

# 신약 허가보고서

접수일자	2015.2.25.	접수번호	20150034172
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제7호 신약		
신청인 (회사명)	동아에스티(주)		
제품명	슈가논정5밀리그램(에보글립틴타르타르산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에보글립틴타르타르산염(1301-4-ND)		
제조/수입 품목	제조판매 품목		
제형/함량	이 약 1정 중 에보글립틴타르타르산염 6.869 밀리그램 - 에보글립틴으로써 5 밀리그램		
신청 사항	효능효과	이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.  1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다. - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약과 병용투여한다.	
	용법용량	이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1일 1회 5 mg을 투여하며 1일 최대 용량은 5 mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.	
최종 허가 사항	허가일자	2015.10.2.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	

<b>국외 허가현황</b>	해당 없음		
<b>허가부서</b>	의약품심사조정과	<b>허가담당자</b>	구민지, 고용석, 최영주, 이선희
<b>심사부서</b>	소화계약품과	<b>심사담당자</b>	(안유) 승호선, 송영미, 박인숙 (기시) 임종미, 송영미, 박인숙
<b>GMP* 평가부서</b>	대전청의료제품실사과	<b>GMP 담당자</b>	백영광, 김영립

\* 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

이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.
2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.
  - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약과 병용투여한다.

○ 용법·용량

이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1일 1회 5 mg을 투여하며 1일 최대용량은 5 mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 다른 dipeptidyl-peptidase 4(DPP4) 저해제에 아나필락시스 혹은 혈관 부종 등의 중대한 과민반응을 보인 환자
- 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자

### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 심부전 환자 : New York Heart Association(NYHA) functional class I의 심부전이 있는 환자에서 투여 경험이 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA functional class II-IV 환자에서의 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 2) 신장장애 환자 : 건강한 성인에서 투여한 방사능의 약 46.1%가 뇨를 통해 배설되고, 약 42.8%가 대변을 통해 배설됨을 확인하였다. 이는 원체와 대사체를 포함한 것으로, 중등도 및 중증 신장장애 환자는 정상 신기능을 가진 환자에 비해 모체의 증가된 혈중농도가 지속될 우려가 있기 때문에 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

투석이 필요한 말기 신장애 환자에서는 임상경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

- 3) 간장애 환자 : 간장애 환자를 대상으로 연구가 수행되지 않았으므로 이 약의 용량 조절에 대한 정보가 없다. 그러므로 이들 환자에게는 신중히 투여한다.
- 4) 급성 췌장염 : 이 약을 복용한 환자에서 급성 췌장염에 대한 보고는 없었지만, DPP-4 억제제 계열에서 급성 췌장염이 보고되었다. 따라서 지속적이고 중증의 복통과 같은 급성 췌장염의 특징적인 증상을 환자에게 알려주어야 한다. 만약 투여 시작 후 췌장염이 의심될 경우 에보글립틴의 투여를 중단해야 하며, 이 약을 다시 투여해서는 안 된다. 췌장염의 병력이 있는 환자에서는 주의해서 사용하여야 한다.

### 3. 이상반응

#### 1) 단독요법

12주간의 위약 대조 단독요법 시험에서 환자는 이 약 2.5mg, 5mg, 10mg 또는 위약을 1일 1회 투여받았고, 이 약에서 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표1과 같다.

표1. 12주간 위약 대조 단독요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 2.5mg N=39	에보글립틴 5mg N=44	에보글립틴 10mg N=38	위약 N=36
위염(gastritis)	2(5.1%)	1(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)
치주염(periodontitis)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(5.3%)	0(0.0%)
코인두염(nasopharyngitis)	1(2.6%)	4(9.1%)	1(2.6%)	1(2.8%)
발기부전(erectile dysfunction)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(5.3%)	0(0.0%)

24주간의 위약 대조 단독요법 시험에서 환자는 이 약 5mg 또는 위약을 1일 1회 투여받았고, 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표2와 같다.

표2. 24주간 위약 대조 단독요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 (연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 5mg N=78	위약 N=80
소화불량(dyspepsia)	0(0.0%)	3(3.8%)
코인두염(nasopharyngitis)	5(6.4%)	5(6.3%)
관절통(arthralgia)	3(3.8%)	0(0.0%)

52주간 이 약 5mg을 1일 1회 단독투여한 환자에서 연장기간(후반 28주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 환자수 발생빈도가 1% 이상 증가한 이상반응은 치통(toothache, 1.3% vs 3.1%), 접촉성 피부염(Dermatitis contact, 1.3% vs 3.1%)이 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(3.1%) 이상에서 발생한 이상반응은 없었다.

## 2) 병용요법

24주간의 활성약 대조 병용요법 시험에서 환자는 메트포르민의 안정된 용량에 이 약 5mg 또는 시타글립틴 100mg을 1일 1회 병용투여 받았고, 3% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표3과 같다.

표3. 24주간 활성약 대조 병용요법 시험에서 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응(연구자의 인과관계 평가와 무관)

이상반응명	에보글립틴 5mg N=111	시타글립틴 100mg N=108
소화불량(dyspepsia)	5(4.5%)	3(2.8%)
설사(diarrhoea)	4(3.6%)	1(0.9%)
코인두염(nasopharyngitis)	8(7.2%)	9(8.3%)
가려움증(pruritus)	4(3.6%)	1(0.9%)

52주간 메트포르민과 이 약 5mg을 1일 1회 병용투여한 환자에서 연장기간(후반 28주) 동안 인과관계 평가와 관계없이 보고된 이상반응 중 24주 시험 대비 환자수 발생빈도가 1% 이상 증가한 이상반응은 위염(gastritis, 0.9% VS 2.2%), 상기도감염(upper respiratory tract infection, 2.7% vs 4.3%)이 있었고, 24주 시험 대비 새로 보고된 이상반응 중 2명(2.2%) 이상에서 발생한 이상반응은 좌골신경통(sciatica, 2.2%)이 있었다.

## 3) 저혈당

24주간의 단독요법 및 병용요법 시험에서 에보글립틴 5mg을 투여받은 환자의 저혈당은 각각 1명(단독요법 1.3%, 병용요법 0.9%)이 보고되었고, 보고된 저혈당은 모두 경증이었으며 취해진 조치 없이 회복되었다.

## 4) 활력징후

이 약을 투여받은 환자에서 활력징후에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.

#### 4. 일반적 주의

- 1) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약과의 병용투여: 인슐린 및 설폰닐우레아 계열 등의 인슐린 분비 촉진제는 저혈당을 유발할 수 있다. 따라서 이 약과 병용하여 투여시 저혈당의 위험을 최소화시키기 위하여 더 낮은 용량의 인슐린 및 인슐린 분비촉진제 투여가 필요할 수도 있다.

#### 5. 상호작용

- 1) 에보글립틴은 CYP3A4에 의해 주로 대사된다. *In vitro* 시험에서 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 및 3A4 대사효소를 저해하지 않았으며, CYP1A2, 2B6, 및 3A4 대사효소를 유도하지 않았다. 따라서 에보글립틴은 위 대사효소들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다. 에보글립틴은 *in vitro* 시험에서 P-당단백(P-gp)의 기질임과 BCRP의 약한 기질임이 밝혀졌으나, 이들을 매개로 하는 수송을 억제하지는 않았다. 뿐만 아니라, 에보글립틴은 OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, 및 OATP1B3의 기질이 아니었고 및 이들을 저해하지도 않았다. 따라서 에보글립틴은 임상용량에서 이들 수송체들의 기질인 약물과 약물상호작용을 일으킬 가능성이 낮다.
- 2) 에보글립틴과 다른 약물과의 상호작용
  - ① 메트포르민 : 에보글립틴 5mg과 OCT1 및 OCT2 기질인 메트포르민을 1,000mg 1일 2회 투여로 정상상태에 도달하도록 반복투여했을 때, 에보글립틴 또는 메트포르민의 약동학에 대하여 임상적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았다.
  - ② 클래리스로마이신 : CYP3A4의 강력한 억제제인 클래리스로마이신을 1,000mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg을 단회투여했을 때, 에보글립틴의  $C_{max}$ 는 2.1배 증가하고, AUC는 2.0배 증가하였다. CYP3A4 억제제와 병용투여시 에보글립틴의 약동학적 노출이 증가할 수 있으므로 주의하여야 한다.
  - ③ 리팜피신 : CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신을 600mg/day로 정상상태에 도달하도록 반복투여하고 에보글립틴 5mg을 단회투여했을 때, 에보글립틴의  $C_{max}$ 는 유의한 변화가 없었으나, AUC는 63% 감소하였다.

#### 6. 임부, 수유부에 대한 투여

##### 1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으며, 동물시험결과 에보글립틴은 임신한 랫드에서 투여 후 2시간에 최대 61.7%, 토끼에서는 투여 후 2시간에 최대 14.1%가 태반을 통과하여 태자의 혈액에서 검출되었으므로 임부에서의 사용은 권장되지

않는다.

## 2) 수유부에 대한 투여

이 약이 사람 모유에 분비되는지는 평가되지 않았다. 동물시험에서 에보글립틴이 유즙으로 분비되는 것으로 알려졌기 때문에 이 약을 수유부에는 투여하지 않는다.

## 7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

## 8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상 제2상과 제3상 시험에 참여한 환자(총 527명) 중 65세 이상인 고령자는 119명 (22.6%)이었다. 고령자에서의 투여에 대해서는 충분히 연구되지 않았다. 고령자는 일반적으로 간장, 신장 기능 등 생리기능이 저하되어 있으므로, 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 한다.

## 9. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 일일 60 mg까지 단회투여한 경험이 있다. 과량투여 시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다.

## 10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

## 11. 기타

### 1) 발암성

암수 랫드를 대상으로 에보글립틴 5, 30, 100 mg/kg/day의 용량으로 2년간 수행한 발암성시험결과, 암수 모두에서 어떠한 종양의 발생도 관찰되지 않았다. 랫드에서의 100 mg/kg/day 용량은 AUC를 근거로 비교할 때, 인체 최대권장용량(MRHD) 5 mg에서 나타난 인체노출의 약 250배에 해당하는 노출량을 갖는다. 암수 마우스를 대상으로 에보글립틴 10, 30, 100 mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성 시험을 수행하였다. 인체 최대권장용량의 약 90배 이상의 노출을 보이는 100 mg/kg/day 용량에서까지 어떤 장기에서도 약물에 의한 종양의 발생은 관찰되지 않았다.

## 2) 변이원성

에보글립틴은 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이(AMES)시험, 체외염색체 이상 시험, 마우스에서 평가한 체내소핵시험 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체 이상을 유발하지 않았다.

## 3) 수태능

랫드를 이용한 수태능 및 초기배 발생시험에서 수컷의 생식능에 대한 무독성량은 100 mg/kg/day였고, 암컷의 생식능 및 초기배 발생에 대한 무독성량은 300 mg/kg/day였다. 암수 동물의 생식능에 대한 무독성량에서의 노출량은 인체 최대 권장용량 노출에 비해 수컷에서 약 300배, 암컷에서 약 950배에 해당하는 용량이다.

## 4) 최기형성

랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 각각 에보글립틴 1000 및 250 mg/kg 용량까지 투여했을 때, 태아에 기형이나 변이는 나타나지 않았다. 태자에 대한 발생독성 무독성량(NOAEL)은 랫드 300 mg/kg/day, 토끼 250 mg/kg/day이었으며, 이는 각각 AUC 기준으로 인체 최대권장용량 노출에 비해 약 950배 및 약 1,100 배에 해당하는 용량이다.

## ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

### ○ 에보글립틴 타르타르산염

\* 주성분 제조원: 에스티팜주식회사, 경기도 시흥시 협력로 231

- DMF 등록번호: 1301-4-ND

## 1.4 허가조건

### ○ 신약 재심사(6년) 기간 부여

### ○ 위해성 관리 계획 도입 필요 품목

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상의약품임

- 재심사기간 : 2015.10.02.~2021.10.01.

- 재심사신청기간: 2021.10.02.~2022.01.01.

2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2014-61호(2014.2.12.)을 준수할 것
3. 시판 전 1개월 내 위해관리프로그램 계획서를 제출하여 우리처의 승인을 받을 것
4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

#### **1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)**

- 해당 없음

#### **1.6 사전검토**

- 기준 및 시험방법에 대한 타당성 여부(접수번호 : 20140160563)

## <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

### 【안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품

구분	제출자료	자료번호																					
		1. 기원	2. 물리·화학적 성질		3. 안정성				4. 독성					5. 약리			6. 임상		7. 외국현황	8. 국내현황	비고		
			가. 원료	나. 완제	가. 원료	나. 완제	가. 단회	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 유전	바. 기타	가. 효력	나. 일반약리	다. ADME	라. 상호작용	가. 임상	나. 가교					
																						1) 장기가속	2) 가혹
제출범위	○	해당없음	해당없음	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	해당없음	해당없음	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○			

면제여부 :

- 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리·화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
  - 가. 원료의약품에 관한 자료
    - 1) 구조결정에 관한 자료
    - 2) 물리·화학적 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 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
  - 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]

- 동 품목의 주성분인 에보글립틴은 DPP4 억제제로 췌장 인슐린 분비를 촉발시키고 췌장 글루카곤 분비를 억제하는 인크레틴 호르몬들의 신속한 분해를 억제함으로써 몸의 상승된 혈중 포도당 조절 능력을 향상시킴
- 사람 재조합 DPP-4 및 사람 장관상피 세포주 Caco-2 세포분획 DPP-4에 대한 IC50값은 각각 0.98 및 1.26 nmol/L를 나타냄
- 에보글립틴의 비임상시험 자료는 이 약의 허가를 뒷받침하기에 타당함
- 이 약의 단독요법 및 메트포르민에 추가 병용요법에 대한 효능효과 신청은 타당함
- 단독요법 임상시험에서 위약군에 비해 기저치 대비 HbA1c 변화량의 우월성을 입증하였음
- 메트포르민에 추가 병용요법 임상시험에서 기저치 대비 HbA1c 변화량은 시타글립틴 활성 대조군에 대해 비열등성을 입증함
- 단독요법 및 메트포르민 병용요법 임상시험 연장기간을 통해 혈당 강하효과가 52주까지 지속됨을 확립함
- 24주 임상시험기간 동안 내약성은 좋았으며, 투여기간 연장(52주)에 따라 이상반응 발현율이 증가하는 경향은 보이지 않음

### [약어 및 정의]

- DA-1229 : 에보글립틴

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명: 슈가논정5밀리그램(에보글립틴타르타르산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 경구용 항당뇨약물(ODA)
- 신청사항

최초 신청사항	
효능 효과	이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식ைய법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.  1. 이 약은 단독요법으로 투여한다. 2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다. - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약과 병용투여한다.
용법 용량	이 약은 단독요법 또는 병용요법 시 1일 1회 5 mg을 투여하며 1일 최대용량은 5 mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

- 약리작용 기전 : DPP4 억제제
  - DPP4 : 중요한 인슐린분비 촉진 호르몬인 glucagon-like peptide글루카곤 양 펩타이드-1(GLP-1)을 활성 상태에서 비활성 형태로 활발하게 변환시키며 이 때문에 in vivo에서 GLP-1의 반감기가 짧아진다.
  - DPP-4 억제제는 췌장 인슐린 분비를 촉발시키고 췌장 글루카곤 분비를 억제하는 인크레틴 호르몬들의 신속한 분해를 억제함으로써 몸의 상승된 혈중 포도당 조절능력을 향상시킨다.
    - ☞ 내인성 순수 GLP-1 및 GLP-2의 수치를 증가, 글루카곤 농도 감소, 포도당에 대한 인슐린 방출의 반응성 증가시킴.

