

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2025.04.24.	접수번호	20250072003, 20250071993
신청구분	자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)종근당		
제품명	듀비엠폴정0.5/10밀리그램(로베글리타존,엠폴글리플로진) 듀비엠폴정0.5/25밀리그램(로베글리타존,엠폴글리플로진)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	로베글리타존황산염(), 엠폴글리플로진 L-프롤린() (민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	[0.5/10mg] 1정 (165.13 밀리그램) 중 로베글리타존황산염 0.5mg, 엠폴글리플로진 10mg [0.5/25mg] 1정 (289 밀리그램) 중 로베글리타존황산염 0.5mg, 엠폴글리플로진 25mg		
최종 허가 사항	허가일자	2025.12.19.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	제조원	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황	불임 참조		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	이은희 주무관, 전보명 사무관, 김영주 과장
심사부서	약효동등성과 사전상담과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과 의약품허가총괄과	심사담당자	(안유) 백지영 심사원(0.5/10mg 비교 용출), 전민혜 심사원(0.5/25mg BE), 조광호 심사원, 이은선 주무관, 안충열 연구관, 도원임 과장 (임상통계) 김선희 심사원, 김문신 연구관, 김희성 과장 (품질) 김신영 주무관, 권경진 연구관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장 (특허관계) 김해진 심사원, 이인선 사무관, 김영주 과장
GMP* 평가부서		GMP 담당자	해당없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 로베글리타존과 엠파글리플로진의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

○ 용법·용량

이 약은 로베글리타존황산염 0.5mg과 엠파글리플로진 10mg 또는 로베글리타존황산염 0.5mg과 엠파글리플로진 25mg을 투여하는 제2형 당뇨병 환자에게 식사와 관계없이 1일 1회 1정 투여할 수 있다.

정제는 분할하지 않는다.

신장장애 환자

이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능의 평가가 권장된다.

추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m² 미만인 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 mL/min/1.73m² 이상인 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

말기 신장병(ESRD) 또는 투석 중인 환자에서는 이 약의 유효성이 기대되지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 로베글리타존

(1) 이 약의 주성분인 로베글리타존을 포함한 티아졸리딘디온(thiazolidinediones)계 약물은 일부 환자에서 울혈성심부전을 일으키거나 악화시킬 수 있으므로 의사의 주의하에 투여되어야 한다

(2) 로베글리타존으로 치료를 시작한 후에 심부전의 증상 및 징후(과도하고 급속한 체중변화, 호흡곤란, 부종 포함)에 대하여 환자를 주의 깊게 관찰하여야 한다. 이러한 증상 및 징후가 나타난다면 이를 평가하기 위하여 검사(예: 심초음파, 흉부 x-ray, 심전도, 관련혈액검사(NT-pro BNP) 등)를 시행하고, 심부전은 현재의 표준치료요법에 따라 관리되어야 하며, 로베글리타존의 투여중지가 고려되어야 한다.

(3) 중증의 심부전환자(뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자)는 로베글리타존으로 치료를 시작해서는 안된다. 증후성 심부전 환자에서 로베글리타존의 투여는 권장되지 않는다.

(4) 심부전증 및 심장에 대한 다른 작용

로베글리타존은 다른 티아졸리딘디온계 약물과 마찬가지로, 단독 또는 인슐린 등의 다른 항 당뇨병 약물과 병용투여할 때 체액 저류를 일으킬 수 있다. 체액 저류는 심부전증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 환자들은 심부전증의 징후나 증상에 대하여 관찰 받아야 한다. (5. 일반적 주의 중 환자를 위한 정보 참조). 이러한 증상 및 징후가 나타날 경우, 심부전은 현행 표준 치료법에 따라 관리되어야 한다. 또한 이 약의 투여 중단이 고려되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자
- 2) 중증의 심부전환자 또는 심부전(뉴욕심장학회(NYHA) 분류 3, 4 심장상태인 환자)병력이 있는 환자
- 3) 간장애 환자
- 4) 중증 신장애 환자
- 5) 당뇨병성 케톤산증 환자, 당뇨병성 혼수 및 전 혼수, 제1형 당뇨병 환자
- 6) 수술 전후, 중증 감염증 환자, 중증 외상 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다른 경구용 혈당강하제와 병용투여되는 환자
- 2) 폐경전 여성
- 3) 부종이 있는 환자
- 4) New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성 심부전이 있는 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 5) 신장애 환자

신기능 모니터링

혈당 조절에 대한 엠파글리플로진의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적이다. 따라서 다음의 신기능 모니터링이 권장된다:

- 엠파글리플로진 투여를 시작 전 및 투여 이후 정기적으로(1년에 1회 이상)
- 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품의 투여 전
- 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 ml/min/1.73m² 미만인 환자에게 엠파글리플로진은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 로베글리타존/엠파글리플로진/메트포르민 병용요법

메트포르민 및 엠파글리플로진의 병용 투여로 혈당 조절이 적절히 되지 않는 당뇨병 환자를 대상으로 로베글리타존항산염 0.5mg 또는 그 위약을 24주간 1일 1회 병용 투여한 위약 대조시험에서 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 446명에서 보고된 약물이상반응은 표 1.과 같다.

24주간의 치료기 시험기간 중 로베글리타존 또는 위약을 투약한 환자 (총 446명, 이 중 로베글리타존 투여군 225명) 중 14.13% (63명, 76건)가 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응이 보고되었으며, 중대한 이상반응은 2.91% (13명, 18건)이 발생하였다.

표 1. 메트포르민과 엠파글리플로진에 로베글리타존을 추가 병용투여한 임상시험에서 주시험 기간(24주) 동안 보고된 약물이상반응

신체기관별 이상반응명	메트포르민≥1000mg/day		
	엠파글리플로진 10mg (n=115) 명(%)	엠파글리플로진 25mg (n=110) 명(%)	엠파글리플로진 10mg or 25mg (n=221) 명(%)
로베글리타존항산염 0.5mg		위약	
각종 위장관 장애			
변비	3 (2.61%)	-	2 (0.90%)
소화불량	-	-	3 (1.36%)
만성 위염	-	-	2 (0.90%)
복부 불편감	1 (0.87%)	-	-
복통	-	-	1 (0.45%)
십이지장 궤양	-	-	1 (0.45%)
오심	-	1 (0.91%)	-
매복치아	-	-	1 (0.45%)
근골격 및 결합 조직 장애			
관절통	1 (0.87%)	1 (0.91%)	2 (0.90%)
골다공증	2 (1.74%)	-	-
골통증	-	-	1 (0.45%)
척추 내 추간판 장애	-	-	1 (0.45%)
척추 내 추간판 돌출	-	-	1 (0.45%)

근골격 통증	-	-	1 (0.45%)
사지 통증	-	-	1 (0.45%)
척추관 협착	-	1 (0.91%)	-
감염 및 기생충 감염			
방광염	1 (0.87%)	1 (0.91%)	1 (0.45%)
비인두염	-	2 (1.82%)	-
피부염 감염	1 (0.87%)	-	-
손발톱 진균증	-	1 (0.91%)	-
중이염	-	-	1 (0.45%)
치주염	1 (0.87%)	-	-
인두염	-	-	1 (0.45%)
각종 신경계 장애			
감각 저하	2 (1.74%)	-	1 (0.45%)
뇌경색	-	-	1 (0.45%)
두통	1 (0.87%)	-	-
지각 이상	-	-	1 (0.45%)
피부 및 피하 조직 장애			
피부염	-	1 (0.91%)	1 (0.45%)
접촉 피부염	1 (0.87%)	-	-
당뇨성 발	-	-	1 (0.45%)
소양증	-	-	1 (0.45%)
두드러기	-	1 (0.91%)	-
각종 눈 장애			
당뇨성 망막 병증	-	-	1 (0.45%)
눈 건조	-	-	1 (0.45%)
눈 염증	1 (0.87%)	-	-
눈 소양증	-	-	1 (0.45%)
포도막염	-	-	1 (0.45%)
전신 장애 및 투여 부위 병태			
안면 부종	1 (0.87%)	1 (0.91%)	-
흉부 불편감	1 (0.87%)	-	-
부종	1 (0.87%)	-	-
말초 부종	1 (0.87%)	-	-
생식계 및 유방 장애			
생식기 소양증	1 (0.87%)	-	1 (0.45%)
양성 전립선 과형성	-	1 (0.91%)	-
외음질 소양증	-	-	1 (0.45%)
임상 검사			
혈액 갑상선 자극 호르몬 감소	1 (0.87%)	-	-
헬리코박터 시험 양성	-	-	1 (0.45%)
대사 및 영양 장애			
통풍	-	-	1 (0.45%)
고혈당증	-	-	1 (0.45%)
신장 및 요로 장애			
배뇨 곤란	1 (0.87%)	-	-
절박뇨	-	1 (0.91%)	-
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
기침	-	-	2 (0.90%)
귀 및 미로 장애			
청각 저하	-	1 (0.91%)	-
손상, 중독 및 시술 합병증			
요골 골절	1 (0.87%)	-	-
각종 혈관 장애			
동맥 경화증	-	1 (0.91%)	-

이 연구의 연장연구(24~52주, 위약군 로베글리타존황산염 0.5mg 전환 투여) 기간 동안 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 407명에서 보고된 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 다음 표 2.와 같다.

표 2. 메트포르민 및 엠파글리플로진과 병용요법 임상시험 연장기(24주~52주) 동안 보고된 약물이상반응

신체기관별	메트포르민≥1000mg/day
-------	------------------

이상반응명	엠파글리플로진 10mg (n=109) 명(%)	엠파글리플로진 25mg (n=102) 명(%)	엠파글리플로진 10mg or 25mg (n=196) 명(%)
	로베글리타존황산염 0.5mg		교차투여군 (위약 → 로베글리타존황산염 0.5mg)
감염 및 기생충 감염			
비인두염	1 (0.92%)	-	3 (1.53%)
방광염	-	-	1 (0.51%)
치주염	1 (0.92%)	-	-
망막염	-	1 (0.98%)	-
상기도 감염	-	-	1 (0.51%)
근골격 및 결합 조직 장애			
근골격 통증	-	1 (0.98%)	1 (0.51%)
관절통	-	-	1 (0.51%)
척추 내 추간판 돌출	1 (0.92%)	-	-
요추 척추관 협착	1 (0.92%)	-	-
근골격성 흉부 통증	1 (0.92%)	-	-
골 감소증	1 (0.92%)	-	-
사지 통증	-	1 (0.98%)	-
회전 근개 증후군	-	-	1 (0.51%)
척추 인대 골화	1 (0.92%)	-	-
각종 위장관 장애			
만성 위염	1 (0.92%)	2 (1.96%)	-
소화 불량	2 (1.83%)	-	-
장염	-	-	1 (0.51%)
위 식도 역류 질환	-	1 (0.98%)	-
각종 신경계 장애			
어지러움	1 (0.92%)	-	1 (0.51%)
뇌경색	-	1 (0.98%)	-
두통	1 (0.92%)	-	-
감각 저하	1 (0.92%)	-	-
지각 이상	-	-	1 (0.51%)
각종 눈 장애			
백내장	-	1 (0.98%)	1 (0.51%)
당뇨성 망막 병증	-	1 (0.98%)	-
복시	-	-	1 (0.51%)
눈 분비물	1 (0.92%)	-	-
녹내장	-	-	1 (0.51%)
전신 장애 및 투여 부위 병태			
부종	1 (0.92%)	-	1 (0.51%)
흉부 불편감	-	-	1 (0.51%)
안면 부종	-	-	1 (0.51%)
말초 부종	-	-	1 (0.51%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
기침	2 (1.83%)	-	-
천식	1 (0.92%)	-	-
구인두 불편감	-	1 (0.98%)	-
코골이	1 (0.92%)	-	-
임상 검사			
혈액 갑상선 자극 호르몬 증가	-	1 (0.98%)	1 (0.51%)
헬리코박터 시험 양성	1 (0.92%)	-	-
대사 및 영양 장애			

고혈당증	-	-	2 (1.02%)
각종 심장 장애			
두근거림	-	-	1 (0.51%)
귀 및 미로 장애			
이명	1 (0.92%)	-	-
각종 내분비 장애			
갑상선 종과	1 (0.92%)	-	-
각종 정신 장애			
불안	-	-	1 (0.51%)
우울한 기분	-	-	1 (0.51%)
우울증	-	-	1 (0.51%)
신장 및 요로 장애			
신결석증	1 (0.92%)	-	-
각종 혈관 장애			
고혈압	1 (0.92%)	-	-

2) 개개 주성분에 대한 추가 정보

본 항에 기재된 정보는 로베글리타존 및 엠파글리플로진 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

(1) 로베글리타존

① 로베글리타존에 대한 24주 위약대조 단독요법 임상시험 및 24주 활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험을 분석하였다.

단독요법 및 메트포르민 병용요법에서 로베글리타존황산염 0.5mg을 투여한 군에서 1% 이상의 빈도로 보고된 이상반응의 발현율 및 종류는 표 3.과 같다.

표 3. 위약대조 단독요법 임상시험 및 활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험에서 로베글리타존 0.5mg을 투여한 군에서 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응	위약대조 단독요법 임상시험		활성약대조 메트포르민 병용요법 임상시험	
	위약 N=58(%)	로베글리타존황산염 0.5mg N=112 (%)	피오글리타존 15mg + 메트포르민 N=125(%)	로베글리타존황산염 0.5mg + 메트포르민 N=128(%)
전신 이상				
부종	2 (3.45)	7 (6.25)	2 (1.60)	5 (3.91)
두통	2 (3.45)	3 (2.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
가슴통증	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
위장관계 이상				
총치	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
치아질환	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.56)
변비	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.60)	2 (1.56)
설사	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.80)	3 (2.34)
가슴쓰림	0 (0.00)	1 (0.89)	0 (0.0)	2 (1.56)
호흡기계 이상				
감기	0 (0.00)	6 (5.36)	10 (8.00)	6 (4.69)
상기도감염	3 (5.17)	2 (1.79)	2 (1.60)	2 (1.56)
기침	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.34)
대사 및 영양 이상				
고혈당증	4 (6.90)	3 (2.68)	2 (1.60)	1 (0.78)
크레아틴인산 활성효소증가	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	1 (0.78)
갈증	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)

피부 및 부속기관 이상				
가려움증	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	2 (1.56)
골격근계 이상				
골관절염(관절염)	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	1 (0.78)
근육통	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
골절	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.40)	3 (2.34)
관절통	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.80)	3 (2.34)
요로계 이상				
혈뇨	3 (5.17)	3 (2.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
간 및 담도계 이상				
ALT 증가	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
AST 증가	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
지방간	1 (1.72)	1 (0.89)	0 (0.00)	2 (1.56)
중추 및 말초신경계 이상				
어지러움	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	3 (2.34)
감각이상	1 (1.72)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.56)
시각이상				
당뇨병성망막병증	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (1.60)	1 (0.78)
시각이상	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
SECONDARY TERMS				
수술적중재	1 (1.72)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
추간판질환	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.40)	3 (2.34)
심박 이상				
두근거림	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
심혈관계 이상				
고혈압(혈압 상승)	0 (0.00)	1 (0.89)	2 (1.60)	3 (2.34)
적혈구 이상				
빈혈(철결핍빈혈 포함)	0 (0.00)	3 (2.68)	0 (0.00)	2 (1.56)
방어기전 이상				
대상포진	0 (0.00)	2 (1.79)	1 (0.80)	0 (0.00)
생식기능 이상				
유방불편감	0 (0.00)	2 (1.79)	0 (0.00)	0 (0.00)

단독요법 52주 연장시험: 52주간 이 약을 단독 투여한 환자(n=64)에서 연장시험기간(24주~52주)동안 연구자의 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 발생빈도가 2%이상에서 발현한 이상반

응은 총 역류성식도염(2명, 3.13%), 치아질환(2명, 3.13%), 상기도감염(5명, 7.81%), 어지러움(2명, 3.13%), 고혈당증(2명, 3.13%)이 있었다.
 활성대조약대조 메트포르민 병용요법 52주 연장시험: 52주간 메트포르민과 이 약 및 활성대조약을 병용투여한 환자에서 연장기간(24주~52주)동안 연구자의 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 발생빈도가 2%이상에서 발현한 이상반응은 다음 표 4.과 같다.

표 4. 활성약대조 메트포르민 병용요법 52주 임상시험에서 연장기간(24주~52주)동안 2% 이상 발현한 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응	피오글리타존 15mg → 로베글리타존황산염 0.5mg 교차투여 N=94 (%)	로베글리타존황산염 0.5mg N=83 (%)
호흡기계 이상		
감기	5 (5.32)	2 (2.41)
기침	2 (2.13)	1 (1.20)
상기도감염	2 (2.13)	1 (1.20)
위장관계 이상		
상세불명의 위장자 질환	1 (1.06)	2 (2.41)
음식과 관계없는 명치통증	2 (2.13)	1 (1.20)
대장용종	2 (2.13)	0 (0.00)
위염	2 (2.13)	0 (0.00)
전신 이상		
부종	3 (3.19)	2 (2.41)
체중증가	2 (2.13)	3 (3.61)
골격근계 이상		
목/어깨통증	3 (3.19)	1 (1.20)
인대장애	2 (2.13)	0 (0.00)
시각이상		
당뇨병성망막병증	2 (2.13)	1 (1.20)
청각 및 전정 이상		
귀울림	2 (2.13)	0 (0.00)
정신신경계 이상		
불면증	3 (3.19)	1 (1.20)
심혈관계 이상		
고혈압(혈압상승)	4 (4.26)	0 (0.00)
혈관(심장외) 이상		
죽상경화증	2 (2.13)	0 (0.00)

로베글리타존의 투여로 활력징후 또는 ECG에서 임글리타존 0.5 mg 투여군은 약 0.89 kg이 증가 하였다.

24주 병용요법 임상시험에서는 기저치 대비 피오글리타존 15 mg 투여군 약 0.76 kg, 로베글리타존 0.5 mg 투여군 약 0.92 kg이 증가 하는 것으로 나타났다. 24주 병용요법 임상시험에서 피오글리타존 15 mg투여군과 로베글리타존 0.5mg 투여군 간의 체중증가에 대한 통계적 유의성은 없었다.

적혈구 이상

24주 단독요법 임상시험에서 로베글리타존에서 빈혈은 2명(1.79%), 철결핍빈혈 1명(0.89%), 범혈구 감소증 1명(0.89%)이 발생하였으며, 병용요법 임상시험에서는 2명(1.56%)에서 빈혈이 보고되었다. 이 중 로베글리타존과 인과관계가 의심되는 것으로 평가된 것은 범혈구 감소증 1명(0.89%) 였다.

모든 적혈구 관련 이상반응들은 경증이었다.

저혈당

로베글리타존은 24주 단독요법 임상시험에서 저혈당이 나타나지 않았다. 24주 병용요법에서는 로베글리타존 0.5 mg 투여군에서 1명(0.78%), 피오글리타존 15mg 투여군에서 3명(2.4%)이 보고되었다.

② 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,092명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.31%(226/3,092명, 총 365건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례는 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.16%(36/3,092명, 39건)
--	---

드물게 (0.1%미만)	위장관계 이상	과민성대장증후군, 대장용종, 복막염, 위장염, 장폐쇄, 충수돌기염, 체장염약화
	신생조직물	신장암, 쓸개관암종, 위암종, 유방암, 폐암
	골근격계 이상	갈비뼈골절, 골다공증성골절, 골반골절, 골절, 관절이상
	호흡기계 이상	폐렴, 급성호흡곤란증후군, 천식악화, 후두덮개염
	events 기타 용어	수술적중재, 추간판질환, 추간판탈출증
	간 및 담도계 이상	담관염, 담석
	대사 및 영양 이상	고혈당증, 혈당증가
	중추 및 말초신경계 이상	뇌간경색, 어지러움
	심근, 심내막, 심막 이상	관상동맥질환
	심혈관계 이상	뇌동맥류
	요로계 이상	신증후군
	전신 이상	실신
	혈관(심장외) 이상	경막하출혈

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

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 4.62%(143/3,092명, 224건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.65%(20/3,092명, 25건)
때때로(0.1 ~ 5% 미만)	위장관계 이상	오심, 위식도역류, 소화불량, 장폐쇄	
	대사 및 영양 이상	고지혈증, 중성지방증가, 혈당증가	
	전신 이상	다리통증, 다리부종, 등통증, 효과부족	
	호흡기계 이상	코감기, 폐렴	
	중추 및 말초신경계 이상	신경병증	
	요로계 이상	얼굴부종	얼굴부종
드물게 (0.1%미만)	위장관계 이상	구토, 위장불편, 위장염, 과민성대장증후군, 구강계양형성, 대변내혈액, 명치불편, 묽은변, 미란성위염, 복막염, 식도염, 연하곤란약화, 위궤양, 입궤양형성, 잇몸염, 충수돌기염, 체장염약화, 치주염, 치질, 치질악화, 치통	오심, 소화불량, 묽은변, 식도염
	대사 및 영양 이상	고콜레스테롤혈증약화, 공복혈당치증가, 당화혈색소증가, 비타민D결핍, 이상지질혈증, 저밀도지질단백증가, 체중감소, 통풍, 혈중콜레스테롤상승 골반통증, 눈주위부종, 부종악화,	체중감소
	전신 이상	실신, 옆구리통증, 요통, 전신부종, 전신쇠약	다리부종, 효과부족, 눈주위부종, 전신부종
	호흡기계 이상	급성호흡곤란증후군, 기관지염, 만성폐쇄성기도질환, 만성후두염, 목감염, 무기폐, 부비동염, 숨참, 천식악화, 코피, 호흡곤란, 폐부종, 후두덮개염	숨참, 호흡곤란
	중추 및 말초신경계 이상	다발성신경염, 인지장애, 피부저림, 뇌간경색, 눈떨림, 다리경련, 단순성부분발작, 말초감각신경병증, 발성장애, 어지럼증약화, 척추관협착	
	요로계 이상	방광염, 야간뇨, 혈중크레아티닌증가, 배뇨곤란, 빈뇨, 신증후군, 요관결석, 요로감염	혈중크레아티닌증가, 배뇨곤란, 빈뇨

골근격계 이상	갈비뼈골절, 어깨회전근중후군, 골다공증성골절, 골반골절, 관절이상, 관절통증, 늑연골염, 다리골절, 악관절기능이상, 팔꿈치변형	
피부 및 부속기관 이상	백선증, 각화증, 건선, 건선악화, 급성두드러기, 발백선증, 속눈썹증, 손발톱공팡이증, 탈모, 피부결절, 피부까짐, 피부모기증, 홍반성발진	탈모, 피부까짐
시각 이상	각막침착물, 결막염, 고안압, 누관폐쇄, 맥락망막장애, 백내장, 백내장악화, 시력감소, 안구감염	
신생조직물	신장암, 쓸개관암증, 위암증, 유방암, 유피낭종, 적혈구증다증, 폐암	
정신신경계 이상	발기기능장애, 불안반응, 우울증, 우울한기분, 인지장애, 정신장애, 착란	불안반응
events 기타 용어	피부찢김, 무릎관절성형, 추간판탈출증	
방어기전 이상	건성안증후군, 개회충증, 생식기모노리리아증, 질칸디다증	
내분비 이상	TSH증가, 갑상샘기능항진증, 침샘염	
생식기계 이상(여성)	질염, 자궁목형성이상, 폐경기증상	
혈관(심장외) 이상	간혈성절록거림, 경막하출혈, 대동맥죽상경화증	
간 및 담도계 이상	담석, 담관염	
심근, 심내막, 심막 이상	관상동맥질환, 관상동맥폐색	
생식기계 이상(남성)	남성회음부통증	
심박 이상	심방세동, 심실성주기외수축	
심혈관계 이상	뇌동맥류	
콜라겐 이상	원판상홍반성루푸스	원판상홍반성루푸스
혈소판, 출혈 및 응고 이상	명	

울혈성 심부전 특별조사에서 로베글리타존을 52주 이상 투여한 NYHA class I 또는 II에 해당하는 울혈성 심부전 환자 153명 중 부종 발생은 12.42%(19/153명)로 조사되었으며, 울혈성 심부전으로 인한 입원 및 악화는 추적조사에서 0.68%(1/148명)로 조사되었다.

