

신약 허가보고서

접수일자	2014.01.29	접수번호	20140020624
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제7호 신약		
신청인(회사명)	한국아스텔라스제약(주)		
제품명	슈글렛정50밀리그램(이프라글리플로진L-프롤린)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	이프라글리플로진L-프롤린 (DMF 등록번호 : 수3778-5-ND)		
제조/수입 품목	수입		
제형/함량	정제, 50mg		
신청 사항	효능·효과	<p>이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사 요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <ol style="list-style-type: none">1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.2. 메트포르민 또는 피오글리타존 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.	
	용법·용량	<p>이 약은 성인에게 단독요법 또는 병용요법 시 권장용량은 1일 1회 50mg이다. 아침식사 전 또는 후에 경구투여한다.</p> <p>특수 집단</p> <ul style="list-style-type: none">• 신장애 환자 <p>사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m²미만인 환자[또는 CrCl < 60 mL/min]에게 이 약을 사용하지 않는다. 사구체 여과율이 계속적으로 60 mL/min/1.73m²미만[또는 CrCl < 60 mL/min]일 경우에는 이 약을 중단해야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none">• 간장애 환자 <p>경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대하여 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.</p> <ul style="list-style-type: none">• 고령자 <p>연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 신기능 및 체액량 감소의 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.</p>	

최종 허가 사항	허가일자	2014.09.05		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	일본 : Suglat Tablets 25, 50mg, 2014-01-17 허가			
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	이은비, 김영주, 명경민	
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 승호선, 오우용, 박인숙 (기시) 임종미, 송영미, 박인숙	
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	권용남/정명훈, 우선욱, 김상봉	

* 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 : 불임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
2. 메트포르민 또는 피오글리타존 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

○ 용법·용량

이 약은 성인에게 단독요법 또는 병용요법 시 권장용량은 1일 1회 50mg 이다. 아침식사 전 또는 후에 경구투여한다.

특수 집단

• 신장애 환자

사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m²미만인 환자[또는 CrCl < 60 mL/min]에게 이 약을 사용하지 않는다. 사구체 여과율이 계속적으로 60 mL/min/1.73m²미만[또는 CrCl < 60 mL/min]일 경우에는 이 약을 중단해야 한다.

말기 신질환(ESRD) 또는 투석 중인 환자에서는 이 약의 유효성이 기대되지 않으므로 이 약을 사용해서는 안 된다.

• 간장애 환자

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

• 고령자

연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다. 신기능 및 체액량 감소의 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 당뇨병케톤산증, 당뇨병성 혼수 또는 전혼수, 제1형 당뇨병 환자 (수액, 인슐린으로 신속히 혈당을 조절할 필요가 있는 환자이므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
- 3) 중증감염증, 수술전후, 중증의 외상이 있는 환자 (인슐린 주사에 의해 혈당관리가 필요하므로 이 약의 투여는 적절하지 않다.)
- 4) 사구체 여과율 (eGFR)이 $30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 미만인 환자, 말기 신질환(end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자

사구체 여과율(eGFR)이 $60 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 미만인 환자[또는 $\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$]에게 이 약을 사용하지 않는다. 사구체 여과율이 계속적으로 $60 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 미만[또는 $\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$]일 경우에는 이 약을 중단해야 한다. 말기 신질환(ESRD) 또는 투석 중인 환자에서는 이 약의 유효성이 기대되지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다.

신기능 모니터링

이 약의 유효성은 작용기전으로 인해 신기능에 의존적이다. 이 약 치료 시 혈청 크레아티닌이 증가되거나 eGFR이 감소될 수 있다. 신기능 검사를 정기적으로 실시해야 하며, 신장애가 있는 환자들은 치료를 실시하는 동안 면밀하게 모니터링해야 한다. 다음의 신기능 모니터링이 권장된다:

- 이 약 투여를 시작 전 및 투여 이후 정기적으로 (1년에 1회 이상)
- 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품의 투여 전

2) 심부전

NYHA class I-II에서의 경험은 제한적이므로, 이를 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA class III-IV에 대한 이 약의 임상시험 경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

- 3) 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 이 약과 병용시 저혈당의 위험을 줄이기 위하여 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.
- 4) 다음의 환자 또는 상태 (저혈당을 일으킬 우려가 있다.)
 - 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전
 - 영양불량상태, 기아상태, 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태
 - 격렬한 근육운동을 한 환자

- 과도한 알콜 섭취자

5) 요로감염 및 생식기 감염 환자 : 증상이 악화될 수 있으므로 치료 시작 전에 적절한 처치를 해야 한다.

3. 이상반응

이 약의 안전성을 평가하기 위해 약동학 및 약력학 평가를 위한 2개의 1상 임상시험 및 용량결정을 위한 1개의 2상 임상시험이 실시되었고, 3상 임상시험에서는 16주에서 52주까지의 3개의 단독요법 임상시험과 6개의 병용요법 임상시험(각 메트포르민, 치아졸리딘디온(피오글리타존), 설포닐우레아, 알파-글루코시다제 제제, DPP-4 저제제, 메글리티니드(나테글리니드)) 및 신장애 특수환자를 대상으로 한 임상시험이 실시되었다.

실험실적 검사치 이상을 포함한 이상약물반응이 임상시험에서 이 약으로 치료받은 총 1669명의 피험자 중 549명 (32.9%)에서 발생되었다. 흔하게 발생된 이상약물반응은 빈뇨증 149명 (8.9%), 갈증 71명 (4.3%), 변비 53명 (3.2%), 요중 β 2 마이크로글로불린 증가 41명 (2.5%), 체중감소 39명 (2.3%)였다.

1) 중대한 이상약물반응

(1) 저혈당 증상: 이 약을 다른 혈당강하제와 병용투여한 후 저혈당 증상이 발생될 수 있다 (특히, 설포닐우레아와 속효성 인슐린 분비촉진제). 또한, 다른 혈당강하제와 병용 투여하지 않은 경우에도 저혈당 증상이 보고되었다. 저혈당 증상이 관찰된 경우, 탄수화물이 함유된 음식 섭취와 같은 적절한 처치를 해야 한다.

(2) 신우신염(0.1%): 신우신염이 발생할 수 있다. 환자의 상태를 면밀하게 모니터해야 하며, 이상이 확인된 경우 치료 중단과 같은 적절한 처치를 해야 한다.

2) 기타 이상약물반응

	$\geq 5\%$	1% < 5%	0.2% < 1%
혈액 및 림프계			빈혈
안과계			당뇨병성망막병증
소화기계		변비	설사, 위염, 위식도역류질환, 상복부통, 복부팽만
전신이상 및 투여부위 상태		갈증, 체중감소	배고픔, 권태
간담도계			간기능 이상
감염		방광염, 외음부질칸디다증	비인두염
신경계			당뇨병성신경병증, 어지러움, 체위성 어지럼증, 두통, 감각저하
신장 및 비뇨기계	빈뇨증	다뇨 ¹	요관결석, 신석증
생식기계 및 유방이상			생식기소양증

호흡기계, 흉부 및 종격동 이상			상기도감염
피부 및 피하조직계			습진, 발진, 두드러기
혈관계			고혈압
임상실험실검사이상	요중 β 2 마이크로글로불린 증가	요중 β -N-아세틸-D-글루코사미니다제 증가, 요중 단백/크레아티닌 비율 증가, 요중 케톤체 존재, 혈중 케톤체 증가, 요중 α 1 마이크로글로불린 증가	

¹ 다뇨에 야간뇨를 포함한다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

(1) 저혈당: 단독투여 및 병용투여 시의 저혈당 이상반응 발생률은 다음과 같다

(가) 단독투여

-3상 이중맹검 비교임상시험: 저혈당 이상반응 발생률은 이 약 50mg 및 위약에서 각각 1.6%(1/64명) 및 0%(0/67명) 이었다.

