가		나		가	나	다	라	마	바												
구분	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)						2)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가
제출범위	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	△	△	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○	주2
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	○	x	x	○	x	○	○	

면제여부 :

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 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
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
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 메트포르민염산염 속방형 복합제를 개발함
 - 개발제형(5/500, 5/850, 5/1000, 12.5/500, 12.5/850, 12.5/1000mg) 허가 신청함
- ※ 국내 수입품목 신청 근거(EMA, FDA)
 - 5/850, 5/1000, 12.5/850, 12.5/1000mg : EMA 근거 신청
 - 5/500, 12.5/500mg : 미국 근거 신청
- 랫드 13주 엠파글리플로진/메트포르민 병용 반복투여독성시험에서 각각의 단일제 투여와 비교하여 새로운 표

적 장기가 확인되지 않음. 유해한 것으로 판단된 결과는 $\geq 100/200$ mg/kg/day의 엠파글리플로진/메트포르민 병용투여군에서 저염소혈증이었음

- 메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법 2/3상 임상시험*은 각 단일제 병용투여로 실시하였으며, 해당 임상시험자료는 엠파글리플로진 단일제 허가시 제출된 임상시험과 동일함
- 엠파글리플로진/메트포르민 FDC 정제와 3상 임상시험에 사용된 각 단일제 병용투여와의 생물학적동등성은 3개의 핵심 BE 시험에서 입증함

개발제형	시험
5/500mg 12.5/500mg	(시험 1276.6 [c01630240]) 식후 상태에서 투여된 단일 정제와 비교하여 엠파글리플로진 (5 mg 및 12.5 mg)/메트포르민 염산염 (500 mg) 고정용량 복합제 정제의 생물동등성
5/850mg 12.5/850mg	(시험 1276.7 [U12-2526]) 식후 상태에서 투여된 단일 정제와 비교하여, 엠파글리플로진 (5 mg 및 12.5 mg)/메트포르민 염산염 (850 mg) 고정용량 복합제 정제의 생물동등성
5/1000mg 12.5/1000mg	(시험 1276.8 [U13-2366]) 식후 상태 및 공복 상태에서 투여된 단일 정제와 비교하여, 엠파글리플로진 (5 mg 및 12.5mg)/메트포르민 염산염 (1000 mg) 고정용량 복합제 정제의 생물동등성

- 메트포르민 속방형 복합제 개발로 3상 임상시험의 엠파글리플로진 qd 용법과 상이하게 bid 용법으로 신청함. 엠파글리플로진 qd 용법과 bid 용법 비교자료를 근거로 엠파글리플로진 qd 용법 수행 임상시험으로 bid 용법·용량을 적용함은 타당함
 - 2b상 용량 가교시험(1276.10)을 실시하여 엠파글리플로진의 1일 1회 투여와 비교하여 1일 2회 투여의 유사한 HbA1c 저하를 입증함. 엠파글리플로진 1일 2회의 각 용량(12.5mg과 5mg)은 메트포르민에 대한 추가 병용요법으로 개별 엠파글리플로진 1일 1회(25mg와 10mg) 용량보다 비열등함
 - 임상시험 1276.9에서 엠파글리플로진 5 mg bid 및 10 mg qd의 생물학적동등성 평가시 엠파글리플로진의 전체 노출량이 두 용법에서 유사함을 확인함
 - 엠파글리플로진 12.5mg bid과 25mg qd의 약동학을 직접 비교하지 않았으나, 엠파글리플로진 노출은 0.5 ~ 400mg 용량범위에서 용량비례성이 있으므로 유사함을 예상할 수 있음

[약어 및 정의]

- SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2)
- empa/met : 엠파글리플로진과 메트포르민의 고정용량 복합제(FDC)
- empa+met : 엠파글리플로진+메트포르민 병용투여

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 자디양듀오정 12.5/1000밀리그램, 12.5/850밀리그램, 12.5/500밀리그램, 5/1000밀리그램, 5/850밀리그램, 5/500밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 당뇨병용제 (396) / 경구용 항당뇨약물(ODA)
- 약리작용 기전
 - 엠파글리플로진: SGLT2의 가역적이고, 강력하고(IC50 1.3 nmol), 선택적인 경쟁적 저해제로써 신장에서 포도당 재흡수를 감소시켜 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 향상시킴
 - 메트포르민염산염 : 간에서 포도당 생성을 감소시키고, 포도당의 장내 흡수를 감소시키며, 말초혈관 포도당 흡수 및 이용을 증가시켜 인슐린 감수성을 향상시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 엠파글리플로진과 메트포르민의 보완적 작용 기전을 고려할 때, 엠파글리플로진/메트포르민 FDC는 단독 투여에 비하여 혈당 조절을 잠재적으로 개선시킬 수 있을 것이다. 또한 복합제는 엠파글리플로진과 메트포르민염산염의 1회 1정, 1일 2회 투여 제형의 편리성으로 인해, 치료 순응도를 개선시키고자 복합제 개발
- 엠파글리플로진/메트포르민 FDC 총 6개 함량 개발 : 5/500 mg, 5/850mg, 5/1000 mg, 12.5/500 mg, 12.5/850 mg, 12.5/1000 mg 1일 2회 투여

<국내외에서의 사용현황에 관한 자료>

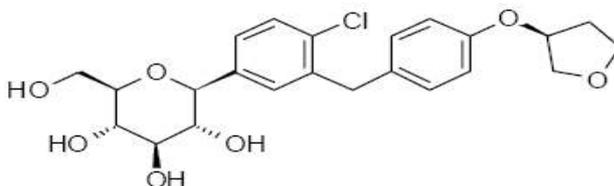
- 국내 기허가 : 주성분 엠파글리플로진 단일제 자디양정 기허가됨
- 외국 사용현황
 - 2014년 7월 4일자로 유럽연합(EU)에 품목허가(MAA)가 신청, 검토 중
 - 2014년 8월 4일에 미국 FDA에 품목허가(NDA)가 신청, 검토 중

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

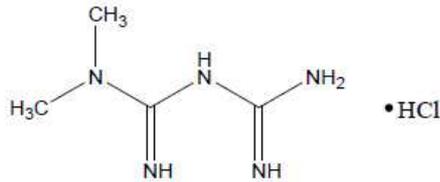
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 엠파글리플로진(Empagliflozin)
- 분자식 : C₂₃H₂₇ClO₇ (MW : 450.91)
- 구조식 :



- 일반명 : 메트포르민염산염
- 분자식 : $C_4H_{12}ClN_5$ (MW : 165.6)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 메트포르민염산염 : EP
- 엠파글리플로진 : 별규

■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 ■ 기타시험 : 입자도 ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다</i>
--

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>
제제시험 ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험결과 요약표 : 브래케팅디자인 적용

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과	
장기보존시험	25°C/60% RH	블리스터(Alu/PVC/PVDC)	36개월 기준 내 적합	
가속시험	40°C/75% RH	블리스터(Alu/PVC/PVDC)	6개월 유의한 변화 없음	
가속시험	온도	50°C	블리스터(Alu/Alu)	적합
	습도	25°C/60%RH	open storage	분해산물 생성기원 및 기준설정에 관한 자료로 검토
		30°C/75%RH 40°C/75%RH		
광	광($\geq 1.2 \times 10^6$ lux.hr)	unpacked	적합	

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 가속 6개월 및 장기 36개월 기준 내 적합한 자료 제출하여 신청 사용기간 36개월 인정 가능

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
반복투여 독성시험	랫드 Wistar (Han)	경구	2주	E/M : 100/200 300/600 500/1000 E : 500 M : 1000
	랫드 Wistar (Han)	경구	13주	E/M : 50/100 100/200 200/400 E : 200 M : 400
생식·발생 독성시험	Seg II 랫드 Wistar (Han)	경구	G 7- 16	0/0 50/100 200/400 300/600
	Seg II 랫드 Wistar (Han)	경구	G 7- 16	30/60 100/200 300/600 300/0 0/600

반복투여독성시험

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	시험 결과
반복	랫드	경구	2주		• 500/1000 mg/kg/day을 투여한 군에서의 모든 수컷과 암컷은 사망

투여 독성 시험	Wistar (Han)			EM : 100/200 300/600 500/1000 E : 500 M : 1000	상태로 발견되거나 8일~11일 사이에 빈사상태에서 도살 • 사망은 체중감소 및 탈수와 연관 • 300/600 및 500/100 0mg/kg/day 군에서 탈수증 및 구부정한 외형이 관찰되었고 고용량 병용요법 군에서 더 빈번하게 관찰되었고, 일부 동물은 털이 거침 확인 • 300/600 및 500/1000mg/kg/day 군에서 체중감소확인, 500/1000 mg/kg/day 군에서 피질 세뇨관의 퇴행성 변화 및 신우 신배 결석이 관찰 • NOAEL : 100/200 mg/kg/day
	랫드 Wistar (Han)	경구	13주	EM : 50/100 100/200 200/400 E : 200 M : 400	• 200/400 mg/kg/day에서 수컷에서의 항문-생식기 얼룩 및 체중 저하 존재, 두 성별 모두에서 수성/비정형 변이 확인, 조직병리학적 소견에서 신장 신우 상피의 국소 무기질화 관찰 • ≥100/200 mg/kg/day에서 저염소혈증이 관찰 • NOAEL : 50/100 mg/kg/day

- 랫드에서 13주간 반복투여독성시험에서 NOAEL은 50/100 mg/kg/day 엠파글리플로진/메트포르민으로 판단되었다. 조직병리학적 결과는 200/400 mg/kg/day 엠파글리플로진/메트포르민에서 몇몇 동물들에서 신장 골반 상피세포의 국소적 무기질화가 관찰되었다. 유해한 것으로 판단된 결과는 ≥100/200 mg/kg/day 용량의 엠파글리플로진/메트포르민을 투여받은 개별 동물들에서 확인된 저염소혈증이였다.

※ 참고 : 엠파글리플로진 단일제 독성시험 결과

시험 종류	종 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	시험 결과
반복 투여	랫드	경구	13주	0, 30, 100, 700	- 700 mg/kg/day : 암컷 1마리 사망, 체중이 꾸준히 증가, 유해한 임상적 징후 또는 조직병리학적 소견은 없었으며, 적혈구, 헤모글로빈 및 헤마토크릿이 암컷에서 약간 감소함 - 사료섭취량 : 모든 용량군에서의 수컷과 100 및 700 mg/kg/day 용량군에서의 암컷에서 엠파글리플로진과 관련된 용량 의존적인 증가가 있었음 - 100 및 700 mg/kg/day에서 혈청 포도당 감소, 소변 케톤 상승, 평균 흉선 중량, 부신 중량 증가, 세뇨관, 유두 및 골반의 무기질침착이 발생 및 중증도 높았음 - NOAEL : 100 mg/kg/day
	랫드	경구	26주	0, 30, 100, 700	- 700 mg/kg/day에서 암컷 1마리(8일차), 수컷 1마리(38일차)에 사망상태로 발견, 혈액학 평가에서 절대 림프구 수, 절대 단핵구 수, 절대 호산구 수 및 절대 호염기구 수의 증가가 확인, 육안부검 소견에서 신장에서의 피질과 속질의 경계부위가 붉은 현상과 흉선에서의 여러 부위가 검붉은 현상이 포함 - 700 mg/kg/day : 배쪽 몸통, 비뇨생식기 및/또는 항문생식기 부위의 갈색 및/또는 황색 물질, 무른 변, 배변 감소, 정상 크기보다 작은 변, 부어오른 복부가 포함, 수컷에서의 누적 평균 체중 증가량은 대조군보다 22% 낮았으며, 암컷 역시 대조군에 비해 평균 체중이 낮고 체중 증가량이 감소하였음 - 부신, 신장 및 간 중량의 증가는 모든 용량군에서 수컷/ 암컷 모두 관찰됨 - 700 mg/kg/day 군을 포함한 1개 이상의 군에서 뇌, 폐, 비장 및 흉선의 중량 감소가 관찰 - 신장에서는, 지질로 이루어진 분산된 피질 세뇨관 공포화가 100 mg/kg/day 군의 암컷과 700 mg/kg/day 군의 두 성별 모두에서 관찰 - 엠파글리플로진을 투여한 모든 수컷과 100 및 700 mg/kg/day 군 암컷에서 세뇨관의 무기질화가 악화되었고, 엠파글리플로진을 투여한 수컷과 700 mg/kg/day군 암컷에서의 유두의 무기질화가 악화 - NOAEL= 100 mg/kg/day

배 · 태자발생시험

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	시험 결과
생식발생독성	Seg II	랫드 Wistar (Han)		G 7-16	0/0 50/100 200/400 300/600	<ul style="list-style-type: none"> • 자궁 내 성장이나 자궁 내 생존에 대한 영향은 어떤 용량 수준에서도 관찰되지 않았다. 태자의 외형적 기형이나 발생 변형은 어떤 용량 수준에서도 나타나지 않았다. • Maternal : $\geq 200/400$ mg/kg/day • $\geq 50/100$mg/kg/day : 혈중 포도당 수치 감소를 야기 • Fetal : $\geq 200/400, 300/600$ mg/kg/day
	Seg II	랫드 Wistar (Han)		G 7-16	30/60 100/200 300/600 300/0 0/600	<ul style="list-style-type: none"> • 300/600 mg/kg/day 및 0/600 mg/kg/day에서 골격변이관찰 • 모체독성 : 30/60 • Embryonic feral development toxicity: 100/200 mg/kg/day • Renal development : $>300/600$ mg/kg/day

- 엠파글리플로진/메트포르민 병용투여 시 임신한 랫트에서 배태자 발생시험에서, 엠파글리플로진에 기인한 최기형성 효과는 없었다. 골격 변화는 주로 300/600 mg/kg/day 및 0/600mg/kg/day 엠파글리플로진/메트포르민에서 관찰되었고, 모체 독성에 대해 2차적으로 발생된 발생 지연의 징후로 간주되었다. 기형은 거의 0/600 및 300/600 mg/kg/day 엠파글리플로진/메트포르민 용량 치료군에서만 발생되었고 이는 엠파글리플로진이 아닌 메트포르민에 기인한 것으로 판단되었다 (엠파글리플로진과 메트포르민 각각에 대해 임상적 노출량의 49배와 8배에서 발생).

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫트에서 13주 엠파글리플로진/메트포르민 병용투여 독성시험에서 각각의 단일제 투여와 비교하여 새로운 표적 장기가 확인되지 않았다.
- 랫트에서 13주간 반복투여독성시험에서 엠파글리플로진/메트포르민 병용투여시 NOAEL은 50/100 mg/kg/day으로 각각 엠파글리플로진과 메트포르민에 대한 임상적 노출량의 4배와 2배로 판단되었다. 유해한 것으로 판단된 결과는 $\geq 100/200$ mg/kg/day의 엠파글리플로진/메트포르민 병용투여군에서 저염소혈증이였다. 저염소혈증은 자체로 유해하지는 않지만 산-염기 상태에 영향을 주기 때문에 유해한 것으로 판단하였다.

<표. 치료용량에 대한 NOAEL 노출 배수>

		노출배수	
		엠파글리플로진	메트포르민
랫드 13주 독성 NOAEL	E/M 50/100 (AUC nM•h 18000/388000)	4x	2x
(참고) 엠파글리플로진 랫드 26주 독성 NOAEL	E 100 (AUC nM•h 47400)	10x	

5. 약리작용에 관한 자료

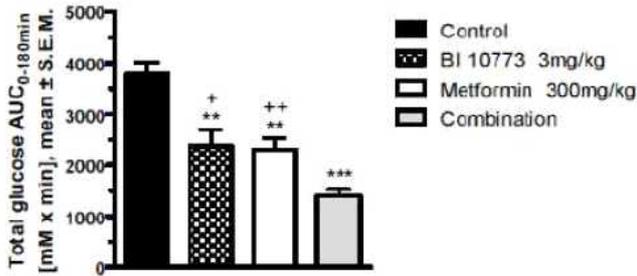
5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

1) 엠파글리플로진과 메트포르민 병용요법의 ZDF 랫트 경구 당부하검사(OGTT) 시험[U10-1604]

- 3 mg/kg의 엠파글리플로진과 300 mg/kg의 메트포르민 병용요법 시, 포도당 AUC로 평가하였을 때 경구 포도당

투여 후 혈장에서 포도당 변동폭의 감소 효과를 확인되었다. 엠파글리플로진과 메트포르민 병용요법 시 혈장 혈당 AUC가 63%까지 감소되었고, 각각의 단독요법에서 달성된 효과보다 유의하게 컸다 (엠파글리플로진: 37% 감소, 메트포르민: 39% 감소). (CTD 2.6.2 중 그림 5.2.2: 4)

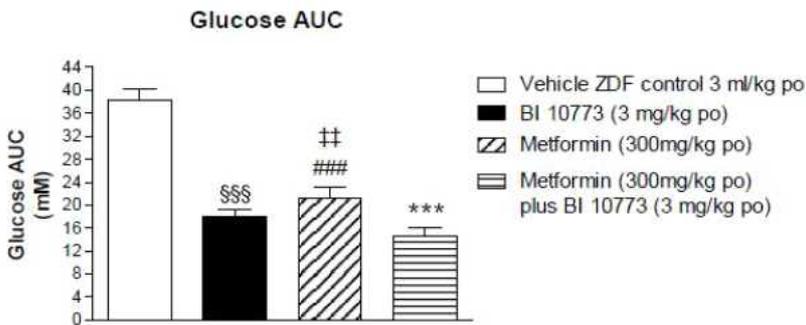


*indicate p values versus control, + indicate p values versus the combination (one symbol, $p < 0.05$; two symbols, $p < 0.01$; three symbols, $p < 0.001$).

그림 5.1.2: 2 엠파글리플로진, 메트포르민, 또는 이들의 병용요법을 단회 경구 투여한 후 ZDF 랫트에서 OGTT의 총 포도당 AUC

2) 메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법의 효과- 포도당 항상성[n00233447]

- ZDF 랫트는 28일 동안 1일 1회 엠파글리플로진(3 mg/kg), 메트포르민 (300 mg/kg), 동일한 용량의 병용요법으로 투여함
- vehicle군의 14.4%의 베이스라인 값에서 단독요법 감소(엠파글리플로진 -3.32%, 메트포르민 -2.12%)와 비교하여 병용요법에 대한 HbA1c (-4.80%)가 우수한 감소를 나타내었다.
- 장기 시험 종료 시(31일째) 야간 공복 후 경구당부하검사 (OGTT)를 실시하였다. 포도당 AUC는 vehicle군과 비교하여 엠파글리플로진과 메트포르민 투여 시 각각 53% 및 45%까지 유의하게 감소되었다. 병용요법 치료군의 포도당 AUC는 대조군보다 유의하게 낮았다 (62%). 병용요법의 AUC는 메트포르민 단독요법보다 유의하게 낮았다. (CTD 2.6.2 중 그림 5.2.2: 4)



Results are shown as mean area under the curve (AUC), from 0 min to 120 min after oral glucose challenge (2 g/kg D-glucose). The appropriate treatment was dosed ~30 min before. Multiple comparisons against the vehicle group and between BI 10773 + metformin versus BI 10773 or metformin alone were by the multiple t test. Significant differences from the vehicle group are denoted by *** $p < 0.001$ (metformin plus BI 10773); ### $p < 0.001$ (metformin); §§ $p < 0.001$ (BI 10773). Comparisons between BI 10773 or metformin versus the metformin and BI 10773 combination group are by multiple t-test: † $p < 0.05$ (BI 10773); ‡ $p < 0.01$ (metformin).

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험
 - 개개의 주성분(엠파글리플로진, 메트포르민)이 당뇨병 치료에 대한 효능효과가 있으므로, 병용투여시 상호보완적인 효과를 위한 신규 복합제의 효력시험자료 면제 가능한 사항이나 효력시험 자료를 제출함 (제28조제4항, [별표1] 주2. 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료 면제)
 - ZDF 랫트에서 경구 당부하검사(OGTT) 포도당 AUC 및 vehicle군과 대비한 HbA1c 감소 정도는 엠파글리플로진과 메트포르민을 병용투여시 엠파글리플로진과 메트포르민 단독투여보다 유의한 감소를 나타내었다. 이를 통해 메트포르민과 엠파글리플로진 병용투여시 혈당조절 효과가 향상하는 것을 확인할 수 있었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험결과보고서 GCP 준수
- 제출된 임상시험자료는 유럽 EMA 및 미국 FDA에 제출된 임상시험자료와 동일하며, 허가 국가에 따라 용량별 자료제출증명서를 제출
 - 5/850, 5/1000, 12.5/850, 12.5/1000mg : EMEA 자료제출 증명서
 - 5/500, 12.5/500mg : FDA 자료제출 증명서
- 임상시험성적자료 : 5건의 1상, 4건의 2b상, 11건의 3상으로 구성된 총 20건의 임상시험

1상	(1276.5 [U11-1763]) 엠파글리플로진 (12.5 mg)/메트포르민 염산염 (1000 mg) 고정용량 복합제 정제의 상대 생체이용률과 음식 효과	
1상	(시험 1276.6 [c01630240]) 식후 상태에서 투여된 단일 정제와 비교하여 엠파글리플로진 (5 mg 및 12.5 mg)/메트포르민 염산염 (500 mg) 고정용량 복합제 정제의 생물동등성	
1상	(시험 1276.7 [U12-2526]) 식후 상태에서 투여된 단일 정제와 비교하여, 엠파글리플로진 (5 mg 및 12.5 mg)/메트포르민 염산염 (850 mg) 고정용량 복합제 정제의 생물동등성	
1상	(시험 1276.8 [U13-2366]) 식후 상태 및 공복 상태에서 투여된 단일 정제와 비교하여, 엠파글리플로진 (5 mg 및 12.5mg)/메트포르민 염산염 (1000 mg) 고정용량 복합제 정제의 생물동등성	
1상	[1245.6] 건강한 남성 자원자에게 BI 10773(50 mg qd) 단독 및 메트포르민 (1000 mg bid) 단독을 반복 경구 투여했을 때와 비교하여 병용 투여한 후 BI 10773 및 메트포르민 모두의 상대 생체이용률(공개, 무작위	* 엠파글리플로진 단일제 허가시 제출자료와 동일