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 에보글립틴타르타르산염은 glucagon-like peptide-1 (GLP-1)과 glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)와 같은 인크레틴호르몬을 불활성화시키는 효소인 디펩티딜펩티다제4 (DPP4)의 효소활성을 저해함으로써 내인성 활성형 GLP-1의 작용을 연장시킴으로써 인슐린 분비를 증가시킨다.
- 국내 개발 신약
- 동일 기전 유사제제
  - 자누비아정, 한국엠에스디(유), 시타글립틴염산염 (2007.09)
  - 가브스정, 한국노바티스(주), 빌다글립틴 (2007.12)
  - 온글라이자정, (유)한국비엠에스제약, 삭사글립틴 (2011.01)
  - 트라젠타정, 한국베링거인겔하임, 리나글립틴 (2011.09)
  - 제미글로정, (주)엘지생명과학, 제미글립틴타르타르산염 (2012.06)
  - 네시나정, 한국다케다제약(주), 알로글립틴벤조산염 (2013.05)
  - 테넬리아정, (주)한독, 테넬리글립틴브롬화수소산염수화물 (2014.04)
  - 가드렛정, 제이더블유중외제약(주) (2015.05)

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨병 : 당뇨병은 췌장 β 세포에서 인슐린의 부적절한 분비와 말초조직에서의 인슐린 저항성으로 인한 인슐린 작용 결핍으로 인해 발생하는 고혈당증 질환
  - 제1형과 제2형으로 분류
  - 절대적인 인슐린 결핍은 제1형 당뇨병의 원인이지만, 인슐린 분비 장애와 인슐린 저항성은 제2형 당뇨병과 관련이 있다.
  - 고혈당증은 거대혈관병증(macroangiopathies) (대뇌혈관질환, 허혈성 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  $\geq 126$  mg/dL (반복하여 확인)
  - 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 설명되지 않는 체중감소)과 임의 혈장 혈당  $\geq 200$  mg/dL
  - 75 g 경구당부하검사 후 2 시간 혈장 혈당  $\geq 200$  mg/dL
  - HbA1c  $\geq 6.5$  %
- 당뇨병 일반적인 치료계열 : 비구아니드(biguanides), 치아졸리딘(thiazolidines), 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP-4) 저해제, 설폰닐우레아 (SU) 제제, 속효성 인슐린 분비촉진제, 알파 글루코시다제 저해제 ( $\alpha$ -GIs) 및 글루카곤유사 펩타이드 (GLP)-1 수용체 효능제

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- DPP-4 저해제 계열 약물을 복용한 환자에서 급성췌장염에 대한 보고가 있음

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험(1상, 2상, 3상) 실시 :

임상시험	승인일
[DA1229_DM_1] 건강한 남성 피험자를 대상으로 DA-1229 경구투여후 안전성, 내약성 및 약동학/약력학적 특성을 평가하기 위한 용량군별 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 단회/반복투여 단계적 증량 1상 시험 (임상관리과-175, 2009.3.12)	2009.03.12
[DA1229_DIM_I] 건강한 남성 자원자를 대상으로 DA-1229 5 mg과 Metformin IR 1000 mg을 병용하여 경구 투여시 약물상호작용을 평가하기 위한 3원 교차, 무작위배정, 공개형, 반복 투여 임상시험	2013.04.04
[DA1229_RI_I] 신기능 저하 환자에서 DA-1229(Evogliptin) 정제의 약동, 약력학적 특성과 내약성을 평가하기 위한 임상시험	2014.02.05
[DA1229_DICR_I] 건강한 성인에서 Clarithromycin 과 Rifampicin 이 DA-1229 의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 공개, 2기, 1순서 약물-약물 상호작용 시험	2014.07.17

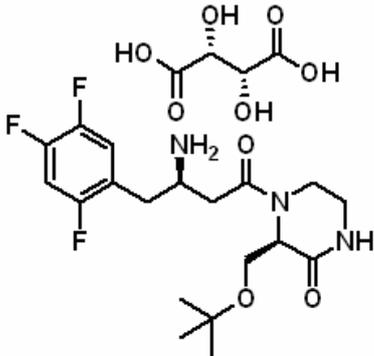
[DA1229_DM_II] 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 DA-1229 경구투여 후 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 치료적 탐색 임상시험	2010.10.06
[DA1229_DMC_III] Metformin 단독요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에게 evogliptin을 병용투여했을 때 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성약대조, 제 3상 임상시험독요법 시험	2013.04.11
[DA1229_DMM_III] 운동 및 식약요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에게 evogliptin을 투여했을 때 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제 3상 임상시험	2013.04.04

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 일반명 : Evogliptin tartrate
- 화학명: (R)-4-((R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl)-3-(*t*-butoxymethyl)piperazin-2-one L-tartrate
- 분자식: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> • C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>: 551.51



- |  |  |  |  |  |  |                               |
|--|--|--|--|--|--|-------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> 정상           | <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험           | <input checked="" type="checkbox"/> 시성치 ( <input checked="" type="checkbox"/> pH | <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 | <input type="checkbox"/> 굴절률             | <input checked="" type="checkbox"/> 융점 | <input type="checkbox"/> 기타 ) |
| <input checked="" type="checkbox"/> 순도시험 (       | <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질           | <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험                                       | <input checked="" type="checkbox"/> 중금속  | <input checked="" type="checkbox"/> 기타 ) |  |                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 | <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 |  |  |  |  |                               |
| <input type="checkbox"/> 특수시험                    | <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험           | <input checked="" type="checkbox"/> 정량법  | <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액       |  |  |                               |

## 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 <input type="checkbox"/> 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
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

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품에 대한 안정성 시험자료 제출

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	배치	용기	추정시기 (month)	시험항목	시험결과
장기보존	25℃/60%RH	1302001	HDPE병	0,3,6,9,12,18	성상, 확인, 용출*, 봉해, 유연물질**, 함량균일성, 함량, 수분, 미생물한도***	시험기준에 적합 유의적 변화 없음
		1302002	블리스터			
가속	40℃/75%RH	1302003	HDPE병	0,1,3,6		
			블리스터			
장기보존	25℃/60%RH	1403001	HDPE병	0,3,6,12	성상, 확인, 용출*, 봉해, 유연물질**, 함량균일성, 함량, 수분, 미생물한도***	시험기준에 적합
		1403002	블리스터			
가속	40℃/75%RH	1403003	HDPE병	0,1,3,6		
			블리스터			

- 가속시험자료 제출

### 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원개발사의 안정성시험 자료 및 자사 안정성시험 자료를 근거로 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	독성 동태
------	---------	--------	------	------	------------	--------	-------

단회투여	G07245	Rat/SD	경구	단회	0, 2000	○	-	
반복투여	679-017	Mouse/ICR	경구	2주	100, <u>300</u> , 1000	×	○	
	679-018	Mouse/ICR	경구	13주	100, <u>300</u> , 600	○	○	
	G07246	Rat/SD	경구	4주	0, 200, <u>400</u> , 1000	○	○	
	679-014	Rat/SD	경구	13주	0, 100, <u>300</u> , 1000	○	○	
	679-019	Rat/SD	경구	26주	0, 100, <u>300</u> , 1000	○	○	
	G07247	비글개	경구	2주	50, 100, <u>500</u> → <u>300b</u>	○	-	
	G07248	비글개	경구	4주	0, 30, 100, <u>300</u>	○	○	
	679-015	비글개	경구	13주	0, 100, <u>200</u> , 400	○	○	
	679-020	비글개	경구	52주	0, 50, 100, <u>200</u>	○	○	
유전독성	G07249	복귀돌연변이 Salmonella typhimurium strains TA1535, TA1537, TA98 and TA100 Escherichia coli strain WP2 uvrA			0, 156.3, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 ug/plate	○		
	G07250	Cytogenetics: Chinese hamster 폐유래 섬유아세포 (CHL/IU)		6 hrs (±S9) 22hrs (-S9)	175, 350, 700, 725 ug/ml (6+S) 150, 300, 600, 650 ug/ml (6-S) 75, 150, 300, 350 ug/ml (22-S)	○		
	G07251	Micronucleus : Mouse/ICR		2일	0, 500, 1000, 1500(♀), 2000	○		
생식·발생독성	Seg I	679-003	Rat/SD	po	Male: 28 days prior to pairing ~ euthanasia; Female: 14 days prior to pairing ~ GD 7	0, 100, 300, 1000	○	
		679-008	Rat/SD	po	GD 6 ~ 17	0, 100, 300, 1000	×	
		679-006	Rat/SD	po	GD 6 ~ 17	0, 100, 300, 1000	○	○
	Seg II	679-007	Rabbit/NZW	경구	GD 6 ~ 18	0, 25, 100, 400	×	
		679-016	Rabbit/NZW	경구	GD 6 ~ 18	0, 25, 100, 250	○	○
	Seg III	679-004	Rat/SD	po	GD 6 ~ LD 20	0, 100, 300, 1000	○	○
면역독성	항원성	-						
	-							
	기타	-						
발암성	679-025	Mouse/ICR	경구	2주	0, 10, 30, 100	×	○	
	679-021	Mouse/ICR	경구	2년	0, 10, 30, 100	○	○	
	679-026	Rat/SD	경구	2주	0, 5, 30, 100	×	○	
	679-022	Rat/SD	경구	2년	0, 5, 30, 100	○	○	

#### 4.1.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

#### 랫드 단회투여독성 [시험 G07245]

- 경구 투여시 랫드에서 개략의 치사량은 2000mg/kg 초과였다.

#### 4.1.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

##### 마우스 13주 반복 경구투여 독성시험 [시험 679-018]

- 투여량은 100, 300 및 600 mg/kg/day로 했다.
- 600 mg/kg/day 용량군 암수 동물에서 ALP, AST, ALT, SDH 수치가 대조군에 비해 증가
- 300 및 600 mg/kg/day 용량에서 절대 및 상대적인 간 중량의 평균값이 대조군 대비 암수 모두에서 증가
- 조직병리학적 소견은 간에서만 관찰되었고, 수컷 100, 300, 600 mg/kg/day 용량에서의 minimal ~ moderate 수준의 간세포 중심소엽 비대, 암컷 300 및 600 mg/kg/day 용량에서의 minimal ~ moderate 수준의 범소엽성 간세포 비대와 같은 소견 관찰. 600 mg/kg/day 용량에서도 간세포 비대 및 괴사가 관찰은 경중도(severity)에 따라 부작용으로 판단함. 600mg/kg/day 용량의 수컷 2마리와 암컷 6마리에서는 minimal 수준의 간 담관 세포증식이 관찰
- NOAEL은 300 mg/kg/day으로 결정

##### 랫드 13주 반복 경구투여 독성시험 [시험 679-014]

- 랫드 13주 반복투여독성 투여량은 100, 300 및 1000 mg/kg/day로 했다.
- 1000 mg/kg/day 용량군의 암수 동물에서 ALP, AST, ALT, SDH, 콜레스테롤, 인의 수치가 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 증가
- 육안 소견으로 1000 mg/kg/day 투여군의 암수 각 한 마리에서 폐의 흰 반점이 관찰, 암컷 한 마리의 비선위(非線胃)에서도 흰 반점이 관찰
- 1000 mg/kg/day 용량에서 평균 절대 및 상대 간 중량 증가와 비장의 절대 및 상대 중량 감소가 암수 모두에서 관찰, 정낭 중량 감소가 수컷에서 관찰
- 간에서는 minimal- mild 수준의 중심소엽 비대, minimal 수준의 범소엽성 비대가 300 및 1000 mg/kg/day 암수 동물에서 관찰, minimal-mild 수준의 개별세포 괴사는 1000 mg/kg/day 용량에서만 관찰 (단순 간비대는 부작용으로 판단하지 않음)
- NOAEL은 300 mg/kg/day으로 결정

##### 랫드 26주 반복 경구투여 독성시험 [시험 679-019]

- 랫드 26주 반복투여독성 투여량은 100, 300 및 1000 mg/kg/day로 했다.
- 1000 mg/kg/day 용량군 수컷 7마리 사망, 암컷의 경우 300 mg/kg/day 용량군에서 한 마리가 시험 145일에 투여 직후 사망, 1000 mg/kg/day 용량군에서 한 마리가 시험 174일에 사망
- ALP, AST, ALT, SDH의 수치 변화는 수컷 1000 mg/kg/day의 조직병리 검사에서 관찰된 소견들과 연관이 있음
- 신장, 심장, 고환, 폐, 위(선위 및 비선위), 치아에서 육안적 부검 소견 관찰
- 간에서 minimal 수준의 개별 간세포 괴사도 1000 mg/kg/day 암수 동물에서 관찰 (부작용)
- 1000 mg/kg/day 암수 동물 신장에서 minimal-severe 수준의 만성 진행성 신장병증이 관찰 (부작용)

- 수컷 1000 mg/kg/day 심장에서 minimal-moderate 수준의 심근병증이 관찰되었고, 이는 수컷 대조군보다 그 발생빈도와 중증도가 증가한 수준임
- 1000 mg/kg/day 수컷 고환에서 minimal-severe 수준의 양측 정세관 변성/위축이 관찰(부작용)
- 1000 mg/kg/day 용량 전립선에서 minimal-mild 수준의 단일 상피 세포 피사가 관찰(부작용)
- 병리조직학적 결과로 인하여 NOAEL은 300 mg/kg/day으로 결정

