

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022-04-01	접수번호	20220054181
신청구분	신약		
신청인 (회사명)	(주)대웅제약		
제품명	엔블로정0.3밀리그램(이나보글리플로진)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	이나보글리플로진(수171-4-ND)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1정 중 이나보글리플로진 0.3밀리그램		
신청 사항	효능 효과	이 약은 제 2 형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. - 단독요법 - 병용요법	
	용법 용량	제2형 당뇨병 단독요법 및 추가 병용요법 이 약의 권장 용량은 단독요법 및 다른 혈당 강하제와의 추가 병용요법에 대하여 1일 1회 0.3 mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 투약할 수 있다. 특수 집단 신장장애 환자 이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르며, 중등증 및 중증의 신장장애 환자에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m ² 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60 mL/min/1.73m ² 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다. 경증의 신장장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.	
최종 허가 사항	허가일자	2022.11.30.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	이지은 주무관, 이겨레 사무관, 이수정 과장
심사부서	(안유) 신속심사과 (기시) 신속심사과	심사담당자	(안유) 엄소영 주무관, 송영미 연구관, 김희성 과장

	(RMP) 의약품안전평가과		(기시) 윤나영 주무관, 송영미 연구관, 김희성 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서	대전청 의약품실사과	GMP 담당자	안수진 심사원, 이광문 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

- 단독요법
- 병용요법

○ 용법·용량

제 2 형 당뇨병

단독요법 및 추가 병용요법

이 약의 권장 용량은 단독요법 및 다른 혈당 강하제와의 추가 병용요법에 대하여 1 일 1 회 0.3 mg 이다. 이 약은 식사와 관계없이 투약할 수 있다.

특수 집단

신장애 환자

이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르며, 중등증 및 중증의 신장애 환자에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m² 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60 mL/min/1.73m² 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다.

경증의 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 구성 성분에 대해 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 제 1 형 당뇨병 또는 당뇨병성 케톤산증 환자
- 3) 사구체 여과율(eGFR)이 30 mL/min/1.73m² 미만인 환자, 말기 신질환(end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자
- 4) 중등증 및 중증의 간장애 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 체액량 감소 및 신기능 장애가 있는 환자에서의 투여

이 약은 증상성 저혈압이나 크레아티닌의 급격하고 일시적인 변화로 나타날 수 있는 혈관 내 혈량 저하를 유발할 수 있다. 다른 SGLT2 저해제를 투여한 환자에서 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 신기능 장애(eGFR 60 mL/min/1.73m² 미만), 고령자, 루프계 이뇨제 등을 사용하고 있는 환자에서 혈량 저하 또는 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 특징들을 가진 환자에 대해 이 약의 투여를 시작하기 전 체액량 상태 및 신장 기능에 대한 평가가 필요하며, 투여를 시작한 후 저혈압 증상 및 징후와 신기능에 대해 모니터링 한다.

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

- 이 약 투여를 시작 전 및 투여 이후 정기적으로
- 신기능을 감소시킬 수 있는 병용 의약품의 투여 전
- eGFR 60 mL/min/1.73m² 미만인 환자는 보다 빈번하게 한다.

2) 심부전

NYHA class I-II 에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. NYHA class III-IV 에 대한 이 약의 임상시험 경험이 없기 때문에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

3) 간장애 환자

경증의 간장애 환자에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다.

4) 다음의 환자 또는 상태 : 저혈당을 일으킬 우려가 있다.

- 인슐린 및 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와의 병용
- 뇌하수체기능부전 또는 부신부전
- 영양불량상태, 기아상태, 불규칙한 식사섭취, 식사섭취량의 부족 또는 쇠약상태
- 격렬한 근육운동을 한 환자
- 과도한 알코올 섭취자

5) 케톤산증

다른 SGLT2 저해제를 복용한 환자의 임상시험과 시판 후 조사에서 신속한 입원을 필요로 하고 생명을 위협하는 중대한 케톤산증 보고가 확인되었다. 혈당수치가 250 mg/dL (14 mmol/L) 보다 낮더라도 이 약으로 인해 케톤산증이 발생할 수 있으므로 이 약을 투약한 환자에서 심각한 대사성 산증의 증상 및 증후가 있으면 혈당 수치와 관계없이 케톤산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케톤산증으로 의심되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 환자의 상태를 평가하고 적절한 조치를 신속하게 취해야 한다. 케톤산증의 치료는 인슐린과 체액 및 탄수화물의 보충이 필요할 수 있다.

케톤산증의 증상 및 증후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 상복부 통증, 권태 및 호흡 곤란을 포함한다. 일부의 보고에서 케톤산증을 유발한 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병이나 수술로 인한 열량섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 체장장애(제 1 형 당뇨병, 체장염 또는 체장 수술 병력 등) 및 알코올 남용 등이 확인되었다.

이 약의 투여를 시작하기 전 인슐린 분비 감소, 열량 섭취 제한, 알코올 남용 등을 포함한 케톤산증을 유발할 수 있는 환자의 병력 및 요인이 있는지 고려하여야 한다. 이 약으로 치료받는 환자에서 케톤산증이 발생하는지 모니터링 하고, 케톤산증을 유발하기 쉬운 임상적 상황(급성 질환 및 수술로 인한 장기간의 금식 등)이 발생할 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하여야 한다.

6) 요로 감염 및 생식기 감염

이 약은 요로 감염 및 생식기 감염의 위험을 높이거나 악화시킬 수 있으므로 적절히 모니터링하고 치료해야 한다. 다른 SGLT2 저해제 임상시험에서 요로감염이 위약군에 비해 빈번하게 보고되었으며, 생식기 진균 감염의 병력이 있는 환자와 포경수술을 받지 않은 남성에서 생식기 진균 감염이 더 발생하기 쉬운 것으로 나타났다. [3. 이상반응 3)항 및 4. 일반적 주의 2), 5)항 참조]

7) 탈수를 일으킬 가능성이 있는 환자(혈당 조절이 매우 불충분한 환자, 고령자, 이뇨제를 병용 중인 환자 등) 이 약의 이뇨 작용으로 인해 탈수가 발생할 수 있다.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

이 약의 안전성을 평가하기 위해 약동학 및 약력학 평가를 위한 1 상 임상시험 1 건이 실시되었고, 용량 결정을 위한 2 상 임상시험 1 건이 12 주간 실시되었다. 3 상 임상시험에서는 단독요법 임상시험 1 건과 병용요법 임상시험 2 건(메트포르민, 메트포르민과 제미글립틴)이 24 주간 실시되었고 이 중 메트포르민 병용요법 임상시험에서 52 주간 장기투여 안전성 및 유효성이 평가되었다.

4 건의 임상시험(2 상 1 건, 3 상 3 건)에서 제 2 형 당뇨병 환자 836 명을 대상으로 이 약의 안전성이 평가되었다. 12 주 혹은 24 주간 참여한 환자 중 위약을 복용한 환자는 134 명이고 활성 대조약을 복용한 환자는 235 명이었으며 이 약을 투여받은 환자는 467 명이었다.

2) 이상반응 목록

위약 대조 시험으로 진행된 2 상 임상시험 1 건 및 3 상 임상시험 1 건(단독요법 1 건)에 대한 사전 정의된 통합 분석을 통해 이 약의 안전성 및 내약성의 평가가 수행되었다. 위약 혹은 이 약을 투여한 환자에게서 보고된 이상반응을 기관계 대분류(SOC) 및 MedDRA 용어로 분류하여 표 1 에 나타내었다.

표 1. 위약 대조 시험에서 보고된 이상반응 ^{a,b}

	이나보글리플로진 N=232 (%)	위약 N=134 (%)
각종 위장관 장애		
소화불량	2 (0.92)*	1 (0.76)
변비	1 (0.46)*	0
위염	1 (0.46)	0
상복부 통증	1 (0.46)	1 (0.76)
복통	2 (0.92)	0
위 용종	0	1 (0.76)
설사	1 (0.46)	0
입 건조	1 (0.46)*	0
소장 결장염	1 (0.46)	0
혈변 배설	1 (0.46)	0
이하선 비대	0	1 (0.76)
감염 및 기생충 감염		
질 감염	3 (1.38)*	0
비인두염	1 (0.46)	2 (1.53)
치주염	1 (0.46)	1 (0.76)
방광염	1 (0.46)*	0
대상포진	0	2 (1.53)
잠복 결핵	1 (0.46)	0
상기도 감염	1 (0.46)	1 (0.76)
항문 농양	1 (0.46)	0
모낭염	1 (0.46)	0
안구 대상 포진	0	1 (0.76)
신우신염	1 (0.46)	0
무좀	1 (0.46)	0
요로 감염	0	1 (0.76)
근골격 및 결합 조직 장애		
관절통	2 (0.92)	0
등허리 통증	1 (0.46)	1 (0.76)
척추 내 추간판 변성	1 (0.46)	1 (0.76)
척추 골관절염	1 (0.46)	0
경추 협착	1 (0.46)	0
서혜부 통증	1 (0.46)	0

근골격성 흉부 통증	1 (0.46)	0
척추관 협착	1 (0.46)	0
방아쇠 수지	0	1 (0.76)
손상, 중독 및 시술 합병증		
타박상	2 (0.92)	0
인대 파열	2 (0.92)	0
인대 염좌	2 (0.92)	0
손목 골절	1 (0.46)	0
절지동물에 쏘임	1 (0.46)	0
상과염	1 (0.46)	0
근육 염좌	1 (0.46)	0
흉골 골절	0	1 (0.76)
각종 신경계 장애		
두통	1 (0.46)	0
어지러움	1 (0.46)	0
감각 저하	0	1 (0.76)
지각 이상	2 (0.92)	0
피부 및 피하 조직 장애		
마찰성 두드러기	1 (0.46)	0
건선	0	1 (0.76)
피부 궤양	0	1 (0.76)
대사 및 영양 장애		
이상 지질 혈증	2 (0.92)	1 (0.76)
고지혈증	1 (0.46)	0
생식계 및 유방 장애		
양성 전립선 과형성	2 (0.92)	1 (0.76)
생식기 소양증	2 (0.92)*	0
자궁 경부 용종	1 (0.46)	0
생식기 홍반	1 (0.46)*	0
신장 및 요로 장애		
배뇨 곤란	1 (0.46)*	0
야간뇨	1 (0.46)*	1 (0.76)
빈뇨	0	1 (0.76)
다뇨	1 (0.46)*	0
간담도 장애		
고빌리루빈 혈증	0	1 (0.76)
각종 심장 장애		
심장 비대	1 (0.46)	0
전신 장애 및 투여 부위 병태		
통증	0	1 (0.76)
상태 악화	1 (0.46)	0
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)		
자궁평활근종	0	1 (0.76)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침	1 (0.46)	0
호흡 장애	1 (0.46)	0
콧물	0	1 (0.76)
임상 검사		
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	1 (0.46)*	1 (0.76)

혈액 중성 지방 증가	0	2 (1.53)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	1 (0.46)*	0
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	0	1 (0.76)
감마-글루타밀 전이 효소 증가	0	1 (0.76)
각종 눈 장애		
백내장	0	1 (0.76)
눈 건조	0	1 (0.76)
혈액 및 림프계 장애		
적혈구 증가증	2 (0.92)	0
빈혈	1 (0.46)	0
골수 억제	1 (0.46)*	0
각종 혈관 장애		
고혈압	1 (0.46)	0
기립성 저혈압	1 (0.46)	0
각종 정신 장애		
불면	1 (0.46)	1 (0.76)
불안	1 (0.46)	0
각종 내분비 장애		
아급성 갑상선염	1 (0.46)	0

a 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 *로 표시하였다.

b 2 상 임상시험 1 건 및 3 상 임상시험 1 건(단독요법 1 건) 총 2 건의 위약 대조 시험에 대한 통합 분석 결과이며, 이 약 혹은 모든 용량군 복용 후 발생한 이상반응에 대해 제시하였다. 2 상 임상시험은 12 주간 실시되었고, 3 상 임상시험(단독요법)은 24 주간 실시되었다.

활성 대조 시험으로 진행된 3 상 임상시험 2 건(메트포르민 병용요법 및 메트포르민과 제미글립틴 병용요법)에서 활성 대조약 혹은 이 약을 투여한 환자에서 1% 이상 보고된 이상반응을 기관계 대분류(SOC) 및 MedDRA 용어로 분류하여 표 2 에 나타내었다.