	배정, 교차, 임상 제1상 시험)	
2b상	1245.10 [U10-3573] 메트포르민 요법으로 혈당이 조절되지 않는 제 2형 당뇨병 환자에서 추가 공개형 시타글립틴 투여군과 함께 이중 눈가림 위약과 비교되는, 12주에 걸쳐 하루에 한번 경구 투여된 BI 10773 (1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg 및 50 mg)의 제 II상, 무작위배정, 평행군 안전성, 유효성 및 약동학 임상시험	* 엠파글리플로진 단일제 허가시 제출자료와 동일
2b상	1245.24 [U12-1213] 제 2형 당뇨병 환자에서 단독요법으로 또는 메트포르민과 병용 투여되는 BI 10773의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 78주 공개형 연장 시험 - 이중 눈가림 12-주 용량-결정 임상시험 1245.9 및 1245.10의 공개형 연장 시험	* 엠파글리플로진 단일제 허가시 제출자료와 동일
2b상	1245.33 [U12-3817] 메트포르민 및/또는 설프닐우레아계 약물의 병용요법과 함께 또는 병용 없이, 기저 인슐린 (글라진, 디터머 또는 NPH 인슐린만 해당) 치료를 받고 있고 혈당이 조절되지 않는 제 2형 당뇨병 환자에서 78 주에 걸쳐 하루에 한 번 경구 투여되는 BI 10773 (10 mg 및 25 mg) 의 제 IIb상 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 평행군, 안전성 및 유효성 임상시험	* 엠파글리플로진 단일제 허가시 제출자료와 동일
2b상	1276.10 c02092828 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자들에서 메트포르민 1일 2회 투여계획에 대한 부가요법으로 16주 동안 경구 투여된 엠파글리플로진 1일 1회 투여계획 대비 엠파글리플로진 1일 2회 투여계획에 대한 무작위배정, 이중맹검, 위약대비, 평행군 유효성 및 안전성 시험	
3상	1245.23(met) [U12-1518] 메트포르민 병용	* 엠파글리플로진 단일제 허가시 제출자료와 동일
	1245.28 중간 [U12-1520] 메트포르민 병용 글리메피리드 활성대조군 시험	* 엠파글리플로진 단일제 허가시 제출자료와 동일
	1245.23(met+SU) [U12-1518] 메트포르민+설프닐우레아 병용	* 엠파글리플로진 단일제 허가시 제출자료와 동일
	1245.19 [U12-1516] 피오글리타존(±메트포르민)	* 엠파글리플로진 단일제 허가시 제출자료와 동일
	[연장시험] 1245.31 중간 [U12-1521] 임상시험 1245.19, 1245.20 또는 1245.23을 이전에 완료한 제 2형 당뇨병 환자에서 단독요법으로 또는 서로 다른 배경요법으로 최소 76 주간 (이전 임상시험의 24주를 포함하여) 투여된 BI 10773 (10 및 25 mg 1일 1회)과 시타글립틴 (100 mg 1일 1회)의 제 III상 이중-눈가림, 연장, 위약-대조 평행군 안전성 및 유효성 임상시험	* 3건의 연장시험 * 엠파글리플로진 단일제 허가시 제출자료와 동일
	1245.49 [U12-2122] 인슐린(±메트포르민) 병용 - MDI insulin regimen (total insulin >60 IU/day) 사용	* 엠파글리플로진 단일제 허가시 제출자료와 동일
	1245.36 [U12-3817] 특수환자 : 신장애 Moderate renal impairment (eGFR ≥ 30 to <50 mL/min/1.73m2)	* 엠파글리플로진 단일제 허가시 제출자료와 동일
	1245.48 [U12-1526] 특수환자 : 고혈압 환자	* 엠파글리플로진 단일제 허가시 제출자료와 동일

	1275.1 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	

<추가 제출자료>

1상	1276.9 (U10-1650) To investigate the influence of different dosage regimens on the steady state pharmacokinetics and pharmacodynamics of empagliflozin administered orally
1상	엠폴글리플로진 (25 mg)/리나글립틴 (5 mg) 고정용량 복합제 정제의 상대 생체이용률과 음식 효과 (시험 1275.3 [U11-1690])
1상	메트포르민 염산염 정제 (1000 및 500 mg)의 생물동등성 (시험 1218.57 [U09-2155])

6.2. 생물약제학시험

- 요약표

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자 피험자수	투여용량	투여기간	평가항목	결과																																						
§ 생물약제학																																													
1상	1276.5 개별 구성성분과 비교하여 그리고 음식과 함께 그리고 공복상태에서 투여된 12.5mg BI 10773/1000 mg 메트포르민 고정용량 복합제 정제의 상대 생체이용률 (건강한 지원자를 대상으로 실시된 라벨공개, 무작위배정, 단회투여, 3-way 교차, 1상 시험)	공개, 무작위배정, 단회투여, 3-way 교차 (6순서)	건강한 성인 Treatment: (randomized/treated) A: 16/15 B: 16/16 C: 16/14	[투여용량/기간] • 단회투여, 3-way 교차(6순서), 휴약기 5일 이상 • 단회투여 • Treatment A: FDC empa 12.5 mg/ met 1000 mg, fasted • Treatment B: empa 12.5 mg((10 mg+2.5 mg 정제 1개) + met 1000 mg, co-administered, fasted • Treatment C: FDC, after a high-fat, high-caloric meal			[시험결과] <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th colspan="3">Mean (%CV) for BI 10773</th> </tr> <tr> <th>BI+Met fasted (N=16)</th> <th>FDC_fasted (N=15)</th> <th>FDC_fed (N=14)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞} (nmol·h/L)</td> <td>2860 (18.5)</td> <td>2920 (16.2)</td> <td>2710 (15.0)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (nmol/L)</td> <td>405 (15.8)</td> <td>404 (17.4)</td> <td>259 (20.3)</td> </tr> <tr> <td>t_{max} (h)</td> <td>1.78 (27.1)</td> <td>1.54 (34.2)</td> <td>3.39 (54.6)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th colspan="3">Mean (%CV) for metformin</th> </tr> <tr> <th>BI+Met fasted (N=16)</th> <th>FDC_fasted (N=15)</th> <th>FDC_fed (N=14)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞} (ng·h/mL)</td> <td>10100 (21.2)</td> <td>10300 (16.9)</td> <td>10200 (15.6)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>1530 (23.4)</td> <td>1550 (19.1)</td> <td>1180 (25.5)</td> </tr> <tr> <td>t_{max} (h)</td> <td>2.50 (26.3)</td> <td>2.67 (20.9)</td> <td>3.46 (49.8)</td> </tr> </tbody> </table> • 엠폴글리플로진과 메트포르민의 상대 생체이용률은 공복상태에서 개별 정제와 비교하여 FDC 정제에 대해 유사하였다.	Parameter	Mean (%CV) for BI 10773			BI+Met fasted (N=16)	FDC_fasted (N=15)	FDC_fed (N=14)	AUC _{0-∞} (nmol·h/L)	2860 (18.5)	2920 (16.2)	2710 (15.0)	C _{max} (nmol/L)	405 (15.8)	404 (17.4)	259 (20.3)	t _{max} (h)	1.78 (27.1)	1.54 (34.2)	3.39 (54.6)	Parameter	Mean (%CV) for metformin			BI+Met fasted (N=16)	FDC_fasted (N=15)	FDC_fed (N=14)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	10100 (21.2)	10300 (16.9)	10200 (15.6)	C _{max} (ng/mL)	1530 (23.4)	1550 (19.1)	1180 (25.5)	t _{max} (h)	2.50 (26.3)	2.67 (20.9)	3.46 (49.8)
Parameter	Mean (%CV) for BI 10773																																												
	BI+Met fasted (N=16)	FDC_fasted (N=15)	FDC_fed (N=14)																																										
AUC _{0-∞} (nmol·h/L)	2860 (18.5)	2920 (16.2)	2710 (15.0)																																										
C _{max} (nmol/L)	405 (15.8)	404 (17.4)	259 (20.3)																																										
t _{max} (h)	1.78 (27.1)	1.54 (34.2)	3.39 (54.6)																																										
Parameter	Mean (%CV) for metformin																																												
	BI+Met fasted (N=16)	FDC_fasted (N=15)	FDC_fed (N=14)																																										
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	10100 (21.2)	10300 (16.9)	10200 (15.6)																																										
C _{max} (ng/mL)	1530 (23.4)	1550 (19.1)	1180 (25.5)																																										
t _{max} (h)	2.50 (26.3)	2.67 (20.9)	3.46 (49.8)																																										

				<p>표 2.3: 1 공복상태에서 엠파글리플로진 및 메트포르민 염산염의 개별 정제와 비교하여 (R) 12.5 mg 엠파글리플로진 / 1000 mg 메트포르민 염산염 FDC 정제 (T)의 상대 생체이용률</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Empagliflozin</th> </tr> <tr> <th>PK Parameter</th> <th>gMean ratio T/R [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>100.59</td> <td>95.75 – 105.67</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>99.31</td> <td>91.76 – 107.49</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>100.94</td> <td>96.03 – 106.11</td> </tr> </tbody> <thead> <tr> <th colspan="3">Metformin</th> </tr> <tr> <th>PK Parameter</th> <th>gMean ratio T/R [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>102.15</td> <td>93.87 – 111.15</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>103.49</td> <td>95.30 – 112.39</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>103.13</td> <td>95.59 – 111.25</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source data: [U11-1763]</p> <ul style="list-style-type: none"> 음식은 엠파글리플로진 및 메트포르민의 전체 노출량에 대해 80-125%의 생물동등성에 영향을 미치지 않았으나, 두 약물의 C_{max}는 FDC 정제를 공복상태와 비교하여 음식과 함께 투여하였을 때 더 낮았다. <p>표 2.3: 2 공복상태 (R)와 비교하여 식후 상태 (T)에서 12.5 mg 엠파글리플로진 / 1000 mg 메트포르민 염산염 고정용량 복합제 (FDC) 정제의 상대 생체이용률</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Empagliflozin</th> </tr> <tr> <th>PK Parameter</th> <th>gMean ratio T/R [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>94.94</td> <td>89.85 – 100.33</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>64.30</td> <td>55.97 – 73.87</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>94.39</td> <td>89.22 – 99.87</td> </tr> </tbody> <thead> <tr> <th colspan="3">Metformin</th> </tr> <tr> <th>PK Parameter</th> <th>gMean ratio T/R [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>100.67</td> <td>91.70 – 110.51</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>75.13</td> <td>63.68 – 88.64</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>96.96</td> <td>87.23 – 107.78</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source data: [U11-1763]</p>	Empagliflozin			PK Parameter	gMean ratio T/R [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	100.59	95.75 – 105.67	C _{max}	99.31	91.76 – 107.49	AUC _{0-tz}	100.94	96.03 – 106.11	Metformin			PK Parameter	gMean ratio T/R [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	102.15	93.87 – 111.15	C _{max}	103.49	95.30 – 112.39	AUC _{0-tz}	103.13	95.59 – 111.25	Empagliflozin			PK Parameter	gMean ratio T/R [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	94.94	89.85 – 100.33	C _{max}	64.30	55.97 – 73.87	AUC _{0-tz}	94.39	89.22 – 99.87	Metformin			PK Parameter	gMean ratio T/R [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	100.67	91.70 – 110.51	C _{max}	75.13	63.68 – 88.64	AUC _{0-tz}	96.96	87.23 – 107.78
Empagliflozin																																																																
PK Parameter	gMean ratio T/R [%]	2-sided 90% CI [%]																																																														
AUC _{0-∞}	100.59	95.75 – 105.67																																																														
C _{max}	99.31	91.76 – 107.49																																																														
AUC _{0-tz}	100.94	96.03 – 106.11																																																														
Metformin																																																																
PK Parameter	gMean ratio T/R [%]	2-sided 90% CI [%]																																																														
AUC _{0-∞}	102.15	93.87 – 111.15																																																														
C _{max}	103.49	95.30 – 112.39																																																														
AUC _{0-tz}	103.13	95.59 – 111.25																																																														
Empagliflozin																																																																
PK Parameter	gMean ratio T/R [%]	2-sided 90% CI [%]																																																														
AUC _{0-∞}	94.94	89.85 – 100.33																																																														
C _{max}	64.30	55.97 – 73.87																																																														
AUC _{0-tz}	94.39	89.22 – 99.87																																																														
Metformin																																																																
PK Parameter	gMean ratio T/R [%]	2-sided 90% CI [%]																																																														
AUC _{0-∞}	100.67	91.70 – 110.51																																																														
C _{max}	75.13	63.68 – 88.64																																																														
AUC _{0-tz}	96.96	87.23 – 107.78																																																														
1상	<p>1276.6 식후 상태에서 건강해진 남성 및 여성 지원자에게 함께 투여한 단일 정제와 비교하여 엠파글리플로진/메트포르민 (500 mg) 고정용량 복합제 정제의 생물동등성 (라벨공개, 무작위배정, 단회투여, 4-way 교차 시험).</p>	<p>라벨공개, 무작위배정, 단회투여, 4-way 교차 시험</p>	<p>건강한 성인</p> <p>Total: 24/24 Treatment: T1: 24/21 R1: 24/23 T2: 24/23 R2: 24/20</p>	<p>[투여용량/기간]</p> <ul style="list-style-type: none"> 단회투여, 4-way 교차 시험, 휴약기 5일 이상 - 4 treatment sequences (T1_R1_T2_R2, R1_T1_R2_T2, T2_R2_T1_R1, and R2_T2_R1_T1). • T1: FDC 정제 12.5 mg 엠파글리플로진 / 500 mg 메트포르민 염산염 • R1: 10 mg + 2.5 mg 엠파글리플로진 + 500 mg Glucophage 병용투여 • T2: FDC 정제 5 mg 엠파글리플로진 / 500 mg 메트포르민 염산염 • R2: 5 mg 엠파글리플로진 + 500 mg Glucophage 병용투여 <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDC 정제 12.5 mg 엠파글리플로진/500 mg 메트포르민 염산염 PK 프로파일 <p>Table 1: Pharmacokinetic parameters of empagliflozin and metformin following administration of 12.5 mg empagliflozin and 500 mg metformin either as FDC tablet or single tablets under fed conditions</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Analyte/ pharmacokinetic parameter</th> <th colspan="2">12.5 mg empagliflozin and 500 mg metformin as FDC (T1) N=21</th> <th colspan="2">12.5 mg empagliflozin and 500 mg metformin as single tablets (R1) N=23</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>CV [%]</th> <th>Mean</th> <th>CV [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Empagliflozin</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} [nmol·h/L]</td> <td>2820</td> <td>16.0</td> <td>2910</td> <td>17.5</td> </tr> <tr> <td>C_{max} [nmol/L]</td> <td>302</td> <td>24.4</td> <td>292</td> <td>26.7</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz} [nmol·h/L]</td> <td>2780</td> <td>16.1</td> <td>2870</td> <td>17.5</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Metformin</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} [ng·h/mL]</td> <td>5690</td> <td>19.1</td> <td>5960</td> <td>24.3</td> </tr> <tr> <td>C_{max} [ng/mL]</td> <td>692</td> <td>13.5</td> <td>732</td> <td>21.2</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz} [ng·h/mL]</td> <td>5580</td> <td>19.1</td> <td>5850</td> <td>23.6</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • FDC 정제 5 mg 엠파글리플로진/500 mg 메트포르민 염산염 PK 프로파일 	Analyte/ pharmacokinetic parameter	12.5 mg empagliflozin and 500 mg metformin as FDC (T1) N=21		12.5 mg empagliflozin and 500 mg metformin as single tablets (R1) N=23		Mean	CV [%]	Mean	CV [%]	Empagliflozin					AUC _{0-∞} [nmol·h/L]	2820	16.0	2910	17.5	C _{max} [nmol/L]	302	24.4	292	26.7	AUC _{0-tz} [nmol·h/L]	2780	16.1	2870	17.5	Metformin					AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	5690	19.1	5960	24.3	C _{max} [ng/mL]	692	13.5	732	21.2	AUC _{0-tz} [ng·h/mL]	5580	19.1	5850	23.6											
Analyte/ pharmacokinetic parameter	12.5 mg empagliflozin and 500 mg metformin as FDC (T1) N=21		12.5 mg empagliflozin and 500 mg metformin as single tablets (R1) N=23																																																													
	Mean	CV [%]	Mean	CV [%]																																																												
Empagliflozin																																																																
AUC _{0-∞} [nmol·h/L]	2820	16.0	2910	17.5																																																												
C _{max} [nmol/L]	302	24.4	292	26.7																																																												
AUC _{0-tz} [nmol·h/L]	2780	16.1	2870	17.5																																																												
Metformin																																																																
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	5690	19.1	5960	24.3																																																												
C _{max} [ng/mL]	692	13.5	732	21.2																																																												
AUC _{0-tz} [ng·h/mL]	5580	19.1	5850	23.6																																																												

				<p>Table 2: Pharmacokinetic parameters of empagliflozin and metformin following administration of 5 mg empagliflozin and 500 mg metformin either as FDC tablet or single tablets under fed conditions</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Analyte/ pharmacokinetic parameter</th> <th colspan="2">5 mg empagliflozin and 500 mg metformin as FDC (T2) N=23</th> <th colspan="2">5 mg empagliflozin and 500 mg metformin as single tablets (R2) N=20</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>CV [%]</th> <th>Mean</th> <th>CV [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Empagliflozin</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} [nmol·h/L]</td> <td>1120</td> <td>15.9</td> <td>1090</td> <td>18.3</td> </tr> <tr> <td>C_{max} [nmol/L]</td> <td>112</td> <td>23.4</td> <td>108</td> <td>23.3</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz} [nmol·h/L]</td> <td>1090</td> <td>15.9</td> <td>1060</td> <td>18.3</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Metformin</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} [ng·h/mL]</td> <td>6050</td> <td>18.8</td> <td>6310</td> <td>21.3</td> </tr> <tr> <td>C_{max} [ng/mL]</td> <td>698</td> <td>13.4</td> <td>757</td> <td>20.3</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz} [ng·h/mL]</td> <td>5900</td> <td>18.4</td> <td>6220</td> <td>21.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>• 두 고정용량 복합제 (12.5 mg 엠파글리플로진 / 500 mg 메트포르민 및 5 mg 엠파글리플로진 / 500 mg 메트포르민)는 개별 용량으로 병용투여와 생물학적으로 동등하였다. 기하평균비는 100%에 근접하였고, 엠파글리플로진과 메트포르민에 대한 AUC_{0-∞}, C_{max} 및 AUC_{0-tz}의 90% 신뢰구간은 대조군의 80.0 - 125.0% 이내였다.</p> <p>표 2.4: 1 엠파글리플로진 및 메트포르민 염산염의 개별 정제와 비교하여 12.5 mg 또는 5 mg 엠파글리플로진 / 500 mg 메트포르민 염산염 고정용량 복합제 정제에 대해 엠파글리플로진의 상대 생체이용률</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">12.5 mg empagliflozin+500 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T1) vs. individual 10 mg + 2.5 mg empagliflozin and 500 mg metformin hydrochloride tablets (R1)</th> </tr> <tr> <th>PK Parameter</th> <th>gMean ratio T1/R1 [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>97.92</td> <td>93.529 - 102.52</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>104.61</td> <td>99.882 - 109.56</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>98.00</td> <td>93.530 - 102.69</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">5 mg empagliflozin+500 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T2) vs. individual 5 mg empagliflozin and 500 mg metformin hydrochloride tablets (R2)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>gMean ratio T2/R2 [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>102.79</td> <td>99.077 - 106.63</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>102.96</td> <td>97.917 - 108.26</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>102.77</td> <td>99.146 - 106.52</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source data: [c01630240]</p> <p>표 2.4: 2 엠파글리플로진 및 메트포르민 염산염의 개별 정제와 비교하여 12.5 mg 또는 5 mg 엠파글리플로진 / 500 mg 메트포르민 염산염 고정용량 복합제 정제에 대해 메트포르민 염산염의 상대 생체이용률</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">12.5 mg empagliflozin+500 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T1) vs. individual 10 mg + 2.5 mg empagliflozin and 500 mg metformin hydrochloride tablets (R1)</th> </tr> <tr> <th>PK Parameter</th> <th>gMean ratio T1/R1 [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>96.25</td> <td>88.542 - 104.63</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>94.76</td> <td>89.056 - 100.82</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>95.78</td> <td>88.000 - 104.26</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">5 mg empagliflozin+500 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T2) vs. individual 5 mg empagliflozin and 500 mg metformin hydrochloride tablets (R2)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>gMean ratio T2/R2 [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>96.79</td> <td>91.772 - 102.09</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>93.83</td> <td>88.006 - 100.03</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>95.94</td> <td>91.199 - 100.93</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source data: [c01630240]</p>	Analyte/ pharmacokinetic parameter	5 mg empagliflozin and 500 mg metformin as FDC (T2) N=23		5 mg empagliflozin and 500 mg metformin as single tablets (R2) N=20		Mean	CV [%]	Mean	CV [%]	Empagliflozin					AUC _{0-∞} [nmol·h/L]	1120	15.9	1090	18.3	C _{max} [nmol/L]	112	23.4	108	23.3	AUC _{0-tz} [nmol·h/L]	1090	15.9	1060	18.3	Metformin					AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	6050	18.8	6310	21.3	C _{max} [ng/mL]	698	13.4	757	20.3	AUC _{0-tz} [ng·h/mL]	5900	18.4	6220	21.2	12.5 mg empagliflozin+500 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T1) vs. individual 10 mg + 2.5 mg empagliflozin and 500 mg metformin hydrochloride tablets (R1)			PK Parameter	gMean ratio T1/R1 [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	97.92	93.529 - 102.52	C _{max}	104.61	99.882 - 109.56	AUC _{0-tz}	98.00	93.530 - 102.69	5 mg empagliflozin+500 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T2) vs. individual 5 mg empagliflozin and 500 mg metformin hydrochloride tablets (R2)				gMean ratio T2/R2 [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	102.79	99.077 - 106.63	C _{max}	102.96	97.917 - 108.26	AUC _{0-tz}	102.77	99.146 - 106.52	12.5 mg empagliflozin+500 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T1) vs. individual 10 mg + 2.5 mg empagliflozin and 500 mg metformin hydrochloride tablets (R1)			PK Parameter	gMean ratio T1/R1 [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	96.25	88.542 - 104.63	C _{max}	94.76	89.056 - 100.82	AUC _{0-tz}	95.78	88.000 - 104.26	5 mg empagliflozin+500 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T2) vs. individual 5 mg empagliflozin and 500 mg metformin hydrochloride tablets (R2)				gMean ratio T2/R2 [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	96.79	91.772 - 102.09	C _{max}	93.83	88.006 - 100.03	AUC _{0-tz}	95.94	91.199 - 100.93
Analyte/ pharmacokinetic parameter	5 mg empagliflozin and 500 mg metformin as FDC (T2) N=23		5 mg empagliflozin and 500 mg metformin as single tablets (R2) N=20																																																																																																														
	Mean	CV [%]	Mean	CV [%]																																																																																																													
Empagliflozin																																																																																																																	
AUC _{0-∞} [nmol·h/L]	1120	15.9	1090	18.3																																																																																																													
C _{max} [nmol/L]	112	23.4	108	23.3																																																																																																													
AUC _{0-tz} [nmol·h/L]	1090	15.9	1060	18.3																																																																																																													
Metformin																																																																																																																	
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	6050	18.8	6310	21.3																																																																																																													
C _{max} [ng/mL]	698	13.4	757	20.3																																																																																																													
AUC _{0-tz} [ng·h/mL]	5900	18.4	6220	21.2																																																																																																													
12.5 mg empagliflozin+500 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T1) vs. individual 10 mg + 2.5 mg empagliflozin and 500 mg metformin hydrochloride tablets (R1)																																																																																																																	
PK Parameter	gMean ratio T1/R1 [%]	2-sided 90% CI [%]																																																																																																															
AUC _{0-∞}	97.92	93.529 - 102.52																																																																																																															
C _{max}	104.61	99.882 - 109.56																																																																																																															
AUC _{0-tz}	98.00	93.530 - 102.69																																																																																																															
5 mg empagliflozin+500 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T2) vs. individual 5 mg empagliflozin and 500 mg metformin hydrochloride tablets (R2)																																																																																																																	
	gMean ratio T2/R2 [%]	2-sided 90% CI [%]																																																																																																															
AUC _{0-∞}	102.79	99.077 - 106.63																																																																																																															
C _{max}	102.96	97.917 - 108.26																																																																																																															
AUC _{0-tz}	102.77	99.146 - 106.52																																																																																																															
12.5 mg empagliflozin+500 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T1) vs. individual 10 mg + 2.5 mg empagliflozin and 500 mg metformin hydrochloride tablets (R1)																																																																																																																	
PK Parameter	gMean ratio T1/R1 [%]	2-sided 90% CI [%]																																																																																																															
AUC _{0-∞}	96.25	88.542 - 104.63																																																																																																															
C _{max}	94.76	89.056 - 100.82																																																																																																															
AUC _{0-tz}	95.78	88.000 - 104.26																																																																																																															
5 mg empagliflozin+500 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T2) vs. individual 5 mg empagliflozin and 500 mg metformin hydrochloride tablets (R2)																																																																																																																	
	gMean ratio T2/R2 [%]	2-sided 90% CI [%]																																																																																																															
AUC _{0-∞}	96.79	91.772 - 102.09																																																																																																															
C _{max}	93.83	88.006 - 100.03																																																																																																															
AUC _{0-tz}	95.94	91.199 - 100.93																																																																																																															
1상	<p>1276.7 식후 상태에서 건강한 남성 및 여성 지원 자에서 함께 투여된 단일 정제와 비교하여 엠파글리플로 진/메트포르민 (850 mg) 고정 용량 복합제 정제의 생물동 등성 (라벨공 개, 무작위배 정, 단회투여,</p>	<p>라벨공개, 무작위배정, 단 회투여, 4-way 교차 시험</p>	<p>건강한 성인 Total: 36/36 Treatment: T1: 36/35 R1: 36/34 T2: 36/36 R2: 36/35</p>	<p>[투여용량기간]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 단회투여, 4-way 교차 시험, 휴약기 7일 이상 - 4 treatment sequences (T1_R1_T2_R2, R1_T1_R2_T2, T2_R2_ T1_R1, and R2_T2_R1_T1). • T1: FDC 정제 12.5 mg 엠파글리플로진 / 850 mg 메트포르민 염산염 • R1: 12.5 mg 엠파글리플로진 + 850 mg Glucophage 병용투여 • T2: FDC 정제 5 mg 엠파글리플로진 / 850 mg 메트포르민 염산염 • R2: 가변용량 복합제 5 mg 엠파글리플로진 + 850 mg Glucophage 병용투여 <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 두 고정용량 복합제 (12.5 mg 엠파글리플로진 / 850 mg 메트포르민 염산염 및 5 mg 엠파글리플로진 / 850 mg 메트포르민 염산염)는 개별 용량으로 병용투여와 생물학적으로 동등하였다. 기하평균 비는 100%에 근접하였고, 엠파글리플로진 및 메트포르민의 AUC_{0-∞}, C_{max} 및 AUC_{0-tz}에 대한 90% 신뢰구간은 대조군의 80.0 - 125.0% 이내였다. 																																																																																																													