#### 개 13주 반복 경구투여 독성시험 [시험 679-015]

- 투여량은 100, 200 및 400 mg/kg/day로 했다.
- QRS 간격은 비가역적으로 용량-상관성 있게 증가
- 암수 400 mg/kg/day 용량에서 ALP, AST, ALT, TG 수치 증가, albumin과 A/G ratio는 감소
- 조직병리학적 변화는 간, 장간막림프절, Peyer 반점, 부고환에서 관찰. 200 및 400 mg/kg/day의 수컷과 모든 용량의 암컷에서 minimal 수준의 범소엽성 간세포 비대 관찰
- 200 및 400 mg/kg/day의 수컷과 400 mg/kg/day의 암컷 장간막림프절에서, 그리고 400 mg/kg/day 수컷과 모든 용량의 암컷 Peyer 반점에서 전반적인 림프구 결핍 관찰
- 장간막림프절에서는 암수 200 및 400 mg/kg/day 용량에서 minimal-mild 수준의 림프동 확장도 관찰
- 400 mg/kg/day 수컷 부고환에서 minimal-mild 수준의 상피세포 공포화 관찰
- NOAEL은 200 mg/kg/day으로 결정

#### 개 39주 반복 경구투여 독성시험 [시험 679-020]

- 투여량은 50, 100 및 200 mg/kg/day로 했다.
- ALP 수치가 수컷 200 mg/kg/day에서는 통계적으로 유의하게 증가
- 수컷 100 mg/kg/day와 암컷 100 및 200 mg/kg/day에서 간 중량 증가
- 암컷 100 및 200 mg/kg/day에서 minimal 수준의 범소엽성 간세포 비대 관찰
- 100 및 200 mg/kg/day 용량군의 수컷 1마리씩에서 부고환 내 상피세포에서 minimal 수준의 내강이 관찰 (자연발생적 병변으로 판단)
- 병리조직학적 결과로 인하여 NOAEL은 200 mg/kg/day으로 결정

#### 4.1.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험에서 유전독성을 나타내지 않음
- 마우스 소핵시험에서 유전독성을 나타내지 않음(소핵 다형적혈구(MNPCE)의 빈도 변화없음)

#### 4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

##### 4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 [시험 679-003]

- 랫드 수컷 및 암컷 투여량은 0, 100, 300, 1000 mg/kg/day이다.
- 황체수 감소, 착상수 감소, 어미 당 생존 배자 수 감소가 있었고, 1000 mg/kg/day 암컷에서 통계적 유의하게 감소하였다.
- 정자 운동성의 감소와 이상 정자의 백분율이 1000 mg/kg/day 수컷에서 통계적으로 유의하게 나

타났다. 이상 정자의 백분율은 300 mg/kg/day 용량에서도 나타났다.

- 고용량인 1000 mg/kg/day에서 암수 모두에 유의미한 일반 독성이 유발되었다.
- 일반독성 NOAEL은 300 mg/kg/day, 수컷 생식독성에 대한 NOAEL은 100 mg/kg/day, 암컷 생식독성에 대한 NOAEL은 300 mg/kg/day로 판단된다. 수태능 평가는 최고용량에서 영향을 받지 않았다.

#### 4.2.4.2. 배 · 태자발생시험

##### 랫드 배 · 태자발생시험 [시험679-006]

- 0, 100, 300, 1000 mg/kg/day 용량을 임신 6일부터 임신 17일까지 투여하였다.
- 평균 암컷 태자 체중이 유의하게 감소되었고, 수컷 태자와 암수 모두의 태자 체중도 1000 mg/kg/day 용량군에서 감소하는 경향을 보였다.
- 모체 및 발생 독성에 대한 NOAEL은 300 mg/kg/day로 판단되었다.

##### 토끼 배 · 태자발생시험 [시험 679-016]

- 투여량은 0.25, 100, 250 mg/kg/day 용량을 임신 6일부터 임신 18일까지 투여하였다.
- 황체수, 착상수, 착상 전 소실, 생존 태자, 착상 후 소실, 한배 새끼수, 재흡수 수를 확인한 표준 자궁 검사에서 시험물질 투여군의 통계적 유의성은 확인되지 않았다. 외형, 내장, 골격의 기형을 가진 한배새끼수의 통계적으로 유의한 변화는 없었고, 용량 상관성도 없었다.
- 발생독성의 NOAEL은 최고용량인 250 mg/kg/day로 결정되었다.

#### 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 [시험 679-004]

- 랫트에서 투여량은 100, 300 및 1000 mg/kg/day로 했다.
- 1000 mg/kg/day 용량 모체동물에서 임신 기간과 사산자의 수가 유의하게 증가되었다.
- F1 세대의 새끼 생존율은 1000 mg/kg/day 투여군에서 수유기간 동안 유의하게 감소하였다. (65.22%; 대조군의 생존율 97.01%) 1000 mg/kg/day 용량군 F1 세대에서 활동성 감소, 촉진 시 차가움, 전신적으로 창백한 피부, 이상 호흡의 임상증상이 관찰되었다.
- F1 세대 동물의 교미 및 수태 지표는 시험물질 투여에 의해 영향을 받지 않았지만, 1000 mg/kg/day 투여군에서 교미에 걸린 시간은 증가하였고, 임신 13일의 생존 배자수 및 한배새끼수는 감소하였다.
- 모체의 300 mg/kg/day 사망이 있어서, 일반독성 NOAEL은 100 mg/kg/day, 생식독성 NOAEL은 300 mg/kg/day로 결정되었다.
- 300 및 1000 mg/kg/day 용량에서 나타난 체중 감소로 인해 F1 세대의 수유기간동안 일반독성에 대한 무독성량은 100 mg/kg/day. F1 차세대에서의 출생 후 생존을 포함한 발달, 행동, 생식독성에 대한 무독성량은 300 mg/kg/day로 결정되었다.

#### 4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 : 해당사항 없음

#### 4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

#### 마우스 104주간 반복 경구투여 발암성 시험

- 투여량은 5, 30 및 100 mg/kg/day로 했다. 수컷 폐에서 종양 또는 결절 발생율이 증가하였지만 용량상관성이 보이지 않는다. 2년간 마우스에 최고 100 mg/kg/day 투여용량에서 발암성은 나타나지 않았다.

#### 랫드 104주간 반복 경구투여 발암성 시험

- 투여량은 5, 30 및 100 mg/kg/day로 했다. 시험물질 투여로 인한 종양성 병변도 관찰되지 않았다. 랫드에 최고 100 mg/kg/day 투여 용량에서 발암성은 보이지 않았다

### 4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7) : 해당사항 없음

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복독성시험에서 주요 표적장기는 간으로 간세포 괴사, 간세포 비대와 ALT, AST 수치 증가와 동반하여 관찰되었다. 에보글립틴의 마우스, 랫드 및 비글개 반복투여 독성시험에서 무독성량의 에보글립틴 노출량은 임상 권장용량(5mg)의 사람 노출량에 대하여 약 400~2000배 이상에 해당한다.
- 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험, 소핵시험에서 에보글립틴은 유전독성을 나타내지 않았다.
- 랫드 수컷과 암컷 모두에서 1000 mg/kg/day 용량에서까지 수태능에 이상이 나타나지 않았다. 300 mg/kg/day 이상의 용량에서 이상 정자수의 증가가 관찰되었고, 암컷에서는 1000 mg/kg/day 용량에서 황체수 감소, 착상수 감소, 생존 배자수 감소가 나타났다.
  - 랫드와 토끼에서 수행한 배태자 발생시험에서 태자에 대한 기형은 나타나지 않았으며, 태자에 대한 발생 독성 무독성량은 랫드 300 mg/kg/day, 토끼 250 mg/kg/day이었다.
  - 출생전후 발생 및 모체기능시험에서 사망, 유산, 임신기간, 사산자 증가로 모체에서의 무독성량은 300 mg/kg/day이며, 출생자의 생존율, 체중감소로 인해 F1에 대한 무독성량은 100 mg/kg/day이었다.
- 2년간 마우스에 최고 100 mg/kg/day 투여용량 및 랫드에 최고 100 mg/kg/day 투여 용량에서 발암성은 나타나지 않았다.

## 5. 약리작용에 관한 자료(CTD 4.2.1 및 4.2.2)

### 5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

### 5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

#### <in vitro 시험>

#### 1. DPP-4에 대한 억제작용

- 사람 DPP4 효소에 대한 효소활성을 50%저해하는 화합물 농도(IC<sub>50</sub>)와 저해상수(Ki)는 각각 0.980 nM과 0.525 nM이었다. DA-1229는 또한 세포막에 부착된 형태의 사람 소장암 유래 종양세포주인 Caco-2세포 세포막의 DPP4 유사 효소활성을 1.26 nM의 IC<sub>50</sub>값을 나타냈다.
- 혈장 DPP4 유사 활성을 80% 저해하는 농도(EC<sub>80</sub>)는 16.9 nM로 나타났다.

2. DA-1229 사람 대사체 5종의 DPP4저해활성 평가

- 5종의 대사체(M5, M7, M8, M13, M16) 모두 활성형 대사체로 확인되었으나, 모약물에 비해 최소 110 배 이상 낮은 저해활성을 갖는 것으로 확인되었다. 대사체 M7의 DPP4에 대한 IC<sub>50</sub>가 84 nM로서 가장 우수한 활성을 나타냈으며 동일 평가에서 DA-1229의 IC<sub>50</sub>는 0.76 nM로 산출되었다. M5, M8, M13, M16의 IC<sub>50</sub>는 각각 852 nM, 411 nM, 394 nM, 1577 nM로 나타났다.

3. 유사계열 효소에 대한 선택성

- DP-1229는 DPP8과 DPP9에 대해서 각각 7,898배, 6,058배의 높은 선택성을 보였다.

<in vivo 시험>

1. 정상 마우스에서 DA-1229의 혈당강하 기전연구

- 경구 당부하 검사 결과, DA-1229는 용량의존적으로 혈장 DPP4활성을 억제했으며 10 mg/kg에서 90.5%의 저해활성을 나타냈다. 활성형 GLP-1 또한 용량의존적으로 대조군 대비 최대 6.5배까지 증가했다.

2. 마우스, 랫드, 개, 원숭이에서 약동학적-약력학적 상관성 분석

- 혈장 중 DPP4 활성을 80%저해하는 DA-1229의 혈 중 농도(EC<sub>80</sub>)는 마우스, 랫드, 개, 원숭이에서 각각 19.3 ng/mL, 3.3 ng/mL, 9.2 ng/mL, and 8.6 ng/mL로 나타나 DA-1229가 다른 종에 비해 마우스에서 상대적으로 낮은 저해활성을 보였다.

⇒ 다른 종과 달리 DA-1229의 마우스 체내동태가 취약함(낮은 노출과 짧은 반감기)

3. 정상 마우스에서 식후 혈당에 대한 단회 투여 효력평가

- 경구 당부하 검사 결과 DA-1229는 0.1 mg/kg 용량부터 유의적으로 용량의존적인 혈당감소를 유도했다.

4. DA-1229의 2형 당뇨병 지연 효과

- DA-1229가 아직 당뇨가 발병되지 않은 db/db마우스에서 2형 당뇨의 발병을 지연시킬 수 있는지 평가 (0.1%와 0.3% DA-1229 혼합사료는 각각 100 and 300 mg/kg/day 해당; 0.3% sitagliptin은 300 mg/kg/day 해당)
- 4주 반복투여 후 0.3% sitagliptin, 0.1%와 0.3% DA-1229약물투여 군에서 혈장 DPP4효소활성이 각각 91.7%, 93.7%, 그리고 96.5% 억제되어 있었다. 0.3% DA-1229 투여군에서는 투약 후 2주차까지 혈당상승이 유의적으로 억제되었으며 3주차 이후 혈당차이는 나타나지 않았다.
- 당화혈색소는 0.3% DA-1229 투여군에서 투여 후 20일, 28일 시점에서 투여 전 대비 당화혈색소의 증가가 유의적으로 억제되었다.

5. 2형 당뇨마우스(HF/STZ)에서 DA-1229의 항 당뇨 약효평가

- 당화혈색소(HbA1c)는 개시 시 대비해서 10주 후 HF마우스와 HF/STZ마우스에서 1.2% 유의적인 증가를 나타냈으나, DA-1229는 0.3% 용량에서 당화혈색소의 증가를 억제했다.
- 8주차에는 4시간 절식시킨 마우스에서 내당력 개선약효를 평가했다. DA-1229는 용량의존적인 경향으로 HF/STZ마우스에서 내당능장애를 유의적으로 개선시켰다.

6. 1형 당뇨마우스에서 DA-1229의 항 당뇨 약효평가

- DA-1229를 1일 용량이 300 mg/kg(0.3%) 13주간 투여했다. DA-1229 투여 STZ-마우스(STZ-DA)는 음성 대조군(STZ-NC)대비 유의적으로 낮은 혈당을 나타냈다. 반복투여 10주차에 복강으로 당부하

후 혈당증가에 따른 혈당변화로 평가한 결과 DA-1229 반복투여에 의해 내당능이 개선되었다.

**■ 2차 효력 (CTD 4.2.1.2)**

1. 면역활성화에 대한 영향

- 세 가지의 면역활성화 시험계로서 i) 선천면역계 (innate immunity), ii) 적응면역계 (adaptive immunity), 그리고 iii) 혼합림프구 반응에 따른 면역활성화(alloreactivity) 시험을 실시했다.
- DA-1229는 DPP4에 대한 저해활성 IC50대비 약 100,000배 높은 농도인 100 μM를 기준으로 낮은 농도에서는 면역세포 활성화에 대한 억제능을 나타내지 않았다.

2. 단백질 수용체 억제 작용

- DA-1229는 DPP4활성을 저해하는 농도 대비 1,000배 이상 높은 농도인 1 μM에서 168종의 단백질에 대한 유의적인 활성을 나타내지 않았다. 168종의 단백질 중 30종의 주요 효소는 2단계로 10배 높은 농도인 10 μM까지 평가했으나 유의적인 작용이 관찰되지 않았다. DA-1229는 168종의 단백질에 대해 적어도 1,000배 이상의 선택성을 가지는 DPP4 저해제이다.

**■ 약력학적 상호작용 (CTD 4.2.1.4)**

1. Metformin의 혈당강하효과에 대한 DA-1229의 영향

2. Glimpiride의 항 당뇨 약효에 대한 DA-1229의 영향

- 마우스에 단회 경구 투여한 경구 당부하 후 0.1 mg/kg DA-1229에 0.02, 0.16, 또는 0.32 mg/kg의 glimepiride를 함께 투여한 경우 혈당 AUC0-2h 억제가 단독 투여 시 대비 유의적으로 증가했다.

