

와이에스엠파정

엠파글리글로신 10 밀리그램

35X35

와이에스엠파정

전문의약품 분류번호 : 396
엠파글리글로신 10 밀리그램

■치료약 및 불령 (정증)

유호 성분 : 엠파글리글로신(불규) 10 mg
첨가제 (등용우래산분) : 유당수화물

가타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산히그네솔, 오파드라노라넥세(0389230), 전분글리콜산,트루, 클로이드싱이산헥사규, 히드록시프로필셀룰로오스

■성상 : 연한 노란색의 양면이 불룩한 원형 필름코팅錠

■효능·효과
1. 제2형 당뇨병 : 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

- 단독요법·병용요법
환자에 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인된 환자에게 심혈관계 사건 발생에 대한 영향은 ‘사용상의 주의사항 10. 진단하기 위한 정보 6 가’ 임상시험 정보 항목을 참고한다.
2. 만성당뇨병 성인 인슐린 사용부전(NHA class I-II) 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소
이 약은 다른 심부전 보조요법과 병용하여 투여한다.
3. 만성신장병- 성인 만성 신장병 환자에서 신장병의 진행 또는 심혈관 질환으로 인한 사망의 위험성 감소

■용법·용량
제2형 당뇨병 : 이 약의 권장용량은 단독요법 및 인슐린 등 다른 혈당 강하제의 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.

만성 심부전 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 10 mg이다.

만성 신장병 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 10 mg이다.

이 약은 다른 만성 신장병 보조요법과 병용하여 투여한다.

제2형 당뇨병 및 만성 심부전 만성 신장병

이 약의 설보날우래에 또는 인슐린 분비 촉진제에서 제2형 발병의 위험을 감소시키기 위해 설보날우래에 또는 인슐린의 용량감소를 고려할 수 있다(사용상의 주의사항 3- 신장병을 참고).

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. 특수단

1. 신장병 환자
제2형 당뇨병
혈당조절을 목적으로 투정 사구체 여과율(eGFR)이 45 ml/min/1.73m²미만인 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 투정 사구체 여과율이 45 ml/min/1.73m² 이상인 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

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

만성심부전
투정 사구체 여과율(eGFR)이20ml/min/1.73m²미만인 환자에게 이 약을 사용해서는 안 된다.

만성 신장병
이 약은 신기능과 무관계에 사용할 수 있다. 하지만, 경증이 제한적이므로 투정 사구체 여과율(eGFR)이 20 ml/min/1.73m²미만인 환자에게 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

제2형 당뇨병 및 만성 심부전 만성 신장병
중증 또는 중증도의 신장애에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애에 환자에 대하여 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

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

■사용상의 주의사항
1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 및 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 저 혈 당병 또는 당내분성 케토산증 환자

3) 이 약의 유효성 불확실 있으므로, 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose maldabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하지 안 된다.

2. 다음 환에게는 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 (반년 1회 이상)
- 신기능을 감시할 수 있는 병용 약제들의 투여 전

1) 제2형 당뇨병
혈당조절을 목적으로 투정 사구체 여과율(eGFR)이 45 ml/min/1.73m² 미만인 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 말기 신장병(ESRD) 또는 투석 중인 환
자에서는 이 약의 유효성이 기대되지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다.

2) 만성 신장병
투정 사구체 여과율(eGFR)이 20 ml/min/1.73m² 미만인 환자에게 이 약을 사용해서는 안 된다.

3) 만성 신장병
이 약은 신기능과 무관계에 사용할 수 있다. 하지만, 경증이 제한적이므로 투정 사구체 여과율(eGFR)이 20 ml/min/1.73m² 미만인 환자에게 이 약의 투여
를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

2) 인슐린 및 설보날우래와 같은 인슐린 분비 촉진제는 제2형을 일으킬 수 있다. 따라서, 이 약과 병용시 제2형의 위험을 줄이기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비
촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.

3. 이상반응
1) 신장애 프로파일의 요약
1) 제2형 당뇨병
저혈 당증 환자 15,882명을 대상으로 이 약의 안전성이 평가되었다. 이 약을 단독요법 또는 메트포르민, 설보날우래아, 피오글리타존, DPP-4 억제제 또는 인
슐린과의 병용요법으로 이 약을 투여한 환자는 10,004명이었다. EMPA-REG OUTCOME[®] 임상연구에 실험군에 고위험군 환자 7,020명(이 약 10 mg/일
(n=2,945명), 이 약 25 mg/일(n=2,342) 또는 위약(n=2,333)을 최대 45분동안 투여 받았다. 이 연구에서 엠파글리글로신의 전반적인 안전성 프로파일은 이미
알려진 안전성 프로파일과 유사하였다.

16주 후 24시간 전혈당 6.6의 위약대조 임상시험에 참여한 3,333명의 환자 중 위약을 복용한 환자는 1,838이고 이 약 10 mg 투여 받은 환자는 1,838, 이
약 25 mg 투여 받은 환자는 1,868명이었다. 전반적인 이상반응 발생률은 이 약군과 위약군이 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설보날우래에 또는
인슐린과의 병용요법 때 저혈당이었다. (이 특정 이상반응에 대한 설명을 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 절편의 환자들은 제2형 당뇨병병을 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 6,009명을 포함하였다. 약 44%의 환자들이 제2형 당뇨병병을 가지고 있다. EMPA-
KIDNEY 연구에서 가장 빈번하게 발생한 이상사에는 통풍이 약 10 mg 7.0%, 위약 8.0% 및 금당 신 손상(이 약 10 mg 2.3%, 위약 3.5%)이었다. 위약군보다 더
빈번하게 보고되었다. 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 연구군 효능·효과 결과 전체 결론에 비추어, 다음과 같다.

2) 이상반응 목록
위약 대조 시험에서 이 약을 투여한 환자에서는 보고된 이상반응을 기호(GI)제 및 MacDRA 분류로 분류하여 표 1에 나타내었다.

