의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024-08-20	접수번호	20240143745
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		입센코리아(주)		
제 품 명		아이커보정80밀리그램(엘라피브라노)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		엘라피브라노 (※ DMF등록대상 성분 아님)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(209.30밀리그램) 중 엘라피브라노(미분화) 80.00밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025-07-24		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	이지영 주무관, 전보명 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서		신속심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서지연 실무원, 김지예 주무관, 임숙 연구관, 박재현 과장, 강주혜 부장 (기시) 임지윤 실무원, 박송희 연구관, 박재현 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품안전평가과	GMP 담당자	김종민 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 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

원발성 담즙성 담관염(PBC) 성인 환자의 치료 - 우르소데옥시콜산(UDCA)에 반응이 불충분한 환자에서 UDCA와 병용요법 - UDCA에 내약성이 없는 환자에서 이 약의 단독요법 비대상성 간경화(예, 복수, 정맥류 출혈 및 간성 뇌 병증) 환자에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

○ 용법・용량

이 약 투여를 시작하기 전에 근육 통증 또는 근병증을 확인한다. 가임 여성은 임신 여부를 확인한다. 이 약의 권장 용량은 1일 1회 80 mg이며, 식사와 관계없이 경구 복용한다. 담즙산 결합 수지를 복용하는 경우, 이 약과 최소 4시간 이상의 간격을 두고 복용한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 근육통, 근병증 및 횡문근 융해 이 약의 투여를 시작하기 전에 근육통과 근병증을 평가한다. 이 약을 투여하는 동안 근육 통증이나 근병증의 새로운 발병 또는 악화의 징후 및 증상이 나타나는 환자에게는 주기적인 평가(임상 검사, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소[CPK] 측정)를 고려하여야 한다. 근육 통증이나 근병증, 또는 횡문근 융해가 새로 발병하거나 악화되는 경우에는 이 약의 투여를 중단한다('4. 이상반응'항 참조). 2) 약물-유발 간 손상 이 약의 투여 시작 시, 임상적 및 실험실적 평가를 실시하고, 일상적인 환자 관리에 따라 주기적으로 모니터링 한다. 알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파르트산 아미노전이효소(AST), 총 빌리루빈(TB), 및/또는 알칼리 인산 분해 효소(ALP) 검사 결과가 악화되거나 간염과 일치하는 임상적 징후 및 증상(예, 황달, 우상사분 통증, 호산구증)이 나타날 경우 이 약의 투여를 중단한다. 이 약의 투여를 재개한 후에 간 기능 검사 결과가 악화되면 영구중단을 고려한다('4. 이상반응'항 참조).

3) 담관 폐색

담관 폐색 환자는 이 약의 사용을 피한다. 담관 폐색이 의심되는 경우, 이 약의 투여를 중단하고, 임상 지시에 따라 치료한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 담관 폐색 환자

3) 중증 간장애 환자

4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에 신중히 투여할 것

1) 간기능 이상 환자

2) 근육질환 병력이 있는 환자

3) 담석의 병력이 있는 환자

4) HMG-CoA 환원 효소 저해제를 복용 중인 환자

4. 이상반응

1) 임상시험에서의 결과

이 약의 안전성은 원발성 담즙성 담관염(PBC) 환자 161명을 대상으로 한 무작위배정 ELATIVE 시험을 기반으로 한다. 임상시험에서 1일 1회 이 약 80 mg(108명) 또는 위약(53명)을 투여하였다. 이중맹검 기간 동안의 노출 기간 중앙값은 62주(사분위간 범위: 52, 84)이었다. 153명(95%)이 우르소데옥시콜산(UDCA)과 병용투여하였고, 8명(5%)은 UCDA에 내약성이 없어 이 약(6명) 또는 위약(2명)을 단독 투여 하였다. ELATIVE 시험의 이중맹검 기간 중 이 약 투여군에서 5% 이상 발생하고, 위약군보다 발생률이 1% 이상 높은 이상반응은 표 1과 같다. 이 약 투여군에서 5% 미만 발생하나, 위약군 대비 발생률이 더 높은 이상반응은 어지러움, 위장염, 혈액 크레아틴 증가 및 빈혈이었다. 투여 중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 CPK 증가(4%)였다.

[표 1] ELATIVE 시험에서 이중맹검 기간 중 발생한 흔한 이상반응a

이상반응	이 약 N = 108 % (n)	위약 N = 53 % (n)
체중 증가[a]	23%(25)	21%(11)

설사	11%(12)	9%(5)
복통[a]	11%(12)	6%(3)
구역	11%(12)	6%(3)
구토	11%(12)	2%(1)
관절통	8%(9)	4%(2)
변비	8%(9)	2%(1)
근육통[a]	8%(9)	4%(2)
골절[a]	6%(7)	0
위 식도 역류 질환	6%(7)	2%(1)
입 건조	5%(5)	2%(1)
체중 감소	5%(5)	0
발진[a]	5%(5)	4%(2)

[a]체중 증가, 복통, 근육통, 골절 및 발진등의 관련 용어가 포함됨.

2) 근육통, 근병증 및 횡문근 융해

근육 손상에는 횡문근 융해, 근육통 유무와 관계없는 CPK 증가 및 근병증이 포함된다. 이 약을 투여 받은 환자 1명에서 급성 신 손상을 초래하는 횡문근 융해가 발생하였다. 해당 환자는 임상시험 시작 전에 간경화가 있었으며, HMG-CoA 환원 효소 억제제(스타틴)을 일정한 용량으로 복용하고 있었다. 근육통 발생까지의 기간 중앙값은 85일(범위: 25, 288)이었다. 이 약을 단독투여 받은 환자뿐만 아니라 HMG-CoA 환원 효소 억제제를 병용 투여받은 환자에서도 CPK 증가 및/또는 근육통이 발생하였다.

ELATIVE 시험에서 발생한 근육 손상 관련 이상반응은 표 2와 같다.

[표 2] ELATIVE 시험에서 이중맹검 기간 중 발생한 근육 손상 관련 이상반응

이상 반응	이 약 N = 108 % (n)	위약 N = 53 % (n)
CPK 증가(>3xULN)	4%(4)[a]	2%(1)
근육통	4%(4)[a]	2%(1)
CPK 증가(>3xULN) 및 근육통	1%(1)[a]	0
횡문근 융해 및 급성신손상(AKI)	1%(1)[a]	0

[a]이 약과 HMG-CoA 환원 효소 억제제 병용 투여 환자 1명 포함됨

3) 약물-유발 간 손상

이 약 1일 1회 80mg 투여 환자 1명과 120 mg(권장 용량의 1.5배) 투여 환자 2명에서 약물-유발 간 손상(DILI)이 발생하였다. 120mg 투여후 DILI가 발생한 환자 중 1명은 약물-유발 자가면역성 유사 간염(DI-ALH)이었다. 이 약 투여 후 간 수치의 상승 발생까지 기간의 중앙값은 85일(범위: 57 ~ 288일)이었다. 핵심 3상 임상시험(ELATIVE 시험)에서, ALT 및 AST 증가(≥ 5 × ULN)는 위약군과 이 약 투여군에서 각각 6% 발생하였다. TB의 상승(〉 3 × ULN)은 이 약 투여군에서 2% 발생하였고, 위약군에서는 발생하지 않았다.

4) 골절

이 약을 투여받은 환자의 6%(7명)에서 골절이 발생하였으며, 위약군에서는 발생하지 않았다. 이 약 투여 후 골절까지의 기간 중앙값은 122일(사분위간 범위: 48, 258)이었다.

5) 담석증 및 담낭염

이 약을 투여받은 3명(3%)의 환자에서 새로 담석증이 발병하였으며, 위약군에서는 발병하지 않았다. 이들은 모두 우르소데옥시콜산(UDCA)을 병용 투여하였다. 이 중 1명은 시험 시작 시에 담석이 있었으며, 담낭 절제술이 필요한 담낭염으로 진행하였다.

5. 일반적 주의

1) 골절

이 약을 투여한 환자 7명(6%)에서 골절이 발생하였다.

이 약을 투여하는 동안 골절 위험을 고려하여야 하며, 현재의 표준 치료법에 따라 뼈 건강 상태를 관찰하여야 한다.

2) 과민 반응

이 약 120mg(권장 용량의 1.5배)를 투여한 3명의 환자(0.2%)에서 과민반응이 발생하였다. 이 약 투여 시작 후 2 ~ 30일 이내에 투여중단 및 재투여 시 양성의 발진 또는 상세 불명의 알레르기 반응을 경험하였다. 이 약의 투여를 중단하고 스테로이드 및/또는 항히스타민제 치료를 통해 과민반응을 해소하였다.

중증의 과민반응이 발생한 경우, 이 약의 투여는 영구 중단한다. 경증 또는 중등증의 과민반응이 발생한 경우, 이 약의 투여를 중단하고 신속하게 치료하면서 징후 및 증상이 해소될 때까지 환자를 모니터링한다. 이 약의 재투여 후에 과민반응이 재발하는 경우, 이 약의 투여는 영구 중단한다.

6. 약물상호작용

1) 호르몬피임법

이 약은 약한 CYP3A4 유도제이다. 이 약과 호르몬 피임법(예, 경구 피임약, 피임 피부 패치, 임플란트)을 병용하는 경우, CYP3A4 기질인 프로게스틴과 에티닐에스트라디올의 전신 노출이 감소하고, 피임 실패 및/또는 돌발출혈의 증가를 초래할 가능성이 있다. 따라서, 이 약 투여 중 및 이 약 마지막 투여 후 3주 동안은 효과적인 비호르몬 피임법으로 바꾸거나, 호르몬 피임약 사용 시 추가적인 차단 피임법을 사용한다.

2) HMG-CoA 환원 효소 저해제

이 약을 단독 투여받은 환자에서 CPK 상승 및/또는 근육통이 발생하였다. 근육통의 위험이 있는 이 약과 HMG-CoA 환원 효소 저해제(스타틴)을 병용할 경우 완전히 특성화 되어있지 않은 메커니즘에 의해 근병증의 위험을 증가시킬 수 있으므로 근육 손상의 징후 및 증상을 모니터링한다. 이 약을 투여하는 동안 임상 검사 및 CPK에 대한 주기적인 평가를 고려한다. 근육 통증 또는 근병증이 새로 발병하거나, 악화되는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

3) 리팜핀

대사 효소 유도제인 리팜핀과 이 약을 병용 투여할 경우 대사가 증가하여 이 약 및 그 활성 대사체의 전신 노출을 감소시킬 수 있으며, 생화학 반응의 지연 또는 최적 이하의 결과를 초래할 수 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 리팜핀 복용을 시작하는 경우 ALP 및 빌리루빈 등 생화학적 반응을 모니터링한다.

4) 담즙산 결합수지

담즙산 결합 수지는 이 약의 흡수 및 전신 노출을 감소시켜 작용을 방해 할 수 있으며, 이는 이 약의 유효성을 감소시킬 수 있다.

담즙산 결합 수지를 복용하기 최소 4시간 전 또는 복용 4시간 후에 이 약을 복용한다. 가능한 시간 간격을 길게 두고 이 약을 복용 한다.

7. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약의 약물 관련 위험을 평가할 수 있는 자료는 제한적이다. 이 약이 주요 선천성 결손, 유산, 그 밖의 산모 또는 태아에 미치는 유해한 결과는 알려져 있지 않으나, 임신 중 이 약의 복용은 태아에게 위험을 줄 수 있다.

동물시험에서 임신한 랫드에게 이 약의 투여는 사산, 생존율 감소, 새끼의 체중 감소 및/또는 꼬리부분의 청색/흑색 변색을 초래하였다. 이는 권장용량에서 인간 노출보다 낮거나 거의 동일한 모체 혈장 약물노출에서 발생하였다.

2) 수유부

이 약 또는 그 대사체의 사람 또는 동물 모유로의 이행, 모유 수유 영아 및 모유 생성에 미치는 영향에 대해 알려지지 않았다. 이 약이 모유 수유 영아에게 심각한 이상반응을 초래할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여하는 동안 및 이 약 마지막 투여 후 3 주 동안은 모유 수유를 하지 않도록 한다.

3) 가임여성

이 약은 임부에게 투여할 경우 태아에 해를 줄 수 있으므로 가임여성의 경우 이 약 치료를 시작하기 전에 임신 여부를 확인한다.
이 약을 투여하는 동안 및 이 약 마지막 투여 후 3주 동안은 효과적인 비호르몬 피임법으로 바꾸거나, 호르몬 피임약 사용 시 추가적인 차단 피임법을 사용하도록 한다.

8. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 환자에서 용량 조정은 필요하지 않다. 그러나, 75세 이상 환자에 대한 이 약의 임상 경험이 제한적이므로 이상반응에 대하여 면밀하게 모니터링한다.
이 약을 투여받은 원발성 담즙성 담관염(PBC) 환자 108명 중 65세 이상은 25명(23%), 75세 이상은 1명(1%)이었다. 고령자(65세 이상)에서 임상적으로 중요한 유효성 차이는 관찰되지 않았다.
건강한 고령자(75~80세)에서 이 약과 주요 활성 대사체인 GFT1007의 평균 전신 노출(AUC)은 건강한 젊은 성인(26~42세)에 비해 각각 23%, 52% 더 높았다.

10. 신장애 환자에 대한 투여
경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

11. 간장애 환자에 대한 투여
경증(Child-Pugh A) 간장애 환자에게 이 약의 용량 조정은 필요하지 않다.
중등증 또는 중증 간 장애(Child-Pugh B 또는 C)로 진행되는 경우 이 약의 중단을 고려한다. 비대상성 간경화 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 비대상성 간경화 환자에게 이 약의 사용은 권장하지 않는다. 간경화 환자의 경우 보상기전 상실의 발생에 대해 모니터링한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 원래 용기에 1 ~ 30 °C 에서 보관한다.
3) 빛과 습기를 차단하기 위해 원래 용기에 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 작용 기전

이 약과 그 주요 활성 대사체 GFT1007은 퍼옥시좀 증식-활성화 수용체(PPAR) 작용제로, in vitro 시험에서 PPAR-α、PPAR-ɣ 및 PPAR-δ를 활성화한다. 그러나 원발성 담즙성 담관염(PBC) 환자에게서 이 약의 치료 효과에 대한 메커니즘은 잘 알려져 있지 않다. 잠재적으로 치료 효과와 관련이 있는 약리학적 활성에는 PPAR-α 및 PPAR-δ의 활성화를 통한 담즙산 합성 억제가 포함된다. PPAR-δ의 신호전달 경로에는 콜레스테롤로부터 담즙산을 합성하는 핵심효소인 CYP7A1의 FGF21(Fibroblast Growth Factor 21)-의존성 하향 조절을 포함하는 것으로 보고되었다.

in vitro 시험에서 이 약과 GFT1007이 모두 PPAR-α를 활성화한 것으로 나타났다(표준 작용제에 비해, EC50 는 각각 46 nM 및 14 nM, Emax는 각각 56% 및 61%). PPAR-α 활성화에 대한 이 약 및 GFT1007의 역가는 PPAR-ɣ 및 PPAR-δ 활성화에 대한 각각의 역가의 약 3～8배를 초과하였다. in vitro 약리학 연구에서 이 약과 그 대사체인 GFT1007에 의한 PPAR-ɣ 활성화가 감지되었지만, 랫드와 원숭이(인간과 비슷한 혈장 대사체 프로파일을 가진 종) 대상으로 한 독성연구에서는 PPAR-ɣ와 관련된 부작용은 전혀 나타나지 않았다.

2) 약력학적 특성

ELATIVE 시험에서 이 약 80mg을 1일 1회 투여한 원발성 담즙성 담관염(PBC) 환자는 치료 4주 차에 기저값 대비 알칼리성 인산분해효소 (ALP) 평균값이 위약군보다 더 많이 감소하였으며, 낮은 ALP 수치는 52주 차까지 유지되었다.

PBC 환자에게 80mg～120mg(권장용량의 1-1.5배)을 1일 1회 투여시 기저값 대비 ALP 감소가 용량 의존적으로 뚜렷하게 증가하지 않았다.

이 약의 권장용량인 80mg의 3.75배 투여량에서, 임상적으로 유의한 QTc 간격의 연장이 나타나지 않았다.

3) 약동학적 특성

이 약은 1일 1회 투여 시 14일 차에 항정 상태에 도달하였으며, GFT1007의 항정상태는 7일 차에 도달하였다. 16일 반복 투여 후 이 약과 GFT1007의 약동학은 시간에 독립적(time-independent)이었다. 항정 상태에서 이 약과 GFT1007의 AUC0-24h 평균은 40mg에서 100mg으로 2.5배 증가 시 각각 3.3배, 2.6배 증가하였고, 용량이 120mg에서 300mg으로 증가 시 각각 2.9배, 2.2배 증가하였다. PBC 환자에서 GFT1007의 항정 상태 AUC0-24 평균은 이 약의 노출보다 3.2배 더 높았다.

[표 3] PBC 환자에 1일 1회 80 mg 투여 후 항정 상태(15일차)에서의 이 약과

	$C_{max,ss}$(ng/mL)[a] 평균(SD)	AUC_{0-24}(ng•h/mL)[a] 평균(SD)	AUC 비율 (15일차/1일차) 평균(min, max)[a]
엘라피브라노	802 (443)	3758 (1749)	2.9 (0.86 ~ 13)
GFT1007	2058 (459)	11985 (7149)	1.3 (0.6 ~ 3)

GFT1007 전신 노출

약어: AUC=농도-시간 곡선 아래 면적; Cmax = 최대농도, ; SS=항정상태

(1) 흡수

원발성 담즙성 담관염(PBC) 환자에게 1일 1회 이 약 80mg을 투여한 후에 이 약과 GFT1007의 최고 혈중농도 도달시간(Tmax) 중앙값은 1.25 시간(범위: 0.5～2시간)이었다.

식이 영향

고지방 및 고열량 식사와 함께 투여하였을 때 최고 혈중농도 도달 시간(Tmax)은 공복 시 투여 대비 이 약은 30분, GFT1007은 1시간 지연되었다. 식후 상태에서 이 약의 Cmax 및 AUC는 각각 50% 및 15%가 감소하였다. GFT1007는 Cmax가 30%로 감소하였으나 AUC는 영향을 받지 않았으며, 그 차이는 임상적으로 의미가 없었다.

(2) 분포

이 약과 GFT1007의 혈장 단백질 결합은 약 99.7%(주로 혈청 알부민) 이다. 건강한 성인에서 공복 상태에 이 약 80 mg을 단회 투여 시 이 약의 평균 겉보기 분포 용적 (Vd/F)은 4731 L이였다.

(3) 대사

이 약은 광범위하게 대사되어 주요 활성 대사체인 GFT1007을 형성한다. 항정 상태에서 GFT1007의 전신 노출(AUC) 평균은 이 약 대비 3.2배 더 높았다. 비활성 대사체인 4개의 입체이성질체로 구성된 아실 글루쿠로니드 접합체 GFT3351도 생성된다. in vitro 시험에서 이 약은 세포질 효소인 15-케토프로스타글란딘 13-환원효소(PTGR1)에 의해 대사되어 GFT1007을 생성하였다. 또한 이 약은 CYP2J2 및 우리딘 디포스페이트(UDP) -글루쿠로노실트랜스퍼라제(UGT) 아형, UGT1A3, UGT1A4 및 UGT2B7에 의해 대사되었다. GFT1007은 CYP2C8, UGT1A3 및 UGT2B7에 의해 추가로 대사되었다.

(4) 제거

이 약 80 mg을 공복 상태에서 단회 투여 시 제거 반감기의 중앙값은 이 약은 70.2

시간(범위 37.1~92.2 시간), 주요 활성 대사체 GFT1007은 15.4시간(9.39 ~ 21.7시간)이였다. 이 약 80 mg을 공복 상태에서 단회 투여 시 겉보기 총 제거율(CL/F)의 평균은 50.0L/h였다.

(5) 배설

건강한 시험대상자에 14C 방사성 표지된 이 약 120mg(권장용량의 1.5배)을 단회 경구 투여시 투여량의 약 77.1%가 대변에서 회수되었으며, 주로 이 약(투여량의 56.7%)과 주요 대사체 GFT1007(투여량의 6.08%)이었다. 소변에서 약 19.3%가 회수되었으며, 주로 글루쿠로나이드 접합체 GFT3351(투여량의 11.8%)이었다. 미변화 엘라피브라노 또는 GFT1007의 미량이 소변에서 검출되었다. 랫드에서 이 약의 경구투여 시 60%의 담즙 배설은 사람에서의 이 약 담즙 배설을 시사한다.

4) 특수 환자군

이 약 및 GFT1007의 PK에 성별 및 체질량지수(BMI)(14.5 ~ 53.5 kg/m2) 또는 체중(43 kg ~ 120 kg)이 임상적으로 유의한 영향을 준다는 근거는 없었다.

연령

이 약 120mg(권장용량의 1.5배)을 단회투여시 건강한 고령자(연령 범위 75~80세)에서 이 약 및 GFT1007의 AUCinf는 건강한 젊은 성인(연령 26~42세)에 비해 각각 23% 및 51% 높았다.

신장애 환자

이 약 120 mg(권장용량의 1.5배)을 단회투여시 신기능 정상 환자 대비 중증 신장애(eGFR < 15 mL/min/1.73 m2, MDRD)가 있으나 투석은 받지 않는 환자에서 이 약 전신 노출은 32% 저하하고, 이 약의 비결합분율은 21% 낮았다. GFT1007은 유의한 차이가 없었다.

간 장애 환자

이 약 120 mg(권장용량의 1.5배)을 단회투여시 간 기능 장애(Child-Pugh A, B, C)환자에서는 이 약 또는 GFT1007의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이(평균 변화 < 30%)는 없었다. 단, 중증의 간 장애(Child-Pugh C) 환자에서 이 약 및 GFT1007의 비결합 분획이 각각 2배 및 2.6배로 유의하게 증가하였다.

5) 약물상호작용

(1) 이 약이 다른 약물의 PK에 미치는 영향

in vitro 시험

이 약, GFT1007 및 GFT3351은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4를 억제하지 않았다. 시간 의존적 CYP 억제는 관찰되지 않았

다. 이 약과 GFT1007은 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4를 유도하지 않았다. GFT3351의 CYP 유도 가능성은 평가되지 않았다.

이 약은 임상적으로 관련된 농도에서 UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, 2B10 및 2B15를 억제할 것으로 예상되지 않는다. GFT1007은 임상적으로 관련된 농도에서 UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A9, 2B7, 2B10 및 2B15를 억제할 것으로 예상되지 않는다.

GFT1007은 UGT1A6을 억제했지만 UGT1A6 억제의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

이 약은 담관염 배출 펌프(BSEP)와 유방암 저항성 단백질(BCRP)의 억제제이며, 이 약에 의한 BSEP와 BCRP 억제의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다.

GFT3351은 다제내성 관련 단백질 2(MRP2) 및 MRP3의 억제제이며 GFT3351에 의한 MRP2 및 MRP3 억제의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다.

이 약은 투과성-당단백질/다제내성 단백질 1(P-gp/MDR1), 유기 음이온 수송 폴리펩티드 1B1(OATP1B1), 유기 양이온 수송체 1(OCT1), OCT2, 유기 음이온 수송체 1(OAT1), 다중약물 및 독소 압출 단백질 1(MATE1), MATE2-K 및 OAT3 및 OATP1B3을 억제하지 않았다.

GFT1007은 OAT3, OATP1B3, BSEP, P-gp/MDR1, BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1 및 MATE2-K를 억제하지 않았다. GFT3351은 BCRP, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K 및 BSEP를 억제하지 않았다.

임상 시험

와파린(CYP2C9 기질):

1일 1회 이 약 120 mg 투여의 항정상태에서 이 약 120 mg과 함께 와파린 15mg 단회 투여시 와파린 단독 투여에 비해 S-와파린과 R-와파린의 Cmax 및 AUC에서 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았으며, 국제표준화비율 (INR)에도 차이가 관찰되지 않았다.

심바스타틴(CYP3A4, OATP1B1 및 OATP1B3 기질):

1일 1회 이 약 80 mg 투여의 항정상태에서 이 약 80 mg과 함께 심바스타틴 20mg 단회투여시 심바스타틴의 활성대사체인 심바스타틴 β-히드록시산 Cmax는 26% 감소하고 AUCinf는 32% 감소했다. 심바스타틴 β-히드록시산 노출의 변화는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않았다. 결과는 이 약이 약한 CYP3A4 유도제임을 나타낸다.

아토르바스타틴(CYP3A, OATP1B1 및 OATP1B3 기질):

1일 1회 이 약 180 mg 투여의 항정상태에서 이 약 180 mg과 함께 아토르바스타틴 40mg 단회투여시 아토르바스타틴 Cmax는 28% 감소하고 AUCinf는 12% 감소했다. 아토르바스타틴 노출의 변화는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않았다.

시타글립틴(디펩티딜 펩티다제-IV(DPP-IV) 억제제):

건강한 시험대상자에서 이 약 120mg과 1일 2회 시타글립틴 75mg 병용투여시 시타글립틴 단독 투여와 비교하여 혈장 포도당 및 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1)에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 해당 결과가 환자에게 관련이 있는지는 불분명하다.

(2) 이 약의 PK에 대한 다른 약물의 영향

in vitro 시험

이 약은 PTGR1뿐만 아니라 CYP2J2 및 UGT 효소(예: UGT1A3, UGT1A4 및 UGT2B7)의 기질이다. GFT1007은 CYP2C8 및 UGT 효소(예: UGT1A3 및 UGT2B7)의 기질이다.

이 약은 MRP2 및 BCRP의 기질이다. MRP2 또는 BCRP 억제제 병용의 잠재적 영향은 사람을 대상으로 연구되지 않았다. 따라서 임상적 중요성은 알려져 있지 않다. GFT1007은 BCRP나 MRP2의 기질이 아니다. 이 약 또는 GFT1007은 P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 및 OCT2의 기질이 아니다.

임상 시험

인도메타신(PTGR1 억제제):

5일간 1일 2회 인도메타신을 단독으로 투여한 후에 이 약 120mg을 인도메타신 75mg과 단회투여한 경우, 이 약과 GFT1007의 약동학(Cmax 및 AUC)에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

6) 임상 시험(ELATIVE 시험) 정보

이 약의 유효성은 알칼리 인산 분해 효소(ALP) 감소에 근거하여 평가하였다, 생존률 개선 또는 간 보상 기전 상실 예방에 대해서는 평가되지 않았다. 해당 시험은 우르소데옥시콜산(UDCA)에 대한 반응이 부적절하거나 불내성을 가진 성인 원발성 담즙성 담관염(PBC) 환자 161명을 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험이다. 환자들은 이 약 80mg(108명) 또는 위약(53명)으로 무작위 배정되었으며, 최소 52주 동안 이 약 또는 위약을 1일 1회 투여받았다. 가능한 경우, 환자는 시험 전 복용한 UDCA 용량을 시험 기간 동안 계속 복용하였다. 시험에 알칼리 인산 분해 효소(ALP)가 ULN의 1.67배 이상이고, 총 빌리루빈(TB)이 ULN의 2배 이하인 환자가 포함되었다. 다른 간질환이 있거나 비대상성 간경화가 있는 환자는 제외하였다.

동 임상시험에 참여한 환자의 평균 연령은 57세(범위: 36, 76)세, 평균 체중은 70.8(범위: 43, 134)kg이었다. 시험 모집단은 주로 여성(96%)과 백인(91%) 이었다. ALP 농도의 평균 기저값은 321.9(범위: 151, 1398) U/L이었으며, 환자의 39%는 ALP 농도의 평균 기저값이 ULN의 3배보다 높았다.

TB 농도 평균 기저값은 0.56(범위: 0.15, 1.76)mg/dL이었으며, 환자의 96%는 TB 농도 평균 기저값이 ULN 이하였다. ALT의 기저치 평균 농도는 50(범위: 11~188)U/L이었고 AST의 기저치 농도 평균값은 46(범위: 14~203)U/L이었다.

대부분의 환자(95%)는 UDCA와 병용하여 시험 치료(엘라피브라노 또는 위약)를 받았다. 이 약을 투여 받은 환자 중 6명(6%), 위약을 투여 받은 환자 중 2명(4%)은 UDCA를 견디지 못하여 시험 약물을 단독투여 받았다. 시험 시작 시점에서 이 약 투여 환자 중 12명(11%), 위약 투여 환자 중 8명(15%)은 다음의 기준 중 하나 이상을 충족하였다: 혈청 알부민 < 3.5g/dL, INR >1.3, TB > ULN의 1배, Fibroscan >16.9 kPa, 또는 간경화를 암시하는 병력 생검.

1차 평가변수는 52주차에 ULN의 1.67배 미만 ALP, ULN 이하 TB, ALP의 기저값 대비 15% 이상 감소로 정의한 생화학 반응이었다. ALP의 ULN은 남성의 경우 129 U/L, 여성의 경우 104 U/L로 정의되었다. TB에 대한 ULN은 1.20 mg/dL로 정의되었다. 주요 2차 평가변수는 52주차의 ALP 정상화(즉, ULN 이하의 ALP)였다.

[표 4]는 52주 차에 생화학 반응, 생화학 반응의 각 구성요소 및 ALP 정상화를 달성한 환자의 비율을 제시한다. 이 약은 52주 차에 위약에 비해 생화학 반응과 ALP 정상화에서 더 큰 개선을 보였다. 전체적으로, 환자의 96%는 TB의 기저값 농도가 ULN 이하였다. 따라서 52주 차에 ALP의 개선은 생화학 반응률의 주요 원인이었다.

[표 4] ELATIVE 시험에서 52주차에 생화학적 반응 및 ALP 정상화를 달성한 PBC 환자의 비율a

	이 약 (N=108)	위약 (N=53)	투여 차이 % (95% CI)[e]
생화학 반응률, n(%)[b]	55 (51)	2 (4)	47 (32, 57)
생화학 반응의 각 구성요소			
ALP < ULN의 1.67배, n(%),	56 (52)	5 (9)	42 (27, 53)
ALP 15% 이상 감소, n(%)	81 (75)	9 (17)	58 (43, 69)
TB ≤ ULN, n(%)	92 (85)	44 (83)	2 (-9, 16)
ALP 정상화, n(%)[d]	16 (15)	0 (0)	15 (6, 23)

a 52주차 평가 이전에 시험 약물을 조기에 중단했거나 구제 요법을 사용한 환자는 무반응자로 간주됨. 52주차에 자료가 누락된 다른 환자 2명의 경우, 이중맹검 투여 기간에 가장 인접한 평가를 사용함.

b 생화학 반응은 52주차에 ALP가 ULN의 1.67배 미만 및 TB가 ULN 이하 및 ALP가 기저값 대비 15% 이상 감소로 정의됨. 정확한 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 테스트의 p 값은 <0.0001이었음.

c TB의 기저값 평균은 0.56mg/dL이었으며, 등록된 환자의 96%에서 ULN 이하이었음.

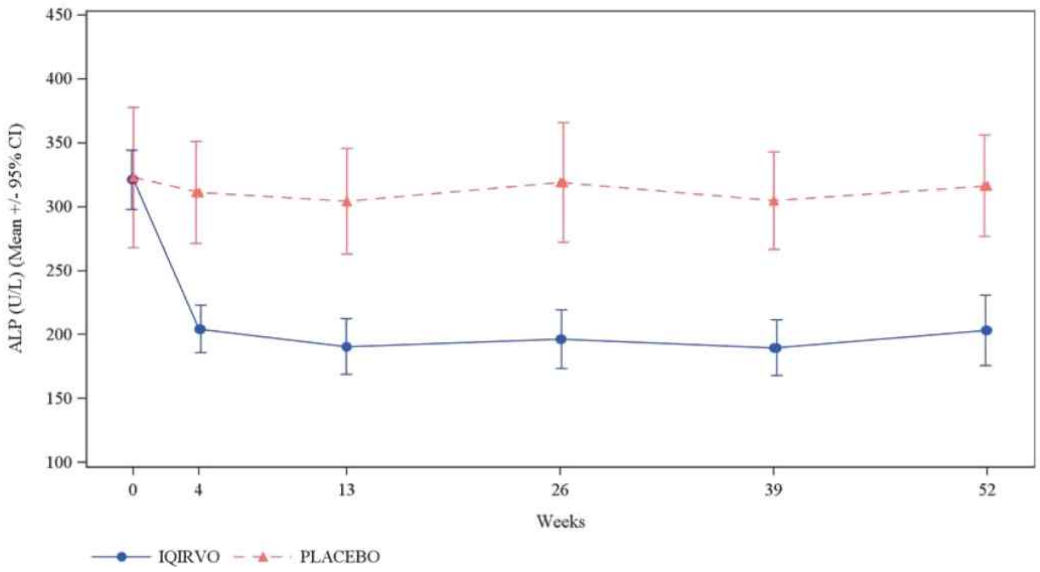
d 52주차 ALP의 정상화는 ALP가 ULN의 1배 이하로 정의됨. 정확한 CMH 테스트의 p-값은 0.0019이었음.

e 생화학반응과 그 구성요소: (1) ALP > ULN의 3배 또는 TB > ULN(예/아니요) 및 (2) 14일 기저치 평균 PBC 최악의 가려움증 수치평가척도 점수 4 이상(예/아니요)으로 계층화된 Newcombe 방법을 사용하여 계산되었음.

52주 동안의 ALP값 평균(95% 신뢰구간)은 아래 [그림1]과 같다. 4주부터 52주까지 이 약 투여군은 위약군에 비해 ALP가 낮은 경향을 보였다.

[그림1] ELATIVE 시험에서 52주동안 PBC 환자의 ALP 평균(+/- 95% 신뢰구간)

Figure 1: Mean ALP (+/- 95% Confidence Interval) in Adult Patients with PBC Over 52 Weeks in Study 1



결측치 및 약물중단 후 데이터는 다중대체법을 사용해 보완되었다.

7) 비임상 시험정보

발암성

CD-1 마우스를 대상으로 한 2년간의 시험에서 이 약을 1, 3, 10 및 30 mg/kg/일의 용량(이 약과 GFT1007의 통합 AUC를 기준으로 한 남성 권장용량의 0.007~0.14배,

여성 권장 용량의 0.003~0.16배)으로 경구 투여시 암수 모두에서 간세포 종양(선종 또는 암종)이 발생하였다.

Sprague-Dawley 랫드를 대상으로 한 2년간의 시험에서, 이 약의 경구 투여시 수컷의 경우 10mg/kg/일 이상(이 약과 GFT1007의 합산 AUC를 기준으로 권장 용량의 0.36배), 암컷의 경우 30mg/kg/일(이 약과 GFT1007의 통합 AUC를 기준으로 권장 용량의 2.1배)에서 간세포 종양(선종 또는 암종)이 발생하였다. 수컷의 경우, 이 약은 30mg/kg/일(이 약과 GFT1007의 통합 AUC를 기준으로 권장 용량의 2.1배)에서 췌장 선포세포 선종과 고환 라이디히 세포 선종도 생성하였다.

마우스와 랫드의 간 종양은 예상되는 설치류 특이적 PPARα 관련 간 독성 및 관련 결과에 기인할 수 있다. 따라서 사람과의 관련성은 불확실하다.

돌연변이 유발성

이 약은 in vitro 박테리아 복귀돌연변이(Ames)분석, 랫드를 이용한 in vivo 소핵분석 및 in vivo Comet 분석에서 음성이었다. 이 약은 대사 활성화의 존재 유무와 관계없이 L5178Y tk+/- 마우스 림프종 세포에서 돌연변이를 유발하였으며, 이는 대사 활성화가 존재하는 경우 이 세포주에서 소핵의 형성을 유도하였다.

대사체인 GFT1007과 라세믹 GFT3351은 모두 in vitro 박테리아 복귀 돌연변이(Ames) 분석에서 음성이었다. GFT1007은 L5178Y tk+/- 마우스 림프종세포를 대상으로 한 in vitro 소핵분석에서 음성이었다. GFT3351은 사람 림프구를 대상으로 한 in vitro 소핵분석에서 음성이었다.

이 약, 주요 활성 대사체인 GFT1007 및 아실 글루쿠로니드 대사체인 라세미체 GFT3351에 대해 수행된 in vivo 및 in vitro 유전독성 분석의 포괄적인 시험에서 얻은 전체 데이터와 증거를 통해 모약물과 분석된 대사체가 유전독성 가능성을 가질 가능성이 없음을 나타낸다,

수태능 저하

이 약은 최대 100 mg/kg/일(이 약과 GFT1007의 AUC를 합산한 기준으로 여성 권장 용량의 5.9배, 남성 권장 용량의 7.4배)까지, 랫드의 수태능 또는 초기배 발생에 부작용은 없었다.

임신한 랫드에 기관 형성 기간 동안 이 약을 최대 300mg/kg/일(이 약과 GFT1007의 통합 AUC를 기준으로 권장용량의 15배) 경구투여시 배태자 발생에 영향은 관찰되지 않았다.

배태자 독성

임신한 토끼에 이 약을 최대 100 mg/kg/일 (기관형성 기간 동안 전신 노출(이 약

과 GFT1007의 통합 AUC 값)은 인체 노출보다 낮음) 경구 투여시 배·태자 발생에 부작용은 관찰되지 않았다. 이 약 300mg/kg/일의 투여에서는, 현저한 모체 독성, 배아 치사율 증가, 태아 체중 감소에 더하여, 낮은 태아 기형 발생률이 유발되었다. 100mg/kg/일에서는 원위 사지 뼈의 태아 골화 변화가 발생하였으며, 이는 모체에서 확인된 강한 독성의 징후(예, 체중 감소)와 관련이 있었다.
수유를 통한 기관 형성 기간 동안 암컷 랫드에서 이 약 10, 30, 또는 100 mg/kg/일을 경구투여하여 출생 전·후 발생 연구가 수행되었다. 모든 용량에서 새끼 생존율 감소(100mg/kg/일에서 출생 후 1~4일 동안, 10mg/kg/일 이상에서 출생 후 5~21일 동안), 새끼 체중 감소(출생 후 1일차 최대 -28 %, 용량의존적), 꼬리부분의 청색/흑색 변색 및 신체적 지표 평가 및 기능 테스트를 기반으로 한 발달 지연이 나타났다. 발달 지연은 체중 감소가 원인일 가능성이 높다. 이 약과 GFT1007의 통합 AUC를 기준으로 권장 용량의 0.6배 이상을 모체에 노출한 경우 자손에 대한 부작용이 발생했다. 이 약 30 및 100mg/kg/일(이 약과 GFT1007의 통합 AUC를 기준으로 각각 권장용량의 1.3배 및 4.9배) 투여군에서 사산이 관찰되었다. 대동맥 혈전증 또는 장골 동맥 혈전증은 이 약 30 또는 100mg/kg/일로 투여받은 암컷의 사망한 새끼들에서 발견되었다. 생존한 성체 자손은 학습과 기억, 반사 발달, 또는 생식능력에 대하여 어떠한 영향도 미치지 않는 것으로 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 24개월

○ 제조원

수입(수입자)	입센코리아(주) 대한민국 제조원 서울특별시 강남구 강남대로 262 11층 (도곡동, 캠코양재타워)
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Ipsen Pharma 프랑스 제조원 70 Rue Balard, 75015 Paris, France
전공정위탁제조(제조자)	Delpharm Milano S.r.l. 이탈리아 제조원 Via Salvatore Carnevale 1, Segrate, 20054, Italy 완제의약품 제조 및 포장

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 엘라피브라노(미분화)

○ 등록번호 : 희귀의약품으로 등록대상 성분 아님

○ 제조소 명칭 : PCAS

○ 소재지 : Route d’ Avignon, Aramon, 30390, France

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2024-08-20	2024-08-20	2024-08-20	2024-08-20	2024-08-20
1차보완 요청일자	2024-11-08	2024-11-04	2024-11-04	2025-03-07	2024-11-07
1차보완 접수일자	2025-03-24	2025-03-26	2025-03-26	2025-07-07	2025-03-26
2차보완 요청일자	2025-04-02	2025-03-28	2025-03-28	-	2025-04-02

2차보완 접수일자	2025-04-14	2025-04-17	2025-04-17	-	2025-04-15
최종처리 일자	2025-07-24	2025-04-18	2025-04-18	2025-07-17	2025-04-21

[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·심사 규정(식약처 고시)

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 적응증은 우르소데옥시콜산(UDCA)에 대한 반응이 부적절하거나 불내성인 성인 환자의 원발성 담즙성 담관염(PBC)의 치료제로써, 허가 외 사용되고 있는 의약품 외에 신청 적응증에 대한 허가된 기존 치료법이 없어 희귀의약품 및 신속심사 대상으로 지정받았음

- 엘라피브라노는 간 표적 이중 퍼옥시좀 증식인자 활성화 수용체 알파 및 델타(PPARα 및 PPARδ) 작용제로, PPARα 및 PPARδ 수용체의 활성화를 통해 담즙 배출, 담즙 독성, 염증 및 섬유증에 대한 잠재적 추가 효과 또는 시너지 효과가 있을 것으로 예상하며, 이를 뒷받침하기 위한 1상 21건, 2상 2건, 3상 1건(총 24건)의 임상시험 자료 등을 포함하여 희귀의약품 허가신청을 하였음

- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 핵심 임상자료는 제3상 임상시험(GFT505B-319-1) 1편으로, 52주의 무작위, 이중맹검 기간이 완료되어 그 결과가 제출되었으며, 이후 장기 투여에 대한 임상시험은 진행 중임. 1차 유효성 평가변수는 52주 이상의 치료 동안 위약과 비교하여 담즙 정체애 대한 엘라피브라노의 효과를 평가하는 것으로, 2023.6.1. 자료 마감 시점에 분석한 결과를 제출하였음

• 유효성 평가 결과,

- (GFT505B-319-1) 치료적확증, 무작위배정, 위약대조 연구로써 PBC 환자를 대상으로, 161명에게 엘라피브라노 80 mg(108명) 또는 위약(53명)을 매일 1일 1회 경구 투여하여 52주(약 1년) 투여 후 엘라피브라노의 유효성(담즙 정체 개선)을 입증하는 일차 목적을 충족하였음
  · 위약군과 엘라피브라노군에서 52주 치료에서의 반응(ALP < 1.67 x ULN, TB ≤ULN, ALP 감소 ≥ 15%의 조합)에 대하여 통계적 유의한 개선 확인됨
  · 주요 2차 유효성 평가변수인 ALP의 정상화에서도 엘라피브라노는 투여받은 환자에서 통계적으로 유의한 개선이 확인되었으나, 소양증에서는 차이를 보이지 않았음
  · 그 외 2차 유효성 평가변수를 통해, ALP는 엘라피브라노 투여 후 4주 안에 빠르게 감소하여 유지하는 양상이 관찰되었으나, TB의 경우 두 군 간 유의한 차이가 관찰되지 않았음
  · 신청 적응증이 만성 질환임을 고려할 때 1년 이상의 복용에 대한 유효성 및 안전성 입증이 필요하여 자료를 요청한 바 있으며, 장기 안전성 및 유효성 자료를 부족정보로써 위해성 관리 계획에 포함하여 정기 보고 시 PSUR 및 완성된 보고서 형식을 제출할 예정임

• 안전성 평가결과,

- (GFT505B-319-1) 엘라피브라노를 투여받은 108명의 환자 중 104명에서 626건의 AE가 발생하였음. 대부분 경증 또는 중등증이며, 약 10%의 환자에서 중증의 AE가 보고되었음. 약물 관련은 89건으로 약 38.9%의 환자에서 발생하였음. 약물 관련 심각한 이상반응은 2.8%의 환자에서 보고되었으며, 10%의 환자가 AE로 치료를 중단하였음. 사망은 2명에서 발생하였으며, 모두 약물 관련 없음으로 판정 받았음. 위약 대비 AE 발생률은 유사하였음
  · 엘라피브라노를 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 보고된 AE는 체중 증가, 구토, 설사, 오심, 복통 등 주로 대사 및 영양관련 질환 및 위장관 관련 질환(SOC)이었으며, 뒤를 작용 기전 상 발생할 수 있는 관절통, 근육 통증, 골절 등의 발생률이 높았음
  · 위약군 대비 엘라피브라노군에서 높게 발생한 약물관련 AE에는 오심과 혈중 크레아틴 인산 활성 효소 증가가 있으며, 이는 유사 계열 약물에서도 알려진 AE임

· 핵심 임상시험은 약 1년이라는 단기간의 의약품 복용과 제한된 환자 수로 인하여 유사계열 약물에서 확인된 AE가 낮은 비율로 발생하여, 해당 의약품과 관련하여 진행 중인 임상시험을 통합하여 유사계열 약물에서 확인된 AE를 분석하도록 요청하였으며, 해당 의약품이 BRCP 기질임을 고려하여 BRCP 기질 의약품 (예: 스타틴 계열 약물) 또는 BRCP 억제제와의 병용으로 발생률이 증가할 수 있는 근병증, 근육통, 횡문근 융해에 대하여 추가 검토할 것을 요청하였음. 이에 따라 허가사항이 수정되었음

[약어 및 정의]

- AEAdverse events (이상사례)
- AESI Adverse event of special interest (특별관심 이상사례)
- ADR Adverse drug reaction (약물이상반응)
- ALB Albumin (알부민)
- ALP Alkaline phosphatase (알칼리인산분해효소)
- ALT Alanine aminotransaminase (알라닌 아미노기전이효소)
- AMA Anti-mitochondrial antibodies (항미토콘드리아 항체)
- ANCOVA Analysis of covariance (공분산분석)
- AST Aspartate aminotransferase (아스파테이트 아미노기전이효소)
- AUC Area under the curve (곡선하 면적)
- BCRP Breast Cancer Resistance Protein (유방암 저항성 단백질)
- BMI Body mass index (체질량지수)
- C4 7-α-hydroxy-4-cholesten-3-1 (7-α-하이드록시-4-콜레스텐-3-1)
- CEC Clinical Event Committee (임상사례위원회)
- CI Confidence interval (신뢰구간)
- Cmax Maximum concentration (최고 농도)
- CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (만성 콩팥병 역학공동연구)
- CPK Creatine phosphokinase (크레아틴 인산 활성 효소)
- CYP Cytochrome P450 (시토크롬 P450)
- DBDouble-blind (이중눈가림)
- DILI Drug-induced liver injury (약인성 간손상)
- EAIR Exposure adjusted incidence rate (노출보정 발생률)
- EASL European Association for the Study of Liver (유럽간학회)
- EMA European Medicines Agency (유럽의약품청)
- EOT End-of-treatment (치료종료)
- ESRD End stage renal disease (말기신질환)
- FDA Food and Drug Administration (미국식품의약국)
- FGF-19 Fibroblast grown factor-19 (섬유아세포 성장인자-19)
- FMQs Food and Drug Administration Medical Queries (미국식품의약국 의료질의)
- Fu Unbound fraction (비결합분율)
- HDL-C High-density lipoprotein cholesterol (고밀도 지단백 콜레스테롤)
- IgG Immunoglobulin G (면역글로불린 G)

- IgM Immunoglobulin M (면역글로불린 M)
- kg Kilogram (킬로그램)
- kPa Kilopascals (킬로파스칼)
- MACE Major adverse cardiovascular events (주요 심혈관 사건)
- MDR1 Multidrug resistance protein 1 (다약제 내성 단백질 1)
- mgMilligram (밀리그램)
- N° Number (수)
- NASH Nonalcoholic steatohepatitis (비알코올성 지방성 간염)
- NRS Numerical rating scale (수치평가척도)
- OCA Obeticholic acid, Ocaliva® (오베티콜릭산, 오칼리바®)
- OATP1B3 Organic anion transporting polypeptide 1B3 (유기 양이온 수송 폴라펩타이드 1B3)
- PBC Primary biliary cholangitis (원발성 담즙성 담관염)
- PDPharmacodynamic (약력학)
- PK Pharmacokinetic (약동학)
- PopPK Population PK (집단 약동학)
- PPAR Peroxisome proliferator-activated receptor (퍼옥시좀 증식인자- 활성화 수용체)
- PPAR α Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (퍼옥시좀 증식인자-활성화 수용체 α)
- PPAR δ Peroxisome proliferator-activated receptor delta (퍼옥시좀 증식인자-활성화 수용체 δ)
- PPAR γ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (퍼옥시좀 증식인자-활성화 수용체 γ)
- QoL Quality of life (삶의 질)
- SAE Serious adverse event (중대한 이상사례)
- SD Standard deviation (표준편차)
- SmPC Summary of Product Characteristics (의약품특성 요약)
- SOC System organ class (기관계 대분류)
- TB Total bilirubin (총 빌리루빈)
- TEAE Treatment-emergent adverse event (치료 후 발생한 이상사례)
- TQT Thorough QT (정밀평가)
- UDCA Ursodeoxycholic acid (우르소데옥시콜산)
- UGT Glucuronosyltransferase (글루쿠론산전이효소)
- ULN Upper limit of normal (정상상한값)
- VLDL-C Very low density lipoprotein cholesterol (초저밀도 지단백 콜레스테롤)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아이커보정80밀리그램(엘라피브라노)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 간장질환용제(391)
- 약리작용 기전 : 간 표적 이중 퍼옥시좀 증식인자 활성화 수용체 알파 및 델타(PPAR α 및 PPAR δ) 작용제

1.2. 기원 및 개발경위

- 엘라피브라노는 간 표적 이중 퍼옥시좀 증식인자 활성화 수용체 알파 및 델타(PPAR-α 및 PPAR-δ) 작용을 통한 원발성 담즙성 담관염 치료 약물로 개발하였으며, 비임상시험자료 및 임상시험자료를 통해 유효성 및 안전성을 확보하였음
- 미국에서는 2024년 6월 10일에, 유럽(EMA)에서는 2024년 9월 19일에 허가를 득하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 개요
  - 원발성 담즙성 담관염(원발담도담관염, PBC)은 **만성 답즙정체***를 특징으로 하는 **자가면역 간질환**임. 원발담도간경변증(primary biliary cirrhosis)으로 명명되었으나, 근래에는 조기 진단과 치료의 결과로 강견변증으로 발현하거나 진행하는 환자가 드물어짐에 따라 진단명이 변경되었음**
    * 서서히 그리고 지속적으로 진행되는 간 내 작은 담관의 파괴로 인해 담즙과 여러 독성물질이 간에 축적되어 담즙정체 상태를 보이게 되고, 결국 이로 인해 간세포 파괴 및 섬유화, 궁극적으로는 간경변증으로 진행
    ** 1851년 처음 발견되고 1949년에 원발성 담즙성 간경변증으로 불렸으나, 간경변증은 질환이 진행되었을 경우에만 나타나므로 2014년부터 원발성 담즙성 담관염으로 명명
    우리 나라의 한국표준질병·사인분류는 분류코드 K74.3으로 분류명은 원발성 담즙성 경변증으로 되어 있으며, 그 설명으로 만성 비화농성 파괴성 담관염으로 되어 있음을 확인하였음
  - 혈청 항미토콘드리아 항체(AMA) 양성과 문맥 염증 및 간내 담관 손상의 간조직 소견이 특징적임. 중년 여성에서 호발하며, 전세계적인 PBC 발생률은 십만 명당 0.23-0.53, 유병률은 1.91-40.2로 지역별로 다양하며 북미에서 높고 아시아태평양 지역에서 낮음
  - 2009-2013년에 조사된 국내 발생률과 유병률은 십만 명당 각각 0.85 및 4.8이었고, 국내 발생률 및 유병률이 증가하는 추세임

- 병태 생리
  - PBC 발병 기전은 명확하지 않으나 유전적 소인 및 환경 요인에 유발된 담관상피 세포에 대한 자가면역반응이 관여할 것으로 추정됨. PBC 발병과 연관된 유전적 소인으로는 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen)과 싸이토카인 등 면역반응에 관여하는 유전자들이 보고되고 있음. 몇몇 환자 대조군 연구에서 요로감염, 화학 물질 노출 등이 PBC와 연관된 것으로 보고하였음. 또한, 일부 세균이나 화학 물질이 AMA 표적 항원인 2-oxoacid dehydronase(주로 pyruvate dehydrogenase complex) E2 subunit 구조적으로 유사하여 자가면역반응을 유발한다는 연구도 있음
  - 여성 발병률이 압도적으로 높은 점(여성:남성=9:1)을 고려할 때 에스트로겐이나 X염색체가 발병 기전에 관여할 것으로 추정됨. PBC 환자에서 말초 혈액 백혈구의 x염색체가 단일염색제 (monosomy)로 존재하는 비율이 높다는

연구가 있으며, x염색체에 위치하는 면역관용 유전자의 소실이 PBC 발병에 기여할 것으로 추정됨

- 진단

- 원인불명의 담즙정체가 있을 때에는 반드시 PBC를 감별 진단해야 함

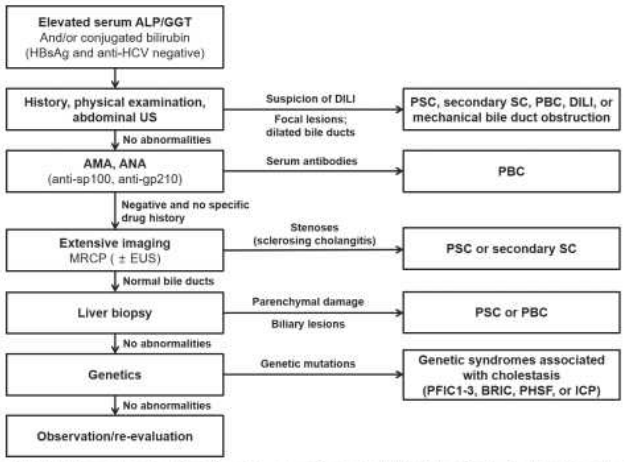


Fig. 1. Algorithm of clinical, biochemical, and technical diagnostic measures in chronic cholestasis. In patients with cholestasis, a structured approach is recommended to reach a safe and secure diagnosis, facilitating prompt interventions as appropriate. ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; US, ultrasonography; DILI, drug-induced liver injury; PSC, primary sclerosing cholangitis; SC, sclerosing cholangitis; PBC, primary biliary cholangitis; AMA, anti-mitochondrial antibody; ANA, anti-nuclear antibody; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; EUS, endoscopic ultrasonography; PFIC1-3, progressive familial intrahepatic cholestasis, type 1-3; BRIC, benign recurrent intrahepatic cholestasis; PHSF, persistent hepatocellular secretory failure; ICP, intrahepatic cholestasis of pregnancy.

- 다른 원인(약제에 의한 담즙 정체, 침윤성 질환, 간외 담관폐쇄 등)을 배제한 상태에서 ALP와 감마 글루타밀 펩티드 전이효소 수치의 상승과 혈청 AMA 또는 anti-sp100, anti-gp201의 양성 소견으로 진단할 수 있음. AMA*는 1965년 원발성 담즙성 담관염 환자에서 처음 측정된 이래 원발성 담즙성 담관염의 진전에 가장 중요한 혈청학적 검사임

  * 원발성 담즙성 담관염 환자의 95%에서 AMA 양성, 일반인에서 1% 정도는 검출

- 임상적으로 원발성 담즙성 담관염이 의심되지만 혈청학적 소견이 음성이면 간조직 검사가 필수, 간조직 검사 상 'florid ductal lesion' 이라고 불리는 비화농성 담관염 및 소엽간 담관의 파괴 소견이 특징적 소견임. 간섬유화 정도에 따라 4단계*로 구분되어 치료 효과와 예후를 평가하는데 활용될 수 있음

  · 특징적인 혈액 검사 소견과 AMA 양성 소견을 보이는 경우 진단을 위해 간조직 검사가 반드시 필요하지는 않지만 원발성 담즙성 담관염의 진행 단계를 확인하거나 자가면역성 감염과 병발하는 overlap syndrome**을 배제하기 위해서, 그리고 임상적으로 의심되나 AMA 음성일 경우에는 반드시 필요함

  * 4 단계 (원발성 담즙성 경화증)

1단계	2단계	3단계	4단계
간이 커지고 병변이 생김	병변이 더 많이 퍼지지만 특징적인 형태는 없음	간의 병변이 더 진행되고, 섬유성 세포의 증식이 더 넓게 진행됨	연한 간조직이 굳어지며 그 범위가 넓어지는 간경변증과 퇴행성 결절이 생김
	정상 담관은 없어지고, 불규칙한 내부 구조를 가진 담관이 여러 개 형성됨. 이러한 현상은 생검을 통해 확인 가능	결절이 형성됨	
	간에서 섬유 세포가 증식하고 퍼지며 담즙흐름의 차단은 간문맥에서 제한되어 나타남		
가려움증이 나타나며 밤에		약 10%에서 피부의 노란색 반점이 발견됨. 반점들은 손바닥, 팔꿈치, 무릎,	과도한 양의 빌리루빈

종종 심해짐 피부에 멜라닌 색소가 침착하고, 표피 박리가 일어남		팔목이나 발목의 인대 안에, 그리고 엉덩이에 나타남. 뼈에 통증이 흔히 나타나며, 종종 골밀도가 낮아지기 때문에 자연적으로 척추의 일부분이 파괴되고, 갈비뼈에 골절이 생기기도 함	때문에 피부가 노랗게 되는 황달이 나타남
피로, 체중감소가 동반됨		왕성한 식욕을 가지고 많은 양의 칼로리를 섭취하더라도, 소장이 영양분을 제대로 흡수하지 못해서 야행성 설사를 보일 수 있음. 거품 있는 많은 양의 대변을 보거나 체중이 감소함	

** 자가면역성 감염과 병발하는 overlap syndrome 진단

· AIH와 PBC 진단 기준에서 각각 2개 이상 부합

Table 3. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome

AIH (2 out of 3 criteria)
1. ALT levels >5 × ULN value
2. Serum IgG levels >2 × ULN or a positive test for ASMA
3. Liver biopsy showing moderate of severe periportal or periseptal lymphocytic piecemeal necrosis OR Liver biopsy showing interface hepatitis
PBC (2 out of 3 criteria)
1. ALP levels >2 × ULN or GGT levels >5 × ULN
2. Positive test for AMA
3. Liver biopsy specimen showing florid bile duct lesions

AIH, autoimmune hepatitis; ULN, upper limit of normal; IgG, immunoglobulin G; ASMA, anti-mitochondrial antibody; PBC, primary biliary cholangitis; ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; AMA, anti-mitochondrial antibody.

①. 생화학검사 이상

PBC에서 가장 전형적인 생화학 검사 이상 소견은 알칼리 인산분해효소(alkaline phosphatase)와 감마글루타밀 전이효소(gamma-glutamyl transferase)의 상승임. 아미노전이효소(aminotransferase)의 경미한 상승과 면역글로불린 M (immunoglobulin M) 상승이 동반될 수 있음. 간경변증이 없는 환자에서 알칼리인산분해효소 상승 정도는 조직학적 염증 및 담관 손상의 정도와 비례함. 질병이 진행하면 빌리루빈 상승, 알부민 저하, 혈소판감소 등이 발생할 수 있음. 담즙 정체로 인하여 혈중 콜레스테롤이 상승할 수 있음

②. 자가 항체

AMA는 PBC 진단 특이도가 높아 PBC의 95%에서 AMA가 양성인 반면, 정상인에서 양성률은 1% 미만임. AMA의 표적 항원은 미토콘드리아 내막에 존재하는 2-oxoacid dehydronase의 E2 subunit임. 대체로 간접면역형광법으로

검사하나 표적 항원에 대한 ELISA 검사도 시행할 수 있음. PBC의 약 5-10%에서는 AMA가 음성이며 AMA 유무에 따라 질환의 특성이 다르지 않음.

PBC 환자의 30-50%에서 ANA가 검출될 수 있는데, 그중 anti-gp210 및 anti-sp100는 PBC 특이 항체임. 면역형광검사에서 anti-gp210은 핵주위 가장자리(perinuclear rims)에 anti-sp100은 nuclear dots 양상으로 염색됨. PBC 특이 ANA가 존재할 경우에는 예후가 나쁜 것을 알려져 있음. PBC 특이 ANA는 ELISA나 면역블롯법으로 검사할 수 있으나, 아직 국내에서는 PBC 특이 ANA 검사를 임상에서 이용할 수 없음

③ 간조직 소견

- PBC의 조직학적 특징은 주로 소엽사이(interlobular) 담관을 침범하는 만성 비화농성 담관염임. 조직학적 진행에 따라 4단계로 구분할 수 있음. 병변이 문맥내에 국한된 경우를 1기, 문맥주위로 파급되어 경계면 간염(interface hepatitis)을 보이면 2기, 격막섬유화(septal fibrosis) 소견이 존재하면 3기, 간경변증으로 발전하면 4기로 정의함
- 특징적인 생화학검사 및 AMA 양성 소견으로 PBC 진단이 가능하기 때문에 조직 검사의 역할이 줄어들고 있음. 그러나, 조직 소견을 통하여 병기에 대한 정보를 얻음으로써 예후를 예측할 수 있고, 자가면역간염과의 중복증후군이나 비알콜지방간염 등과 감별할 수 있음

• 임상 양상 및 위험도 평가

- 진단 당시 대부분 증상*이 없지만 10년 후에는 50%에서 증상이 발생하는 것으로 알려져 있음

  * 2010년 국내 보고에 따르면 증상 없이 간기능 검사 이상만을 보인 경우가 60.6%로 가장 흔하였음

- 진단 당시 가장 흔한 증상은 피로감과 소양증임
  - 피로감은 PBC 환자의 78%에서 보이는 것으로 알려져 있고 질병의 중증도, 조직학적 병기, 질병의 이환 기간과는 관련이 없는 것으로 알려져 있지만 환자의 삶의 질을 크게 저하시키는 주된 원인임
  - 소양증은 20-70%에서 발생하는 증상으로, PBC 환자가 가장 힘들어하는 증상 중 하나임. 보통 황달이 발생하기 수개월-수년 전에 발생하고 천에 닿거나 열과 접촉시 악화되는 것으로 알려져 있음
  - 우상 복부 불편감이 10%에서 나타나고 고지혈증, 갑상선기능저하증, 골감소증 또는 Sjogren 증후군이나 scleroderma와 같은 자가면역 질환과 동반될 수 있음

• 동반 증상 및 합병증의 치료

① 동반 증상

- PBC 환자의 20-70%에서 가려움증이 동반됨. UDCA는 대체로 소양증을 완화시키지 못함. Cholestyramine 등의 담즙산제거제가 일차 약제이며 UDCA와 동시 투여하면 흡수를 저해할 수 있으므로 4시간 정도의 간격을 두고 투여함. 담즙산제거제 투여 후에도 가려움증이 지속되면, rifampicin이나 opiate 길항제인 naltrexone을 사용할 수 있음. 이상의 치료가 효과적이지 않을 경우에는 sertraline 등의 항우울제를 사용할 수 있음. 최근 임상 연구에서 fibrates도 가려움증을 호전시키는 것으로 보고되었음
- PBC 환자의 다수에서 안구 구강건조증(sicca syndrome)이 동반되므로 이에 대한 평가 및 대증적 치료가 필요함

② 간 외 합병증

- PBC 환자에서는 골감소증, 골다공증 발생 및 골절 위험이 증가하며, 담즙정체가 심하거나 진행된 간질환이 동반된 경우 및 폐경기 여성에서 위험이 더욱 증가함. 따라서 PBC 진단 시 골밀도검사를 시행하고 골밀도 감소 정도

및 골다공증 위험 요인에 따라 정기적으로 골밀도검사를 추적해야 함. 모든 PBC 환자에서 칼슘 및 비타민 D 투여가 권장됨. 골다공증이 동반된 PBC 환자는 bisphosphonate로 치료함

- 황달이 있는 환자에서는 지용성 비타민 A, D, K를 측정하고 부족할 경우 적절히 보충해야 함

③. 문맥압 항진증 및 간세포암 간경변증이 의심되는 예에서는 정맥류 선별을 위하여 상부 위장관 내시경을 1-3년 주기로 시행하며 내시경 주기는 정맥류의 중증도에 따라 조절함

- PBC 환자의 간세포암 발생률은 1,000인년당 2.4-6.6명으로 보고되었으며, 남성과 진행된 간질환이 간세포암 발병의 위험요인이었음. 따라서 간경변증을 동반한 PBC 환자에서는 다른 원인의 간경변증과 동일하게 복부초음파와 알파태아단백으로 간암 선별검사를 시행함

- 기존치료법

원발성 담즙성 담관염 치료는 크게 1) 질병의 경과를 늦추기 위한 약물 치료, 2) 간경변증 단계 평가 및 치료, 3) 증상에 대한 대증 치료로 구성되어 있음. 이 중 질병의 경과를 늦추기 위한 약물 치료 시행 시에는 치료 12개월 response에 대한 평가가 필요하고 이에 따라 치료 방침이 달라지게 됨

원발성 담즙성 담관염의 경과를 늦추어 예후를 개선시킬 수 있는 약물 치료에는, 임상적 효과가 입증되어 임상에서 사용이 승인된 UDCA와 obeticholic acid가 있고, 아직 임상 연구 중인 약제로는 budesonide와 fibrate 제제가 있음

① Ursodeoxycholic acid (UDCA)

UDCA는 PBC의 일차 치료제임(Fig. 2). UDCA는 인체 담즙산의 약 2%를 차지하며, 담즙 분비를 촉진하고, 염증 및 세포자살(apoptosis)을 억제함. 적정 치료용량은 13-15 mg/kg/day이며, 부작용이 드문 안전한 약제로 평생 투여해야 함. 간기능이나 신기능 저하에 따른 UDCA 용량 조절이 필요하지 않음.

치료 효과는 대부분의 예에서 6-9개월 내에 나타남. 투약 6개월에서 1년째 생화학 검사의 호전(알칼리인산효소, 빌리루빈 등)으로 치료 효과를 판정하며, UDCA 치료 전후 생화학검사 등을 이용하여 치료 반응과 예후를 예측하는 점수 체계도 개발되어 있음(Table 1). 치료 효과가 있는 예에서는 장기 예후가 우수하여, UDCA 치료는 생존율을 향상시키고 간이식의 필요성을 감소시키며 정맥류 발생을 억제함. 그러나, PBC 환자의 약 40%는 UDCA 투여 후 불충분한 치료 반응을 보임 (비대사성 간경변증으로 진행 위험이 높으므로 UDCA에 대한 response 평가가 위험도 평가 중 가장 중요. transient elastography를 통한 간 탄성도 측정과 ALP, 빌리루빈과 같은 간기능 검사지표가 가장 많이 사용되고 있음)

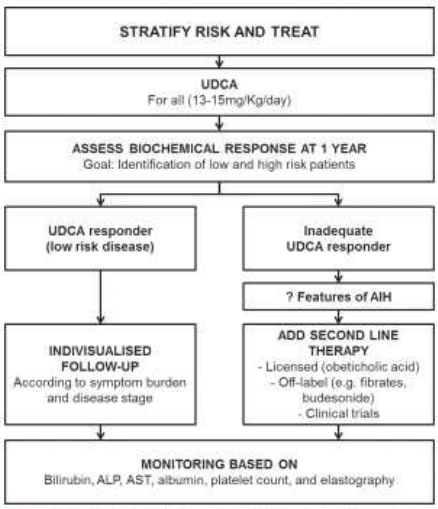


Fig. 3. EASL clinical guideline in primary biliary cholangitis consensus management flow chart. In patients with primary biliary cholangitis, a structured approach to their life-long care is important and recommended. UDCA, ursodeoxycholic acid; AIH, autoimmune hepatitis; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase.

Table 1. Definition of Biochemical Response to UDCA

Criteria	Time (mo)	Definition
Rochester[13]	6	ALP<2×ULN
Ehime[14]	6	Decrease in GGT ≥70% of pretreatment level or GGT≤1×ULN
Paris I[15]	12	ALP <3×ULN, AST <2×ULN and bilirubin ≤1 mg/dL
Barcelona[16]	12	Reduction in ALP 40% from baseline value or normalization of ALP
Rotterdam[17]	12	Normalization of bilirubin and albumin concentrations
Paris II[18]	12	ALP and AST ≤1.5×ULN and normal total bilirubin
Toronto[19]	24	ALP <1.67 times ULN
Continuous scoring system		
GLOBE[20]	12	Bilirubin, ALP, albumin, and platelet count at 12 months. Age at baseline
UK-PBC[21]	12	Bilirubin, ALP, and AST or ALT at 12 months. Albumin and platelet count at baseline

UDCA, ursodeoxycholic acid; ULN, upper limit of normal.