3. Voglibose 항 당뇨 약효에 대한 DA-1229의 영향

- DA-1229를 0.3 mg/kg로 단 회 투여하면 11.8%의 혈당AUC 감소를 나타냈다. Voglibose는 0.009와 0.054 mg/kg에서 각각 1.1%와 52.9%의 혈당AUC 감소를 나타냈다. Voglibose의 각 용량에 0.3 mg/kg DA-1229를 병용 투여한 경우, 혈당 AUC는 voglibose 0.009와 0.054 mg/kg에서 각각 25.1%와 65.1% 감소했다.

4. Rosiglitazone의 항 당뇨약효에 대한 DA-1229의 영향

- 2형 당뇨마우스인 db/db마우스에 약물을 단독 및 복합으로 7일간 반복 투여한 후 비절식 혈당을 측정했다. 1주간 투여한 후 1, 40 mg/kg의 DA-1229와 0.4 mg/kg rosiglitazone 단독 투여군은 10~20%수준의 혈당감소효과를 나타냈다. 0.4 mg/kg의 rosiglitazone을 DA-1229 각 용량과 함께 투여한 경우 49%와 71%로 유의적으로 혈당감소 폭이 증가했다.

**5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)**

시험항목	세부항목	동물종, 계통	성별, 군당 동물수	적용경로	투여량(mg/kg)	시험결과	GLP 여부	study #
중추신경	일반행동	랫드 SD	암수 각 8	경구투여	0, 3, 30, 300	- 300mg/kg까지 영향 없음	○	G07256
호흡계	호흡수, 호흡량	랫드 SD	수 8	경구투여	0, 3, 30, 300	- 호흡수, 호흡량 변화없음 - 300 mg/kg 용량에서 투여 후 120분에 분당 호흡량이 감소 이후 회복됨	○	G07257

심혈관계	혈압, 심박수, 심전도, 체온	비글	수 4	경구투여 (순차적 투여_7일 휴약기)	0, 3, 30, 300	- DA-1229 300 mg/kg을 개에 투여하였을 때 심박수가 증가, ECG 평가변수가 변화(QT, QTcV, RR 감소, QRS elongated) - 혈압과 체온의 수치 변화가 나타나지 않았다.	O	G07258
	hERG 전류 (전세포 클램프 방법)	C H O (Chinese hamster ovary) cell		in organ bath	0, 10, 100, 1000, 2000 $\mu$ M * E-4031 100 nM (양성 대조군)	10 $\mu$ M~2 mM의 농도로 처리한 이 시험에서 DA-1229의 hERG tail current에 대한 IC50 값은 143.4 $\mu$ M이었다. 반면, 100 nM E-4031은 hERG current를 86.5% 억제하였다.	O	G07259

## 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

### 5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

- 약동학 및 독성동태 연구로부터 얻은 모든 비임상 시료들은 liquid chromatography (LC)와 tandem mass spectrometry (MS/MS)로 분석되었다.
- 생체시료 분석법에서 DA-1229의 LLOQ는 3 ng/mL에서 20 ng/mL사이였고, 가장 최근의 검증된 분석법의 LLOQ는 10 ng/mL 이었다.

### 5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- [랫드에서 DA-1229 단회 투여 약동학]
  - DA-1229로서 1, 3, 10, 또는 30 mg/kg 용량으로 랫드에 정맥 및 경구 투여하였다. 정맥 투여 시, DA-1229의 혈장 농도는 4.51시간에서 6.10시간에 해당하는 반감기를 가지고 감소하였고, 노출도 (AUC)는 평가된 용량 범위에서 용량 비례적이지 않았다. 경구 투여한 경우 Tmax 는 0.28-1.78 시간이었고, AUC는 평가된 용량 범위에서 용량 비례적이지 않았다. 생체이용률(F)은 1, 3, 10, 및 30 mg/kg 용량에서 각각 27.2, 41.5, 74.8, 및 90.5% 였다.
- [개에서 DA-1229 단회 투여 약동학]
  - DA-1229로서 0.3, 1, 또는 3 mg/kg 용량으로 개에게 정맥 및 경구 투여하였다 (3/group). 정맥 투여한 후, DA-1229의 혈장 농도는 13.1시간에서 18.2시간에 해당하는 반감기를 가지며 감소하였으며, 전체 노출도(AUC)는 용량 비례적이었다. 경구 투여 시, Tmax 는 4.00-5.33 시간이었다. Cmax 가 0.3에서 3 mg/kg 용량 범위에서 용량비례적임에도 불구하고, 노출도는 용량 비례적이지 않았다.
- 반복투여 약동학: 반복투여독성시험 독성동태를 2.6.4.3. 흡수에 기술

### 5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- [랫드 DA-1229 단회 정맥 투여 후 DA-1229의 조직 분포]
 

DA-1229로서 10 mg/kg 용량으로 정맥 투여한 후 15분과 5시간째의 각 g 조직(혈장은  $\mu$ g/mL 또는 다른 조직은  $\mu$ g/g) 중 회수된 DA-1229 양과 조직-혈장(T/P) 비율을 평가시, 뇌를 제외한 조직으로

빠르고 광범위하게 분포되었다.

- 임신 기간 동안 랫드와 토끼 태아 중 **DA-1229**의 혈장 농도 : 임신 17일(랫드) 또는 18일(토끼)에서 DA-1229의 랫드 및 토끼 태아 혈장 중 농도는 DA-1229의 모계 투여 용량이 증가할수록 증가하였다.
- 랫드는 임신 6일부터 하루에 한 번 투여 시작하여 수유 20일째를 포함한 수유 기간 내내 투여되었다. 수유 14일째 유즙시료에서 DA-1229는 모유를 통해 분비됨을 알 수 있었다.
- [마우스, 랫드, 개, 및 사람 혈장 중 **DA-1229**의 혈장 단백질 결합]  
마우스, 랫드, 개 및 사람 혈장 중 DA-1229의 혈장 단백질 결합률은 각각 63%, 25%, 43%, 및 46%로서 마우스에서 제일 높고, 랫드에서 제일 낮았다.

#### 5.4.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- in vitro 대사 : DA-1229는 반응 후에 원체로서 80% 이상이 잔존하였기 때문에 대사적으로 안정한 것으로 나타났다. DA-1229의 대사물로서 M7/8 (*hydroxyl-DA-1229*)이 형성되었다.
- 랫드와 개의 생체시료에서 DA-1229 대사체의 프로파일링과 구조 동정을 수행하였다. 랫드(10 mg/kg)와 개(3 mg/kg)에 단회 정맥 및 경구 투여 후, 정해진 시간에 뇨, 변(랫드만), 및 담즙 시료를 취하였다. 개 담즙에서 총 9가지 대사체(M3-M8, M13, M16, M17)와 랫드에서 8가지 대사체(M3, M5-M8, M13, M16, M17)가 발견되었다. DA-1229는 hydroxylation, glucuronidation, sulfation 및 hydrolysis 반응에 의해서 대사되었다.
- 랫드와 개에게 [<sup>14</sup>C]DA-1229 30 또는 10 mg/kg 용량으로 단회 경구 투여한 후 얻어진 생체시료를 이용하여 확증적인 대사체 프로파일링과 구조 동정 연구가 수행되었다. [<sup>14</sup>C]DA-1229를 radio-HPLC로 분석하였다. 랫드와 개의 생체시료에서 총 23개의 peak가 발견되었다. 랫드와 개의 혈장과 뇨에서 각각 M10 (hydrolyzed metabolites)과 M16 (glucuronide of hydroxylated DA-1229)이 주요한 대사체였다. 랫드와 개의 변 중 주요한 대사체는 각각 M10 그리고 M7 (hydroxylated metabolite)이었다. 표 27-표 28은 랫드와 개에게 [<sup>14</sup>C]DA-1229를 단회 경구 투여 하여 얻은 혈장, 뇨, 및 변 중 DA-1229와 대사체들의 전체 radioactivity에 대한 백분율을 나타내고 있다. 랫드와 개의 뇨와 변에서 radioactivity의 회수율 (투여한 radioactivity에 대한 백분율)은 90% 이상이었다.
- DA-1229를 경구로 복용한 4명의 피험자로부터 얻은 0시간과 2시간 쯤 혈장과 8명의 피험자로부터 얻은 0시간, 0-06시간, 6-612시간 쯤 뇨를 각각 하나로 합쳐 분석하였다. 사람의 혈장과 뇨에서 총 5가지 대사체들이 발견되었으며, 관련된 대사는 hydroxylation, oxidation, sulfation, 및 oxidative glucuronidation이었다.

#### 5.4.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 랫드에 DA-1229로서 10 mg/kg 용량을 단회 정맥 및 경구 투여하였다 (5/group). 각 랫드에서 뇨와 변은 투여 후 72시간까지 취하였다. 72시간까지 회수된 DA-1229미변화체의 투여 용량 대비 백분율은 정맥 및 경구 투여 시 뇨에서는 각각 15.8% 와 8.42% 였으며, 변에서는 각각 4.53% 와 7.60% 였다. 이 결과들은 뇨와 변 배설 경로를 통해 용량의 총 16-20 %가 DA-1229 원체로서 배설된다는 것을 제시한다.
- 랫드에서 [<sup>14</sup>C]DA-1229의 정맥 및 경구 투여 후 배설 및 mass balance : [<sup>14</sup>C]DA-1229를 투여한 랫드에서 소실의 주요 경로는 변 배설이었다. 168 시간까지 변으로 배설된 양의 투여량에 대한 비는

약 66.5%였는데, 처음 24 시간 동안에 대부분의 양이 배출되었다. 뇨 배설량은 대략 투여 용량의 29.7%였다. 그리고 추가적으로 용량의 0.5% 정도인 소량의 radioactivity 가  $^{14}\text{CO}_2$  형태로 전환되어 호기로 배출되었다. 이로써, 랫드에서 투여된 radioactivity 의 총 96.7%가 뇨, 변 및 호기를 통해 회수됨을 확인하였다. 투여 후 168 시간 쯤의 사체에 잔존하는 radioactivity 는 투여된 용량의 0.3%에 불과하였다.

- 개에서 [ $^{14}\text{C}$ ]DA-1229의 정맥 및 경구 투여 후 배설 및 mass balance : 랫드에서와 마찬가지로, [ $^{14}\text{C}$ ]DA-1229 를 투여한 개에서 주요 소실 경로는 변 배설이었다. 168 시간에 걸쳐 변으로 배설된 양의 투여량에 대한 평균 비는 대략 53.5%였다. 투여 용량의 약 43.3%는 뇨로 배설되었다. 따라서 투여 radioactivity 의 총 96.8%가 개의 뇨와 변을 통해서 회수됨을 확인하였다.
- 랫드에서 DA-1229의 담즙 배설 : 랫드에 DA-1229로서 10 mg/kg 용량을 단회 정맥 및 경구 투여 하였다 (5/group). 적절한 튜브를 사용해 담관에 배관을 삽입했으며, 투여 후 24시간까지 담즙을 취하였다. LC-MS/MS로 담즙 중 DA-1229의 농도를 측정하였다. 본 연구에서 다른 분석물질은 측정하지 않았다. DA-1229원체의 담즙배설은 낮았다. 24시간 동안 담즙으로 배설된 평균 누적 배설률은 정맥 및 경구 투여 시 각각 투여 용량 대비 3.92 % 및 2.24 %였다.

#### 5.4.5. 약동학적 상호작용 (CTD 4.2.2.6)

- 사람 마이크로솜에서 각테일 기질을 이용한 가역적 CYP 저해 평가 : DA-1229는 50  $\mu\text{M}$  농도까지 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4를 저해하지 않았다.
- 효소 활동과 mRNA 레벨은 용매 대조군 대비 증가배수로 나타내었다 양성대조군은 기증자가 다른 간세포 모두에서 용매대조군 대비 효소 활성을 3배 증가시켰고 mRNA 양을 8배 증가시켰다. DA-1229의 경우 100  $\mu\text{M}$  농도까지 CYP1A2 및 2B6의 효소 활성과 유전자 발현을 1-2배 증가 시켰다. 0.1-110  $\mu\text{M}$  농도에서 DA-1229에 의한 CYP3A4의 유전자 발현 증가는 2배 수준이었다. 대조적으로 50-100  $\mu\text{M}$  농도에서 CYP3A4 유전자 발현은 2 배 이상이었다 (5.0-9.1배). 그러나 50-100  $\mu\text{M}$ 은 임상 용량에서 실제 사람 혈장 중  $C_{\text{max}}$ 농도(5.6 ng/mL 14.0 nM)와 비교해 볼 때 1,000배 이상 높은 농도이다. DA-1229에 의한 CYP3A4, 1A2, 2B6의 효소 활성과 유전자발현 변화는 양성대조군에 비해 40% 이상 낮았다 (표 38). 결과적으로, 임상노출수준에서 DA-1229의 CYP1A2, 2B6 및 3A4 유도 가능성은 무시할 만한 수준으로 판단되었다.
- Caco-2 세포를 이용한 P-gp 기질 여부 평가 :DA-1229의 permeability coefficients ( $P_{\text{app}}$ )는 각각 A에서 B로는 $5.75 \times 10^{-6}$  cm/sec) 및 B에서 A로 이동은  $18.9 \times 10^{-6}$  cm/sec였다. Efflux ratio(B에서 A로의  $P_{\text{app}}/A$ 에서 B로의  $P_{\text{app}}$ )는 2이상이었으며 이는 DA-1229가 P-gp 기질이라는 것을 뜻한다.
- Caco-2세포를 이용한 P-gp 저해 평가 : digoxin의 efflux ratio는 각각 DA-1229 첨가 또는 미첨가 시 각각 21.2와 19.8이었다. Efflux ratio가 저해된 비율이 -6.07%에 불과한 것을 고려해 볼 때 DA-1229는 P-gp 저해제가 아님을 알 수 있다.
- 연구된 uptake transporters에 대한 DA-1229의 축적 배수는 평가 조건하에서 모두 2이하로 측정되었는데, 이는 기질 가능성이 희박하다는 것을 나타낸다. Transporters에 대한 DA-1229의 IC<sub>50</sub>는 평가된 농도 범위 내에서 저해가 관찰되지 않았으므로 산출할 수 없었다. 따라서 DA-1229은 OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 및 OATP1B3 uptake transporters의 기질 및 저해제가 아니라고 판단된다.