빈혈 및 간기능 이상 특별조사에서 로베글리타존을 52주 이상 투여한 308명의 환자 중 ALT 증가 및 AST 증가(정상상한치의 2.5배 이상)는 각각 0.32%(1명/308명) 및 0.65%(2/308명)이었으며, 빈혈 발생은 0.32%(1/308명)으로 조사되었다. 이 중 빈혈은 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응으로 보고되었다.

(2) 엠파글리플로진

① 안전성 프로파일의 요약

가. 제2형 당뇨병

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

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

나. 만성 심부전

EMPEROR 심부전 연구에서 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자 3,726명 및 좌심실 수축기능이 보존된 만성 심부전환자 5,985명이 엠파글리플로진 10 mg 또는 위약을 투여 받았다. 약 절반의 환자들은 제2형 당뇨병을 가지고 있었다.

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

다. 만성 신장병

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

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

② 이상반응 목록

위약 대조 시험에서 엠파글리플로진을 투여한 환자에게서 보고된 이상반응을 기관계(SOC) 및 MedDRA 용어로 분류하여 표 7.에 나타내었다.

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 5. 위약 대조 시험 및 시판 후 경험에서 보고된 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게
감염 및 기생충 감염		질모넨리아증, 외음질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염 ^a , 요로 감염(신우신염 및 요로성패혈증 포함)		회음부 괴저 (fournier's gangrene)	
대사 및 영양계	저혈당(설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용시) ^a			케톤산증	
소화기계		변비			
피부 및 피하조직계		가려움증(일반적인), 발진	두드러기, 혈관부종		
혈관계	체액량 감소 ^a				
신장 및 비뇨기계		배뇨 증가 ^a	배뇨 곤란		간질성 신세뇨관염
전신 및 투여 부위 이상		갈증			
진단검사		혈청 지질 증가	혈중 크레아티닌 증가 ^a , 사구체여과율 감소 ^a , 헤마토크리트 증가		

^a 추가 정보는 아래 해당하는 단락 참고

③ 특정 이상반응에 대한 설명

가. 저혈당

저혈당의 발생빈도는 각 임상시험에 사용된 기저 요법에 따라 좌우되었다. 엠파글리플로진을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민, 피오글리타존±메트포르민, 리나글립틴+메트포르민)으로 투여하였을 때 저혈당 발생 빈도는 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다. 엠파글리플로진을 메트포르민+설폰닐우레아 또는 인슐린±메트포르민±설폰닐우레아와 병용하였을 때 위약군에 비해 엠파글리플로진군에서 저혈당의 발생 빈도가 높았다 (표 6. 참조).

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

주요한 저혈당 (처치가 필요한 사건)

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

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

표 6. 각 임상시험 및 효능효과 별로 확인된 저혈당의 발생 빈도 (1245.19, 1245.20, 1245.23(met), 1245.23(met+SU), 1245.33.1245.49, 1275.9(lina+met), 1245.25 - TS1)

투여군	위약	엠파글리플로진 10 mg	엠파글리플로진 25 mg
단독투여 (1245.20) (24주)			

N	229	224	223
저혈당(%)	0.4%	0.4%	0.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민 병용(1245.23 (met)) (24주)			
N	206	217	214
저혈당(%)	0.5%	1.8%	1.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민 + 설포닐우레아 병용 (1245.23 (met + SU)) (24주)			
N	225	224	217
저혈당(%)	8.4%	16.1%	11.5%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
피오글리타존 +/- 메트포르민 병용 (1245.19) (24주)			
N	165	165	168
저혈당(%)	1.8%	1.2%	2.4%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
기저 인슐린 (+/-메트포르민+/-설포닐우레아) 병용(1245.33) (18 weeks2 / 78 weeks)			
N	170	169	155
저혈당(%)	20.6%/ 35.3%	19.5%/ 36.1%	28.4%/ 36.1%
주요한 저혈당(%)	0%/ 0%	0%/ 0%	1.3%/ 1.3%
MDI 인슐린 +/- 메트포르민 병용 (1245.49) (18주2 / 52주)			
N	188	186	189
저혈당(%)	37.2%/ 58.0%	39.8%/ 51.1%	41.3%/ 57.7%
주요한 저혈당(%)	0.5%/ 1.6%	0.5%/ 1.6%	0.5%/ 0.5%
메트포르민 + 리나글립틴 병용(1275.9) (24주)3			
N	110	112	110
저혈당(%)	0.9%	0.0%	2.7%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0.9%
EMPA-REG OUTCOME 임상연구 (1245.25)			
N	2333	2345	2342
저혈당(%)	27.9%	28%	27.6%
주요한 저혈당(%)	1.5%	1.4%	1.3%

확인된 저혈당 :혈당 ≤ 70 ml/dL 또는 처치가 필요함
주요한 저혈당 : 처치가 필요한 저혈당
1 1회 이상 임상시험약을 투여받은 환자 수
2 인슐린 기저요법 용량은 초기 18주 동안 안정화되었다.
3 메트포르민 기저요법에 엠파글리플로진+리나글립틴 5 mg 고정용량 복합제가 투여되었다.

나. 질모넨리아증, 외음질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염

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

EMPEROR 심부전 연구에서 이러한 감염들에 대한 발생빈도는 위약과 비교하여 엠파글리플로진으로 치료했을 때 당뇨병이 없는 환자(엠파글리플로진 10 mg : 1.7%, 위약 : 0.7%)에서보다 당뇨병이 있는 환자(엠파글리플로진 10 mg : 2.3%, 위약 : 0.8%)에서 더 두드러지게 나타났다. 생식기 감염과 동시에 포경/후천성 포경이 발생한 사례가 보고되었다.

다. 배뇨 증가

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

EMPEROR 심부전 연구에서 배뇨 증가의 발생빈도는 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다(엠파글리플로진

라. 요로감염

요로감염의 발생빈도는 전반적으로 엠파글리플로진 25 mg군과 위약군에서 유사하였고, 엠파글리플로진 10 mg군에서 높았다 (엠파글리플로진 10 mg 8.8%, 엠파글리플로진 25 mg 7.0%, 위약 7.2%). 위약과 유사하게 엠파글리플로진에서도 만성 또는 재발성 요로감염의 과거 병력이 있는 환자

에서 요로감염이 빈번하게 보고되었다. 요로 감염의 정도(경증, 중등도, 중증)는 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다. 요로 감염은 여성에서는 위약군에 비해 엠파글리플로진군에서 빈번하게 보고되었다. 남성에서는 차이가 없었다.

마. 체액량 손실

체액량 손실(활동시)혈압감소, 수축기혈압감소, 탈수, 저혈압, 혈액량감소, 기립성저혈압, 또는 실신(포함)의 발생빈도는 전반적으로 엠파글리플로진군과 위약군에서 유사하였다 (엠파글리플로진 10 mg 0.6%, 엠파글리플로진 25 mg 0.4%, 위약 0.3%). 체액량 손실 이벤트의 빈도는 75세 이상의 환자에서 위약군에 비해 엠파글리플로진군에서 높았다 (엠파글리플로진 10 mg 2.3%, 엠파글리플로진 25 mg 4.3%, 위약 2.1%).

바. 혈중 크레아티닌 증가 및 사구체 여과율 감소

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

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

④ 시판 후 조사

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

- 케톤산증(당뇨성 케톤산증 포함)
- 요로성패혈증 및 신우신염
- 발진
- 두드러기
- 혈관부종
- 회음부 괴저

⑤ 국내 시판 후 조사결과

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

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.70%(55/3,231명, 67건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.15%(5/3,231명, 5건)
드물게 (0.01~0.1% 미만)	각종 위장관 장애	설사, 오심, 위궤양, 결장염, 구토, 허혈성 결장염, 대장 출혈	
	감염 및 기생충 감염	연조직염, 충수 농양, 충수염, 수막염, 만성 중이염, 편도 주위 농양, 폐렴, 폐결핵, 급성 신우신염, 패혈증, 피하 농양, 난관-난소 농양, 전정 신경염	급성 신우신염
	각종 신경계 장애	두통, 뇌경색, 두개 내 동맥류	
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열, 혈관 스텐트 협착, 혈관 스텐트 혈전증	
	임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노산 전이 효소 증가	
	신장 및 요로 장애	요관 결석증, 급성 신 손상	요관 결석증
	생식계 및 유방 장애	자궁 경부 염증	자궁 경부 염증
	대사 및 영양 장애	고혈당증, 당뇨병, 저나트륨 혈증	고혈당증, 저나트륨 혈증
	피부 및 피하 조직 장애	당뇨성 발	
	근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	
	각종 눈 장애	녹내장, 병적 근시, 망막 박리, 망막 정맥 폐색, 열공 망막 박리	
	손상, 중독 및 시술 합병증	사지 손상, 도로 교통사고, 비장 손상, 흉골 골절	
	각종 심장 장애	협심증, 프리츠메탈 협심증, 관상 동맥 질환	
	각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증	
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	바터 팽대부의 양성 신생물, 양성 난소 종양, 방광암, 위암, 췌장 암종, 직장암, 갑상선암, 자궁 평활근종	
	간담도 장애	급성 담낭염, 자가 면역성 간염, 담석증	
흔하지 않게	각종 심장 장애	불안정 협심증	

(0.1~1% 미만)

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

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 11.54%(373/3,231명, 506건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.28%(106/3,231명, 126건)
드물게 (0.01~0.1% 미만)	각종 위장관 장애	상복부통증, 충치, 위 궤양, 미란성 위염, 복부 불편감, 결장염, 입 건조, 위 식도 역류 질환, 구도, 복부 팽창, 항문 출혈, 만성 위염, 허혈성 결장염, 장염, 고장, 위 용종, 치은 부종, 혈변 배설, 치핵, 대장 출혈, 체장 낭종, 직장 통증, 치통	설사, 소화 불량, 복통, 오심, 위염, 위장관 장애, 충치, 복부 불편감, 입 건조, 복부 팽창
	감염 및 기생충 감염	상기도 감염, 기관지염, 연조직염, 만성 부비동염, 위장염, 헬리코박터 감염, 치주염, 충수 농양, 충수염, 만성 편도염, 결막염, 인플루엔자, 후두염, 수막염, 만성 중이염, 손발톱 주위염, 편도 주위 농양, 폐렴, 폐결핵, 패혈증, 피하 농양, 완 백선, 치아 농양, 난관-난소 농양, 전정 신경염	비인두염, 상기도 감염, 치주염, 치아 농양
	각종 신경계 장애	체위성 어지러움, 감각 저하, 지각 이상, 기억 상실증, 경동맥 협착, 뇌경색, 당뇨 신경 병증, 얼굴 마비, 두 개 내 동맥류, 기억 이상, 신경통, 파킨슨증, 다발 신경 병증, 감각 장애, 졸림, CNS 기원 현훈	두통, 체위성 어지러움, 얼굴 마비, 졸림
	전신 장애 및 투여 부위 병태	피로, 말초 부종, 안면 부종, 말초 종창, 발열, 얼굴 종창, 오한, 이상한 느낌, 부종, 통증, 천자 부위 통증, 혈관 스텐트 협착, 혈관 스텐트 혈전증	홍통, 피로, 말초 종창, 얼굴 종창, 부종
	임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 체중 증가, 심전도 이상, 헤모글로빈 감소, 헤모글로빈 증가, 헬리코박터 시험 양성, 소변 적혈구 양성	체중 증가, 심전도 이상, 헤모글로빈 감소
	신장 및 요로 장애	요관 결석증, 급성 신 손상, 만성 신장병, 혈뇨, 과다 긴장 방광, 신장 종괴, 소변 정체, 요로 통증, 소변 이상	요관 결석증, 혈뇨, 신장 종괴, 소변 정체, 소변 이상
	생식계 및 유방 장애	양성 전립선 과형성, 발기 기능 장애, 위축성 외음질염, 자궁 경부 이형성, 자궁 경부 염증, 음낭 통증, 성 기능 장애, 질 분비물	양성 전립선 과형성, 발기 기능 장애, 위축성 외음질염, 자궁 경부 염증, 질 분비물
	대사 및 영양 장애	저혈당증, 식욕 감소, 비만, 다음증, 당뇨병, 고지혈증, 저나트륨 혈증, 비타민D 결핍	저혈당증, 고혈당증, 식욕 감소, 다음증, 저나트륨 혈증
	피부 및 피하 조직 장애	진피 낭종, 지루성 피부염, 아토피 피부염, 당뇨병 발, 원형 습진, 멍피, 피지선 과형성	
	근골격 및 결합 조직 장애	요추 척추관 협착, 근육통, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 관절통, 경추 협착, 섬유 근육통, 옆구리 통증, 골절 통증, 근육 쇠약, 근골격 통증, 골관절염, 골다공증, 회전 근개 증후군	등허리 통증, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증
	각종 눈 장애	난시, 백내장, 알레르기 결막염, 시야 흐림, 각막 미란, 녹내장, 황반 섬유화, 안 불편감, 안 충혈, 병적 근시, 망막 박리, 망막 결정체, 망막 정맥 폐색, 열공 망막 박리, 눈꺼풀의 종창, 시각 장애, 유리체 부유물, 유리체 출혈	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	비출혈, 천식, 노작성 호흡 곤란, 흡성 기침, 알레르기성 비염, 가래 잔류	기침, 비출혈, 알레르기성 비염
	손상, 중독 및 시술 합병증	사지 손상, 피부 열상, 타박상, 녹골 골절, 뇌진탕, 각막 찰과상, 낙상, 손 골절, 장경 인대 증후군, 개방형 안구 손상, 골반 골절, 도로 교통 사고, 비장 손상, 흉골 골절	피부 열상, 녹골 골절, 장경 인대 증후군
	각종 심장 장애	협심증, 두근거림, 프리츠메탈 협심증, 관상 동맥 질환, 빈맥	
	각종 혈관 장애	동맥 경화증, 심부 정맥 혈전증, 당뇨병 혈관 장애, 말초 동맥 폐색성 질환	
	양성, 악성 및 상세 불명 의 신생물(낭종 및 용종 포함)	바터 팽대부의 양성 신생물, 양성 난소 종양, 방광암, 진주종, 위암, 평활근종, 체장 암종, 직장암, 갑상선암, 자궁 평활근종	
각종 정신 장애	불안, 우울증, 수면장애	불안	
간담도 장애	급성 담낭염, 자가 면역성간염, 담석증, 간염		

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

5. 일반적주의

당뇨병 환자들은 활력징후, 신체검사, 임상실험실적검사(혈액검사, 혈청생화학검사, 뇨검사), 안과검사 등을 정기적으로 검사하고, 면밀히 관찰해야 한다.

1) 부종

이 약의 성분인 로베글리타존의 24주 단독요법 임상시험에서 부종의 발현율은 위약 투여군 3.45 %, 로베글리타존 0.5 mg 투여군 6.25 %였으며, 병용요법 임상시험에서는 피오글리타존 15 mg 투여군에서 1.60 %, 로베글리타존 0.5 mg 투여군에서 3.91 %로 보고되었다. 부종이 나타난 환자는 대부분 경증~중등증이었다.

이 약의 성분인 로베글리타존을 포함한 티아졸리딘디온(thiazolidinediones)계 약물들은 체액 저류를 유발할 수 있으며, 이는 울혈성 심부전을 유발하거나 악화시킬 수 있으므로, 울혈성 심부전이 있는 환자에서는 이 약을 주의하여 투여해야 한다. 이 약을 투여 받는 환자들은 울혈성 심부전의 증상 및 징후에 대해 정기적으로 모니터링 되어야 한다.

2) 체중증가

이 약의 성분인 로베글리타존은 24주 단독요법에서 0.89kg 증가, 병용요법 임상시험에서 0.92kg이 증가하는 것으로 보고되었다. 체중증가의 기전은 명확하지 않지만, 체액저류 및 지방축적이 원인이 되는 것으로 추측하고 있다. 체중증가가 있는 환자들은 체액 축적 및 과도한 부종, 울혈성 심부전과 같은 증상과 관련된 반응들을 평가해야 한다. 또한 식이조절이 당뇨치료의 한 방법이므로, 열량을 조절한 식이요법을 엄격하게 지키도록 교육해야 한다.

3) 혈액학

이 약의 성분인 로베글리타존을 24주 단독 요법 및 메트포르민 병용요법으로 투여받은 환자에게서 평균 Hemoglobin, Hematocrit 수치가 감소하는 경향을 나타냈다. 평균 감소는 Hemoglobin 단독요법 0.37g/dl 감소, 병용요법 0.54g/dl 감소, Hematocrit 단독요법 0.85% 감소, 병용요법 1.32% 감소를 나타냈다. 백혈구와 적혈구 수치도 약간 감소하였다.

4) 배란

다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)은 이 계열의 약을 복용한 몇몇 폐경전 무배란증 여성들에서 배란을 일으킬 수 있다고 보고하고 있다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가될 수 있다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 임상 시험에서는 이러한 가능성 있는 작용이 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도가 알려지지 않았다.

5) 간에 대한 작용

① 이 약의 성분인 로베글리타존을 24주 단독 요법으로 투여 받은 환자에게서 정상상한치의 2.5배 초과하는 ALT 증가 1명(0.89%)를 포함하여 총 ALT 증가 2명(1.79%) 및 AST 증가 2명(1.79%)이 보고되었고, 24주 병용요법에서는 2명(1.56%)의 환자에서 지방간이 보고되었다.

② 제2형 당뇨병 환자들은 지방간이나 유발적 울혈성 심부전을 동반한 심장 질환을 가지고 있을 수 있는데, 두 질환 모두 간 검사 이상을 유발할 수 있고 또한 간 질환의 다른 형태를 보일 수 있으며, 이 중 많은 형태는 치료되거나 관리될 수 있다. 따라서 이 약으로의 치료 시작 전에 간 검사 수치(혈청 ALT, AST, alkaline phosphatase 및 총 빌리루빈)를 구하여 환자를 평가하는 것이 권장된다. 간 검사 이상이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 시 주의하여야 한다.

③ 피로, 식욕감퇴, 우측 상복부 불편감, 흑색뇨 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자들에서는 신속히 간 검사를 수행한다. 이러한 임상적 상황에서 환자가 간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 2.5배 이상인 ALT 또는 AST)을 나타내는 경우, 1주일 이내 간기능 검

사를 반복 실시한 후 결과가 동일하다면 이 약 중단 여부를 결정하여야 한다. 간 검사 수치 이상(정상범위 상한치의 3배 이상인 ALT)을 나타내는 경우, 이 약 치료를 중단하고 가능한 원인을 알아내기 위한 조사가 이루어져야 한다. 간 검사 이상에 대한 다른 원인이 없는 경우 이러한 환자들에서 이 약 투여를 재개해서는 안 된다.

다른 병인이 없고, 혈청 ALT 수치가 정상범위 상한치의 3배 이상이고, 혈청 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 2배 이상인 환자는 중증 약물-유발 간 손상의 위험이 있으므로 이 약 투여를 재개해서는 안 된다. 혈청 ALT 또는 빌리루빈 수치가 덜 상승되어 있고 다른 사유가 있는 환자의 경우 주의하여 이 약으로의 치료를 사용할 수 있다.

6) 황반 부종

황반 부종이 피오글리타존 또는 다른 티아졸리딘디온계 약물을 투여 받고 있는 당뇨병 환자들에서 보고되었다. 일부 환자들은 시야 몽롱 또는 시력 감소를 나타냈으나, 다른 환자들은 정기적인 안과 검사에서 진단을 받았다. 대부분의 환자들은 황반 부종이 진단되었을 당시에 말초 부종을 나타냈다. 일부 환자들은 티아졸리딘디온계 약물 중단 후 황반 부종 증상이 개선되었다. 당뇨병 환자들은 현재의 표준 치료법에 따라 안과의사에 의한 정기적인 눈 검사를 받아야 한다. 어떤 종류의 시각 증상을 보고한 당뇨병 환자들은 환자의 복용약물 또는 다른 신체적 소견과 상관없이 신속하게 안과의사에게 진료를 받아야 한다.

7) 골절

다른 티아졸리딘디온계 약물의 장기간의 임상시험에서, 특히 여성 환자에게 골절 발생의 증가를 보였다. 여성 환자에서 관찰된 골절의 대부분은 상지 및 하지 원위부에서 발생하였다. 다른 티아졸리딘디온계 약물을 복용한 환자의 시판 후 조사에서 남성과 여성 모두에서 골절이 보고되었다. 이 약으로 장기간 치료 시, 골절 위험을 고려하여야 하며, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 평가하고 유지하는 데 주의를 기울여야 한다.

8) 대혈관 합병증

로베글리타존 또는 다른 당뇨병용제에 의해 대혈관 합병증의 위험이 감소하는지에 대한 임상시험은 이루어지지 않았다.

9) 실험실 검사

혈당 조절과 이 약에 대한 치료 반응을 모니터하기 위하여 정기적으로 공복시 혈당(FPG) 및 당화혈색소(HbA1C)측정이 수행되어야 한다. 모든 환자에서 이 약 요법을 시작하기 전에 간 효소 모니터링이 권장되며, 그 후에는 의사의 임상적 판단에 따라 정기적인 모니터링이 권장된다.

