

위한 이종는기원, 24주 위약대조 연구가 수행되었습니다. 이 약 10mg 또는 25mg을 1일 1회 투여 시 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났습니다(표4). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중감소가 확인되었으며 FPG에서 임상적으로 유의미한 감소를 보였습니다.

24주 임상시험에 확인된 HbA1c 및 체중 감소는 70주까지 유지되었습니다.

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

유요성 평가변수	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 ^a	-0.13	-0.70	-0.77
위약 대비 차이 ^b (97.5% CI)		-0.57 [*]	-0.64 [*]
(-0.72, -0.42)			(-0.70, -0.48)
N	184	189	191
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%) ^c	12.5	37.7	33.7

1 LOCF: Last observation carried forward, 혈당 구제치로 전 자료

2 베이스라인 및 총화에 대해 보정된 평균

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

^a p-값 <0.0001

메트포르민에 대한 이 약 25mg의 추가병용을 글리메피리드와 비교한 2년간의 자료
메트포르민 단독요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 이 약 25mg 추가병용의 유효성과 안전성을 글리메피리드보다 4mg 추가병용과 비교하기 위해 이종는기원, 10주 유효대조 연구가 수행되었습니다. 이 약 25mg을 1일 1회 투여 시 HbA1c 감소 효과는 글리메피리드보다 4mg 배대 더 우월 함임(오염)에 유의하였으며 FPG 감소가 나타났습니다. 체중, 수축기 및 이완기 혈압에서 글리메피리드 대비 통계적으로 유의한 감소가 확인되었습니다.

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

유요성 평가변수	메트포르민	
	이 약 25 mg	글리메피리드 (최대 4 mg)
N	765	780
HbA1c (%)		
베이스라인 (평균)	7.92	7.92
베이스라인 대비 차이 ^a	-0.66	-0.55
글리메피리드 대비 차이 ^b (97.5% CI)	-0.11 [*]	
(-0.22, -0.01)		

1 LOCF: Last observation carried forward, 혈당 구제치로 전 자료

2 베이스라인 및 총화에 대해 보정된 평균

^a 비열등성에 대한 p-값 <0.0001 및 우월성에 대한 p-값 = 0.053

^b p-값 <0.0001

이전 약물 7개 경험 없이 제2형 당뇨병환자를 대상으로 이 약과 메트포르민 추가병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이종는기원, 90일상제(acute design) 24주 임상시험이 수행되었습니다. 엠바글리클로진과 메트포르민 초기 병용(5600mg, 5/1000mg, 12.5/100mg, 25/1000mg, 1일 2회 투여)은 각각의 단독요법 대비 통계적으로 유의하게 HbA1c를 감소시켰으며, 베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자에서 목포인 HbA1c 7% 미만 달성 비율은 각각의 단일요법에 비해 높았습니다(표6). FPG에서도 단독요법 대비 7% 미만 감소를 보였으나 다중요법으로 평가된 제2형 당뇨병환자 대상 104주 시험결과(LOCF)는 본 실험의 24주 시험결과(LOCF)와 유사한 결과를 나타냈습니다.

유요성 평가변수	엠바글리클로진 10 mg ^a				엠바글리클로진 25 mg ^a	엠바글리클로진 25 mg ^a	메트포르민 단독투여	메트포르민 단독투여
	+ 메트포르민 1000mg ^b	+ 메트포르민 2000mg ^b	+ 메트포르민 1000mg ^b	+ 메트포르민 2000mg ^b	혈당조절 불충분 10 mg/dL ^c 단독투여	25 mg/dL ^c 단독투여	1000mg/dL ^c 단독투여	2000mg/dL ^c 단독투여
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 대비 차이 ^a	-1.98	-2.07	-1.93	-2.08	-1.35	-1.38	-1.18	-1.75
엠바글리클로진 10mg 또는 25mg 단독요법 대비 차이 ^b (95% CI)	-0.63 [*]	-0.72 [*]	-0.57 [*]	-0.72 [*]	-0.96	-0.93	-0.68	-0.67
(-0.83, -0.40)								
메트포르민 단독요법 대비 차이 ^b (95% CI)	-0.70 [*]	-0.33 [*]	-0.70 [*]	-0.33 [*]	-0.33 [*]	-0.36	-0.10	-0.17
(-0.99 [*] , -0.09 [*])								
N	163	161	159	163	159	158	166	159
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%) ^c	63	70	57	68	43	32	38	58

a 하루 총 투여량(평균)은 1일 2회 중일용량으로 분할 투여됨

b MMR(Mixed Model Repeated Measures)를 사용한 전체 분석 집단(관찰된 중첩, MMRM 모형)는 치료, 신장 기능, 지역, 병명, 10주 상용처방량 변동 및 베이스라인 HbA1c가 포함됨

1 분석에 관찰된 순차(ordered case, OC) 접근법을 사용하여 전체 분석 대상집단(analysis set, FAS)에 대해 실시됨

2 베이스라인 수치 및 총화에 대해 보정된 평균

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

^a p-값 <0.0002

^b p-값 <0.0002

^c 메트포르민과 설폰아미드 병용요법에 대한 이 약의 추가병용

메트포르민과 설폰아미드 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 이 약의 추가 병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이종는기원, 24주 위약대조 연구가 수행되었습니다. 이 약 10 mg 또는 25mg을 1일 1회 투여 시 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났습니다(표7). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소가 확인되었으며, 임상적으로 유의한 FPG 감소를 보였습니다.