-장기 임상시험(52주): 저혈당 이상반응 발생률은 1.6%(3/182명) 이었다.

(나) 병용투여 (메트포르민, 피오글리타존 및 설포닐우레아와의 병용투여)

-이중맹검 비교임상시험: 저혈당 이상반응 발생률은 이 약 50mg과 위약에서 메트포르민 병용투여 시 각각 0%(0/112명) 및 0%(0/56명), 피오글리타존 병용투여 시 각각 1.0%(1/97명) 및 0%(0/54명), 설포닐우레아 병용투여 시 각각 1.2%(2/166명) 및 1.3%(1/76명) 이었다.

-장기임상시험(52주): 저혈당 이상반응 발생률은 이 약 50mg과 위약에서 메트포르민, 피오글리타존 및 설포닐우레아와의 병용투여 시 각각 0%(0/112명), 1.0%(1/97명) 및 4.2%(7/166명) 이었다.

(2) 요로감염: 일본 2상 및 3상 전체 비교임상시험에서 요로감염 이상반응 발생률은 위약군에서 2.7%(10/368명)이었고, 이 약 50mg군에서 1.8%(11/628명)이었다. 발생률은 위약군보다 이 약 50mg군에서 보다 낮았다. 하지만, 이 약과 유사한 기전의 약물에서 요로감염 이상반응 발생률은 위약을 복용하는 피험자보다 더 증가한다는 보고가 있다. 또한, 일본 2상 및 3상 임상시험의 이 약 모든 용량 그룹에서 1624명 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 중증 신우신염은 2명의 환자에서 발생하였다 (0.1%).

(3) 생식기 감염: 일본 2상 및 3상 전체 비교임상시험에서 생식기 감염 이상반응 발생률은 위약군에서 0.8%(3/368명)이었고, 이 약 50mg군에서 2.1%(13/628명)이었다. 발생률은 위약군보다 이 약 50mg군에서 보다 높았다.

(4) 체액량 감소와 관련된 이상반응: 일본 임상시험에서 이 약 투여 중 혈마토크리트와 혈중 요소질소가 미세하게 증가하였다. 또한, 일본 2상 및 3상 전체 비교임상시

험에서 발생한 체액량 감소와 관련된 이상반응은 갈증, 혈압감소, 혈액요소증가, 요박출량감소, 탈수, 실신직전상태, 실신, 저혈압 및 기립성저혈압이었다. 체액량 감소와 관련된 이상반응 발생률은 위약군에서 1.6%(6/368명)이었고, 이 약 50mg군에서 4.6%(29/628명)이었다. 발생률은 위약군보다 이 약 50mg군에서 보다 높았다.

(5) 배뇨증가: 일본 2상 및 3상 전체 비교임상시험에서 배뇨증가(다뇨, 빈뇨 등)와 관련된 이상반응 발생률은 위약군에서 2.4%(9/368명)이었고, 이 약 50mg군에서 8.4%(53/628명)이었다. 발생률은 위약군 보다 이 약 50mg군에서 높았다.

4. 일반적 주의

- 1) 요로감염과 생식기 감염이 발생할 수 있다. 해당 증상 및 이에 대한 처치와 관련된 충분한 정보를 환자에게 제공해야 한다. 또한, 신우신염과 같은 중대한 감염이 발생될 수 있다. 요로감염 및 생식기 감염의 발생과 관련하여 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다. 이러한 감염이 발생된 경우, 적절한 처치를 해야 하며 환자의 상태에 따라 이 약의 중단을 고려해야 한다. [3. 이상반응 항 참조]
- 2) 다뇨와 빈뇨증이 이 약의 이뇨작용으로 인해 발생될 수 있다. 또한, 체액량이 감소될 수 있다. 적절한 수분 공급에 대하여 지도해야 하며, 환자의 상태를 면밀하게 모니터해야 한다. 탈수와 혈압감소 같은 이상이 발생된 경우, 약물 투여 중단 및 체액 보충과 같은 적절한 처치를 해야 한다. 체액량 고갈 경향이 있는 환자 (고령자, 이뇨제를 병용투여 중인 환자 등)의 경우, 탈수, 당뇨병케톤산증, 고삼투압성 고혈당 증후군 및 뇌경색을 포함한 혈전색전증과 관련하여 주의를 기울여야 한다. [5. 상호작용 및 8. 고령자에 대한 투여 항 참조]
- 3) 이 약을 복용중인 환자는, 비록 혈당이 충분하게 조절되고 있더라도, 이 약의 작용기전으로 인해 요중 케톤체 검사 시 양성을 나타낼 수 있으며, 혈중 케톤체 증가가 나타날 수 있다. 당뇨병의 상태는 환자의 증상과 혈당을 포함한 실험실적 검사 확인 및 케톤체 증가가 불충분한 인슐린 작용에 기인한 것인지 여부에 대한 판정 결과에 근거하여 종합적으로 평가되어야 한다.
- 4) 인슐린 분비 감소 환자들의 경우 당뇨병케톤산증에 주의를 기울여야 한다.
- 5) 이 약과 같은 SGLT-2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT-2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다. 배뇨곤란, 무뇨, 핍뇨 또는 요저류의 증상을 나타내는 환자들의 경우, 이러한 증상의 치료에 우선순위를 두어야 하며 다른 약물을 이용한 치료를 고려해야 한다.
- 6) 이 약의 치료로 인한 체중 감소가 보고되었다. 과도한 체중 감소에 주의를 기울여야 한다.
- 7) 저혈당 증상이 발생할 수 있다. 높은 곳에서의 작업이나 자동차 운전 등의 활동에 종사하는 경우에는 주의를 기울여야 한다.
- 8) 인슐린 제제 또는 GLP-1 수용체 효능제와 이 약의 병용투여 시 유효성과 안전성은 조사되지 않았다.

5. 상호작용

1) 약력학적 상호작용

- (1) 이뇨제 : 이프라글리플로진은 티아지드와 루프계 이뇨제의 이뇨 효과를 증가시킬 수 있으며, 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다.
- (2) 인슐린 및 인슐린 분비 촉진제 : 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 일으킬 수 있다. 따라서, 이프라글리플로진과 병용시 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제의 용량을 줄여야 할 수 있다.
- (3) 다른 경구용 당뇨병 약물과 같이, 이프라글리플로진의 혈당 강하 작용은 β -차단제, 살리실산제, 모노아민산화효소 억제제, 피브레이트 등의 혈당 강하 작용을 증가시키는 약제에 의해 더욱 증가할 수 있으므로 혈당치와 환자상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- (4) 다른 경구용 당뇨병 약물과 같이, 이프라글리플로진의 혈당 강하 작용은 아드레날린, 부신피질호르몬, 갑상선호르몬 등의 혈당 강하 작용을 감소시키는 약제에 의해 감소할 수 있으므로 혈당치와 환자상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

2) 약동학적 상호작용

이 약은 주로 UDP-글루크론산전이효소 2B7(UGT2B7) 효소를 통한 글루크론산화 과정을 거쳐 대사된다. 실험실적(in-vitro) 연구에서, 이프라글리플로진은 CYP 동종효소 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP4A11) 및 UGT 동종효소 (UGTA1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)를 억제하지 않거나 또는 매우 약하게 억제하였고, CYP1A2 및 CYP3A4에 대해서는 유도 효과를 거의 나타내지 않았다. 따라서, 이프라글리플로진은 이러한 효소들에 의해 대사되는 약물들과의 병용투여에서 이들 약물의 대사적 배설을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

(1) 이프라글리플로진에 대한 다른 의약품의 영향

건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 이프라글리플로진의 약동학은 미글리톨, 피오글리타존, 시타글립틴, 글리메피리드 또는 미티글리나이드에 의해 변하지 않았다.

