

의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자	2023.4.20.	접수번호	20230075299
신청구분	신약(<input type="checkbox"/> 허가 <input checked="" type="checkbox"/> 변경허가)		
신청인 (회사명)	한국베링거인겔하임(주)		
제품명	자디양정10밀리그램(엠펙과글리플로진)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	엠펙과글리플로진(수15-8-ND, 수2807-5-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	정제(10밀리그램)		
신청 사항	효능·효과	<p>1. 제2형 당뇨병: 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 단독요법 - 병용요법 <p>혈당이 충분히 조절되지 않는 성인 제2형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인된 환자에서 심혈관계 사건 발생에 대한 영향은 ‘사용상의 주의사항 10. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험 정보’ 항을 참고한다.</p> <p>2. 만성 심부전: 성인 만성 심부전(NYHA class II-IV) 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소</p> <p>이 약은 다른 심부전 표준요법과 병용하여 투여한다.</p> <p>3. 만성 신장병 : 신장병의 진행 또는 심혈관 질환으로 인한 사망의 위험성 감소</p>	
	사용상의 주의사항	<p>제2형 당뇨병</p> <p>이 약의 권장용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용요법에 대하여 1일 1회 10 mg이다. 이 약 10 mg에 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 25 mg으로 증량할 수 있다.</p> <p>만성 심부전</p> <p>이 약의 권장용량은 1일 1회 10 mg이다.</p> <p>만성 신장병</p> <p>이 약의 권장용량은 1일 1회 10 mg이다.</p> <p>이 약은 다른 만성 신장병 표준요법과 병용하여 투여한다.</p> <p>제2형 당뇨병 및 만성 심부전, 만성 신장병</p> <p>이 약과 설포닐우레아 또는 인슐린을 병용투여시에는 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량감소를 고려할 수 있다(사용상의 주의사항, 3. 이상반응 항 참고).</p>	
	변경허가 일자	불입 참조	
최종 허가 사항	변경허가 일자	2023-10-19	
	효능·효과	<p>1. 제2형 당뇨병: 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 단독요법 - 병용요법 	

	<p>혈당이 충분히 조절되지 않는 성인 제2형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인된 환자에서 심혈관계 사건 발생에 대한 영향은 ‘사용상의 주의사항 10. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험 정보’ 항을 참고한다.</p> <p>2. 만성 심부전: 성인 만성 심부전(NYHA class II-IV) 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소 이 약은 다른 심부전 표준요법과 병용하여 투여한다.</p> <p>3. 만성 신장병 : 신장병의 진행 또는 심혈관 질환으로 인한 사망의 위험성 감소</p>
<p style="text-align: center;">용법·용량</p>	<p>제2형 당뇨병 이 약의 권장용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용요법에 대하여 1일 1회 10 mg이다. 이 약 10 mg에 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 25 mg으로 증량할 수 있다.</p> <p>만성 심부전 이 약의 권장용량은 1일 1회 10 mg이다.</p> <p>만성 신장병 이 약의 권장용량은 1일 1회 10 mg이다. 이 약은 다른 만성 신장병 표준요법과 병용하여 투여한다.</p> <p>제2형 당뇨병 및 만성 심부전, 만성 신장병 이 약과 설포닐우레아 또는 인슐린을 병용투여시에는 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량감소를 고려할 수 있다(사용상의 주의사항, 3. 이상반응 항 참고).</p> <p>이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜서 복용한다. 이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용한다. 하루에 두 배의 용량을 복용하지 않는다.</p> <p>특수집단</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 신장애 환자 제2형 당뇨병 혈당조절 개선 목적으로 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 ml/min/1.73m² 미만인 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 추정 사구체 여과율이 45 ml/min/1.73m² 이상인 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. <p>말기 신장병(ESRD) 또는 투석 중인 환자에서는 이 약의 유효성이 기대되지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다.</p> <p>만성 심부전 추정 사구체 여과율(eGFR)이 20 ml/min/1.73m² 미만인 환자에게 이 약을 사용해서는 안 된다.</p> <p>만성 신장병 이 약은 신기능과 무관하게 사용할 수 있다. 하지만, 경험이 제한적이므로, 추정 사구체 여과율(eGFR)이 20 ml/min/1.73m²미만인 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.</p> ● 간장애 환자 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의

	간장애 환자에 대하여 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않는다. <ul style="list-style-type: none"> 고령자 연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 환자는 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의 항 참고).		
사용상의 주의사항	붙임 참조		
저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
제조원	붙임 참조		
허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	붙임 참조		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	엄숙현 심사원, 이겨례 사무관, 김은주 과장
심사부서	약효동등성과 종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 현양진 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장 (안유) 김지명 주무관, 백주현 연구관, 홍정희 과장 (RMP) 김보라 심사원 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 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

- | |
|---|
| <p>1. 제2형 당뇨병: 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none">- 단독요법- 병용요법 <p>혈당이 충분히 조절되지 않는 성인 제2형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인된 환자에서 심혈관계 사건 발생에 대한 영향은 ‘사용상의 주의사항 10. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험 정보’ 항을 참고한다.</p> <p>2. 만성 심부전: 성인 만성 심부전(NYHA class II-IV) 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소</p> <p>이 약은 다른 심부전 표준요법과 병용하여 투여한다.</p> <p>3. 만성 신장병 : 신장병의 진행 또는 심혈관 질환으로 인한 사망의 위험성 감소</p> |
|---|

○ 용법·용량

- | |
|--|
| <p>제2형 당뇨병</p> <p>이 약의 권장용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제와의 추가 병용요법에 대하여 1일 1회 10 mg이다. 이 약 10 mg에 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 25 mg으로 증량할 수 있다.</p> <p>만성 심부전</p> <p>이 약의 권장용량은 1일 1회 10 mg이다.</p> <p>만성 신장병</p> <p>이 약의 권장용량은 1일 1회 10 mg이다.</p> <p>이 약은 다른 만성 신장병 표준요법과 병용하여 투여한다.</p> <p>제2형 당뇨병 및 만성 심부전, 만성 신장병</p> <p>이 약과 설포닐우레아 또는 인슐린을 병용투여시에는 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량감소를 고려할 수 있다(사용상의 주의사항, 3. 이상반응 항 참고).</p> <p>이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜서 복용한다. 이 약의 복용을 잊었을 때에는 생각나는 즉시 복용한다. 하루에 두 배의 용량을 복용하지 않는다.</p> <p>특수집단</p> <ul style="list-style-type: none">• 신장애 환자 <p>제2형 당뇨병</p> <p>혈당조절 개선 목적으로 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 ml/min/1.73m² 미만인 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 추정 사구체 여과율이 45 ml/min/1.73m² 이상인 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p>말기 신장병(ESRD) 또는 투석 중인 환자에서는 이 약의 유효성이 기대되지 않으므로 이 약을 사용</p> |
|--|

하지 않는다.

만성 심부전

추정 사구체 여과율(eGFR)이 20 ml/min/1.73m² 미만인 환자에게 이 약을 사용해서는 안 된다.

만성 신장병

이 약은 신기능과 무관하게 사용할 수 있다. 하지만, 경험이 제한적이므로, 추정 사구체 여과율(eGFR)이 20 ml/min/1.73m²미만인 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

● 간장애 환자

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

● 고령자

연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 환자는 신장 기능과 체액량 감소 위험을 고려해야 한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의 항 참고).

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 및 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병 케톤산증 환자

3) 투석 중인 환자

4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자

신기능 모니터링

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

- 이 약 투여를 시작 전 및 투여 이후 정기적으로(1년에 1회 이상)

- 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품의 투여 전

① 제2형 당뇨병

혈당조절 개선 목적으로 추정 사구체 여과율(eGFR)이 45 ml/min/1.73m² 미만인 환자에게 이 약은 권장되지 않는다.

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

② 만성 심부전

추정 사구체 여과율(eGFR)이 20 ml/min/1.73m² 미만인 환자에게 이 약을 사용해서는 안 된다.

③ 만성 신장병

이 약은 신기능과 무관하게 사용할 수 있다. 하지만, 경험이 제한적이므로, 추정 사구체 여과율(eGFR)이 20 ml/min/1.73m²미만인 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

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

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

① 제2형 당뇨병

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

18주 및 24주간 진행된 6개의 위약대조 임상시험에 참여한 3,534명의 환자 중 위약을 복용한 환자는 1,183명이고 이 약 10 mg을 투여받은 환자는 1,185명, 이 약 25 mg을 투여받은 환자는 1,166명이었다. 전반적인 이상반응 발생률은 이 약군과 위약군이 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설프닐우레아 또는 인슐린과 병용했을 때 저혈당이였다. (3) 특정 이상반응에 대한 설명 항목 참조).

② 만성 심부전

EMPEROR 심부전 연구에서 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자 3,726명 및 좌심실 수축기능이 보존된 만성 심부전환자 5,985명이 이 약 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(이 약 10mg: 11.4%, 위약: 9.7%).

③ 만성 신장병

EMPA-KIDNEY 연구는 이 약 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(이 약 10 mg: 7.0%, 위약: 8.0%) 및 급성 신 손상(이 약 10 mg: 2.8%, 위약: 3.5%)이었으며, 위약군에서 더 빈번하게 보고되었다.

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

2) 이상반응 목록

위약 대조 시험에서 이 약을 투여한 환자에서 보고된 이상반응을 기관계(SOC) 및 MedDRA 용어로 분류하여 표 1에 나타내었다.

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

표 1 위약 대조 시험 및 시판 후 경험에서 보고된 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게
감염		질모넨리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염 ^a 요로 감염 ^a (신우신염 및 요로성패혈증 포함)		회음부 괴저 (fournier's gangrene)	
대사 및 영양계	저혈당 (설프닐우레아 또는 인슐린과			케톤산증	

병용시) ^a			
소화기	변비		
계			
피부	가려움증 (일반적	두드러기, 혈관부종	
및 피	인),		
하조직	발진		
계			
혈관계	체액량 감소 ^a		
신장	배뇨 증가 ^a	배뇨 곤란	간질성 신세뇨 관
및 비			염
노기계			
전신	갈증		
및 투			
여 부			
위 이			
상			
진단검	혈청 지질 증가	혈중 크레아티닌 증	
사		가 ^a ,	
		사구체여과율 감소 ^a ,	
		헤마토크리트 증가,	

^a 추가 정보는 아래 해당하는 단락 참고

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 저혈당

저혈당의 발생빈도는 각 임상시험에 사용된 기저 요법에 따라 좌우되었다. 이 약을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민, 피오글리타존±메트포르민, 리나글립틴+메트포르민)으로 투여하였을 때 저혈당 발생 빈도는 이 약군과 위약군에서 유사하였다. 이 약을 메트포르민+설폰닐우레아 또는 인슐린±메트포르민±설폰닐우레아와 병용하였을 때 위약군에 비해 이 약군에서 저혈당의 발생 빈도가 높았다 (표 2 참조).

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

주요한 저혈당 (처치가 필요한 사건)

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

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

표 2 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	이 약 10 mg	이 약 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 weeks ² / 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) (18주 ² / 52주)			
N	188	186	189
저혈당(%)	37.2%/ 58.0%	39.8%/ 51.1%	41.3%/ 57.7%
주요한 저혈당(%)	0.5%/ 1.6%	0.5%/ 1.6%	0.5%/ 0.5%
메트포르민 + 리나글립틴 병용(1275.9) (24주) ³			
N	110	112	110
저혈당(%)	0.9%	0.0%	2.7%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0.9%
EMPA-REG OUTCOME 임상연구 (1245.25)			
N	2333	2345	2342
저혈당(%)	27.9%	28%	27.6%
주요한 저혈당(%)	1.5%	1.4%	1.3%
확인된 저혈당 :혈당 ≤ 70 ml/dL 또는 처치가 필요함			
주요한 저혈당 : 처치가 필요한 저혈당			
¹ 1회 이상 임상시험약을 투여받은 환자 수			
² 인슐린 기저요법 용량은 초기 18주 동안 안정화되었다.			
³ 메트포르민 기저요법에 엠파글리플로진+ 리나글립틴 5 mg 고정용량 복합제가 투여되었다.			

② 질모넨리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염

질모넨리아증, 외음부질염, 귀두염 및 기타 생식기 감염은 위약과 비교하여 이 약에서 빈번하게 보고되었다 (이 약 10 mg 4.0%, 이 약 25 mg 3.9%, 위약 1.0%). 여성에서는 위약에 비해 이 약에서 빈번하게 보고된 반면, 남성에서는 그 차이가 크지 않았다. 생식기 감염은 경증 내지 중등도이었다. EMPEROR 심부전 연구에서 이러한 감염들에 대한 발생빈도는 위약과 비교하여 이 약으로 치료했을 때 당뇨병이 없는 환자(이 약 10mg : 1.7%, 위약 : 0.7%)에서보다 당뇨병이 있는 환자(이 약 10mg : 2.3%, 위약 : 0.8%)에서 더 두드러지게 나타났다.

③ 배뇨 증가

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

EMPEROR 심부전 연구에서 배뇨 증가의 발생빈도는 이 약군과 위약군에서 유사하였다(이 약 10mg : 0.9%, 위약 : 0.5%).

④ 요로감염

요로감염의 발생빈도는 전반적으로 이 약 25 mg군과 위약군에서 유사하였고, 이 약 10 mg군에서 높았다 (이 약 10 mg 8.8%, 이 약 25 mg 7.0%, 위약 7.2%). 위약과 유사하게 이 약에서도 만성

또는 재발성 요로감염의 과거 병력이 있는 환자에서 요로감염이 빈번하게 보고되었다. 요로 감염의 정도(경증, 중등도, 중증)는 이 약군과 위약군에서 유사하였다. 요로 감염은 여성에서는 위약군에 비해 이 약군에서 빈번하게 보고되었다; 남성에서는 차이가 없었다.