16주 후 24시간 전혈당 6.6의 위약대조 임상시험에 참여한 3,333명의 환자 중 위약을 복용한 환자는 1,838이고 이 약 10 mg 투여 받은 환자는 1,838, 이
약 25 mg 투여 받은 환자는 1,868명이었다. 전반적인 이상반응 발생률은 이 약군과 위약군이 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설보날우래에 또는
인슐린과의 병용요법 때 저혈당이었다. (이 특정 이상반응에 대한 설명을 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 절편의 환자들은 제2형 당뇨병병을 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 6,009명을 포함하였다. 약 44%의 환자들이 제2형 당뇨병병을 가지고 있다. EMPA-
KIDNEY 연구에서 가장 빈번하게 발생한 이상사에는 통풍이 약 10 mg 7.0%, 위약 8.0% 및 금당 신 손상(이 약 10 mg 2.3%, 위약 3.5%)이었다. 위약군보다 더
빈번하게 보고되었다. 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 연구군 효능·효과 결과 전체 결론에 비추어, 다음과 같다.

2) 이상반응 목록
위약 대조 시험에서 이 약을 투여한 환자에서는 보고된 이상반응을 기호(GI)제 및 MacDRA 분류로 분류하여 표 1에 나타내었다.

16주 후 24시간 전혈당 6.6의 위약대조 임상시험에 참여한 3,333명의 환자 중 위약을 복용한 환자는 1,838이고 이 약 10 mg 투여 받은 환자는 1,838, 이
약 25 mg 투여 받은 환자는 1,868명이었다. 전반적인 이상반응 발생률은 이 약군과 위약군이 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설보날우래에 또는
인슐린과의 병용요법 때 저혈당이었다. (이 특정 이상반응에 대한 설명을 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 절편의 환자들은 제2형 당뇨병병을 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 6,009명을 포함하였다. 약 44%의 환자들이 제2형 당뇨병병을 가지고 있다. EMPA-
KIDNEY 연구에서 가장 빈번하게 발생한 이상사에는 통풍이 약 10 mg 7.0%, 위약 8.0% 및 금당 신 손상(이 약 10 mg 2.3%, 위약 3.5%)이었다. 위약군보다 더
빈번하게 보고되었다. 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 연구군 효능·효과 결과 전체 결론에 비추어, 다음과 같다.

2) 이상반응 목록
위약 대조 시험에서 이 약을 투여한 환자에서는 보고된 이상반응을 기호(GI)제 및 MacDRA 분류로 분류하여 표 1에 나타내었다.

16주 후 24시간 전혈당 6.6의 위약대조 임상시험에 참여한 3,333명의 환자 중 위약을 복용한 환자는 1,838이고 이 약 10 mg 투여 받은 환자는 1,838, 이
약 25 mg 투여 받은 환자는 1,868명이었다. 전반적인 이상반응 발생률은 이 약군과 위약군이 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설보날우래에 또는
인슐린과의 병용요법 때 저혈당이었다. (이 특정 이상반응에 대한 설명을 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 절편의 환자들은 제2형 당뇨병병을 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 6,009명을 포함하였다. 약 44%의 환자들이 제2형 당뇨병병을 가지고 있다. EMPA-
KIDNEY 연구에서 가장 빈번하게 발생한 이상사에는 통풍이 약 10 mg 7.0%, 위약 8.0% 및 금당 신 손상(이 약 10 mg 2.3%, 위약 3.5%)이었다. 위약군보다 더
빈번하게 보고되었다. 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 연구군 효능·효과 결과 전체 결론에 비추어, 다음과 같다.

2) 이상반응 목록
위약 대조 시험에서 이 약을 투여한 환자에서는 보고된 이상반응을 기호(GI)제 및 MacDRA 분류로 분류하여 표 1에 나타내었다.

16주 후 24시간 전혈당 6.6의 위약대조 임상시험에 참여한 3,333명의 환자 중 위약을 복용한 환자는 1,838이고 이 약 10 mg 투여 받은 환자는 1,838, 이
약 25 mg 투여 받은 환자는 1,868명이었다. 전반적인 이상반응 발생률은 이 약군과 위약군이 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설보날우래에 또는
인슐린과의 병용요법 때 저혈당이었다. (이 특정 이상반응에 대한 설명을 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 절편의 환자들은 제2형 당뇨병병을 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 6,009명을 포함하였다. 약 44%의 환자들이 제2형 당뇨병병을 가지고 있다. EMPA-
KIDNEY 연구에서 가장 빈번하게 발생한 이상사에는 통풍이 약 10 mg 7.0%, 위약 8.0% 및 금당 신 손상(이 약 10 mg 2.3%, 위약 3.5%)이었다. 위약군보다 더
빈번하게 보고되었다. 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 연구군 효능·효과 결과 전체 결론에 비추어, 다음과 같다.

2) 이상반응 목록
위약 대조 시험에서 이 약을 투여한 환자에서는 보고된 이상반응을 기호(GI)제 및 MacDRA 분류로 분류하여 표 1에 나타내었다.

16주 후 24시간 전혈당 6.6의 위약대조 임상시험에 참여한 3,333명의 환자 중 위약을 복용한 환자는 1,838이고 이 약 10 mg 투여 받은 환자는 1,838, 이
약 25 mg 투여 받은 환자는 1,868명이었다. 전반적인 이상반응 발생률은 이 약군과 위약군이 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설보날우래에 또는
인슐린과의 병용요법 때 저혈당이었다. (이 특정 이상반응에 대한 설명을 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 절편의 환자들은 제2형 당뇨병병을 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 6,009명을 포함하였다. 약 44%의 환자들이 제2형 당뇨병병을 가지고 있다. EMPA-
KIDNEY 연구에서 가장 빈번하게 발생한 이상사에는 통풍이 약 10 mg 7.0%, 위약 8.0% 및 금당 신 손상(이 약 10 mg 2.3%, 위약 3.5%)이었다. 위약군보다 더
빈번하게 보고되었다. 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 연구군 효능·효과 결과 전체 결론에 비추어, 다음과 같다.