	<p>4-way 교차 시험).</p>		<p>표 2.5: 1 엠파글리플로진 및 메트포르민 염산염의 개별 정제와 비교하여 12.5 mg 또는 5 mg 엠파글리플로진 / 850 mg 메트포르민 염산염 고정용량 복합제 정제에 대한 엠파글리플로진의 상대 생체이용률</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">12.5 mg empagliflozin+850 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T1) vs. Individual 12.5 mg empagliflozin and 850 mg metformin hydrochloride tablets (R1)</th> </tr> <tr> <th>PK Parameter</th> <th>gMean ratio T1/R1 [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>101.31</td> <td>96.89 – 105.93</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>102.70</td> <td>98.75 – 106.81</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₂₄</td> <td>101.20</td> <td>96.89 – 105.71</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">5 mg empagliflozin+850 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T2) vs. Individual 5 mg empagliflozin and 850 mg metformin hydrochloride tablets (R2)</th> </tr> <tr> <th>PK Parameter</th> <th>gMean ratio T2/R2 [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>100.30</td> <td>97.40 – 103.29</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>100.97</td> <td>95.94 – 104.27</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₂₄</td> <td>100.31</td> <td>97.41 – 103.30</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source data: [U12-2526]</p> <p>표 2.5: 2 엠파글리플로진 및 메트포르민 염산염의 개별 정제와 비교하여 12.5 mg 또는 5 mg 엠파글리플로진 / 850 mg 메트포르민 염산염 고정용량 복합제 정제에 대한 메트포르민의 상대 생체이용률</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">12.5 mg empagliflozin+850 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T1) vs. Individual 12.5 mg empagliflozin and 850 mg metformin hydrochloride tablets (R1)</th> </tr> <tr> <th>PK Parameter</th> <th>gMean ratio T1/R1 [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>101.61</td> <td>97.94 – 105.41</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>99.64</td> <td>95.39 – 104.69</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₂₄</td> <td>101.51</td> <td>97.95 – 105.21</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">5 mg empagliflozin+850 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T2) vs. Individual 5 mg empagliflozin and 850 mg metformin hydrochloride tablets (R2)</th> </tr> <tr> <th>PK Parameter</th> <th>gMean ratio T2/R2 [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>98.56</td> <td>94.24 – 103.08</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>97.89</td> <td>93.82 – 102.15</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₂₄</td> <td>98.57</td> <td>94.50 – 102.81</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source data: [U12-2526]</p>	12.5 mg empagliflozin+850 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T1) vs. Individual 12.5 mg empagliflozin and 850 mg metformin hydrochloride tablets (R1)			PK Parameter	gMean ratio T1/R1 [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	101.31	96.89 – 105.93	C _{max}	102.70	98.75 – 106.81	AUC ₀₋₂₄	101.20	96.89 – 105.71	5 mg empagliflozin+850 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T2) vs. Individual 5 mg empagliflozin and 850 mg metformin hydrochloride tablets (R2)			PK Parameter	gMean ratio T2/R2 [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	100.30	97.40 – 103.29	C _{max}	100.97	95.94 – 104.27	AUC ₀₋₂₄	100.31	97.41 – 103.30	12.5 mg empagliflozin+850 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T1) vs. Individual 12.5 mg empagliflozin and 850 mg metformin hydrochloride tablets (R1)			PK Parameter	gMean ratio T1/R1 [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	101.61	97.94 – 105.41	C _{max}	99.64	95.39 – 104.69	AUC ₀₋₂₄	101.51	97.95 – 105.21	5 mg empagliflozin+850 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T2) vs. Individual 5 mg empagliflozin and 850 mg metformin hydrochloride tablets (R2)			PK Parameter	gMean ratio T2/R2 [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	98.56	94.24 – 103.08	C _{max}	97.89	93.82 – 102.15	AUC ₀₋₂₄	98.57	94.50 – 102.81			
12.5 mg empagliflozin+850 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T1) vs. Individual 12.5 mg empagliflozin and 850 mg metformin hydrochloride tablets (R1)																																																																		
PK Parameter	gMean ratio T1/R1 [%]	2-sided 90% CI [%]																																																																
AUC _{0-∞}	101.31	96.89 – 105.93																																																																
C _{max}	102.70	98.75 – 106.81																																																																
AUC ₀₋₂₄	101.20	96.89 – 105.71																																																																
5 mg empagliflozin+850 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T2) vs. Individual 5 mg empagliflozin and 850 mg metformin hydrochloride tablets (R2)																																																																		
PK Parameter	gMean ratio T2/R2 [%]	2-sided 90% CI [%]																																																																
AUC _{0-∞}	100.30	97.40 – 103.29																																																																
C _{max}	100.97	95.94 – 104.27																																																																
AUC ₀₋₂₄	100.31	97.41 – 103.30																																																																
12.5 mg empagliflozin+850 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T1) vs. Individual 12.5 mg empagliflozin and 850 mg metformin hydrochloride tablets (R1)																																																																		
PK Parameter	gMean ratio T1/R1 [%]	2-sided 90% CI [%]																																																																
AUC _{0-∞}	101.61	97.94 – 105.41																																																																
C _{max}	99.64	95.39 – 104.69																																																																
AUC ₀₋₂₄	101.51	97.95 – 105.21																																																																
5 mg empagliflozin+850 mg metformin hydrochloride fixed dose tablet (T2) vs. Individual 5 mg empagliflozin and 850 mg metformin hydrochloride tablets (R2)																																																																		
PK Parameter	gMean ratio T2/R2 [%]	2-sided 90% CI [%]																																																																
AUC _{0-∞}	98.56	94.24 – 103.08																																																																
C _{max}	97.89	93.82 – 102.15																																																																
AUC ₀₋₂₄	98.57	94.50 – 102.81																																																																
<p>1상</p>	<p>1276.8 식후 및 공복 상태에서 건강한 남성 및 여성 지원자들을 대상으로 함께 투여된 단일 정제와 비교하여 엠파글리플로진/메트포르민 고정용량 복합제 정제의 생물동등성 (라벨공개, 무작위배정, 단회투여, 교차 시험).</p>	<p>라벨공개, 무작위배정, 단회투여, 4-way 교차 시험. 파트2 :교차시험</p>	<p>건강한 성인 Total: 48/48 Part I Treatment: T1 without food: 24/23 T1 with food: 24/24 R1 without food: 24/24 R1 with food: 24/24 Part II Treatment: T2 with food: 24/23 R2 with food: 24/23</p> <p>[투여용량/기간] <파트 1></p> <ul style="list-style-type: none"> 단회투여, 4-way 교차 시험 - 시험군(T1)을 공복 상태 및 식후 상태에서 대조군(R1) - 치료 순서군(ACBD, CADB, BDAC, DBCA) 치료 A: 공복상태에서 12.5 mg 엠파글리플로진/1000 mg 메트포르민 염산염 FDC 정제 (공복상태 T1) 치료 B: 고지방, 고칼로리 식사 후 12.5 mg 엠파글리플로진/1000 mg 메트포르민 염산염 FDC 정제 (식후상태 T1) 치료 C: 공복상태에서 12.5 mg 엠파글리플로진 및 1000 mg Glucophage 병용투여 (공복상태 R1) 치료 D: 고지방, 고칼로리 식사 후 12.5 mg 엠파글리플로진 및 1000 mg Glucophage 병용투여 (식후상태 R1) <p><파트 II></p> <ul style="list-style-type: none"> 단회투여, 2-way 교차 시험 - 시험군(T2)를 식후 상태에서 대조군(R2)과 비교 치료 E: 고지방, 고칼로리 식사 후 5 mg 엠파글리플로진/1000 mg 메트포르민 염산염 FDC 정제 (식후상태 T2) 치료 F: 고지방, 고칼로리 식사 후 5 mg 엠파글리플로진 및 1000 mg Glucophage 정제 (식후상태 R2) <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> 엠파글리플로진과 메트포르민 PK 프로파일 <p>Table 1: Summary (mean ± %CV) of pharmacokinetic parameters of empagliflozin and metformin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter [unit]</th> <th>T1 fasted N=23</th> <th>R1 fasted N=24</th> <th>T1 fed N=24</th> <th>R1 fed N=22</th> <th>T2 fed N=22</th> <th>R2 fed N=23</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Empagliflozin</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} [nmol·h/L]</td> <td>2860±19.2</td> <td>2820±19.9</td> <td>2630±19.3</td> <td>2620±21.4</td> <td>1000±16.5</td> <td>941±18.8</td> </tr> <tr> <td>C_{max} [nmol/L]</td> <td>389±23.2</td> <td>387±25.6</td> <td>284±26.4</td> <td>268±29.6</td> <td>110±17.9</td> <td>104±14.4</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₂₄ [nmol·h/L]</td> <td>2810±19.0</td> <td>2770±19.9</td> <td>2580±19.1</td> <td>2560±21.0</td> <td>974±16.6</td> <td>917±19.0</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Metformin</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞} [ng·h/mL]</td> <td>10 700±22.8</td> <td>11 400±25.9</td> <td>9530±27.5</td> <td>9360±22.5</td> <td>9530±33.1</td> <td>9370±26.4</td> </tr> <tr> <td>C_{max} [ng/mL]</td> <td>1630±25.8</td> <td>1730±23.5</td> <td>1180±17.0</td> <td>1210±19.7</td> <td>1210±23.1</td> <td>1180±26.5</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₂₄ [ng·h/mL]</td> <td>10 300±20.3</td> <td>11 000±22.5</td> <td>9220±25.4</td> <td>9140±21.6</td> <td>9240±29.5</td> <td>9140±26.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Treatment T1: 12.5 mg empagliflozin / 1000 mg metformin FDC tablet, R1: free dose combination of 2.5 mg and 10 mg empagliflozin and 1000 mg metformin tablets, T2: 5 mg empagliflozin / 1000 mg metformin FDC tablet, R2: free dose combination of 5 mg empagliflozin and 1000 mg metformin tablets</p>	Parameter [unit]	T1 fasted N=23	R1 fasted N=24	T1 fed N=24	R1 fed N=22	T2 fed N=22	R2 fed N=23	Empagliflozin							AUC _{0-∞} [nmol·h/L]	2860±19.2	2820±19.9	2630±19.3	2620±21.4	1000±16.5	941±18.8	C _{max} [nmol/L]	389±23.2	387±25.6	284±26.4	268±29.6	110±17.9	104±14.4	AUC ₀₋₂₄ [nmol·h/L]	2810±19.0	2770±19.9	2580±19.1	2560±21.0	974±16.6	917±19.0	Metformin							AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	10 700±22.8	11 400±25.9	9530±27.5	9360±22.5	9530±33.1	9370±26.4	C _{max} [ng/mL]	1630±25.8	1730±23.5	1180±17.0	1210±19.7	1210±23.1	1180±26.5	AUC ₀₋₂₄ [ng·h/mL]	10 300±20.3	11 000±22.5	9220±25.4	9140±21.6	9240±29.5	9140±26.5
Parameter [unit]	T1 fasted N=23	R1 fasted N=24	T1 fed N=24	R1 fed N=22	T2 fed N=22	R2 fed N=23																																																												
Empagliflozin																																																																		
AUC _{0-∞} [nmol·h/L]	2860±19.2	2820±19.9	2630±19.3	2620±21.4	1000±16.5	941±18.8																																																												
C _{max} [nmol/L]	389±23.2	387±25.6	284±26.4	268±29.6	110±17.9	104±14.4																																																												
AUC ₀₋₂₄ [nmol·h/L]	2810±19.0	2770±19.9	2580±19.1	2560±21.0	974±16.6	917±19.0																																																												
Metformin																																																																		
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	10 700±22.8	11 400±25.9	9530±27.5	9360±22.5	9530±33.1	9370±26.4																																																												
C _{max} [ng/mL]	1630±25.8	1730±23.5	1180±17.0	1210±19.7	1210±23.1	1180±26.5																																																												
AUC ₀₋₂₄ [ng·h/mL]	10 300±20.3	11 000±22.5	9220±25.4	9140±21.6	9240±29.5	9140±26.5																																																												

			<ul style="list-style-type: none"> 모든 고정용량 복합제 (식후상태에서 12.5 mg 엠파글리플로진 / 1000 mg 메트포르민염산염, 공복상태에서 12.5 mg 엠파글리플로진 / 1000 mg 메트포르민 염산염, 식후상태에서 5 mg 엠파글리플로진 / 1000 mg 메트포르민 염산염)는 각각의 개별 용량 병용투여와 생물학적으로 동등하였고, 엠파글리플로진과 메트포르민에 대한 기하평균 비와 90% 신뢰구간이 대조군의 80.0 ~ 125.0% 이내였다. <p>Table 2: Relative bioavailability of empagliflozin and metformin as fixed dose and free dose combinations</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatments (test/ref)</th> <th>Parameter</th> <th>Adjusted gMean ratio [%]</th> <th>Two sided 90% CI [%]</th> <th>Intra-individual gCV [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Empagliflozin</td> </tr> <tr> <td>T1 fasted/ R1 fasted</td> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>102.55</td> <td>99.53 to 105.65</td> <td>5.9</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C_{max}</td> <td>102.12</td> <td>96.26 to 108.35</td> <td>11.7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>102.33</td> <td>99.32 to 105.43</td> <td>5.9</td> </tr> <tr> <td>T1 fed / R1 fed</td> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>98.88</td> <td>94.88 to 103.06</td> <td>8.0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C_{max}</td> <td>106.52</td> <td>95.86 to 118.35</td> <td>20.7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>98.82</td> <td>94.78 to 103.04</td> <td>8.0</td> </tr> <tr> <td>T2 / R2</td> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>106.00</td> <td>102.73 to 109.39</td> <td>6.1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C_{max}</td> <td>104.54</td> <td>99.15 to 110.22</td> <td>10.3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>105.98</td> <td>102.73 to 109.33</td> <td>6.0</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Metformin</td> </tr> <tr> <td>T1 fasted/ R1 fasted</td> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>96.13</td> <td>91.25 to 101.26</td> <td>10.3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C_{max}</td> <td>94.87</td> <td>88.93 to 101.21</td> <td>12.8</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>94.89</td> <td>89.80 to 100.26</td> <td>10.9</td> </tr> <tr> <td>T1 fed / R1 fed</td> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>99.34</td> <td>92.56 to 106.62</td> <td>13.7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C_{max}</td> <td>97.97</td> <td>92.34 to 103.94</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>99.31</td> <td>92.14 to 107.03</td> <td>14.5</td> </tr> <tr> <td>T2 / R2</td> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>100.81</td> <td>95.74 to 106.14</td> <td>9.7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C_{max}</td> <td>102.95</td> <td>97.17 to 109.08</td> <td>10.9</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>100.74</td> <td>95.77 to 105.96</td> <td>9.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Treatment T1: 12.5 mg empagliflozin / 1000 mg metformin FDC tablet, R1: free dose combination of 2.5 mg and 10 mg empagliflozin and 1000 mg metformin tablets, T2: 5 mg empagliflozin / 1000 mg metformin FDC tablet, R2: free dose combination of 5 mg empagliflozin and 1000 mg metformin tablets</p> <ul style="list-style-type: none"> 식후 상태에서 고정용량 복합제 정제 투여 또는 개별용량 병용투여시, 공복 상태와 비교하여 엠파글리플로진과 메트포르민에 대한 C_{max}가 약간 감소하였다. <p>표 2.6: 5 식후 및 공복 상태에서 12.5 mg 엠파글리플로진 / 1000 mg 메트포르민 염산염의 고정용량 복합제 정제 (T1)를 경구 투여한 후 엠파글리플로진과 메트포르민의 상대 생체이용률 (파트 I)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">T1 fed/T1 fasted Empagliflozin</th> </tr> <tr> <th>PK Parameter</th> <th>gMean ratio [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>91.33</td> <td>86.88 - 96.02</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>72.06</td> <td>65.58 - 79.20</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>91.21</td> <td>86.80 - 95.85</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Metformin</th> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>87.91</td> <td>80.54 - 95.95</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>73.55</td> <td>67.00 - 80.75</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>88.60</td> <td>80.91 - 97.01</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source data: [U13-2366]</p> <p>표 2.6: 4 식후 및 공복 상태에서 12.5 mg 엠파글리플로진 / 1000 mg 메트포르민 염산염의 개별 정제 (R1)를 경구 투여한 후 엠파글리플로진과 메트포르민의 상대 생체이용률 (파트 I)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">R1 fed/R1 fasted Empagliflozin</th> </tr> <tr> <th>PK Parameter</th> <th>gMean ratio [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>93.38</td> <td>89.94 - 96.96</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>68.65</td> <td>61.18 - 77.03</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>92.73</td> <td>89.41 - 96.18</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Metformin</th> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>82.39</td> <td>74.91 - 90.63</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>70.05</td> <td>64.32 - 76.28</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-tz}</td> <td>82.52</td> <td>75.17 - 90.60</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source data: [U13-2366]</p>	Treatments (test/ref)	Parameter	Adjusted gMean ratio [%]	Two sided 90% CI [%]	Intra-individual gCV [%]	Empagliflozin					T1 fasted/ R1 fasted	AUC _{0-∞}	102.55	99.53 to 105.65	5.9		C _{max}	102.12	96.26 to 108.35	11.7		AUC _{0-tz}	102.33	99.32 to 105.43	5.9	T1 fed / R1 fed	AUC _{0-∞}	98.88	94.88 to 103.06	8.0		C _{max}	106.52	95.86 to 118.35	20.7		AUC _{0-tz}	98.82	94.78 to 103.04	8.0	T2 / R2	AUC _{0-∞}	106.00	102.73 to 109.39	6.1		C _{max}	104.54	99.15 to 110.22	10.3		AUC _{0-tz}	105.98	102.73 to 109.33	6.0	Metformin					T1 fasted/ R1 fasted	AUC _{0-∞}	96.13	91.25 to 101.26	10.3		C _{max}	94.87	88.93 to 101.21	12.8		AUC _{0-tz}	94.89	89.80 to 100.26	10.9	T1 fed / R1 fed	AUC _{0-∞}	99.34	92.56 to 106.62	13.7		C _{max}	97.97	92.34 to 103.94	11.5		AUC _{0-tz}	99.31	92.14 to 107.03	14.5	T2 / R2	AUC _{0-∞}	100.81	95.74 to 106.14	9.7		C _{max}	102.95	97.17 to 109.08	10.9		AUC _{0-tz}	100.74	95.77 to 105.96	9.5	T1 fed/T1 fasted Empagliflozin			PK Parameter	gMean ratio [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	91.33	86.88 - 96.02	C _{max}	72.06	65.58 - 79.20	AUC _{0-tz}	91.21	86.80 - 95.85	Metformin			AUC _{0-∞}	87.91	80.54 - 95.95	C _{max}	73.55	67.00 - 80.75	AUC _{0-tz}	88.60	80.91 - 97.01	R1 fed/R1 fasted Empagliflozin			PK Parameter	gMean ratio [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	93.38	89.94 - 96.96	C _{max}	68.65	61.18 - 77.03	AUC _{0-tz}	92.73	89.41 - 96.18	Metformin			AUC _{0-∞}	82.39	74.91 - 90.63	C _{max}	70.05	64.32 - 76.28	AUC _{0-tz}	82.52	75.17 - 90.60
Treatments (test/ref)	Parameter	Adjusted gMean ratio [%]	Two sided 90% CI [%]	Intra-individual gCV [%]																																																																																																																																																														
Empagliflozin																																																																																																																																																																		
T1 fasted/ R1 fasted	AUC _{0-∞}	102.55	99.53 to 105.65	5.9																																																																																																																																																														
	C _{max}	102.12	96.26 to 108.35	11.7																																																																																																																																																														
	AUC _{0-tz}	102.33	99.32 to 105.43	5.9																																																																																																																																																														
T1 fed / R1 fed	AUC _{0-∞}	98.88	94.88 to 103.06	8.0																																																																																																																																																														
	C _{max}	106.52	95.86 to 118.35	20.7																																																																																																																																																														
	AUC _{0-tz}	98.82	94.78 to 103.04	8.0																																																																																																																																																														
T2 / R2	AUC _{0-∞}	106.00	102.73 to 109.39	6.1																																																																																																																																																														
	C _{max}	104.54	99.15 to 110.22	10.3																																																																																																																																																														
	AUC _{0-tz}	105.98	102.73 to 109.33	6.0																																																																																																																																																														
Metformin																																																																																																																																																																		
T1 fasted/ R1 fasted	AUC _{0-∞}	96.13	91.25 to 101.26	10.3																																																																																																																																																														
	C _{max}	94.87	88.93 to 101.21	12.8																																																																																																																																																														
	AUC _{0-tz}	94.89	89.80 to 100.26	10.9																																																																																																																																																														
T1 fed / R1 fed	AUC _{0-∞}	99.34	92.56 to 106.62	13.7																																																																																																																																																														
	C _{max}	97.97	92.34 to 103.94	11.5																																																																																																																																																														
	AUC _{0-tz}	99.31	92.14 to 107.03	14.5																																																																																																																																																														
T2 / R2	AUC _{0-∞}	100.81	95.74 to 106.14	9.7																																																																																																																																																														
	C _{max}	102.95	97.17 to 109.08	10.9																																																																																																																																																														
	AUC _{0-tz}	100.74	95.77 to 105.96	9.5																																																																																																																																																														
T1 fed/T1 fasted Empagliflozin																																																																																																																																																																		
PK Parameter	gMean ratio [%]	2-sided 90% CI [%]																																																																																																																																																																
AUC _{0-∞}	91.33	86.88 - 96.02																																																																																																																																																																
C _{max}	72.06	65.58 - 79.20																																																																																																																																																																
AUC _{0-tz}	91.21	86.80 - 95.85																																																																																																																																																																
Metformin																																																																																																																																																																		
AUC _{0-∞}	87.91	80.54 - 95.95																																																																																																																																																																
C _{max}	73.55	67.00 - 80.75																																																																																																																																																																
AUC _{0-tz}	88.60	80.91 - 97.01																																																																																																																																																																
R1 fed/R1 fasted Empagliflozin																																																																																																																																																																		
PK Parameter	gMean ratio [%]	2-sided 90% CI [%]																																																																																																																																																																
AUC _{0-∞}	93.38	89.94 - 96.96																																																																																																																																																																
C _{max}	68.65	61.18 - 77.03																																																																																																																																																																
AUC _{0-tz}	92.73	89.41 - 96.18																																																																																																																																																																
Metformin																																																																																																																																																																		
AUC _{0-∞}	82.39	74.91 - 90.63																																																																																																																																																																
C _{max}	70.05	64.32 - 76.28																																																																																																																																																																
AUC _{0-tz}	82.52	75.17 - 90.60																																																																																																																																																																
1상	1218.57 공개형, 무작위배정, 단회	Randomised, open-label, single dose,	Total: 56 part I [투여용량/기간] • 단회투여, 휴약기 6일 이상																																																																																																																																																															