10) 환자를 위한 정보

환자들에게 식이요법 교육대로 준수할 것과 정기적으로 혈당 검사 및 당화혈색소 포도당화 헤모글로빈 검사를 받을 것을 교육하는 것이 중요하다. 열, 외상, 감염, 혹은 외과수술 같은 스트레스를 받는 기간 동안, 의학적 필요조건이 변할 수 있으므로, 환자에게 신속히 의사의 진찰을 받도록 상기시켜야 한다.

이 약 투여 기간 동안 보통과는 다른 신속한 체중의 증가나 부종을 경험한 환자, 또는 숨가쁨이나 심부전의 다른 증상들로 전개된 환자들은, 이러한 증상들을 즉시 자신들의 의사에게 보고하여야 한다.

치료 시작 전 및 정기적으로 이후에 의사의 임상적 판단에 따라서 간기능을 포함한 혈액검사를 실시할 것임을 환자에게 알려주어야 한다. 이유가 밝혀지지 않은 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 어두운 소변, 어지러움증에 대하여 즉시 의사의 진찰을 받도록 환자에게 충고하여야 한다.

환자에게 이 약을 1일 1회 복용하라고 알려주어야 한다. 이 약은 식사와 함께 혹은 식사를 하지 않고 복용할 수 있다. 만약 하루에 1회 복용량을 걸렀을 경우에는 다음 날 2배를 복용하면 안 된다.

인슐린이나 경구 혈당강하제와 병용투여할 경우, 저혈당증의 위험, 그 증상과 처치법, 그 증상으로 전개하기 쉬운 조건 등을 환자와 그 가족 구성원들에게 설명하여야 한다.

다른 티아졸리딘디온계 약물(thiazolidinediones)과 마찬가지로, 이 약의 요법이 몇몇 폐경전 무배란성 여성에게 배란을 일으킬 수 있다. 그 결과, 이러한 환자들은 이 약을 복용하는 동안 임신의 위험이 증가할 수 있다. 그러므로, 폐경전 여성들에게 적절한 피임법이 권장되어야 한다. 이러한 가능한 작용이 임상시험에서 연구되지 않았기 때문에, 이에 대한 발생 빈도는 알려지지 않았다.

11) 케톤산증

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

케톤산증은 당뇨병이 없는 환자에서 발생할 가능성이 낮지만, 이러한 환자에서도 사례가 보고되었다. 혈당수치가 250 mg/dL 보다 낮더라도 이 약과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 엠파글리플로진으로 치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 엠파글리플로진

의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다. 케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.

케톤산증의 증상과 징후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 식욕감소, 복통, 권태, 호흡곤란 등을 포함한다. 일부 보고에서 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병 또는 수술로 인한 칼로리 섭취 제한, 케톤 생성 식이요법, 인슐린 결핍을 일으키는 체장장애(예: 제1형 및 2형 당뇨병, 체장염 또는 체장 수술 병력), 그리고 알코올 남용이 확인되었다.

엠파글리플로진의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 일부 환자에서 이 약의 투여를 중단한 후에도 케톤산증 및 당뇨(glucosuria)가 지속될 수 있다. 즉, 엠파글리플로진의 혈장 반감기의 5배로 예상한 것보다 더 길게 지속될 수 있다. 엠파글리플로진으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 중대한 수술 또는 시술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 가능한 최소 3일전에 엠파글리플로진의 투여를 일시적으로 중단해야 한다. 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황에서는, 엠파글리플로진의 치료를 일시적으로 중단한 경우에도 케톤에 대한 모니터링을 고려한다. 환자가 임상적으로 안정되고 경구 섭취가 가능하면 이 약의 투여를 계속할 수 있다.

12) 간 손상

이 약의 성분인 엠파글리플로진의 임상시험 중 간손상이 보고되었다. 엠파글리플로진과 간손상 간의 인과관계는 확립되지 않았다.

13) 고령 환자

이 약의 성분인 엠파글리플로진의 뇨 중 포도당 배설에 대한 영향은 체내 수분 상태에 영향을 줄 수 있는 삼투압성 이뇨와 연관되어 있다. 75세 이상 환자는 체액량 손실의 위험이 더 높을 수 있다. 위약에 비해 엠파글리플로진을 투여받은 환자에서 체액량 손실과 관련된 이상반응이 높게 발생하였다(4. 이상반응 항 참고).

14) 체액량 손실의 위험이 있는 환자

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

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

15) 요로성패혈증과 신우신염

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

16) 생식기 진균감염

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

17) 이 약의 성분인 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.

18) 뇨 실험실적 평가

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

19) 운전 또는 기계조작에 대한 영향

이 약의 성분인 엠파글리플로진은 운전 또는 기계조작 능력에 대해 경미한 영향을 준다. 환자들은 특히 엠파글리플로진을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용할 때 운전 또는 기계를 조작시 저혈당을 피하기 위해 주의하여야 한다.

20) 하지 절단

다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다.

(21) 회음부 괴저(푸니에 괴저)

SGLT2 저해제를 복용한 환자에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하

는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

엠파글리플로진을 투여 받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 엠파글리플로진의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀히 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

22) 적혈구 용적을 증가

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

6. 상호작용

이 약의 주성분인 로베글리타존황산염 0.5mg과 엠파글리플로진 25mg을 5일간 반복 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로의 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다. 다른 약물들과 로베글리타존/엠파글리플로진 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

1) 로베글리타존

(1) 로베글리타존은 *in vitro* 약물대사시험에서 임상적으로 관련 있는 용량에서 p450 효소를 억제하지 않았으며 CYP 2C19, 2D6, 3A4에 의해 대사됨을 확인하였다. 로베글리타존은 *in vitro* 약물대사 연구에서 CYP2C19, 2D6 효소의 기질로 확인되어 플루코나졸, 아미오다론과 같은 CYP2C19 억제제 및 퀴니딘, 파록세틴과 같은 CYP2D6 억제제의 존재 하에서 로베글리타존의 혈중 농도가 증가될 수 있다.

(2) 건강한 지원자들을 대상으로 다음 약물들과 로베글리타존의 상호작용을 확인한 결과는 다음과 같다.

① 메트포르민

로베글리타존황산염 0.5mg을 5일간 투여, 메트포르민 1000 mg을 5일간 투여, 두 약을 병용하여 5일간 투여, 이 세 가지 투여 방법의 순서를 무작위 배정하여 순차적으로 복용하였을 때, 두 약물의 약동학적 특성에는 영향이 없었다.

② 글리메피리드

로베글리타존황산염 0.5mg과 글리메피리드 4 mg의 약물상호작용 임상시험 결과에서, 로베글리타존은 글리메피리드의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

③ 암로디핀

로베글리타존의 주 대사효소 중 하나인 CYP3A4의 substrate인 암로디핀 10 mg과 로베글리타존 0.5mg을 단독 또는 병용투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다.

④ 케토코나졸

로베글리타존의 주 대사효소 중 하나인 CYP3A4의 저해제인 케토코나졸 200 mg을 단독투여 또는 로베글리타존과 병용투여한 결과, 로베글리타존의 단독 투여에 대한 병용투여의 C_{max}의 기하평균비가 1.0227(90% CI 0.9710~1.0771)로 유사했고, AUC_{0→48h}와 AUC_{0→inf}는 각각 1.3345(90% CI 1.2410~1.4351), 1.3320(90% CI 1.2338~1.4380)으로 대사저해제인 케토코나졸이 로베글리타존의 노출정도를 약 33% 증가시키는 것으로 나타났다.

⑤ 와파린

로베글리타존황산염 0.5mg과 와파린 25mg을 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았다.

⑥ 시타글립틴

로베글리타존황산염 0.5mg과 시타글립틴 100mg을 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다.

⑦ 엠파글리플로진

로베글리타존황산염 0.5mg과 엠파글리플로진 25mg을 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았다.

⑧ 다파글리플로진

로베글리타존황산염 0.5mg과 다파글리플로진 10mg을 병용 투여했을 때, 두 약물은 서로 약동학적 특성에 유의한 영향을 미치지 않았다.

2) 엠파글리플로진

(1) 약력학적 상호작용

① 이노제 : 엠파글리플로진은 티아지드와 루프계 이노제의 이노 효과를 증가시킬 수 있으며, 탈수

및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.

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

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

(2) 약동학적 상호작용

① 다른 약물의 엠파글리플로진에 대한 영향

생체외(in vitro) 자료는 인체 내 엠파글리플로진의 주요 대사 경로가 우리딘 5'-디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제 UGT1A3, UGT1A8, 및 UGT1A9 및 UGT2B7에 의한 글루쿠론산화임을 시사한다. 엠파글리플로진은 인체 흡수 수송체 (human uptake transporters) OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이나, 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.

겔피프로질(OAT3의 생체외(in vitro) 저해제, OATP1B1/1B3 약물 수송체 저해제)와 상호작용 연구에서 병용시 엠파글리플로진 Cmax와 AUC가 각각 15%, 59% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다.

리팜피신과의 병용에 의한 OATP1B1/1B3 약물 수송체의 저해는 엠파글리플로진 Cmax와 AUC를 각각 75%, 35% 증가시켰다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다.

엠파글리플로진 노출도는 P-gp 저해제인 베라파밀의 병용여부에 관계없이 유사하였는데, 이는 P-gp 저해가 엠파글리플로진에 대해 임상적으로 유의한 영향이 없음을 나타낸다.

상호작용 연구 결과 엠파글리플로진의 약동학은 건강한 피험자에서 메트포르민, 글리메피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 베라파밀, 라미프릴, 심바스타틴에 의해 변하지 않았으며, 제2형 당뇨병 환자에서 토라세미드, 히드로클로르티아지드에 의해 변하지 않았다.

② 엠파글리플로진의 다른 약물에 대한 영향

엠파글리플로진은 신장의 리듬 배설을 증가시켜 혈액 리듬 농도가 감소할 수 있다. 혈청 리듬 농도는 엠파글리플로진의 투여 및 용량 변경 후에 더 자주 관찰되어야 한다. 혈청 리듬 농도의 관찰을 위해 리듬을 처방한 의사에게 환자 진료를 의뢰한다.

생체외(in vitro) 연구에서 엠파글리플로진은 CYP450 isoforms을 저해하거나 불활성화시키거나 유도하지 않는다. 엠파글리플로진은 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 또는 UGT2B7를 저해하지 않는다. 따라서, 엠파글리플로진과 이들 효소의 기질 약물을 동시 투여했을 때 주요 CYP450 및 UGT isoforms이 관련된 약물상호작용은 없을 것으로 예상된다.

엠파글리플로진은 치료 용량에서 P-gp를 저해하지 않는다. 생체외(in vitro) 시험 결과를 근거로, 엠파글리플로진은 P-gp 기질 약물과 상호작용하지 않을 것으로 예상된다. 엠파글리플로진과 P-gp 기질인 디곡신을 병용투여했을 때 디곡신의 AUC 및 Cmax가 각각 6%, 14% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다.

생체외(in vitro)에서 엠파글리플로진은 임상적으로 유의한 혈장농도에서 OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3와 같은 인체 흡수 수송체 (human uptake transporters)를 저해하지 않는다. 따라서 이들 흡수 수송체 기질과 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

건강한 피험자를 대상으로 실시된 상호작용 연구 결과 엠파글리플로진은 메트포르민, 글리메피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 리나글립틴, 와파린, 라미프릴, 디곡신, 이노제 및 경구용 피임제의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부를 대상으로 이 약으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임신 또는 수유중 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.

1) 임부에 대한 투여

(1) 로베글리타존

임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.

(2) 엠파글리플로진

임부에서의 엠파글리플로진의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 비임상시험에서 초기배 발생과 관련

하여 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다. 그러나, 동물시험에서 출생 후 발달에 대한 유해한 영향을 나타내었다. 임부에서 엠파글리플로진을 투여하지 않는 것이 권장된다. 임신이 확인되면 엠파글리플로진의 투여를 중단해야 한다.

2) 수유부에 대한 투여

(1) 로베글리타존

로베글리타존은 사람 모유에 분비되는지 알려지지 않았다. 이 약은 랫드에서 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

(2) 엠파글리플로진

엠파글리플로진이 사람 모유를 통해 분비되는지에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 엠파글리플로진은 모유를 통해 분비되었다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 따라서 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단한다.

3) 생식능

엠파글리플로진에서 인간의 생식능에 대한 영향은 연구된 바 없다. 동물시험에서 수태능과 관련해서 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 만 18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 주성분 중 로베글리타존은 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한, 이 약의 임상시험에서 안전성 분석 대상인 총 634명의 환자 중 133명의 환자가 65세 이상이었다. 65세 이상인 환자와 이하인 환자들 간의 안전성 면에서 유의한 차이는 발견되지 않았다.

이 약의 주성분 중 엠파글리플로진은 연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 환자는 신장기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다(사용상의 주의사항, 5 일반적 주의 항 참고).

10. 과량투여시의 처치

이 약을 과량복용한 경험은 없다. 이 약을 과량 투여하는 경우 개별 성분에 대한 정보를 참고할 수 있다.

1) 로베글리타존

사람에서의 과량 투여에 대한 자료는 제한적이다. 건강한 남성에서의 임상시험에서, 로베글리타존은 7일동안 4mg까지 경구 투여되었고 내약성은 양호하였다. 로베글리타존은 8mg까지 단회투여된 경험이 있다.

과량 투여 시, 환자의 임상 상태에 따라 적절한 보조적 처치를 한다. 로베글리타존은 단백 결합률이 높으므로 혈액 투석으로 제거되지 않는다.

2) 엠파글리플로진

(1) 증상: 대조임상시험에서 건강한 피험자에게 엠파글리플로진 800 mg까지 단회투여, 및 제2형 당뇨병환자에게 100 mg까지 반복 투여하였을 때, 어떠한 독성도 나타나지 않았다. 엠파글리플로진은 뇨 중 포도당 배출을 증가시켜 소변량을 증가시킨다. 소변량의 증가는 용량 의존적으로 않았으며, 임상적으로 유의하지 않다. 사람에서 800 mg을 초과하여 투여한 경험은 없다.

(2) 처치: 과량이 투여되었을 경우 환자의 임상 상태에 적절한 치료가 실시되어야 한다. 혈액 투석시 엠파글리플로진의 제거에 대하여 연구된 바 없다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 제2형 당뇨병환자의 혈당조절 개선을 위해 로베글리타존황산염 및 엠파글리플로진 L-프롤린을 복합한 고정용량복합제이다.

(1) 로베글리타존

로베글리타존은 PPAR γ (Peroxisome proliferator activated receptor gamma) 에 작용하는 티아졸리딘디온계 약물로 체장세포에서 인슐린 분비를 촉진시키지 않으면서 골격근에서 인슐린 매개성 포도당 섭취와 대사를 증가시키는 등 세포의 인슐린에 대한 반응을 증가시켜 혈당개선 효과를 나타낸다.

(2) 엠파글리플로진

엠파글리플로진은 신장포도당재흡수를 담당하는 주요수송체인 SGLT2(sodium glucose cotransporter2)를 선택적으로 저해하여 신장의 포도당 재흡수를 억제하고 포도당의 뇨배설을 증가시켜 혈당 저하를 유도한다.

2) 약동학적 정보

이 약(로베글리타존황산염 0.5 mg /엠파글리플로진 L-프롤린 31.38 mg(엠파글리플로진으로서 25mg)) 1정과 기허가의약품(로베글리타존황산염 0.5mg 단일제와 엠파글리플로진 단일제) 각 1정씩을 2x2 교차시험으로 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여, 26명의 혈중 로베글리타존과 엠파글리플로진 농도를 측정된 결과, 비교평가항목치(AUClast 및 Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

3) 임상시험 정보

메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법에 대한 로베글리타존의 추가 병용

(1) 메트포르민염산염(≥1000 mg/일)과 엠파글리플로진으로 혈당조절이 적절히 되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7~10%)를 대상으로 로베글리타존황산염 0.5 mg 또는 위약을 1일 1회 추가 병용투여한 24주간의 무작위배정, 위약대조, 이중눈가림, 평행설계, 다기관 제3상 임상시험에서 로베글리타존 추가 병용은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 나타내었다 (표 7, 표 8). 24주 시점에 관찰된 HbA1c 감소 효과는 연장시험에서 52주까지 지속되는 것이 관찰되었다.

표 7. 메트포르민과 엠파글리플로진10mg으로 혈당 조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 로베글리타존 추가 병용을 위약과 비교한 24주간 시험결과

	메트포르민≥1000mg/day 엠파글리플로진 10mg	
	로베글리타존황산염 0.5mg (n=115)	위약 (n=112)
당화혈색소(HbA1c, %)		
기저치 평균 (표준편차)	8.00 (0.73)	7.96 (0.68)
24주 시점 기저치 대비 변화량 (표준편차)	-0.91 (0.06)	-0.18 (0.06)
위약 대비 차이 [95% 신뢰구간]	-0.73 [-0.89, -0.57]	-
P-value ^a	<0.0001	-

^a: 기저치 대비 변화량 비교를 위한 ANCOVA 결과(공변량: 총화요인(기저치 HbA1c ≤ 8.5% 또는 기저치 HbA1c > 8.5%))

표 8. 메트포르민과 엠파글리플로진 25mg으로 혈당 조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 로베글리타존 추가 병용을 위약과 비교한 24주간 시험결과

	메트포르민≥1000mg/day 엠파글리플로진 25mg	
	로베글리타존황산염 0.5mg (n=108)	위약 (n=108)
당화혈색소(HbA1c, %)		
기저치 평균 (표준편차)	7.90 (0.62)	8.04 (0.74)
24주 시점 기저치 대비 변화량 (표준편차)	-0.76 (0.07)	-0.17 (0.07)
위약 대비 차이	-0.59	

[95% 신뢰구간]	[-0.76, -0.43]	
P-value ^a	<0.0001	

a: 기저치 대비 변화량 비교를 위한 ANCOVA 결과(공변량: 총화요인(기저치 HbA1c ≤ 8.5% 또는 기저치 HbA1c > 8.5%))

4) 독성시험 정보

랫드에 대해 로베글리타존황산염/엠파글리플로진L-프롤린을 복합하여 경구투여한 13주 반복투여 독성시험에서 각 단일 성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.

개별 성분에 대하여 알려진 독성은 다음과 같다.

(1) 로베글리타존

① 발암성

2년간 발암성 시험 결과 마우스에서 6 mg/kg/일까지(사람에게 0.5 mg/일 투여 시 AUC의 65.2배) 경구투여 하였을 때 마우스에서 발암성이 없었다. 랫드 수컷에 0.24mg/kg/일(임상용량 AUC 대비 3.25배)까지 투여 시 종양성 병변은 관찰되지 않았으나, 암컷 0.12mg/kg/일(임상용량 AUC 대비 7.5배) 투여군에서 피하 및 복강에서 지방육종이 관찰되었다. 랫드 암컷에서 종양이 발생하지 않은 용량은 0.06mg/kg/일(임상용량 및 대비 3.72배)이었다.

② 유전독성

복거돌연변이 시험, 염색체 이상시험, 마우스 소핵시험등과 같은 유전독성연구에서 변이원성이 나타나지 않았다.

③ 반복투여독성

26주 동안 경구 투여한 랫드에서 수컷 1mg/kg/일(임상용량 대비 13.5배), 암컷 0.06mg/kg/일 투여군(임상용량 대비 3.74배)에서 심근의 미만성 비대가 관찰되었다. 모든 용량에서 대동맥 주위에 지방침착, 갈색지방 비대 및 과형성, 골수지방성위축이 나타났다. 무독성량(NOEL)은 수컷은 0.12mg/kg/일, 암컷은 0.03mg/kg/일로 임상용량 대비 1.67배, 3.74배 이하이다.

원숭이에 대한 52주간의 연구에서 0.8mg/kg/일(임상용량 대비 7.54배) 경구 투여군에서 심장중량의 증가, 심근세포 비대가 나타났다. 무독성량(NOEL)은 0.2mg/kg/일로 임상용량 대비 2.1배의 안전역을 나타냈다.

④ 생식발생독성

기관형성기 동안 랫드에서 0.8mg/kg까지, 토끼는 90 mg/kg까지 투여했을 때 최기형성은 없었다. (인체 1일 투여량 0.5mg 대비 각각 35.8배, 57배) 랫드 배자독성은 (태자 사망수, 착상후 배자 사망률 증가, 태자 체중감소) 0.2 mg/kg (사람에게 0.5 mg/일 투여 시 AUC의 11.2배) 이상에서 관찰되었고, 토끼 배자 독성은(태자 체중, 생존 태자수 감소, 배자 흡수수, 배자 사망률 증가) 15 mg/kg(사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 10.9배) 이상에서 관찰되었다. 랫드의 배태자독성의 무독성량(NOEL)은 0.05mg/kg (사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 1.3배) 및 토끼 배태자독성의 무독성량(NOEL)은 2.5mg/kg (사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 1.25배) 이다.

랫드 출생 전, 후 발생 및 모체기능시험에서 0.2 mg/kg(사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 11.2배)에서 사산자 수 증가, 산자수, 착상수 중 생존자 비율 감소가 관찰되었다. 차세대 시험군은 0.05mg/kg (사람 AUC의 2.62배)에서 체중이 감소하였고, 0.1mg/kg(사람 AUC의 6.18배)에서 심장중량 증가, 형태분화의 지연 관찰되었다. 모동물 및 차세대 동물의 무독성량(NOEL)은 0.05mg/kg (사람에게 0.5mg/일 투여 시 AUC의 2.62배) 이하이다.

(2) 엠파글리플로진

비임상 안정성 자료

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 뇨중 포도당 손실 및 전해질 불균형과 관련있는 이차 약리와 일치하였다. 일부 종에서 관찰된, 과도한 약리작용이 신장에 미치는 영향에 대한 현미경학적 증거는 엠파글리플로진 25 mg의 임상 노출의 약 4배 용량에서의 세뇨관 확장, 세뇨관 및 골반의 무기질화를 포함하였다.

엠파글리플로진은 유전 독성이 없다.

엠파글리플로진은 2년간의 발암성 시험에서 암컷 랫드에 최고 용량인 700 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 전신노출의 약 72배에 해당)까지 투여하였을 때 종양 발생을 증가시키지 않았다. 수컷 랫드에서 최고 용량에서 치료-관련된 장관막 림프질의 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 모

두 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 중양 발생을 증가시키지 않았다. 수컷 마우스에서는 1000 mg/kg/일 용량에서 신장 중양을 유도하였으나, 300 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 11배에 해당)에서는 그러하지 않았다. 이러한 중양의 발생기전은 사람에게 적용할 수 없는, 신장 병리학 및 대사 경로에 대한 수컷 마우스의 선천적인 소인에 의존적이다. 수컷 마우스의 신장 중양은 사람과 관련이 없는 것으로 간주된다.