(2) 기타 의약품에 대한 이프라글리플로진의 영향

- (가) 건강한 피험자를 대상으로 실시한 상호작용 연구 결과, 이프라글리플로진은 피오글리타존, 시타글립틴 또는 글리메피리드의 약동학을 변화시키지 않았다.
- (나) 제2형 당뇨병 환자에게 14일 동안 메트포르민 (850, 1000 또는 1500mg) 1일 2회와 이 약 300mg 1일 1회를 단회 병용투여 시, 메트포르민 단독투여와 비교하여 메트포르민과 이 약 병용투여 시 메트포르민 C_{max} 및 AUC_{0-10h} 에 대한 기하평균비 (90% CI)는 각각 1.11 (1.03 ~ 1.19) 및 1.18 (1.08 ~ 1.28)이었다. 하지만, 메트포르민의 노출량에 대한 변화는 이 약의 용량 조절을 필요로 하지 않는 것으로 예상된다.
- (다) 건강한 남성 피험자에게 이 약 100mg과 미글리톨 75mg을 단회 병용투여 시, 미

글리톨 단독투여와 비교하여 미글리톨과 이 약 병용투여 시 미글리톨 C_{max} 및 AUC_{inf} 에 대한 기하평균비 (90% CI)은 각각 0.761 (0.672 ~ 0.861) 및 0.796 (0.719 ~ 0.881)이었다. 하지만, 미글리톨의 노출량에 대한 변화는 이 약의 용량 조절을 필요로 하지 않는 것으로 예상된다.

(라) 건강한 남성 피험자에게 이 약 100mg을 다회 투여하면서 미티글리나이드 10mg을 병용투여 시, 미티글리나이드 단독투여와 비교하여 미티글리나이드와 이 약 병용투여 시 미티글리나이드 C_{max} 및 AUC_{inf} 에 대한 기하평균비 (90% CI)는 각각 0.871 (0.769 ~ 0.986) 및 1.011 (0.994 ~ 1.029)이었다. 하지만, 미티글리나이드의 노출량에 대한 변화는 이 약의 용량 조절을 필요로 하지 않는 것으로 예상된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 이 약을 투여해서는 안 되며, 인슐린 제제와 같은 약물을 사용해야 한다 (임신 중 이 약 투여의 안전성은 확립되지 않았다. 유사약제에 대한 동물 실험 중 랫트에서, 인간의 임신 중기 및 말기에 해당되는 유년기 동물에게 노출 시 신우 및 신세뇨관의 확장이 보고되었다. 이 약에 대한 동물 실험 중 랫트에서 태아로의 이행이 보고되었다).

2) 수유부

이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 중단한다 (동물실험 중 랫트에서 이프라글리풀로 진은 모유를 통해 분비되었고, 새끼의 체중증가 억제가 보고되었다).

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

- 1) 고령자는 일반적으로 생리적 기능이 저하된 상태이다. 이 약은 환자의 상태를 면밀하게 모니터하면서 주의하여 투여해야 한다.
- 2) 고령자의 경우 탈수 증상 (갈증 포함)이 뒤늦게 인지될 수 있으므로 주의를 기울여야 한다. 고령자들은 체액량 감소의 위험이 더 높을 수 있고, 이뇨제를 투여하고 있을 가능성 이 더 높다.
- 3) 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.

9. 임상검사치에 대한 영향

이 약을 복용중인 환자들은 요당 검사 시 양성을 나타내며, 이 약의 작용기전으로 인해 혈청 1,5-AG (1,5-anhydroglucitol) 감소를 나타낸다. 요당 및 혈청 1,5-AG 검사 결과는 혈당 조절에 대한 기준으로 사용되어서는 안된다.

10. 과량투여시의 처치

- 1) 증상: 이 약은 건강한 피험자를 대상으로 한 600mg (인체에 대한 권장 용량의 12배)까지의 단회 경구 투여에서 안전하였고, 내약성이 있는 것으로 보고되었다.
- 2) 처치: 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증 치료를 결정하여 실시해야 한다. 혈액 투석에 의한 이 약 제거에 대해서는 연구되지 않았다.

11. 적용상의 주의

PTP포장 약제는 PTP시트로부터 꺼내어 복용하도록 한다 (PTP시트를 복용하게 될 경우 단단한 예각부분이 식도점막에 박혀 심할 경우 천공이 생겨 종격동염 등의 중증 합병증을 유발시킨다는 보고가 있다).

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 다른 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의한다.

13. 기타

- 1) 다양한 중증도의 신장애를 지닌 제2형 당뇨병 환자 (25명)에게 식전에 이 약 50mg을 단회 투여하였을 때, 경증의 신장애 환자 (eGFR, $\geq 60 \sim < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$; 9명)와 신기능 정상 환자 (8명)에서 C_{max} 및 AUC_{inf} 의 기하평균비율(GMR) (90% CI)은 각각 1.12 (0.83 ~ 1.52) 및 0.94 (0.69 ~ 1.26)였고, 중등도 신장애 환자 (eGFR, $\geq 30 \sim < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$; 8명)와 신기능 정상 환자에서 C_{max} 및 AUC_{inf} 의 GMR (90% CI)은 각각 1.17 (0.85 ~ 1.60) 및 1.21 (0.89 ~ 1.65)이었다. 24시간 동안 소변을 통한 포도당 배설의 베이스라인으로부터의 변화는 신기능 정상 환자, 경증 신장애 환자, 중등도 신장애 환자에서 각각 대략 71g, 61g, 38g이었고, 신장애 환자에서 보다 낮았다. 공복상태에서 이 약 100mg을 단회 경구 투여받은 신기능 상태가 다양한 제2형 당뇨병 백인 환자들에서, 중증 신장애 환자 (8명)와 신기능 정상 환자 (8명)에서 C_{max} 및 AUC_{inf} 의 GMR (90% CI)은 각각 1.05 (0.85 ~ 1.31) 및 1.47 (1.12 ~ 1.92)이었다. 20시간 동안 소변을 통한 포도당 배설은 중증 신장애 환자들에서는 약 12g (베이스라인에서 약 2g)이었으나 신기능 정상 환자들에서는 약 49g (베이스라인에서 약 1g)이었다.
- 2) 공복상태에서 중등도 간장애 환자 (8명; Child-Pugh class B, 점수 7 ~ 9)에게 이 약 100mg을 단회 경구 투여한 후, 중등도 간장애 환자와 건강한 피험자 (8명)에서 C_{max} 및 AUC_{inf} 의 GMR (90% CI)은 각각 1.27 (0.93 ~ 1.73) 및 1.25 (0.94 ~ 1.66)이었다.
- 3) 발암성: 수컷 및 암컷 랫트 (250mg/kg/day 치료군에는 암컷만이 포함됨)에게 12.5, 40, 125, 250 mg/kg/day 용량으로 이 약을 투여한 104주간의 반복 경구투여 발암성 시험에서, 부신수질 크롬친화세포종의 발생빈도 증가가 40mg/kg/day 이상을 투여받은 수컷과 125mg/kg/day 이상을 투여받은 암컷에서 보고되었다. 랫트에게 40mg/kg/day (수컷) 또는 125mg/kg/day (암컷)의 용량으로 이 약을 반복 경구 투여한 후 노출량 (AUC_{24h})은

각각 가장 높은 권장 임상용량 (100mg 1일1회)의 약 10배 또는 60배였다. 단, 이는 랫트에 국한된 종 특이성 크롬친화세포종 증가로 판단된다.