24주 임상시험에 확인된 HbA1c 및 체중 감소는 70주까지 지속되었습니다.

표7 메트포르민과 설폰아미드 병용요법으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에서 이 약의 추가 병용을 위약과 비교한 24주 시험결과(LOCF) (전체 분석 대상군)

유요성 평가변수	메트포르민 + 설폰아미드		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
베이스라인 (평균)	8.16	8.07	8.10
베이스라인 대비 차이 ^a	-0.17	-0.82	-0.77
위약 대비 차이 ^b (97.5% CI)		-0.64 [*]	-0.59 [*]
(-0.73, -0.49)			(-0.74, -0.44)
N	216	209	202
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%) ^c	9.3	26.3	32.2

1 LOCF: Last observation carried forward, 혈당 구제치로 전 자료

2 베이스라인 수치 및 총화에 대해 보정된 평균

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

^a p-값 <0.0001

^b 메트포르민과 피오글리타존 병용요법에 대한 이 약의 추가병용

메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 이 약의 추가 병용의 유효성과 안전성은 이종는기원, 24주 위약대조 연구를 통해 평가되었습니다. 이 약 10mg 또는 25mg을 1일 1회 투여하였을 때 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났습니다(표8). 위약 대비 체중 감소도 유의한 체중 감소 및 FPG 감소가 확인되었습니다. 표8 메트포르민으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에서 엠바글리클로진의 추가병용을 위약과 비교한 24주 시험결과(LOCF) (전체 분석 대상군)

유요성 평가변수	메트포르민 + 피오글리타존(≥30mg)		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
베이스라인 (평균)	8.16	8.07	8.10
베이스라인 대비 차이 ^a	-0.11	-0.55	-0.70

위약 대비 차이 ^a (97.5% CI)		-0.46 [*]	-0.60 [*]
		(-0.68, -0.21)	(-0.83, -0.36)
N	118	116	123
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%) ^c	8.5	22.4	29.3

1 LOCF: Last observation carried forward, 혈당 구제치로 전 자료

2 베이스라인 및 총화에 대해 보정된 평균

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

^a p-값 <0.0001

^b 메트포르민과 리니글리핀 병용요법에 대한 이 약의 추가병용

메트포르민과 리니글리핀 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 이 약 추가병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이종는기원, 24주 위약대조 연구가 수행되었습니다. 엠바글리클로진 10mg 또는 25mg은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 보였으며 HbA1c: 베이스라인이 7% 이상인 환자에 대해 목표인 HbA1c 7% 미만을 달성한 비율이 위약에 비해 더 높았습니다(표9). FPG 및 체중에 대해서는 통계적으로 유의한 감소가 나타났습니다.

베이스라인 HbA1c 8.5% 이상인 환자에 대한 사전에 정의된 하위군 분석에서 엠바글리클로진 10mg 또는 25mg 투여 시 위약 대비 베이스라인으로 보정된 HbA1c 감소는 -3%위약 대비 p<0.0001였습니다.

표9 메트포르민과 리니글리핀 병용으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에서 엠바글리클로진의 추가병용을 위약과 비교한 24주 시험결과

유요성 평가변수	메트포르민 + 리니글리핀 5 mg		
	위약 ^a	엠바글리클로진 10 mg ^b	엠바글리클로진 25 mg ^b
N	106	109	110
HbA1c (%)			
베이스라인 (평균)	7.96	7.97	7.97
베이스라인 대비 차이 ^a	0.14	-0.65	-0.56
위약 대비 차이 ^b (97.5% CI)		-0.79 [*]	-0.70 [*]
(-1.02, -0.55)			(-0.93, -0.46)
N	100	100	107
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%) ^c	17.0	37.0	32.7

1 FAS(OC)에 대한 MMRM 모형에는 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 eGFR(MDRD, Modification model of Diet in Renal Disease), 지역, 과학적 지역, 병명, 치료 및 치료 상호작용별 병력이 포함됨