<p>투여, 2-기간 교차, 1상 시험에서 건강한 남성 및 여성 시험대상자에게 투여한 2가지 다른 메트포르민 정제의 함량 2개 (1000 mg 및 500 mg)의 생물동등</p>	<p>2-period cross-over design within each of the 2 study parts</p>	<p>(1000 mg): 28 part II (500 mg): 28</p>	<p>표 2.2: 1 치료계획</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Study part I (28 subjects)</th> <th colspan="2">Study part II (28 subjects)</th> </tr> <tr> <th>Test</th> <th>Reference</th> <th>Test</th> <th>Reference</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment T1: Merck Glucophage® tablets 1000 mg</td> <td>Treatment R1: BMS Glucophage® tablets 1000 mg</td> <td>Treatment T2: Merck Glucophage® tablets 500 mg</td> <td>Treatment R2: BMS Glucophage® tablets 500 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: [U09-2155, Table 9.1: 1]</p>	Study part I (28 subjects)		Study part II (28 subjects)		Test	Reference	Test	Reference	Treatment T1: Merck Glucophage® tablets 1000 mg	Treatment R1: BMS Glucophage® tablets 1000 mg	Treatment T2: Merck Glucophage® tablets 500 mg	Treatment R2: BMS Glucophage® tablets 500 mg																		
Study part I (28 subjects)		Study part II (28 subjects)																															
Test	Reference	Test	Reference																														
Treatment T1: Merck Glucophage® tablets 1000 mg	Treatment R1: BMS Glucophage® tablets 1000 mg	Treatment T2: Merck Glucophage® tablets 500 mg	Treatment R2: BMS Glucophage® tablets 500 mg																														
			<ul style="list-style-type: none"> Part 1: Treatment R : BMS Glucophage1000 mg Treatment T: Merck Glucophage 1000 mg Part 2: Treatment R : BMS Glucophage 500 mg Treatment T : Merck Glucophage 500 mg 																														
			<p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> 메트포르민에 대한 AUC_{0-∞} 및 C_{max}의 기하평균 비와 90% 신뢰구간은 80-125% 생물동등성 범위 내에 있었다. Merck와 BMS의 500 mg 및 1000 mg 용량의 Glucophage®가 생물학적으로 동등하다. 																														
			<p>표 2.2: 2 BMS의 1000 mg 및 500 mg Glucophage® 함량과 비교하여 Merck의 1000 mg 및 500 mg Glucophage® 용량의 생물동등성</p>																														
			<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Study part 1 (1000 mg: Merck vs. BMS)</th> </tr> <tr> <th>PK Parameter</th> <th>gMean ratio T1/R1 [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>97.21</td> <td>91.53 – 103.25</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>98.39</td> <td>90.80 – 106.61</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₂₄</td> <td>97.64</td> <td>91.80 – 103.84</td> </tr> </tbody> <thead> <tr> <th colspan="3">Study part 2 (500 mg: Merck vs. BMS)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>gMean ratio T2/R2 [%]</th> <th>2-sided 90% CI [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>102.18</td> <td>95.67 – 109.13</td> </tr> <tr> <td>C_{max}</td> <td>101.62</td> <td>91.55 – 112.81</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₂₄</td> <td>102.48</td> <td>95.53 – 109.93</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source data: [U09-2155]</p>	Study part 1 (1000 mg: Merck vs. BMS)			PK Parameter	gMean ratio T1/R1 [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	97.21	91.53 – 103.25	C _{max}	98.39	90.80 – 106.61	AUC ₀₋₂₄	97.64	91.80 – 103.84	Study part 2 (500 mg: Merck vs. BMS)				gMean ratio T2/R2 [%]	2-sided 90% CI [%]	AUC _{0-∞}	102.18	95.67 – 109.13	C _{max}	101.62	91.55 – 112.81	AUC ₀₋₂₄	102.48	95.53 – 109.93
Study part 1 (1000 mg: Merck vs. BMS)																																	
PK Parameter	gMean ratio T1/R1 [%]	2-sided 90% CI [%]																															
AUC _{0-∞}	97.21	91.53 – 103.25																															
C _{max}	98.39	90.80 – 106.61																															
AUC ₀₋₂₄	97.64	91.80 – 103.84																															
Study part 2 (500 mg: Merck vs. BMS)																																	
	gMean ratio T2/R2 [%]	2-sided 90% CI [%]																															
AUC _{0-∞}	102.18	95.67 – 109.13																															
C _{max}	101.62	91.55 – 112.81																															
AUC ₀₋₂₄	102.48	95.53 – 109.93																															

※ (참고) 엠파글리플로진 단일제 심사 시 제출자료

단계	임상시험 (번호/서널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간 평가항목	결과
§ pharmacology						
1상	<p>1245.79 U12-1744 건강한 남성 및 여성 피험자에서의 공개, 무작위배정, 단회투여, 3 기간 교차 시험에서 25 mg 엠파글리플로진 정제의 생체이용률에 대한 <u>음식의 영향의 조사</u> 및 10 mg과 25 mg 엠파글리플로진 정제 사이의 용량 비례성 평가</p>	<p>Randomised, open-label, 3-way cross-over design with 3 treatments (A, B, and C) and 6 treatment sequences (ABC, ACB, BAC, BCA, CAB, CBA).</p>	<p>건강한 성인 Treatment: A: 18/18 B: 18/18 C: 18/18</p>	<p>Treatment A: empagliflozin 25 mg, without food Treatment B: empagliflozin 25 mg, with food Treatment C: empagliflozin 10 mg, without food 단회투여</p>	<p>[결과] 엠파글리플로진의 전반적 노출은 (AUC_{0-∞}) 식후상태가 공복상태보다 수치상 더 낮았지만, 기하평균 비(GMR) 84.04% 및 상응하는 90% 신뢰구간(CI) 80.86% ~ 87.34%는 표준 생물학적동등성 경계 80% ~ 125% 안에 포함되었다. 엠파글리플로진의 최고 농도(C_{max})는 식후상태가 공복상태보다 약간 더 낮았다. C_{max}에 대한 GMR 63.22% 및 상응하는 90% CI 56.74% ~ 70.44%는 표준 생물학적동등성 경계를 벗어났다.</p>	

6.3. 임상약리시험

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자 피험자수	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과																																										
§ 임상약리시험																																																	
1상	1276.9 (U10-1650) To investigate the influence of different dosage regimens on the steady state pharmacokinetics and pharmacodynamics of empagliflozin administered orally	Randomised, open-label, multiple dose design with 2 treatments (A, B) and 2 treatment sequences (AB, BA)	건강한 성인 Treatment: A: 16/16 B: 16/16	[투여용량/기간] • 5일 투여, 휴약기 6일 이상 • Treatment A: empagliflozin 5 mg, twice daily • Treatment B: empagliflozin 10 mg, once daily			[시험결과] • AUC _{0-24,ss} 기하평균비 (5 mg bid/10 mg qd)는 99.36%였고, 94.29%, 104.71%의 90% CI는 80-125%의 생물동등성 범위 내에 있었다. 개체내 변이성은 낮았고 AUC _{0-24,ss} 에 대한 관찰된 개체내 기하 변이계수 (CV%)는 8.4%였다. 5 mg bid 투여계획에서 BI 10773 노출량은 아침 투여시 (AUC _{0-12,ss} : 1010 nmol·h/L; C _{max,ss} : 193 nmol/L)와 비교하여 저녁 투여시 (AUC _{0-12,ss} : 867 nmol·h/L; C _{max,ss} : 120 nmol/L) 약간 더 낮았다. • 소변으로 배설된 누적 포도당 양 (UGE ₀₋₂₄)은 10 mg qd (43.9 g) 투여 계획과 비교하여 5 mg bid (52.1 g) 투여계획에서 약간 더 높았다. 5 mg bid 투여계획에서, 야간 투여 시 (23.3 g) 소변으로 배설된 누적 포도당 양 (UGE ₀₋₁₂)은 아침 투여 시 (28.8 g)와 비교하여 약간 더 낮았고 BI 10773 노출량 차이와 일치하였다.																																										
	1245.6 건강한 남성 자원자에게 BI 10773(50 mg qd) 단독 및 메트포르민 (1000 mg bid) 단독을 반복 경구 투여했을 때와 비교하여 병용 투여한 후 BI 10773 및 메트르민 모두의 상대 생체이용률(공개, 무작위배정, 교차, 임상제1상 시험)	Randomised, OL, multiple dose, cross-over design with 3 treatments (A, B, C) and 2 treatment sequences (AB_C or C_AB)	건강한 성인 Total: 16/16 Treatment: A: 16/16 B: 16/16 C: 16/16	[투여용량/기간] • Treatment A: empa 50 mg, once daily • Treatment B: empa 50 mg, once daily; met 1000 mg, twice daily • Treatment C: met 1000 mg, twice daily • AB: 5+4 days, C: 4 days, Wash-out: ≥7 days			[시험결과] • BI 10773과 메트포르민의 병용투여는 BI 10773의 PK에 영향을 미치지 않는다. 또한 두 약물의 병용투여는 메트포르민의 PK에 영향을 미치지 않는다. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Test</th> <th>Reference</th> <th>Adjusted gMean ratio Test/Reference [%]</th> <th colspan="2">2-sided 90% confidence interval Lower limit Upper limit [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">BI 10773</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-24,ss}</td> <td>BI 10773+metformin</td> <td>BI 10773</td> <td>96.88</td> <td>92.29</td> <td>101.70</td> </tr> <tr> <td>C_{max,ss}</td> <td>BI 10773+metformin</td> <td>BI 10773</td> <td>100.45</td> <td>88.76</td> <td>113.70</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Metformin</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-24,ss}</td> <td>BI 10773+metformin</td> <td>Metformin</td> <td>100.67</td> <td>95.93</td> <td>105.64</td> </tr> <tr> <td>C_{max,ss}</td> <td>BI 10773+metformin</td> <td>Metformin</td> <td>103.59</td> <td>96.52</td> <td>111.18</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Test	Reference	Adjusted gMean ratio Test/Reference [%]	2-sided 90% confidence interval Lower limit Upper limit [%]		BI 10773						AUC _{0-24,ss}	BI 10773+metformin	BI 10773	96.88	92.29	101.70	C _{max,ss}	BI 10773+metformin	BI 10773	100.45	88.76	113.70	Metformin						AUC _{0-24,ss}	BI 10773+metformin	Metformin	100.67	95.93	105.64	C _{max,ss}	BI 10773+metformin	Metformin	103.59	96.52	111.18
Parameter	Test	Reference	Adjusted gMean ratio Test/Reference [%]	2-sided 90% confidence interval Lower limit Upper limit [%]																																													
BI 10773																																																	
AUC _{0-24,ss}	BI 10773+metformin	BI 10773	96.88	92.29	101.70																																												
C _{max,ss}	BI 10773+metformin	BI 10773	100.45	88.76	113.70																																												
Metformin																																																	
AUC _{0-24,ss}	BI 10773+metformin	Metformin	100.67	95.93	105.64																																												
C _{max,ss}	BI 10773+metformin	Metformin	103.59	96.52	111.18																																												

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자 피험자수	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과
§ Efficacy 3상							
2b상	1276.10 c02092828 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자들에서		type 2 diabetes mellitus and met background therapy (≥1500 mg/day, divided into twice daily doses) Total: 983/983				

	<p>메트포르민 1일 2회 투여계획에 대한 부가요법으로 16주 동안 경구 투여된 엠파글리플로진 1일 1회 투여계획 대비 엠파글리플로진 1일 2회 투여계획에 대한 무작위배정, 이중맹검, 위약대비, 평행군 유효성 및 안전성 시험</p>	<p>Empa: 12.5 mg bid: 219/219, 25 mg qd: 218/218, 5 mg bid: 219/219, 10 mg qd: 220/220 Placebo: 107/107</p> <p>[투여용량/기간]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empa 12.5 mg bid, 25 mg qd, 5 mg bid, 10 mg qd, Placebo • 투여기간 : 16주 <p>[시험결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 혈당 조절이 불충분하고 met 단일요법 치료를 받은 제2형 당뇨병 환자의 경우 엠파글리플로진 1일 2회(12.5mg 또는 5mg)는 엠파글리플로진 1일 1회(25mg 또는 10mg) 투여 계획과 비교해, 16주차까지 통계적으로 비열등적인 베이스라인 대비 HbA1c 감소를 보여 주었다. 16주 이후 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 베이스라인 대비 HbA1c 감소차이를 보여주었다. 이 차이는 위약보다 우월하였다. <table border="1" data-bbox="571 763 1428 1234"> <thead> <tr> <th></th> <th>Empa 12.5 mg bid</th> <th>Empa 25 mg qd</th> <th>Empa 5 mg bid</th> <th>Empa 10 mg qd</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Primary endpoint: HbA_{1c} [%]</td> </tr> <tr> <td>Number of analysed patients, FAS (LOCF)</td> <td>215</td> <td>214</td> <td>215</td> <td>213</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>Baseline mean (SE)</td> <td>7.78 (0.05)</td> <td>7.73 (0.05)</td> <td>7.79 (0.06)</td> <td>7.83 (0.05)</td> <td>7.69 (0.07)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16</td> <td>-0.83 (0.05)</td> <td>-0.72 (0.05)</td> <td>-0.66 (0.05)</td> <td>-0.64 (0.05)</td> <td>-0.22 (0.07)</td> </tr> <tr> <td>Empa-adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16¹</td> <td>-0.11 (0.07)</td> <td></td> <td>-0.02 (0.07)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>95% confidence interval</td> <td>-0.26, 0.03</td> <td></td> <td>-0.16, 0.13</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value non-inferiority</td> <td><0.0001</td> <td></td> <td><0.0001</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Placebo-adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16</td> <td>-0.61 (0.09)</td> <td>-0.50 (0.09)</td> <td>-0.44 (0.09)</td> <td>-0.42 (0.09)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>95% confidence interval</td> <td>-0.79, -0.44</td> <td>-0.68, -0.32</td> <td>-0.62, -0.27</td> <td>-0.60, -0.25</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value superiority</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Secondary endpoint : FPG [mg/dL]</td> </tr> <tr> <td>Number of analysed patients, FAS (LOCF)</td> <td>213</td> <td>214</td> <td>213</td> <td>213</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>Baseline mean (SE)</td> <td>156.7 (2.6)</td> <td>157.6 (2.2)</td> <td>162.7 (2.8)</td> <td>160.7 (2.7)</td> <td>159.8 (3.3)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16</td> <td>-27.7 (2.0)</td> <td>-22.7 (2.0)</td> <td>-21.2 (2.0)</td> <td>-17.6 (2.0)</td> <td>-0.2 (2.8)</td> </tr> <tr> <td>Placebo-adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16</td> <td>-27.5 (3.4)</td> <td>-22.5 (3.4)</td> <td>-21.1 (3.4)</td> <td>-17.5 (3.4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>95% confidence interval</td> <td>-34.2, -20.9</td> <td>-29.2, -15.9</td> <td>-27.7, -14.4</td> <td>-24.1, -10.8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value superiority</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Comparison empa bid vs empa qd SD=Standard deviation; SE=Standard error Note: 4 patients had a missing baseline FPG</p>		Empa 12.5 mg bid	Empa 25 mg qd	Empa 5 mg bid	Empa 10 mg qd	Placebo	Primary endpoint: HbA_{1c} [%]						Number of analysed patients, FAS (LOCF)	215	214	215	213	107	Baseline mean (SE)	7.78 (0.05)	7.73 (0.05)	7.79 (0.06)	7.83 (0.05)	7.69 (0.07)	Adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16	-0.83 (0.05)	-0.72 (0.05)	-0.66 (0.05)	-0.64 (0.05)	-0.22 (0.07)	Empa-adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16 ¹	-0.11 (0.07)		-0.02 (0.07)			95% confidence interval	-0.26, 0.03		-0.16, 0.13			p-value non-inferiority	<0.0001		<0.0001			Placebo-adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16	-0.61 (0.09)	-0.50 (0.09)	-0.44 (0.09)	-0.42 (0.09)		95% confidence interval	-0.79, -0.44	-0.68, -0.32	-0.62, -0.27	-0.60, -0.25		p-value superiority	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		Secondary endpoint : FPG [mg/dL]						Number of analysed patients, FAS (LOCF)	213	214	213	213	107	Baseline mean (SE)	156.7 (2.6)	157.6 (2.2)	162.7 (2.8)	160.7 (2.7)	159.8 (3.3)	Adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16	-27.7 (2.0)	-22.7 (2.0)	-21.2 (2.0)	-17.6 (2.0)	-0.2 (2.8)	Placebo-adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16	-27.5 (3.4)	-22.5 (3.4)	-21.1 (3.4)	-17.5 (3.4)		95% confidence interval	-34.2, -20.9	-29.2, -15.9	-27.7, -14.4	-24.1, -10.8		p-value superiority	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
	Empa 12.5 mg bid	Empa 25 mg qd	Empa 5 mg bid	Empa 10 mg qd	Placebo																																																																																																									
Primary endpoint: HbA_{1c} [%]																																																																																																														
Number of analysed patients, FAS (LOCF)	215	214	215	213	107																																																																																																									
Baseline mean (SE)	7.78 (0.05)	7.73 (0.05)	7.79 (0.06)	7.83 (0.05)	7.69 (0.07)																																																																																																									
Adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16	-0.83 (0.05)	-0.72 (0.05)	-0.66 (0.05)	-0.64 (0.05)	-0.22 (0.07)																																																																																																									
Empa-adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16 ¹	-0.11 (0.07)		-0.02 (0.07)																																																																																																											
95% confidence interval	-0.26, 0.03		-0.16, 0.13																																																																																																											
p-value non-inferiority	<0.0001		<0.0001																																																																																																											
Placebo-adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16	-0.61 (0.09)	-0.50 (0.09)	-0.44 (0.09)	-0.42 (0.09)																																																																																																										
95% confidence interval	-0.79, -0.44	-0.68, -0.32	-0.62, -0.27	-0.60, -0.25																																																																																																										
p-value superiority	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001																																																																																																										
Secondary endpoint : FPG [mg/dL]																																																																																																														
Number of analysed patients, FAS (LOCF)	213	214	213	213	107																																																																																																									
Baseline mean (SE)	156.7 (2.6)	157.6 (2.2)	162.7 (2.8)	160.7 (2.7)	159.8 (3.3)																																																																																																									
Adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16	-27.7 (2.0)	-22.7 (2.0)	-21.2 (2.0)	-17.6 (2.0)	-0.2 (2.8)																																																																																																									
Placebo-adjusted mean change from baseline (SE) at Week 16	-27.5 (3.4)	-22.5 (3.4)	-21.1 (3.4)	-17.5 (3.4)																																																																																																										
95% confidence interval	-34.2, -20.9	-29.2, -15.9	-27.7, -14.4	-24.1, -10.8																																																																																																										
p-value superiority	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001																																																																																																										
2b상	<p>1245.10 [U10-3573] 메트포르민 요법으로 혈당이 조절되지 않는 제 2형 당뇨병 환자에서 추가 공개형 시타글립틴 투여군과 함께 이중 눈가림 위약과 비교되는, 12주에 걸쳐 하루에 한번 경구 투여된 BI 10773 (1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg 및 50 mg)의 제 II상, 무작위배정, 평행군 안전성, 유효성 및 약동학 임상 시험</p>	<p>[투여용량/기간]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empa 1, 5, 10, 25, 50 mg qd, Placebo • 투여기간 : 12주 <p>[시험결과]</p> <table border="1" data-bbox="544 1473 1257 1704"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Placebo</th> <th colspan="5">Empagliflozin</th> </tr> <tr> <th>1 mg</th> <th>5 mg</th> <th>10 mg</th> <th>25 mg</th> <th>50 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>70</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>Mean HbA_{1c} [%] at baseline</td> <td>7.96</td> <td>7.75</td> <td>7.97</td> <td>7.91</td> <td>8.06</td> <td>7.88</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean change from baseline (SE) at Week 12</td> <td>0.15 (0.08)</td> <td>-0.09 (0.08)</td> <td>-0.23 (0.08)</td> <td>-0.56 (0.08)</td> <td>-0.55 (0.08)</td> <td>-0.49 (0.08)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean (SE) difference to placebo</td> <td></td> <td>-0.24 (0.10)</td> <td>-0.39 (0.10)</td> <td>-0.71 (0.10)</td> <td>-0.70 (0.10)</td> <td>-0.64 (0.10)</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td></td> <td>(-0.44, -0.03)</td> <td>(-0.59, -0.18)</td> <td>(-0.91, -0.51)</td> <td>(-0.91, -0.50)</td> <td>(-0.84, -0.43)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td></td> <td>0.0226</td> <td>0.0002</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Adjusted values: based on ANCOVA last observation carried forward using full analysis set, data after the initiation of rescue therapy were excluded. The model included treatment, number of previously used antidiabetic medication, and baseline HbA_{1c} as fixed effects, and country as random effect. SE= standard error</p> <ul style="list-style-type: none"> • 모든 엠파글리플로진 용량은 12주 치료 이후 HbA1c 수치 감소에서 위약에 대비한 우월성을 보여주었다. 모든 엠파글리플로진 용량은 12주 치료 이후 HbA1c 수치 감소에서 위약에 대비한 우월성을 보여주었다. • 공개형 시타글립틴 투여군에서 (71명의 환자) 베이스라인으로부터 보정 평균 (SE)의 변화는 -0.45% (0.10%)였다. <p>※ 엠파글리플로진 단일제 제출 임상시험자료와 동일</p>		Placebo	Empagliflozin					1 mg	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg	Number of patients	71	71	71	71	70	70	Mean HbA _{1c} [%] at baseline	7.96	7.75	7.97	7.91	8.06	7.88	Adjusted ¹ mean change from baseline (SE) at Week 12	0.15 (0.08)	-0.09 (0.08)	-0.23 (0.08)	-0.56 (0.08)	-0.55 (0.08)	-0.49 (0.08)	Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-0.24 (0.10)	-0.39 (0.10)	-0.71 (0.10)	-0.70 (0.10)	-0.64 (0.10)	95% CI		(-0.44, -0.03)	(-0.59, -0.18)	(-0.91, -0.51)	(-0.91, -0.50)	(-0.84, -0.43)	p-value		0.0226	0.0002	<0.0001	<0.0001	<0.0001																																																						
	Placebo	Empagliflozin																																																																																																												
		1 mg	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg																																																																																																								
Number of patients	71	71	71	71	70	70																																																																																																								
Mean HbA _{1c} [%] at baseline	7.96	7.75	7.97	7.91	8.06	7.88																																																																																																								
Adjusted ¹ mean change from baseline (SE) at Week 12	0.15 (0.08)	-0.09 (0.08)	-0.23 (0.08)	-0.56 (0.08)	-0.55 (0.08)	-0.49 (0.08)																																																																																																								
Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-0.24 (0.10)	-0.39 (0.10)	-0.71 (0.10)	-0.70 (0.10)	-0.64 (0.10)																																																																																																								
95% CI		(-0.44, -0.03)	(-0.59, -0.18)	(-0.91, -0.51)	(-0.91, -0.50)	(-0.84, -0.43)																																																																																																								
p-value		0.0226	0.0002	<0.0001	<0.0001	<0.0001																																																																																																								