4) 생식독성: 랫트의 출생 전과 출생 후 발달 및 모체 기능에 대한 시험(투여량: 0, 30, 100 및 300mg/kg/day)에서는 300mg/kg/day에서 모체 사망, 전아 사망 및 체중증가 억제, 출생아 체중증가 억제가 확인되었다. 모체 생식기능에 대한 무독성량 및 출생아에 대한 무독성량은 모두 100mg/kg/day로 추정(이프라글리플로진 100mg 임상용량 25배 노출도에 해당)되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30°C)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

원료성분명	등록번호	제조소 명칭 및 소재지
이프라글리플로진L -프롤린	수3778-5-ND	·명칭: Juzen Chemical Corporation ·소재지: 1-10, Kiba-machi, Toyama City, Toyama 930-0806, Japan

1.4 허가조건

○ (재심사) 신약, 6년

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련 규정 : 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1] 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품

제출자료 구분	자료번호 ^{주1)}																		비고	
	1	2								3		4				5		6		
		가				나				가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	
제출자료		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																				

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 뱈리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 주성분인 이프라글리플로진은 나트륨-포도당 공동수송체2 (sodiumglucose co-transporter 2 [SGLT2]) 억제제로 작용한다. 신세뇨관에서 포도당 재흡수를 억제하여 뇌로 포도당 배설을 증가시키므로, 제2형 당뇨병 환자의 혈중 포도당 농도를 낮추는 효과를 나타낸다.
- 이 약의 혈당강하효과(ability to improve glycemic control)에 대한 이점(benefit)이 있다. 혼한 이상반응은 빈뇨증, 갈증, 변비, 요증 β 2 마이크로글로불린 증가, 체중감소 등 충분히 수용 가능한 이상반응 프로파일을 나타낸다. 또한 요로감염 및 생식기감염, 약물기전과 관련하여 체액량 감소(탈수, 저혈량증, 또는 저혈압 포함) 이상반응이 발생한다. 이 약을 다른 혈당강하제와 병용투여한 후 저혈당 증상이 발생될 수 있으므로 주의해야 한다.
- 이프라글리플로진 비임상시험자료는 이 약의 허가를 뒷받침하기에 타당하다.

[효능·효과]

- 단독요법, 메트포르민과 병용요법, 피오글리타존 병용요법 임상시험 결과 타당

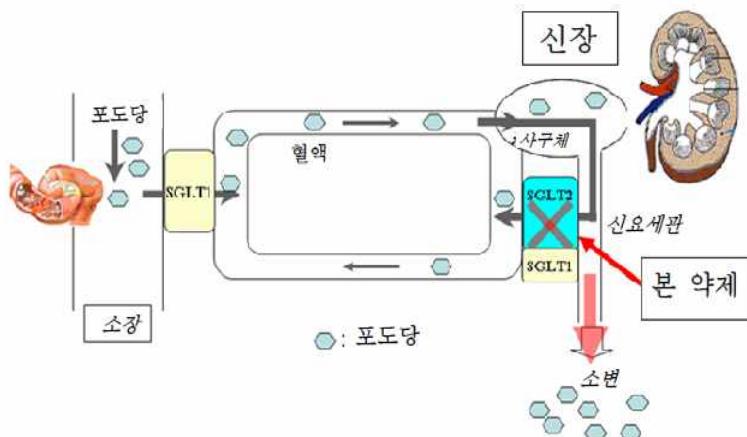
[용법·용량]

- 이 약 50mg 투여군에서 HbA1c 우월성이 입증하였고, 공복혈당도 감소하여 권장용량으로 50mg 투여는 타당하며, 식이영향이 나타나지 않았으므로 아침식사 전·후 투여는 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 주성분: 이프라글리플로진
- 약리작용 기전: 신장 포도당 재흡수를 담당하는 주요 수송체인 SGLT2(sodium-glucose co-transporter 2)에 대하여 선택적이며, 가역적인 저해제



- 이 약은 신근위부 세뇨관에서 SGLT2를 통해 포도당의 재흡수를 저해하고 소변으로의 포도당 배설을 촉진시킴
- 이프라글리플로진에 대해 예상되는 임상적 이익
 - 이프라글리플로진은 작용기전에 근거하여 인슐린 분비를 촉진하지 않으면서 혈당 강하 효과를 나타낸다. 그에 따라, 췌장 베타세포의 기능부전을 발생시키지 않으면서 장기간에 걸쳐 안정적일 것으로 예상된다.
 - 이프라글리플로진은 체중 증가를 유도하지 않으며, 반대로 체중을 감소시킬 것으로 예상된다.
 - 이프라글리플로진은 인슐린 분비를 촉진하지 않으므로 저혈당증의 위험이 낮으면서 보다 안전하게 혈당 조절 효과를 달성할 것으로 예상된다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 이프라글리플로진 L-프롤린은 아스텔라스제약(주)과 고토크제약(주)에 의해 실시된 공동연구 결과로 확인된 선택적 SGLT2 저해제다. 이 약은 경구 투여가 가능하다. 비임상 시험들에서, 경구 투여된 이프라글리플로진은 당뇨병 동물 모델에서 고혈당증을 빠르게 개선시켰다. 또한, 이프라글리플로진은 혈당 수치가 정상인 경우 무시할 수 있는 수준의 저혈당 효과를 나타낸다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨병 : 당뇨병은 체장 β 세포에서 인슐린의 부적절한 분비와 말초조직에서의 인슐린 저항성으로 인한 인슐린 작용 결핍으로 인해 발생되는 고혈당증 질환
 - 제1형과 제2형으로 분류
 - 절대적인 인슐린 결핍은 제1형 당뇨병의 원인이지만, 인슐린 분비 장애와 인슐린 저항성은 제2형 당뇨병과 관련이 있다.
 - 고혈당증은 거대혈관병증(macroangiopathies) (대뇌혈관질환, 혀혈성 심장질환, 말초혈관 질환)과 미세혈관병증(microangiopathies) (당뇨병성 신병증, 신경병증, 망막병증)과 같은 당뇨병성 합병증을 발생함
- 다음 중 한 항목에 해당하면 당뇨병으로 진단
 - 공복 혈장 혈당 ≥ 126 mg/dL (반복하여 확인)
 - 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)과 임의 혈장 혈당 ≥ 200 mg/dL
 - 75 g 경구당부하검사 후 2 시간 혈장 혈당 ≥ 200 mg/dL
 - HbA1c ≥ 6.5 %
- 당뇨병 일반적인 치료계열 : 비구아니드(biguanides), 치아졸리딘(thiazolidines), 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP-4) 저해제, 설포닐우레아 (SU) 제제, 속효성 인슐린 분비촉진제, 알파 글루코시다제 저해제 (α -GIs) 및 글루카곤유사 펩타이드 (GLP)-1 수용체 효능제
- 1개의 OAD 단독요법으로 혈당 조절 효과가 제한됨을 고려하여, 광범위한 기존 치료제와 병용투여가 가능한 OAD를 개발

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
(1S)-1,5-Anhydro-1-C-[3-[(1-benzothiophene-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl]-D-glucitol · (2S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1)	이프라글리플로진 L-프롤린	$C_{21}H_{21}FO_5S \cdot C_5H_9NO_2$: 519.58	

2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험
시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타)	
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)	
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분	<input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분

<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험: 입자도	<input checked="" type="checkbox"/> 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■ 로 기재한다.			