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

랫드에서의 출생 전·후 독성 시험에서 엠파글리플로진 최대 임상 노출의 약 4배에 해당하는 모체 노출에서 새끼의 체중 감소가 관찰되었다. 이러한 영향은 엠파글리플로진의 최대 임상 노출과 동일한 전신 노출에서는 보이지 않았다. 이 결과의 사람에의 관련성은 불분명하다.

랫드에서의 발육기 독성시험(juvenile toxicity)에서 출생 후 21일부터 90일까지 엠파글리플로진 100 mg/kg/일 용량(엠파글리플로진 최대 임상 용량인 25 mg의 약 11배에 해당)을 투여한 랫드에서 유해하지 않으면서 최소 내지 경증의 세뇨관 및 골반 확장이 관찰되었다. 이러한 영향은 13주 동안의 약물을 투여하지 않은 회복 기간 후에 사라졌다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	(주)종근당	대한민국	충청남도 천안시 서북구 성거읍 망향로 797-48

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 로베글리타존황산염

- 등록번호 : ██████████
- 제조소 명칭 : ██████████
- 소재지 : ██████████

○ 주성분명: 엠파글리플로진L-프롤린

- 등록번호 : ██████████
- 제조소 명칭 : ██████████

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성 관리계획 관련 자료	특허관계 관련 자료
접수일자	2025.04.24.	2025.04.24.	2025.04.24.	2025.04.24.	
보완요청 일자	2025.08.08. 2025.12.04.	2025.08.08. 2025.12.04.	2025.08.08. 2025.12.04.	2025.08.08. 2025.12.04.	
보완접수 일자	2025.11.14. 2025.12.15.	2025.11.14. 2025.12.15.	2025.11.14. 2025.12.15.	2025.11.14. 2025.12.15.	
최종처리 일자	2025.12.19.	2025.12.19.	2025.12.19.	2025.12.19.	2025.12.19.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

제출자료 구분	자료번호																												
	1	2								3				4						5			6		7	8	비고		
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나					
1)2)3)4)5)6)7)8)	1)2)3)4)5)6)7)	1)2)	1)2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나	7	8	비고												
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(새로운 조성)	○	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	×	△	*	*	*	○	×	○	○	추3,4
5. 새로운 용법용량 의약품	○	△	△	△	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	-	-	-	-	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	×	○	×	×	×	×	×	○	×	○
면제사유	<ul style="list-style-type: none"> • 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(함량증감복합제), 5. 새로운 용법용량 의약품(1일 1회), - 의약품의 품목허가신고심사규정 제28조제6항, 별표1 주2에 따라 약리자료 면제 • 2. 가, 3가: DMF 등록자료로 같음 																												

- 제출자료 목록
 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 구조결정에 관한 자료
 - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 3) 제조방법에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 8) 용기 및 포장에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
 - 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 7) 용기 및 포장에 관한 자료
 3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

- 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
- 2) 의존성
- 3) 항원성 및 면역독성
- 4) 작용기전독성
- 5) 대사물
- 6) 불순물
- 7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

- 1) 분석방법과 벨리데이션 보고서
- 2) 흡수
- 3) 분포
- 4) 대사
- 5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

- 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
- 나. 가교자료
- 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 당뇨병용제 기허가 성분인 로베글리타존황산염, 엠파글리플로진L-프롤린의 2제 복합제로, 메트포르민과 엠파글리플로진 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 로베글리타존황산염을 추가투여하여 3제 병용투여의 유효성과 안전성을 비교평가한 임상3상을 근거로 함.
 - 독성에 관한 자료(4주 용량설정, 13주 반복투여독성시험) 및 임상시험자료(임상3상 2건 및 임상 1상 2건)을 제출함
 - DDI 및 임상 3상은 기허가 엠파글리플로진 단일제로 수행하였으며, 독성 자료 및 임상 1상(BE)을 엠파글리플로진L-프롤린으로 수행하여 제출함. 엠파글리플로진L-프롤린도 당뇨병용제로 기허가되었으며 단일제 허가 시 엠파글리플로진과 단회투여 독성 PK 및 약리자료, 임상1상(BE) 자료를 제출하여 동등함을 입증하였으므로 인정 가능할 것으로 사료됨.
- [독성] 핵심자료로서 랫드 1종에 대한 13주 반복투여독성시험자료를 제출하였으며, 자료제출 요건은 의약품등의 독성시험 규정 제4조제2항에 따라 적합함
 - 13주 반복투여독성시험을 통해 신청사가 설정한 복합제 NOAEL은 수컷 100/1(EM/Lo) mg/kg/day 및 암컷 100/0.1 mg/kg/day이었음. 단일제에서 알려진 독성 외 추가 독성 소견은 없었음.
- [임상]
 - (DDI) [REDACTED], 엠파글리플로진과 로베글리타존의 병용시 AUCt 및 Cmax는 동등범위를 만족한 것으로 판단됨.
 - (임상 3상)

[19DM17015, Met/Empa 25mg add-on lobeglitazone]

- 메트포르민($\geq 1000\text{mg}$)과 엠파글리플로진 25mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자(Hb1Ac 7 ~ 10%) 219명에게 로베글리타존황산염 0.5mg 또는 위약을 24주간 1일 1회 추가 병용투여하는 임상시험에서 1차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 24주 시점의 베이스라인 대비 HbA1c 변화량은 시험군에서 -0.76%, 대조군인 위약군에서 -0.17%로 위약군 대비 우월성을 입증하였음(군간 차이 -0.59(-0.76 ~ -0.43), $p < 0.0001$). 혈당 유효성은 위약 대비 12주 시점부터 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었고 52주 시점에도 유지되었음(연장기 mFAS 기준 베이스라인 대비 -0.79% 감소)
- 52주 임상기간 중 안전성 및 내약성은 양호하였으며, 관찰된 주요 약물이상반응은 Arthralgia, Dyspepsia, Nasopharyngitis, Cough, Diabetic foot 등으로 단일제에 대해 알려진 안전성 프로파일과 비교하여 유사하였음. 중대한 약물이상반응은 치료기 대조군에서 4건 발생하였으며, 3건은 동일 임상시험대상자에서 발생한 Diabetic foot이었음. TZD 계열의 주된 이상반응인 부종 및 골절에 대해 연장기에서 부종이 교차투여군 2명(2.02%, 2건)에서 발생하였으며 경증으로, 건수 및 중증도를 고려할 때 안전성 프로파일의 유의미한 변화는 예상되지 않음

[19DM16022, Met/Empa 10mg add-on lobeglitazone]

- 메트포르민($\geq 1000\text{mg}$)과 엠파글리플로진 10mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자(Hb1Ac 7 ~ 10%) 230명에게 로베글리타존황산염 0.5mg 또는 위약을 24주간 1일 1회 추가 병용투여하는 임상시험에서 1차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 24주 시점의 베이스라인 대비 HbA1c 변화량은 시험군에서 -0.91%, 대조군인 위약군에서 -0.18%로 위약군 대비 우월성을 입증하였음(군간 차이 -0.73(-0.89~ -0.57), $p < 0.0001$). 혈당 유효성은 위약 대비 12주 시점부터 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었고 52주 시점에도 유지되었음(연장기 mFAS 기준 베이스라인 대비 -0.92% 감소)
- 52주 임상기간 중 안전성 및 내약성을 양호하였으며, 관찰된 주요 약물이상반응 프로파일은 단일제에 대해 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음. 중대한 약물이상반응은 치료기 대조군에서 1건, 52주 시험기간 동안 시험군에서 1건 발생하였으며, 시험군에서 발생한 중대한 약물이상반응은 Nephrolithiasis로 임상시험의약품과 인과관계 가능성 적음으로 판단되고, 회복되었음. TZD 계열의 주된 이상반응인 부종 및

골절에 대해, 부종은 치료기에 시험군 3명(2.61%, 3건), 연장기에 시험군 1명(0.92%, 1건), 교차투여군 2명(2.06%, 2건) 발생하였으며, 경증 5건, 중등증 1건으로 임상시험용의약품과의 인과관계가 있는 것으로 확인됨. 이외, 치료기에 시험군 1명(0.87%, 1건)에서 골절이 발생했으나 인과관계는 적은 것으로 판단되어, 건수 및 중증도를 고려할 때 안전성 프로파일의 유의미한 변화는 예상되지 않음

- 약물이상반응 통합 분석 결과, 치료기(0~24주) 동안 임상시험용의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 전체 446명 중 63명(14.13%)에서 76건 보고되었고, 시험군 32명(14.22%, 37건), 위약군 31명(14.03%, 39건)으로, 통계적 군간 유의성은 없었음.(p=0.9528). 약물이상반응계열별로는 'Gastrointestinal disorders' 13명(2.91%, 15건), 'Musculoskeletal and connective tissue disorders' 12명(2.69%, 12건), 'Infections and infestations' 10명(2.24%, 10건) 순이었음. 약물이상반응별로는 'Constipation'가 5명(1.12%, 5건), 'Arthralgia' 4명(0.90%, 4건), 'Dyspepsia', 'Cystitis', 'Hypoesthesia'가 각 3명(0.67%, 3건) 순으로, 보고된 약물이상반응은 대부분 임상시험용의약품의 이전 임상시험에서 기보고되어 알려진 이상반응이었으며 로베글리타존의 추가 병용에 따라 특이하게 발생한 안전성 이슈는 없었음.

- (임상 1상, BE) 로베글리타존 및 엠파글리플로진의 AUCt, Cmax 모두 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 동등성 평가기준인 80.00%과 125.00% 사이에 포함되어 두 제제는 약동학적으로 서로 동등한 것으로 판단됨. 임상시험용 의약품을 투여받은 30명의 시험대상자 중 24명(대조약: 20명, 시험약: 15명)에게서 이상반응이 발생하였고, 이 중 22명(시험약: 18명, 대조약: 15명)에게서 약물이상반응이 발생하였으며, 발생한 이상반응의 중증도는 모두 경증(mild)이었음. 중대한 이상반응은 발생하지 않았고, 이상반응과 약물이상반응의 발생률은 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음(p value = 0.2327, p value = 0.5160)
- (비교용출시험) 자사 고향량 제제 0.5/25mg와 함량고저(0.5/25→0.5/10mg) 비교용출시험결과를 제출하였으며 동등하였음

[약어 및 정의]

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 듀비엠파정0.5/25mg, 0.5/10mg(로베글리타존황산염, 엠파글리플로진L-프롤린)
- 약리작용 기전 : PPAR γ agonist + SGLT2-억제제
 - PPAR γ agonist : 인슐린의 target tissue (muscle, adipose tissue, liver)에서 인슐린에 대한 반응성을 증가시켜 혈당을 저하시키는 것으로서, 세포핵내의 당과 지질의 대사에 관여하는 유전자의 발현을 증가시키는 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma(PPAR γ)을 자극하여 혈당조절을 나타냄
 - SGLT2-억제제 : 신장의 세뇨관에서 포도당 재흡수를 감소시킴으로써 포도당을 소변으로 배출시켜 혈당을 낮춤

1.2. 기원 및 개발경위

- TZD 계열 약물인 로베글리타존황산염과 SGLT2-억제제 계열 약물인 엠파글리플로진(L-프롤린) 2제 복합제 개발
- 제2형 당뇨병 적응증 주성분의 복합제로서 13주 반복투여독성시험 자료, 임상 3상 2건(메트포르민+엠파글리플로진 add-on 로베글리타존), 임상 1상 2건(DDI, BE), 비교용출자료 제출을 통해 품목허가를 신청함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 이 약은 로베글리타존과 엠파글리플로진의 병용투여가 적합한 성인 제2형당뇨병환자의 혈당조절을 향상시키기위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
- 치료

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

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 로베글리타존 : 부종 등
- 엠파글리플로진 : 생식기 감염 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험 승인현황

	단계	임상시험제목
[CKD-501] 로베글리타존황산염(듀비에) : 임상승인번호(10197)		
1	1상	[19DDI16005] 2016.07.22, 일련번호 : 201600327 건강한 남성 자원자에서 로베글리타존과 엠파글리플로진을 각각 단독으로 반복투여하거나 또는 로베글리타존과 엠파글리플로진을 병용하여 반복투여시 안전성 및 약동학적 특성을 비교 평가
2	3상	[19DM16022] (2017.07.19. 승인) D150와 D745 10mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 CKD-501을 추가 병용 투여하였을 때의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 위약대조군, 치료적 확증 임상시험 * 메트포르민 + 엠파글리플로진 10mg + 로베글리타존/위약
3	3상	[19DM17015] (2017.11.28. 승인) D150와 D745 25mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 CKD-501을 추가 병용 투여하였을 때의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 위약대조군, 치료적 확증 임상시험 * 메트포르민 + 엠파글리플로진 25mg + 로베글리타존/위약
[CKD-398] 엠파글리플로진/로베글리타존황산염 임상승인번호 : 33712		
1	1상	[A113_01BE2103/ ver1.0, 2021.04.26] 건강한 성인에서 CKD-398의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 교차 임상시험 * 엠파글리플로진-L-프롤린 + 로베글리타존 복합제 vs 엠파글리플로진+로베글리타존

- 의약품등의 사전검토 심사
 - 안전성 및 유효성에 관한 자료

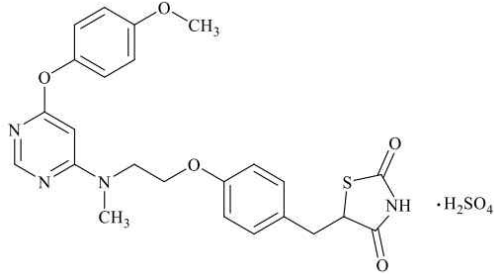
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

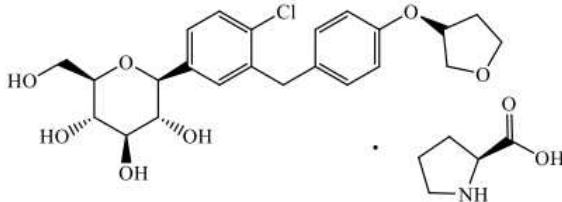
- 로베글리타존황산염 : DMF 등록번호 [REDACTED]

- 명칭 : 로베글리타존황산염
- 일반명 : Lobeglitazone Sulfate
- 분자식 : $C_{24}H_{24}N_4O_5S \cdot H_2SO_4$
- 구조식 :



○ 엠파글리플로진L-프로린 : DMF 등록번호 [REDACTED]

- 명칭 : 엠파글리플로진L-프로린
- 일반명 : Empagliflozin L-Proline
- 분자식 : $C_{23}H_{27}ClO_7 \cdot C_5H_9NO_2$
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 로베글리타존황산염 : 별첨규격에 따름

■ 성상	■ 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (■ 유연물질	■ 잔류용매시험	■ 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분	■ 강열잔분/회분/산불용성회분	
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

○ 엠파글리플로진L-프로린 : 별첨규격에 따름

■ 성상	■ 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (■ 유연물질	■ 잔류용매시험	■ 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분	■ 강열잔분/회분/산불용성회분	
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 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 ■ 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"/> 엔도독신/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

- DMF 등록번호로 같음함

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2°C, 60±5%RH	병 포장 용기(HDPE) / 캡(PP)	기준 내 적합함
가속시험	40±2°C, 75±5%RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- (0.5/10 mg) 기밀용기, 실온(1- 30 °C) 보관, 제조일로부터 24개월
(0.5/25 mg) 기밀용기, 실온(1- 30 °C) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

시험 종류	종 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)			GLP 준수	study #	결과
반복 투여 독성 시험	SD 래트	경구	4주		M	F	O	B201135	<ul style="list-style-type: none"> •사료섭취량 증가 : 수컷 고/중용량군 및 Em 단독투여군 •ALT 증가/증가경향 : 암수 고용량군 및 Em 단독투여군 •혈당 감소/감소경향 : 수컷 고/중용량 및 Em 단독투여군 •BUN 증가/증가경향 : 암수 고/중용량 및 Em 단독투여군 •부검 및 조직병리학적 검사 시 시험물질 과 연관된 이상 소견이 관찰되지 않음 •13주 반복투여독성시험의 고용량을 수컷 100/1mg/kg/day, 암컷 100/0.1mg/kg/day로 설정
				G1	0	0			
				G2	10/0.1	10/0.01			
				G3	50/0.5	50/0.02			
				G4	100/1	100/0.1			
				G5	Em100				
	G6	Lo1	Lo0.1						
	SD 래트	경구	13주		M	F	O	B201136	<ul style="list-style-type: none"> •NOAEL : 수컷 100/1mg/kg/day, 암컷 100/0.1mg/kg/day •PLT 감소 : 암수 고용량군, 수컷 중용량군, 암수 Lo단독투여군 •총적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB) 및 헤마토크리트치(HCT)의 감소 : 암컷 고용량군 및 Lo 단독투여군 •혈당, 칼슘, 나트륨, 염소 감소/감소경향, BUN 증가/증가경향 : 암수 고/중용량, Em 단독투여군 • 위의 미란 및 흑색병소: 수컷 고/중용량, Em 단독투여군 • 부신 구상대(zona glomerulosa) 비대 : 암수 고/중/저용량군 및 Em 단독투여군 • 부신, 신장의 장기중량 증가/증가경향 : 암수 고/중용량군, Em 단독투여군 •심장의 장기중량 증가/증가경향 : 수컷 중용량, 암수 고용량군, Lo 단독투여군 •회복군에서 이상소견 관찰되지 않음 [독성동태] • 엠파글리플로진L-프롤린 <ul style="list-style-type: none"> - 용량비례적 증가, - 성별차에 따라 암컷에서 AUC, Cmax 1.9~2.3배 - 복합투여, 반복투여에 의한 영향 관찰되지 않음 • 로베글리타존황산염 <ul style="list-style-type: none"> - 수컷 : 용량비례적 증가, 암컷은 용량 대비 더 높게 증가함 - 성별차에 따른 약물동태 차이 기보고됨 - 복합투여, 반복투여에 의한 영향 관찰되지 않음
				G1	0	0			
				G2	10/0.1	10/0.01			
				G3	50/0.5	50/0.02			
				G4	100/1	100/0.1			
G5				Em100					
G6	Lo1	Lo0.1							

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 해당없음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료

- 임상3상 2건, 임상1상 2건(DDI, BE) 제출

6.3. 생물약제학시험

[0.5/25mg]

단계	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																																												
[A113_01BE2103] 건강한 성인에서 CKD-398의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 교차임상시험																																																			
1상	생물학적 동등성	무작위배정 공개 단회투여 2X2 교차	건강한 성인 목표 : 30명 등록 : 37명 투여 : 30명 완료 : 23명 분석 : 26명	시험약 : CKD-398 0.5/25 mg (벤티번호 : GQ001FY9) 대조약 : CKD-501 (듀비에정0.5밀리그램 (췌중근당) (벤티번호 : EE002J14) D745 (사디양정25밀리그램엠파글리플로진), 한국베링거인겔하임주) (벤티번호 C17097)		<p>[약동학]</p> <ul style="list-style-type: none"> 혈중 로베글리타존, 엠파글리플로진 채혈시각 : 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 h 1차 평가변수 : C_{max}, AUC_t 2차 평가변수 : AUC_{inf}, T_{max}, $t_{1/2}$, Vd/F, CL/F 결과 : Lobeglitazone 및 empagliflozin의 AUC_t, C_{max}는 90% 신뢰구간이 의약품동등성평가기준인 0.8-1.25에 포함되어 시험약과 대조약은 약동학적으로 동등하다고 평가됨 <p>* 로베글리타존</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameter (unit)</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference)</th> <th rowspan="2">Intra CV¹(%)</th> </tr> <tr> <th>Test (N=26)</th> <th>Reference (N=26)</th> <th>Point Estimate</th> <th>90% Confidence Interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_t (h*ng/mL)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* 엠파글리플로진</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameter (unit)</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference)</th> <th rowspan="2">Intra CV¹(%)</th> </tr> <tr> <th>Test (N=26)</th> <th>Reference (N=26)</th> <th>Point Estimate</th> <th>90% Confidence Interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_t (h*ng/mL)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>[안전성]</p> <ul style="list-style-type: none"> 평가항목 : 이상반응, 검사실검사, 활력징후, 신체검사, 심전도검사 본 임상시험에서 각 약물투여 후 이상반응 및 약물이상반응의 발생율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p value = 0.1266, p value = 0.3369). 중대한 이상반응은 관찰되지 않았으며, 두 군에서 모두 안전성은 양호하였다. 	Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference)		Intra CV ¹ (%)	Test (N=26)	Reference (N=26)	Point Estimate	90% Confidence Interval	AUC_t (h*ng/mL)						C_{max} (ng/mL)						Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference)		Intra CV ¹ (%)	Test (N=26)	Reference (N=26)	Point Estimate	90% Confidence Interval	AUC_t (h*ng/mL)						C_{max} (ng/mL)						공복 상태에서 시험약 1정 또는 대조약 각 1정을 1회 복용
Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference)		Intra CV ¹ (%)																																														
	Test (N=26)	Reference (N=26)	Point Estimate	90% Confidence Interval																																															
AUC_t (h*ng/mL)																																																			
C_{max} (ng/mL)																																																			
Pharmacokinetic Parameter (unit)	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference)		Intra CV ¹ (%)																																														
	Test (N=26)	Reference (N=26)	Point Estimate	90% Confidence Interval																																															
AUC_t (h*ng/mL)																																																			
C_{max} (ng/mL)																																																			