⑤ 체액량 손실

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

⑥ 혈중 크레아티닌 증가 및 사구체 여과율 감소

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

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

4) 시판 후 조사

다음은 이 약의 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	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응
드물게 (0.01~0.1%미만)	각종 위장관 장애 감염 및 기생충 감염 각종 신경계 장애 전신 장애 및 투여 부위 병태 임상 검사 신장 및 요로 장애	1.70%(55/3,231명, 67건) 설사, 오심, 위궤양, 결장염, 구토, 허혈성 결장염, 대장 출혈 연조직염, 충수 농양, 충수염, 수막 염, 만성 중이염, 편도 주위 농양, 폐렴, 폐결핵, 급성 신우신염, 패혈 급성 신우신염 증, 피하 농양, 난관-난소 농양, 전 정 신경염 두통, 뇌경색, 두개 내 동맥류 발열, 혈관 스텐트 협착, 혈관 스텐 트 혈전증 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스 파르트산 아미노산 전이 효소 증가 요관 결석증, 급성 신 손상	0.15%(5/3,231명, 5건)
			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, 프리즈메탈 협심증, 관상 동맥 질환	
각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증	
양성, 악성 및 불명의 신생물(양종 소 증양, 방광암, 위암, 췌장 암종, 및 용종 포함)	상세 바더 팽대부의 양성 신생물, 양성 난직장암, 갑상선암, 자궁 평활근종	
간담도 장애	급성 담낭염, 자가 면역성 간염, 담석증	
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 심장 장애	불안정 협심증

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

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응
드물게 (0.01~0.1%미만)	각종 위장관 장애	11.54%(373/3,231명, 506건) 상복부통증, 충치, 위 궤양, 미란성 위염, 복부 불편감, 결장염, 입 건조, 위 식도 역류 질환, 구토, 복부 팽창, 항문 출혈, 만성 위염, 허혈성 결장염, 장염, 고창, 위 용종, 치은부종, 혈변 배설, 치핵, 대장 출혈, 췌장 낭종, 직장 통증, 치통	3.28%(106/3,231명, 126건) 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 두통, 체위성 어지러움, 얼굴	

전신 장애 및 투여 부위 병태	이상, 기억 상실증, 경동맥 협착, 뇌경색, 당뇨 신경 병증, 얼굴 마비, 두 개 내 동맥류, 기억 이상, 신경 마비, 졸림 통, 파킨슨증, 다발 신경 병증, 감각 장애, 졸림, CNS 기원 현훈 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	체중 증가, 심전도 이상, 헤모글로빈 감소
신장 및 요로 장애	시험 양성, 소변 적혈구 양성 요관 결석증, 급성 신 손상, 만성 신장병, 혈뇨, 과다 긴장 방광, 신장 요관 결석증, 혈뇨, 신장 종괴, 소변 정체, 요로 통증, 소변 괴, 소변 정체, 소변 이상	신장 종괴
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, 당뇨성 발, 원형 습진, 딱따, 피지선 과형성	
근골격 및 결합 조직 장애	요추 척추관 협착, 근육통, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 관절통, 경추 협착, 섬유 근육통, 옆구리 통증, 등허리 통증, 사지 통증, 근골절 통증, 근육 쇠약, 근골격 통증, 격성 흉부 통증 골관절염, 골다공증, 회전 근개 증후군	
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, 습 기침, 비출혈, 알레르기성 비염, 가래 잔염	

손상, 중독 및 합병증	류 사지 손상, 피부 열상, 타박상, 늑골 골절, 뇌진탕, 각막 찰과상, 낙상, 손 골절, 장경 인대 증후군, 개방형 안구 손상, 골반 골절, 도로 교통사고, 비장 손상, 흉골 골절	피부 열상, 늑골 골절, 장경 인대 증후군
각종 심장 장애	협심증, 두근거림, 프린츠메탈 증, 관상 동맥 질환, 빈맥	협심증
각종 혈관 장애	동맥 경화증, 심부 정맥 혈전증, 당뇨병성 혈관 장애, 말초 동맥 폐색성 질환	
양성, 악성 및 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	바터 팽대부의 양성 신생물, 양성 난소 종양, 방광암, 진주종, 위암, 평활근종, 췌장 암종, 직장암, 갑상선암, 자궁 평활근종	
각종 정신 장애	불안, 우울증, 수면장애	불안
간담도 장애	급성 담낭염, 자가 면역성간염, 담석증, 간염	
귀 및 미로 장애	이통, 체위성 현훈, 현훈	이통, 체위성 현훈
혈액 및 림프계 장애	빈혈, 림프절 병증	빈혈, 림프절 병증
각종 내분비 장애	갑상선 저하증, 갑상선 종괴	
각종 위장관 장애	변비, 설사, 소화 불량, 복통, 오심, 위염, 위장관 장애	변비
감염 및 기생충 감염	비인두염, 대상 포진	
각종 신경계 장애	어지러움, 두통	어지러움
전신 장애 및 투여 부위 병태	흉부 불편감, 흉통, 무력증	
임상 검사	체중 감소	체중 감소
생식계 및 유방 장애	외음질 소양증, 생식기 소양증	외음질 소양증, 생식기 소양증
대사 및 영양 장애	이상 지질 혈증, 고혈당증	
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	
각종 눈 장애	당뇨성 망막 병증, 눈 건조	
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침, 호흡 곤란	
각종 심장 장애	불안정 협심증	
각종 혈관 장애	고혈압	
각종 정신 장애	불면	

4. 일반적 주의

1) 케톤산증

시판 후 조사에서 이 약을 포함한 SGLT2 저해제로 치료받은 당뇨병 환자에서 신속한 입원을 필요로 하는 중대한 생명을 위협하는 케톤산증 보고가 확인되었다. 이 약으로 치료받은 환자에게서 케톤산증과 관련하여 치명적 사례가 보고된 바 있다. 이 약은 제1형 당뇨병 치료에 허가되지 않았다. 혈당수치가 250 mg/dL 보다 낮더라도 이 약과 관련된 케톤산증은 발생할 수 있으므로, 이 약으로

치료한 환자에서 중증의 대사성 산증에 일치하는 징후와 증상이 관찰되는 경우 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 중단하고 환자의 상태를 평가하고, 즉각적인 조치를 시작해야 한다. 케톤산증의 치료는 인슐린, 체액, 그리고 탄수화물 보충을 필요로 할 수 있다.

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

이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 칼로리 제한, 알코올 남용을 포함한 케톤산증을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링하고, 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황(예: 급성 질환 또는 수술로 인한 장기적인 단식)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것을 고려한다. 케톤산증을 일으키기 쉬운 임상적 상황에서는, 이 약의 치료를 일시적으로 중단한 경우에도 케톤에 대한 모니터링을 고려한다.

2) 간 손상

임상시험 중 이 약에서 간손상이 보고되었다. 이 약과 간손상 간의 인과관계는 확립되지 않았다.

3) 고령 환자

노 중 포도당 배설에 대한 이 약의 영향은 체내 수분 상태에 영향을 줄 수 있는 삼투압성 이뇨와 연관되어 있다. 75세 이상 환자는 체액량 손실의 위험이 더 높을 수 있다. 위약에 비해 이 약을 투여받은 환자에서 체액량 손실과 관련된 이상반응이 높게 발생하였다(3. 이상반응 항 참고).

4) 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 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다. 체액량 손실이 교정될 때까지 이 약 투여를 일시적으로 중단하는 것이 고려되어야 한다.

5) 요로성패혈증과 신우신염

이 약 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.

6) 생식기 진균감염

이 약은 생식기 진균감염의 위험을 증가시킨다. 생식기 진균감염 병력이 있는 환자들은 생식기 진균감염이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.

7) 이 약과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다.

8) 뇨 실험실적 평가

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

9) 운전 또는 기계조작에 대한 영향

이 약은 운전 또는 기계조작 능력에 대해 경미한 영향을 준다. 환자들은 특히 이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용할 때 운전 또는 기계를 조작시 저혈당을 피하기 위해 주의하여야 한다.

10) 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.

11) 회음부 괴저(푸르니에 괴저)

SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

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

5. 상호작용

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

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

2) 약동학적 상호작용

① 다른 약물의 엠파글리플로진에 대한 영향

생체외(in vitro) 자료는 인체 내 엠파글리플로진의 주요 대사 경로가 우리딘 5'-디포스포-글루쿠로노실트랜스퍼라제 UGT1A3, UGT1A8, 및 UGT1A9 및 UGT2B7에 의한 글루쿠론산화임을 시사한다. 엠파글리플로진은 인체 흡수 수송체 (human uptake transporters) OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이나, 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 리튬 배설을 증가시켜 혈액 리튬 농도가 감소할 수 있다. 혈청 리튬 농도는 엠파글리플로진의 투여 및 용량 변경 후에 더 자주 관찰되어야 한다. 혈청 리튬 농도의 관찰을 위해 리튬을 처방한 의사에게 환자 진료를 의뢰한다.

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

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

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

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서의 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 비임상시험에서 초기배 발생과 관련하여 직간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다. 그러나, 동물시험에서 출생 후 발달에 대한 유해한 영향을 나타내었다. 임부에서 이 약을 투여하지 않는 것이 권장된다. 임신이 확인되면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 수유부

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

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

7. 소아에 대한 투여

이 약은 만 18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 과량투여시의 처치

1) 증상: 대조임상시험에서 건강한 피험자에게 이 약 800 mg 까지 단회투여, 및 제2형 당뇨병 환자에게 100 mg 까지 반복 투여하였을 때, 어떠한 독성도 나타나지 않았다. 이 약은 뇨중 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 이 약의 제거에 대하여 연구된 바 없다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

10. 전문가를 위한 정보

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

엠파글리플로진은 유전 독성이 없다.

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

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

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

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

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

2) 임상시험 정보

① 제2형 당뇨병

단독요법

이 약 단독요법의 유효성과 안전성은 치료 경험이 없는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 이중눈가림, 24주 위약 및 활성 대조 시험에서 평가되었다. 제2형 당뇨병환자에게 이 약(10mg 또는 25mg)을 1일 1회 투여 시 베이스라인 대비 HbA1c가 위약 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다(표3). 체중 및 수축기 혈압에서 통계적으로 유의한 감소가 나타났으며, FPG에서 임상적으로 유의미한 감소가 확인되었다.

사전에 정의된 베이스라인 HbA1c 가 8.5% 이상, 10% 이하인 환자에 대한 하위분석에서 (N=201) 베이스라인 대비 HbA1c 감소는 이 약 10mg에서 -1.44%, 이 약 25mg에서 -1.43%, 위약에서 +0.01% 및 시타글립틴에서 -1.04%였다.

24주 임상시험에 확인된 HbA1c, 체중, 혈압(SBP) 감소는 연장시험에서 76주까지 지속되었다.

표3 약물치료경험이 없는 제2형 당뇨병환자 대상 이 약의 단독요법을 위약 및 활성대조약과 비교한 24주 시험결과 (LOCF)¹

유효성 평가변수	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg	시타글립틴 100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
베이스라인 (평균)	7.91	7.87	7.86	7.85
베이스라인 대비 차이 ²	0.08	-0.66	-0.78	-0.66
위약 대비 차이 ²		-0.74*	-0.85*	-0.73
(97.5% CI)		(-0.90, -0.57 (-1.01, -0.6 (-0.88, -0.59)		
)	9)	³
N	208	204	202	200
베이스라인	12.0	35.3	43.6	37.5
HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%) ⁴				

1 마지막 관측값(혈당 관련 구제 전) 선행 대체(LOCF)

2 베이스라인 및 증화에 대해 보정된 평균

3 95% CI

4 통계적 유의성에 대한 평가 안 됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님

*p-값<0.0001

병용요법

메트포르민 단독요법에 대한 이 약의 추가병용

메트포르민 단독요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 이 약의 추가병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 24주 위약대조 연구가 수행되었다. 이 약 (10mg 또는 25mg)을 1일 1회 투여 시 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났다(표4). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중감소가 확인되었으며 FPG에서 임상적으로 유의미한 감소를 보였다.

24주 임상시험에 확인된 HbA1c 및 체중 감소는 76주까지 유지되었다.

표4 메트포르민으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자 대상 이 약의 추가병용을 위약과 비교한 24주 시험 결과(LOCF)¹

유효성평가변수	메트포르민		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	207	217	213

HbA1c (%)			
베이스라인(평균)	7.90	7.94	7.86
베이스라인 대비 차이 ²	-0.13	-0.70	-0.77
위약 대비 차이 ²		-0.57*	-0.64*
(97.5% CI)		(-0.72, -0.42)	(-0.79, -0.48)
N	184	199	191
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상	12.5	37.7	38.7
HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%) ³			

1 LOCF; Last observation carried forward, 혈당 구제치료 전 자료

2 베이스라인 및 증화에 대해 보정된 평균

3 통계적 유의성에 대한 평가 안 됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님

*p-값 <0.0001

메트포르민에 대한 이 약 25mg의 추가비용을 글리메피리드와 비교한 2년간의 자료
 메트포르민 단독요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 이 약 25mg 추가비용의 유효성과 안전성을 글리메피리드(최대 4mg) 추가비용과 비교평가하기 위해 이중눈가림, 104주 활성대조 연구가 수행되었다. 이 약 25mg을 1일 1회 투여 시 HbA1c 감소 효과는 글리메피리드(최대 4mg) 비해 더 우월하였으며(표5) 임상적으로 의미있는 FPG 감소가 나타났다.

체중, 수축기 및 이완기 혈압에서 글리메피리드 대비 통계적으로 유의한 감소가 확인되었다.

표5 메트포르민으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자 대상 이 약 25mg 추가비용을 글리메피리드 추가비용과 비교한 104주 시험결과 (LOCF)¹

유효성평가변수	메트포르민	
	이 약 25 mg	글리메피리드 (최대 4 mg)
N	765	780
HbA1c (%)		
베이스라인(평균)	7.92	7.92
베이스라인 대비 차이 ²	-0.66	-0.55
글리메피리드 대비	-0.11*	
차이 ² (97.5% CI)	(-0.20, -0.01)	

1 LOCF; Last observation carried forward, 혈당 구제치료 전 자료

2 베이스라인 및 증화에 대해 보정된 평균

* 비열등성에 대한 p-값 <0.0001 및 우월성에 대한 p-값 = 0.0153

메트포르민과 이 약의 초기비용

이전 약물 치료 경험이 없는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 이 약과 메트포르민 초기비용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중 눈가림, 요인설계(Factorial design) 24주 임상시험이 수행되었다. 엠파글리플로진과 메트포르민 초기비용(5/500mg, 5/1000mg, 12.5/500mg,12.5/1000mg, 1일 2회 투여)은 각각의 단독요법 대비 통계적으로 유의하게 HbA1c를 감소시켰으며, 베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자에서 목표인 HbA1c 7% 미만 달성 비율은 각각의 단일제 단독요법에 비해 높았다(표 6). FPG에서도 단독요법 대비 더 큰 감소를 보였다(탐색적으로 평가).