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (해당없음)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타)		<input type="checkbox"/> 건조감량/수분
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 함량시험
<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액		
*시험항목이 설정된 경우 ■ 로 기재한다.		
제제시험		
<input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험	<input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험	<input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험	<input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험	
<input type="checkbox"/> 무균시험	<input type="checkbox"/> 미생물한도시험	<input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험
<input type="checkbox"/> 알코올수시험	<input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험	<input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험
*시험항목이 설정된 경우 ■ 로 기재한다.		

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 신청 저장방법 및 사용기간: 실온 24개월(DMF 신청 사용기간과 동일)
- 안정성시험항목 : 성상, 확인시험(IR), 비선판도, 유연물질, 수분, 함량, L-프롤린 함량, XRPD, 광학이성체, (AS2719557), 미생물한도*, 열분석* (*가혹시험 제외)

시험종류	시험조건	결과
장기보존시험	25°C/60%RH	· 12개월 장기 및 6개월 가속시험에서 유의한 변화 없음 확인
가속시험	40°C/75%RH	
가혹시험	온도(60°C)	· 광안정성에서 소량의 유연물질 검출되었으나, 유의한 변화 없음 확인
	온도(50°C)	
	온/습도(40°C/75%RH)	
	광선(D65 1000 Lx)	

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온(1-30°C) 보관, 제조일로부터 36개월
- 안정성 시험batch : 파일럿 스케일 batch(* 가혹시험 수행 batch 1batch)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2°C/60±5%RH	PTP (PVC/Al)	· 함량 및 유연물질 등 유의적인 변화는 관찰되지 않음 · 24개월간 안정
가속시험	40±2°C/75±5%RH		
가혹시험	온도(50°C)	Petri dish	· 함량 및 유연물질 등 유의적인 변화는 관
	온/습도(40±2°C/75±5%RH)		찰되지 않음

	광선(D65, 1000Lx)	Petri dish (대조:호일덮개)	찰되지 않음 · 안정함
--	-----------------	-------------------------	-----------------

3.3. 안정성에 대한 심사자의 견

- 장기보존시험 24개월, 가속시험 6개월 시험결과 제출하였고, 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간
단회투여 독성시험	Rat/SD	경구	단회
	Rat/SD	경구	단회
	개잡이원숭이	경구	단회
반복투여 독성시험	Rat/SD	경구	2주
	Rat/SD	경구	13주
	Rat/SD	경구	26주
	개잡이원숭이	경구	2주
	개잡이원숭이	경구	13주
	개잡이원숭이	경구	52주
유전독성 시험	복귀돌연변이 <i>typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, and TA1537) and <i>Escherichia</i> <i>coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	-	
	Cytogenetics Chinese hamster폐유래 섬유아세포 (CHL/IU)	-	-9(6시간) +S9(6시간) -9(24시간)
	Micronucleus	Rat/Sprague Dawley	경구
	부정기 DNA 합성	Rat/Sprague Dawley	경구
생식·발생 독성	Seg I	Rat/SD	수 : 교배 전 2주-부검 전날 암 : 교배 전 2주-임신 7일
	Seg II	Rat/SD	임신 7-17일
		토끼/Kbl:NZW	경구, 착상 6일~18일
		토끼/Kbl:NZW	경구, 착상 6일~18일
	Seg III	토끼/Kbl:NZW	경구, 착상 6일~18일
발암성시험	마우스/B6C3F1/ Crlj	Rat/SD	경구, 암컷: 착상 7일~이유기 21일
			2년

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간
	랫트/F344/ DuCr1Cr1j(Fischer)	경구	2년	
국소	토끼/Kbl:JW	눈 결막낭	단회	단회
독성	토끼/Kbl:JW	정맥	단회	단회

* 약어 : YM-391941 이프라글리풀로진(유리(free)체)

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1 독성에 대한 심사자 의견

- [반복투여 독성시험에서의 노출량과 최대 임상 권장용량에서의 노출량 비교]
 - 동물에서의 반복투여 독성시험의 무독성량에서의 노출량은 임상 노출량 이하지만, 독성학적 의의 및 임상 권장 용량을 50mg 고려시와 임상시험에서의 안전성 결과를 검토시 임상사용에 대한 독성시험 결과로 수용 가능함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

<in vitro 시험>

- SGLT2 및 SGLT1에 대한 억제작용 및 선택성 (IC50 수치 SGLT2 : 7.38nmol/L, SGLT1 : 1880nmol/L)
- 인간 대사물의 약리작용 : 인간 SGLT에 대한 억제작용

<in vivo 시험>

- 정상 마우스에서 포도당 용액 부하 후의 혈당 상승에 대한 억제작용(단회 경구투여)
- 정상 및 각종 2형 당뇨병 모델 마우스에서 요중 포도당 배설 촉진작용(단회 경구투여)
- 2형 당뇨병 KK-A^y 마우스에서의 고혈당 개선작용(단회 경구투여)
- 스트렙토조토신 유발 1형 당뇨병 랫트에서 고혈당 개선작용(단회 경구투여)
- 정상 및 각종 2형 당뇨병 모델 마우스에서의 경구 영양제 부하 후의 혈당상승에 대한 억제작용(단회 경구투여)
- 2형 당뇨병 KK-Ay 마우스에서 HbA1c 수치 저하작용(반복 경구투여)
- 2형 당뇨병 db/db 마우스에서 췌장 보호작용(반복 경구투여)

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 안전성약리시험 요약표

시험항목	세부항목	동물종, 계통	성별 군당 동물수	적용경로	시험결과	GLP 여부
중추신경	행동관찰 (Irwin의 변법)	랫드 SD	수 6	경구투여	최대 투여량 까지 영향 없음	0
심혈관계 및 호흡계	hERG 전류 (전세포 클램프방법)	HEK293 cells		in organ bath	hERG 전류의 명백한 억제작용은 없다고 판 단됨	0
	적출 유두근에서 정지막 전위, 활동전위 진폭, 최대 가동 속도 및 활동전위	모르모트/Hartley	수 5	in vitro	최대 투여량 까지 영향 없음	0

지속시간 혈압, 심박수, 심전도, 호흡수, 혈액가스	시노몰구스 원숭이	수 4	경구투여	최대 투여량 까지 명백한 영향 없음	0
---------------------------------	--------------	-----	------	---------------------	---

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

<흡수>

- 소실반감기($t_{1/2}$)는 랫트에서 3.85시간, 게잡이원숭이에서 9.45 시간이었다. 절대생체이용률(BA)은 랫트에서는 71.7~90.7%, 게잡이 원숭이에서는 74.5%~75.3% 였다. 랫트 및 게잡이원숭이에게 반복 경구투여했을 때의 혈장 중 이프라글리풀로진 농도에 축적성은 없다고 생각했다.

<분포>

- 이프라글리풀로진 유래 성분이 유즙을 통해서 포유아의 조직에 분포했다고 생각했다.
- 이프라글리풀로진의 *in vitro* 혈장단백 결합률은 모든 동물종에서 설정 농도 0.05~200 μ g/mL의 범위에서 거의 일정하며 마우스에서 93.2%~95.4%, 랫트에서 94.6%~96.1%, 토끼에서 92.2%~94.0%, 개에서 93.8%~95.7% 및 게잡이원숭이에서 93.2%~95.3%였다. 인간에서의 결합률도 동물과 같은 정도로 94.6%~96.5%였다.