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게
감염 및 기생충 감염	-	질모노비아증, 위염(부염, 궤양성 및 기타 성상기 감염) 및 기타 성상기 감염(임상 및 오프로세출증 및 오프로세출증 포함)	-	회충류 괴저 (liver's gangrene)	-
대사 및 영양장애	저혈당 (설보날우래에 또는 인슐린과 병용시)	-	-	케토산증	-
소화기계	-	변비	-	-	-
피부 및 피하조직장애	-	가려움증 (일반적 및 비특이)	-	두드러기, 혈관종증	-
골관절	체액량 감소 ¹⁾	-	-	-	-
신장 및 비뇨기계	-	배뇨 증가 ²⁾	배뇨 곤란	-	간기능성 신장애 관련
전신 및 투여 부위 이상	-	갈증	-	-	-
진단장애	-	혈청 지질 증가	-	-	-

1) * 추가 정보는 아래에 해당하는 단락 참고

3) 특정 이상반응에 대한 설명
1) 저혈당
제2형 당뇨병
이 약 단독요법의 유효성과 안전성은 치료 경험에 없는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 한 이중 눈가림, 24주 위약 및 활성 대조 시험에서 평가되었다. 제2형 당
뇨환자에서 이 약 10 mg 또는 25 mg을 1일 1회 투여 시 배시노라민 대비 HbA1c가 위약 대비 통계를으로 유의하게 감소하였다(표 3). 제2형 수축기 혈압에
대해 통계적으로 유의한 감소가 나타났으며, FPG에서 임상적으로 유의미한 감소가 확인되었다.

사후에 정량된 배시노라민 HbA1c가 85% 이상, 10% 이하인 환자(=201명)에 대한 하위분석에서 배시노라민 대비 HbA1c 감소는 이 약 10 mg에서 -1.44%,
이 약 25 mg에서 -1.43%, 위약에서 +0.01%, 및 사타글리틴에서 -1.04%였다.

24주 임상시험에 확인된 HbA1c, 제2형, 혈당(SBP) 감소는 연시시험에서 76주까지 지속되었다.

3) 3월치료검정법이 없는 제2형 당뇨병환자 대상 이 약의 단독요법을 위약 및 활성대조와 비교한 24주 시험결과(LOCF)¹⁾

표 4 메트포르민으로 혈당조절을 실행하지 않은 제2형 당뇨병환자 대상 이 약의 추가병용을 위약과 비교한 24주 시험 결과(LOCF)¹⁾

이 약을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민+설보날우래아, 피오글리타존+메트포르민, 리나글립틴+메트포르민으로 투여하였을 때 주요한 제2형의 발
생 빈도는 위약에 비해 이 약에서 높지 않았다. 이 약을 인슐린+메트포르민+설보날우래와 병용하였을 때 위약군에 비해 이 약에서서 주요한 제2형의 발
생 빈도가 감소했다.

EMPEROR 심부전 연구에서 설보날우래에 또는 인슐린에 병용하였을 때 저혈당의 발생빈도는 유사하게 나타났다(이 약 10mg: 6.5%, 위약: 6.1%).

주요한 제2형 (처치) 필요한 시간
이 약을 단독요법 또는 추가 병용요법(메트포르민+설보날우래아, 피오글리타존+메트포르민, 리나글립틴+메트포르민으로 투여하였을 때 주요한 제2형의 발
생 빈도는 위약에 비해 이 약에서 높지 않았다. 이 약을 인슐린+메트포르민+설보날우래와 병용하였을 때 위약군에 비해 이 약에서서 주요한 제2형의 발
생 빈도가 감소했다.

EMPEROR 심부전 연구에서 주요한 제2형은 당뇨병환자에 설보날우래에 또는 인슐린과 병용하였을 때 이 약군과 위약군에서 유사한으로 나타났다(이 약 10mg:
2.2%, 위약: 1.9%).

표 2 가 임상시험 및 효능효과와 별로 확인된 저혈당의 발생 빈도 (1245, 19, 1245, 20, 1245, 23, me1245, 23, 1245, 48, 1275, 59, me1245, 25~TS)

투여군	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
단독투여 (1245, 20) (24주)			
N	229	224	223
저혈당(%)	0.40%	0.40%	0.40%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민 병용(1245, 23 (me1)) (24주)			
N	206	217	214
저혈당(%)	0.50%	1.8%	1.40%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
메트포르민 + 설보날우래 병용 (1245, 23 (me + TS)) (24주)			
N	225	224	217
저혈당(%)	8.40%	16.10%	11.50%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
피오글리타존 +/- 메트포르민 병용 (1245, 19) (24주)			
N	165	165	169
저혈당(%)	1.80%	12.0%	2.40%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0%
가타첨가제 (+/- 메트포르민 +/- 설보날우래) 병용(1245, 33) (8 weeks / 78 weeks)			
N	170	169	155
저혈당(%)	20.6% / 35.3%	19.5% / 36.1%	28.4% / 36.1%
주요한 저혈당(%)	0.0% / 0%	0.0% / 0%	1.3% / 1.3%
MD 인슐린 +/- 메트포르민 병용 (1245, 49 (16주 / 52주)			
N	188	186	189
저혈당(%)	37.2% / 58.0%	39.8% / 51.1%	41.3% / 57.7%
주요한 저혈당(%)	0.9% / 1.6%	0.9% / 1.6%	0.5% / 0.5%
메트포르민 + 리나글립틴 병용(1275, 5) (24주)			
N	110	112	110
저혈당(%)	0.90%	0.00%	2.70%
주요한 저혈당(%)	0%	0%	0.90%
EMPA-REG OUTCOME 임상연구 (1245, 23)			
N	2233	2345	2342
저혈당(%)	27.90%	28%	27.60%
주요한 저혈당(%)	1.50%	1.40%	1.30%
확인된 저혈당: 혈당 ≤ 70 mg/dL 또는 처치가 필요한			
저혈당: 처치가 필요한 비율			
1회 이상 임상시험을 투여받은 환자 수			
1 인슐린 기사용한 용량을 초기 16주 동안 안정화되었다.			
1 메트포르민 기사용한 엠파글리글로신+리나글립틴 5 mg 고정용량 복합제가 투여되었다.			