표6. 약물치료경험이 없는 환자 대상 엠파글리플로진과 메트포르민 초기비용 요법을 단독요법과 비교한 24주 시험 결과(OC)¹

유효성 평가변수	엠파글리플로진 10 mg ^a + 메트	엠파글리플로진 25 mg ^a + 메트	엠파글리플로진 10 mg	엠파글리플로진 25 mg	메트포르민 1000 mg 단독투여 ^a	메트포르민 2000 mg 단독투여 ^a
----------	---------------------------------------	---------------------------------------	------------------	------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

	포르민 1000 mg ^a	포르민 2000 mg ^a	포르민 1000 mg ^a	포르민 2000 mg ^a	(qd) 단독투 여	(qd) 단독투 여		
N	161	167	165	169	169	164	168	164
HbA1c (%) 베이스라인 (평균)	8.68	8.65	8.84	8.66	8.62	8.86	8.69	8.55
베이스라인 대 비 차이 ²	-1.98	-2.07	-1.93	-2.08	-1.35	-1.36	-1.18	-1.75
엠폴글리플로 진 10mg 또는 25mg 단독요 법 대비 차이 (95% CI) ²	-0.63,* (-0.86, -0.40) ^b	-0.72* (-0.95, -0.49) ^b	-0.57* (-0.81, -0.34) ^b	-0.72* (-0.95, -0.48) ^b				
메트포르민 단 독요법 대비 차이 (95% CI) ²	-0.79* (-1.03, -0.56) ^b	-0.33* (-0.56, -0.09) ^b	-0.75* (-0.98, -0.51) ^b	-0.33* (-0.56, -0.10) ^b				
N	153	161	159	163	159	158	166	159
베이스라인 HbA1c 7% 이 상 환자 대상 HbA1c 7% 미 달성 비율 (%) ³	63	70	57	68	43	32	38	58

a 하루 총 투여용량으로 1일 2회 동일용량으로 분할 투여함

b MMRM(Mixed Model Repeated Measures)을 사용한 전체 분석 집단(관찰된 증례). MMRM 모형에는 치료, 신장 기능, 지역, 방문, 치료 상호작용별 방문 및 베이스라인 HbA1c가 포함됨

1 분석은 관찰된 증례(observed case, OC) 접근법을 사용하여 전체 분석 대상군(full analysis set, FAS)에 대해 실시됨

2 베이스라인 수치에 대해 보정된 평균

3 통계적 유의성에 대한 평가 안됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님

* p-값 ≤ 0.0062

메트포르민과 설포닐우레아 병용요법에 대한 이 약의 추가비용

메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 이 약의 추가비용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중눈가림, 24주 위약대조 연구가 수행되었다. 이 약(10 mg 또는 25mg)을 1일 1회 투여 시 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났다(표7). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소가 확인되었으며, 임상적으로 유의미한 FPG 감소를 보였다.

24주 임상시험에 확인된 HbA1c 및 체중 감소는 연장시험에서 76주까지 지속되었다.

표7 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에서 이 약의 추가비용을 위약과 비교한 24주 시험결과(LOCF)¹ (전체 분석 대상군)

유효성평가변수	메트포르민 + 설포닐우레아
---------	----------------

	위약	이 약	이 약
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
베이스라인(평균)	8.15	8.07	8.10
베이스라인 대비 차이 ²	-0.17	-0.82	-0.77
위약 대비 차이 ²		-0.64*	-0.59*
(97.5% CI)		(-0.79, -0.49)	(-0.74, -0.44)
N	216	209	202
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달	9.3	26.3	32.2
성 비율 (%) ³			

1 LOCF; Last observation carried forward, 혈당 구제치료 전 자료

2 베이스라인 수치 및 증화에 대해 보정된 평균

3 통계적 유의성에 대한 평가 안됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님

*p-값 <0.0001

메트포르민과 피오글리타존 병용요법에 대한 이 약의 추가비용

메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 이 약의 추가비용의 유효성과 안전성은 이중눈가림, 24주 위약대조 연구를 통해 평가되었다. 이 약(10mg 또는 25mg)을 1일 1회 투여하였을 때 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났다(표8). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소 및 FPG 감소가 확인되었다.

표8 메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에서 엠과글리플로진의 추가비용을 위약과 비교한 24주 시험결과(LOCF) 1 (전체 분석 대상군)

유효성평가변수	메트포르민 + 피오글리타존 (≥30mg)		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
베이스라인(평균)	8.15	8.07	8.10
베이스라인 대비 차이 ²	-0.11	-0.55	-0.70
위약 대비 차이 ²		-0.45*	-0.60*
(97.5% CI)		(-0.69, -0.21)	(-0.83, -0.36)
N	118	116	123
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달	8.5	22.4	29.3
성 비율 (%) ³			

1 LOCF; Last observation carried forward, 혈당 구제치료 전 자료

2 베이스라인 및 증화에 대해 보정된 평균

3 통계적 유의성에 대한 평가 안됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님

*p-값 <0.0001

메트포르민과 리나글립틴 병용요법에 대한 이 약의 추가비용

메트포르민과 리나글립틴 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 이 약 추가비용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중눈가림, 24주 위약대조 연구가 수행되었다. 엠과글리플로진(10mg 또는 25mg)은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 보였으며 HbA1c 베이스라인이 7% 이상인 환자에 대해 목표인 HbA1c 7% 미만을 달성한 비율이 위약에 비해 더 높았다(표9). FPG 및 체중에 대해서도 통계적으로 유의한 감소가 나타났다.

베이스라인 HbA1c 8.5% 이상인 환자에 대한 사전에 정의된 하위그룹 분석에서 엠과글리플로진 10mg 또는 25mg 투여 시 위약 대비 베이스라인으로 보정된 HbA1c 감소는 -1.3%(위약 대비

p<0.0001)였다.

표9 메트포르민과 리나글립틴 병용으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에서 엠파글리플로진의 추가병용을 위약과 비교한 24주 시험결과

유효성평가변수	메트포르민 + 리나글립틴 5 mg 위약 ⁴ 엠파글리플로진 10 mg ⁵ 엠파글리플로진 25 mg ⁵		
	106	109	110
N	106	109	110
HbA1c (%) ¹			
베이스라인(평균)	7.96	7.97	7.97
베이스라인 대비 차이 ²	0.14	-0.65	-0.56
위약 대비 차이 ²		-0.79*	-0.70*
(97.5% CI)		(-1.02, -0.55)	(-0.93, -0.46)
N	100	100	107
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달	17.0	37.0	32.7
성 비율 (%) ³			

1 FAS(OC)에 대한 MMRM 모형에는 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 eGFR(MDRD, Modification model of Diet in Renal Disease), 지리학적 지역, 방문, 치료 및 치료 상호작용별 방문이 포함됨.

2 베이스라인 및 증화에 대해 보정된 평균

3 통계적 유의성에 대한 평가 안 됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님

4 위약군에 무작위배정된 환자들은 메트포르민 배경요법 함께 위약/리나글립틴 5mg을 투여받았음

5. 엠파글리플로진 10mg 또는 25mg 시험군에 무작위배정된 환자들은 메트포르민 배경요법과 함께 고정용량복합제로서 엠파글리플로진/리나글립틴 10/5mg 또는 25/5mg을 투여받았음

* p-값<0.0001

인슐린(인슐린 단독 또는 메트포르민 병용 또는 메트포르민과 설포닐우레아 병용) 요법에 대한 이 약의 추가병용

다회 인슐린 투여(Multiple daily insulin, MDI) 요법(+/-메트포르민)에 대한 이 약(10mg 또는 25mg) 추가병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중눈가림, 52주 위약대조 연구가 수행되었다. 초기 18주 및 마지막 12주 동안 인슐린 용량은 안정적으로 유지하였으나, 19주차에서 40주차 사이에 식전 혈당 수치 100 mg/dl(5.5 mmol/L) 미만 및 식후 혈당 수치 140mg/dl(7.8 mmol/L) 미만 수준을 달성하기 위해 인슐린 용량이 조정되었다.

이 약(10mg 또는 25mg)을 1일 1회 18주 투여하였을 때 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선이 나타났다(표10). 각각의 배경요법(인슐린 단독 또는 인슐린과 메트포르민 병용)에 대한 하위분석 결과에서도 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다.

52주차에 이 약(10mg 또는 25mg)은 위약 대비 통계적 유의한 HbA1c, 체중 및 1일 인슐린투여량 감소를 보였다.

표10 MDI 인슐린 요법(+/-메트포르민)에 대해 이 약의 추가병용에 대한 위약대조 시험의 18주, 52주 시험결과(LOCF)¹

유효성 평가변수	MDI 인슐린 +/- 메트포르민 위약 이 약 10 mg 이 약 25 mg		
	188	186	189
N	188	186	189
18주차의 HbA1c(%) ³			
베이스라인(평균)	8.33	8.39	8.29
베이스라인 대비 변화 ²	-0.50	-0.94	-1.02
위약 대비 차이 ²		-0.44*	-0.52*
(97.5% CI)		(-0.61, -0.27)	(-0.69, -0.35)

N	115	119	118
52주차의 HbA1c (%) ^{3,4}			
베이스라인(평균)	8.25	8.40	8.37
베이스라인 대비 변화 ²	-0.81	-1.18	-1.27
위약 대비 차이 ²		-0.38**	-0.46*
(97.5% CI)		(-0.62, -0.13)	(-0.70, -0.22)
N	113	118	118
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만율	26.5	39.8	45.8
달성한 환자 비율 ⁵			

1 LOCF; Last observation carried forward, 혈당 구제치료 전 자료

2 베이스라인 및 증화에 대해 보정된 평균

3 18주차: FAS; 52주차: PPS-완료자-52

4. 19 ~ 40주차: 기 정의된 포도당 목표 수치 (식전 수치 100 mg/dl(5.5 mmol/l) 미만과 식후 수치 140 mg/dl(7.8 mmol/l) 미만을 달성하기 위한 인슐린 용량 조절에 대한 목표지향 치료 (treat-to-target) 요법

5 52주차 PPS-완료자-52; 통계적 유의성에 대한 평가 안됨; 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님

* p-값 <0.0001

** p-값=0.0005

기저 인슐린 요법(+/- 메트포르민 +/- 설프닐우레아)에 대한 이 약(10 mg 또는 25 mg) 추가비용의 유효성과 안전성은 무작위배정, 이중 눈가림, 78주 위약-대조 연구에서 평가되었다. 초기 18주 동안 인슐린 용량은 안정적으로 유지되었으나, 이후 60주 동안 110 mg/dL 미만의 FPG를 유지하기 위해 조절되었다.

이 약(10 mg 및 25 mg)을 1일 1회 18주간 투여하였을 때 위약 대비 HbA1c 가 통계적으로 유의하게 감소하였으며(표11) 베이스라인 HbA1c 가 7% 이상인 환자에서 위약에 비해 높은 비율로 7% 미만의 HbA1c를 달성했다. 각각의 배경요법에 대한 하위분석 결과 인슐린과 메트포르민 및 인슐린과 메트포르민 및 설프닐우레아군에서 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다.

78주차에 위약 대비 통계적 유의한 HbA1c 및 기저 인슐린 투여량 감소가 확인되었다.

표11 기저 인슐린요법(+/-메트포르민 +/- 설프닐우레아)에 대해 이 약의 추가비용을 위약과 비교한 위약 대조 시험에서의 18주 및 78주 결과

유효성 평가변수	기저 인슐린 (+/- 메트포르민 +/- 설프닐우레아)		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	125	132	117
18주차의 HbA1c(%)			
베이스라인 평균	8.10	8.26	8.34
베이스라인 대비 변화 ¹	-0.01	-0.57	-0.71
위약 대비 차이 ¹		-0.56*	-0.70*
(97.5% CI)		(-0.78,-0.33)	(-0.93, -0.47)
N	112	127	110
78주차의 HbA1c (%)			
베이스라인 평균	8.09	8.27	8.29
베이스라인 대비 변화 ¹	-0.02	-0.48	-0.64
위약 대비 차이 ¹		-0.46*	-0.62*
(97.5% CI)		(-0.73, -0.19)	(-0.90, -0.34)

1 베이스라인 수치 및 증화에 대해 보정된 평균

*p-값 <0.0001

심혈관계 영향 (Cardiovascular outcome)

이중눈가림, 위약 대조 시험인 EMPA-REG OUTCOME 임상시험에서 확인된 죽상동맥경화성 심혈관계 질환이 있는 제 2형 당뇨 환자에서 표준 치료에 추가 투여한 이 약(10 mg 및 25 mg 용량을 통합)과 위약을 비교하였다. 총 7,020명의 환자(이 약 10 mg: 2,345명, 이 약 25 mg: 2,342명, 위약: 2,333명)가 투여 받았고 3.1년(중앙값) 동안 추적되었다. 평균 연령은 63세, 평균 HbA1c는 8.1%이었고, 71.5%가 남성이었다. 베이스라인에서 메트포르민 투여 환자는 전체 환자의 74%, 인슐린 투여 환자는 48%, 설프닐우레아 투여 환자는 43%이었다. 사구체 여과율(eGFR)이 60-90 ml/min/1.73 m²인 환자는 52.2%, 45-60 ml/min/1.73 m² 환자는 17.8%, 30-45 ml/min/1.73 m² 환자는 7.7%이었다.

베이스라인에서 관상동맥질환(76%), 뇌졸중(23%), 말초동맥질환(21%)이 확인되었고, 전체 환자의 18%에서 2개 이상의 죽상동맥경화성심혈관계 질환이 확인되었다. 베이스라인에서 시험대상자의 약 81%가 레닌-안지오텐신계 저해제, 65%가 베타-차단제, 43%가 이노제, 77%가 스타틴, 86%가 항혈소판제제(대부분 아스피린)을 복용하고 있었다.

12주 시점에서 베이스라인 대비 HbA1c의 보정된 평균(표준오차) 개선율(adjusted mean (SE) improvement)은 위약 0.11%(0.02), 이 약 10 mg 0.65%(0.02), 이 약 25 mg 0.71%(0.02)으로 관찰되었다. 초기 12주 이후 혈당 조절은 투여군에 관계없이 최적화되었고 그 결과, 94주 시점에서 HbA1c의 보정된 평균(표준오차) 개선율은 위약 0.08%(0.02), 이 약 10 mg 0.50%(0.02), 이 약 25 mg 0.55%(0.02)로 그 효과는 약화되었다.

EMPA-REG OUTCOME 임상시험의 일차 평가 변수는 주요 심혈관계 관련 사건(MACE)의 첫 발생까지의 시간이었다. MACE는 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중으로 정의되었다. 통계 분석은 이 약 10mg과 25mg을 통합하는 것으로 사전에 계획되었다. 사전에 설정된 MACE의 위험비에 대한 비열등성 한계(1.3)에 대해서 비열등성을 검증하고, 비열등성이 입증되면 우월성을 검증하는데 콕스 비례 위험 모델이 사용되었다.

이 약은 위약과 비교했을 때 일차 복합 평가변수(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)를 감소시키는 데에 우월하였다(그림 1). 치료 효과는 심혈관계 질환 사망의 유의한 감소에서 기인한 것으로(그림 2), 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중에는 유의한 변화가 없었다.