2 베이스라인 및 총화에 대해 보정된 평균

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

4 엠바글리클로진 10mg 또는 25mg 시험군에 무작위배정된 환자들중 메트포르민 배경요법 함께 위약과 리니글리핀 5mg을 투여받았음

5 엠바글리클로진 10mg 또는 25mg 시험군에 무작위배정된 환자들중 메트포르민 배경요법과 함께 고장용량복합제인 엠바글리클로진과 리니글리핀 10.5mg 또는 25.5mg을 투여하였음

^a p-값 <0.0001

인슐린(인산염 또는 메트포르민 병용 또는 메트포르민과 설폰아미드 병용) 요법에 대한 이 약의 추가 병용
다회 인슐린 투여(Multiple daily insulin, MDI) 요법+/-메트포르민에 대한 이 약 10mg 또는 25mg 추가 병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이종는기원, 52주 유효대조 연구가 수행되었습니다. 초기 16주 및 마지막 12주 동안 인슐린 용량에 안정적으로 유지하였으나, 16주째까지 40주까지 사이에 식전 혈당 수치 100 mg/dL(5.5 mmol/L) 미만 및 식후 혈당 수치 140mg/dL(7.8 mmol/L) 미만 수치를 달성하기 위해 인슐린 용량이 조정되었습니다.

이 약 10mg 또는 25mg을 1일 1회 16주 투여하였을 때 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선이 나타났습니다(표 10). 각각의 배경요법인 다른 치료 또는 인슐린과 메트포르민 병용에 대한 하위분석 결과에서도 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었습니다.

52주째 이 약 10mg 또는 25mg은 위약 대비 통계적 유의한 HbA1c, 체중 및 1일 인슐린투여량 감소를 보였습니다.

표10 MDI 인슐린 요법+/-메트포르민 에 대해 이 약의 추가병용에 대한 위약대조 시험의 16주, 52주 시험 결과(LOCF)

유요성 평가변수	MDI 인슐린 +/- 메트포르민		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	168	166	169
16주째의 HbA1c (%) ^a			
베이스라인 (평균)	8.33	8.39	8.29
베이스라인 대비 변화 ^b	-0.50	-0.94	-1.02
위약 대비 차이 ^b (97.5% CI)		-0.44 [*]	-0.52 [*]
(-0.61, -0.27)			(-0.80, -0.36)
N	115	119	118
52주째의 HbA1c (%) ^a			
베이스라인 (평균)	8.25	8.40	8.37
베이스라인 대비 변화 ^b	-0.81	-1.18	-1.27
위약 대비 차이 ^b (97.5% CI)		-0.38 [*]	-0.46 [*]
(-0.62, -0.13)			(-0.70, -0.22)
N	113	118	118
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만을 달성한 환자 비율 (%) ^c	26.5	39.8	45.8

1 LOCF: Last observation carried forward, 혈당 구제치로 전 자료

2 베이스라인 및 총화에 대해 보정된 평균

3 16주째 FAS, 52주째 FPG-원도+/-2

4 10 ~ 40주까지 기 정의된 표준도 목표 수치 (식전 수치 100 mg/dL(5.5 mmol/L) 미만과 식후 수치 140 mg/dL(7.8 mmol/L) 미만)을 달성하기 위한 인슐린 용량 조절에 대한 목표치(target-to-target) 요법

5 52주째 FPG-원도+/-2, 통계적 유의성에 대한 평가 안됨. 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님

^a p-값 <0.0001

^b p-값 <0.0005

기저 인슐린 요법+/- 메트포르민 +/- 설폰아미드(이제)에 대한 이 약 10mg 또는 25mg 추가병용의 유효성과 안전성은 무작위배정, 이중 눈개막, 72주 위약대조 연구에서 평가되었습니다. 초기 16주 동안 인슐린 용량에 안정적으로 유지되었으나, 이후 60주 동안 10 mg/dL 미만의 FPG를 유지하기 위해 조정되었습니다.

이 약 10mg 및 25 mg을 1일 1회 16주간 투여하였을 때 위약 대비 HbA1c 가 통계적으로 유의하게 감소하였으며(표11) 베이스라인 HbA1c 가 7% 이상인 환자에서 위약에 비해 높은 비율로 7% 미만의 HbA1c 를 달성했습니다. 각각의 배경요법에 대한 하위분석 결과, 설폰아미드와 메트포르민 및 인슐린과 메트포르민 및 설폰아미드(이제)에서 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었습니다. 70주째에 위약 대비 통계적 유의한 HbA1c 및 기저 인슐린 투여량 감소가 확인되었습니다.