② Fibrate

- Fibrate는 peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) 유도체로 고중성지혈증 치료제로 승인되어 사용되고 있음. PPAR은 α, δ, γ의 세 가지 이성질체가 존재하는데 bezafibrate는 범 PPAR 유도체(pan-PPAR agonists)이고 fenofibrate는 PPAR-α 유도체임. PPAR-α는 담즙산 합성 및 대사, 인지질 분비, 염증조절에 관여하며 PPAR은 δ, γ는 항염증 작용뿐 아니라 지질과 당대사에 관여함
- UDCA에 불완전한 치료 반응을 보인 PBC 환자들을 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 위약군+UDCA 투여군에 비해 bezafibrate (400 mg)+UDCA 투여군은 치료 24개월째 유의하게 높은 생화학 반응을 보였으며, 가려움증도 호전되었음. PBC 환자에서 fenofibrate의 효과를 평가한 메타분석에서 UDCA에 불충분한 반응을 보인 PBC 환자에서 fenofibrate를 추가하였을 때 69%에서 완전 생화학 반응에 도달한다고 보고하였음. 그러나, fibrate 제제는 국내외에서 아직 PBC 치료제로 정식 허가를 받지 못한 상태임. Fibrate의 부작용으로 혈청 creatinine 상승, 간기능 이상, 근육통 등이 보고되어 있으며 비대상성 간경변증 환자에서 임상 연구가 부족하므로 금기임

③ Obeticholic acid

- Obeticholic acid는 인체 내 존재하는 ethyl-chenodeoxycolic acid의 활성 유도체로 간 및 소화관에 풍부하게

존재하는 핵수용체인 farnesoid X receptor를 활성화시킴. Farnesoid X receptor는 담즙 생성 억제, 염증 조절 및 간섬유화 억제 작용을 함

- UDCA에 불완전한 반응을 보인 PBC 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 obeticholic acid+UDCA 군은 위약 +UDCA군에 비해 유의하게 높은 생화학 반응을 보였음 (45% vs. 10%). 가장 흔한 부작용은 용량의존성 가려움증이며 비대상성 간경변증 환자에서는 금기임. 미국과 유럽에서는 obeticholic acid가 UDCA에 불충분한 반응을 보이는 PBC의 2차 치료제로 승인되었으나 국내에는 출시되지 않아 현재 사용할 수 없음

④ Budesonide

- Budesonide를 추가 투여하면 PBC 환자의 간조직 소견과 생화학 검사가 호전된다는 소규모 연구가 있었으나, 최근 시행된 UDCA에 불충분한 반응을 보인 PBC 환자를 대상으로 시행된 무작위 대조군 연구에서 budesonide를 UDCA와 함께 사용하였을 때 위약군에 비해 생화학 검사는 유의하게 호전되었으나 조직 소견 호전은 없다고 보고하였음
- 간경변 환자에서는 초회 통과 효과(first-pass effect)로 인해 budesonide의 혈중 농도가 증가하고 부작용의 위험이 커지므로 일반적으로 권고되지 않음

⑤ 간이식

- 간이식은 비대상성 간경변증이나 간부전 환자에서 유일하게 효과적인 치료법임. PBC에서 간이식의 성적은 매우 우수하여 5년 이식편 생존율이 85%로 보고됨. 5년 및 10년 이식 후 재발률은 각각 22%와 36%였고, UDCA 투여가 이식 후 PBC 재발을 낮출 수 있다는 보고가 있음

* Korean J Gastroenterol Vol. 81 No. 2, 86-90 Feb 2023(인제대학교 일산백병원 내과, 김경아), Korean J Pancreas Biliary Tract 2020;25(2):107-117(서울대학교 의과대학 보라매병원 내과 안동원), 희귀질환헬프라인, Clinical and Molecular Hepatology 2021;27:1-21(Teikyo University School of Medicine, Atsushi Tanaka) 등 참조

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 엘라피브라노를 투여받은 환자에서 발생하는 가장 흔하게 보고된 TEAE(이 약 투여군에서 5% 이상 발생하고, 위약군보다 1% 이상 높은 이상반응)는 다음과 같음: 체중 증가, 설사, 복통, 오심, 구토, 관절통, 변비, 근육통, 골절, 위 식도 역류 질환, 입 건조, 체중 감소, 발진
  - 이 약 투여군에서 5% 미만 발생하나, 위약군 대비 발생률이 높은 이상반응: 어지러움, 위장염, 혈액 크레아틴 증가 및 빈혈
- 중요한 잠재적 위해성으로 간 손상, 횡문근 융해, 근병증, 담석증, 과민반응, 혈청 크레아티닌 증가, 골절, 태아독성 및/또는 기형유발성이 있음. 부족정보에는 수유중인 여성에서의 사용, 약물상호작용(경구 피임약, 로수바스타틴, BCRP 억제제제, 약물대사효소 관련 상호작용), 장기간 투여 안정성이 있음. 이와 관련하여 RMP 또는 사용상의 주의사항에 반영하였음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

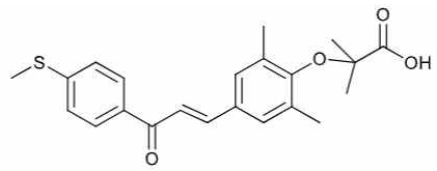
- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 엘라피브라노
- 일반명 Elafibranor
- 분자식 $C_{22}H_{24}O_4S$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	1차: LDPE 백 2차: LDPE 백 또는 PET/Aluminium(Alu)/PE 백 3차: HDPE 드럼	유의적 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH	1차: LDPE 백 2차: LDPE 백 또는 PET/Aluminium(Alu)/PE 백 3차: HDPE 드럼	유의적 변화 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	HDPE 병	유의적 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH	HDPE 병	유의적 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 저장방법: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
- 사용기간: 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출한 저장방법 및 사용기간 설정 근거자료를 제출하였으며, 검토한 결과 적합함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 엘라피브라노 독성 프로그램:
  - 인간 임상시험 수행 및 의약품 판매 승인에 대한 비임상 안전성 시험에 관한 ICH M3(R2) 가이드라인(국제조화회의(International Conference for Harmonisation) M3(R2) 가이드라인] 및 GLP(비임상시험 관리 기준(Good Laboratory Practice))에 대한 OECD(경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development))의 원칙[OECD 1998]에 따라 수행되었음

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수/성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
단회 투여 독성 시험	각 시험동물 대상 LD50 결정을 위한 급성 독성 시험								
	마우스, Swiss	PO	단회	0, 100, 300, 1000, 2000 mg/kg	5/성별/군	Y	CERB Baugy, 프랑스	GFT505_TOX1_002a	LD50: 2000mg/kg보다 높았음
		IV	단회	0, 3, 10, 30, 100				GFT505_TOX1_	- LD50: 100mg/kg보다 높았음

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
				mg/kg				002b	
	랫드, SD	PO	단회	0, 100, 300, 1000, 2000 mg/kg				GFT505_TOX1_003a	- LD50: 2000mg/kg보다 높았음 - 무치사 최대 경구 투여 용량: 300mg/kg - 최대 용량까지 독성 징후가 발견되지 않았음
		IV	단회	0, 3, 10, 30, 100 mg/kg				GFT505_TOX1_003b	- LD50: 100mg/kg보다 높았음
반복 투여 독성 시험	**비중추적 시험**								
	랫드, SD	PO	7일	0, 30, 300, 1000b mg/kg/day	5/ 성별/ 군	Y	CERB Baugy, 프랑스	GFT505_TOX2_001	랫드 대상 용량 범위 탐색 연구 - 임상 징후나 사망, 시험물질 관련 먹이와 물 섭취에 미치는 영향은 없었음 - 체중 증가 및 체온 영향: 1000mg/kg/day 투여 수컷은 대조군과 비교하여 체온 및 체중 증가의 감소가 관찰됨. 동일군 암컷에서도 수컷보다 덜 두드러진 체중 증가의 감소가 관찰되었음 - 임상 화학 변수: 1000mg/kg/day 투여 암컷은 대조군과 비교하여 8일차에 총 콜레스테롤 및 중성지방 혈장 수치가 약간 더 높았고, 동일군 수컷에서도 약간 더 높은 콜레스테롤 혈장 수치가 나타났음. - 간 중량의 증가: 대조군과 비교하여 용량과 관계없이 절대적 및 상대적 간 중량의 증가가 나타났지만, 부검에서는 육안 병변은 보이지 않았음. - NOAEL: 모든 용량 수준에서 관찰된 간 중량의 증가로 인해 미설정되었음
	개, Beagle	PO	15일	0, 30, 100, 300, 1000, 2000 mg/kg/day	1/ 성별/ 군	Y	CERB Baugy, 프랑스	GFT505_TOX2_002a	개 대상 경구 투여 경로 시, 최대 내성 용량(MTD; Maximum tolerated dose) - 최대 2000mg/kg/day 용량에서 투여 관련 사망, 체중 증분, 먹이 및 물 소비에 대한 영향도 없었음. 투여군의 수컷은 5일차에 간헐적 설사, 14일차에 2000mg/kg 투여 15분 후에 구토 외에 특별한 임상 징후 또는 독성 징후를 나타내지 않았음. 부검 시 육안으로 볼 수 있는 병변은 보이지 않았음.
		PO	Phase 1: 15일 Phase 2: 14일	Phase 1: 0, 30, 100, 300, 1000, 2000 mg/kg/day Phase 2: 300 or 1000b mg/kg/day	1/ 성별/ 군	Y	CERB Baugy, 프랑스	GFT505_TOX2_002b	개 대상 경구투여 경로에서 MTD 및 14일 반복 투여 용량 범위 탐색 연구 - 1단계 및 2단계에서 사망 없었음 - 체중 증가: 1단계에서 체중 영향 없었음. 2단계에서 300mg/kg/day 수컷에서 체중 증가의 감소, 1000mg/kg/day 수컷에서 체중 감소. 모든 용량의 암컷에서 체중 영향 없었음. - 구토 및 설사: 1단계에서 300mg/kg/day의 9일차에 구토 및/또는 설사, 1000mg/kg/day에서 타액 분비 증가, 2단계에서 두 용량 모두 구토와 설사가 관찰되었음 - 적혈구 수, 적혈구 용적률, 헤모글로빈 감소와 크레아티닌 증가: 2단계에서 모두에서 관찰됨 - 육안검사: 간은 반상 형태, 신장은 녹색, 장과 흉선은 붉은색이 나타났음
	원숭이, Cynomolgus	PO	Phase 1: 15일 Phase 2: 14일	Phase 1: 10, 30, 100, 300, 1000	1/ 성별/ 군	N	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX2_003	사이노몰거스 원숭이 대상 경구 투여 (위관영양)에서 2단계 용량 범위 탐색 독성시험 - 사망, 임상징후, 체중 및 먹이 섭취, 혈액학적 매개변수: 1단계 또는 2단계에 투여 관련한 영향 없었음 - 혈액 화학적 변화: 1단계 종료 시(16일차,

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
				mg/kg/day Phase 2: **30** or 300 mg/kg/day					1000mg/kg/day 투여 후), 수컷에서 요소와 크레아티닌 혈중 수치의 약간 증가, 중성지방의 심한 감소. 콜레스테롤 수치 감소. 혈청 ALP 활성의 약간 감소. 크레아틴 키나아제 활성의 심각한 증가가 관찰되었음. 2단계 종료 시, 300mg/kg/day의 투여군 모두에서 유사한 혈액 화학적 변화가 관찰되었음. 또한 ALT, AST, 젖산 탈수소효소 활성 증가도 관찰되었음. 호모시스테인 혈장 수준의 최소 증가는 독성학적 관련성이 없는 것으로 간주되었음. - 독성동태 분석: 2단계에서 엘라피브라노와 주요 순환 대사체인 GFT1007의 혈장 농도가 1일차와 14일차에 투여 용량에 따라 증가한 것으로 나타났음 - 절대 및 상대적 장기 중량:모든 단계에서 과거 대조 데이터 범위 내에 있었음 - 육안 관찰 소견: 모든 단계에서 투여 관련 소견 없었음 (결론) 원숭이에게 14일 동안 300mg/kg/day를 투여 시, 혈액 화학적 변화가 관찰되었으나, 내약성은 양호했음. 모든 용량 수준(10~1000mg/kg/day)에서 체중 및 음식 섭취에 대한 임상적 징후나 영향은 나타나지 않았음. 두 단계 종료 시 관련 육안적 변화는 관찰되지 않았음
	중추적 시험								
	마우스, Swiss	PO	13주	0, 3, 10, 30 mg/kg/day	10/ 성별/ 군	Y	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX3_005	마우스 대상 예비 독성시험 - 사망 및 임상 징후: 모든 용량에서 관찰되지 않았음 - 평균 체중 증가: 30mg/kg/day의 용량군에서만 관찰되었음. 음식 섭취 증가와 관련 있음 - ALP(알칼리 인산분해효소, alkaline phosphatase) 활성: 모든 용량에서 용량 관련 증가했음. 이는 상대적 간 중량의 증가를 동반했음. - 기타 투여 관련 간의 변화: 10, 30mg/kg/day 일부 수컷에서 미세~약간의 단세포 괴사, 30mg/kg/day에서 일부 수컷과 암컷에서 핵 크기 및 수(다배수성)의 증가를 포함했음. - 혈장 요소 증가: 30mg/kg/day 암컷에서만 관찰되었음, 암컷 신장 중량은 완만하게 증가했으나, 신장의 조직학적 소견이 없었음. - NOAEL: 10mg/kg/day으로 설정됨 - 독성동태(TK): 보고되지 않았음.
	랫드, SD	PO	28일	0, **30**, 100, 300 mg/kg/day	10/ 성별/ 군	Y	CERB Baugy, 프랑스	GFT505_TOX3_002	랫드 대상 28일 경구 반복 투여 시험 - 독성동태 분석 결과: 엘라피브라노의 최대 혈장 농도 및 노출은 투여 용량에 따라 증가함. 암컷보다 수컷에서 노출이 더 컸음. - 사망 및 임상 징후, 체온, 먹이와 물 섭취, 소변 검사에서 생물학적 관련 영향, 안과 검사: 모든 용량 수준에서 나타나지 않았음 - 혈액학 및 응고 매개변수: 임상적 유의성이 의심되는 경미한 변화 나타났음. - 체중 증가의 감소: 투여 기간 종료 후, 300mg/kg/day 수컷에서 관찰됨. - 임상 화학 매개변수 변화: 수컷에서 ALT 및 AST의 증가가 관찰됨. 모든 투여군의 암컷에서 총 단백질 증가와 크레아티닌 감소, 100, 300 mg/kg/day에서 총 콜레스테롤, 포도당 증가, 중성지방 감소, 300 mg/kg/day에서만 ALT 증가가 관찰되었음.

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									- 장기 중량 변화: 모든 군에서 뇌 중량 대비 신장과 간 중량의 증가, 갑상선 중량의 증가(암컷만 해당)가 관찰됨. - 조직병리학적 소견: 100, 300mg/kg/day에서 간세포 비대와 300mg/kg/day에서 미세 갑상선 소포성 상피 과형성, 방광의 미세 상피 과형성, 경도의 초점 심근염이 관찰됨. 100mg/kg/day에서 관찰된 주위 간세포 비대는 대사 활성화에 의한 것으로 독성 변화는 아닌 것으로 간주되었음. - NOAEL: 30mg/kg/day로 간주됨. - NOAEL 용량에서 Cmax: 수컷 1152.47ng/mL, 암컷 548.94ng/mL, AUCt: 수컷 6167ng*h/mL, 암컷 1946ng*h/mL
		PO	13주	0, **3**, 10, 30 mg/kg/day	10/성별/군 회복군 6/성별/군	Y	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX3_006	랫드 대상 13주 경구투여(위관영양) 후, 4주간 휴약기 독성시험 - 사망: 고용량군 암컷 1마리가 18일차에 사망하였으나, 조직병리학적 검사에서 원인을 확인할 수 없었음 - 임상 징후, 소변검사에서 생물학적 관련 효과, 안과검사: 관련 이상이 관찰되지 않았음. - 독성동태 분석 결과: 엘라피브라노와 주요 순환 대사체인 GFT1007의 최대 혈장 농도와 노출은 1일차, 4주차, 13주차에 투여 용량에 따라 증가한 것으로 나타났음. 엘라피브라노 및 GFT1007에 대한 수컷과 암컷의 Cmax와 AUC 값의 차이에 기반하여 성별 관련 대사 차이가 확인되었음.(수컷에서는 엘라피브라노의 노출이 더 높고, 암컷에서는 GFT1007 노출이 더 높음) - 평균 체중 증가의 감소: 30mg/kg/day 투여군의 수컷과 암컷 모두 평균 체중 증가의 감소가 나타났음. 수컷의 체중 증분 및 먹이 섭취는 휴약기동안 개선되었음 - 혈액학적 매개 변수 ·적혈구 매개변수의 감소: 모든 투여군의 수컷에서 대조군 대비 적혈구수 감소. 암컷에서 관찰되지 않음 ·혈소판 수치: 30mg/kg/day의 수컷에서 통계적으로 유의하게 증가했음, ·피브리노겐 수치: 30mg/kg/day에서는 통계적으로 유의하게 감소했음. ·30mg/kg/day 군의 수컷: 휴약기 종료 시, 모든 혈액학 매개변수는 대조군과 유사했지만, 망상적혈구와 피브리노겐은 대조군보다 높았음. ·30mg/kg/day 군의 암컷: 평균 세포 부피만 영향을 받았으나, 휴약기가 끝날 때 대조군과 비슷한 평균 세포 부피를 가졌음 - 혈액 화학적 매개 변수 ·전해질(나트륨 및 칼슘), 포도당, 요소, 총 빌리루빈, ALP, 혈액 단백질 등이 영향을 받았으나, 휴약기 종료 시, 대조군과 유사했고, 투여 기간 종료 시 호모시스테인 수준에 대한 투여 관련 영향은 없었음. ·ALP 활성의 용량 관련 증가: 이는 간 비대 및 간 중량 증가와 상관관계가 있었음. 휴약기 종료 시, 30mg/kg/day 수컷의 간 중량은 완만하게 증가, 암컷의 간 중량은 대조군과 비슷하여 완전한 회복함 - 현미경적 변화: 미세~경미한 간세포 비대가 관찰되었음. 30mg/kg/day의 수컷에서 뚜렷한 미세응고성

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									피막하 간세포 괴사와 미세 담관 증식이 관찰되었음. 회복 안락사 시, 간세포 비대는 더 이상 관찰되지 않았지만, 일부 수컷에서 미세 담관 증식과 녹색 색소를 함유한 대식세포가 발생했음. - 혈장 요소의 증가: 10, 30mg/kg/day의 수컷에서만 혈장 요소의 증가가 관찰되었으나, 신장 중량의 변화와 상관관계가 없었고, 신장의 조직학적 소견도 없어 독성학적 중요성이 제한적인 것으로 간주되었음 - NOAEL: 조직병리학적 간 소견을 토대로 3mg/kg/day로 간주되었음. - 엘라피브라노의 NOAEL에서 Cmax 수컷 61.1ng/mL, 암컷 32.5ng/mL, AUCt 수컷 132.6ng*h/mL, 암컷 16.3ng*h/mL - GFT1007의 NOAEL 용량에서 Cmax 수컷 465ng/mL, 암컷 1524ng/mL, AUCt 수컷 1552.6ng*h/mL, 암컷 7686.2ng*h/mL
		PO	26주	0, 3, 30, 100 mg/kg/day	20/ 성별/ 군	Y	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX3_008	랫드 대상 26주 경구투여 (위관영양) 후, 4주간 휴약기 독성시험 - 임상 징후: 고용량군의 일부에서 일시적인 타액과다, 부드러운 대변, 구부정한 자세가 관찰됨 - 사망 및 안과적 이상: 관찰되지 않았음 - 독성동태 분석: 엘라피브라노와 주요 순환 대사체인 GFT1007의 혈장 노출이 투여량에 따라 증가하였음. 엘라피브라노와 GFT1007에 대한 수컷과 암컷의 Cmax 및 AUC 값의 차이를 기반으로 성별 관련 대사 차이가 명백함(수컷에서 엘라피브라노 노출이 더 높고 암컷에서 GFT1007 노출이 더 높음). 노출은 13주차와 26주차에 비슷했지만, GFT1007 노출은 최고 용량에서 수컷과 암컷 모두 26주차에 감소했음 - 체중 증가의 감소: 30, 100mg/kg/day의 수컷에서 대조군에 비해 더 낮았고, 휴약기 종료 후에도 평균 체중은 여전히 낮았음. 중간 및 고용량 군은 투여기간 더 많은 음식 섭취를 보였으며, 이는 휴약기에는 더 이상 관찰되지 않았음 - 혈액학적 분석: 30, 100mg/kg/day 군에서 적혈구 매개변수는 감소하였으나, 망상적혈구수의 변화는 없었음. 동일군 수컷에서 통계적으로 유의미하게 더 높은 혈소판 수치를 보였고, 30mg/kg/day 암컷과 100mg/kg/day 군에서 피브리노겐 수치는 통계적으로 유의미하게 낮았음. 이러한 모든 변화는 휴약기가 끝난 후 고용량 동물에서는 더 이상 관찰되지 않았음. 골수 감별 계수는 투여군과 대조군 사이에 관련 차이가 없었음 - 혈액 생화학적 분석: 수컷과 암컷 모두에서 PPARα 관련 ALP 활성 증가가 예상되는 것으로 나타났음. 30, 100mg/kg/day 수컷에서 높은 저밀도 지질단백질(LDL)-콜레스테롤, 모든 암컷에서 낮은 중성지방 수치가 관찰되었으나, 휴약기가 종료 시 더 이상 관찰되지 않았음. 휴약기 종료 시, 대조군에 비해 더 높은 수준의 고밀도 지질단백질(HDL)-콜레스테롤이 관찰되었음. 혈장 트로포닌 I 수준(심장 스트레스의 지표)은 투여 종료 및 휴약기 종료 시 모든 군에서 정량 한계 미만이었음. 혈장 호모시스테인 수치는 투여 종료 시, 중간 및 고용량군에서 더 높게

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									관찰되었음. 혈장 아디포넥틴 수치는 대조군과 엘라피브라노 투여군 사이에 차이가 없었고, 이는 PPARα 관련 활성이 없음을 나타냄 - 소변 검사 결과: 30 및 100mg/kg/day의 수컷에서 소변 단백질 함량이 증가했음. 투여군의 수컷 2~3마리의 소변에서 빌리루빈이 관찰된 반면, 암컷에서는 차이가 관찰되지 않았음 - 장기 중량: 투여 종료 시, 모든 투여군에서 절대 및 상대적(뇌 대비) 간 중량의 용량 관련 증가, 30, 100mg/kg/day의 수컷에서 신장 중량의 용량 관련 증가가 관찰됨. 이러한 변화는 100mg/kg/day의 암컷의 간 중량 증가를 제외하고는 4주간의 휴약기 종료 시 더 이상 관찰되지 않았음. 30 또는 100mg/kg/day의 대부분 수컷과 일부 암컷에서 장기 중량 증가와 관련한 간 비대 및/또는 항진된 소엽 패턴이 관찰되었으나, 4주간의 휴약기 종료 시 더 이상 관찰되지 않았음. 이는 완전한 가역성을 나타냄. - 현미경 소견: **30, 100mg/kg/day 군에서 투여 종료 시 담관 과형성(부작용으로 간주됨), 3mg/kg/day 군에서 간세포 비대 및 국소 괴사가 관찰됨(부작용이 아닌 것으로 간주됨).** 30 또는 100mg/kg/day 수컷의 신장에서 유리질 원주 관련 세뇨관 호염기증, 100mg/kg/day 군에서 골수외 조혈 증가와 폐 포말 대식세포가 관찰되었으나 이상반응이 아닌 것으로 간주됨. 간, 비장, 신장에서 나타난 변화의 경우 4주간의 휴약기 이후 거의 완전한 회복이 관찰되었음 - (결론) 30 및 100mg/kg/day에서 관찰된 담관 과형성을 제외한 모든 변화는 이상반응이 아닌 것으로 간주되었다. 따라서 간은 엘라피브라노의 주요 표적 기관이며 시험 중에 관찰된 변화는 PPARα 작용제 활성에 대한 설치류 간의 민감성과 관련이 있는 것으로 간주되었음. - NOAEL: 6개월 투여받은 랫드에서 3mg/kg/day로 간주되었음. 이는 이상반응이 아닌 조직병리학적 소견에 기반했음 - 엘라피브라노의 NOAEL 용량에서 Cmax 수컷 79.76ng/mL, 암컷 22.87ng/mL, AUCt 수컷 227ng*h/mL, 암컷 32ng*h/mL - GFT1007의 NOAEL 용량에서 Cmax 수컷 512ng/mL, 암컷 818ng/mL, AUCt 수컷 1614ng*h/mL, 암컷 3460ng*h/mL.
		PO	26주	0, **3**, 30, 100 mg/kg/day	-	N	Genfit Lille, 프랑스	GFT505_TOX3_008b	26주 독성시험 후, 랫드의 간에서 유전자 발현의 비-GLP 분석 - 정량적 RT-PCR 간 유전자 발현 분석: 모든 용량군의 퍼옥시좀 증식 관련 효소인 아실-CoA 산화효소, 에노일 CoA 수화효소/3-하이드록시아실 CoA 탈수소효소, 지질 산화효소인 시토크롬 P450(CYP) 4A1, 카르니틴 팔미토일 전이효소 1 베타(CPT1β)의 발현이 현저히 증가했으나, 발현이 매우 가변적이었던 CPT1β를 제외하고, 이러한 변화는 4주간의 휴약기가 끝날 때까지 완전히 정상화되었음.
	개, Beagle	PO	28일	0, **3**, 10, 30, 100, 300	3/성별/군	N	CERB Baugy,	GFT505_TOX3_003	개 대상 28일 경구 반복 투여 독성 시험 - 사망, 체온 영향, 안과 검사, ECG 검사: 투여 관련 소견 없음 - 독성동태 결과: 엘라피브라노와 GFT1007의 최대

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
				mg/kg/day			프랑스		혈장 농도는 용량에 따라 증가함. GFT1007 혈장 농도는 엘라피브라노의 혈장 농도보다 최소 100배 더 높음. 엘라피브라노 또는 GFT1007에 대한 성별 효과 증거는 없었음. 특정 시점에 일부 운반체 대조 독성동태 샘플의 교차 오염으로 인해 엘라피브라노의 존재가 검출되어 본 시험은 비-GLP로 간주되었음 - 임상 징후: 30, 100, 300mg/kg/day에서 간헐적 설사, 100, 300mg/kg/day에서 어두운 소변 및 대변, 타액 분비 증가, 자발적 운동 활동 감소가 관찰됨. - 평균 체중: 30mg/kg/day에서 체중 증가의 감소, 100 및 300mg/kg/day에서 체중 감소. 30, 100, 300mg/kg/day에서 먹이와 물 섭취 감소가 관찰됨 - 혈액학적 변화: 10, 30, 100, 300mg/kg/day에서 적혈구, 헤마토크릿, 헤모글로빈의 용량 의존적 감소가 포함되었음 - 임상 화학 변화: 30mg/kg/day에서 총 콜레스테롤과 혈장 단백질 감소, 100mg/kg/day에서 요소 증, 300mg/kg/day에서 트로포닌 I 증가함. - 소변 검사: 소변 삼투압 농도가 30mg/kg/day에서 증가함. - 병리학적 소견: 30mg/kg/day의 녹색 신장 피질, 100, 300mg/kg/day의 녹색 수질 및 젤라틴성 흉선, 300mg/kg/day에서는 간의 비대 또는 반상 형태가 나타남. - 장기 중량 변화: 100 및 300mg/kg/day에서 뇌 중량에 비해 간 중량 증가, 슬와 림프절 및 갑상선 중량 감소가 포함됨 - 조직병리학적 소견: 30mg/kg/day에서 용량 관련 흉선 위축, 300mg/kg/day 투여 시 경미한 주변 간세포 비대가 포함되었음. - NOAEL 용량에서 NOAEL: 3mg/kg/day로 설정. 적혈구 수, 적혈구 용적률 및 헤모글로빈의 용량 관련 감소를 고려하여 결정됨. - 엘라피브라노의 NOAEL 용량에서 노출: 수컷과 암컷에서 정량 수준(5ng/mL)보다 낮았음. - GFT1007의 NOAEL 용량에서 Cmax 수컷 604±236ng/mL, 암컷 820±293ng/mL, AUCt 수컷 1021±735ng*h/mL, 암컷 1426±444ng*h/mL(모든 값은 평균 ±SD) - 상기 소견에 기반하여, 개는 이전에 보고된 바와 같이 PPAR 매개 독성과 관련하여 매우 민감한 종으로 간주되어, 원숭이가 추가 독성적 평가에 사용되었음.
	원숭이, Cynomolgus	PO	4주	0, 10, 30, **100** mg/kg/day	시험군 3/ 성별/ 군	Y	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX3_004	원숭이 대상 4주 경구(위관영양) 반복투여 독성시험 - 투여 관련 사망, 임상 징후, 체중, 안과적 소견, 혈압, 소변 검사에 대한 영향은 없었음 - 심전도 검사: 100mg/kg/day의 수컷 2/3마리에서 이상성 T파, 100mg/kg/day의 암컷 1마리에서 감소된 T파 진폭이 기록되었음. 이는 투여 관련으로 간주되었지만, 독성학적 관련성은 없었음. 정량적 심전도 매개변수는 투여 영향을 받지 않았음 - 독성동태 분석: 엘라피브라노와 GFT1007의 Cmax와 AUC는 1일차와 28일차에 용량에 따라 증가함, 성별 영향에 대한 증거 없었음, 평균 혈장 노출은 1일차보다 28일차에 1.5~2.9배 더 높아 시간 의존적

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									효과가 나타났음 - 혈액학적 및 임상 화학적 변화: 100mg/kg/day에서 평균 혈중 피브리노겐, 평균 혈당. 총 빌리루빈 감소, 혈중 호모시스테인 수치 증가(암컷만 해당)의 경미한 변화가 나타났음. - 부검 소견: 100mg/kg/day에서의 절대 및 상대적 흉선 중량의 경미한 감소는 흉선의 두드러진 위축 또는 퇴행에 대한 경미한 경향과 상관관계가 있었음. 또한 30 및 100mg/kg/day에서 암컷에서 비장의 배중심 발달이 미세하게 더 두드러졌음. 이 두 기관의 발견된 결과는 독성학적 중요성이 경미하고 이상반응이 아닌 것으로 간주되었음 - NOAEL: 100mg/kg/day(시험된 최고 용량)으로 설정됨. 원숭이에서 28일동안 엘라피브라노 투여에 대한 이상반응이 없다는 점을 근거로 설정됨. - 엘라피브라노의 Cmax 수컷 720±339ng/mL, 암컷 664±168ng/mL, AUCt 수컷 9112±4164ng*h/mL, 암컷 9354±1369ng*h/mL - GFT1007의 Cmax 수컷 12657±5413ng/mL, 암컷 15769±6597ng/mL, AUCt 수컷 89634±33641 ng*h/mL, 암컷 117520±10717 ng*h/mL (모든 값은 평균 ± SD임)
		PO	13주	0, 5, **15**, 50 mg/kg/ day	시험군 4/ 성별/ 군 회복군 2/ 성별 군	Y	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX3_007	원숭이 대상 13주 경구 반복 투여(위관영양) 후, 4주 휴약기 독성시험 - 고용량군의 28일차에 암컷 1마리가 우발적인 두개골 외상으로 사망함. - 이외 사망이나 조기 안락사, 임상, 안과적 소견, 체중, 음식 섭취 또는 소변 검사, 심전도 검사, 혈압 측정 결과: 대조군과 투여군 사이에 임상적으로 관련 차이는 없었음 - 독성동태 분석: 엘라피브라노와 GFT1007 노출은 용량에 따라 선형적으로 증가했으며 성별에 따른 영향의 증거는 없었음. 노출은 1일차에 비해 4주차에 증가했지만 13주차에 감소하는 경향을 보였음 - 혈액학적 및 임상화학적 변화: 50mg/kg/day에서 망상적혈구 수의 증가없이 적혈구 매개변수(충전 세포 용적, 헤모글로빈 수치, 적혈구 수 및 평균 적혈구 용적 포함)가 미세하게 감소하는 경향이 관찰되었음. 휴약기 종료 시, 50mg/kg/day의 수컷에서 충전 세포 용적과 헤모글로빈이 미세하게 낮게 유지되었음. 골수 감별 계수에 따르면 50mg/kg/day의 수컷에서 재생불량성 빈혈을 시사했음. 투여 종료 시, 15mg/kg/day의 수컷 2마리와 암컷 1마리에서 적혈구 매개변수의 감소가 관찰되었으나, 중증도는 낮았으며 통계적 유의성은 없어 이상반응으로 간주되지 않았음. - 평균 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(APTT, activated partial thromboplastin time): 대조군과 비교하여 고용량 수컷에서 중간 수준으로 길었음. APTT는 휴약기 후에 결정되지 않았음 - 평균 피브리노겐 수준: 대조군과 비교하여 고용량 수컷과 암컷에서 중간 수준으로 낮았음. 피브리노겐 수준의 변화는 4주간의 휴약기에 회복되었음 - 평균 혈청 단백질과 알부민 수치: 고용량 수컷에서 미세하게 낮았으나, 휴약기 이후에 결정되지 않았음 - 평균 혈청 ALP 활성: 고용량에서 중간 수준으로 낮

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수/성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									았으나, 4주간의 휴약기동안 회복되었음 - 평균 혈중 호모시스테인 수치: 저용량 암컷을 제외한 모든 투여군에서 중간~현저한 수준으로 더 높았으나, 휴약기 이후에 결정되지 않았음 - 평균 절대 신장 중량: 50mg/kg/day의 수컷에서 약간 높았지만, 암컷에서는 변화 없었음. 신장에서 조직학적 소견이 없고 기능적 지표(요소, 크레아티닌)에도 변화가 없었기 때문에 독성학적 중요성은 제한적인 것으로 간주되었음. 또한, 수컷 신장 체중의 증가는 4주간의 휴약기 종료 시 완전히 회복되었음. - 평균 절대 간 중량: 수컷에서는 약간 더 높은 경향이 있었지만, 암컷에서는 변화 없었음. 15 및 50mg/kg/day의 수컷과 50mg/kg/day의 암컷 1마리에서 용량 관련하여 미세 또는 경미한 미만성 문맥주위 간세포 호산구증/비대가 나타나, 간 중량과 상관관계가 있는 것으로 나타났음. 미세 또는 경미한 다소성 단세포 변성/간세포 괴사가 15mg/kg/day의 수컷 1마리, 50mg/kg/day의 수컷 3마리, 암컷 2마리에서 나타났음. 4주간의 휴약기 종료 시, 간에서는 투여 관련 조직병리학적 변화는 관찰되지 않았으며 간 중량의 증가도 완전히 회복되었음. - 50mg/kg/day로 투여받은 일부 수컷과 암컷에서 흉골 골수의 지방 조직 함량이 미세 또는 경미하게 증가한 것으로 나타났지만, 조혈 조직의 감소와는 관련이 없었음. 유사한 변화가 투여량과 관계 없이 일부 다른 동물에서 관찰되었으나, 생물학적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았음 - 흉선의 현저한 위축/퇴행: 고용량군의 암컷에서 매우 경미한 경향이 나타났으며, 이는 해당 군의 더 낮은 평균 흉선 중량과 상관관계가 있었으나, 다수의 대조군과 기타 투여군에서 나타나 분명하게 투여와 관련된 것으로 간주되지 않았음 - (결론) 원숭이 대상 13주간 시험에서 엘라피브라노에 의한 변화는 15mg/kg/day 이상에서 재생불량성 빈혈로 인해 적혈구 매개변수의 감소, 간 효소의 이상반응 변화와 관련없는 경미한 간의 조직병리학적 변화로 제한되었음. - NOAEL: 15mg/kg/day로 설정됨. - 엘라피브라노의 NOAEL에서의 Cmax 수컷 152±61ng/mL, 암컷 110±52ng/mL, AUCt 수컷 2134±522ng*h/mL, 암컷 1430±323 ng*h/mL - GFT1007의 NOAEL에서의 Cmax 수컷 1545±374ng/mL, 암컷 1249±243ng/mL, AUCt 수컷 12253±2687ng*h/mL, 암컷 10895±784ng*h/mL(모든 값은 평균 ±SD).
		PO	52주	0, 3, 10, **50** mg/kg/day	4/성별/군	Y	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX3_009	원숭이 대상 52주 경구 반복 투여(위관영양) 후, 8주 휴약기 독성시험 - 사망, 임상적 또는 안과적 소견, 혈압 측정 결과, 심전도 및 심장 초음파 검사 결과, 비뇨기 매개변수: 시험 기간 동안 투여 관련하여 영향 없었음 - 독성동태 분석: 엘라피브라노 및 GFT1007에 대한 노출은 투여 용량이 증가함에 따라 증가했으며, 성별과 관련된 대사 차이에 대한 증거는 없었음. 엘라피브라노와 GFT1007에 대한 노출은 1일차와 13주차 사이에 증가한 후 13주차와 52주차 사이에 일정하게 유지되었음

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									- 체중 변화: 30주부터 투여 종료까지 50mg/kg/day의 암컷에서, 48주차부터 투여 종료까지 50mg/kg/day의 수컷에서 통계적으로 유의미한 평균 체중 감소가 나타났음. 체중에 대한 영향은 투여 관련으로 간주되었음. 휴약기 동안 체중 변화는 대조군과 고용량군간에 유사했음. 1년의 투여기간동안 동물들의 일반적인 상태는 체중 증가의 감소에 영향을 받지 않았고, 매일 먹이 섭취는 투여 기간 내내 군 간 차이가 나타나지 않았음. - 간에서 미토콘드리아 지질 산화와 관련된 유전자(CPT1α 및 아세틸-CoA 아실전이효소 2[ACAA2, acetyl-CoA acyltransferase 2])의 발현이 용량 의존적으로 증가하는 것이 관찰되어, 간과 골격근에 의한 지질 산화를 자극하는 혼합 PPARα/δ 작용제의 작용 메커니즘으로 예상되었음 - 혈액학적 및 임상 화학적 변화: ・일부 간 표지자(특히 총 빌리루빈, ALP, 감마 글루타밀 트랜스퍼라제[GGT])의 유의미한 용량 의존적 감소, 투여 종료 시까지 고용량군과 중간용량군의 수컷에서 혈장 총 콜레스테롤 수치의 약간의 증가는 경미한 독성학적 중요성으로 간주되었으나, 이러한 변화는 휴약기 종료 시 더 이상 관찰되지 않았음. ・혈장 호모시스테인: 투여종료 시에 50mg/kg/day 군에서 약간 더 높았음(암컷에서 통계적 유의성 있음) ・트로포닌-I: 투여 전과 투여 종료 시 검출되지 않았음 ・인슐린: 엘라피브라노 투여 후에 변화 없었음 ・헤모글로빈: 투여 3개월 및 6개월 후 50mg/kg/day에서 약간 감소함(암컷의 경우 통계적으로 유의함). ・적혈구 매개변수: 투여 12개월 후 대조군과 차이가 없었음. 13주 독성시험[시험번호 GFT505_TOX3_007]의 50mg/kg/day의 수컷에서 관찰된 약간의 감소가 재현되지 않았음. 12개월 투여 후, 8주간의 휴약기 종료 시, 대조군과 고용량군 사이에 혈액학적 매개변수의 차이가 관찰되지 않았음 ・부검 시 골수 감별 계수 결과: 투여 관련 원숭이의 적혈구 계통에 어떠한 변화도 나타내지 않았음. - 평균 절대 간 중량(및 뇌 중량 대비 비율): 수컷은 대조군과 유사함. 10, 50mg/kg/day의 암컷에서 약간 더 높았음. 8주간의 휴약기 이후에도 50mg/kg/day 암컷의 절대 간 중량(및 뇌 중량 대비 비율)은 대조군 암컷에 비해 약간 더 높았음. - 조직병리학 검사: 미세 간세포 비대, 미세 또는 약간의 단세포 괴사/세포 사멸, 간세포 변성/괴사의 미세 병소 및 과립구 병소가 10 및 50mg/kg/day에서 관찰되었음. 염증성 세포 병소는 모든 군에서 나타났으며 최고 용량에서 중증도가 약간 더 높았음. 간에서 관찰된 경미한 조직학적 변화는 육안적 변화와 상관관계가 없었고, 혈장 AST 및 ALT 수치의 증가와 관련이 없었음. 기타 간 기능 검사는 투여로 인해 변화가 없거나 개선되었음. 8주간의 휴약기 이후, 50mg/kg/day 군에서 염증성 세포 병소의 발생률이나 중증도가 약간 더 높은 것으로 나타났음. 따라서 1년간의 투여기간과 경미한 중증도, 간 기능 검사와의 상관성 부족 등을 고려하면 간의 경미하고

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									가역적인 조직학적 변화는 투여와 관련이 있으나 유해 효과성이 낮은 것으로 판단되었음. - 신장의 평균 중량: 50mg/kg/day에서 높았음, 10mg/kg/day의 암컷이 조직병리학적 상관관계 없이 약간 더 높았음. - 고환과 부고환의 평균 중량: 10, 50mg/kg/day의 수컷에서 더 낮았음 - 난소의 평균 중량: 50mg/kg/day의 암컷에서 더 낮았음. - 퇴행/재생의 미세한 다소성 단독 병소: 50mg/kg/day 군의 암수 각 2마리의 횡격막 근육에서 관찰되었음. 낮은 발병률과 중증도에도 불구하고 이러한 변화는 시험 항목과 관련된 것으로 간주되었음. 이외 검사된 다른 골격근(비복근 및 가자미근)에서는 시험 항목과 관련된 변화가 관찰되지 않았음. 8주간의 휴약기 이후, 횡격막에 조직병리학적 변화가 전혀 관찰되지 않았음. - 골수 변화: 10, 50mg/kg/day에서 관찰된 골수 변화는 약리 활성과 관련이 있음. 골수 내 지방 조직의 양은 10, 50mg/kg/day의 수컷과 50mg/kg/day의 암컷에서 약간 더 컸음. 8주간의 휴약기 이후, 골수 내 지방 조직의 발병률과 중증도는 대조군 모두 유사하여 완전한 회복을 시사했음. - NOEL(무작용량; No Observed Effect Level): 3mg/kg/day로 설정되었음. - LOAEL(최소유해용량; Low Observed Adverse Effect Level): 결정할 수 없었음 - NOAEL(무독성량): 50mg/kg/day으로 설정되었음. - NOAEL에서 엘라피브라노의 Cmax 수컷 522±228ng/mL, 암컷 538±255ng/mL. AUCt 수컷 5188±1632ng*h/mL, 암컷 4943±1211ng*h/mL - NOAEL에서 GFT1007의 Cmax 수컷 9341±2852ng/mL, 암컷 9542±1693ng/mL, AUCt 수컷 44101±12079ng*h/mL, 암컷 45385±7618 ng*h/mL (모든 값은 평균 ± SD임).
		PO	52주	0, 3, 10, 50 mg/kg/ day	4/ 성별/ 군	N	Genfit Lille, 프랑스	GFT505_TOX3_009b	52주 독성시험 후, 원숭이의 간에서 유전자 발현의 비-GLP 분석(정량적 RT-PCR 간 유전자 발현 분석): - 미토콘드리아 지질 산화효소 관련 유전자 CPT1α 및 ACAA2(아세틸-CoA 아실전이효소 2(acetyl-CoA acyltransferase 2): 용량 의존적 증가된 발현을 보여줌으로서 혼합 PPARα/δ 작용제의 예상 약리학적 활성을 유지함 - 퍼옥시좀 증식 관련 표지자(CYP4A11, EHHADH, 카탈라아제 및 ACOX): 시험물질 투여에 의해 증가되지 않았거나 미세하게만 증가했음. 이는 간 육안 소견이 없는 것과 일치함 - CPT1β: 원숭이 간에서 매우 약하게 발현되었으며, 엘라피브라노 투여 시 발현 수준은 변하지 않았음 - 엘라피브라노에 의해 유발된 유전자 발현 변화는 8주간의 휴약기 이후 일반적으로 회복되었으나, 50mg/kg/day의 수컷에서는 가변적이었음. 단, 수컷 원숭이에서는 CPT1α 발현이 약간 상승된 상태로 유지됨
유전독성 시험	**시험관내(In vitro) 시험**								
	TA98 TA100	엘라피브	48 시간	0.05 -	-	N	Institut	GFT505_T	엘라피브라노의 박테리아 돌연변이 시험(Ames test) - 엘라피브라노가 존재하는 살모넬라 티피뮤리움 두

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
		라노 ± S9 mix	배양	1000 μg/ plate				OX4_ 001b	균주 모두 평균 복귀돌연변이주 수의 생물학적으로 유의미한 증가는 나타나지 않았음
	TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA102	엘라피브라노 ± S9 mix	48 시간 배양	0, 5, 15, 50, 150, 500 μg/ plate	-	Y		GFT505_TOX4_001c	엘라피브라노의 박테리아 돌연변이 시험(Ames test) - 엘라피브라노 존재 하에 시험한 살모넬라 티피뮤리움 5개 균주에서 평균 복귀돌연변이주 수의 생물학적으로 유의미한 증가는 나타나지 않았음.
	L5178Y 마우스 림프종 세포	엘라피브라노 ± S9 mix	4-24 시간 배양	*세포독성*:0.98 -500 μg/mL *소핵시험*:7.81 - 62.5 μg/mL	-	N	Pasteur de Lille, 프랑스	GFT505_TOX4_002b	마우스 림프종 세포(L5178Y)에 대한 엘라피브라노의 시험관 내 소핵 시험 - 엘라피브라노는 대사 활성화가 있는 경우에는 L5178Y 마우스 림프종 세포에 대해 분석된 최대 농도에서만 약한 유전독성 효과를 유도했으며, 대사 활성화가 없는 경우에는 유전독성의 증거를 보이지 않았음
	L5178Y 마우스 림프종 세포	엘라피브라노 + S9 mix	4시간 처리 후 24시간 회복기	36.3 - 62.7 μg/mL	-	N		GFT505_TOX4_002d	자연광 노출 유무에 관계없이 대사 활성화가 있는 마우스 림프종 세포(L5178Y)에 대한 엘라피브라노의 시험관 내 소핵 시험 - 엘라피브라노는 L5178Y 마우스 림프종 세포에서 세포독성이 강한 용량에서 약한 유전독성효과를 유발했으며 용량-효과 관계는 없었으며, 자연광으로부터 보호되거나 노출된 엘라피브라노의 두 용액으로 얻은 결과에는 큰 차이가 없었음
	L5178Y 마우스 림프종 세포	엘라피브라노 ± S9 mix	3-24시간 배양	세포독성:2.34 -150 μg/mL 돌연변이유발: 3.73-35 μg/mL	-	Y		GFT505_TOX4_002c	미세역가 복제 기술을 사용한 L5178Y 마우스 림프종 세포의 TK 위치에서 엘라피브라노의 돌연변이 분석(트리플루오로티미딘 내성) - 엘라피브라노는 대사 활성화가 없는 경우와 대사 활성화가 있는 경우 모두 용량 관련 돌연변이 유발 활성을 나타냈음. 작은 콜로니의 증가는 화합물의 잠재적인 염색체 이상 유발 활성(염색체의 구조적 파손)을 시사함
	생체내(In vivo) 시험								
	랫드, SD	PO	2회 투여	2000 mg/kg/ day	5/ 성별/ 군	Y	Institut Pasteur de Lille, 프랑스	GFT505_TOX4_003a/ GFT505_TOX4_003b	랫드 대상 엘라피브라노의 소핵 시험을 이용한 돌연변이 유발시험 - 엘라피브라노를 투여한 수컷 또는 암컷 모두에서 소핵 다염성 적혈구 빈도의 통계적으로 유의미한 증가는 발견되지 않아, 엘라피브라노는 생체 내 염색체 이상 유발 활성을 유도하지 않았음. 엘라피브라노 투여 2시간 후의 엘라피브라노 혈장 농도는 수컷 5045~6394ng/mL, 암컷 3426~6870ng/mL, 대조군(운반체 투여) 정량 한계 미만이었음
	랫드, SD	PO	2회 투여	500, 1000, 2000 mg/kg/ day	5/ 성별/ 군	Y		GFT505_TOX4_003d	엘라피브라노의 생체내 골수 소핵 시험 - 엘라피브라노 투여한 랫드 모두에서 소핵 다염성 적혈구 빈도의 생물학적 관련 증가는 발견되지 않아 엘라피브라노는 생체 내 염색체 이상 유발 활성을 유도하지 않았음. 경구 투여 1시간 후의 엘라피브라노와 그 주요 대사체인 GFT1007의 혈장 농도를 통해 랫트의 전신 노출을 명확히 보여주었음.
	랫드, Fischer	PO		1000, 2000 mg/kg	1회 시점당 3M/군	Y		GFT505_TOX4_	엘라피브라노가 있는 랫드의 간세포에서 생체 내/시험관 내 unscheduled DNA synthesis (UDS) 분석 - 엘라피브라노는 랫트 간세포에서 증식 효과를 나타

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수/성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
								004a GFT505_TOX4_004b	내지 않았으며, 유전독성 활성을 나타내지 않았음. 엘라피브라노를 경구 투여한 지 2시간 후, 엘라피브라노의 혈장 농도는 541~2573 ng/mL 범위이며, 운반체군에 속한 동물의 혈장만이 정량 한계 미만임을 확인하여 전신 노출이 명백히 있었음을 확인하였음
	랫드, SD	PO	2회 투여	500, 1000, 2000 mg/kg/day	4M/군	Y		GFT505_TOX4_004e	랫드 대상 엘라피브라노의 생체내 간 코멧 분석 (comet assay) - 엘라피브라노는 간 세포에서 무치사 용량 투여 시 DNA 가닥 절단의 통계적으로 유의미한 증가를 유도하지 않았음. 시험 물질을 경구 투여한 지 1시간 후, 엘라피브라노와 그 주요 대사체인 GFT1007의 혈장 농도는 랫드의 전신 노출을 명확히 보여주었음.
생식 발생 독성 시험	**비중추적 시험**								
	랫드, SD	PO	PCD (교미 후) 6-17	0, 10, 30, 100 mg/kg/day	7F/군	N	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX5_001	랫드 대상 경구 투여(위관영양) 시 배-태자 발달에 미치는 영향에 대한 예비 시험 - 사망, 임상 징후, 먹이 섭취, 체중: 투여 관련으로 간주된 영향 없었음 - 독성동태학 분석: 엘라피브라노와 그 주요 대사체인 GFT1007의 정량 가능한 수준은 투여 후 1시간째인 p.c. 17일에 투여받은 어미의 혈장에서 검출되어 전신 노출을 입증하였고, 대조군에서는 정량 한계(BLQ) 미만이었음 - 혈액 생화학 시험 결과: 모든 용량에서 대조군에 비해 단백질, 알부민, 콜레스테롤, 중성지방 수치가 더 낮았음. 30, 100mg/kg/day에서 미세하게 낮은 칼슘 농도, 더 높은 무기 인 농도, 높은 알부민/글로불린 비율이 나타났음. 또한 대조군과 비교하여 10 및 100mg/kg/day에서 ALP가 약간 더 높았음 - 절대 및 상대(사체 중량 대비) 간 중량: 모든 용량군에서 대조군보다 높았음 - 부검 소견, 임신 변수에 대한 영향, 외부 태아 기형이나 변화: 투여 관련 영향 없었음 • (중추적 발달 독성시험을 위한 최고 용량 수준) 엘라피브라노 100mg/kg/day보다 높은 것으로 설정됨
	토끼, NZW	PO	PCD (교미 후) 6-18	0, 10, 30, 100 mg/kg/day	6F/군	N		GFT505_TOX5_003	토끼 대상 경구 투여(위관영양) 시 배-태자 발달에 미치는 영향에 대한 예비 시험 - 사망, 투여 관련 임상 징후는 없었음. - 평균 체중 증가의 감소: 100mg/kg/day에서 초기 체중 감소, 이어 p.c. 12일까지 먹이 섭취 감소와 관련된 낮은 체중 증가가 나타나 평균 체중 증가는 대조군보다 낮았음. 30 및 10 mg/kg/day에서는 초기 평균 체중 증가의 감소가 나타났으나, 대조군보다 체중이 더 많이 증가했고, 먹이 섭취도 증가했음 - 독성동태학 분석: 엘라피브라노와 주요 활성 순환 대사체인 GFT1007의 혈장 농도가 결정되었지만, 생체 분석 중 발생한 기술적 문제로 인해 여기에 데이터가 보고되지 않았음 - 생화학, 임신 지표, 부검 소견, 간 중량 변화: 투여 관련 효과는 나타나지 않았음 - 100mg/kg/day에서 한 명의 태아에게 배꼽 탈류가 나타났으나, 이 분리된 발견 외에는 모든 용량 수준에서 투여와 관련된 외부 태아 기형이나 변화가 없었음.

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									• (중추적인 배-태자 발달 시험에서 최고 용량 수준) 100 mg/kg/day보다 높은 것으로 설정함
	생식력 및 초기 배아 발달 시험								
	랫드, SD	PO	수컷: 교미 전 및 교미 기간 -암컷: 교미 전 및 교미후 7일 임신까지	0, 3, 30, 100d mg/kg/day	20/ 성별/ 군	Y	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX5_005	랫드 대상 경구 투여(경구위관) 시, 생식 능력 및 초기 배아 발달 시험 - 투여 관련 사망이나 임상 징후, 먹이 섭취 영향 없었음 - 평균 체중 증가의 감소: 30 및 100mg/kg/day로 3주간 투여한 수컷에서만 관찰되었음. - 부검 소견: 투여 관련 육안적 소견은 없었음. 고환, 부고환, 임신 자궁의 절대 및 상대 중량에 대한 유의미한 독성적 영향은 없었음. - 암컷의 평균 발정주기 매개변수: 교배까지의 평균 일수, 교배 지수(모든 군에서 교배한 쌍이 100%)에 대한 투여 관련 영향은 없었음 - 수컷의 정자 매개변수: 100mg/kg/day 군에서 투여와 관련한 "편모에서 분리된 정상적인 모양의 머리"(6% vs 대조군 3.8%)와 "퇴행성 편모 결함"(2.3% vs 대조군 1.0%)의 2가지 부고환 정자 형태 결함의 발생률이 2배 증가하였음. 군 전체에서 정상 정자의 비율은 각각 92.7, 91.3, 95.8 및 90.1%이었음. - 암컷의 수태 지수의 감소: 비임신 암컷이 0, 3, 30, 100mg/kg/day 군에서 각각 0, 1, 1, 3마리가 있었음. 특히 100mg/kg/day 군에서 85%로, 대조 범위의 하한[95.7~100%]보다 감소하여 이는 투여에 기인한 감소로 간주됨 - 자궁절제술 매개변수: 100mg/kg/day 군에서 대조군 대비 살아있는 수태물의 평균 비율의 감소(88.5 vs 91.4%) 평균 착상 후 소실 증가(11.5 vs 8.6%)하여 대조군 범위(정상 범위의 하한에서 살아있는 착상 수정란 91.1% 및 정상 범위의 상한에서 착상 후 소실 8.9%)를 벗어나 투여와 관련된 것으로 간주되었음. • (모체 NOAEL) 수컷 30mg/kg/day (100mg/kg/day 군에서 부고환 정자 세포 형태에 대한 영향을 근거로 함), 암컷 100mg/kg/day로 설정됨 • (짝짓기, 교배 및 수태능 능력에 대한 NOAEL) 수컷과 암컷 모두 30mg/kg/day로 설정됨 (100mg/kg/day 군의 암컷에서 수태능 지수 감소, 살아있는 수태물의 평균 백분율 감소, 평균 착상 후 소실 증가에 근거함).
		PO	교미 전 4주 및 교미 기간 (총 9주)	0, 30, 60, 100 mg/kg/day	20M/군	Y	Covance Laboratories Ltd, 영국	GFT505_TOX5_007	랫드 대상 경구 투여(위관영양) 시, 수컷의 생식력 시험 - 사망, 임상 징후, 먹이 섭취: 투여 관련으로 간주되는 영향은 없었음 - 체중 증가의 감소: 60, 100mg/kg/day 군의 수컷에서 관찰되었고, 회복기에 평균 체중 감소가 관찰됨 - 독성동태학적 분석: 투여군의 모든 수컷은 엘라피브라노와 그 주요 대사체인 GFT1007에 노출되었음 - 수태능이나 번식력에 미치는 영향: 한 번의 발정주기 내에 모든 수컷이 교배를 하여, 암컷의 임신이 가능해 투여 관련 영향 없었음. - 암컷 부검 소견: 평균 착상 횟수, 착상 전 또는 착상 후 평균 소실, 암컷당 평균 생존 배아 수에 영향이 없었음. - 수컷 부검 소견: 투여 관련 육안 소견은 없었음. 체

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									중에 대해 표준화된 평균 고환 중량은 100mg/kg/day 군의 회복 수컷의 대조군에 비해 증가했는데, 이러한 소견은 체중 증분이 감소한 기간 동안 고환이 보존되기 때문으로 판단되며, 평균 총 정자 수, 운동성 백분율, 속도 또는 경로 직선성, 정자 형태에도 영향을 미치지 않았음 • (결론) - 수컷에 짝짓기 전 4주 동안, 짝짓기 동안, 짝짓기 후 총 9주 동안 시험물질을 매일 경구(위내 투여) 투여한 결과, 내약성이 뛰어났음. - 60, 100mg/kg/day에서의 체중 증가의 감소는 예상된 약리학적 효과로, 추가 발견 없었음 - 교배, 수태능 및 임신 결과에는 영향이 없었으며, 투여 관련 수컷의 육안적 부검 소견이나 정자 매개변수에 대한 영향도 없었음 • (수컷 생식능에 대한 NOAEL) 100mg/kg/day로 설정됨. - 해당 용량 수준에서 9주차 엘라피브라노의 Cmax: 2488ng/mL - 해당 용량 수준에서 9주차 엘라피브라노에 대한 노출(AUCt): 25333ng*h/mL - 해당 용량 수준에서 9주차 GFT1007의 Cmax: 5277ng/mL - 해당 용량 수준에서 9주차 GFT1007에 대한 노출(AUCt): 48398ng*h/mL
	배-태자 발생 시험								
	랫드, SD	PO	PCD 6--17	0, 30e, 100, 300 e, 1000 mg/kg/day	24F/군	Y	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX5_002	랫드 대상 경구 투여(위관영양) 시, 배태자 발달에 대한 영향 시험 - 독성동태학 분석: 엘라피브라노와 그 주요 대사체인 GFT1007의 정량 가능한 수준은 투여 후 1시간째인 p.c. 17일에 엘라피브라노를 투여받은 어미의 혈장에서 검출되어 전신 노출을 입증했고, 운반체를 투여받은 어미는 BLQ였음 - 사망: 1000 mg/kg/day에서 p.c. 20일에 임신한 암컷 한 마리가 사망함. 부검 결과, 양쪽 자궁각에서 검은 내용물이 나타나 투여와의 연관성을 배제할 수 없었음. - 임상 징후: 고용량군의 4마리의 암컷은 양호하지 않은 임상 상태의 징후를 보였음. 1000mg/kg/day 군의 암컷 대부분은 일시적인 타액 과다를 보였음. 1000mg/kg/day 군의 암컷 4마리와 300mg/kg/day 군의 암컷 1마리에서 며칠간 과도한 호흡이 나타났음 - 평균 체중 증의 감소: 1000mg/kg/day에서는 시험 전반에 걸쳐 나타났으며, 먹이 섭취 감소와 관련이 있었음. 100, 300mg/kg/day에서는 전체 평균 체중 증분에 영향을 주지 않아 독성적 중요성이 제한적인 것으로 간주되었음. - 혈액 생화학적 시험 결과: 모든 용량 수준에서 알부민/글로불린 비율의 증가가 관찰되었음. 300, 1000mg/kg/day에서 단백질 및 알부민 농도 감소함. 모든 용량 수준에서 낮은 콜레스테롤 및 중성지방 농도가 나타났음. 이러한 변화는 독성적 중요성이 제한적인 것으로 간주되었음. 300, 1000mg/kg/day에서는 칼슘 수치가 약간 낮았음. 1000mg/kg/day에서 현저하게 높은 AST 및 ALT 활성이 관찰되었음. - 절대 및 상대(사체 중량 대비) 간 중량: 모든 투여

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									군에서 대조군에 비해 더 높았음. 100, 300, 1000mg/kg/day 군의 암컷의 비정상적인 간 색과 관련이 있었음 - 자궁절제술: 고용량군의 암컷 4마리는 때때로 비대해진 태반 및/또는 녹색 침착물이 있는 태반 및/또는 조기 흡수와 융합된 태반과 관련된 녹색 양막을 나타냈음. 고용량군의 4마리의 암컷은 또한 한 번의 흡수(두 개의 태반, 단 하나의 착상 부위)를 가진 한 마리의 태아가 존재했음 - 평균 생존 태아 수: 1000mg/kg/day에서 대조군에 비해 더 낮았음(각각 49.5% vs 84.1%). - 착상 후 소실: 1000mg/kg/day에서 대조군보다 약 3배 더 높았음(매우 많은 수의 자궁 흉터, 초기 및 후기 흡수로 인해) 사망한 태아 8마리가 자가분해(autolyzed) 되었음(vs 대조군 2마리). - 태아의 평균 체중: 고용량군에서 대조군에 비해 낮아, 그 결과 임신 자궁 중량도 낮아졌음. - 임신 매개변수: 더 낮은 용량에서는 영향을 받지 않았음 - 외부 태아 기형이나 변형: 어떤 용량에서도 투여 관련 영향 없었음. 태아 연조직이나 골격 기형도 발견되지 않았음. - 짧은 무명동맥이 있는 태아의 발생률: 1000mg/kg/day에서 대조군에 비해 더 높은 것으로 나타났음. - 뼈의 불완전한 골화: 1000mg/kg/day에서 일부 관찰되었음(7번째 경추 중심: 불완전한 골화 및 앞발의 비단화 및 미단화 근위 지골). 이는 낮은 태아 체중과 관련이 있을 것으로 간주되었음 • (NOEL(최대무작용량)) 본 시험의 실험 조건에서 어미의 경우 30mg/kg/day 미만으로 간주되었으며, 발달 독성의 경우 300mg/kg/day로 간주되었음.
	토끼, NZW	PO	PCD 6--18	0, 30, 100, 300 mg/kg/day	20F/군	Y	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX5_004	토끼 대상 경구 투여(위관영양) 시, 배태자 발달에 대한 영향 시험 - 독성동태학 분석: 주요 엘라피브라노 대사체인 GFT1007의 정량 가능한 수준은 투여 후 2시간째인 p.c. 18일에 모든 엘라피브라노를 투여한 어미의 혈장에서 검출되어 전신 노출을 입증했음. 엘라피브라노는 30mg/kg/day로 투여 받은 암컷 6마리 중 4마리에서 검출되지 않았지만, 다른 용량 수준에서는 검출가능했음. 엘라피브라노와 GFT1007은 대조군에서 BLQ였음 - 사망: 100mg/kg/day의 암컷 1마리, 300mg/kg/day의 암컷 2마리에서 낙태 징후로 인해 조기에 안락사되었음. 투여 기간동안 낮은 먹이 섭취와 현저한 체중 감소를 나타냈음. 두 용량 모두에서 한 암컷은 p.c. 28일 또는 29일부터 안락사까지 누운 자리에 혈액이 있었음. - 부검 소견: 질과 자궁각의 착색된 내용물은 생애 중 소견과 관련이 있을 수 있음. - 체중 감소: 100 및 300mg/kg/day에서 나타났으며, 30mg/kg/day 군은 대조군보다 체중이 적게 증가했음. 모든 용량 수준에서 p.c. 6일부터 순 체중 변화가 대조군보다 낮았으며, 평균 먹이 섭취가 낮았으나, 투여 중단 시. 회복되는 경향이 있었음. - 혈액 생화학 변화: 100 및 300mg/kg/day에서 칼슘

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수/성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									의 감소, 300mg/kg/day에서만 크레아티닌, 콜레스테롤 및 중성지방 수치의 증가함 - 절대 및 상대(사체 중량 대비) 간 중량: 고용량군에서 더 높게 나타났으나 상응하는 육안적 소견은 없었음 - 임신 매개변수: 300 mg/kg/day 군에서만 영향이 있었음. 착상 후 소실이 높을수록 대조군에 비해 동물당 평균 태아 수, 평균 생존 태아 수, 평균 태아 체중이 더 낮았음, 또한 낮은 평균 임신 자궁 중량은 더 적은 태아 수와 상관관계가 있음 - 태아 외부 및 내장 검사: 30 및 100mg/kg/day 군에서 이상 없음. 300mg/kg/day 군의 16마리 새끼에서 발의 이상 회전(3배 새끼(litter) 내 4마리의 태아 vs 대조군에서 1마리의 태아) 및 짧은 꼬리(4배 새끼 내 5마리의 태아, 대조군 0마리)의 발생률이 더 높았음. 또한, 해당 용량의 일부 태아에서는 심장 또는 심장 관련 혈관 기형(심장비대증이 있는 3마리 포함) 및/또는 신장 및 요관 결손이 나타났음. 또한 태아가 연조직 기형(5배 새끼 중 7마리(98마리))을 가지고 있었음. 무명동맥이 없는 변이 태아의 발생률 증가, 일부 태아에서는 심방 확장, 작고 창백한 비장, 체액으로 채워진 복부 및/또는 흉강이 나타나 투여와의 관계는 배제되지 않았음 - 태아 골격 평가: 300mg/kg/day 군에서 주로 사지(지골, 중수골, 거골), 치골, 흉골의 골화 불량 징후, 꼬리 척추의 이상이 나타났음. 태아는 입천장이 갈라졌음. 100mg/kg/day 군에서 투여 관련된 이상 골화 징후는 앞발과 뒷발의 지골과 치골, 중수골, 거골 불완전 골화, 비골화가 나타나 투여와의 관계는 배제되지 않았음. 30mg/kg/day에서 앞발 지골과 중수골의 불완전한 골화가 나타남. • (NOAEL) 30mg/kg/day로 설정되었음. 모체 독성(낮은 평균 체중 증가 및 먹이 섭취 기준) 및 태아 발달 독성(골격 변화 기준)을 근거로 설정하였음
	출생 전후 발달(PPND) 시험								
	랫드, SD	PO	PCD6 –LD21	0, 10, 30, 100b mg/kg/day	F0: 교배된 22F/군 F1: 20/성별/군	Y	Covance Laboratories Ltd, 영국	GFT505_TOX5_006	랫드 대상 출생 전후 경구 투여(위관영양) 시험 • (결론) - 임신 및 수유 기간 동안 임신한 랫드에 엘라피브라노 10, 30 또는 100 mg/kg/day를 1일 1회 경구 투여하면 모든 용량 수준에서 투여 관련 변화가 나타났음. - 30 및 100mg/kg/day의 투여 수준은 출생 후 총 새끼 손실을 포함하여 새끼 사망률을 초래했으며, 발달을 저해하는 평균 체중 감소, 특히 뒷다리를 포함한 새끼 꼬리 표면의 변색, 꼬리 끝이 없거나 변색되었으며 복부 혈관이 확장되었음. 현미경 검사에서는 대동맥 및/또는 장골 동맥 혈전증이 혈관 확장을 동반하고 혈관 벽, 주변 결합 조직 또는 인접한 복부 구조와 관련된 염증이 최소화된 것으로 나타났음. - 10mg/kg/day은 F0는 잘 견딜 수 있었지만, F1의 생존 및 발달에 부정적인 영향을 미쳤으며, 몇 마리에서 육안적 소견(복부 혈관 확장/창백/두꺼워짐, 검게 변함/꼬리 없음)과 함께 파란색 변색이 나타났음. • (LOAEL) F1 세대 발달을 위해 10mg/kg/day로 설정

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									되었으나, 본 시험에서는 NOAEL을 설정할 수 없었음.
	발육기 동물 시험								
	랫드, SD	PO	12-14일 (PND 21-35, 또는 300 mg/kg 군은 PND 23-35)	0, 30, **100**, 300 mg/kg/day, PO,	6/ 성별/ 군	N	Covance Laboratories Ltd, 영국	GFT505_TOX7_001	발육기 랫드에서 14일 경구 투여(위관영양) 범위 탐색 시험 • (결론) 300mg/kg/day 투여군의 체중 증가의 감소, 투여 후 임상 관찰 및 현저한 간 중량 증가는 출생 후 투여 기간동안 해당 용량을 투여한 동물의 발달에 악영향을 미칠 수 있는 것으로 간주되었음 • (NOAEL) 100mg/kg/day로 간주되었음. 해당 용량에서 수컷은 투여 첫 3일 동안 먹이 섭취에 영향없이 약간 낮은 평균 체중 증가가 있었음. - 반복투여 후 PND 35의 해당 용량 수준에서 - 엘라피브라노의 Cmax: 수컷 1921.8ng/mL, 암컷 2138.3ng/mL - 엘라피브라노의 AUCt: 수컷 11797ng*h/mL, 암컷 6448ng*h/mL - 주요 대사체인 GFT1007의 Cmax: 수컷 4637.3ng/mL, 암컷 8207.8ng/mL - GFT1007의 AUCt: 수컷 13391ng*h/mL, 암컷 19286ng*h/mL
		PO	6주 (PND 21-63)	0, 10, 30, **100** mg/kg/day	시험군 16/ 성별/ 군 회복군 15/ 성별/ 군 회복기 후 교배능 평가군 20/ 성별/ 군 독성동태 평가군 24/ 성별/ 군	Y	Covance Laboratories Ltd, 영국	GFT505_TOX7_002	발육기 랫드에서 6주 경구(위관영양) 투여 후, 4주 회복기 독성시험 - 임상적, 안과적 관찰, 먹이 섭취에 대한 투여 관련 효과: 없었음 - 평균 체중과 운동 활동의 감소: 100mg/kg/day 군의 발육기 랫드에서 관찰됨. 수컷의 경우, 효과가 더 크고 회복하는 데 더 오랜 시간이 걸렸음. 이 용량에서 수컷의 체중 감소는 더 짧은 장골 측정과 관련이 있었으며, 4주간의 회복기 후에도 여전히 존재하여, 엘라피브라노 내성에 대한 성별 차이를 나타내는 것으로 보임 - 혈액 화학 및 혈액학의 변화(특히 적혈구 매개변수 감소 및 ALT 및 ALP 증가): 모든 용량 수준에서 나타났으나 회복기가 끝날 무렵에는 정상적으로 회복되었음. - 소변량의 감소 및 비중 증가: 30 또는 100mg/kg/day 군의 수컷, 100mg/kg/day의 암컷에서 나타났으며, 회복기 후에도 수컷의 소변량은 여전히 감소했음 - 간 및 신장 절대 중량과 중량 비율의 증가(말기 체중 또는 뇌 중량에 대해 정규화됨): 대조군과 비교하여 모든 용량에서 더 높게 관찰됨. 회복기가 끝날 때 100mg/kg/day 군의 간 또는 신장 체중 및/또는 체중 비율에서 여전히 약간의 증가가 나타나, 불완전한 가역성을 나타내었음. - 부검 결과: 모든 투여군에서 장기 중량 증가, 간세포 비대, 신장 중량 증가의 적응성 간 병리와 함께 명확한 투여량 반응이 나타났음. 간세포 비대는 암컷의 회복 단계에서 불완전하게 회복되었음. 100mg/kg/day 군에서 갑상선 여포 세포 비대, 흉선 내 거품 조직구의 발생률 및/또는 중증도 증가, 췌장 탈과립, 신장 유리질 액적의 부재 및 수컷의 신장 유두 광물화의 증가함. 회복기에 신장 유리질 액적(renal hyaline droplets)의 발생률과 중증도는 대조군과 유사했으나, 신장 유두 광물화(renal