## 5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 예보글립틴타르타르산염(DA-1229)은 가역적으로 DPP-4와 결합해 DPP-4의 펩티다아제 활성을 선택적으로 억제한다(사람 재조합 DPP4 효소에 대한 IC50 0.980 M, 저해상수(Ki)는 0.525 nM).
  - 5종의 대사체(M5, M7, M8, M13, M16) 모두 활성형대사체로 확인되었으나, 모약물에 비해 최소 110배 이상 낮은 DPP4저해활성을 갖는다. 임상시험[DA1229\_BAMB\_I]에서 혈장 중 주 대사체인 M7, M8의 혈 중 노출이 각각 원체의 5.0%, 6.3% 수준이며, 저해활성이 원체에 비해 100배 이상 낮으므로 임상에서 대사체가 유효성에 영향을 미칠 가능성은 매우 낮은 것으로 판단된다.
  - 정상마우스에서 기전연구 결과, DPP4의 효소활성을 억제하여 내인성 활성형 GLP-1 농도를 상승시키고, 글루코오스 의존적으로 인슐린 분비를 촉진하며 혈당 상승 억제 작용을 나타냄이 제시되었다. 또한, 당뇨 동물 모델을 통해 혈당 및 당화혈색소 증가 억제를 확인하였다.
- 안전성약리시험
  - SD 랫드에서 최대 300mg/kg의 경구 투여는 일반 증상 및 행동에 영향을 미치지 않았다.
  - 호흡기계에 대하여 랫드에서 300 mg/kg 용량까지 경구 투여 결과, 호흡수 및 호흡량 등 변화를 나타내지 않았다. 다만 300 mg/kg 용량군에서 투여 후 120분에 분당 호흡량이 유의하게 감소하였다. DA-1229 30 mg/kg 용량까지 호흡기계에 미치는 영향은 없었다.
  - 300 mg/kg의 용량에서 심박수가 증가되고 몇 가지 ECG 평가변수가 변화되었다(QT, QTcV, RR 감소, QRS 증가). DA-1229는 심혈관계에 대한 체내 평가에서 심전도 항목에 30 mg/kg 용량까지 아무런 영향을 끼치지 않았다.
  - 안전성약리시험 결과, 임상 권장 용량에서 노출(AUC 및 Cmax)에 대하여의 노출도 마진(safety margin) 확인시 높은 안전력을 확보하였다.
- 약동학시험
  - 랫드 및 개에서 단회투여 약동학 결과 DA-1229의 절대 생체이용률은 각각 27.2%~90.5% 및 59.8~75.5%였다. 약동학의 동물 성차 영향은 없었으며, 일부 독성동태 시험(랫드 13주, 26주)에서 축적이 관찰되었다.
  - DA-1229는 동물과 사람 간 마이크로솜 및 간세포에서 대사적으로 안정하다. 총 9개의 대사체(M3~8, M13, M16, M17)가 랫드 또는 개의 생체시료 중 발견되었다. 사람의 혈장과 뇨에서는 5개의 대사체(M5, M7, M8, M13, M16)가 발견되었다. 이 대사체들과 관련된 반응은 hydroxylation, glucuronidation, sulfation 및 hydrolysis등이다. 예보글립틴은 CYP3A4에 의해 M7및 M8으로 hydroxylation되며, M7은 UGT2B7에 의해 M16으로 glucuronidation되는 주 대사체의 대사경로를 규명하였다.
  - DA-1229 미변화체는 랫드에서 주로 뇨로 정맥 투여시 15.8%, 경구 투여시 8.42%로 배설되고, 변에서는 각각 4.53% 와 7.60% 였다. [<sup>14</sup>C]DA-1229를 경구 투여한 랫드와 개에서 흡수된 radioactivity는 변으로 배설(랫드 66.5%, 개 53.5%) 및 뇨(랫드 29.7%, 개 43.3%)로 배설되었다. 담즙으로 배설되는 양은 무시할만하다.
  - DA-1229는 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4 저해제는 아니며 CYP1A2, 2B6 및 3A4 유

도 활성은 미미하였다. DA-1229는 P-gp 기질이며, P-gp, BCRP, OAT1, OAT3 OCT2, OATP1B1 및 OATP1B3의 저해제가 아니다.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험결과보고서 GCP 준수
- 국내 2, 3상 임상시험자료 :

임상시험	승인일
DA1229_DM_II 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 DA-1229 경구투여 후 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 치료적 탐색 임상시험	2010.10.06
DA1229_DMC_III Metformin 단독요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에게 evogliptin을 병용투여했을 때 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성약대조, 제 3상 임상시험독요법 시험(CWP-DIANA-301)	2013.04.11
DA1229_DMM_III 운동 및 식사요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에게 evogliptin을 투여했을 때 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제 3상 임상시험	2013.04.04

- 임상시험(DA1229\_DMM\_III, DA1229\_DMC\_III)의 신뢰성 확인을 위한 수시점검 실시
  - 임상시험 수시점검 결과 알림 (임상제도과-7297, 2015.08.18)
    - 위반내용 : DA1229\_DMM\_III 우리처로부터 승인받은 임상시험계획서에는 시험군과 대조군을 2:1의 비율로 모집하도록 되어 있으나, 의뢰자 측의 무작위배정표 생성오류로 시험군과 대조군이 1:1의 비율로 모집되어 임상시험이 진행되었음
    - ⇒ 통계적 검정력 확보로 유효성 평가에는 영향을 미치지 않음

### 6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- CTD 중 임상시험성적자료 : 1상 5건, 2상 1건, 3상 2건

단계	대상	시험명
1상	건강한 성인	DA1229_DM_I
	건강한 성인	DA-1229_DIM_I (메트포르민 상호작용)
	건강한 성인	DA-1229_DICR_I (클래리스로마이신 및 리팜피신 상호작용)
	건강한 성인	DA1229_RI_I (신장장애 환자 약동/약력학 연구)
	건강한 성인	DA1229_BAMB_I (Human mass balance 연구)

2상	제2형 당뇨병 환자	DA1229_DM_II : 제II상 용량설정시험
3상	제2형 당뇨병 환자	DA1229_DMM_III : 단독요법
	제2형 당뇨병 환자	DA1229_DMC_III : 메트포르민 병용요법

### 6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- ※ 제형개발 : 3상 임상시험 제형과 시판용 제형 비교
- 비교용출시험자료 제출

### 6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 요약표

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과	
§ 임상약리								
1상	[DA1229_DM_I] 건강한 남성 시험대상자를 대상으로 DA-1229 경구투여 후, 안전성, 내약성 및 약동학/약력학적 특성을 평가하기 위한 용량군별 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 단회/반복투여, 단계적 증량 임상 1상 시험	A dose block-randomized, double-blind, placebo-controlled, single/multiple dosing, dose-escalation study	건강한 성인  [단회] 각 군별로 10명(시험약 8명, 위약 2명)  [반복] 총 30명	[단회] 위약, 1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40, 60mg  용법 : 공복 시 단회 경구투여, 20mg 투여만 공복 시 또는 식후 단회 경구투여  [반복] 위약, 5, 10, 20mg, 10일 투여		PK/PD 평가  DA-1229 는 단회투여 시 1.25mg . 60mg 용량범위에서, 반복투여 시 5mg . 20mg 용량범위에서 내약성이 확인되었다.  평균 Cmax와 평균 AUClast는 용량 증가에 따라 증가하는 양상을 나타내었다.  시험약의 약동학적 특성은 음식물에 의한 영향을 받지 않았다.  DPP-IV 활성 억제제는 단회투약 시험에서 10mg 이상의 용량에서는 80% 이상의 억제가 24시간 이상 유지되었으며 용량증가에 따라 유지되는 기간도 증가하였다. 반복 투약 기간동안 DPP-IV 억제정도는 80% 이상 유지되었다.		
1상	[DA1229_DIM_I] 건강한 남성 자원을 대상으로 DA-1229 5 mg 과 Metformin IR 1000 mg을 병용하여 경구투여시 약물상호작용을 평가하기 위한 3원 교차, 무작위배정, 공개형, 반복 투여 임상시험	randomized, open-label, multiple-dose, three-treatment, three-period, six-sequence, crossover study	건강한 성인  참여 : 36명 완료 : 33명	D: DA-1229 5 mg qd M: Metformin 1000 mg bid D+M: DA-1229 5 mg qd + Metformin IR 1000 mg bid			DA-1229 단독 반복 투여(R) 대비 병용 반복 투여 시(T)의 AUC <sub>τ,ss</sub> 와 C <sub>max,ss</sub> geometric mean ratio (T/R, 90% CI) 는 각각 1.02 (0.99 - 1.06), 1.06 (1.01 - 1.12) 였으며, Metformin 단독 투여 대비(R) 병용 반복 투여 시(T)의 AUC <sub>τ,ss</sub> 와 C <sub>max,ss</sub> 의 geometric mean ratio (T/R, 90% CI) 는 각각 0.94 (0.89 - 0.98), 0.84 (0.79 - 0.89) 이었다.	
					투여 시기			
		순서	시험자 수	제 1기	제 2기	제 3기		
		A	6	D	M	D+M		
		B	6	D	D+M	M		
		C	6	M	D	D+M		
		D	6	M	D+M	D		
		E	6	D+M	M	D		
		F	6	D+M	D	M		

				- 7일 반복투여, 휴약기 7일
1상	[DA1229_DICR_I] 건강한 성인에서 Clarithromycin 과 Rifampicin 이 DA-1229 의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 공개, 2기, 1순서 약물-약물 상호 작용 시험	공개, 2 기, 1 순서, 약동학, 약물-약물 상호 작용 시험	건강한 성인 각 순서군당 12명, 총 24명	<p>[투여방법]</p> <p>[ Group A ] 클래리스로마이신</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Substrate: DA-1229 5 mg 정으로 D1 오전 9시 및 D10 오전 9시에 1정씩 투여 (총 2회)</li> <li>o Potential Inhibitor: 클래리시드필름코팅정 500 mg (Clarithromycin 500 mg)으로 D8 오전 8시부터 12시간 간격으로 1정씩 2일간 투여 후, D10일 오전 8시부터 12시간 간격으로 D14 오후 8시까지 추가 10회 (총 14회)</li> </ul> <p>[ Group B ] 리팜피신</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Substrate: DA-1229 5 mg 정으로 D1 오전 9시 및 D17 오전 9시에 1정씩 투여 (총 2회)</li> <li>o Potential Inducer: 리포덱스정 600 mg (Rifampicin 600 mg)으로 D8 오전 9시부터 24시간 간격으로 1정씩 9일간 투여 후, D17일 오전 9시경에 추가 1회 투여 (총 10회)</li> </ul> <p>[시험결과]</p> <p>건강한 성인 남성에서 CYP3A4 억제제인 Clarithromycin 은 DA-1229 단회 투여시 DA-1229 의 AUClast 와 Cmax를 약 2배 증가시켰다 (로그변환한 기하평균비; 2.02 [90% CI, 1.93~2.13] (AUClast), 2.17 [90% CI, 1.97~2.38](Cmax)).</p> <p>건강한 성인 남성에서 CYP3A4 유도제인 Rifampicin 은 DA-1229 의 단회 투여시 DA-1229의 AUClast를 약 63% 감소시켰으며 (로그 변환한 기하평균비; 0.37 [90% CI, 0.34~0.41]), Cmax 에는 유의한 차이를 가져오지 않았다 (로그변환한 기하평균비; 1.03 [90% CI, 0.90~1.18]).</p>
1상	[DA1229_RI_I] 신기능 저하 환자 에서 DA-1229(Evoglip tin) 정제의 약동, 약력학적 특성과 내약성을 평가하기 위한 임상시험	단회, 공개, 평행군	정상 환자 8명 경증~중증 신기능 장애 환자 22명	<p>[투여방법]</p> <p>단회 5mg</p> <p>1 군: eGFR 15 mL/min 이상 30 mL/min 미만인 중증 신기능 저하 환자 6명</p> <p>2 군: eGFR 30 mL/min 이상 60 mL/min 미만인 중등증 신기능 저하 환자 8명</p> <p>3 군: eGFR 60 mL/min 이상 90 mL/min 미만인 경증 신기능 저하 환자 8명</p> <p>4 군 : 정상인 8명</p> <p>[시험결과]</p> <p>MDRD eGFR 로 시험대상자 군을 구분하였을 때 Cmax 와 AUClast 의 GMR 과 그 90% CI 는 중증 신기능 저하 환자군에서 1.52 (1.22 - 1.89)와 1.98 (1.59 - 2.46)으로, 중등증 신기능 저하 환자군에서 1.32 (1.08 - 1.61)와 1.8 (1.47 - 2.21)로 관찰되었다. 이에 비해 경증 신기능 저하 환자군에서는 건강한 자원자와 유사한 정도의 혈장 약물 노출이 관찰되었으며 Cmax 와 AUClast의 GMR 과 그 90% CI 는 1.04 (0.85 - 1.27)와 1.2 (0.98 - 1.47)이었다.</p>