그림 1. MACE의 추정된 누적 발생률

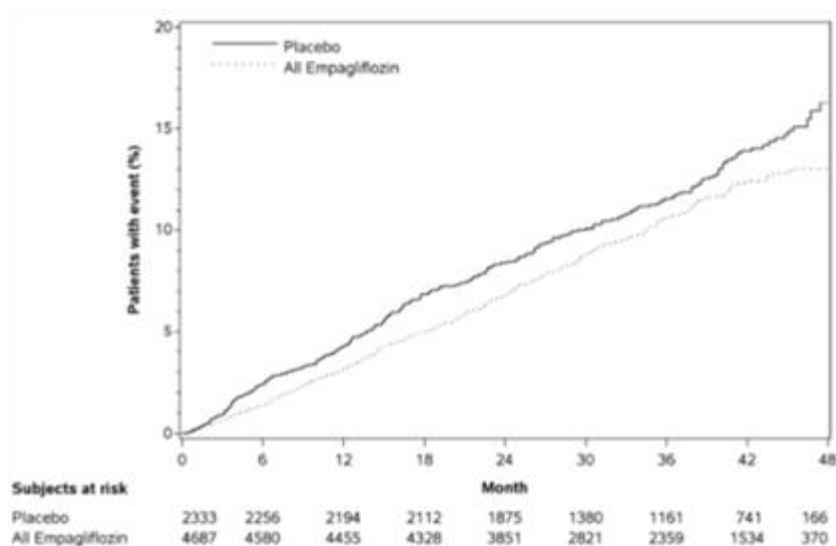


그림 2. 심혈관계 질환 사망의 추정된 누적 발생률

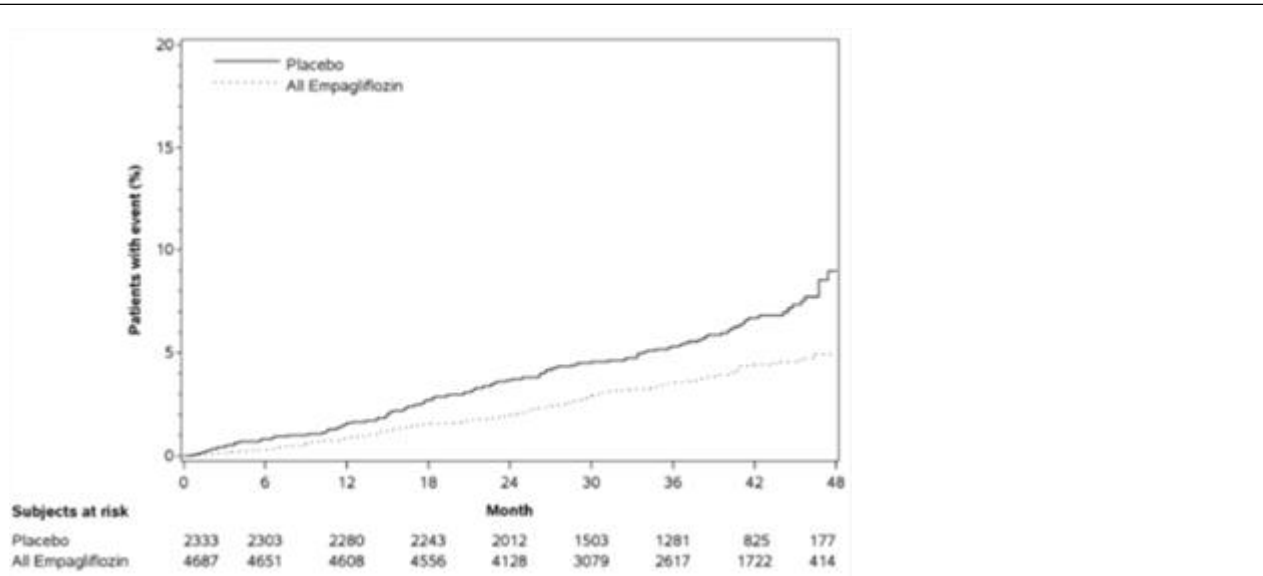


표 12 일차 복합 평가 변수, 각 구성요소에 대한 치료 효과

	위약	이 약 ^b	위험비 vs 위약 (95% CI)
시험대상자 수 ^a	2333	4687	
MACE(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중) 사건 N (%)	282 (12.1)	490 (10.5)	0.86 (0.74, 0.99)*
심혈관계 질환 사망 N (%)	137 (5.9)	172 (3.7)	0.62 (0.49, 0.77)
비치명적 심근경색 N (%)	121 (5.2)	213 (4.5)	0.87 (0.70, 1.09)
비치명적 뇌졸중 N (%)	60 (2.6)	150 (3.2)	1.24 (0.92, 1.67)
모든 원인 사망률 N (%)	194 (8.3)	269 (5.7)	0.68 (0.57, 0.82)
비-심혈관계 사망률 N (%)	57 (2.4)	97 (2.1)	0.84 (0.60, 1.16)

a 치료군(Treated set, TS), 즉 시험약을 1회 이상 투여 받은 환자

b 이 약 10 mg과 25 mg 통합

* MACE의 위험비에 대한 비열등성 한계는 1.3으로 설정되었고, 비열등성 입증 후 우월성을 검증하는데 Cox 비례 위험 모델이 사용되었다. 본 시험 결과가 중간 분석에 포함되었기 때문에, 유의성(significance)을 위한 p값(0.0498 미만)에 해당되는 95.02% 양측 신뢰구간이 적용되었다.

심부전으로 인한 입원 (Heart failure requiring hospitalization)

심부전으로 인한 입원에 관한 평가변수는 탐색적 목적으로 평가되었다.

EMPA-REG OUTCOME 시험에서 엠파글리플로진은 위약과 비교하였을 때 심부전으로 인한 입원의 위험을 감소시켰다 (엠파글리플로진 2.7 %; 위약 4.1 %; 위험비(HR) 0.65, 95 % CI 0.50, 0.85).

신장병증 (Nephropathy)

신장병증에 관한 평가변수들은 탐색적 목적으로 평가되었다.

EMPA-REG OUTCOME 시험에서, 복합평가변수인 신규 또는 악화된 신장병증 (현성알부민뇨 발생, 혈청 크레아티닌의 2배 증가, 신장 치환 요법 (혈액투석) 시작 및 신장병으로 인한 사망으로 정

의됨)의 첫 발생까지의 시간에 대한 위험비(HR)는 0.61(95% CI 0.53, 0.70)이었다. (엠파글리플로진 12.7%, 위약 18.8%).

또한 현성알부민뇨가 있는 환자에서 지속적인 정상알부민뇨 또는 미세알부민뇨로의 전환은 위약대비 엠파글리플로진에서 더 높게 나타났다. (엠파글리플로진 49.7%, 위약 28.8%, 위험비(HR) 1.82, 95 % CI 1.40, 2.37).

② 만성 심부전

좌심실 수축기능이 감소된 심부전환자에서의 엠파글리플로진

심부전의 표준 치료에 대해 추가된 엠파글리플로진 10 mg 1일 1회 투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 심박출률이 감소된(LVEF ≤ 40 %) 만성 심부전 환자(New York Heart Association [NYHA] II-IV) 3730명을 대상으로 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조 임상 시험(EMPEROR-reduced)이 수행되었다. 일차 평가변수는 심혈관계 질환 (CV) 사망 또는 심부전으로 인한 입원 (HHF) 중 판정된 최초 사건이 발생하기까지의 시간이었다. 판정된 HHF (최초 및 재입원)의 발생이 확증적 검정에 포함되었다. 베이스라인에서의 심부전 치료요법에는 ACE 억제제/안지오텐신 수용체 차단제/안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제 (88.3%), 베타차단제 (94.7%), 무기질코르티코이드 수용체 길항제 (71.3%) 및 이노제 (95.0%)가 포함되었다.

총 1863명의 환자가 이 약 10 mg군에 무작위배정되었고 (위약: 1867명) 15.7개월 (중앙값) 동안 추적관찰되었다. 시험 집단은 평균 연령 66.8세 (범위: 25-94세), 남성 76.1% 및 여성 23.9%, 75세 이상이 26.8%로 구성되었다. 시험 집단의 70.5%가 백인, 18.0%가 아시아인, 그리고 6.9%가 흑인/아프리카계 미국인이었다. 무작위배정 시, 환자 중 75.1%가 NYHA II 등급이었고, 24.4%가 III 등급, 0.5%가 IV 등급이었다. 평균 LVEF는 27.5%였다. 베이스라인에서, 평균 eGFR은 62.0 ml/min/ 1.73 m²이었고, 소변 알부민-크레아티닌 비(UACR) 중앙값은 22 mg/g이었다. 약 절반 (51.7%)의 환자들이 eGFR ≥60 ml/min/1.73 m²이었고, 24.1%가 45 ~ <60 ml/min/1.73 m², 18.6%가 30 ~ <45 ml/min/1.73 m², 그리고 5.3%가 20 ~ <30 ml/min/ 1.73 m²이었다.

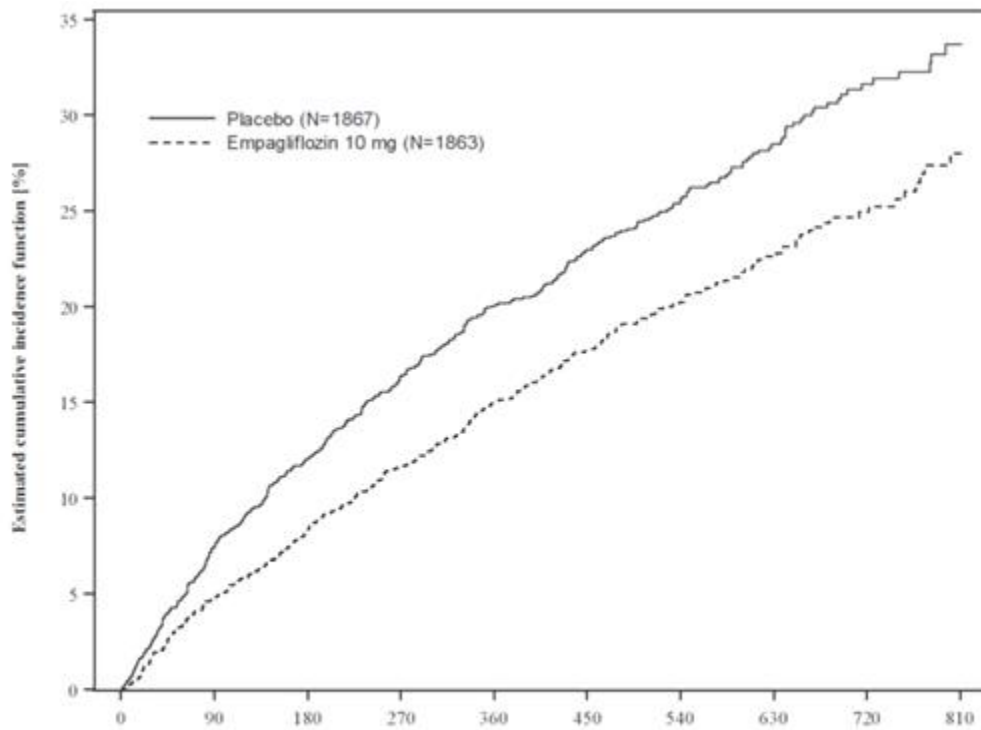
이 약 10mg은 일차 복합 평가변수인 심혈관계 질환 사망 또는 심부전으로 인한 입원 위험을 감소시키는 데 있어 위약에 비해 우월했다. 추가적으로, 엠파글리플로진은 HHF (최초 및 재입원) 발생 위험을 유의하게 감소시켰다 (표 13 참조).

표13 사전에 명시된 확증적 검정에 포함된 일차 복합 평가변수, 해당 구성 요소 및 주요 이차 변수에 대한 치료 효과

	위약	엠파글리플로진 10 mg	위험비 vs 위약 (95% CI)	p-value
N	1867	1863		
CV 사망 또는 HHF 최초 발생 시점까지의 시간, N (%)	462 (24.7)	361 (19.4)	0.75 (0.65, 0.86)	<0.0001
CV 사망, N (%)	202 (10.8)	187 (10.0)	0.92 (0.75, 1.12)	
HHF(최초 발생), N (%)	342 (18.3)	246 (13.2)	0.69 (0.59, 0.81)	
HHF (최초 및 재입원), 사례 수	553	388	0.70 (0.58, 0.85)	0.0003

CV = 심혈관 (cardiovascular), HHF = 심부전으로 인한 입원 (hospitalization for heart failure)

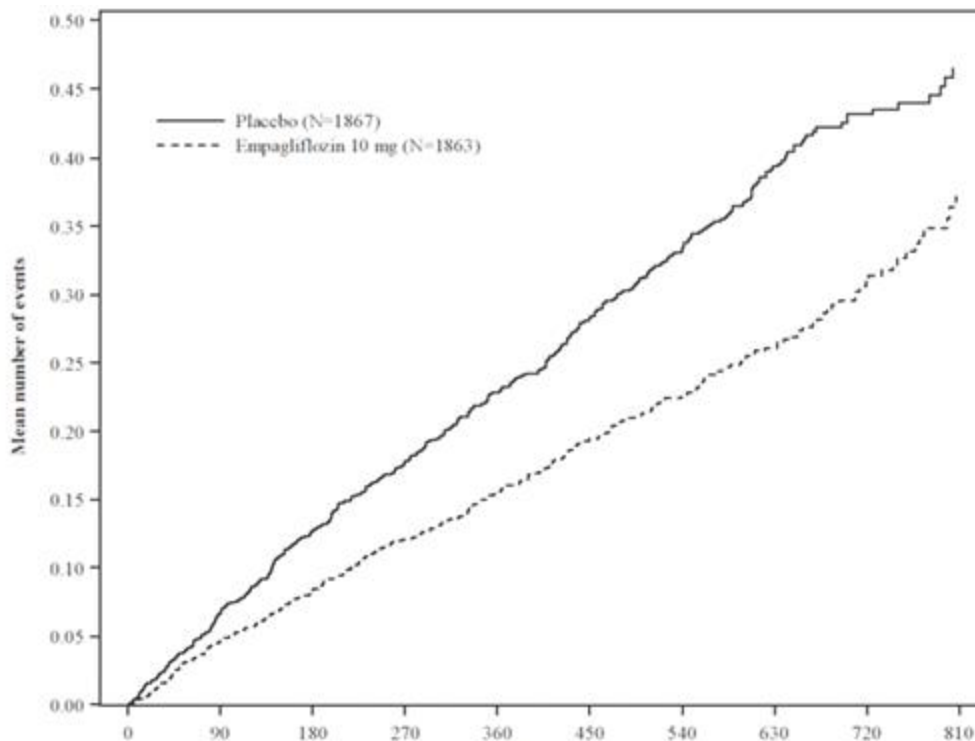
그림 3 CV 사망 또는 HHF가 최초로 발생한 시점까지의 시간



Patients at risk

	Study day	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810
Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109	
Empagliflozin 10 mg	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	251	101	