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									papillary mineralization)는 여전히 증가하여 회복되지 않았음. 다른 모든 조직학적 소견은 회복 단계에서 회복되었음. - 신경행동 발달에 대한 영구적인 발달 변화: 없었음. - 성적 성숙, 생식력, 교배 행동 또는 임신 시기에 대한 영향: 발생하지 않았음. • (결론) 전반적으로, 이 시험 동안 관찰된 변화는 모니터링 가능한(부분적으로 가역적임) 랫트의 PPAR α 작용제 계열 화합물과 관련된 적응성 변화로 인식되었음. • (발육기 랫드에 대한 NOAEL) 엘라피브라노 100mg/kg/day로 간주됨. - 반복 경구 투여(63일차) 후 이 용량 수준에서 - 엘라피브라노의 Cmax: 수컷 2182ng/mL, 암컷 2297ng/mL - 엘라피브라노의 AUCt: 수컷 29000ng*h/mL, 암컷 19512ng*h/mL - GFT1007의 Cmax: 수컷 7529ng/mL, 암컷 12379ng/mL - GFT1007의 AUCt: 수컷 79224ng*h/mL, 암컷 80488ng*h/mL
발암성 시험	마우스, Swiss	PO	85~105주	0, 1, 3, 10, 30 mg/kg/day	60/성별/군	Y	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX3_011	마우스에서 경구(위관영양) 투여 후, 2년 발암성 시험 - 마우스에서 엘라피브라노는 1mg/kg/day부터 발암성이 있음 - 해당 시험에서 확인된 엘라피브라노 관련 간 종양은 설치류 특이적 PPARα 관련 간 독성으로 인한 것으로 예상되는 이상반응으로 인간과 관련이 없음 [Cattley 1998; Corton 2018]. - 시험된 최고 용량인 30mg/kg/day까지 엘라피브라노를 마우스에 2년간 경구 투여해도 인간과 관련된 종양 발생률이 증가하지 않는 것으로 간주될 수 있음
	랫드, SD	PO	98~105주	0, 1, 3, 10, 30 mg/kg/day	60/성별/군	Y	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX3_010	랫드에서 경구(위관영양) 투여 후, 2년 발암성 시험 - 본 시험의 조건 하에서 엘라피브라노는 수컷 10mg/kg/day, 암컷 30mg/kg/day부터 랫드에 발암성이 있는 것으로 간주되었음. - 시험된 최고 용량 30mg/kg/day까지 랫드에 엘라피브라노를 2년 동안 경구 투여해도 인간과 관련된 종양 발생률이 증가하지 않는 것으로 간주할 수 있음
기타 독성 시험	**기타 독성 시험 – 대사체(Metabolites)**								
	TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA102	± S9 mix	48시간 배양	GFT1007: 0, 15, 50, 150, 500, 1000, 1500 μg/plate	-	Y	Institut Pasteur de Lille, 프랑스	GFT505_TOX4_001d	살모넬라 티피뮤리움(5 균주)에서 GFT1007의 박테리아 돌연변이 유발 시험(Ames test) - GFT1007 존재 하에 테스트한 5개 균주에서 평균 복귀 개체 수의 생물학적으로 유의미한 증가는 나타나지 않았음
	L5178Y 마우스 림프종 세포	± S9 mix	4-24시간 배양	GFT1007: 2.44-625 μg/mL		N		GFT505_TOX4_002e	시험관내 마우스 림프종 세포(L5178Y)에서 GFT1007의 소핵시험 - GFT1007은 L5178Y 마우스 림프종 세포의 소핵 수의 통계적 유의미한 증가를 유도하지 않았음. 이는 GFT1007이 유전독성 활성을 나타내지 않음을 의미함

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
	in silico	-	-	N/A	-	N	ARC INO VA Tayl or Driv e, 영국	GFT5 05_T OX9_ 001	데릭 넥서스 및 리드스코프(Derek Nexus and Leadscope)를 사용한 GFT3351 및 GFT4775의 독성 분석 - GFT3351 및 GFT4775 구조에 대한 in silico 평가에서는 돌연변이 유발성/염증 발생 위험이 전혀 나타나지 않았으며, 유전 독성/발암성에 대한 인간 관련 경고는 없었음.
	TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	± S9 mix	72 시간 배양	GFT335 1: 0, 0.02, 0.06, 0.2,0.5, 2, 6, 20 mg /plate	-	Y	Cova nce CRS Ltd., 영국	GFT5 05_T OX4_ 007a	살모넬라 티피뮤리움(5가지 균주)에서 라세미 GFT3351의 박테리아 돌연변이 유발시험(Ames test) - 대사 활성화 여부에 관계없이 이성질체 GFT3351의 존재 하에 테스트된 5개 균주에서 평균 복귀 물질 수의 생물학적으로 유의미한 증가는 나타나지 않았음
	초대배양(Primary) 인간 림프구	± S9 mix	0-20 시간 배양	GFT335 1 0, 500, 1000, 2000 μg/mL				GFT5 05_T OX4_ 007b	인간 림프구에서 GFT3351 거울상 이성질체(racemic)의 시험관 내 소핵 시험 - GFT3351은 소핵을 포함하는 이핵 세포 수의 통계적으로 유의미한 증가를 유발하지 않았으며, 용량-농도 관계에 대한 증거는 없었으며, 모든 평균 소핵 빈도는 실험실 과거 95% 신뢰 한계 내에 있어 명백히 음성 결과에 대한 기준을 충족하므로, 이성질체 GFT3351은 배양된 인간 림프구에서 유전독성의 증거를 나타내지 않았음.
	기타 독성 시험 - 불순물								
	7개 구조물의 *in silico*	-	-	N/A	-	N	ARC INO VA Tayl or Driv e, 영국	GFT5 05_T OX4_ 005	데릭 넥서스와 리드스코프를 이용한 총 19개 물질의 독성학적 분석 - GFT1372 및 화합물 4b를 포함한 총 19개의 잠재적 엘라피브라노 불순물의 화학구조를 Derek Nexus 및 Leadscope Genetox 통계 모델을 사용하여 여러 박테리아 균주 및 포유류 종에서 잠재적 유전독성에 대해 분석한 결과, 전문가 규칙 기반 및 통계 기반 정량적 구조 활동 관계(QSAR)의 결합된 증거와 전문가 판단 또는 경험적 문헌은 **화합물 4b(엘라피브라노 합성의 1b 단계에서 생성된 미분리된 중간체)를 제외한** 엘라피브라노 불순물 총 18개의 어느 구조도 박테리아 돌연변이 유발원으로 간주되어서는 안 된다는 것을 나타내었음. 이 구조는 ICH M7(“경고 구조(alerting), 원료의약품의 구조와 관련 없음, 변이원성 데이터 없음”)에 따라 클래스 3으로 분류되었으며, ICH M7(R2)에 따라 세균 돌연변이 유발성 시험을 진행하기로 결정되었음
	GFT1372의 *in silico*							GFT5 05_T OX9_ 003	
	11개 구조물의 *in silico*							GFT5 05_T OX4_ 005b	
	TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA102	± S9 mix	48 시간 배양 ± 사전(pre) 배양	화합물 4b 0, 50, 150, 500, 1500, 5000 μg/ plate	-	Y	Institut Pasteur de Lille, 프랑스	GFT5 05_T OX4_ 001g	살모넬라 티피뮤리움(5개 균주)에 대한 화합물 4b의 박테리아 돌연변이 유발 시험(Ames test) - 시험된 박테리아 균주에 상관없이 화합물 4b에서 복귀물질 수의 생물학적으로 유의미한 증가는 나타나지 않았으며, 대사 활성화가 있는 경우, TA1535 및 TA100에 대해 복귀체 수의 생물학적으로 유의미한 증가가 나타나, **화합물 4b는 돌연변이 유발성인 것으로 간주되었음. 따라서 화합물 4b는 잠재적인 유전독성 불순물로 취급되어야 하며 ICH M7 가이드라인에 따라 한도까지 관리되어야 함.**
	TA100, TA1535	+ S9 mix	사전 배양 (pre-	화합물 4b 0, 50,				GFT5 05_T OX4_	살모넬라 티피뮤리움(2개 균주)에 대한 화합물 4b의 박테리아 돌연변이 유발 시험(Ames test) - 시험된 두 가지 최고 농도에서 균주 TA100에 대한

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
			incubation) 및 48 시간 배양	150, 500, 1500 5000 μg /plate				001h	화합물 4b를 사용하여 복귀물질 수의 생물학적으로 유의미한 증가가 나타났으며, 대조적으로 TA1535 균주에서는 통계적으로나 생물학적으로 유의미한 증가가 나타나지 않았음. 따라서 **화합물 4b는 사용된 실험 조건 하에서 균주 TA100에서 돌연변이를 유발하는 것으로 간주되었음.**
	TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA102	± S9 mix	48 시간 배양	GFT1372: 0, 30, 50, 90,100, 150, 300, 500, 900, 1000, 1500, 3000, 5000 μg/plate				GFT505_TOX4_001f	살모넬라 티피뮤리움(5개 균주)에 대한 GFT1372의 박테리아 돌연변이 유발 시험(Ames test) - GFT1372 존재하에 테스트한 5개 균주에서 평균 복귀체 수의 생물학적으로 유의미한 증가는 나타나지 않았음
	초대 배양 (Primary) 인간 림프구	± S9 mix	0-44 시간 배양	0.0225~0.18 mM GFT1372				GFT505_TOX4_004d	인간 림프구에 대한 GFT1372의 시험관 내 염색체 이상 시험(metaphase analysis) - 대사 활성화 유무에 관계없이 유의미한 염색체 이상 유발 활성(clastogenic activity)과 배수성(polyploidy)을 유도하였음. 따라서 이러한 실험 조건 하에서 GFT1372는 배양된 인간 림프구에서 염색체 이상 유발 물질 및 동맥 경화 물질로 간주되었음.
	기타 독성 시험 - 광독성								
	in vitro			-엘라피브라노 0.016~0.019 g/L -GFT1007: 0.05 g/L	-	N	GENFIT Loos, 프랑스	GFT505_TOX6_001	엘라피브라노와 GFT1007의 광반응 잠재력 평가 - 엘라피브라노와 GFT1007은 모두 UV 가시 범위 내에서 빛을 흡수하며, ICH S10 가이드라인에서 화합물이 존재하지 않는다고 명시한 컷오프 값인 1000L mol-1cm-1 보다 큰 몰 흡광 계수(MEC) 값을 갖는데, 직접적인 광 독성을 유발할 정도로 광 반응성이 충분함.
	시험관 내, Balb/c 3T3, clone A31 마우스 섬유아세포	+/- UV	50분	엘라피브라노 0.003~10 μg/mL	-	Y	CIT Evreux, 프랑스	GFT505_TOX6_002a	시험관내 광독성 시험(3T3 NRU) - 시험관 내 3T3 마우스 섬유아세포 중성 적색 흡수 분석에서 두 화합물 모두 최대 10μg/mL 농도로 평가한 결과, GFT1007은 방사선 조사 유무에 관계없이 세포독성을 나타내지 않아 광독성이 없는 것으로 간주되었으나, 엘라피브라노는 방사선 조사가 있는 경우에만 세포독성을 나타냈으며 광자극 인자(PIF) > 5(예: 18.2) 및 평균 광 효과(MPE) > 0.15 (예: 0.364)로 잠재적인 광독성을 나타내는 것으로 간주되었음
				GFT1007 0.67~10.0 μg/mL				GFT505_TOX6_002b	
	마우스, BALB/c ByJ	경구 (위관영양)	3일 +/- 매일 UVA/Vis 처리	엘라피피라노 0, 200, **400f**, 800 mg/kg/day	12F/군	Y	CIT Evreux, France	GFT505_TOX6_003	설치류의 국소 림프절 분석(경구 투여 경로에 의한 UV-LLNA)을 통한 생체 내 광독성 잠재력 평가 - 엘라피브라노 200 및 400mg/kg 군은 국소 반응, 귀 중량, 림프절 중량, 림프절 세포 수의 변화에 영향이 없었음. - 800mg/kg 군에서 1마리의 귀에서 2일차와 3일차에 1등급의 귀 홍반이 관찰되었지만, 림프절 중량과 세포질에 대해서는 통계적 차이가 관찰되지 않았

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량[a]	군당 개체수/성별	GLP 준수	시험 기관	study #	결과
									음. - 귀 중량비 양성 역치 1.05는 800mg/kg 군서 1.08 값으로 도달했지만 통계적 유의성은 도달하지 못했음 - (결론) 전반적으로 UV-LLNA 테스트에서 얻은 결과는 음성으로 간주될 수 있으며, 이는 엘라피브라노가 인간에게 직접적인 광독성에 대한 우려를 나타내지 않음을 나타냄.

GLP = 우수 실험실 사례, LD50 = 중간 치사량, 오에스당 PO= (구강), Y= 예, CERB= 센터 드 레처스 바이오리크, 정맥주사, SD= 스프라그-다울리, MTD = 최대 내약 용량, NOAEL = 관찰된 부작용 수준 없음, N= 아니요, CIT= SiToxLAB, PCD= 후유증 후일, NZW= 뉴질랜드 화이트, PND= natal 후일, LD= 수유일, RT = 실온, N/A = 해당 없음, NRU = 중립 적색 흡수, UVA/Vis = 자외선 A/가시광선, 자외선-LLNA = 자외선 국소 림프절 분석.

a. 반복 투여 독성 연구의 경우, NOAEL에 밑줄이 있음.

b. 모든 용량 수준에서 독성이 관찰되어 NOAEL 용량을 설정할 수 없음.

c. NOAEL 용량을 설정할 수 없거나 테스트한 최고 용량보다 큰 용량으로 설정되었음.

d. 모체 NOAEL은 수컷의 경우 하루 30mg/kg, 암컷의 경우 하루 100mg/kg으로 간주되었음. 짝짓기, 교배 및 생식 능력에 대한 NOAEL은 수컷과 암컷의 경우 하루 30mg/kg으로 간주되었음.

e. 산모 매개변수의 NOAEL은 하루 30mg/kg 미만이었음. 배-태자 발달을 위한 NOAEL은 하루 300mg/kg이었음.

f. NOEL은 하루 400mg/kg으로 고정되었으며 NOAEL 용량은 설정되지 않았음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- (시험번호) GFT505_TOX1_002A, GFT505_TOX1_002B, GFT505_TOX1_003A, GFT505_TOX1_003B
- (시험결과) 마우스와 랫드 대상으로 GLP 준수 엘라피브리노를 경구 투여의 경우, 0, 100, 300, 1000, 2000mg/kg으로, 정맥내 투여의 경우, 0, 3, 10, 30, 100mg/kg의 용량으로 단회투여한 결과,
  - LD50(반수 치사량 (lethal dose 50)):
    - 경구 투여: 두 종 모두 2000mg/kg보다 높은 것으로 나타났음
    - 정맥내(IV) 투여: 두 종 모두 100mg/kg보다 높았음
  - 사망: 30mg/kg의 정맥투여 용량군에서 마우스 1마리와 랫드 1마리에서 사망이 관찰
  - 랫드의 경우, 최대 무치사 경구 투여 용량은 300mg/kg이었으며, 최대 경구투여 용량인 2000mg/kg까지 독성 징후가 발견되지 않았음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1 마우스에서의 반복투여 독성시험

(1) 마우스에서의 13주 경구 독성시험 [시험번호 GFT505_TOX3_005, GLP 준수]

- (시험결과)
  - 평균 체중 증가: 30mg/kg/day의 용량군에서만 관찰되었음
  - 알칼리 인산 분해 효소(ALP, alkaline phosphatase) 활성: 모든 용량에서 용량 관련되어 증가했음. 해당 소견은 모든 투여 동물에서 상대적 간 중량의 증가를 동반했음. 이러한 소견에 따라 모든 용량 수준에서 미세~현저한 수준으로 중심소엽부터 미만성 간세포 비대 및 호산구증이 나타났음.
  - 기타 투여 관련 간의 변화: 10, 30mg/kg/day에서 일부 수컷의 미세~약간의 단세포 괴사와 30mg/kg/day에서 일부 수컷 및 암컷의 핵 크기 및 수(다배수성)의 증가를 포함했음.
  - 혈장 요소 증가: 30mg/kg/day 투여군의 암컷에서만 관찰되었음,
  - 무독성용량(NOAEL, No Observed Adverse Effect Level): 이상반응이 아닌 조직병리학적 간 소

견을 바탕으로 10mg/kg/day으로 설정됨
- 독성동태(TK, toxicokinetic): 보고되지 않았음.

4.2.2.2 랫드에서의 반복투여 독성시험
(1) 비중추적 시험
(1-1) 랫드에서의 7일 경구 독성시험 [시험번호 GFT505_TOX2_001, GLP 준수]
- (시험결과)
  - 체중 증가 및 체온 영향: 30 및 300 mg/kg/day 투여군에서 영향 없었음. 1000mg/kg/day 투여한 수컷은 대조군과 비교했을 때 체온 감소와 체중 증가의 감소가 관찰됨. 동일군의 암컷에서도 수컷보다 덜 두드러진 체중 증가의 감소가 관찰되었음
  - 임상 화학 변수: 30 및 300mg/kg/day 투여군에서는 영향 없었음. 1000mg/kg/day 투여한 암컷은 대조군과 비교했을 때 8일차에 총 콜레스테롤 및 중성지방 혈장 수치가 약간 더 높은 것으로 관찰되었으며, 동일군의 수컷에서도 약간 더 높은 콜레스테롤 혈장 수치가 나타났음.
  - 간 중량의 증가: 엘라피브라노를 투여한 모든 동물에서는 용량에 관계없이 대조군과 비교했을 때 절대적 및 상대적 간 중량의 증가가 나타났지만, 부검에서는 육안 병변은 보이지 않았음.
  - NOAEL: 모든 용량 수준에서 관찰된 간 중량의 증가로 인해 미설정되었음

(2) 중추적 시험
(2-1) **랫드에서의 28일 경구 독성시험** [시험번호 GFT505_TOX3_002, GLP 준수]
- (시험결과)
  - 독성동태 분석 결과: 엘라피브라노의 최대 혈장 농도 및 노출은 투여 용량에 따라 증가하였으며, 암컷보다 수컷에서 노출이 더 컸음.
  - 혈액학 및 응고 매개변수: 일반적으로 임상적 유의성이 의심되는 경미한 변화가 나타났음.
  - 체중 증가의 감소: 투여 기간 종료 후, 300mg/kg/day 수컷에서 관찰됨.
  - 임상 화학 매개변수 변화: 수컷에서 ALT(alanine aminotransferase) 및 AST(aspartate aminotransferase)의 증가가 관찰됨. 30, 100, 300mg/kg/day 투여군의 암컷에서 총 단백질 증가와 크레아티닌 감소, 100, 300 mg/kg/day에서 암컷에서 총 콜레스테롤, 포도당 증가, 중성지방 감소, 300 mg/kg/day에서만 ALT 증가가 관찰되었음.
  - 장기 중량 변화: 30, 100, 300mg/kg/day에서 뇌 중량 대비 신장 및 간 중량의 증가, 갑상선 중량의 증가(암컷만 해당)가 관찰됨.
  - 조직병리학적 소견: 100, 300mg/kg/day 투여군에서 간세포 비대와 300mg/kg/day에서 미세 갑상선 소포성 상피 과형성, 방광의 미세 상피 과형성, 경도의 초점 심근염이 관찰됨. 100mg/kg/day에서 관찰된 주위 간세포 비대는 대사 활성화에 의한 것으로 독성 변화는 아닌 것으로 간주되었음.
  - NOAEL: 30mg/kg/day로 간주됨.
    - NOAEL 용량에서 Cmax: 수컷 1152.47ng/mL, 암컷 548.94ng/mL
    - NOAEL 용량에서 AUCt: 수컷 6167ng*h/mL, 암컷 1946ng*h/mL

(2-2) **랫드에서의 13주 경구 독성시험** [시험번호 GFT505_TOX3_006, GLP 준수]
- (시험결과)
  - 사망: 고용량군의 암컷 1마리가 18일차에 조기 사망하였으나, 조직병리학적 검사에서는 원인을 확인할 수 없었음
  - 독성동태 분석 결과: 엘라피브라노와 주요 순환 대사체인 GFT1007의 최대 혈장 농도와 노출은 1일차, 4주차, 13주차에 투여 용량에 따라 증가한 것으로 나타났음. 엘라피브라노 및 GFT1007에

대한 수컷과 암컷의 Cmax와 AUC 값의 차이에 기반하여 성별 관련 대사 차이가 확인되었음.(수컷에서는 엘라피브라노의 노출이 더 높고, 암컷에서는 GFT1007 노출이 더 높음)

- 평균 체중 증가의 감소: 30mg/kg/day 투여군의 수컷은 대조군보다 음식 섭취가 더 많았음에도 불구하고 수컷과 암컷 모두 평균 체중 증가의 감소가 나타났음. 수컷의 체중 증분 및 먹이 섭취는 휴약기 동안 개선되었음
- 혈액학적 매개 변수
    - 휴약기가 끝났을 때, 30mg/kg/day 군의 수컷은 모든 혈액학 매개변수는 대조군과 유사했지만, 망상적혈구와 피브리노겐은 대조군보다 높았음.
- 혈액 생화학적 매개 변수
    - 모든 혈액 화학적 매개변수는 휴약기가 끝난 시점에서 대조군과 유사했으며, 대조군과 비교했을 때 투여 기간 종료 시 호모시스테인 수준에 대한 투여 관련 영향은 없었음
    - ALP 활성의 용량 관련 증가: 이는 간 비대 및 모든 투여군의 간 중량 증가와 상관관계가 있었음. 4주 휴약기가 끝난 후 30mg/kg/day 수컷의 간 중량은 완만하게 증가한 반면, 암컷의 간 중량은 상응하는 대조군 동물의 간 중량과 비슷하여 완전한 회복을 시사했음
- 현미경적 변화: 미세~경미한 간세포 비대가 관찰되었음. 30mg/kg/day에서는 뚜렷한 미세 응고성 피막하 간세포 괴사와 미세 담관 증식은 수컷에서만 관찰되었음. 회복 안락사 시, 간세포 비대가 더 이상 관찰되지 않았음, 30mg/kg/day를 투여받았던 회복기의 일부 수컷에서 미세 담관 증식과 녹색 색소를 함유한 대식세포가 발생했음.
- 혈장 요소의 증가: 10, 30mg/kg/day 투여 수컷에서만 관찰된 혈장 요소의 증가는 신장 중량의 변화와 상관관계가 없었고, 신장의 조직학적 소견도 없어 독성학적 중요성이 제한적인 것으로 간주되었음
- NOAEL: 조직병리학적 간 소견을 토대로 3mg/kg/day로 간주되었음.
    - NOAEL 용량에서 엘라피브라노의 Cmax: 수컷 61.1ng/mL, 암컷 32.5ng/mL
    - NOAEL 용량에서 엘라피브라노의 AUCt: 수컷 132.6ng*h/mL, 암컷 16.3ng*h/mL
    - NOAEL 용량에서 GFT1007의 Cmax: 수컷 465ng/mL, 암컷 1524ng/mL
    - NOAEL 용량에서 GFT1007의 AUCt: 수컷 1552.6ng*h/mL, 암컷 7686.2ng*h/mL

(2-3) **랫드에서의 26주 경구 독성시험** [시험번호 GFT505_TOX3_008, GFT505_TOX3_008b, GLP 준수]

- (시험결과에 대한 결론)

  본 시험에서 관찰된 모든 변화는 30 및 100mg/kg/day에서의 담관 과형성을 제외하고는 이상반응이 아닌 것으로 간주되었음. 따라서 간은 엘라피브라노의 주요 표적 기관이었으며 시험 중에 관찰된 변화는 PPAR α 작용제 활성에 대한 설치류 간의 민감성과 관련이 있는 것으로 간주되었음.
  - NOAEL: 6개월 투여받은 랫트에서 3mg/kg/day로 간주되었음. 이는 이상반응이 아닌 조직병리학적 소견에 기반했음
    - NOAEL 용량에서 엘라피브라노의 Cmax: 수컷 79.76ng/mL, 암컷 22.87ng/mL
    - NOAEL 용량에서 엘라피브라노의 AUCt: 수컷 227ng*h/mL, 암컷 32ng*h/mL
    - NOAEL 용량에서 GFT1007의 Cmax: 수컷 512ng/mL, 암컷 818ng/mL
    - NOAEL 용량에서 GFT1007의 AUCt: 수컷 1614ng*h/mL, 암컷 3460ng*h/mL.

4.2.2.3 개에서 반복투여 독성

(1) 비중추적 시험

(1-1) 최대내성용량(MTD) 시험 [시험번호 GFT505_TOX2_002a, GLP 준수]

- (시험결과) MTD: 2000mg/kg/day 이상

(1-2) 용량 결정 경구독성시험 [시험번호 GFT505_TOX2_002b, GLP 준수]

- (결론)

  300 및 1000mg/kg은 구토와 설사 유발 및 적혈구 수, 헤마토크릿, 헤모글로빈의 감소. 크레아티닌 증가를 유도함. 위와 장에서 자극 징후 관찰됨. 부검 시 간에 약간의 변화가 나타났음

  - NOAEL: 미설정됨. 개 대상 28일 반복투여 시험에서 제안된 고용량은 300mg/kg/day였음

(2) 중추적 시험

(2-1) 28일 경구독성시험 [시험번호 GFT505_TOX3_003, GLP 미준수]

- (시험결과)
  - 독성동태 분석 결과: 엘라피브라노와 GFT1007의 최대 혈장 농도는 용량에 따라 증가했으며, GFT1007 혈장 농도는 엘라피브라노의 혈장 농도보다 최소 100배 더 높은 것으로 나타났음. 엘라피브라노 또는 GFT1007에 대한 성별 효과에 대한 증거는 없었음.
  - 임상 징후: 30, 100, 300mg/kg/day에서 간헐적인 설사, 100, 300mg/kg/day에서 어두운 소변 및 대변, 타액 분비 증가, 자발적 운동 활동 감소가 관찰됨.
  - 평균 체중: 30mg/kg/day에서는 체중 증가의 감소, 100 및 300mg/kg/day에서 체중 감소가 관찰되었음. 30, 100, 300mg/kg/day에서 먹이와 물 섭취가 감소한 것으로 나타났음.
  - 혈액학적 변화: 10, 30, 100, 300mg/kg/day에서 적혈구, 헤마토크릿, 헤모글로빈의 용량 의존적 감소가 포함되었음
  - 임상 화학 변화: 30mg/kg/day에서 총 콜레스테롤과 혈장 단백질 감소, 100mg/kg/day에서 요소증, 300mg/kg/day에서 트로포닌 I 증가함.
  - 소변 검사: 소변 삼투압농도가 30mg/kg/day에서 증가함.
  - 병리학적 소견: 30mg/kg/day의 녹색 신장 피질, 100, 300mg/kg/day의 녹색 수질 및 젤라틴성 흉선, 300mg/kg/day에서는 간의 비대 또는 반상 형태가 나타남.
  - 장기 중량 변화: 100 및 300mg/kg/day에서 뇌 중량에 비해 간 중량 증가, 슬와 림프절 및 갑상선 중량 감소가 포함됨
  - 조직병리학적 소견: 30mg/kg/day에서 용량 관련 흉선 위축, 300mg/kg/day 투여 시 경미한 주변 간세포 비대가 포함되었음.
  - NOAEL: 3mg/kg/day로 설정. 적혈구 수, 적혈구 용적률 및 헤모글로빈의 용량 관련 감소를 고려하여 결정됨.
    - 해당 용량에서 엘라피브라노의 노출: 수컷과 암컷에서 정량 수준(5ng/mL)보다 낮았음.
    - 해당 용량에서 GFT1007의 Cmax: 수컷 604±236ng/mL, 암컷 820±293ng/mL
    - 해당 용량에서 GFT1007의 AUCt: 수컷 1021±735ng*h/mL, 암컷 1426±444ng*h/mL(모든 값은 평균 ±SD)
  - 상기 소견에 기반하여, 개는 이전에 보고된 바와 같이 PPAR 매개 독성과 관련하여 매우 민감한 종으로 간주되어[Guo 2007, Waites 2007]. 원숭이가 추가 독성적 평가에 사용되었음.

4.2.2.4 원숭이에서 반복투여독성

(1) 비중추적 시험

(1-1) 용량 결정 경구 독성시험 [시험번호 GFT505_TOX2_003, GLP 미준수]

- (결론) 원숭이에게 14일 동안 300mg/kg/day를 투여 시, 혈액 화학적 변화가 관찰되었으나, 내약성은 양호했음. 시험한 모든 용량 수준(10~1000mg/kg/day)에서 체중 및 음식 섭취에 대한 임상적 징후나 영향은 나타나지 않았음. 두 단계 종료 시 관련 육안적 변화는 관찰되지 않았음

(2) 중추적 시험

(2-1) 28일 경구독성시험 [시험번호 GFT505_TOX3_004, GLP 준수]

- (결론) 원숭이 대상 13주간 시험에서 엘라피브라노에 의해 유발된 변화는 재생불량성 빈혈로 인해 15mg/kg/day 이상에서 적혈구 매개변수의 감소, 간 효소의 이상반응 변화와 관련이 없는 경미한 간의 조직병리학적 변화로 제한되었음.
  - NOAEL: 15mg/kg/day로 설정됨.
    - 해당 용량에서 엘라피브라노의 Cmax: 수컷 152±61ng/mL, 암컷 110±52ng/mL
    - 해당 용량에서 엘라피브라노의 AUCt: 수컷 2134±522ng*h/mL, 암컷 1430ng/mL±323 ng*h/mL
    - 해당 용량에서 GFT1007의 Cmax: 수컷 1545±374ng/mL, 암컷 1249±243ng/mL,
    - 해당 용량에서 GFT1007의 AUCt: 수컷 12253±2687ng*h/mL, 암컷 10895±784ng*h/mL(모든 값은 평균 ±SD).

(2-3) 52주 경구 독성시험 [시험번호 GFT505_TOX3_009, [GFT505_TOX3_009b, GLP 준수]

- (시험결과)
  - 독성동태 분석: 엘라피브라노 및 GFT1007에 대한 노출은 투여 용량이 증가함에 따라 증가했으며, 성별과 관련된 대사 차이에 대한 증거는 없었음. 엘라피브라노와 GFT1007에 대한 노출은 1일차와 13주차 사이에 증가한 후 13주차와 52주차 사이에 일정하게 유지되었음
  - 체중 변화: 30주부터 투여 종료까지 50mg/kg/day의 암컷에서, 48주차부터 투여 종료까지 50mg/kg/day의 수컷에서도 통계적으로 유의미한 평균 체중 감소가 나타났음. 체중에 대한 영향은 투여와 관련된 것으로 간주되었음. 휴약기 동안 체중 변화는 대조군과 고용량군간에 유사했음.
  - 간에서 미토콘드리아 지질 산화와 관련된 유전자(CPT1α 및 아세틸-CoA 아실전이효소 2[ACAA2, acetyl-CoA acyltransferase 2])의 발현이 용량 의존적으로 증가하는 것이 관찰되어 간과 골격근에 의한 지질 산화를 자극하는 혼합 PPARα/δ 작용제에 의한 작용 메커니즘으로 예상되었음.
  - 혈액학적 및 임상 화학적 변화:
    - 12개월 투여 후, 8주간의 휴약기 종료 시, 대조군과 고용량군 사이에 혈액학적 매개변수의 차이가 관찰되지 않았음
  - 정량적 RT-PCR 간 유전자 발현 분석:
    - 미토콘드리아 지질 산화효소 관련 유전자 CPT1α 및 ACAA2(아세틸-CoA 아실전이효소 2(acetyl-CoA acyltransferase 2): 용량 의존적 증가된 발현을 보여줌으로서 혼합 PPARα/δ 작용제의 예상 약리학적 활성을 유지함
    - 퍼옥시좀 증식 관련 표지자(CYP4A11, EHHADH, 카탈라아제 및 ACOX): 시험물질 투여에 의해 증가되지 않았거나 미세하게만 증가했음. 이는 간 육안 소견이 없는 것과 일치함
    - CPT1β: 원숭이 간에서 매우 약하게 발현되었으며, 엘라피브라노 투여 시 발현 수준은 변하지 않았음
    - 엘라피브라노에 의해 유발된 유전자 발현 변화는 8주간의 휴약기 이후 일반적으로 회복되었으나, 50mg/kg/day의 수컷에서는 가변적이었음. 단, 수컷 원숭이에서는 CPT1α 발현이 약간 상승된 상태로 유지됨
  - 간 관련 소견:
    - 1년간의 투여기간과 경미한 중증도, 간 기능 검사와의 상관성 부족 등을 고려하면 간의 경미하고 가역적인 조직학적 변화는 투여와 관련이 있으나 유해 효과는 낮은 것으로 판단되었음.
  - 평균 신장 중량: 50mg/kg/day에서 높았음, 10mg/kg/day의 암컷이 조직병리학적 상관관계 없이

약간 더 높았음.
- 고환과 부고환의 평균 절대 및 상대 중량: 10 또는 50mg/kg/day의 수컷에서 더 낮았음
- 난소의 평균 중량: 50mg/kg/day의 암컷에서 더 낮았음.
- 퇴행/재생의 미세한 다소성 단독 병소: 50mg/kg/day 군의 암수 각 2마리의 횡격막 근육에서 관찰되었음. 낮은 발병률과 중증도에도 불구하고 이러한 변화는 시험 항목과 관련된 것으로 간주되었음. 이외 검사된 다른 골격근(비복근 및 가자미근)에서는 시험 항목과 관련된 변화가 관찰되지 않았음. 8주간의 휴약기 이후, 횡격막에 조직병리학적 변화가 전혀 관찰되지 않았음.
- 골수 변화: 10, 50mg/kg/day에서 관찰된 골수 변화는 약리 활성과 관련이 있음. 골수 내 지방 조직의 양은 10, 50mg/kg/day의 수컷과 50mg/kg/day의 암컷에서 약간 더 컸음. 8주간의 휴약기 이후, 골수 내 지방 조직의 발병률과 중증도는 대조군 모두 유사하여 완전한 회복을 시사했음.
- NOEL(무작용량; No Observed Effect Level): 3mg/kg/day로 설정되었음.
- LOAEL(최소유해용량; Low Observed Adverse Effect Level): 결정할 수 없었음
- NOAEL(무독성량): 50mg/kg/day으로 설정되었음.
  - 해당 용량에서 엘라피브라노의 Cmax: 수컷 522±228ng/mL, 암컷 538±255ng/mL.
  - 해당 용량에서 엘라피브라노의 AUCt: 수컷 5188±1632ng*h/mL, 암컷 4943±1211ng*h/mL
  - 해당 용량에서 GFT1007의 Cmax: 수컷 9341±2852ng/mL, 암컷 9542±1693ng/mL
  - 해당 용량에서 GFT1007의 AUCt: 수컷 44101±12079ng*h/mL, 암컷 45385±7618 ng*h/mL(모든 값은 평균 ± SD임).

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

(1) 시험관 내 비포유류 세포 시스템

(1-1) 엘라피브라노의 복귀돌연변이(Ames) 시험 [시험번호 GFT505_TOX4_001b, GLP 미준수]

- 엘라피브라노가 존재하는 두 박테리아 균주 모두 평균 복귀돌연변이주 수의 생물학적으로 유의미한 증가는 나타나지 않았음

(1-2) 엘라피브라노의 복귀돌연변이(Ames) 시험 [시험번호 GFT505_TOX4_001c, GLP 준수]

- 엘라피브라노 존재 하에 시험한 5개 균주에서 평균 복귀돌연변이주 수의 생물학적으로 유의미한 증가는 나타나지 않았음.

(2) 시험관 내 포유류 세포 시스템

(2-1) 엘라피브라노의 시험관 내 소핵시험 [시험번호 GFT505_TOX4_002b, GLP 미준수]

- 엘라피브라노는 대사 활성화가 있는 경우에는 L5178Y 마우스 림프종 세포에 대해 분석된 최대 농도에서만 약한 유전독성 효과를 유도했으며, 대사 활성화가 없는 경우에는 유전독성의 증거를 보이지 않았음

(2-2) 광 노출 유무에 따른 엘라피브라노 시험관 내 소핵시험 [시험번호 GFT505_TOX4_002d, GLP 미준수]

- 엘라피브라노는 L5178Y 마우스 림프종 세포에서 세포독성이 강한 용량에서 약한 유전독성효과를 유발했으며 용량-효과 관계는 없었으며, 자연광으로부터 보호되거나 노출된 엘라피브라노의 두 용액으로 얻은 결과에는 큰 차이가 없었음

(2-3) 티미딘 키나아제 좌위(locus) 마우스 림프종 분석에서 엘라피브라노 활성 [시험번호 GFT505_TOX4_002c, GLP 준수]

- 엘라피브라노는 대사 활성화가 없는 경우와 대사 활성화가 있는 경우 모두 용량 관련 돌연변이 유발 활성을 나타냈음. 작은 콜로니의 증가는 화합물의 잠재적인 염색체 이상 유발 활성(염색체의 구조적 파손)을 시사함

(3) 생체 내 포유류 계통

(3-1) 랫드에서의 소핵시험 [시험번호 GFT505_TOX4_003a, GFT505_TOX4_003b, GLP 준수]

- 엘라피브라노를 투여한 수컷 또는 암컷 모두에서 소핵 다염성 적혈구 빈도의 통계적으로 유의미한 증가는 발견되지 않아, 엘라피브라노는 생체 내 염색체 이상 유발 활성을 유도하지 않았음.

(3-2) 랫드에서의 소핵시험 [시험번호 GFT505_TOX4_003d, GLP 준수]

- 엘라피브라노 투여한 랫드 모두에서 소핵 다염성 적혈구 빈도의 생물학적 관련 증가는 발견되지 않아 엘라피브라노는 생체 내 염색체 이상 유발 활성을 유도하지 않았음.

(3-3) 랫드에서의 unscheduled DNA 합성(UDS) 시험 [시험번호 GFT505_TOX4_004a, GFT505_TOX4_004b, GLP 준수]

- 엘라피브라노는 랫트 간세포에서 증식 효과를 나타내지 않았으며, 유전독성 활성을 나타내지 않았음.

(3-4) 랫드에서 코멧(comet) 시험 [시험번호 GFT505_TOX4_004e, GLP 준수]

- 엘라피브라노는 간 세포에서 무치사 용량 투여 시 DNA 가닥 절단의 통계적으로 유의미한 증가를 유도하지 않았음.

(4) 유전 독성 시험 결론

- ICH S2(R1) 가이드라인에 따라 생체 내 유전독성시험에 권장되는 최고 용량(2000 mg/kg)까지 위의 4가지 생체 내 유전독성시험 수행 결과를 토대로, 엘라피브라노는 유의미한 유전독성을 나타내지 않는다는 결론을 내릴 수 있음.

4.2.4. 생식・발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

(1) 암수 랫드에 경구 투여 시 수태능 및 초기 배아 발달 [시험번호 GFT505_TOX5_005, GLP 준수]

- (시험결과)
  - 평균 체중 증가의 감소: 30 및 100mg/kg/day로 3주간 투여한 수컷에서만 관찰되었음.
  - 부검 소견: 투여 관련 육안적 소견은 없었음.
  - 암컷의 평균 발정주기 매개변수: 교배까지의 평균 일수, 교배 지수(모든 군에서 교배한 쌍이 100%)에 대한 투여 관련 영향은 없었음
  - 수컷의 정자 매개변수: 100mg/kg/day 군에서 투여와 관련한 “편모에서 분리된 정상적인 모양의 머리“(6% vs 대조군 3.8%)와 “퇴행성 편모 결함“(2.3% vs 대조군 1.0%)의 2가지 부고환 정자 형태 결함의 발생률이 2배 증가하였음. 군 전체에서 정상 정자의 비율은 각각 92.7, 91.3, 95.8 및 90.1%이었음
  - 암컷의 수태 지수의 감소: 비임신 암컷이 0, 3, 30, 100mg/kg/day 군에서 각각 0, 1, 1, 3마리가 있었음. 특히 100mg/kg/day 군에서 85%로, 대조 범위의 하한[95.7~100%]보다 감소하여 이는 투여에 기인한 감소로 간주됨
  - 자궁절제술 매개변수: 100mg/kg/day 군에서 살아있는 수태물의 평균 비율의 감소(88.5 vs 91.4%)

평균 착상 후 소실 증가(11.5 vs 8.6%)하였으나, 대조군과 비교하여 통계적으로 유의미한 차이가 없었음. 이러한 매개변수는 대조군 범위(정상 범위의 하한에서 살아있는 착상 수정란 91.1% 및 정상 범위의 상한에서 착상 후 소실 8.9%)를 벗어나 투여와 관련된 것으로 간주되었음.

- (부모세대 NOAEL) 수컷 30mg/kg/day(100mg/kg/day 군에서 부고환 정자 세포 형태에 대한 영향을 근거로 함), 암컷 100mg/kg/day로 설정됨
- (교배 및 수태능 능력에 대한 NOAEL) 수컷과 암컷 모두에서 30mg/kg/day로 설정됨 (100mg/kg/day 군의 암컷에서 수태능 지수 감소, 살아있는 수태물의 평균 백분율 감소, 평균 착상 후 소실 증가에 근거함).

(2) 수컷 랫드 내 수태능의 경구 투여 시험 [시험번호 GFT505_TOX5_007, GLP 준수]

- (시험결과)
  - 체중 증가의 감소: 60, 100mg/kg/day 군의 수컷에서 관찰되었고, 회복기에 평균 체중 감소가 관찰됨
  - 독성동태학적 분석: 투여군의 모든 수컷은 엘라피브라노와 그 주요 대사체인 GFT1007에 노출되었음
  - 수태능이나 번식력에 미치는 영향: 시험물질에 의한 영향은 없었음.
  - 암컷 부검 소견: 평균 착상 횟수, 착상 전 또는 착상 후 평균 소실, 암컷당 평균 생존 배아 수에 영향이 없었음.
  - 수컷 부검 소견: 투여 관련 육안 소견은 없었음. 체중에 대해 표준화된 평균 고환 중량은 100mg/kg/day 군의 회복 수컷의 대조군에 비해 증가했는데, 이러한 소견은 체중 증분이 감소한 기간 동안 고환이 보존되기 때문으로 판단되며, 평균 총 정자 수, 운동성 백분율, 속도 또는 경로 직선성, 정자 형태에도 영향을 미치지 않았음.
- (결론)
  - 수컷 Sprague-Dawley 랫트에 합사 전 4주 동안, 합사 기간 동안, 합사 후 총 9주 동안 엘라피브라노를 매일 경구(위내 투여) 투여한 결과, 내약성이 뛰어났음.
  - 60, 100mg/kg/day에서 관찰된 체중 증가의 감소는 예상된 약리학적 효과로, 추가 발견 없었음
  - 교배, 수태능 및 임신 결과에는 영향이 없었으며, 투여 관련 수컷의 육안적 부검 소견이나 정자 매개변수에 대한 영향도 없었음
- (수컷 생식능에 대한 NOAEL) 100mg/kg/day로 설정됨.
  - 해당 용량 수준에서 9주차 엘라피브라노의 Cmax: 2488ng/mL
  - 해당 용량 수준에서 9주차 엘라피브라노에 대한 노출(AUCt): 25333ng*h/mL
  - 해당 용량 수준에서 9주차 GFT1007의 Cmax: 5277ng/mL
  - 해당 용량 수준에서 9주차 GFT1007에 대한 노출(AUCt): 48398ng*h/mL

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

(1) 랫드 내 비중추적 용량 결정 배-태자 발달시험 [시험번호 GFT505_TOX5_001, GLP 미준수]

- (중추적 발달 독성시험을 위한 최고 용량 수준) 엘라피브라노 100mg/kg/day보다 높은 것으로 설정됨

(2) 랫드 내 중추적 배-태자 발달시험 [시험번호 GFT505_TOX5_002, GLP 준수]

- (시험결과)
  - 독성동태학 분석: 엘라피브라노와 그 주요 대사체인 GFT1007의 정량 가능한 수준은 투여 후 1시간째인 p.c. 17일에 엘라피브라노를 투여받은 어미의 혈장에서 검출되어 전신 노출을 입증했고, 운반체를 투여받은 어미는 BLQ였음

- 사망: 1000 mg/kg/day에서 p.c. 20일에 임신한 암컷 한 마리가 사망함. 부검 결과, 양쪽 자궁각에서 검은 내용물이 나타나 투여와의 연관성을 배제할 수 없었음.
- 임상 징후: 고용량군의 4마리의 암컷은 양호하지 않은 임상 상태의 징후를 보였음. 1000mg/kg/day 군의 암컷 대부분은 일시적인 타액 과다를 보였음. 1000mg/kg/day 군의 암컷 4마리와 300mg/kg/day 군의 암컷 1마리에서 며칠간 과도한 호흡이 나타났음
- 평균 체중 증가의 감소: 1000mg/kg/day에서는 시험 전반에 걸쳐 나타났으며, 먹이 섭취 감소와 관련이 있었음. 100, 300mg/kg/day에서는 전체 평균 체중 증분에 영향을 주지 않아 독성적 중요성이 제한적인 것으로 간주되었음.
- 혈액 생화학적 시험 결과: 모든 용량 수준에서 알부민/글로불린 비율의 증가가 관찰되었음. 300, 1000mg/kg/day에서 단백질 및 알부민 농도 감소함. 모든 용량 수준에서 낮은 콜레스테롤 및 중성지방 농도가 나타났음. 이러한 변화는 독성적 중요성이 제한적인 것으로 간주되었음. 300, 1000mg/kg/day에서는 칼슘 수치가 약간 낮았음. 1000mg/kg/day에서 현저하게 높은 AST 및 ALT 활성이 관찰되었음.
- 절대 및 상대(사체 중량 대비) 간 중량: 모든 투여군에서 대조군에 비해 더 높았음. 100, 300, 1000mg/kg/day 군의 암컷의 비정상적인 간 색과 관련이 있었음
- 자궁절제술: 고용량군의 암컷 4마리는 때때로 비대해진 태반 및/또는 녹색 침착물이 있는 태반 및/또는 조기 흡수와 융합된 태반과 관련된 녹색 양막을 나타냈음. 고용량군의 4마리의 암컷은 또한 한 번의 흡수(두 개의 태반, 단 하나의 착상 부위)를 가진 한 마리의 태아가 존재했음
- 평균 생존 태아 수: 1000mg/kg/day에서 대조군에 비해 더 낮았음(각각 49.5% vs 84.1%).
- 착상 후 소실: 1000mg/kg/day에서 대조군보다 약 3배 더 높았음(매우 많은 수의 자궁 흉터, 초기 및 후기 흡수로 인해) 사망한 태아 8마리가 자가분해(autolyzed) 되었음(vs 대조군 2마리).
- 태아의 평균 체중: 고용량군에서 대조군에 비해 낮아, 그 결과 임신 자궁 중량도 낮아졌음.
- 임신 매개변수: 더 낮은 용량에서는 영향을 받지 않았음
- 외부 태아 기형이나 변형: 어떤 용량에서도 투여 관련 영향 없었음. 태아 연조직이나 골격 기형도 발견되지 않았음.
- 짧은 무명동맥이 있는 태아의 발생률: 1000mg/kg/day에서 대조군에 비해 더 높은 것으로 나타났음.
- 뼈의 불완전한 골화: 1000mg/kg/day에서 일부 관찰되었음(7번째 경추 중심: 불완전한 골화 및 앞발의 비단화 및 미단화 근위 지골). 이는 낮은 태아 체중과 관련이 있을 것으로 간주되었음

- (NOEL(최대무작용량)) 본 시험의 실험 조건에서 어미의 경우 30mg/kg/day 미만으로 간주되었으며, 발달 독성의 경우 300mg/kg/day로 간주되었음.

(3) 토끼 내 비중추적 용량 결정 배-태자 발달시험 [시험번호 GFT505_TOX5_003, GLP 미준수]

- (중추적인 배-태자 발달 시험에서 최고 용량 수준) 100 mg/kg/day보다 높은 것으로 설정함

(4) 토끼 내 중추적 배-태자 발달시험 [시험번호 GFT505_TOX5_004, GLP 준수]

- (시험결과)
  - 독성동태학 분석: 주요 엘라피브라노 대사체인 GFT1007의 정량 가능한 수준은 투여 후 2시간째인 p.c. 18일에 모든 엘라피브라노를 투여한 어미의 혈장에서 검출되어 전신 노출을 입증했음. 엘라피브라노는 30mg/kg/day로 투여 받은 암컷 6마리 중 4마리에서 검출되지 않았지만, 다른 용량 수준에서는 검출가능했음. 엘라피브라노와 GFT1007은 대조군에서 BLQ였음
  - 사망: 100mg/kg/day의 암컷 1마리, 300mg/kg/day의 암컷 2마리에서 낙태 징후로 인해 조기에 안락사되었음. 투여 기간동안 낮은 먹이 섭취와 현저한 체중 감소를 나타냈음. 두 용량 모두에서 한 암컷은 p.c. 28일 또는 29일부터 안락사까지 누운 자리에 혈액이 있었음.

- 부검 소견: 질과 자궁각의 착색된 내용물은 생애 중 소견과 관련이 있을 수 있음.
- 체중 감소: 100 및 300mg/kg/day에서 나타났으며, 30mg/kg/day 군은 대조군보다 체중이 적게 증가했음. 모든 용량 수준에서 p.c. 6일부터 순 체중 변화가 대조군보다 낮았으며, 평균 먹이 섭취가 낮았으나, 투여 중단 시. 회복되는 경향이 있었음.
- 혈액 생화학 변화: 100 및 300mg/kg/day에서 칼슘의 감소, 300mg/kg/day에서만 크레아티닌, 콜레스테롤 및 중성지방 수치의 증가함
- 절대 및 상대(사체 중량 대비) 간 중량: 고용량군에서 더 높게 나타났으나 상응하는 육안적 소견은 없었음
- 임신 매개변수: 300 mg/kg/day 군에서 착상 후 소실이 높을수록 대조군에 비해 동물당 평균 태아 수, 평균 생존 태아 수, 평균 태아 체중이 더 낮았음, 또한 낮은 평균 임신 자궁 중량은 더 적은 태아 수와 상관관계가 있음
- 태아 외부 및 내장 검사: 30 및 100mg/kg/day 군에서 이상 없음. 300mg/kg/day 군의 16마리 새끼에서 발의 이상 회전(3배 새끼(litter) 내 4마리의 태아 vs 대조군에서 1마리의 태아) 및 짧은 꼬리(4배 새끼 내 5마리의 태아, 대조군 0마리)의 발생률이 더 높았음. 또한, 해당 용량의 일부 태아에서는 심장 또는 심장 관련 혈관 기형(심장비대증이 있는 3마리 포함) 및/또는 신장 및 요관 결손이 나타났음. 또한 태아가 연조직 기형(5배 새끼 중 7마리(98마리))을 가지고 있었음. 무명동맥이 없는 변이 태아의 발생률 증가, 일부 태아에서는 심방 확장, 작고 창백한 비장, 체액으로 채워진 복부 및/또는 흉강이 나타나 투여와의 관계는 배제되지 않았음
- 태아 골격 평가: 300mg/kg/day 군에서 주로 사지(지골, 중수골, 거골), 치골, 흉골의 골화 불량 징후, 꼬리 척추의 이상이 나타났음. 태아는 입천장이 갈라졌음. 100mg/kg/day 군에서 투여 관련된 이상 골화 징후는 앞발과 뒷발의 지골과 치골, 중수골, 거골 불완전 골화, 비골화가 나타나 투여와의 관계는 배제되지 않았음. 30mg/kg/day에서 앞발 지골과 중수골의 불완전한 골화가 나타남.

- (NOAEL) 30mg/kg/day로 설정되었음. 모체 독성(낮은 평균 체중 증가 및 먹이 섭취 기준) 및 태아 발달 독성(골격 변화 기준)을 근거로 설정하였음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

(1) 랫드 내 출생 전후 발달 (PPND) 시험 [시험번호 GFT505_TOX5_006, GLP 준수]

- (결론)
  - 임신 및 수유 기간 동안 임신한 랫드에 엘라피브라노 10, 30 또는 100 mg/kg/day를 1일 1회 경구 투여하면 모든 용량 수준에서 투여 관련 변화가 나타났음.
  - 30 및 100mg/kg/day의 투여 수준은 출생 후 총 새끼 손실을 포함하여 새끼 사망률을 초래했으며, 발달을 저해하는 평균 체중 감소, 특히 뒷다리를 포함한 새끼 꼬리 표면의 변색, 꼬리 끝이 없거나 변색되었으며, 복부 혈관이 확장되었음. 현미경 검사에서는 대동맥 및/또는 장골 동맥 혈전증이 혈관 확장을 동반하고 혈관 벽, 주변 결합 조직 또는 인접한 복부 구조와 관련된 염증이 최소화된 것으로 나타났음.
  - 10mg/kg/day은 F0는 잘 견딜 수 있었지만, F1의 생존 및 발달에 부정적인 영향을 미쳤으며, 몇 마리에서 육안적 소견(복부 혈관 확장/창백/두꺼워짐, 검게 변함/꼬리 없음)과 함께 파란색 변색이 나타났음.
- (LOAEL) F1 세대 발달을 위해 LOAEL은 10mg/kg/day로 설정되었으나, 본 시험에서는 NOAEL을 설정할 수 없었음.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

(1) 발육기 랫드 내 비중추적 14일 용량 결정 시험 [시험번호 GFT505_TOX7_001, GLP 미준수]

- (결론) 300mg/kg/day 투여군의 체중 증가의 감소, 투여 후 임상 관찰 및 간 중량 증가에 대한 현저한 효과는 출생 후 투여 기간 동안 해당 용량을 투여한 동물의 발달에 악영향을 미칠 수 있는 것으로 간주되었음
- (NOAEL) 100mg/kg/day로 간주되었음. 해당 용량에서 수컷은 투여 첫 3일 동안 먹이 섭취에 영향을 주지 않고 평균 체중 증가가 약간 더 낮았음.
  - 반복투여 후 PND 35의 해당 용량 수준에서
    - 엘라피브라노의 Cmax: 수컷 1921.8ng/mL, 암컷 2138.3ng/mL
    - 엘라피브라노의 AUCt: 수컷 11797ng*h/mL, 암컷 6448ng*h/mL
    - 주요 대사체인 GFT1007의 Cmax: 수컷 4637.3ng/mL, 암컷 8207.8ng/mL
    - GFT1007의 AUCt: 수컷 13391ng*h/mL, 암컷 19286ng*h/mL

(2) 발육기 랫드 내 6주 독성시험 [시험번호 GFT505_TOX7_002, GLP 준수]

- (시험결과)
  - 독성동태 결과: 엘라피브라노 및 GFT1007 혈장 농도는 모든 투여된 랫트가 엘라피브라노에 노출되었음을 입증함. 엘라피브라노 및 GFT1007에 대한 노출은 시험된 용량이 증가함에 따라 증가했음. PND 21에서 엘라피브라노 및 GFT1007에 대한 노출은 PND 63에서보다 높았음. 수컷과 암컷에서 엘라피브라노 및 GFT1007에 대한 유사한 Cmax 및 AUCt 값이 얻어졌기 때문에 성별 관련 대사 차이는 관찰되지 않았음. 대조군의 엘라피브라노 및 GFT1007 혈장 농도는 BLQ였음
  - 임상적, 안과적 관찰, 먹이 섭취에 대한 투여 관련 효과: 없었음
  - 평균 체중과 운동 활동의 감소: 100mg/kg/day 군의 발육기 랫드에서 관찰됨. 수컷의 경우, 효과가 더 크고 회복하는 데 더 오랜 시간이 걸렸음. 이 용량에서 수컷의 체중 감소는 더 짧은 장골 측정과 관련이 있었으며, 4주간의 회복기 후에도 여전히 존재하여, 엘라피브라노 내성에 대한 성별 차이를 나타내는 것으로 보임
  - 혈액 화학 및 혈액학의 변화(특히 적혈구 매개변수 감소 및 ALT 및 ALP 증가): 모든 용량 수준에서 나타났으나 회복기가 끝날 무렵에는 정상적으로 회복되었음.
  - 소변량의 감소 및 비중 증가: 30 또는 100mg/kg/day 군의 수컷, 100mg/kg/day의 암컷에서 나타났으며, 회복기 후에도 수컷의 소변량은 여전히 감소했음
  - 간 및 신장 절대 중량과 중량 비율의 증가(말기 체중 또는 뇌 중량에 대해 정규화됨): 대조군과 비교하여 모든 용량에서 더 높게 관찰됨. 회복기가 끝날 때 100mg/kg/day 군의 간 또는 신장 체중 및/또는 체중 비율에서 여전히 약간의 증가가 나타나, 불완전한 가역성을 나타내었음.
  - 부검 결과: 모든 투여군에서 장기 중량 증가, 간세포 비대, 신장 중량 증가의 적응성 간 병리와 함께 명확한 투여량 반응이 나타났음. 간세포 비대는 암컷의 회복 단계에서 불완전하게 회복되었음. 100mg/kg/day 군에서 갑상선 여포 세포 비대, 흉선 내 거품 조직구의 발생률 및/또는 중증도 증가, 췌장 탈과립, 신장 유리질 액적의 부재 및 수컷의 신장 유두 광물화의 증가함. 회복기에 신장 유리질 액적(renal hyaline droplets)의 발생률과 중증도는 대조군과 유사했으나, 신장 유두 광물화(renal papillary mineralization)는 여전히 증가하여 회복되지 않았음. 다른 모든 조직학적 소견은 회복 단계에서 회복되었음.
  - 신경행동 발달에 대한 영구적인 발달 변화: 없었음.
  - 성적 성숙, 생식력, 교배 행동 또는 임신 시기에 대한 영향: 발생하지 않았음.
- (결론) 전반적으로, 이 시험 동안 관찰된 변화는 모니터링 가능한(부분적으로 가역적임) 랫트의 PPARα 작용제 계열 화합물과 관련된 적응성 변화로 인식되었음.
- (발육기 랫드에 대한 NOAEL) 엘라피브라노 100mg/kg/day로 간주됨.
  - 반복 경구 투여(63일차) 후 이 용량 수준에서

- 엘라피브라노의 Cmax: 수컷 2182ng/mL, 암컷 2297ng/mL
- 엘라피브라노의 AUCt: 수컷 29000ng*h/mL, 암컷 19512ng*h/mL
- GFT1007의 Cmax: 수컷 7529ng/mL, 암컷 12379ng/mL
- GFT1007의 AUCt: 수컷 79224ng*h/mL, 암컷 80488ng*h/mL

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

(1) **마우스에서 2년 발암성 시험** [시험번호 GFT505_TOX3_011, GLP 준수]

- (결론)
  - 본 시험의 조건 하에서 엘라피브라노는 1mg/kg/day부터 마우스에 발암성이 있음
  - 해당 시험에서 확인된 엘라피브라노 관련 간 종양은 설치류 특이적 PPARα 관련 간 독성으로 인한 것으로 예상되는 이상반응으로 인간과 관련이 없음[Cattley 1998; Corton 2018].
  - 따라서, 시험된 최고 용량인 30mg/kg/day까지 엘라피브라노를 마우스에 2년간 경구 투여해도 인간과 관련된 종양 발생률이 증가하지 않는 것으로 간주될 수 있음

(2) 랫드에서 2년 발암성 시험 [시험번호 GFT505_TOX3_010, GLP 준수]

- (결론)
  - 본 시험의 조건 하에서 엘라피브라노는 수컷 10mg/kg/day, 암컷 30mg/kg/day부터 랫드에 발암성이 있는 것으로 간주되었음.
  - 결과적으로, 시험된 최고 용량인 30mg/kg/day까지 엘라피브라노를 랫드에 2년 동안 경구 투여해도 인간과 관련된 종양 발생률이 증가하지 않는 것으로 간주할 수 있음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

(1) GFT1007 대사체 시험

(1-1) GFT1007의 복귀돌연변이 (Ames) 시험 [시험번호 GFT505_TOX4_001d, GLP 준수]

- 어떤 조건에서도 GFT1007 존재 하에 테스트한 5개 균주에서 평균 복귀 개체 수의 생물학적으로 유의미한 증가는 나타나지 않았음

(1-2) GFT1007의 시험관 내 소핵시험 [시험번호 GFT505_TOX4_002e, GLP 미준수]

- 어떤 조건에서도 GFT1007은 L5178Y 마우스 림프종 세포의 소핵 수의 통계적 유의미한 증가를 유도하지 않았음. 이는 GFT1007이 유전독성 활성을 나타내지 않음

(2) GFT3351 및 GFT4775 대사체 시험

(2-1) In silico 방법을 이용한 독성분석 [시험번호 GFT505_TOX9_001]

- 전문가의 판단과 in silico 증거에 대한 종합적인 결과, GFT3351 및 GFT4775 구조에 대한 in silico 평가에서는 돌연변이 유발성/염증 발생 위험이 전혀 나타나지 않았으며 유전 독성/발암성에 대한 인간 관련 경고는 없었음.

(2-2) 이성질체(racemic) GFT3351의 복귀돌연변이 (Ames) 시험 [GFT505_TOX4_007a, GLP 준수]

- 대사 활성화 여부에 관계없이 이성질체 GFT3351의 존재 하에 테스트된 5개 균주에서 평균 복귀 물질 수의 생물학적으로 유의미한 증가는 나타나지 않았음

(2-3) 이성질체 GFT3351의 시험관 내 소핵시험 [시험번호 GFT505_TOX4_007b, GLP 준수]

- GFT3351은 소핵을 포함하는 이핵 세포 수의 통계적으로 유의미한 증가를 유발하지 않았으며, 용량-

농도 관계에 대한 증거는 없었으며, 모든 평균 소핵 빈도는 실험실 과거 95% 신뢰 한계 내에 있어 명백히 음성 결과에 대한 기준을 충족하므로, 이성질체 GFT3351은 배양된 인간 림프구에서 유전독성의 증거를 나타내지 않았음.

(3) 불순물 시험

(3-1) Derek Nexus 및 Leadscope을 이용한 엘라피브라노 불순물의 in silico 분석 [시험번호 GFT505_TOX4_005, GFT505_TOX4_005b, GFT505_TOX9_003]

- GFT1372 및 화합물 4b를 포함한 총 19개의 잠재적 엘라피브라노 불순물의 화학구조를 Derek Nexus 및 Leadscope Genetox 통계 모델을 사용하여 여러 박테리아 균주 및 포유류 종에서 잠재적 유전독성에 대해 분석한 결과, 전문가 규칙 기반 및 통계 기반 정량적 구조 활동 관계(QSAR)의 결합된 증거와 전문가 판단 또는 경험적 문헌은 **화합물 4b(엘라피브라노 합성의 1b 단계에서 생성된 미분리된 중간체)를 제외한** 엘라피브라노 불순물 총 18개의 어느 구조도 박테리아 돌연변이 유발원으로 간주되어서는 안 된다는 것을 나타내었음. 이 구조는 ICH M7("경고 구조(alerting), 원료의약품의 구조와 관련 없음, 변이원성 데이터 없음")에 따라 클래스 3으로 분류되었으며, ICH M7(R2)에 따라 세균 돌연변이 유발성 시험을 진행하기로 결정되었음

(3-2) 5개 균주 내 화합물 4b의 복귀돌연변이 (Ames) 시험 [시험번호 GFT505_TOX4_001g, GLP 준수 시험]

- 시험된 박테리아 균주에 상관없이 화합물 4b에서 복귀물질 수의 생물학적으로 유의미한 증가는 나타나지 않았으며, 대사 활성화가 있는 경우, TA1535 및 TA100에 대해 복귀체 수의 생물학적으로 유의미한 증가가 나타나, **화합물 4b는 돌연변이 유발성인 것으로 간주되었음. 따라서 화합물 4b는 잠재적인 유전독성 불순물로 취급되어야 하며 ICH M7 가이드라인에 따라 한도까지 관리되어야 함.**

(3-3) 전 배양을 수행한 대사체 활성 하의 2개 균주 내 화합물 4b 복귀돌연변이 (Ames) 시험 [시험번호 GFT505_TOX4_001h, GLP 준수]

- 시험번호 GFT505_TOX4_001g에서 관찰된 돌연변이 유발 효과에 화합물 4b의 잠재적 불순물이 관련될 수 있는지 확인하기 위해 동일한 조건에서 **더 높은 순도의 화합물 4b 배치를 사용하여** 돌연변이 유발성을 테스트한 결과, 시험된 두 가지 최고 농도에서 균주 TA100에 대한 화합물 4b를 사용하여 복귀물질 수의 생물학적으로 유의미한 증가가 나타났으며, 대조적으로 TA1535 균주에서는 통계적으로나 생물학적으로 유의미한 증가가 나타나지 않았음. 따라서 **화합물 4b는 사용된 실험 조건 하에서 균주 TA100에서 돌연변이를 유발하는 것으로 간주되었음.**
- (참고) 화합물 4b에 대한 제어 전략은 약물 물질 중간체 GFT690에서 구현되었음 (CTD 3.2.S.3.2).

(3-4) GFT1372의 복귀돌연변이(Ames) 시험 [시험번호 GFT505_TOX4_001f. GLP 준수]

- GFT1372 존재하에 테스트한 5개 균주에서 평균 복귀체 수의 생물학적으로 유의미한 증가는 나타나지 않았음

(3-5) GFT1372를 이용한 인간 림프구 내 염색체 이상 시험 [시험번호 GFT505_TOX4_004d, GLP 준수]

- 대사 활성화 유무에 관계없이 유의미한 염색체 이상 유발 활성(clastogenic activity)과 배수성(polyploidy)을 유도하였음. 따라서 이러한 실험 조건 하에서 GFT1372는 배양된 인간 림프구에서 염색체 이상 유발 물질 및 동맥 경화 물질로 간주되었음.

(4) 기타 시험 - 광 독성

- (시험번호 GFT505_TOX6_001 결과)

엘라피브라노와 GFT1007은 모두 UV 가시 범위 내에서 빛을 흡수하며, ICH S10 가이드라인에서 화합물이 존재하지 않는다고 명시한 컷오프 값인 1000L mol-1cm-1 보다 큰 몰 흡광 계수(MEC) 값을 갖는데, 직접적인 광 독성을 유발할 정도로 광 반응성이 충분함.

- (시험번호 GFT505_TOX6_002a, GFT505_TOX6_002b, GLP 준수)
  GFT1007은 방사선 조사 유무에 관계없이 세포독성을 나타내지 않아 광독성이 없는 것으로 간주되었으나, 엘라피브라노는 방사선 조사가 있는 경우에만 세포독성을 나타냈으며 광자극 인자(PIF) > 5 (예: 18.2) 및 평균 광 효과(MPE) > 0.15(예: 0.364)로 잠재적인 광독성을 나타내는 것으로 간주되었음
- (시험번호 GFT505_TOX6_003, GLP 준수)
  UV-LLNA 테스트에서 얻은 결과는 음성으로 간주될 수 있으며, 이는 엘라피브라노가 인간에게 직접적인 광독성에 대한 우려를 나타내지 않음을 나타냄.