2b상	<p>1245.24 [U12-1213]</p> <p>제 2형 당뇨병 환자에서 단독 요법으로 또는 메트포르민과 병용 투여되는 BI 10773의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 78주 공개형 연장 시험</p> <p>- 이중 눈가림 12-주 용량-결정 임상시험 1245.9 및 1245.10의 공개형 연장 시험</p>	<ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c}, FPG, 체중 및 허리둘레로 표현된 엠파글리플로진의 유효성은 이전 시험(12주)과 기간연장 시험(78주) 모두를 포함하는 90주 동안 전반적으로 유지됨 <p>※ 엠파글리플로진 단일제 제출 임상시험자료와 동일</p>																																																																																										
3상	<p>1245.23(met) [U12-1518]</p> <p>메트포르민 단독요법 또는 1가지 설포닐우레아계 약물과 병용 투여되는 메트포르민으로 혈당이 조절되지 않는 제 2형 당뇨병 환자에서 24주에 걸쳐 1일 1회 경구 투여된 BI 10773 (10 mg, 25 mg)의 제 III상 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 평행군, 유효성 및 안전성 임상시험</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Change from baseline at Week 24</th> <th rowspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Empa</th> </tr> <tr> <th>10 mg</th> <th>25 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">HbA_{1c} [%]</td> </tr> <tr> <td>Number of patients</td> <td>207</td> <td>217</td> <td>213</td> </tr> <tr> <td>Baseline mean (SE)</td> <td>7.90 (0.06)</td> <td>7.94 (0.05)</td> <td>7.86 (0.06)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean change (SE) from baseline</td> <td>-0.13 (0.05)</td> <td>-0.70 (0.05)</td> <td>-0.77 (0.05)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean (SE) difference to placebo</td> <td></td> <td>-0.57 (0.07)</td> <td>-0.64 (0.07)</td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td></td> <td>(-0.72, -0.42)</td> <td>(-0.79, -0.48)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td></td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Body weight [kg]</td> </tr> <tr> <td>Number of patients</td> <td>207</td> <td>217</td> <td>213</td> </tr> <tr> <td>Baseline mean (SE)</td> <td>79.73 (1.29)</td> <td>81.59 (1.26)</td> <td>82.21 (1.32)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean change (SE) from baseline</td> <td>-0.45 (0.17)</td> <td>-2.08 (0.17)</td> <td>-2.46 (0.17)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean (SE) difference to placebo</td> <td></td> <td>-1.63 (0.24)</td> <td>-2.01 (0.24)</td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td></td> <td>(-2.17, -1.08)</td> <td>(-2.56, -1.46)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td></td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">MDG [mg/dL]</td> </tr> <tr> <td>Number of patients</td> <td>133</td> <td>148</td> <td>147</td> </tr> <tr> <td>Baseline mean (SE)</td> <td>169.53 (3.27)</td> <td>168.03 (2.64)</td> <td>167.87 (2.82)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean change from baseline (SE)</td> <td>-1.99 (1.99)</td> <td>-9.64 (1.89)</td> <td>-14.36 (1.89)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean (SE) difference to placebo</td> <td></td> <td>-7.65 (2.74)</td> <td>-12.37 (2.75)</td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td></td> <td>(-13.81, -1.48)</td> <td>(-18.55, -6.19)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td></td> <td>0.0055</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Based on ANCOVA last observation carried forward using full analysis set; data after the initiation of rescue therapy were excluded. The model included treatment, geographical region, and renal function as fixed effects, and baseline HbA_{1c} as a linear covariate. SE= standard error</p> <p>※ 엠파글리플로진 단일제 제출 임상시험자료와 동일</p>	Change from baseline at Week 24	Placebo	Empa		10 mg	25 mg	HbA_{1c} [%]				Number of patients	207	217	213	Baseline mean (SE)	7.90 (0.06)	7.94 (0.05)	7.86 (0.06)	Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	-0.13 (0.05)	-0.70 (0.05)	-0.77 (0.05)	Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-0.57 (0.07)	-0.64 (0.07)	97.5% confidence interval		(-0.72, -0.42)	(-0.79, -0.48)	p-value		<0.0001	<0.0001	Body weight [kg]				Number of patients	207	217	213	Baseline mean (SE)	79.73 (1.29)	81.59 (1.26)	82.21 (1.32)	Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	-0.45 (0.17)	-2.08 (0.17)	-2.46 (0.17)	Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-1.63 (0.24)	-2.01 (0.24)	97.5% confidence interval		(-2.17, -1.08)	(-2.56, -1.46)	p-value		<0.0001	<0.0001	MDG [mg/dL]				Number of patients	133	148	147	Baseline mean (SE)	169.53 (3.27)	168.03 (2.64)	167.87 (2.82)	Adjusted ¹ mean change from baseline (SE)	-1.99 (1.99)	-9.64 (1.89)	-14.36 (1.89)	Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-7.65 (2.74)	-12.37 (2.75)	97.5% confidence interval		(-13.81, -1.48)	(-18.55, -6.19)	p-value		0.0055	<0.0001
Change from baseline at Week 24	Placebo	Empa																																																																																										
		10 mg	25 mg																																																																																									
HbA_{1c} [%]																																																																																												
Number of patients	207	217	213																																																																																									
Baseline mean (SE)	7.90 (0.06)	7.94 (0.05)	7.86 (0.06)																																																																																									
Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	-0.13 (0.05)	-0.70 (0.05)	-0.77 (0.05)																																																																																									
Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-0.57 (0.07)	-0.64 (0.07)																																																																																									
97.5% confidence interval		(-0.72, -0.42)	(-0.79, -0.48)																																																																																									
p-value		<0.0001	<0.0001																																																																																									
Body weight [kg]																																																																																												
Number of patients	207	217	213																																																																																									
Baseline mean (SE)	79.73 (1.29)	81.59 (1.26)	82.21 (1.32)																																																																																									
Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	-0.45 (0.17)	-2.08 (0.17)	-2.46 (0.17)																																																																																									
Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-1.63 (0.24)	-2.01 (0.24)																																																																																									
97.5% confidence interval		(-2.17, -1.08)	(-2.56, -1.46)																																																																																									
p-value		<0.0001	<0.0001																																																																																									
MDG [mg/dL]																																																																																												
Number of patients	133	148	147																																																																																									
Baseline mean (SE)	169.53 (3.27)	168.03 (2.64)	167.87 (2.82)																																																																																									
Adjusted ¹ mean change from baseline (SE)	-1.99 (1.99)	-9.64 (1.89)	-14.36 (1.89)																																																																																									
Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-7.65 (2.74)	-12.37 (2.75)																																																																																									
97.5% confidence interval		(-13.81, -1.48)	(-18.55, -6.19)																																																																																									
p-value		0.0055	<0.0001																																																																																									
3상	<p>1245.23(met+SU) [U12-1518]</p> <p>메트포르민 단독요법 또는 1가지 설포닐우레아계 약물과 병용 투여되는 메트포르민으로 혈당이 조절되지 않는 제 2형 당뇨병 환자에서 24주에 걸쳐 1일 1회 경구 투여된 BI 10773 (10 mg, 25 mg)의 제 III상 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 평행군, 유효성 및 안전성 임상시험</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Change from baseline at Week 24</th> <th rowspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Empa</th> </tr> <tr> <th>10 mg</th> <th>25 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">HbA_{1c} [%]</td> </tr> <tr> <td>Number of patients</td> <td>225</td> <td>225</td> <td>216</td> </tr> <tr> <td>Baseline mean (SE)</td> <td>8.15 (0.06)</td> <td>8.07 (0.05)</td> <td>8.10 (0.06)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean change (SE) from baseline</td> <td>-0.17 (0.05)</td> <td>-0.82 (0.05)</td> <td>-0.77 (0.05)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean (SE) difference to placebo</td> <td></td> <td>-0.64 (0.07)</td> <td>-0.59 (0.07)</td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td></td> <td>(-0.79, -0.49)</td> <td>(-0.74, -0.44)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td></td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Body weight [kg]</td> </tr> <tr> <td>Number of patients</td> <td>225</td> <td>225</td> <td>216</td> </tr> <tr> <td>Baseline mean (SE)</td> <td>76.23 (1.13)</td> <td>77.08 (1.22)</td> <td>77.50 (1.28)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean change (SE) from baseline</td> <td>-0.39 (0.15)</td> <td>-2.16 (0.15)</td> <td>-2.39 (0.16)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean (SE) difference to placebo</td> <td></td> <td>-1.76 (0.22)</td> <td>-1.99 (0.22)</td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td></td> <td>(-2.25, -1.28)</td> <td>(-2.48, -1.50)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td></td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">MDG [mg/dL]</td> </tr> <tr> <td>Number of patients</td> <td>225</td> <td>225</td> <td>216</td> </tr> <tr> <td>Baseline mean (SE)</td> <td>170.45 (2.47)</td> <td>170.28 (2.39)</td> <td>172.72 (3.49)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean change from baseline (SE)</td> <td>0.00 (1.78)</td> <td>-10.01 (1.80)</td> <td>-13.06 (2.03)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean (SE) difference to placebo</td> <td></td> <td>-10.02 (2.53)</td> <td>-13.06 (2.70)</td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td></td> <td>(-15.72, -4.32)</td> <td>(-19.15, -6.98)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td></td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Based on ANCOVA last observation carried forward using full analysis set; data after the initiation of rescue therapy were excluded. The model included treatment, geographical region, and renal function as fixed effects, and baseline HbA_{1c} as a linear covariate. SE= standard error</p> <p>※ 엠파글리플로진 단일제 제출 임상시험자료와 동일</p>	Change from baseline at Week 24	Placebo	Empa		10 mg	25 mg	HbA_{1c} [%]				Number of patients	225	225	216	Baseline mean (SE)	8.15 (0.06)	8.07 (0.05)	8.10 (0.06)	Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	-0.17 (0.05)	-0.82 (0.05)	-0.77 (0.05)	Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-0.64 (0.07)	-0.59 (0.07)	97.5% confidence interval		(-0.79, -0.49)	(-0.74, -0.44)	p-value		<0.0001	<0.0001	Body weight [kg]				Number of patients	225	225	216	Baseline mean (SE)	76.23 (1.13)	77.08 (1.22)	77.50 (1.28)	Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	-0.39 (0.15)	-2.16 (0.15)	-2.39 (0.16)	Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-1.76 (0.22)	-1.99 (0.22)	97.5% confidence interval		(-2.25, -1.28)	(-2.48, -1.50)	p-value		<0.0001	<0.0001	MDG [mg/dL]				Number of patients	225	225	216	Baseline mean (SE)	170.45 (2.47)	170.28 (2.39)	172.72 (3.49)	Adjusted ¹ mean change from baseline (SE)	0.00 (1.78)	-10.01 (1.80)	-13.06 (2.03)	Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-10.02 (2.53)	-13.06 (2.70)	97.5% confidence interval		(-15.72, -4.32)	(-19.15, -6.98)	p-value		<0.0001	<0.0001
Change from baseline at Week 24	Placebo	Empa																																																																																										
		10 mg	25 mg																																																																																									
HbA_{1c} [%]																																																																																												
Number of patients	225	225	216																																																																																									
Baseline mean (SE)	8.15 (0.06)	8.07 (0.05)	8.10 (0.06)																																																																																									
Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	-0.17 (0.05)	-0.82 (0.05)	-0.77 (0.05)																																																																																									
Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-0.64 (0.07)	-0.59 (0.07)																																																																																									
97.5% confidence interval		(-0.79, -0.49)	(-0.74, -0.44)																																																																																									
p-value		<0.0001	<0.0001																																																																																									
Body weight [kg]																																																																																												
Number of patients	225	225	216																																																																																									
Baseline mean (SE)	76.23 (1.13)	77.08 (1.22)	77.50 (1.28)																																																																																									
Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	-0.39 (0.15)	-2.16 (0.15)	-2.39 (0.16)																																																																																									
Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-1.76 (0.22)	-1.99 (0.22)																																																																																									
97.5% confidence interval		(-2.25, -1.28)	(-2.48, -1.50)																																																																																									
p-value		<0.0001	<0.0001																																																																																									
MDG [mg/dL]																																																																																												
Number of patients	225	225	216																																																																																									
Baseline mean (SE)	170.45 (2.47)	170.28 (2.39)	172.72 (3.49)																																																																																									
Adjusted ¹ mean change from baseline (SE)	0.00 (1.78)	-10.01 (1.80)	-13.06 (2.03)																																																																																									
Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-10.02 (2.53)	-13.06 (2.70)																																																																																									
97.5% confidence interval		(-15.72, -4.32)	(-19.15, -6.98)																																																																																									
p-value		<0.0001	<0.0001																																																																																									

<p>3상</p> <p>1245.19 [U12-1516] 피오글리타존 단독요법 또는 메트포르민과의 병용요법으로 혈당이 조절되지 않는 제 2형 당뇨병 환자에서 24주에 걸친 BI 10773 (10 mg 및 25 mg 1일 1회 경구 투여)의 무작위배정, 위약-대조 평행군 유효성 및 안전성 임상시험</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Change from baseline at Week 24</th> <th rowspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Empagliflozin</th> </tr> <tr> <th>10 mg</th> <th>25 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">HbA_{1c} [%]</td> </tr> <tr> <td>Number of patients</td> <td>165</td> <td>165</td> <td>168</td> </tr> <tr> <td>Baseline mean (SE)</td> <td>8.16 (0.07)</td> <td>8.07 (0.07)</td> <td>8.06 (0.06)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean change (SE) from baseline</td> <td>-0.11 (0.07)</td> <td>-0.59 (0.07)</td> <td>-0.72 (0.07)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean (SE) difference to placebo</td> <td></td> <td>-0.48 (0.09)</td> <td>-0.61 (0.09)</td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td></td> <td>(-0.69, -0.27)</td> <td>(-0.82, -0.40)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td></td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">FBG [mg/dL]</td> </tr> <tr> <td>Number of patients</td> <td>165</td> <td>165</td> <td>168</td> </tr> <tr> <td>Baseline mean (SE)</td> <td>151.93 (3.14)</td> <td>152.01 (2.99)</td> <td>151.86 (2.86)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean change (SE) from baseline</td> <td>6.47 (2.61)</td> <td>-17.00 (2.63)</td> <td>-21.99 (2.59)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean (SE) difference to placebo</td> <td></td> <td>-23.48 (3.71)</td> <td>-28.46 (3.68)</td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td></td> <td>(-31.81, -15.15)</td> <td>(-36.73, -20.19)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td></td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Body weight [kg]</td> </tr> <tr> <td>Number of patients</td> <td>165</td> <td>165</td> <td>168</td> </tr> <tr> <td>Baseline mean (SE)</td> <td>78.10 (1.57)</td> <td>77.97 (1.49)</td> <td>78.93 (1.54)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean change (SE) from baseline</td> <td>0.34 (0.21)</td> <td>-1.62 (0.21)</td> <td>-1.47 (0.21)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean (SE) difference to placebo</td> <td></td> <td>-1.95 (0.30)</td> <td>-1.81 (0.30)</td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td></td> <td>(-2.64, -1.27)</td> <td>(-2.49, -1.13)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td></td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">HbA_{1c} [%], for patients with pioglitazone in combination with metformin background therapy</td> </tr> <tr> <td>Number of patients</td> <td>124</td> <td>125</td> <td>127</td> </tr> <tr> <td>Baseline mean (SE)</td> <td>8.15 (0.08)</td> <td>8.07 (0.08)</td> <td>8.10 (0.07)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean change from baseline (SE)</td> <td>-0.11 (0.08)</td> <td>-0.55 (0.08)</td> <td>-0.70 (0.07)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean (SE) difference to placebo</td> <td></td> <td>-0.45 (0.11)</td> <td>-0.60 (0.11)</td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td></td> <td>(-0.69, -0.21)</td> <td>(-0.83, -0.36)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td></td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Based on ANCOVA last observation carried forward using full analysis set; data after the initiation of rescue therapy were excluded. The model included treatment, background medication, and renal function as fixed effects, and baseline HbA_{1c} as a linear covariate. SE= standard error</p> <p>□ 배경요법에 따른 1차 평가변수</p> <p>Table 1: 1 HbA_{1c} (%) change from baseline ANCOVA results at week 24 by background medication – FAS (LOCF)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo</th> <th>Empa 10 mg</th> <th>Empa 25 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All patients in study 1245.19, N</td> <td>165</td> <td>165</td> <td>168</td> </tr> <tr> <td>Adjusted¹ mean (SE)</td> <td>-0.11 (0.07)</td> <td>-0.59 (0.07)</td> <td>-0.72 (0.07)</td> </tr> <tr> <td>Difference to placebo (SE)</td> <td>--</td> <td>-0.48 (0.09)</td> <td>-0.61 (0.09)</td> </tr> <tr> <td>95.0% confidence interval</td> <td>--</td> <td>-0.69, -0.27</td> <td>-0.82, -0.40</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td>--</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Pioglitazone alone, N</td> <td>41</td> <td>40</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>Adjusted² mean (SE)</td> <td>-0.14 (0.13)</td> <td>-0.70 (0.14)</td> <td>-0.78 (0.13)</td> </tr> <tr> <td>Difference to placebo (SE)</td> <td>--</td> <td>-0.56 (0.19)</td> <td>-0.64 (0.19)</td> </tr> <tr> <td>95.0% confidence interval</td> <td>--</td> <td>-0.94, -0.19</td> <td>-1.01, -0.27</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td>--</td> <td>0.0034</td> <td>0.0008</td> </tr> <tr> <td>Pioglitazone+metformin, N</td> <td>124</td> <td>125</td> <td>127</td> </tr> <tr> <td>Adjusted² mean (SE)</td> <td>-0.10 (0.08)</td> <td>-0.55 (0.08)</td> <td>-0.69 (0.08)</td> </tr> <tr> <td>Difference to placebo (SE)</td> <td>--</td> <td>-0.45 (0.11)</td> <td>-0.60 (0.11)</td> </tr> <tr> <td>95.0% confidence interval</td> <td>--</td> <td>-0.67, -0.24</td> <td>-0.81, -0.38</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td>--</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>SE= standard error ¹ Model included baseline HbA_{1c} (p<0.0001) as a linear covariate, baseline eGFR (MDRD) (p=0.5105), treatment (p<0.0001), baseline background medication (p=0.2957) as fixed effects ² Model included baseline HbA_{1c} (p<0.0001) as a linear covariate, baseline eGFR (MDRD) (p=0.5180), treatment (p<0.0001), baseline background medication (p=0.2952), and treatment by baseline background medication interaction (p=0.8821) as fixed effects</p> <p>Source data: [U12-1516, Tables 15.2.1.1: 1 and 15.2.1.2.3.1: 1]</p> <p>※ 엠파글리플로진 단일제 제출 임상시험자료와 동일</p>	Change from baseline at Week 24	Placebo	Empagliflozin		10 mg	25 mg	HbA_{1c} [%]				Number of patients	165	165	168	Baseline mean (SE)	8.16 (0.07)	8.07 (0.07)	8.06 (0.06)	Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	-0.11 (0.07)	-0.59 (0.07)	-0.72 (0.07)	Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-0.48 (0.09)	-0.61 (0.09)	97.5% confidence interval		(-0.69, -0.27)	(-0.82, -0.40)	p-value		<0.0001	<0.0001	FBG [mg/dL]				Number of patients	165	165	168	Baseline mean (SE)	151.93 (3.14)	152.01 (2.99)	151.86 (2.86)	Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	6.47 (2.61)	-17.00 (2.63)	-21.99 (2.59)	Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-23.48 (3.71)	-28.46 (3.68)	97.5% confidence interval		(-31.81, -15.15)	(-36.73, -20.19)	p-value		<0.0001	<0.0001	Body weight [kg]				Number of patients	165	165	168	Baseline mean (SE)	78.10 (1.57)	77.97 (1.49)	78.93 (1.54)	Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	0.34 (0.21)	-1.62 (0.21)	-1.47 (0.21)	Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-1.95 (0.30)	-1.81 (0.30)	97.5% confidence interval		(-2.64, -1.27)	(-2.49, -1.13)	p-value		<0.0001	<0.0001	HbA_{1c} [%], for patients with pioglitazone in combination with metformin background therapy				Number of patients	124	125	127	Baseline mean (SE)	8.15 (0.08)	8.07 (0.08)	8.10 (0.07)	Adjusted ¹ mean change from baseline (SE)	-0.11 (0.08)	-0.55 (0.08)	-0.70 (0.07)	Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-0.45 (0.11)	-0.60 (0.11)	97.5% confidence interval		(-0.69, -0.21)	(-0.83, -0.36)	p-value		<0.0001	<0.0001		Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	All patients in study 1245.19, N	165	165	168	Adjusted ¹ mean (SE)	-0.11 (0.07)	-0.59 (0.07)	-0.72 (0.07)	Difference to placebo (SE)	--	-0.48 (0.09)	-0.61 (0.09)	95.0% confidence interval	--	-0.69, -0.27	-0.82, -0.40	p-value	--	<0.0001	<0.0001	Pioglitazone alone, N	41	40	41	Adjusted ² mean (SE)	-0.14 (0.13)	-0.70 (0.14)	-0.78 (0.13)	Difference to placebo (SE)	--	-0.56 (0.19)	-0.64 (0.19)	95.0% confidence interval	--	-0.94, -0.19	-1.01, -0.27	p-value	--	0.0034	0.0008	Pioglitazone+metformin, N	124	125	127	Adjusted ² mean (SE)	-0.10 (0.08)	-0.55 (0.08)	-0.69 (0.08)	Difference to placebo (SE)	--	-0.45 (0.11)	-0.60 (0.11)	95.0% confidence interval	--	-0.67, -0.24	-0.81, -0.38	p-value	--	<0.0001	<0.0001
	Change from baseline at Week 24			Placebo	Empagliflozin																																																																																																																																																																																		
10 mg		25 mg																																																																																																																																																																																					
HbA_{1c} [%]																																																																																																																																																																																							
Number of patients	165	165	168																																																																																																																																																																																				
Baseline mean (SE)	8.16 (0.07)	8.07 (0.07)	8.06 (0.06)																																																																																																																																																																																				
Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	-0.11 (0.07)	-0.59 (0.07)	-0.72 (0.07)																																																																																																																																																																																				
Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-0.48 (0.09)	-0.61 (0.09)																																																																																																																																																																																				
97.5% confidence interval		(-0.69, -0.27)	(-0.82, -0.40)																																																																																																																																																																																				
p-value		<0.0001	<0.0001																																																																																																																																																																																				
FBG [mg/dL]																																																																																																																																																																																							
Number of patients	165	165	168																																																																																																																																																																																				
Baseline mean (SE)	151.93 (3.14)	152.01 (2.99)	151.86 (2.86)																																																																																																																																																																																				
Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	6.47 (2.61)	-17.00 (2.63)	-21.99 (2.59)																																																																																																																																																																																				
Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-23.48 (3.71)	-28.46 (3.68)																																																																																																																																																																																				
97.5% confidence interval		(-31.81, -15.15)	(-36.73, -20.19)																																																																																																																																																																																				
p-value		<0.0001	<0.0001																																																																																																																																																																																				
Body weight [kg]																																																																																																																																																																																							
Number of patients	165	165	168																																																																																																																																																																																				
Baseline mean (SE)	78.10 (1.57)	77.97 (1.49)	78.93 (1.54)																																																																																																																																																																																				
Adjusted ¹ mean change (SE) from baseline	0.34 (0.21)	-1.62 (0.21)	-1.47 (0.21)																																																																																																																																																																																				
Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-1.95 (0.30)	-1.81 (0.30)																																																																																																																																																																																				
97.5% confidence interval		(-2.64, -1.27)	(-2.49, -1.13)																																																																																																																																																																																				
p-value		<0.0001	<0.0001																																																																																																																																																																																				
HbA_{1c} [%], for patients with pioglitazone in combination with metformin background therapy																																																																																																																																																																																							
Number of patients	124	125	127																																																																																																																																																																																				
Baseline mean (SE)	8.15 (0.08)	8.07 (0.08)	8.10 (0.07)																																																																																																																																																																																				
Adjusted ¹ mean change from baseline (SE)	-0.11 (0.08)	-0.55 (0.08)	-0.70 (0.07)																																																																																																																																																																																				
Adjusted ¹ mean (SE) difference to placebo		-0.45 (0.11)	-0.60 (0.11)																																																																																																																																																																																				
97.5% confidence interval		(-0.69, -0.21)	(-0.83, -0.36)																																																																																																																																																																																				
p-value		<0.0001	<0.0001																																																																																																																																																																																				
	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg																																																																																																																																																																																				
All patients in study 1245.19, N	165	165	168																																																																																																																																																																																				
Adjusted ¹ mean (SE)	-0.11 (0.07)	-0.59 (0.07)	-0.72 (0.07)																																																																																																																																																																																				
Difference to placebo (SE)	--	-0.48 (0.09)	-0.61 (0.09)																																																																																																																																																																																				
95.0% confidence interval	--	-0.69, -0.27	-0.82, -0.40																																																																																																																																																																																				
p-value	--	<0.0001	<0.0001																																																																																																																																																																																				
Pioglitazone alone, N	41	40	41																																																																																																																																																																																				
Adjusted ² mean (SE)	-0.14 (0.13)	-0.70 (0.14)	-0.78 (0.13)																																																																																																																																																																																				
Difference to placebo (SE)	--	-0.56 (0.19)	-0.64 (0.19)																																																																																																																																																																																				
95.0% confidence interval	--	-0.94, -0.19	-1.01, -0.27																																																																																																																																																																																				
p-value	--	0.0034	0.0008																																																																																																																																																																																				
Pioglitazone+metformin, N	124	125	127																																																																																																																																																																																				
Adjusted ² mean (SE)	-0.10 (0.08)	-0.55 (0.08)	-0.69 (0.08)																																																																																																																																																																																				
Difference to placebo (SE)	--	-0.45 (0.11)	-0.60 (0.11)																																																																																																																																																																																				
95.0% confidence interval	--	-0.67, -0.24	-0.81, -0.38																																																																																																																																																																																				
p-value	--	<0.0001	<0.0001																																																																																																																																																																																				
<p>3상</p>	<p>1245.31 중간 [U12-1521] 임상시험 1245.19, 1245.20 또는 1245.23을 이전에 완료한 제 2형 당뇨병 환자에서 단독요법으로 또는 서로 다른 배경요법으로 최소 76주간 (이전 임상시험의 24주를 포함하여) 투여된 BI 10773 (10 및 25 mg 1일 1회)과 시타글립틴 (100 mg 1일 1회)의 제 III상 이중-눈가림, 연장, 위약-대조 평행군 안전성 및 유효성 임상</p> <p>시험 1245.19(pio)의 기간연장 시험</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Efficacy parameter</th> <th rowspan="2">Empa¹</th> <th colspan="2">Difference to placebo¹</th> </tr> <tr> <th>Adjusted mean change (SE)</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">HbA_{1c} [%]</td> <td>10 mg</td> <td>-0.59 (0.10)</td> <td>(-0.79, -0.40)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-0.69 (0.10)</td> <td>(-0.88, -0.50)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Body weight [kg]</td> <td>10 mg</td> <td>-1.97 (0.37)</td> <td>(-2.69, -1.24)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-1.71 (0.37)</td> <td>(-2.43, -0.99)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Waist circumference [cm]</td> <td>10 mg</td> <td>-1.4 (0.6)</td> <td>(-2.5, -0.3)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-0.9 (0.6)</td> <td>(-1.9, -0.2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">FBG [mg/dL]</td> <td>10 mg</td> <td>-23.3 (4.1)</td> <td>(-31.4, -15.3)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-27.4 (4.1)</td> <td>(-35.4, -19.4)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">SBP [mmHg]</td> <td>10 mg</td> <td>-2.0 (1.2)</td> <td>(-4.5, 0.4)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-3.7 (1.2)</td> <td>(-6.1, -1.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">DBP [mmHg]</td> <td>10 mg</td> <td>-1.5 (0.8)</td> <td>(-3.0, 0.0)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-2.2 (0.8)</td> <td>(-3.7, -0.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Adjusted values are based on ANCOVA with LOCF; data after the initiation of rescue medication were excluded. SE= standard error ¹ as add-on to pioglitazone</p>	Efficacy parameter	Empa ¹	Difference to placebo ¹		Adjusted mean change (SE)	95% CI	HbA_{1c} [%]	10 mg	-0.59 (0.10)	(-0.79, -0.40)	25 mg	-0.69 (0.10)	(-0.88, -0.50)	Body weight [kg]	10 mg	-1.97 (0.37)	(-2.69, -1.24)	25 mg	-1.71 (0.37)	(-2.43, -0.99)	Waist circumference [cm]	10 mg	-1.4 (0.6)	(-2.5, -0.3)	25 mg	-0.9 (0.6)	(-1.9, -0.2)	FBG [mg/dL]	10 mg	-23.3 (4.1)	(-31.4, -15.3)	25 mg	-27.4 (4.1)	(-35.4, -19.4)	SBP [mmHg]	10 mg	-2.0 (1.2)	(-4.5, 0.4)	25 mg	-3.7 (1.2)	(-6.1, -1.3)	DBP [mmHg]	10 mg	-1.5 (0.8)	(-3.0, 0.0)	25 mg	-2.2 (0.8)	(-3.7, -0.7)																																																																																																																																						
Efficacy parameter	Empa ¹			Difference to placebo ¹																																																																																																																																																																																			
		Adjusted mean change (SE)	95% CI																																																																																																																																																																																				
HbA_{1c} [%]	10 mg	-0.59 (0.10)	(-0.79, -0.40)																																																																																																																																																																																				
	25 mg	-0.69 (0.10)	(-0.88, -0.50)																																																																																																																																																																																				
Body weight [kg]	10 mg	-1.97 (0.37)	(-2.69, -1.24)																																																																																																																																																																																				
	25 mg	-1.71 (0.37)	(-2.43, -0.99)																																																																																																																																																																																				
Waist circumference [cm]	10 mg	-1.4 (0.6)	(-2.5, -0.3)																																																																																																																																																																																				
	25 mg	-0.9 (0.6)	(-1.9, -0.2)																																																																																																																																																																																				
FBG [mg/dL]	10 mg	-23.3 (4.1)	(-31.4, -15.3)																																																																																																																																																																																				
	25 mg	-27.4 (4.1)	(-35.4, -19.4)																																																																																																																																																																																				
SBP [mmHg]	10 mg	-2.0 (1.2)	(-4.5, 0.4)																																																																																																																																																																																				
	25 mg	-3.7 (1.2)	(-6.1, -1.3)																																																																																																																																																																																				
DBP [mmHg]	10 mg	-1.5 (0.8)	(-3.0, 0.0)																																																																																																																																																																																				
	25 mg	-2.2 (0.8)	(-3.7, -0.7)																																																																																																																																																																																				