<대사>

- 랫트, 게잡이원숭이 및 인간의 *in vivo* 시료를 이용해서 여러 가지 분석법에 근거하여 이프라글리풀로진의 대사물 검색 및 구조 추정을 실시했다. M1, M2, M3, M4 및 M5는 글루쿠론산 포합체, M6, M8 및 M9은 황산 포합체, M7은 산화물체였다.

<배설>

- 랫트에서 방사능의 주 배설 경로는 대변중 배설이지만 게잡이원숭이에서는 소변 및 대변중에 거의 같은 정도의 방사능이 배설되는 것이 나타났다.

5.5. 약리에 대한 심사자의 견

• 효력

- 신장의 SGLT2에 선택적인 억제작용을 나타냈다. (IC50 수치 SGLT2 : 7.38nmol/L, SGLT1 : 1880nmol/L)
- 뇌에서 글루코스 배설량 증가 및 당뇨병 동물모델에서 혈당감소효과 보임
- 뇌에서 글루코스 배설량 증가 및 당뇨병 동물모델에서 혈당감소효과 보임

• 안전성약리

- SD 랫트에서 최대 1000mg/kg의 경구 투여는 일반 증상 및 행동에 영향을 미치지 않았다. *in vitro* 시험에서 인간태아 신세포 유래 주화세포 (HEK293 cell)에서 최대 10 μ mol/L일 때 hERG 유전자 경로를 통한 칼륨 전류에 작용을 보이지 않았다. 또한 모르모트 적출 유두근에서 0.1~10 μ mol/L를 투여 했을 때 활동전위 지속시간 (APD₃₀, APD₉₀), 활동전위 진폭, 활동전위 최대 가동속도 및 정지전위에 영향을 미치지 않았다.
- 무마취 게잡이 원숭이에게 10~1000mg/kg로 단회 경구 투여했을 때 혈압, 심박수, 심전도, 호흡수 및 혈액 가스에 영향은 확인되지 않았다. 무마취 게잡이 원숭이에 대해 계산된 C_{max} 노출 안전한계는 사람의 1일 용량 50mg 1일 1회 사용 시 61x 였으며, 고용량에서 AUC 노출 안전성 한계는 임상용량 50 mg 1일 1회에 대해 214x였다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 1상 19건, 2상 3건, 3상 11건

6.2. 생물약제학시험

단계	임상시험번호 및 제목(저널명)	디자인	대상환자, 피험자수(남/여)
1상	CL-0101	위약 대조, 무작위화, 단일눈가림, 용량 점증	일본 건강한 성인 제1부 48(48/0) 제2부 36(36/0)
1상	CL-0001	파트A : 위약 대조, 무작위화, 이중눈가림, 용량 점증 파트B : 무작위화, 비눈가림, 크로스오버	영국 건강한 성인 파트A 62(62/0) 파트B 12(12/0)
1상	식사의 영향 [CL-0071]	무작위화, 비눈가림, 크로스오버	일본 건강한 성인 30(30/0)
1상	절대 생체이용률 [CL-0057]	절대 생체이용률 (무작위화, 비눈가림, 크로스오버)	영국 건강한 성인 14(8/6)

6.3. 임상약리시험

6.3.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 건강한 일본인 성인 남성에서의 약물동태 [CL-0101]
 - 본 제제 20, 50 및 100mg/일을 1일 1회 7일간 반복 경구투여했을 때 이프라글리플로진약물동태는 반복투여 3일 째에 정상 상태에 도달한다. 또한 단회투여 시에 대한 반복투여 7일째의 Cmax 및 AUC24h의 기하평균비는 1.2 정도였다[CL-0101].
 - 투여량으로 표준화한 Cmax(Cmax/투여량) 및 AUCinf(AUCinf/투여량)결과 Cmax 및 AUCinf의 회귀직선의 기울기는 각각 0.927 및 1.072로 거의 1에 가깝고 1~300mg의 범위에서는 Cmax 및 AUCinf는 투여량에 거의 비례해서 증가했다.
- [흡수] 이프라글리플로진의 절대 생체이용률은 90.2%였다[CL-0057].
- [대사] 인간의 *in vivo* 시료(혈장, 소변 및 대변)를 이용해서 이프라글리플로진의 대사물 검색 및 구조 추정을 실시한 결과 글루쿠론산 포합체인 M1, M2, M3, M4 및 M5, S-산화물체인 M7, 황산 포합체인 M6의 계 7종의 대사물의 구조가 동정되었다[ME-0015, ME-0026, ME-0040]. 이러한 대사물 중 M1, M2, M3, M4 및 M6의 5종이 인간 혈장중에서 확인되었다. 본 제제 100mg을 단회 경구투여했을 때 대사물 검색과정에서 인간 혈장중에 확인된 대사물(M1, M2, M3, M4 및 M6)에 대하여 혈장중 약물농도를 측정한 결과 주 대사물은 M2이며 M2 이외의 대사물의 노출량은 근소했다.
- [배설] 건강한 외국인 성인 남성에게 ¹⁴C-이프라글리플로진 100mg을 단회 경구투여했을 때 투여후 48시간까지 대부분(84.4%)의 방사능이 요중 및 대변중으로 배설되었다. 투여 후 144시간까지의 방사능의 요중 및 대변중 배설률은 각각 67.9% 및 32.7%(합계 100.6%)로 투여한 방사능의 대부분은 요중 또는 대변중으로 배설되었다. [CL-0055].
 - 본 제제 50mg을 일본인 2형 당뇨병 환자(신기능 정상)에게 경구투여했을 때의 요중 미변화체 배설률은 요중 미변화체 배설률은 작았다[CL-0073].

6.3.2. 내인성 인자에 대한 PK (CTD 5.3.3.3)

1) 건강한 외국인 성인을 대상으로 실시한 고령자 · 성차 시험 [CL-0052]

- 성별(남성, 여성)

- (검토의견) 남성보다 여성에서 노출량이 높은 경향이 있지만, 이는 체표면적 차이가 한 원인이라고 생각할 수 있고, 정도가 크지 않아 성별차이가 약동학에 크게 영향을 미치지 않는다고 판단된다.

- **연령(고령자, 비고령자)**

- (검토의견) 고령자에서 노출량이 높은 경향이 있지만, 이는 체표면적 차이가 한 원인이라고 생각할 수 있고, 정도가 크지 않아 연령차이가 약동학에 크게 영향을 미치지 않는다고 판단된다. 고령자에서 요중포도당 배설량이 낮은 경향이 나타났는데, 그 요인으로는 신기능 저하가 영향을 주고 있을 가능성이 있다.

2) 신기능 저하환자 PK/PD시험[CL-0073]

- **신장애 환자**

- (검토의견) 중등도 신장애 환자에서 약동학 수치 증가는 크지 않음. 그러나, 요중 포도당 배설량은 신기능 저하의 중증도에 따라 감소하는 경향이 확인되었고, 혈당 강하작용의 감소도 확인된 바 “중증 및 말기신부전 환자는 투여 금기”, “중등도 신장애 환자는 이 약 치료를 권장하지 않음”

3) 해외 간장애 시험 [CL-0063]

- **간장애 환자**

- (검토의견) 중등증 간기능 저하환자에서 이 약 용법용량 조절은 필요 없음. 이 약은 주로 간대사를 거치고, 중증 간기능 환자에 대한 사용경험이 없으므로 권장되지 않음

6.3.3. 외인성 인자에 대한 PK (CTD 5.3.3.1 및 5.3.3.4)

1) 식이영향

- (검토의견) 식이영향시험 결과[CL-0071] 및 장기투여시험[CL-0121] 결과 이 약을 식전 혹은 식후 투여했을 때의 유효성, 안전성에 영향이 확인되지 않았다. 이에 용법·용량에서 식사와 상관없이 투여는 타당하다.