표 2. 활성 대조 병용 임상시험에서 1% 이상 보고된 이상반응^a

	메트포르민 병용 ^b		메트포르민 병용 연장 시험 ^c		메트포르민/제미글립틴 병용 ^b	
	이나 보글리플로진 N=10 1(%)	다파글리플로진 N=99 (%)	유지군 ^d N=82 (%)	전환군 ^e N=77 (%)	이나 보글리플로진 N=13 4(%)	다파글리플로진 N=13 6(%)
각종 위장관 장애						
소화불량	1 (0.99)	2 (2.02) *	0	0	0	1 (0.74)
변비	0	1 (1.01)	0	0	2 (1.49)	1 (0.74)
위염	0	2 (2.02)	1 (1.22)	0	1 (0.75)	0
상복부 통증	0	2 (2.02)	0	0	0	0
만성위염	1 (0.99)	0	1 (1.22)	0	0	1 (0.74)

위 식도 역류 질환	0	2 (2.02)	0	1 (1.30)	0	0
치통	0	0	0	0	2 (1.49)	0
기계적 장폐색증	1 (0.99)	0	1 (1.22)	0	0	0
장 계실	0	0	1 (1.22)	0	0	0
구토	0	1 (1.01)	0	0	0	0
감염 및 기생충 감염						
질 감염	0	0	1 (1.22) *	0	2 (1.49) *	2 (1.47) *
비인두염	0	0	1 (1.22)	0	0	1 (0.74)
방광염	1 (0.99) *	1 (1.01) *	0	0	0	0
장복 결핵	0	0	0	1 (1.30)	0	0
코로나바이러스 감염	0	0	1 (1.22)	0	0	0
편도염	0	1 (1.01)	0	0	0	0
바이러스 피부 감염	0	0	0	1 (1.30)	0	0
근골격 및 결합 조직 장애						
관절통	1 (0.99)	1 (1.01)	0	1 (1.30)	0	1 (0.74)
근육통	1 (0.99)	1 (1.01)	0	1 (1.30)	0	1 (0.74)
사지 통증	0	0	0	0	1 (0.75)	2 (1.47)
근골격 불편감	0	0	0	0	0	2 (1.47)
활액 낭종	1 (0.99)	0	1 (1.22)	0	0	0
척추 내 추간판 장애	0	0	0	1 (1.30)	0	0
척추 측만증	0	0	0	1 (1.30)	0	0
손상, 중독 및 시술 합병증						
피부 열상	0	0	0	1 (1.30)	1 (0.75)	0
발 골절	0	0	1 (1.22)	0	0	0
관절 탈구	0	0	0	1 (1.30)	0	0
경골 골절	0	0	0	1 (1.30)	0	0
각종 신경계 장애						
두통	2	2	0	1	0	0

	(1.98)	(2.02)		(1.30)		
어지러움	0	1 (1.01)	0	0	0	3 (2.21)
감각 저하	0	0	1 (1.22)	0	0	0
얼굴 마비	0	0	0	1 (1.30)	0	0
피부 및 피하 조직 장애						
소양증	0	2 (2.02) *	0	0	2 (1.49) *	1 (0.74) *
피부염	0	1 (1.01)	0	0	0	0
접촉 피부염	0	1 (1.01)	0	0	0	0
발진	0	1 (1.01)	0	0	0	0
피부 궤양	0	0	0	0	0	0
대사 및 영양 장애						
이상 지질 혈증	2 (1.98)	0	0	0	0	0
저혈당증	0	1 (1.01)	1 (1.22)	2 (2.60)	1 (0.75)	0
고지혈증	0	0	1 (1.22)	0	0	0
생식계 및 유방 장애						
양성 전립선 과형성	0	1 (1.01)	0	0	0	0
외음질 소양증	0	1 (1.01) *	0	0	0	0
신장 및 요로 장애						
빈뇨	0	1 (1.01) *	0	0	0	0
신결석증	0	1 (1.01)	0	0	0	0
신 낭종	0	1 (1.01)	0	0	0	0
간담도 장애						
담석증	0	0	1 (1.22)	0	1 (0.75)	0
간 지방증	0	2 (2.02)	0	0	0	0
독성 간염	0	0	0	0	2 (1.49)	0
각종 심장 장애						
불안정 협심증	0	0	1 (1.22)	0	0	0
전신 장애 및 투여 부위 병태						
홍통	0	0	0	1 (1.30)	0	1 (0.74)
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)						

대장 선종	0	0	1 (1.22)	0	0	0
위장관 점막 하 종양	0	0	1 (1.22)	0	0	0
신경종	0	0	1 (1.22)	0	0	0
전립선암	0	1 (1.01)	0	0	0	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
발성 장애	0	1 (1.01)	0	0	0	0
과다 환기	0	1 (1.01)	0	0	0	0
혈액 및 림프계 장애						
백혈구증	0	1 (1.01)	0	0	0	0
각종 혈관 장애						
정맥류 정맥	0	0	1 (1.22)	0	0	0
각종 정신 장애						
불면	0	0	1 (1.22)	0	0	0

a 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 *로 표시하였고, 어느 한 군에서라도 1% 이상 보고된 이상반응에 대한 모든 군의 이상반응 발생률을 기재하였다.

b 메트포르민 병용요법 및 메트포르민과 제미글립틴 병용요법 3상 임상시험에 대한 분석 결과이며, 두 시험은 활성 대조 임상시험으로 24 주간 실시되었다.

c 메트포르민 병용요법의 연장 임상시험에 등록된 후 연장기간(25~52 주) 이 약을 1 회 이상 복용한 환자에서 보고된 이상반응을 나타내었다.

d 유지군: 0~24 주 이나보글리플로진 0.3 mg, 25~52 주 이나보글리플로진 0.3 mg 투여 (메트포르민 투여 지속)

e 전환군: 0~24 주 다파글리플로진 10 mg, 25~52 주 이나보글리플로진 0.3 mg 투여 (메트포르민 투여 지속)

24 주간 실시된 메트포르민 병용요법 3상 임상시험 중 이 약 투여군에서 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관계 대분류에 따라 열거하면 다음과 같다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 (이상반응명*)로 표시하였다.

- 감염 및 기생충 감염: 방광염*, COVID-19, 치주염, 부비동염
- 각종 면역계 장애: 음식 알레르기
- 각종 내분비계 장애: 갑상선 저하증, 갑상선 낭종, 갑상선 종괴
- 각종 눈 장애: 백내장
- 각종 혈관 장애: 동맥 경화증, 고혈압
- 각종 위장관 장애: 소화 불량, 항문 열창, 만성 위염, 대장 용종, 기계적 장폐색증, 오심
- 간담도 장애: 간 기능 이상
- 피부 및 피하 조직 장애: 두드러기
- 근골격 및 결합 조직 장애: 관절통, 근육통, 등허리 통증, 경부 통증, 회전 근개 증후군, 활액 낭종, 측두 하악 관절 증후군
- 신장 및 요로 장애: 혈뇨
- 생식계 및 유방 장애: 성 기능 장애
- 손상, 중독 및 시술 합병증: 타박상, 뇌진탕

24 주간 실시된 메트포르민과 제미글립틴 병용요법 3상 임상시험 중 이 약 투여군에서 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관계 대분류에 따라 열거하면 다음과 같다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 (이상반응명*)로 표시하였다.

- 감염 및 기생충 감염: 위장염, 치주염
- 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함): 유방 관내 유두종
- 대사 및 영양 장애: 저혈당증
- 각종 신경계 장애: 기면*, 졸림
- 귀 및 미로 장애: 체위성 현훈
- 각종 심장 장애: 협심증, 두근거림
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 호흡 곤란
- 각종 위장관 장애: 하복부 통증, 위염, 체장 낭종
- 간담도 장애: 담석증
- 피부 및 피하 조직 장애: 탈모, 땀띠
- 근골격 및 결합 조직 장애: 사지 통증, 근육의 석회화, 옆구리 통증, 척추 골관절염
- 신장 및 요로 장애: 배뇨 곤란
- 생식계 및 유방 장애: 월경통, 질 출혈
- 전신 장애 및 투여 부위 병태: 무력증
- 임상 검사: 혈압 감소*, 혈압 증가
- 손상, 중독 및 시술 합병증: 낙상, 피부 열상

3) 특정 이상반응에 대한 설명

저혈당

4 건의 임상시험 중 메트포르민 병용요법의 연장기간(25 주~52 주) 동안 이 약 투여군에서 저혈당이 3명(1.89%) 보고되었고, 메트포르민과 제미글립틴 병용요법 3상 임상시험에서 이 약 투여군에서 저혈당이 1명(0.75%)에서 보고되었다.

요로 감염 및 생식기 감염

4 건의 임상시험 중 이 약 투여군에서 요로 감염으로 보고된 이상반응은 없었다. 2상 임상시험 1건 및 3상 임상시험 1건을 포함한 안전성 통합 분석에 따르면 이 약 투여군에서 질 감염이 3명(1.29%), 방광염 1명(0.43%), 신우신염 1명(0.43%)에서 보고되었다. 메트포르민 병용요법 3상 임상시험에서 이 약 투여군에서 방광염이 1명(0.99%)에서 보고되었고 연장기간(25 주~52 주) 동안 질 감염이 1명(0.63%) 보고되었다. 메트포르민과 제미글립틴 병용요법 3상 임상시험에서 이 약을 투여한 군에서 질 감염이 2명(1.49%)에서 보고되었다.

빈뇨 및 다뇨

4 건의 임상시험 중 이 약 투여군에서 빈뇨로 보고된 이상반응은 없었다. 2상 임상시험 1건 및 3상 임상시험 1건을 포함한 안전성 통합 분석에 따르면 이 약 투여군에서 다뇨가 1명(0.4%)에서 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 체액량 감소 및/또는 저혈압의 위험이 있는 환자에 대한 사용

SGLT2 저해제의 작용기전에 따른 이뇨작용으로 다뇨와 빈뇨증이 발생할 수 있으며 포도당뇨에 동반되는 삼투압성 이뇨는 약간의 혈압강하를 유발할 수 있다. 항고혈압제 치료를 받고 있으며 저혈압의 병력이 있는 환자 또는 고령 환자와 같이, 약물로 유도된 혈압 감소가 위험할 수 있는 환자는 주의를 해야 하며 적절한 수분 공급에 대해 지도해야 한다. 탈수와 혈압감소 같은 이상이 발생한 경우, 약물 투여 중단 및 체액 보충과 같은 적절한 처치가 이루어져야 한다. 특히, 체액 비종 감소 경향이 있는 환자(고령자, 이뇨제를 병용 투여 중인 환자 등)의 경우, 탈수, 당뇨병 케톤산증, 고삼투압성 고혈당 증후군 및 뇌경색을 포함한 혈전색전증과 관련하여 주의를 기울여야 한다.

2) 생식기 감염

이 약은 생식기 감염(진균 포함)의 위험을 증가시킨다. 생식기 감염(진균 포함) 병력이 있는 환자들은 생식기 감염(진균 포함)이 더 발생하기 쉽다. 적절히 관찰하고 치료한다.

3) 뇨량 증가

이 약과 같은 SGLT2 저해제들은 배뇨기능에 영향을 줄 수 있는 방광 기저질환이 있는 환자들에 대하여 이론적으로 뇨량 증가로 인하여 질병의 상태를 악화시킬 수 있다. 그러므로 이 약과 같은 SGLT2 저해제들을 이와 같은 환자들에게 처방할 경우 주의가 요구된다. 배뇨 곤란, 무뇨증, 소변 감소증 또는 소변 정체 등의 증상을 나타내는 환자들의 경우, 이러한 증상의 치료에 우선순위를 두어야 하며 다른 약물을 이용한 치료를 고려해야 한다.

4) 케톤산증

이 약의 작용기전인 뇨 중 포도당 배설 촉진 작용에 의해 혈당이 충분히 조절되고 있더라도, 지방산 대사의 촉진으로 인해 케톤증이 발생 할 수 있다. 케톤산증은 혈당의 심각한 증가 없이도 발생 할 수 있으며 특히 인슐린 분비 감소, 인슐린 제제의 용량 감소 또는 중단, 탄수화물 섭취의 과도한 제한, 식이섭취 불량, 감염 및/또는 탈수가 있는 환자에서 케톤산증이 발생할 수 있다. 환자에게 케톤산증의 증상(오심 및 구토, 식욕 감소, 복통, 과도한 갈증, 권태, 호흡 곤란 및/또는 의식 장애 등)에 대한 정보를 제공해야 한다. 이러한 증상이 관찰되는 경우 환자에게 즉시 의료기관을 방문하도록 지시해야 한다.

5) 요로성 패혈증과 신우신염

다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 요로성 패혈증과 신우신염을 포함하는 중대한 요로 감염이 시판 후 보고된 바 있다. SGLT2 저해제 요법은 요로 감염의 위험을 증가시킨다. 필요한 경우 환자의 요로 감염 징후와 증상을 평가하여 신속히 치료한다.

6) 뇨 실험실 평가

이 약을 투여하는 환자들은 작용기전으로 인하여 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 나타낼 것이다.

7) 저혈당

저혈당 증상이 발생할 수 있다. 높은 곳에서의 작업이나 자동차 운전 등의 활동에 종사하는 경우에는 주의를 기울여야 한다. 다른 SGLT2 저해제를 사용한 환자에서 인슐린 및 설포닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제와 병용 시 저혈당 유발이 보고되었다. 따라서 이 약과 병용 시 저혈당 발생에 주의를 기울여야 한다.

8) 체중 감소

이 약의 치료로 인한 체중 감소가 보고되었다. 과도한 체중 감소에 주의를 기울여야 한다.

9) 하지 절단

다른 SGLT2 저해제의 장기간 임상 연구에서 하지 절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 사례가 계열 전체에 적용되는지는 확인되지 않았다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인 예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다.

10) 회음부 괴저(푸니에 괴저)

SGLT2 저해제를 복용한 당뇨병 환자의 시판 후 조사에서 드물기는 하나 신속한 수술적 중재를 필요로 하고, 생명을 위협하는 심각한 회음부 괴저가 보고되었다. 회음부 괴저는 남성과 여성 모두에서 보고되었으며 이로 인한 입원, 여러 차례의 수술 및 사망이 보고되었다.

이 약을 투여받는 환자에서 발열 및 불편함과 함께 생식기 또는 회음부 주변의 통증, 짓무름, 홍반 또는 부종이 나타나는 경우 회음부 괴저 여부를 확인해야 한다. 회음부 괴저가 의심되는 경우, 즉시 광범위 항생제 치료를 시작하고 필요한 경우 외과적 절제술을 시행하여야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 혈당 수치를 면밀하게 모니터링하면서 혈당조절을 위한 적절한 대체 치료를 시행하여야 한다.

5. 상호작용

1) 이 약은 주로 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 의해 대사된다. 생체 외(in-vitro)에서, 이나보글리플로진과 활성대사체 M1은 CYP 동종효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) 및 UGT 동종효소(UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)를 억제하지 않았다. CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6에 대해서 유도효과를 나타내지 않았다.

생체 외(in-vitro)에서, 이나보글리플로진은 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 및 P-gp의 기질이다.

이나보글리플로진은 OCT1, OCT2, OAT1, BCRP 수송체를 저해하지 않았다.

활성대사체 M1은 OAT1, OAT3, OATP1B1, NTCP, P-gp, BCRP를 저해하지 않았다.

2) 이 약을 메트포르민과 병용 투여, 메트포르민과 제미글립틴과 병용 투여하였을 때 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

① 메트포르민: 이 약 2 mg와 메트포르민 1000 mg을 병용 투여하였을 때, 메트포르민의 약동학적 특성은 변하지 않았고, 이 약의 최고혈중농도(C_{max})는 21% 증가하였으나 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)은 변하지 않았다.

② 메트포르민과 제미글립틴: 이 약 2 mg와 메트포르민 1000 mg, 제미글립틴 50 mg을 병용 투여하였을 때, 메트포르민과 제미글립틴의 약동학적 특성은 변하지 않았고, 이 약의 C_{max} 27% 증가하였으나 AUC는 변하지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 임상시험 결과는 없다. 임부에서의 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 랫드 동물 시험에서 초기배 발생과 관련하여 유해한 영향은 보이지 않았다. 랫드와 토끼의 배태자 발생시험 결과, 모체의 체중 증체량이 감소하였으나, 배태자의 발생에 미치는 영향은 없었다(이 약에 대한 동물 시험 중 랫드에서 태아로의 이행이 보고되었다.).