1상	[DA1229_BAMB_I (QBR117364)] 건강한 남성 자 원자를 대상으로 Evogliptin 의 절 대생체이용률과 흡수, 대사, 배설 을 평가하기 위한 1 상, 공개, 2-Part Microtracer 시 험	공개, 2파트	건강한 남성 파트 1 6명 파트 2 6명	[투여방법]																																																
				<ul style="list-style-type: none"> <li>파트 1</li> <li>- A 요법: Evogliptin 5mg 정제를 단회 경구 투여</li> <li>- B 요법: [14C]-Evogliptin 20 µg (목표 방사능 용량 24.1 kBq (651 nCi) 14C) 을 경구 투여(A 요법)의 Tmax (투여 후 약 4 시간 시점) 에 infusion 이 끝나도록 10 분 간 정맥 투여</li> <li>파트 2</li> <li>- C 요법:[14C]-Evogliptin 5mg (방사능 용량 37.0 kBq [1000 nCi] 14C이하) 용액을 단회 경구 투여</li> </ul>																																																
				[시험 결과]																																																
				<ul style="list-style-type: none"> <li>파트 1</li> </ul>																																																
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Regimen Route Dose Analyte No. of Subjects</th> <th>A Oral 5 mg DA-1229 N = 6</th> <th>B IV 20 µg [14C]-DA-1229 N = 6</th> <th>B IV 20 µg Total Radioactivity N = 6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax (h)<sup>a</sup></td> <td>5.00 (2.00-10.00)</td> <td>0.17 (0.08-0.17)</td> <td>0.17 (0.08-0.17)</td> </tr> <tr> <td>Cmax (ng/mL)<sup>b</sup></td> <td>4.57 (20.4)</td> <td>0.781 (28.1)</td> <td>0.756 (17.7)</td> </tr> <tr> <td>AUC(0-last) (ng.h/mL)<sup>b</sup></td> <td>189 (23.5)</td> <td>1.51 (30.8)</td> <td>1.91 (28.5)</td> </tr> <tr> <td>AUC(0-inf) (ng.h/mL)<sup>b</sup></td> <td>194 (24.3)</td> <td>1.56 (31.3)</td> <td>2.02 (27.7)</td> </tr> <tr> <td>T1/2 (h)</td> <td>53.59 (15.3)</td> <td>46.53 (27.4)</td> <td>45.19 (27.5)</td> </tr> <tr> <td>MRT (h)</td> <td>55.09 (15.9)</td> <td>41.61 (25.2)</td> <td>39.76 (27.1)</td> </tr> <tr> <td>CL (mL/min)</td> <td>NC</td> <td>216 (31.4)</td> <td>NC</td> </tr> <tr> <td>Vz (L)</td> <td>NC</td> <td>868 (10.1)</td> <td>NC</td> </tr> <tr> <td>Vss (L)</td> <td>NC</td> <td>538 (16.2)</td> <td>NC</td> </tr> <tr> <td>F(0-last) (%)</td> <td>50.220 (17.3)</td> <td>NC</td> <td>NC</td> </tr> <tr> <td>F(0-inf) (%)</td> <td>50.247 (17.1)</td> <td>NC</td> <td>NC</td> </tr> </tbody> </table>	Regimen Route Dose Analyte No. of Subjects	A Oral 5 mg DA-1229 N = 6	B IV 20 µg [14C]-DA-1229 N = 6	B IV 20 µg Total Radioactivity N = 6	Tmax (h) <sup>a</sup>	5.00 (2.00-10.00)	0.17 (0.08-0.17)	0.17 (0.08-0.17)	Cmax (ng/mL) <sup>b</sup>	4.57 (20.4)	0.781 (28.1)	0.756 (17.7)	AUC(0-last) (ng.h/mL) <sup>b</sup>	189 (23.5)	1.51 (30.8)	1.91 (28.5)	AUC(0-inf) (ng.h/mL) <sup>b</sup>	194 (24.3)	1.56 (31.3)	2.02 (27.7)	T1/2 (h)	53.59 (15.3)	46.53 (27.4)	45.19 (27.5)	MRT (h)	55.09 (15.9)	41.61 (25.2)	39.76 (27.1)	CL (mL/min)	NC	216 (31.4)	NC	Vz (L)	NC	868 (10.1)	NC	Vss (L)	NC	538 (16.2)	NC	F(0-last) (%)	50.220 (17.3)	NC	NC	F(0-inf) (%)	50.247 (17.1)	NC	NC
Regimen Route Dose Analyte No. of Subjects	A Oral 5 mg DA-1229 N = 6	B IV 20 µg [14C]-DA-1229 N = 6	B IV 20 µg Total Radioactivity N = 6																																																	
Tmax (h) <sup>a</sup>	5.00 (2.00-10.00)	0.17 (0.08-0.17)	0.17 (0.08-0.17)																																																	
Cmax (ng/mL) <sup>b</sup>	4.57 (20.4)	0.781 (28.1)	0.756 (17.7)																																																	
AUC(0-last) (ng.h/mL) <sup>b</sup>	189 (23.5)	1.51 (30.8)	1.91 (28.5)																																																	
AUC(0-inf) (ng.h/mL) <sup>b</sup>	194 (24.3)	1.56 (31.3)	2.02 (27.7)																																																	
T1/2 (h)	53.59 (15.3)	46.53 (27.4)	45.19 (27.5)																																																	
MRT (h)	55.09 (15.9)	41.61 (25.2)	39.76 (27.1)																																																	
CL (mL/min)	NC	216 (31.4)	NC																																																	
Vz (L)	NC	868 (10.1)	NC																																																	
Vss (L)	NC	538 (16.2)	NC																																																	
F(0-last) (%)	50.220 (17.3)	NC	NC																																																	
F(0-inf) (%)	50.247 (17.1)	NC	NC																																																	
				NC: Not Calculated, <sup>a</sup> Median (range), <sup>b</sup> ng equivalent for total radioactivity																																																
				<ul style="list-style-type: none"> <li>파트 2</li> </ul>																																																
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Regimen Route Dose Analyte No. of Subjects</th> <th>C Oral 5 mg DA-1229 N = 6</th> <th>C Oral 5 mg M7 N = 6</th> <th>C Oral 5 mg M8 N = 6</th> <th>C Oral 5 mg Total Radioactivity N = 6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tmax (h)<sup>a</sup></td> <td>6.00 (3.00-6.02)</td> <td>6.01 (3.00-8.00)</td> <td>6.01 (3.00-8.00)</td> <td>6.00 (2.00-8.00)</td> </tr> <tr> <td>Cmax (ng/mL)<sup>b</sup></td> <td>4.54 (14.5)</td> <td>0.419 (26.8)</td> <td>0.408 (33.5)</td> <td>10.1 (18.9)</td> </tr> <tr> <td>AUC(0-last) (ng.h/mL)<sup>b</sup></td> <td>196 (15.3)</td> <td>9.75 (28.2)</td> <td>12.1 (34.9)</td> <td>370 (22.7)</td> </tr> <tr> <td>AUC(0-inf) (ng.h/mL)<sup>b</sup></td> <td>202 (16.5)</td> <td>10.3 (28.2)</td> <td>12.9 (33.4)</td> <td>392 (23.6)</td> </tr> <tr> <td>T1/2 (h)</td> <td>55.24 (8.4)</td> <td>18.81 (24.6)</td> <td>25.16 (32.3)</td> <td>46.20 (21.8)</td> </tr> <tr> <td>MRT (h)</td> <td>55.08 (18.3)</td> <td>25.97 (22.7)</td> <td>34.79 (21.4)</td> <td>53.20 (20.8)</td> </tr> <tr> <td>AUC(0-inf) M/P ratio</td> <td>NC</td> <td>0.049 (14.5)</td> <td>0.061 (17.9)</td> <td>NC</td> </tr> <tr> <td>Cmax M/P ratio</td> <td>NC</td> <td>0.089 (13.7)</td> <td>0.086 (21.1)</td> <td>NC</td> </tr> </tbody> </table>	Regimen Route Dose Analyte No. of Subjects	C Oral 5 mg DA-1229 N = 6	C Oral 5 mg M7 N = 6	C Oral 5 mg M8 N = 6	C Oral 5 mg Total Radioactivity N = 6	Tmax (h) <sup>a</sup>	6.00 (3.00-6.02)	6.01 (3.00-8.00)	6.01 (3.00-8.00)	6.00 (2.00-8.00)	Cmax (ng/mL) <sup>b</sup>	4.54 (14.5)	0.419 (26.8)	0.408 (33.5)	10.1 (18.9)	AUC(0-last) (ng.h/mL) <sup>b</sup>	196 (15.3)	9.75 (28.2)	12.1 (34.9)	370 (22.7)	AUC(0-inf) (ng.h/mL) <sup>b</sup>	202 (16.5)	10.3 (28.2)	12.9 (33.4)	392 (23.6)	T1/2 (h)	55.24 (8.4)	18.81 (24.6)	25.16 (32.3)	46.20 (21.8)	MRT (h)	55.08 (18.3)	25.97 (22.7)	34.79 (21.4)	53.20 (20.8)	AUC(0-inf) M/P ratio	NC	0.049 (14.5)	0.061 (17.9)	NC	Cmax M/P ratio	NC	0.089 (13.7)	0.086 (21.1)	NC			
Regimen Route Dose Analyte No. of Subjects	C Oral 5 mg DA-1229 N = 6	C Oral 5 mg M7 N = 6	C Oral 5 mg M8 N = 6	C Oral 5 mg Total Radioactivity N = 6																																																
Tmax (h) <sup>a</sup>	6.00 (3.00-6.02)	6.01 (3.00-8.00)	6.01 (3.00-8.00)	6.00 (2.00-8.00)																																																
Cmax (ng/mL) <sup>b</sup>	4.54 (14.5)	0.419 (26.8)	0.408 (33.5)	10.1 (18.9)																																																
AUC(0-last) (ng.h/mL) <sup>b</sup>	196 (15.3)	9.75 (28.2)	12.1 (34.9)	370 (22.7)																																																
AUC(0-inf) (ng.h/mL) <sup>b</sup>	202 (16.5)	10.3 (28.2)	12.9 (33.4)	392 (23.6)																																																
T1/2 (h)	55.24 (8.4)	18.81 (24.6)	25.16 (32.3)	46.20 (21.8)																																																
MRT (h)	55.08 (18.3)	25.97 (22.7)	34.79 (21.4)	53.20 (20.8)																																																
AUC(0-inf) M/P ratio	NC	0.049 (14.5)	0.061 (17.9)	NC																																																
Cmax M/P ratio	NC	0.089 (13.7)	0.086 (21.1)	NC																																																
				NC: Not Calculated, <sup>a</sup> Median (range), <sup>b</sup> ng equivalent for total radioactivity																																																

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

##### 1) 제1상 단회/반복 투여시험 [DA1229\_DM\_I]

- 1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40, 60 mg을 공복 시 및 10mg을 고지방 식후 단회투여하여 DA1229를 약동학을 평가하였다.
- 모든 용량군에서 Tmax의 중앙값은 3.0~5.5h, 평균 소실반감기(t1/2)는 32.5~39.8h 였다. 단회 투여 시험에서의 평균 신장청소율 (CLR)은 모든 용량군에서 2.9~12.3 L/h 범위였으며, 신장 분획 배설율 (fe)은 0.15~0.28이었다.
- 단회투여에서 약동학적 선형성을 평가하기 위하여 파워모형(power model)을 적용하였을 경우, 기울기 계수의 95% 신뢰구간이 Cmax 0.94~1.07, AUClast 0.89~1.01 로 약동학적 선형성을 나타내었으나, Cmax/Dose, AUClast/Dose에 대하여 용량군별로 분산분석법으로 비교하였을 때에는 약동학적 선형성을 증명하지 못하였다. 그러나 1.25~20 mg 용량군 사이에서는 약동학적으로 linear 하여, 치료 용량 범위(2.5~20mg)을 고려할 때 해당 범위 내에서는 linear 한 것으로 확인하였다.
- 5, 10, 20 mg을 공복 시 10일 동안 반복투여 후 DA-1229의 약물동태를 평가하였다.

- 반복투여시험에서 파워모형(power model)을 적용하였을 경우, 기울기 계수의 95% 신뢰구간이 Cmax 0.91~1.33, AUClast 0.78~1.08로 약동학적 선형성을 확인하였다. 그러나 Cmax,ss/Dose, AUCl,ss/Dose에 대하여 용량군별로 ANOVA로 비교하였을 때, 약동학적 선형성을 증명하지는 못하였다.

## 2) Human-mass balance 시험(영국) [DA-1229\_BAMA\_I]

- 건강한 남성 자원자를 대상으로 Evogliptin 의 절대생체이용률과 흡수, 대사, 배설을 평가하기 위한 1 상, 공개, 2-Part Microtracer 시험

### o 파트 1

A 요법: Evogliptin 5mg 정제를 단회 경구 투여

B 요법: [<sup>14</sup>C]-Evogliptin 20 µg (목표 방사능 용량 24.1 kBq (651 nCi) <sup>14</sup>C) 을 경구 투여(A 요법)의 Tmax (투여 후 약 4 시간 시점)에 infusion 이 끝나도록 10 분 간 정맥 투여

### o 파트 2

C 요법: [<sup>14</sup>C]-Evogliptin 5mg (방사능 용량 37.0 kBq [1000 nCi] <sup>14</sup>C이하) 용액을 단회 경구 투여

- (파트 1) [<sup>14</sup>C]-Evogliptin의 반감기는 46.53 h으로 이전에 보고된 값보다 약간 길었다. Evogliptin 의 절대생체이용률은 50.247% 였다.
- (파트 2) Evogliptin은 총 방사능(total radioactivity)의 약 52%에 해당하였고, 대사체인 M7과 M8 은 각각 총 방사능(total radioactivity)의 2.6% 와 3.3%에 해당되었고, Evogliptin까지 합치면 총 방사능(total radioactivity)의 57%를 차지하였다.

- Mass Balance 결과, [<sup>14</sup>C]-Evogliptin 을 경구 투여 후 총 방사능(total radioactivity) 용량의 평균 88.9%(74.9%~ 93.9%)가 뇨와 변을 통해 회수되었다. 변에서의 평균 회수율은 42.8%이고, 뇨에서의 평균 회수율은 46.1%였다.

- 대사체 분석(radioprofiling)에서 주 순환체는 Evogliptin 로 fTRA 의 71.49%를 차지했다. 혈장에서 주요한 대사체는 M16(fTRA 의 8.39%), M8(5.24%), M7(3.06%) 순으로 나타났다. M16 이 혈장에서 가장 많은 비율을 차지하는 대사체로 측정되었으며 이는 개를 대상으로 한 PK 결과와 일치했다. Evogliptin 를 제외하고 혈장에서 발견된 모든 대사체는 총 방사능(total radioactivity)의 10% 이하로 계산되었다.

Evogliptin 은 뇨와 변에서도 마찬가지로 각각 56.76%, 57.73%을 차지하는 주 배설체임이 확인되었다. M16 은 뇨에서 가장 큰 비율을 차지하는 대사체로 나타났으나, 변에서는 검출되지 않았다.

Evogliptin 의 주 대사경로는 M7, M8 로의 oxidation 이었으며, M16 은 M7 의 glucuronide conjugate 이었다. Evogliptin 의 sulphation 된 대사체인 M13 도 검출되었다.

## 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (CTD 5.3.3.3)

### 1) 제1상 신장애 환자 PK/PD [DA1229\_RI\_I]

- 투여방법 : 단회투여 5mg

1 군: MDRD eGFR 15 mL/min 이상 30 mL/min 미만인 중증 신기능 저하 환자 6명

2 군: MDRD eGFR 30 mL/min 이상 60 mL/min 미만인 중등중 신기능 저하 환자 8명

3 군: MDRD eGFR 60 mL/min 이상 90 mL/min 미만인 경증 신기능 저하 환자 8명

4 군 : 정상인 8명

- MDRD eGFR 로 시험대상자 군을 구분하였을 때 Cmax 와 AUClast 의 GMR 과 그 90% CI 는 중 증 신기능 저하 환자군에서 1.52 (1.22 - 1.89)와 1.98 (1.59 - 2.46)으로, 중등증 신기능 저하 환자군에서 1.32 (1.08 - 1.61)와 1.8 (1.47 - 2.21)로 관찰되었다. 이에 비해 경증 신기능 저하 환자군에서는 건강한 자원자와 유사한 정도의 혈장 약물 노출이 관찰되었으며 Cmax 와 AUClast의 GMR 과 그 90% CI 는 1.04 (0.85 - 1.27)와 1.2 (0.98 - 1.47)이었다.