3) 질모노비아증, 위염(부염, 궤양성 및 기타 성상기 감염
제2형 당뇨병
환자에 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 중 심혈관계 질환이 확인된 환자에게 심혈관계 사건 발생에 대한 영향은 ‘사용상의 주의사항 10. 진단하기 위한 정보 6 가’ 임상시험 정보 항목을 참고한다.

이 약에서서는 위약에 비해 이 약에서 빈번하게 보고된 변변, 낭성에서는 그 차이가 크지 않았다. 상감기는 경증 내지 중증도이었다.

EMPEROR 심부전 연구에서 이러한 결점들에 대한 발발빈도는 위약과 비교하여 이 약으로 치료했을 때 경증보다는 환자에게 이 약 10 mg 1.7%, 위약 0.7%에서

생각나 감결과 동시에 포경/후천성 포경이 발생한 사례가 보고되었다.

3) 배뇨 증가

배뇨 증가빈도, 다뇨, 또는 야간뇨 포항가 위약에 비해서 이 약에서 빈번하게 보고되었다. (이 약 10 mg 3.5%, 이 약 25 mg 3.3%, 위약 1.4%), 배뇨 증가의 정
도는 대부분 경증 내지 중증도이었다. 야간뇨 빈도는 이 약군과 위약군에서 유사하였다. (1%).

EMPEROR 심부전 연구에서 배뇨 증가의 발발빈도는 이 약군과 위약군에서 유사하였다(이 약 10 mg 1.03%, 위약: 0.5%).

4) 요로감염

요로감염의 발생빈도는 전반적으로 이 약 25 mg군과 위약군에서 유사하였다. 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, 중증도, 중
증도는 이 약군과 위약군에서 유사하였다. 오도 감염은 여성에서는 위약군에 비해 이 약에서서 빈번하게 보고되었다; 남성에서는 차이가 없었다.

5) 체액량 손실

체액량 손실(탈수)(혈당증, 수축기혈압감소, 탈수, 저혈압, 혈장혈장소, 기생성저혈압, 또는 심신 질환)의 발생빈도는 전반적으로 이 약군과 위약군에서 유사
하였다(이 약 10 mg 0.8%, 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 2.3%).

6) 혈당 크레아티닌 증가 및 사구체 여과율 감소
혈당 크레아티닌 증가 및 사구체 여과율 감소의 전반적인 발생빈도는 이 약군 및 위약군에서 유사하였다(혈당 크레아티닌 증가: 이 약 10 mg 0.8%, 이 약 25
mg 0.1%, 위약 0.5% 사구체 여과율 감소: 이 약 10 mg 0.1%, 이 약 25 mg 0.3%, 위약 0.3%).

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

4) 사변 호소 조사

다음은 이 약의 사변 후 추가로 확인된 약발이상반응이다. 이 약발이상반응은 볼록성 다수의 연구집단에서 자발적으로 보고된 것으로서, 발발빈도를 신중성 있게
측정하는 것은 가능하지 않다.

- 케토산증(당뇨병성 케토산증 포함) - 요로세균혈증 및 신우신염 - 발진 - 두드러기 - 혈관부종 - 회음부 괴저

5) 국내 시험 후 조사결과

국내에서 자발사마를 하여 6년 동안 3,231명을 대상으로 실시한 시험 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 13.9%(450/3,231명, 총 6,062명)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계에 배할 수 없는 중대한 약발이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계 명	인과관계와 상관없이 중대한 이상사례 17.0%(555/3,231명, 67건)	인과관계에 배할 수 없는 중대한 약발이상반응 0.6%(19/3,231명, 5건)
드물게 (0.01~0.1% 미만)	각종 위장관 장애	설사, 오심, 위궤양, 갈증, 구토, 헤혈성 갈증 등, 대장 출혈	-
	감염 및 기생충 감염	연조직염, 충수 농양, 충수염, 수막염, 만성 중이염, 편두 주위 농양, 폐렴, 폐렴, 폐렴, 급성 신우신염, 폐렴, 중 폐하 농양, 뇌막염, 폐하 농양, 폐하 농양	급성 신우신염
	각종 신장계 장애	두통, 뇌압증, 두개 내 농양류	-
	전신 장애 및 투여 부위 병변	부종, 혈관 스펀트 현상, 혈관 스펀트 현상	-
	임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 나산 전이 효소 증가	-
	신장 및 요로 장애	요로 감염증, 급성 신 손상	요로 감염증
	생식기 및 요로 장애	자궁 경부 염증	자궁 경부 염증
	대사 및 영양 장애	고혈당증, 당뇨병, 저나트륨 혈증	고혈당증, 저나트륨 혈증
	피부 및 외과 조직 장애	두드러기 발	-
	근골격 및 결합 조직 장애	두드러기 통증	-
	감염성 장애	뇌막염, 폐렴, 구두 감염, 만장염, 만장염, 폐렴, 영양 영양 결핍	-
	소장, 중독 및 신장 합병증	서지 손상, 도로 교통사고, 비강 손상, 출혈, 골절	-
	각종 신장 장애	혈소판 기능장애, 혈소판 기능장애, 과다 동맥 질환	-
	각종 혈관 장애	신부 손상, 혈소판	-
	양성, 양성 및 양성 병변의 신생 물 (종종 및 종종 포함)	비대, 비대, 양성 신생물, 양성 신, 종양, 방 광암, 위암, 직장암, 직장암, 갑상선암, 자 궁 경부암	-
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 신장 장애	급성 신우신염, 자가 면역성 간염, 급성 신	-
	각종 신장 장애	불임성 임신증	-