시험	시험 1245.23(met)의 기간연장 시험	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Efficacy parameter</th> <th rowspan="2">Empa</th> <th colspan="2">Difference to placebo</th> </tr> <tr> <th>Adjusted mean change (SE)</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">HbA_{1c} [%]</td> <td>10 mg</td> <td>-0.61 (0.07)</td> <td>(-0.75, -0.46)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-0.73 (0.07)</td> <td>(-0.88, -0.58)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Body weight [kg]</td> <td>10 mg</td> <td>-1.93 (0.30)</td> <td>(-2.52, -1.34)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-2.19 (0.30)</td> <td>(-2.79, -1.60)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Waist circumference [cm]</td> <td>10 mg</td> <td>-1.6 (0.4)</td> <td>(-2.4, -0.8)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-1.1 (0.4)</td> <td>(-1.9, -0.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">FPG [mg/dL]</td> <td>10 mg</td> <td>-25.1 (2.8)</td> <td>(-30.5, -19.6)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-31.4 (2.8)</td> <td>(-36.9, -25.9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">SBP [mmHg]</td> <td>10 mg</td> <td>-4.4 (1.1)</td> <td>(-6.6, -2.3)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-3.7 (1.1)</td> <td>(-5.9, -1.5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">DBP [mmHg]</td> <td>10 mg</td> <td>-2.0 (0.7)</td> <td>(-3.4, -0.5)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-1.4 (0.7)</td> <td>(-2.8, 0.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Adjusted values are based on ANCOVA with LOCF; data after the initiation of rescue medication were excluded. SE= standard error</p>	Efficacy parameter	Empa	Difference to placebo		Adjusted mean change (SE)	95% CI	HbA _{1c} [%]	10 mg	-0.61 (0.07)	(-0.75, -0.46)	25 mg	-0.73 (0.07)	(-0.88, -0.58)	Body weight [kg]	10 mg	-1.93 (0.30)	(-2.52, -1.34)	25 mg	-2.19 (0.30)	(-2.79, -1.60)	Waist circumference [cm]	10 mg	-1.6 (0.4)	(-2.4, -0.8)	25 mg	-1.1 (0.4)	(-1.9, -0.3)	FPG [mg/dL]	10 mg	-25.1 (2.8)	(-30.5, -19.6)	25 mg	-31.4 (2.8)	(-36.9, -25.9)	SBP [mmHg]	10 mg	-4.4 (1.1)	(-6.6, -2.3)	25 mg	-3.7 (1.1)	(-5.9, -1.5)	DBP [mmHg]	10 mg	-2.0 (0.7)	(-3.4, -0.5)	25 mg	-1.4 (0.7)	(-2.8, 0.1)
	Efficacy parameter	Empa			Difference to placebo																																													
Adjusted mean change (SE)			95% CI																																															
HbA _{1c} [%]	10 mg	-0.61 (0.07)	(-0.75, -0.46)																																															
	25 mg	-0.73 (0.07)	(-0.88, -0.58)																																															
Body weight [kg]	10 mg	-1.93 (0.30)	(-2.52, -1.34)																																															
	25 mg	-2.19 (0.30)	(-2.79, -1.60)																																															
Waist circumference [cm]	10 mg	-1.6 (0.4)	(-2.4, -0.8)																																															
	25 mg	-1.1 (0.4)	(-1.9, -0.3)																																															
FPG [mg/dL]	10 mg	-25.1 (2.8)	(-30.5, -19.6)																																															
	25 mg	-31.4 (2.8)	(-36.9, -25.9)																																															
SBP [mmHg]	10 mg	-4.4 (1.1)	(-6.6, -2.3)																																															
	25 mg	-3.7 (1.1)	(-5.9, -1.5)																																															
DBP [mmHg]	10 mg	-2.0 (0.7)	(-3.4, -0.5)																																															
	25 mg	-1.4 (0.7)	(-2.8, 0.1)																																															
시험 1245.23(met+SU)의 기간연장 시험	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th rowspan="2">Empa</th> <th colspan="2">Difference to placebo</th> </tr> <tr> <th>Adjusted mean change (SE)</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">HbA_{1c} [%]</td> <td>10 mg</td> <td>-0.72 (0.08)</td> <td>(-0.87, -0.56)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-0.69 (0.08)</td> <td>(-0.85, -0.53)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Body weight [kg]</td> <td>10 mg</td> <td>-1.81 (0.27)</td> <td>(-2.34, -1.27)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-1.64 (0.27)</td> <td>(-2.18, -1.11)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Waist circumference [cm]</td> <td>10 mg</td> <td>-1.2 (0.4)</td> <td>(-2.1, -0.4)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-1.0 (0.4)</td> <td>(-1.9, -0.2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">FPG [mg/dL]</td> <td>10 mg</td> <td>-31.0 (3.1)</td> <td>(-37.0, -24.9)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-31.8 (3.1)</td> <td>(-37.9, -25.7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">SBP [mmHg]</td> <td>10 mg</td> <td>-2.2 (1.0)</td> <td>(-4.1, -0.3)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-2.1 (1.0)</td> <td>(-4.1, -0.2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">DBP [mmHg]</td> <td>10 mg</td> <td>-1.1 (0.7)</td> <td>(-2.4, 0.1)</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>-0.9 (0.7)</td> <td>(-2.2, 0.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Adjusted values are based on ANCOVA with LOCF; data after the initiation of rescue medication were excluded. SE= standard error</p>	Parameter	Empa	Difference to placebo		Adjusted mean change (SE)	95% CI	HbA _{1c} [%]	10 mg	-0.72 (0.08)	(-0.87, -0.56)	25 mg	-0.69 (0.08)	(-0.85, -0.53)	Body weight [kg]	10 mg	-1.81 (0.27)	(-2.34, -1.27)	25 mg	-1.64 (0.27)	(-2.18, -1.11)	Waist circumference [cm]	10 mg	-1.2 (0.4)	(-2.1, -0.4)	25 mg	-1.0 (0.4)	(-1.9, -0.2)	FPG [mg/dL]	10 mg	-31.0 (3.1)	(-37.0, -24.9)	25 mg	-31.8 (3.1)	(-37.9, -25.7)	SBP [mmHg]	10 mg	-2.2 (1.0)	(-4.1, -0.3)	25 mg	-2.1 (1.0)	(-4.1, -0.2)	DBP [mmHg]	10 mg	-1.1 (0.7)	(-2.4, 0.1)	25 mg	-0.9 (0.7)	(-2.2, 0.4)	
Parameter	Empa			Difference to placebo																																														
		Adjusted mean change (SE)	95% CI																																															
HbA _{1c} [%]	10 mg	-0.72 (0.08)	(-0.87, -0.56)																																															
	25 mg	-0.69 (0.08)	(-0.85, -0.53)																																															
Body weight [kg]	10 mg	-1.81 (0.27)	(-2.34, -1.27)																																															
	25 mg	-1.64 (0.27)	(-2.18, -1.11)																																															
Waist circumference [cm]	10 mg	-1.2 (0.4)	(-2.1, -0.4)																																															
	25 mg	-1.0 (0.4)	(-1.9, -0.2)																																															
FPG [mg/dL]	10 mg	-31.0 (3.1)	(-37.0, -24.9)																																															
	25 mg	-31.8 (3.1)	(-37.9, -25.7)																																															
SBP [mmHg]	10 mg	-2.2 (1.0)	(-4.1, -0.3)																																															
	25 mg	-2.1 (1.0)	(-4.1, -0.2)																																															
DBP [mmHg]	10 mg	-1.1 (0.7)	(-2.4, 0.1)																																															
	25 mg	-0.9 (0.7)	(-2.2, 0.4)																																															

※ 엠파글리플로진 단일제 제출 임상시험자료와 동일

3상	1245.28 중간 [U12-1520] 메트포르민 치료로 혈당이 조절되지 않는 제 2형 당뇨병 환자에서 104주 연장 기간 동안 경구 투여된 글리메피리드와 비교되는 BI 10773의 제 III상 무작위배정, 이중-눈가림, 활성-대조, 평균군, 유효성 및 안전성 임상시험	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Empa 25mg</th> <th>Glimepiride</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Change from baseline in HbA_{1c} at Week 104 [%]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean (SE)</td> <td>-0.66 (0.03)</td> <td>-0.55 (0.03)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean (SE)</td> <td>-0.66 (0.03)</td> <td>-0.55 (0.03)</td> </tr> <tr> <td>Difference between treatments</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean (SE)</td> <td>-0.11 (0.04)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td>-0.20, -0.01</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value non-inferiority</td> <td><0.0001</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value superiority</td> <td>0.0153</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Change from baseline in body weight at Week 104 [kg]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean (SE)</td> <td>-3.11 (0.13)</td> <td>1.33 (0.13)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean (SE)</td> <td>-3.12 (0.13)</td> <td>1.34 (0.13)</td> </tr> <tr> <td>Difference between treatments</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean (SE)</td> <td>-4.46 (0.18)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td>-4.87, -4.05</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value non-inferiority</td> <td><0.0001</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Change from baseline in SBP at Week 104 [mmHg]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean (SE)</td> <td>-3.1 (0.5)</td> <td>2.5 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean (SE)</td> <td>-3.1 (0.4)</td> <td>2.5 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>Difference between treatments</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean (SE)</td> <td>-5.6 (0.6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td>-7.0, -4.2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value non-inferiority</td> <td><0.0001</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Change from baseline in DBP at Week 104 [mmHg]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean (SE)</td> <td>-1.8 (0.3)</td> <td>0.9 (0.3)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean (SE)</td> <td>-1.8 (0.3)</td> <td>0.9 (0.3)</td> </tr> <tr> <td>Difference between treatments</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean (SE)</td> <td>-2.7 (0.4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td>-3.5, -1.8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value non-inferiority</td> <td><0.0001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>SE= standard error</p>		Empa 25mg	Glimepiride	Change from baseline in HbA_{1c} at Week 104 [%]			Mean (SE)	-0.66 (0.03)	-0.55 (0.03)	Adjusted mean (SE)	-0.66 (0.03)	-0.55 (0.03)	Difference between treatments			Adjusted mean (SE)	-0.11 (0.04)		97.5% confidence interval	-0.20, -0.01		p-value non-inferiority	<0.0001		p-value superiority	0.0153		Change from baseline in body weight at Week 104 [kg]			Mean (SE)	-3.11 (0.13)	1.33 (0.13)	Adjusted mean (SE)	-3.12 (0.13)	1.34 (0.13)	Difference between treatments			Adjusted mean (SE)	-4.46 (0.18)		97.5% confidence interval	-4.87, -4.05		p-value non-inferiority	<0.0001		Change from baseline in SBP at Week 104 [mmHg]			Mean (SE)	-3.1 (0.5)	2.5 (0.5)	Adjusted mean (SE)	-3.1 (0.4)	2.5 (0.4)	Difference between treatments			Adjusted mean (SE)	-5.6 (0.6)		97.5% confidence interval	-7.0, -4.2		p-value non-inferiority	<0.0001		Change from baseline in DBP at Week 104 [mmHg]			Mean (SE)	-1.8 (0.3)	0.9 (0.3)	Adjusted mean (SE)	-1.8 (0.3)	0.9 (0.3)	Difference between treatments			Adjusted mean (SE)	-2.7 (0.4)		97.5% confidence interval	-3.5, -1.8		p-value non-inferiority	<0.0001	
		Empa 25mg	Glimepiride																																																																																									
Change from baseline in HbA_{1c} at Week 104 [%]																																																																																												
Mean (SE)	-0.66 (0.03)	-0.55 (0.03)																																																																																										
Adjusted mean (SE)	-0.66 (0.03)	-0.55 (0.03)																																																																																										
Difference between treatments																																																																																												
Adjusted mean (SE)	-0.11 (0.04)																																																																																											
97.5% confidence interval	-0.20, -0.01																																																																																											
p-value non-inferiority	<0.0001																																																																																											
p-value superiority	0.0153																																																																																											
Change from baseline in body weight at Week 104 [kg]																																																																																												
Mean (SE)	-3.11 (0.13)	1.33 (0.13)																																																																																										
Adjusted mean (SE)	-3.12 (0.13)	1.34 (0.13)																																																																																										
Difference between treatments																																																																																												
Adjusted mean (SE)	-4.46 (0.18)																																																																																											
97.5% confidence interval	-4.87, -4.05																																																																																											
p-value non-inferiority	<0.0001																																																																																											
Change from baseline in SBP at Week 104 [mmHg]																																																																																												
Mean (SE)	-3.1 (0.5)	2.5 (0.5)																																																																																										
Adjusted mean (SE)	-3.1 (0.4)	2.5 (0.4)																																																																																										
Difference between treatments																																																																																												
Adjusted mean (SE)	-5.6 (0.6)																																																																																											
97.5% confidence interval	-7.0, -4.2																																																																																											
p-value non-inferiority	<0.0001																																																																																											
Change from baseline in DBP at Week 104 [mmHg]																																																																																												
Mean (SE)	-1.8 (0.3)	0.9 (0.3)																																																																																										
Adjusted mean (SE)	-1.8 (0.3)	0.9 (0.3)																																																																																										
Difference between treatments																																																																																												
Adjusted mean (SE)	-2.7 (0.4)																																																																																											
97.5% confidence interval	-3.5, -1.8																																																																																											
p-value non-inferiority	<0.0001																																																																																											