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (CTD 5.3.3.1 및 5.3.3.4)

#### 1) 제1상 단회/반복 투여시험 [DA1229\_DM\_I] 중 식이영향

- 동일한 피험자에서 공복상태 및 고지방식이 후 DA-1229 10mg을 투여하여 약동학적 parameter를 비교한 결과, 공복투여에 대한 고지방식 투여의 geometric mean ratio의 90% 신뢰구간이 Cmax는 1.17(0.96~1.43), AUCinf는 1.00(0.87~1.15)로 음식물에 의한 DA-1229의 생체이용률 차이는 없는 것으로 확인되었다.

#### 2) 메트포르민과의 약물상호작용 [DA1229\_DIM\_I]

- 건강한 남성 자원자를 대상으로 DA-1229 5 mg과 Metformin IR 1000 mg을 병용하여 경구 투여시 약물상호작용을 평가하기 위한 3원 교차, 무작위배정, 공개형, 반복 투여 임상시험

순서군	피험자 수	투여 시기		
		제 1기	제 2기	제 3기
A	6	D	M	D+M
B	6	D	D+M	M
C	6	M	D	D+M
D	6	M	D+M	D
E	6	D+M	M	D
F	6	D+M	D	M

D: DA-1229 5 mg qd

M: Metformin 1000 mg bid

D+M: DA-1229 5 mg qd + Metformin IR 1000 mg bid

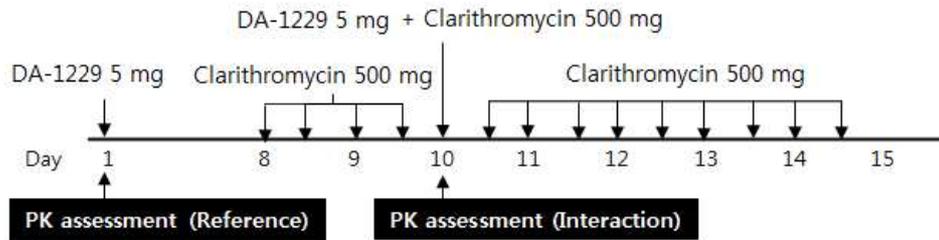
7일 반복투여(7일째 오전 메트포르민 1000mg 투여), 휴약기 7일

- DA-1229 단독 반복 투여(R) 대비 병용 반복 투여 시(T)의 AUC<sub>τ,ss</sub> 와 C<sub>max,ss</sub> geometric mean ratio (T/R, 90% CI) 는 각각 1.02 (0.99 - 1.06), 1.06 (1.01 - 1.12) 였으며, Metformin 단독 투여 대비(R) 병용 반복 투여 시(T)의 AUC<sub>τ,ss</sub> 와 C<sub>max,ss</sub> 의 geometric mean ratio (T/R, 90% CI)는 각각 0.94 (0.89 - 0.98), 0.84 (0.79 - 0.89) 이었다.

#### 3) 클래리스로마이신과 약물상호작용 [DA1229\_DICR\_I]

- 건강한 성인에서 Clarithromycin 과 Rifampicin 이 DA-1229 의 약동학적 특성에 미치는영향을 평가하기 위한 공개, 2기, 1순서 약물-약물 상호작용 시험

[ Group A ]



- o Substrate: DA-1229 5 mg 정으로 D1 오전 9시 및 D10 오전 9시에 1정씩 투여 (총 2회)
- o **Potential Inhibitor:** 클래리스드필름코팅정 500 mg (Clarithromycin 500 mg)으로 D8 오전 8시부터 12시간 간격으로 1정씩 2일간 투여 후, D10일 오전 8시경부터 12시간 간격으로 D14 오후 8시까지 추가 10회 (총 14회)

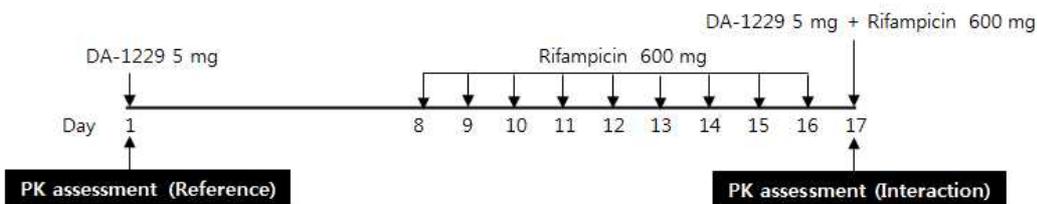
- (결과) DA-1229 단독 또는 Clarithromycin 과 병용투여 후 DA-1229의 AUClast 는 각각 169832 h\*ng/L (CV 19.2%) 와 342361 h\*ng/L (CV 15.9%) 이었고, 로그변환한 값의 평균을 이용하였을 때 기하평균비(2기/1기, (S+CAM)/S)와 이의 90% 신뢰구간은 2.0232 (1.9258~2.1255) 였다. Cmax 의 경우, 단독 투여 시, 5053 ng/L (CV 25.4%), Clarithromycin 병용투여 시, 10815 ng/L (CV 20.0%) 였고, 로그변환한 값의 평균을 이용하였을 때 기하평균비(2기/1기, (S+CAM)/S)와 이의 90% 신뢰구간은 2.1655 (1.9677~2.3831) 였다.

\* 클래리스로마이신 : CYP3A4 strong inhibitor

4) 리팜피신과의 약물상호작용 [DA1229\_DICR\_I]

- 건강한 성인에서 Clarithromycin 과 Rifampicin 이 DA-1229 의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하기 위한 공개, 2기, 1순서 약물-약물 상호작용 시험

[ Group B ]



- o Substrate: DA-1229 5 mg 정으로 D1 오전 9시 및 D17 오전 9시에 1정씩 투여 (총 2회)
- o **Potential Inducer:** 리포텍스정 600 mg (Rifampicin 600 mg)으로 D8 오전 9시경부터 24시간 간격으로 1정씩 9일간 투여 후, D17일 오전 9시경에 추가 1회 투여 (총 10회)

- DA-1229 단독 또는 Rifampicin 처치 후 투여한 DA-1229의 AUClast 는 각각 153965 h\*ng/L (CV 23.3%) 와 58831 h\*ng/L (CV 39.4%) 이었고, 로그변환한 값의 평균을 이용하였을 때 기하평균비(2기/1기, (S+RFP)/S)와 이의 90% 신뢰구간은 0.3712 (0.3351~0.4113) 였다. Cmax 의 경우, 단독 투여 시, 4699 ng/L (CV 27.3%), Rifampicin 병용투여 시, 4856 ng/L (CV 31.4%) 였고, 로그변환한

값의 평균을 이용하였을 때 기하평균비(2기/1기, (S+CAM)/S)와 이의 90% 신뢰구간은 1.0270 (0.8971~1.1756) 였다.

\* 리팜피신 ; CYP3A4 inducer

#### 6.4.4. 집단 약동학시험

#### 6.4.5. 약력학시험(PD) (CTD 5.3.4)

##### 1) 제1상 단회/반복 투여시험 [DA1229\_DM\_I]

- 단회투여시험에서 약력학 파라미터인 DPP-IV 활성 억제정도를 %로 표현하였을 때, 억제정도가 최대에 이르는 시간(Tmax)은 2.5~5.5h였다. 최대 억제 정도는 용량증가에 따라 증가하여 60mg에서는 97.1%에 이르렀다. 또한 10mg 이상의 용량에서는 80% 이상의 DPP-IV 활성 억제가 24시간 이상 유지되었으며 용량증가에 따라 유지되는 기간도 증가하였다.
- 반복투여시험에서 항정상태에 이르렀을 때(Day 10) 시간에 따른 기저치 대비 DPP-IV 활성억제 정도는 약물 투여 후 3.5~5.0시간에 최대 억제 효과가 나타났다. 모든 DA-1229 용량군에서 약물이 항정상태에 이르렀을 때 80% 이상의 DPP-IV 활성 억제가 24시간 이상 유지되고 있었다. 80% 이상의 억제 정도를 보이는 시간을 산출하였을 때 Day 10 마지막 약물 투여 후 5, 10, 20mg 군에서 각각 35.8시간, 48.0시간, 66.0시간 이후 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

##### 2) 제1상 신장에 환자 PK/PD [DA1229\_RI\_I]

- MDRD eGFR 로 시험대상자 군을 구분하여 분석하였을 때 Emax 와 AUEClast 의 GMR 과 그 90% CI 는 중증 신기능 저하 환자군에서 1.01 (0.99 - 1.04)과 1.39 (1.23 - 1.57)로, 중등증 신기능 저하 환자군에서 0.98 (0.96 - 1)과 1.17 (1.04 - 1.31)로 관찰되었다. 이에 비해 경증 신기능 저하 환자군에서는 건강한 자원자와 유사한 정도의 약력학 파라미터들이 관찰되었으며 Emax 와 AUEClast 의 GMR 과 그 90% CI 는 0.99 (0.97 - 1.02 )와 0.99 (0.88 - 1.1) 이었다. 또한 신기능이 감소할수록 혈장 내 DPP-4 inhibition 이 80% 이상으로 유지되는 시간이 통계적으로 유의하게 증가하였다.

#### 6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

##### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험제목 (번호/사멸명)	디자인	대상환자 피험자수	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
<b>§ Efficacy 2상</b>							
2상	[DA1229_DM_II] 운동 및 식이 요법으로 혈 당 조절이 불충분한 제 2 형 당뇨병 환자를 대상으 로 DA-	위약 대조, 무작위화, 이중눈가림, 병행군 간 비교시험	제2형 당뇨병 환자 (HbA1c 7.0% ~ 10.0%)	2.5, 5, 10mg 또는 위약을 1 일 1회 투여	12주	• 유효성 결과 주 유효성 평가변수 HbA1c 의 Baseline 대 비 변화량(Change from Baseline in Hemoglobin A1c)의 평균은 Placebo 군 -0.09±0.72, DA-1229 2.5mg 군 - 0.56±0.68,	

	1229 경구투여 후 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 치료적 탐색 임상시험		- 158명		DA-1229 5mg 군 -0.66±0.53, DA-1229 10mg 군 -0.61±0.55 로 DA-1229 5mg군에서 가장 효과가 좋았으며, 시험군의 모든 용량군에서 Placebo 대비 유의한 효과를 나타내었다(DA-1229 2.5mg: p=0.0014, DA-1229 5mg: p<0.0003, DA-1229 10mg: p<0.0002).
--	--	--	--------	--	---

§ Efficacy 3상

Monotherapy

3상	[DA1229_DMM_III] 운동 및 식사요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에게 evogliptin를 투여했을 때 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제 3상 임상시험 (24주+28주 연장)	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center, dose confirmatory design	제2형 당뇨병 환자 (HbA1c 6.5% ~ 10.0%) - 160명	5mg 또는 위약을 1일 1회 투여	24주 +28주 연장	<ul style="list-style-type: none"> <li>유효성 결과</li> <li>1. HbA1c 0 주 대비 24 주 시점에서의 HbA1c 변화량은 Placebo 군은 0.05±0.76, DA-1229 군은 -0.23±0.76 이었고, Placebo 군은 0 주 대비 HbA1c 가 증가한 반면 DA-1229 군은 0 주 대비 HbA1c 가 감소한 결과를 나타내었다. 0 주 대비 24 주 시점에서 HbA1c 의 변화량에 대한 투여군 간 비교에서 Placebo 군과 DA-1229 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (p&lt;.0001).</li> <li>2. FPG 24주 시점에서 FPG의 0주 대비 변화량이 Placebo군은 7.22±28.90이고, DA-1229군은 0.14±26.98이었다. 투여군 간 비교에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.0453).</li> </ul>
----	---	--	---	---------------------	-------------	--

Add-on combination therapy

3상	[DA1229_DMC_III] Metformin 단독요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에게 DA-1229를 병용투여했을 때 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성약대조, 임상 3상시험 (24주+28주 연장)	A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, multi-center, dose confirmatory design	제2형 당뇨병 환자 (HbA1c 6.5% ~ 11%) -metformin을 1일 1,000mg 이상 용량으로 복용 중인 환자 -222명	시험군 : 에보글립틴 5mg 1일 1회 (메트포르민과 병용투여) 대조군 : 시타글립틴 100mg 1일 1회 (메트포르민과 병용투여)	24주 +28주 연장	<ul style="list-style-type: none"> <li>유효성 결과</li> <li>1. HbA1c 유효성 평가 결과를 살펴보면, 주 유효성 평가변수인 baseline(0 주) 대비 24 주 시점에서 HbA1c(%) 변화량은 Sitagliptin 군 -0.65±0.61, DA-1229 군 -0.59±0.61 로, 두군의 평균 차이(시험군-대조군)는 0.06[95% C.I.: -0.10, 0.22]이었고, 95% 양측 신뢰구간의 상한치가 0.22%로 비열등성 한계인 0.35% 미만으로 Sitagliptin 에 대한 DA-1229 의 비열등성이 입증되었다.</li> </ul>
----	--	---	---	--	-------------	---

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 1) 임상시험[DA1229\_DMM\_III] : 운동 및 식사요법으로 혈당 조절이 불충분한 제 2 형 당뇨병 환자에게 evogliptin을 투여했을 때 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제 3 상 임상시험

- 시험대상자 : 스크리닝 전 6 주 이상의 혈당강하제로 치료받지 않은 자 제2형 당뇨병 환자, 스크리닝 시 HbA1c 수치가 6.5 % 이상 10.0 % 이하인 자
- 투여군 : 위약 80명, DA1229 80명 (등록)

모시험	위약	DA1229 50mg
등록	80명	80명
종료	75명	72명
연장	위약/DA1229	DA1229 50mg
등록	64	65
종료	62	60

- 투여기간 : 24주 + 연장시험 28주

#### <유효성 시험결과>

- 1차 평가변수 : 기저치 대비 24 주 투여 후의 HbA1c 변화량
  - 0 주 대비 24 주 시점에서의 HbA1c 변화량은 Placebo 군은  $0.05 \pm 0.76$ , DA-1229 군은  $-0.23 \pm 0.76$  이었고, Placebo 군은 0 주 대비 HbA1c 가 증가한 반면 DA-1229 군은 0 주 대비 HbA1c 가 감소한 결과를 나타내었다. 0 주 대비 24 주 시점에서 HbA1c 의 변화량에 대한 투여군 간 비교에서 Placebo 군과 DA-1229 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p < .0001$ ).
- 이차평가변수 : FPG
- 이차평가변수 : GLP-1
  - Total GLP-1 결과, 0 주 대비 24 주 시점에 Total GLP-1 의 변화량이 Placebo 군은  $-17.68 \pm 10.38$ , DA-1229 군은  $-10.62 \pm 8.94$  으로 두 군 모두 통계적으로 유의하게 감소하였고(Placebo 군:  $p = 0.0004$ , DA-1229 군:  $p = 0.0011$ ), 투여군 간 비교에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p = 0.0946$ ).
- 이차평가변수 : HOMA-β
- 이차평가변수 : 목표 당화혈색소 도달 비율
- 52주 연장시험에서 E-FA set 에서 24 주 대비 52 주시점에서의 HbA1c 변화량은 Placebo/DA-1229 군은  $-0.36 \pm 0.69$ , DA-1229/DA-1229 군은  $0.01 \pm 0.41$  이었다. E-TD set에서 모시험에서 시험군에 등록된 DA-1229/DA-1229 군은 0 주와 52 주 시점에 HbA1c 의 차이가  $-0.36 \pm 0.55$  로 투여군 내 비교에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p < .0001$ ).