그림 4 HHF(최초 및 재입원)가 발생한 시점까지의 시간

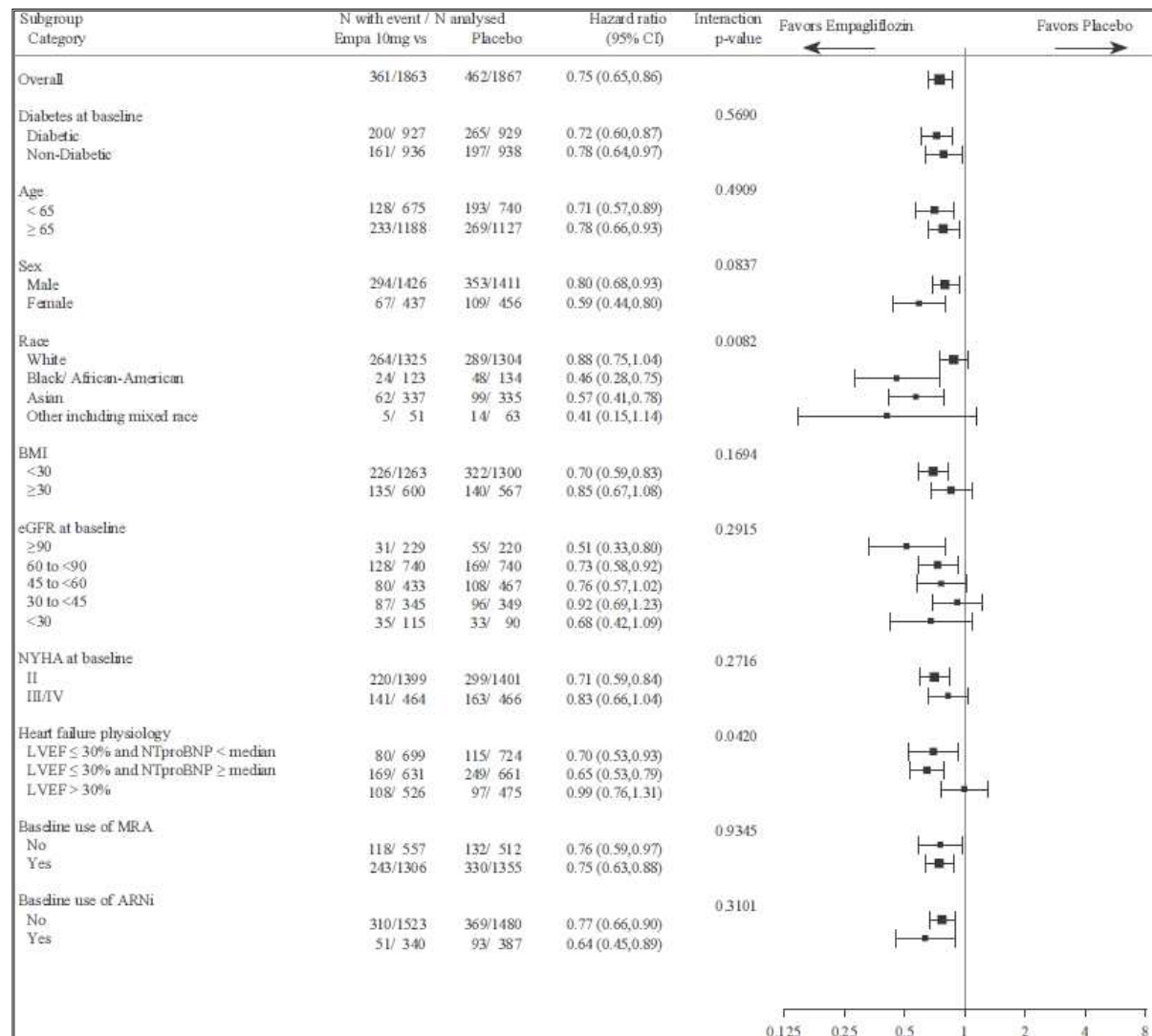


Patients at risk

	Study day	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810
Placebo	1867	1820	1762	1526	1285	1017	732	497	275	135	
Empagliflozin 10 mg	1863	1826	1768	1532	1283	1008	732	495	272	118	

일차 복합 평가변수에 대한 결과는 제2형 당뇨병이 있거나 제2형 당뇨병이 없는 심부전 환자를 포함한 사전에 명시된 하위군들에 걸쳐 전반적으로 일관되게 나타났다 (그림 5 참조).

그림 5 일차 복합 평가변수(CV 사망 또는 HHF가 최초로 발생한 시점까지의 시간)에 대한 하위군 분석



LVEF >30%: NTproBNP 중앙값을 초과하는 경우와 미만인 경우 모두 포함. 시험 참여에 적합하려면, LVEF >30%인 환자들은 지난 12개월 이내에 HHF 병력이 추가적으로 있었던 경우가 아닌 한, LVEF ≤30%인 환자들보다 더 높은 NTproBNP 기준을 충족해야 했다.

좌심실 수축기능이 보존된 심부전환자에서의 엠파글리플로진

심부전의 표준 치료에 대해 추가된 엠파글리플로진 10 mg 1일 1회 투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 심박출률이 보존된(LVEF>40%) 만성 심부전 환자(New York Heart Association [NYHA] II-IV) 5988명을 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조 임상 시험(EMPEROR-Preserved)이 수행되었다. 일차 평가변수는 심혈관계(CV) 사망 또는 심부전에 의한 입원(hospitalisation for heart failure, HHF)으로 판정된 첫 번째 사건까지의 경과 시간이었다. 판정된 HHF(최초 및 재입원)의 발생이 확증적 검정에 포함되었다. 베이스라인에서의 치료요법에는 ACE 억제제/안지오텐신 수용체 차단제/안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제(80.7%), 베타 차단제(86.3%), 무기질코르티코이드 수용체 길항제(37.5%) 및 이뇨제(86.2%)가 포함되었다.

총 2997명의 환자가 이 약 10 mg군에 무작위배정되었고(위약: 2991명) 26.2 개월(중앙값) 동안 추적 관찰되었다. 시험 집단은 평균 연령 71.9세(범위: 22-100세), 남성 55.3% 및 여성 44.7%, 75세 이상이 43.0%로 구성되었다. 시험 집단의 75.9%가 백인, 13.8%가 아시아인, 그리

고 4.3%가 흑인/아프리카계 미국인이었다. 무작위배정 시, 환자 중 81.5%가 NYHA II 등급이었고, 18.1%가 III 등급, 그리고 0.3%가 등급 IV이었다. EMPEROR-Preserved 시험 집단에는 LVEF가 <50% (33.1%), LVEF가 50 ~ <60% (34.4%) 그리고 LVEF가 ≥60% (32.5%)인 환자가 포함되었다. 베이스라인에서, 평균 eGFR은 60.6 ml/min/1.73 m² 이었고 소변 알부민-크레아티닌 비(UACR)의 중앙값은 21 mg/g 이었다. 약 절반(50.1%)의 환자들이 eGFR ≥60 ml/min/1.73 m² 이었고, 26.1%가 45 ~ <60 ml/min/1.73 m², 18.6%가 30 ~ <45 ml/min/1.73 m², 그리고 4.9%가 20 ~ <30 ml/min/1.73 m²이었다.

이 약 10mg은 일차 복합평가변수인 심혈관계 질환 사망 또는 심부전으로 인한 입원 위험을 감소시키는데 있어 위약에 비해 우월했다. 추가적으로, 엠파글리플로진은 HHF (최초 및 재입원) 발생 위험을 유의하게 감소시켰다(표 14 참조).

표 14 사전에 명시된 확증적 검정에 포함된 일차 복합 평가변수, 해당 구성 요소 및 주요 이차 결과 변수에 대한 치료 효과

N	위약	엠파글리플로진 10 mg	위험비 vs 위약 (95% CI)	p-value
	2991	2997		
CV 사망 또는 HHF의 첫 번째 사건까지 경과 시간, N (%)	511 (17.1)	415 (13.8)	0.79 (0.69, 0.90)	0.0003
CV 사망, N (%)	244 (8.2)	219 (7.3)	0.91 (0.76, 1.09)	
HHF (최초 발생), N (%)	352 (11.8)	259 (8.6)	0.71 (0.60, 0.83)	
HHF (최초 및 재입원), 사례 수	541	407	0.73 (0.61, 0.88)	0.0009

CV = 심혈관(cardiovascular), HHF = 심부전으로 인한 입원(hospitalization for heart failure)

그림 6 CV 사망 또는 HHF가 최초로 발생한 시점까지의 시간

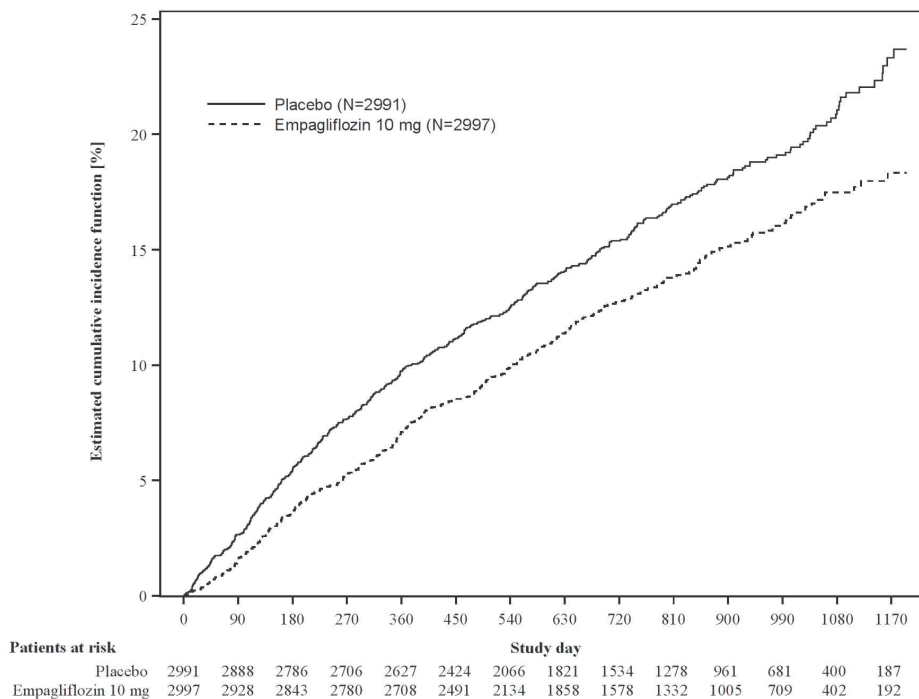
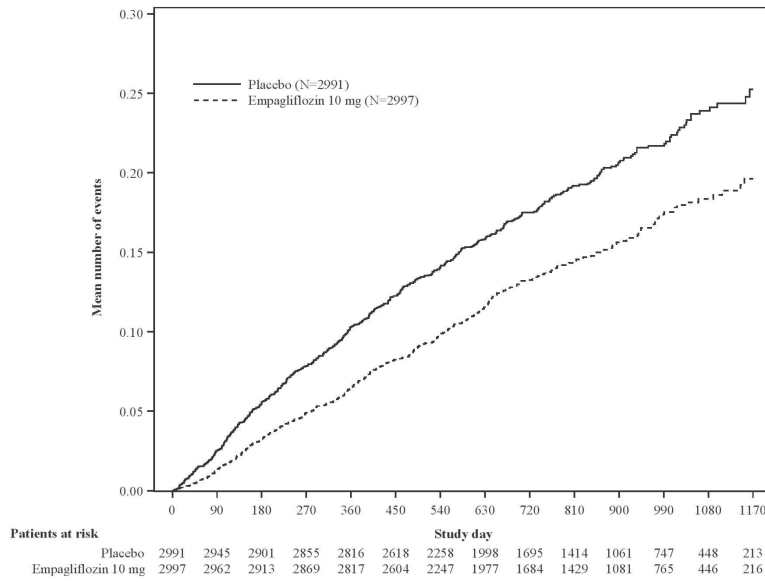
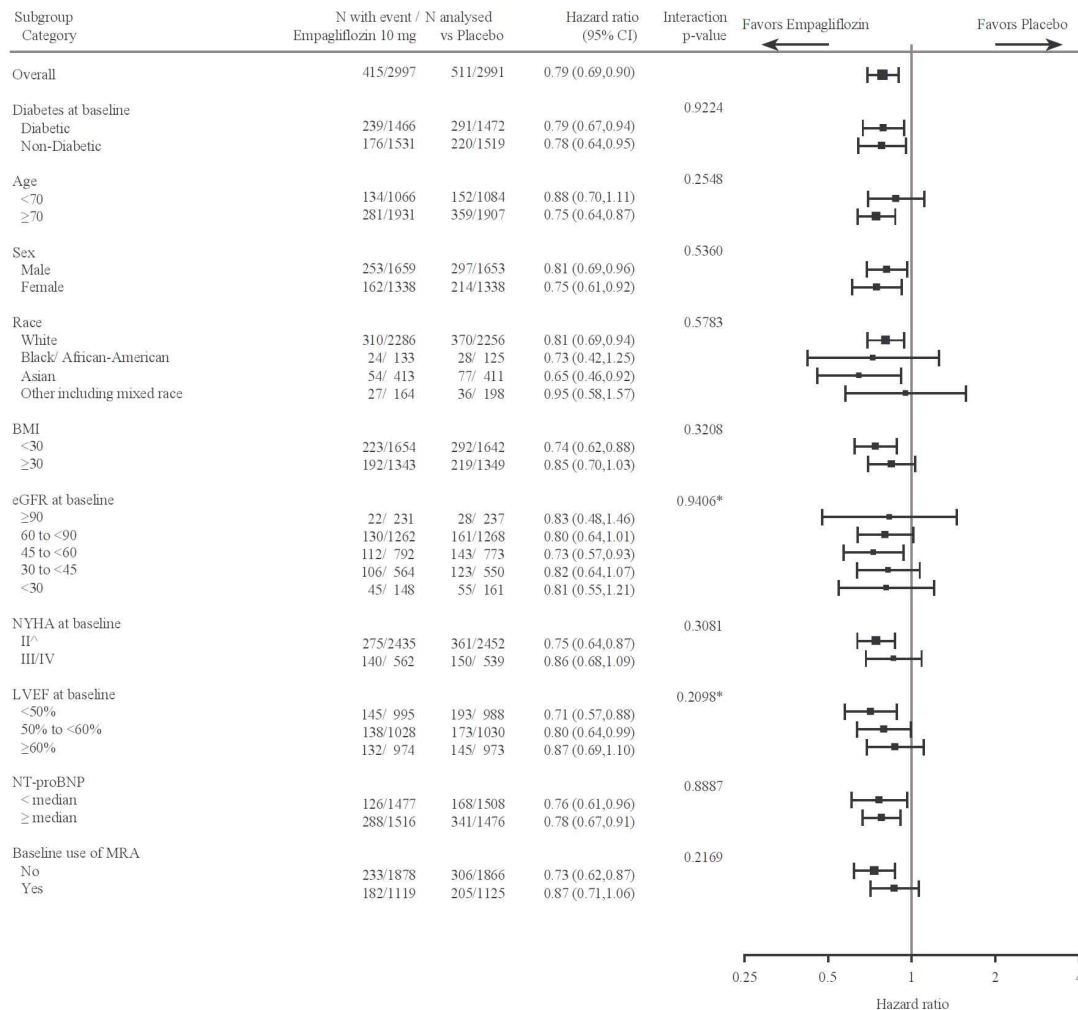


그림 7 HHF(최초 및 재입원)가 발생한 시점까지의 시간



일차 복합 평가변수에 대한 결과는 제2형 당뇨병이 있거나 제2형 당뇨병이 없는 심부전 환자를 포함한 사전에 명시된 하위군들에 걸쳐 전반적으로 일관되게 나타났다(그림 8 참조).