2) 수유부

이 약이 사람 모유를 통해 분비되는지에 대한 자료는 없다. 동물 시험 중 랫드에서 이 약이 유즙으로 분비되는 것으로 알려졌기 때문에 이 약을 수유부에는 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아 및 청소년에 대한 이 약의 임상적 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

1) 고령자는 일반적으로 생리적 기능이 저하된 상태이다. 이 약은 환자의 상태를 면밀하게 모니터링하면서 주의하여 투여해야 한다.

2) 고령 환자는 신장장애를 가지고 있거나 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE-I) 및 제 1형 안지오텐신 II 수용체 저해제(ARB)와 같은 신기능 변화를 일으킬 수 있는 항고혈압제를 투여하고 있을 가능성이 높다. 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 가능성이 더 높다.

3) 80세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로, 이 약물 요법의 시작을 권장하지 않는다.

9. 신장장애 환자에 대한 투여

신기능이 다른 제 2형 당뇨병 환자 대상으로 실시한 1상 임상시험에서 이 약 0.5 mg을 투여한 결과, 유효성은 신기능에 의존적이었다. 경증의 신장장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않고, 사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73m² 미만인 중등증 및 중증의 신장장애 환자에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60 mL/min/1.73m² 미만인 경우에는 이

약을 중단해야 한다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애 환자에서의 경험은 제한적이므로, 이들 환자에서는 신중히 사용하여야 한다. 중등증 및 중증의 간장애 환자에 대하여 연구되지 않았다.

11. 과량 투여시의 처치

이 약은 건강한 성인을 대상으로 한 5 mg(인체 권장 용량의 17 배)까지의 단회 경구 투여 및 2 mg(인체 권장 용량의 7 배)까지의 반복 경구 투여에서 독성이 나타내지 않았다. 대상자들은 투약 기간 동안 뇨 중 포도당 배설이 검출(투약 종료 후 최대 7 일간)되었으며, 탈수, 저혈압, 저혈당 또는 전해질 불균형은 보고되지 않았다. 과량 투여가 발생하는 경우, 환자의 임상적 상태에 맞게 적절한 대증치료를 실시해야 한다. 혈액 투석 시 이 약의 제거에 대하여 연구된 바 없다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전: 이 약은 나트륨포도당 공동수송체 2(SGLT2)의 선택적인 저해제이다. SGLT2는 신장에서 선택적으로 발현되는 수송체이며 근위세뇨관에서 포도당 재흡수에 주요 역할을 수행한다. 이 약은 SGLT2를 억제하여 혈액 중 과도한 포도당을 신체 외부로 배출함으로써 혈당강하 효과를 나타낸다. 기타 영향으로는 헤마토크릿 증가 및 체중 감소가 포함된다.

소화관에서 포도당 흡수에 주요 역할을 수행하는 수송체인 SGLT1과 비교 시 이나보글리플로진은 인간 SGLT2를 선택적으로 저해하였고 50% 억제 농도(IC50)는 SGLT1에 대해 436 nmol/L, SGLT2에 대해 0.43 nmol/L이었다(생체외 시험).

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

이 약은 경구 투여 후 신속하게 흡수된다. 이 약을 건강한 성인에게 단회 공복 투여하였을 때 C_{max} 는 1.0 ~ 1.5 시간 내에 도달되었고, C_{max} 와 AUC는 용량 비례적으로 증가하였다. 이 약을 1일 1회 15일간 투여 시 정상상태는 4 ~ 7일 뒤에 도달하였다. 이 약 0.3 mg를 1일 1회 15일간 투여 시 정상상태에서 $C_{max,ss}$ 및 AUC_t는 각각 6.43 µg/L 및 42.12 µg·h/L 이었고, 고지방식이와 투여했을 때 이 약의 C_{max} 는 공복 시 대비 57%로 감소되었고 AUC는 변하지 않았다.

(2) 분포

이 약의 혈장 단백질 결합비는 99.0% ~ 99.9%이었고, 평가된 범위(100 ~ 1000 ng/mL)에서 이나보글리플로진의 농도와 무관하였다(생체외 시험).

(3) 대사

이 약의 주된 소실 기전은 간 대사이다. 이 약의 대사 경로는 CYP3A4에 의한 하이드록실화와 UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7에 의한 글루크론산화이었고, 하이드록실화로 M1과 M2가 생성되는 것을 확인하였다(생체외 시험). 이 약 0.1 ~ 2 mg를 15일간 건강한 성인에게 투여 시 혈장 중 주요 순환체는 이 약의 모체와 활성 대사체 M1(모체의 20% ~ 25%)이었다.

이 약은 CYP 및 UGT 동종효소를 억제하지 않았고, CYP1A2, 2B6, 및 3A4 대사효소를 유도하지 않았다(생체외 시험). 따라서, 이나보글리플로진과 이들 효소의 기질 약물을 동시 투여했을 때 주요 CYP450 및 UGT 동종효소가 관련된 약물상호작용은 없을 것으로 예상된다.

(4) 배설

[¹⁴C]이나보글리플로진을 랫드에 경구투여 했을 때, 투여 후 96 시간 동안 뇨 및 변 배설비는 각각 3.9% 및 97.2% (총 101.4%)이었고, 이를 통해 투여된 거의 모든 방사능이 뇨 또는 변으로 배설되었음이 확인되었다. 따라서 이 약의 경구 투여 후 배설의 주된 경로는 담즙 배설로 예상된다.

건강한 성인에서 이 약의 소실 반감기($t_{1/2}$)는 0.2 ~ 5 mg 용량 범위로 단회 경구 투여 시 약 13.71 ~ 27.88 시간이었고, 미변화체 약물의 뇨 중 배설비는 1.76% 이하였다. 따라서, 이 약의 경구 투여 후 배설의 주된 경로는 신장이 아닌 것으로 보인다.

(5) 특수집단

신장장애

신기능이 정상 및 저하된 제 2형 당뇨병 환자 22 명에게 이 약 0.5 mg 를 공복에 투여하였을 때, 신기능 정상 환자($eGFR \geq 90$ mL/min/1.73m²; 6 명) 대비 경증의 신장장애 환자($eGFR \geq 60 \sim <90$ mL/min/1.73m²; 7 명)에서 C_{max} 및 AUC_t 의 기하평균비율(GMR)(90% CI)은 각각 0.8801(0.7301 ~ 1.0610) 및 0.8456 (0.6638 ~ 1.0772)이었고, 중등도의 신장장애 환자($eGFR \geq 30 \sim <60$ mL/min/1.73m²; 4 명)에서 각각 0.7797(0.6105 ~ 0.9959) 및 0.9535(0.6945 ~ 1.3091)이었으며, 중증의 신장장애 환자($eGFR \geq 15 \sim <30$ mL/min/1.73m²; 5 명)에서 각각 0.7405(0.6005 ~ 0.9131) 및 0.8053(0.6138 ~ 1.0563)이었다. 이 약을 1 회 투약 후 24 시간 동안 평균 뇨 중 포도당 배설은 신기능 정상 환자, 경증의 신장장애 환자, 중등증의 신장장애 환자, 중증의 신장장애 환자에서 각각 92.25 g, 78.42 g, 32.69 g, 4.33 g 이었다.

간장애

간기능이 저하된 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 이 약의 3 건의 3 상 임상시험에서 중등증 및 중증의 간장애 환자는 포함되지 않았다.

고령자

이 약의 3 건의 3 상 임상시험에서 이 약을 1 회라도 복용한 환자 318 명 중 65 세 미만은 219 명(68.9%), 65 세 이상은 99 명(31.1%)이었고, 75 세 이상은 18 명(5.7%)이었다. 각각의 임상시험별 하위군 분석 결과, 65 세 미만과 65 세 이상에서 당화혈색소(HbA1c) 변화량의 유의적인 차이는 없었다.

3) 임상시험 정보

(1) 단독요법

식사요법과 운동요법만으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 이중맹검, 위약 대조 연구를 24 주 동안 실시하였다. 이 약 투여 시 당화혈색소(HbA1c)가 위약과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소하였다($P < 0.0001$).

표 3. 이 약 단독 투여 시 위약 대비 24 주 시점의 유효성 결과

유효성 평가변수	이나보글리플로진 0.3 mg	위약
주 평가변수: 당화혈색소(HbA1c)(%)		
분석 대상자 수 ^a	82	79
HbA1c (%) 기저치 평균(SD)	7.64(0.66)	7.72(0.63)
24주 후 기저치 대비 차이 (LS Mean (SE)) ^{b, c}	-0.88(0.10)	0.11(0.11)
위약 대비 차이 [95% 신뢰구간] ^{b, c}	-0.99* [-1.24, -0.74]	
HbA1c<7%에 도달한 시험대상자의 비율 (%)	70.7%*	24.1%
HbA1c가 0.5% 초과 감소하거나 HbA1c<7%에 도달한 시험대상자의 비율	82.9%*	31.6%

(%)		
-----	--	--

a: Full Analysis Set (FAS)

b: 최종관찰 값 준용(LOCF)

c: ANCOVA(공분산분석)(모델에 총화요인 및 기저 HbA1c 가 공변량으로, 치료군이 요인으로 포함)

* p-value < 0.0001

(2) 병용요법

(가) 메트포르민 병용요법 임상시험

메트포르민 투여에도 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제 2 형 당뇨병 환자에게 24 주 동안 이 약 0.3 mg 또는 다파글리플로진 10 mg 을 투여한 임상시험에서 다파글리플로진 투여군(다파글리플로진과 메트포르민) 대비 이 약 0.3 mg 투여군(이 약과 메트포르민)의 HbA1c 의 변화량 값은 통계적으로 비열등함을 입증하였다. 이 후, 52 주까지 진행된 해당 시험의 연장기간에서 이 약 0.3 mg 을 투여한 유지군¹⁾과, 다파글리플로진 10 mg 을 24 주 복용 후 이 약 0.3 mg 을 28 주 복용한 전환군²⁾에서 모두 각 군내 유의하게 감소되었다.

표 4. 메트포르민과 이 약 병용 투여 시 대조약 대비 24 주 시점의 유효성 결과

HbA1c(%)	메트포르민 + 이나보글리플로진 0.3 mg	메트포르민 + 다파글리플로진 10 mg
주 평가변수: 당화혈색소(HbA1c)(%)		
분석 대상자 수 ^a	95	90
HbA1c (%) 기저치 평균(SD)	7.75(0.82)	7.68(0.73)
24주 후 기저치 대비 차이 (LS Mean (SE)) ^b	-0.80(0.06)	-0.75(0.06)
메트포르민 + 다파글리플로진 대비 차이 [95% 신뢰구간] ^a	-0.04 [-0.21, 0.12] ^c	
HbA1c<7%에 도달한 시험대상자의 비율(%)	61.1%	62.2%
HbA1c가 0.5% 초과 감소하거나 HbA1c<7%에 도달한 시험대상자의 비율(%)	78.9%	75.6%

a: Per-Protocol Set (PPS)

b: ANCOVA(공분산분석)(모델에 총화요인 및 기저 HbA1c 가 공변량으로, 치료군이 요인으로 포함)

c: 95% 신뢰구간 상한값이 0.35% 미만인 경우 비열등 판정

표 5. 메트포르민과 이 약 병용 투여 시 대조약 대비 52 주 시점의 유효성 결과

HbA1c(%)	유지군 ¹⁾	전환군 ²⁾
주 평가변수: 당화혈색소(HbA1c)(%)		
분석 대상자 수 ^a	81	76
HbA1c (%) 기저치 평균(SD)	7.72(0.85)	7.72(0.76)
52주 후 기저치 대비 차이 (LS Mean (SE)) ^{b, c}	-0.87(0.08)	-0.81(0.08)
HbA1c<7%에 도달한 시험대상자의 비율(%)	67.9%	63.2%
HbA1c가 0.5% 초과 감소하거나 HbA1c<7%에 도달한 시험대상자의 비율(%)	81.5%	76.3%

¹⁾유지군: 0~24 주 이나보글리플로진 0.3 mg, 25~52 주 이나보글리플로진 0.3 mg 투여(메트포르민 투여 지속)

²⁾전환군: 0~24 주 다파글리플로진 10 mg, 25~52 주 이나보글리플로진 0.3 mg 투여(메트포르민 투여 지속)

a: Full Analysis Set (FAS)

b 최종관찰 값 준용(LOCF)

c: ANCOVA(공분산분석)(모델에 총화요인 및 기저 HbA1c가 공변량으로, 치료군이 요인으로 포함)

(나) 메트포르민과 제미글립틴 병용요법 임상시험

메트포르민과 제미글립틴 투여에도 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제 2형 당뇨병 환자에게 24주 동안 이 약 0.3 mg 또는 다파글리플로진 10 mg을 투여한 임상시험에서 다파글리플로진 투여군(메트포르민과 제미글립틴, 다파글리플로진) 대비 이 약 0.3 mg 투여군(메트포르민과 제미글립틴, 이나보글리플로진)의 HbA1c 변화량 값이 통계적으로 비열등함을 입증하였다.

표 6. 메트포르민과 제미글립틴에 이 약 병용 투여 시 대조약 대비 24주 시점의 유효성 결과

HbA1c(%)	메트포르민 + 제미글립틴 + 이 약 0.3 mg	메트포르민 + 제미글립틴 + 다파글리플로진 10 mg
주 평가변수: 당화혈색소(HbA1c)(%)		
분석 대상자 수 ^a	119	123
HbA1c (%) 기저치 평균(SD)	7.79(0.77)	7.83(0.81)
24주 후 기저치 대비 차이 (LS Mean (SE)) ^b	-0.92(0.05)	-0.86(0.05)
메트포르민 + 제미글립틴 + 다파글리플로진 대비 차이 [95% 신뢰구간] ^a	-0.06 [-0.19, 0.06] ^c	
HbA1c<7%에 도달한 시험대상자의 비율(%)	66.4%	62.6%
HbA1c가 0.5% 초과 감소하거나 HbA1c<7%에 도달한 시험대상자의 비율(%)	86.6%	85.4%

a: Per-Protocol Set (PPS)

b: ANCOVA(공분산분석)(모델에 총화요인 및 기저 HbA1c가 공변량으로, 치료군이 요인으로 포함)

c: 95% 신뢰구간 상한값이 0.35% 미만인 경우 비열등 판정

4) 독성시험 정보

(1) 발암성: Sprague-Dawley 랫드 및 CD-1 마우스를 대상으로 이 약의 발암성 시험이 수행되었다. 암수 랫드를 대상으로 이 약 1, 3, 10 mg/kg/day 용량으로 2년간 수행한 발암성 시험 결과, 암컷 랫드에서는 종양의 발생이 관찰되지 않았다. 수컷 랫드의 10 mg/kg/day 용량에서는 이 약과 관련된 종양으로 양성 부신수질 크롬친화세포종의 발생률 증가가 확인되었다. 단, 이는 랫드에 국한된 종 특이성 크롬친화세포종 증가로 판단된다. 랫드에서의 10 mg/kg/day 용량은 AUC를 근거로 비교할 때, 이 약의 인체 권장 용량 0.3 mg에서 나타난 인체 노출의 100 배 이상에 해당하는 노출량을 갖는다.