(5) 국소 내성

- 엘라피브라노에 대한 공식적인 국소 내성 시험은 수행되지 않았음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 엘라피브라노의 비임상 안전성 시험은 반복 투여에 대한 인간 임상시험 수행 및 의약품 판매 승인 수행을 위해 ICH M3(R2) 지침에 따라 GLP를 준수한 독성시험에서 평가되었음
- 랫트에서 최대 6개월, 원숭이에서 최대 12개월 동안 경구 투여, 마우스와 랫트를 대상 2년간 발암성 시험 완료, 엘라피브라노 불순물 및 대사체 평가를 포함한 일련의 시험관/체내 유전독성 시험, 생식 발생, 발육기 동물 독성시험 및 광독성 시험을 수행, 완료하였음
- 반복 투여 독성 시험에서 시험된 최고 투여량까지 엘라피브라노는 이전 연구에서 PPAR 작용제 관련 안전성 문제로 알려진 장기 및 시스템에 대한 인체 관련 효과를 나타내지 않았음.
- 독성시험 중에 유일하게 제기된 일관된 안전성 문제는 설치류 종(마우스 및 랫드)에서 예상되는 PPARα 관련 간비대, 간세포 비대 및 간암종이었으나, 설치류는 PPARα 작용제에 의해 유발된 퍼옥시좀 증식 및 관련 간 부작용에 매우 민감한 것으로 보고되어 있고[Kobets 2018]. 시판되는 피브레이트를 포함하는 이 종류의 약물에 대한 이용 가능한 정보를 통해 1년 동안 고용량의 엘라피브라노로 매일 투여한 원숭이에서 간 부작용이 없다는 점은 엘라피브라노의 간에 대한 이상반응이 인간과 관련성이 없음을 뒷받침함[Cattley 1998; Corton 2018; Klaunig 2003; Pugh 2000].
- 엘라피브라노 투여는 알려진 PPARγ 관련 부작용(과도한 체중 증분, 혈액 희석, 부종, 심장 비대증, 아디포넥틴 유도 및 방광암종)을 초래하지 않았음. 또한, 테스트된 최고 용량까지 다른 안전 문제가 밝혀지지 않았음
- 랫드 대상 두 가지 수태능 및 초기 배아 발달 시험의 전반적인 결론은 엘라피브라노가 초기 배아 발달을 포함한 수태능 및 생식 기능에 유의미한 부작용을 나타내지 않았으나, 랫트 대상 배태자 발달 시험에서는 태아 생존에 현저한 영향을 미치는 용량(1000mg/kg/day)에서도 기형을 일으키지 않았으며, 최대 300mg/kg/day에서도 배-태아 발달에 대한 부작용을 피할 수 있는 것으로 나타났음
- 임신한 토끼의 경우, 300mg/kg/day에서 배아 치사율 증가, 태아 기형(심혈관 및 신장 결함, 융합 또는 기형 척추) 및 변형(심혈관계, 비장 및 골격), 태아 체중의 감소가 관찰됨. 모체 독성 및 투여 기간동안 현저한 체중 감소 및 먹이 섭취 감소로 인한 유산, 100mg/kg/day에서는 더 적은 태아 독성(예: 골격 골화 지연)이 발생했는데 이는 이 용량에서의 모체 독성(투여 기간 중 먹이 섭취 감소 및 체중 감소)으로 인한 것으로 보여짐. 100과 300mg/kg/day 군의 모체에서 용량 관련 혈액 생화학 변화가 있었음
- 랫드 대상 PPND 시험에서 엘라피브라노의 모든 용량에서 새끼 생존율 감소, 새끼 체중 감소, 발달 지연, 창백하고 확장된 복부 혈관, 뒷다리를 포함한 꼬리 부분의 파란색에서 검정색의 변색, 이동성

감소가 발생했음. 중간 및 고용량군에서는 조기 사망한 새끼 중 일부에서 대동맥 혈전증의 미세한 증거가 있었음. 이 시험에서는 초기 생애 영향에 대한 NOAEL이 확립되지 않았으나, 성체 자손에서는 엘라피브라노가 학습, 기억, 반사 발달 또는 생식 능력에 어떤 영향도 미치지 않는 것으로 나타났음.

- 엘라피브라노와 주요 활성 대사체인 GFT1007 및 아실 글루쿠로나이드 대사체인 라세미체 GFT3351은 유전독성 시험에서 모두 음성으로 나타내어, 인간에게 엘라피브라노를 경구 투여한 후 돌연변이 유발성이나 유전독성의 위험이 없음을 간접 입증하였음.
- 엘라피브라노 불순물 화합물 4b는 돌연변이 유발 가능성이 우려되는 것으로 간주되어 원료의약품 수준에서 관리됨. 엘라피브라노 합성 공정 중 화합물 4b에 대한 관리 전략은 엘라피브라노의 임상 및 상업용 배치에서 ICH M7 가이드라인에 정의된 한도를 초과하여 화합물 4b가 존재할 위험이 없음을 보장하는 결과를 CTD Module 3.2.S.3.2에 제시하였음.
- UV-LLNA(국소림프절) 시험에서는 엘라피브라노와 관련된 생체 내 광독성 위험은 없어 엘라피브라노가 인간에게 직접적인 광독성에 대한 우려가 없음을 보여줌

표. 엘라피브라노 반복투여 후 **PBC** 환자에서 얻은 비결합 혈장 노출량과 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이를 대상으로 한 주요 독성시험에서 측정한 수치의 비교

시험	엘라피브라노 용량	AUC_{0-24} 비결합** GFT505 (ng*h/mL)	AUC_{0-24} 비결합** GFT1007 (ng*h/mL)	AUC_{0-24} 비결합** GFT505+GFT1007 (ng*h/mL)	80mg/d에서 노출한계
사람, PBC 환자 참가자*	80 mg/day	23.7	45.5	69.2	NA
12개월 원숭이 시험 (GFT505_TOX3_009)	50 mg/kg/day (NOAEL)	82.6	1002	1085	15.7
6개월 랫드 시험 (GFT505_TOX3_008)	100 mg/kg/day (간을 제외한 NOAEL)	345	717	1063	15.4
임신한 랫드 대상 PK 시험 (GFT505_KIN3_033)	300 mg/kg/day (EFD 시험 GFT505_TOX5_002에서 발생독성에 대한 NOEL)	635	6274	6909	99.8
임신한 토끼 대상 PK 시험 (IPS001016)	30 mg/kg/day (EFD 시험 GFT505_TOX5_004에서 발생독성에 대한 NOAEL)	0.3	7.1	7.3	0.1
PPND 랫드 시험 (GFT505_TOX5_006)	10 mg/kg/day (LOAEL)	8.1	135.3	143.4	2.1

시험	엘라피브라노 용량	Cmax 비결합 GFT505 (ng/mL)	80mg/d에서 노출한계
사람, PBC 환자 참가자*	80 mg/day	5.05	NA
Balb/c 마우스 대상 UV-LLNA 광독성시험 (GFT505_TOX6_003)	800 mg/kg/day (NOAEL)	231.4	45.8

* 엘라피브라노를 2주간 매일 투여한 제2상 임상시험 GFT505B-216-1의 PK 데이터

** 비결합 혈장 노출량은 study GFT505_KIN1_007c 및 IPS001012 - IPS/27에서 측정된 비결합 분율(Fu)에 대한 다음 값을 기반으로 계산되었다(Module 2.6.5):

엘라피브라노: 마우스 0.0243; 랫드 0.0179; 토끼: 0.005; 원숭이 0.0163; 사람 0.0063

GFT1007: 랫드 0.0145; 토끼: 0.0035; 원숭이 0.0224; 사람 0.0038

AUC0-24= 투여 후 0시간부터 24시간까지 혈장 농도 시간 곡선 아래 면적(GFT505와 GFT1007의 분자량이 약간만 다르기 때문

에 노출한계는 몰 농도가 아닌 혈장 농도(ng/mL)를 기준으로 계산됨); Cmax= 투여 후 약물의 최고 농도; EFD=embryofoetal development (배-태자 발생); LOAEL=Low Observed Adverse Effect Level (최소독성용량); NA=not applicable (해당사항 없음); NOAEL=No Observed Adverse Effect Level (최대무독성량); NOEL=No Observed Effect Level (최대무작용량); PK=pharmacokinetics (약동학); PBC=primary biliary cholangitis (원발성 담즙성 담관염); UV-LLNA=Ultraviolet Local Lymph Node Assay(자외선 국소 림프절 시험).

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 엘라피브라노는 경구 활성 PPAR(이중 퍼옥시좀 증식인자-활성화 수용체(peroxisome proliferator- activated receptor) α 및 δ 작용제이며, PPARδ보다 PPARα의 활성에 선택성을 나타냄
- 엘라피브라노는 간 내부 소 담관의 손상과 파괴를 초래한 희귀, 만성, 진행성 자가면역 담즙 정체성 간 질환인 PBC(원발성 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis))의 치료를 위해 개발되었음[Hirschfield 2013]. 치료받지 않은 채로 있거나 이용가능한 치료에 대한 반응이 불완전하면, 경화 또는 간부전으로 진행할 위험이 증가하여 PBC 환자들의 생존 감소로 이어짐[Lindor 2019; Al-Harty 2012].
- 엘라피브라노는 PPARα 수용체를 활성화시켜 마이셀에서 흡수 증가를 통해 담즙산 합성 감소, 담즙산 흡수 증가 및 담즙산 해독 증가를 일으킴[Ghonem 2015]. PPARδ의 활성은 담즙 화합물 수송과 흡수의 조절을 포함하는 담즙 항상성에 대해 유익한 효과를 이끌어냄[Chu 2021; Kouno 2022]. 또한 PPARα 및 PPARδ 수용체 활성은 다른 염증 경로(각각 핵인자 카파 B[NF-$\varkappa$B] 및 B세포 림프종 6[BCL6] 경로)에 대해 작용함으로써 항-염증 효과도 나타냄[Lee 2003; Pawlak 2014].
- 다양한 시험관내 및 생체내 시험들이 엘라피브라노의 작용기전을 설명하고, 간 손상, 염증 및 섬유증에 대한 엘라피브라노의 간 보호 특성과 유익한 효과를 입증하기 위해 실시되어 이들 약리시험은 PBC의 치료에 대한 엘라피브라노의 사용을 뒷받침함
- 시험관내 리포터 유전자 분석은 엘라피브라노와 주요 대사체인 GFT1007이 인간과 설치류 PPAR 동형체(isoform) 둘 모두에 대해 비슷한 선택성 프로파일을 가진 PPAR 작용제임을 나타냈음. 엘라피브라노와 GFT1007은 인간 PPARδ보다 인간 PPARα의 활성에 대해 3.8배 및 5.4배 선택성을 나타냈음. GFT1007과 달리 주요 순환 글루쿠론산화 대사체인 라세믹 GFT3351과 그 아글리콘 전구체인 라세믹 GFT4775는 엘라피브라노의 약리적 활성에 대해 유의하게 기여하지 않았음
- 인간 간세포에서 엘라피브라노와 GFT1007은 PPARδ 활성을 통한 것과 비슷하게 퍼옥시좀 PPAR 표적 유전자가 아닌 미토콘드리아 PPAR 표적 유전자의 발현을 유도하나, 이와 대조적으로, 설치류 간세포에서 엘라피브라노와 GFT1007은 PPARα 활성을 통한 것과 비슷하게 미토콘드리아 및 퍼옥시좀 표적 유전자 둘 모두의 발현을 유도함. 이러한 인간 대 설치류 간세포에서 엘라피브라노와 GFT1007에 의한 유전자 발현 조절의 차이는 설치류 종에 대한 엘라피브라노의 만성 투여 후 유도된 설치류 특이적 퍼옥시좀 증식과 간 비대를 설명할 수도 있음(독성시험에서 실시된 간 유전자 발현 시험 결과 참고).
- NASH(비알코올성 지방성 간염(Nonalcoholic steatohepatitis))은 당뇨 db/db 마우스에서 MCD(메티오닌과 콜린 결핍(methionine and choline-deficient)) 식이를 제공함으로써 유도될 수 있는 간 병리 상태인데. 용량 의존적 방식의 식이에 의해 유도된 간 거대 지방증 및 간 염증이 발생한 마우스에서 MCD 식이와 엘라피브라노 경구 투여와의 병행을 통해 간 내 중성지방과 콜레스테롤이 대조 식이를 섭취한 마우스에서 측정된 것과 비슷한 레벨까지 감소되어 유도된 간 거대 지방증 및 간 염증이 방지되었음을 입증하였음. 또한, 엘라피브라노는 간 기능 장애의 표지자인 ALT(알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase))의 혈중 농도를 강하고 용량 의존적으로 감소시켰음.

- 사염화탄소(CCl4, carbon tetrachloride)로 유도된 간 섬유증의 랫트 모델에서 2주 동안 엘라피브라노를 투여한 결과, 가속화된 전반적인 간 병리의 역전을 유도했으며, 이는 섬유증 감소와 섬유증 유발 및 염증성 유전자 발현 감소에 의한 엘라피브라노의 간 보호 효과를 입증하였음. 해당 시험은 엘라피브라노가 섬유증 및 염증과 같은 병리와 관련된 다양한 기전에 작용함으로써 잘 알려진 실험적 모델에서 간 섬유증의 해결을 가속화함을 입증했음
- 2차 약력학시험은 주요 활성대사체인 GFT1007이 아닌 엘라피브라노가 선택적이지만, 다수의 단백질 키나아제 억제제이며, 억제된 단백질 키나아제의 대부분이 간 섬유증의 발생에 역할을 하는 것으로 알려져 있어, 이러한 억제가 엘라피브라노의 항섬유증 활성에 기여할 수도 있음.
- 시험관내에서 시험된 수용체 73개 중 1개(아드레날린성 α2A 수용체)를 억제한 미량 대사체를 제외하면, 엘라피브라노와 대사체들은 표준 리간드와 다수의 수용체, 채널, 수송체 및 시토크롬 P450(CYP) 효소의 결합에 영향을 주지 않았음. 또한, 엘라피브라노는 인간 PPAR 외의 다른 핵 수용체를 활성화하지 않았음. 중요한 점은 엘라피브라노가 구성적 안드로스탄 수용체(CAR, constitutive androstane receptor) 및 프레그난 X 수용체(PXR, pregnane X receptor)도 활성화하지 않았는데, 이들의 활성은 간에서 CYP 유전자의 발현을 유도하는 것으로 알려져 있음
- 엘라피브라노 안전성 약리시험 프로그램은 ICH(국제의약품규제조화위원회(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)) 권고와 비임상시험관리기준(GLP, Good Laboratory Practice) 규정을 충족하였음. 이들 시험은 심장혈관 기능, 호흡계 및 중추신경계에 대해 엘라피브라노가 유해한 영향을 줄 가능성이 없음을 입증했으며, 엘라피브라노가 마우스와 랫드에서 체중 증가을 유도하지 않으며, 랫드에서 로지글리타존에 비해 적은 혈액 희석 효과를 나타냈음(둘 모두 PPARγ-매개 부작용으로 알려짐)을 확인하였음

5.2. 효력시험

(1) 1차 약력학								
시험항목	**시험계**	**시험경로**	**용량 또는 농도**	**마리수/성별**	**시험성적**	**시험기관**	**GLP 시험**	**시험번호**
시험관내(In vitro)								
인간 및 설치류 PPAR 동형체(isoform)에 대한 엘라피브라노와 대사체의 활성	Gal4-h/mPPAR 구조를 발현하는 원숭이 신장 COS-7 세포	In vitro	$1x10^{-4}$ ~ $1x10^{2}$ μM	NA	- 엘라피브라노 및 시험된 대사체 모두 인간과 설치류 수용체 간 비교에서 비교적 비슷한 프로파일을 나타내며 PPAR 동형체를 활성화시켰음. - 엘라피브라노와 주요 대사체 GFT1007은 인간 및 설치류 PPAR에 대해 비슷한 프로파일과 동일한 활성을 나타냈음 - 둘 모두 PPARγ 및 PPARδ보다 PPARα에 대해 약 3배~8배 더 강한 활성을 나타냈음. - 엘라피브라노는 설치류 PPARδ보다 인간 PPARδ에 대해 더 강력하며, EC50 수치의 반 로그 차이(0.177 대 0.336) 및 더 높은 비율의 Emax 수치(각각 55% 대 31%)를 나타냈음	GENFIT, Loos, France	X	GFT505_PHA1_0644v2
인간 및 설치류 PPAR 동형체에 대한 라세믹 GFT3351 및	Gal4-h/mPPAR 구조를 발현하는 원숭이	In vitro	라세믹 GFT3351: 0.001~ 10 μM	NA	- 라세믹 GFT3351: 어떤 PPAR 동형체에 대해서도 약리적 활성을 나타내지 않았음. - 라세믹 GFT3351의 아글리콘 전구체인 라세믹 GFT4775: PPAR 동형체에 대한 제한된 약리적 활성을 나타냈음(엘라피브라노	GENFIT, Loos, France	X	GFT505_PHA1_094

라세믹 GFT4775의 활성	신장 COS-7 세포		라세믹 GFT4775: 0.003~ 30 μM		대비 인간 PPARα에 대해 400배, PPARγ에 대해 14배 더 약한 약리적 활성을 보임, PPARδ에 대해 활성 없음).			
엘라피브라노 또는 GFT1007 치료를 받은 마우스, 랫드 및 인간 간세포의 유전자 발현 비교 분석	마우스, 랫드, 인간 간세포	In vitro	엘라피브라노 또는 GFT1007 0.1 – 10 μM	NA	인간 간세포에서의 결과 - 엘라피브라노와 GFT1007은 미토콘드리아 유전자 PDK4(세포주에 따라 최대 20~70배까지) 및 CPT1A(세포주에 따라 최대 8배까지) PPARδ 활성을 통한 것과 유사하게 유의미한 발현의 증가를 유도하였음. 이와 대조적으로, ACOX1 및 EHHADH는 어떤 효과도 나타내지 않았음 - 설치류 간세포에서의 결과 - 엘라피브라노와 GFT1007은 PPARδ 활성을 통한 것과 비슷하게 미토콘드리아 및 퍼옥시좀 유전자 둘 모두의 발현을 유의하게 유도했음. - 엘라피브라노와 GFT1007에 의해 유도된 미토콘드리아 유전자(PDK4, CPT1A) 발현 증가의 크기는 설치류 세포에서보다 인간 세포에서 유의하게 더 컸음.	GENFIT, Loos, France	X	GFT505_PHA1_067
생체 내(in vivo)								
MCD 식이에 의한 db/db 마우스에서 유도된 NASH에 대한 엘라피브라노와 GFT1007의 예방 효과	마우스/ db/db	Oral (diet)	엘라피브라노 1, 3, 9 mg/kg/day, GFT1007 8 mg/kg/day	7-8M	- 인슐린 저항성 마우스에서 개발된 NASH의 실험적 모델에서 간 기능 및 조직학적으로 평가된 섬유증, 지방증 및 염증에 대해 엘라피브라노와 주요 대사체 GFT1007의 예방 효과가 입증되었음	GENFIT, Loos, France	X	GFT505_PHA1_068
랫드에서 CCl4로 유도된 간 섬유증에 대한 치료 효과	랫드/ Sprague-Dawley	Oral (diet)	엘라피브라노 4주간 30 mg/kg/day	6-12M	- 엘라피브라노는 간 섬유증 실험 모델에서 확증된 간 섬유증의 후속 발생을 차단하고, 유발된 거대 및 미세 지방증과 간 염증을 회복시킴을 입증하였음.	GENFIT, Loos, France	X	GFT505_PHA1_061
(2) 2차 약력학								
시험관 내에서 핵 수용체(NR) 패널에 대한 엘라피브라노 활성의 평가	Gal4-NR의 구조를 발현하는 원숭이 신장 COS-7 세포	In vitro	0.001~10 μM	-	- 핵 수용체는 각각의 기준 리간드에 의해 활성화되었으나, 엘라피브라노는 시험된 핵 수용체인 PXR, CAR, Erα, MR, PR, FXR, LXRα, LXRβ, HNF4, SF-1, ERR, ROR, LRH 중 어느 것도 활성화하지 않았고, PPAR 핵 수용체를 특이적으로 활성화하였음.	GENFIT, Loos, France	X	GFT505_PHA1_016
엘라피브라노, GFT1007, GFT1686, GFT1020, GFT1119, GFT1326의 비표적 활성에 대한 효소 및 방사성 리간드 결합 분석 평가	67개의 선택된 재조합 수용체 및 채널 // 72개의 선택된 재조합 수용체, 채널 및 효소계 // 73개의 선택된 재조합	In vitro	10 μM	-	- 엘라피브라노와 대사체 GFT1007, GFT1686, GFT1020, GFT1119, GFT1326의 효소 분석 및 방사성 리간드 결합 분석의 확장 패널에 대한 비표적 효과에 대해 10 μM에서 검사한 결과, 시험된 화합물들은 평가된 표적 중 어느 것에 대해서도 활성을 나타내지 않았으나, 예외적으로 비주요 대사체인 GFT1326는 인간 아드레날린 α2A 수용체의 62% 억제를 나타내었음	MDS Pharma Services Taipei, Taiwan	X	GFT505_PHA2_002a/_002b/_006a/_006b/_006c/_006d

	수용체, 채널 및 효소계							
TGFβR1와 TGFβR2에서 엘라피브라노와 GFT1007의 선택성 프로파일링 // 9개의 단백질 키나아제를 이용한 엘라피브라노의 선택성 프로파일링 // 15개의 단백질 키나아제를 이용한 엘라피브라노와 GFT1007의 선택성 프로파일링 // 300개의 단백질 키나아제의 억제에 대한 프로파일링	재조합 단백질 키나아제	In vitro	10 μM	-	- 엘라피브라노와 주요 활성 대사체 GFT1007은 재조합 단백질 키나아제의 확장 패널에서의 억제 효과에 대해 10 μM에서 시험한 결과, 엘라피브라노가 여러 단백질 키나아제 억제제이며 선택적인 반면, GFT1007은 시험된 단백질 키나아제 중 어느 것도 억제하지 않았음	ProQinase GmbH, Freiburg, Germany	X	GFT505_PHA1_072/_073/_074/_089
7개의 단백질 키나아제에서 IC50 프로파일링 // 20개의 단백질 키나아제에서 IC50 프로파일링	재조합 단백질 키나아제	In vitro	$3 X 10^{-3}$ ~ $1 X 10^{2}$ μM	-	- 엘라피브라노는 시험된 모든 단백질 키나아제에 대해 유의한 억제를 나타냈음, - IC50 수치 범위는 0.87 μM(PDGFRα) ~ 24.1 μM(PAK2)까지 였음 - 엘라피브라노는 PDGFRβ에 대해 소라페닙보다 31배, VEGF-R1보다 35배, VEGF-R2에 대해 234배, FGF-R2보다 24배, FGF-R3에 대해 4배, KIT에 대해 2배 덜 강했음 - 엘라피브라노는 FGF-R4의 억제제였으나, 소라페닙은 FGF-R4의 억제제는 아니였음. - (결론) 엘라피브라노는 여러 키나아제의 억제제이고 소라페닙보다 더 낮은 강도를 나타냈음	ProQinase GmbH, Freiburg, Germany	X	GFT505_PHA1_075/_090
PDGFRβ 단백질 키나아제에서 엘라피브라노의 작용기전의 결정	재조합 단백질 키나아제	In vitro	3, 10, 30 μM	-	- 시험 화합물의 존재 유무에 따른 PDGFRβ의 KM[ATP]과 Vmax; 30μM의 엘라피브라노는 PDGFRβ에 대한 KM [ATP]에 대해 5.15배 유의한 증가를 발생시켰음. 또한 PDGFRβ에 대한 Vmax는 2.25배까지 감소되었음. - 엘라피브라노의 작용기전은 대부분 ATP-경쟁으로 분류되었으며, 중간 정도의 경향성을 나타냈음.	ProQinase GmbH, Freiburg, Germany	X	GFT505_PHA1_076
Pharmacodynamic Drug Interactions: No pharmacodynamic drug interaction studies were performed with elafibranor								
CCl4=carbon tetrachloride, CERB=Centre de Recherches Biologiques, CNS=central nervous system, CTD=common technical document, db/db mice=insulin-resistant mice, cDNA=complementary deoxyribonucleic acid, h=human, hERG=human ether-a-go-go-related gene, HEK=human embryonic kidney, IC50=half maximal inhibitory concentration, m=murine, MCD=methionine- and choline-deficient, NASH=nonalcoholic steatohepatitis, NR=nuclear receptor, PDGFR=platelet-derived growth factor receptor, PPAR=peroxisome proliferator-activated receptor, TGFβR=transforming growth factor beta receptor.								

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

(1) 안전성 약리학								
시험항목	시험계	시험	용량 또는	마리	시험성적	시험	GLP	시험

		경로	농도	수/성별		기관	시험	번호
시험관내(in vitro)								
hERG 채널에서 엘라피브라노의 잠재적인 영향	hERG cDNA가 안정적으로 형질전환된 HEK-293 세포	In vitro	엘라피브라노 7.5 μM	6 cells/군	- 제제 분석 결과: 실제 엘라피브라노 농도는 약 7.5μM였음 이는 80mg 엘라피브라노 치료 용량에서 예상된 최고 혈장 농도(Cmax)보다 500배 이상 더 높은 것임. - 해당 시험 농도에서 엘라피브라노는 hERG 꼬리 전류의 약 20% 억제를 나타냈음. - 대조군: Tyrode 완충액에서 세척 기간 후 기준 물질 E-4031 100nM에서 hERG 꼬리 전류의 95% 억제함으로써 실험 시스템을 밸리데이션했음. - (결론) 엘라피브라노는 심장 재분극에 영향을 줄 것으로 예상되지 않음.	CERB, Baugy, France	O	*GFT505_PHA2_001b
hERG 채널에서 GFT1007의 잠재적인 영향	hERG cDNA가 안정적으로 형질전환된 HEK-293 세포	In vitro	GFT1007 10 μM	6 cells/군	- 10μM GFT1007은 hERG 꼬리 전류의 억제를 나타내지 않았음. 해당 농도는 80mg 엘라피브라노 치료 용량에서 예상된 혈장 Cmax보다 약 500배 더 높음 - Tyrode 완충액에서 세척 기간 후 기준 물질 E-4031 100nM에서 hERG 꼬리 전류의 85% 억제를 유발함으로써 실험 시스템을 밸리데이션했음 - (결론) GFT1007은 심장 재분극에 영향을 줄 것으로 예상되지 않음	CERB, Baugy, France	O	*GFT505_PHA2_001c
설치류의 지방세포에서 지방생성에 대한 엘라피브라노, GFT1007, GFT1590, GFT1591의 영향	마우스 지방세포 (3T3-L1 세포)	In vitro	엘라피브라노, GFT1007, GFT1590, GFT1591 0.1~100 μM	2 experiments	- PPARγ-관련 효과: 엘라피브라노, GFT1007 및 GFT1591에 대해 비슷했음 - 엘라피브라노, GFT1007, GFT1591의 EC50 수치: 원형적 PPARγ 작용제 로지글리타존보다 아디포넥틴 분비에 대해 1 로그, 중성지방 축적에 대해 2 로그 더 높았음 - 이와 대조적으로, 대사체 GFT1590은 로지글리타존만큼 효과적이고 강한 것으로 나타났음 - (결론) 해당 시험은 설치류 시험관내 지방생성 모델에서 엘라피브라노, GFT1007, GFT1590, GFT1591의 PPARγ-관련 활성을 강조한 것으로, 이는 Gal4-PPAR 전이 활성 분석에서 규명된 바와 같음(시험번호 GFT505_PHA1_064v2 참조).	GENFIT, Loos, France	X	GFT505_PHA1_034
인간 초대(primary) 지방세포에서 지방생성에 대한 엘라피브라노, GFT1007, GFT1590, GFT1591의 영향	인간 초대 백색 전지방세포 (Human primary white preadipocytes)	In vitro	엘라피브라노, GFT1007, GFT1590, GFT1591 0.03~30 μM	2 experiments	- 엘라피브라노에 의해 유도된 중성지방 축적의 최대 반응: 이는 원형적 PPARγ 작용제 로지글리타존과 비슷했으나, 대사체들의 최대 반응은 더 낮았음 - 엘라피브라노와 대사체들의 EC50 수치: 로지글리타존보다 약 1 로그 더 높았음, 비슷한 강도를 나타낸 GFT1590은 예외였음. - 엘라피브라노 및 대사체들의 아디포넥틴 분비: 로지글리타존과 비슷한 크기로 유도하지 못했음 - (결론) 해당 시험은 인간 시험관내 지방 생성 모델에서 엘라피브라노, GFT1007, GFT1590, GFT1591의 PPARγ-관련 활성을 강조했으며, 이는 Gal4-PPAR 전이 활성 분석에서 규명된 바와 같음(시험번호 GFT505_PHA1_064v2 참조).	GENFIT, Loos, France	X	GFT505_PHA1_038
생체내(in vivo)								
의식있는 개에서	개/비글	Oral (gava	엘라피브라노 30, 100, 300,	3M /3F	- 의식 있는 개에게 경구투여된 엘라피브라노 30mg/kg은 심장혈관 매개변수에 대해 어떠	CERB, Baugy	O	*GFT505_PH

심혈관 안전성		ge)	1000 mg/kg		한 관련 효과도 유발하지 않았음. - 엘라피브라노 100, 300 및 1000 mg/kg 용량은 용량 의존적(지속시간에 대해)이고 지연되는 빈맥을 유발했음. - 의식 있는 개를 대상으로 경구투여된 30mg/kg에 상응하는 심장혈관 매개변수에 대한 엘라피브라노의 최대무독성량(NOAEL, no observed adverse effect level)은 관찰되지 않았음	,France		A2_005
CNS 안전성: 랫드에서 Irwin 테스트	랫드/Sprague-Dawley	Oral (gavage)	엘라피브라노 30, 300, 1000 mg/kg	8M	• (시험결과) - 해당 시험의 어떤 용량 레벨에서도 엘라피브라노 관련 이상반응이 없었음. - 동일 조건 하에서 양성 대조 물질인 클로르프로마진은 예상된 억제, 근육이완 및 저체온 효과를 유도함으로써 시험을 밸리데이션했다. • (신경행동 및 체온 효과에 대한 NOAEL) 1000mg/kg(시험된 최대 용량)과 같거나 더 높았음.	CERB, Baugy, France	O	*GFT505_PHA2_003
호흡계 안전성	랫드/Wistar	Oral (gavage)	엘라피브라노30, 300, 1000 mg/kg	8M	- 엘라피브라노 30 및 300mg/kg 용량에서 호흡 기능에 대한 영향은 없었음. - 엘라피브라노는 1000mg/kg 군에서 투여 후 30분 시점에 고점 호기 흐름 증가와 투여 후 30분 및 60분 시점에 일회 호흡량 증가를 약간 유발했음 - 동일 조건 하에서 양성 대조 물질인 카르바밀콜린 염화물은 예상된 기관지 수축 효과를 유도함으로써 시험을 밸리데이션했음. • (의식 있는 랫드에서 호흡 관련 매개변수에 대한 NOAEL) 300 mg/kg으로 설정됨.	CERB, Baugy, France	O	*GFT505_PHA2_004
C57Bl/6J 마우스에서 혈액 희석에 대한 영향	마우스/C57Bl/6J	Oral (gavage)	엘라피브라노 10, 100, 300 mg/kg	5F (2 experiments)	- 엘라피브라노는 체중 증가의 용량 의존적 감소를 초래하였으며, 적혈구 용적률에는 관찰된 영향이 없었음. - 로지글리타존은 체중 증가의 용량 의존적 증가와 용량 의존적 적혈구 용적률 감소를 유발했음	GENFIT, Loos, France	X	GFT505_PHA1_039
Sprague-Dawley 랫드에서 혈액 희석에 대한 영향	랫드/Sprague-Dawley	Oral (gavage)	엘라피브라노 10, 100, 300 mg/kg	5M	- 엘라피브라노는 용량 의존적 체중 증가의 감소를 초래했음. - 엘라피브라노는 투여 11일 후 적혈구 용적률 감소와 연관이 있었는데, 이는 랫드에서 지연된 혈액 희석 효과를 유발할 수도 있음을 시사하는 결과임. - 로지글리타존은 용량 의존적 체중 증가와 용량 의존적 적혈구 용적률 감소를 유발했음	GENFIT, Loos, France	X	GFT505_PHA1_040
(2) 약력학적 약물 상호작용 **- 엘라피브라노를 사용하여 실시된 약력학적 약물 상호작용 시험은 없었음**								
*denotes studies performed according to Good Laboratory Practice (GLP). CCl4=carbon tetrachloride, CERB=Centre de Recherches Biologiques, CNS=central nervous system, CTD=common technical document, db/db mice=insulin-resistant mice, cDNA=complementary deoxyribonucleic acid, h=human, hERG=human ether-a-go-go-related gene, HEK=human embryonic kidney, IC50=half maximal inhibitory concentration, m=murine, MCD=methionine- and choline-deficient, NASH=nonalcoholic steatohepatitis, NR=nuclear receptor, PDGFR=platelet-derived growth factor receptor, PPAR=peroxisome proliferator-activated receptor, TGFβR=transforming growth factor beta receptor.								

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

(1) 밸리데이션된 Caco-2 모델을 사용한 14C-엘라피브라노의 시험관내 투과성 평가 [시험번호 IPSEN-17-IPS000983]

- (시험결과)
  - 해당 시험은 14C-엘라피브라노가 높은 투과성 화합물임을 나타냈음. 실제로 14C-엘라피브라노의 A-B 겉보기 투과성(Papp)은 모든 조건에서 표준 물질인 미녹시딜(인체에 흡수된 분획은 90% 이상)의 높은 투과성보다 더 높았음
  - 또한, 14C-엘라피브라노는 ABC 수송체 BCRP, MDR1, MRP2를 함유한 Caco-2 세포주에서도 유출 수송 기질 활성을 나타냈음. 수송은 기준 억제제에 의해 최소 50%까지 억제될 수 있었는데, 이는 14C-엘라피브라노가 MDR1 및/또는 BCRP 및/또는 MRP2에 대한 기질일 가능성을 의미함

(2) 단회투여 약동학

(2-1) 랫드, 원숭이, 개, 미니피그 대상 10mg/kg 경구 및 2mg/kg 정맥내 투여 후 엘라피브라노의 PK [시험번호 GFT505_KIN3_007]

- (시험결과)
  - 흡수: 14C-엘라피브라노는 4개 종 모두에서 빠르게 흡수되어 Cmax(최고 혈장 농도, maximal plasma concentration)는 모든 종에서 경구투여 후 0.5~2시간 내에 도달되었음
  - 절대생체이용률: IV 또는 경구 투여 후 혈장 방사능의 비교는 4개 종 모두에서 중간 내지 높게 나타났음
  - 경구투여 후 방사능의 제거: 랫드 혈장에서 투여 후 24시간 내에 완전히 제거된 반면, 다른 종들은 투여 후 48시간 내에 제거되었음

(2-2) 원숭이 대상 50mg/kg 경구 및 5mg/kg 정맥내 투여 후 엘라피브라노의 PK [시험번호GFT505_KIN3_020, GLP-준수]

- (시험결과)
  - 흡수: 14C-엘라피브라노의 경구 투여 후 방사능은 투여 후 15분부터 혈장에서 정량이 가능하여, 원숭이에서 약물 관련 물질의 빠른 흡수를 나타내었음
  - 혈장 내 Cmax 도달 시간(Tmax): 경구 투여 후 2시간 및 정맥내 투여 후 5분 시점이었음.
  - 혈장 방사능의 평균 말단 반감기: 경구 또는 정맥내 투여 후 성별간 비슷했고, 범위는 19.1시간 ~ 22.5시간이었음
  - 총 방사능의 전신 노출: Cmax 및 AUC(농도시간곡선하면적)에 대해 두 투여경로 모두에서 성별간 비슷했음.
  - 혈장 방사능의 전신 이용률 범위: 계산된 경구 영양 투여의 전신 이용률 범위는 수컷 0.44~0.51 및 암컷 0.37~0.75였음.

(2-3) 독성시험 및 제1/2상 임상시험에서 사용된 다양한 제형의 원숭이 대상 10mg/kg 투여 후 엘라피브라노와 GFT1007의 PK 비교 [시험번호 GFT505_KIN3_013]

- (시험결과)
  - 엘라피브라노와 GFT1007의 혈장 레벨 대 시간 프로파일: 10mg/kg의 캡슐 제형과 현탁액 제형의 프로파일은 서로 비슷한 모양을 나타냈음. 높은 동물 간 변동성을 고려하면, 캡슐과 현탁액 투여 후의 엘라피브라노와 GFT1007에 대한 역학 매개변수들은 서로 비슷했음

(2-4) 수컷 랫드 대상 30mg/kg의 엘라피브라노 경구 투여 후 GFT3351 및 GFT4775 동족체의 PK [시험번호 GFT505_KIN3_031]

- (시험결과)
  - 엘라피브라노와 대사체들은 모든 분석된 검체에 존재하여 랫드가 엘라피브라노에 노출되었음이 확인되었음

- GFT4775과 GFT3351의 동족체들은 모두 엘라피브라노 투여 후 다른 레벨의 혈장 노출을 나타냈으나, 비슷한 약동학적 프로파일을 나타냈음
- GFT3351의 총 노출: 엘라피브라노 노출의 9.7%, 엘라피브라노+GFT1007 노출의 0.6%만을 나타냈음(덜 풍부함)
- GFT4775의 총 노출: 엘라피브라노 노출의 370.8%, 엘라피브라노+GFT1007 노출의 24.6%를 나타냈음(가장 풍부함).

(2-5) 원숭이 대상 100mg/kg의 엘라피브라노 경구투여 후 GFT3351 및 GFT4775 동족체들의 PK [시험번호GFT505_KIN3_030]

- (시험결과)
  - 엘라피브라노와 대사체들은 모든 분석된 검체에 존재하여 원숭이 모두 시험 약물에 노출되었음이 확인되었음
  - GFT4775 및 GFT3351의 동족체들은 다른 레벨의 혈장 노출을 나타냈으나, 비슷한 약동학적 프로파일을 나타냈음.
  - 주요 동족체: GFT4826(GFT3351의 동족체), GFT4821(상응하는 GFT4775의 아글리콘 동족체)
  - 덜 풍부한 동족체: GFT4823(GFT3351의 동족체), GFT4818(상응하는 GFT4775의 아글리콘 동족체)
  - GFT3351 동족체들에 대한 노출: 엘라피브라노 노출의 약 1600%, 엘라피브라노+GFT1007 노출 합계의 약 60%(AUCinf에 대해)를 나타냈음
  - GFT4775 동족체들에 대한 노출: 엘라피브라노 노출의 약 600%, 엘라피브라노+GFT1007 노출 합계의 약 20%(AUCinf에 대해)를 나타냈음.

(2-6) 원숭이 대상 50mg/kg의 엘라피브라노 경구투여 후 GFT3351 및 GFT4775 동족체들의 PK [시험번호 GFT505_KIN3_035]

- (시험결과)
  - 엘라피브라노와 대사체들은 모든 분석된 검체에 존재하여, 원숭이가 시험 약물에 노출되었음이 확인됨
  - GFT4775 및 GFT3351의 동족체들은 다른 레벨의 혈장 노출을 나타냈으나, 비슷한 약동학적 프로파일을 나타냈음
  - 주요 동족체 GFT4826(GFT3351의 동족체) 및 GFT4821(상응하는 GFT4775의 아글리콘 동족체))와 덜풍부한 동족체 GFT4823(GFT3351의 동족체) 및 GFT4818(상응하는 GFT4775의 아글리콘 동족체))는 위의 원숭이 대상 100mg/kg 단회 경구투여 결과와 일관되게 나타났음
  - GFT4775 동족체들과 GFT3351 동족체들의 제거 반감기: 약 15~20시간이었고, GFT1007의 제거 반감기와 비슷했음
  - GFT3351 동족체들에 대한 노출: 엘라피브라노 노출의 약 1404%, 엘라피브라노와 GFT1007 노출 합계의 약 78%(AUCinf에 대해)를 나타냈음
  - GFT4775 동족체들에 대한 노출: 엘라피브라노 노출의 약 339%, 엘라피브라노와 GFT1007 노출 합계의 약 19%(AUCinf에 대해)를 나타냈음.

(3) 반복투여 약동학

(3-1) 임신한 암컷 랫드 대상 엘라피브라노의 반복 경구투여 후 엘라피브라노, GFT1007, GFT3351, GFT4775 동족체들의 PK [시험번호 GFT505_KIN3_033]

- (시험결과)
  - GFT4775 및 GFT3351의 동족체들은 다른 레벨의 노출을 나타냈으나, 비슷한 약동학적 프로파일

을 나타냈음

- 주요 동족체: GFT4819(GFT4775 동족체) 및 GFT4824(상응하는 GFT3351의 동족체
- 덜 풍부한 동족체: GFT4820(GFT4775 동족체) 및 GFT4825(상응하는 GFT351의 동족체)
- 300 및 1000mg/kg/day에서 GFT4775 노출: 엘라피브라노 노출의 약 112-170%, 엘라피브라노와 GFT1007 노출 합계의 약 13%(AUCt에 대해)를 나타냈음.
- 300 및 1000mg/kg/day에서 GTP3351 노출: 엘라피브라노 노출의 약 6-9%, 엘라피브라노와 GFT1007 노출 합계의 약 0.5-1%(AUCt에 대해)를 나타냈음
- 해당 시험은 글루쿠로니드 대사체 GFT3351의 동족체들에 대한 노출이 매우 낮았으나, 엘라피브라노(30mg/kg)를 투여받은 랫드에서의 결과(시험번호 GFT505_KIN3_031)를 확증했음.

(3-2) 임신한 암컷 토끼 대상 엘라피브라노의 반복 경구투여 후 엘라피브라노와 GFT1007의 PK [시험번호 IPSEN- IPS001016]

- (시험결과)
  - 토끼들이 투여받은 실제 용량: 목표 용량보다 더 낮았음.
    투여된 30, 100, 300mg/kg/day 대신 GD6~GD13의 투여받은 실제 용량은 23.8, 87.4, 245.0mg/kg/day, GD14~GD19의 투여받은 실제 용량은 26.0, 80.8, 237.5 mg/kg/day에서 추정되었음.
  - 흡수: 엘라피브라노는 단회투여 및 14일의 1일 1회 반복 경구투여 후 빠르게 흡수되었음 (Tmax 중앙값 수치 범위는 0.5 ~ 1.5시간)
  - 혈장 노출(AUC): 엘라피브라노와 GFT1007 모두 단회 및/또는 반복 투여 후 증가했음. 목표 용량 30, 100mg/kg/day에서 투여 14일(GD19) 후 관찰된 엘라피브라노와 GFT1007의 혈장 노출은 단회투여(GD6) 후 관찰된 것보다 더 낮았음.
  - 평균 축적비: 30, 100mg/kg/day 두 목표 용량에서 엘라피브라노 0.17~0.47 및 GFT1007 0.5~2.38를 기록하여 노출의 시간 의존성을 나타냄. 목표 용량 300mg/kg/day에서 엘라피브라노 축적비는 0.30으로 시간 의존성을 나타낸 반면, GD6 및 GD19에서 노출은 축적비 1.09로 거의 비슷했음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

(1) 조직 분포 시험

(1-1) 경구투여 후 마우스에 대한 조직 분포 시험 [시험번호 GFT505-KIN3_16, GLP 준수]

- (결론) 수컷 알비노 마우스에 대한 14C-엘라피브라노의 단회 경구투여 후, 조직이나 기관에서 방사능 축적은 없었으며, 최고 농도는 소화관, 신장, 방광, 간에서 측정되었으며, 투여 168시간 후에는 방사능이 검출되지 않았음

(1-2) 경구투여 후 랫드에 대한 조직분포 시험[시험번호 GFT505_KIN3_005, GLP 준수]

- (결론) 수컷 Sprague-Dawley 랫트에게 14C-엘라피브라노의 경구 단회투여 후 조직 또는 기관에서 방사능의 축적은 없었음. 최고 농도는 소화관, 간에서 측정되었고, 투여 168시간 후 시점에 어느 기관에서도 방사능이 검출되지 않았음

(1-3) 경구투여 후 원숭이에 대한 조직 분포 시험 [시험번호 GFT505_KIN3_020, GLP 준수]

- (결론) 수컷과 암컷 시노몰구스 원숭이에게 단회 경구투여 후 14C-엘라피브라노는 위장관에서 전신 순환으로 빠르게 흡수되었고, 동물 신체 조직 내로 광범위하게 분포했음. 최고 농도는 소화관, 신장, 간에서 측정되었음. 방사능은 투여 24시간 후에 대부분 조직에서 검출이 가능했으나, 초기 시점에 비해 크게 감소되었음.

(2) 혈액 세포에서 단백질 결합 및 분포

(2-1) 엘라피브라노와 GFT1007의 인간 혈장 단백질 결합: 방법의 선택 [시험번호 GFT505_KIN1_007a]

- (결론) 인간 혈장 단백질에 대한 14C-엘라피브라노와 14C-GFT1007의 시험관내 결합은 평형 투석 방법이 혈장 단백질 결합을 측정하는데 충분한 것으로 밝혀져 평형 투석 방법(equilibrium dialysis methodology)을 사용하여 평가될 수 있음.

(2-2) 평형 투석에 의한 엘라피브라노와 GFT1007의 인간 혈장 단백질 결합 [시험번호 GFT505_KIN1_007b]

- (결론) 치료 농도에서 포화될 수 없는 엘라피브라노와 GFT1007의 전체적인 혈장 결합인 유리 분율(fu, free fraction)은 염증 증례 또는 고지질 상태의 경우에도 다르지 않다고 예상됨.

(2-3) 평형 투석에 의한 엘라피브라노와 GFT1007의 혈장 단백질 결합에 대한 종 간 비교 [시험번호 GFT505_KIN1_007c]

- (시험결과)
  - 엘라피브라노와 GFT1007(5 μM)은 종에 관계없이 혈장 단백질에 광범위하게 결합했음.
    실제로, 모든 비결합분율(fu) 수치는 화합물의 90% 이상이 혈장 단백질에 결합함으로써 컷오프 수치는 0.1 미만이었음. 따라서 유리 약물의 순환 레벨은 인간과 비임상 독성시험 종들 간 유의하게 다르지 않을 것으로 예상됨.
  - 시험된 모든 종에서 엘라피브라노와 GFT1007 모두에 대해 혈장 단백질 결합의 크기는 비슷했음. 단, 마우스는 GFT1007보다 엘라피브라노에 대한 혈장 단백질 결합이 더 높았음(91% 대 98%)
  - 최고 결합은 두 화합물 모두 인간 혈장에서 관찰되었음.

(2-4) 토끼 혈장에서 혈장 단백질에 대한 14C-엘라피브라노와 14C-GFT1007의 결합 평가 [시험번호 IPS/27-- IPS001012]

- (시험결과)
  - 1, 5, 10 μM의 14C-엘라피브라노 및 GFT1007은 토끼에서 단백질 결합이 매우 높았음.
  - 14C-엘라피브라노와 GFT1007는 각각 평균 99.50% 및 99.64%의 결합을 나타내었음.
  - 평균 회수 비율은 14C-엘라피브라노에 대해 94.8% 이상 및 GFT1007에 대해 101% 이상으로, 무시할만한 비특이적 결합을 나타냄

(2-5) 평형 투석에 의한 라세믹 GFT3351의 인간 혈장 단백질 결합 [시험번호 GFT505_KIN1_007d]

- (시험결과) 라세믹 GFT3351은 인간 혈장 단백질에 평균 fu 수치 0.22를 나타내며, 중간 정도 결합(76-80 % 결합)인 것으로 확인되었음.

(3) 태반 이동 시험

- 엘라피브라노를 사용하여 실시된 태반 이동 시험은 없었음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

(1) 생체시료에서 대사체의 화학구조 및 양

(1-1) 여러 종의 간 마이크로솜에서 엘라피브라노의 안정성 [시험번호 GFT505_KIN1_002]

- (결과)

- 엘라피브라노는 개와 인간 간 마이크로좀보다 랫드와 원숭이 마이크로좀에 의해서 더 빠르게 대사되었으며, 대사체 4개가 검출됨.
    - 주요 대사체 M2: 모든 종에서 검출됨(랫드 93%, 개 34%, 원숭이 81%, 인간 33%).
    - 대사체 M1: 개의 간 마이크로좀에서 22%, 다른 종에서는 미량만 관찰됨.
    - 대사체 M3 및 M4: 미량의 대사체로, 모든 종에서 총 방사능의 10% 미만으로 검출됨.

(1-2) 여러 종의 간 마이크로솜에서 엘라피브라노 대사의 규명 [시험번호 GFT505_KIN1_003]

- (결과) 검출된 4개의 대사체 구조는 가장 우세한 대사체 M1 및 M2에 대해 제안되었으며, M3 및 M4에 대한 제안은 낮은 레벨(10% 미만)로 인해 이루어지지 않았음

(1-3) 대사체 M1(GFT1326)의 구조적 정체성(identity)의 확인 [시험번호 GFT505_KIN1_009]

- (결과) 검출된 대사체 M1이 엘라피브라노의 카르보닐 부분의 환원 결과 나타난 화합물 GFT1326이었음.

(1-4) 대사체 M2의 구조적 정체성(identity)의 확인 (GFT1020) [GFT505_KIN1_016]

- (결과) 검출된 대사체 M2가 엘라피브라노의 S-산화 결과 나타난 화합물 GFT1020이었음.

(1-5) 여러 종의 간 마이크로솜에서 엘라피브라노와 GFT1007의 크로마토그래피 분리를 사용한 엘라피브라노 대사체들의 규명 [시험번호 GFT505_KIN1_010v2]

- (결과) 향상된 분석 조건으로 확인된 주요 대사체 3개는 GFT1326(M1), GFT1020(M2), **GFT1007(M3)**이었음.

(1-6) 간 마이크로솜에서 엘라피브라노와 GFT1007의 크로마토그래피 분리를 사용한 엘라피브라노 안정성 [시험번호 GFT505_KIN1_011v2]

- (시험결과)
    - 배양 1시간 후, 엘라피브라노는 랫드 마이크로솜에서 모두 대사되었으나(0%), 인간 간 마이크로솜에서 24%의 모약물이 남았음.
    - 엘라피브라노는 랫드와 인간 간 마이크로솜에 의해 주요 대사체 GFT1020(M2)으로 대사되었음.
    - GFT1007(M3) 및 GFT1326(M1)은 인간 마이크로솜에서 검출되었고 랫드 마이크로솜에서 덜 검출되었음.
    - 다른 대사체 M4와 M5는 랫드 및/또는 인간 마이크로솜에서 10% 미만 레벨로 검출되었으나, 구조는 명확히 밝혀지지 않았음.

(1-7) 간 마이크로솜에서 GFT1007의 안정성 [시험번호 GFT505_KIN1_013]

- (결과) GFT1007은 인간 간 마이크로솜보다 랫드에 의해 더 빠르게 대사되었음. 두 종 모두에서 GFT1007의 대사적 안정성은 <시험번호 GFT505_KIN1_011v2>에서 나타난 엘라피브라노의 그것과 비슷했음.

(1-8) 여러 종의 간 마이크로솜에서 GFT1007 대사의 규명 [시험번호 GFT505_KIN1_014v2]

- (시험결과) GFT1007에 대한 주요 대사체 5개가 모든 종의 간 마이크로솜에서 검출되었으며, M1 및 M2는 개의 마이크로솜에서 검출되지 않았음
    - 대사체 M1: GFT1007의 카르보닐 부분의 환원 결과 나타난 GFT1119로 제안되었음
    - 대사체 M2 및 M3: GFT1007의 하이드록실화 결과로 나타날 수 있음
    - 대사체 M4: 황 원자의 산화 결과로 나타난 GFT1686으로 제안되었음

- 대사체 M5: GFT1119의 산화 또는 GFT168의 카르보닐 부분의 환원 중 하나에 의해 나타날 수 있음

(1-9) 간 마이크로솜에서 GFT1007 환원의 키랄성 [시험번호 GFT505_KIN1_012]

- (시험결과)
  - 랫드와 원숭이 간 마이크로솜에서 광학이성질선택적 환원(enantioselective reduction)이 관찰되어 랫드에서는 광학이성질체 GFT1590만, 원숭이에서는 GFT1591만 관찰되었음
  - 개와 인간 간 마이크로솜에서는 GFT1007의 카르보닐 부분 환원에서 입체이성질체 선택성(stereoselectivity)은 부족하여 GFT1119의 광학이성질체(GFT1590/GFT1591)가 거의 동일 비중으로 검출되었음(GFT1590/GFT1591 ratios: 52%/48% in dog microsomes, 48%/52% in human microsomes)

(1-10) 엘라피브라노와 제1상 대사체들의 글루쿠로니드 결합체 생성 [시험번호 GFT505_KIN1_018]

- (시험결과) 글루쿠로니드 결합체에 대해 제안된 구조는 없었으나, 엘라피브라노 또는 대사체들의 알코올 또는 카르복실산 기에 글루쿠론산의 추가로 인해 발생하는 GFT505의 제2상 대사산물을 식별하는 데 도움이 되었음

(1-11) 여러 종의 엘라피브라노와 GFT1007의 제2상 대사체들의 규명 [시험번호 GFT505_KIN1_021]

- (시험결과) 간 마이크로솜에서 확인된 제1상 대사체들 외에 다음의 제2상 결합 반응이 관찰되었음:
  - 엘라피브라노, GFT1007 및 제1상 대사체들의 알코올 또는 카르복실산 기에 글루쿠론산 추가에 의한 글루쿠론산화 반응
  - 글루타티온 결합체: 엘라피브라노와 대사체 GFT1020은 Michael 유형 첨가를 통해 GSH와 비효소적으로 반응할 수 있으며, 이 반응으로 나타난 결합체는 제1상 반응(산화, 환원 및/또는 하이드록실화)에 따른 것일 수도 있음. 이런 종류의 결합은 엘라피브라노가 기질로 사용된 경우에만 관찰되었는데, GFT1007은 Michael 유형 반응을 통해 GSH와 반응할 수 없는 구조를 가지고 있기 때문임

(1-12) 여러 종의 간세포에서 엘라피브라노 안정성 [시험번호 GFT505_KIN1_004]

- (시험결과) 랫드와 원숭이 간세포보다 인간과 개의 간세포는 엘라피브라노의 더 느린 대사자인 것으로 밝혀졌음. 총 7개의 다른 대사체들이 배양 종료 시점에 배양된 배지에서 발견되었고, 이 중 2개(대사체 C 및 대사체 E)는 모든 종에서 생산되었음. 인간 간세포에 의해 생산된 가장 풍부한 대사체(대사체 F)는 원숭이 간세포에 의해서도 생산되었으나, 랫드와 개의 간세포에 의해 생산되지 않았음.
- (결론) 개 및 인간 간세포는 엘라피브라노의 느린 대사자로 간주될 수 있으며, 두 대사체가 모든 종에서 간에 의해 일정하게 생산되고 있음에도 대사 경로에 대한 종과 관련된 차이가 있음.

(1-13) 여러 종의 간세포에서 엘라피브라노 대사의 규명 [시험번호 GFT505_KIN1_005]

- (시험결과) 엘라피브라노와 랫드, 개, 원숭이 및 인간 1차 간세포의 항온배양 및 기존 또는 대사체학적 접근법에 의한 분석은 각각 8, 5, 4개 및 4개 잠재적 대사체 구조의 제안을 나타냈음. 간세포에서 표준 제2상 대사에 관여한 제안된 구조는 하이드록실화, 글루쿠론산화, 황산화 및 글루타티온 부가물을 포함하였음.

(1-14) 여러 종의 간세포에서 엘라피브라노와 GFT1007의 확인 [시험번호 GFT505_KIN1_022]

- (시험결과) 전반적으로, 동일한 대사체들이 종과 관계없이 모든 간세포에 의해 생산되었음. 엘라피브라노는 제1상 대사체들 외에 상응하는 글루쿠로니드 및 글루타티온 결합체(제2상 대사체들)가 Study

GFT505_KIN1_021와 같이 검출되었음. GFT1007는 제1상 대사체학적 반응은 GFT1119 및 GFT1686 형성을 포함하는 산화 및 환원 반응이었으며, 상응하는 글루쿠로니드 결합체(제2상 대사체)도 검출되었으나, GFT1007에 의해 관찰된 글루타티온 결합은 없었음

(1-15) 여러 종의 간세포에서 엘라피브라노 및 GFT1007 대사의 규명 [시험번호 GFT505_KIN1_004b, GLP 준수 시험]

- (결론) 전체적으로 광범위한 제1상 및 제2상 대사가 모든 종에 걸쳐 관찰되었고, MF8b를 제외하고 독특한 인간 대사체의 형성 또는 다른 종들보다 인간에서 불균형적으로 더 높은 레벨에서 형성된 대사체에 대한 증거는 없었음.

(1-16) 인간 장 마이크로솜에서 엘라피브라노 대사의 규명 [시험번호 GFT505_KIN1_023]

- (시험결과)
  - 제1상 대사체 5개가 검출됨. 모약물의 환원 및 산화 모두에 의한 결과로 간주되었음.
  - HIM에서 입수된 대사 프로파일: HLM에서 관찰된 것과 비교한 결과, 두 시스템 모두에서 같은 대사체들이 생성되었으나, 다음과 같이 모든 대사체가 동일한 비중으로 생산되지 않았음.
    - GFT1007: HIM 및 HLM 모두에서 낮은 레벨로 검출.
    - GFT1020: HLM에 주요 대사체로 검출되었으나 HIM에서는 미량으로 존재했음
    - GFT1326: HIM에서 주요 대사체로 검출되었고, HLM에서 더 낮은 레벨로 생산되었음.
    - 다른 두 대사체: HIM과 HLM 둘 모두에서 미량으로 검출되었음

(1-17) 랫드 혈장에서 엘라피브라노의 주요 대사체 규명 [시험번호 GFT505_KIN3_004]

- (시험결과) 엘라피브라노의 정체 시간에 용출된 주요 산물은 GFT1007이었고, 일부 미량의 엘라피브라노를 나타냈음.
- (결론) 랫드에서 주요 엘라피브라노 대사체는 GFT1007임.

(1-18) 마우스 혈장에서 엘라피브라노의 대사체 [시험번호 GFT505_KIN3_018]

- (결과) 마우스 혈장에서 관찰된 주요 대사체는 GFT1007로 확인되었고, 다른 미량 대사체들도 관찰되었음: 제1상 대사체들(GFT1326, GFT1119, GFT1686), 글루쿠로니드 결합체(제2상 대사체) 및 엘라피브라노와 환원된 글루타티온 간 반응 산물인 글루타티온 결합체(Michael 유형 첨가).

(1-19) 랫드 혈장, 담즙 및 소변에서 엘라피브라노의 대사체 [시험번호 GFT505_KIN3_017a]

- (시험결과)
  - 혈장 검체: 엘라피브라노 경구투여 2, 8, 24, 48시간 후 채취되었음. GFT1007은 2시간 및 8시간 시점에 주요 대사체로 검출되었고, 다른 7개 대사체도 검출되었음: 엘라피브라노 산화 및/또는 환원에 의해 나타난 제1상 대사체 6개(GFT1119 및 GFT1686 포함) 및 엘라피브라노와 환원된 글루타티온 간 반응으로 형성된 제2상 대사체 1개(Michael-유형 첨가).
  - 소변 검체: 엘라피브라노 경구투여 48시간동안 채취되었음. 엘라피브라노의 산화 및/또는 환원 결과로 나타난 대사체 중, 일부는 화합물 GFT1007, GFT1119, GFT1326, GFT1686, GFT1020으로 확인되었음. GFT1007의 글루쿠로니드 결합체 및 분자량 580g/mol인 또 다른 글루쿠로니드 결합체도 소변 검체에서 관찰되었음
  - 담즙 검체: 엘라피브라노 경구투여 24시간 후 채취되었고, 제1상 대사체 3개가 GFT1686을 포함하여 검출되었음. 랫드 담즙에서 관찰된 다른 대사체들은 글루쿠로니드 결합체이었음.

(1-20) 랫드 혈장 및 담즙에서 엘라피브라노의 대사체 및 장간 순환 [시험번호 GFT505_KIN3_017b]

- (시험결과)
  - 혈장 검체: 엘라피브라노는 주요 화합물, 대사체 GFT1007, 미량의 제1상 대사체 5개(GFT1119 및 GFT1686 포함)로 검출되었음.
  - 담즙 검체: 제1상 대사체 일부와 글루쿠로니드 결합체가 대부분 관찰되었고, 엘라피브라노는 낮은 레벨로, GFT1007은 관찰되지 않았으나, 글루쿠로니드 결합체는 주요 대사체로 발견되었음
  - 엘라피브라노와 GSH 간 Michael 유형 첨가의 산물로 추정된 글루타티온 결합체: 랫드 혈장과 담즙 둘 모두에 존재했음

(1-21) 랫드 혈액 및 혈장에서 엘라피브라노 이성질체화 [시험번호 GFT505_KIN2_009]

- (시험결과)
  - 랫드 혈액: 혈액 검체가 빛에 노출되었음에도 cis 이성질체의 고점이 검출되지 않이 이성질체화가 없음을 입증했음.
  - 랫드 혈장: 인공 조명 또는 빛이 차단되었음에도 이성질체화가 없었음(엘라피브라노 cis 이성질체 고점 면적은 정량하한 미만이었음). 하지만, 자연광 하에서 약 10%의 엘라피브라노 cis 이성질체가 관찰되었음.

(1-22) 랫드, 마우스 및 원숭이에서 엘라피브라노 대사 [시험번호 GFT505_KIN3_021, GLP-준수]

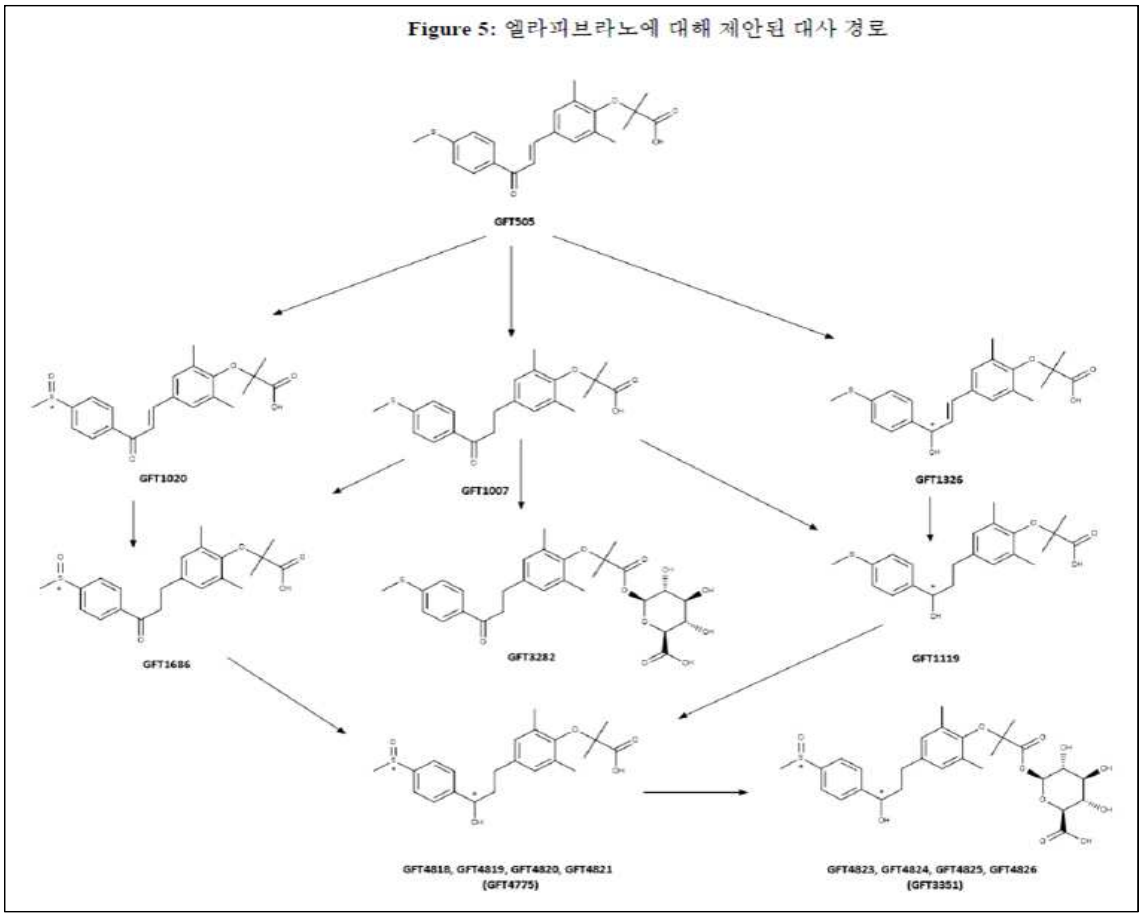
- (시험결과) 엘라피브라노의 GFT1007로의 대사는 랫드와 시노몰구스 원숭이 둘 모두에서 빨랐음
  - 전신 순환에서 순환 방사능 결과:
    - 측정된 초기 시간 시점(랫드 1시간, 원숭이 0.5시간): GFT1007가 주요 방사성 성분이었음
    - 랫드에서 투여 후 24시간까지: GFT1119 및 그 산화물이었음
    - 원숭이에서 투여 후 12시간까지: GFT1119 및 그 산화물, 추가적으로 대사체 M24 (GFT1686의 이성질체인 것으로 제안됨) 및 미확인 대사체 M4와 M22도 많았음
  - 소변 경로 배출
    - 엘라피브라노: 어느 종에서도 소변 경로를 통해 배출되지 않았음
    - GFT1007: 두 종 모두의 소변에서 거의 없었음
    - GFT1119의 산화물: 두 종 모두에서 많은 성분이었음.
    - GFT1686: 암컷 랫드 소변에서 풍부했으나, 수컷 랫드 소변에서 적었음.
    - 글루쿠로니드 결합체(GFT3351): 원숭이 소변에 많았으며, 랫트 소변에서는 없었음
  - 답즙 분비: 결합된 대사체들은 두 종 모두에서 담즙으로 분비되었음.
    - GFT1007의 황산 결합체: 랫드 담즙에서 검출됨. 원숭이 담즙엔 없었음
    - 글루쿠로니드 결합체인 GFT3282, GFT3351 및 GFT1119 글루쿠로니드: 원숭이 담즙에서 더 풍부했음.
  - 간 검체
    - 글루쿠로니드 결합체: 원숭이 간 검체에서 풍부함. 마우스 간에서 매우 낮은 레벨의 글루쿠로니드 결합체 GFT3282만 존재했음
    - GFT1007, GFT1119 및 이들의 산화된 대사체: 마우스 간에서 주요 대사체들이었음.
  - 신장 검체
    - 글루쿠로니드 GFT3351, GFT3282 및 GFT1119 글루쿠로니드, GFT1119와 산화 대사체: 상당한 농도로 원숭이 신장에서 관찰됨.
  - 랫드와 원숭이의 대변 대사체 프로파일: 주요 성분인 미변화 엘라피브라노와 매우 비슷했음.
    - GFT1007: 원숭이 대변에서 더 풍부하였음
    - GFT1119와 산화된 대사체: 두 종 모두에 존재했음
    - 미변화 엘라피브라노: 원숭이 대변에서 더 낮은 양이 관찰됨. 이는 원숭이에서의 경구 투

여 시, 더 큰 흡수를 나타내는 것일 수도 있고 또는 더 높은 비율의 소변 배설에 의해 나타났을 수도 있음(Study GFT505_KIN3_020 참조).

- (결론) 랫드와 원숭이에게 경구로 투여된 엘라피브라노의 결과는 비슷했음. GFT1007로 빠르게 대사되고 GFT1007, GFT1119 및 유도체들과, 특히 GFT1186은 암컷 랫드에서 제거된 엘라피브라노의 흡수된 용량을 나타냈음. 제2상 대사는 원숭이에서 설치류 종들보다 더 현저하였음. 랫드 대비 원숭이에서 더 큰 비율의 용량이 글루쿠로니드 GFT3351로 제거되었음. 글루쿠로니드 GFT3282는 원숭이 간에서 마우스 간보다 더 풍부했음.

(2) 가능한 대사 경로

- Figure 5. 현재 지식을 근거로 인간 혈장에서 엘라피브라노에 대해 제안된 대사 경로
  (시험번호 GFT505-114-10, 시험번호 GFT505_KIN1_004b)



(2-1) 엘라피브라노를 GFT1007로 대사시키는 역할을 하는 효소의 규명 [시험번호 GFT505_KIN1_024]

- (결론) 엘라피브라노를 GFT1007로 환원하는 역할을 하는 효소의 특성은 문헌에 기술되고 랫드 간에서 정제된 효소 α,β-케토알킨 환원효소에 대해 관찰된 특성과 비슷했음[Kitamura 1999; Kitamura 1990; Kohno 2005]. 랫드와 인간 간의 세포액 분획에서 발견된 환원효소가 최소한 엘라피브라노의 GFT1007로 생체내변환에 촉매작용을 하는데, 부분적으로 역할을 한다고 결론이 내릴 수 있음.

(2-2) 엘라피브라노의 GFT1007로 생체내변환에 촉매작용을 하는 효소의 후속 규명 [시험번호 GFT505_KIN1_024b_v2]

- (시험결과)
  - NADH 존재 하에 엘라피브라노에서 GFT1007로 환원: 간, 내장에서 관찰되었고 신장 세포액에서

적은 크기로, 폐 세포액에서 관찰된 활성은 없었음.

- NADPH 존재 하에 엘라피브라노에서 GFT1007로 변환: 간 세포액에서만 관찰되었음.
- 엘라피브라노의 GFT1007로의 환원에 촉매작용을 하는 α,β-케토알킨 환원제의 다양한 억제제 사용: 4-클로로머큐리벤조산 및 인도메타신의 존재 하에서는 완전히 억제됨, N-에틸말레이마이드에 의해서는 부분적으로 억제됨.
- 엘라피브라노의 GFT1007로 환원 보조인자: 황산구리(II)는 NADH 존재 하에서만 부분적으로 억제함. 청산칼륨에 의해 관찰된 엘라피브라노의 GFT1007로 환원 억제는 없었음.
- 엘라피브라노 및/또는 GFT1007의 다른 대사체로의 변환: 특히 NADPH의 존재 하에서 간, 내장 및 신장에서 발생했고(폐에서 활성 없음), 인도메타신은 엘라피브라노의 GFT1007로 변환에서 다른 대사체들의 생성에 영향이 없이 특이적으로 억제했음

(2-3) 엘라피브라노의 GFT1007로 생체내변환에 역할을 하는 효소의 규명: 시험계획서 최적화 [시험번호 GFT505_KIN1_024c]

- (시험결과) 초고성능 액체크로마토그래피(UPLC, ultra performance liquid chromatography)- MS/MS는 더 우수한 민감도 및 특이도를 제공했고, 후속 시험을 위해 이 분석법은 최적화되었음. 엘라피브라노의 GFT1007로 전환은 더 생리적인 농도인 10 μM에서 더 컸으며, 인도메타신의 억제 효과는 검출하기 더 쉬웠음. 따라서 이 실험 조건은 엘라피브라노의 GFT1007로 생체내변환에 대한 후속 시험들을 위해 유지되었음.