2) 약물상호작용

(1) 메트포르민과의 약물상호작용 [CL-0056]

- 인간 유기 양이온 수송체 OCT1, OCT2, MATE1 및 MATE2-K의 기질인 메트포르민의 복용으로 메트포르민의 노출량이 약간 상승되었다.

(2) 글리페피리드와의 약물상호작용 [CL-0059]

- 주로 CYP2C9로 대사되는 글리페피리드의 약물동태에 본 제제 복용에 의한 약물동태학적 상호작용은 확인되지 않았다.

(3) [CL-0060] 피오글리타존과의 약물상호작용

- 주로 CYP2C8로 대사되는 피오글리타존의 약물동태에 본 제제 복용에 의한 약물동태학적 상호작용은 확인되지 않았다.

(4) [CL-0062] 미글리톨과의 약물상호작용

- 이 약 복용으로 미글리톨의 Cmax 및 AUCinf에서 약 20% 정도의 저하가 확인되었다. 미글리톨은 소화관에서의 SGLT1에 의해 생체내로 흡수되는 점에서 소화관에서의 SGLT1을 통한 미글리톨의 흡수가 이 약으로 인해 억제되어 미글리톨의 노출량이 저하된 것으로 생각했다. 미글리톨은 소화관내에서 작용하는 약물로 전신 노출량의 저하에 임상적으로 큰 의미는 없을 것이다.

(5) [CL-0066] 시타글립틴과의 약물상호작용

- P-gp 및 OAT3의 기질인 시타글립틴과의 약물상호작용은 확인되지 않았다.

(6) [CL-0074] 미티글리나이드와의 약물상호작용

- UGT1A9 및 UGT1A3의 기질인 미티글리나이드와 본 제제를 병용했을 때 이프라글리풀로진 및 그 대사물의 약물 동태에 미티글리나이드 병용의 영향은 확인되지 않았다.
- UGT1A9 및 UGT1A3의 기질인 미티글리나이드와 본 제제를 병용했을 때 미티글리나이드의 AUCinf에 영향은 확인되지 않았다.

(7) [CL-0054] 푸로세미드와의 약물상호작용

- 이뇨제의 하나인 푸로세미드와 본 제제를 병용했을 경우도 투여 첫날에는 근소하게 변화가 확인되었지만 투여 5일째의 혈청중 전해질 레벨(Na, K, Cl, Ca, P, Mg), 1일당 요중 전해질 배설량(Na, K, Cl, Ca, P, Mg) 및 1일당 배뇨량에 푸로세미드 단독투여 시와 본 제제 병용투여 시에서 뚜렷한 차이는 확인되지 않았다. 또한 1일당 포도당 배설량에도 이뇨제와의 병용에 수반하는 변화는 확인되지 않았다.

6.3.4. 약력학시험(PD) (CTD 5.3.4)

1) 요중 포도당 배설 촉진작용

- 건강한 일본 남성에서 7일 반복투여에게 최종 투여 후 24시간까지의 누적 요중 포도당 배설량은 본 제제 50mg 군에서 약 49g, 100mg군에서 약 48g으로 같은 정도였다[CL-0101].

2) 혈당 일내변동 시험[CL-0070]

- 본 제제의 누적 요중 포도당 배설량은 베이스라인에서 뚜렷하게 증가했지만 그 증가량은 50mg군과 100mg군에서 뚜렷한 차이는 보이지 않았다.
- AUC3h와 AUC24h 모두 50mg군과 100mg군에서 같은 정도로 저하했다.

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성·안전성시험 개요

6.4.2. 신청 적응증 및 용법·용량에 대한 주요 임상시험

- 대조임상시험으로 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 일본내에서 실시한 제III상 단독요법 시험[CL-0105], 단독 요법장기투여시험[CL-0121], 장기투여시험[CL-0122], 메트포르민 병용시험[CL-0106], 피오글리타존 병용시험 [CL-0107], SU제 병용시험[CL-0109]을 검토하였다. 추가로 아시아(대만/한국)에서 실시한 메트포르민 병용시험 CL-2004] 을 검토하였다.
- 안전성을 확인하기 위하여 단독요법장기투여시험[CL-0121], 장기투여시험[CL-0122]를 검토하였다.

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약

1) 최초 신청된 적응증에 대한 임상시험 유효성 결과

- 주요 임상시험에 대한 치료기 최종 시점 또는 치료 I기(24주) 최종 시점에서의 주요 유효성 결과 요약은 다음과 같다.
- 제II상 용량설정시험[CL-0103](12주 투여)에서 베이스라인의 HbA1c 수치를 공변량으로 한 공분산분석 결과 베이스 라인에서의 변화량의 위약과의 차이의 조정한 평균치는 12.5mg군에서 -0.60%, 25mg군에서 -0.95%, 50mg군에서 -1.27%, 100mg군에서 -1.29%로 용량 의존적인 HbA1c 수치의 저하가 확인되고, 50mg군과 100 mg군에서는 같은 정도의 저하였다.
- 제III상 시험[CL-0105, CL-0106, CL-0107, CL-0109]에서 본 제제 50mg/일의 단독요법 및 본 제제 50mg/일과 다른

경구 혈당 강하제와의 병용요법으로 모든 시험에서 위약군에 비해 통계적으로 유의한 HbA1c 수치의 저하가 확인되어 50mg군의 위약군에 대한 우월성이 검증되었다.

- 제II상 용량설정시험[CL-0103] 및 제III상 시험[CL-0105, CL-0106, CL-0107, CL-0109]에서 본 제제 12.5~100mg/일의 단독요법 및 본 제제 50mg/일과 다른 경구 혈당 강하제와의 병용요법으로 모든 시험에서 위약군에 비해 통계적으로 유의한 공복 시 혈당수치의 저하 및 체중 감소가 확인되었다.
- 치료기 최종 시점에서 HbA1c 수치가 7.0% 미만 또는 6.5% 미만이 된 환자의 비율은 모두 50mg군이 위약군보다 높았다.

2) pivotal 임상시험 (단독요법, 피오글리타존과 병용요법, 메트포르민 병용요법)

- 최종 효능효과가 인정된 임상시험에 대하여 유효성 평가 결과 일차 평가변수인 기저치 대비 당화혈색소 변화량 감소에 대하여 모두 위약 대비 우월성을 입증하였다. 또한 공복혈당, 체중감소 2차 평가변수에 대하여도 통계적으로 유의한 효과가 관찰되었다.

3) 신장애 환자의 유효성

- (검토의견) 신장애 환자를 대상으로 한 임상시험(CL-0072)에서, 이미 중등도 신장애 환자에서 유효성은 유의하지 않게 나왔음. 이 약의 유효성은 신기능에 의존적이고, 신장애 환자의 경우 유효성 및 내약성(특히 체액량 감소 및 전행질 분균형등)이 감소되므로, 중등도 신장애 환자에서 이 약의 사용하지 않는 것이 타당함. 중등도 신장애 환자에 대한 유효성 및 안전성 근거가 불충분함.