암수 마우스를 대상으로 이 약 3, 6, 12 mg/kg/day 용량으로 2년 간 발암성시험을 수행하였다. 이 약의 인체 권장 용량 0.3 mg의 100 배 이상의 노출을 보이는 12 mg/kg/day 용량까지 종양의 발생은 관찰되지 않았다.

(2) 변이원성: 이 약은 복귀돌연변이(Ames) 시험, 체외염색체 이상 시험, 랫드 소핵시험에서 대사활성 유무와 상관없이 돌연변이성 또는 변이원성을 일으키지 않았다.

활성대사체 M1은 복귀돌연변이(Ames) 시험에서 대사활성 유무와 상관없이 돌연변이성 또는 변이원성을 일으키지 않았다.

(3) 생식독성

(가) 수태능

암수 랫드를 대상으로 이 약 3, 10, 30 mg/kg/day 용량으로 경구투여하여 수태능 및 초기배 발생시험이 수행되었다. 암수의 생식능 및 초기배 발생에 대한 무독성량은 30 mg/kg/day 였고, 무독성량에서의 노출량은 이 약의 인체 권장 용량(0.3 mg/day) 노출에 비해 수컷은 1567 배, 암컷은 1745 배에 해당하는 용량이다.

(나) 최기형성

랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 모체 및 배태자의 무독성량은 10 mg/kg/day 및 30 mg/kg/day 용량으로, 이는 각각 이 약의 인체 권장 용량 노출량에 비해 776 배 및 197 배에 해당하는 용량이다.

(다) 출생 전후 발생 및 모체 기능

랫드의 출생 전과 출생 후 발달 및 모체 기능에 대해 이 약 3, 10, 30 mg/kg/day 용량으로 경구 투여 하였을 때, 30 mg/kg/day 고용량에서 체중 증감이 나타났으나, 태아의 기능적 성장 및 생식능은 영향이 없었다. 모체 생식기능 및 차산자에 대한 무독성량은 모두 10 mg/kg/day 이고, 이 약 인체 권장 용량(0.3 mg/day) 노출에 비해 776 배에 해당하는 용량이다.

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

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 이나보글리플로진

- DMF 등록번호 : 수171-4-ND
- 제조원 : Shanghai SynTheAll Pharmaceutical Co., Ltd
- 소재지 : No. 9 Yuegong Rd., Jinshan Subbranch(West), Chemistry Industry Zone, Shanghai, 201507, China

1.4 허가조건

1. 신약
2. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임
 - 재심사기간 : 2022.11.30. ~ 2028.11.29.(6년)
 - 재심사신청기간: 2028.11.30. ~ 2029.3.1.
3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것
4. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것
5. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 : 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당없음

1.7 사전검토 : 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.04.01.				
보완요청 일자	2022.06.08.	2022.05.23.	2022.05.23.	2022.05.31.	
보완접수 일자	2022.11.03.	2022.11.04.	2022.11.04.	2022.07.05.	
최종처리 일자	2022.11.30.	2022.11.24.	2022.11.24.	2022.07.26.	

붙임 1. 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

2. 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호 [별표1] I. 신약 1.
화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

제출자료 구분		자 료 번 호 <small>주1)</small>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
		1	2								3				4					5				6		7	8	비 고																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
			가								나				가		나			가	나	다	라	마	바				가	나	다	라	가	나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)																1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
1. 신물질의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 구조결정에 관한 자료
- 물리화학적 성질에 관한 자료
- 제조방법에 관한 자료
- 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 시험성적에 관한 자료
- 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 제조방법에 관한 자료
- 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 시험성적에 관한 자료
- 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 발암성시험자료
- 마. 생식발생독성시험자료
- 바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 이나보글리플로진은 신장 포도당 재흡수를 담당하는 주요 수송체인 SGLT2(sodium-glucose co-transporter 2)에 대하여 선택적이며, 가역적인 저해제로, 신약으로 품목허가 신청함
- 해당 품목은 '혁신형 제약기업 개발 신약'으로 '20.10.22.에 신속심사 대상 의약품으로 지정받았음
- 동일 기전 유사제제로 국내에는 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 이프라글리플로진, 에르투글리플로진이 허가되어 있음
- 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절에 대한 단독요법 및 병용요법(메트포르민, 메트포르민+제미글립틴)에 대한 안전성과 유효성 입증에 위하여 5건의 1상, 1건의 2상, 3건의 3상 시험을 수행하였음
- 위약 대조 임상시험 결과 위약 대비 우월성을 입증하였고, 병용요법(메트포르민, 메트포르민+제미글립틴) 임상시험 결과 활성대조약(다파글리플로진) 대비 비열등함을 입증함
- 안전성 평가 결과, 위약 또는 활성대조약 대비 유의한 안전성 이슈는 관찰되지 않았음
- 신기능 저하 제2형 당뇨병환자 대상 임상시험 결과, PK 결과 신기능 차이에 따른 유의적 차이는 보이지 않았으나 뇨 포도당 배설이 신기능 중등도별로 감소하는 것으로 나타났고 중등증 신장에 군부터 뇨 포도당 배설량이 확연히 낮아지는 것을 확인하였음. 건강한 성인 대상 시험에서 동일 용량 투여 시 PK 및 PD 결과, 유사 계열 약물의 결과, 그리고 3상 임상시험에서 신기능 정상과 경증 환자의 당화혈색소 하위분석 결과 등을 종합적으로 고려했을 때 경증 환자에서의 용량조절은 필요하지 않다고 판단됨
- 따라서 신청품목의 안전성 및 유효성은 품목허가를 위하여 인정 가능할 것으로 사료됨

[약어 및 정의]

ADA	American Diabetes Association
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AESI	Adverse Events of Special Interest
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase, alanine
ANCOVA	Analysis of covariance
AST	Aspartate transaminase, aspartate
BMI	Body Mass Index
BUN	Blood Urea Nitrogen
CI	Confidence Interval
CPK	Creatine phosphokinase
CS	Clinical Significance
DBP	Diastolic Blood Pressure
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
CRF	Case Report Form
ECG	Electrocardiogram
ED	Effective Dose
EDC	Electronic Data Capture
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
FAS	Full Analysis Set
FPG	Fasting Plasma Glucose
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase
GCP	Good Clinical Practice
GLP-1	Glucagon like peptide-1
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA-beta	Homeostasis model assessment beta cell function
HOMA-IR	Homeostasis model assessment Insulin resistance
ICF	Informed Consent Form
ICH	International Council for Harmonisation
IDF	International Diabetes Federation
ISS	Injury Severity Score
IRB	Institutional Review Board
IWRS	Interactive Web Response System
KGCP	Korean Good Clinical Practice
LDH	Lactate dehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
LSM	Least Square Mean
Max	Maximum
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
mFAS	modified Full Analysis Set
Min	Minimum
MMRM	Mixed Model for Repeated Method
mPPS	modified Per-Protocol Set
NCS	Non-Clinical Significance
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NYHA	New York Heart Association
PPS	Per Protocol Set
PT	Preferred Term
RBC	Red Blood Cell
SADR	Serious Adverse Drug Reaction
SAE	Serious Adverse Event
SAP	Statistical Analysis Plan
SAS	Statistical Analysis System
SBP	Systolic Blood Pressure
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SGLT	Sodium-Glucose Cotransporter
SMBG	Self Monitoring of Blood Glucose
SOC	System Organ Class
SU	Sulfonylurea
T2D	Type 2 Diabetes
TC	Total Cholesterol
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TLC	Therapeutic Lifecycle Change
TG	Triglyceride
TZD	Thiazolidinedione
UACR	Urine Albumin to Creatinine Ratio
UGCR	Urine Glucose to Creatinine Ratio
UGE	Urine glucose excretion
WBC	White Blood Cell
WHO	World Health Organization

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 당뇨병용제(396)
- 약리작용 기전 : 신장 포도당 재흡수를 담당하는 주요 수송체인 SGLT2(sodium-glucose co-transporter 2)에 대하여 선택적이며, 가역적인 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- 이나보글리플로진은 (주)대웅제약이 개발한 강력한 SGLT2 억제제로 물리화학적성질 및 비임상시험 자료를 통하여 안전성을 확보하였음.
- 국내 신약으로 국외 허가현황 없음
- 동일 기전 유사제제로 국내에는 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 이프라글리플로진, 에르투글리플로진이 허가되어 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 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 있음
 - 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 ≥ 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 치료제 : 비구아니드(biguanides), 치아졸리딘(thiazolidines), 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP-4) 저해제, 설폰닐우레아 (SU) 제제, 속효성 인슐린 분비촉진제, 알파 글루코시다제 저해제 (α -GIs) 및 글루카곤 유사 펩타이드 (GLP)-1 수용체 효능제

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 임상시험 중 안전성 평가 항목 중 주의깊게 확인할 이상반응으로 설정한 항목
 - 혈당강하제 이상반응 : 저혈당증
 - 소변으로 포도당 배설 증가 : 요로감염, 생식기감염
 - 삼투성 이뇨 : 빈뇨, 다뇨, 체액량 감소

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

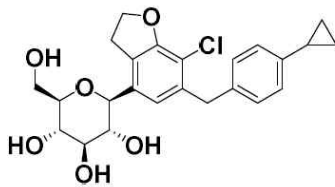
- 신속심사 대상 지정(신속심사과-3005호(20.10.22) ; 혁신형 제약기업 개발 신약

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭
이나보글리플로진
- 일반명
이나보글리플로진
- 분자식
 $C_{24}H_{27}ClO_6$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시정치 (<input type="checkbox"/> pH	■ 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	■ 융점	<input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)						
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분						
<input type="checkbox"/> 특수시험	■ 기타시험(입자도, 미생물한도)	■ 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액			
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다						

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음(정제)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

제제시험

- 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
 □ 알코올수시험 □ 엔도독신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험(잔류용매)

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

포장용기: LDPE백

보관온도: 1 ~ 30℃

사용기간: 제조일로부터 24개월

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	측정시기
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터(Alu-Alu) HDPE병(30정, 300정)	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 개월 계획 블리스터(Alu-Alu) 12개월 병(HDPE) 12개월
가속시험	40℃/75% RH		0, 3, 6개월
광안정성	전체 120만 룩스시 UV/Visible 200 와트시/m ²	직접 노출	-
가혹시험	80±2℃	직접노출	0, 1, 2 주
	90±5%RH	직접노출	0, 1, 2 주
	1N HCl (80±2℃)	직접노출	0, 3 시간
	1N NaOH (80±2℃)	직접노출	0, 3 시간
	3% H ₂ O ₂ (80±2℃)	직접노출	0, 3 시간

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃), 제조일로부터 24개월

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP
단회 투여 독성시험	랫드 (Sprague-Dawley)	경구 (Oral)	단회	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량: 0, 500, 1000, 2000 mg/kg ALD: 암컷 500mg/kg, 수컷 1,000mg/kg 	Y
	랫드 (Sprague-Dawley)	정맥 (I.V.)	단회	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량: 0, 25, 50, 100 mg/kg ALD: 암수컷 50mg/kg 	Y
	비글견 (Beagle)	경구 (Oral)	단회	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량: 0, 100, 300, 500 mg/kg 모든 단계에서 체중 및 사료섭취량 감소함 특히 500mg/kg 암컷에서 ALT 증가는 시험물질에 의한 독성변화로 보임 	Y
반복 투여 독성 시험	마우스 (CD-1 (ICR))	경구 (Oral)	4주 (1회/일)	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량: 0, 10, 30, 100 mg/kg NOAEL 암수컷 100mg/kg/day 	N
	마우스 (CD-1 (ICR))	경구 (Oral)	13주 (1회/일)	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량: 0, 10, 30, 100 mg/kg NOAEL 암수컷 100mg/kg/day 	Y
	랫드 (Sprague-Dawley)	경구 (Oral)	2주 (1회/일)	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량: 0, 5, 15, 25 mg/kg MTD 25mg/kg/day 	N
	랫드 (Sprague-Dawley)	경구 (Oral)	4주 (1회/일) 2주 회복	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량: 0, 3, 10, 30 mg/kg NOAEL 암수컷 30mg/kg/day 	Y
	랫드 (Sprague-Dawley)	경구 (Oral)	13주 (1회/일) 4주 회복	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량: 0, 3, 10, 30 mg/kg NOAEL 암수컷 30mg/kg/day 	Y
	랫드 (Sprague-Dawley)	경구 (Oral)	26주 (1회/일) 8주 회복	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량: 0, 3, 10, 30 mg/kg NOAEL 암수컷 30mg/kg/day 	Y
	비글견 (Beagle)	경구 (Oral)	2주 (1회/일)	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량: 0, 5, 15, 45 mg/kg Toxic dose 45mg/kg/day 	N
	비글견 (Beagle)	경구 (Oral)	4주 (1회/일) 2주 회복	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량: 0, 3, 10, 30 mg/kg NOAEL 암수컷 3mg/kg/day 	Y
	비글견 (Beagle)	경구 (Oral)	13주 (1회/일) 4주 회복	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량: 0, 1, 3, 6 mg/kg NOAEL 암수컷 3mg/kg/day 	Y
	비글견 (Beagle)	경구 (Oral)	39주 (1회/일) 8주 회복	<ul style="list-style-type: none"> 투여용량: 0, 0.3, 1, 3 mg/kg NOAEL 암수컷 1mg/kg/day 	Y
유전독성시험	복귀돌연변이 시험	Ames	48시간	<ul style="list-style-type: none"> - 시험물질 : DWP16001 - 농도: 19.6 ~ 5,000 μg/plate - 대사활성제: S9 (-/+) 사용 - 음성대조군: 1종 - 양성대조군: 6종 • 결과 : 음성 	Y

