

엔블로정0.3밀리그램(이나보글리플로진) 등 3품목((주)대웅제약 등 3개사)

가. 약제 정보

구 분	내 용		
심의 대상 구분	결정신청		
제품명 및 제약사명	엔블로정0.3밀리그램(이나보글리플로진)((주)대웅제약) 베나보정0.3밀리그램(이나보글리플로진)(대웅바이오(주)) 이글렉스정0.3밀리그램(이나보글리플로진)(한올바이오파마(주))		
주성분 함량	1정 중 이나보글리플로진 0.3mg		
제형 및 성상	연주황색의 양면이 볼록한 삼각형 필름코팅정제		
효능 · 효과	제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여 -단독요법 및 병용요법		
용법 · 용량	이 약의 권장 용량은 단독요법 및 다른 혈당 강하제와의 추가 병용 요법에 대하여 1 일 1 회 0.3 mg이다.		
의약품 분류	396 당뇨병용제, 전문의약품		
품목허가일	(주)대웅제약 '22.11.30.	한올바이오파마(주) '22.12.5.	대웅바이오(주) '22.12.5.

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성¹⁾²⁾³⁾

- 당뇨병(Diabetes mellitus)은 인슐린이 부족하거나 인슐린 저항성이 커져 인슐린의 작용이 원활하지 않게 되어 체내에 흡수된 포도당이 이용되지 못하고 혈액 속에 쌓여 소변으로 넘쳐 나오게 되는 병적인 상태임.
- 제2형 당뇨병은 몸의 인슐린 저항성이 커지면서 인슐린의 작용이 원활하지 않고 상대적으로 인슐린 분비의 장애가 생겨 혈당이 올라가는 것이 특징으로, 한국인 당뇨병의 대부분이 제2형 당뇨병이며, 보통 40세 이상 연령에서 발생하지만, 최근에는 30세 이하의 젊은 제2형 당뇨병 환자가 증가하고 있는 추세임.
- 당뇨병은 1) 당화혈색소 6.5% 이상 또는 2) 8시간 이상 공복 후 혈장포도당 126 mg/dL 이상 또는 3) 75g 경구포도당부하 2시간 후 혈장포도당 200 mg/dL 이상 또는 4) 당뇨병의 전형적인 증상⁴⁾이 있으면서 무작위 혈장포도당 200 mg/dL 이상 중 두 가지 이상을 만족하면 확진할 수 있음.
- 제2형 당뇨병은 약물치료를 시작할 때 목표와 현재 당화혈색소를 고려하여 단독 또는 병용요법을 고려해야 하며, 금기나 부작용이 없는 한 메트포민을 우선 사용함.
- 심부전을 동반한 경우 SGLT-2 저해제를 포함한 치료를 우선 고려하고, 죽상경화심혈관질환을 동반한 경우 단독요법 시 메트포민을 우선 사용하고, 병용요법 시 SGLT-2 저해제 혹은 GLP-1 RA를 포함한 치료를 우선 추천함. 또한 만성신장질환을 동반한 경우 SGLT-2 저해제를 포함한 치료를 우선 선택함.

1) 당뇨병진료지침. 2021.

2) Blonde, L. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocrine Practice*; 2022. 923–1049p,

3) American Diabetes Association; Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*; 2022. 10–38p.

4) 다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소

(2) 약제 특성

- 신청품은 “제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 허가받은 당뇨병용제로, Sodium–Glucose Cotransporter–2(SGLT–2) 저해제임.
 - 신청품은 SGLT–2 저해제로 신세뇨관 내 SGLT2를 선택적으로 억제함으로써 소변을 통해 배출되는 포도당이 혈류내로 재흡수되는 것을 차단하는 기전을 가지고 있음.⁵⁾
 - SGLT–2 저해제는 인슐린 비의존적이며, 소변을 통한 포도당 배출로 혈압 강하 효과와 체중감소를 촉진시킴.⁶⁾

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 국내 개발 신약으로 2022년 최초로 허가받아 현재 교과서 및 임상진료지침에 수재되어 있지 않음.
- 신청품과 동일 계열의 SGLT–2 저해제에 대해 교과서⁷⁾⁸⁾⁹⁾ 및 임상진료지침¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾에서 제2형 당뇨병 치료에 사용되는 약제로 언급되어 있음.
 - 2022 미국당뇨병학회 가이드라인 및 국제 임상진료지침에서 동맥경화성 심혈관질환(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD), 심부전 또는 만성신장질환 고위험군인 제2형 당뇨병 환자의 초치료에 SGLT–2 저해제±Metformin 치료를 권고하며, 2021 한국 당뇨병 진료지침에서 심부전, 죽상경화심혈관질환 또는 만성신장질환을 동반한 경우 SGLT–2 저해제를 포함한 치료를 우선 고려할 것을 권고함.