※ 엠파글리플로진 단일제 제출 임상시험자료와 동일

3상	<p>1245.33 [U12-3817] 메트포르민 및/또는 설포닐우레아계 약물의 병용요법과 함께 또는 병용 없이, 기저 인슐린 (글라진, 디터머 또는 NPH 인슐린만 해당) 치료를 받고 있고 혈당이 조절되지 않는 제 2형 당뇨병 환자에서 78주에 걸쳐 하루에 한 번 경구 투여되는 BI 10773 (10 mg 및 25 mg)의 제 IIb상 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 평행군, 안전성 및 유효성 임상시험</p>	<p>[시험결과]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Empagliflozin 10 mg</th> <th>Empagliflozin 25 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA_{1c} at Week 18 [%]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean difference to placebo (SE)</td> <td>-0.56 (0.10)</td> <td>-0.70 (0.10)</td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td>(-0.78, -0.33)</td> <td>(-0.93, -0.47)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Basal insulin dose at Week 78 [IU]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean difference to placebo (SE)</td> <td>-6.66 (2.18)</td> <td>-5.92 (2.25)</td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td>(-11.56, -1.77)</td> <td>(-11.00, -0.85)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td>0.0024</td> <td>0.0090</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c} at Week 78 [%]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean difference to placebo (SE)</td> <td>-0.46 (0.12)</td> <td>-0.62 (0.12)</td> </tr> <tr> <td>97.5% confidence interval</td> <td>(-0.73, -0.19)</td> <td>(-0.90, -0.34)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td>0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>SE= standard error</p> <p>배경요법에 따른 하위분석</p> <p>Table 5: 1 Change from baseline in HbA_{1c} (%) at Week 18 by background medication – FAS (LOCF-18)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Background therapy/ Treatment group</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Baseline HbA_{1c}, mean (SD)</th> <th rowspan="2">Change from baseline Adjusted mean (SE)</th> <th colspan="3">Difference from placebo</th> </tr> <tr> <th>Adjusted mean (SE)</th> <th>97.5% CI</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">All background¹</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>170</td> <td>8.18 (0.79)</td> <td>0.04 (0.06)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Empa 10 mg</td> <td>169</td> <td>8.27 (0.83)</td> <td>-0.55 (0.06)</td> <td>-0.59 (0.08)</td> <td>(-0.78, -0.40)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Empa 25 mg</td> <td>155</td> <td>8.27 (0.84)</td> <td>-0.68 (0.06)</td> <td>-0.72 (0.09)</td> <td>(-0.92, -0.53)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Insulin only²</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>24</td> <td>8.28 (0.82)</td> <td>0.19 (0.16)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Empa 10 mg</td> <td>16</td> <td>8.69 (1.05)</td> <td>0.08 (0.19)</td> <td>-0.11 (0.25)</td> <td>(-0.67, 0.45)</td> <td>0.6506</td> </tr> <tr> <td>Empa 25 mg</td> <td>11</td> <td>8.16 (0.92)</td> <td>-0.61 (0.23)</td> <td>-0.81 (0.28)</td> <td>(-1.43, -0.18)</td> <td>0.0041</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Met + Insulin²</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>61</td> <td>8.20 (0.74)</td> <td>-0.04 (0.10)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Empa 10 mg</td> <td>70</td> <td>8.09 (0.75)</td> <td>-0.71 (0.09)</td> <td>-0.66 (0.13)</td> <td>(-0.96, -0.36)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Empa 25 mg</td> <td>69</td> <td>8.34 (0.82)</td> <td>-0.64 (0.09)</td> <td>-0.60 (0.13)</td> <td>(-0.90, -0.29)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Met + SU + Insulin²</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>68</td> <td>8.05 (0.82)</td> <td>0.00 (0.09)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Empa 10 mg</td> <td>68</td> <td>8.35 (0.86)</td> <td>-0.50 (0.09)</td> <td>-0.50 (0.13)</td> <td>(-0.80, -0.20)</td> <td>0.0002</td> </tr> <tr> <td>Empa 25 mg</td> <td>58</td> <td>8.27 (0.83)</td> <td>-0.83 (0.10)</td> <td>-0.83 (0.14)</td> <td>(-1.14, -0.52)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="7">SU + Insulin²</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>17</td> <td>8.49 (0.79)</td> <td>0.28 (0.19)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Empa 10 mg</td> <td>15</td> <td>8.33 (0.68)</td> <td>-0.67 (0.20)</td> <td>-0.95 (0.27)</td> <td>(-1.56, -0.33)</td> <td>0.0005</td> </tr> <tr> <td>Empa 25 mg</td> <td>17</td> <td>8.06 (0.98)</td> <td>-0.40 (0.19)</td> <td>-0.68 (0.26)</td> <td>(-1.27, -0.08)</td> <td>0.0105</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI = confidence interval; SD = standard deviation; SE = standard error</p> <p>¹ Model includes baseline HbA_{1c} (p<0.0001) as linear covariate and geographical region (p=0.0031) and treatment (p<0.0001) as fixed effects. Note that baseline HbA_{1c} as a linear covariate was not included in the model used in the CTR by mistake; this has been corrected in the data presented in this table.</p> <p>² Model includes baseline HbA_{1c} (p<0.0001) as linear covariate and geographical region (p=0.0029), treatment (p<0.0001), all background antidiabetic medication combined (p=0.0217), and treatment by all background antidiabetic medication combined interaction (p=0.0735) as fixed effects.</p> <p>Source data: [U12-3817, Tables 15.2.1.2.1: 5, 15.2.1.2.2: 3, and 15.2.1.2.3.3: 2; Q5-R0192, Table 45.1.1.1]</p> <p>※ 엠파글리플로진 단일제 제출 임상시험자료와 동일</p>		Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	HbA_{1c} at Week 18 [%]			Adjusted mean difference to placebo (SE)	-0.56 (0.10)	-0.70 (0.10)	97.5% confidence interval	(-0.78, -0.33)	(-0.93, -0.47)	p-value	<0.0001	<0.0001	Basal insulin dose at Week 78 [IU]			Adjusted mean difference to placebo (SE)	-6.66 (2.18)	-5.92 (2.25)	97.5% confidence interval	(-11.56, -1.77)	(-11.00, -0.85)	p-value	0.0024	0.0090	HbA_{1c} at Week 78 [%]			Adjusted mean difference to placebo (SE)	-0.46 (0.12)	-0.62 (0.12)	97.5% confidence interval	(-0.73, -0.19)	(-0.90, -0.34)	p-value	0.0001	<0.0001	Background therapy/ Treatment group	N	Baseline HbA _{1c} , mean (SD)	Change from baseline Adjusted mean (SE)	Difference from placebo			Adjusted mean (SE)	97.5% CI	p-value	All background¹							Placebo	170	8.18 (0.79)	0.04 (0.06)				Empa 10 mg	169	8.27 (0.83)	-0.55 (0.06)	-0.59 (0.08)	(-0.78, -0.40)	<0.0001	Empa 25 mg	155	8.27 (0.84)	-0.68 (0.06)	-0.72 (0.09)	(-0.92, -0.53)	<0.0001	Insulin only²							Placebo	24	8.28 (0.82)	0.19 (0.16)				Empa 10 mg	16	8.69 (1.05)	0.08 (0.19)	-0.11 (0.25)	(-0.67, 0.45)	0.6506	Empa 25 mg	11	8.16 (0.92)	-0.61 (0.23)	-0.81 (0.28)	(-1.43, -0.18)	0.0041	Met + Insulin²							Placebo	61	8.20 (0.74)	-0.04 (0.10)				Empa 10 mg	70	8.09 (0.75)	-0.71 (0.09)	-0.66 (0.13)	(-0.96, -0.36)	<0.0001	Empa 25 mg	69	8.34 (0.82)	-0.64 (0.09)	-0.60 (0.13)	(-0.90, -0.29)	<0.0001	Met + SU + Insulin²							Placebo	68	8.05 (0.82)	0.00 (0.09)				Empa 10 mg	68	8.35 (0.86)	-0.50 (0.09)	-0.50 (0.13)	(-0.80, -0.20)	0.0002	Empa 25 mg	58	8.27 (0.83)	-0.83 (0.10)	-0.83 (0.14)	(-1.14, -0.52)	<0.0001	SU + Insulin²							Placebo	17	8.49 (0.79)	0.28 (0.19)				Empa 10 mg	15	8.33 (0.68)	-0.67 (0.20)	-0.95 (0.27)	(-1.56, -0.33)	0.0005	Empa 25 mg	17	8.06 (0.98)	-0.40 (0.19)	-0.68 (0.26)	(-1.27, -0.08)	0.0105
		Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg																																																																																																																																																																																												
HbA_{1c} at Week 18 [%]																																																																																																																																																																																															
Adjusted mean difference to placebo (SE)	-0.56 (0.10)	-0.70 (0.10)																																																																																																																																																																																													
97.5% confidence interval	(-0.78, -0.33)	(-0.93, -0.47)																																																																																																																																																																																													
p-value	<0.0001	<0.0001																																																																																																																																																																																													
Basal insulin dose at Week 78 [IU]																																																																																																																																																																																															
Adjusted mean difference to placebo (SE)	-6.66 (2.18)	-5.92 (2.25)																																																																																																																																																																																													
97.5% confidence interval	(-11.56, -1.77)	(-11.00, -0.85)																																																																																																																																																																																													
p-value	0.0024	0.0090																																																																																																																																																																																													
HbA_{1c} at Week 78 [%]																																																																																																																																																																																															
Adjusted mean difference to placebo (SE)	-0.46 (0.12)	-0.62 (0.12)																																																																																																																																																																																													
97.5% confidence interval	(-0.73, -0.19)	(-0.90, -0.34)																																																																																																																																																																																													
p-value	0.0001	<0.0001																																																																																																																																																																																													
Background therapy/ Treatment group	N	Baseline HbA _{1c} , mean (SD)	Change from baseline Adjusted mean (SE)	Difference from placebo																																																																																																																																																																																											
				Adjusted mean (SE)	97.5% CI	p-value																																																																																																																																																																																									
All background¹																																																																																																																																																																																															
Placebo	170	8.18 (0.79)	0.04 (0.06)																																																																																																																																																																																												
Empa 10 mg	169	8.27 (0.83)	-0.55 (0.06)	-0.59 (0.08)	(-0.78, -0.40)	<0.0001																																																																																																																																																																																									
Empa 25 mg	155	8.27 (0.84)	-0.68 (0.06)	-0.72 (0.09)	(-0.92, -0.53)	<0.0001																																																																																																																																																																																									
Insulin only²																																																																																																																																																																																															
Placebo	24	8.28 (0.82)	0.19 (0.16)																																																																																																																																																																																												
Empa 10 mg	16	8.69 (1.05)	0.08 (0.19)	-0.11 (0.25)	(-0.67, 0.45)	0.6506																																																																																																																																																																																									
Empa 25 mg	11	8.16 (0.92)	-0.61 (0.23)	-0.81 (0.28)	(-1.43, -0.18)	0.0041																																																																																																																																																																																									
Met + Insulin²																																																																																																																																																																																															
Placebo	61	8.20 (0.74)	-0.04 (0.10)																																																																																																																																																																																												
Empa 10 mg	70	8.09 (0.75)	-0.71 (0.09)	-0.66 (0.13)	(-0.96, -0.36)	<0.0001																																																																																																																																																																																									
Empa 25 mg	69	8.34 (0.82)	-0.64 (0.09)	-0.60 (0.13)	(-0.90, -0.29)	<0.0001																																																																																																																																																																																									
Met + SU + Insulin²																																																																																																																																																																																															
Placebo	68	8.05 (0.82)	0.00 (0.09)																																																																																																																																																																																												
Empa 10 mg	68	8.35 (0.86)	-0.50 (0.09)	-0.50 (0.13)	(-0.80, -0.20)	0.0002																																																																																																																																																																																									
Empa 25 mg	58	8.27 (0.83)	-0.83 (0.10)	-0.83 (0.14)	(-1.14, -0.52)	<0.0001																																																																																																																																																																																									
SU + Insulin²																																																																																																																																																																																															
Placebo	17	8.49 (0.79)	0.28 (0.19)																																																																																																																																																																																												
Empa 10 mg	15	8.33 (0.68)	-0.67 (0.20)	-0.95 (0.27)	(-1.56, -0.33)	0.0005																																																																																																																																																																																									
Empa 25 mg	17	8.06 (0.98)	-0.40 (0.19)	-0.68 (0.26)	(-1.27, -0.08)	0.0105																																																																																																																																																																																									
3상	<p>1245.49 [U13-2122] A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group safety and efficacy study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) during 52 weeks in patients with</p>	<p><input type="checkbox"/> 선정기준 Patients with type 2 diabetes mellitus on a background therapy with an MDI insulin regimen (total insulin >60 IU/day), either alone or in combination with metformin; HbA_{1c} 7.5% to 10%, age ≥18 years, BMI 30 to 45 kg/m² at screening</p> <p><input type="checkbox"/> 결과</p>																																																																																																																																																																																													

Change in primary ¹ and key secondary endpoints ² from baseline (ANCOVA)

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
Primary endpoint: HbA_{1c} [%] ¹			
Baseline mean (SE)	8.33 (0.05)	8.39 (0.05)	8.29 (0.05)
Placebo-adjusted mean change from baseline (SE) at Week 18		-0.44 (0.08)	-0.52 (0.07)
97.5% CI		(-0.61,-0.27)	(-0.69,-0.35)
p-value		<0.0001	<0.0001
Key secondary endpoints ²			
Total daily insulin dose [IU/day]			
Baseline mean (SE)	89.94 (4.08)	88.57 (3.43)	90.38 (4.09)
Placebo-adjusted mean change from baseline (SE) at Week 52		-8.83 (3.05)	-11.22 (3.05)
97.5% CI		(-15.69,-1.97)	(-18.09,-4.36)
p-value		0.0040	0.0003
Body weight [kg]			
Baseline mean (SE)	96.34 (1.63)	96.47 (1.53)	95.37 (1.73)
Placebo-adjusted mean change from baseline (SE) at Week 52		-2.39 (0.51)	-2.48 (0.51)
97.5% CI		(-3.54,-1.24)	(-3.63,-1.33)
p-value		<0.0001	<0.0001
HbA_{1c} [%]			
Baseline mean (SE)	8.25 (0.07)	8.40 (0.07)	8.37 (0.06)
Placebo-adjusted mean change from baseline (SE) at Week 52		-0.38 (0.11)	-0.46 (0.11)
97.5% CI		(-0.62,-0.13)	(-0.70,-0.22)
p-value non-inferiority ³		<0.0001	<0.0001
p-value superiority		0.0005	<0.0001

¹ primary endpoint, Full Analysis Set-18 (LOCF-18); stable insulin background

² key secondary endpoints, Per Protocol Set completers-52 (LOCF-52), change at Week 52, following a treat-to-target period from Week 19 to Week 40

³ one-sided test relative to 0.3

type 2 diabetes mellitus and insufficient glycemic control on MDI insulin regimen alone or with metformin

<기저요법에 따른 하위분석>

Table 1: 3 HbA_{1c} (%) change from baseline ANCOVA results at week 18 by background medication – FAS-18 (LOCF)

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
All patients in study 1245.49, N	188	186	189
Adjusted ¹ mean (SE)	-0.50 (0.05)	-0.94 (0.05)	-1.02 (0.05)
Difference to placebo (SE)	--	-0.44 (0.08)	-0.52 (0.07)
95.0% confidence interval	--	-0.59,-0.29	-0.67,-0.37
p-value	--	<0.0001	<0.0001
Insulin only, N	54	56	54
Adjusted ² mean (SE)	-0.31 (0.10)	-0.86 (0.10)	-1.01 (0.10)
Difference to placebo (SE)	--	-0.55 (0.14)	-0.70 (0.14)
95.0% confidence interval	--	-0.82,-0.27	-0.97,-0.42
p-value	--	0.0001	<0.0001
Insulin+metformin, N	134	130	135
Adjusted ² mean (SE)	-0.57 (0.06)	-0.97 (0.06)	-1.02 (0.06)
Difference to placebo (SE)	--	-0.39 (0.09)	-0.45 (0.09)
95.0% confidence interval	--	-0.57,-0.22	-0.62,-0.28
p-value	--	<0.0001	<0.0001

SE= standard error

¹ Model included baseline HbA_{1c} (p<0.0001) as a linear covariate, baseline eGFR (MDRD) (p=0.8205), geographical region (p=0.0010), baseline background medication (p=0.0135), and treatment (p<0.0001) as fixed effects

² Model included baseline HbA_{1c} (p<0.0001) as a linear covariate, baseline eGFR (MDRD) (p=0.7812), treatment (p<0.0001), baseline background medication (p=0.0541), and treatment by baseline background medication interaction (p=0.3254) as fixed effects

Source data: [U13-2122, Tables 15.2.1.1: 1 and Appendix 16.1.9.2, Table 6.1.14]

※ 엠파글리플로진 단일제 제출 임상시험자료와 동일

3상	<p>1245.36 [U12-1522] 혈당이 조절되지 않는 신장에 를 수반한 제 2형 당뇨병 환자 에서 52주에 걸쳐 항당뇨병 기 존 치료에의 추가 요법으로 BI 10773 (10 mg 및 25 mg 1일 1 회 투여)의 제 III상, 무작위배 정, 이중-눈가림, 위약-대조, 평 행군, 유효성 및 안전성 임상 시험</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Renal impairment category/ Comparison vs. placebo at Week 24</th> <th>Empagliflozin 10 mg</th> <th>Empagliflozin 25 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mild or moderate renal impairment</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean HbA_{1c} (SE)</td> <td>-</td> <td>-0.51 (0.06)</td> </tr> <tr> <td>95% confidence interval</td> <td>-</td> <td>(-0.62, -0.39)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td>-</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Mild renal impairment</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean HbA_{1c} (SE)</td> <td>-0.52 (0.10)</td> <td>-0.68 (0.10)</td> </tr> <tr> <td>95% confidence interval</td> <td>(-0.72, -0.32)</td> <td>(-0.88, -0.49)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Moderate renal impairment</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean HbA_{1c} (SE)</td> <td>-</td> <td>-0.42 (0.07)</td> </tr> <tr> <td>95% confidence interval</td> <td>-</td> <td>(-0.56, -0.28)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td>-</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>SE= standard error</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Trial/ treatment group</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Baseline HbA_{1c} mean (SE)</th> <th colspan="2">Change from baseline</th> <th colspan="3">Difference from placebo</th> </tr> <tr> <th>Mean (SE)</th> <th>Adjusted mean (SE)</th> <th>Adjusted mean (SE)</th> <th>95% CI</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">1245.36 mild/</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>95</td> <td>8.09 (0.08)</td> <td>0.03 (0.08)</td> <td>0.06 (0.08)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Empa 10 mg</td> <td>98</td> <td>8.02 (0.09)</td> <td>-0.56 (0.09)</td> <td>-0.57 (0.08)</td> <td>-0.62 (0.12)</td> <td>(-0.85, -0.39)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Empa 25 mg</td> <td>97</td> <td>7.96 (0.07)</td> <td>-0.58 (0.08)</td> <td>-0.60 (0.08)</td> <td>-0.65 (0.12)</td> <td>(-0.88, -0.42)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="8">1245.36 moderate/</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>187</td> <td>8.04 (0.06)</td> <td>0.12 (0.06)</td> <td>0.12 (0.06)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Empa 25 mg</td> <td>187</td> <td>8.03 (0.06)</td> <td>-0.32 (0.06)</td> <td>-0.32 (0.06)</td> <td>-0.44 (0.08)</td> <td>(-0.60, -0.29)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="8">1245.36 moderate renal impairment A/ ³</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>89</td> <td>8.08 (0.09)</td> <td>0.07 (0.08)</td> <td>0.06 (0.07)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Empa 25 mg</td> <td>91</td> <td>8.12 (0.08)</td> <td>-0.48 (0.07)</td> <td>-0.48 (0.07)</td> <td>-0.54 (0.10)</td> <td>(-0.74, -0.34)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="8">1245.36 moderate renal impairment B/ ³</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>98</td> <td>8.01 (0.08)</td> <td>0.17 (0.09)</td> <td>0.19 (0.05)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Empa 25 mg</td> <td>96</td> <td>7.95 (0.08)</td> <td>-0.17 (0.07)</td> <td>-0.18 (0.08)</td> <td>-0.37 (0.12)</td> <td>(-0.61, -0.14)</td> <td>0.0018</td> </tr> </tbody> </table> <p>Model includes baseline HbA_{1c}, baseline background medication, and treatment</p> <p>Source data: [U12-2708, Table 4.1.4.4.6] and [U12-1522, Table 15.2.1.2.2.2: 1]</p> <p>※ 앰파글리플로진 단일제 제출 임상시험자료와 동일</p>	Renal impairment category/ Comparison vs. placebo at Week 24	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Mild or moderate renal impairment			Adjusted mean HbA _{1c} (SE)	-	-0.51 (0.06)	95% confidence interval	-	(-0.62, -0.39)	p-value	-	<0.0001	Mild renal impairment			Adjusted mean HbA _{1c} (SE)	-0.52 (0.10)	-0.68 (0.10)	95% confidence interval	(-0.72, -0.32)	(-0.88, -0.49)	p-value	<0.0001	<0.0001	Moderate renal impairment			Adjusted mean HbA _{1c} (SE)	-	-0.42 (0.07)	95% confidence interval	-	(-0.56, -0.28)	p-value	-	<0.0001	Trial/ treatment group	N	Baseline HbA _{1c} mean (SE)	Change from baseline		Difference from placebo			Mean (SE)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value	1245.36 mild/								Placebo	95	8.09 (0.08)	0.03 (0.08)	0.06 (0.08)				Empa 10 mg	98	8.02 (0.09)	-0.56 (0.09)	-0.57 (0.08)	-0.62 (0.12)	(-0.85, -0.39)	<0.0001	Empa 25 mg	97	7.96 (0.07)	-0.58 (0.08)	-0.60 (0.08)	-0.65 (0.12)	(-0.88, -0.42)	<0.0001	1245.36 moderate/								Placebo	187	8.04 (0.06)	0.12 (0.06)	0.12 (0.06)				Empa 25 mg	187	8.03 (0.06)	-0.32 (0.06)	-0.32 (0.06)	-0.44 (0.08)	(-0.60, -0.29)	<0.0001	1245.36 moderate renal impairment A/ ³								Placebo	89	8.08 (0.09)	0.07 (0.08)	0.06 (0.07)				Empa 25 mg	91	8.12 (0.08)	-0.48 (0.07)	-0.48 (0.07)	-0.54 (0.10)	(-0.74, -0.34)	<0.0001	1245.36 moderate renal impairment B/ ³								Placebo	98	8.01 (0.08)	0.17 (0.09)	0.19 (0.05)				Empa 25 mg	96	7.95 (0.08)	-0.17 (0.07)	-0.18 (0.08)	-0.37 (0.12)	(-0.61, -0.14)	0.0018
Renal impairment category/ Comparison vs. placebo at Week 24	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg																																																																																																																																																												
Mild or moderate renal impairment																																																																																																																																																														
Adjusted mean HbA _{1c} (SE)	-	-0.51 (0.06)																																																																																																																																																												
95% confidence interval	-	(-0.62, -0.39)																																																																																																																																																												
p-value	-	<0.0001																																																																																																																																																												
Mild renal impairment																																																																																																																																																														
Adjusted mean HbA _{1c} (SE)	-0.52 (0.10)	-0.68 (0.10)																																																																																																																																																												
95% confidence interval	(-0.72, -0.32)	(-0.88, -0.49)																																																																																																																																																												
p-value	<0.0001	<0.0001																																																																																																																																																												
Moderate renal impairment																																																																																																																																																														
Adjusted mean HbA _{1c} (SE)	-	-0.42 (0.07)																																																																																																																																																												
95% confidence interval	-	(-0.56, -0.28)																																																																																																																																																												
p-value	-	<0.0001																																																																																																																																																												
Trial/ treatment group	N	Baseline HbA _{1c} mean (SE)	Change from baseline		Difference from placebo																																																																																																																																																									
			Mean (SE)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value																																																																																																																																																							
1245.36 mild/																																																																																																																																																														
Placebo	95	8.09 (0.08)	0.03 (0.08)	0.06 (0.08)																																																																																																																																																										
Empa 10 mg	98	8.02 (0.09)	-0.56 (0.09)	-0.57 (0.08)	-0.62 (0.12)	(-0.85, -0.39)	<0.0001																																																																																																																																																							
Empa 25 mg	97	7.96 (0.07)	-0.58 (0.08)	-0.60 (0.08)	-0.65 (0.12)	(-0.88, -0.42)	<0.0001																																																																																																																																																							
1245.36 moderate/																																																																																																																																																														
Placebo	187	8.04 (0.06)	0.12 (0.06)	0.12 (0.06)																																																																																																																																																										
Empa 25 mg	187	8.03 (0.06)	-0.32 (0.06)	-0.32 (0.06)	-0.44 (0.08)	(-0.60, -0.29)	<0.0001																																																																																																																																																							
1245.36 moderate renal impairment A/ ³																																																																																																																																																														
Placebo	89	8.08 (0.09)	0.07 (0.08)	0.06 (0.07)																																																																																																																																																										
Empa 25 mg	91	8.12 (0.08)	-0.48 (0.07)	-0.48 (0.07)	-0.54 (0.10)	(-0.74, -0.34)	<0.0001																																																																																																																																																							
1245.36 moderate renal impairment B/ ³																																																																																																																																																														
Placebo	98	8.01 (0.08)	0.17 (0.09)	0.19 (0.05)																																																																																																																																																										
Empa 25 mg	96	7.95 (0.08)	-0.17 (0.07)	-0.18 (0.08)	-0.37 (0.12)	(-0.61, -0.14)	0.0018																																																																																																																																																							
3상	<p>1245.48 [U12-1526] 제 2형 당뇨병이 있는 고혈압 환자에서 12주에 걸쳐 하루에 한 번 경구 투여되는 BI 10773 (10 mg, 25 mg)의 제 III상 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 평행군, 유효성 및 안전성 임상시험</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Empagliflozin 10 mg</th> <th>Empagliflozin 25 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA_{1c} [%]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean difference to placebo (SE)</td> <td>-0.62 (0.05)</td> <td>-0.65 (0.05)</td> </tr> <tr> <td>95% confidence interval</td> <td>(-0.72, -0.52)</td> <td>(-0.75, -0.55)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Mean 24-h SBP [mmHg]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean difference to placebo (SE)</td> <td>-3.44 (0.69)</td> <td>-4.16 (0.68)</td> </tr> <tr> <td>95% confidence interval</td> <td>(-4.78, -2.09)</td> <td>(-5.50, -2.83)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Mean 24-h DBP [mmHg]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean difference to placebo (SE)</td> <td>-1.36 (0.40)</td> <td>-1.72 (0.40)</td> </tr> <tr> <td>95% confidence interval</td> <td>(-2.15, -0.56)</td> <td>(-2.51, -0.93)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td>0.0008</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>SE= standard error</p> <p>※ 앰파글리플로진 단일제 제출 임상시험자료와 동일</p>		Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	HbA_{1c} [%]			Adjusted mean difference to placebo (SE)	-0.62 (0.05)	-0.65 (0.05)	95% confidence interval	(-0.72, -0.52)	(-0.75, -0.55)	p-value	<0.0001	<0.0001	Mean 24-h SBP [mmHg]			Adjusted mean difference to placebo (SE)	-3.44 (0.69)	-4.16 (0.68)	95% confidence interval	(-4.78, -2.09)	(-5.50, -2.83)	p-value	<0.0001	<0.0001	Mean 24-h DBP [mmHg]			Adjusted mean difference to placebo (SE)	-1.36 (0.40)	-1.72 (0.40)	95% confidence interval	(-2.15, -0.56)	(-2.51, -0.93)	p-value	0.0008	<0.0001																																																																																																																					
	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg																																																																																																																																																												
HbA_{1c} [%]																																																																																																																																																														
Adjusted mean difference to placebo (SE)	-0.62 (0.05)	-0.65 (0.05)																																																																																																																																																												
95% confidence interval	(-0.72, -0.52)	(-0.75, -0.55)																																																																																																																																																												
p-value	<0.0001	<0.0001																																																																																																																																																												
Mean 24-h SBP [mmHg]																																																																																																																																																														
Adjusted mean difference to placebo (SE)	-3.44 (0.69)	-4.16 (0.68)																																																																																																																																																												
95% confidence interval	(-4.78, -2.09)	(-5.50, -2.83)																																																																																																																																																												
p-value	<0.0001	<0.0001																																																																																																																																																												
Mean 24-h DBP [mmHg]																																																																																																																																																														
Adjusted mean difference to placebo (SE)	-1.36 (0.40)	-1.72 (0.40)																																																																																																																																																												
95% confidence interval	(-2.15, -0.56)	(-2.51, -0.93)																																																																																																																																																												
p-value	0.0008	<0.0001																																																																																																																																																												
3상	<p>1275.1 혈당이 적절하게 조절되지 않 는 제2형 당뇨병을 가진 치료 경험이 없는 환자와 메트포르 민으로 치료받은 환자들에서</p>	<p><메트포르민으로 혈당조절이 충분하지 않은 환자군></p>																																																																																																																																																												