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP
				48시간	<ul style="list-style-type: none"> - 시험물질 : 활성대사체(M1) - 농도: 156 ~ 5,000 µg/plate - 대사활성계: S9 (-/+) 사용 - 음성대조군: 1종 - 양성대조군: 5종 • 결과 : 음성 	Y
		염색체 이상	CHL (Chinese Hamster Lung cells)	6, 22시간	<ul style="list-style-type: none"> - 시험물질 : DWP16001 - 농도: 15 ~ 105µg/ml - 대사활성계: S9 (-/+) 사용 - 음성대조군: 1종 - 양성대조군: 2종 • 결과 : 음성 	Y
		소핵시험 랫드 (SD)	경구 (Oral)	1회/일 (2회)	<ul style="list-style-type: none"> • 투여용량: 0, 62.5, 125, 250 mg/kg • 결과 : 음성 	Y
생식· 발생독 성시험	초기배 발생	랫드 (SD)	경구 (Oral)	수컷 교배4주전, 암컷 교배 2주전~착상까 지(임신6일) (1회/일)	<ul style="list-style-type: none"> • 투여용량: 0, 3, 10, 30 mg/kg • NOAEL 암수컷 30mg/kg/day 	Y
	배·태 자	랫드 (SD)	경구 (Oral)	임신6~17일 (1회/일)	<ul style="list-style-type: none"> • 투여용량: 0, 10, 30, 60 mg/kg • 용량설정이 적절함 	N
		랫드 (SD)	경구 (Oral)	임신6~17일 (1회/일)	<ul style="list-style-type: none"> • 투여용량: 0, 10, 30, 60 mg/kg • NOAEL 암컷 10mg/kg/day 	Y
		토끼 (NZW)	경구 (Oral)	임신6~18일 (1회/일)	<ul style="list-style-type: none"> • 투여용량: 0, 10, 30, 60, 80 mg/kg • 30mg/kg/day을 고용량으로 설정함 	N
		토끼 (NZW)	경구 (Oral)	임신6~18일 (1회/일)	<ul style="list-style-type: none"> • 투여용량: 0, 3, 10, 30 mg/kg • NOAEL 암컷 30mg/kg/day 	Y
	출생전 후 발생단계	랫드 (SD)	경구 (Oral)	임신6~포육 20일 (1회/일)	<ul style="list-style-type: none"> • 투여용량: 0, 3, 10, 30 mg/kg • NOAEL 암컷 10mg/kg/day 	Y
발암성 시험		마우스 (CD-1 (ICR))	경구 (Oral)	104주 (1회/일)	<ul style="list-style-type: none"> • 투여용량: 0, 3, 6, 12 mg/kg • NOAEL 암수컷 12mg/kg/day 	Y
		랫드 (SD)	경구 (Oral)	104주 (1회/일)	<ul style="list-style-type: none"> • 투여용량: 0, 1, 3, 10 mg/kg • NOAEL 암수컷 10mg/kg/day 	Y
기타	광독성	-	in vitro		<ul style="list-style-type: none"> - 3T3 NRU-PT • DWP16001은 광독성이 없음 	Y
	불순물	복귀돌연변이 시험	Ames	48~50시간	총 12종 모두 음성	-

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.1.1. 랫드에서의 단회 경구투여 독성시험

- SD 랫드에 DWP16001을 0, 500, 1,000, 2,000mg/kg으로 단회 경구 투여한 결과, 500mg/kg에서는 암컷 1마리, 1,000mg/kg에서는 모든 암컷 및 수컷 1마리, 2,000mg/kg에서는 모든 동물이 사망하였으며, ≥500mg/kg군에서 투여 용량이 증가함에 따라 체중 증체량 억제가 관찰되었으나, 회복되는 경향이 보였음. 또한, 모든 시험군에서 연변, 설사, 하복부 주위 오염, 복부 팽만, 탈모 및 피모 오염이 관찰되었으며, 투여 용량이 증가함에 따라 정도

와 빈도가 증가하는 경향을 보였으나, 생존 동물에서 투여 2주째 증상이 회복하는 경향이 관찰됨. 따라서, 개략의 치사량(Approximate Lethal Dose, ALD)은 암컷에서 500mg/kg, 수컷에서 1,000mg/kg임

4.2.1.2. 랫드에서의 단회 정맥투여 독성시험

- SD 랫드에 DWP16001을 0, 25, 50, 100mg/kg으로 단회 정맥투여한 결과, 100mg/kg 암수 모두 투여 직후 폐사하였고, 50mg/kg에서 총 5마리(수컷 4, 암컷 1)가 투여 당일 및 3일째 사망하였으며, 사망전 불규칙 호흡(irregular respiration), 활동성 저하(subdued behavior) 및 적색의 착색뇨(discolored urine, red)가 관찰되었으며, 부검시 시험물질 투여와 관련된 육안소견은 관찰되지 않음. $\geq 50\text{mg/kg}$ 에서 다수의 사망이 관찰되었으며, 생존한 동물에서 시험 물질 투여와 관련하여 꼬리에서 일반 증상 및 육안소견이 관찰되었으나, 투여 직후 관찰되었던 증상(불규칙 호흡, 활동성 저하, 착색뇨) 및 체중 감소가 투여 1주 차에 모두 회복되었음. 따라서, ALD은 암수컷 모두 50mg/kg로 판단됨

4.2.1.3. 개에서의 단회 경구투여 독성시험

- 비글견에 DWP16001을 0, 100(1일차), 300(8일차), 500mg/kg(15일차)의 용량을 증량 단회 경구 투여한 결과, 500mg/kg까지 모든 단계에서 체중 및 사료섭취량이 감소하였으며, 암컷 500mg/kg에서 ALT 증가가 관찰됨

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 마우스에서의 4주 반복 경구 투여 독성시험

- 마우스에 DWP16001을 0, 10, 30, 100mg/kg으로 4주간(주1회) 투여한 결과, 시험물질 투여군에서 다뇨, 연변, 액상변, 복부 팽만, 체중 증가, 사료 섭취량 증가, 포도당뇨 및 글리코젠 공포가 관찰되었지만, 이 변화는 SGLT 2 억제제와 관련된 변화로 독성 변화로 판단되지 않고, 무독성량(NOEL)은 100mg/kg임

4.2.2.2. 마우스에서 13주 반복 경구 투여 독성시험

- 마우스에 DWP16001을 0, 30, 100mg/kg으로 13주간(주1회) 투여한 결과, 뇨, 복부 팽만, 체중 증가, 사료 섭취량 증가, 포도당뇨, 간 무게 증가, ALT, AST, TP 증가 및 글리코젠 공포가 관찰되었지만, 이 변화는 SGLT 2 억제제와 관련된 변화로 독성 변화로 판단되지 않음. NOEL은 암수컷 모두 100mg/kg/day임

4.2.2.3. 랫드에서 2주 반복 경구 투여 독성시험

- 랫드에 DWP16001을 0, 5, 15, 25mg/kg으로 2주간(주1회) 투여한 결과, 사망례 없고, 체중 및 사료섭취량의 변화는 없었으나, 복부팽만 및 연변이 관찰됨. $\geq 15\text{mg/kg}$ 수컷에서 GPT가 증가하였고, 암수컷 모두 시험물질 투여군에서 BUN이 증가함. 따라서, 시험물질에 의한 혈액생화학적 검사 및 장기무게의 변화가 관찰되었으나, 조직병리학적 검사에서 명백한 독성이 관찰되지 않았으므로, 최대내성용량(Maximum tolerated dose, MTD)은 25mg/kg/day로 설정함

4.2.2.4. 랫드에서 4주 반복 경구 투여 독성시험

- 랫드에 DWP16001을 0, 3, 10, 30mg/kg으로 4주간(주1회) 투여한 결과, 암수 모두 투여군에서 관찰된 다뇨 및 사료섭취량 증가는 시험물질에 대한 독성 변화가 아닌 약리학적 작용에 따른 변화로 판단됨. 조직병리학적 결과, $\geq 3\text{mg/kg/day}$ 암수컷에서 관찰된 신장의 세뇨관 확장(tubular dilation)은 변성을 동반하지 않는 미약한 변

하이며, 용량상관성을 보이지 않는 선위(glandular stomach)의 미란(erosion), 점막 위축(mucosal atrophy) 및 충혈(congestion)은 시험물질의 국소자극에 의한 변화로 보이며 관찰된 소견 모두 시험물질에 의한 독성변화는 아닌 것으로 판단됨. NOAEL은 암수컷 30mg/kg/day임

4.2.2.5. 랫드에서 13주 반복 경구 투여 독성시험

- 랫드에 DWP16001을 0, 3, 10, 30mg/kg으로 13주간(주1회) 투여한 결과, 체중, 사료섭취량, 뇨검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량 검사에서의 변화들은 모두 SGLT2 억제제 계열 약물의 약리작용과 관련되어 관찰되는 class effect로 알려져 있으며, 독성학적인 의미는 없는 것으로 판단됨. 조직병리학적 검사에서 관찰된 신장에서의 세뇨관 확장은 세뇨관 상피세포의 변성이나 괴사와 같은 기타 형태학적 소견을 동반하지 않았기에 독성학적인 의미는 없는 것으로 판단됨. 기타 부신에서 관찰된 구상대 비대는 SGLT2 억제제의 약리학적 작용에 의한 보상성 반응으로, 선위에서의 미란 및 악하선에서 선방세포 위축은 병변의 정도가 경미하여 모두 독성학적인 의미는 미미한 것으로 판단됨. NOAEL은 암수컷 모두 30mg/kg/day임

4.2.2.6. 랫드에서 26주 반복 경구 투여 독성시험

- 랫드에 DWP16001을 0, 3, 10, 30mg/kg으로 26주간(주1회) 투여한 결과, 암수컷 $\geq 10\text{mg/kg}$ 군에서 과한 배뇨(excessive urination)가 관찰되었으며, 암수컷 $\geq 3\text{mg/kg}$ 군에서 체중 감소가 관찰됨. 또한, 국소적 조직 자극으로 시험물질과 관련된 전위부의 평편상피세포 과형성이 모든 투여군에서 관찰되었으며 신장 중량 증가와 매우 약한 정도에서 약한 정도의 신장 세뇨관 확장이 30mg/kg/day 투여군에서 관찰됨. 그러나 이러한 변화들은 전신적인 독성반응은 아닌 것으로 판단되며, NOAEL은 암수컷 30mg/kg/day임

4.2.2.7. 비글견에서 2주 반복 경구 투여 독성시험

- 비글견에 DWP16001을 0, 5, 15, 45mg/kg으로 2주간(주1회) 투여한 결과, $\geq 5\text{mg/kg/day}$ 에서 체중 증가 억제 및 사료섭취량 감소가 관찰되었으며, 이는 시험물질 투여에 의한 역작용으로 판단됨. 또한, 5, 15mg/kg/day 투여군에서 관찰된 변화들은 주로 시험물질의 약리작용과 관련된 변화이거나, 간 및 신장 세포의 공포화/비대 소견으로 해당 장기의 세포 손상이나 기능적인 장애를 일으키지 않았으므로, 시험물질에 의한 독성 변화(adverse effect)는 아닌 것으로 판단됨. 그러나 45mg/kg/day 투여군에서는 이러한 변화들이 간 단일세포괴사 및 신장 세뇨관 상피 괴사를 동반하였고, 혈중 글루코스 농도의 심한 감소와 뇨 케톤의 증가를 보여 시험물질 투여에 의한 독성 변화(adverse effect)로 판단됨

4.2.2.8. 비글견에서 4주 반복 경구 투여 독성시험

- 비글견에 DWP16001을 0, 3, 10, 30mg/kg으로 4주간(주1회) 투여한 결과, 암컷 30mg/kg/day 투여군 1마리에서 빈사가 관찰되었고, 시험물질 투여에 의한 위장관의 급성 염증, 미란/궤양 및 출혈이 주요 증상으로 관찰됨. 암수컷 $\geq 10\text{mg/kg/day}$ 에서 체중 및 사료섭취량 감소가 큰 폭으로 관찰되었음. 조직병리학적 검사 결과, 시험물질 투여에 의한 신장의 세뇨관 변성/확장, 단핵세포 침윤 및 세뇨관 공포화/비대, 골수의 세포치밀도 감소, 위의 점막 비대, 간의 간세포 공포화/비대 및 흉선의 위축이 관찰됨. 위의 소견 중 암수컷 10mg/kg/day 이상 투여군의 신장에서 관찰된 세뇨관 변성/확장 소견은 시험물질 투여에 의한 독성변화로 판단됨. NOAEL은 암수컷 모두 3mg/kg/day임

4.2.2.9. 비글견에서 13주 반복 경구 투여 독성시험

- 비글견에 DWP16001을 0, 1, 3, 6mg/kg으로 13주간(주1회) 투여한 결과, 일반독성에서 관찰된 변화는 모두 sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 억제제 계열약물의 약리작용으로 판단되지만, 암수컷 6mg/kg/day 투여군에서 관찰된 야윘, 피모거침, 심한 체중 및 사료섭취량의 감소, GGT 및 BUN의 증가 및 신장피질부 세뇨관의 변성, 위 점막의 점액세포 비대 및 염증성세포의 침윤은 독성학적으로 의미 있는 변화로 판단됨. NOAEL은 암수컷 모두 3mg/kg/day임

4.2.2.10. 비글견에서 39주 반복 경구 투여 독성시험

- 비글견에 DWP16001을 0, 0.3, 1, 3mg/kg으로 39주간(주1회) 투여한 결과, 수컷 1마리가 3mg/kg/day에서 사망하였으며, 1, 3mg/kg/day 투여군에서 암수컷 모두 시험물질과 관련한 설사 및 체중감소가 관찰됨. 3mg/kg/day 투여군에서 암수컷 모두 신장(세뇨관 확장 및 호염기성 세뇨관/간질 내 단핵세포 침윤)에서 시험물질과 연관된 독성이 관찰됨. NOAEL은 암수컷 모두 1mg/kg/day임

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.3.1. DWP16001의 세균을 이용한 복귀돌연변이시험