그림 8 일차 복합 평가변수(CV 사망 또는 HHF가 최초로 발생한 시점까지의 시간)에 대한 하위군 분석



^4명의 NYHA class I 환자는 NYHA class II 하위군으로 계산되었다

*트렌드 테스트

③ 만성 신장병

표준 치료요법에 대한 보조제로서 엠파글리플로진 10 mg 1일 1회 투여에 대한 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조 시험(EMPA KIDNEY)이 6,609명의 만성 신장병 환자를 대상으로 수행되었다. 동 임상군은 eGFR $\geq 20 - < 45$ ml/min/1.73m² 또는 소변 알부민 대 크레아티닌 비율[UACR] ≥ 200 mg/g을 동반한 eGFR $\geq 45 - < 90$ ml/min/1.73m² 환자를 대상으로 수행되었다.

일차 평가변수는 신장병의 진행(무작위 배정 대비 40% 이상으로 지속된 eGFR 감소, 10 ml/min/1.73m² 미만으로 지속된 eGFR, 말기 신장병, 또는 신장 관련 사망) 또는 심혈관(CV) 사망이 최초 발생하기까지의 시간이었다. 모든 원인으로 인한 입원(최초 및 재입원), 심부전으로 인한 입원 또는 CV 사망의 최초 발생, 그리고 모든 원인으로 인한 사망이 확증적 검정에 포함되었다. 베이스라인 치료는 RAS-억제제의 적절한 사용을 포함하였다(85.2% 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제).

총 3,304명의 환자가 엠파글리플로진 10 mg 군에 무작위 배정되었고(위약: 3,305명), 중앙값 24.3 개월 동안 추적 관찰되었다. 시험 집단은 평균 연령이 63.3세(범위: 18-94세)인 남성 66.8%과 여성 33.2%으로 구성되었고, 23.0%가 75세 이상이었다. 시험 집단의 58.4%가 백인, 36.2%가 아시아인 그리고 4.0%가 흑인/아프리카계 미국인이었다.

베이스라인에서, 평균 eGFR은 37.3 ml/min/1.73m²이었으며, 환자의 21.2%는 eGFR이 ≥ 45 ml/min/1.73m², 44.3%가 30 - < 45 ml/min/1.73m², 그리고 34.5%가 eGFR이 < 30 ml/min/1.73m²이었으며, 이는 eGFR < 20 ml/min/1.73m²인 254명의 환자를 포함하였다. UACR의 중앙값은 329 mg/g이었으며, 환자의 20.1%가 UACR < 30 mg/g, 28.2%가 UACR 30 - ≤ 300 mg/g, 그리고 51.7%가 UACR > 300 mg/g이었다; 환자의 41.1%는 UACR < 200 mg/g이었다. 만성 신장병의 일차 원인은 당뇨병 신장 병증/당뇨성 신장병(31%), 사구체 질환(25%), 고혈압/신혈관성 질환(22%), 그리고 기타/알 수 없음(22%)이었다.

엠파글리플로진은 일차 복합 평가변수인 신장병의 진행 또는 CV 사망의 위험 감소에 있어 위약 대비 우월했다. 사전에 명시된 분석에서, 엠파글리플로진 치료는 말기 신장병 또는 CV 사망 위험을 위약 대비 28%까지 감소시켰다.

표 15 사전에 명시된 확증적 검정 및 그 구성요소에 포함된 일차 복합 평가변수 및 주요 이차 평가 변수에 대한 치료 효과

	위약	엠파글리플로진 10 mg
N	3305	3304
신장병의 진행(무작위 배정 대비 40% 이상으로 지속된 eGFR 감소, 10 ml/min/1.73m ² 미만으로 지속된 eGFR, 말기 신장병(ESKD)*, 또는 신장 관련 사망) 또는 CV 사망의 최초 발생까지의 시간, N (%)	558 (16.9)	432 (13.1)
위험비 vs 위약(99.83% CI)		0.72 (0.59, 0.89)
우월성에 대한 p-value		< 0.0001
무작위 배정 대비 40% 이상으로 지속된 eGFR 감소, N (%)	474 (14.3)	359 (10.9)
위험비 vs 위약(95% CI)		0.70 (0.61, 0.81)
p-value		< 0.0001
ESKD* 또는 10 ml/min/1.73m ² 미만으로 지속된 eGFR, N (%)	221 (6.7)	157 (4.8)
위험비 vs 위약(95% CI)		0.69 (0.56, 0.84)

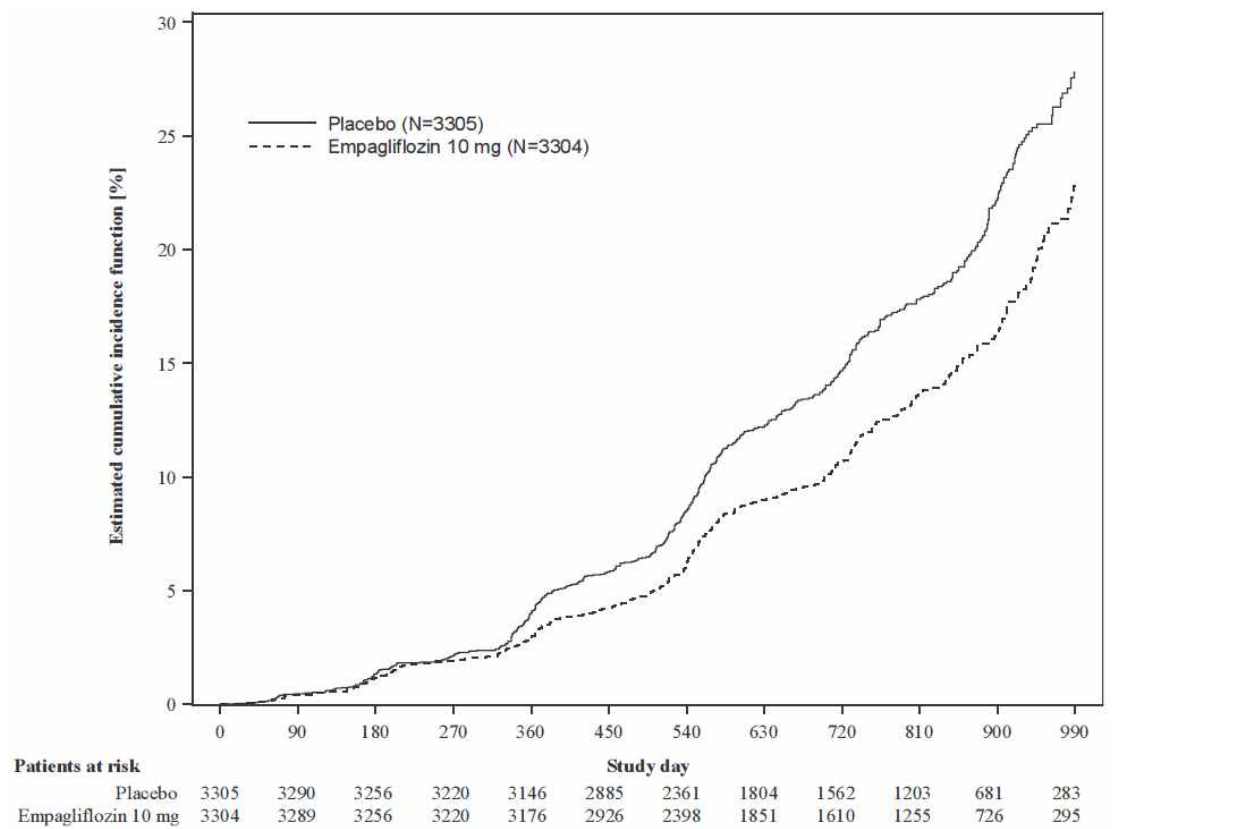
p-value		0.0003
신장 관련 사망, N (%)**	4 (0.1)	4 (0.1)
위험비 vs 위약(95% CI)		
p-value		
CV 사망, N (%)	69 (2.1)	59 (1.8)
위험비 vs 위약(95% CI)		0.84 (0.60, 1.19)
p-value		0.3366
모든 원인으로 인한 입원 발생(최초 및 재입원), 사건의 N	1895	1611
위험비 vs 위약(99.03% CI)		0.86 (0.75, 0.98)
p-value		0.0025
HHF 또는 CV 사망의 최초 발생까지의 시간, N (%)	152 (4.6)	131 (4.0)
위험비 vs 위약(98.55% CI)		0.84 (0.63, 1.13)
p-value		0.1530
HHF (최초 발생), N (%)	107 (3.2)	88 (2.7)
위험비 vs 위약(95% CI)		0.80 (0.60, 1.06)
p-value		0.1263
모든 원인으로 인한 사망까지의 시간, N (%)	167 (5.1)	148 (4.5)
위험비 vs 위약(97.1% CI)		0.87 (0.68, 1.11)
p-value		0.2137

CV = 심혈관(cardiovascular), HHF = 심부전으로 인한 입원(Hospitalization for heart failure), eGFR = 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate)

*말기 신장병(ESKD)은 유지 투석의 개시 또는 신장 이식을 받는 것으로 정의된다.

**신뢰할 만한 위험비를 계산하기에 신장 관련 사망의 사건이 너무 적었다.

그림 9 신장병의 진행 또는 판정된 CV 사망이 최초 발생하기 까지의 시간, 추정 누적 발생 함수



일차 복합 평가변수의 결과는 eGFR 범주, 신장 질환의 기저 원인, 당뇨병 상태, 또는 RAS 억제제의 배경 사용을 포함한 사전에 명시된 하위군 전반에 걸쳐 일관되게 나타났다. 치료 이익은 알부민뇨 수치가 더 높은 환자에서 더 분명하게 나타났다.

엠파글리플로진은 사전에 명시된 2개월 방문부터 최종 추적 조사 방문까지 측정된 모든 eGFR 측정치에 대한 분석에 근거하여, 위약 대비 eGFR의 연간 감소율을 1.37 ml/min/1.73m²/year (95% CI 1.16, 1.59)까지 늦췄다. 관찰된 효과는 알부민뇨, eGFR 또는 당뇨병 상태에 관계없이 일관되게 나타났다. 이러한 자료는 이 약이 덜 현저한 알부민뇨를 보이는 환자에서도 효과적일 것이라는 결론을 추가적으로 뒷받침한다.

- 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 엠파글리플로진(수15-8-ND, 수2807-5-ND)

1.4 허가조건

- (재심사) 4년(잔여)

「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항에 의한 재심사대상

- (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목 변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2023.04.20.	2023.01.16.	2023.01.16.
보완요청일자	2023.06.22. 2023.09.26.	2023.06.20. 2023.09.22.	2023.06.21. 2023.09.25.
보완접수일자	2023.09.06. 2023.10.06.	2023.09.06. 2023.10.06.	2023.09.06. 2023.10.06.
최종처리일자	2023.10.19.	2023.10.16.	2023.10.17.

[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(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

II. 자료제출의약품, 2. 새로운 효능군 의약품

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																				비고												
		2								3				4				5					6		7	8								
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나		다	라			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	라	가	나				
제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	○	△	△	-	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	×	×	-	○	×	○	○	
면제사유																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 당뇨병 및 만성 심부전 치료제로 허가된 의약품 ‘자디양정10mg(엠펙글리플로진)’의 새로운 효능·효과 추가, 용법용량 및 사용상주의사항 변경허가 신청 건임
- 효력시험자료는 미제출되었으나, 동 규정 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 같음함
- 제출된 1편의 치료적 확증 임상시험(EMPA-KIDNEY)은 만성 신장병 환자를 대상으로 표준치료에 더하여 1일 1회 투약하여 위약 대비 엠펙글리플로진 10mg의 효과를 평가한 다국가, 다기관, 사건 기반, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 임상시험임
- 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 복합평가변수(신장 질환 진행 또는 판정된 CV 사망의 최초 발생까지의 시간)가 위약 대비 엠펙글리플로진이 우월함[HR 0.72, 99.83% CI (0.59, 0.89), $p < 0.0001$]을 입증함
 - 1차 복합평가변수에 대해 기저치 특성별(성별, 연령, 당뇨 여부, 심부전의 아급성 여부, eGFR 등)로 하위분석한 결과, 전체 분석군의 결과와 일관되게 나타남
 - 안전성 프로파일은 적응증 전반에 걸쳐 일관되게 나타났고, 제출된 임상에서 새로운 이상반응은 확인되지 않았음

[약어 및 정의] (해당없음)

ACEi	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
AESI	Adverse event of special interest
ARB	Angiotensin receptor blocker
CKD	Chronic kidney disease
CV	Cardiovascular
DBP	Diastolic blood pressure
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
ESKD	End-stage kidney disease
HbA1c	Haemoglobin A1c
HHF	Hospitalisation for heart failure
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MI	Myocardial infarction
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
RAS-inhibitors	Renin-angiotensin system inhibitors
RS	Randomised Set
SBP	Systolic blood pressure
SGLT	Sodium-glucose co-transporter
SSAR	Suspected serious adverse reaction
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reactions
T2DM	Type 2 diabetes mellitus
TS	Treated Set
UACR	Urine albumin-to-creatinine ratio
ULN	Upper limit of normal

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 자디양정 10mg
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 선택적인 SGLT2 저해제
- 약리작용 기전: 신장 포도당 재흡수를 담당하는 주요 수송체인 SGLT2(sodium-glucose co- transporter 2)에 대하여 선택적이며, 가역적인 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목(자디양정 10mg)은 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 2014.08.12. 신약 허가된 품목임
 - * 재심사대상, 2014.08.12.~2020.08.11.(6년)
 - * 효능효과 중 '만성 심부전'에 대한 재심사: 2021.11.23.~2025.11.22.(4년)
- SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) 억제제는 신세뇨관 내 SGLT2를 선택적으로 억제함으로써 소변을 통해 배출되는 포도당이 혈류 내로 재흡수되는 것을 차단하는 기전을 통해 혈당을 조절한다. 이외 당뇨병성 신장질환에서 SGLT2 활성을 차단하여 세관사구체되먹임 (Tubuloglomerular feedback)을 회복시켜 사구체과여과 (Glomerular hyperfiltration)로 인한 알부민뇨의 증가를 억제하여 신장 보호 효과가 있다고 알려져 있음
 - 특히 사구체과여과율 (eGFR) 30 ml/min/1.73m²이상의 알부민뇨가 동반된 2형 당뇨병 환자를 대상으로 신장관련 사건 발생 및 심혈관질환 발생을 감소시킨 대규모 SGLT2 억제제의 임상시험을 통해 SGLT2 억제제의 신장 보호 효과가 확인되었고, 2형 당뇨병 환자에서 알부민뇨가 있거나 사구체과여과율이 감소한 경우 신장 이익이 입증된 SGLT2 억제제를 포함한 치료를 우선으로 고려하도록 권고하고 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1) 만성 신장병(Chronic Kidney disease, CKD)