4) 효과의 지속성

- 장기투여시험[CL-0121]의 용량유지군(50/50mg)에서 HbA1c 수치의 평균치의 저하가 치료기 4주에서 12주까지 계속해서 확인되고 16주 이후 52주의 치료기를 통해서 그 저하가 유지되고 있어 본 제제 단독요법 시의 효과의 지속이 확인되었다.

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약

1) 안전성 평가에 이용된 임상시험의 개략

- 주요 안전성 평가에는 각 시험의 안전성 자료와 함께 병합한 안전성 자료를 확인했다.

2) 혼한 이상반응

- 비교시험 병합의 본 제제 50mg군 또는 전체 용량군의 하나에서 2% 이상으로 확인되고 또한 위약군과 비교해서 2배 이상의 발현 비율이었던 이상반응은 50mg군에서의 발현 비율이 높은 순서로 빈뇨, 변비, 구갈, 습진 및 요증 β 2마이크로글로불린 증가였다.

3) 관심 이상반응

(1) 저혈당

- 본 제제 단독투여 시의 저혈당에 관련한 이상반응 발현 비율은 위약군과 명백한 차이는 없고 다른 경구 혈당 강하제(메트포르민, 피오글리타존 및 SU제)와 병용 시에도 위약군과 비교해서 본 제제군에서 저혈당 발현 위험이 높아지는 경향은 없었다.

(2) 요로감염 및 생식기 감염

- 본 제제의 약리작용에 의한 요중 포도당 배설량의 증가에 수반하여 요로감염증 및 성기감염증의 발현과 악화의 위험을 높일 것이 우려되어 본 제제와 동일한 SGLT2 선택적 억제제인 다파글리풀로진 등에서 위약에 비해 요로감염증과 성기감염증 발현 비율이 증가하는 경향이 있다는 보고도 있다는 점에서 요로감염증·성기감염증에 관련한 이상반응에 대하여 검토했다.

(3) 빈뇨 및 다뇨

- 본 제제에 의한 요중 포도당 배설량의 증가로 요삼투압이 상승하고 삼투압 이뇨로 인해 소변량이 증가할 가능성이 있어 빈뇨, 야간 빈뇨, 다뇨 및 소변량 증가에 대하여 검토했다.

(4) 체액량 감소

- 본 제제는 SGLT2에 의한 포도당 재흡수를 억제하는데 SGLT2는 Na⁺의 농도 기울기를 구동력으로 해서 포도당을 세포내로 능동수송하는 수송체이기 때문에 이론상 혈청 및 요중의 Na 농도에 영향을 줄 가능성이 예상되었다. 또한 요중 포도당 배설량의 증가로 요삼투압이 상승하여 삼투압 이뇨로 인해 소변량이 증가하여 체액량 및 전해질에 영향을 미칠 가능성이 있다.

(5) 신기능

- 신기능 관련 주요 지표에 대한 이상반응 : 비교시험 병합의 본 제제 50mg군에서 가장 발현 비율이 높았던 질환은 요중 β2마이크로글로불린 증가(1.8%)로 위약군에 대한 발현 비율은 신기능의 저하에 수반하여 높아지는 경향이 있었다

(6) 케톤체 대사에 대한 영향

- 장기투여시험[CL-0122]에서도 혈청 케톤체를 측정한 결과 본 제제 투여 후에 증가했다. 또한 투여 종료 후의 후관찰 시에 베이스라인 수치와 같은 정도까지 회복했다.
- 본 제제 투여 중은 혈당 조절이 양호해도 요중 포도당 배설 촉진에 수반하는 지방산 대사의 항진으로 케톤체가 증가할 경우가 제시되었다. 하지만 케톤체 증가의 정도는 임상상 문제가 되지 않을 정도라고 생각했다.

(7) 골대사

- 골대사의 주요 지표의 변화에서 명백한 골대사에 대한 영향은 보이지 않고 골절의 발현 비율은 위약군과 본 제제군에서 같은 정도였다.

(8) 악성종양

- 제II/III상 시험 병합의 전체 용량군에서의 발현 비율은 0.9%이며 악성종양의 발현은 간, 전립선(각 3명), 위, 대장(각 2명)을 포함한 계 10의 장기에 확인되었다. 장기별 악성종양의 발현 시기에 특징적인 경향은 보이지 않았다. 그리고 건강한 성인 및 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 모든 임상시험에서 유방암, 방광암 및 갈색세포종의 보고는 없었다.

(9) 심혈관계

- 현재 자료에서는 위약군과 비교해서 본 제제군에서 심혈관 질환의 발현이 증가하는 경향은 없었다. 그러나, 심혈관계 사건에 대한 추가적인 관찰이 필요하다.

6.5. 가교자료

6.5.1 가교시험

- 아시아(한국/대만) 실시 임상시험 참여 : 메트포르민 병용시험 [CL-2004]
- 추가 별도의 가교시험 미실시

6.5.2. ICH E5 특성 요약

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	<ul style="list-style-type: none"> 선행성 1 ~ 300 mg 용량의 이프라글리플로진
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	<ul style="list-style-type: none"> 요중 포도당 배설 : 이프라글리플로진을 건강한 일본인 피험자에게 7일 동안 식후에 1일1회 20, 50 또는 100 mg/day 용량을 투여하였을 때, 마지막 투여 후 24시간 동안 요중 포도당 배설 누적량은 이프라글리플로진 20, 50 및 100 mg 치료군에서 각각 대략 35, 49, 48 g이었고, 이는 50 mg과 100 mg 간에 유사하였다 [CL-0101].
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	<ul style="list-style-type: none"> 제2상 용량 설정시험 [CL-0103]에서 HbA1c 수치의 용량 의존적인 감소가 이프라글리플로진 12.5 ~ 100 mg/day 범위에서 확인
Metabolism	<u>Minimal</u> <u>Multiple</u> pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	<ul style="list-style-type: none"> UGT2B7이 주요 대사 효소이며 UGT2B4, UGT1A8 및 UGT1A9도 이프라글리플로진의 대사에 기여 이프라글리플로진 미변화체는 요중 방사능의 미미한 부분만을 차지하였다. 주요 구성성분은 M2였다. 이러한 대사체가 아닌 M1, M3, M4, M6 및 M7도 확인되었다. 대변에서 방사능의 주요 구성성분은 이프라글리플로진 미변화체와 M3이었다 [ME-0026]
Bioavailability	<u>high</u>	Low	<ul style="list-style-type: none"> 이프라글리플로진의 절대 생체이용률은 90.2%이다 [CL-0057]
Protein binding	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> 이프라글리플로진의 혈장 단백 결합비는 94.6% ~ 96.5%
Drug interaction	<u>Little</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> 글리페피리드, 피오글리타존, 시타글립틴, 미글리톨, 미티글리나 이드와 약물상호작용을 나타내지 않음
Mode of action	Non-systemic	Systemic	<ul style="list-style-type: none"> 전신작용을 나타냄.
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	<ul style="list-style-type: none"> 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용됨.
Multiple co-medication	Little	<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> 다른 항당뇨병 약물과 이프라글리플로진을 병용투여하는 동안 저혈당증의 발생 가능성과 관련하여 주의를 기울여야 한다.

6.5.3. 가교자료평가

- 아시아인의 자료로서, 3상 아시아 국가 임상시험(CL-2004)에서 발췌한 한국인 결과와 주요 3상 임상시험 (CL-0106)에서 발췌한 일본인의 결과를 비교 (메트포르민 병용요법 임상시험)