(2-4) 엘라피브라노의 GFT1007로 생체내변환에 촉매작용을 하는 효소의 규명 (NSAID 스크리닝) [시험번호 GFT505_KIN1_024d]

- (시험결과) 엘라피브라노의 GFT1007로 전환 시,
  - 인도메타신, 니플루믹산, 술린닥, 메페남산, 디플루니살, 디클로페낙산: 보조인자로써 NADPH 및 NADH 모두 존재 하에 가장 강한 억제제임
  - 멜록시캄, 피록시캄: 주로 보조인자로써 NADH 존재 하에 강한 억제제임
  - 이부프로펜, 아세트아미노펜(파라세타몰), 에토돌락, 세레콕시브: NSAID에 의해 검출된 억제는 없음

(2-5) PGR1 효소에 의한 엘라피브라노의 GFT1007로 전환 [시험번혼 GFT505_KIN1_024e]

- (시험결과)
  - NADPH 존재 하: 인간 재조합 PGR1은 주요 보조인자로써 엘라피브라노의 GFT1007로 변환에 촉매작용을 하였음. hrPGR1에 의한 엘라피브라노의 NADPH 의존적 대사는 인도메타신에 의해 억제되었으나, 아세트아미노펜에 의해서는 억제되지 않았음. 이러한 결과는 인간 간 세포액으로 입수된 결과와 유사함(Study GFT505_KIN1_024d).
  - NADH 존재 하: hrPGR1에 의한 엘라피브라노의 GFT1007로 전환은 매우 낮았으나, 인간 간 세포액으로 중간 정도였음, NADH 의존적 전환은 인도메타신에 의해 억제되었음. 이는 또 다른 NADH 의존적 효소가 세포액에서 엘라피브라노 대사에 관여할 수도 있음을 시사하는 것임

(3) 초회 통과 대사 (위장/간 초회 통과 효과)

(3-1) 랫드에게 정맥내로 5 mg/kg 투여 후 간 추출 비율의 결정 [시험번호 GFT505_KIN3_019]

- (시험결과)
  - 엘라피브라노와 주요 대사체 GFT1007의 혈장 농도의 말단 반감기(t1/2): 정맥내 투여 종료 시점에 최대값에 도달한 후 각각 2.12시간 및 0.92시간을 나타내며 감소했음.
  - 소변 배설: 투여된 용량의 0.0031 ± 0.0032% (범위: 0.0004 – 0.0066%)를 나타냈음.
  - 엘라피브라노의 신장 청소율: 0.018 mL/h (총 청소의 0.003%)로 추정되었음

- 비신장 청소: 0.55 L/h(총 청소율의 99.99%)로 추정되었음.
- 시험관내 혈액/혈장 비율은 약 160%인 것으로 밝혀졌음.
- 간 추출 비율: 중간 정도 추출에 상응하는 40%보다 더 높게 추정될 수 있음(다음의 가정을 전제로 산출: (i) 엘라피브라노의 비신장 청소는 간에서만, (ii) 시험관내 혈액:혈장 비율은 시험관내 상황에 적용, (iii) 추출된 비율은 본 실험에서 정확하게 결정함)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

(1) 배설 경로 및 크기

(1-1) 랫드, 원숭이, 개 및 미니피그를 대상으로 10mg/kg 경구 투여 및 2mg/kg 정맥내 투여 후 엘라피브라노의 배설 [시험번호 GFT505_KIN3_007]

- (결론) 14C-엘라피브라노는 랫드, 개, 미니피그, 원숭이에서 소변과 대변 경로 둘 모두에 의해 빠르게 청소되었음. 랫드와 원숭이에서 소변 배설의 비율은 경구 및 정맥 투여가 서로 비슷한데, 이는 경구 투여 후, 14C-엘라피브라노의 우수한 흡수를 시사하는 결과임. 랫드의 배설 경로는 주로 대변, 미니피그와 원숭이는 주로 소변, 개는 경구 투여 후 주로 대변, IV 투여 후 첫 24시간 내에 소변과 대변에서 비슷했음.

(1-2) 암컷 및 수컷 랫드를 대상으로 10mg/kg 경구 투여 또는 2mg/kg 정맥내 투여 후 엘라피브라노의 배설 [시험번호 GFT505_KIN3_003]

- (시험결과) 수컷과 암컷 랫드에서 14C-엘라피브라노 단회 경구 또는 정맥내 투여 후 방사능은 48시간 내에 완전히 제거되었음. 방사능은 주로 대변에서 배설되었고, 신장 경로의 기여는 적었음. 정맥내 투여 후 대변에서 방사능의 높은 레벨은 엘라피브라노에 대한 상당한 담즙 배설을 의미함. 정맥내 투여와 경구 투여 후 소변에서의 유사한 방사능 레벨은 14C-엘라피브라노의 경구 투여 후의 흡수가 우수함을 시사함.

(1-3) 수컷과 암컷 원숭이를 대상으로 50 mg/kg 경구 투여 또는 5 mg/kg 정맥내 투여 후 엘라피브라노의 배설 [시험번호 GFT505_KIN3_020, GLP 준수]

- (시험결과)
  - 배설물에서 14C-엘라피브라노 관련 방사성 물질의 제거는 비교적 느렸음
  - 배설 배턴은 수컷과 암컷 동물 간 비슷했으나 투여경로 간에 약간 달랐음.
    - 경구 투여 후: 대변은 14C-엘라피브라노 제거의 주요 경로로, 채취 기간 동안(168시간) 배설된 용량의 ca 40%를 나타냈으며, 소변 배설은 168시간 동안 배설된 용량의 ca 25%로 2차 제거 경로였음, 용량의 최대 25%까지 케이지 청소와 케이지 부스러기에서 종합적으로 회수되었음.
    - 정맥내 투여 후: 약물 관련 물질의 우세한 제거 경로는 소변(최대 ca 40%까지)이었으며, 대변 제거는 약 20%였음. 케이지 청소와 케이지 부스러기로 회수된 용량은 최대 25%를 차지했음
    - 전체 용량의 약 2~6%는 168시간 시점에 채취된 검체에 존재했는데, 이는 방사능의 제거가 검체 채취 기간 종료 시점에 불완전했을 수도 있음을 시사함.
  - 정맥내 투여 후, 방사능의 상당 부분이 대변에서 배설되었다는 사실은 엘라피브라노 배설이 담즙을 통해 주로 발생하며, 이는 전체적인 방사능의 지속성의 원인일 수도 있는 장간 재순환 가능성을 시사함.

(1-4) 수컷 및 암컷 랫드를 대상으로 한 50mg/kg 경구용 엘라피브라노의 배설 [시험번호

GFT505_KIN3_021, GLP-준수]

- (시험결과)
  - 경구 투여된 14C-엘라피브라노의 흡수: 빠르게 흡수되었고, 용량의 최소 ca 25%가 흡수되었는데, 이는 담관 삽관한 랫드에서 입수된 소변과 담즙에 존재하는 방사능 양에 의해 나타난 것과 같았음
  - 경구 투여된 14C-엘라피브라노의 배설: 빠르게 배설되었고, 투여 후 첫 24시간 동안 방사능의 ca 80%가 제거되었음. 약물 관련 물질은 간 담즙 경로를 통해 대부분 배설되었고(즉, 대변으로 배설 전 담즙 안으로), 신장을 통해 소변으로 적은 크기로 배설되었음. 소변 배설은 암컷에서 수컷보다 더 큰 것으로 나타났으나, 온전한 동물들에 대한 이러한 결과가 각 성별을 대표하지 않음

(1-5) 랫드 대상 10mg/kg 경구용 엘라피브라노의 담즙 배설 [시험번호 GFT505_KIN3_006, GLP 준수]

- (시험결과)
  - 경구 투여 후 첫 4시간 동안: 용량의 60%는 담즙에서 배설되었음
  - 경구 투여 후 24시간까지: 방사능의 71%가 담즙에서 배설되었음.
  - 내장으로 투여 후 첫 4시간 동안: 용량의 35%는 담즙에서 배설되었음
  - 내장으로 투여 후 24시간 내: 용량의 73%가 담즙에서 배설되었음
- (결론) 14C-엘라피브라노는 Sprague-Dawley 랫드에 경구투여 후 상당한 장간순환과 연관된 높은 담즙 배설을 나타냈음

(2) 모유 배설

- 엘라피브라노를 사용하여 실시된 모유 배설에 대한 시험은 없음

5.4.5. 약동학적 약물 상호작용

(1) 시토크롬 P450 및 UGT 반응 표현형 분석

(1-1) 엘라피브라노와 GFT1007의 시토크롬 P450 반응 표현형 분석 [GFT505_KIN1_015]

- (시험결과) GFT1007(5 μM)의 대사
  - CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4에 의해 유의하게 대사되지 않았음
  - CYP2C8에 의해서만 낮음 내지 중간 정도 대사를 나타냈음.
- (결론) GFT1007은 시험된 CYP 동족체들 중 어느 것에 의해서도 주요 대사를 나타내지 않음

(1-2) 14C-엘라피브라노의 시토크롬 P450 반응 표현형 분석 [시험번호 IPS/26-- IPS000977]

- (시험결과)
  - 시험 약물 외에 p ~ 6 방사성표지 성분들(M0a, M0b, M0, M1a, M1b 및 M2)이 14C-엘라피브라노를 rCYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2E1, 2J2와 살충제 수퍼좀TM(insect control SupersomesTM)과 함께 항온배양 후 관찰되었음
  - 관찰된 주요 성분: M0b(8.23%), M0(GFT1020, 53.3%) 및 M2(GFT1007, 15.1%)였으며, GFT1020 및 GFT1007는 주요 대사체들로 간주됨(총 검체 방사능의 10% 초과)
  - 14C-엘라피브라노의 대사:
    - rCYP2B6 및 2C19에 대해 관찰됨
    - rCYP1A2, 2A6, 2C8 및 2D6에 대해 적은 크기로 관찰됨
    - 관찰된 대사체들(M1b 및 M2)은 수퍼좀TM 안에서도 형성되었고, 대조 검체에서 관찰된 것 이상의 대사 증가는 없었으며, 존재하는 시토크롬 c 환원효소의 레벨과 상관관계가 없

음. 이로인해, M1b 및 M2(GFT1007)의 형성이 보조인자이고 시간 의존적임에도 이들은 CYP 의존적이지 않고 살충제 수퍼좀TM 안에 존재하는 시토크롬 c 환원효소의 레벨과 상관관계는 없음

- rCYP2C9, 2E1 또는 3A4에 의해 대사되지 않았음
- rCYP2J2 만이 살충제에서 관찰된 것보다 더 큰 정도로 14C-엘라피브라노를 대사했음. M2(GFT1007)는 살충제 검체에서 더 컸는데(19.9% ~ 35.4%), 이는 rCYP2J2가 해당 대사체의 형성에 관여하지 않음을 나타냄.

(1-3) 엘라피브라노와 GFT1007의 UGT 반응 표현형 분석 [시험번호 GFT505_KIN1_015b]

- (시험결과)
  - (엘라피브라노의 대사) UGT1A1 및 UGT2B15에 의해 유의하게 대사되지 않았음. UGT1A6 및 UGT1A9에 의해 낮음 내지 중간 정도, UGT1A3, UGT1A4, UGT2B7에 의해 중간 정도로 대사되었음.
  - (GFT1007의 대사) UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 및 UGT2B15에 의해 유의하게 대사되지 않았음, UGT1A3, UGT1A6 및 UGT2B7에 의해 낮음 내지 중간 정도 대사를 나타냈음.
- (결론) 엘라피브라노 및 GFT1007은 시험된 UGT 동족체 중 어느 것에 의한 주요 대사를 나타내지 않았음

(1-4) GFT4775의 UGT 반응 표현형 분석 [시험번호 GFT505_KIN1_028]

- (시험결과) 라세믹 GFT4775는 시험된 인간 UGT 재조합 효소 중 어느 것에 의해서도 대사되지 않았고, 반감기 수치는 시험된 모든 동족체에 대해 240분을 초과하는 것으로 결정되었음.

(2) 효소 유도 및 억제

(2-1) 엘라피브라노와 GFT1007에 의한 CYP 유도의 시험관내 평가 [시험번호 GFT505_KIN1_008]

- (시험결과) 엘라피브라노와 GFT1007은 CYP 활성의 유의한 유도를 발생시키지 않았음. 엘라피브라노와 GFT1007에 의한 CYP2D6 및 CYP4A1의 약간의 억제이 의심되었으나, 이와 관계없이 CYP2D6 및 4A1에 대한 기준 유도제들이 이용가능하지 않다는 사실은 이들 결과에서 고려해야함

(2-2) 엘라피브라노와 GFT1007에 의한 인간 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4의 유도 [시험번호 GFT505_KIN1_008b]

- (시험결과)
  - 세포독성 평가: 시험된 농도 범위에서 세포 생존력이 감소되지 않았음(95% 이상의 세포 생존력)
  - 최대 15 μM에서 시험된 엘라피브라노와 GFT1007는 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 mRNA 발현의 농도 의존적 유도 및 인간 간세포 배치 3개에서 효소 활성을 나타내지 않았음.
  - 건강한 시험대상자에 대한 생체내 평가: 엘라피브라노가 CYP3A4에 대해 민감한 기준 기질인 심바스틴의 PK에 영향을 주지 않음을 나타냈음(Module 5.3.3.4; Study GFT505-109-5).
  - 엘라피브라노에 의해 예상된 호르몬 피임제의 효과 감소는 없었음.

(2-3) 엘라피브라노에 의한 인간 시토크롬 P450 활성의 억제 [시험번호GFT505_KIN1_001b]

- (시험결과)
  - 엘라피브라노 1 μM 존재 하에 CYP 동족체들 중 어느 것에 대해서 관찰된 유의한 억제(최대 21.5%)는 없었음.
  - 엘라피브라노 10 μM 존재 하에 중간 정도 억제(35% 이상)는 CYP 동족체 CYP2C8, 2C9 및 2C19에 대해 발생했으나(CYP2C8에 대해 최대 억제 62.2%), 다른 시험된 CYP 동족체들에 대해

서는 없었음.

(2-4) 엘라피브라노와 GFT1007에 의한 인간 시토크롬 P450의 억제 [시험번호 GFT505_KIN1_001c]

- (시험결과)
  - CYP1A2 및 2D6은 엘라피브라노와 GFT1007에 의해 억제되지 않음.
  - 엘라피브라노: 중간 정도의 CYP2C9의 억제제였고, CYP2C19의 미량 억제를 나타냈음.
  - GFT1007: CYP2C9의 억제를 발생시키지 못했으나 약한 CYP2C9의 억제제로 확인되었음.
  - 시험 분자 둘 모두 CYP4A11의 약한 억제제였으나, 100 μM에서만 해당됨
  - 엘라피브라노와 GFT1007은 CYP3A4/5의 약한 억제를 나타냈으나, 미다졸람만이 기질로 사용되었음
  - 기준 대사체의 검출에 기술적 문제로 CYP2C8의 결과는 보고되지 않음

(2-5) 엘라피브라노와 GFT1007에 의한 인간 CYP2C8 및 CYP2C19의 억제 [시험번호 GFT505_KIN1_001d, GLP-준수]

- (결과)
  - 엘라피브라노 존재 하에 CYP2C8 활성의 중간 정도 용량 의존적 감소가 관찰됨, 30 μM에서 최대 67% 억제를 나타냈음.
  - 항온배양 전 두 조건(NADPH 존재 또는 부재) 간 억제 크기 또는 IC50 평가(약 15 μM)에서 유의한 차이는 나타나지 않았음. 이로인해, 엘라피브라노는 최대 30 μM 농도에서 CYP2C8의 직접적이고 중간 정도 억제제인 것으로 간주되었음.
  - CYP2C8 활성의 약한 용량 의존적 감소(30 μM에서 최대 43% 억제)는 NADPH와 함께 항온배양 전에 처리되었을 때 GFT1007의 존재 하에 관찰되었으나, NADPH 부재 하의 사전 항온배양에 의해 처리되었을 때 관찰된 억제는 없었음. 이로인해, GFT1007은 CYP2C8의 직접적 억제제인 것으로 간주되지 않았는데, NADPH 사전 항온배양에 의해서만 GFT1007에 의해 약한 억제가 발생했기 때문임.
  - 엘라피브라노와 GFT1007은 시험된 농도 범위, 즉 최대 30 μM까지에서 CYP2C19 활성을 유의하게 바꾸지 못했음. 이로 인해, CYP2C19 억제제인 것으로 간주되지 않음

(2-6) 엘라피브라노와 GFT1007의 인간 CYP2C8에 대한 시간 의존적 억제 [GFT505_KIN1_001e]

- (시험결과)
  - 엘라피브라노: 모든 조건 하에서 CYP2C8의 중간 정도 억제를 나타냈으나, CYP2C8의 비가역적 시간 의존적 억제제로 간주되지 않았음.
  - GFT1007: 모든 조건 하에서 CYP2C8의 매우 약한 억제제임을 나타냈고, CYP2C8의 비가역적 시간 의존적 억제제로 간주되지 않았음.
  - 엘라피브라노에 의한 CYP2C8의 억제 유형은 혼합 억제 특성인 것으로 결정되었음. 이 모델을 사용한 CYP2C8활성의 억제에 대한 엘라피브라노의 Ki는 5.35 μM인 것으로 검출되었음. 현재 DDI 가이드라인[FDA 2020; EMA 2012, PMDA 2018]에 따르면, CYP2C의 엘라피브라노 억제에 대한 R 수치 계산은 임상 DDI 시험이 필요하지 않음을 나타냄.

(2-7) 엘라피브라노와 GFT1007에 의한 인간 CYP2B6의 억제 [시험번호 GFT505_KIN1_001f]

- (시험결과) 엘라피브라노 또는 GFT1007의 존재 하에 CYP2B6 활성의 억제는 없었음.
- (결론) 엘라피브라노 및 GFT1007는 시험된 농도(0.1~25 μM)에서 인간 CYP2B6 활성을 억제하지 않음

(2-8) 라세믹 GFT3351에 의한 인간 시토크롬 P450 활성의 시간 의존적 억제 [시험번호

GFT505_KIN1_001g]

- (시험결과) 모든 양성 대조 화합물은 분석에서 예상된 시간 의존적 억제 IC50 이동을 나타냈으나, 대조적으로, 라세믹 GFT3351은 시험된 어떤 항온배양 조건 하에서도 시험된 CYP 효소를 억제하지 않았음.
- (결론) 라세믹 GFT3351은 인간 간 마이크로좀에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4의 가역적이거나 시간 의존적 억제제인 것으로 간주되지 않았음(기질로써 미다졸람 및 테스토스테론 사용).

(2-9) 엘라피브라노와 GFT1007에 의한 인간 시토크롬 P450의 가역적 및 시간 의존적 억제 [시험번호 CYP0625 R12-IPS000970]

- (시험결과)
  - 양성 대조군 억제제들: 예상된 동태를 나타냈고 모든 IC50 수치는 허용가능 한계 이내였음.
  - 엘라피브라노: CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4(IC50>100 μM)에 대해 억제를 나타내지 않거나 매우 약한 억제를 나타냈음; CYP2B6 (평균 IC50: 48 μM)의 약한 가역적 억제, CYP2C8 및 CYP2C9의 중간 정도 가역적 억제(각각 평균 IC50 2.4 및 8.7 μM). 또한 시험된 모든 CYP의 시간 의존적 억제제인 것으로 간주되지 않았음
  - GFT1007: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4(IC50>100 μM)에 억제를 나타내지 않거나 매우 약한 가역적 억제를 나타냈음; CYP2C9의 약한 가역적 억제(평균 IC50: 37 μM); CYP2C8의 중간 정도 가역적 억제(평균 IC50 10.3 μM). 또한 시험된 모든 CYP의 시간 의존적 억제제인 것으로 간주되지 않았음
- (결론) 현재 DDI 가이드라인[FDA 2020; EMA 2012, PMDA 2018]에 따르면, CYP의 엘라피브라노와 GFT1007의 억제에 대한 R 수치 계산은 임상 DDI 시험이 필요하지 않음을 의미함

(2-10) 엘라피브라노와 GFT1007에 의한 인간 UGT 효소의 억제 [시험번호 GFT505_KIN1_027, GLP 준수]

- (시험결과)
  - 엘라피브라노: UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A9의 효소 활성을 현저하게 억제(≥50%)하여, 중간 정도 억제제 임(IC50 수치 8 – 22 μM)
  - GFT1007: UGT1A1 및 1A6의 효소 활성을 현저하게 억제했음(≥50%). UGT1A6의 더 강한 억제제였음(IC50 수치 1.53 μM)
  - 엘라피브라노와 GFT1007은 다른 UGT 효소들의 50% 초과 억제를 나타냈고, IC50 수치는 결정될 수 없었음
- (결론) 현재 DDI 가이드라인[FDA 2020; EMA 2012, PMDA 2018]에 따르면, UGT의 엘라피브라노 억제에 대한 R 수치 계산은 임상 DDI 시험이 필요하지 않음을 의미함

(2-11) 라세믹 GFT3351에 의한 인간 UGT 효소의 억제 [시험번호 GFT505_KIN1_030]

- (시험결과)
  - 양성 대조 억제제: 예상대로 결과가 나왔고 시험 시스템은 인간 UGT 동족체들의 억제제를 검출할 수 있음을 입증했음
  - 라세믹 GFT3351: 시험된 농도 범위에서 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7을 유의하게 억제하지 않았음.
  - 라세믹 GFT3351은 용량 의존적 방식으로 4 μM부터 UGT1A6을 억제했고 100 μM에서 최대 67% 억제를 나타냈음. IC50는 35.7 μM로 계산되었음.
- (결론)
  - 라세믹 GFT3351은 인간 UGT1A6(IC50 수치 35.7 μM)의 약한 가역적 억제제인 것으로 간주되지

만, 임상적 결과를 나타낼 가능성이 없음. (엘라피브라노 120mg의 경구 단회투여 후 건강한 자원자에서 가장 풍부한 GFT3351 동족체의 Cmax는 약 0.9 μM; Study GFT505-118-13 참조),
- 라세믹 GFT3351은 인간 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7에 대해서는 억제제가 아님.

(3) 엘라피브라노와 GFT1007이 기질이 될 가능성 및 ABC의 억제제 및 흡수 수송체를 조사한 시험 [GFT505_KIN1_025]

- (시험결과- 엘라피브라노)
  - 흡수 수송체 OAT3 및 OATP1B3에 대해 강한 억제제임. IC50 각각 2.5 μM, 2.9 μM
  - 다른 흡수 수송체 OATP1B1, OAT1, OCT1, OCT2의 억제제는 아님
  - 유출 수송체 BSEP의 중간 정도 억제제임. IC50 13.7 μM
  - 유출 수송체 MRP2에 대한 기질이며, 특이도는 MRP2 수송체의 기준 억제제 존재 하에 입증되었음. 내장 흡수에 대한 영향은 엘라피브라노가 Caco-2 세포 모델에서 높은 수동 투과성을 입증한 바와 같이 MRP2 억제의 경우 예상되지 않음(Study IPSEN-17/IPS000983)
  - 흡수 수송체 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 및 OCT2의 기질이 아님
- (시험결과- GFT1007)
  - 흡수 수송체 OAT3 및 OATP1B3에 대해 약간 덜 강한 억제제임. IC50 각각 4.7 μM, 4.5 μM.
  - 유출 수송체 BSEP의 약한 억제제임. IC50 75 μM.
  - 시험된 흡수 수송체 OATP1B1, OAT1, OCT1, OCT2의 억제제가 아님
  - 시험된 수송체들이 기질이 아님(MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 및 OCT2)
  - 아토르바스타틴과의 병용: OATP1B3 수송체 억제 분석 결과 및 현재 DDI 가이드라인에 따라, 엘라피브라노는 OATP1B3 민감성 기질인 아토르바스타틴을 사용한 후속 임상 DDI 시험에서 평가되었음(Module 5.3.3.4; Study GFT505-115-11). 두 약물이 병용투여된 경우 아토르바스타틴의 PK에 대한 엘라피브라노의 임상적 유의한 영향은 없음.
  - 수송체 OAT3 및 BSEP에 대한 DDI 위험 평가는 현재 DDI 가이드라인[FDA 2020; EMA 2012, PMDA 2018]에 제시된 기준에 따라 실시되었고, 후속 임상 시험은 필요하지 않다는 결론을 내림

(4) MATE1 및 MATE2-K 흡수 수송체를 억제하는 엘라피브라노와 GFT1007의 잠재력 조사 [시험번호 GFT505_KIN1_025b]

- (시험결과) 엘라피브라노 및 GFT1007 모두 최대 10 μM 농도에서 MATE1- 또는 MATE2-K-매개 탐색 기질 축적을 억제하지 않았음. 양성 대조 실험은 적용된 세포에서 수송체들의 기능을 확인했음.

(5) 엘라피브라노와 GFT1007가 기질이 될 가능성과 P-gp 및 BCRP의 억제 잠재력을 조사 [시험번호 GFT505_KIN1_025c]

- (시험결과)
  - 억제제 존재 하에 계산된 유출 비율 수치를 근거로 화합물은 P-gp 또는 BCRP에 의해 시험대상에게 유출될 가능성이 없었음; 이는 P-gp 또는 BCRP 억제제의 존재 하에 결정된 유출 비율 수치와 억제제 부재 하에 입수된 상응하는 수치와 유의한 차이가 없음을 통해 확인되었음, 이러한 모든 결과를 근거로 엘라피브라노와 GFT1007은 인간 P-gp 또는 BCRP 수송체의 기질이 아닐 가능성이 높음.
  - 엘라피브라노와 GFT1007(최대 300 μM까지)의 MDR1-MDCK cells 또는 Caco-2 세포에서 P-gp 또는 BCRP 수송체를 억제하는 능력을 평가한 결과, 엘라피브라노는 BCRP에 대해 약한 억제 잠재력(IC50 17 μM)을 나타냈으나, P-gp의 어떤 억제도 나타내지 않았음. GFT1007은 P-gp 또는 BCRP 중 어느 것도 억제하지 않았음

- (결론)
  - 수송체 BCRP에 대해 현재 DDI 가이드라인[FDA 2020; EMA 2012, PMDA 2018]에 기술된 바와 같이 약물 장 농도의 기준을 적용한다면, 임상 DDI 시험은 순환 농도 대비 엘라피브라노의 꽤 높은 IC50 수치(17 μM)와 관계없이 권장되었음(Study GFT505B-216-1에서 PBC 환자에게 엘라피브라노 80 mg/day 투여 후 Cmax 2.1 μM). 하지만, 이는 320mg/L에서 엘라피브라노가 장액(약 pH 6.6)에서 자유롭게 용해될 수 있고 GFT1007 또는 다른 대사체로 전환되지 않는다고 추정됨
  - 장액에서 엘라피브라노의 낮은 용해도(Module 3.2.S.1.3), 장에서 엘라피브라노의 GFT1007로 변환(Study GFT505_KIN1_024b_v2), GFT1007에 의한 BCRP의 억제 부재(Study GFT505_KIN1_025c)를 근거로 BCRP의 엘라피브라노 억제로 인한 DDI의 위험은 최소한인 것으로 결론내림.
  - 이는 14일 동안 80mg에서 투여된 엘라피브라노가 알려진 임상 BCRP 기질인 심바스타틴 20mg의 약물동태에 영향을 주지 않았다는 사실을 확증했음(Study GFT505-109-5).

(6) 엘라피브라노와 GFT1007의 인간 BCRP 및 MDR1 유출(ABC) 수송체와 시험관내 상호작용 시험[시험번호 IPSEN-16-IPS000980]

- (시험결과)
  - 소포성 수송 분석에서 GFT1007는 BCRP 및 MDR1 기질이 아닌 경향을 나타냈음. 0.1, 1, 10, 22.5 μM에서 GFT1007의 축적이 ATP 및 AMP 존재 하에 비슷했고(용량의 1% 미만), 억제제도 ATP 의존적 축적에 영향을 주지 않았기 때문인데, 이는 시험된 조건 하에서 두 수송체(BCRP 또는 MDR1) 발현 모두 또는 대조 운반체에서 GFT1007의 활발한 축적이 없었음을 의미함. GFT1007의 회수율 수치는 수치가 4.5% 이상인 10 μM을 제외하고 98% 이상을 유지했음
  - 소포성 수송 분석에서 14C-엘라피브라노는 BCRP 및 MDR1 기질이 아닌 경향을 나타냈음. 0.3, 1, 10, 20 μM에서 14C-엘라피브라노의 축적이 ATP 및 AMP 존재 하에 비슷했고(용량의 1% 미만), 억제제도 ATP 의존적 축적에 영향을 주지 않았기 때문인데, 이는 시험된 조건 하에서 두 수송체(BCRP 또는 MDR1) 발현 모두 또는 대조 운반체에서 14C-엘라피브라노의 활발한 축적이 없었음을 의미함. 하지만, 14C-엘라피브라노의 회수율 수치가 매우 낮았고(약 20%) 엘라피브라노가 투과성이 높은 화합물이라고 알려져 있기 때문에 소포 시스템은 적절하게 고려되지 않았음.
- (추가 시험 결과) MDCKII-BCRP 및 Abcb1KO-MDCKII-MDR1 단층 분석에서 실시되었음:
  - 14C-엘라피브라노는 인간 BCRP 수송체의 기질임. 최대 유출 비율(ER, efflux ratio) 수치는 14C-엘라피브라노 농도에서 관찰되었고, 순 유출 비율(net efflux ration)은 10.46이었으며, 기준 억제제 존재 하에 순-ER 수치는 0.64로 감소했음.
  - 14C-엘라피브라노는 인간 MDR1 수송체가 아닌 경향을 나타냄, 유출 비율 수치는 두 세포주 모두에서 14C-엘라피브라노 농도 10 및 0.5 μM에서 2 미만이고, 순 유출 비율은 2 미만으로 유지되었다.
  - 14C-엘라피브라노의 회수율 수치는 모든 조건에서 91% 이상을 유지했음.
- (추가 본 시험 결과) 엘라피브라노가 BCRP의 기질임을 입증했음. 내장 유출 수송체로써 BCRP는 엘라피브라노 흡수에 영향을 줄 수도 있지만, 엘라피브라노는 Caco-2 세포 모델에서 수동 투과성이 높은 화합물인 것으로 나타나(Study IPSEN-17/IPS000983). 이 경우 활성 수송체의 역할은 수동, 농도 구배로 유발된 엘라피브라노의 흡수에 비해 무시할 수 있다고 간주됨. 엘라피브라노 내장 흡수는 BCRP 및/또는 MRP2 억제제일 수 있는 병용투여된 약물에 의해 영향을 받지 않아야 함

(7) 엘라피브라노, GFT1007 및 GFT3282가 인간 BSEP, MRP2, MRP3 유출(ABC) 수송체, 인간 OATP1A2 및 OATP2B1 흡수 수송체 및 랫드 Oatp1a1, Oatp1a4 및 Oatp1b2 흡수 수송체에 대한 기질이 될 잠재력을 조사한 시험[시험번호 GFT505_KIN1_026]

- (결과)
  - 엘라피브라노 및 주요 대사체 GFT1007은 시험된 조건 하에서 MRP3, OATP2B1, OATP1A2, rOatp1a1, rOatp1a4 및 rOatp1b2 수송체의 기질인 것으로 밝혀졌음.
  - 글루쿠론산화 대사체 GFT3282는 유출 수송체 3개만에 대해서 시험되어, 인간 MRP2 및 MRP3 수송체의 기질인 것으로 밝혀졌으나(각각의 특이적 억제제에 의해 확증됨) BSEP 수송체에 대해서는 아닌 것으로 밝혀졌음.

(8) GFT3351이 인간 수송체 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, BSEP, MRP2, MRP3 및 MRP4를 억제하는 잠재력을 조사한 시험 [시험번호 GFT505_KIN1_029]

- (결과)
  - GFT3351은 P-gp, BCRP, OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, BSEP 또는 MRP4의 억제제는 아님
  - GFT3351은 OATP1B1(IC50 > 100 μM), OATP1B3(IC50 > 10 μM), MRP2(IC50: 29.9 μM), MATE1(IC50 > 100 μM), MATE2-K(IC50 > 100 μM) 및 OCT1(IC50 > 30 μM)의 약한 억제제이고, MRP3(IC50: 6.47 μM)의 강한 억제제임

5.4.6 기타 약동학 시험

(1) 비알콜성 지방성 간염(NASH) 및 간 섬유증(Hepatic Fibrosis)의 설치류 모델에서 엘라피브라노와 GFT1007의 PK [시험번호 GFT505_KIN3_024]

- (결론) MCD 식이로 유발된 NASH db/db 마우스 및 섬유증 랫드의 혈장과 간에서 검출된 주요 산물은 GFT1007로, 설치류의 간 관련 병리학 모델인 NASH 마우스와 간 섬유증 랫드에서 엘라피브라노의 반복 투여가 혈장과 간에서 엘라피브라노 또는 GFT1007 중 하나의 축적을 초래하지 않음.

(2) 비글 개에게 300 및 1000mg/kg의 경구투여 후 엘라피브라노의 PK [시험번호 GFT505_KIN4_001a, GLP 준수]

- (결과) 엘라피브라노는 투여 전 검체를 제외한 모든 검체에서 존재했고, 두 용량 모두에서 시험약물에 노출되었음을 입증하였음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- (약리시험 결론) 엘라피브라노는 동물모델 및 시험관내 분석에서 안전성 약리시험 프로파일과 간 손상, 염증 및 섬유증에 대해 여러 유익한 효과를 나타냄으로써 PBC의 치료에 대한 사용을 뒷받침함.
- (흡수) 경구투여 후 엘라피브라노는 빠르고 잘 흡수되었으며, 랫드, 개, 원숭이에 대한 절대 생체이용률은 37 ~ 75%였음.
- (분포) 마우스, 랫드, 원숭이 대상의 조직 분포 시험 결과, 조직 또는 기관에서 14C-엘라피브라노의 축적이 없었으며, 모든 종에서 엘라피브라노 및/또는 대사체들의 최고 농도는 소화관(대장/소장 벽) 및 간에서 측정되었고, 이는 엘라피브라노 및/또는 대사체들이 간을 표적으로 하는 근거를 제시함. 원숭이에서 방사능은 신장 피질과 수질에서 비교적 높았는데, 이는 소변 배설과 일치함. 최저 농도는 중추신경계(뇌, 대뇌, 소뇌 및 척수), 눈의 수정체, 골격근, 골 표면의 조직이었음. 엘라피브라노 및 GFT1007은 종에 관계없이 혈장 단백질에 광범위하고 높게 결합(90% 초과 결합)되어, 이로인해, 유리 약물의 순환 레벨이 인간과 독성시험 종들 간에 다르지 않을 것이라고 예상됨. 글루쿠론산화 대사체인 GFT3351은 인간 혈장 내 단백질에 중간 정도로 결합함(76-80% 결합).
- (대사) 엘라피브라노는 약리학적 활성 대사체인 GFT1007로 빠르고 광범위하게 대사되어 혈장 농도는 모약물보다 최대 100배 더 높았으며, 약리학적 활성은 주로 활성 대사체 GFT1007에 의해 수행되

었음. 모든 종에서 엘라피브라노와 GFT1007 둘 모두에 대한 최고 혈장 농도 및 노출량은 단회투여 또는 반복투여 후 용량과 함께 증가했음. 마우스, 랫드, 개, 원숭이, 인간의 간 마이크로솜 및 간세포는 엘라피브라노의 시험관내 대사 안정성 및 대사 경로의 종 간 비교를 위해 사용되었는데, 간세포에서 대사는 광범위하고 빨랐으며, 제1상 및 제2상 대사체들 대부분 항온배양 첫 1시간 내에 형성되었음. 엘라피브라노는 랫드와 원숭이에 의해 개와 인간보다 더 빠르게 대사되었고, 이는 인간 간세포에 의한 대사와 가장 비슷했음. 독성시험 종에서 발견된 불균형적으로 더 높은 레벨로 형성된 주요 인간 대사체에 대한 증거는 없었음.

- (배설) 엘라피브라노와 대사체들은 혈장에서 빠르게 청소되며, 모든 종에서 주로 대변 경로에 의해 배설되고, 2차 제거 경로는 소변 배설로 랫트와 개보다 원숭이에서 더 우세한 제거 경로였음. 소변에서 주요 물질은 2단계 아실 글루쿠로니드 대사체 GFT3351이며, 입체 이성질체 4종의 라세미체임. 랫드에서 엘라피브라노 및/또는 대사체들은 담즙으로 빠르게 배설되었고 광범위한 장간 순환을 수행하여 엘라피브라노 및/또는 GFT1007이 간을 표적으로 하는 근거를 제시하였음.
- 자연광에 노출된 경우 엘라피브라노의 trans 이성질체는 cis 이성질체로 전환될 수 있어 이러한 이유로 엘라피브라노 및 엘라피브라노를 함유한 용액 또는 검체는 항상 낮거나 적색 안전 조명 하에 취급되어야 함
- (약동학적 약물상호작용 1) 반응 표현형 분석은 엘라피브라노와 GFT1007 둘 모두에 대해 주요 인간 CYP 및 UGT 동족체를 사용하여 실시되었음. 엘라피브라노와 GFT1007 모두 CYP 및 UGT 동족체 어느 것에 의해서도 주요 대사를 나타내지 않았음. 14C-엘라피브라노의 대사는 rCYP2B6 및 2C19에서 관찰되었고 rCYP1A2, 2A6, 2C8 및 2D6에 대해 적은 크기로 관찰되었지만, 관찰된 대사체들은 살충제에서도 형성되어 그 형성이 CYP 의존적인 것으로 간주되지 않았음. 전체적으로 GFT1007의 형성은 CYP 의존적이지 않았음. rCYP2J2만이 살충제 수퍼좀TM보다 14C-엘라피브라노를 많이 대사시켰고 GFT1020의 형성에 관여했음(Module 2.6.5; Study IPS-26/IPS000977). 주요 UGT 동족체를 사용한 반응 표현형 분석도 GFT3351의 아글리콘 전구체인 GFT4775에 대해 실시되었고, GFT4775는 시험된 UGT 동족체 7개의 어느 것에 의해서도 유의한 대사를 나타내지 않았음.
- (약동학적 약물상호작용 2) 약물 대사에 관여된 주요 시토크롬 P450(CYP) 효소의 유도 또는 억제로 인한 약물 상호작용(DDI, drug-drug interaction)의 위험은 제한되어야 함.
  - 시험관내에서 엘라피브라노 및 주요 대사체 GFT1007은 인간 간세포에서 CYP 활성을 유의하게 유도하지 않았으며, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4의 시간 의존적 억제제로 간주되지 않았음. 임상적으로 관련된 농도에서 엘라피브라노와 주요 대사체들은 병용약물의 CYP 매개 대사를 억제 또는 유도한다고 예상되지 않음
    - 엘라피브라노: CYP1A2, **CYP3A4** 및 CYP2D6의 억제하지 않거나 매우 약한 가역적 억제를 나타내지만, **CYP2C9** 및 CYP2C8에 대해 중간 정도의 억제와 CYP2B6, CYP2C19 및 CYP4A11에 대해 약한 억제를 나타냈음
    - 주요 대사체 GFT1007: CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 및 CYP2D6에 대해 매우 약한 가역적 억제, CYP2C9에 대해 약한 가역적 억제 및 CYP2C8에 대해 중간 정도의 억제를 나타내거나 억제하지 않았음
    - 대사체 GFT3351: CYP 효소들에 대해 가역적이거나 시간 의존적 억제를 나타내지 않았음.
  - 엘라피브라노에 의한 DDI 가능성:
    - 시험관내에서 엘라피브라노에 의한 CYP2C9의 중간 정도 억제가 관찰되지만, 건강한 시험자를 대상으로 한 생체내 평가에서 엘라피브라노가 **CYP2C9에 대해 민감한 기준 물질인 S-와파린**의 약물동태에 영향을 주지 않았음(Module 5.3.3.4; Study GFT505-112-8). 따라서 엘라피브라노의 CYP2C9 억제로 인한 DDI는 엘라피브라노와 CYP2C9에 의해 광범위하게 대사되는 다른 약물들을 병용투여한 경우 예상되지 않음.
    - 시험관내에서 엘라피브라노에 의한 CYP3A4의 약한 억제가 관찰되지만, 건강한 시험자를

대상으로 한 생체내 평가에서 엘라피브라노는 **CYP3A4에 민감한 기준 물질인 심바스타틴**의 PK에 영향을 주지 않았음(Module 5.3.3.4; Study GFT505-109-5). 이와같이 엘라피브라노에 의해 예상되는 호르몬 피임제의 유효성 감소는 없음

- (약동학적 약물상호작용 2) 약물 대사에 관여하는 효소인 주요 인간 유리딘 이인산(UDP, uridine diphosphate) 글루쿠론산 전이효소(UGT, glucuronosyl transferase)의 억제로 인한 DDI의 위험도 제한적임.
  - 엘라피브라노: UGT1A1, 1A3, 1A6 및 1A9의 중간 정도 억제제이며(반수 최대 억제 농도[IC50] 수치 8 ~ 22 μM), 임상적으로 관련된 농도에서 UGT를 억제한다고 예상되지 않음.
  - GFT1007: 더 강한 UGT1A6의 억제제이며(IC50 수치 1.53 μM), UGT1A6 억제의 위험에 대한 임상적 평가가 고려되어야 하지만, UGT1A6의 기질 프로파일을 고려하면 GFT1007에 의한 억제는 임상적 결과를 나타낼 수 있다는 가능성이 없음(소수의 대사체들은 UGT1A6에 의해 대사되며, UGT1A6를 통한 대사체들의 글루쿠론산화는 우세한 대사적 제거 경로가 아님. 예, 아세트아미노펜).
  - 라세믹 GFT3351: UGT1A6의 약한 억제제였으나 비임상적으로 관련된 농도에만 해당됨.
- (약동학적 약물상호작용 3)
  - 엘라피브라노: 시험관 내에서 OAT3(Organic Anion Transporter) 및 OATP1B3(organic anion transporting polypeptide)의 중간 정도 억제제였음.
  - GFT1007: 시험관내에서 OAT3 및 OATP1B3의 약간 덜 강한 억제제였음.
  - 엘라피브라노는 **OATP1B3 민감성 기질인 아토르바스타틴**을 사용한 후속 DDI 시험에서 두 약물이 병용투여 되었을 때 아토르바스타틴의 PK에 대한 엘라피브라노의 임상적으로 유의한 영향은 없음(Module 5.3.3.4; Study GFT505-115-11)
- (약동학적 약물상호작용 4)
  - 엘라피브라노: BSEP(Bile Salt Export Pump) 및 BCRP(Breast Cancer Resistance Protein)의 약한 억제제였음.
  - 현재 DDI 가이드라인에 따른 BCRP에 대한 임상적 DDI 시험은 IC50 수치가 17 μM으로 상당히 높음에도 불구하고 권장되고 있는데, 장액 내에서 엘라피브라노의 낮은 용해도(Module 3.2.S.1.3), 장에서 엘라피브라노의 GFT1007로 생체내변환(Study GFT505_KIN1_024b_v2), GFT1007에 의한 BCRP 억제가 없음(Study GFT505_KIN1_025c)을 근거로 하여 엘라피브라노의 BCRP 억제로 인한 DDI의 위험은 최소한인 것으로 결론이 내려졌음.
  - 14일 동안 1일 1회 80mg 투여된 엘라피브라노는 임상적 **BCRP 기질인 심바스타틴** 20mg의 약물동태에 영향을 주지 않았음에 의해 확증되었음(Module 5.3.3.4; Study GFT505-109-5).
- (약동학적 약물상호작용 5)
  - 엘라피브라노: MRP2(multidrug resistance-associated protein 2)와 BCRP의 기질로, 장관 유출 수송체로서 MRP2 및 BCRP는 엘라피브라노 흡수에 영향을 줄 수 있지만, Caco-2 세포 모델(Study IPSEN-17/IPS000983)에서 엘라피브라노는 수송체 부재 시. 높은 수동 투과성 화합물인 것으로 나타나, 엘라피브라노의 장 흡수는 BCRP 및/또는 MRP2 억제제일 수도 있는 병용투여 약물에 의해 영향을 받지 않아야 함.
  - GFT3351: MRP3의 중간 정도 억제제였으나, 문헌에서 MRP3가 관여한 임상적으로 관련된 DDI는 확인되지 않았음.
  - 시험된 다른 약물 수송체에 대해 상호작용 또는 관찰된 상호작용 중 어느 것도 현재 규정 지침에 근거한 후속 시험을 요구하지 않음.
- (약동학적 약물상호작용 6)
  - 세포질 효소 PGR1(15-ketorostaglandin 13-Δ Reductase 1)은 엘라피브라노가 주요 활성 대사체인 GFT1007로 전환하는데에 최소한 부분적 원인일 수 있다고 간주됨.

- 인간 간 세포질에서 인도메타신이 PGR1의 활성을 억제하여 엘라피브라노의 GFT1007로 변환을 차단함을 확인한 연구 결과[Mesa 2015]와 인간 재조합 PGR1이 엘라피브라노의 GFT10007로 변환 유도함을 확인한 연구 결과는 엘라피브라노의 대사에 있어 PGR1의 역할에 대한 근거를 제시함.
- 이후 엘라피브라노는 PGRI 억제제인 인도메타신을 사용한 후속 DDI 임상시험에서 평가되었음 (Module 5.3.3.4; Study GFT505-119-15). 두 약물이 병용투여 되었을 때 엘라피브라노 및 GFT1007의 PK에 대한 인토메타신의 임상적으로 유의한 영향은 없었다는 결론이 내려졌음.

- (약동학적 약물상호작용 결론) 엘라피브라노 및/또는 GFT1007을 사용한 시험관내 시험이 현재 규정 지침을 따라 DDI의 위험을 확인한 경우, DDI 임상시험이 실시되었음. 제1상 PK 시험들은 엘라피브라노와 심바스타틴(CYP3A4 및 BCRP에 민감한 기질), 와파린(CYP2C9에 대한 기준 물질), 아토르바스타틴(OATP1B1 및 OATP1B3에 대한 기준 물질), 인도메타신(PGR1에 대해 알려진 억제제) 간 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 없음을 입증하여 전반적으로 엘라피브라노가 다른 약물들과 병용투여된 경우 DDI의 위험은 최소한이어야 한다는 결론이 내릴 수도 있음. 또한 현재 자료 및 DDI 지침 [FDA 2020; EMA 2012, PMDA 2018]을 근거로 엘라피브라노와 주요 대사체들은 약물 수송체와 상호작용에 대해 임상적으로 관련된 위험을 발생시킨다고 예상되지 않음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2023년 10월 10일 미국 FDA 허가 신청 시 제출한 임상시험자료를 제출하였음을 공증하는 자료(ToC) 제출하였음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 26건, 1상 23건, 2상 2건, 3상 1건
  - 1상시험으로 단회투여, 반복투여
  - 성별, 연령, 비만, 신장애(ESRD), 간장애, 당뇨병의 영향 평가
  - 약물상호작용시험 6건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 3상(GFT505B-319-1)이고, 기타 임상시험은 2상(gFT505b-21601)임

6.3. 생물약제학시험

- 임상시험용과 시판용 엘라피브라노 120 mg에 대한 동등성

[엘라피브라노]

Parameter	Elafibranor 120 mg commercial formulation (Test), N=28	Elafibranor 120 mg clinical formulation (Reference), N=28	Test.Reference (90% CI)
Cmax (ng/mL)			
Geometric mean	507.832	530.249	0.9577
90% CI	[415.6075; 620.5203]	[433.9536; 647.9118]	[0.7218; 1.2707]
CV %	56.8	67.8	
AUC0-t (h.ng/mL)			
Geometric mean	3363.183	3146.281	1.0689
90% CI	[2987.3738; 3786.2694]	[2794.7089; 3542.0814]	[0.9632; 1.1863]
CV %	41.3	36.4	

AUC0-inf (h.ng/mL)			
Geometric mean	3669.169	3406.709	1.0770
90% CI	[3255.8822; 4134.9162]	[3022.9856; 3839.1415]	[0.9667; 1.2000]
CV %	42.5	35.9	

[GFT1007]

Parameter	Elafibranor 120 mg commercial formulation (Test), N=28	Elafibranor 120 mg clinical formulation (Reference), N=28	Test.Reference (90% CI)
Cmax (ng/mL)			
Geometric mean	2148.5707	2138.2026	1.0048
90% CI	[-1921.1593; 2402.9012]	[1911.8886; 2391.3058]	[0.8662; 1.1657]
CV %	29.7	34.0	
AUC0-t (h.ng/mL)			
Geometric mean	9249.4722	9073.7174	1.0194
90% CI	[8490.6384; 10076.1254]	[8329.3026; 9884.6628]	[0.9639; 1.0780]
CV %	26.7	26.4	
AUC0-inf (h.ng/mL)			
Geometric mean	9657.7442	9439.4133	1.0231
90% CI	[8904.8900; 10474.2477]	[8675.3022; 10270.8265]	[0.9647; 1.0851]
CV %	24.2	27.5	

6.4. 임상약리시험

- 건강한 사람 대상 1상 임상시험 19건을 포함하여 총 24건 (1건은 3개의 part로써 별도 보고서로 제출)

단계	시험번호 (진행상태)	목적	디자인	대상 환자 및 대상 환자 수	투여용량 및 방법	결과
1상 (BA)	GFT505 -106-1 (106-1) (완료)	• (1차) GFT505 단일 ascending 경구 투여에 대한 내약성 및 안전성 평가 • (2차) - GFT505 및 GFT1007의 혈장 PK 연구 - GFT505 단회 투여 후 PK에 미치는 식이 영향 평가	단일기관, 무작위, 이중맹검, 위약대조, Ascending single-dose crossover	건강한 남성 참여자 • 엘라피브라노: 군당 6명 • 위약: 12명 • 총: 48명	[투여용량] • 엘라피브라노: 10, 20, 30, 50 또는 70 mg SD; 경구 • 위약: SD; 경구 [투여 제형] • 10 mg 캡슐 [투여 기간] • SD	• GFT505는 GFT1007로 빠르게 대사됨 (GFT1007 = GFT505의 약 5배) • GFT505와 GFT1007의 혈장 농도는 증가하여 1-2시간 내에 최고 농도에 도달함 • GFT505의 반감기는 약 40시간, GFT1007은 약 12시간이었음 • 공복 상태에서 GFT505 투여 시, GFT505와 GFT1007의 Cmax와 AUCt는 용량에 비례하여 증가하였으며, Tmax는 일정하였음 • 식사 후 투여하였을 때, GFT505와 GFT1007의 cmax가 낮아졌음. Tmax는 증가하였음. 그러나 혈장 노출은 일관 되어 식이 섭취가 GFT505의 kinetics에 영향을 미치지 않는 것으로 판단됨 (건강한 남성 참여자에서의 PK로 상세 결과는 생략하고자 함)
1상 (BA)	GFT505 -119-17 -Part 1 (119-17) (완료)	• (1차) 임상시험용 엘라피브라노 120 mg 정제와 상업용 엘라피브라노 120 mg 정제의 BA 비교 및 총	다기관, 무작위, 라벨-공개, balanced, 단회투여,	건강한 남성 및 여성 참여자 • 투여 횟수당: 17명 • 총: 34명	[투여용량] • 엘라피브라노: 120 mg 2회 SD; 경구	• 상업용 및 임상시험 정제 간에 Cmax, AUCt, AUCinf에서 엘라피브라노와 GFT1007이 동등함을 입증하였음

<table>
<tr><td></td><td>2020.1.22.
-
2020.9.24.</td><td>노출과 최고 노출의 PK 파라미터 평가
• (2차)
- 활성 대사체(GFT1007)의 총 노출 및 최고 노출의 PK 파라미터 평가
- 상업용 처방과 임상용 처방을 투여하였을 때 엘라피브라노와 활성 대사체(GFT1007)의 다른 관련 PK 파라미터 평가</td><td>2-period, two sequence crossover</td><td></td><td>[투여 제형]
• 상업용 및 임상 시험 정제

[투여 기간]
• 비연속 2일</td><td></td></tr>
<tr><td>1상
(BA)</td><td>CLIN
-60190
-452 (452)
(완료)

2022.10.11.
-
2023.1.14.</td><td>• (1차) 시판될 엘라피브라노 80 mg 정제를 공복 및 식후에 단회 투여하여 BA 비교 및 엘라피브라노 총 노출 및 최대 노출의 PK 파라미터 분석
• (2차)
- 공복 및 식후 상태에서의 엘라피브라노의 주요 활성 대사체인 GFT1007의 총 노출 및 최대 노출의 PK 파라미터 분석
- 공복 및 식후 상태에서의 시판될 엘라피브라노 80 mg 정제의 단회 투여 후 엘라피브라노와 그 주요 활성 대사체인 GFT1007의 다른 관련 PK 파라미터 평가
- 건강한 지원자에서 공복 및 식후 상태에서 시판된 엘라피브라노 80mg 정제의 단회 투여 후 안전성 및 내약성 평가</td><td>단일기관*, 무작위, 라벨-공개, balanced, 단회투여, 2-period, 2-sequence, crossover

* 프랑스</td><td>건강한 남성 및 여성 참여자
• 투여 횟수당: 17명
• 총: 34명</td><td>[투여용량]
• 엘라피브라노: 80 mg SD; 경구

[투여 제형]
• 80 mg 필름 코팅정

[투여 기간]
• SD</td><td>[식이 영향]
• 엘라피브라노의 최고 혈장 농도(Cmax)는 약 50% (GMR 0.52) 정도 감소하였으며, Tmax에 조금 늦게 도달하였음
• 엘라피브라노의 총 혈장 노출(AUCs)은 약간 감소하였음 (GMR 0.86)
• 총 혈장 노출에서 약력학적 활성 대사체인 GFT1007가 모체보다 높게 관찰되었음
• GFT1007의 최고 혈장 농도(Cmax)도 약 30% (GMR 0.72) 감소하였으나, 모체의 감소량보다 적었음. Tmax는 약간 지연되었음 (1시간)
• 대사체의 총 혈장 노출 (AUCs)은 음식에 대한 영향이 관찰되지 않았음
• 엘라피브라노와 그 주요 대사체의 다른 PK 파라미터에서도 식이와 관련된 영향이 관찰되지 않았음</td></tr>
<tr><td>1상
(상대적 BA & BE)</td><td>GFT505
-108-3
(108-3)
(완료)

2008.3.28.
-
2008.7.19.</td><td>• (1차) GFT505 10 mg의 두 가지 처방의 BA 비교
• (2차) GFT505의 임상적 내약성 확인</td><td>단일기관*, 무작위, 이중맹검, 단회투여, two-way crossover

* 프랑스</td><td>건강한 남성 참여자
• 제형 당: 6명
• 총: 12명</td><td>[투여용량]
• 엘라피브라노 10mg SD; 경구 (공복 시 투여)

[투여제형]
• 5 mg 캡슐
- Form A: 유당/마그네슘 스테아르산 첨가제를 포함한 경질 젤라틴 캡슐
- Form B: 유당을 포함한 경질 젤라틴 캡슐

[투여 기간]
• SD</td><td>Table 10-1 – Anova test performed on GFT505 PK parameters
<table><tr><th>Parameters PK</th><th>Treatment A
Mean ± SD</th><th>Treatment B
Mean ± SD</th><th>Anova</th><th>90% standard confidence interval</th></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>50.54 ± 23.47</td><td>56.56 ± 36.97</td><td>p= 0.9434 NS</td><td>0.63 - 1.54</td></tr><tr><td>AUC$_t$ (ng.h/mL)</td><td>100.71 ± 30.98</td><td>111.58 ± 42.52</td><td>p= 0.2431 NS</td><td>0.97 - 1.21</td></tr><tr><td>AUC$_{inf}$ (ng.h/mL)</td><td>217.23 ± 94.88</td><td>227.48 ± 117.65</td><td>p= 0.8278 NS</td><td>0.83 - 1.27</td></tr></table><table><tr><th>Parameters PK</th><th>Treatment A
Mean ± SD
Median (min/max)</th><th>Treatment B
Mean ± SD
Median (min/max)</th><th>Friedman Design</th></tr><tr><td>Tmax (h)</td><td>1.13 ± 0.48
1.00 (0.50/2.00)</td><td>0.88 ± 0.53
0.50 (0.50/2.00)</td><td>NS</td></tr></table>NS: Not significant

Table 10-2 – Anova test performed on GFT1007 PK parameters
<table><tr><th>Parameters PK</th><th>Treatment A
Mean ± SD</th><th>Treatment B
Mean ± SD</th><th>Anova</th><th>90% standard confidence interval</th></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>386.50 ± 119.41</td><td>343.38 ± 158.49</td><td>p= 0.1922 NS</td><td>0.67 - 1.05</td></tr><tr><td>AUC$_t$ (ng.h/mL)</td><td>943.24 ± 181.81</td><td>1004.91 ± 247.71</td><td>p= 0.07651 NS</td><td>1.00 - 1.10</td></tr><tr><td>AUC$_{inf}$ (ng.h/mL)</td><td>1050.50 ± 276.59</td><td>1141.56 ± 279.00</td><td>p= 0.01403</td><td>1.03 - 1.15</td></tr></table><table><tr><th>Parameters PK</th><th>Treatment A
Mean ± SD
Median (min/max)</th><th>Treatment B
Mean ± SD
Median (min/max)</th><th>Friedman Design</th></tr><tr><td>Tmax (h)</td><td>1.33 ± 0.44
1.50 (0.50/2.00)</td><td>1.33 ± 0.98
1.00 (0.50/4.00)</td><td>NS</td></tr></table>NS: Not significant

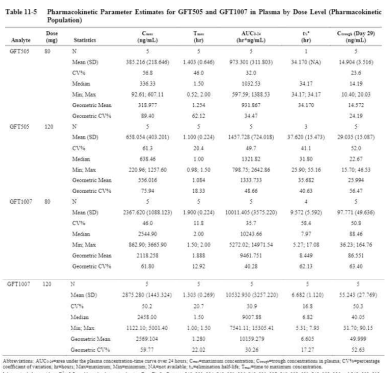
Table 10-3 – Relative bioavailability
<table><tr><th>Statistics</th><th>Relative Bioavailability GFT505 F%</th><th>Relative Bioavailability GFT1007 F%</th></tr><tr><td>n</td><td>12</td><td>12</td></tr><tr><td>Mean</td><td>109.98</td><td>92.44</td></tr><tr><td>Stdev</td><td>55.53</td><td>11.97</td></tr><tr><td>%CV</td><td>50.49</td><td>12.95</td></tr></table></td></tr>
</table>

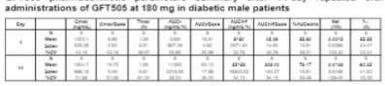
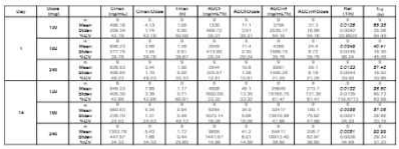
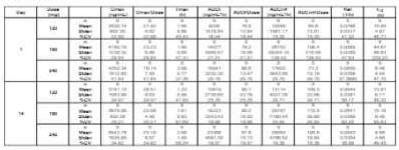
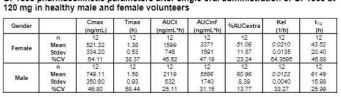
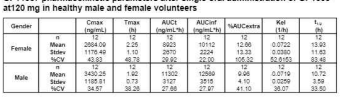
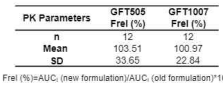
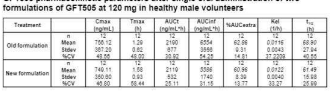
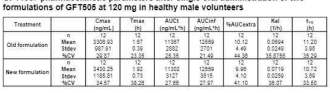
						⇒ 유당을 포함한 제형이 유당/마그네슘 스테아르산 포함 제형보다 BA가 약 10% 더 높았음 (건강한 성인에서의 10 mg 투여에 대한 PK로 하단 별도 정리 생략)
1상 (PK & 최초 내약성)	GFT505-106-2 (106-2) (완료) 2007.2.5. - 2007.6.26.	• (1차) 건강한 남성 지원자에서 GFT505의 ascending oral doses의 1일 1회 반복 투여에서의 내약성 및 안전성 평가 • (2차) Ascending oral doses의 1일 1회 반복 투여에 따른 GFT505와 그 주요 활성 대사체인 GFT1007의 혈장 PK 연구	단일기관*, 무작위, 이중맹검, 위약대조, Ascending multiple-dose * 프랑스	건강한 남성 참여자 • 엘라피브라노: 36명 (군당 9명) • 위약: 12명 (군당 3명) • 총: 48명	[투여용량] • 엘라피브라노: 5, 10, 20 또는 30 mg QD; Oral • 위약: QD; 경구 [투여제형] • 5 또는 10 mg 캡슐 (유당 함유) [투여기간] • 14일	• 건강한 성인 지원자에서 5-30mg/d 범위에서 반복 투여하였을 때, D1과 D14의 kinetic parameters와 plasmatic exposure가 동등하였음 • GFT505 투여 14일 후에 GFT1007의 최고 농도는 GFT505 보다 약 6배 높았음 • 1일에서 14일까지 반복 투여 시에, GFT505와 GFT1007의 plasmatic concentration은 비례하여 증가하였음 (건강한 성인에서의 5-30 mg 투여에 대한 PK로 하단 별도 정리 생략)
1상 (PK & 최초 내약성)	GFT505-108-4(SD) (108-4-SD) (완료) 2008.4.4. - 2008.8.1.	• (1차) 건강한 남성 지원자에서 GFT505의 ascending oral doses의 단회투여에서 내약성 및 안전성 평가 • (2차) GFT505와 그 주요 활성 대사체인 GFT1007의 혈장 PK 연구	단일기관*, 무작위, 이중맹검, 위약대조, Ascending single-dose * 프랑스	건강한 남성 참여자 • 엘라피브라노: - (100 mg) 6명 - (120 mg) 6명 • 위약: 4명 (군당 2명) • 총: 16명	[투여용량] • 엘라피브라노:100 또는 120 mg; Oral • 위약: SD; 경구 [투여재형] • 10 mg 캡슐(유당 함유) [투여기간] • SD	• GFT505 100 mg과 120 mg 단회 경구 투여 후, GFT505와 GFT1007의 PK 파라미터에 유의적 차이가 관찰되지 않았음 • GFT505 100mg과 120 mg 단회 경구 투여 후, GFT505의 혈장 농도 및 노출은 주요 활성 대사체인 GFT1007보다 6배 낮았음 (건강한 성인에서의 100, 120 mg 투여에 대한 PK로 하단 별도 정리 생략)
1상 (PK & 최초 내약성)	GFT505-108-4(RD) (108-4-RD) (완료) 2008.4.3. - 2008.9.24.	• (1차) 건강한 남성 지원자에서 ascending multiple-dose에서 반복 투여 시의 내약성 및 안전성 평가 • (2차) GFT505와 그 주요 활성 대사체인 GFT1007의 혈장 PK 연구	단일기관*, 무작위, 이중맹검, 위약대조, Ascending multiple-dose * 프랑스	건강한 남성 참여자 • 엘라피브라노:군당 9명 • 위약: 12명 • 총: 48명	[투여용량] • 엘라피브라노: 40, 60, 80 또는 100 mg QD; Oral • 위약: QD; 경구 [투여제형] • 10 mg 캡슐 (유당 함유) [투여기간] • 14일	• GFT505 1일 1회 14일 동안 반복 경구 투여 시, GFT1007은 모든 시험 용량에서 혈장 중에 GFT505보다 약 6배 높게 측정되었음 • 40 - 100 mg GFT505 14일 반복 경구 투여 시, GFT505와 GFT1007의 혈장 노출은 투여 용량에 비례하여 증가하였음 • 40 - 100 mg에서 GFT505의 14일 투여 후 GFT1007의 최고 농도는 GFT505 보다 약 5배 높았음 • 투여 용량과 상관없이 1일과 14일의 GFT1007 AUCt는 동일하였으며, GFT505는 14일 후에 약간 축적되었으며, 그 비율은 투여 용량과 상관없이 약 2-3배였음 (건강한 성인에서의 40-100 mg 투여에 대한 PK로 하단 별도 정리 생략)
1상 (PK & 최초 내약성)	GFT505-113-9 (Part 1) (113-9-Part 1) (완료) 20124.2.21. - 2014.4.29.	• (1차) TQT 시험에서 투여될 과-치료용량 결정을 위하여 건강한 남성 지원자에서 14일 동안 1일 1회 투여 후, GFT505 두 가지 용량 (300 mg 및 360 mg)의 안전성 및 내약성 평가 • (2차) 남성 지원자에서 14일 동알 1일 1회	단일기관, 무작위, 이중맹검, 위약대조, 4-parallel group, Multiple ascending-dose	건강한 남성 참여자 • 엘라피브라노: - (300 mg) 9명 - (360 mg) 9명 • 위약: 6명 • 총: 24명	[투여용량] • 엘라피브라노:300 - 360 mg QD; Oral • 위약: QD; 경구 [투여제형] • 60 mg 캡슐 [투여기간]	[GFT505] • GFT505 300mg 투여 후, GFT505 평균 혈중 농도가 Day 11까지 점진적으로 증가하였으며, 이후 항정 상태였음 • 360 mg 투여 시에는 15일까지 평균 혈장 농도가 증가하였으므로, 공식적으로 투여 14일 후에 항정상태에 도달하였다고 결론짓기 어려움 • 14일에 GFT505 투여 후 24시간 후에 2 phases로 혈장 농도가 감소하였음. 투여

		다회 투여 후 GFT505와 GFT1007의 PK 파라미터 평가			• 14일	24시간 후까지 혈장 중 GFT505의 농도가 측정되었음 • 시간에 따른 축적 - AUC0-t의 평균 축적비는 300 mg은 3.54, 360 mg은 3.92로 이론값 4.13보다 낮았음 • 용량-노출 관계 - 1일에는 투여용량에 따른 GFT505의 노출 비율 및 정도가 증가하지 않았으나, 14일에는 Cmax와 AUC_{0-t} 모두 증가하였음 (용량 1.2배 증가에 Cmax 1.50배, AUC_{0-t}는 1.82배 증가) [GFT1007] • GFT505 단회 경구 투여 후 용량에 상관없이 투여 0.50시간 후에 첫 GFT1007 혈장 농도가 측정되었으며, 1.00에서 4.00시간 후에 최고값에 도달하였음 • 반감기는 모체보다 매우 짧았음 • GFT505 300 mg 및 360 mg 투여 후, GFT1007의 평균 혈장 농도는 빠르게 증가하여 3일에 평형상태에 도달하였음 • 용량-노출 관계 - GFT1007의 Cmax 및 AUC0-t는 대략적으로 용량 비례하게 증가하였음 (용량 1.2배 증가에 1일차 Cmax 및 AUC0-t는 1.40배, 1.48배 높았으며, 14일 차에는 1.20, 1.36배 높았음) - 모체보다 용량-노출 관계가 더 명확하였음 • 시간에 따른 축적 - GFT505보다 짧은 반감기를 가지고 있으며, 투여 24시간 후의 AUC_{0-t}와 $AUC_{0-\infty}$간에 차이가 적어 GFT1007의 축적률은 이론값과 더 일관되었음 - 300 mg 투여 시의 Cmax와 AUC_{0-t}의 평균 축적비는 동등하였으며, 이론값(1.23)과 유사하였음 (Cmax 1.26, AUC0-t 1.22) - 360 mg의 경우 1일과 14일 간의 축적이 제한적이었음 (AUCo-t: 1.13, Cmax: 0.99) [대사체와-모체 관계] • 300 mg과 360 mg 투여용량에서 평균 비율은 동일하였음 • GFT505의 반감기가 더 길어, 시간에 따른 GFT505의 축적이 GFT1007보다 더 중요하였음 [소변 배설] • GFT505와 GFT1007의 소변 배설을 통한 제거는 매우 미미하였음
1상 (PK & 최초 내약성)	GFT505-113-9 (Part 2) (113-9-Part 2) (완료) 2014.4.24. - 2014.10.13.	• (1차) 위약 및 활성 대조와 비교하여 건강한 남성과 여성 지원자에서 14일 동안 1일 1회 다회 투여 후 GFT505의 2가지 용량(치료용량 및 과-치료용량)의 QTcF에 미치는 영향 평가 • (2차) - 치료용량 및 과-치료용량의 다회 투여	무작위, 이중맹검, 위약대조, parallel group	건강한 남성 및 여성 참여자 • Group 1 (위약군)엘라피브라노: – (300 mg) 9명 – (360 mg) 9명 • 위약: 6명 • 총: 24명	[투여용량] • Group 1 (위약군): D1 – D14 위약 QD • Group 2 (GFT 505 120 mg군): D1 – D14 GFT 505 120 mg QD • Group 3 (GFT 505 300 mg군): D1 – D14 GFT 505 300 mg QD	