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	Comparison vs. monotherapy at Week 24, 95% CI	FDC empa 25/lina 5	FDC empa10/lina 5	
	Primary endpoint: HbA_{1c} [%]			
	<u>Adjusted mean change, ANCOVA, FAS (LOCF)</u>			
	vs. empa 25 mg or 10 mg	-0.58 (-0.75, -0.41) ^a	-0.42 (-0.59, -0.25) ^a	
	vs. lina 5 mg	-0.50 (-0.67, -0.32) ^a	-0.39 (-0.56, -0.21) ^a	
	<u>Adjusted mean change, MMRM, FAS (OC)</u>			
	vs. empa 25 mg or 10 mg	-0.56 (-0.74, -0.39) ^a	-0.41 (-0.58, -0.23) ^a	
	vs. lina 5 mg	-0.49 (-0.67, -0.31) ^a	-0.37 (-0.55, -0.20) ^a	
	Key secondary endpoints			
	<u>FPG [mg/dL]</u>			
	<u>Adjusted mean change, ANCOVA, FAS (LOCF)</u>			
	vs. empa 25 mg or 10 mg	-16.43 (-23.37, -9.48) ^a	11.34 (-18.31, -4.37) ^b	
	vs. lina 5 mg	-22.20 (-29.30, -15.10) ^a	-19.12 (-26.21, -12.03) ^a	
	<u>Adjusted mean change, MMRM, FAS (OC)</u>			
	vs. empa 25 mg or 10 mg	-15.22 (-21.77, -8.66) ^a	-11.58 (-18.13, -5.02) ^b	
vs. lina 5 mg	-22.74 (-29.43, -16.06) ^a	-19.96 (-26.61, -13.31) ^a		
<u>Body weight [kg]</u>				
<u>Adjusted mean change, ANCOVA, FAS (LOCF)</u>				
vs. empa 25 mg or empa 10 mg	0.19 (-0.65, 1.03) ^c	-0.07 (-0.91, 0.77) ^c		
vs. lina 5 mg	-2.30 (-3.15, -1.44) ^a	-1.91 (-2.77, -1.05) ^a		
<u>HbA_{1c} response (<7%), odds ratio</u>				
<u>Adjusted mean change, FAS (NCF)</u>				
vs. empa 25 mg or 10 mg	4.191 (2.319, 7.573) ^a	4.500 (2.474, 8.184) ^a		
vs. lina 5 mg	3.495 (1.920, 6.363) ^a	2.795 (1.562, 5.001) ^b		
^a p<0.0001 ^b p<0.01 ^c p>0.01 NCF = non-completers considered failure				
임상적으로 의미있고 통계적으로 우월한 HbA _{1c} , FPG 및 체중이 개별 구성요소에 대비한 FDC 치료군에서 확인되었다. HbA _{1c} 가 7.0% 이상이었던 환자가 24주 치료 이후 HbA _{1c} <7.0%를 달성할 오즈비를 비교한 결과, FDC의 두 용량 모두는 메트포르민 기본요법을 받은 환자에서 개별 단일요법보다 우월하였다.				

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[메트포르민에 엠파글리플로진 추가 병용요법]

- 엠파글리플로진과 메트포르민과 병용요법에 대한 핵심임상시험은 엠파글리플로진 단일제 허가시 검토되었다.

3상	메트포르민 병용	1245.23(met) [U12-1518]	[연장시험] 1245.31 중간 [U12-1521]
	메트포르민+설포닐우레아 병용	1245.28 중간 [U12-1520] 글리메피리드 활성대조군 시험	임상시험 1245.19, 1245.20 또는 1245.23을 이전에 완료한 제 2형 당뇨병 환자에서 단독요법으로 또는 서로 다른 배경요법으로 최소 76주간 (이전 임상시험의 24주를 포함하여) 투여된 BI 10773 (10 및 25 mg 1일 1회)과 시타글립틴 (100 mg 1일 1회)의 제 III 상 이중-눈가림, 연장, 위약-대조 평행군 안전성 및 유효성 임상시험
	피오글리타존(±메트포르민)	1245.19 [U12-1516]	
	인슐린(±메트포르민/설포닐우레아) 병용	1245.33 [U12-3817]	
	인슐린(±메트포르민) 병용	1245.49 [U12-2122] - MDI insulin regimen (total insulin >60 IU/day) 사용	
	특수환자 : 신장애	1245.36 [U12-3817] Moderate renal impairment (eGFR ≥ 30 to <50 mL/min/1.73m ²)	
	특수환자 : 고혈압 환자	1245.48 [U12-1526]	

[임상시험 1276.10 : 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자들에서 메트포르민 1일 2회 투여계획에 대한 부가요법으로 16주 동안 경구 투여된 엠파글리플로진 1일 1회 투여계획 대비 엠파글리플로진 1일 2회 투여계획에 대한 무작위배정, 이중맹검, 위약대비, 평행군 유효성 및 안전성 시험]

- 시험대상자 : 메트포르민 (≥ 1500 mg/day, 1일 2회로 구분하여 투여) 치료에도 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 (HbA1c ≥ 7.0 및 $\leq 10.0\%$)
- 투여군 : Empa 12.5 mg bid, 25 mg qd, 5 mg bid, 10 mg qd, Placebo
- 투여기간 : 16주

<유효성 시험결과>

- 1차 평가변수 : 기저치 대비 16 주 투여 후의 HbA1c 변화량
 - 1일 1회 투여계획 대비 1일 2회 투여계획의 비열등성이 엠파글리플로진 용량 2개에 대해 1차 평가변수인 치료 16주 후 HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화에 대해 확인되었다 (아래 표 1). HbA1c의 베이스라인으로부터의 감소에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 차이는 위약과 비교하여 모든 엠파글리플로진 치료군에서 치료 16주 후에 확인되었다.

표. 16주째에 HbA1c (%)의 조정된 평균 변화 - FAS (LOCF)

	Empa 12.5 mg 1일 2회	Empa 25 mg 1일 1회	Empa 5 mg 1일 2회	Empa 10 mg 1일 1회	위약
환자	215	214	215	214	107
분석한 환자	215	214	215	213	107
평균 베이스라인 HbA1c (SE)	7.78 (0.05)	7.73 (0.05)	7.79 (0.06)	7.83 (0.05)	7.69 (0.07)
평균 HbA1c 16주째 (SE)	6.94 (0.06)	7.03 (0.06)	7.12 (0.06)	7.17 (0.06)	7.50 (0.10)
베이스라인으로부터의 변화					
평균 HbA1c (SE)	-0.84 (0.06)	-0.70 (0.05)	-0.67 (0.06)	-0.66 (0.06)	-0.19 (0.08)
Adj.1 평균 HbA1c (SE)	-0.83 (0.05)	-0.72 (0.05)	-0.66 (0.05)	-0.64 (0.05)	-0.22 (0.07)
empa qd와의 비교 2					
Adj.1 평균 HbA1c (SE)	-0.11 (0.07)		-0.02 (0.07)		
95% CI 3	(-0.26,0.03)		(-0.16,0.13)		
p값 비열등성	<0.0001		<0.0001		
위약과의 비교					
Adj.1 평균 HbA1c (SE)	-0.61 (0.09)	-0.50 (0.09)	-0.44 (0.09)	-0.42 (0.09)	
95% CI 3	(-0.79,-0.44)	(-0.68,-0.32)	(-0.62,-0.27)	(-0.60,-0.25)	
p값 우월성	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

1ANCOVA 모델에는 베이스라인 HbA1c, 지리적 지역, 신기능 및 치료가 포함되었다; SE= 표준오차; adj. = 조정됨
 2 엠파글리플로진 12.5 mg 1일 2회 치료의 경우 엠파글리플로진 25 mg 1일 1회 치료와 비교, 그리고 엠파글리플로진 5 mg 1일 2회 치료의 경우 엠파글리플로진 10 mg 1일 1회 치료와 비교. 해당되는 1일 2회 용량 대비 각각의 1

일 1회 용량에 대한 검정은 Hochberg 접근법을 사용하여 다중도에 대해 조절되었다. 비열등성 한계범위는 0.35%였다. 3양측v

- FPG 결과의 변화는 1일 1회 투여계획과 1일 2회 투여계획 간에 임상적으로 유의미한 차이는 없었다. 위약의 경우, FPG의 베이스라인으로부터의 평균 (SE) 변화는 -0.9 (3.5) mg/dL였다. 보다 높은 용량 치료군에서, 치료 16주 후 FPG의 위약으로 조정된 평균 변화 (SE)는 다음과 같았다: 엠파글리플로진 12.5 mg 1일 2회 치료군에서는 -27.5 (3.4) mg/dL (95% CI: -34.2, -20.9; p-값 <0.0001) 그리고 엠파글리플로진 25 mg 1일 1회 치료군에서는 -22.5 (3.4) mg/dL (95% CI: -29.2, -15.9; p-값 <0.0001). 보다 낮은 용량 치료군에서, FPG의 위약으로 조정된 평균 변화 (SE)는 엠파글리플로진 5 mg 1일 2회 치료군에서는 -21.1 (3.4) mg/dL (95%CI: -27.7, -14.4; p-값 <0.0001) 그리고 엠파글리플로진 10 mg 1일 1회 치료군에서는 -17.5 (3.4) mg/dL (95% CI: -24.1, -10.8; p-값 <0.0001)였다.

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 엠파글리플로진과 메트포르민을 병용투여 임상시험에 대한 유효성 결과는 다음과 같다.

Trial/ treatment group	N	Baseline HbA _{1c} mean (SE)	Change from baseline		Difference from placebo		
			Mean (SE)	Adjusted mean (SE)	Adjusted mean (SE)	95% CI	p-value
1245.23_(met)¹ (metformin background)							
Placebo	207	7.90 (0.06)	-0.13 (0.05)	-0.13 (0.05)			
Empa 10 mg	217	7.94 (0.05)	-0.73 (0.05)	-0.71 (0.05)	-0.58 (0.07)	(-0.71, -0.45)	<0.0001
Empa 25 mg	213	7.86 (0.06)	-0.75 (0.06)	-0.77 (0.05)	-0.64 (0.07)	(-0.77, -0.51)	<0.0001
1245.23_(mer+SU)¹ (metformin + sulphonylurea background)							
Placebo	225	8.15 (0.06)	-0.19 (0.05)	-0.18 (0.05)			
Empa 10 mg	225	8.07 (0.05)	-0.80 (0.05)	-0.82 (0.05)	-0.64 (0.07)	(-0.77, -0.51)	<0.0001
Empa 25 mg	216	8.10 (0.06)	-0.77 (0.05)	-0.77 (0.05)	-0.59 (0.07)	(-0.73, -0.46)	<0.0001
1245.19¹ (pioglitazone ± metformin background)							
Placebo	165	8.16 (0.07)	-0.13 (0.08)	-0.11 (0.07)			
Empa 10 mg	165	8.07 (0.07)	-0.58 (0.07)	-0.59 (0.07)	-0.48 (0.09)	(-0.67, -0.30)	<0.0001
Empa 25 mg	168	8.06 (0.06)	-0.70 (0.07)	-0.71 (0.07)	-0.61 (0.09)	(-0.79, -0.42)	<0.0001

1245.33/ ²		Endpoint assessed after 18 weeks					
Placebo	125	8.10 (0.07)	0.03 (0.07)	-0.01 (0.07)			
Empa 10 mg	132	8.26 (0.07)	-0.58 (0.07)	-0.57 (0.07)	-0.56 (0.10)	(-0.75, -0.36)	<0.0001
Empa 25 mg	117	8.34 (0.08)	-0.75 (0.08)	-0.71 (0.07)	-0.70 (0.10)	(-0.90, -0.50)	<0.0001
1245.48/ ²		Endpoint assessed after 12 weeks					
Placebo	271	7.90 (0.04)	0.03 (0.04)	0.03 (0.04)			
Empa 10 mg	276	7.87 (0.05)	-0.59 (0.04)	-0.59 (0.04)	-0.62 (0.05)	(-0.72, -0.52)	<0.0001
Empa 25 mg	276	7.92 (0.04)	-0.63 (0.04)	-0.62 (0.04)	-0.65 (0.05)	(-0.75, -0.55)	<0.0001
1245.36 mild renal impairment / ²		Endpoint assessed after 24 weeks					
Placebo	95	8.09 (0.08)	0.04 (0.08)	0.06 (0.07)			
Empa 10 mg	98	8.02 (0.09)	-0.46 (0.07)	-0.46 (0.07)	-0.52 (0.10)	(-0.72, -0.32)	<0.0001
Empa 25 mg	97	7.96 (0.07)	-0.61 (0.07)	-0.63 (0.07)	-0.68 (0.10)	(-0.88, -0.49)	<0.0001
1245.36 moderate renal impairment / ³		Endpoint assessed after 24 weeks					
Placebo	187	8.04 (0.06)	0.05 (0.05)	0.05 (0.05)			
Empa 25 mg	187	8.03 (0.06)	-0.37 (0.05)	-0.37 (0.05)	-0.42 (0.07)	(-0.56, -0.28)	<0.0001
1245.36 moderate renal impairment A/ ²		Endpoint assessed after 24 weeks					
Placebo	89	8.08 (0.09)	-0.09 (0.07)	-0.08 (0.07)			
Empa 25 mg	91	8.12 (0.08)	-0.54 (0.07)	-0.54 (0.07)	-0.46 (0.10)	(-0.66, -0.27)	<0.0001
1245.36 moderate renal impairment B/ ³		Endpoint assessed after 24 weeks					
Placebo	98	8.01 (0.08)	0.17 (0.08)	0.17 (0.05)			
Empa 25 mg	96	7.95 (0.08)	-0.21 (0.07)	-0.21 (0.07)	-0.39 (0.10)	(-0.58, -0.19)	<0.0001

- 1일 1회 투여 대비 1일 2회 투여의 비열등성(마진 0.35%)이 엠파글리플로진 용량 2개에 대해 1차 평가변수인 치료 16주 후 HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화에서 입증되었다. [임상시험 1276.10]

표. 16주째에 HbA1c (%)의 조정된 평균 변화 - FAS (LOCF)

	Empa 12.5 mg 1일 2회	Empa 25 mg 1일 1회	Empa 5 mg 1일 2회	Empa 10 mg 1일 1회	위약
환자	215	214	215	214	107
분석한 환자	215	214	215	213	107
베이스라인으로부터의 변화					
평균 HbA1c (SE)	-0.84 (0.06)	-0.70 (0.05)	-0.67 (0.06)	-0.66 (0.06)	-0.19 (0.08)
Adj.1 평균 HbA1c (SE)	-0.83 (0.05)	-0.72 (0.05)	-0.66 (0.05)	-0.64 (0.05)	-0.22 (0.07)
empa qd와의 비교					
Adj.1 평균 HbA1c (SE)	-0.11 (0.07)		-0.02 (0.07)		
95% CI	(-0.26, 0.03)		(-0.16, 0.13)		
p값 비열등성	<0.0001		<0.0001		

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 메트포르민에 추가병용요법 임상시험에서 엠파글리플로진 투약군에서 내약성을 확인되었음
 - ☞ 자디양정(엠파글리플로진) 허가시 단독요법 및 다른 혈당강하제(메트포르민과 병용요법 포함)에 병용요법에 대한 안전성 결과가 검토되었음
- 엠파글리플로진과 메트포르민 병용투여에 대한 안전성 분석 자료를 검토하였음

- 각 단일제의 이상반응과 비교시 추가적인 이상반응은 확인되지 않음

6.5. 가교자료

- 해당없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

<엠파글리플로진과 메트포르민의 약물 상호작용>

- 엠파글리플로진과 메트포르민의 약물 상호작용 1상 시험(1245.6 [U09-1852])에서 메트포르진과 엠파글리플로진 병용투여는 각 약물의 AUC 및 Cmax에 대하여 유의한 영향을 미치지 않았다.

<식이영향>

- 고정용량 복합제의 최고 용량 함량 (12.5 mg 엠파글리플로진 / 1000 mg 메트포르민)의 식이영향에 대한 평가 결과, 음식이 엠파글리플로진 (GMR 91.33%; 90% CI: 86.88, 96.02) 및 메트포르민 (GMR 87.91%; 90% CI: 80.54, 95.95)의 AUC_{0-∞}에 대한 효과가 없었으나, 엠파글리플로진 (GMR 72.06%; 90% CI: 65.58, 79.20) 및 메트포르민 (GMR 73.55%; 90% CI: 67.00, 80.75)의 Cmax는 약간 감소되었다. (임상시험 1276.8 [U13-2366]).

이 결과는 이전 엠파글리플로진 단일제 식이영향 시험(1245.79 [U12-1744])에서 얻은 결과와 일치한다. 이 시험에서, 25mg 엠파글리플로진에 대하여 식이상태에서 Cmax (GMR 63.22%; 90% CI: 56.74, 70.44)는 약간 감소되었음을 보여주었다. 또한 메트포르민 라벨에서 메트포르민 850 mg 정제를 음식과 함께 단회투여 시 공복과 비교하여 Cmax가 대략 40% 더 낮고, AUC는 대략 25% 더 낮고, tmax는 35분 지연되었다는 사실이 알려져 있으며 이에 대한 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

전체적으로, 식이에 대하여 AUC에 대하여 영향을 주지 않았고, 메트포르민이 소화기계 부작용을 감소시키기 위해 음식과 함께 투여하도록 권장함으로 엠파글리플로진/메트포르민 고정용량 정제도 음식과 함께 투여하는 용법은 타당하다.

[유효성 및 안전성 전반]

- 유효성 및 안전성 평가 2/3상 임상시험에서는 엠파글리플로진/메트포르민 고정용량 복합제(FDC) 정제를 사용하지 않았다. 엠파글리플로진/메트포르민 복합제의 유효성 및 안전성에 대한 평가는 메트포르민을 투여중인 환자에서 엠파글리플로진을 추가 병용요법(free-combination)으로 투여한 2/3상 임상시험을 토대로 하였다.
- 개별 정제 병용투여와 비교한 엠파글리플로진/메트포르민 고정용량 복합제의 동등성을 생물학적 동등성 시험(1276.6, 1276.7, 1276.8)에서 확인하였다.
- 메트포르민에 대한 추가 병용요법으로서 엠파글리플로진의 1일 1회 투여와 비교하여 1일 2회 투여가 유사한 유효성과 안전성을 나타내는지 2b상 용량-가교시험(1276.10)에서 확인하였다.

<2bβ상 시험(병용투여)에 사용된 제제와 시판예정 제제(FDC) 동등성 비교>

- 엠파글리플로진/메트포르민 FDC 정제와 3상 시험에 사용된 각 단일제 병용투여와의 생물학적동등성은 3개의 핵심 BE 시험에서 입증하였다.

	시험	검토의견
1상	(시험 1276.6 [c01630240]) 식후 상태에서 투여된 단일 정제와 비교하여 엠파글리플로진 (5 mg 및 12.5 mg)/메트포르민 염산염 (500 mg) 고정용량 복합제 정제의 생물동등성	<ul style="list-style-type: none"> • 두 고정용량 복합제 (12.5 mg 엠파글리플로진 / 500 mg 메트포르민 및 5 mg 엠파글리플로진 / 500 mg 메트포르민)는 개별 용량으로 병용투여와 생물학적으로 동등하였다.
1상	(시험 1276.7 [U12-2526]) 식후 상태에서 투여된 단일 정제와 비교하여, 엠파글리플로진 (5 mg 및 12.5 mg)/메트포르민 염산염 (850 mg) 고정용량 복합제 정제의 생물동등성	<ul style="list-style-type: none"> • 두 고정용량 복합제 (12.5 mg 엠파글리플로진 / 850 mg 메트포르민 염산염 및 5 mg 엠파글리플로진 / 850 mg 메트포르민 염산염)는 개별 용량으로 병용투여와 생물학적으로 동등하였다.
1상	(시험 1276.8 [U13-2366]) 식후 상태 및 공복 상태에서 투여된 단일 정제와 비교하여, 엠파글리플로진 (5 mg 및 12.5mg)/메트포르민 염산염 (1000 mg) 고정용량 복합제 정제의 생물동등성	<ul style="list-style-type: none"> • 모든 고정용량 복합제 (식후상태에서 12.5 mg 엠파글리플로진 / 1000 mg 메트포르민염산염, 공복상태에서 12.5 mg 엠파글리플로진 / 1000 mg 메트포르민 염산염, 식후상태에서 5 mg 엠파글리플로진 / 1000 mg 메트포르민 염산염)는 각각의 개별 용량 병용투여와 생물학적으로 동등하였다.

<신청 효능효과 및 용법용량>

- 메트포르민 속방형 복합제 개발로 3상 임상시험의 엠파글리플로진 qd 용법과 상이하게 bid 용법으로 신청함. 엠파글리플로진 qd 용법과 bid 용법 비교자료를 근거로 엠파글리플로진 qd 용법 수행 임상시험으로 bid 용법·용량 적용은 타당함
- 2b상 용량 가교시험(1276.10)에서 엠파글리플로진의 1일 1회 투여와 비교하여 1일 2회 투여의 유사한 HbA1c 저하를 입증하였다. 엠파글리플로진 1일 2회의 각 용량(12.5mg과 5mg)은 메트포르민에 대한 추가 병용요법으로 개별 엠파글리플로진 1일 1회(25mg와 10mg) 용량보다 비열등하였다.
- 엠파글리플로진 5 mg bid 및 10 mg qd,의 생물학적 동등성 평가 시 AUC_{0-24,ss} 기하평균 비 (5 mg bid/10 mg qd)는 99.36%였고, 90% CI (94.29% - 104.71%)는 생물학적 동등성 범위내였다. 이는 24시간 동안 엠파글리플로진의 전체 노출량이 두 용법에서 유사함을 확인하였다. 그러나, 요중 포도당 배설은 10 mg qd (43.9 g)과 비교하여 5 mg bid (52.1 g)에서 약간 더 높았다.
- 엠파글리플로진 12.5mg bid과 25mg qd의 약동학을 직접 비교하지 않았으나, 엠파글리플로진 노출은 0.5 ~ 400mg 용량범위에서 용량비례성이 있으므로 유사함을 예상할 수 있다.
- 임상시험 1275.1을 근거로 신청한 “메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 리나글립틴과 병용투여” 효능효과는 타당하지 않음
- 임상시험 1275.1은 메트포르민에 실패한 경우 메트포르민에 엠파글리플로진/리나글립틴 FDC를 추가 병용하는 임상시험으로 엠파글리플로진/리나글립틴 복합제를 개발하기 위해 수행되었음. 개발목적에 따라 엠파글리플로진/리나글립틴 FDC에 대한 전체 자료 검토 및 허가가 필요함

<사용상의 주의사항 검토의견>

- CDS를 근거로 신청하여 신자디정 외국(EMA) 허가사항과 국내 엠파글리플로진 단일제(자디양정, EMA 근거) 및 메트포르민 단일제(글루코파지정) 허가사항을 근거로 시정함