[0.5/10mg] - 0.5/25mg와 비교용출 수행

- 품목허가를 위한 함량고저(0.5/25→0.5/10mg) 비교용출시험자료를 제출하였으며, 자사 고품량 제제 CKD-398 0.5/25mg와 비교용출시험결과 동등하였음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과																																				
1상	임상약리시험																																										
	[19DDI16005] 건강한 남성 자원자에서 Lobeglitazone 및 Empagliflozin의 약물상호작용을 평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 반복투여, 교차임상시험	건강한 성인 남성	- 시험대상자수 : 30명 (완료 25명) [투여용량 및 투여기간] Table 1. Subjects allocation according to randomized groups	<table border="1"> <thead> <tr> <th>순서군</th> <th>대상자 수</th> <th>제1기</th> <th>휴약기</th> <th>제2기</th> <th>휴약기</th> <th>제3기</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>5</td> <td>E</td> <td rowspan="6">7일 이상</td> <td>L</td> <td rowspan="6">7일 이상</td> <td>E+L</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>5</td> <td>E</td> <td>E+L</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>5</td> <td>L</td> <td>E</td> <td>E+L</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>5</td> <td>L</td> <td>E+L</td> <td>E</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>5</td> <td>E+L</td> <td>E</td> <td>L</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>5</td> <td>E+L</td> <td>L</td> <td>E</td> </tr> </tbody> </table> <p>* E: Empagliflozin 25 mg QD for 5 days * L: Lobeglitazone sulfate 0.5 mg QD for 5days * E+L: Empagliflozin 25 mg + Lobeglitazone sulfate 0.5 mg QD for 5days</p>	순서군	대상자 수	제1기	휴약기	제2기	휴약기	제3기	A	5	E	7일 이상	L	7일 이상	E+L	B	5	E	E+L	L	C	5	L	E	E+L	D	5	L	E+L	E	E	5	E+L	E	L	F	5	E+L	L	E
순서군	대상자 수	제1기	휴약기	제2기	휴약기	제3기																																					
A	5	E	7일 이상	L	7일 이상	E+L																																					
B	5	E		E+L		L																																					
C	5	L		E		E+L																																					
D	5	L		E+L		E																																					
E	5	E+L		E		L																																					
F	5	E+L		L		E																																					

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 임상3상 2건 제출

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
Metformin + Empagliflozin(25mg) add-on Lobeglitazone							
3상	[19DM17015] D150과 D745 25mg 병용요법으로 혈당치를 조절하지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 CKD-50을 추가 병용 투여하였을 때의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관,	다 기관, 무작위 배정, 이중 눈 가림, 평행, 위약대조군, 척입 치료 임	(치료기)총 211명 (등재 219/완료211) Randomized : 110/109 FAS: 108/108 PPS: 93/95 (연장기) 201명 FAS: 102/99 PPS: 87/83 • 최소 8주 이상 경구용 혈당강화제를 복용한 환자로, 당화혈색소(HbA1c)	• 시험약 : 듀비에정0.5밀리그램(로베글리타존황산염) - 매일 일정한 시간에 1정씩 경구투여 • 위약: 시험약의 위약 • 병용약1: 자디앙정25밀리그램(엠파글리플로진), 한국베링거인겔하임(주) • 병용약2-1: 글루코파지정500밀리그램(메트포르민염산염), 머크(주) • 병용약2-2: 글루코다운오알서방정750밀리그램(메트포르민염	24주 +28주 연장	[유효성] • (1차)기저치(baseline) 대비 24주 후 당화혈색소(HbA1c)의 변화량 • (2차) - 기저치(baseline) 대비 24주, 52주 후 Glycemic parameters 변화량 - 기저치(baseline) 대비 24주, 52주 후 Lipid parameters 변화량 - 기저치(baseline) 대	[유효성] • 1차 평가변수: 우월성 입증 * 베이스라인 대비 24주째 HbA1c 변화량(LS mean) : 시험군 -0.76% vs 대조군 -0.17% * 중간 변화량 평균 차이 : -0.59% [95% CI (-0.76, -0.43), p<0.0001] • (치료기) 2차 평가변수 - 기저치 대비 24주 시점의 Glycemic parameters 변화량

<p>무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 치료적 임상시험</p>	<p>이평조확</p>	<p>7~10%인 환자</p>	<p>산염), 한올바이오파마(주) • 병용약2-3: 글루파정850밀리그램(메트포르민염산염), (주)다림바이오텍 • 병용약2-4: 글루코파지엑스알서방정1000밀리그램(메트포르민염산염), 머크(주) • 배경요법 : 메트포르민 \geq 1,000 mg</p>	<p>[안전성 평가] 활력징후, 신체검사, 임상적 이상반응, 실험실 검사 등</p>	<p>비 52주 후 HbA1c 변화량 - 24주, 52주 시점의 당화혈색소(HbA1c)가 6.5%, 7% 미만인 대상자의 비율</p> <p>: FPG -12.86 vs +0.70mg/dL(p<0.0001) : HOMA-IR -0.66 vs -0.14(p=0.0009) : HOMA-β +7.10 vs -3.99(p<0.0001) : QUICKI +0.01 vs 0.00 (p=0.0002) - 기저치(baseline) 대비 24주 시점의 Lipid parameters 변화량 :HDL-C 3.92 vs 0.57 (p=0.0017) :FFA -110.51 vs 24.42 (p=0.0004) :Apo-B -4.13 vs 2.14(p=0.0086) :small dense LDL-C pattern 군간 통계적으로 유의한차이를 보임 :이외 TC, TG 등 주요파라메터에서는 통계적으로 유의하지 않거나, 군간차이가 확인되지 않음 - 24주 시점의 당화혈색소(HbA1c)가 6.5%, 7% 미만인 시험대상자의 비율 : 7%미만 44.44% vs 12.96%(p<0.0001) : 6.5%미만 13.89% vs 2.78% (p=0.0031)</p> <p>[연장기] • 기저치 대비 52주 시점의 당화혈색소(HbA1c) 변화량 : 시험군 -0.79% vs 교차투여군 -0.79%로 52주 시점에서 두군간 유사수준으로 기저치 대비 통계적 유의성을 보임(p<0.00001) • 기저치 대비 52주 시점의 Glycemic parameters 변화량 : FPG -15.73 vs -16.33mg/dL : HOMA-IR -0.70 vs -0.81 : HOMA-β +6.85 vs +6.95 : QUICKI +0.01 vs +0.01 • 기저치(baseline) 대비 52주 시점의 Lipid parameters 변화량 : 통계적으로 유의한 변화를 보인 평가변수 :TG -22.83 vs -15.61 :HDL-C 2.94 vs 4.70 :FFA -103.83 vs -87.22 :small dense LDL-C pattern의 개선이 각 군 당 통계적으로 유의함 :이외 파라메터에서는 통계적으로 유의하지 않거나, 경향성이 확인되지 않음 • 52주 시점의 당화혈색소(HbA1c)가 6.5%, 7% 미만인 시험대상자의 비율 : 7%미만 48.04% vs 42.42% : 6.5%미만 15.69% vs 10.10%</p> <p>[안전성] - 이상반응: 약물이상반응 및 중대한 이상반응은 군간 통계적 차이가 없음 * 주연구기간동안 약물이상반응은 시험군 13명(11.82%, 14건), 대조군 19명(17.43%, 25건) - 이상반응은 주연구기간 동안 68명(109건), 연장연구기간 동안 44명(65건), 약물이상반응은 주연구기간동안 32명(39건), 연장연구기간동안 18명(23건), 중대한 약물이상반응은 주연구기간 동안 2건(4건)발생함 - 치료기간 중 가장 많이 발</p>
------------------------------------	-------------	------------------	---	---	---

							<p>생한 약물이상반응은 Arthralgia 3명(1.37%, 3건)으로 군간 통계적 유의한 차이가 없었으며, 연장기 Chronic gastritis, 'Nasopharyngitis' 각 2명(2.02%, 2건)으로 치료기와 다른 양상의 특이적 약물이상반응은 없었음.</p> <p>- 중대한 이상반응으로 주연구기간동안 시험군에서 Anal haemorrhage, 'Large intestine polyp', 'Pulmonary mass', 'Anal polyp'이, 대조군에서 Diabetic foot, 'Intervertebral disc protrusion' 등이 발생하였으며 군간 통계적 유의한 차이는 없었고, 모두 중등증이었으나 Diabetic foot 외에는 인과관계가 없었음. 연장기에는 Accessory navicular syndrome, 'Radius fracture', 'Pyelonephritis acute'이 발생하였으나, 모두 임상시험용 의약품과 인과관계가 없었음.</p> <p>- 중대한 약물이상반응은 주연구기간 중 대조군에서만 2명(0.91%, 4건) 보고되었으며 Diabetic foot, Duodenal ulcer임</p> <p>- 주연구기간 중 CPK 비정상, 연장기 중 TSH 비정상 등이 발생하였으나, 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음.</p> <p>- 체중, 허리둘레가 시험군에서 유의하게 증가하였고 군간 차이도 통계적으로 유의하였음. 이외 유의한 차이는 확인되지 않음</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Metformin + Empagliflozin(10mg) add-on Lobeglitazone

3상	[16DM16022] D150과 D745 10mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 CKD-501을 추가했을 때의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 증 임상시험	다 기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 증 임상시험	(치료기)총 216명 (등재 230/완료216) Randomized : 116/114 FAS: 115/112 PPS: 96/78 (연장기) 195명 FAS: 107/97 PPS: 80/71 <ul style="list-style-type: none"> 최소 8주 이상 경구용 혈당강화제를 복용한 환자로, 당화혈색소(HbA1c) 7~10%인 환자 	<ul style="list-style-type: none"> 시험약 : 듀비에정0.5밀리그램(로베글리타존항산염) <ul style="list-style-type: none"> 매일 일정한 시간에 1정씩 경구투여 위약1: 시험약의 위약 병용약1: 자디양정10밀리그램(엠파글리플로진), 한국베링거인겔하임(주) 병용약2-1: 글루코파지정500밀리그램(메트포르민염산염), 머크(주) 병용약2-2: 글루코다운오알서방정750밀리그램(메트포르민염산염), 한올바이오파마(주) 병용약2-3: 글루코파정850밀리그램(메트포르민염산염), (주)다림바이오텍 병용약2-4: 글루코파지엑스알서방정1000밀리그램(메트포르민염산염), 머크(주) <p>배경요법 : 메트포르민 \geq 1,000 mg</p>	24주 +28주 연장	<p>[유효성]</p> <ul style="list-style-type: none"> (1차)기저치(baseline) 대비 24주 후 당화혈색소(HbA1c)의 변화량 (2차) <ul style="list-style-type: none"> 기저치(baseline) 대비 24주, 52주 후 Glycemic parameters 변화량 기저치(baseline) 대비 24주, 52주 후 Lipid parameters 변화량 기저치(baseline) 대비 52주 후 HbA1c 변화량 24주, 52주 시점의 당화혈색소(HbA1c)가 6.5%, 7% 미만인 대상자의 비율 <p>[안전성 평가] 활력징후, 신체검사, 임상적 이상반응, 실험실 검사 등</p>	<p>[유효성]</p> <ul style="list-style-type: none"> 1차 평가변수: 우월성 입증 <ul style="list-style-type: none"> * 베이스라인 대비 24주째 HbA1c 변화량(LS mean) : 시험군 -0.91% vs 대조군 -0.18% * 군간 변화량 평균 차이 : -0.73% [95% CI (-0.89, -0.57), p<0.0001] (치료기) 2차 평가변수 <ul style="list-style-type: none"> - 기저치 대비 24주 시점의 Glycemic parameters 변화량 <ul style="list-style-type: none"> : FPG -13.49 vs +4.58mg/dL(p<0.0001) : HOMA-β +9.88 vs -2.20(p<0.0001) : QUICKI +0.01 vs 0.00 (p<0.0001) : HOMA-IR -0.37 vs -0.07(p=0.0777)로 통계적 유의성 없음 - 기저치(baseline) 대비 24주 시점의 Lipid parameters 변화량 <ul style="list-style-type: none"> :TG -24.28 vs -4.78 (p=0.0306) :HDL-C 5.35 vs 0.89 (p<0.0001) :Apo-B -6.76 vs 0.47(p=0.0005) :small dense LDL-C pattern 군간 통계적으로 유의한차이를 보임 - 이외 TC 등 주요파라미터에서는 통계적으로 유의하지 않거나, 군간차이가 확인되지 않음
----	--	----------------------------------	--	---	-------------	--	--

						<p>- 24주 시점의 당화혈색소 (HbA1c)가 6.5%, 7% 미만인 시험대상자의 비율 : 7%미만 48.70% vs 13.39%(p<0.0001) : 6.5%미만 19.13% vs 2.68% (p=0.0001)</p> <p>[연장기] • 기저치 대비 52주 시점의 당화혈색소(HbA1c) 변화량 : 시험군 -0.92% vs 교차투여군 -0.82%로 52주 시점에서 두군간 유사수준으로 기저치 대비 통계적 유의성을 보임(p<0.00001) • 기저치 대비 52주 시점의 Glycemic parameters 변화량 : FPG -14.32 vs -13.42mg/dL : HOMA-IR -0.58 vs -0.40 : HOMA-β +5.91 vs +10.06 : QUICKI +0.01 vs +0.01 • 기저치(baseline) 대비 52주 시점의 Lipid parameters 변화량 : 통계적으로 유의한 변화를 보인 평가변수 : HDL-C 4.15 vs 3.73 : small dense LDL-C pattern의 개선이 각 군 당 통계적으로 유의함 : 이의 파라미터에서는 통계적으로 유의하지 않거나, 경향성이 확인되지 않음 • 52주 시점의 당화혈색소 (HbA1c)가 6.5%, 7% 미만인 시험대상자의 비율 : 7%미만 44.86% vs 45.36% : 6.5%미만 14.95% vs 17.53%</p> <p>[안전성] - 이상반응: 약물이상반응 및 중대한 이상반응은 군간 통계적 차이가 없음 * 주연구기간 동안 약물이상반응은 시험군 19명(16.52%, 23건), 대조군 12명(10.71%, 14건) - 이상반응은 주연구기간 동안 62명(86건), 연장연구기간 동안 51명(82건), 약물이상반응은 주연구기간 동안 31명(37건), 연장연구기간 동안 25명(38건), 중대한 약물이상반응은 주연구기간 동안 1명(1건), 연장연구기간 동안 1명(1건) 발생함 - 치료기간 중 가장 많이 발생한 약물이상반응은 'Constipation' 5명(2.20%, 5건), 'Cystitis', 'Osteoporosis', 'Hypoaesthesia' 각 2명(0.88%, 2건)이었고, 군간 통계적 유의한 차이가 없었음. 연장기에 발생한 약물이상반응은 'Cough', 'Dyspepsia' 각각 2명(1.83%, 2건), 'Nasopharyngitis' 1명(0.92%, 2건)으로 치료기와 다른 양상의 특이적 약물이상반응은 없었음. - 중대한 이상반응으로 'Rotator cuff syndrome', 'Large intestine polyp', 'Arthritis bacterial', 'Diffuse large B-cell lymphoma', 'Cerebral infarction'이 발생하였으며</p>
--	--	--	--	--	--	---

						<p>군간 통계적 유의한 차이는 없었고, cerebral infarction을 제외하고 임상시험용의약품과 인과관계가 없었으며 회복중/회복됨</p> <ul style="list-style-type: none"> - 중대한 약물이상반응은 대조군에서 1명(0.44%, 1건) 보고되었으며 Cerebral infarction임 - AST, ALT, CPK, LDH 비정상이 발생하였으나, 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음 - 체중이 시험군에서 유의하게 증가하였고 군간 차이도 통계적으로 유의하였음. 이의 유의한 차이는 확인되지 않음
--	--	--	--	--	--	--

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1. [19DM17015] D150과 D745 25mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 CKD-501을 추가병용 투여하였을 때의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 위약대조군, 치료적 확증 임상시험(2018.03.29. ~ 2021.12.09.)

- 시험목적 : Metformin과 Empagliflozin 25mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 CKD-501 또는 위약을 추가병용투여하여 유효성과 안전성을 비교평가
 - 1차 목적 : 각 투여군에서 기저치(baseline) 대비 24주 시점의 당화혈색소(HbA1c)의 변화량을 비교하여, CKD-501을 추가병용투여한 군이 위약추가 병용투여한 군에 비해 당화혈색소의 감소효과가 우월함을 증명하고자 하였다.
 - 2차 목적 :
 - 1) 기저치(baseline) 대비 24주 시점의 Glycemic parameters (Fasting plasma glucose, HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI) 변화량을 군간 비교
 - 2) 24주 시점의 당화혈색소(HbA1c)가 6.5%, 7% 미만인 시험대상자의 비율을 군간 비교
 - 3) 기저치(baseline) 대비 24주 시점의 Lipid parameters (Total Cholesterol, Triglycerides, LDL - C, HDL-C, non-HDL - C, Small Dense LDL - C, FFA, Apo-AI/B/CIII) 변화량을 군간 비교
 - 4) 신체검사, vital sign, 실험실검사, 이상반응 등을 통하여 약물의 안전성을 평가
- 시험설계 : 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 위약대조군 임상시험

[유효성 평가]

<치료기, 주연구(0~24주)>

- [1차 유효성 평가 변수] 주 분석군인 mFAS에서 1차 유효성평가변수인 HbA1c 변화량에 대한 분석결과, 시험군은 기저치 대비 24주 시점 -0.76(± 0.07)%, 대조군은 -0.17(± 0.07)% 감소하였으며, 통계적으로 유의한 차이를 보임(p<0.0001, p=0.0112). 투여기간 HbA1c 변화량의 차이는 0.59%로 통계적으로 유의하여 시험군이 대조군에 비해 혈당강하효과가 우월함을 입증함(p<0.0001). HbA1c의 감소는 임상시험용의약품 투여기간에 의존적인 경향을 보였음. mPPS에서도 유사한 결과를 보임(p<0.0001).
- [2차 유효성 평가 변수]
 - 기저치(baseline) 대비 24주 시점의 Glycemic parameters(Fasting plasma glucose, HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI) 변화량
 - : FPG -12.86 vs +0.70mg/dL(p<0.0001), HOMA-IR -0.66 vs -0.14(p=0.0009), HOMA-β +7.10 vs -3.99(p<0.0001), QUICKI +0.01 vs 0.00 (p=0.0002)로 모든 파라미터에서 군간 통계적으로 유의한 차이가 확인되었고 mPPS에서도 유사한 결과를 나타냄.
 - 기저치(baseline) 대비 24주 시점의 Lipid parameters(total cholesterol, triglycerides, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, Small Dense LDL-C, FFA, Apo-AI/B/CIII) 변화량
 - : HDL-C 3.92 vs 0.57 (p=0.0017), FFA -110.51 vs 24.42 (p=0.0004), Apo-B -4.13 vs 2.14(p=0.0086), small

- dense LDL-C pattern에서 군간 통계적으로 유의한 차이를 보임
- : 이외 TC, TG 등 주요 파라미터에서는 통계적으로 유의하지 않거나, 군간 차이가 확인되지 않으며, mPPS에서도 유사한 결과를 보임.
- : Small dense LDL-C 관련 시험군에서 투여전 대비 투여 후 유의한 Pattern 변화를 보였으나, 대조군에서는 유의한 변화를 보이지 않았으며(시험군; p=0.0002, 대조군; p=0.5892), 투여군간 차이도 통계적으로 유의하였음(p=0.0011). mPPS에서도 유사한 경향을 보임.
- 24주 시점의 당화혈색소(HbA1c)가 6.5%, 7% 미만인 시험대상자의 비율
- : mFAS에서 7%미만 시험대상자 비율은 시험군 44.44%, 대조군 12.96%로 통계적 유의한 차이를 보임 (p<0.0001) 6.5% 미만인 시험자 비율도 시험군 13.89%, 대조군 2.78%로 통계적 유의한 차이를 확인함 (p=0.0031). mPPS에서도 동일한 경향을 보임.

<연장기(24~52주)>

- 기저치(baseline) 대비 52주(E-Visit 3) 후의 당화혈색소(HbA1c) 변화량
 - 시험군에서 기저치 대비 52주 후에는 평균 -0.79(± 0.09)% 감소함(p<0.0001). 교차투여군은 기저치 대비 52주 후에는 평균 -0.79(± 0.09)% 감소하여(p<0.0001). 시험군의 치료기(0~24주) 동안 감소한 HbA1c와 교차투여군의 연장기(24~52주)동안 감소한 HbA1c는 유사한 경향을 보임. 52주 시점에는 두군간 HbA1c가 유사한 정도로 확인되었고 투여군내 통계적으로 유의하게 감소하였으며, mPPS에서도 유사한 경향을 보임.
- 기저치(baseline) 대비 52주 시점의 Glycemic parameters(Fasting plasma glucose, HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI) 변화량
 - Fasting plasma glucose(이하, FPG)는 시험군은 연장기 후 평균-15.73(±2.04)mg/dL 감소하여(p<0.0001) FPG가 안정적으로 유지되는 경향을 보였음. 교차투여군은 연장기에 기저치 대비 평균 -16.33(± 2.04)mg/dL 감소하여 통계적으로 유의한 감소를 나타냄(p<0.0001). mPPS에서도 유사한 경향을 보임.
 - HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI는 시험군에서 임상시험용의약품 투여기간동안 지속적으로 개선되는 경향을 보였으며(52주시점 p<0.0001, p=0.0108, p<0.0001), 교차투여군에서는 연장기에 개선되는 경향을 나타냄.(52주시점 p<0.0001, p=0.0106, p<0.00001). Glycemic parameters 중, FPG, HOMA-β 및 QUICKI 분석결과는 mPPS에서 유사한 경향을 보임.
- 기저치(baseline) 대비 52주 시점의 Lipid parameters(total cholesterol, triglycerides, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, Small Dense LDL-C, FFA, Apo-AI/B/CIII) 변화량
 - TG(triglycerides)는 시험군에서 기저치 대비 52주 후 -22.83 mg/dL로 통계적으로 유의한 감소를 보였으며 (p=0.0004), 교차투여군에서 기저치 대비 연장기에 -15.61mg/dL로 통계적으로 유의하게 감소하는 것이 확인됨(p=0.0166).
 - HDL-C는 시험군에서 기저치 대비 52주 시점 2.94 mg/dL 증가로 통계적으로 유의한 증가를 보였으며(p=0.0012), 교차투여군에서는 연장기에 4.70mg/dL 증가하여 통계적으로 유의한 증가를 확인함(p<0.0001). FFA의 경우, 시험군에서 기저치 대비 52주 시점 -103.83uEq/L로 통계적으로 유의한 감소를 보였으며 (p=0.0004), 교차투여군에서는 기저치 대비 연장기에 -87.22uEq/L로 통계적으로 유의하게 감소하는 것을 확인할 수 있음(p=0.0035).
 - 이외 total cholesterol, LDL-C, Non-HDL-C, Apo-AI, Apo-B, Apo-CIII에서는 통계적으로 유의하지 않거나, 군간 차이가 확인되지 않으며, mPPS에서도 유사한 결과를 보임.
 - Small dense LDL-C 관련 52주 시점에서 시험군 및 대조군의 개선된 대상자의 비율이 증가하였음. 시험군은 52주 시점 29.17%, 교차투여군은 52주 시점 29.47%로 52주 시점의 변화는 통계적으로 유의하였음(p=0.0006). mPPS에서도 유사한 경향을 보임.
- 52주 시점의 당화혈색소(HbA1c)가 6.5%, 7% 미만인 시험대상자의 비율
 - : mFAS에서 7%미만 시험대상자 비율은 시험군 48.04%, 교차투여군 42.42%, 6.5% 미만인 시험자 비율은 시험군 15.69%, 교차투여군 10.10%로 교차투여군은 52주 시점 개선되는 경향을 보임. mPPS에서도 동일한 경향을 보임.