- DWP16001의 in vitro 복귀돌연변이 시험에서 음성으로 변이원성을 나타내지 않음

4.2.3.2. 활성대사체 M1의 세균을 이용한 복귀돌연변이 시험

- 활성대사체 M1의 in vitro 복귀돌연변이 시험에서 음성으로 변이원성을 나타내지 않음

4.2.3.3. 포유류의 배양세포를 이용하는 염색체 이상 시험

- DWP16001에 의한 Chinese Hamster Lung Cell(CHL) 세포에서 돌연변이 분석 결과, 음성으로 변이원성을 나타내지 않음

4.2.3.4. 랫드의 소핵시험

- 랫드를 이용한 소핵시험에서 음성으로 변이원성을 나타내지 않음

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

4.2.4.1. 랫드에서 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드에 DWP16001을 0, 3, 10, 30mg/kg으로 수컷은 교배 4주전 및 암컷은 교배 2주전부터 착상(임신6일)까지 1회/일로 투여한 결과, 체중 증체량 감소 및 연변이 관찰되었으나 독성학적 변화는 아니며, NOAEL은 암수컷에서 30mg/kg/day임

4.2.4.2. 배·태자 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2.1. 랫드에서 배·태자 발생 용량결정 시험

- 랫드에 DWP16001을 0, 10, 30, 60mg/kg으로 임신 6~17일에 1회/일로 투여한 결과, 모체에 대한 영향으로 60mg/kg/day에서 연변, 투여 초기 체중, 증체량 및 사료섭취량 감소가 관찰되었고, 배·태자 발생에 대한 영향에 있어서 시험물질 투여에 기인한 변화는 인정되지 않음. 따라서, 배·태자 발생 본시험(definitive study)의 용량

은 시험물질에 의한 최소한의 독성학적 영향(minimal toxicity)이 나타날 것으로 예상되는 60mg/kg/day을 고용량군으로 설정하고, 그 아래로 30 및 10mg/kg/day 을 중용량 및 저용량군으로 설정하는 것이 적절함

4.2.4.2.2 랫드에서 배·태자 발생 시험

- 랫드에 DWP16001을 0, 10, 30, 60mg/kg으로 임신 6~17일에 1회/일로 투여한 결과, 모체에 대한 영향으로 30, 60mg/kg/day군에서 연변, 증체량 감소, 사료섭취량 감소가 관찰되었고, 60mg/kg/day군에서 모체 보정 증체량 감소가 관찰됨. 배·태자 발생에 대한 영향으로 30, 60mg/kg/day에서 태반 중량 증가가, 60mg/kg/day 투여군에서 수컷 태자의 체중 감소, 두정간골 불완전골화의 발현빈도 증가 및 중수골 및 천미추골의 골화점 수 감소가 관찰됨. NOAEL은 10mg/kg으로 해당 용량에서 AUC_{last} 는 임상용량의 770배 이상임

4.2.4.2.3. 토끼에서 배·태자 발생 용량결정시험

- 토끼에 DWP16001을 0, 10, 30, 60, 80mg/kg으로 임신 6~18일에 1회/일로 투여한 결과, 모체에 대한 영향으로 80mg/kg/day 투여군에서 증체량 및 사료섭취량 감소와 유산/조산이 관찰되었고, 배·태자발생에 대한 영향은 관찰되지 않음. 또한, 30mg/kg/day군에서 임신 6일(투여개시일) 및 임신 18일(투여종료일)째에 AUC_{last} 는 각각 $8.69\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 및 $5.98\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 임. 따라서, 배·태자 발생 본시험(definitive study)의 용량은 임상시험에서의 AUC_{last} 와 비교할 때 약 50배 이상의 AUC_{last} 가 관찰되었고 약한 모독성이 관찰될 것으로 판단되는 30mg/kg/day을 고용량으로 설정하고, 그 아래로 10 및 3 mg/kg/day를 중용량 및 저용량으로 설정하는 것이 적절함

4.2.4.2.4. 토끼에서 배·태자 발생시험

- 토끼에 DWP16001을 0, 3, 10, 30mg/kg으로 임신 6~18일에 1회/일로 투여한 결과, 모체에 대한 시험물질의 영향으로 모든 시험물질 투여군에서 증체량 감소가 관찰되었으나 약리작용에 기인한 것으로 판단되었고, 배·태자 발생에 있어서 시험물질 투여에 기인한 변화는 관찰되지 않음. NOAEL은 모체 및 배·태자 발생에 있어서 30mg/kg/day임. 해당 용량의 임신 6일째 최고혈중농도(C_{max}) 및 전신노출 (AUC_{last})은 $3,874\text{ng/mL}$ 및 $11,195\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ 이고, 임신 18일째의 경우 $2,131\text{ng/mL}$ 및 $8,309\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ 임. 이는 임상치료용량 0.3mg/day ($42.12\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$)의 노출 대비 190배 이상임

4.2.4.3. 랫드에서 출생전·후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 랫드에 DWP16001을 0, 3, 10, 30mg/kg으로 임신 6~18일에 1회/일로 투여한 결과, 모체기능 및 출생 전·후 발생에 있어 10mg/kg 용량까지 시험물질에 의한 독성학적 영향은 관찰되지 않음. 30mg/kg/day에서 F1세대의 암수컷의 체중은 음성대조군 수준으로 회복하지 않았으며, 수컷의 경우 이유 후 성장지연과 연관성이 있으나, 기능발달과 생식능에 영향이 없음. 모체 및 F1 세대의 출생 전·후 발생에 대한 NOAEL은 10mg/kg/day임

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.5.1. 마우스 104주 투여 발암성 시험

- 마우스에 DWP16001을 0, 3, 6, 12mg/kg으로 104주간(주1회) 경구 투여한 결과, 시험물질 관련 사망률, 육안 증양은 관찰되지 않았고, 조직병리 결과 시험물질과 관련된 발암성 변화는 모든 군에서 관찰되지 않음. 또한, 비발암성 변화로는 신장 및 요관, 방광 확장 및 증생 등이 암수컷에서 관찰됨. 발암성 및 비발암성에 대한 발생률은 낮고 음성대조군과 유사하기에 노화 마우스에서 관찰된 자연적 발견과 일치하고 우연한 것으로 간주됨. 결론적

으로 DWP16001의 발암 위험성은 관찰되지 않음

4.2.5.2. 랫드 104주 투여 발암성 시험

- 랫드에 DWP16001을 0, 1, 3, 10mg/kg으로 104주간(주1회) 경구 투여한 결과, 최고용량 10mg/kg/day(임상용량 0.3mg/day의 100배 이상의 전신노출)의 용량까지 투여하였을 때, 암컷에서는 변화가 관찰되지 않았으나, 수컷의 10mg/kg/day에서 이 약물과 관련된 양성 부신수질크롬친화세포종의 발생률 증가가 확인되었음. 단, 이는 랫드에 국한된 종 특이성으로 판단됨

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.6.1. 불순물에 대한 유전 독성 시험

- DWP16001 불순물 12종을 최고 농도 5,000 μ g/plate까지로 복귀돌연변이 시험을 수행한 결과, 모두 음성으로 변이 원성이 나타나지 않음

4.2.6.2. 광독성 시험

- DWP 16001에 대한 in vitro 3T3 NRU-PT(3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity test)를 수행한 결과, 광독성 조건과 상관없이 유사한 IC50 수치를 보였으며, PIE, MPE 수치 모두 기준치 이내 결과를 보여 광독성이 없는 것으로 판단됨

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 의약품 등의 독성시험기준의 [별표1] 단회투여독성시험에 따르면, 투여경로는 적어도 2개의 투여경로로 시험한다고 명시되어 있으며, 본 시험은 임상투여경로인 경구 이외의 정맥으로 투여하였음
- 의약품 등의 독성시험기준의 [별표2] 반복투여독성시험에 따르면, 임상시험기간 또는 임상사용 예상기간이 3개월 이상일 때, 설치류 및 비설치류를 6개월 및 9개월 반복투여독성시험을 실시해야 한다고 명시되어 있으며, 본 반복투여독성시험은 랫드로 6개월 및 비글견으로 9개월 반복투여독성시험을 수행함으로 적절하게 수행됨
- 독성시험 전반적으로 랫드와 비글견에서 사망, 체중 감소 및 야윘, 위장관계 영향(위의 육안/조직학적 변화, 연변, 설사), 신독성(신장 조직학적 소견)이 나타났으며, 이는 대부분 DWP16001의 계열인 SGLT2 억제제의 약리기전과 연관된 독성으로 나타남
- 단회투여 독성시험에서 최대용량 2,000mg/kg으로 랫드에 경구투여한 결과, 개략의 치사량은 암컷에서 500mg/kg, 수컷에서 1,000mg/kg이었으며, 비글견에서는 최고용량 500mg/kg에서 체중 및 사료섭취량이 감소하였으며, 암컷 500mg/kg에서 ALT 증가는 시험물질에 의한 독성변화로 보임
- 랫드 및 비글견 반복투여 독성시험에서, DWP16001의 계열인 SGLT2 억제제의 약리기전과 연관된 뇨 포도당 배출, 체중감소, 뇨 삼투압 변화가 용량 상관성 있게 관찰되었으며, 주요 타겟 장기는 신장 및 비뇨기계로 약리기전에 따른 독성이 나타남
- 비글견의 39주 3mg/kg/day군에서 심한 설사가 관찰되며, 신장 세뇨관의 변성의 초기단계로 잠재적인 독성변화가 관찰됨. 또한, '사용상의 주의사항'에 따르면 신장에 환자에게 신중히 투여해야 한다고 되어 있음
- ICR 마우스(4주, 13주), SD 랫드(2주, 4주, 13주, 26주) 및 비글견(2주, 4주, 13주, 39주)에 경구투여 시 NOAEL은 각각 ICR 마우스는 12mg/kg/day(발암성시험 투여용량), SD 랫드는 10mg/kg/day(발암성시험 투여용량), 비글견은 1mg/kg/day이었음. 이는 임상 권장용량(0.3mg)의 사람 노출량(42.12 ng·hr/ml)에 대하여 약 100배 이상에 해당함

- 유전독성시험은 세균을 이용한 복귀돌연변이시험, CHL 세포주 염색체 이상시험, 랫드의 소핵시험에서 음성으로 나타나 변이원성이 없었으며, 활성대사체 M1의 세균 복귀돌연변이 시험 또한 음성으로 나타나 DWP16001 및 활성대사체 M1의 유전독성은 관찰되지 않음
- 랫드 배·태자 발생시험에서 고용량(60mg/kg/day)에서 모체의 연변, 증체량 감소, 사료섭취량 감소, 수컷 태자의 체중 감소, 두정간골 불완전 골화의 발현빈도 증가 및 중수골 및 천미추골의 골화점수 감소가 관찰되었으나, NOAEL은 10mg/kg으로 해당 용량에서 AUC_{last}는 임상용량의 770배 이상임. 또한 토끼 배·태자 발생시험에서 고용량군(30mg/kg/day)에서는 모체의 증체량 감소가 관찰되었으나 NOAEL이 30mg/kg/day으로 해당용량에서 AUC_{last}는 임상용량의 190배 이상임.
- 설치류(마우스 및 랫드)에서 104주 발암성시험을 2건 수행하였으며, 이의 용량 설정은 FDA ECAC SPA에서 승인 받아 수행함. 마우스에는 최고용량 12mg/kg/day(임상용량 0.3mg/day의 100배 이상의 전신노출)의 용량까지 투여하였을 때 중양이 관찰되지 않았으나 비발암성 발견으로는 신장 및 요관, 방광 확장 및 증생 등이 암수컷에서 관찰됨. 랫드에서는 최고용량 10mg/kg/day(임상용량 0.3mg/day의 100배 이상의 전신노출)의 용량까지 투여하였을 때, 수컷 랫드의 10mg/kg/day에서 이 약물과 관련된 양성 부신수질크롬친화세포종의 발생률 증가가 확인되었으며, 이는 랫드에 국한된 종 특이성으로 판단됨. 이는 사용상의 주의사항(전문가용)에 적절히 기재되어 있음
- 기타 독성시험으로 불순물 12종을 복귀돌연변이 시험 결과 음성으로 변이원성이 없으며, DWP16001에 대한 광독성도 음성임

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 효력시험 (In vitro)				
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험결과	GLP 준수
SGLT1과 SGLT2에 대한 억제능 및 선택성	CHO cells	In vitro	- DWP16001은 SGLT2에 대해 IC50 0.43 nM	×
DWP16001과 대사체의 인간 SGLT1, 2, 3, 4, 5, 6에 대한 억제능 및 선택성	CHO cells	In vitro	- DWP16001 및 대사체 M1, M2, M3는 SGLT3, SGLT4, SGLT5에 저해성을 나타내지 않음 SGLT2에 대한 DWP16001의 IC50 값은 0.8, 대사체 M1, M2, M3는 각각 5.1, 3.2, 21.6으로 나타남	×
SGLT1과 SGLT2 저해 가역성	CHO cells	In vitro	-인간 SGLT2를 과발현 시킨 CHO-K1 세포주에 DWP16001 전처리 유무에 따른 포도당 수송 억제능 변화 평가 - SGLT2에 대해 30분 전처리 후 IC50: 0.16 nM, 전처리 전 IC50: 0.49 nM. SGLT1 대비 낮은 IC50값 보임	×
(2) 1차 효력시험 (In vivo)				
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험결과	GLP 준수
정상 SD 랫드 모델에서 요증 포도당 배설능 및 혈당 강하 효능	수컷 SD 랫드 (n=9)	Oral (단회)	- DWP16001 0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg - 투여 후 24시간 동안 모든 그룹에서 유의한 수준의 요증 포도당을 배설 및 48시간까지 효능 지속력을 보임. 투여 용량 증가에 따라 요당 배설 증가함 - DWP16001의 용량 증가에 따른 혈당 강하능 이 보이며,	×