		후 건강한 남성 및 여성 지원자에서의 GFT505의 안전성 및 내약성 평가 - 위약 및 활성 대조인 목시플로사신과 비교하여 건강한 남성 및 여성 지원자에서 14일 동안 다회 투여 후 QTcB에 비치는 GFT505 2가지 용량 (치료용량 및 과-치료 용량)의 영향 평가			• Group 4 (활성 대조 목시플로사신군): D1 – D14 위약 + D14 목시플록사신 400 mg [투여제형] • 60 mg 캡슐 [투여기간] • 14일	
1상 (PK & 최초 내약성)	GFT505-114-10 (114-10) (완료) 2014.4.28. – 2014.5.29.	• ^{14}C-labelled GFT505 단회 투여 후 전혈, 혈구, 혈장, 소변, 대변, 호기에서의 방사선 탄소 (즉, ^{14}C-radiolabelled GFT505 및 ^{14}C-대사체 합)의 배출 균형 측정 • 혈장, 소변, 대변에서의 GFT505 대사 프로파일 연구 • 방사능 결과에 따라 혈장 및 소변에서의 GFT505 및 주요 대사체인 GFT1007과 그 외 대사체의 비-방사성 PK 연구	단일기관*, 라벨-공개, 단회투여 * 벨기에	건강한 남성 참여자 • 총: 6명	[투여용량] • 엘라피브라노:120 mg SD; Oral [투여제형] • 120 mg에 엘라피브라노에 해당하는 ^{14}C-labelled 엘라피브라노 및 그 대사산물 [투여기간] • SD	**[대사 및 배설]** • 혈장 평균 Cmax는 Region A와 비교하여 Region B가 1.7배 높았음 • AUClast 평균은 Region B 대비 Region A가 1.2배 높았음 • Region A와 Region B의 AUC_{0-24h}은 혈장 중 총 방사선탄소 AUC_{0-24h}의 70%를 차지함 • 모체(GFT505)는 소변에서 확인되지 않았으며, 결과적으로 소변으로 배출된다고 결론 내릴 수 없었음 • 소변에서 GFT3351, GFT3282, GFT1020 +GFT1686가 확인 및 정량되었음 • 주요 대사체인 GFT1007은 소변에서 확인되지 않았으며, 두 번째 주요 대사체인 GFT3351은 소변에서 투여량의 12%가 정량되었음 • 모체와 주요 대사체 GFT1007이 대변에서 분석되었으며, 그 외 GFT1020 + GFT1686, GFT1119 및 regions 1, 2가 확인되었음 • 대변에서 투여량의 56.6%가 모체로 확인되었으며, 주요 대사체인 GFT1007은 6.07% 확인되었음
1상 (PK & 최초 내약성)	GFT505-115-12 (115-12) (완료) 2015.10.5. – 2016.8.2.	• (1차) - (Part 1) 건강한 남성 참여자에서 GFT505 120 mg 단회 경구 투여 후의 GFT505 3개의 처방 간에 상대적 생체 이용률 비교 * GFT505의 40, 60,mg 캡슐과 120 mg 정제 비교, GFT505와 GFT1007(주요 대사체)의 AUC_{0-72}와 C_{max} 분석 - (Part 2) 건강한 남성 참여자에서 GFT505의 120, 180, 240 mg 단회 경구 투여 후 120-240 mg 투여 용량 범위에서의 GFT505 용량 직선성 확인 - (Part 3) 건강한 남성 참여자에서 GFT505 치료 용량의 단회 및 다회 투여 후 GFT505의 시간에 따른 PK	단일기관*, 무작위, 라벨-공개, cross-over, 3 parts * 프랑스	건강한 남성 참여자 • Part 1: 12명 • Part 2: 12명 • Part 3: 13명 • 총: 37명	[투여용량] • 엘라피브라노:120 mg SD; Oral [투제형] • 40 mg 및 60 mg 캡슐, 120 mg 정제 [투여기간] • SD	[1차] • (Part 1) - GFT505: 120 mg 정제가 40 mg 및 60 mg 캡슐보다 BA가 10% 정도 낮았음 (40 mg과 60mg 캡슐은 유사하였음) - GFT1007: 세가지 제형 모두 BA가 유사하였음 → 10%의 BA차이로 어떤 제형이든 안전성과 유효성이 유사할 것으로 생각됨 Table 11.1.1.2-1 – GFT505 pharmacokinetic parameters (mean ± SD) calculated in healthy male volunteers after a single 120 mg oral administration of three different GFT505 formulations Formulation / Cmax (ng/mL) / Tmax* (h) / AUC0-72h (ng/mL*h) Capsule 40 mg / 705.70 ± 394.78 / 1.25 / 3048 ± 1183 Capsule 60 mg / 600.27 ± 292.96 / 1.00 / 2832 ± 1032 Tablet 120 mg / 488.98 ± 225.28 / 1.00 / 2617 ± 1042 *median Table 11.1.1.2-2 – GFT1007 pharmacokinetic parameters (mean ± SD) calculated in healthy male volunteers after a single 120 mg oral administration of three different GFT505 formulations Formulation / Cmax (ng/mL) / Tmax* (h) / AUC0-72h (ng/mL*h) Capsule 40 mg / 2950.0 ± 767.21 / 1.75 / 12412 ± 3252 Capsule 60 mg / 3024.9 ± 977.64 / 1.50 / 11617 ± 3139 Tablet 120 mg / 2674.4 ± 786.57 / 1.75 / 11583 ± 3221 *median • (Part 2) - GFT505와 그 주요 대사체인 GFT1007은 건강한 남성 지원자에서 120 – 240 mg 단회투여 시에 AUC가 용량 비례함을 보였음. Cmax는 기준을 약간 벗어났음. cmax의 경우 적은 피험자수(12명)와 높은 inter-subject variability로 연관 있는 것으로 생각됨 → 따라서, GFT5005와 그 주요 대사체인 GFT1007의 PK는 건강한 남성 지원자에서

		파라미터 확인 • (2차) - (Part 1) 단회 경구 투여에서 다른 처방으로 주어진 GFT505 120 mg의 단회 경구 투여에 대한 안전성 및 내약성 평가 - (Part 2) GFT505 120, 180, 240mg의 단회 경구 투여의 안전성 및 내약성 평가 - (Part 3) GFT505 치료 용량의 단회 및 다회 투여의 내약성 및 안전성 평가				*GFT505 statistical results* Pharmacokinetic Parameters / 90% Confidence intervals, Ratio of Geometric Means (%) (n=12) / 90% C.I. / Capsule 60 mg/Capsule 40 mg Ratio of Geometric Means (%) C_{max} (ng/mL): 58.15% - 129.23% / 86.69% AUC_{0-72h} (ng/mL.h): 81.36% - 106.22% / 92.96% Pharmacokinetic Parameters / 90% Confidence intervals, Ratio of Geometric Means (%) (n=12) / 90% C.I. / Tablet 120 mg/Capsule 40 mg Ratio of Geometric Means (%) C_{max} (ng/mL): 58.68% - 193.39% / 77.89% AUC_{0-72h} (ng/mL.h): 80.55% - 95.67% / 87.79% Pharmacokinetic Parameters / 90% Confidence intervals, Ratio of Geometric Means (%) (n=12) / 90% C.I. / Tablet 120 mg/Capsule 60 mg Ratio of Geometric Means (%) C_{max} (ng/mL): 56.91% - 107.20% / 78.11% AUC_{0-72h} (ng/mL.h): 75.91% - 100.94% / 87.53% *GFT1007 statistical results* Pharmacokinetic Parameters / 90% Confidence intervals, Ratio of Geometric Means (%) (n=12) / 90% C.I. / Capsule 60 mg/Capsule 40 mg Ratio of Geometric Means (%) C_{max} (ng/mL): 79.53% - 123.78% / 99.22% AUC_{0-72h} (ng/mL.h): 88.36% - 100.49% / 93.18% Pharmacokinetic Parameters / 90% Confidence intervals, Ratio of Geometric Means (%) (n=12) / 90% C.I. / Tablet 120 mg/Capsule 40 mg Ratio of Geometric Means (%) C_{max} (ng/mL): 79.30% - 113.15% / 94.73% AUC_{0-72h} (ng/mL.h): 86.29% - 102.09% / 93.86% Pharmacokinetic Parameters / 90% Confidence intervals, Ratio of Geometric Means (%) (n=12) / 90% C.I. / Tablet 120 mg/Capsule 60 mg Ratio of Geometric Means (%) C_{max} (ng/mL): 75.65% - 102.41% / 88.02% AUC_{0-72h} (ng/mL.h): 93.49% - 110.84% / 101.79% 120 – 240 mg 단회 투여 시 비례(dose-independent)한 것으로 고려됨 Table 11.2.1.2-1 – GFT505 pharmacokinetic parameters (mean ± SD) calculated in healthy male volunteers after a single oral GFT505 administration Administered dose / Cmax (ng/mL) / Tmax* (h) / AUCt (ng/mL*h) / AUCinf (ng/mL*h) / %AUCextra / t1/2 (h) / Cl/F (L/h) / Vd/F (L) 120 mg: 542.3 ± 342.5 / 1.3 / 4067 ± 2026 / 4689 ± 2485 / 12.30 / 77.81 ± 11.88 / 33.05 ± 10.33 / 3527 ± 1634 180 mg: 953.7 ± 602.8 / 1.0 / 5792 ± 2627 / 6721 ± 3163 / 12.93 / 81.33 ± 9.47 / 36.57 ± 20.20 / 4028 ± 2503 240 mg: 1038 ± 644.2 / 3.0 / 8621 ± 3516 / 9842 ± 4014 / 11.36 / 73.87 ± 14.77 / 29.16 ± 13.32 / 2923 ± 998 *median Table 11.2.1.2-2 – GFT1007 pharmacokinetic parameters (mean ± SD) calculated in healthy male volunteers after a single oral GFT505 administration Administered dose / Cmax (ng/mL) / Tmax* (h) / AUCt (ng/mL*h) / AUCinf (ng/mL*h) / %AUC / t1/2 (h) 120 mg: 2448 ± 773 / 2.5 / 10820 ± 2757 / 11308 ± 2639 / 4.26 / 16.93 ± 11.26 180 mg: 3668 ± 1391 / 1.8 / 16012 ± 3865 / 16543 ± 3825 / 3.28 / 19.50 ± 13.27 240 mg: 4413 ± 1121 / 3.0 / 20796 ± 5930 / 21409 ± 5659 / 3.33 / 17.30 ± 12.66 *median Table 11.2.1.2-3 – Statistical analysis performed on GFT505 and GFT1007 PK parameters between three different single GFT505 oral doses in 12 healthy male volunteers Parameter / Linearity (departure) demonstrated if p-value ≥ 0.05 / Dose proportionality (power model) Demonstrated if within [0.68 ; 1.32] interval GFT505 C_{max}: 0.3997 demonstrated / [0.6994 ; 1.3818] not demonstrated GFT505 AUC_t: 0.5371 demonstrated / [0.9434 ; 1.2981] demonstrated GFT505 AUC_{inf}: 0.6030 demonstrated / [0.9365 ; 1.2790] demonstrated GFT1007 C_{max}: 0.8453 demonstrated / [0.6358 ; 1.1165] not demonstrated GFT1007 AUC_t: 0.8282 demonstrated / [0.8117 ; 1.0681] demonstrated GFT1007 AUC_{inf}: 0.8767 demonstrated / [0.7887 ; 1.0520] demonstrated • (Part 3) - GFT505 단회 투여 후 GFT505와 GFT1007의 혈장 농도가 빠르게 증가하여 최고 농도에 1.0시간(0.33 – 4 시간) 및 1.5시간(즉, Tmax 중앙값)에 도달하였음 - 16일 반복 투여 시에도 유사하게 GFT505는 1.25시간(0.33 – 3시간)에 최고 혈장 농도에 도달하였으며, GFT1007은 동일하였음(1.5시간) - GFT505는 16일 반복 투여 시에 AUC_{0-24h}의 축적 비율이 약 3.64이었음 - AUC_{inf}(4228 ng/mL.h) 대비 항정상태에서의 AUC_{0-24h} 평균 비율은 약 1.14이었음 - GFT505의 단회 또는 반복 투여 시 GFT505의 최종 반감기는 77h 및 79.h로 유사하였음 → GFT505의 PK는 16일 동안 120 mg 경구 투여 시 시간에 의존적이지 않음 - GFT1007은 16일 반복 투여 시에 AUC_{0-24h}의 축적 비율이 약 1.26이었음 - AUC_{inf}(11924 ng/mL.h) 대비 항정상태에서의 AUC_{0-24h} 평균 비율은 약 1.01이었음 - GFT1007의 단회 또는 반복 투여 시 최종 반감기는 D1과 D31에 12h 및 15h로 유사하였음 → GFT1007의 PK는 16일 동안 GFT505 120 mg 경구 투여 시 시간에 독립적이었음 **[검토의견]**

						• 해당 시험 결과를 신청한 전문가를 위한 정보 중 “3) 약동학적 특성”에 적절히 반영하였음을 확인하였음
2a상 (PK & 최초 내약성)	GFT505E-218-1 (218-1) (완료) 2019.6.25. - 2020.6.16.	• (1차) 8-17세 어린이 및 청소년에게 엘라피브라노 2가지 용량(80 & 120 mg)을 1일 1회 경구 투여하였을 때 엘라피브라노와 그 주요 대사체인 GFT1007의 PK. 평가 • (2차) 혈청 ALT, AST, GGT, ALP 및 기타 간 마커의 변화 평가 등	다기관, 무작위, 라벨-공개, sequential cohort	NASH (12세 이상, 17세 미만) 환자 • 엘라피브라노: - (80 mg) 5명 - (120 mg) 5명 • 총: 10명	[투여용량] • 엘라피브라노:80 또는 120 mg QD; Oral [투여제형] • 80 mg 및 120 코팅정 [투여기간] • 평균 19주, 최대 20주	• 투여 용량에 따른 GFT505와 GFT1007의 혈장 PK 
1상 (PK & 최초 내약성)	GFT505-111-7 (Part 2) (111-7-Part 2) (완료) 2011.11.15. - 2011.12.7.	• (1차) 위약 대비 과체중 또는 비만 남성 지원자에서 GFT505의 단회 경구 ascending 투여 후의 GFT505의 안전성 및 내약성 평가 • (2차) 과체중 또는 비만 남성 지원자에서 단회 경구 ascending 투여에 따른 GFT505와 GFT1007의 PK 파라미터 측정	단일기관*, 무작위, 이중맹검, 위약대조, single ascending dose * 프랑스	과체중 또는 비만 환자 또는 당뇨병 환자 • 엘라피브라노: - (180 mg) 6명 - (240 mg) 6명 - (300 mg) 6명 • 위약: 6명 • 총: 24명	[투여용량] • 엘라피브라노:60 mg SD; Oral • 위약: SD, 경구 [투여제형] • 60 mg 캡슐 [투여기간] • SD	• 과체중 또는 비만 남성 지원자에서 180 mg - 300 mg 용량 범위에서 GFT505와 그 주요 대사활성체인 GFT1007의 PK가 용량-비의존적 (직선)이었음 **GFT505 pharmacokinetic parameters summary after a single oral administration of GFT505 at 180, 240 and 300 mg in overweight or obese male volunteers**  **GFT1007 pharmacokinetic parameters summary after a single oral administration of GFT505 at 180, 240 and 300 mg in overweight or obese male volunteers** 
1상 (PK & 최초 내약성)	GFT505-111-7 (Part 3 & 4) (111-7-Part 3 & 4) (완료) 2011.11.15. - 2011.12.7.	• (1차) - (Part 3) 위약 대비 과체중 또는 비만 남성 지원자에서 GFT505의 다회 경구 ascending 투여 후의 GFT505의 안전성 및 내약성 평가 - (Part 4) Type 2 당뇨병 환자에서 GFT505의 다회 경구 ascending 투여 후의 GFT505의 안전성 및 내약성 평가 • (2차) - (Part 3) 과체중 또는 비만 남성 지원자에서 다회 경구 ascending 투여 후의 GFT505와 GFT1007의 PK 파라미터 측정 - (Part 4) Type 2 당뇨병 환자에서 다회 경구 ascending 투여 후의 GFT505와 GFT1007의 PK 파라미터 측정	Part 3: 단일기관, 무작위, 위약대조, multiple ascending dose Part 4: 단일기관, 무작위, 위약대조, multiple dose	Part 3: 과체중 또는 비만 남성 환자 Part 4: Type 2 당뇨 환자 Part 3: • 엘라피브라노: - (120 mg) 9명 - (180 mg) 9명 - (240 mg) 9명 • 위약: 9명 • 총: 36명 Part 4: • 엘라피브라노: - (180 mg) 9명 • 위약: 3명 • 총: 12명	[투여용량] • 엘라피브라노:QD; Oral • 위약: QD, 경구 [투여제형] • 60 mg 캡슐 [투여기간] • 14일	[Part 3] • 과체중 또는 비만 남성 지원자에서 120 mg - 240 mg의 GFT505를 14일 반복 경구 투여하였을 때, 빠르게 흡수되었으며 GFT505와 GFT1007의 PK는 용량-비의존적이었음(Cmax와 AUC는 단회 및 반복 경구투여에서 용량 비례적으로 증가하였음) • 반복 투여 후 계산된 GFT505 축적 비율은 1.40 - 1.60이었으며, GFT1007은 1.05 - 1.36으로 단회 및 14일 반복 투여 시에 GFT505는 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, GFT1007은 120 mg과 180 mg에서는 유의한 차이가 없었고, 240 mg에서의 유의한 차이가 관찰되었음 [Part 4] • Type 2 당뇨병 환자에서 14일 동안 반복 투여 후 계산된 GFT505 축적률은 약 1.60, GFT1007는 1.10으로 과체중 또는 비만 지원자와 유사하였음. 단회 및 14일 반복 투여 후에 GFT505는 통계적 유의한 차이가 관찰되었으며, GFT1007에서는 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았음

						GFT505 pharmacokinetic parameters summary after 14-day repeated oral administrations of GFT505 at 180 mg in diabetic male patients  **GFT1007 pharmacokinetic parameters summary after 14-day repeated oral administrations of GFT505 at 180 mg in diabetic male patients**  **GFT505 pharmacokinetic parameters summary after 14-day repeated oral administrations of GFT505 at 120, 180 and 240 mg in overweight or obese male volunteers**  **GFT1007 pharmacokinetic parameters summary after 14-day repeated oral administrations of GFT505 at 120, 180 and 240 mg in overweight or obese male volunteers** 
1상 (PK 내인성 요인)	GFT505 -111-7 (Part 1) (111-7 -Part 1) (완료) 2011.11.15. - 2011.12.7.	• (1차) 건강한 남성 지원자에서 20 mg GFT 캡슐인 old fornulation과 60 mg GFT 캡슐인 new capsule에서의 상대적 BA 비교 및 건강한 남성 및 여성 지원자에서 단회 경구 투여 후 GFT505의 상대 BA에 미치는 성별 영향 평가 • (2차) 건강한 남성 및 여성 지원자에서 GFT505의 단회 경구 ascending 투여 후의 GFT505와 GFT1007의 안전성 및 내약성 평가	단일기관, 라벨-공개, • (남성 참여자) two-way cross-over • (여성 참여자) single-period	남성 및 여성 참여자 • 남성: 각 투여 별 6명 • 여성: 12명 • 총: 24명	[투여용량] • 엘라피브라노:1 20 mg SD; Oral [투여제형] • 20 mg old formulation 캡슐 및 • 60 mg new formulation 캡슐 [투여기간] • SD	**GFT505 pharmacokinetic parameters after single oral administration of GFT505 at 120 mg in healthy male and female volunteers**  **GFT1007 pharmacokinetic parameters after single oral administration of GFT505 at120 mg in healthy male and female volunteers**  **[제형 별 상대적 BA]** • 새로운 제형(60 mg)과 이전 제형(20 mg)의 AUCt간의 비율, 즉 상대적 BA 평균은 GFT505 104%, GFT1007 101%로 차이가 없었음 → 이 결과에 따라 Part 2, 3, 4에서는 새로운 제형을 이용하였음 **GFT505 and GFT1007 relative bioavailability (old formulation (20mg) versus new formulation (60mg)) after oral administration of GFT505 at 120 mg in healthy male volunteers**  Frel (%)=AUC$_t$ (new formulation)/AUC$_t$ (old formulation)*100 **GFT505 pharmacokinetic parameters after single oral administration of two formulations of GFT505 at 120 mg in healthy male volunteers**  **GFT1007 pharmacokinetic parameters after single oral administration of two formulations of GFT505 at 120 mg in healthy male volunteers**  **[성별 영향]** • 건강한 남성 및 여성 지원자에서 새로운 GFT505 제형을 120 mg 경구 투여한 후 GFT505와 GFT1007의 PK 파라미터를 측정한 결과 남성보다 여성에서의 노출이 약간 낮았음 (GFT505 및 GFT1007의 mean Cmax 비율은 각각 70%, 78%, 평균 AUCt

						비율은 75%, 79%). 통계적으로는 유의한 차이가 없었음
1상 (PK 내인성 요인)	GFT505-118-13 (118-13) (완료) 2019.3.14. - 2020.6.11.	• (1차) 신장애 환자에서 용량 조절 필요성 평가를 위하여 엘라피브라노 120 mg 단회 경구 투여 후 엘라피브라노와 그 주요 대사체인 GFT1007의 PK 비교 • (2차) - 정상 신 기능 지원자 및 신 장애 환자에게 120 mg 엘라피브라노 단회 경구 투여 후 aglycone (GFT4775)에 상응하는 이성체와 glucuronide 대사체 (GFT3351)의 이성질체의 PK 비교 및 평가 - 120 mg 엘라피브라노 단회 경구 투여에 대한 안전성 및 내약성 평가	다기관, 라벨-공개, 단회투여, 평행군	건강한 지원자 및 ESRD 지원자 • ESRD: 13명 • 건강한 지원자: 10명 • 총: 23명	[투여용량] • 엘라피브라노: 120 mg SD; Oral [투여제형] • 120 mg 정제 [투여기간] • SD	**[신 기능 영향]** • 엘라피브라노의 전신 노출은 ESRD 환자에서 32%, 결합하지 않은 엘라피브라노는 21%가 낮은 것이 확인되었음 • 주요 대사체인 GFT1007에서는 ESRD 환자와 건강한 지원자 간에 전신 노출 및 결합하지 않은 GFT1007의 양에 차이가 없었음
1상 (PK 내인성 요인)	GFT505-118-14 (118-14) (완료) 2019.1.3. - 2019.6.14.	• (1차) 정상 간 기능 지원자 및 다양한 등급의 간 장애 지원자에게 120 mg 엘라피브라노 단회 경구 투여 후 엘라피브라노와 그 주요 대사체인 GFT1007의 혈장 노출 비교 및 평가 • (2차) - 정상 간 기능 지원자 및 다양한 등급의 간 장애 지원자에게 엘라피브라노 120 mg 단회 경구 투여 후 엘라피브라노와 그 주요 대사체인 GFT1007의 혈장 및 소변에서의 PK 비교 및 평가 - 정상 간 기능 지원자 및 다양한 등급의 간 장애 지원자에게 엘라피브라노 120 mg 단회 경구 투여 후 aglycone (GFT4775)에 상응하는 이성체와 glucuronide 대사체 (GFT3351)의 이성질체의 혈장 및 소변에서의 PK 비교 및 평가 - 120 mg 엘라피브라노 단회 경구 투여에 대한 안전성 및 내약성 평가	다기관, 라벨-공개, 단회투여, 평행군	건강한 지원자 및 HI 지원자 • HI: 20명 - (Mild) 7명 - (Moderate) 7명 - (Severe) 6명 • 건강한 지원자: 10명 • 총: 30명	[투여용량] • 엘라피브라노: 120 mg SD; Oral [투여제형] • 120 mg 정제 [투여기간] • SD	
1상 (PK 내인성 요인)	GFT505-119-16 (119-16) (완료) 2019.11.26. - 2020.6.8.	• (1차) 건강한 고령 지원자와 건강한 젊은 지원자에게 엘라피브라노 120 mg을 단회 경구 투여한 후 엘라피브라노와 그 주요 대사체인 GFT1007의 PK 파라미터 비교 및 평가	단일기관, 라벨-공개, 단회투여, two-arm	건강한 고령 (75세 이상) 및 젊은(18-45세) 남성 및 여성 지원자 • 고령: 11명(75 - 80세)	[투여용량] • 엘라피브라노: 120 mg SD; Oral [투여제형] • 120 mg 정제	

		• (2차) - 건강한 고령 지원자와 건강한 젊은 지원자에게 엘라피브라노 120 mg을 단회 경구 투여한 후 엘라피브라노 다른 PK 파라미터 및 glucuronide metabolite(GFT3351)의 이성질체와 aglycone (GFT4775)의 이성질체의 PK 파라미터 비교 및 평가 - 120 mg 엘라피브라노 단회 경구 투여에 대한 안전성 및 내약성 평가		• 젊은: 10명(26 - 42세) • 총: 21명	[투여기간] • SD	
1상 (PK 외인성 요인)	GFT505-109-5 (109-5) (완료) 2009.7.22. - 2009.10.13.	• (1차) 심바스타틴 및 그 대사체의 PK에 대한 GFT505 반복 투여의 상호작용 및 GFT505와 그 대사체인 GFT1007의 PK에 대한 심바스타틴 반복 투여의 상호작용 측정 • (2차) 14일 동안 GFT505 80 mg 1일 1회 경구 투여 및 심바스타틴 20 mg의 병용 후의 내약성 및 안전성 평가	단일기관*, 무작위, 라벨-공개, 평행군 * 프랑스	건강한 남성 지원자 • Group 1: 15명 → (Safety군) 15명 → (PP군) 14명 • Group 2: 16명 → (Safety군) 15명 → (PP군) 13명 • 총: 31명 → (Safety군) 30명 → (PP군) 28명	[투여용량] • 엘라피브라노: 80 mg QD; Oral • 심바스타틴: 20 mg repeated SD; Oral [투여제형] • 20 mg 캡슐 (유당/Mg 스테아르산 함유) [투여기간] • 17 - 41일	• GFT505와 심바스타틴 병용 투여 시, - GFT505와 그 주요 대사체인 GFT1007의 PK는 단독 투여시와 유사함 - 심바스타틴과 그 주요 대사체인 심바스타틴 β-hydroxyacid는 심바스타틴 단독 투여 시보다 심바스타틴 Cmax가 25%, 심바스타틴 β-hydroxyacid Cmax와 AUC가 19 - 25% 감소하였으나, 관찰된 변화는 매우 적으며 임상적으로 유의하지 않은 것으로 고려됨
1상 (PK 외인성 요인)	GFT505-112-8 (112-8) (완료) 2012.4.16. - 2012.6.25.	• (1차) 건강한 지원자에서 와파린 단회 투여 PK에 대한 GFT505의 영향 측정 • (2차) - 와파린 단백 결합에 대한 GFT505의 영향 측정 - 와파린 항응반응에 대한 GFT505의 영향 측정(PD 평가) - 13일 동안의 GFT505 120 mg 경구 투여 및 와파린과의 병용 후의 안전성 및 내약성 평가 - Day 20(13일 간의 경구 투여 후)의 GFT505 항정상태 혈장 농도 도달 확인	단일기관*, 라벨-공개, crossover * 프랑스	건강한 남성 지원자 • 총: 19명 → (PK 분석) 18명 → (안전성 분석) 19명	[투여용량] • 엘라피브라노: D8 - D16 120 mg QD; Oral • 와파린: 15 mg SD; Oral [투여제형] • 엘라피브라노: 60 mg 캡슐 • 와파린: 5 mg 정제 [투여기간] • 엘라피브라노: 19일 • 와파린: D1 - D21 SD	• (1차) - 와파린 단독 투여 및 13일 동안의 GFT505 120 mg 반복 투여와 와파린 15 mg의 병용투여에 대한 R-와파린과 S-와파린의 혈장 PK 파라미터가 동등한 것으로 고려되며, GFT505 병용은 와파린의 PK에 영향을 주지 않는 것으로 결론 내릴 수 있음. 더욱이 Day 1과 Day 21의 와파린의 사람 혈장 단백질과의 결합력이 같아, 와파린의 결합력에도 영향을 주지 않는 것으로 결론 내릴 수 있음 • (2차) - (INR 평균값) 와파린 단독 및 와파린 + GFT505 병용 간의 차이가 없었음
1상 (PK 외인성 요인)	GFT505-115-11 (115-11) (완료) 2015.7.29. - 2015.10.30.	• (1차) 건강한 지원자에서 아토르바스타틴 단회 투여 시의 PK에 대한 GFT505의 영향 측정 • (2차) - 16일 동안 1일 1회 다회 투여 후의 GFT505 180 mg의 안전성 및 내약성 평가 - 40 mg 아토르바스타틴 병용 후 GFT505 180 mg의 안전성 및 내약성 평가 - 1일 1회 다회 투여 후	단일기관*, 라벨-공개 * 프랑스	건강한 남성 지원자 • 총: 25명 → 24명 완료	[투여용량] • 엘라피브라노: D4 - D19 (16일) 180 mg QD; Oral • 아토르바스타틴: D1 & D17 40 mg; Oral [투여제형] • 엘라피브라노: 60 mg 캡슐 • 아토르바스타틴: 40 mg 정제	• (1차) 아토르바스타틴과 GFT505 병용 투여는 아토르바스타틴 단독 투여보다 아토르바스타틴 Cmax가 28% 감소하였으며, Tmax 중앙값은 0.67시간에서 1시간으로 증가하였음. AUC_{0-72h}은 유사하였음

		GFT505와 그 대사체인 GFT1007의 혈장 농도 평가			[투여기간] • 엘라피브라노: 16일 • 아토르바스타틴: D1 & D17 SD	
1상 (PK 외인성 요인)	GFT505-119-15 (119-15) (완료) 2019.10.2. - 2020.6.11.	• (1차) 건강한 남성 지원자에서 엘라피브라노 120 mg 단회 경구 투여 시의 PK(AUC_{0-inf} 및 C_{max})에 대한 인도메타신 (항정상태에서)의 영향 평가 • (2차) - 엘라피브라노의 다른 PK 파라미터 및 엘라피브라노 활성 대사체 (GFT1007)에 대한 인도메타신(항정상태에서)의 영향 측정 - 엘라피브라노 120 mg 투여의 안전성 및 내약성 평가	단일기관*, 라벨-공개, one-sequence crossover, 단일군 배정 * 프랑스	건강한 남성 지원자 • 총: 26명 → 20명 완료 → 19명 PK 분석 (COVID-19로 인한 영구 중단 6명, PK에 영향을 줄 AE 1명)	[투여용량] • 엘라피브라노: D1 & D23 120 mg two SD; Oral • 인도메타신: D18 - D38까지 75 mg BID; D39에 1회 복용; Oral [투여제형] • 엘라피브라노: 120 mg 정제 • 인도메타신: 75 mg 캡슐 [투여기간] • 엘라피브라노: 비연속 2일 • 인도메타신: 22일	**[인도메타신 항정상태에서 엘라피브라노 병용 투여 시]** • 엘라피브라노의 C_{max}와 AUC_{0-inf}가 -11.0%, -10.0% 감소하였음. - AUC_{0-inf}의 90% CI는 동등 기준 이내 - C_{max}의 90% CI는 동등 기준을 벗어남 → PBC와 같은 만성 상태에서는 AUC가 엘라피브라노의 유효성과 임상적으로 관련 있는 PK 파라미터이며, C_{max}는 관련이 적은 것으로 보임 • GFT1007의 C_{max}와 AUC_{0-inf}의 90% CI는 동등 기준에 적합하였으며 엘라피브라노 단독 투여와 인도메타신 항정상태에서의 병용의 혈장 최고 농도 및 노출에 유의적 차이가 관찰되지 않았음 • 따라서, 인도메타신 BID 반복 투여 후의 항정상태에서 인도메타신은 엘라피브라노와 그 주요 활성 대사체인 GFT1007의 PK에 임상적으로 주요한 영향을 주지 못함
1상 (PD & PK/PD)	GFT505-109-6 (109-6) (완료) 2009.10.20. - 2009.12.23.	• (1차) 식이 시험 동안 GKP-1 반응을 유도하는 시타글립틴에 대한 GFT505의 15일 투여에 대한 영향 평가 • (2차) - GFT505 100 mg 1일 1회 14일 단독 반복 투여 및 시타글립틴 100 mg 1회 병용 투여에 대한 내약성 및 안전성 평가 - 식이 시험 전 및 동안에 시타글립틴 유무에 따른 당, 인슐린, c-peptide, GIP, 글루카곤, TG에 대한 GFT505 15일 투여에 대한 영향 측정	단일기관, 무작위, 이중맹검, 위약대조	건강한 남성 지원자 • 엘라피브라노 + 시타글립틴: 20명 • 위약 + 시타글립틴: 10명 • 총: 30명	[투여용량] • 엘라피브라노: 100 mg QD; Oral (D3-D16) • 위약: QD; Oral • 시타글립틴: D2(alone) & D17(GFT505 항정상태) 100 mg SD; Oral [투여제형] • 엘라피브라노: 20 mg 캡슐 • 시타글립틴: 100 mg 정제 [투여기간] • 엘라피브라노: 15일 • 시타글립틴: 비연속 2일	**[PD]** • 15일 동안 GFT505 100 mg 단회 경구 투여 후에 식사를 하고 시타글립틴을 단일 경구 투여한 경우 시타글립틴의 PD 효과(GLP-1의 혈중 농도)를 변화시키지 않았음 • 혈중 당 수치를 제외하고 다른 PD 파라미터에 영향 없었음 • 혈중 당 수치는 시타글립과 GFT505 병용 시 더 낮아지는데, 이는 식후 혈당에 대한 효과의 강화로 생각됨 • GFT505는 시타글립틴과의 병용 유무와 상관없이 TG 혈중농도의 통계적으로 유의한 감소를 보였음 **[PK]** • D16과 D17의 GFT505 평균 Gmax와 AUC0-t는 유사하였음 • GFT1007의 총 노출 평균은 모체의 약 4 - 5배였음 → 시타글립틴의 병용 투여는 항정 상태의 GFT505의 PK 특성에 영향을 주지 않았음
1상 (PD & PK/PD)	GFT505-113-9 (Part 2) (113-9-Part 2) (완료) 2014.4.24. - 2014.10.13.	• (1차) TQT 시험에서 투여될 과-치료용량 결정을 위하여 건강한 남성 지원자에서 14일 동안 1일 1회 투여 후, GFT505 두 가지 용량 (300 mg 및 360 mg)의 안전성 및 내약성 평가 • (2차) 남성 지원자에서 14일 동안 1일 1회 다회 투여 후 GFT505와 GFT1007의 PK 파라미터 평가	단일기관, 무작위, 이중맹검, 4-parallel 군, 성별로 층화	건강한 남성 및 여성 지원자 • Group 1: 42명 • Group 2: 42명 • Group 3: 47명 • Group 4: 45명 • Enrolled/Dosed: 176명	[투여용량] • 엘라피브라노: 15일간 120 mg 또는 300 mg QD; Oral • 목시플록사신: D14에 400 mg SD; Oral [투여제형] • 엘라피브라노: 60 mg 캡슐 • 목시플록사신: 400 mg 정제	**[PD, 1차 평가변수]** • 위약 투여군에서의 QTcF - GFT505 투여 시, △△QTcF는 음의 값이었음 - GFT505 120 mg 투여 시, △△QTcF 범위는 -5 ms(투여 4시간 후)에서 -1.1 ms (투여 24시간 후)였음 - GFT505 300 mg 투여 시에는 -8.3 ms (투여 8시간 후)에서 -4.6 ms (투여 3시간 후)이었음 - 미리 설정한 90% CI의 상위값의 margin은 10 ms로 모든 시점에서 베이스라인과 위약 대비 △△QTcF의 90% CI가 통계적으로 유의하여, 과-치료용량 및 치료용량에서의 QT/QTc 간격에 미치는 영향은 배제하여도 됨 • GFT505 투여군에서의 QTcF 변화량은

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>[투여기간]
• 엘라피브라노: 15일
• 목시플록사신: SD</td>
<td>위약군보다 낮아, QT/QTc 연장에 대해 고려할 필요 없음

[검토의견]
• 엘라피브라노 120 mg과 300 mg (권장용량의 3.75배) 15일 투여에서 위약군보다 낮은 QTcF 변화를 보여, 엘라피브라노가 임상적으로 유의한 QTc 간격 연장을 보이지 않음을 입증하였으며, 이에 대한 결과를 신청한 전문가를 위한 정보 중 “심장 전기 생리학”에 적절히 반영하였음을 확인하였음

[PK]
• 14일 동안 GFT505 120 및 300 mg 다회 경구 투여 시, GFT505 PK
- 14일에 항정상태에 도달한 것으로 보이며,
- GFT505 용량이 2.5배 증가함에 따라 Cmax와 AUC0-t 평균은 2.4, 2.9배 증가하였음
• 14일 동안 GFT505 120 및 300 mg 다회 경구 투여 시, GFT1007 PK
- GFT505 용량이 2.5배 증가함에 따라 Cmax와 AUC0-t 평균은 2, 2.2배 증가하였음
• GFT1007과 GFT505 관계
- AUC0-24의 평균 비율은 GFT505 120 mg 투여 시 300 mg 투여보다 조금 높게 나타남 (120 mg: 2.83, 300 mg: 2.21)
[검토의견]
• 엘라피브라노 120 mg과 300 mg (120 mg x 2.5배) 15일 투여에서 엘라피브라노는 14일에 항정상태에 도달하였으며, 120 mg과 300 mg 투여 시의 AUC0-t는 엘라피브라노 (GFT505) 2.9배, GFT1007 2.2배 증가함을 확인하였음. 이에 대한 사항이 신청사항, 전문가를 위한 정보의 “3) 약동학적 특성”에 적절히 반영되었음을 확인하였음

(QT/QTc 연장에 미치는 영향이 미미하므로 하단에 별도 정리하지 않음)</td>
</tr>
<tr>
<td>2상
(유효성 및 안전성)</td>
<td>GFT505b-216-1
(216-1)
(완료)</td>
<td>• (1차) 위약과 비교하여 엘라피브라노 80 및 120 mg에서의 베이스라인 대비 혈청 ALP의 상대적 변화를 통한 유효성 평가
• (2차) 생략
• (탐색적) PBC 환자에서 GFT505 80 및 120 mg과 그 주요 활성 순환 대사체인 GFT1007의 PK 파라미터 측정 및 노출-반응 관계 탐색</td>
<td>다기관, 무작위, 이중맹검, 위약대조, 평행군</td>
<td>우르소데옥시콜산(UDCA)에 부적절한 반응을 보인 PBC 환자
• 엘라피브라노:
– (80 mg) 15명
– (120 mg) 15명
• 위약: 15명
• 총: 45명</td>
<td>[투여용량]
• 엘라피브라노: 80 mg 또는 120 mg QD; Oral
• 위약: QD; Oral

[투여제형]
• 엘라피브라노: 80 mg 및 120 mg 정제

[투여기간]
• 12주</td>
<td>• UDCA에 부적절한 반응을 보인 PBC 환자에서의 PK 파라미터 요약
<table>
<tr><th>Analyte</th><th>Day</th><th>Dose</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>T_{max} (h)*</th><th>AUC_t (h*ng/mL)</th><th>AUC_{0-24} (h*ng/mL)</th></tr>
<tr><td>GFT505</td><td>Day 1</td><td>80</td><td>610.90 ± 274.36</td><td>0.5 (0.25; 2)</td><td>1188.4 ± 997.88</td><td>1292.5 ± 999.26</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>120</td><td>644.16 ± 421.33</td><td>1 (0.25; 2)</td><td>1524.7 ± 984.42</td><td>1665.0 ± 976.23</td></tr>
<tr><td></td><td>Day 14</td><td>80</td><td>802.37 ± 442.68</td><td>0.975 (0.5; 2)</td><td>3763.5 ± 1747.6</td><td>3757.6 ± 1749.1</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>120</td><td>797.58 ± 374.45</td><td>0.5 (0.25; 1.5)</td><td>4383.8 ± 1733.7</td><td>4361.4 ± 1721.1</td></tr>
<tr><td>GFT1007</td><td>Day 1</td><td>80</td><td>2127.0 ± 713.07</td><td>1 (0.5, 2.17)</td><td>9490.5 ± 4212.7</td><td>9497.2 ± 4077.2</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>120</td><td>2683.7 ± 848.43</td><td>1.5 (1; 2)</td><td>12149 ± 4350.7</td><td>12131 ± 4339.0</td></tr>
<tr><td></td><td>Day 14</td><td>80</td><td>2057.8 ± 458.87</td><td>1.25 (0.5; 2)</td><td>11994 ± 7146.7</td><td>11985 ± 7148.5</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>120</td><td>2757.2 ± 1359.2</td><td>1 (0; 6)</td><td>14145 ± 5742.0</td><td>14135 ± 5743.2</td></tr>
</table>
*Median (Min; Max)</td>
</tr>
</table>

3상 (유효성 및 안전성)	GFT505B-319-1 (319-1) (DP 기간: 완료 OLE: 진행 중)		다기관, 무작위, 이중맹검, 위약대조, 라벨공개 LTE	PBC 환자 • 엘라피브라노: - (80 mg) 108명 • 위약: 53명 • 총: 161명	[투여용량] • 엘라피브라노: 80 mg QD; Oral • 위약 QD; Oral [투여제형] • 엘라피브라노: 80 mg 코팅정 [투여기간] • DB 기간 : 최소 52주(최대 104주) • LTE : 최대 5년 F/U	

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

○ **건강한 성인에서의 엘라피브라노 300 mg 1일 1회 14일 반복투여에 대한 pre-dose PK** 임상시험: GFT505-113-9 part 1

Analyte	Predose concentratio (ng/mL) by day of dosing						
	3일	7일	10일	11일	12일	13일	14일
엘라피브라노	108.76 ± 37.09	253.67 ± 88.00	312.36 ± 93.73	326.74 ± 108.04	433.70 ± 390.32	364 ± 128	359 ± 125
GFT1007	187.01 ± 74.71	190.95 ± 92.45	203.95 ± 109.40	195 ± 85	533 ± 1095	210 ± 102	232 ± 66

- 항정상태 도달: 엘라피브라노 14일, GFT1007 7일

○ 건강한 성인에서의 14일 반복투여에 대한 PK 임상시험: GFT505-108-4

PK Parameters	40 mg/day		60 mg/day		80 mg/day		100 mg/day	
Day 14	GFT505	GFT1007	GFT505	GFT1007	GFT505	GFT1007	GFT505	GFT1007
n	9	9	9	9	9	9	8	8
Cmax (ng/mL) Mean ± SD	239.49 ± 45.00	1671.29 ± 435.44	376.34 ± 204.38	1824.06 ± 943.92	495.20 ± 171.87	2779.88 ± 798.55	833.30 ± 193.39	3481.57 ± 866.84
Tmax (h) Median	0.50	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.50	1.25
AUCt (ng.h/mL) Mean ± SD	5430 ± 1992	5319 ± 1751	8239 ± 2824	6578 ± 1944	12858 ± 2164	9305 ± 998	18533 ± 4834	12553 ± 2562
AUCt,ss (ng.h/mL) Mean ± SD	1429 ± 440	4889 ± 589	2160 ± 748	6578 ± 1944	3320 ± 619	9305 ± 998	4741 ± 1176	12553 ± 2562
AUCinf (ng.h/mL) Mean ± SD	6596 ± 2722	5983 ± 1656	10034 ± 3678	7507 ± 2345	17444 ± 5073	10672 ± 1419	23003 ± 6105	14282 ± 3034
t1/2 (h) Mean ± SD	68.30 ± 12.84	16.99 ± 11.72	70.98 ± 9.97	10.69 ± 4.93	88.60 ± 38.44	11.11 ± 6.12	75.73 ± 6.69	10.70 ± 4.53

*PK에 대한 상세 설명은 위 정리표 참고

- 건강한 성인에게 40 - 100 mg/day 투여 시, 용량 비례적으로 PK 파라미터가 증가하였음
- 40 mg/day에서 100 mg/day로 투여량이 2.5배 증가함에 따라 AUCt, ss는 GFT505는 3.3배, GFT1007은 2.6배 증가하였음

○ UDCA에 부적절 반응을 보이는 PBC 환자에서의 PK 임상시험: GFT505B-216-1

Analyte	Day	Dose	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)*	AUCt (h*ng/mL)	AUC0-24 (h*ng/mL)
GFT505	Day 1	80	610.90 ± 274.36	0.5 (0.25; 2)	1188.4 ± 997.88	1292.5 ± 999.26
		120	644.16 ± 421.33	1 (0.25; 2)	1524.7 ± 984.42	1665.0± 976.23
	Day 14	80	802.37 ± 442.68	0.975 (0.5; 2)	3763.5 ± 1747.6	3757.6 ± 1749.1
		120	797.58 ± 374.45	0.5 (0.25; 1.5)	4383.8± 1733.7	4361.4 ± 1721.1
GFT1007	Day 1	80	2127.0 ± 713.07	1 (0.5, 2.17)	9490.5 ± 4212.7	9497.2 ± 4077.2
		120	2683.7 ± 848.43	1.5 (1; 2)	12149 ± 4350.7	12131 ± 4339.0
	Day 14	80	2057.8 ± 458.87	1.25 (0.5; 2)	11994 ± 7146.7	11985 ± 7148.5
		120	2757.2 ± 1359.2	1 (0; 6)	14145 ± 5742.0	14135 ± 5743.2

*Median (Min; Max)

- PBC 환자에서 권장 치료용량인 80 mg/day 14일 반복 투여 시의 항정상태에서 GFT505 (엘라피브라노)와 GFT1007의 AUC0-24의 비율은 3.2배 차이였음

○ **UDCA에 부적절 반응을 보이는 PBC 환자에서의 PK** 임상시험: GFT505B-319-1

		엘라피브라노 80 mg (N=105)					
분석 대상	Analysis visit Statistic	Week 4 - 투약 전	Week 4 - 투약 0.5시간 후	Week 4 - 투약 1.5시간 후	Week 4 - 투약 2 - 3시간 후	Week 4 - 투약 4시간 후	Week 4 - 투약 6시간 후
Elafibranor 농도 (ng/mL)	n (missing)	100 (5)	103 (2)	102 (3)	103 (2)	101 (4)	101 (4)
	Mean (SD)	105.6 (65.0)	552.2 (395.3)	336.0 (215.4)	222.4 (164.1)	143.4 (69.1)	133.3 (84.8)
	Median	91.2	488.7	275.4	175.6	129.7	116.0
	Q1; Q3	70.8; 122.6	219.7; 771.1	198.2; 433.5	127.9; 243.0	100.2; 183.1	93.4; 158.8
	Min; Max	25; 449	47; 2013	52; 1342	40; 872	30; 392	30; 783
	CV%	61.54	71.59	64.10	73.80	48.20	63.65
	G-Mean (Geom SD)	92.7 (0.5)	408.2 (0.9)	281.7 (0.6)	182.0 (0.6)	127.7 (0.5)	117.1 (0.5)
	GCV%	52.9	104.1	66.1	67.8	52.7	53.5
GFT1007 농도	n (missing)	100 (5)	102 (3)	102 (3)	103 (2)	101 (4)	101 (4)

(ng/mL)	Mean (SD)	114.4 (192.8)	1353.6 (1016.4)	1910.9 (896.2)	1302.0 (607.4)	751.9 (448.9)	453.8 (332.4)
	Median	78.4	1137.7	1723.4	1259.7	629.5	371.2
	Q1; Q3	50.3; 110.4	567.7; 2057.8	1201.3; 2431.7	880.4; 1620.0	504.2; 816.2	270.5; 518.3
	Min; Max	14; 1386	50; 4879	477; 4674	266; 3602	204; 2894	76; 2435
	CV%	168.62	102 (3)	46.90	46.65	59.70	73.25
	G-Mean (Geom SD)	77.3 (0.7)	894.6 (1.1)	1707.2 (0.5)	1160.8 (0.5)	655.8 (0.5)	375.7 (0.6)
	GCV%	85.6	150.0		53.9	54.7	65.9

<흡수>

- PBC 환자에게 엘라피브라노 80 mg을 1일 1회 투여하였을 때, 엘라피브라노와 GFT1007의 최고 혈장 농도(Tmax)까지의 시간 중앙값은 1.25시간(범위: 0.5 ~ 2시간)이었음

<분포>

- 건강한 성인에서 공복 상태에 80 mg 엘라피브라노를 단회 투여하였을 때, 평균 겉보기 분포(Vd/F)는 4371 L였음

<제거>

- 건강한 성인에서 공복 상태에 80 mg 엘라피브라노를 단회 투여하였을 때, 엘라피브라노 반감기 중앙값은 70.2시간(범위: 37.1 – 92.2시간), 주요 활성 대사체인 GFT1007은 1.54시간(범위: 9.39 – 21.7시간)이었음
- 건강 성인에서 공복 상태에 80 mg 엘라피브라노를 단회 투여하였을 때, 엘라피브라노 총 제거율(CL/F)은 50.0 L/h였음

<대사>

○ 시험번호 GFT505-114-10

- 2가지의 주요 대사체가 확인되었음

n=6	GFT505	GFT1007	GFT1020	GFT1686	GFT3351
Mean AUClast (h.umol/L)	0.438	12.2	0.0129	0.0858	6.48
% Parent (505)	NA	3200	2.27	18.5	1640
% 505+1007	NA	NA	0.110	0.680	50.6

→ 모체와 주요 대사체의 대사 프로파일을 확인할 수 없어서, Region A와 Region B로 혈장 중 PK 파라미터를 분석하였음

	Cmax (ng · eq/mL)	tmax (h)	AUClast (ng · eq · h/mL)	AUC0-24h (ng · eq · h/mL)	AUCinf (ng · eq · h/mL)	t1/2 (h)
Region A (GFT1020+GFT1686+GFT3351) (n=6)	608 (26.5)	2.5 (1.5-4.0)	4810 (46.6)	5060 (38.9)	2690 (45.9)[a]	8.58 (77.8)[b]
Region B	1060	1.3	3900	4090	NC	NC

(GFT505+GFT1007) (n=6)	(26.6)	(1.0-2.0)	(42.2)	(40.4)

Mean (CV%) is presented, except for tmax: median(range)

NC: Not calculated

a: n=3, b:n=5

→ 혈장 평균 Cmax는 Region A와 비교하여 Region B가 1.7배 높았음

→ AUClast 평균은 Region B 대비 Region A가 1.2배 높았음

→ Region A와 Region B의 AUC0-24h은 혈장 중 총 방사선탄소 AUC0-24h의 70%를 차지함

⇒ 주요 대사체가 GFT1007임을 확인하였음

<배설>

○ 시험번호 GFT505-114-10

- 두 단계의(biphasic) 제거 형태를 보이며, 8시간까지 빠른 단계, 12시까지는 느린 단계였음
- 혈장에서의 방사성탄소 농도는 전혈 및 혈구에서의 농도보다 높았음
  (혈장(전혈의 약 2배: Cmax 평균 1.9배, AUClast 평균 2.4배)) > 전혈 > 혈구)
- 혈구에서의 방사성탄소 농도는 매우 소수에서만 측정되어 PK 파라미터 계산이 불가능하였음
- 소변으로 첫 72시간 이내에 대부분의 방사선 탄소(투여용량의 평균 18.2%)가 배출되었음. 시간이 지남에 따라 배출량의 축적 변화가 없었으며, 14일 시점에 약 투여량의 19.3%가 소변으로 배출되었음
  - 평균 신장(혈장) 청소율은 1.07 L/h 이었음 (대사체의 평균 혈장 CLR은 AUCinf가 측정되지 않아 계산할 수 없었음)
  - 모체(GFT505)는 소변에서 확인되지 않았으며, 결과적으로 소변으로 배출된다고 결론 내릴 수 없었음
  - GFT3351, GFT3282 두 개의 대사체가 확인 및 정량되었으며, GFT1020+GFT1686이 확인 및 정량되었음
  - Region 6과 7을 제외하고 모든 대사체/region이 첫 소변(0-6h)에서 관찰되었음
  - 주요 대사체인 GFT1007은 소변에서 확인되지 않았으며, 두 번째 주요 대사체인 GFT3351은 소변에서 투여량의 11.8%가 정량되었음
- 대변으로 첫 10일 이내에 대부분의 방사선 탄소(투여용량의 평균 77.1%)가 배출되었음.
  - 모체와 주요 대사체 GFT1007이 대변에서 분석되었으며, 그 외 GFT1020+GFT1686, GFT1119 및 regions 1, 2가 확인되었음
  - 모체는 대변에서 투여 후 72시간에서 144시간 이내에 배설되었으며, 주요 대사체인 GFT1007과 GFT1020+GFT1686도 72시간에서 144시간 이내에 배설되었음. GFT1119는 48시간과 96시간에 배설되었으며, 1명의 환자는 측정되지 않았음. Region 1은 48시간에서 120시간, region 2는 한 명의 환자에서 24시간 이내에 배설되었음.
  - 대변에서 투여량의 56.69%가 모체로 확인되었으며, 주요 대사체인 GFT1007은 6.08% 확인되었음
- 호기를 통해 배출된 이산화탄소는 모두 BLOQ였음
- 배설된 총합은 첫 번째 날에 평균 투여량의 30.2%, 7일(144시간) 차에 95.6%, 13일(288시간) 차에 96.3%이었음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

<신 장애 관련> 임상시험번호: GFT505-118-13

▶ 혈장에서의 GFT505 PK 파라미터

○ 총 GFT505

Group	Statistics parameters	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC0-t (h.ng/mL)	AUC0-∞ (h.ng/mL)	t1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
건강한 지원자	N	9	9	9	9	9	9	9
	GM	0.83	517.44	2714.52	3063.18	77.55	39.18	4382.85
ESRD 환자	N	12	12	12	8	9	8	8
	GM	0.67	457.81	2297.02	2068.19	78.27	58.02	6136.33

○ 결합하지 않은(unbound) GFT505 (uGFT505)

Group	Statistics parameters	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC0-t (h.ng/mL)	AUC0-∞ (h.ng/mL)	t1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
건강한 지원자	N	9	9	9	9	9	9	9
	GM	0.83	0.34940	1.83	2.06	76.82	58236.26	0.068
ESRD 환자	N	12	12	12	7	8	7	12
	GM	0.65	0.34980	1.75	1.62	78.40	74207.70	0.076

○ 총 GFT505와 uGFT505의 AUC0-∞, AUC0-t, Cmax, total CL obs by F 비교

	GMR ESRD/Control [90% CI]			
Analyte	AUC0-∞	AUC0-t	Total CL Obs by F	Cmax
GFT505	0.6752 [0.4897; 0.9309]	0.8462 [0.5968; 1.1998]	1.5064 [1.2430; 1.8255]	0.8848 [0.5916; 1.3233]
uGFT505	0.7848 [0.5502; 1.1194]	0.9606 [0.6773; 1.3624]	1.2199 [0.8709; 1.7087]	1.0012 [0.6643; 1.5089]

○ 신 기능과 PK 파라미터 간의 관계

- GFT505 및 uGFT505의 AUC0-∞은 크레아틴 청소율(신 기능)이 높을수록 증가하는 경향이 관찰되었음 (Pearson and Spearman correlation coefficients: (GFT505) 0.60 및 0.55, (uGFT505) 0.46 및 0.44)
- GFT505 AUC0-t은 크레아틴 청소율(신 기능)이 높을수록 조금 증가하는 경향이 관찰되었으며, uGFT505는 상대적으로 일정한 경향이 관찰되었음 (Pearson and Spearman correlation coefficients: (GFT505) 모두 0.20, (uGFT505) 0.13 및 0.05)
- GFT505 및 uGFT505의 Cmax은 크레아틴 청소율(신 기능)이 높아도 상대적으로 일정하게 관찰되었음 (Pearson and Spearman correlation coefficients: (GFT505) 0.06 및 0.01, (uGFT505) -0.004 및 -0.08)
- GFT505 CL/F은 크레아틴 청소율(신 기능)이 높을수록 감소하는 경향이 관찰되었으며, uGFT505는 조금 감소하는 경향이 관찰되었음 (Pearson and Spearman correlation coefficients: (GFT505) -0.46 및 -0.51, (uGFT505) -0.29 및 -0.32)

▶ 뇨에서의 GFT505 PK 파라미터

○ 총 GFT505

Group	Statistics parameter	Ae0-216h (ng)	Fe0-216h (%)	Ae0-∞ (ng)	Fe0-∞ (%)	CLr (L/h)	CLnr/F (L/h)
건강한 지원자	N	9	9	9	9	9	9
	GM	9117.25	0.0076	10288.29	0.0086	0.003	39.17
ESRD 환자	N	12	12	8	8	12	8
	GM	NC§	NC§	NC§	NC§	NC§	58.02

§ : Not calculated as at least one value is equal to 0

- 두 그룹 모두에서 투여 후 216시간까지 모체가 변하지 않고 뇨에서 회수된 평균 비율은 0.01% 미만있었음 (high CV%)
- 건강한 지원자에서의 신 청소율은 낮았으며, ESRD 환자는 더 낮았음

▶ 혈장에서의 GFT1007 PK 파라미터

○ 총 GFT1007

Group	Statistics parameters	tmax* (h)	Cmax (ng/mL)	AUC0-t (h.ng/mL)	AUC0-∞ (h.ng/mL)	t1/2 (h)
건강한 지원자	N	9	9	9	8	8
	GM	1.35	2508.4	10440.52	11186.02	16.38
ESRD 환자	N	12	12	12	12	12
	GM	1.28	2508.1	11109.55	11456.85	19.83

* Median and Min-Max instead of Mean and CV%

○ 결합하지 않은(unbound) GFT1007 (uGFT1007)

Group	Statistics parameters	tmax* (h)	Cmax (ng/mL)	AUC0-t (h.ng/mL)	AUC0-∞ (h.ng/mL)	t1/2 (h)	%fu (%)
건강한 지원자	N	9	9	9	8	8	9
	GM	1.29	1.0278	4.31	4.57	16.89	0.041
ESRD 환자	N	12	12	12	12	12	12
	GM	1.19	0.99120	4.41	4.55	19.65	0.039

* Median and Min-Max instead of Mean and CV%

○ 총 GFT1007과 uGFT1007의 AUC0-∞, AUC0-t, Cmax 비교

	GMR ESRD/Control [90% CI]		
Analyte	AUC0-∞	AUC0-t	Cmax
GFT1007	1.0341 [0.7233; 1.4785]	1.0769 [0.7703; 1.5056]	1.0005 [0.7609; 1.3154]
uGFT1007	1.0076 [0.8124; 1.2498]	1.0331 [0.8476; 1.2593]	0.9643 [0.8021; 1.1593]

○ 신 기능과 PK 파라미터 간의 관계

- GFT1007은 AUC0-∞, AUC0-t, Cmax 모두 크레아틴 청소율(신 기능)이 증가하여도 상대적으로 일정하게 관찰되었음
  - Pearson correlation coefficients: (AUC0-∞) -0.10, (AUC0-t) -0.13, (Cmax) -0.11
  - Spearman correlation coefficients: (AUC0-∞) 0.18, (AUC0-t) 0.09, (Cmax) 0.07
- uGFT1007은 AUC0-∞, AUC0-t, Cmax 모두 크레아틴 청소율(신 기능)이 증가하여도 상대적으로 일정하게 관찰되었음
  - Pearson correlation coefficients: (AUC0-∞) 0.14, (AUC0-t) 0.08, (Cmax) 0.10
  - Spearman correlation coefficients: (AUC0-∞) 0.16, (AUC0-t) 0.09, (Cmax) 0.10

▶ 뇨에서의 GFT1007 PK 파라미터

○ 총 GFT1007

Group	Statistics parameter	Ae0-216h (ng)	Fe0-216h (%)	Ae0-∞ (ng)	Fe0-∞ (%)	CLr (L/h)
건강한	N	9	9	8	8	9

지원자	GM	5393.93	0.0045	5720.76	0.0047	0.001
ESRD 환자	N	12	12	12	12	12
	GM	7178.73	0.0060	7403.14	0.0061	0.001

- 두 그룹 모두에서 투여 후 216시간까지 GFT1007이 뇨에서 회수된 평균 비율은 0.01% 미만있었음 (high CV%)
- 두 그룹 모두에서 신 청소율은 0.001 L/h로, 모두 낮았음

⇒ 120 mg의 엘라피브라노 복용 시,
- 엘라피브라노의 전신 노출은 ESRD 환자에서 32%, 결합하지 않은 엘라피브라노는 21%가 낮은 것이 확인되었음
- 주요 대사체인 GFT1007에서는 ESRD 환자와 건강한 지원자 간에 전신 노출 및 결합하지 않은 GFT1007의 양에 차이가 없었음

⇒ 활성을 나타내는 주요 대사체인 GFT1007이 건강한 지원자와 ESRD 환자간에 차이가 없었으므로 이를 통해 간 장애 환자에서 용량 조절이 필요 없음

<간 장애 관련> 임상시험번호: GFT505-118-14

○ 총 GFT505 및 총 GFT1007

- 정상 간 기능을 가진 환자군과 비교하였을 때의 geometric least squared mean rations(90% CI)

파라미터	Mild	Moderate	Severe
총 GFT505			
Cmax	132.07% (72.89% - 239.31%)	72.23% (36.09% - 144.56%)	109.44% (73.99% - 161.86%)
AUCt	132.83% (84.63% - 208.46%)	93.92% (44.71% - 197.26%)	124.05% (94.05% - 163.61%)
AUCinf	124.60% (79.22% - 196.00%)	93.59% (46.94 - 186.60%)	118.01% (88.34% - 157.65%)
총 GFT1007			
Cmax	80.96% (62.85% - 104.28%)	65.55% (42.61% - 100.83%)	76.45% (47.82% - 122.22%)
AUCt	93.37% (69.79% - 124.90%)	86.50% (55.82% - 134.05%)	126.08% (71.59% - 222.07%)
AUCinf	95.29% (72.27% - 125.65%)	89.79% (60.52% - 133.20%)	126.45% (72.70% - 219.96%)

→ 모든 군에서 90% CI 결과가 80 - 125% 기준을 충족하지 못하였지만, GFT505에 대한 Cmax와 주요 노출의 geometric means의 비율이 100%에 가까워 건강한 지원자와 다른 간 장애 환자군 간에 유사함. GFT1007은 Cmax가 간장애 환자에서 더 낮은 것으로 보이나 전반적인 노출은 유사함

○ 비결합 GFT505 및 GFT1007

- 정상 간 기능을 가진 환자군과 비교하였을 때의 geometric least squared mean rations(90% CI)

파라미터	Mild	Moderate	Severe
비결합 GFT505			
Cmax	145.96% (76.70%-277.76%)	81.11% (41.59%-158.19%)	182.94% (100.33%-333.56%)
AUCt	146.80% (88.02%-244.82%)	105.47% (52.62%-211.39%)	207.36% (145.02%-296.48%)
AUCinf	137.71% (82.18%-230.76%)	105.10% (55.18%-200.18%)	197.26% (136.19%-285.73%)
비결합 GFT1007			
Cmax	92.92% (67.82%-127.32%)	75.86% (47.11%-122.16%	160.90% (105.49%-245.42%)
AUCt	107.16% (77.41%-148.36%)	100.12% (57.75%-173.56%)	265.38% (171.82%-409.89%)
AUCinf	109.38% (80.19%-149.17%)	103.92% (63.18%-170.93%)	266.16% (173.87%-407.43%)

→ 모든 군에서 90% CI 결과가 80 - 125% 기준을 충족하지 못하였지만, 경증 또는 중등증의 간 장애 환자에서는 geometric means의 비율이 여전히 100%에 가까움. 그러나 중증의 환자에서는 Cmax, u 및 AUCsu가 정상 간장애 환자군보다 중증의 간장애 환자군에서 1.6 - 2.6배 컸음

→ 상관관계 분석에서 비결합 GFT505는 중증의 사례에서 AUC 또는 Cmax가 AST 또는 알부민, 빌리루빈과 중등도의

직선성 경향이 관찰되었음.
→ 상관관계 분석에서 비결합 GFT1007은 AUC 파라미터에서 강한 pearson correlations을 보였음. 경증 및 중등증 간 장애 환자에서는 유사한 AUCs가 보고되었으나, 중증의 환자에서는 다른 군에 비해 높은 중앙값이 확인되었음. 그룹 별 분석에서도 중증의 환자군에서 비결합 GFT1007의 AUC 노출이 증가하였으나, 이는 300 mg의 엘라피브라노에 노출한 환자군에서 수집된 데이터에 기반하므로 용량 조절을 고려할 필요가 없음

○ Glucuronide metabilite (GFT3351) PK
- 정상 간 기능을 가진 환자군과 비교하였을 때, 간 장애 환자에서 GFT3551 이성질체의 Cmax와 AUCs의 감소, Tmax와 신 청소율의 증가가 관찰되었음

○ Glucuronide metabilite (GFT4775) PK
- 정상 간 기능을 가진 환자군과 비교하였을 때, 간 장애 환자에서 특이 사항 관찰되지 않았음

⇒ 총 GFT505 및 총 GFT1007의 AUC와 Cmax에서 변동성이 확인되었으나 전반적으로 정상 간 장애 환자와 크게 다르지 않았음
⇒ 비결합 GFT505와 GFT1007의 경우, 중증의 간 장애 환자에서 엘라피브라노의 노출이 100 % 이상 증가하므로 정상 간 장애 환자와 동일 용량을 투여하는 것은 적절하지 않음
⇒ 핵심 임상시험에서 보상 기전 상실의 환자를 제외하여 시험하였으므로, 간 장애 중등증 또는 중증 환자에서의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 이들에 대한 투여는 권장 되지 않음

<연령 관련> 임상시험번호: GFT505-119-16

▶ 현장에서의 결과

○ 엘라피브라노 PK

Parameter	젊은 지원자 (N=10)	고령 지원자 (N=11)
Cmax (nmol/L)		
Mean*	1337.932	1730.034
SD	555.544	638.100
CV%	41.5	36.9
tmax (h)		
Median	1.0000	1.0000
Min; Max	0.500; 4.000	0.333; 5.000
AUC0-t (h.nmol/L)		
Mean*	7436.766	9605.175
SD	2622.583	3500.829
CV%	35.3	36.4
AUC0-inf (h.nmol/L)		
Mean*	8311.793	10219.707
SD	2993.440	3531.360
CV%	36.0	34.6
t½(h)		
Mean*	71.660	94.514
SD	11.238	10.454
CV%	15.7	11.1

CL/F (mL/h)		
Mean*	41518.567	33881.917
SD	12884.620	11226.406
CV%	31.0	33.1
CLnr/F (mL/h)		
Mean*	41513.400	35456.800
SD	12884.461	10471.703
CV%	31.0	29.5
Vd/F (L)		
Mean*	4193.832	4655.677
SD	1156.651	1690.760
CV%	27.6	36.3

- 두 군 모두 유사한 시간에 엘라피브라노 최대 혈장 농도가 관찰되었음 (tmax 중앙값: 1.00 h)
- 고령 지원자에서 엘라피브라노 Cmax와 AUC0-inf, terminal 반감기 증가가 관찰되었음
- 고령 지원에서 겉보기 총 혈장 청소율이 낮았으며, 두 군 모두에서 소변에서 회수되는 엘라피브라노의 양이 매우 적으므로 총 혈장 청소율에 영향을 주는 주요 요소는 non-renal 청소율이었음
- 겉보기 분포 면적이 두 군에서 유사하였음

• 연령 영향

- Log 변환 자료를 이용하여 엘라피브라노의 Cmax, AUC0-t 및 AUC0-inf에 대한 연령 영향을 통계 분석(ANOVA) 하였음

Parameter	젊은 지원자 (N=10)	고령 지원자 (N=11)	고령 vs 젊은	
			GMR	GMR 90% CI
Cmax (nmol/L)	1235.424	1625.450	1.315	[0.960 ; 1.801]
AUC0-t (h.nmol/L)	7073.507	9055.448	1.284	[0.984 ; 1.675]
AUC0-inf (h.nmol/L)	7884.392	9695.446	1.232	[0.946 ; 1.603]

→ 고령 지원자에서 혈장 노출 및 최고 혈장 농도가 증가하였음 (23.2 – 31.5%). 90% CI가 1을 포함하고 있으므로 통계적으로 유의한 차이는 없었음

→ 민감도 분석에서는 AUC0-t에서 90% CI가 1을 포함하지 않아 통계적으로 유의미한 차이를 보였음

○ GFT1007 PK

Parameter	젊은 지원자 (N=10)	고령 지원자 (N=11)
Cmax (nmol/L)		
Mean*	5961.020	9148.382
SD	1742.971	2257.981
CV%	29.2	24.7
tmax (h)		
Median	1.500	1.500
Min; Max	1.00; 4.00	1.00; 5.00
AUC0-t (h.nmol/L)		
Mean*	24625.349	37521.132
SD	6069.343	7361.805
CV%	24.6	19.6
AUC0-inf (h.nmol/L)		
Mean*	25278.198	38105.341

SD	6057.549	7108.646
CV%	24.0	18.7
t½(h)		
Mean*	16.735	13.980
SD	4.862	5.285
CV%	29.1	37.8

- 두 군 모두 유사한 시간에 GFT1007 최대 혈장 농도가 관찰되었음 (tmax 중앙값: 1.50 h)
- 고령 지원자에서 GFT1007 Cmax와 AUC0-inf의 증가, terminal 반감기의 감소가 관찰되었음

• 연령 영향

- Log 변환 자료를 이용하여 GFT1007의 Cmax, AUC0-t 및 AUC0-inf에 대한 연령 영향을 통계 분석(ANOVA)하였음

Parameter	젊은 지원자 (N=10)	고령 지원자 (N=11)	고령 vs 젊은	
			GMR	GMR 90% CI
Cmax (nmol/L)	5722.401	8890.692	1.551	[1.246 ; 1.931]
AUC0-t (h.nmol/L)	23987.925	36833.537	1.536	[1.298 ; 1.816]
AUC0-inf (h.nmol/L)	24645.531	37477.968	1.521	[1.292 ; 1.790]