[안전성 평가]

<치료기, 주연구(0~24주)>

- [이상반응] Safety set에 해당하는 219명 중 68명(31.05%, 109건)에서 이상반응이 보고되었고, 시험군에서 31명(28.18%, 47건), 대조군에서 37명(33.94%, 62건)으로 이상반응발현율은 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음($p=0.3567$).
 - 이상반응 계열별로는 'Infections and infestations' 계열 20명(9.13%, 21건), 'Gastrointestinal disorders' 계열 16명(7.31%, 23건), 'Musculoskeletal and connective tissue disorders' 계열 11명(5.02%, 13건)의 순서였고, 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 계열은 없었음. 이상반응별로는 'Large intestine polyp'이 6명(2.74%, 6건)으로 가장 많았고, 다음으로 'Nasopharyngitis', 'Urinary tract infection' 및 'Arthralgia'이 각 4명(1.83%, 4건) 등의 순으로 보고됨. 투여군별 통계적으로 유의한 차이를 보이는 이상반응은 없었음.
 - 전체 이상반응 중 경증 60명(27.40%, 89건), 중등증은 13명(5.94%, 18건), 중증은 2명(0.91%, 2건)이었고, 가장 많은 경증 이상반응은 'Nasopharyngitis', 'Urinary tract infection'이 각 4명(1.83%, 4건), 가장 많은 중등증 이상반응은 'Large intestine polyp'이 2명(0.91%, 2건)이었음. 중증이상반응은 'Intervertebral disc protrusion'과 'Diabetic foot'이 각 1명(0.46%, 1건)씩 발생함.
- [약물이상반응] 219명 중 32명(14.61%, 39건)에서 보고되었고, 시험군에서 13명(11.82%, 14건), 대조군에서 19명(17.43%, 25건)으로 약물이상반응발현율은 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음($p=0.2397$).
 - 약물이상반응별로는 'Arthralgia'가 3명(1.37%, 3건)으로 가장 많았고, 'Dyspepsia', 'Nasopharyngitis', 'Cough'가 각 2명(0.91%, 2건), 'Diabetic foot'은 1명(0.46%)에서 3건, 이외의 약물이상반응은 모두 1명(0.46%)에서 1건씩 보고되었음. 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 약물이상반응은 없었음.
- [중대한 이상반응] 중대한 이상반응은 8명(3.65%, 13건)이 보고되었고 시험군에서 2명(1.82%, 4건), 대조군에서 6명(5.50%, 9건)으로 발현율의 투여군간 유의한 차이는 없었음($p=0.1706$)
 - 시험군에서 발생한 중대한 이상반응은 'Anal haemorrhage', 'Large intestine polyp', 'Pulmonary mass', 'Anal polyp'였고 'Anal polyp'을 제외한 3건의 중대한 이상반응은 1명의 시험대상자에서 보고됨. 시험군에서 보고된 중대한 이상반응은 모두 중등증이나, 임상시험용의약품과의 인과관계는 없는 것으로 평가됨. 대조군에서는 'Diabetic foot' 1명(0.92%, 3건), 'Intervertebral disc protrusion' 1명(0.92%, 2건) 등이 보고됨.
- [중대한 약물이상반응] 중대한 약물이상반응은 대조군에서 2명(0.91%, 4건) 발생함
 - 중대한 약물이상반응은 전체 219명 중 2명(0.91%)에서 4건 보고되었으며, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않음($p=0.2466$) 중대한 약물이상반응은 모두 대조군에서 보고되었으며, 4건 중 3건은 한 명의 시험대상자에서 보고된 동일약물이상반응(Diabetic foot)으로 중증도 변화에 따른 것으로 판단됨.
- 사망, 다른 중대한 이상반응이나 유의한 이상반응은 발생하지 않음
- [실험실 검사 평가] 혈액학검사, Glycemic parameters 검사, 요검사 및 기타 실험실검사서 임상적으로 의미 있는 비정상 시험대상자는 관찰되지 않았고, 일반화학검사 중 'CPK' 항목에서 임상적으로 의미있는 비정상인 시험대상자가 시험군에서 1명 조사되었으나 투여 후 24주 시점을 제외한 다른 시점에서는 모두 정상범위 이내로 일시적인 이상으로 판단하였음. 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않음($p=0.4977$)
- [활력징후, 신체검사, 다른 안전성 관련 관찰 결과] 투여군간 유의한 차이를 보인 항목은 맥박($p=0.0273$), 체중($p<0.0001$)과 허리둘레($p=0.0001$)였음. 맥박은 투여기간동안 맥박 변화량에 경향성이 없고 정상범위 이내로 확인되어 임상적으로 의미있는 결과는 아닌 것으로 사료됨. 체중은 기저치 대비 24주 시점에 시험군에서는 $+1.77(\pm 2.22)$ kg 증가, 대조군에서는 $-0.82(\pm 1.84)$ kg 감소하였으며, 각 투여군내에서 기저치 대비 통계적으로 유의한 차이인 것으로 나타남(각 $p<0.0001$). 로베글리타존의 기전적 특성이 반영된 것으로 보이며, CKD-501(로베글리타존)의 허가용 임상시험에서 보고된 것과 유사한 수준이었음. 허리둘레에서도 체중과 유사한 경향을 보였으나, 체중의 변화로 인한 것으로 판단가능함.
 - 안저검사서 4명, 골밀도검사서 3명 임상시험용의약품 투여전 혹은 투여 후 임상적으로 의미있는 비정상을 보인 시험대상자가 있으나, 기저질환으로 당뇨병성망막병증이나 골다공증을 가지고 있었기에 임상적으로 의미는 없을 것으로 보임.

- [구제요법] 치료기 완료 시점 구제요법 대상자는 없었음.

<연장기, 24~52주>

- [이상반응] 연장기동안 Safety set에 해당하는 201명 중 44명(21.89%, 65건)에서 이상반응이 보고되었고, 시험군에서 23명(22.55%, 34건), 교차투여군에서 21명(21.21%, 31건)이었음
 - 이상반응 계열별로는 시험군에서는 'Infections and infestations' 계열이 6명(5.88%, 6건)으로 가장 많았고, 다음으로 'Gastrointestinal disorders' 계열이 5명(4.90%, 6건), 'Surgical and medical procedures' 계열이 3명(2.94%, 3건)등의 순이었으며, 교차투여군에서는 'Infections and infestations' 및 'Gastrointestinal disorders' 계열이 각각 4명(4.04%, 4건), 'Reproductive system and breast disorders' 계열이 3명(3.03%, 3건) 등이었음. 이상반응별로는 시험군에서는 'Upper respiratory tract infection', 'Large intestine polyp', 'Chronic gastritis' 등이 2명(1.96%, 2건)에서 보고되었고, 이외에는 모두 1명에서 1건씩 보고되었으며, 교차투여군에서는 2명(2.02%)에서 2건 보고된 'Nasopharyngitis'을 제외하고 모두 1명에서 1건씩 보고되었음.
 - TZD 계열의 주된 이상반응에 대해 확인한 결과 부종은 연장기에 교차투여군에서만 2명(2.02%, 2건) 보고됨. 연장기에 새롭게 보고된 것으로 경증이었고 1건은 임상시험용의약품과의 인과관계가 명백함으로 평가되었음. 골절은 모두 외상에 의한 골절로 인과관계가 없었으며, 심부전 및 AST/ALT 증가는 보고되지 않음.
 - 연장기(24~52주) 전체 이상반응 중 시험군에서는 경증이 20명(19.61%, 27건), 중등증이 4명(3.92%, 5건), 중증이 2명(1.96%, 2건)이었으며 중증 이상반응은 'Injury, poisoning and procedural complications' 계열의 'Radius fracture', 'Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)' 계열의 'Gastric cancer'였다. 교차투여군에서는 경증이 17명(17.17%, 24건), 중등증이 6명(6.06%, 6건), 중증이 1명(1.01%, 1건)으로 중증이상반응은 'Infections and infestations' 계열의 'Pyelonephritis acute'였음.
- [약물이상반응] 201명 중 18명(8.96%, 23건)에서 보고되었고, 시험군에서 9명(8.82%, 11건), 교차투여군에서 9명(9.09%, 12건)이었음.
 - 약물이상반응별로 시험군에서는 'Chronic gastritis', 교차투여군에서는 'Nasopharyngitis'가 각각 2명(2.02%, 2건)씩 보고되었으며, 이외 약물이상반응과 교차투여군에서 발생한 약물이상반응은 모두 1명에서 1건씩으로, 치료기와 다른 양상을 보이는 약물이상반응은 없었음.
- [중대한 이상반응] 중대한 이상반응은 3명(1.49%, 3건)이 보고되었고 시험군에서 2명(1.96%, 2건), 교차투여군에서 1명(1.01%, 1건)이었음.
 - 연장기 동안 새롭게 발현한 중대한 이상반응은 시험군에서 2명(1.96%, 2건), 교차투여군에서 1명(1.01%, 1건)으로, 시험군에서 'Accessory navicular syndrome', 'Radius fracture', 교차투여군에서 'Pyelonephritis acute'였음. 3건 모두 임상시험용의약품과의 인과관계는 없는 것으로 평가되었고, 비약물 치료 또는 치료 약물 병용투여를 통해 회복됨.
- [중대한 약물이상반응] 중대한 약물이상반응은 발생하지 않음.
- 사망, 다른 중대한 이상반응이나 유의한 이상반응은 발생하지 않음
- [실험실 검사 평가] 혈액학검사, Glycemic parameters 검사, 요검사 및 기타 실험실검사에서 임상적으로 의미 있는 비정상 시험대상자는 관찰되지 않았고, 기타 실험실 검사 중 'TSH' 항목에서 임상적으로 의미있는 비정상인 시험대상자가 시험군 및 교차투여군에서 각 1명 조사되었으나 군내 통계적 유의한 차이는 없었음. 이외 확인된 의미있는 비정상 결과는 이상사례로 수집되었고 경증이며, 임상시험용의약품과 관련성이 없는 것으로 판단됨.
- [활력징후, 신체검사, 다른 안전성 관련 관찰 결과] 임상시험용의약품 투여 전 대비 투여 후 52주 시점에서 시험군과 교차투여군 모두 유의한 차이를 보인 항목은 체중(각각 $p < 0.0001$, $p = 0.0001$)이었고, 그 외에 기저치 대비 52주 시점의 유의한 차이를 보인 항목은 시험군에서 허리둘레($p = 0.0004$), 교차투여군에서 수축기혈압($p = 0.0022$)이었음. 체중은 52주 시점에 시험군은 $2.22(\pm 3.01)$ kg, 교차투여군은 $1.27(\pm 2.81)$ kg 증가하였으며 로베글리타존의 기전적 특성이 반영된 것으로 보임. 허리둘레에서도 체중과 유사한 경향을 보였으나, 체중의 변화로 인한 것으로 판단가능함. 수축기혈압은 정상범위에서 큰 차이가 없어 임상적으로 의미가 없을 것으로 보임.
 - 안저검사에서 2명, 골밀도검사에서 2명 임상시험용의약품 투여전 혹은 투여 후 임상적으로 의미있는 비정상

을 보인 시험대상자가 있으나, 기저질환으로 백내장, 망막염, 당뇨병성망막병증이나 골다공증을 가지고 있었기에 임상적으로 의미는 없을 것으로 보임.

- [구제요법] 치료기 완료 시점 구제요법 대상자는 없었음.

<전체 시험기간(0~52주)>-연장기에 참여한 시험군 대상자

- [이상반응] 전체 임상시험기간(0~52주)동안 발생한 이상반응은 Safety set에 해당하는 시험군 대상자 102명 중 39명(38.24%, 77건)에서 발생하였고, 약물이상반응은 19명(18.63%, 24건)이 보고되었음. 중대한 이상반응은 4명(3.92%, 6건)이 보고되었고, 중대한 약물이상반응은 보고되지 않음.
- 이상반응 계열별로 살펴보면, 'Infections and infestations' 계열이 14명(13.73%, 14건)으로 가장 많았고, 다음으로 'Gastrointestinal disorders' 계열이 9명(8.82%, 14건), 'Musculoskeletal and connective tissue disorders' 계열이 7명(6.86%, 9건) 순이었으며, 이상반응별로는, 'Large intestine polyp'가 6명(5.88%, 6건)으로 가장 많았고, 다음으로 'Nasopharyngitis', 'Pruritus'가 각각 3명(2.94%, 3건)씩 등의 순이었음. 52주까지 투여한 시험군에서 TZD 계열약물의 주요 이상반응인 부종(1명, 0.98%, 1건) 등의 이상반응발현율은 증가하지 않았으며, 전체 임상시험 기간동안 발생한 이상반응 중 치료기 및 연장기에서 보고된 이상반응과 비교 시 주목할만한 특이점은 확인되지 않음
- 전체 이상반응을 중증도별로 분류하였을 때, 경증이 36명(35.29%, 64건), 중등증이 8명(7.84%, 11건), 중증이 2명(1.96%, 2건)으로, 중증이상반응은 'Injury, poisoning and procedural complications' 계열의 'Radius fracture', 'Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)' 계열의 'Gastric cancer'였음.
- [약물이상반응] 102명 중 19명(18.63%, 24건)에서 보고되었고, 'Nasopharyngitis', 'Chronic gastritis'가 2명(1.96%, 2건), 그 외 약물이상반응은 모두 1명에서 1건 보고되었음. 부종 등 TZD 계열 주요 이상반응의 발현율은 증가하지 않았으며, 치료기 및 연장기에 비교하여 전체 임상시험 기간동안 특이한 약물이상반응은 보고되지 않음.
- [중대한 이상반응] 중대한 이상반응은 4명(3.92%, 6건)으로, 'Anal haemorrhage', 'Anal polyp', 'Large intestine polyp', 'Accessory navicular syndrome', 'Radius fracture', 'Pulmonary mass'였음. 발생한 중대한 이상반응은 대부분 중등증으로 임상시험용의약품과의 인과관계는 없는 것으로 평가되었으며, 비약물치료를 통해 회복됨.
- [중대한 약물이상반응] 중대한 약물이상반응은 발생하지 않음.
- 사망, 다른 중대한 이상반응이나 유의한 이상반응은 발생하지 않음

2. [19DM16022] D150과 D745 10mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 CKD-501을 추가병용 투여하였을 때의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 위약대조군, 치료적 확증 임상시험(2017.09.04. ~ 2020.12.02.)

- 시험목적 : Metformin과 Empagliflozin 10mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 CKD-501 또는 위약을 추가병용투여하여 유효성과 안전성을 비교평가
 - 1차 목적 : 각 투여군에서 기저치(baseline) 대비 24주 시점의 당화혈색소(HbA1c)의 변화량을 비교하여, CKD-501을 추가병용투여한 군이 위약추가 병용투여군에 비해 당화혈색소의 감소효과가 우월함을 증명하고자 하였다.
 - 2차 목적 :
 - 1) 기저치(baseline) 대비 24주 시점의 Glycemic parameters (Fasting plasma glucose, HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI) 변화량을 군간 비교
 - 2) 24주 시점의 당화혈색소(HbA1c)가 6.5%, 7% 미만인 시험대상자의 비율을 군간 비교
 - 3) 기저치(baseline) 대비 24주 시점의 Lipid parameters (Total Cholesterol, Triglycerides, LDL - C, HDL-C, non-HDL - C, Small Dense LDL - C, FFA, Apo-AI/B/CIII) 변화량을 군간 비교
 - 4) 신체검사, vital sign, 실험실검사, 이상반응 등을 통하여 약물의 안전성을 평가
- 시험설계 : 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 위약대조군 임상시험

[유효성 평가]

<치료기, 주연구(0~24주)>

- [1차 유효성 평가 변수] 주 분석군인 mFAS에서 1차 유효성평가변수인 HbA1c 변화량에 대한 분석결과, 시험군은 기저치 대비 24주 시점 $-0.91\%(\pm 0.06)$, 대조군은 $-0.18\%(\pm 0.06)$ 감소하였으며, 통계적으로 유의한 차이를 보임 ($p<0.0001$, $p=0.0049$). 투여군간 HbA1c 변화량의 차이는 0.73%로 통계적으로 유의하여 시험군이 대조군에 비해 혈당강하효과가 우월함을 입증함($p<0.0001$). HbA1c의 감소는 임상시험용의약품 투여기간에 의존적인 경향을 보였음. mPPS에서도 유사한 결과를 보임($p<0.0001$).
- [2차 유효성 평가 변수]
 - 기저치(baseline) 대비 24주 시점의 Glycemic parameters(Fasting plasma glucose, HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI) 변화량
 - : FPG -13.49 vs $+4.58$ mg/dL($p<0.0001$), HOMA-IR -0.37 vs 0.07 ($p=0.0777$), HOMA- β $+9.88$ vs -2.20 ($p<0.0001$), QUICKI $+0.01$ vs 0.00 ($p<0.0001$)로 HOMA-IR 외 모든 파라미터에서 군간 통계적으로 유의한 차이가 확인되었고 mPPS에서도 유사한 결과를 나타냄.
 - 기저치(baseline) 대비 24주 시점의 Lipid parameters(total cholesterol, triglycerides, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, Small Dense LDL-C, FFA, Apo-AI/B/CIII) 변화량
 - : HDL-C 5.35 vs 0.89 ($p<0.0001$), Apo-B -6.76 vs 0.47 mg/dL($p=0.0005$), small dense LDL-C pattern에서 군간 통계적으로 유의한 차이를 보임
 - : 이외 TC, TG 등 주요 파라미터에서는 통계적으로 유의하지 않거나, 군간 차이가 확인되지 않으며, mPPS에서도 유사한 결과를 보임.
 - : Small dense LDL-C가 2차 유효성 평가변수로 설정되어 있으나, '가능할 경우 분석'하도록 계획서에서 설정하고 있었기에 Small dense LDL-C 대신 LDL 입자의 pattern 변화를 평가한 것은 중요한 보완사항이 되지 않을 것으로 판단됨.
 - * small dense LDL이 Pattern A인 시험대상자에 비해 Pattern B인 시험대상자는 심혈관질환의 위험도가 증가할 수 있음.
 - : Small dense LDL-C 관련 시험군에서 투여전 대비 투여 후 유의한 Pattern 변화를 보였으나, 대조군에서는 유의한 변화를 보이지 않았으며(시험군; $p=0.0249$, 대조군; $p=0.4313$), 투여군간 차이도 통계적으로 유의하였음($p=0.0046$). mPPS에서도 유사한 경향을 보임.
 - 24주 시점의 당화혈색소(HbA1c)가 6.5%, 7% 미만인 시험대상자의 비율
 - : mFAS에서 7%미만 시험대상자 비율은 시험군 48.70%, 대조군 13.39%로 통계적 유의한 차이를 보임 ($p<0.0001$) 6.5% 미만인 시험자 비율도 시험군 19.13%, 대조군 2.68%로 통계적 유의한 차이를 확인함 ($p=0.0001$). mPPS에서도 동일한 경향을 보임.

<연장기(24~52주)>

- 기저치(baseline) 대비 52주(E-Visit 3) 후의 당화혈색소(HbA1c) 변화량
 - 시험군에서 기저치 대비 52주 후에는 평균 $-0.92\%(\pm 0.08)$ 감소함($p<0.0001$). 교차투여군은 기저치 대비 52주 후에는 평균 $-0.82\%(\pm 0.09)$ 감소하여($p<0.0001$) 시험군의 치료기(0~24주) 동안 감소한 HbA1c와 교차투여군의 연장기(24~52주)동안 감소한 HbA1c는 유사한 경향을 보임. 52주 시점에는 두군간 HbA1c가 유사한 정도로 확인되었고 투여군내 통계적으로 유의하게 감소하였으며, mPPS에서도 유사한 경향을 보임.
- 기저치(baseline) 대비 52주 시점의 Glycemic parameters(Fasting plasma glucose, HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI) 변화량
 - Fasting plasma glucose(이하, FPG)는 시험군은 연장기 후 평균 -14.32 mg/dL(± 2.42) 감소하여($p<0.0001$) FPG가 안정적으로 유지되는 경향을 보였음. 교차투여군은 연장기에 기저치 대비 평균 -13.42 mg/dL(± 2.59) 감소하여 통계적으로 유의한 감소를 나타냄($p<0.0001$). mPPS에서도 유사한 경향을 보임.
 - HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI는 시험군에서 임상시험용의약품 투여기간동안 지속적으로 개선되는 경향을 보

였으며(52주 시점 - 0.58 p<0.0001, 5.91 p=0.0380, 0.01 p<0.0001), 교차투여군에서는 치료기(0~24주)에서 개선되지 않았다가 연장기에 개선되는 경향을 나타냄. (52주시점 - 0.40 p=0.0009, 10.06 p=0.0011, 0.01 p=0.0043). Glycemic parameters 중, FPG, HOMA-β 및 QUICKI 분석결과는 mPPS에서 유사한 경향을 보임.