			1, 3 mg/kg 투여 그룹이 대조군대비 유의한 수준으로 낮아짐	
ZDF 랫드 모델에서 요증 포도당 배설능 및 혈당 강하 효능	만성 당뇨 ZDF(Zucker Diabetic Fatty) 수컷 랫드 (n=6)	Oral (단회)	- DWP16001 0.03, 0.1, 0.3, 1 mg/kg - DWP16001 투여한 모든 그룹에서 요증 총 포도당 배설량이 증가함(48h 동안) - DWP16001 투여한 모든 그룹에서 AUC 감소함	×
5주 반복투여에 의한 항당뇨 효능	2형 당뇨 db/db 마우스 (n=4,5)	Oral (5주 반복)	- DWP16001 0.05, 0.1, 0.5 mg/kg 5주 반복 경구투여 - 투여 1주차에 DWP16001 투여한 모든 그룹(0.05, 0.1, 0.5 mg/kg)에서 혈당 강하가 나타났으며, 5주차까지 지속됨 - 투여 3주차에 DWP16001 투여한 모든 그룹(0.05, 0.1, 0.5 mg/kg)에서 당화혈색소 감소가 나타났으며, 5주차 까지 지속됨 (경구 당부하검사, OGTT) - DWP16001 투여한 모든 그룹(0.05, 0.1, 0.5 mg/kg)에서 혈당 증가량 곡선 아래 면적(AUC)가 감소함	×
7주 반복투여에 의한 항당뇨 효능	2형 만성 당뇨 동물 모델 Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 랫드	Oral (7주 반복)	- DWP16001 0.03, 0.1, 0.3, 1 mg/kg 7주 반복 경구투여 - DWP16001 모든 그룹에서 유의한 혈당 강하효능을 보였으며, 시험 료까지 지속적으로 낮게 관찰됨 - 투여 6주차부터 DWP16001 모든 그룹에서 낮은 당화혈색소 관찰됨 - DWP16001 0.03, 0.1, 0.3, 1 mg/kg는 각 56%, 67.5%, 70.3%, 74%로 내당능 개선 효능을 보임 - DWP16001 1 mg/kg 그룹에서만 유의하게 인슐린 저항성 수치(HOMA-IR)가 감소함	×
(3) 2차 효력시험				
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험결과	GLP 준수
off-target 선택성	87개 광범위한 타겟 수용체	In vitro	- 5-HT2A, NET, DAT, Opiate K, CB1 타겟에서 30% 이상의 억제율 및 adenosine에 대해 50%이상 억제율을 보였으나, DWP16001 10 μ M은 0.3 mg 임상용량대비 1000배 이상의 높은 농도임	×
심근세포에 미치는 영향	사람유도만능 줄기세포 유래 심근세포 (hiPSC-CM)	In vitro	- DWP16001 0, 0.1, 1, 5, 10, 20 μ M - DWP16001은 사람유도만능줄기세포 유래 심근세포 (hiPSC-CM)에서 DWP16001 20 μ M까지 심근세포에 영향을 미치지 않음	×
(4) 안전성 약리시험				
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험결과	GLP 준수
심혈관계 미치는 영향 (in vitro)				
Potassium channel 억제능 평가	hERG가 과발현된 Chinse Hamster Ovary (CHO) 세포	In vitro	- DWP16001은 100 μ M까지 hERG Potassium Channel에 미치는 영향이 없으며, IC50는 44.9 μ M	○
심혈관계 미치는 영향 (in vivo)				
비글견 telemetry	수컷 비글견	Oral	- DWP16001 0, 3, 10, 30 mg/kg 투여	○

시험	(n=4)	(단회)	- 비글견 수컷에 30 mg/kg 이하의 용량으로 단회 경구 투여시 심혈관 기능에 있어 혈압, 심박수, 심전도에 미치는 영향이 없음	
중추신경계 영향 평가	암수 SD 랫드 (n=8)	Oral (단회)	- DWP16001 0, 3, 10, 30 mg/kg 투여 - 시험물질과 관련된 비정상적인 행동 또는 반응성은 관찰되지 않음 - 약력, 착지보폭, 체온의 경우, 시험물질과 관련된 변화 관찰되지 않음 - 30 mg/kg의 용량까지 기능관찰에 영향을 미치지 않음	○
호흡기계 영향 평가	수컷 SD 랫드 (n=8)	Oral (단회)	- DWP16001 0, 3, 10, 30 mg/kg 투여 - 30 mg/kg의 용량까지 호흡수 및 호흡량에 영향을 미치지 않음	○
(5) 약력학적 약물상호작용				
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험결과	GLP 준수
-수행되지 않음				

5.2. 효력시험

5.2.1. CHO cell에서 DWP16001의 SGLT2에 대한 선택성 및 가역성 평가(CTD 2.6.2.2.1.)

- DWP16001 및 그 대사체 M1, M2, M3는 SGLT1, SGLT2, SGLT3, SGLT4, SGLT5, SGLT6 수용체 중 SGLT2에 대해 각각 0.8, 5.1, 3.2, 21.6 nM으로 낮은 IC50 값으로 선택성을 보이며, SGLT3, SGLT4, SGLT5는 억제하지 않음
- DWP16001 30분 전처리 전/후 IC50값은 0.49 → 0.16 nM 변화로 통계적으로 유의하지 않았고, SGLT2에 대한 가역적 억제 기전을 보임

5.2.2. 정상 동물 및 당뇨 동물 모델에서 혈당 및 당화혈색소 강하 효능(CTD 2.6.2.2.2.)

- 정상 SD 랫드에서 DWP16001의 용량의존적으로 요당 배설이 확인되며, 72시간까지 DWP16001 3 mg/kg 투여 군에서 유의한 요중 포도당 배설을 보임. 또한, 용량의존적으로 혈당 곡선아래 면적(AUC)이 감소함
- 여러 종류의 당뇨모델(만성 당뇨 랫드 모델, 제2형 만성 당뇨 db/db 마우스 모델, 제2형 만성 당뇨 ZDF 랫드 모델)에서 용량 증가에 따라 혈당 강하 효능 및 혈당 곡선 아래 면적(AUC)이 감소함

5.3. 2차 효력시험(또는 일반약리시험)(CTD 2.6.2.3.)

- DWP16001의 off-target 선택성 평가 결과, 광범위한 타겟 수용체 및 효소, 이온채널, kinase, 핵수용체, 수송체, 효소들에 대한 억제율 평가 결과, 5-HT2A, NET, DAT, Opiate K, CB1 타겟에서 DWP16001 10 μM에서 30%의 억제율 및 adenosine 타겟에서 50%의 억제율이 나타났으나, DWP16001 10 μM는 임상 유효 용량 0.3 mg 대비 1,000배 높은 고농도에 의한 결과에 해당함
- 사람유도만능 줄기세포 유래 심근세포(hiPSC-CM)에서 DWP16001 20 μM 농도까지 활동전위 및 심근세포 수축력에 영향을 미치지 않음

5.4. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)(CTD 2.6.2.4.)

- 세포수준(CHO 세포)에서 100 μM까지 Potassium channel에 미치는 영향이 없으며, IC50는 44.9 μM
- 비글견 및 랫드를 이용한 안전성 약리시험 결과, DWP16001의 30 mg/kg까지 심혈관계, 심전도(ECG), 시험물질에 의한 심장 변화 및 호흡기계에 어떠한 영향도 미치지 않음

5.5. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.5.1. 흡수(CTD 2.6.4.3.)

- 세포수준에서(Caco-2 세포) DWP16001 8.6, 25, 43, 200 μ M 농도 범위에서 efflux ratio는 3.56으로 efflux 수송체가 관여할 가능성이 보이나, DWP16001 농도가 증가함에 따라 영향을 받지 않았으며, pH 변화에 따른 투과도 변화는 나타나지 않음
- 마우스, 랫드, 비글견, 원숭이에서 DWP16001 경구투여 후 C_{max} 및 AUC는 용량 증가에 따라 증가하였으며, 암/수 성별차이는 없고, 반복투여에 의한 축적 현상은 확인되지 않음
- 마우스에서 생체이용률은 82.2%, SD 랫드에서 생체이용률은 53.7%, 비글견에서 생체이용률은 71.8%, 원숭이에서 생체이용률은 47.6%로 나타남

5.5.2. 분포(CTD 2.6.4.4.)

5.5.2.1. 혈장단백결합

- ICR 마우스, SD 랫드, 비글견, 사이노물구스 원숭이, 사람 혈장에서 DWP16001 100, 1000 ng/mL 농도에서 단백질 결합 결과 98.2~99.9%의 결합률을 보임

5.5.2.2. 조직분포

- 마우스에 DWP16001 1 mg/kg 단회 투여 후 신장(41.9 ± 7.7) >> 위(12.1 ± 7.0), 소장(10.8 ± 3.0), 대장(8.5 ± 4.5) > 간(5.8 ± 0.4) > 폐(2.0 ± 0.2) > 심장(1.7 ± 0.2) >> 고환(0.5 ± 0.1) > 비장(0.4 ± 0.0) > 뇌(0.0) 순으로 신장에 제일 많이 분포하였으며, 7일 또는 14일 반복 투여 후 동일한 패턴을 보임

5.5.2.3. 태반 및 유즙으로의 이행

- 임신 13일차 랫드에서 DWP16001 단회 투여 후 0.5, 8시간에 태아 방사능 농도는 모체 혈액 방사능 농도 대비 0.07 및 0.15배 낮았고, 임신 18일차 랫드에서 태아 및 태아 조직 전체 방사능 농도는 모체 농도보다 0.6배 이하로 낮았음
- 산후 12일 또는 13일에 수유중인 암컷 SD 랫드에 DWP16001 단회 투여 후 방사능 농도 측정 결과, 유즙과 혈장에 대한 비율은 0.09~2.63이며, 유즙의 소실 반감기($t_{1/2}$)는 혈장 내 방사능 농도와 유사하게 감소하는 양상을 보임

5.5.3. 대사(CTD 2.6.4.5.)

5.5.3.1. 간 마이크로솜 및 간세포에서의 대사

- 간 마이크로솜에서 1 h 반응 후, DWP16001의 잔류량 측정 결과, 사람에서는 69.9%로 약 30% 정도의 간대사가 된 것으로 보이며, 반감기는 203.8분으로 나타남
- 간세포에서 반응시킨 후, DWP16001의 잔류량 측정 결과 사람과 랫드의 hepatic extraction ratio 값이 각각 0.22, 0.15로 마우스, 비글견, 원숭이와 달리 유사하게 나타남

5.5.3.2. 대사체 프로파일링 및 대사에 관여하는 효소

- 마우스, 랫드, 비글견, 원숭이 및 사람의 간 마이크로솜과 간세포에서 DWP16001의 대사체 M1은 furan moiety에 hydroxylation 되어 생성되었고, M2는 cyclopropyl moiety에 hydroxylation 되어 생성되었고, M3는 M1의

hydrofuran moiety에 oxidation 되어 생성되었음. 모든 간세포에서 DWP16001가 glucuronidation 되어 세 개의 대사체(U1-U3)가 생성되었고, 원숭이 간세포에서 대사체 M1이 glucuronidation 되어 두 개의 대사체 (U6, U7)를 생성함

- M1 생성에는 주로 CYP3A4가 대사에 관여 및 CYP3A5와 CYP1A1가 약하게 관여함. M2 생성에는 CYP3A4, CYP1A1가 관여함. M6 및 M7의 생성에는 CYP3A4가 관여함. U1 생성에는 주로 UGT2B7가 관여하였고, U2생성에는 UGT1A4와 UGT1A9가 관여함. U3은 13종의 human UGT isoform의 반응에서 생성되지 않았으며, 사람 간세포에서 U3가 확인되지 않음

5.5.3.3. 동물에서 대사 프로파일링

- 마우스에서 phaseI 대사체(M1, M2, M3, M7), glucuronide의 대사체(U2, U3) 생성, 비글견에서 phaseI 대사체(M1, M2, M3, M4, M5), glucuronide의 대사체(U2, U3) 생성, 원숭이에서 phaseI 대사체(M1, M2, M3, M4, M5), glucuronide 대사체(U1-U10) 생성됨
- 사람 혈장에서 DWP16001와 대사체 M1, M2의 AUClast는 각각 42.12, 10.68, 1.16 ng·h/mL로 총 약물 노출과 비교하여 78.1%, 19.8%, 2.1%의 비율로 생성됨

5.5.4. 배설(CTD 2.6.4.6.)

5.5.4.1. 마우스 및 랫드에서 단회 투여 후 배설

- 마우스 및 랫드에서 정맥 및 경구투여 후 배설은 24시간 이후에 변화가 없었으며, 경구투여 24시간 후 DWP16001의 회수율은 분변에서 각각 50.6%, 44.5%로 뇨보다 분변으로 주로 배설됨

5.5.4.2. 랫드 및 비글견에서 Mass Balance

- 담관캐놀라삽입 랫드에 DWP16001 단회 투여 후 24h에 답즙(50.7%) > 분변(32.1%) > 뇨(6.87%) 순서로 배설됨
- 비글견에서 단회 경구 투여 후 24h에 뇨(15.5%), 분변(52.7%)로 배설되며, 168h에는 뇨(16.8%), 분변(71.4%)로 배설되어, 주로 뇨와 분변으로 배설됨

5.5. 약동학적 약물상호작용(CTD 2.6.4.7.)

5.5.1. 대사 기반 약물상호작용(CTD 2.6.4.7.1.)

- DWP16001은 CYP 동종효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) 활성을 억제하지 않았으며(IC₅₀ > 40 μM), UGT 동종효소(UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)활성을 억제하지 않았음(IC₅₀ > 30 μM)
- 대사체 M1, M2는 reversible 억제 조건에서 CYP450 약물 대사 효소의 활성을 거의 억제하지 않았으나(IC₅₀ > 30 μM), CYP3A4에 대한 M1 4.1 μM은 임상 유효 용량 0.3 mg의 혈중농도 대비 1,000배 높은 농도로, CYP3A4의 저해로 인한 약물상호작용 유발 가능성은 낮을것으로 사료됨
- DWP16001(0.1~40 μM)은 3종의 사람 간세포에서 40 μM 처리군에서만 CYP3A4 mRNA의 약한 유도를 유발하였고 CYP1A2 및 CYP2B6의 mRNA 발현효소 및 효소 활성의 유도를 유발하지 않았음

5.5.2. 수송체 기반 약물상호작용(CTD 2.4.7.2.)