- 여러 달 또는 여러 해에 걸쳐 신장 기능이 점진적으로 소실되는 진행성 신장질환으로, 주요 원인은 당뇨병과 고혈압으로 전체 원인의 70% 정도를 차지함
- 요 검사, 신기능 검사, 방사선 검사, 핵의학 검사, 신생검 등의 방법으로 진단하며, 그 중 신기능 검사가 가장 중요함

2) 만성 신장병(Chronic Kidney disease, CKD)에서의 약물치료

- 만성 신장병 환자에서의 일차 치료제는 안지오텐신환효소억제제(ACEi) 혹은 안지오텐신II 수용체 차단제이며, 만성 신장병 임상진료지침에서 SGLT2 억제제는 추가되어 있지 않음

3) CKD와 SGLT2 억제의 이론적 근거

- 신장 단위(네프론)의 진행성 소실은 사구체 고혈압, 단일 신장 단위 과여과 및 사구체 비대와 같은 해부학적 및 신경호르몬적 변화를 유발함. 결과적으로 벽에 가해지는 장력 및 전단응력이 증가하여 전염증성 및 전섬유화 상태가 촉진되고 이는 함께 기능 저하 및 질환 진행에 기여함
- SGLT2 억제제의 신장 관련 유익성에는 근위 세뇨관에서 Na⁺ 재흡수가 줄어드는 것이 포함되어 있으며, 이는 치밀반*으로의 나트륨 전달을 증가시킴. 이를 통해 주변분비 인자인 아데노신의 방출과 사구체 혈류역학을 바꾸고(원위세뇨관의 밀집반이 원뇨의 나트륨의 농도를 감시, 농도가 높을 경우 아데노신과 같은 혈관 수축 물질을 분비, 밀집반과 인접해있는 수입세동맥의 혈관을 수축함), 사구체의 정수압 및 사구체 과여과 모두를 줄이는 세뇨관 사구체 되먹임의 복원이 촉발됨(Cherney et al 2014, Heerspink et al 2018). 사구체 정수압이 낮아지면 사구체에 대한 압력손상이 완화되고 소변으로의 알부민 여과 및 배설이 줄어들며 전염증성 경로의 활성화 및

직접적인 세뇨관 독성이 줄어들어(Heerspink et al 2016) 세뇨관 간질 섬유화가 감소할 수 있음(Dekkers et al 2018)

- * 치밀반(Macula densa): 수입세동맥과 수출세동맥 사이를 지나가는 형태인 원위세뇨관 주위 세포들이 이루고 있는 특수한 조직. 치밀반은 원위세뇨관을 통과하는 나트륨 농도를 감지함
- * 다파글리플로진 등 SGLT2 억제제는 요세관 사구체 피드백 기전(GFR 증가 → 신장 수입세동맥 수축 → GFR 감소)을 통한 사구체 내압 감소 및 근위 세뇨관 세포를 통한 포도당과 나트륨 수송의 감소로 신장 보호 효과를 나타낼 수 있다는 보고(대한당뇨병학회지, 2014)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

- 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 미제출
- 동 규정 제7조제5항나항에 따라 임상시험결과로 같음 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: 공증자료 제출(유립)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 1건(3상)

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[1245.137] (EMPA-KIDNEY)								
만성 신장병 환자를 대상으로 엠파글리플로진 10mg 1일 1회 투여의 심장 및 신장 영향을 위약과 비교하여 평가하는 제3상 무작위배정, 이중눈가림 임상시험								
3상	1245.137 (2022.10.28. 보고서 완료) 시험기간: 2019.02.01. -2022.07.05.)	CKD 환자에서 신장 질환 진행 또는 CV 사망의 위험 감소에 있어서 엠파글리플로진 10mg 1일 1회의 장기 효과 평가	무작위 이중눈가림 위약대조 평행군 다기관 (8개국, 241개 기관) * 참여국: 미국, 캐나다, 독일, 영국, 이탈리아, 일본, 중국, 말레이시아	eGFR 20~45mL/min/1.73m ² 또는 45~90mL/min/1.73m ² 이하이고 알부민뇨증(UAC R이 200mg/g 이상인 만성 신장병 환자 6,609명 - 시험군: 3,304명 - 위약군: 3,305명	1일 1회, 경구투여 - 시험약: 엠파글리플로진 10mg, QD - 대조약: 위약, QD	일차 결과 사건이 990건 발생 도달 (관찰기간: 24개월, 노출: 22개월)	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 1차 평가변수 : 신장질환의 진행, CV 사망의 첫 발생까지 걸린 시간 주요 2차 평가변수 : 모든 원인에 의한 입원 발생까지 걸린 시간, 최초 및 반복 통합 • 안전성 - SAE - 이상반응으로 인한 시험약 중단 - 관심대상 AE - 임상화학/혈액학 매개변수 변화 	<p><1차 평가변수></p> <ul style="list-style-type: none"> · 복합변수(CV 사망 또는 신장질환의 진행) → 우월성 입증 : HR=0.72 99.83% CI(0.59, 0.89), p<0.0001 <p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> - SAE, 사전에 명시된 중대하지 않은 AE, IP 중단을 초래한 AE, 치명적 AE는 두 군에서 비슷 · 사전에 명시된 중대하지 않은 AE: 시험약 43.8%, 위약 46.0% · SAE : 시험약 32.9%, 위약 35.3% - 시험약에서 더 높게 보고된 ADR: 하지절단(시험약 0.8%, 위약 0.4%)

<시험디자인>

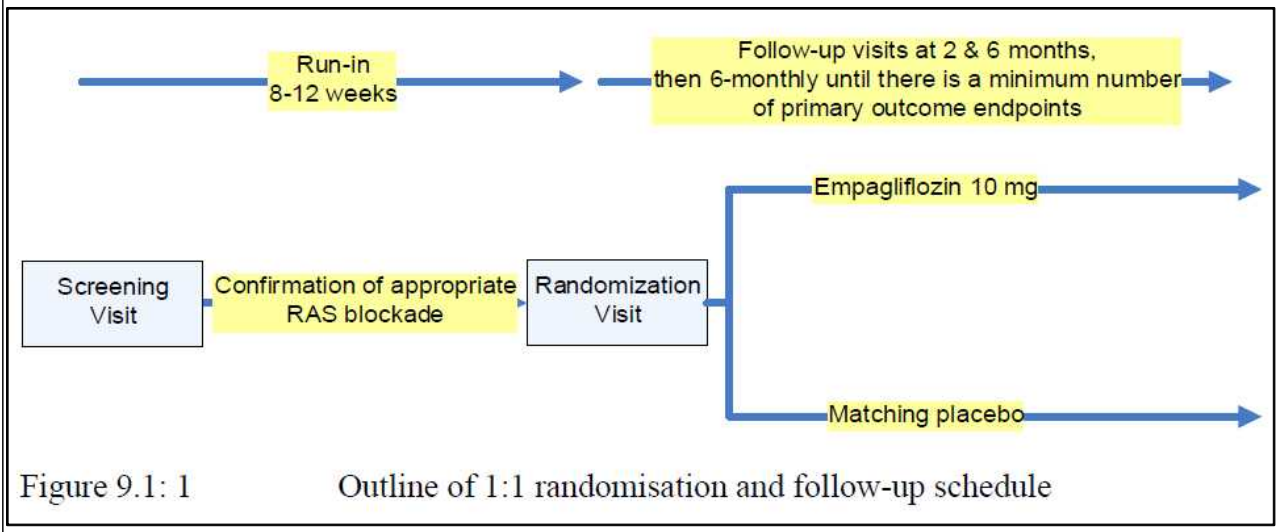


Figure 9.1: 1

Outline of 1:1 randomisation and follow-up schedule

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	------------	------	-----	----------	--------------	----------	------	----

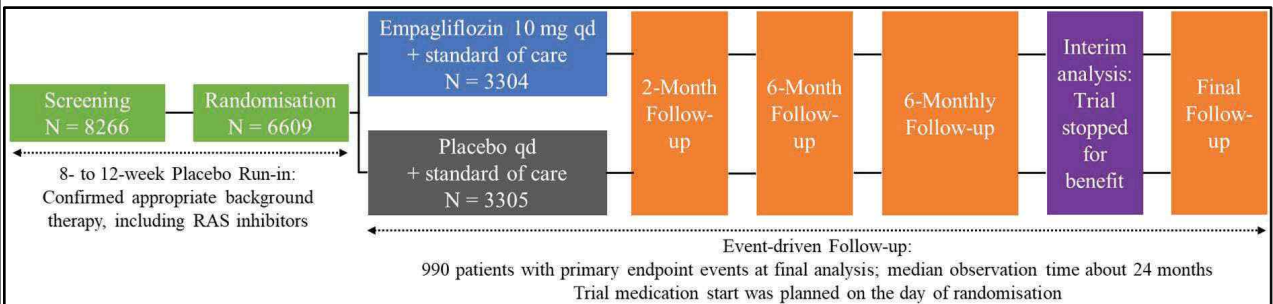
- 시험기간: 관찰기간 중앙값 약 24개월(시험약; 24.37개월, 위약 24.33개월),
약물 노출 중앙값 약 22개월(시험약 21.92개월, 위약 21.57개월)

* RAS-inhibitors Renin-angiotensin system inhibitors

<중간분석>

이 시험은 사건 주도형(event-driven)이었고 약 1070 건의 일차 결과 사건이 발생할 때까지 지속되었다. 모든 첫 번째 일차 결과의 약 60%가 발생할 것으로 예상되었던 시점인 최소 150 건의 첫 번째 ESKD 사건이 발생한 후에, 유의성으로 인한 시험 중단 여부를 결정하기 위해 독립적 자료 모니터링 위원회(DMC)가 사전에 명시된 공식적인 중간 분석을 검토하도록 하였다.

중간 분석의 마감 일자에, 624 건(1070 건의 58%)의 일차 결과 사건이 발생하였다(중간 데이터베이스 잠금 2022년 2월 22일). 일차 평가변수 및 ESKD 또는 CV 사망의 이차 평가변수 모두에 대해 사전에 정의된 중단 기준에 부합했던 중간 결과에 따라, DMC는 2022년 3월 7일에 유의성으로 인한 시험 중단을 권고하였다. 최종적인 시험 중단 결정은 2022년 3월 9일에 BI 대리인을 포함한 집행 위원회(Executive Committee)에 의해 내려졌다. 계획대로, 최종 추적관찰 방문에서 신장 상태 및 중앙 크레아티닌 분석용 혈액을 포함한 추가 자료가 수집되었다. 최종 추적관찰 기간은 2022년 4월 1일에 시작되어 2022년 7월 5일에 종료되었다. 최종 데이터베이스는 이러한 추가 자료를 포함하였다. 공식적인 가설 검정은 최종 데이터베이스에 대해 수행되었다.



<선정기준>

1. 18세 이상 성인
 2. 신장 질환 진행의 위험이 있는 만성 신장병 환자
 - $20 \leq eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 또는
 - $45 \leq eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 이고 알부민뇨증
[UACR(요중 알부민:크레아티닌 비율) 200mg/g 이상(또는 단백질:크레아티닌 비율 300mg/g 이상)]
- * 당뇨병이 있는 환자와 없는 환자의 수가 각각 1/3 이상이 되도록 계획
** eGFR $45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 초과인 환자의 수는 약 1/3으로 제한

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[1245.137] (EMPA-KIDNEY)) 만성 신장병 환자를 대상으로 엠파글리플로진 10mg 1일 1회 투여의 심장 및 신장 결과에 대한 영향을 위약과 비교하여 평가하는 제3상 무작위배정, 이중눈가림 임상시험

• 용법·용량 설정

- T2DM 이 있고 CV 질환을 확진 받은 환자를 대상으로 한 1245.25(EMPA-REG OUTCOME®)시험의 결과는 엠파글리플로진이 3-point 주요 심혈관계 사건(3P-MACE)의 위험을 유의하게 감소시켰으며 CV 사망 감소가 이를 주도했음을 보여주었다. 결과는 엠파글리플로진 10 mg 및 25 mg 1일 1회 용량에서 일관성이 있었다

[P15-09840]. EMPA- REG OUTCOME® 시험의 사후 분석은 엠파글리플로진이 크레아티닌의 2 배 증가, 신대체 요법 개시의 필요성 또는 신장 관련 사망의 복합 결과 발생률을 유의하게 감소시켰음을 시사하였다. 이러한 유익성은 베이스라인 시의 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEi) 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB) 이용과 무관하게 일관성이 있었다. 또한 고칼륨혈증 또는 급성 신장 손상의 위험 증가에 대한 증거는 없었다[P16-06807].

- 이러한 결과를 바탕으로, 신장질환 진행의 위험이 있는 광범위한 CKD 환자에서 신장질환 진행 또는 CV 사망의 위험 감소에 있어서 엠파글리플로진 10mg 1일 1회의 장기 효과를 연구하기 위해 제3상 핵심 결과 시험(1245.137, EMPA-KIDNEY)이 개시되었다.

<인구통계학적 특성>

- 대상자들은 추적관찰 기간의 종료 시까지 무작위배정된 임상시험용 의약품을 표준치료(현지/국제 가이드라인에 의거)에 추가하여 투여
- 평균 연령은 63.3 세(SD 13.9)이며, 총 66.8%의 대상자가 남성이었고, 58.4%가 백인, 36.2%가 아시아인, 4.0%가 흑인/아프리카계 미국인이었다. 시험 베이스라인 시점에, 85.2%의 대상자가 ACEi/ARC를 투여 받았다.
- eGFR을 KDOQI 가이드라인에 따라 분류하였을 때, 3b단계와 4단계 환자가 약 80% 참여함
- 신장질환의 일차 원인은 당뇨병(31.1%)이었고, 사구체 질환(25.3%) 및 고혈압/신혈관성 질환(21.9%)이 그 뒤를 이었다. 약 1/4의 대상자에서 이전 CV 질환이 있었고(26.7%) 10.0%에서 이전 HF 가 있었다.

<유효성 결과>

- 일차 평가변수: 신장질환의 진행*, CV 사망의 첫 발생까지 걸린 시간

* 신장 질환의 진행은 말기 신장 질환[ESKD], eGFR <10 mL/min/ 1.73 m2 로의 지속적 감소, 신장 관련 사망 또는 무작위배정 시에 비해 ≥40%의 지속적 eGFR 감소로 정의

- 일차 평가변수는 사전에 정의한 alpha-분배 함수에 따라 분석(사전에 계획한 1,070건의 58%인 624건으로 종료됨에 따라 유의수준을 보정

이 시험은 일차 평가변수에 대해 양측 α 0.05 에서 일차 결과의 18% 상대 감소를 확인할 검정력이 90%가 되도록 설계되었으며, 그에 따라 약 1070 건의 일차 결과 사건이 요구되었다. 일차 평가변수의 최종 분석은 양측 α <0.0017 에서 수행되었다. 확증적 일차 평가변수가 유의했기 때문에, 양측 α 0.0290 로 시작하여 시험의 전체 제1종 오류율을 보존하면서 Hochberg 절차를 통해 주요 이차 평가변수의 공식적 통계 검정을 실시하였다. 유의수준은 DMC 중간 분석 시점에 관찰된 일차 결과 사건의 수에 근거하여 α -분배 함수에 따라 사전에 결정되었다.