→ 고령 지원자에서 혈장 노출 및 최고 혈장 농도가 증가(52.1 – 55.1%)하였으며, 90% CI가 1을 포함하고 있지 않아 통계적으로도 유의한 차이였음

▶ 소변에서의 결과

○ 엘라피브라노 PK

Parameter	젊은 지원자 (N=10)	고령 지원자 (N=11) * 분석 참여 10명
Ae0-t (nmol)		
Mean*	38.100	20.800
SD	14.012	15.346
CV%	36.8	73.8
Ae0-inf (nmol)		
Mean*	42.592	22.240
SD	15.846	15.777
CV%	37.2	70.9
fe0-t (%)		
Mean*	0.012237	0.006715
SD	0.004490	0.004937
CV%	36.7	73.5
fe0-inf (%)		
Mean*	0.013647	0.007126
SD	0.005076	0.005055
CV%	37.2	70.9
CLR (mL/h)		
Mean*	5.217	2.185
SD	1.498	0.921
CV%	28.7	42.2

- 건강한 젊은 지원자에서는 소변에서 회수된 평균양이 엘라피브라노로써 42.6 nmol로써 투여량의 0.0136%에 해당하며, 고령 지원자에서는 22.2 nmol로써 투여량의 0.00712%에 해당하였으며, 젊은 지원자 대비 2배 낮았음

○ GFT1007 PK

Parameter	젊은 지원자 (N=10)	고령 지원자 (N=11) * 분석 참여 10명
Ae0-t (nmol)		
Mean*	13.300	23.500
SD	8.693	17.828
CV%	65.4	75.9
Ae0-inf (nmol)		
Mean*	13.643	24.044
SD	8.676	18.663
CV%	63.6	77.6
fe0-t (%)		
Mean*	0.004297	0.007584
SD	0.002768	0.005755
CV%	64.4	75.9
fe0-inf (%)		
Mean*	0.004395	0.007743
SD	0.002795	0.006010
CV%	63.6	77.6
CLR (mL/h)		
Mean*	0.5380	0.6700
SD	0.3456	0.6497
CV%	64.2	97.0

- 건강한 젊은 지원자에서는 소변에서 회수된 GFT1007 평균량이 13.6 nmol로 투여량의 0.00440%에 해당하며, 고령 지원자에서는 24.0 nmol로써 투여량의 0.00774%에 해당하였으며, 젊은 지원자 대비 2배 높았음

⇒ 건강한 젊은 성인(26 ~ 42세)과 건강한 고령 환자(75 – 80세) 환자에서 엘라피브라노와 그 주요 대사체의 노출은 각각 23%, 52% 차이 있었으나, 95% CI가 1을 포함하고 있어 통계적으로 유의한 차이라 말하기 어려움

⇒ 65세 이상의 환자에 대한 용량 조정이 필요하지 않으나 75세 이상의 환자에서 주요 대사체인 GFT1007의 높은 노출과 임상시험에서의 임상 경험이 부족함을 고려하여 이상반응에 대한 면밀한 모니터링을 권장함

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

<식이 영향> 임상시험번호: CLIN-60190-452

○ **엘라피브라노 PK 파라미터**

Parameter (unit)		80 mg elafibranor fed (N=33)	80 mg elafibranor fasting (N=33)		
Cmax (ng/mL)	n	33	33		
	Missing	0	0		
	LS mean	164.1	315.0	Ratio(90% CI)	0.52 (0.41, 0.66)
				Intra-CV(%)	63.3
Tmax (h)	n	33	33		
	Missing	0	0		

	Median [Range]	2.0 [0.33; 8.0]	1.5 [0.33; 4.0]		
AUC0-t (h*ng/mL)	n	33	33		
	Missing	0	0		
	LS mean	1301.5	1514.6	Ratio(90% CI)	0.86 (0.81, 0.92)
				Intra-CV(%)	15.7
AUC0-∞ (h*ng/mL)	n	33	33		
	Missing	0	0		
	LS mean	1455.3	1699.1	Ratio(90% CI)	0.86 (0.80, 0.91)
				Intra-CV(%)	15.5
t1/2 (h)	n	33	33		
	Missing	0	0		
	Median [Range]	66.3 [44.2; 90.0]	70.2 [37.1; 92.2]		
λz (/h)	n	33	33		
	Missing	0	0		
	Median [Range]	0.0105 [0.00771; 0.0157]	0.00987 [0.00752; 0.0187]		
Tlag (h)	n	33	33		
	Missing	0	0		
	Median [Range]	0.17 [0; 2.0]	0 [0; 0.33]		
Cl/F (L/h)	n	33	33		
	Missing	0	0		
	Median [Range]	52.8 [33.8; 125]	47.2 [25.3; 112]		
Vd/F (L)	n	33	33		
	Missing	0	0		
	Median [Range]	4928 [3037; 9346]	4340 [2517; 8577]		

- 식후 상태에서 엘라피브라노의 노출(AUCs)은 공복 상태보다 조금 낮았음

- AUC0-t의 GMR: 0.86(90% CI: 0.81, 0.92)

- AUC0-t의 GMR: 0.86(90% CI: 0.80, 0.91)

- 식후 상태에서 엘라피브라노의 Cmax는 공복 상태보다 48% 낮았음 (GMR 0.52)
- 식후 상태에서 Cmax 도달이 공복시보다 조금 늦었음
- 식후 상태에서 흡수에서의 짧은 lag time 관찰되었으며, 공복 상태에서는 없었음
- Inter-individual variability는 AUCs에서 중등도였으며, Cmax는 더 높았음

○ GFT1007 PK 파라미터

Parameter (unit)		80 mg elafibranor fed (N=33)	80 mg elafibranor fasting (N=33)	

Cmax (ng/mL)	n	33	33		
	Missing	0	0		
	LS mean	1251.0	1741.7	Ratio(90% CI)	0.72 (0.64, 0.81)
				Intra-CV(%)	29.3
Tmax (h)	n	33	33		
	Missing	0	0		
	Median [Range]	2.5 [1.0; 8.0]	1.5 [0.50; 5.0]		
AUC0-t (h*ng/mL)	n	33	33		
	Missing	0	0		
	LS mean	6906.6	6738.7	Ratio(90% CI)	1.02 (0.97, 1.08)
				Intra-CV(%)	12.8
AUC0-∞ (h*ng/mL)	n	30	24		
	Missing	3	9		
	LS mean	7262.4	7367.4	Ratio(90% CI)	0.99 (0.94, 1.03)
				Intra-CV(%)	9.7
t1/2 (h)	n	30	24		
	Missing	3	9		
	Median [Range]	11.1 [6.72; 26.9]	15.4 [9.39; 21.7]		
λz (/h)	n	30	24		
	Missing	3	9		
	Median [Range]	0.0105 [0.00771; 0.0157]	0.00987 [0.00752; 0.0187]		
ttag (h)	n	33	33		
	Missing	0	0		
	Median[Range]	0.17 [0; 1.5]	0.17 [0; 0.33]		

- 공복 및 식후 상태에서 흡수에서의 짧은 lag time 관찰되었음
- Inter-individual variability는 AUCs에서 낮았으며, Cmax에서는 공복과 식후 상태에서 중등도로 관찰되었음
- 공복 및 식후 상태에서 GFT1007의 노출(AUCs)은 유사하였음
- GFT1007의 Cmax는 공복 상태보다 식후 상태일 때 28% 낮았음
- 식후 상태에서 Cmax 도달이 공복시보다 조금 늦었음

⇒ (결론) 식후 상태에서 엘라피브라노 80 mg을 경구 투여하였을 때, 공복 상태에 비하여
- 엘라피브라노의 최고 혈장 농도(Cmax)는 약 50% (GMR 0.52) 정도 감소하였으며, Tmax에 조금 늦게 도달하였음
- 엘라피브라노의 총 혈장 노출(AUCs)은 약간 감소하였음 (GMR 0.86)
- 총 혈장 노출에서 약력학적 활성 대사체인 GFT1007가 모체보다 높게 관찰되었음
- GFT1007의 최고 혈장 농도(Cmax)도 약 30%(GMR 0.72) 감소하였으나, 모체의 감소량보다 적었음. Tmax는 약간 지연되었음 (1시간)
- 대사체의 총 혈장 노출(AUCs)은 음식에 대한 영향이 관찰되지 않았음
- 엘라피브라노와 그 주요 대사체의 다른 PK 파라미터에서도 식이와 관련된 영향이 관찰되지 않았음

⇒ 식후 상태에서 엘라피브라노 경구투여 시, Cmax 감소가 관찰되나 총 노출량 (AUCs)의 변화량은 크지 않아 식이 상관 없이 복용 가능함

<약물 상호작용>

▶ **심바스타틴** 임상시험번호: GFT505-109-5

○ 건강한 남성 지원자(그룹 2)에서 GFT505 80 mg 단회 투여 및 GFT505 80 mg/심바스타틴 20 mg 병용 후 혈장 중 GFT505의 PK 파라미터 평균 및 통계

	Arithmetic mean (SD)		Point Estimate	PE의 90% CI	치료군 간 p-value
	GFT505 + 심바스타틴	GFT505 단독	(PE)		
Cmax	680.40 (353.79)	835.34 (345.23)	0.77	(0.59; 1.00)	0.096606 NS
AUC0-24	1356 (477)	1323 (340)	1.00	(0.92; 1.09)	0.93269 NS
AUCt	3891 (1472)	3576 (1132)	1.07	(0.98; 1.18)	0.20658 NS
AUCinf	4146 (1411)	3860 (1075)	1.06	(0.99; 1.15)	0.17578 NS
Tmax(median)*	0.5	0.5	-	-	L=0
t1/2*	77.14 (9.91)	74.36 (7.20)			L=0.28571

* Friedman test

○ 건강한 남성 지원자(그룹 2)에서 GFT505 80 mg 단회 투여 및 GFT505 80 mg/심바스타틴 20 mg 병용 후 혈장 중 GFT1007의 PK 파라미터 평균 및 통계

	Arithmetic mean (SD)		Point Estimate	PE의 90% CI	치료군 간 p-value
	GFT505 + 심바스타틴	GFT505 단독	(PE)		
Cmax	2431.80 (973.85)	2513.15 (524.12)	0.91	(0.76; 1.09)	0.37222 NS
AUC0-24	7936 (1189)	7394 (1289)	1.07	(1.02; 1.13)	0.020855 S
AUCt	8629 (1675)	8011 (1530)	1.07	(1.02; 1.13)	0.022923 S
AUCinf	8865 (1641)	8230 (1513)	1.07	(1.03; 1.13)	0.013876 S
Tmax(median)*	1.0	1.0	-	-	L=0 NS
t1/2*	11.10 (7.30)	9.92 (3.21)			L=0 NS

* Friedman test

○ 건강한 남성 지원자(그룹 1)에서 심바스타틴 20 mg 단회 투여 및 심바스타틴 20 mg/GFT505 80 mg 병용 후 혈장 중 심바스타틴의 PK 파라미터 평균 및 통계

	Arithmetic mean (SD)		Point Estimate	PE의 90% CI	치료군 간 p-value
	심바스타틴 + GFT505	심바스타틴 단독	(PE)		
Cmax	8.63 (5.87)	11.78 (5.53)	0.64	(0.44; 0.93)	0.05341 NS
AUC0-24	23.70 (15.05)	23.98 (14.51)	0.94	(0.76; 1.17)	0.64147 NS
AUCt	24.27 (15.23)	23.98 (14.51)	0.96	(0.77; 1.21)	0.77663 NS
AUCinf	25.76 (15.37)	24.98 (14.72)	0.99	(0.80; 1.23)	0.93986 NS
Tmax(median)*	0.5	0.5	-	-	L=1.1429 NS
t1/2*	5.08 (2.41)	4.75 (3.59)			L=0 NS

* Friedman test

○ 건강한 남성 지원자(그룹 1)에서 심바스타틴 20 mg 단회 투여 및 심바스타틴 20 mg/GFT505 80 mg 병용 후 혈장 중 심바스타틴 β-hydroxyacid의 PK 파라미터 평균 및 통계

	Arithmetic mean (SD)		Point Estimate	PE의 90% CI	치료군 간 p-value
	심바스타틴 + GFT505	심바스타틴 단독	(PE)		
Cmax	1.28 (1.17)	1.58 (1.25)	0.74	(0.62; 0.88)	0.0086416 S

AUC0-24	10.87 (10.61)	14.70 (13.45)	0.63	(0.48; 0.82)	0.0089935 S
AUCt	10.97 (10.56)	14.70 (13.45)	0.64	(0.49; 0.84)	0.011326 S
AUCinf*	12.84 (10.86)	16.40 (13.75)	0.68	(0.54; 0.86)	0.011146 S
Tmax(median)**	1.5	3.0	-	-	L=0.071429 NS
t1/2**	5.47 (3.01)	5.11 (1.53)			L=-10.571 NS

* without subject N027

** Friedman test

→ GFT505와 병용 투여 시, 심바스타틴의 Cmax가 25% 감소하였으며, 심바스타틴 β-hydroxyacid는 Cmax와 AUC가 19 - 25% 감소하였음. 그러나, 관찰된 변화는 매우 적으며 임상적으로 유의하지 않은 것으로 고려됨

▶ 와파린 임상시험번호: GFT505-112-8

○ 건강한 남성 지원자에서 Day 1에 와파린 (15 mg) 단회 경구 투여 또는 13일 동안 GFT505를 매일 반복 투여 후 Day 21에 GFT505 병용 투여 후의 R-와파린 PK 파라미터 통계

Day		Cmax (ng/mL)	Tmax* (h)	AUCt (ng/mL*h)	AUCinf (ng/mL*h)	%AUCextra	t1/2 (h)
1	Mean	794.45	1.75	35554.55	39710.81	10.19	43.89
	Stdev	142.87	-	6704.25	7915.88	2.99	6.30
	%CV	17.98	-	18.86	19.93	29.34	14.36
21	Mean	758.23	1.75	34875.88	39048.97	10.23	44.51
	Stdev	130.43	-	6802.64	8548.95	3.73	7.10
	%CV	17.20	-	19.51	21.89	36.46	15.94
Point Estimate		0.96	-	0.98	0.98		
90% CI		0.89233 - 1.0225	-	0.95315 - 1.0058	0.95079 - 1.0099		
치료군 간 p values		0.25774 (NS)	L=0.22222 (NS)	0.19067 (NS)	0.25738 (NS)		

* Median for Tmax, Friedman test

NS: No Significant

○ 건강한 남성 지원자에서 Day 1에 와파린 (15 mg) 단회 경구 투여 또는 13일 동안 GFT505를 매일 반복 투여 후 Day 21에 GFT505 병용 투여 후의 S-와파린 PK 파라미터

Day		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCt (ng/mL*h)	AUCinf (ng/mL*h)	%AUCextra	t1/2 (h)
1	Mean	811.72	1.50	21544.29	23295.07	7.54	28.94
	Stdev	151.41	-	5132.24	5499.25	1.82	6.08
	%CV	18.65	-	23.82	23.61	24.10	21.01
21	Mean	779.14	1.50	20538.43	22287.52	7.91	28.51
	Stdev	145.71	-	4875.69	5135.66	2.76	5.95
	%CV	18.70	-	23.74	23.04	34.93	20.86
Point Estimate		0.96	-	0.96	0.98		
90% CI		0.88561 - 1.0394	-	0.92494 - 0.98668	0.92877 - 0.99118		
치료군 간 p values		0.38069 (NS)	L=0.5 (NS)	0.024819 (S)	0.0408468 (S)		

* Median for Tmax, Friedman test

S: Significant

NS: No Significant

○ 단백질 결합

• 와파린 단독(Day 1)과 와파린과 GFT505 병용(Day 15)후의 사람 혈장 단백질과 와파린의 비결합 비율(fu %)

Day	Time	SN	Mean	SD	Min	Max
1	2	18	1.649	0.364	1.306	2.534
	12	18	1.449	0.260	0.970	2.056
	48	18	1.628	0.210	1.309	2.210
21	2	18	1.633	0.171	1.257	1.945
	12	18	1.563	0.251	1.057	2.184
	48	18	1.654	0.399	1.246	3.107

• 와파린 단독(Day 1)과 와파린과 GFT505 병용(Day 15) 후의 사람 혈장 단백질과 와파린의 결합 비율(fu %)

Day	Time	SN	Mean	SD	Min	Max

1	2	18	98.35	0.004	97.47	98.69
	12	18	98.55	0.003	97.94	99.03
	48	18	98.37	0.002	97.79	98.69
21	2	18	98.37	0.002	98.05	98.74
	12	18	98.44	0.003	97.82	98.94
	48	18	98.35	0.004	96.89	98.75

⇒ 와파린 단독 투여 및 13일 동안의 GFT505 120 mg 반복 투여와 와파린 15 mg의 병용 투여에 대한 R-와파린과 S-와파린의 혈장 PK 파라미터가 동등한 것으로 고려되며, GFT505와의 병용은 와파린의 PK에 영향을 주지 않는 것으로 결론지어짐. 더욱이 Day 1과 Day 21의 와파린의 사람 혈장 단백질과의 결합력이 동일하여, 와파린의 결합력에도 영향을 주지 않는 것으로 결론 내릴 수 있음

▶ **아토르바스타틴** 임상시험번호: GFT505-115-11

○ 건강한 남성 지원자에서 아토르바스타틴 40 mg 단회 경구 투여(Day 1) 및 GFT505 180 mg과의 병용 투여(Day 17) 후 아토르바스타틴의 PK 파라미터 및 통계

		아토르바스타틴 단독 N=24	아토르바스타틴 + GFT505 N=24	Point Estimate	90% CI	치료군간 p-value
Cmax (ng/mL)	Mean	19.65	14.80	72%	60.12% - 87.15%	0.0066336 S
	Stdev	11.01	11.35			
	%CV	56.03	76.67			
AUC0-72h = AUCt (ng/mL*h)	Mean	81.31	74.99	88%	82.20% - 93.26%	0.0015068 S
	Stdev	42.11	51.51			
	%CV	51.79	68.68			
AUCinf (ng/mL*h)	Mean	86.27	80.58			
	Stdev	42.86	51.76			
	%CV	49.69	64.23			
% AUCextra	Mean	6.65	8.54			
	Stdev	3.22	3.94			
	%CV	48.46	46.10			
Tmax* (h)	Median	0.67	1.00			
Kel (1/h)	Mean	0.0762	0.0706			
	Stdev	0.0205	0.0208			
	%CV	26.9143	29.5437			
t1/2 (h)	Mean	9.64	10.68			
	Stdev	2.18	3.30			
	%CV	22.61	30.88			

* Median for Tmax

S: Significant

→ 아토르바스타틴과 GFT505 병용 투여는 아토르바스타틴 단독 투여보다 아토르바스타틴 Cmax가 28% 감소하였으며, Tmax 중앙값은 0.67시간에서 1시간으로 증가하였음. AUC0-72h은 유사하였음

○ 건강한 남성 지원자에서 GFT505 반복 경구 투여 후(Day 17) GFT505 및 GFT1007의 혈장 PK 파라미터

		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-72h = AUCt (ng/mL*h)	AUCinf (ng/mL*h)	%AUCextra	Kel (1/h)	t1/2 (h)
GFT505	Mean	1024.51	1.00	6332	34936	79.09	0.0087	94.40
	Stdev	482.77		2545	22527	7.19	0.0039	39.08

	%CV	47.12		40.20	64.48	9.09	45.03	41.39
GFT1007	Mean	3326.61	1.50	14886	20288	23.77	0.0525	16.91
	Stdev	1082.64		4230	5409	12.61	0.0253	9.20
	%CV	32.54		28.42	26.66	53.06	48.30	54.41

⇒ GFT505와 아토르바스타틴 병용투여 시, GFT505는 아토르바스타틴 Cmax 28%, AUCinf 12% 감소시켰음

▶ **인도메타신** 임상시험번호: GFT505-119-15

○ 건강한 지원자에서 엘라피브라노 단회 경구 투여(Period 1)와 엔도메타신 만성 투여 후의 엘라피브라노 단회 투여(Period 2)의 엘라피브라노 PK 파라미터 및 통계

Period		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-t (ng/mL*h)	AUC0-inf (ng/mL*h)	% AUCextra	t1/2 (h)	Kel (1/h)	Cl/F (L/h)	Vd/F (L)
GFT505										
1	Mean	628.65	1.00	3508.5	3957.9	10.97	72.41	0.01	34.14	3462.21
	SD	219.10		1124.1	1308.5	3.09	11.69	0.00	12.76	1174.15
	CV%	34.85		32.04	33.06	28.12	16.14	21.97	37.39	33.91
2	Mean	597.37	1.00	3380.3	3561.3	5.47	77.81	0.01	37.81	4175.29
	SD	272.36		1189.8	1206.5	2.15	8.46	0.00	13.76	1336.85
	CV%	45.59		35.20	33.88	39.24	10.88	10.90	36.40	32.02
GMR (%)		89.00			90.04					
90% CI		68.48 - 115.65			83.12 - 97.53					
GFT1007										
1	Mean	2787.8	1.50	11361	12084	2.69	14.30	0.05		
	SD	1056.2		3437.4	3814.8	2.39	5.21	0.02		
	CV%	37.89		30.26	31.57	88.66	36.43	37.02		
2	Mean	2706.9	1.50	11844	12124	2.90	13.94	0.05		
	SD	876.00		3881.5	3998.0	2.55	3.51	0.02		
	CV%	32.36		32.77	32.98	87.84	25.21	28.57		
GMR (%)		98.24			(all subjects) 100.23 (after exclusion of datasets)** 101.19					
90% CI		89.19 - 108.21			(all) 93.23 - 107.75 (exclusion) 95.69 - 107.01					

* Median for Tmax

** Exclusions of following data due to % AUCextra>20% and / or r2<0.8: Period 1 (Day 1) 250-101-002 and 250-101-029, Period 1 (Day 1) and Period 2 (Day 23) 250-101-032

→ 인도메타신과 병용하였을 때

- 엘라피브라노의 Cmax와 AUC0-inf가 -11.0%, -10.0% 감소하였음. AUC0-inf의 90% CI는 동등 기준 이내였음. Cmax의 90% CI는 동등 기준을 벗어남. PBC와 같은 만성 상태에서는 엘라피브라노의 유효성에 AUC가 임상적으로 관련 있는 PK 파라미터이며, Cmax는 관련이 적은 것으로 보임
- GFT1007의 Cmax와 AUC0-inf의 90% CI는 동등 기준에 적합하였으며 엘라피브라노 단독 투여와 인도메타신 항정상태에서의 병용의 혈장 최고 농도 및 노출에 유의적 차이가 관찰되지 않았음
- 따라서, 인도메타신 BID 반복 투여 후의 항정상태에서 인도메타신은 엘라피브라노와 그 주요 활성 대사체인 GFT1007의 PK에 임상적으로 주요한 영향을 주지 못함

⇒ GFT505와 인도메타신 병용투여 시, 인도메타신은 GFT505와 GFT1007의 노출에 영향을 주지 않음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

○ (목적) GFT505-113-09 및 GFT505-115-12 2개 임상시험에 포함된 건강한 지원자의 자료를 이용하여 GFT505와 GFT1007(주요 대사체)의 popPK 모델 확립

○ (분석방법) Nonlinear mixed effect model을 이용하여 GFT505 및 GFT1007의 시간 별 농도 프로파일을 분석하였음

○ (결과)

- GFT505 및 GFT1007 모두 mixed zero-order absorption 및 linear elimination을 이용한 2-compartment model로 잘 설명되었음
- 제형은 공변량으로 확인되지 않았으며, 성별이 GFT505의 2가지 PK 파라미터와 GFT1007의 3가지 PK 파라미터에 통계적으로 유의한 영향을 줌이 확인되었음. 그러나 공변량 효과에 대한 시뮬레이션에서 약 노출의 차이가 임상적으로 유의하지 않음을 보였으며, 최종 모델에서 성별의 영향이 유지되지 않았음
- GFT505는 62.6 L로 추정되는 central compartment 부피와 2140 L로 추정되는 peripheral compartment 부피의 큰 분포 용적을 갖음. GFT505의 청소율은 27 L/h로 추정되며, intercomparmental clearance는 109 L/h임. GFT505는 69.8시간의 긴 말단 반감기를 갖는 biphasic kinetic을 보임
- GFT1007은 20.9 L로 추정되는 central compartment 부피와 79.3 L로 추정되는 peripheral compartment 부피의 작은 분포 용적을 갖음. 이는 의약품이 조직이나 기관으로 제한적으로 분포함을 의미함. GFT1007의 청소율은 11.1 L/h로 추정되며, intercompartmental clearance는 5.87 L/h임
- GFT505 및 GFT1007의 base model의 파라미터 추정

	GFT505			GFT1007		
Parameter (unit)	Estimate (RSE%)	95% CI	CV%	Estimate (RSE%)	95% CI	CV%
Tlag1: lag-time of the first zero-order absorption						
Typical value (h)	0.517 (9%)	(0.426; 0.608)		0.301 (10.2%)	(0.241;0.362)	
Standard deviation (IIV)				0 .714 (13%)	(0.531;0.896)	71.4%
Standard deviation (IOV)	0.652 (16.6%)	(0.44; 0.863)	65.2%	0.515 (11.6%)	(0.398;0.632)	51.5%
Tlag2: lag-time of the second zero-order absorption						
Typical value (h)	0.249 (12.6%)	(0.188;0.311)		0.323 (10.9%)	(0.255;0.392)	
Standard deviation (IIV)				0.815 (14.1%)	(0.589;1.04)	81.5%
Standard deviation (IOV)	1.05 (9.84%)	(0.849;1.255)	105%	0.785 (10.7%)	(0.619;0.948)	78.5%
Tk01: duration of the first zero-order absorption						
Typical value (h)	0.71 (8.36)	(0.594;0.827)		0.807 (8.83%)	(0.667;0.946)	
Standard deviation (IIV)				0.572 (19.6%)	(0.353;0.792)	57.2%
Standard deviation(505) or Standard deviation (IOV) (1007)	0 (FIXED)			0.679 (12.5%)	(0.513;0.846)	67.9%
Tk02: duration of the second zero-order absorption						
Typical value (h)	0.632 (8.44%)	(0.528;0.737)		1.73 (4.41%)	(1.58;1.88)	
Standard deviation(505) or Standard deviation (IOV) (1007)	0 (FIXED)			0.558 (6.05%)	(0.492;0.624)	55.8%
F1: fraction of dose absorbed via the first absorption process						
Typical value	0.507 (6.31%)	(0.444;0.57)		0.32 (8.27%)	(0.269;0.372)	
Standard deviation(505) or Standard deviation (IOV) (1007)	0 (FIXED)			1.25 (8.05%)	(1.054;1.45)	125%
Cl: systemic clearance						
Typical value (L/h)	27 (2.54%)	(25.6;28.3)		11.1 (1.9%)	(10.6;11.5)	
Weight effect	0.75 (FIXED)			0.75 (FIXED)		

Standard deviation (IIV)	0.186 (12.2%)	(0.142;0.231)	18.6%	0.121 (14.3%)	(0.087;0.155)	12.1%
Standard deviation (IOV)	0.105 (13.8%)	(0.077;0.134)	10.5%	0.056 (43.9%)	(0.008;0.104)	5.6%
V1: Volume of distribution of the central compartment						
Typical value (L)	62.6 (3.85%)	(57.8;67.3)		20.9 (2.34%)	(19.95;21.9)	
Weight effect	1 (FIXED)			1 (FIXED)		
Standard deviation (IIV)	0.3 (10.5%)	(0.238;0.361)	30%	0.0901 (33.7%)	(0.031;0.15)	9.01%
Q: inter-compartmental clearance						
Typical value (L/h)	109 (2.98%)	(102.3;115.1)		5.87 (3.23%)	(5.50;6.24)	
Weight effect	0.75 (FIXED)			0.75 (FIXED)		
Standard deviation (IIV)	0.191 (1.73%)	(0.135;0.246)	19.1%	0.259 (11.1%)	(0.202;0.315)	25.9%
Standard deviation (IIV)	0.167 (12.7%)	(0.125;0.209)	16.7%	0.089 (42.5%)	(0.015;0.163)	8.9%
V2: Volume of distribution of peripheral compartment						
Typical value (L)	2140 (1.73%)	(2065;2211)		79.3 (4.59%)	(72.12;86.39)	
Weight effect	1 (FIXED)			0.75 (FIXED)		
Standard deviation (IIV & IOV)	0 (FIXED)			0.437 (8.4%)	(0.365;0.509)	43.7%
F: Relative bioavailability						
Typical value (L/h)	1 (FIXED)			1 (FIXED)		
Standard deviation (IOV)	0.349 (5.45%)	(0.312;0.387)	34.9%	0.216 (6.6%)	(0.188;0.244)	21.6%
Residual error model						
SD of additive component (ng/mL)				7.35 (10%)	(5.901;8.795)	
CV of proportional component (%)	0.166 (1.66%)	(0.161;0.172)	16.6%	0.192 (2.6%)	(0.182;0.202)	19.2%

- GFT505 및 GFT1007의 PK population model에서의 공변량 선택

- (GFT505) Tlag 1 및 F에 대한 제형의 영향, Cl, V1 및 Q에 대한 성별의 영향에 대하여 공변량 영향을 분석하였으며, 최종 공변량 모델에서 Cl 및 Q에 대한 성별 영향을 도출하였음. 남성과 여성 지원자에서의 시뮬레이션한 노출은 첫 투여 후에 모델에서 확인한 Q 및 Cl에 대한 성별의 유의한 효과 외에 다르지 않았으며, 14번째 투여 후에는 그 차이가 조금 더 중요해졌으나 여전히 미미하였음. Q 및 Cl의 차이는 통계적으로 유의하였으나 임상적으로 유의하지 않았음
- (GFT1007) Tlag에 대한 제형의 영향, Tlag1, Cl, V2 및 Q에 대한 성별 영향, Cl에 대한 연령의 영향에 대하여 공변량 영향을 분석하였으며, 최종 공변량 모델에서 Tlag1, Q, V2에 대한 성별 영향을 도출하였음. 남성과 여성 지원자에서의 시뮬레이션한 노출은 모델에서 확인한 Tlag1, Q 및 V2에 대한 성별의 유의한 효과 외에 첫 투여 및 14번째 투여 후에 다르지 않았음. Tlag1, Q 및 V2의 차이는 통계적으로 유의하였으나 임상적으로 유의하지 않았음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

○ **PKPD 분석** 임상시험: GFT505B-216-1

- GFT505/GFT1007 농도 또는 AUCτ가 증가할수록, 혈청 ALP, γGT 및 TG는 감소하는 경향을 보였음
- ALP보다 γGT 및 TG와의 관계가 더 가변적이었으며(Spearman correlation coefficient < 0.5), 다른 PD 평가 변수에서는 경향성이 관찰되지 않았음

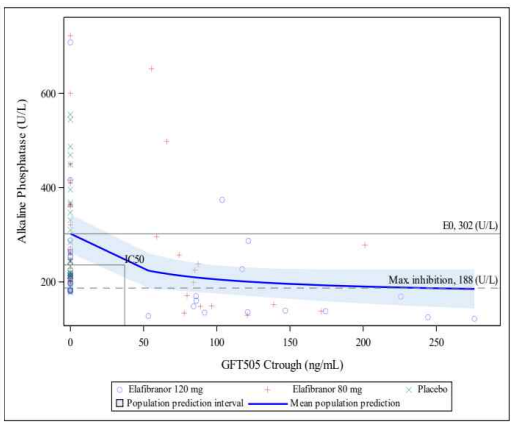
- GFT505

- GFT505 trough concentration이 평형상태에 도달할 때까지 증가함에 따라 베이스라인으로부터의 혈청 ALP의 변화량이 감소하였음
- 도표로 용량에 따른 차이는 관찰되지 않았음

- ALP vs GFT505 Ctrough PKPD 최종 모델 파라미터 측정

Parameter	Estimate (RSD%)	95% CI	Pr > [t]
Basal effect E0 (U/L)			
Typical value	302 (6.70)	(262; 343)	<.0001
E0 IIV (sd)	135 (10.7)	(105; 164)	<.0001
Maximal inhibition (Imax)			
Typical value (Imax)	0.440 (23.9)	(0.227; 0.652)	0.0001
ICmax IIV (sd)	0.106 (29.0)	(0.044; 0.168)	0.0013
Concentration leading 50% if Imax (IC50 (ng/mL))			
Typical value	37.1 (87.1)	(-28.0; 102)	0.2573
Residual error			
Additive SD	20.2 (13.2)	(14.8; 25.5)	<.0001

Figure 3 Final PKPD model for ALP *vs.* GFT505 C_{trough}

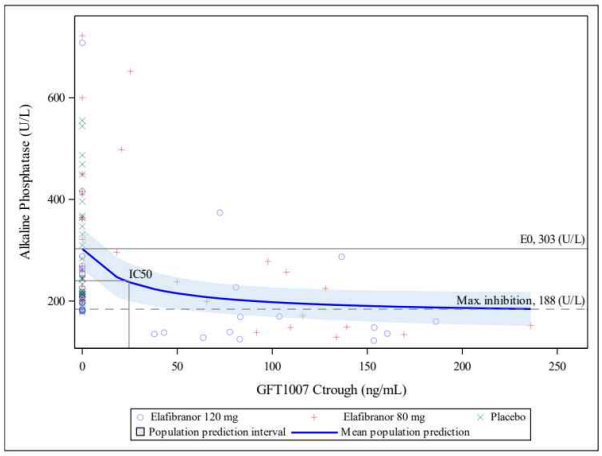


- GFT1007

- GFT1007 trough concentration이 평형상태에 도달할 때까지 증가함에 따라 베이스라인으로부터의 혈청 ALP의 변화량이 감소하였음
- 도표로 용량에 따른 차이는 관찰되지 않았음
- ALP vs GFT1007 Ctrough PKPD 최종 모델 파라미터 측정

Parameter	Estimate (RSD%)	95% CI	Pr > [t]
Basal effect E0 (U/L)			
Typical value	303 (6.67)	(262; 343)	<.0001
E0 IIV (sd)	134 (10.7)	(105; 163)	<.0001
Maximal inhibition (Imax)			
Typical value (Imax)	0.432 (14.4)	(0.306; 0.557)	<.0001
Imax IIV (sd)	0.083 (27.7)	(0.037; 0.130)	0.0008
Concentration leading 50% if Imax (IC50 (ng/mL))			
Typical value	24.7 (55.2)	(-2.77; 52.1)	0.0768
Residual error			
Variance	20.5 (13.4)	(15.0; 26.1)	<.0001

Figure 4 Final PKPD model for ALP vs. GFT1007 C_{trough}



⇒ PBC 환자에게 엘라피브라노 80 mg과 120 mg 투여 시, ALP기 용량 의존적으로 감소하지 않음

○ **시타글립 병용과의 영향 분석** 임상시험: GFT505-109-6

- GLP1 (glucagon-like peptide)

Figure 11.4.1 - 1 Mean GLP-1 plasma concentrations on Day 1, Day 2, Day 16 and Day 17 in subjects receiving GFT505

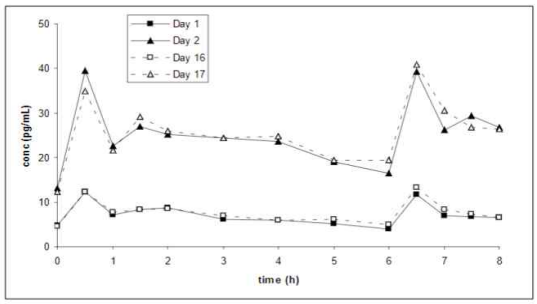
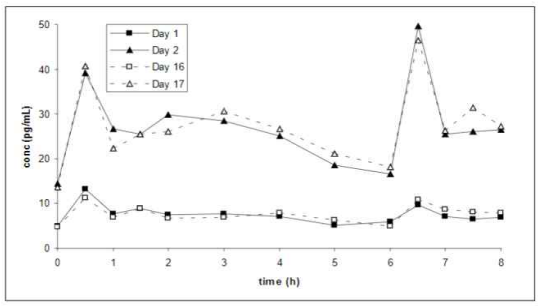


Figure 11.4.1 - 2 Mean GLP-1 plasma concentrations on Day 1, Day 2, Day 16 and Day 17 in subjects receiving placebo



- Day 1과 Day 2, Day16과 Day 17에서 GLP1의 Cmax와 AUCs는 유사하였으며, 치료군간 차이가 없었음

- TG

Figure 11.4.1 - 11 Mean TG plasma concentrations on Day 1, Day 2, Day 16 and Day 17 in subjects receiving GFT505

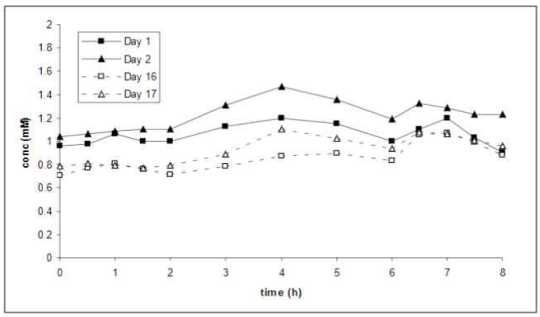
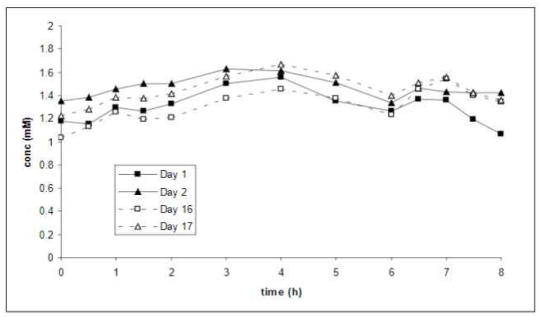


Figure 11.4.1 - 12 Mean TG plasma concentrations on Day 1, Day 2, Day 16 and Day 17 in subjects receiving placebo



- GFT505를 투여한 환자에서 Day2와 Day 16의 평균값의 차이가 위약을 투여 받은 환자보다 크게 차이남 (GFT505 단독 vs 위약 p=0.0077, GFT505 병용 + 위약 병용 p<0.0001)
- 시타글립틴과 병용하였을 때는 GFT505 단독 투여시 보다 TG의 평균이 높으며, 이 증가는 통계적으로 유의하였음 (p<0.005)

→ GFT505는 TG 혈중 농도를 감소시키는데 긍정적 영향이 있음

- 당

Figure 11.4.1 - 5 Mean glucose plasma concentrations on Day 1, Day 2, Day 16 and Day 17 in subjects receiving GFT505

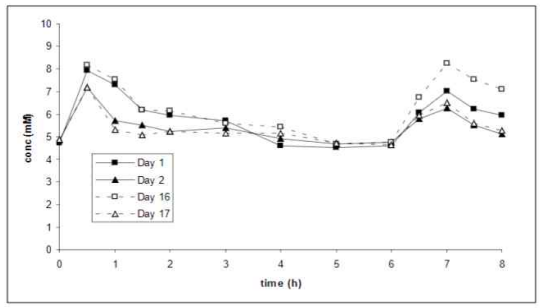
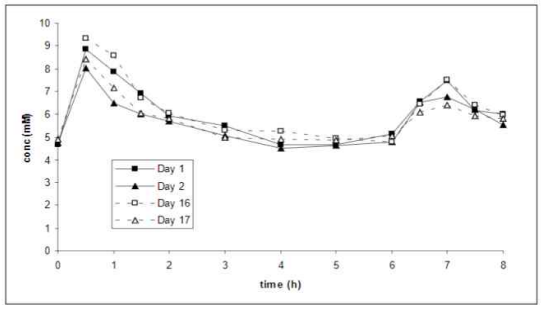


Figure 11.4.1 - 6 Mean glucose plasma concentrations on Day 1, Day 2, Day 16 and Day 17 in subjects receiving placebo



- 투여약과 상관없이, Day1과 Day2, Day16과 Day17의 Cmax와 AUCs를 비교하였을 때 통계적으로 유의하게 감소하였음
- Day 1과 Day16의 평균값 변화가 Day 2와 Day 17의 평균값 변화보다 제한적이었음. Day 1과 Day 16을 비교하였을 때 치료제 간에 공식의 통계 분석에서의 유의한 차이가 관찰되지 않았으나, Day 2와 Day 17간에는 치료제간에 Cmax와 AUCs에서 통계적으로 유의한 차이르 보였음

→ GFT505는 혈중 당 농도에 영향을 주지 않으나, 시타글립틴이 GFT505와 함께 병용할 때에는 혈중 당 농도 감소의 효과가 강화됨을 알 수 있음

⇒ 시타글립틴의 주요 효능인 GLP-1 증가를 포함하여 당뇨 환자에서의 PD 파라미터에 엘라피브라노 병용 투여가 영향을 주지 않음을 입증하였음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

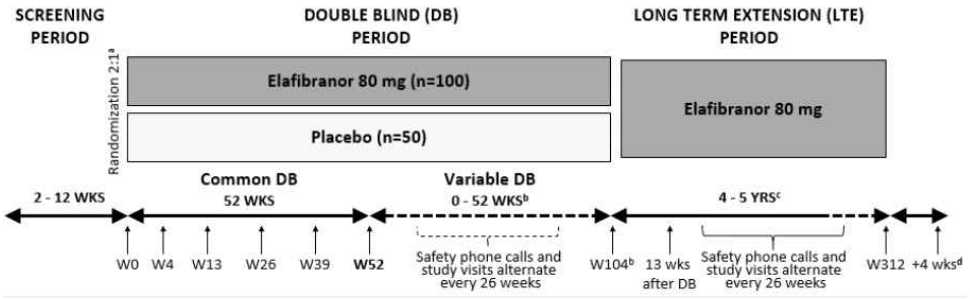
단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
핵심 임상시험						
3상	GFT505B-319-1 (319-1) (DP 기간: 완료 OLE: 진행 중) DB 기간 자료 마감일: 23.6.1.	(1차) DB period : 52주 이상의 치료 동안 위약과 비교하여 담즙 정체에 대한 엘라피브라노(80 mg/day) 효과 평가 (주요 2차) DB period : 52주 이상의 치료 동안 다음의 사항을 위약과 비교하여 엘라피브라노(80 mg/day) 효과 평가 • ALP 정상화 • 베이스라인에서 PBC Worst Itch NRS 점수가 4점 이상인 환자에서 52주 동안의 베이스라인 대비 PBC Worst Itch NRS score 점수 변화에 대한 소양증 • 베이스라인에서 PBC Worst Itch NRS 점수가 4점 이상인 환자에서 24주 동안의 베이스라인 대비 PBC Worst Itch NRS score 점수 변화에	다기관, 무작위, 이중맹검, 위약대조, 라벨공개 LTE	PBC 환자 • 엘라피브라노 80 mg: 108명 • 위약: 53명 • 총: 161명	• 엘라피브라노: 80 mg QD; Oral • 위약: QD; Oral • DB 기간 동안 최소 52주(최대 104주) • LTE에는 5년까지 F/U	(하단 참조)

		대한 소양증 (2차) DB period • 위약과 비교하여 52주 이상의 치료에 대한 엘라피브라노(80 mg/day)의 효과 평가 - 간담도 손상 및 간 기능 마커(markers) - 염증 및 간 섬유화 - 지질 파라미터 - 담즙산 - 소양증 환자 보고서(PROs) - 환자 보고 피로 - 환자 보고 수면 - 환자 보고 건강 관련 삶의 질(HRQoL) - 건강 유익(utility) - 골 마커(markers) 및 골밀도 - 안전성 및 내약성 • PBC 환자에서 매일 80 mg 경구 투여 후 항정상태에서 엘라피브라노와 그 활성 대사체인 GFT1007의 PK 파라미터 측정 (탐색적, 조직학적 평가 관련) • PBC와 관련있는 바이오마커 밸리데이션 및 발견을 위한 바이오뱅크 구성 • 조직학에 근거하여 - 엘라피브라노의 유효성 및 안전성 결과의 해석 보조 - 섬유화의 비-침습적 마커(간 경직도, 혈청 간 섬유화(ELF) 시험, N-terminal type III 콜라겐 펩타이드 [Pro-C3])와 섬유화 점수와의 상관성 탐색				

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) GFT505B-319-1 시험 디자인

Figure 1 Study GFT505B-319-1 Design



w, wks=weeks

(a) If receiving UDCA at randomisation, it was continued throughout study participation.

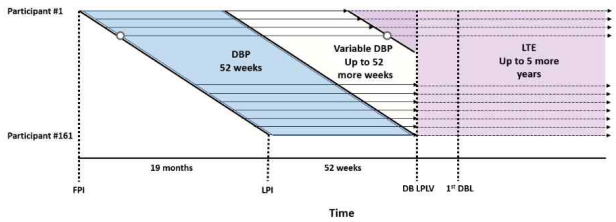
(b) The variable double-blind period was an additional 52 weeks after the end of the common double-blind period (Week 104) or until the last completed Visit 6 (Week 52), whichever occurred first.

(c) The LTE duration will be up to 5 years after end of the double-blind period or until the subject's total treatment duration is 6 years, whichever occurs first.

(d) The safety follow-up period will continue for 4 weeks after last dose of study drug.

- 4개의 기간으로 구성: 2-12주 스크리닝 기간, 52 – 104주 DB 기간 (52주 일반적 DB 기간 및 이후 기간 중 52주까지의 variable DB 기간, 4-5년(208 – 260주) LTE 기간, 마지막 연구 약물 투여 후 4주 안전성 F/U 기간

Figure 2 Participant Level Study Design



DBL=database lock; DBP=double-blind period; FPI=first patient in; LPI=last patient in; LPLV=last patient last visit; LTE=long-term extension

2) 시험 기간

- 총 6년 또는 328주. 각 환자의 총 치료기간은 312주 지속될 것으로 예상

3) 대상 환자

가) 주요 선정기준

- 선별 방문(SV) 1에 18 - 75세의 여성 또는 남성
- 다음의 3가지 진단 기준 중 2가지 이상이 존재하여 PBC 진단된 자
  (1) 무작위 배정 전 (Visit[V] 1) 6개월 이상 ALP 농도가 상승한 병력
  (2) 양성 AMA titres (면역 형광법에서 >1:40 또는 효소-결합 면역 흡착 분석에서 M2 양성 또는 PBC-특이적 항핵 항체 양성)
  (3) PBC와 일치하는 간 생검
- ALP ≥ 1.67 x ULN (2개의 값에 근거)
- TB ≤ 2 x ULN
- 선별 전에 최소 12개월 동안 UDCA를 복용(stable dose ≥ 3 개월)하거나, 선별 전에 UDCA 치료를 견딜 수 없었어야 함 (no UDCA ≥ 3 개월) (나라별 SOC 투여에 의함)
- 콜키신을 복용 중이라면 선별 전 3개월 이상 안정적으로 복용하고 있어야 함
- 소양증 관리를 위한 치료제(예: 콜레스틸아민, 리팜핀, 날트렉손 또는 세르트라린)는 선별 전에 3개월 이상 안정적으로 복용하고 있어야 함
- 스타틴 또는 에제티미브을 복용하고 있는 환자는 선별 전 2개월 이상 안정적으로 복용하고 있어야 함

- 이 시험에 참여하는 여성은 임신 가능성이 없거나 시험 기간 및 마지막 투여 후 1개월 동안 아주 효과가 좋은 피임법을 사용해야 함

나) 주요 제외기준

- 다음의 간 질환을 동반하고 있거나 병력이 있는 환자
  (1) 항-A형 간염 바이러스 IgM 항체 양성 (anti-HAV IgM) 또는 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 양성 또는 C형 간염 바이러스 리보핵산 양성 (HCV RNA)
  (2) 원발성 경화성 담관염
  (3) 알코올성 간 질환
  (4) UDCA에 불충분한 반응을 단독으로 설명할 수 없는 AIH 또는 AIH와 PBC가 중복되어 치료 받은 경우 또는 AIH 특징의 중복의 증거나 의심이 있는 경우
  (5) NASH
  (6) 길버트 증후군 (빌리루빈 수치의 해석가능성으로 제외ㅣ)
  (7) 알파-1 항트립신 결핍이 알고 있는 병력
- 다음을 포함한 임상적으로 유의한 간 보상 기전 상실
  (1) 간이식 병력, 간이식 목록에 현재 등록된 상태, 현재 간 장애와 관련있는 MELD-Na score가 12 이상
  (2) 알고 있는 식도 정맥류, 복수, 정맥류 출혈 병력 또는 관련 중재(예, 정맥류 밴드 삽입 또는 경경정맥 간내 문맥 전신 단락, 간성 뇌 병증, 자연 세균성 복막염의 존재 또는 병력, 간세포 암종)
  (3) 간신 증후군 (Type I 또는 II)
- ALP의 nonhepatic increase의 원인(예. 파제트병) 또는 알고 있는 암을 포함하여 2년을 초과하는 기대 수명을 감소할 수 있는 의학적 상태
- 선별 시점에 인체 면역 결핍 바이러스(HIV) Type 1 또는 2에 양성인 환자 또는 양성임을 알고 있는 환자
- 알코올 남용 병력
- 여성 환자의 경우 임신임을 알고 있거나, 혈청 임신 시험에서 양성 또는 수유 중인 자
- 아래의 약물을 복용 중인 자
  (1) 선별 2개월 전: 피브레이트 및 글리타존
  (2) 선별 3개월 전: OCA, 아자티오프린, 시클로스포린, 메토트렉세이트, 마이코페놀레이트, 펜톡시필린, 부데소니드 및 기타 전진 코르티코스테로이드 (비경구 및 경구 만성 투약만), 재적으로 간독성이 있는 약물 (α-메틸-도파, 발프론산나트륨 이소니아지드 또는 니트로푸란토인 포함)
  (3) 선별 12개월 전: 인터루킨 또는 다른 사이토카인이나 케모카인에 대항하는 항체 또는 면역 치료
  (4) OCA에 이전체 노출된 환자의 경우 선별 3개월 전에 중단하였어야 함
- SV value AST 및/또는 AST > 5 x ULN
- SV1에 아미노 전이 효소 또는 TB가 > ULN인 환자이 경우, AT 또는 TB의 variability가 > 40%
- SV value ALB < 3.0 g/dL
- Rotterdam criteria (TB > ULN & ALB < LLN)에 따라 중증으로 진행된 환자
- 간 기능 변화로 인한 SV value INR > 1.3
- SV value 크레아틴 인산 활성 효소 (CPK) > 2 x ULN
- 선별 시 혈청 크레아틴 > 1.5 mg/dL
- 4-phase 컴퓨터 단층 촬영술 또는 핵자기 공명 영상을 통한 간암과 함께 알파태아단백 (AFP) > 20 ng/mL

4) 투여방법

- 1일 1회 아침 식사 전, 한잔의 물과 함께 엘라피브라노 80 mg 정제 또는 위약 경구 투여

- 흰색 또는 거의 흰색의 둥근 코팅정으로 제공

5) 투여군 배정

• 두 치료군에 2:1 비율로 무작위 배정

- 엘라피브라노, 80 mg : 100명
- 위약: 50 명

• 베이스라인(V1)에서 2가지 요소로 층화 (ALP > 3 x ULN 또는 빌리루빈 > ULN & 베이스라인 14일 이전에 PBC Worst Itch MRS score 평균 ≥ 4)

• LTE 기간 동안에는 모두 엘라피브라노 80 mg을 1일 1회, 최대 5년까지 투여

7) 시험 결과

가. 환자 참여 상태 (ITT Analysis Set)

Disposition	Elafibranor 80 mg (N=108) n (%)	Placebo (N=53) n (%)	Total (N=161) n (%)
Randomised	108 (100.0)	53 (100.0)	161 (100.0)
Dosed	108 (100.0)	53 (100.0)	161 (100.0)
Completed common DB period (Week 52)	99 (91.7)	49 (92.5)	148 (91.9)
Treatment completed in common DB period (Week 52)	96 (88.9)	47 (88.7)	143 (88.8)
Premature treatment discontinuation prior to Week 52	12 (11.1)	6 (11.3)	18 (11.2)
AE	10 (9.3)	4 (7.5)	14 (8.7)
Physician decision	2 (1.9)	1 (1.9)	3 (1.9)
Withdrawal by participant	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)
Premature study discontinuation prior to Week 52	9 (8.3)	4 (7.5)	13 (8.1)
Withdrawal by participant	4 (3.7)	1 (1.9)	5 (3.1)
AE	3 (2.8)	1 (1.9)	4 (2.5)
Physician decision	1 (0.9)	2 (3.8)	3 (1.9)
Death	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
Completed overall DB period (common and variable DB)	94 (87.0)	46 (86.8)	140 (87.0)
Treatment completed in overall DB period (common and variable	93 (86.1)	45 (84.9)	138 (85.7)
Premature treatment discontinuation in overall DB period	15 (13.9)	8 (15.1)	23 (14.3)
AE	11 (10.2)	4 (7.5)	15 (9.3)
Physician decision	3 (2.8)	1 (1.9)	4 (2.5)
Withdrawal by participant	1 (0.9)	3 (5.7)	4 (2.5)
Premature study discontinuation in overall DB period	14 (13.0)	7 (13.2)	21 (13.0)
Withdrawal by participant	6 (5.6)	3 (5.7)	9 (5.6)
AE	4 (3.7)	1 (1.9)	5 (3.1)
Physician decision	2 (1.9)	2 (3.8)	4 (2.5)
Death	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.2)
Other	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)

• 244명의 환자가 선별 검사를 받았고, 83명이 선별검사에 실패하였음

• 161명이 무작위 배정(엘라피브라노 108명, 위약 53명)되었으며, 161명이 치료받았고 148명 일반적 DB 기간(52주)를 완료하였음

• 일반적 DB 기간(52주) 동안 시험을 영구 중단한 환자 비율은 엘라피브라노군에서 8.3%(9명), 위약군에서 7.5%(4명)이었음. 치료를 영구 중단한 환자 비율은 각각 11.1%와 11.3%로 두 군이 유사하였음

• 전체 DB 기간(104주) 동안 시험을 영구 중단한 환자 비율과 치료를 영구 중단한 환자 비율은 두 군이 유사하였음

- 일반적 DB 기간 동안 엘라피브라노 군에서 치명적 TEAE를 경험한 환자는 2명이었으며, 연구자에 의해 치료 약물 관련으로 판정되지 않았음

나. 분석군

	Elafibranor 80 mg (N=108) n (%)	Placebo (N=53) n (%)	Total (N=161) n (%)
ITT Analysis Set	108	53	161
Pruritus ITT Analysis Set	44 (40.7)	22 (41.5)	66 (41.0)
PP Analysis Set	91 (84.3)	44 (83.0)	135 (83.9)
Pruritus PP Analysis Set	40 (37.0)	18 (34.0)	58 (36.0)
Safety Analysis Set	108 (100.0)	53 (100.0)	161 (100.0)
PK Analysis Set	105 (97.2)	0 (0.0)	105 (65.2)
Exploratory analysis set	39 (36.1)	18 (34.0)	57 (35.4)

- PP 분석군에서 두 치료 군 모두에서 유사한 비율의 환자가 제외되었음
- 소양증 PP 분석군에서는 위약군과 비교하였을 때, 엘라피브라노 군에서 낮은 비율이 제외되었음
- 제외 주요 사유는 위약군에서 더 낮았던 study conduct/procedures였으며, 위약군에서 더 높았던 약물 비순응이었음

다. 인구학적 및 질환 특성

1) 인구학적 특성

Characteristic	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)	Total (N=161)
Sex at birth, n (%)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Male	6 (5.6)	1 (1.9)	7 (4.3)
Female	102 (94.4)	52 (98.1)	154 (95.7)
Age at randomisation, years			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Mean (SD)	57.5 (8.4)	56.4 (9.3)	57.1 (8.7)
Median (Min; max)	58.0 (38; 75)	56.0 (36; 76)	57.0 (36; 76)
<65 years	83 (76.9)	43 (81.1)	126 (78.3)
≥65 years	25 (23.1)	10 (18.9)	35 (21.7)
≥75 years	1 (0.9)	3 (5.7)	4 (2.5)
Race, n (%)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
White	101 (93.5)	46 (86.8)	147 (91.3)
Asian	1 (0.9)	3 (5.7)	4 (2.5)
Other	5 (4.6)	3 (5.7)	8 (5.0)

Not reported	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (1.2)
Weight (kg)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Mean (SD)	69.9 (15.8)	72.9 (15.5)	70.8 (15.7)
Median (Min; max)	67.0 (43; 134)	70.0 (44; 120)	68.0 (43; 134)

- 인종(엘라피브라노 군에서 더 높음)을 제외하고 두 군간 균형있게 배정되었음
- 주요 환자군은 여성(95.7%, 154명), 65세 미만(78.3%, 126명)으로 PBC 환자군의 특성과 일관되었음

2) 베이스라인 질환 특성

Characteristic	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)	Total (N=161)
Time (years) since PBC Diagnosis			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Mean (SD)	7.9 (5.9)	8.3 (6.8)	8.0 (6.2)
Median (Min; max)	6.5 (1; 33)	6.0 (1; 28)	6.0 (1; 33)
ALP (U/L)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Mean (SD)	321.3 (121.9)	323.1 (198.6)	321.9 (150.9)
Median (Min; max)	296.5 (165; 833)	254.0 (151; 1398)	287.0 (151; 1398)
TB (μmol/L)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Mean (SD)	9.71 (5.13)	9.41 (4.99)	9.61 (5.07)
Median (Min; max)	7.90 (3.0; 30.1)	8.00 (2.6; 29.0)	8.00 (2.6; 30.1)
ALT (U/L)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Mean (SD)	49.3 (29.4)	50.3 (38.7)	49.6 (32.6)
Median (Min; max)	45.0 (13; 153)	38.0 (11; 188)	42.0 (11; 188)
AST (U/L)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Mean (SD)	45.0 (24.2)	47.2 (32.8)	45.7 (27.2)
Median (Min; max)	37.0 (14; 138)	38.0 (14; 203)	37.0 (14; 203)
GGT (U/L)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Mean (SD)	213.3 (186.1)	220.0 (220.3)	215.5 (197.4)
Median (Min; max)	161.5 (13; 1029)	146.0 (18; 891)	157.0 (13; 1029)
ALB (g/L)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Mean (SD)	43.4 (3.0)	44.6 (3.0)	43.8 (3.0)

Median (Min; max)	44.0 (36; 50)	44.0 (36; 51)	44.0 (36; 51)
ALP >1.67 x ULN, n (%)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Yes	105 (97.2)	50 (94.3)	155 (96.3)
No	3 (2.8)	3 (5.7)	6 (3.7)
ALP >3 x ULN, n (%)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Yes	43 (39.8)	20 (37.7)	63 (39.1)
No	65 (60.2)	33 (62.3)	98 (60.9)
ALP 3 x ULN or TB >ULN, n (%)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Yes	43 (39.8)	21 (39.6)	64 (39.8)
No	65 (60.2)	32 (60.4)	97 (60.2)
TB >ULN, n (%)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Yes	4 (3.7)	2 (3.8)	6 (3.7)
No	104 (96.3)	51 (96.2)	155 (96.3)
ALB <LLN, n (%)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	108 (100.0)	53 (100.0)	161 (100.0)
TB >ULN or ALB <LLN, n (%)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Yes	4 (3.7)	2 (3.8)	6 (3.7)
No	104 (96.3)	51 (96.2)	155 (96.3)
TB >0.6 x ULN, n (%)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
Yes	27 (25.0)	13 (24.5)	40 (24.8)
No	81 (75.0)	40 (75.5)	121 (75.2)
Transient elastography (Fibroscan), n (%)			
n (missing)	104 (4)	50 (3)	154 (7)
Yes	104 (100.0)	50 (96.2)	154 (98.7)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Liver stiffness (kPa)			
n (missing)	104 (4)	50 (3)	154 (7)
Mean (SD)	9.85 (7.83)	10.73 (8.87)	10.14 (8.16)
Median (Min; max)	8.25 (3.2, 72.3)	8.00 (3.3, 47.7)	8.10 (3.2, 72.3)
Liver stiffness >16.9 kPa and/or cirrhosis on histology, n (%)			
n (missing)	104 (4)	50 (3)	154 (7)
Yes	9 (8.7)	7 (14.0)	16 (10.4)
No	95 (91.3)	43 (86.0)	138 (89.6)
Liver stiffness >10 kPa and/or bridging fibrosis or cirrhosis on histology, n (%)			
n (missing)	104 (4)	50 (3)	154 (7)
Yes	35 (33.7)	19 (38.0)	54 (35.1)
No	69 (66.3)	31 (62.0)	100 (64.9)

- 위약군보다 엘라피브라노군에서 ALP, GGT, ALT의 베이스라인 중앙값이 더 큰 것을 제외하고 베이스라인 질병 특이적 특성에서 두 군 간 의미 있는 불균형은 관찰되지 않았음
- PP 군의 결과도 유사하였음
- 혈청 알부민 < 3.5 g/dL, INR 1.3, TB > ULN, Fibroscan > 16.9 kPa 또는 간경화를 암시하는 병력 생검 중 하나 이상을 충족하는 환자 수는 엘라피브라노군 12명(11%), 위약군 8명(15%)이었음

3) 의학 병력

- 가장 흔하게 보고된 병력(by SOC, 전체 환자의 40% 이상): 간담도 질환 (161, 100.0%), 근골격 및 결합 조직 장애 (93, 57.8%), 대사 및 영향 장애 (89, 55.3%), 피부 및 피하조직 장애 (83, 51.6%), 위장 장애 (77, 47.8%)
- 가장 흔하기 보고된 병력(by PT, 전체 환자의 20% 이상): PBC (100%), 소양증 (36.6%), 위 식도 역류 질환 (23.0%), 비만 (21.7%), 폐경 (21.1%)
- 보고된 베이스라인 병력은 PBC 환자군에서 기대되는 것과 일치하였으며, 동반되는 상태와 관련있었음 [소양증 (36.6%), 골 감소증 (18.6%), 피로 (16.1%), 갑상선 저하증 (16.1%), 고지혈증 (15.5%), 골다공증 (14.3%), 쇼그렌 증후군 (9.9%), 레이노 현상 (5.0%), 자가 면역성 갑상선염 (3.1%)]
- 병력은 두 군에서 일반적으로 유사하였으나, 소양증, 고혈압, 골다공증, 갑상선 저하증, 피로, 쇼그렌 증후군, 고콜레스테롤 혈증은 엘라피브라노 군에서 높았으며, 담낭 절제술은 위약군에서 높았음
- PP 분석군에서도 결과가 유사하였음

4) 선행 치료 및 시술

○ 선행 치료

- 두 군 모두 모든 환자가 최소 1개의 치료를 받았음
- 위약군보다 엘라피브라노군에서 진통제 투약 비율이 더 높았음 [(엘라피브라노군) 34.3%, (위약군) 18.9%]
- 이외에 선행 치료의 사용 종류 및 빈도는 두 군 간에 임상적으로 관련성 있는 차이는 없었음

○ 선행 시술

- 소수의 환자가 선행 시술을 받았음 [(엘라피브라노군) 10명(9.3%), (위약군) 7명(13.2%)]
- 선행 시술에서 두 군 간에 임상적으로 관련성 있는 차이는 없었음

5) 병용 치료 및 시술

○ 베이스라인 PBC 관련 치료

Baseline PBC Therapy	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)	Total (N=161)
Concurrent UDCA treatment, n (%)			
n (missing)	108 (0)	53 (0)	161 (0)
No	6 (5.6)	2 (3.8)	8 (5.0)
Yes	102 (94.4)	51 (96.2)	153 (95.0)
UDCA treatment duration, total (months)			
n (missing)	102 (0)	51 (0)	153 (0)
Mean (SD)	88.48 (67.54)	94.44 (76.91)	90.47 (70.60)
Median (Min; max)	75.07 (12.4, 369.9)	72.80 (10.4, 338.5)	74.32 (10.4, 369.9)
UDCA treatment duration, stable dose (months)			
n (missing)	101 (1)	50 (1)	151 (2)
Mean (SD)	73.2 (65.7)	68.6 (62.3)	71.7 (64.4)
Median (Min; max)	50.4 (3, 370)	44.2 (4, 244)	47.4 (3, 370)
UDCA total daily dose (mg)[a]			
n (missing)	97 (5)	50 (1)	147 (6)
Mean (SD)	972.7 (239.9)	1027.0 (291.8)	991.2 (259.0)
Median (Min; max)	1000.0 (400, 1500)	1000.0 (250, 1500)	1000.0 (250, 1500)

- UDCA를 견딜 수 없는 PBC 환자군의 비율(최대 5%)에 대한 문헌과 일치하게 UDCA를 복용하지 않는 환자가 엘라피브라노군에서는 6명(5.6%), 위약군에서는 2명(3.8%)이었음
- UDCA 투약 중인 환자의 투약 기간 중앙값은 엘라피브라노군 75.07개월, 위약군 72.08개월이었음
- 1일 총 투여량 중앙값은 라벨에서 제안하는 것과 일치하게 두 군 모두 1000 mg dldjTdma
- 계획서에 따라, 병용 치료의 정량적 정성적 변화는 가능한한 피하였으며, OCA 병용은 금지되었음

○ 그 외 병용 치료

- 시험 기간 동안 두 군 모두 모든 환자가 최소 1개의 병용치료를 받았음
- 가장 흔하게(총 환자의 최소 20% 사용) 병용한 치료제는 ATC 카테코리에 따라 다음과 같음
  - 담 및 간 치료제[(전체) 95.0%, (엘라피브라노군) 94.4%, (위약군) 96.2%]
  - 비타민 [(전체) 52.2%, (엘라피브라노군) 60.2%, (위약군) 35.8%]]
  - 무기질 보충 [(전체) 41.6%, (엘라피브라노군) 45.4%, (위약군) 34.0%]

- 전신 사용을 위한 항균제 [(전체) 39.1%, (엘라피브라노군) 39.8%, (위약군) 37.7%]
- 산 관련 질환 치료제 [(전체) 39.1%, (엘라피브라노군) 41.7%, (위약군) 34.0%]
- 항-염증 및 항류머티즘 의약품 [(전체) 31.1%, (엘라피브라노군) 31.5%, (위약군) 30.2%]
- 지질 조절제 [(전체) 28.0%, (엘라피브라노군) 29.6%, (위약군) 24.5%]
- 정신신경용제 [(전체) 25.5%, (엘라피브라노군) 25.9%, (위약군) 24.5%]
- 정신흥분제 [(전체) 24.8%, (엘라피브라노군) 25.0%, (위약군) 24.5%]
- 레닌-엔지오텐신계 작용 약물 [(전체) 21.1%, (엘라피브라노군) 21.3%, (위약군) 20.8%]
- 갑상선 요법 [(전체) 21.1%, (엘라피브라노군) 22.2%, (위약군) 18.9%]

• 소양증 ITT 분석군에서 엘라피브라노군에서 5/44명(11.4%), 위약군에서 4/22명 (18.2%)의 환자가 계획서에서 허용한 소양증 관리를 위한 치료제의 안정적 투약 중이었음

○ 병용 시술

• 엘라피브라노군에서 33명(30.6%), 위약군에서 19명(35.8%)가 시험 과정 동안 최소 1개의 시술을 받았음
• 가장 흔하게 보고된 동반 시술은 결장 내시경 검사 [(엘라피브라노군) 4명(3.7%), (위약군) 2명(3.8%)]이었으며, 두 군간 동반 시술 종류에서 임상적으로 의미있는 차이는 없었음

6) 치료 순응도 측정

	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)
Compliance (%) up to Week 52		
n (missing)	108 (0)	53 (0)
Mean (SD)	98.39 (4.16)	99.26 (5.18)
Median (Min; Max)	99.44 (73.4, 108.2)	99.46 (81.3, 129.2)
Compliance (%) up to the end of DB period		
n (missing)	108 (0)	53 (0)
Mean (SD)	99.17 (5.46)	99.49 (5.63)
Median (Min; Max)	99.64 (73.4, 132.7)	99.54 (84.9, 129.2)

6) 노출 정도

Duration	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)
Duration of exposure (weeks) up to Week 52		
n	108 (0)	53 (0)
Mean (SD)	49.48 (8.99)	46.94 (14.71)
Median (Min; Max)	52.14 (1.1, 59.0)	52.00 (2.3, 54.3)
Duration of exposure (weeks) up to end of DB period		
n	108 (0)	53 (0)
Mean (SD)	66.19 (22.42)	62.20 (26.20)

Median (Min; Max)	63.07 (1.1, 104.1)	61.00 (2.3, 106.0)
Exposure category (weeks), n (%) up to the end of the DB period		
≥0 to <12	2 (1.9)	5 (9.4)
≥12 to <24	2 (1.9)	1 (1.9)
≥24 to <36	3 (2.8)	0 (0.0)
≥36 to <48	4 (3.7)	0 (0.0)
≥48 to <60	37 (34.3)	20 (37.7)
≥60 to <72	19 (17.6)	10 (18.9)
≥72 to <96	28 (25.9)	12 (22.6)
≥96 to <104	5 (4.6)	2 (3.8)
≥104	8 (7.4)	3 (5.7)

2) 주요 2차 유효성 평가변수

① ALP 정상화에 근거한 치료 반응*

* 52주, ALP ≤ 1.0 x ULN [ULN (남성) 129 U/L, (여성) 104 U/L]

** 비반응: 52주 전에 시험 약물을 영구적으로 중단(ICE-1)하거나 PBC 구제 약물 사용(ICE-2)

	Elafibranor 80 mg (N=108)	Placebo (N=53)
ALP normalisation at Week 52, n (%)		
n (missing)	108 (0)	53 (0)
Yes	16 (14.8)	0 (0.0)
No	92 (85.2)	53 (100.0)
Proportion of responders	0.148	0
95% CI	[0.093; 0.227]	[0.000; 0.068]
Risk difference	0.148	--
95% CI	[0.061; 0.227]	--
Exact CMH		
Odds Ratio of response (elafibranor vs placebo)	Infinity	--
95% CI	[2.786; Infinity]	--
p-value	0.0019	--

- ITT 분석군, Exact CMH test 사용

- PP 분석군에서도 결과가 유사하였음
- 민감도 분석에서 exact logistic regression model을 이용하였을 때 52주에 OR은 13.469 ([95% CI: 2.786; infinity]; p=0.0029)이었음
- 1차 유효성 평가변수 결과와 동일하게 엘라피브라노 투여 환자에서 ALP 정상화가 통계적으로 유의하게 높은 비율을 보였음

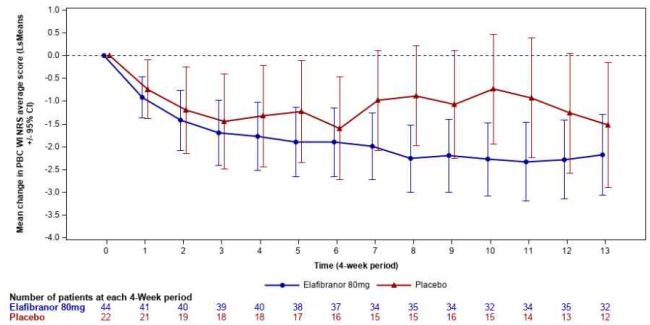
② 베이스라인으로부터의 소양증 변화

PBC Worst Itch NRS Score Statistic	Elafibranor 80 mg (N=44)	Placebo (N=22)
Through Week 52		
Treatment effect through Week 52[a]		
LS means	-1.930	-1.146
95% CI	[-2.602; -1.258]	[-2.143; -0.150]
LS means difference with placebo	-0.784	--
95% CI	[-1.986; 0.418]	--
p-value	0.1970	--
Through Week 24		
Treatment effect through Week 24[b]	0.148	--
LS means	-1.598	-1.255
95% CI	[-2.246; -0.951]	[-2.201; -0.309]
LS means difference with placebo	-0.343	--
95% CI	[-1.489; 0.803]	--
p-value	0.5522	

- 소양증 ITT 분석군, MMRM test 사용

- 베이스라인에서의 PBC Worst Itch NRS 점수 평균(SD)는 엘라피브라노군은 6.19 (1.50), 위약군은 6.25 (1.15)이었음
- 소양증 PP 분석군과 II 분석군에서도 유사한 결과가 관찰되었음
- 52주까지 4주 간격으로의 변화량은 아래 그림과 같음

Figure 4 Change in PBC Worst Itch NRS Score from Baseline Through Week 52 – MMRM (Pruritus ITT Analysis Set)



CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; LS=least squares; MMRM=mixed model for repeated measures; NRS=numeric rating scale; PBC=primary biliary cholangitis; WI=worst itch

- 소양증에서의 통계적 유의성을 보이지 못하였으나, 위 그림을 통해 시간이 지남에 따라 엘라피브라노를 투여 받은 환자에서 점차적으로 소양증 점수가 감소함을 알 수 있었음

마. 안전성 결과

1) 부작용(AE)

① 부작용(AE) 개요

	Elafibranor 80 mg (N=108)			Placebo (N=53)			EAIR	EAIR
	n (%) [Events]	Patient Years	EAIR	n (%) [Events]	Patient Years	EAIR	Difference Estimate	Difference 95% CI
TEAEs	104 (96.3) [626]	25.5	4.080	48 (90.6) [259]	15.4	3.123	0.957	[-0.853; 2.766]
TEAEs by maximum severity								
Mild	40 (37.0) [154]	NA	NA	17 (32.1) [54]	NA	NA	NA	NA
Moderate	53 (49.1) [142]	NA	NA	25 (47.2) [56]	NA	NA	NA	NA
Severe	11 (10.2) [30]	NA	NA	6 (11.3) [8]	NA	NA	NA	NA
TEAEs related to study medication	42 (38.9) [89]	100.1	0.420	21 (39.6) [30]	47.8	0.440	-0.020	[-0.282; 0.242]
AESIs	32 (29.6) [41]	122.1	0.262	14 (26.4) [15]	56.9	0.246	0.016	[-0.141; 0.173]
Serious TEAEs	11 (10.2) [30]	133.0	0.083	7 (13.2) [10]	61.8	0.113	-0.031	[-0.130; 0.068]
Serious TEAEs related to study medication	3 (2.8) [7]	138.5	0.022	1 (1.9) [1]	64.5	0.016	0.006	[-0.033; 0.046]
TEAEs leading to treatment discontinuation	11 (10.2) [24]	137.6	0.080	5 (9.4) [8]	63.9	0.078	0.002	[-0.084; 0.088]
TEAEs related to study medication leading to treatment discontinuation	9 (8.3) [13]	138.0	0.065	4 (7.5) [4]	64.1	0.062	0.003	[-0.073; 0.079]
Serious TEAEs leading to treatment discontinuation	3 (2.8) [7]	138.6	0.022	1 (1.9) [1]	64.5	0.016	0.006	[-0.033; 0.046]
Serious TEAEs related to study medication leading to treatment discontinuation	2 (1.9) [2]	138.8	0.014	1 (1.9) [1]	64.5	0.016	-0.001	[-0.038; 0.036]
Serious TEAEs leading to death	2 (1.9) [3]	139.4	0.014	0 (0.0) [0]	64.6	0	0.014	[-0.006; 0.034]
Serious TEAEs related to study medication leading to death	0 (0.0) [0]	139.5	0	0 (0.0) [0]	64.6	0	0	[0.000; 0.000]

- 엘라피브라노군에서는 AE가 96.3% (104명), 위약군에서 90.6% (48명)에서 발생하였으며, 대부분 경증 또는 중등증이었으며, SAE는 엘라피브라노군에서 10.2% (11명), 위약군에서 11.3%(6명)에서 발생하였음
- 연구자에 의한 약물 관련 TEAE 발생률에 치료군 간 차이가 없었음
- 사망으로 이끈 SAE는 엘라피브라노군에서만 2건 발생하였으며, 모두 약물과 상관없는 것으로 고려됨
- 치료 중단을 발생한 TEAE는 엘라피브라노군에서 10.2%(11명), 위약군에서 9.4%(5명)에서 발생하였으며, 약물 관련은 엘라피브라노군에서 8.3%(9명), 위약군에서 7.5%(4명) 발생하였음
- 연구 중단을 발생한 TEAE는 엘라피브라노군에서 4.6%(5명), 위약군에서 3.8%(2명)으로, 엘라피브라노군에서 4명, 위약군에서 2명은 약물 관련이었음

- AESI는 엘라피브라노군에서 29.6%(32명), 위약군에서 26.4%(14명)이 최소 1가지 이상을 경험하였으며, 엘라피브라노군에서 4.6%(5명), 위약군에서 1.9%(1명)이 심각한 AESI를 경험하였음

② 가장 빈번히 발생하는 부작용(AE)[a]

이상반응[b]	이 약 1일 1회 80 mg N = 108 % (n)	위약 N = 53 % (n)
체중 증가[c]	23%(25)	21%(11)
설사	11%(12)	9%(5)
복통[c]	11%(12)	6%(3)
오심	11%(12)	6%(3)
구토	11%(12)	2%(1)
관절통	8%(9)	4%(2)
변비	8%(9)	2%(1)
근육 통증[c]	7%(8)	2%(1)
골절[c]	6%(7)	0
위 식도 역류 질환	6%(7)	2%(1)
입 건조	5%(5)	2%(1)
체중 감소	5%(5)	0
발진[c]	5%(5)	4%(2)

a 우르소데옥시콜산 (UDCA)을 견디지 못하여 단독요법으로 투여를 시작한 환자 8명(5%)이 포함되었음: 이 약 투여군 6명(5%) 및 위약 투여군 2명(4%).
b 이 약 투여군의 환자에서 5% 이상 발생하며, 위약군 보다 발생률이 1% 이상 높음.
c 체중 증가, 복통, 근육 통증, 골절 및 발진 등의 관련 용어가 포함됨.