- 기저치(baseline) 대비 52주 시점의 Lipid parameters(total cholesterol, triglycerides, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, Small Dense LDL-C, FFA, Apo-AI/B/CIII) 변화량
 - TG(triglycerides)는 시험군에서 기저치 대비 24주 - 26.55 및 52주 후 - 22.30 mg/dL로 통계적으로 유의한 감소를 보였으며(p=0.0006, p=0.0056), 교차투여군에서 기저치 대비 24주 시점에 통계적으로 유의한 감소를 보이지 않다가(p=0.3714), 연장기에 - 11.96mg/dL로 감소하는 경향을 확인할 수 있었으나 통계적 유의성은 없었음(p=0.1654).
 - HDL-C는 시험군에서 기저치 대비 52주 시점 4.15 mg/dL 증가로 통계적으로 유의한 증가를 보였으며 (p<0.0001), 교차투여군에서는 기저치 대비 연장기에 3.73 mg/dL 증가하여 통계적으로 유의한 증가를 확인할 수 있음(p=0.0001). FFA의 경우, 시험군에서 기저치 대비 52주시점 -102.65uEq/L로 통계적으로 유의한 감소를 보였으며(p=0.0020), 교차투여군에서는 기저치 대비 연장기에 -59.36uEq/L로 감소하는 경향을 확인할 수 있었으나 통계적 유의성은 없었음(p=0.1001).
 - 이외 total cholesterol, LDL-C, Non-HDL-C, Apo-AI, Apo-B, Apo-CIII에서는 통계적으로 유의하지 않거나, 구간 차이가 확인되지 않으며, mPPS에서도 유사한 결과를 보임.
 - Small dense LDL-C 관련 52주 시점에서 시험군 및 대조군의 개선된 대상자의 비율이 증가하였음. 시험군은 52주 시점 31.64%, 교차투여군은 52주 시점 31.18%로 52주 시점의 변화는 통계적으로 유의하였음(p=0.0029, p=0.0041). mPPS에서도 유사한 경향을 보임.
- 52주 시점의 당화혈색소(HbA1c)가 6.5%, 7% 미만인 시험대상자의 비율
 - : mFAS에서 7% 미만 시험대상자 비율은 시험군 44.86%, 교차투여군 45.36%, 6.5% 미만인 시험자 비율은 시험군 14.95%, 교차투여군 17.53%로 시험군은 결과가 유지되고, 교차투여군은 52주 시점 개선되는 경향을 보임. mPPS에서도 동일한 경향을 보임.

[안전성 평가]

<치료기, 주연구(0~24주)>

- [이상반응] Safety set에 해당하는 227명 중 62명(27.31%, 86건)에서 이상반응이 보고되었고, 시험군에서 35명(30.43%, 47건), 대조군에서 27명(24.11%, 39건)으로 이상반응발현율은 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.2847).
 - 이상반응 계열별로는 'Infections and infestations' 계열 15명(6.61%, 15건), 'Gastrointestinal disorders' 계열 11명(4.85%, 14건), 'Musculoskeletal and connective tissue disorders' 계열 9명(3.96%, 9건)의 순서였고, 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 계열은 없었음. 이상반응별로는 'Constipation'이 5명(2.20%, 5건)으로 가장 많았고, 다음으로 'Cystitis' 및 'Pruritus genital'이 각각 4명(1.76%, 4건) 등의 순으로 보고됨. 투여군별 통계적으로 유의한 차이를 보이는 이상반응은 없었음.
 - TZD 계열의 주된 이상반응인 부종이 시험군 3명(2.61%, 3건)에서 보고되었으나, 동일 계열약물인 피오글리타존 임상시험에서 보고된 부종 발현율(30mg: 6.0%; 45mg: 13.9%)에 비해 낮음. 이외 골절이 시험군 1명(0.87%, 1건), 뇌경색이 대조군 1명(0.87%, 1건)에서 발생함.
 - * 로베글리타존 단일제의 단독요법 및 메트포르민 병용요법 임상3상에서 보고된 부종은 시험군 7명(6.25%), 메트포르민 병용요법 시 5명(3.91%)로 안전성 우려는 적은 것으로 판단됨.
 - 전체 이상반응 중 경증은 52명(22.91%, 65건), 중등증은 13명(5.73%, 15건), 중증은 6명(2.64%, 6건)이었고, 가장 많은 경증 이상반응은 'Constipation'이 4명(1.76%, 4건) 및 'Cystitis' 및 'Nasopharyngitis'가 3명(1.32%, 3건), 가장 많은 중등증 이상반응은 'Cystitis', 'Gastroenteritis', 'Influenza', 'Pharyngitis'가 각 1명(0.44%, 1건)이었음. 중증이상반응은 'Arthritis bacterial'과 'Cerebral infarction', 'Rotator cuff syndrome', 'Radius fracture', 'Diabetic retinopathy', 'Diffuse large b-cell lymphoma'이 각 1명(0.44%, 1건)씩 발생함.

- [약물이상반응] 227명 중 31명(13.66%, 37건)에서 보고되었고, 시험군에서 19명(16.52%, 23건), 대조군에서 12명(10.71%, 14건)으로 약물이상반응발현율은 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음($p=0.2027$).
 - 약물이상반응별로는 'Constipation'이 5명(2.20%, 5건)으로 가장 많았고, 'Cystitis', 'Osteoporosis' 및 'Hypoaesthesia'가 각 2명(0.88%, 2건), 그 외 약물이상반응은 'Abdominal discomfort', 'Dermatitis infected' 등으로 모두 1명(0.44%, 1 건)에서 보고되었음. 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 약물이상반응은 없었음.
- [중대한 이상반응] 중대한 이상반응은 5명(2.20%, 5건)이 보고되었고 시험군에서 1명(0.87%, 1건), 대조군에서 4명(3.57%, 4건)으로 발현율의 투여군간 유의한 차이는 없었음($p=0.2085$).
 - 시험군에서 발생한 중대한 이상반응은 'Rotator cuff syndrome'였으며, 중증이었으나 임상시험용의약품과의 인과관계는 없었고, 임상시험용의약품의 용량 변화 및 Empagliflozin, Metformin 관련 조치 없이 치료약물 병용투여로 회복됨. 대조군에서는 'Large intestine polyp', 'Arthritis bacterial', 'Diffuse large B-cell lymphoma', 'Cerebral infarction' 등이 보고됨. 임상시험용의약품과의 인과관계는 없거나 적음으로 판단되었으며, 'Diffuse large B-cell lymphoma' 외에는 회복중이거나 회복됨.
- [중대한 약물이상반응] 중대한 약물이상반응은 대조군에서 1명(0.89%, 1건) 발생함.
 - 중대한 약물이상반응은 전체 227명 중 1명(0.44%)에서 1건 보고되었으며, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않음($p=0.4934$). 해당 약물이상반응은 대조군에서 보고된 Cerebral infarction로 임상시험용의약품과 인과관계는 적을 것으로 판단되고 치료약물 병용투여로 회복됨.
- 사망, 다른 중대한 이상반응이나 유의한 이상반응은 발생하지 않음
- [실험실 검사 평가] 혈액학검사, Glycemic parameters 검사, 요검사 및 기타 실험실검사에서 임상적으로 의미 있는 비정상 시험대상자는 관찰되지 않았고, 일반화학검사 중 'AST', 'ALT', 'CPK', 'LDH' 항목에서 임상적으로 의미 있는 비정상 대상자가 각 1명씩 조사되었으나 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않음 ($p=1.0000$)
- [활력징후, 신체검사, 다른 안전성 관련 관찰 결과] 투여군간 유의한 차이를 보인 항목은 체중($p<0.0001$)이었음. 체중은 기저치 대비 24주 시점에 시험군에서는 1.27kg(± 2.26) 증가, 대조군에서는 -0.69kg(± 2.12) 감소하였으며, 각 투여군내에서 기저치 대비 통계적으로 유의한 차이인 것으로 나타남($p<0.0001$, $p=0.0008$). 로베글리타존의 기전적 특성이 반영된 것으로 보이며, CKD-501(로베글리타존)의 허가용 임상시험에서 보고된 것과 유사한 수준이었음.
 - 신체검사 상 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 의미 있는 비정상을 보인 대상자가 시험군과 대조군에서 각각 1명씩 발생하였고, 발목부상 등의 소견으로, 모두 이상반응으로 수집됨. 심전도검사서 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 의미 있는 비정상을 보인 대상자는 시험군에서 1명이었고, 부정맥소견으로 이상반응으로 수집됨. 안저 검사서 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 의미 있는 비정상을 보인 대상자는 대조군에서 1명이었으며, 비중식성당뇨병성망막병증으로 이상반응으로 수집됨. 골밀도검사서 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 의미 있는 비정상을 보인 대상자는 시험군에서 2명이었고, 골다공증과 골밀도 감소 소견으로 모두 이상반응으로 수집됨.
- [병용약물] 227명 중 210명(92.51%)가 병용약물을 하나 이상 복용하고 있었으며, 'Cardiovascular system'계열 약물이 197명(86.78%)으로 가장 많았고, 대부분 고혈압치료제로 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보임 ($p=0.0013$) 이외 다른 병용약물에서는 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음.
- [구제요법] 치료기 완료 시점 구제요법 대상자는 없었음.

<연장기, 24~52주>

- [이상반응] 연장기동안 Safety set에 해당하는 206명 중 51명(24.76%, 82건)에서 이상반응이 보고되었고, 시험군에서 27명(24.77%, 44건), 교차투여군에서 24명(24.74%, 38건)이었음
 - 이상반응 계열별로는 시험군에서는 'Musculoskeletal and connective tissue disorders' 계열이 8명(7.34%, 9건)으로 가장 많았고, 다음으로 'Respiratory, thoracic and mediastinal disorders' 계열이 5명(4.59%, 6건),

'Gastrointestinal disorders'과 'Nervous system disorders' 계열이 4명(3.67%, 각각 6건, 4건)등의 순이었으며, 교차투여군에서는 'Infections and infestations' 계열이 6명(6.19%, 7건)으로 가장 많았고, 다음으로, 'Gastrointestinal disorders', 'Musculoskeletal and connective tissue disorders', 'General disorders and administration site conditions', 'Skin and subcutaneous tissue disorders' 계열이 각각 3명(3.09%, 4건) 등의 순이었음. 이상반응별로는 시험군에서는 'Cough'가 3명(2.75%, 3건)으로 가장 많았고, 다음으로 'Arthralgia', 'Intervertebral disc protrusion', 'Dyspepsia'가 각각 2명(1.83%, 2건)씩 등의 순이었으며, 교차투여군에서는 'Arthralgia', 'Back pain', 'Musculoskeletal pain' 등이 각각 1명(1.03%, 1건)이었음.

- TZD 계열의 주된 이상반응에 대해 확인한 결과 부중은 연장기에 시험군 1명(0.92%, 1건), 교차투여군 2명(2.06%, 2건) 보고됨. 연장기에 새롭게 보고된 것으로 경증 2건, 중등증 1건이며, 임상시험용의약품과의 인과관계가 있는 것으로 평가되었음. 이외 골절, 심부전, AST/ALT 증가는 보고되지 않음. 치료기에 발생한 TZD 계열 이상반응(부중 3건, 골절 1건, 뇌경색 1건)은 말초 부중 1건을 제외하고 치료기/연장기동안 회복됨.
- 연장기(24~52주) 전체 이상반응 중 시험군에서는 경증이 20명(18.35%, 34건), 중등증이 7명(6.42%, 9건), 중증이 1명(0.92%, 1건)이었으며 중증 이상반응은 'Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)' 계열의 'Lipoma'였고, 중등증 이상반응은 Musculoskeletal and connective tissue disorders' 계열에서 가장 많이 보고되었으며 'Intervertebral disc protrusion', 'Musculoskeletal chest pain', 'Osteopenia'가 각각 1명(0.92%, 1건)이었음. 교차투여군에서는 경증이 22명(22.68%, 35건), 중등증이 2명(2.06%, 2건), 중증이 1명(1.03%, 1건)으로 중증이상반응은 'Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)' 계열의 'Chronic myeloid leukaemia'였고, 중등증 이상반응은 'Infections and infestations' 계열의 'Ear infection'와 'Injury, poisoning and procedural complications' 계열의 'Ligament sprain'이었음.
- [약물이상반응] 206명 중 25명(12.14%, 38건)에서 보고되었고, 시험군에서 15명(13.76%, 25건), 교차투여군에서 10명(10.31%, 13건)이었음.
 - 약물이상반응별로 시험군에서는 'Cough', 'Dyspepsia'가 각각 2명에서 2건씩, 'Nasopharyngitis'가 1명에서 2건 보고되었으며, 이외 약물이상반응과 교차투여군에서 발생한 약물이상반응은 모두 1명에서 1건씩으로, 치료기와 다른 양상을 보이는 약물이상반응은 시험군에서는 'Cough', 'Nasopharyngitis', 교차투여군에서는 'Rotator cuff syndrome', 'Upper respiratory tract infection'으로, 치료기와 보고된 바가 다른 특이적인 약물이상반응은 없었음.
- [중대한 이상반응] 중대한 이상반응은 8명(3.88%, 8건)이 보고되었고 시험군에서 5명(4.59%, 5건), 교차투여군에서 3명(3.09%, 3건)이었음
 - 연장기 동안 새롭게 발현한 중대한 이상반응은 시험군에서 'Benign laryngeal neoplasm', 'Lipoma', 'Diarrhoea', 'Intervertebral disc protrusion', 'Nephrolithiasis', 교차투여군에서 'Chronic myeloid leukaemia', 'Ear infection', 'Ligament sprain'이었음. 경증 및 중등증으로 모두 임상시험용의약품과의 인과관계는 없는 것으로 평가되었고, Chronic myeloid leukaemia외에는 치료 약물 병용투여를 통해 회복됨.
- [중대한 약물이상반응] 새롭게 발생한 중대한 약물이상반응은 시험군에서 발생한 'Nephrolithiasis' 1건이었고, 인과관계가 적을 것으로 판단되었으며 치료약물 병용투여로 회복됨
- 사망, 다른 중대한 이상반응이나 유의한 이상반응은 발생하지 않음
- [실험실 검사 평가] 일반화학검사, Glycemic parameters 검사, 요검사 및 기타 실험실검사에서 임상적으로 의미있는 비정상 시험대상자는 관찰되지 않았고, 혈액화학검사의 'WBC', 'Neutrophils', 'Lymphocytes', 'Monocyte', 'Eosinophils' 및 기타실험실검사의 'TSH'에서 임상적으로 의미있는 비정상 대상자가 각 1명씩 조사되었으나 군내 통계적 유의한 차이는 없었음. 해당 결과는 모두 한명의 대상자에서 확인된 결과로, 임상시험용의약품과 관련성이 없는 것으로 판단됨.
- [활력징후, 신체검사, 다른 안전성 관련 관찰 결과] 임상시험용의약품 투여 전 대비 투여 후 52주 시점에서 시험군과 교차투여군 모두 유의한 차이를 보인 항목은 체온(각각 $p=0.00003$, $p=0.0001$) 및 체중($p<0.0001$, $p=0.0002$)이었고, 그 외에 기저치 대비 52주 시점의 유의한 차이를 보인 항목은 시험군에서 맥박($p=0.0342$) 및 허리둘레($p=0.0138$)이었음. 체중은 52주시점에서 시험군은 $2.00\text{kg}(\pm 2.61)$, 교차투여군은 $1.19\text{kg}(\pm 3.01)$ 증가

하였으며 로베글리타존의 기전적 특성이 반영된 것으로 보임. 허리둘레에서도 체중과 유사한 경향을 보였으나, 체중의 변화로 인한 것으로 판단가능함. 맥박은 임상적으로 의미가 없는 변화로 판단됨.

- 신체검사 결과, 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 의미있는 비정상을 보인 대상자가 시험군과 교차투여군에서 각각 1명씩 발생하였고, 어깨통증, 발백선으로 2건 모두 치료기에 발생했으며 연장기까지 지속됨. 발백선의 경우, 당뇨 기저질환에 대한 발관리 미흡으로 발생한 이상반응으로 판단함. 심전도검사에서도 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 의미있는 비정상을 보인 대상자는 교차투여군에서 1명이었고, 흉부불편감으로 이상반응으로 수집됨. 안저검사에서도 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 의미있는 비정상을 보인 대상자는 시험군에서 1명, 교차투여군에서 2명이었고, 비증식성당뇨성망막병증, 당뇨성망막병증, 눈건조증후군이었음. 비증식성당뇨성망막병증, 당뇨성망막병증은 연장기에 새롭게 발생한 이상반응이었으며, 눈건조증후군은 치료기에 발생한 이상반응으로 연장기까지 지속됨.
- [병용약물] 206명 중 188명이 연장기 동안 새롭게 투여하게 된 병용약물이 있으며, 투여군별로는 시험군에서 103명(94.50%, 556건), 교차투여군에서 85명(87.63%, 460건)이 보고됨. ‘Cardiovascular system’ 계열 약물을 복용한 대상자가 시험군 101명, 교차투여군 78명으로 가장 많았고, 대부분 이상지질혈증 및 고지혈증치료제였음.
- [구제요법] 치료기 완료 시점 구제요법 대상자는 없었음.

<전체 시험기간(0~52주)-연장기에 참여한 시험군 대상자>

- [이상반응] 전체 임상시험기간(0~52주)동안 발생한 이상반응은 Safety set에 해당하는 시험군 대상자 109명 중 49명(44.95%, 96건)에서 발생하였고, 약물이상반응은 25명(22.94%, 44건)이 보고되었음. 중대한 이상반응은 6명(5.50%, 6건)이 보고되었고, 중대한 약물이상반응은 1명(0.92%, 1건) 보고됨.
- 이상반응 계열별로 살펴보면, ‘Musculoskeletal and connective tissue disorders’ 계열이 14명(12.84%, 18건)으로 가장 많았고, 다음으로 ‘Infections and infestations’ 계열이 10명(9.17%, 11건), ‘Gastrointestinal disorders’ 계열이 9명(8.26%, 11건) 등의 순이었음. 이상반응별로는 ‘Osteoporosis’가 4명(3.67%, 4건)으로 가장 많았고, 다음으로 ‘Osteopenia’, ‘Nasopharyngitis’가 각각 3명(2.75%, 4건)씩, ‘Arthralgia’, ‘Dizziness’, ‘Hypoesthesia’가 각각 3명(2.75%, 3건)씩 등의 순이었음
- TZD 계열의 주된 이상반응에 대해 확인한 결과 부종은 4명(3.67%, 4건), 골절 1명(0.92%, 1건)이었음.
- 전체 이상반응을 중증도별로 분류하였을 때, 경증이 45명(41.28%, 77건), 중등증이 13명(11.93%, 16건), 중증이 3명(2.75%, 3건)으로, 중증이상반응은 ‘Musculoskeletal and connective tissue disorders’ 계열의 ‘Rotator cuff syndrome’, ‘Injury, poisoning and procedural complications’ 계열의 ‘Radius fracture’, ‘Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)’ 계열의 ‘Lipoma’였고, 중등증 이상반응은 ‘Gastrointestinal disorders’ 계열 및 ‘Musculoskeletal and connective tissue disorders’ 계열에서 가장 많이 보고되었으며, 각 이상반응은 모두 1명에서 1건씩 보고됨.
- [약물이상반응] 109명 중 25명(22.94%, 44건)에서 보고되었고, ‘Hypoesthesia’가 3명에서 3건, ‘Osteoporosis’, ‘Periodontitis’, ‘Constipation’, ‘Dyspepsia’, ‘Oedema’, ‘Headache’, ‘Cough’가 각각 2명에서 2건씩, ‘Nasopharyngitis’가 1명에서 2건이었고, 그 외 약물이상반응은 모두 1명에서 1건이었음.
- [중대한 이상반응] 중대한 이상반응은 109명 중 6명(5.50%, 6건)으로, ‘Benign laryngeal neoplasm’, ‘Lipoma’, ‘Diarrhoea’, ‘Intervertebral disc protrusion’, ‘Rotator cuff syndrome’, ‘Nephrolithiasis’였음. 발생한 중대한 이상반응은 대부분 경증 및 중등증으로 임상시험용의약품과의 인과관계는 없는 것으로 평가되었으며, 대부분 임상시험용의약품의 용량 변화없이 치료약물 병용투여를 통해 회복중이거나 회복됨.
- [중대한 약물이상반응] 대상자 109명에서 전체 임상시험기간(0~52주)동안 발생한 중대한 이상반응 중 임상시험용의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 ‘Nephrolithiasis’ 1건으로, 인과관계 가능성은 적음으로 판단되었으며, 임상시험용의약품의 용량 변경없이 치료약물 병용투여를 통해 회복중이거나 회복됨
- 사망, 다른 중대한 이상반응이나 유의한 이상반응은 발생하지 않음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) : 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) : 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 : 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6) : 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

[19DM17015, Met/Empa 25mg add-on lobeglitazone]

- Metformin($\geq 1000\text{mg}$)과 Empagliflozin 25mg으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 Lobeglitazone 병용 투여하는 24주간의 치료기 및 28주간의 연장기동안 진행된 임상 3상으로, 치료기 주분석 mFAS(216명), 보조분석 mPPS(188명), 연장기 주분석 mFAS(201명), 보조분석 mPPS(170명)을 대상으로 함.
- 1차 유효성평가변수인 HbA1c 변화량에 대한 분석 결과, 시험군에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 감소하여 우월성을 입증함(-0.59(-0.76 ~ -0.43), $p < 0.0001$). 이러한 시험군의 경우 치료기(0~24주)의 HbA1c 감소 효과는 연장기(24~52주)까지 유지됨을 확인하였으며, 교차투여군의 경우 치료기에는 HbA1c가 조절되지 않고 증가하는 경향을 보였으나 연장기 진입 이후 로베글리타존 병용투여를 통해 52주까지 통계적으로 유의하게 HbA1c가 감소함을 확인함.
- Glycemic parameters의 FPG, HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI 모두 시험군에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 개선됨을 확인하였음. 연장기 시험군에서는 임상시험용의약품 투여기간동안 지속적으로 개선되는 경향을 보였으며, 교차투여군에서는 치료기에서 개선되지 않았다가 연장기에서 개선되는 경향을 나타냄.
- Lipid parameters은 치료기(0~24주)에 대조군 대비 시험군에서 HDL-C, FFA 및 Apo-B가 투여기간 통계적으로 유의하게 개선됨이 확인되었음. 연장기에는 HDL-C, FFA의 경우 시험군에서 치료기 및 연장기에 통계적으로 유의하게 개선되는 경향을 보였으며, 교차투여군에서는 치료기에 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않다가 연장기에 통계적으로 유의하게 개선됨. 이외 파라미터는 유의한 변화가 없거나 치료기/연장기 간 통계적 유의성이 없었음. Small Dense LDL-C는 치료기 및 연장기 시험군에서 투여전 대비 투여후 유의한 Pattern 변화를 보였고, 투여기간 차이는 통계적으로 유의하였음.
- 24주 시점의 Hb1Ac의 7% 및 6.5% 미만인 시험대상자비율은 시험군에서 44.44%, 13.89%로 대조군 12.96%, 2.78% 대비 통계적으로 유의하게 높게 확인됨. 52주 시점의 HbA1c 분석결과, 7% 미만으로 달성한 시험대상자의 비율은 시험군에서 48.04%로 치료기 결과인 44.44%와 유사하였으며, 교차투여군에서는 42.42%로 치료기 결과인 12.96%에 비하여 증가하였음.
- 모든 결과에서 mFAS 및 mPPS의 결과가 유사한 경향을 보였으며, Metformin과 Empagliflozin 25mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서 CKD-501(Lobeglitazone) 0.5mg의 추가 병용은 혈당조절에 유효한 것으로 판단됨.