- 마지막 데이터베이스 마감 시점에서 일차 평가변수의 우월성을 주장하기 위해서는 양측 p-값 <0.0017 이 요구되었다. 신장 질환의 진행 또는 CV 사망 사건은 위약군보다 엠파글리플로진군 대상자에서 더 낮은 비율로 발생하였다. 위약과 비교하여 엠파글리플로진 투여 시에 신장 질환의 진행 또는 CV 사망의 위험에서 28%의 유의한 감소가 나타났다(HR 0.72; 99.83% CI 0.59, 0.89, p<0.0001).

- 주요 이차 평가변수:

- (1) 판정된 모든 원인으로 인한 사망까지 소요된 시간
 - 모든 원인으로 인한 사망은 위약 그룹보다 엠파글리플로진 그룹의 더 낮은 비율의 참가자에서 발생했다. 모든 원인으로 인한 사망 위험성은 위약과 비교하여 엠파글리플로진 치료에서 유의할 만하게 감소되지 않았다(HR 0.87; 97.10% CI 0.68, 1.11, p=0.2137).
- (2) HHF(Hospitalisation for heart failure) 발생 또는 CV 사망까지 소요된 시간

- 비록 HHF 및 CV 사망이 위약 그룹보다 엠파글리플로진 그룹의 참가자에서 더 낮은 비율로 발생했지만, HHF 또는 CV 사망의 위험성은 엠파글리플로진에서 위약과 비교하여 유의할 만하게 감소되지 않았다(HR 0.84; 98.55% CI 0.63, 1.13, p=0.1530).

(3) 모든 원인에 의한 입원의 발생까지 걸린 시간, 최초 및 반복 통합

- 모든 원인에 의한 입원은 위약군보다 엠파글리플로진군 대상자에서 더 낮은 비율로 발생하였다. 입원 사건(최초 및 반복)의 총 건수 역시 위약군보다 엠파글리플로진군에서 더 적었다. 모든 원인에 의한 입원의 위험은 위약에 비해 엠파글리플로진의 경우에 유의하게 감소하였다(HR 0.86; 99.03% CI 0.75, 0.98, p=0.0025).

• 이차 평가변수:

(1) 신장 질환 진행의 첫 발생까지 소요된 시간

- 신장 질환 진행은 위약 그룹의 경우보다 엠파글리플로진 그룹의 참가자에서 더 낮은 비율로 발생했다. 신장 질환 진행의 위험성은 엠파글리플로진에서 위약 대비 감소되었다(HR 0.71; 95% CI 0.62, 0.81, p<0.0001).

(2) 판정된 CV 사망까지 소요된 시간

- 판정된 CV 사망은 두 치료 그룹의 참가자 모두에서 낮은 비율로 발생했다. 엠파글리플로진 및 위약 사이에 치료 차이에 대한 강력한 증거는 없었다(HR 0.84; 95% CI 0.60, 1.19, p=0.3366).

(3) 판정된 CV 사망 또는 ESKD(End-stage kidney disease)의 첫 발생까지 소요된 시간

- CV 사망 또는 ESKD 는 엠파글리플로진 그룹의 참가자에서 위약 그룹의 경우보다 저 낮은 비율로 발생했다. CV 사망 또는 ESKD 의 위험성은 엠파글리플로진 치료에서 위약 대비 감소되었다(HR 0.73; 95% CI 0.59, 0.89, p=0.0023).

• 추가 평가변수(탐색적):

(1) 신장 구성요소를 통한 추가 평가변수

① 시간-대-사건 평가변수

- 신장 구성요소에서 모든 추가 시간-대-사건 평가변수 위험성은 엠파글리플로진 치료에서 위약 대비 감소되었고, 모든 95 % CI 상한은 1 미만이었다.

Time to renal outcomes	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Participants with ESKD, a sustained eGFR decline to <10 mL/min/1.73 m ² or adjudicated renal death	0.69 (0.56, 0.85)	0.0004
Participants with a sustained eGFR decline ≥40%	0.70 (0.61, 0.81)	<0.0001
Participants with ESKD or adjudicated all-cause death	0.80 (0.67, 0.94)	0.0079
Participants with kidney disease progression or adjudicated all-cause death	0.75 (0.67, 0.84)	<0.0001
Participants with kidney disease progression or adjudicated CV death using cut-off of ≥50% eGFR decline	0.68 (0.58, 0.79)	<0.0001
Participants with kidney disease progression using cut-off of ≥50% eGFR decline	0.64 (0.54, 0.76)	<0.0001
Participants with ESKD or a sustained decline in eGFR to <10 mL/min/1.73m ²	0.69 (0.56, 0.84)	0.0003
Participants with ESKD	0.67 (0.52, 0.85)	0.0012
Participants with a sustained decline in eGFR to <10 mL/min/1.73m ²	0.69 (0.54, 0.87)	0.0021

② 시간 흐름에 따른 eGFR 변화 (MMRM 분석)

- 엠파글리플로진 그룹에서, 초기에 eGFR 하락이 있었다. 엠파글리플로진 그룹에서 2개월에 eGFR [mL/min/1.73 m²]의 베이스라인 대비 보정 평균 변화 (MMRM 분석)는 -2.76 (95 % CI -2.95, -2.58)인 반면, 위약 그룹에서는

-0.64 (95 % CI -0.82, - 0.45)였다. 초기 하락 이후, 엠파글리플로진에 대해 위약 대비 eGFR의 완만한 감소가 관찰되었다. 시간의 흐름에 따른 베이스라인 대비 평균 변화에 대한 보정된 평균에 있어 치료 그룹 차이는 -0.31 (95 % CI - 0.60, -0.01)이었다.

<안전성 결과>

- 핵심 임상시험에서 엠파글리플로진 및 위약군의 노출 기간은 유사하였다(시험약 21.92개월, 위약 21.57개월).
- 참가자의 91%는 최소 1년, 44%(시험약 44.4%, 위약 43.7%)는 최소 2년 동안 노출되었음

- 베이스라인의 병용 요법은 치료 그룹 사이에 균형적이었음
- 총 85.2 %의 참가자가 베이스라인에서 Renin-angiotensin system inhibitors(ACEIs, ARBs 등)를 투여

- 안전성 분석은 ‘투여 후 발생’ 원칙을 따랐으며, 모든 투여 대상자(TS, Treated set)를 포함되었다. 안전성 자료는 ‘사전에 명시한 중대하지 않은 AE’와 ‘SAE’만 수집하였다.

<계획서에 명시된 안전성 평가항목>

2.3.2.1 Safety assessments

(i) SAEs due to:

- (a) Urinary tract infection, overall and separately by sex;
- (b) Genital infection, overall and separately by sex;
- (c) Hyperkalaemia;
- (d) Acute kidney injury;
- (e) Dehydration;

(ii) AEs of Special Interest (AESIs):

- (a) Serious liver disease, both overall and separately by cause (defined as ALT or AST $\geq 5x$ Upper Limit of Normal [ULN] or the combination of ALT or AST $\geq 3x$ ULN with bilirubin $\geq 2x$ ULN; measured in the same blood sample at study follow-up or early recall visits; see Section 3.5.2);
- (b) Ketoacidosis, both overall and, separately, by baseline diabetes status;
- (c) Lower limb amputations (overall and by level);

(iii) Other AEs relevant to the study question:

- (a) Bone fractures, both overall and separately by site and aetiology (i.e. distinguishing those resulting from high and low impact trauma);
- (b) Severe hypoglycaemia (defined as low blood sugar causing severe cognitive impairment which requires assistance from another person for recovery);
- (c) Symptomatic dehydration (defined as whether or not a participant has experienced symptoms they attribute to dehydration, such as feeling faint or fainting);

(iv) Hospitalization by specific causes†;

(v) SAEs both overall and, separately, by category†;

(vi) Discontinuation of study treatment overall and by various causes (including SAEs†, non-serious adverse events†, and other reasons);

† based on Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA) System Organ Class classification

(vii) Changes in weight and systolic and diastolic blood pressure from baseline.

2.3.2.2 Biochemical assessments

- Urine albumin:creatinine ratio
- HbA1c.
- Potassium
- ALT/AST (including elevations of ALT/AST in various categories)

- Sodium, corrected calcium and phosphate (in a subset of about 20%)
- Haematocrit and haemoglobin (in a subset of about 20%).

- 이상반응 분석

(1) 이상반응

- 엠파글리플로진 및 위약 그룹은 보고된 SAE 및 사전에 명시된 중대하지 않은 AE를 보인 참가자에 대해 유사한 빈도를 보였다.
- 시험약 중단으로 이어진 AE를 보고한 참가자의 빈도 역시 치료 그룹 간에 유사했다.
- 시험자가 정의한 ADR을 보인 참가자의 빈도는 낮았으나, 엠파글리플로진 투여군에서 다소 높게 관찰되었다.
- 전체적으로 SAE 를 보인 참가자의 빈도는 그룹 간에 유사했다. 치명적 AE 를 보인 참가자의 빈도는 두 그룹에서 유사했다.

① 가장 빈번하게 보고된 AE

- 각 SOC 에 속한 SAE와 사전에 명시한 AE의 빈도는 엠파글리플로진 및 위약 그룹에서 유사했다. 가장 빈번하게 보고된 AE 는 SOC 대사 및 영양 이상에 속했고, 감염 및 기생충 감염, 임상 검사, 신장 및 요로 이상이 이를 뒤 따랐다. 가장 빈번하게 보고된 PT 는 통풍, 급성 신장 손상, 및 코로나 바이러스 감염이었다. 어느 한 치료 그룹에서 참가자의 > 2 %에서 보고된 PT 를 보인 추가적인 중대한 및 사전에 명시된 중대하지 않은 AE는 혈중 칼륨 증가, 탈수 및 저혈당증을 포함했다.
- 위약군과 비교하였을 때, 시험군에서 다소 높게 보고된 AE는 탈수와 당뇨병, 상처/감염 및 기타 감염임

② 시험자가 정의한 ADR

- 엠파글리플로진 그룹에서 79 명의 참가자 (2.4 %) 그리고 위약 그룹에서 60 명의 참가자 (1.8 %)에 대해 이상반응이 시험자를 통해 약물과 관련된 것으로 평가되었다(시험군 다소 높음).
- SOC 수준에서, SOC 감염 및 기생충 감염에 대해 시험자를 통해 약물과 관련된 것으로 평가된 AE를 보인 참가자의 빈도는 18 명의 참가자 [0.5 %], 엠파글리플로진 대 8 명의 참가자 [0.2 %], 위약이었고, 피부 및 피하 피하 이상의 경우 7 명의 참가자 [0.2 %], 엠파글리플로진; 대 1 명의 참가자 [< 0.1 %], 위약이었다. 두 치료 그룹 모두에서 PT 수준에 대해, 저혈당증이 시험자에 의해 약물과 관련된 것으로 평가된 가장 흔한 AE 였다 (11 명의 참가자 [0.3 %], 엠파글리플로진; 13 명의 참가자 [0.4 %], 위약).

⇒ 시험군 높게 보고된 ADR : 요로 감염, 탈수, 급성 신손상

③ 시험약 중단으로 이어진 이상반응

- 시험약을 중단한 AE를 보인 참가자의 전체 빈도는 치료 그룹 간에 유사했다. PT 수준에서, 가장 빈번하게 보고된 중단으로 이어진 AE 는 코로나 바이러스 감염 및 급성 심장사였다.

(2) 사망을 포함하는 SAE

- SAE 를 보인 참가자의 전체 빈도는 치료 그룹 간에 유사했다. SAE 는 SOC 신장 및 요로 이상, 감염 및 기생충 감염에서 가장 빈번하게 보고되었다. 가장 흔한 PT 는 급성 신장 손상 및 코로나 바이러스 감염이었다. 시험자에 의해 약물과 관련된 것으로 평가된 SAE 를 보인 참가자의 빈도에서 치료 그룹 간 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

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

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 만성 신장병 환자를 대상으로, 위약군(3305명) 대비 엠파글리플로진 10mg 투여군(3304명)에서 1차 복합평가변수[신장질환의 진행(추정 사구체 여과율(eGFR)의 지속적인 감소, 말기 신장병 또는 신장 관련 사망) 또는 CV 사망의 첫 발생까지 걸린 시간]에서 우월성을 입증함. 엠파글리플로진으로 인한 상대 위험 감소는 28%의 유의한 감소가 나타났다(HR 0.72; 99.83% CI 0.59, 0.89)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 분석은 '투여 후 발생' 원칙에 따라 모든 투여 대상자(TS, Treated set)를 포함되며, 안전성 자료는 '사전에 명시한 중대하지 않은 AE'와 'SAE'를 수집하였고, 동 결과는 군간 유사하였고, 기존에 T2DM, HF 환자 대상으로 실시된 임상시험과 비교하였을 때, EMPA-KIDNEY 임상시험에서 확인된 엠파글리플로진의 안전성 프로파일은 전반적으로 유사하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- EMPA-KIDNEY 임상시험 결과, 만성 신장병 환자에서 엠파글리플로진 10mg은 1차 복합평가변수에 대하여 위약 대비 28% 개선되었고, 임상적으로 유의한 효과임.
- 안전성 프로파일도 이전 임상시험과 유사하게 나타나므로, 만성 신장병으로의 적응증 확대는 인정 가능함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- CKD 적응증은 유럽(2023.07.24.), 미국(2023.09.21.)의 Jardiance 10mg 허가사항에 반영됨

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(포시가정)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국베링거인겔하임(주)	허가일	2014-08-12
제품명	자디양정10밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V4.2
주성분 및 함량	엠파글리플로진(별규) 10mg		
효능·효과	<p>1. 제2형 당뇨병: 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 단독요법 - 병용요법 <p>혈당이 충분히 조절되지 않는 성인 제2형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인된 환자에서 심혈관계 사건 발생에 대한 영향은 '사용상의 주의사항 10. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험 정보'항을 참고한다.</p> <p>2. 만성 심부전: 성인 만성 심부전(NYHA class II-IV) 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소 이 약은 다른 심부전 표준요법과 병용하여 투여한다.</p> <p>3. 만성 신장병 : 신장병의 진행 또는 심혈관 질환으로 인한 사망의 위험성 감소</p>		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 없음	- 해당 사항 없음	- 해당 사항 없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
요로 발암성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사	- 해당 사항 없음
퀘장염	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사	- 해당 사항 없음
3. 중요한 부족정보		
NYHA class IV 심부전	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사	- 해당 사항 없음