5) Kramer CK and Zinman B. Sodium–Glucose Cotransporter–2 (SGLT–2) Inhibitors and the Treatment of Type 2 Diabetes. Annu Rev Med; 2019. 27;70:323–334p.

6) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e. 2022

7) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e. 2022

8) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2018

9) Goldman–Cecil Medicine. 26e. 2020

10) American Diabetes Association; Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes; 2022. 10–38p.

11) Blonde, L. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. Endocrine Practice; 2022. 923–1049p,

12) 당뇨병진료지침. 2021.

(4) 임상시험 결과

- [enavoglitlozin vs dapaglitlozin 비열등성 시험]¹³⁾ Metformin으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(n=199)에서 metformin과 병용요법으로써 Dapaglitlozin 대비 신청품군¹⁴⁾의 유효성과 안전성측면의 비열등성을 평가하기 위해 국내, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 2제 병용 3상 임상시험을 수행한 결과,
 - 1차 유효성 평가변수인 24주 시점의 HbA1c 변화량의 최소제곱평균(LS Mean(SE))은 신청품군 $-0.80(0.06)\%$ p, 대조군(Dapaglitlozin 10mg) $-0.75(0.06)\%$ p 이었으며, 두 군간 차이(LS Mean Difference)는 -0.04% p로, 95% 신뢰구간 상한이 비열등성 마진 0.35% 보다 작았음.
 - HbA1c < 7% 달성 시험대상자 비율은 신청품군 61.05%, 대조군 62.22% 이었으며, 치료적 반응¹⁵⁾을 달성한 시험대상자 비율은 신청품군 78.95%, 대조군 75.56%였음.
 - 안전성 평가 결과, 치료 중 부작용 발생 건수(TEAEs)는 신청품군 24%, 대조군 22%(P=0.7958) 이었으나 대부분 경증이었음. 약물관련 이상반응(ADRs)은 신청품군 1%, 대조군 7% 으로 나타났으며(P=0.0341), 신청품의 주된 부작용으로는 방광염이 있었음.
- [3상 DWP16001301]¹⁶⁾ 제2형 당뇨병 환자(n=161)를 대상으로 신청품 단독요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 국내, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 3상 임상시험을 수행한 결과,
 - 1차 유효성 평가변수인 24주 시점의 HbA1c 변화량의 최소제곱평균(LS Mean(SE))은 신청품군 █%p, 대조군 █%p였으며, 두 군간의 차이(LS Mean Difference)는 █%p로 통계적으로 유의하였음 (█).
 - 안전성 평가 결과, 전체 이상반응 발현율은 신청품군 █% (█명, █건), 대조군 █% (█명, █건)으로, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(█). 신청품군의 약물이상반응으로는 방광염, 신우신염, 입마름, 야뇨증, 골수억제, 이상지질혈증, 생식기 가려움증이 나타났으나, 전체 약물이상반응 발현율은 신청품군 █% (█명, █건),

13) Han, Kyung Ah et al. Efficacy and Safety of Enavoglitlozin versus Dapaglitlozin as Add-on to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 24-Week, Double-Blind, Randomized Trial. Diabetes & metabolism journal;2023

14) enavoglitlozin 0.3mg(DWP16001)

15) 치료적 반응은 HbA1c의 감소가 baseline 대비 0.5% 보다 크게 감소하였거나 평가 시점의 HbA1c 수치가 7.0% 미만으로 떨어진 것을 의미함.

16) █

대조군 [REDACTED]%(REDACTED명, REDACTED건)으로 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(REDACTED).

- [3상 DWP16001303]¹⁷⁾ Metformin과 Gemigliptin으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(n=265)에서 Metformin+Gemigliptin과 병용요법으로써 Dapagliflozin 대비 신청품군의 유효성과 안전성측면의 비열등성을 평가하기 위해 국내, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 3제 병용 3상 임상시험을 수행한 결과,
 - 1차 유효성 평가변수인 24주 시점의 HbA1c 변화량의 최소제곱평균(LS Mean(SE))은 신청품군 [REDACTED]%p, 대조군(Dapagliflozin 10mg) [REDACTED]%p 였으며, 두 군간 차이(LS Mean Difference)는 [REDACTED]%p로, 95% 신뢰구간 상한이 비열등성 마진 [REDACTED] % 보다 작았음.
 - 안전성 평가 결과, 신청품군의 약물이상반응으로는 질염, 무기력함, 졸음, 가려움증, 저혈압이 나타났으나, 약물이상반응 발현율은 신청품군 [REDACTED]%(REDACTED명, REDACTED건), 대조군 [REDACTED]%(REDACTED명, REDACTED건)으로, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(REDACTED).