베이스라린 HbA1c 7% 이 상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%)	63	70	57	68	43	32	38	58
--	----	----	----	----	----	----	----	----

a 하루 총 투여량으로 1일 2회 등일용량으로 분할 투여함

b MMRM(Mixed Model Repeated Measures)를 사용한 전체 분석 집단(전환된 환자, MMRM 모형에는 치료, 신장 기능, 지역, 방문 치료 상호작용 범분 및 베이스라린 HbA1c가 포함됨)

1 분석은 관찰된 종래(observed case, OC) 접근법을 사용하여 전체 분석 대상군인 analysis set, FAS)에 대해 실시됨

2 베이스라린 수치에 대해 보정된 평균

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

* p-값<0.0002

메트포르민과 설포닐우레아 병용요법에 대한 이 약의 추가비용

메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 이 약의 추가비용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중 눈 가림, 24주 위약 대조 연구가 수행되었다. 이 약10 mg 또는 25 mg을 1일 1회 투여 시 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났다(표 7). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소가 확인되었으며, 임상적으로 유의미한 FPG 감소를 보였다.

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

표 7 메트포르민과 설포닐우레아 병용요법으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에서 이 약의 추가비용을 위약과 비교한 24주 시험결과(LOCF) (전 체 분석 대상군)

유요성평가변수	메트포르민 + 설포닐우레아		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)	-	-	-
베이스라린(평균)	8.15	8.07	8.1
베이스라린 대비 차이 ^a	-0.17	-0.82	-0.77
위약 대비 차이 ^b (97.5% CI)	-	-0.64*	-0.59*
N	216	209	202
베이스라린 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%)	9.3	26.3	32.2

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

2 베이스라린 수치 및 총화에 대해 보정된 평균

3 통계적 유의성에 대한 평가 안함. 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 당뇨병환자를 대상으로 이 약의 추가비용의 유효성과 안전성은 이중 눈 가림, 24주 위약 대조 연구를 통해 평가되었다. 이 약10 mg 또는 25 mg을 1일 1회 투여하였을 때 각각 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 개선이 나타났다(표 8). 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소 및 FPG 감소가 확인되었다.

표 8 메트포르민과 피오글리타존 병용요법으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에서 엠파글리플로진의 추가비용을 위약과 비교한 24주 시험결과(LOCF) (전체 분석 대상군)

유요성평가변수	메트포르민 + 피오글리타존 (≥30mg)		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)	-	-	-
베이스라린(평균)	8.15	8.07	8.1
베이스라린 대비 차이 ^a	-0.11	-0.55	-0.7
위약 대비 차이 ^b (97.5% CI)	-	-0.45*	-0.80*
N	118	116	123
베이스라린 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%)	8.5	22.4	29.3

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

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

*p-값 (0.0001)

메트포르민과 리나글리핀 병용요법에 대한 이 약의 추가비용

메트포르민과 리나글리핀 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 이 약 추가비용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중 눈 가 린, 24주 위약 대조 연구가 수행되었다. 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg을 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소와 보았으며 HbA1c 베이스라린^a이 7% 이상인 환자에 대해 목표인 HbA1c 7% 미만일 달성한 비율이 위약에 더 높았다고 함. FPG 및 체중에 대해서는 통계적으로 유의한 감소가 나타났다.

베이스라린 HbA1c 8.5% 이상인 환자에서 또한 사전에 정의된 하위그룹 분석에서 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 투여 시 위약 대비 베이스라린으로 보정 된 HbA1c 감소는 -1.3% (위약 대비 p<0.0001)였다.

표 9 메트포르민과 리나글리핀 병용으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에서 엠파글리플로진을 위약과 비교한 24주 시험결과

유요성평가변수	메트포르민 + 리나글리핀 5 mg		
	위약	엠파글리플로진 10 mg	엠파글리플로진 25 mg ^a
N	106	109	110
HbA1c (%)	-	-	-
베이스라린(평균)	7.96	7.97	7.97
베이스라린 대비 차이 ^a	0.14	-0.65	-0.56
위약 대비 차이 ^b (97.5% CI)	-	-0.79*	-0.70*
N	100	100	107
베이스라린 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%)	17.0	37.0	32.7

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

2 베이스라린 및 총화에 대해 보정된 평균

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

4 위약군에 추가배정된 환자들중 메트포르민 배경요법 함께 위약/리나글리핀 5mg을 투여받음

5 엠파글리플로진 10mg 또는 25mg 시험군에 무작위배정된 환자들중 메트포르민 배경요법과 함께 고정용량복합제에서 엠파글리플로진/리나글리핀 10/5mg 또는 25/5mg을 투여받음

* p-값<0.0001

다일 인슐린(두번 단독 또는 메트포르민 병용 또는 메트포르민과 설포닐우레아 병용) 요법에 대한 이 약의 추가비용
다일 인슐린 투여(Multiple daily insulin, MDI) 요법(+/- 메트포르민에 대해 이 약10 mg 또는 25 mg) 추가비용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중 눈 가림, 52주 위약 대조 연구가 수행되었다. 초기 18주 및 마지막 12주 동안 인슐린 용량은 안정적으로 유지되었으나, 이후 60주 동안 100 mg/dL 미만의 FPG를 유지해서 40주차 시점에 신 혈당 수치 100 mg/dL (5.5 mmol/L) 미만 및 식후 혈당 수치 140 mg/dL (7.8 mmol/L) 미만 수준을 달성하기 위해 인슐린 용량이 조정되었다. 이 약10 mg 또는 25 mg을 1일 1회 18주 투여하였을 때 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선이 나타났다(표 10). 각각의 배경요법인슐린 단독 또는 인슐린과 메트포르민 병용에 대한 하위분석 결과에서도 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다.