표11 기저 인슐린요법+/-메트포르민 +/- 설폰아미드(이제)에 대한 이 약의 추가병용을 위약과 비교한 대조 시험에서의 16 주 및 70주 결과

유요성 평가변수	기저 인슐린 (+/- 메트포르민 +/- 설폰아미드(이제))		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	125	132	117
16주째의 HbA1c (%)			
베이스라인 (평균)	8.10	8.26	8.34
베이스라인 대비 변화 ^a	-0.01	-0.57	-0.71
위약 대비 차이 ^b (97.5% CI)		-0.56 [*]	-0.70 [*]
(-0.78, -0.33)			(-0.93, -0.47)
N	112	127	110
70주째의 HbA1c (%)			
베이스라인 (평균)	8.09	8.27	8.29
베이스라인 대비 변화 ^a	-0.02	-0.48	-0.64
위약 대비 차이 ^b (97.5% CI)		-0.46 [*]	-0.62 [*]
(-0.73, -0.19)			(-0.90, -0.34)

1 LOCF: Last observation carried forward, 혈당 구제치로 보정된 평균

^a p-값 <0.0001

심혈관계 병명 (Cardiovascular outcome)

이종는기원, 위약 대조 시험인 EMPA-REG OUTCOME 임상시험에서 확인된 죽상동맥경화성 질환에 걸린 이 있는 제 2형 당뇨병 환자에서 주요 치료에 추가 투여한 이 약 10 mg 및 25 mg 용량을 용량과 위약을 비교 하였습니다. 총 7,022명의 환자가 이 약 10 mg 2,345명, 이 약 25 mg 2,342명, 위약 2,335명(가 투여 받았고 3.1년동안에 동등 주되었습니다. 평균 연령은 63세, 평균 HbA1c는 8.1%였습니다. 73.5%가 남성이었습니다.

베이스라인에서 메트포르민 투여 환자는 전체 환자의 74%, 인슐린 투여 환자는 48%, 설폰아미드 투여 환자는 43%이었습니다. 다. 4주째 여과율(eGFR)이 60-70 mL/min/1.73 m² 환자는 52.2%, 45-60 mL/min/1.73 m² 환자는 17.8%, 30-45 mL/min/1.73 m² 환자는 17.9%였습니다.

베이스라인에서 관상동맥질환(76%), 뇌졸중(23%), 말초동맥질환(2%)이 확인되었고, 전체 환자의 18%에서 2개 이상의 죽상동맥경화성질환과 관련된 확인되었습니다. 베이스라인에서 시험대상자의 약 87%가 레닌-안지오텐신계 저해제, 65%가 베타-차단제, 43%가 이노제, 77%가 스타틴, 86%가 항콜레스테롤제(대부분은 아스타틴)를 복용하고 있었습니다.

2주 시험에서 베이스라인 대비 HbA1c의 보정된 평균(표준오차) 개선(mean(SD) improvement)은 위약 0.17%(0.02), 이 약 10 mg 0.65%(0.02), 이 약 25 mg 0.71%(0.02)로 관찰되었습니다. 초기 2주 이후 혈당 수준은 투약량과 관련없이 최하위

되었고 그 결과, 94주 시험에서 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 역행되었습니다.

EMPA-REG OUTCOME 임상시험의 위약 평가 분석은 주요 시험결과에 관한 사건(MACE)의 첫 발생까지의 사건이었습니다. MACE는 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중으로 정의되었습니다. 통계 분석은 이 약 10mg과 25mg을 통합하는 것으로 사전에 계획되었습니다. 사전에 설정된 MACE의 위험비에 대한 비열등성 한계(1.3)에 대해서 비열등성을 검증하고, 비열등성이 입증되면 우월성을 검증하는데 후속 비열 위험 모델이 사용되었습니다. 이 약은 위약과 비교했을 때 일차 복합 평가변수(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중을 감소시키는)에 대해 우월하였습니다(그림 1). 치료 효과는 심혈관계 질환 사망의 유일한 감소에서 기인한 것으로(그림 2), 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중에서는 유의한 변화가 없었습니다. 그림 1. MACE의 추정된 누적 발생률

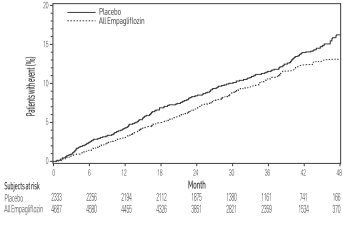


그림 2 심혈관계 질환 사망의 추정된 누적 발생률

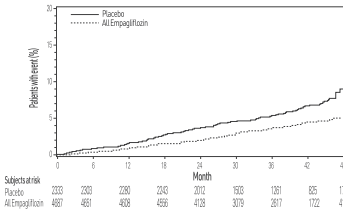


표11 일차 복합 평가 변수, 각 구성요소에 대한 치료 효과

	위약	이 약 ^a	위약비 vs 위약 (95% CI)
시험대상자 수	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)	105 (2.3)	1.24 (0.92, 1.67)
모든 원인 사망 N (%)	194 (8.3)	289 (6.2)	0.68 (0.57, 0.82)
비-심혈관계 사망 N (%)	57 (2.4)	97 (2.1)	0.84 (0.60, 1.16)