(5) 학회의견

- 관련 학회¹⁸⁾에서는 신청품이 SGLT-2 저해제 계열의 약제로 체중감소 효과와 심혈관질환에 대한 긍정적 효과를 고려한다면 제2형 당뇨병 환자의 관리에 있어 활용도가 높으며, 기존 허가된 동일 계열 약제들의 임상 시험에 한국인 수가 많지 않았던 반면 신청품은 국내 개발 신약으로 한국인을 대상으로 한 유효성 및 안전성 연구 결과를 가지고 있는 약제로서 임상에서 안전하고 효과적으로 활용 가능할 것이라는 의견을 제시함.

(6) 진료상 필수 여부

- 신청품은 “제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 SGLT-2 저해제 계열의 약제들이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조 (진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

17) [REDACTED]

18) 대한당뇨병학회([REDACTED])

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준소위원회(2023년 2월 10일)

구 분	세부인정기준 및 방법											
[일반원칙] 당뇨병용제	<p>인슐린 비의존성 당뇨병(제2형 당뇨병) 환자에게 아래와 같은 기준으로 투여시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가. 경구용 당뇨병치료제</p> <p>1) 단독요법</p> <p>다음의 하나에 해당하는 경우 Metformin 단독투여를 인정하고, Metformin 투여 금기 환자 또는 부작용으로 Metformin을 투여할 수 없는 경우에는 Sulfonylurea계 약제의 단독 투여를 인정하며, 이 경우 투여소견을 첨부하여야 함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가) 혜모글로빈A1C(HbA1C) $\geq 6.5\%$ 나) 공복혈장혈당 $\geq 126\text{mg/dl}$ 다) 당뇨의 전형적인 증상과 임의혈장혈당 $\geq 200\text{mg/dl}$ 라) 75g 경구당부하검사 후 2시간 혈장혈당 $\geq 200\text{mg/dl}$</p> <p>2) 병용요법</p> <p>가) 2제요법</p> <p>(1) 단독요법으로 2~4개월 이상 투약해도 다음의 하나에 해당하는 경우 다른 기전의 당뇨병 치료제 1종을 추가한 병용요법을 인정함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>(가) HbA1C $\geq 7.0\%$ (나) 공복혈당 $\geq 130\text{mg/dl}$ (다) 식후혈당 $\geq 180\text{mg/dl}$</p> <p>(2) HbA1C $\geq 7.5\%$ 경우에는 Metformin을 포함한 2제 요법을 처음부터 인정함.</p> <p>○ Metformin 투여 금기 환자 또는 부작용으로 Metformin을 투여할 수 없는 경우에는 Sulfonylurea계 약제를 포함한 2제 요법을 처음부터 인정하며, 이 경우 투여소견을 첨부하여야 함.</p> <p>(3) 인정 가능 2제 요법</p>											

구 분	Metf ormi n	Sulfo nylur ea	Megli tinide	α -glu cosid ase inhibi tor	Thiazoli -dinedio ne	DPP-I V inhibi tor	SGLT-2 inhibitor				
							dapagli flozin	ipragli flozin	empagli flozin	ertugli flozin	enavogli flozin
Metformin		인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정	인정
Sulfonylurea	인정		X	인정	인정	인정	인정	X	X	X	X
Meglitinide	인정	X		인정	인정	X	X	X	X	X	X

구 분	세부인정기준 및 방법										
구 분	Metformin	Sulfonylurea	Meglitinide	α-glucosidase inhibitor	Thiazolidinedione	DPP-IV inhibitor	SGLT-2 inhibitor				
α-glucosidase inhibitor	인정	인정	인정				dapagliflozin	ipragliflozin	empagliflozin	ertugliflozin	enavogliiflozin
Thiazolidinedione	인정	인정	인정			인정					
DPP-IV inhibitor	인정	인정			인정						
SGLT-2 inhibitor	dapagliflozin ipragliflozin empagliflozin ertugliflozin enavogliiflozin	인정 인정 인정 인정 인정									

(4) 2제요법 투여대상으로 2제요법 인정 가능 성분 중 1종만 투여한 경우도 인정함.