52주에서 이 약10 mg 또는 25 mg을 위약 대비 통계적 유의한 HbA1c, 체중 및 1일 인슐린 투여량 감소를 보였다.

표 10 MDI 인슐린 요법(+/- 메트포르민에 대해 이 약의 추가비용에 대한 위약 대조 시험의 결과, 52주 시험결과(LOCF) ^a

유요성평가변수	MDI 인슐린 +/- 메트포르민		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) ^a	-	-	-
베이스라린(평균)	8.33	8.39	8.29
베이스라린 대비 변화 ^b	-0.5	-0.84	-1.02
위약 대비 차이 ^b (97.5% CI)	-	-0.44* (-0.61, -0.27)	-0.52* (-0.69, -0.35)
N	115	119	118
52주에서의 HbA1c (%) ^a	-	-	-
베이스라린(평균)	8.25	8.4	8.37
베이스라린 대비 변화 ^b	-0.81	-1.18	-1.27
위약 대비 차이 ^b (97.5% CI)	-	-0.38* (-0.62, -0.13)	-0.46* (-0.70, -0.22)
N	113	118	118
베이스라린 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 베이스라린 및 총화에 대해 보정된 평균

3 18주차 FAS, 52주차 PPS-원로자-S2

4 18 ~ 40주차: 기 정의된 포드당 목표 수치 (신선 수치 100 mg/dL(5.5 mmol/L) 미만과 식후 수치 140 mg/dL(7.8 mmol/L) 미만을 달성하기 위한 인슐린 용량 조절을 위한 목표치량 치료(hear-to-target) 요법

5 52주차 PPS-원로자-S2 통계적 유의성에 대한 평가 안함. 이차 평가변수에 대한 순차 검정 절차의 부분이 아님

* p-값 (0.0001)

*p-값<0.0005

가제 인슐린 요법(+/- 메트포르민 +/- 설포닐우레아)에 대한 이 약10 mg 또는 25 mg) 추가비용의 유효성과 안전성은 무작위 배정, 이중 눈가림, 79주 위약 대조 연구에서 평가되었다. 초기 18주 동안 인슐린 용량은 안정적으로 유지되었으나, 이후 60주 동안 100 mg/dL 미만의 FPG를 유지하기 위해 조정되었다. 이 약10 mg 또는 25 mg을 1일 1회 18주 투여하였을 때 위약 대비 HbA1c가 통계적으로 유의하게 감소하였으며 표 베이스라린 HbA1c 7% 이상인 환자 에서 위약에 비해 높은 비율로 7% 미만의 HbA1c를 달성했다. 각각의 배경요법에 대한 하위분석 결과 인슐린과 메트포르민 및 인슐린과 메트포르민 및 설포닐우레아군에서 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다.

79주에서 위약 대비 통계적 유의한 HbA1c 및 가제 인슐린 투여량 감소가 확인되었다.

표 11 가제 인슐린요법(+/- 메트포르민 +/- 설포닐우레아)에 대해 이 약의 추가비용을 위약과 비교한 위약 대조 시험에서의 18주 및 79주 결과

1 베이스라린 수치 및 총화에 대해 보정된 평균

유요성평가변수	가제 인슐린 (+/- 메트포르민 +/- 설포닐우레아)		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) ^a	-	-	-
베이스라린 평균	8.1	8.26	8.34
베이스라린 대비 변화 ^b	-0.01	-0.57	-0.71
위약 대비 차이 (97.5% CI)	-	-0.56* (-0.78, -0.33)	-0.70* (-0.93, -0.47)
N	112	127	110
78주에서의 HbA1c (%)	-	-	-
베이스라린 평균	8.09	8.27	8.29
베이스라린 대비 변화 ^b	-0.02	-0.48	-0.64
위약 대비 차이 (97.5% CI)	-	-0.46* (-0.73, -0.19)	-0.62* (-0.90, -0.34)

*p-값 (0.0001)

심혈관계 영향(Cardiovascular outcome)

이중 눈가림, 위약 대조 시험인 EMPA-REG OUTCOME 임상시험에서 확인된 중증동맥경화성 심혈관계 질환이 없는 제2형 당뇨병 환자에서 표준 치료에 추가 받은 이 약10 mg 및 25 mg 용량을 통합과 위약을 비교하였다. 총 7,020명의 환자가 이 약 10 mg 2342명, 위약 2333명이 투여 받 았고 31년(중양값) 동안 추적되었다. 평균 연령은 63세, 평균 HbA1c는 8.1%였고, 71.5%가 신장기능이 베이스라린에서 메트포르민 투여 환자는 전체 환자 의 74%, 인슐린 투여 환자는 48%, 설포닐우레아 투여 환자는 43%이었다. 사후제 여파를(eGFR이 60-90 ml/min/1.73m²인 환자는 52.2%, 45-60 ml/min/1.73 m² 환자는 17.8%, 30-45 ml/min/1.73m² 환자는 7.7%)이었다.

베이스라린에서 전심동맥질환(78%), 뇌졸중(23%), 말초동맥질환(2%)이 확인되었고, 전체 환자의 18%에서 2개 이상의 중증동맥경화성심혈관계 질환이 확인 되었다. 베이스라린에서 시험대상자의 약 8%가 레닌-안지오텐신계 저해제, 65%가 베타-차단제, 43%가 노제, 77%가 스타틴, 88%가 항콜레스테롤제 투부 받은 아스피린을 복용하고 있었다.