- 자료 마감일 시점에 엘라피브라노군과 위약군에서의 치료 노출 평균값이 유사하였음
- 두 군에서 모두 가장 빈번하게 보고된 TEAE의 SOCs는 감염 및 기생충 감염(63.0 vs 58.5%), 위장관 장애(50.9 vs 30.2%)이었음
- 엘라피브라노 투여 환자에서 5% 이상 보고되었으면서 위약군가 높은 발생률 차이가 나는 TEAE에는 구토, 설사, 오심, 변비, 상복부 통증, 위식도 역류 질환을 포함한 위장관 관련이었으며, 이 외에 관절통, 상기도 감염이 있었음. 이들은 구토를 제외하고는 EAIR 차이의 95% CI가 0을 포함하며 비슷하였음
- 엘라피브라노를 치료 받은 환자는 위약 대비 소양증 및 피로를 적게 경험하였음

③ 모든 TEAE의 분류

㉠. 인과관계에 의한 TEAE (약물관련 TEAE)

[표] 두 군 중 1% 이상 발생한 치료 약물 관련 TEAE (SAS)

System Organ Class Preferred Term	Elafibranor 80 mg (N=108)			Placebo (N=53)		
	n (%) [Events]	Patient Years	EAIR	n (%) [Events]	Patient Years	EAIR
Any treatment-related TEAEs	42 (38.9) [89]	100.1	0.42	21 (39.6) [30]	47.8	0.44

Gastrointestinal disorders	23 (21.3) [34]	115.8	0.199	9 (17.0) [11]	55.6	0.162
Nausea	8 (7.4) [8]	130.5	0.061	1 (1.9) [1]	63	0.016
Constipation	4 (3.7) [4]	134.5	0.03	1 (1.9) [1]	63.3	0.016
Dry mouth	3 (2.8) [3]	135.2	0.022	1 (1.9) [1]	63.3	0.016
Gastrooesophageal reflux disease	3 (2.8) [3]	136.4	0.022	1 (1.9) [1]	63.6	0.016
Abdominal pain upper	2 (1.9) [2]	136.8	0.015	2 (3.8) [2]	63.1	0.032
Flatulence	2 (1.9) [2]	136.6	0.015	0	64.6	0
Frequent bowel movements	2 (1.9) [2]	137.7	0.015	0	64.6	0
Diarrhoea	1 (0.9) [1]	138.6	0.007	3 (5.7) [3]	61.9	0.048
Dyspepsia	1 (0.9) [1]	138	0.007	2 (3.8) [2]	63.5	0.031
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (10.2) [13]	129.1	0.085	7 (13.2) [7]	60	0.117
Pruritus	9 (8.3) [9]	132.1	0.068	6 (11.3) [6]	61.3	0.098
Nervous system disorders	8 (7.4) [9]	133.7	0.06	2 (3.8) [2]	62.6	0.032
Headache	4 (3.7) [4]	137.3	0.029	1 (1.9) [1]	63.6	0.016
Dizziness	2 (1.9) [2]	138.4	0.014	0	64.6	0
Investigations	7 (6.5) [12]	137	0.051	3 (5.7) [3]	62.9	0.048
Blood creatine phosphokinase increased	3 (2.8) [3]	139	0.022	0	64.6	0
General disorders and administration site conditions	5 (4.6) [5]	136.7	0.037	3 (5.7) [3]	62.9	0.048
Fatigue	4 (3.7) [4]	136.8	0.029	2 (3.8) [2]	64.3	0.031
Metabolism and nutrition disorders	4 (3.7) [4]	135.6	0.029	1 (1.9) [1]	63.9	0.016
Abnormal weight gain	2 (1.9) [2]	138	0.014	1 (1.9) [1]	63.9	0.016
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (3.7) [4]	136.7	0.029	1 (1.9) [1]	64.5	0.016
Myalgia	2 (1.9) [2]	137.4	0.015	0	64.6	0

- 엘라피브라노군에서 가장 많이 발생한 치료 관련 TEAE에는 소양증과 오심이 있었음
- 엘라피브라노 투여 환자에서 5% 이상 보고되었으면서, 위약군보다 높게 발생한 약물 관련 TEAE에는 오심만 존재하였음

㉡. 강도에 따른 TEAE

- 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 중증은 엘라피브라노군에서는 10.2%(11명), 위약군에서는 11.3%(6명)이 보고되었음
- 엘라피브라노 투여 환자에서 1명 초과하여 보고된 중증 TEAE는 급성 신 손상으로 1.9%(2명)에서 보고되었음

2) 사망, 이외 심각한 부작용(AE) 및 의미있는 부작용(AE)

① 사망

- 엘라피브라노군에서 SAE로 인한 2건의 사망이 보고되었음

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

환자 번호	사망 원인 AE	약물 관련	경과
[redacted] (65세, 여성)	다발성 장기 부전	No (원인: 수술 후 합병증)	Day 509에 선택적 복부 탈장 복구를 수행하였으며, 수술 1일 후부터 저산소증, 저혈합 등과 심정지가 있었음 ICU에 입원하여 치료받았으며, 수술 30일 후 사망하였음
[redacted] (65세, 여성)	폐렴, 급성 신 손상, 담도 패혈증	No (환자의 말기 간 질환 심각성)	병력에 간경화가 있었으며, 베이스라인 시험 결과에서 간 경직도가 25.7 kPa이었으며, 빌리루빈 상승, low to normal-low fluctuating platelet count가 동반되었음. 시험 67일에 빈혈(3등급) 등이 있었으며, 23.2.1.(Day 189)에 습관성 알콜 섭취로 연구자로부터 알콜 섭취 중단, 의사로부터 시험 약물 중단 지시를 받았음. 195일에 체액 과부하 등으로 입원하였고 폐렴, 급성 신 손상, 담도 패혈증이 발생하였다 223일에 사망하였음

② 그 외 심각한 부작용(AE)

- 엘라피브라노군에서 1명을 초과하여 발생한 SAE는 급성 신 손상(2.8%, 3명)과 고관절 골절(1.9%, 2명)이었음
  - 고관절 골절 2명 모두 낙상으로 인한 것이며, 1명은 골다공증과 베이스라인에서 골 무기질 밀도 T-score가 -2.7이었으며, 다른 한 사람은 무릎 아래 절단 병력과 베이스라인에서 골 무기질 밀도 T score -1.1로 골감소증 증거가 있었음
- 약물 관련 SAE는 엘라피브라노군에서 2.8%(3명), 위약군에서 1.9%(1명)이 보고되었음

* 엘라피브라노군

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

환자 ID Age/Sex	SAE (PT)	AESI	Start Date/End Date (Study Day)	Intensity	Outcome	Action Taken with Study Treatment
[redacted] F/55	Ascites	No	2022-12-09 (240)/ 2022-12-13 (244)	Severe	Recovering/ Resolving	Dose not changed/ Concomitant medication
			2022-12-13 (244)/ 2023-01-06 (268)	Moderate	Recovered/ Resolved	
	Acute kidney injury	Yes	2023-03-07 (328)/ 2023-03-18 (339)	Moderate	Recovered/ Resolved	Not applicable
	Rhabdomyolysis	Yes	2023-03-07 (328)/ 2023-03-18 (339)	Severe	Recovered/ Resolved	Not applicable/ Concomitant medication, Concomitant procedure
[redacted] F/65	Crohn's disease	No	2022-12-12 (228)/ ONGOING	Moderate	Recovering/ Resolving	Drug withdrawn/ Concomitant medication
	Sudden hearing loss	No	2023-01-17 (264)	Severe	Not recovered/ not resolved	Not applicable/ Concomitant medication
[redacted] F/72	Tremor	Yes	2022-02/ ONGOING	Moderate	Not recovered/ not resolved	Drug withdrawn/ Concomitant procedure
	Parkinsonism	Yes	2022-08-09 (299)/ ONGOING	Mild	Not recovered/ not resolved	Not applicable / Concomitant medication,

• 엘라피브라노군에서 2.8%(3명)이 치료 중단의 원인인 SAE를 경험하였음
- ([redacted]) 다발성 장기 부전으로 사망, 여러 개의 SAE로 동의 철회
- ([redacted]) 크론병으로 동의 철회
- ([redacted]) 진전으로 동의 철회

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

③ AE로 인한 중단

• 엘라피브라노군에서 10.2%(11명), 위약군에서 9.4%(5명)이 치료 중단의 원인인 TEAE를 경험하였음
- 1명을 초과하여 엘라피브라노군에서 발생한 TEAE는 혈중 크레아틴 인산 활성 효소 증가(3.7%, 4명)이었음
• 엘라피브라노군에서 8.3%(10명)이 치료 중단 원인인 TEAE가 약물 관련으로 고려되었음
- 1명을 초과하여 엘라피브라노군에서 발생한 약물 관련 TEAE는 혈중 크레아틴 인산 활성 효소 증가(2.8%, 3명)이었음

④ 주요 관심대상 이상반응 (AESI)

• 주요 관심대상 이상반응에는 근육 손상 등이 설정되었음
- 근육 손상에는 횡문근 융해, 근육통 유무와 관계없는 크레아틴 인산 활성 효소(CPK) 증가 및 근병증이 포함됨
- 이 약을 투여받은 환자 중 시험 시작 시에 간경화가 있고, 1년간 일정한 용량으로 HMG-CoA 환원 효소 억제제를 복용하고 있었던 1명의 환자에서 횡문근 융해 및 급성 신 손상(AKI)이 발생하였음. 근육통 발생까지의 기간 중앙값은 85.5일(사분위간 범위: 29, 291)이었으며, 이 약을 단독투여 받은 환자뿐만 아니라 HMG-CoA 환원 효소 억제제를 병용 투여받은 환자에서도 크레아틴 인산 활성 효소(CPK) 증가 및/또는 근육통이 발생하였음.
- 이 약을 투여 받은 환자에서의 근육 손상 관련 이상반응 빈도는 아래와 같음

이상 반응	이 약 80 mg 1일 1회 N = 108 % (n)	위약 N = 53 % (n)
크레아틴 인산 활성 효소(CPK) 증가(>3xULN)	4%(4)[a]	0
근육통	4%(4)[a]	2%(1)
크레아틴 인산 활성 효소 (CPK) 증가 및 근육통	1%(1)[b]	0
횡문근 융해 및 급성 신 손상(AKI)	1%(1)[b]	0

a 2명의 환자가 1일 1회 이 약 80 mg과 함께 HMG-CoA 환원 효소 억제제를 병용 투여하고 있었음
b 1명의 환자가 1일 1회 이 약 80 mg과 함께 HMG-CoA 환원 효소 억제제를 병용 투여하고 있었음

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

가. 유효성 결과 (1차 유효성평가변수 (베이스라인으로부터의 혈청 ALP의 상대적 변화, mITT))

혈청 ALP	**통계**	**엘라피브라노 80 mg N=15**	**엘라피브라노 120 mg N-14**	**위약 N=15**
베이스라인	Mean ± SD	350.6 ± 152.1	263.8 ± 142.8	296.2 ± 115.5
	Median	321.0	210.0	246.0
종료점 (5번째 방문 또는 EOT value)	Mean ± SD	180.7 ± 95.7	152.4 ± 76.3	309.7 ± 142.8
	Median	161.0	122.0	262.0
베이스라인으로부터 종료점까지의 상대적 변화(%)	Mean ± SD	-48.3 ± 14.8	-40.6 ± 17.4	3.2 ± 14.8
	Median	-50.6	-41.4	1.4

주요 분석 - 공변량으로써 베이스라인 ALP를 적용한 non-parametric randomization-based ANCOVA				
치료 효과 (vs 위약)[a]	Estimate	-52.0	-43.9	-
	95% CI	[-62.5; -41.5]	[-55.7; -32.1]	-
	p-value	<0.001	<0.001	-
기타 분석 - 공변량으로써 베이스라인 ALP를 적용한 ANCOVA				
치료 효과 (vs 위약)[a]	Estimate	-51.4	-43.9	-
	95% CI	[-63.3; -39.5]	[-55.8; -31.9]	-
	p-value	<0.001	<0.001	-
Interaction: Baseline*trt	p-value	0.528		

나. 안전성 결과

분류	엘라피브라노 80 mg N=15 n(%)[#AEs]	엘라피브라노 120 mg N-15 n(%)[#AEs]	위약 N=15 n(%)[#AEs]	전체 N=45 n(%)[#AEs]
최소 1개의 AE를 경험한 환자	13 (86.7) [46]	13 (86.7) [52]	12 (80.0) [28]	383 (84.4) [126.]
최소 1개의 TEAE를 경험한 환자	12 (80.0) [41]	13 (86.7) [47]	12 (80.0) [25]	37 (82.2) [113]
최소 1개의 약물 관련 TEAE를 경험한 환자	2 (13.3) [6]	5 (33.3) [5]	1 (6.7) [1]	8 (17.8) [12]
최소 1개의 중대한 TEAE를 경험한 환자	0 [0]	2 (13.3) [3]	0 [0]	2 (4.4) [3]
최소 1개의 중증 TEAE를 경험한 환자	2 (13.3) [3]	2 (13.3) [5]	2 (13.3) [2]	6 (13.3) [10]
최소 1개의 중대한 약물 관련 TEAE를 경험한 환자	0 [0]	1 (6.7) [1]	0 [0]	1 (2.2) [1]
치료 약물의 영구 중단을 초래한 TEAE를 최소 1개 이상 경험한 환자	0 [0]	1 (6.7) [2]	0 [0]	1 (2.2) [2]
사망	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]

※. 참고

① 치료약물에 대한 노출 정도(안전성군)

변수 통계	엘라피브라노 80 mg N=15	엘라피브라노 120 mg N-15	위약 N=15	전체 N=45
치료 노출 기간(일) - 모든 환자				
n	15	14	15	44
평균 (SD)	83.8 (9.5)	85.1 (1.1)	85.1 (2.09)	84.7 (5.61)
중앙값 (최소, 최대)	85.0 (57; 106)	85.0 (83; 87)	85.0 (82; 91)	85.0 (57; 106)

② 치료 순응도(안전성군)

변수 통계	엘라피브라노 80 mg N=15	엘라피브라노 120 mg N-15	위약 N=15	전체 N=45

치료 기간동안의 치료 순응도, n(%)				
80 - 120% 순응	10 (66.7)	12 (80.0)	15 (100)	37 (82.2)
Missing	5 (33.3)	3 (20.0)	0	8 (17.8)
치료 기간동안의 치료 순응도(%)				
n	10	12	15	37
평균 (SD)	98.5 (5.2)	98.6 (1.6)	98.2 (3.6)	98.4 (3.5)
중앙값 (최소, 최대)	97.7 (92.0; 111.8)	98.8 (95.5; 101.2)	98.8 (85.9; 101.1)	98.8 (85.9; 111.8)

다. 결론

- 1차 유효성 평가변수에서 엘라피브라노 2개 용량 모두에서 위약군 대비 통계적으로 매우 유의한 ALP 감소를 보였음. 엘라피브라노 2개 용량에서는 명백한 차이가 관찰되지 않았으며, 이는 용량-노출-반응의 항정상태를 제안함
- 엘라피브라노 치료는 일반적으로 내약성이 좋았으며, 모든 치료군에서 TEAE 발생률이 유사하였으나, 엘라피브라노군에서 좀 더 많은 TEAE가 발생하였음
- 엘라피브라노 고용량을 투여받은 2명의 환자에서 중증의 SAE 3건이 보고되었음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 피브레이트 등 유사작용 기전 약물에서 알려진 이상반응(예, 골절, 과민반응, 담관폐색, 체액 저류, 부종, 심혈관계 위험, 혈청 크레아틴 증가 등)에 대하여 핵심 임상시험 및 2상 임상시험을 통합하여 분석하도록 요청하였으며, 이에 대하여 다음의 자료가 제출되었음

◆ 비임상 자료 - PPAR 효과

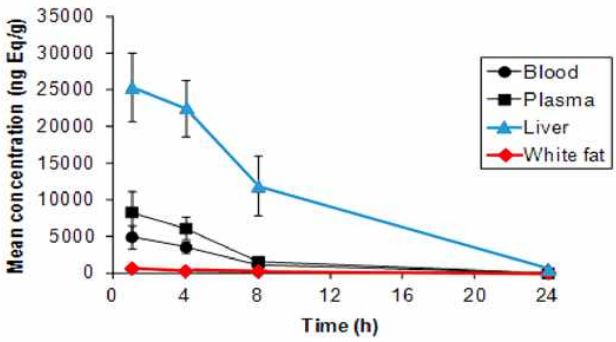
엘라피브라노는 시험관 내에서 (PPAR 핵 리포터 활성화 분석 및 기능적 시험관내 분석에서) PPAR-α, PPAR-δ 및 PPAR-γ를 활성화하는 것으로 나타났지만, 생체 내에서는 엘라피브라노의 생체 분포로 인해 PPAR-γ 활성화는 관찰되지 않았고 PPAR-α와 PPAR-δ만 활성화되는 것으로 나타났음

랫드를 대상으로 한 단회 경구 투여 후 측정한 14C-GFT505(방사성 동위원소 표지 엘라피브라노)의 조직 분포 (GFT505-KIN3-005) [Staels 2013, 그림 22-1]에 따르면, 엘라피브라노는 PPAR-α와 PPAR-δ는 존재 시(광범위한 간 순환을 동반) 명확한 간의 향성(hepatotropism)을 보이지만, 지방 조직에서 우선적으로 발현되는 PPAR-γ 존재 시에는 그렇지 않은 것으로 나타났음. PPAR-γ는 실제로 성체 설치류와 인간에서 제한된 패턴으로 발현되며, 백색 및 갈색 지방 조직이 주요 발현 부위임 [Desvergne 1999].

*참고: 혈액과 주요 장기를 채취하여 방사능을 측정하였음. 간에서 고농도의 GFT505가 측정되었음. 반면, 백색 지방 조직에서는 GFT505 농도가 매우 낮았고 골격근에서는 검출되지 않았음

이와 일관되게, 랫드를 대상으로 한 만성 투여 요법 후 아디포넥틴 수치에 미치는 영향은 측정되지 않았음 (GFT505_TOX3_008). 아디포넥틴은 지방세포 유래 호르몬으로, 글리타존과 같은 PPAR-γ 작용제에 의해 증가하며, PPAR-γ 활성화의 잘 정립된 마커로 사용됨 [Kuminski 2009]. 랫드에서 아디포넥틴이 증가하지 않는다는 것은, 주요 발현 부위인 지방 조직에서 PPAR-γ가 활성화되지 않는다는 것을 뒷받침함. 이는 상기의 간의 향성(hepatotropism)과 일치함

그림 1. 단회 경구 투여 후 랫드에서 결정한 14C-GFT505 의 조직 분포 (10 mg/kg; 20 µCi/kg)



PPAR-γ 작용제에서 가장 흔하게 관찰되는 ADRs은, 아디포넥틴 증가, 혈액학적 파라미터 변화, 체중 증가, 체액 저류, 부종, 울혈성 심부전, MACE, 골밀도 감소 및 지질 파라미터 변화임. 엘라피브라노의 3상 임상시험에서 수집된 이용가능한 안전성 데이터와 관련하여, PPAR-γ 작용제에서 보고된 전형적인 생화학적 변화 및 이상 사례는 아래에 설명되어 있음

◆ 아디포넥틴의 이론적인 효과

시험 319-1에서는 아디포넥틴을 측정하지 않았음. 그러나, 시험 319-1보다 더 높은 용량의 엘라피브라노 (120 mg vs. 80 mg, 즉 PBC에 대한 일일 권장 용량의 1.5배)를 사용한 NASH 환자에서의 임상시험 315-1에서 관찰된 아디포넥틴 수준은, 보다 대규모의 임상시험대상자 및 장기간(평균 노출 기간 103주[최대 221.4주] vs. 66.2주[최대 104.2주]) 동안 평가했음에도 불구하고 변함없이 유지되었음. 또한, 베이스라인 대비 아디포넥틴 수치의 변화는 엘라피브라노 투여군과 위약 투여군 간에 차이가 없었음

전반적으로, 비임상 증거에 따르면 엘라피브라노는 명백한 간의 향성(hepatotropism)으로 인해, 생체 내에서 PPAR-γ 작용제로 기능하지 않는 것으로 나타났음. 엘라피브라노는 지방 조직에 분포하지 않으므로, PPAR-γ 수용체와 만나지 않음. 비임상 동물종에 경구 투여한 결과, 엘라피브라노는 PPAR-γ 활성화와 관련된 유해 반응(adverse effect)을 거의 또는 전혀 유발하지 않았음

◆ 혈액학적 파라미터의 변화

PPAR-γ 작용제인 로시글리타존과 피오글리타존은, 골수의 지방 침윤으로 인한 혈구 감소증 뿐만 아니라 혈액 희석과 일치하는 이상반응(adverse effect)이 입증되었음 [Avandia SmPC, Actos SmPC]

시험 319-1(GFT505B-319-1 CSR, Table 14.3.4.1)에서 시간 경과에 따른 혈액학적 파라미터 (헤모글로빈 및 헤마토크릿)에서 투여군 간 차이는 나타나지 않았음. 시험 319-1에서는, 엘라피브라노 또는 위약 투여군 모두에서 헤마토크릿 감소, 헤모글로빈 감소의 TEAE가 보고되지 않았음. 시험 319-1 에서 고용량의 엘라피브라노를 투여한 경우, 모든 세포주를 포함한 혈구 감소증의 TEAE에 대한 위험도 차이는 관찰되지 않았음

각 이상반응에 대한 분석 결과는 아래와 같음

1) 골절 및 골밀도

- **골밀도**

(PPAR-γ agonist) 제2형 당뇨병이 있는 폐경 후 여성을 대상으로 52주 동안 로시글리타존을 투여한 결과, 골밀도(BMD) 감소와 골 전환 마커의 유의한 증가가 입증되었음 [Bilezikian 2013]. 로시글리타존 투여는, 궁극적으로 폐경 후 여성[Harslof 2011]과 제2형 당뇨병[Zinman 2010] 여성에서, 골 흡수(제1형 콜라겐[CTX]의 카르복시 말단 교차

결합 텔로펩타이드로 나타남)가 증가한 반면 골 형성(프로콜라겐 펩타이드[P1NP]로 측정함)은 그에 상응한 증가를 동반하지 않아, 궁극적으로 골 소실로 이어지는 골 재형성의 분리와 관련이 있는 것으로 나타났음

(엘라피브라노) PPAR-ɣ 작용제의 골 건강에 대한 영향과 대조적으로, PBC 환자의 BMD 또는 골전환 마커인 CTX 또는 P1NP를 측정하였던 시험 319-1에서는, 52주차에 엘라피브라노와 위약 투여군 간에 변화가 나타나지 않았음

- **골절**

(PPAR-ɣ agonist) 4~6년 동안 진행된 당뇨병 단독요법의 혈당 조절 비교 연구(ADOPT)에서, 최근 진단받은 신규 환자(type 2 당뇨병)를 대상으로 분석한 결과, 로시글리타존(rosiglitazone)을 복용한 여성 환자에서 골절 발생률이 증가한 것으로 확인되었음

여성 환자의 골절 발생률은 다음과 같았음: 로시글리타존 복용군: 9.3% (60/645명), 메트포르민 복용군: 5.1% (30/590명), 글리부라이드(글리벤클라미드) 복용군: 3.5% (21/605명) . 이 연구 결과는 Avandamet(로시글리타존/메트포르민) 미국 제품 설명서(USPI) (첨부12. Avandamet USPI)에서 확인할 수 있음

(시험 319-1 [엘라피브라노: 7.4% vs. 위약: 0%]) 시험 319-1에서 엘라피브라노를 투여받은 임상시험대상자 중, 총 8건(7.4%)의 골절 사례가 발생하였음. 골절이 발생한 8명 중 1명은 심폐소생술(CPR)로 인한 골절을 경험하였음. 임상시험대상자 7명 전원에서, 골절은 낙상으로 인한 것이었기 때문에, 교란변수인 것으로 간주되었음. 또한, 골절 사례를 검토하는 동안 베이스라인 병력을 검토한 결과 골다공증 (엘라피브라노 투여군 19.4% vs. 위약 투여군 3.8%)과 골감소증(19.4% vs. 17.0%)의 불균형이 나타났으며, 위약 투여군보다 엘라피브라노 투여군에서 더 높은 발병률을 보였음. 골절이 발생한 7명 중, 6명은, 베이스라인에서 병력으로써, 또는 베이스라인 DEXA 스캔 요추 골밀도(BMD) T 점수(-2.5 이하 또는 -1~-2.5)에 의해 입증된 골다공증 또는 골감소증이 있었음

(시험 216-1 [엘라피브라노: 0% vs. 위약: 0%]) 시험 216-1(PBC 2상)에서, 엘라피브라노 투여군이나 위약 투여군 모두에서 골절을 경험한 임상시험대상자는 없었음

→ 골절과 관련하여 허가사항 중 사용상의 주의사항에 발생률 및 골절까지의 기간 중앙값, 모니터링 여부 등을 포함하도록 하였으며, 그 근거는 아래와 같음. 또한, 골절의 위험성 확인을 위하여 위해성 관리 계획에 '골절'을 잠재적 위해성으로 추가하여 관리하고자 함

표1. 시험 319-1의 골절 이상반응 발생 목록 및 그 발생까지의 시간

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

시험대상자 식별번호	연령 / 성별	대표 용어 (축어적 용어, verbatim)	첫 용량 투여 후 잠복기 (일)
[redacted]	63 / F	견갑골 골절 (견갑골에 금이 감)	43
		손목 골절 (왼쪽 손목 골절)	43
		슬개골 골절 (우측 슬개골 골절)	160
[redacted]	64 / F	발목 골절(왼쪽 발목 미세 골절)	62
[redacted]	67 / F	다발성 골절 (블랙아이스로 인한 낙상 후 다발성 골절[우측 골반 골절, 우측 손목 골절, 우측 치골 골절, 두부 열상])	404
[redacted]	59 / F	발 골절 (우측 발 골절)	268
[redacted]	62 / F	요골 골절(우측 원위 요골 중수골 골절)	228
		고관절 골절 (낙상으로 인한 고관절 골절)	348

[redacted]	52 / F	고관절 골절 (좌측 고관절 골절)	28
[redacted]	65 / F	손목 골절 (양측 손목 골절)	84

2) 과민 반응

(PPAR-ɣ agonist) 피오글리타존(Pioglitazone) 복용 환자에서 알레르기 반응이 보고되었으며, 해당 반응의 발생 빈도는 현재 이용 가능한 데이터로부터 추정할 수 없는 미지의 빈도로 분류됨 (Actos SmPC 참고). 시판 후 보고된 과민 반응 사례에는 아나필락시스(Anaphylaxis), 혈관부종 (Angioedema), 두드러기(Urticaria, 담마진) 등이 있음

(PPAR-α agonist) PPAR-α 작용제(예: 피브레이트)의 경우에는 과민반응과 발진이 약물이상 반응으로 분류되어 있음. 또한, 페노피브레이트에서 급성 과민반응 등의 사례로 인해 일반적 주의사항에서 과민반응으로써 안전성 정보를 제공하고 있음

(시험 319-1 [엘라피브라노: 0.9% vs. 위약: 0%]) 시험 319-1에서 엘라피브라노 또는 위약 투여 후 PT(Preferred Term)가 PBC 환자에서 '과민 반응'이 보고된 사례는 없었음. 유사한 이상반응으로 시험 319-1에서 1명이 소양성 발진을 경험하였음

(시험 216-1 [엘라피브라노: 0% vs. 위약: 6.7%]) 시험 216-1(PBC 제2상)에서 엘라피브라노 투여군에서는 과민 반응을 경험한 임상시험대상자가 없는 반면, 위약 투여군에서는 알레르기 반응(손바닥 가려움 및 작열감)을 경험한 임상시험대상자가 1명 있었음

→ 시험 319-1에서 확인된 과민반응은 싱귤레어에 의한 것이었으며, 엘라피브라노로 인한 과민반응은 확인되지 않았음. PBC 환자 대상 2상 시험(216-1)에서도 과민반응 사례는 없었음. 다만, 현재는 중단된 비알콜성지방간(NASH) 환자 대상의 3상 시험(315-1)에서 과민반응 총 3건이 확인되어, 이를 토대로 허가사항의 사용상 주의사항을 작성하였으며, 과민반응의 위험성 확인을 위하여 위해성 관리 계획에서 과민반응을 잠재적 위해성으로 추가하여 관리하고자 함

표2. 시험 315-1의 과민반응 및 관련용어 이상반응 발생 목록

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

시험대상자 식별번호	성별 / 나이	이상반응	발생일	평가
[redacted]	F / 31	과민반응	15	• 중등도의 과민반응 경험 • 엘라피브라노 120mg 중단 시 긍정적인 디챌린지 반응을 보였음 • 연구 34일차에 재투여(re-challenge) 후 과민반응 재발생 → 지연성 (늦은 발현) 과민반응을 뒷받침하는 소견임
[redacted]	F / 30	과민반응	2	• 중등도의 과민반응 경험 (엘라피브라노 120mg 투여) • 연구 2일차에 메틸프레드니솔론 125mg을 피하 투여한 후, 연구 4일까지 경구 프레드니솔론 투여, 연구 2 – 8일까지 항히스타민제 사용되었음 • 연구 4일 차에 회복하였음
[redacted]	M / 54	발진	30	• 연구 30 – 52일차까지, 92 – 11일까지 발진을 동반한 중등도의 과민반응 경험하였음 • 하이드로코르티손 치료 받았음 • 엘라피브라노의 마지막 투여일은 연구 95일 차였음

3) 담관 폐색

(PPAR-α agonist) 담관 폐색(Bile duct obstruction)의 발생률은 공개된 데이터가 확인되지 않아 직접적인 비교가 불가능함. 다만, Fenofibrate의 설명서에 따르면 페노피브레이트는 클로피브레이트(clofibrate) 및 젬피브로질(gemfibrozil)과 마찬가지로 담즙으로의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증(cholelithiasis)을 유발할 수 있는 것으로 되어 있음

(엘라피브라노) 임상시험 319-1 및 216-1에서 '담관 폐색' 보고가 확인되지 않았음. 따라서 "담관 폐색"은 아이커보(IQIRVO)의 약물이상반응로 간주되지 않음. 다만, FDA는 엘라피브라노 사용군에서 담석증 사례가 확인됨에 따라 담관 폐색 환자에게 이 약물을 사용하는 경우 위험이 있을 것으로 평가하여 담관 폐색에 대한 경고 및 주의사항 문구를 추가하였음

시험 319-1에서 [표3]과 같이 담석증의 발생률이 엘라피브라노군 및 위약군에 대하여 각각 2.8% 및 0%로 확인되며, 각각에 대한 환자의 정보는 [표4]에 기술하였음

표3. 시험 319-1에서 담석증의 발생률

	엘라피브라노 80mg (N=108) N(%)	위약 (N=53) N(%)
Cholelithiasis	3 (2.8%)	0 (0%)

표4. 시험 319-1의 담석증 이상반응 목록

시험대상자 식별번호	성별 / 나이	이상반응	발생일	평가
792003-P03	F / 50	담석증	278	• 엘라피브라노 투여 지속하였음
826016-P03	F / 39	담석증	118	• 자기공명영상-자기공명 담췌관조영술 (MRI-MRCP)에서 담낭염 소견을 동반한 담석 발견하였음
840014-P08	F / 55	담석증	98	-

이 외에도 PPAR-α작용제 계열에서 담석증이 이상반응 및 일반적 주의로 확인되는 점 등을 참고하여 담관 폐색에 대한 사항을 허가사항 중 1. 경고 항에 포함시키고, 확인된 이상반응인 담석증이 위험성으로 확인될 수 있으므로 위해성 관리 계획에서도 담석증으로써 해당 사항을 잠재적 위해성으로 추가하여 관리하고자 함.

4) 체액 저류 및 부종

(PPAR-ɣ agonist) 체액 저류 및 부종은 로시글리타존 또는 피오글리타존[Avandia SmPC, Actos SmPC]과 같은 PPAR-g 작용제의 중요한 부작용이며 임상시험에서 피오글리타존을 1년간 투여받은 환자의 6~9%에서 부종이 보고되었으며, 관련하여 로시글리타존은 여러 임상시험에서 용량과 관련된 체중 증가가 관찰되었음

(엘라피브라노) 시험 319-1과 시험 216-1에서 체액 저류의 TEAE 를 보고한 임상시험대상자가 없었으며, 마찬가지로, 시험 319-1에서 엘라피브라노 투여군 시험대상자 0명, 위약 투여군 시험대상자 1명이 '부종'으로 코드화된 TEAE를 보고하였고, 시험 216-1에서는 '부종'으로 코드화된 TEAE를 보고한 임상시험대상자가 없었음

추가로, 당사는 시험 319-1, 216-1 에 대해 "체중 증가", "비정상적인 체중 증가", "체액 저류", "말초 종창", "혈량 과다증", "부종" 및 "말초 부종"을 검토하는 등 종합적인 평가를 수행하였음. 결과적으로, 엘라피브라노는 PPAR-ɣ 작용제와 달리 체중에 미치는 영향이 입증되지 않았음. 시험 319-1에서 이중 눈가림 기간 종료 시점의 실제 체중 측정치를 기준으로 분석한 결과, 베이스라인 대비 10~15%의 체중 증가를 보인 임상시험대상자의 비율에서, 엘라피브라노 투여군과 위약 투여군 간에 차이가 관찰되지 않은 반면, 5~10%의 체중 증가를 보인 임상시험 대상자는 위약 투여군(15.1%)이 엘라피브라노 투여군(8.3%)보다 많았음

따라서, '체액 저류'및 '부종'은 엘라피브라노에 대한 ADR로 간주되지 않음

5) 심혈관계 위험

- **지질 파라미터 변화**

(PPAR-ɣ agonist) 로시글리타존(Rosiglitazone) 투여는 총 콜레스테롤(Total Cholesterol) 수치 상승과 함께 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 및 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C) 증가와 관련이 있음. 고콜레스테롤혈증은 최대 5.3%의 로시글리타존 치료 환자(단독요법, 이중 또는 삼중 경구 요법)에서 보고되었음(Avandia SmPC)

(엘라피브라노) 시험 319-1에서, 이상 지질 혈증과 관련된 표준 검색어 목록(SMQ) 범주를 기반으로 한 투여군 간에 치료 후 발생한 이상사례(TEAE) 발생률에서 임상적으로 관련된 차이가 확인되지 않았음. 반대로, ITT 분석에서는, 엘라피브라노를 투여받은 임상시험 대상자들이 위약을 투여받은 임상시험 대상자들에 비해 베이스라인 대비 52주차까지 중성지방(TG)과 초저밀도 지단백 콜레스테롤(VLDL-C)이 더 많이 감소하여 유익한 효과를 나타냈음. 구체적으로 52주차에, TG군 간의 최소 제곱(LS) 평균 차이는 0.251mmol/L (95% CI: -0.364 ~ -0.139; p<0.001), VLDL-C는 -0.119mmol/L(95% CI: -0.171 ~ -0.067; p<0.001)로 나타났음. 또한, 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)은 엘라피브라노 투여 동안 안정적으로 유지되었음

- **울혈성 심부전**

(PPAR-ɣ agonist) 로시글리타존은 심부전 위험 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있으며 [Home 2007], 심근경색 위험 증가와 관련 있을 수 있음[Nissen 2007]. 주요 이중 맹검 연구에서, 삼중 경구 요법(triple oral therapy)에서의 심부전 발생률은 1.4%였으며, 메트포르민과 설폰요소제 병용 요법(dual therapy)에서는 0.4%로 보고되었음(Avandia SmPC)

(엘라피브라노) 시험 319-1 에서, 엘라피브라노 투여군과 해당 위약 투여군 간의 심혈관계 TEAE 발생률에서 차이가 관찰되지 않았음

- **MACE**

(시험 319-1) 시험 319-1에 대해 심혈관계(CV) 사건에 대한 포괄적인 검토를 수행하였으며, 여기에는 각종 심장 장애 SOC, 각종 혈관 질환 SOC 및 CV MedDRA SMQ(색전성/혈전성 SMQ, 심부전 SMQ, 허혈성 심장병 SMQ, 쇼크 SMQ, 심부정맥 SMQ, 고혈압 SMQ, 허혈성 CNS 혈관 질환 SMQ)에 해당되는 TEAE에 대한 검토가 포함되었음. 또한, 당사는 3-point 주요 심장 사건(MACE; 심혈관 사망, 치명적이지 않은 심근 경색 및 치명적이지 않은 뇌졸중의 복합 사건), 4-point 주요 심장 사건(3-point MACE + 불안정 협심증으로 인한 입원) 및 5-point 주요 심장 사건(4-point MACE + 심부전으로 인한 입원) 분석에 대한 검토를 수행하였음. 전반적으로 엘라피브라노 투여군과 해당 위약 투여군 간의 심혈관계 TEAE 발생률 또는 심혈관계 SMQ에 대해 유의한 차이가 관찰되지 않았으며 (Study 319-1, Table 1c), 심장 또는 혈관 장애에 대한 안전성 우려는 확인되지 않았음

(시험 216-1) 시험 216-1에서, 엘라피브라노 120mg 투여군의 임상시험대상자 1명([redacted])이 '허혈성 뇌졸중' 및 '시술 후 뇌졸중'의 MACE 사건을 경험하였음

→ 임상시험 319-1 및 216-1의 안전성 데이터를 종합적으로 검토한 결과, MACE에 대한 안전성 실마리정보는 확인되지 않았음. 따라서, 당사는 이용 가능한 데이터에 근거하여 심혈관계 사건을 엘라피브라노의 위해성으로 간주하지 않음

6) 혈청 크레아티닌 증가

'혈액 크레아티닌 증가'는 엘라피브라노의 ADR로 간주되며 한국의 사용상의 주의사항에 포함하였음. 각 임상시험에

대한 혈청 크레아티닌 증가 관련하여 아래와 같이 분석 결과가 확인되었음

(PPAR-α agonist) 페노피브레이트(Fenofibrate, PPARα 작용제) 단독요법 또는 스타틴(Statins)과의 병용 투여 시 혈청 크레아티닌(Serum Creatinine) 상승이 보고되었음. 임상시험 결과, 페노피브레이트와 심바스타틴(Simvastatin) 병용 투여군의 10%에서 크레아티닌 수치가 기저치 대비 30 μmol/L 이상 증가한 반면, 스타틴 단독 투여군에서는 4.4%에서 동일한 증가가 관찰되었음. 또한, 병용 투여군의 0.3%에서 크레아티닌 수치가 200 μmol/L를 초과하는 임상적으로 유의한 증가가 보고되었음(Fenofibrate SmPC)

(시험 319-1 [엘라피브라노: 10.2% vs. 위약: 7.5%]) 베이스라인 대비 투여 종료까지의 혈청 크레아티닌의 평균 변화는 엘라피브라노 80 mg 투여군에서 +1.4 μmol/L, 엘라피브라노 120 mg 투여군에서 +7.6 μmol/L, 위약군에서 -0.5 μmol/L로 나타났음. 3상 PBC 시험 319-1에서, 베이스라인대비 52주차까지 혈청 크레아티닌의 평균 변화는 엘라피브라노 80 mg 투여군에서 -0.01 μmol/L, 위약 투여군에서 -0.67 μmol/L로 나타났음

시험 기간 동안 베이스라인 대비 혈청 크레아티닌이 25% 이상 증가한 임상시험 대상자 수와 비율은 엘라피브라노 투여군에서 11명(10.2%), 위약 투여군에서 4명(7.5%)이었음. 전반적으로 엘라피브라노 임상시험에서 혈액 크레아티닌의 증가는 드물었으며 대부분 시험대상자는 정상범위에 있거나, 엘라피브라노 투여를 중단하지 않거나(일시적 사건), 또는 엘라피브라노 투여 중단 시(가역적 사건) 정상으로 회복되었음

혈청 크레아티닌의 상승은, 시스타틴 C 또는 미세알부민뇨와 같은 다른 신장 마커의 상승과 관련이 없었으며, 이는 정상 범위 내에 머물렀고, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 시스타틴 C 방정식을 사용한 eGFR의 감소와도 관련이 없었음. 정확한 메커니즘은 알려지지 않았지만, 크레아티닌 기반 방정식을 사용할 때 eGFR이 감소하는 것은, 신장 기능 장애보다는 크레아티닌 대사 생성을 증가시키는 PPAR 작용의 반영일 가능성이 높음 [Hottelart-2002]. 전반적으로 혈청 크레아티닌의 증가는 신장 기능 저하를 시사하지 않으며 임상적으로 유의미한 수치로 간주되지 않음

종합 결론: 당사는 시험자가 보고한 인과관계에 관계없이 제2상 및 제3상 PBC 시험에서 보고된 모든 TEAE에 대해 포괄적인 평가를 수행하여, PBC 적응증에서 엘라피브라노 80 mg과 관련된 잠재적인 약물이상반응(ADR)을 확인하였으며 다른 PPAR 작용제와의 비교분석도 수행하였음
분석 결과, 체액 저류 및 부종, 심혈관계 위험에서는 PPAR-ɣ 작용제의 약물 투여군에서 발생률이 높은 것으로 확인되었으나, 엘라피브라노의 경우 두 군의 TEAE 발생률 간에 차이가 확인되지 않았음

과민반응, 담관 폐색, 혈청 크레아티닌의 경우아이커보정의 임상에서도 이상반응이 보고되었고 PPAR-α 작용제의 SmPC에서 약물이상반응 및 주의 문구로 다뤄지고 있어 골절, 과민반응, 담관 폐색, 혈청 크레아티닌 증가 중 골절, 과민반응, 담관 폐색은 허가사항 중 경고 및 사용상의 주의사항으로 관리하고 RMP에서 잠재적 위해성으로 추가하여 관리할 예정이며, 혈청 크레아티닌 증가의 경우에는 사용상의 주의사항 및 잠재적 위해성으로 관리할 예정임

다만, PPAR-ɣ로 인해 발생하는 이상반응인 체액 저류 및 부종, 심혈관계 위험에 대해서는 이상반응으로의 추가 없이 일반적인 의약품 감시활동 및 추가적인 의약품 감시활동에서 이상반응 정보를 수집하여 관리할 예정임. 이러한 안전성 정보는 주기적으로 검토될 것이고, 필요 시 위해성으로 설정되어 제품의 안전한 사용을 위해 지속적으로 관리될 것임

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험(3상, 치료적확증, 무작위배정, 위약대조, GFT505B-319-1 시험)에서 우르소데옥시콜산(UDCA)에 대한 반응이 부적절하거나 불내성인 원발성 담즙성 담관염(PBC) 성인 환자 161명을 대상으로 임상시험을 진행하였음
- 엘라피브라노 투여군과 위약 투여군에 2:1로 무작위배정되었으며, 52주(약 1년)동안 각각 엘라피브라노 80 mg과 위약을 1일 1회 경구투여 받았음.
- ALP와 TB의 조합으로 이루어진 1차 유효성평가변수(ALP < 1.67 x ULN, TB ≤ ULN, ALP 감소 ≥ 15%)에서 위약군 대비 엘라피브라노군에서 통계적 유의한 개선이 확인되었으며, 주요 2차 유효성 평가변수인 ALP 정상화에서도 엘라피브라노군에서 통계적으로 유의한 개선이 확인되었음. 그러나, [redacted]평가에서는 두 군 간에 유의한 차이가 관찰되지 않았음
- 이 외 2차 유효성 평가변수를 통해 엘라피브라노 투여 4주 이내에 ALP가 빠르게 감소하여 유지함을 확인하였음. 다만, [redacted]에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았음
- 즉, 엘라피브라노 투여를 통해 ALP가 빠르게 감소하여 그 효과가 유지됨으로써 UDCA에 적절한 반응을 보이지 않는 PBC 환자에서의 치료 효과를 기대할 만함. 다만, 신청 적응증이 만성 질환임을 고려하여 장기 복용에 대한 유효성은 RMP를 통해 확인하고자 함

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험(3상, 치료적확증, 무작위배정, 위약대조, GFT505B-319-1 시험)에서 우르소데옥시콜산(UDCA)에 대한 반응이 부적절하거나 불내성인 원발성 담즙성 담관염(PBC) 성인 환자 108명에게 엘라피브라노를 투여하였을 때 104명에서 626건의 AE가 보고되었음
- 대부분 경증 또는 중등증이었으나, 약 10%의 환자에서 중증의 AE가 보고되었음. 약물 관련은 89건으로 약 38.9%의 환자에서 보고되었음. 약물 관련 심각한 이상반응은 2.8%의 환자에서 보고되었음
- AE로 인한 치료 중단은 10%에서 발생하였으며, 사망은 2건이 보고되었음. 사망은 모두 약물과 관련 없음으로 판정받았으며, 위약 대비 AE 발생률은 유사하였음
- 엘라피브라노를 투여 받은 환자에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응에는 체중 증가, 구토, 설사, 오심, 복통 등 주로 대사 및 영양 관련 질환 및 위장관 관련 질환(SoC)이었으며, 그 다음으로 관절통, 근육 통증, 골절 등 엘라피브라노의 작용 기전으로 인하여 발생할 수 있는 이상반응이 빈번하게 보고되었음
- 위약 대비 엘라피브라노 투여 환자에서 높게 발생한 약물 관련 AE에는 오심과 혈중 크레아틴인산 활성 효소 증가가 있으며, 이는 이미 유사 계역 약물에서 알려진 AE이었음
- 추가로 유사계열 약물에서 알려진 이상반응에 대하여 핵심임상시험과 2상 임상시험을 통합하여 분석하였으며, 그 결과에 따라 허가사항의 사용상주의사항을 재작성하여 제출하였음. 경고항에 근육통, 근병증 및 횡문근 융해와 약물-유발 간 손상, 담관 폐색에 대하여 작성하여, 주의를 환기시키고자 하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- PBC를 가진 참가자에 대한 엘라피브라노의 임상적 유익성과 잠재적 위해성 개요를 아래 표에 요약하였음
- 전반적으로, 엘라피브라노 치료로 UDCA에 대한 반응이 부적절하거나 내약성이 없는 PBC를 가진 참가자의 담즙 정체가 유의하게 개선되고 소양증의 증상이 개선되었음

- 또한 엘라피브라노는 대상 집단에서 내약성이 우수한 것으로 나타났음. 현재 진행 중인 Study 319-1 및 Study 454의 공개 LTE의 결과로부터 이 적응증에서 엘라피브라노의 장기적인 유효성과 안전성에 대한 추가적인 확증이 제공될 것임

파라미터	증거/불확실성	결론
질환 분석	• PBC는 만성 진행성 자가 면역성 담즙 정체성 희귀 간 질환으로 림프구성 담관염을 특징으로 하며 사망률 증가와 관련 있음 [Hirschfield 2018]. • PBC는 다음 세 가지 중 두 가지 이상을 기반으로 진단함: ALP >1.5 x ULN, 만성 비화농성 담관 파괴(꽃담관 병변)의 조직학적 증거, 역가가 1:40 이상인 항미토콘드리아 항체의 존재[EASL 2017; Lindor 2022; Lindor 2018]. 일반적으로 간 생검은 진단에 필요하지 않음 • PBC의 추정 유병률은 100,000명당 1.91~40.2명으로 다양함[Lv 2021]. PBC는 주로 여성에게 영향을 미치며 일반적으로 40세에서 60세 사이에 진단되고, 전 세계적으로 40세가 넘는 여성 1,000명 중 1명이 PBC를 앓고 있는 것으로 추산됨[EASL 2017]. • PBC에서 ALP는 질병이 진행됨에 따라 증가하며, 더 많이 진행되면 빌리루빈도 증가함. 이 두 가지를 함께 사용하면 장기적인 임상 결과를 예측할 수 있음[Lammers 2014]. • 치료받지 않은 환자 또는 UDCA에 대한 반응이 부적절한 환자의 경우, 간 이식을 받지 않는 한 PBC는 일반적으로 섬유증, 간경화, 간 부전 및 사망으로 진행됨. 치료하지 않고 방치할 경우, 증상이 있는 환자의 생존 기간 중앙값은 증상 발현 후 5~8년임[Al-Harthy 2012]. • 소양증과 피로는 가장 빈번하게 보고되는 증상이며 삶의 질에 부정적인 영향을 미침[EASL 2017; Lindor 2019]. 다른 일반적인 증상으로는 건조증, 복통, 관절통, 하지 불안, 잠 못 이룸, 우울증, 인지 기능 장애 등이 있음	• PBC는 사망률 증가와 관련된 희귀하고 중대한 질병임 • ALP와 TB는 장기적인 임상 결과를 예측할 수 있는 대체 평가 변수이며, 간 생검은 진단 및 질병 진행 모니터링을 위한 일상적으로 실시되지 않음 • PBC 환자는 다양한 증상을 겪으며 가장 흔한 증상은 소양증과 피로로, 삶의 질에 부정적인 영향을 미치고 이환율이 상당함
의료 요법 및 미충족 의료 수요	• 미국과 유럽에서 PBC 치료목적으로 허가된 치료제는 친수성, 비세포독성 담즙산인 UDCA와 핵 호르몬 수용체 파네소이드 X 수용체의 선택적 활성화제인 오베티콜릭산임. • UDCA는 PBC에 대해 허가된 유일한 1차 치료제이지만, UDCA로 치료받은 환자의 최대 40%가 부적절한 반응을 보이고 최대 5%가 내약성이 없으며(질병 진행 및 간 관련 결과 사례의 위험이 높음), UDCA는 PBC 증상 발병 또는 개선에 영향을 미치지 않는 것으로 입증되었음[Lammers 2014; Murillo-Perez 2020]. • OCA는 PBC에 대해 허가된 유일한 2차 치료제이지만 환자의 절반 미만이 반응함. OCA는 중증 소양증을 유발할 수 있으며, 시판 후 보고[Eaton 2020; Roberts 2020]에서는 간 보상 기전 상실 및 간 부전으로 이어지는 간 손상의 보고된 사례로 인해 PBC 및 간경화 환자에서 OCA 사용을 제한하였음[OCA USPI; OCA SmPC]. • PBC에 대한 오프라벨(off-label) 치료제에는 피브레이트와 소양증에 대한 콜레스티라민, 리팜피신, 날트렉손, 설트랄린 등이 있음.	• UDCA에 대해 반응이 부적절하거나 내약성이 없고 치료 옵션이 대체 2차 치료제인 OCA로 제한되어 있는 환자들의 미충족 수요가 높음
유익성	제안된 적응증에 대한 엘라피브라노 치료의 유효성은 엘라피브라노를 투여한 108명의 참가자와 위약을 투여한 53명의 참가자를 포함하여 161명의 PBC가 있는 참가자를 대상으로 한 제3상 임상시험 Study 319-1에서 주로 평가하였음. • 엘라피브라노를 매일 80mg의 용량으로 52주 동안 투여한 결과, 엘라피브라노	• PBC가 있는 참가자의 치료에서 엘라피브라노의 효과는 임상적으로

	80mg 투여군(50.9%)은 1차 평가변수인 담즙 정체 반응 (ALP <1.67 x ULN, TB ≤ULN, 베이스라인 대비 ≥15% ALP 감소로 정의)에 도달한 참가자 비율이 위약(3.8%)에 비해 더 높았으며, 치료 차이는 47.2%(95% CI: 32.0; 56.9)에 달했음. OR(엘라피브라노 대 위약)은 통계적으로 유의하게 엘라피브라노가 우위를 나타내었음(OR=37.56 [95% CI: 7.64; 302.25], p<0.0001). • 제52주에 첫 번째 주요 2차 유효성 평가변수인 ALP 정상화(ALP ≤1.0 x ULN으로 정의)에 따른 치료 반응도 위약(0% [95% CI: 0.0; 6.8])에 비해 엘라피브라노 80mg 투여군(14.8% [95% CI: 9.3; 22.7])에서 더 높은 비율로 달성되어 14.8% (95% CI: 6.1; 22.7)의 치료 차이가 나타났음. OR(엘라피브라노 대 위약)은 통계적으로 유의하게 엘라피브라노가 우위를 나타내었음 (OR=무한대 [95% CI: 2.79; 무한대]; p=0.0019). • 담즙 정체에 대한 엘라피브라노의 치료 효과는 치료 후 첫 방문인 제4주부터 관찰되었으며, 52주의 치료 기간 동안 지속되어 신속하고 지속적인 간 생화학적 치료 반응을 나타내었음. • 베이스라인에 중등도 내지 중증의 소양증이 있는 참가자(소양증 ITT 분석대상군)를 대상으로 엘라피브라노 80mg으로 치료한 결과, 제52주까지 PBC 최악의 가려움 NRS 점수(두 번째 주요 2차 평가변수)가 위약(-1.45)에 비해 베이스라인 대비 더 크게 감소했지만(-1.93)(LS 평균 변화) 통계적 유의성 (p=0.1970)에는 도달하지 못했음. 제24주(세 번째 주요 2차 평가변수)에도 비슷한 결과가 관찰되었는데, 엘라피브라노 80 투여군은 베이스라인에서 24주까지 LS 평균 변화가 -1.60, 위약 투여군은 -1.26으로 나타났음. • 엘라피브라노 치료는 베이스라인에 중등도 내지 중증의 소양증이 있는 참가자의 PBC-40 가려움 및 5-D 가려움 총점으로 측정한 소양증을 개선한 것으로 나타났음(소양증 ITT 분석대상군). PBC-40 가려움 총점의 경우, 베이스라인에서 제52주까지의 변화에서 위약과의 LS 평균 차이는 -2.3 [(95% CI: -4.0; -0.7); p=0.0070]이었음. 마찬가지로 5-D 가려움 총점의 경우, 베이스라인에서 제52주까지의 변화에서 위약과의 LS 평균 차이는 -3.0 [(95% CI: -5.5; -0.5); p=0.0199]이었음. • 엘라피브라노 치료는 유익한 항지질혈증 효과와도 관련이 있어서, 제52주에 엘라피브라노로 치료한 참가자의 VLDL-C(-0.119 mmol/L; p<0.001)와 중성지방(-0.251 mmol/L; p<0.001)이 위약에 비해 더 크게 감소한 것으로 나타났으며(위약과의 LS 평균 차이), HDL-C는 엘라피브라노 치료 시 안정적으로 유지된 것으로 나타났음. • IgG(-0.699 g/L; p=0.0088) 및 IgM(-0.583 g/L; p<0. 0001)도 더 크게 감소한 것으로 관찰되었으며(위약과의 LS 평균 차이), 시험 기간 동안 엘라피브라노 투여군에서 관찰된 생화학적 반응은 제52주에 관찰된 혈청 담즙산 전구체 C4(위약과의 LS 평균 차이 -5.176 µg/L; p=0.0474) 및 FGF-19(위약과의 LS 평균 차이 -86.95 pg/mL; p=0.0412)의 감소와 상관관계가 있었음.	의미 있는 여러 평가변수에 걸친 총체적인 증거를 통해 입증되었음. 치료의 유효성은 104주 동안 유지되었음.
위해성 및 위해성 관리	• 엘라피브라노를 하루 80mg씩 최대 104주 투여한 결과, UDCA에 대한 반응이 부적절하거나 내약성이 없는 PBC 참가자에서 내약성이 양호한 것으로 나타났음. • PBC 환자에게 엘라피브라노 80mg 투여 시 다음과 같은 ADR이 확인되었음: ○ 매우 흔함(≥10%): 복통, 설사, 오심, 구토 ○ 흔함(≥1%, <10%): 변비, 담석증, 두통, 근육통, 혈액 CPK 증가 ○ 흔하지 않음(≥0.1%, <1%): 혈액 크레아티닌 증가, 소양성 발진	• 엘라피브라노 80mg은 최대 104주 동안 치료받은 PBC가 있는 참가자에서 내약성이 양호했음.

	• 다음 사항이 PBC 환자에서 엘라피브라노 80mg과 관련된 잠재적 위해성으로 확인되었음: ○ 간 손상(간 관련 사례) ▪ ULN의 배수 또는 베이스라인의 배수 변화를 포함한 임상시험 기간 동안의 간 검사 결과, 약인성 중대한 간 독성 플롯 평가, CEC에서 판단한 잠재적 DILI 사례, FDA 의료질의(FMQ) 기반 맞춤형 의료질의를 사용한 잠재적 사례 검색정보 등을 검토한 결과, 엘라피브라노에서 관찰된 잠재적 DILI 위험이 낮은 수준이며 위약에서 관찰된 잠재적 DILI 비율과 비슷하다는 결론이 확인되었음. ▪ 간 기능에 대한 임상 및 실험실 평가는 엘라피브라노 치료 시작 전과 치료 중 정기적인 환자 관리에 따라 수행해야 함. 간 생화학검사 수치의 증가 및/또는 간 기능 장애가 관찰되는 경우 즉시 원인을 조사하고 엘라피브라노 치료의 중단을 고려해야 함. ▪ 제품정보를 통한 통상적인 위해정보교류는 충분한 것으로 간주됨. 추가적인 위해성 최소화 조치는 필요하지 않음. ○ 횡문근 융해(CPK 상승 및 근육 부상) ▪ 아토르바스타틴과 병용하여 엘라피브라노를 투여받은 참가자 1명에서 관련 가능성이 있는 것으로 평가된 횡문근 융해의 중대한 TEAE가 발생하였음. ▪ 엘라피브라노 투여군 참가자 4명(3.7%)이 임상시험계획서에 정의된 규칙에 따라 시험 치료 중단으로 이어진 CPK 상승(모두 중대하지 않음)의 AESI를 경험했으며 위약 투여군은 해당 사례가 없었음. 참가자 2명에서 CPK 상승은 근육통과 관련이 있었음. ▪ 전반적으로 대부분의 참가자에서 CPK의 증가는 임상적으로 의미 있는 수준이 아니었음. ▪ CPK는 치료 시작 전과 후에 정기적인 환자 관리에 따라 평가해야 함. ▪ 엘라피브라노를 투여 중인 환자에게 통증, 동통, 쇠약과 같은 설명할 수 없는 근육 증상이 나타나면 담당 의사에게 보고하도록 안내해야 함. CPK가 증가하거나 설명할 수 없는 징후와 근육 부상 증상이 관찰되는 경우, 원인을 즉시 조사하고 엘라피브라노 치료 중단을 고려해야 함. ▪ 제품정보를 통한 통상적인 위해정보교류는 충분한 것으로 간주 됨. 추가적인 위해성 최소화 조치는 필요하지 않음. ○ 태아독성 및/또는 최기형성 ▪ 엘라피브라노는 임신 중이거나 유효한 피임법을 사용하지 않는 가임 여성에게는 권장되지 않음. ▪ 엘라피브라노 치료를 시작하기 전에 가임기 여성의 임신 여부를 확인해야 함. ▪ 제품정보를 통한 통상적인 위해정보교류는 충분한 것으로 간주됨. 추가적인 위해성 최소화 조치는 필요하지 않음.	• 엘라피브라노의 안전성 프로파일은 1일 1회 80mg 용량에서 수용 가능하고 관리 가능한 수준이었음. • 의사는 제품정보를 통해 엘라피브라노 치료의 잠재적 위해성에 대해 충분히 알고 있음.

6.6. 가교자료

• 희귀의약품으로 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 우르소데옥시콜산(UDCA)에 반응이 불충분하거나 내약성이 없는 성인 환자를 대상으로 한 엘라피브라노 투여에 대한

핵심 3상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수 등이 위약 대비 통계적으로 유의한 개선이 있음을 입증하였음. 또한 안전성 프로파일이 수용 가능하므로 동 품목의 허가는 바람직함

- 핵심 3상 임상시험 시험 대상자 및 시험설계, 시험 결과 등을 고려하여 최종적으로 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 설정하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2024년 6월 10일
- 유럽(EMA) : 2024년 9월 19일

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(주성분 : 우르소데옥시콜산)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	입센코리아(주)	허가일	2025-07-24
제품명	아이커보정80밀리그램 (엘라피브라노)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	O-RMP-IK-ELA-2024 (Ver.1.0)
주성분 및 함량	엘라피브라노 80.00 mg		
효능·효과	원발성 담즙성 담관염(PBC) 성인 환자의 치료 - 우르소데옥시콜산(UDCA)에 반응이 불충분한 환자에서 UDCA와 병용요법 - UDCA에 내약성이 없는 환자에서 이 약의 단독요법 비대상성 간경화(예, 복수, 정맥류 출혈 및 간성 뇌 병증) 환자에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 잠재적 위해성		
• 간 손상 • 횡문근 융해 • 근병증 • 담석증 • 과민반응 • 혈청 크레아티닌 증가 • 골절 • 태아독성 및/또는 기형유발성	• 일반적인 의약품 감시 활동 - 이상사례 수집, 추적 및 보고 - 유익성·위해성 균형에 대한 지속적 모니터링 • 추가적 의약품 감시 활동: 제4상 비중재연구	• 일반적인 위해성 완화 조치: 첨부문서(안) • 추가적인 위해성 완화 조치: 없음
3. 중요한 부족정보		
• 수유중인 여성에서의 사용 • 약물상호작용(경구 피임약, 로수바스타틴, BCRP 억제제, 약물 대사 효소 관련 상호작용) • 장기간 투여 안전성	• 일반적인 의약품 감시 활동 - 이상사례 수집, 추적 및 보고 - 유익성·위해성 균형에 대한 지속적 모니터링 • 추가적 의약품 감시 활동: 제4상 비중재연구	• 일반적인 위해성 완화 조치: 첨부문서(안) • 추가적인 위해성 완화 조치: 없음

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