나) 3제요법

- 2제 요법을 2~4개월 이상 투여해도 HbA1C가 7% 이상인 경우에는 다른 기전의 당뇨병 치료제 1종을 추가한 병용요법을 인정함. 단, 2제 요법에서 인정되지 않는 약제의 조합이 포함되어서는 아니되나, Metformin+Sulfonylurea +Empagliflozin은 인정함.

나. Insulin 요법

- 1) 단독요법
 - 가) 초기 HbA1C가 9% 이상인 경우, 성인의 자연형 자가면역당뇨병 (LADA), 제1형 당뇨병과 감별이 어려운 경우, 고혈당과 관련된 급성합병증, 신장·간손상, 심근경색증, 뇌졸중, 급성질환 발병 시, 수술 및 임신한 경우 등에는 Insulin 주사제 투여를 인정함.
 - 나) 경구용 당뇨병 치료제 병용투여에도 HbA1C가 7% 이상인 경우 Insulin요법을 인정함.
- 2) 경구제와 병용요법

Insulin 단독요법 또는 경구용 당뇨병치료제 투여에도 HbA1C가 7% 이상인 경우 Insulin과 경구용 당뇨병치료제의 병용요법을 인정함.

 - 가) Insulin과 경구용 당뇨병치료제 2종까지 병용요법을 인정함. 단, 경구용 당뇨병 치료제 2제 요법에서 인정되지 않는 약제의 조합이 포함되어서는 아니 됨.
 - 나) Ertugliflozin, Ipragliflozin, Enavogliiflozin은 Insulin 주사제와 병용시 인정하지 아니함.

(생 략)

※ 대상약제
[경구제 중 단일제]
· Biguanide계: Metformin HCl

구 분	세부인정기준 및 방법
	<ul style="list-style-type: none"> · Sulfonylurea계: Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride, Glipizide · Meglitinide계: Mitiglinide calcium hydrate, Nateglinide, Repaglinide · α-glucosidase inhibitor계: Acarbose, Miglitol, Voglibose · Thiazolidinedione계: Lobeglitazone sulfate, Pioglitazone HCl · DPP-IV inhibitor계: Alogliptin, Anagliptin, Evogliptin, Gemigliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin phosphate, Teneligliptin HBr, Teneligliptin HO, Teneligliptin ditosylate,, Vildagliptin, Vildagliptin HO, Vildagliptin nitrate · SGLT-2 inhibitor계: Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin, Ipragliflozin, Enavogliflozin <p>[경구제 중 복합제]</p> <ul style="list-style-type: none"> · Glibendamide+Metformin HO, Gildazide+Metformin HO, Glimepiride+ Metformin HO · Mitiglinide calcium hydrate+Metformin HCl, Nateglinide+Metformin HCl, Repaglinide+Metformin HCl · Voglibose+Metformin HCl · Lobeglitazone sulfate+Metformin HCl, Pioglitazone HCl+Metformin HCl · Pioglitazone HCl+Glimepiride, Rosiglitazone maleate+Glimepiride · Alogliptin+Metformin HO, Anagliptin+Metformin HO, Evogliptin+ Metformin HO, Gemigliptin+Metformin HO, Linagliptin+Metformin HCl, Saxagliptin+Metformin HCl, Sitagliptin phosphate+Metformin HCl, Teneligliptin HBr+Metformin HO, Teneligliptin HO+Metformin HO, Teneligliptin ditosylate +Metformin HO, Vildagliptin+Metformin HCl, Vildagliptin HCl+Metformin HCl, Vildagliptin nitrate+Metformin HCl · Alogliptin+Pioglitazone HCl · Dapagliflozin+Metformin HCl, Empagliflozin + Metformin HCl <p>[주사제]</p> <ul style="list-style-type: none"> · Insulin 주사제 · GLP-1 수용체 효능제(단일제): Dulaglutide, Exenatide · Insulin + GLP-1 수용체효능제 (복합제): Insulin glargine + Lixisenatide, Insulin degludec + Liraglutide

* 급여기준(안)은 급여로 평가된 경우에 한하여 적용되며, 세부 사항 고시(공고) 행정 예고 의견수렴 과정 또는 재결정 신청 등에서 문구가 일부 수정·변경될 수 있음.

* 아울러, '경구용 당뇨치료제 병용 급여 확대 논의'가 진행 중임에 따라 당뇨병용제 일 반원칙이 변경될 시, 신청품의 급여범위 및 사용량의 변화 등이 있을 수 있음.

(8) 제외국 등재 현황

- 신청품은 국내 개발 신약으로 제외국 허가 및 약가집 수재 현황 없음.