#### <안전성 시험결과>

- 이상반응은 Placebo 군 28 명(35.0%, 47 건), DA-1229 군 26 명(33.3%, 41 건)에서 발현하였으며, 이 중 임상시험용약품과의 인과관계가 있다고 판단된 이상약물반응이 발현한 대상자는 DA-1229 군에서만 4 명(5.1%, 4 건)으로 이상반응 및 이상약물반응 발현율에 대해 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다(이상반응  $p = 0.8252$ , 이상약물반응  $p = 0.0571$ ). 중대한 이상반응이 발현한 대상자는 Placebo 군에서 1 명(1.3%, 1 건)이었고, 임상시험용약품과의 인과관계가 있다고 판단된 중대한 이상약물반응은 존재하지 않았으며, 중대한 이상반응 발현율에서 투여군 간 유의한 차이는 나타나지 않았다( $p = 1.0000$ ).

2) 임상시험 [DA1229\_DMC\_III] Metformin 단독요법으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에게 DA-1229를 병용투여했을 때 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 활성약대조, 임상 3상시험

- 시험대상자 : 스크리닝 이전에 12 주 이상 metformin 단독요법으로 치료를 받은 자 중 최근 6 주 이상 metformin 을 1일 1,000mg 이상 용량으로 복용 중인 제 2형 당뇨병 환자, 스크리닝 시 HbA1c 수치가 6.5 % 이상 11.0 % 이하인 자

• 투여군 :

모시험	시타글립틴 100mg QD	에보글립틴 5mg
등록(무작위배정)	110	112
완료	100	105
연장시험	시타글립틴/DA-1229	에보글립틴 5mg
등록	91	94
완료	89	85

- 투여기간 : 24주 + 연장시험 28주

<유효성 시험결과>

- 1차 평가변수 : 기저치 대비 24 주 투여 후의 HbA1c 변화량 (즉, 24 주 투여 후의 HbA1c 값 - 기저에서의 HbA1c 값)
  - HbA1c 의 baseline(0 주) 대비 24 주 시점에서 HbA1c(%) 변화량은 Sitagliptin 군  $-0.65 \pm 0.61$ , DA-1229 군  $-0.59 \pm 0.61$  로 두 군 모두 baseline(0 주) 대비 감소한 결과를 나타내었다. 투여군 내 비교에서 baseline(0 주) 대비 24 주 시점에서 HbA1c 의 변화량은 두 군 모두 통계적으로 유의하게 감소한 것으로 확인되었다(Sitagliptin 군:  $p < 0.0001$ , DA-1229 군:  $p < 0.0001$ ). HbA1c 의 baseline(0 주) 대비 24 주 변화량의 평균 차이(시험군-대조군)는  $0.06$ [95% C.I.:  $-0.10, 0.22$ ]로, 95% 양측 신뢰구간의 상한치가 0.22%로 비열등성 한계인 0.35% 미만으로 Sitagliptin 에 대한 DA-1229 의 비열등성이 입증되었다.
  - 주 유효성 평가변수에 대한 민감도 평가를 위해 증화요인으로 고려된 임상시험실시기관 및 HbA1c(스크리닝 시점의 HbA1c 8.5% 미만, 8.5% 이상)를 보정한 추가 분석을 실시하였다. 투여군 및 공변량(임상시험실시기관, HbA1c)에 대한 주효과 및 2 차 교호작용을 고려한 분석 결과, 2 차 교호작용은 모두 통계적으로 유의하지 않았으며, 최종적으로 임상시험실시기관과 HbA1c 를 보정한 공분산 분석(analysis of covariance)을 실시하였다. 분석 결과 baseline(0 주) 대비 24 주 변화량의 보정 평균 차이(시험군-대조군)는  $0.10$ [95% C.I.:  $-0.06, 0.26$ ]으로, 95% 양측 신뢰구간의 상한치가 0.26%로 나타나 FA set 결과와 동일하게 Sitagliptin 에 대한 DA-1229 의 비열등성을 확인하였으며, 임상시험실시기관의 효과는 없었고, HbA1c 의 효과는 존재하였다(임상시험실시기관:  $p=0.4632$ , HbA1c:  $p < 0.0001$ ).
- 이차평가변수 : FPG
- 이차평가변수 : HbA1c response rate(6.5% 미만)
- 이차평가변수 : HOMA-β
- 52주 연장시험에서 E-FA set에서 24 주 대비 52 주시점의 HbA1c(%) 변화량이 Sitagliptin/DA-1229

군은  $0.28 \pm 0.59$ , DA-1229/DA-1229 군은  $0.15 \pm 0.42$  였다. 두 군 모두 24 주 대비 52 주의 HbA1c 수치가 통계적으로 유의하게 증가한 것으로 확인되었다(Sitagliptin/DA-1229 군:  $p < 0.0001$ , DA-1229/DA-1229 군:  $p = 0.0045$ ). E-TD set에서 모시험에서 시험군에 등록된 DA-1229/DA-1229 군은 0 주 대비 52 주 시점에 HbA1c(%)의 변화량이  $-0.44 \pm 0.65$  로 통계적으로 유의하게 감소한 것으로 확인되었다( $p < 0.0001$ ).

#### <안전성 시험결과>

- 이상반응은 Sitagliptin 군에서 39.8%(43/108 명, 76 건), DA-1229 군에서 45.0%(50/111 명, 84 건)에서 발현하였으며, 이상반응 발현율에 대해 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다( $p = 0.4337$ ). 중대한 이상반응은 Sitagliptin 군에서 5.6%(6/108 명, 7 건), DA-1229 군에서 3.6%(4/111 명, 4 건) 발현하였으며, 중대한 이상반응 발현율에 대해 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다( $p = 0.5346$ ). 이 중 임상시험용의약품과의 인과관계가 있다고 판단된 중대한 이상약물반응은 한 건도 없는 것으로 확인되었다.

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

#### 1) 임상시험 [DA1229\_DM\_II] 운동 및 식이 요법으로 혈당 조절이 불충분한 제 2 형 당뇨병 환자를 대상으로 DA-1229 경구투여 후 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 치료적 탐색 임상시험(2상 임상시험)]

- 시험대상자 : HbA1c가 7.0% 이상 10% 이하인 환자
- 투여군 : 위약 38명, DA-1229 2.5mg군에 40명, 5mg군에 43명, 10mg군에 37명 등록
- 투여기간 : 12주

#### <유효성 시험결과>

- 1차 평가변수 : 기저치 대비 12 주 투여 후의 HbA1c 변화량
  - HbA1c 의 Baseline 대비 변화량의 평균은 Placebo 군에서  $-0.09 \pm 0.72$ , DA-1229 2.5mg 군  $-0.56 \pm 0.68$ , DA1229 5mg 군  $-0.66 \pm 0.53$ , DA-1229 10mg 군  $-0.61 \pm 0.55$  이었고, 시험군과 위약대조군과의 차이는 2.5mg 군에서  $0.47 \pm 0.70$ , 5mg 군에서  $0.57 \pm 0.62$ , 10mg 군에서  $0.53 \pm 0.64$  였다. 시험군의 용량군 간 효과를 살펴보면 DA-1229 5mg 군에서의 효과가 2.5mg 또는 10mg 군보다 더 높았음을 알 수 있었다. 투여군 간 HbA1c Baseline 대비 변화량은 통계적으로 유의한 차이를 나타내었으며( $p < 0.0001$ ), 시험군의 모든 용량군에서 Placebo 대비 유의한 효과를 나타내었다(DA-1229 2.5mg:  $p = 0.0014$ , DA-1229 5mg:  $p < 0.0003$ , DA-1229 10mg:  $p < 0.0002$ ).
- 이차평가변수 : 공복혈당변화율(단위 : mg/dL)
- 이차평가변수 : 6.5%미만, 7%미만 목표달성을

#### <안전성 시험결과>

- 안전성 평가 결과를 요약하면 이상반응은 총 52 명(33.12%, 84 건)에서 발현하였으며, 이 중 이상약물반응이 발현한 피험자는 총 14 명(8.9%, 19 건)으로 Placebo 군 4 명(11.1%, 4 건), DA-1229

2.5mg 군 2 명(5.1%, 4 건), DA-1229 5mg 군 4 명(9.1%, 7 건), DA-1229 10mg 군 4 명(10.5%, 4 건)으로 투여군 간 이상약물반응 발현을 비교에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.7992$ ).

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) : 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 : 해당사항 없음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6) : 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 상기 검토사항 참조

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2상 및 2개의 3상 임상시험에 대하여 개별 평가하였다. 위약대조 및 활성대조군 대비 유의한 이상 반응 증가가 관찰되지 않았다.

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음(국내 개발 신약)

6.6.1 가교시험

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.6.3. 가교자료평가

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제 2 형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제 2 상 시험[DA1229\_DM\_II] 에서 에보글립틴 2.5mg, 5mg, 10 mg(1 일 1 회), 위약을 12 주간 투여했다. 1 차 유효성 평가항목인 투여 전·후의 HbA1c의 변화에 있어서 임상약이 투여된 군과 위약군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 임상약 투여 전의 HbA1c는 위약군  $7.57 \pm 0.87$  %, 에보글립틴 2.5 mg 투여군  $7.67 \pm 0.83$  %, 에보글립틴 5 mg 투여군  $7.58 \pm 0.71$  %, 에보글립틴 10 mg 투여군  $7.71 \pm 0.88$  %이었고, 투여 12 주 후의 결과는 위약군이  $7.49 \pm 1.20$  %로  $-0.09 \pm 0.72$  % 감소한 반면( $p=0.5822$ ), 에보글립틴 투여군에서는 2.5 mg 투여군이  $7.11 \pm 0.78$  %, 5 mg 투여군  $6.92 \pm 0.75$  %, 10 mg 투여군  $7.10 \pm 0.95$  %로 각각  $-0.56 \pm 0.68$  %,  $-0.66 \pm 0.53$  %,  $-0.61 \pm 0.55$  % 씩 투여 전에 비하여 모두 유의하게 감소하였다. 용량 반응성을 확인하기 위한 2상 임상시험에서 5mg과 10mg 투여군에서 유사한 혈당 개선효과가 나타났고, 2.5mg군에 비하여 산술적으로 높은 혈당 개선효과 보였다.
- [DA1229\_DMM\_III] 임상시험에서 1차 유효성 평가변수인 24주 후 HbA1c의 변화량에 대한 위약대비 시험군의 차이에 대해 검정한 결과 위약에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보여 에보글립틴 단독 요법의 효과를 입증하였다.
- [DA1229\_DMC\_III] 임상시험에서 1차 유효성 평가변수인 24주 후 HbA1c의 변화량에 대한 활성대조약과 시험군의 차이에 대해 검정한 결과 0.06으로 95% 신뢰구간 (-0.10, 0.22)로 에보글립틴이 Sitagliptin에 비하여 비열등함을 입증하였다.

**<용법·용량 및 사용상의 주의사항 관련>**

- 이 약 5mg 투여군에서 유효성 및 안전성을 확인하여 권장용량으로 5mg 투여는 타당하며, 식이영향이 나타나지 않았으므로 식사와 관계없이 투여는 타당함
- **[신장애 환자]** 중등도~중등 신장애 환자에서 건강한 성인 대비 AUC가 약 2배 정도 증가함. 이러한 약동학적 변화는 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않을 것으로 판단되어 신장애 환자에 대하여 용량조절 없이 신중투여항 기제는 타당함. ESRD의 경우, 임상시험 경험이 없기 때문에 권장하지 않음의 사용상의 주의사항은 타당함
  - 뇨로 46.1%(방사능) 배설됨. 원체 신장 배설 비율인 fe가 0.17로 신장 배설이 낮으며, 대사체의 경우 활성이 낮아 임상적으로 활성을 나타내지 않음(최소 100배 이상 활성이 낮음)
  - 신장애 환자 PK 증가의 상한치 및 하한치 고려
  - 반복투여독성시험 결과, 5mg 임상권장용량 대비 노출도 마진은 마우스 459배, 랫드 940배, 비글 2342배 이상으로 높은 안전력을 가짐
  - 신장애(중등도, 중증) 환자에서 노출도는 단회투여 10mg과 유사하고, 2상 임상시험에서 12주 투여시 5mg과 10mg 투여군의 안전성과 유효성이 유사함
  - 신장애 환자에서 2.5mg 투여시 PK와 PD 시뮬레이션 결과, 2.5mg 투여시 Cmax 감소로 DPP-4 80% 억제 유지시간이 10시간으로 감소되어 1일 1회 용법으로 유효성을 기대하기 어려울 수 있음
  - DPP-4 저해제는 치료범위가 넓으며, 내약성이 좋은 약물 계열로 용량 의존적으로 관찰되는 이상반응 없음
- **[간장애 환자]** 간장애 환자에 대한 임상시험은 미실시험. in-vitro 시험 결과 간대사 비율이 낮으므로 신중투여항 기제는 타당함

**7. 외국의 사용현황에 관한 자료 : 해당사항 없음**

- 국내개발신약

**8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료**

- 국내 유사제품 : 트라젠타정(리나글립틴), 가브스정(빌다글립틴), 자누비아정(시타글립틴), 온클라이자정(삭사글립틴)