[19DM16022, Met/Empa 10mg add-on lobeglitazone]

- Metformin($\geq 1000\text{mg}$)과 Empagliflozin 10mg으로 혈당이 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 Lobeglitazone 병용 투여하는 24주간의 치료기 및 28주간의 연장기동안 진행된 임상 3상으로, 치료기 주분석 mFAS(227명), 보조분석 mPPS(174명), 연장기 주분석 mFAS(204명), 보조분석 mPPS(151명)을 대상으로 함.
- 1차 유효성평가변수인 HbA1c 변화량에 대한 분석 결과, 시험군에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 감소하여 우월성을 입증함(-0.73(-0.89 ~ -0.57), $p < 0.0001$). 이러한 시험군의 경우 치료기(0~24주)의 HbA1c 감소 효과는 연장기(24~52주)까지 유지됨을 확인하였으며, 교차투여군의 경우 치료기에는 HbA1c가 조절되지 않고 증가하는 경향을 보였으나 연장기 진입 이후 로베글리타존 병용투여를 통해 52주까지 통계적으로 유의하게 HbA1c가 감소함을 확인함.
- Glycemic parameters의 FPG, HOMA- β , QUICKI가 시험군에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 개선됨을 확인하였음(HOMA-IR는 통계적 유의성을 보이지 않음). 연장기 시험군에서는 HOMA-IR을 포함한 모든 파라미터에서 임상시험용의약품 투여기간동안 지속적으로 개선되는 경향을 보였으며, 교차투여군에서는 치료기에서 개선되지 않았다가 연장기에서 개선되는 경향을 나타냄. 52주 시점에서 연장기 시험군 및 교차투여군에서 통계적으로 유의한 개선을 보임

- Lipid parameters은 치료기(0~24주)에 대조군 대비 시험군에서 HDL-C, TG 및 Apo-B가 투여군간 통계적으로 유의하게 개선됨이 확인되었음.(met/empa 25mg 임상 3상에서는 TG 대신 FFA가 개선을 보임) 연장기에는 HDL-C, FFA의 경우 시험군에서 치료기 및 연장기에 통계적으로 유의하게 개선되는 경향을 보였으며, 교차투여군에서는 치료기에 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않다가 연장기에 통계적으로 유의하게 개선됨. 이외 파라메터는 유의한 변화가 없거나 치료기/연장기 간 통계적 유의성이 없었음. Small Dense LDL-C는 치료기 및 연장기 시험군에서 투여전 대비 투여후 유의한 Pattern 변화를 보였고, 투여군간 차이는 통계적으로 유의하였음.
- 24주 시점의 Hb1Ac의 7% 및 6.5% 미만인 시험대상자비율은 시험군에서 48.70%, 19.13%로 대조군 13.39%, 2.68% 대비 통계적으로 유의하게 높게 확인됨. 52주 시점의 HbA1c 분석결과, 7% 미만으로 달성한 시험대상자의 비율은 시험군에서 44.86%로 치료기 결과인 48.70%와 유사하였으며, 교차투여군에서는 45.36%로 치료기 결과인 19.13%에 비하여 증가하였음.
- 모든 결과에서 mFAS 및 mPPS의 결과가 유사한 경향을 보였으며, Metformin과 Empagliflozin 10mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서 CKD-501(Lobeglitazone) 0.5mg의 추가 병용은 혈당조절에 유효한 것으로 판단됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

[19DM17015, Met/Empa 25mg add-on lobeglitazone]

- 치료기 Safety set 219명, 연장기 201명을 대상으로 안전성평가가 수행됨. 치료기(0~24주) 동안 전체 이상반응은 Safety set 219명 중 68명(31.05%, 109건) 발생하였고, 투여군별로는 시험군에서 31명(28.18%, 47건), 대조군에서 37명(33.94%, 62건)이 보고되었으며, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 보고된 이상반응은 경증이 60명(27.40%, 89건), 중등증이 13명(5.94%, 18건), 중증이 2명(0.91%, 2건)이었음. 연장기(24~52주) 동안 전체 이상반응은 safety set 201명 중 시험군에서 23명(22.55%, 34건), 교차투여군에서 21명(21.21%, 31건)이 보고되었으며, 시험군에서는 경증이 20명(19.61%, 27건), 중등증이 4명(3.92%, 5건), 중증이 2명(1.96%, 2건)이었고 교차투여군에서는 경증이 17명(17.17%, 24건), 중등증이 6명(6.06%, 6건), 중증이 1명(1.01%, 1건)이었음.
- 약물이상반응은 32명(14.61%, 39건)으로 시험군에서 13명(11.82%, 14건), 대조군에서 19명(17.43%, 25건)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 약물이상반응별로는 ‘Arthralgia’(관절통)가 3명(1.37%, 3건), ‘Dyspepsia’, ‘Nasopharyngitis’, ‘Cough’가 각 2명(0.91%, 2건) 순이었음. ‘Diabetic foot’가 1명(0.46%)에서 3건, 이외의 약물이상반응은 모두 1명(0.46%)에서 1건씩이었음. 연장기동안 약물이상반응은 201명 중 18명(8.96%, 23건)에서 보고되었고, 시험군에서 9명(8.82%, 11건), 교차투여군에서 9명(9.09%, 12건)이었음. 치료기와 다른 양상을 보이는 약물이상반응은 없었음.
- 중대한 이상반응은 8명(3.65%, 13건) 발생하였고, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 시험군에서 발생한 중대한 이상반응은 ‘Anal haemorrhage’, ‘Large intestine polyp’, ‘Pulmonary mass’, ‘Anal polyp’으로 ‘Anal polyp’을 제외한 3건의 중대한 이상반응은 1명의 시험대상자에서 보고됨. 시험군에서 보고된 중대한 이상반응은 모두 중등증이나, 임상시험용의약품과의 인과관계는 없는 것으로 평가됨. 대조군에서는 ‘Diabetic foot’ 1명(0.92%, 3건), ‘Intervertebral disc protrusion’ 1명(0.92%, 2건) 등이 보고됨. 연장기동안 중대한 이상반응은 3명(1.49%, 3건)이 보고되었고 시험군에서 2명(1.96%, 2건), 교차투여군에서 1명(1.01%, 1건)이었음. 연장기에 새롭게 발현된 중대한 이상반응은 3건이었으나 모두 인과관계가 없는 것으로 평가되었고, 회복됨.
- 중대한 약물이상반응은 시험군에서는 보고되지 않았으며, 대조군에서 보고된 총 4건의 중대한 약물이상반응 중 3건은 한명의 시험대상자에서 보고된 Diabetic foot으로 중증도변화에 따른 것으로 확인됨. 연장기에서도 중대한 약물이상반응은 발생하지 않음.
- 전체 이상반응, 약물이상반응 및 중대한 이상반응의 계열별 발현율 및 상세 이상반응의 발현율에서 투여군간 유의한 차이를 나타내는 항목은 없었고, 안전성과 관련한 실험실검사 결과 혈액학검사, Glycemic parameters 검사, 요검사 및 기타 실험실검사에서 임상적으로 의미있는 이상은 관찰되지 않았음. 활력징후 및 신체계측결과, 투여군간 유의한 차이를 보인 항목은 체중과 허리둘레로, 치료기 및 연장기에서 동일한 경향을 보임. 허리둘레는 체중 변화에 인한 것으로 사료되며, 체중 변화는 약물의 기전적 특성에 따른 것으로 해당 약물 허가 시

의 임상3상에서와 유사한 수준의 증가임.

- TZD 계열의 주된 이상반응인 부종 및 골절에 대해, 연장기에서 부종은 교차투여군 2명(2.02%, 2건) 발생하였으며, 경증으로 임상시험용의약품과의 인과관계는 1건에서 있었음.
- Metformin과 Empagliflozin 25mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자에서 Metformin과 Empagliflozin 25mg에 CKD-501 0.5mg을 추가로 병용투여하였을 때, 발생한 이상반응은 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 약물이상반응은 대부분각각의 약제에서 기보고된 이상반응이었고, 중대한 약물이상반응은 시험군에서 보고되지않음.

	치료기(0~24주)			P-value ^a	연장기(24~52주)		전체(0~52주)
	시험군 (n=110)	대조군 (n=109)	Total (n=219)		시험군 (N=102)	교차투여군 (N=99)	
AE	31 (28.18) [47]	37 (33.94) [62]	68 (31.05) [109]	0.3567 ^C	23 (22.55) [34]	21 (21.21) [31]	39 (38.24) [77]
ADR	13 (11.82) [14]	19 (17.43) [25]	32 (14.61) [39]	0.2397 ^C	9 (8.82) [11]	9 (9.09) [12]	19 (18.63) [24]
SAE	2 (1.82) [4]	6 (5.50) [9]	8 (3.65) [13]	0.1706 ^F	2 (1.96) [2]	1 (1.01) [1]	4 (3.92) [6]
SADR	-	2 (1.83) [4]	2 (0.91) [4]	0.2466 ^F	-	-	-

a: 투여군간 비교를 위한 Chi-square test(C) 결과 또는 Fisher's exact test(F) 결과

[19DM16022, Met/Empa 10mg add-on lobeplitazone]

- 치료기 Safety set 227명, 연장기 206명을 대상으로 안전성평가가 수행됨. 치료기(0~24주) 동안 전체 이상반응은 Safety set 227명 중 62명(27.31%, 86건) 발생하였고, 투여군별로는 시험군에서 35명(30.43%, 47건), 대조군에서 27명(24.11%, 39건)이 보고되었으며, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 보고된 이상반응은 경증은 52명(22.91%, 65건), 중등증은 13명(5.73%, 15건), 중증은 6명(2.64%, 6건)이었음. 연장기(24~52주) 동안 전체 이상반응은 safety set 206명 중 시험군에서 27명(24.77%, 44건), 교차투여군에서 24명(24.74%, 38건)이 보고되었으며, 시험군에서는 경증이 20명(18.35%, 34건), 중등증이 7명(6.42%, 9건), 중증이 1명(0.92%, 1건)이었고 교차투여군에서는 경증이 22명(22.68%, 35건), 중등증이 2명(2.06%, 2건), 중증이 1명(1.03%, 1건)이었음.
- 약물이상반응은 31명(13.66%, 37건)이었으며 시험군에서 19명(16.52%, 23건), 대조군에서 12명(10.71%, 14건)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 약물이상반응별로는 'Constipation'이 5명(2.20%, 5건)으로 가장 많았고, 'Cystitis', 'Osteoporosis', 'Hypoaesthesia' 및 'Pruritus genital'이 각 2명(0.88%)에서 2건씩 보고되었으며, 그 외 약물이상반응은 'Abdominal discomfort', 'Dermatitis infected' 등으로 모두 1명(0.44%)에서 1건이었음. 연장기동안 약물이상반응은 206명 중 25명(12.14%, 38건)에서 보고되었고, 시험군에서 15명(13.76%, 25건), 교차투여군에서 10명(10.31%, 13건)이었음. 치료기와 다른 양상을 보이는 약물이상반응은 없었음.
- 중대한 이상반응은 5명(2.20%, 5건) 발생하였고, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 시험군에서 발생한 중대한 이상반응은 'Rotator cuff syndrome'(회전근개증후군)으로 중증이었으나 임상시험용의약품과의 인과관계는 없었고 회복됨. 연장기동안 중대한 이상반응은 8명(3.88%, 8건)이 보고되었고 시험군에서 5명(4.59%, 5건), 교차투여군에서 3명(3.09%, 3건)이었음. 경증 및 중등증으로 모두 인과관계가 없는 것으로 평가되었고, Chronic myeloid leukaemia(만성 골수성 백혈증) 1건을 제외하고는 회복됨.
- 중대한 약물이상반응은 시험군에서는 보고되지 않았으며, 대조군에서 보고된 'Cerebral infarction'(뇌경색) 1건이었으나 임상시험용의약품과의 인과관계는 적은 것으로 판단되며, 회복됨. 연장기에서는 시험군에서 'Nephrolithiasis'(신장결석) 1건이 발생하였으나 인과관계 가능성이 적은 것으로 판단되며, 회복되었음.
- 전체 이상반응, 약물이상반응 및 중대한 이상반응의 계열별 발현율 및 상세 이상반응의 발현율에서 투여군간 유의한 차이를 나타내는 항목은 없었고, 안전성과 관련한 실험실검사 결과 혈액학검사, Glycemic parameters 검사, 요검사 및 기타 실험실검사에서 임상적으로 의미있는 이상은 관찰되지 않았음. 활력징후 및 신체계측결

과, 투여기간 유의한 차이를 보인 항목은 체중으로, 치료기 및 연장기에서 동일한 경향을 보임. 체중 변화는 약물의 기전적 특성에 따른 것으로 해당 약물 허가 시의 임상3상에서와 유사한 수준의 증가임. 체중증가에 따라 연장기에서 허리둘레 증가 경향을 보임

- TZD 계열의 주된 이상반응인 부종 및 골절에 대해, 부종은 연장기 시험군 1명(0.92%, 1건), 교차투여군 2명(2.06%, 2건)에서 발생하였으며, 경증 2건, 중등증 1건으로 임상시험용의약품과의 인과관계가 있는 것으로 확인됨. 치료기에서 발생하였던 TZD 계열의 주된 이상반응 5건(부종 3건, 골절 1건, 뇌경색 1건) 중 말초부종 1건을 제외한 4건은 모두 치료기 또는 연장기 동안 회복됨.
- Metformin과 Empagliflozin 10mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자에서 Metformin과 Empagliflozin 10mg에 CKD-501 0.5mg을 추가로 병용투여하였을 때, 발생한 이상반응은 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 약물이상반응은 대부분각각의 약제에서 기보고된 이상반응이었고, 중대한 약물이상반응은 시험군에서는 ‘Nephrolithiasis’ 1건이 보고되었으나 인과관계는 적음으로 판단되며, 회복되었음.

	치료기(0~24주)			P-value	연장기(24~52주)		전체(0~52주)
	시험군 (n=115)	대조군 (n=112)	Total (n=227)		시험군 (N=109)	교차투여군 (N=97)	시험군 (N=109)
AE	35 (30.43) [47]	27 (24.11) [39]	62 (27.31) [86]	0.2847 ^b	27 (24.77) [44]	24 (24.74) [38]	49 (44.95) [96]
ADR	19 (16.52) [23]	12 (10.71) [14]	31 (13.66) [37]	0.2027 ^b	15 (13.76) [25]	10 (10.31) [13]	25 (22.94) [44]
SAE	1 (0.87) [1]	4 (3.57) [4]	5 (2.20) [5]	0.2085 ^a	5 (4.59) [5]	3 (3.09) [3]	6 (5.50) [6]
SADR	-	1 (0.89) [1]	1 (0.44) [1]	0.4934 ^a	1 (0.92) [1]	-	1 (0.92) [1]

[19DM17015, 19DM16022의 통합분석]

- 치료기(0~24주) 동안 임상시험용의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 전체 446명 중 63명(14.13%)에서 76건 보고되었고, 시험군 32명(14.22%, 37건), 위약군 31명(14.03%, 39건)으로, 통계적 군간 유의성은 없었음.(p=0.9528). 약물이상반응계열별로는 ‘Gastrointestinal disorders’ 13명(2.91%, 15건), ‘Musculoskeletal and connective tissue disorders’ 12명(2.69%, 12건), ‘Infections and infestations’ 10명(2.24%, 10건) 순이었음. 약물이상반응별로는 ‘Constipation’가 5명(1.12%, 5건), ‘Arthralgia’ 4명(0.90%, 4건), ‘Dyspepsia’, ‘Cystitis’, ‘Hypoesthesia’가 각 3명(0.67%, 3건) 순으로, 보고된 약물이상반응은 대부분 임상시험용의약품의 이전 임상시험에서 기보고되어 알려진 이상반응이었으며 로베글리타존의 추가 병용에 따라 특이하게 발생한 안전성 이슈는 없었음. 연장기(24~52주)에서도 Safety set 407명 중 43명(10.57%)에서 총 61건 보고되었고, 시험군 24명(11.37%, 36건), 교차투여군 19명(9.69%, 25건)이었음. 치료기와 다른 양상을 보이는 약물이상반응은 없었음.

6.6. 가교자료 : 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- (임상 3상)

[19DM17015, Met/Empa 25mg add-on lorglitazone]

- 메트포르민($\geq 1000\text{mg}$)과 엠파글리플로진 25mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자(Hb1Ac 7 ~ 10%) 219명에게 로베글리타존황산염 0.5mg 또는 위약을 24주간 1일 1회 추가 병용투여하는 임상시험에서 1차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 24주 시점의 베이스라인 대비 HbA1c 변화량은 시험군에서 -0.76%, 대조군인 위약군에서 -0.17%로 위약군 대비 우월성을 입증하였음(군간 차이 -0.59(-0.76 ~ -0.43), $p < 0.0001$).
- 부분석군(mFAS) 및 보조분석군(mPPS)에서 모두 일관성 있는 결과가 확인됨
- 혈당 유효성은 위약 대비 12주 시점부터 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었고 52주 시점에도 유지되었음(연

- 장기 mFAS 기준 베이스라인 대비 -0.79% 감소)
- 2차 유효성 평가변수인 그 외 혈당 파라미터(FPG, HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI)의 결과에서도 위약 대비 통계적으로 유의한 차이가 확인되었으며, 24주 시점에 HbA1c 6.5% 미만 또는 7% 미만에 도달한 환자 비율은 위약 대비 유의하게 높았음
- 기타 지질 파라미터에 대한 영향은 단일제에서 알려진 영향과 유사한 경향성(HDL-C, FFA 및 Apo-B 개선, Small dense LDL-C 패턴 개선)을 보였음.
- 52주 임상기간 중 안전성 및 내약성은 양호하였으며, 관찰된 주요 약물이상반응 프로파일은 단일제에 대해 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음. 중대한 약물이상반응은 52주 시험기간 동안 대조군에서 4건 발생하였으며, 3건은 동일 임상시험대상자에서 발생한 Diabetic foot이었음. TZD 계열의 주된 이상반응인 부종 및 골절에 대해 연장기에서 부종이 교차투여군 2명(2.02%, 2건)에서 발생하였으며 경증으로, 건수 및 중증도를 고려할 때 안전성 프로파일의 유의미한 변화는 예상되지 않음

[19DM16022, Met/Empa 10mg add-on lobeglitazone]

- 메트포르민($\geq 1000\text{mg}$)과 엠파글리플로진 10mg 병용요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자 (Hb1Ac 7 ~ 10%) 230명에게 로베글리타존황산염 0.5mg 또는 위약을 24주간 1일 1회 추가 병용투여하는 임상 시험에서 1차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 24주 시점의 베이스라인 대비 HbA1c 변화량은 시험군에서 -0.91%, 대조군인 위약군에서 -0.18%로 위약군 대비 우월성을 입증하였음(군간 차이 -0.73(-0.89~ -0.57), $p < 0.0001$).
- 주분석군(mFAS) 및 보조분석군(mPPS)에서 모두 일관성 있는 결과가 확인됨
- 혈당 유효성은 위약 대비 12주 시점부터 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었고 52주 시점에도 유지되었음(연장기 mFAS 기준 베이스라인 대비 -0.92% 감소)
- 2차 유효성 평가변수인 그 외 혈당 파라미터(FPG, HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI)의 결과에서도 위약 대비 통계적으로 유의한 차이가 확인되었으며, 24주 시점에 HbA1c 6.5% 미만 또는 7% 미만에 도달한 환자 비율은 위약 대비 유의하게 높았음
- 기타 지질 파라미터에 대한 영향은 단일제에서 알려진 영향과 유사한 경향성(HDL-C, FFA 및 Apo-B 개선, Small dense LDL-C 패턴 개선)을 보였으며 TG의 개선도 확인됨.
- 52주 임상기간 중 안전성 및 내약성을 양호하였으며, 관찰된 주요 약물이상반응 프로파일은 단일제에 대해 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음. 중대한 약물이상반응은 치료기 대조군에서 1건, 52주 시험기간 동안 시험군에서 1건 발생하였으며, 시험군에서 발생한 중대한 약물이상반응은 Nephrolithiasis로 임상시험의약품과 인과관계 가능성 적음으로 판단되고, 회복되었음. TZD 계열의 주된 이상반응인 부종 및 골절에 대해, 부종은 치료기에 시험군 3명(2.61%, 3건), 연장기에 시험군 1명(0.92%, 1건), 교차투여군 2명(2.06%, 2건) 발생하였으며, 경증 5건, 중등증 1건으로 임상시험용의약품과의 인과관계가 있는 것으로 확인됨. 이외, 치료기에 시험군 1명(0.87%, 1건)에서 골절이 발생했으나 인과관계는 적은 것으로 판단되어, 건수 및 중증도를 고려할 때 안전성 프로파일의 유의미한 변화는 예상되지 않음
- (임상 1상)
 - 로베글리타존/엠파글리플로진 L-프롤린 2제 복합제로서 0.5/25 mg은 시판중인 단일제(로베글리타존, 엠파글리플로진) 병용투여와 생물학적 동등성을 입증하였음
 - 로베글리타존/엠파글리플로진 L-프롤린 2제 복합제로서 0.5/10 mg은 고용량인 0.5/25 mg과 비교용출시험을 실시하여 동등성을 입증하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 사항 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 듀비에정 0.5mg 및 자디양정 10mg, 25mg 허가사항 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)중근당	허가일	
제품명	듀비엠과정0.5/10밀리그램(로베글리타존, 엠파글리플로진) 듀비엠과정0.5/25밀리그램(로베글리타존, 엠파글리플로진)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver.1.3(2025.11.14)
주성분 및 함량	[0.5/10mg] 1정 (165.13 밀리그램) 중 로베글리타존황산염 0.5mg, 엠파글리플로진 10mg [0.5/25mg] 1정 (289 밀리그램) 중 로베글리타존황산염 0.5mg, 엠파글리플로진 25mg		
효능·효과	이 약은 로베글리타존과 엠파글리플로진의 병용투여가 적합한 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 중점검토	위해성 완화 조치방법*	의약품 감시 계획
1. 중요한 규명된 위해성		
- 생식기감염	- 첨부문서	- 일반적인 의약품감시 - 추가적인 의약품감시 • 사용성적조사
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 울혈성 심부전	- 첨부문서	- 일반적인 의약품감시 - 추가적인 의약품감시 • 사용성적조사
3. 중요한 부족정보		
- 임부 또는 수유부에 대한 투여 - 소아에 대한 투여 - 간장애 환자에 대한 투여 - 신장애 환자에 대한 투여	- 첨부문서	- 일반적인 의약품감시 - 추가적인 의약품감시 • 사용성적조사

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