12주 시험에서 베이스라린 대비 HbA1c의 보정된 평균값(조정후) 개선율(adjusted mean (SE) improvement)은 위약 0.1%(0.02), 이 약 10 mg 0.6%(0.02), 이 약 25 mg 0.7%(0.02)으로 관찰되었다. 초기 12주 이후 혈당 조절은 투여군에 관계없이 최적화되었고 그 결과, 94주 시험에서 HbA1c의 보정된 평균값은 8.0% 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(MACOS)의 첫 발생까지의 시간이었다. MACOS는 심혈관계 질환 사항, 비허브 형적 심근경색, 비허브적 뇌졸중으로 정의되었다. 통계 분석은 이 약 10mg과 25mg을 통합하는 것으로 사전에 계획되었다. 사전에 설정된 MACOS의 위험배 이에 대한 상대적 위험(3.0)에 대해서 비등용량을 검증하고, 비등용량이 입증되면 우월성을 검증하는데 계속 비에 위험 모델이 사용되었다.

이 약은 위약과 비교했을 때 일차 복합 평가변수(심혈관계 질환 사항, 비허브형 심근경색, 비허브적 뇌졸중을 감소시키는 데에 우월함)이었다(그림 1). 치료 효 과는 심혈관계 질환 사항의 유일한 감소에서 기인한 것으로(그림 2). 비허브형 심근경색 및 비허브형 뇌졸중에는 유의한 변화가 없었다.

그림 1 MACOS의 추정된 누적 발생률

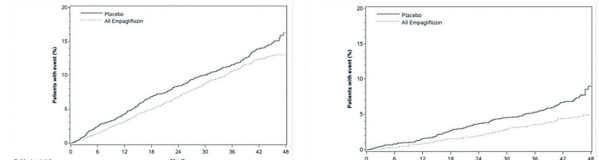


표 2 일차 복합 평가 변수, 각 구성요소에 대한 치료 효과

시험대상자 수	위약		이 약 ^a		위험배 vs 위약(95% CI)	
	2333	2333	4687	-	-	-
MACOS	282 (12.1)	480 (10.5)	0.86	(0.74, 0.99)*	-	-
심혈관계 질환 사항, 비허브형 심근경색, 비허브형 뇌졸중) 시간 N (%)	137 (5.9)	112 (7.3)	0.62	(0.49, 0.77)	-	-
심혈관계 질환 사항 N (%)	121 (5.2)	213 (4.5)	0.87	(0.70, 1.09)	-	-
비허브형 심근경색 N (%)	60 (2.6)	110 (3.2)	1.24	(0.92, 1.67)	-	-
비허브적 뇌졸중 N (%)	194 (8.3)	269 (5.7)	0.68	(0.57, 0.82)	-	-
모든 원인 사망률 N (%)	157 (6.7)	197 (4.5)	0.84	(0.60, 1.16)	-	-

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

b 이 약 10 mg 또는 25 mg 통합

*MACOS의 위험배에 대한 비등용성 한계는 (3.0)로 설정되었고, 비등용성 입증 후 우월성을 검증하는데 Cox 비례 위험 모델이 사용되었다. 본 시험 결과와 중간 분석에 포함되었기 때문에, 우의성Significance를 위한 p20.0486 미만에 해당하는 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 27.7 위약 41.1 %; 위험배) p=0.65, 95% CI 0.50, 0.85).

신장병증 (Nephropathy)

신장병증에 관한 평가변수들은 탐색적 목적으로 평가되었다.

EMPA-REG OUTCOME 시험에서, 복합평가변수인 신부 또는 악화된 신장병증(현상학부만도 발생, 혈장 크레아티닌의 2배 증가, 신장 치환 요법(혈투석) 사용 및 신장병증으로 인한 사망)으로 정의된 첫 발생까지의 시간에 대한 위험배(위배)는 0.61(95% CI 0.53, 0.70)이었다. (엠파글리플로진 12.7%, 위약 18.8%). 또한 현상학부만도 있는 환자에서 지속적인 정상알부민뇨 또는 미세알부민뇨로의 전환은 위약대비 엠파글리플로진에서 더 높게 나타났다. 엠파글리플로진 40.7%, 위약 26.8%, 위험배(위배) 1.82, 95% CI 1.40, 2.37).

② 만성 신장병

좌심실 수축기능이 감소된 심부전환자에서의 엠파글리플로진

심부전환 표본 치료에 대해 추가된 엠파글리플로진 10 mg 1일 1회 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 심박출량이 감소된(LVEF ≤ 40%) 만성 심부 전 환자(New York Heart Association (NYHA) I-IV) 3703명을 대상으로 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 시험(EMPEROR-reduced)이 수행되었다.

일차 평가변수는 심혈관계 질환(CV) 사망 또는 심부전으로 인한 입원(hF+HF) 중 판정된 최초 사건이 발생하기까지의 시간이었다. 판정된 HbA1c (최초 및 재입 원의 발생)이 최종적 결정에 포함되었다. 베이스라린에서의 심부전 치료요법에는 ACE 억제제/안지오텐신 수용체 차단제/안지오텐신 수용체-네프릴라신 억제제(88.3%), 베타차단제(94.7%), 무기질코르티코이드 수용체 길항제(7.3%) 및 이노제(96.0%)가 포함되었다.

총 8659명의 환자가 이 약 10 mg군에 무작위배정되었고 (위약: 867명) 15.7개월(중양값) 동안 추적관찰되었다. 시험 집단은 평균 연령 68.8세 (범위: 25-94 세, 남성 76.7% 및 여성 23.9%, 75세 이상)이 26.8%로 구성되었다. 시험 집단의 70.5%가 백인, 18.0%가 아시아인, 그리고 6.9%가 흑인이아프리카계 미국인이었다.

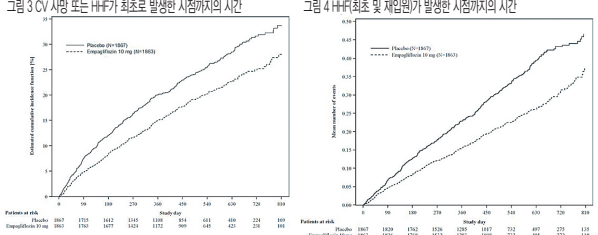
무작위배정 시, 환자 중 75.7%가 NYHA I 등급이었다, 24.4%가 II 등급, 0.5%가 III 등급이었다. 평균 LVEF는 27.5%였다. 베이스라린에서, 평균 eGFR은 62.0 ml/min/1.73 m² 이었고, 소변 알부민-크레아티닌 비율(UACR) 중양값은 22 mg/g이었다. 약 절반(51.7%)의 환자들이 eGFR ≥60 ml/min/1.73 m² 이었고, 24.7%가 45 ~ (60 ml/min/1.73 m², 18.6%가 30 ~ (45 ml/min/1.73 m², 그리고 5.3%가 20 ~ (30 ml/min/1.73 m² 이었다.

이 약 10mg은 일차 복합 평가변수인 심혈관계 질환 사항 또는 심부전으로 인한 입원 위험을 감소시키는 데 있어 위약에 비해 우월했다. 추가적으로, 엠파글리플로진은 HbA1c (최초 및 재입원) 발생 위험을 유의하게 감소시켰다 (표 13 참조).

표 13 사전에 명시된 최종적 결정에 포함된 일차 복합 평가변수, 해당 구성 요소 및 주요 이차 변수에 대한 치료 효과

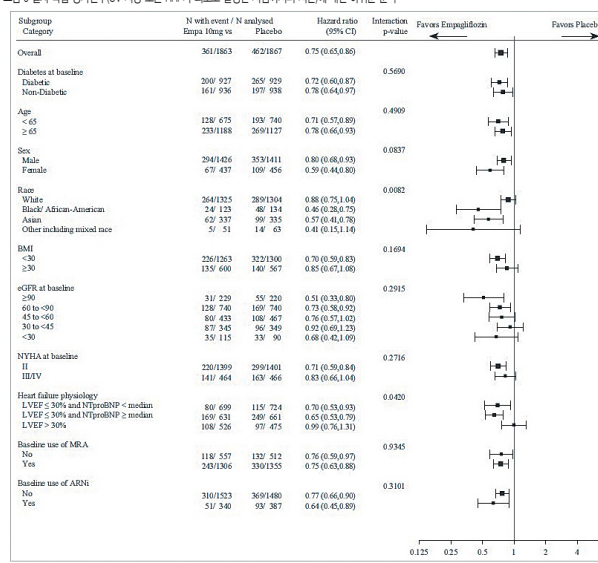
	위약	엠파글리플로진 10 mg	위험배 vs 위약(95% CI)	p-value
N	1867	1863	-	-
CV 사망 또는 HbF 최초 발생 시험까지의 시간, N (%)	462 (24.7)	361 (19.4)	0.75 (0.65, 0.86)	(0.0001)
CV 사망, N (%)	202 (10.8)	187 (10.0)	0.92 (0.75, 1.12)	-
허파최초 발생, N (%)	242 (18.3)	246 (13.2)	0.69 (0.59, 0.81)	-
HbF (최초 및 재입원) 사례 수	553	388	0.70 (0.52, 0.85)	0.0003

그림 3 CV 사망 또는 HbF가 최초로 발생한 시험까지의 시간



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

그림 5 일차 복합 평가변수(CV 사망) 또는 HbF가 최초로 발생한 시험까지의 시간에 대한 하위군 분석



LVEF 130%: NtorbNP 중앙값을 초과하는 경우와 미만인 경우 모두 포함. 시험 참여에 적합하려면 LVEF 130%인 환자들은 지난 12개월 이내에 HbF 병력 이 추가적으로 있었던 경우가 아닌 한, LVEF ≤30%인 환자들보다 더 높은 NtorbNP 기준을 충족해야 했다.

좌심실 수축기능이 보존된 심부전환자에서의 엠파글리플로진

심부전환 표본 치료에 대해 추가된 엠파글리플로진 10 mg 1일 1회 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 심박출량이 보존된(LVEF>40%) 만성 심부전 환 자(New York Heart Association (NYHA) I-IV) 5889명을 대상으로 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 시험(EMPEROR-Preserved)이 수행되었다. 일 차 평가변수는 심혈관계(CV) 사망 또는 심부전으로 인한 입원(hospitalization for heart failure, HbF)으로 판정된 첫 번째 사건까지의 경과 시간이었다. 판정된 HbF (최초 및 재입원)의 발생이 최종적 결정에 포함되었다. 베이스라린에서의 치료요법에는 ACE 억제제/안지오텐신 수용체 차단제/안지오텐신 수용체-네 프릴라신 억제제(80.7%), 베타 차단제(86.3%), 무기질코르티코이드 수용체 길항제(2.5%) 및 이노제(96.2%)가 포함되었다.

총 2397명의 환자가 이 약 10 mg군에 무작위배정되었고 (위약: 2399명) 26.2개월(중양값) 동안 추적 관찰되었다. 시험 집단은 평균 연령 73.9세(범위: 22-100 세, 남성 55.3% 및 여성 44.7%, 75세 이상)이 43.0%로 구성되었다. 시험 집단의 75.5%가 백인, 13.8%가 아시아인, 그리고 4.3%가 흑인이아프리카계 미국인이었다.

무작위배정 시, 환자 중 81.5%가 NYHA I 등급이었다, 18.1%가 II 등급, 그리고 0.3%가 III 등급 이었다. EMPEROR-Preserved 시험 집단은 LVEF가 50% (33.1%), LVEF가 50 ~ (60%) (34.4%)였고 그 LVEF가 ≥60% (32.5%)인 환자가 포함되었다. 베이스라린에서, 평균 eGFR은 60.6 ml/min/1.73 m² 이었고 3.8% 알부민-크레아티닌 비율(UACR)의 중앙값은 21.2 mg/g 이었다. 약 절반(51.0%)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 m² 이