- DWP16001(0.05~50 μM)은 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, P-gp에 대해 기질임

- DWP16001(0.01~200 μ M)은 OCT1, OCT2, OAT1, BCRP 수송체를 저해하지 않았으며(IC50 <200 μ M), 대사체 M1(0.5~500 μ M)은 OAT1, OAT3, OATP1B1, NTCP, P-gp, BCRP 수송체를 저해하지 않았음(IC50 >500 μ M)

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

- DWP16001은 정상 랫드 및 만성당뇨 동물모델을 통해 요중 포도당 배설능 (UGE)에 우수한 효능을 보였으며, 여러 동물 모델(제 2 형 당뇨 모델, 제 1 형 당뇨모델)에서도 혈당 및 당화혈색소(HbA1c) 강하 효능 보임
- 안전성 약리시험을 통하여 DWP16001이 심혈관계, 중추신경계 및 호흡기계에 미치는 영향이 없으며, 13주 반복 독성시험의 NOAEL이 랫드와 비글견에서 각각 30 mg/kg, 3 mg/kg까지 안전영역을 확인함
- DWP16001 및 활성대사체 M1의 CYP450 효소 유도/저해 및 수송체 저해능 평가, 모든 시험에서 유도 또는 저해하지 않았으므로, 임상적으로 약물상호작용을 유발하지 않을것으로 사료됨
- DWP16001의 AUClast는 용량의존적으로 증가하였고, 반복투여에 따른 축적현상은 없었음. 또한, DWP16001은 수컷에서 높은 혈중농도를 보였으나 암수 성차는 2배 이하로 암수에 대한 차이는 없었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험결과보고서 GCP 준수함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 1상 5건, 2상 1건, 3상 3건(연장 연구 1건 포함)
 - 경구 약동학
 - 식이영향, 제형 동등성, 신장에 평가
 - 약물상호작용시험
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 3상 3건(연장 연구 1건 포함) 임.

6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 분석법은 밸리데이션되었음. (분석대상 DWP16001 및 M1, M2)
- 임상시험용 의약품(3상)과 시판용 의약품 변경(성상, 원료약품분량, 제조방법)에 따른 동등성 자료 제출함

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	주요 평가결과
[DW_DWP16001001] 건강한 남성을 대상으로 DWP16001 경구 투여 후 안전성, 내약성 및 약동학적, 약력학적 특성을 평가하기 위한 용량군별 무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성 대조, 단회 및 반복 투여, 단계적 증량 임상 1상 시험				
1상	건강한 남성 60명(단회), 60명(반복)	정제, 0.1 mg/0.5 mg/5 mg, 경구	PK, PD, 식이영향, 안전성, 내약성	[단회] ·공복 단회 경구투여시 Cmax 및 AUCinf는 0.2~5mg 범위에서 투여량에 비례하여 증가함. ·Tmax 1.00 - 1.50 시간 ·최종 반감기는 모든 용량에서 13.71~27.88시간 ·평균소변배설분율(fe, %)은 모든 용량군에서 1.76% 이하 ·1일 1회 15일간 반복 경구 투여시 항정상태의 약물농도는 단회 투여시와 유사 [반복] ·PD 결과 : 투여량 0.5mg 이후 용량에서의 약력학적 파라미터(요중포

				도당배설능(UGE))는 유사 [식이영향] ·2mg 투여군 :Fed/fasting 각각 8명 ·결과 : 식이에 의해 Cmax 감소, AUC는 유사하여 식이영향은 없는 것으로 예상됨
[DW_DWP16001005] 건강한 성인 자원자를 대상으로 DWP16001 Drug A(주황색 삼각형 필름코팅정, 0.3mg)와 DWP16001 Drug B(흰색 원형 필름코팅정, 0.1mg)의 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 1상 임상시험 (0.3mg x 1정, 0.1mg x 3정)				
1상	건강한 남성, 46명	정제, 0.1 mg, 0.3 mg, 경구 [개발 제제(DWP16001 0.1 mg)와 최종 발매 제형(DWP16001 0.3 mg (B)) 간의 생물학적동등성 확인용]	PK, 안전성	·등록대상자 42명, 완료 38명 ·결과 : 0.3mg x 1정, 0.1mg x 3정 Cmax와 AUC 동등

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	주요 평가결과
[DW_DWP16001102] 건강한 남성 자원자를 대상으로 DWP16001과 Metformin의 병용투여 시 약물상호작용을 평가하기 위한 교차, 무작위배정, 공개형, 단회/반복 투여 임상 시험				
1상	건강한 남성 자원자 (34명, 순서군 당 17명씩)	정제, 2 mg, 경구 [메트포르민 1000mg 병용투여시의 약물상호작용]	DDI	<ul style="list-style-type: none"> • 시험대상자 수: 계획된/등록된/완료된 시험대상자 수(34/34/32명) • A군 ; DWP16001 2mg 단회 투여→ metformin IR 1000 mg 반복 투여→ DWP16001 2 mg 과 metformin IR 1000 mg 단회 병용 투여 순서로 투여 • B군 ; metformin IR 1000 mg 반복 투여 → DWP16001 2 mg과 metformin IR 1000 mg 단회 병용 투여 → DWP16001 2 mg 단회 투여 순서로 투여 • 결과 <p><PK></p> <ul style="list-style-type: none"> • DWP16001 2mg 단독 투여 대비 DWP16001 2mg과 metformin 1000mg의 병용 투여 시 DWP16001의 Cmax는 증가하였으나, DWP16001 AUClast의 GMR과 90% CI가 생물학적동등성 범위인 0.80-1.25 내에 포함되어 DWP16001 체내 노출은 metformin에 의해 유의미한 약동학적 영향을 받지 않음 • Metformin 1000mg 반복 투여 대비 DWP16001 2mg과 metformin 1000mg의 병용투여 시 metformin의 Cmax,ss, AUCtau,ss의 GMR과 90% CI가 생물학적동등성 범위인 0.80-1.25 내에 포함되어, metformin은 DWP16001에 의해 유의미한 약동학적 영향을 받지 않음 <p><PD></p> <ul style="list-style-type: none"> • DWP16001 단독 투여 대비 병용 투여시 fe는 통계적으로 유의하지 않으므로(P=0.1076) DWP16001 소변 배설량은 metformin에 의해 유의미한 영향을 받지 않음
[DW_DWP16001104] 건강한 남성 자원자를 대상으로 DWP16001과 DW202001(gemigliptin 50mg) 및 DW202002(metformin 1000mg)의 병용 투여 시 약물상호작용을 평가하기 위한 교차, 무작위배정, 공개형, 단회/반복 투여 임상시험				
1상	건강한 남성 자원자 (34명, 순서군 당 17명씩)	정제, 2 mg, 경구 [gemigliptin 50mg과 메트포르민 1000mg 병용투여시의 약물상호작용]	DDI	<ul style="list-style-type: none"> • 시험대상자 수: 계획된/등록된/완료된 시험대상자 수(34/34/33명) • A군 ; DWP16001 2mg 단회 투여→ gemigliptin 50mg + metformin IR 1000 mg 반복 투여→ DWP16001 2 mg 과 gemigliptin 50mg + metformin IR 1000 mg 단회 병용 투여 순서로 투여 • B군 ; gemigliptin 50mg + metformin IR 1000 mg 반복 투여 → DWP16001 2 mg과 gemigliptin 50mg + metformin IR 1000 mg 단회 병용 투여 → DWP16001 2 mg 단회 투여 순서로 투여 • 결과 <p><PK></p> <ul style="list-style-type: none"> • DWP16001 2mg 단독 투여 시 대비 DWP16001 2mg과 gemigliptin

				<p>50mg, metformin 1000mg의 병용 투여 시 DWP16001의 Cmax는 증가하였으나, AUClast의 GMR 및 90% CI는 0.80-1.25 내에 포함됨.</p> <ul style="list-style-type: none"> Gemigliptin 50mg 및 metformin 1000mg 병용 투여 대비 DWP16001 2mg와 gemigliptin 50 mg, metformin 1000mg의 병용 투여 시 gemigliptin과 metformin의 Cmax,ss, AUCtau,ss의 GMR과 90% CI는 모두 0.80 - 1.25 내에 포함됨 <p><PD></p> <ul style="list-style-type: none"> DWP16001 2mg 단독 투여 대비 DWP16001 2mg와 gemigliptin 50mg, metformin 1000mg의 병용 투여 시 glucose의 Ae0-144h는 유의한 차이를 보이지 않았음
[DW_DWP16001103] 신기능이 저하된 제 2형 당뇨 환자를 대상으로 DWP16001 경구 투여 후 약동학 및 약력학 특성을 평가하기 위한 단회 및 반복 투여 임상시험				
1상	<p>제2형 당뇨병환자, 22명 (CKD Stage 1군: 6명, CKD Stage 2군: 7명, CKD Stage 3군: 4명, CKD Stage 4군: 5명)</p>	<p>정제, 0.5 mg, 경구</p> <ul style="list-style-type: none"> 단회투여 반복투여(7일간) 	PK, PD	<p><PK></p> <p>[단회]</p> <ul style="list-style-type: none"> Tmax 1.17 - 1.69hr Cmax 각각 평균 10.23, 8.86, 7.80, 7.44µg/L AUC0-24h의 경우, 정상 신기능 군에 대비한 각 신기능 저하 환자군의 기하평균 비(90% 신뢰구간)가 각각 0.8456(0.6638 - 1.0772), 0.9535(0.6945 - 1.3091), 0.8053(0.6138 - 1.0563)으로 산출되어 정상신기능군과 신기능저하군간에 유의미한 차이 확인되지 않았음 <p>[반복]</p> <ul style="list-style-type: none"> Tmax 1.25 - 1.50hr Cmax 정상 신기능 군에서 13.23 µg/L, 중등도 신기능 저하군(CKD Stage 3군)에서 11.15 µg/L AUC0-24h,ss는 정상 신기능 군 대비 중등도 신기능 저하군(CKD Stage 3군)의 기하평균 비(90% 신뢰구간)가 1.0158(0.6878 - 1.5004)으로 산출되어, 두 신기능 군 간에 의미있는 차이가 없었음 <p><PD></p> <p>[반복]</p> <ul style="list-style-type: none"> 신기능 감소에 따라 24시간 동안의 뇨중 포도당 배설량이 유의하게 감소함. DWP16001 정제 0.5 mg 을 단회투여 후 CKD Stage 1 - 4군에서 확인한 뇨 포도당 배설량은 각각 평균 92.25 g, 78.42 g, 32.69 g, 4.33 g (포도당/day) 이었음. DWP16001 정제 0.5 mg 을 1일 1회 용법으로 7일 동안 반복투여 하여 확인한 뇨 포도당 배설량은 정상 신기능군에서 92.17 g(포도당/day), 중등도 신기능군에서 56.32 g(포도당/day) 이었음

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

(DW_DWP16001001)

- DW_DWP16001001 시험은 무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성대조, 단회 및 반복 투여, 단계적 증량 임상 1상 시험으로, 건강한 남성에서 DWP16001 경구 투여 후 안전성, 내약성 및 약동학적, 약력학적 특성을 평가하기 위해 실시되었으며, 단회 투여시험과 반복 투여시험, 음식물 영향 평가를 실시함
- 공복 단회 경구투여시 Cmax 및 AUCinf는 0.2~5mg 범위에서 투여량에 비례하여 증가함. DWP16001 경구 투여 후 1.00 - 1.50 시간 내에 Tmax에 이르고, 최종 반감기는 모든 용량에서 13.71~27.88시간, 평균소변배설분율(fe, %)은 모든 용량군에서 1.76% 이하였음
- DWP16001 1일 1회 15일간 반복 경구 투여시 항정상상태의 약물농도는 단회 투여시와 유사함. DWP16001의 AUC 평균 측정률 (R)은 1.65 - 1.91, 말단 소실 반감기(t1/2)는 단회 투여시험과 유사하게 17.80 - 22.40 시간이며, 항정상상태에서의 혈장 약물 최고 농도 (Cmax,ss) 및 AUC는 용량이 증가함에 따라 증가됨. DWP16001의 소변 배설 분율은 2.23 - 2.54 % 로 단회투약(1.7% 정도)과 마찬가지로 사람에서는 주로 non-renal

pathway로 제거되는 것으로 추정됨. 용량 보정 C_{max}와 AUC는 용량 비례적으로 증가함

- 단회 투여시험에서 임상시험용 의약품 투여받은 60명의 대상자 중 총 5명의 대상자에서 12건의 임상시험용 의약품 투여 후 발생한 이상반응 발생하였으나 모든 이상반응은 경증으로 별도의 조치 없이 자연적으로 소실되었으며 사망을 초래한 이상반응을 비롯한 중대한 이상반응과 임상시험용 의약품의 투여 중단을 초래한 이상반응은 발생하지 않았음.
- 반복 투여시험에서 임상시험용 의약품 투여받은 62명의 대상자 중 총 17명의 대상자에서 32건의 이상반응이 발생하였으나 모든 이상반응은 경증이었으며, 치료를 위해 병용 약물을 투여한 2건의 이상반응을 제외한 나머지 이상반응은 별도의 조치 없이 자연적으로 소실되었음. 12명에서 22건 발생한 약물이상반응은 같은 계열 약제의 임상시험 결과 및 본 임상시험용 의약품의 비임상 자료를 고려하였을 때 모두 예측 가능한 이상반응으로 판단됨. 사망을 초래한 이상반응을 비롯한 중대한 이상반응과 임상시험용 의약품의 투여 중단을 초래한 이상반응은 발생하지 않았으며 용량이 증가함에 따라 이상반응 발생 빈도가 증가하는 양상을 보이지 않았음. 본 임상시험에서 시행한 임상실험실검사, 활력징후, 심전도검사, 신체검사 상 임상적 의미를 갖는 이상소견이나 변화는 관찰되지 않았음.

(DWP16001105)

- DWP16001105 연구에서 건강한 성인을 대상으로 DWP16001 0.3 mg(주황색 삼각형 필름코팅정) 1정과 DWP16001 0.1 mg(흰색 원형 필름코팅정) 3정 투여 시 두 제제 간의 안전성 및 약동학적 특성을 비교 평가함. 등록된 대상자 42명, 예정된 약동학 채혈 완료 38명하였으며, Enavogliflozin의 C_{max}와 AUC_{0-t}는 유사하였으며, (0.1mg x 3정) 투여 시 대비 (0.3mg x 1정) 투여 시의 기하평균비(90% CI)는 두 파라미터에서 각각 1.0229(0.9765 - 1.0716), 0.9881(0.9542 - 1.0232)로 0.8000-1.2500 내에 포함되었음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

(DW_DWP16001103)

- 제 2형 당뇨병을 진단받고 신기능이 CKD Stage 1~5에 해당하는 환자를 대상으로 DWP16001의 약동학 및 약력학적 특성을 평가하기 위한 1상 임상시험 1건(DW_DWP16001103)이 실시됨.
- 제2형 당뇨병 환자 중 정상 신기능을 가진 군(CKD Stage 1군)과 신기능이 저하된 환자군(CKD Stage 2 - 4군)에서 DWP16001 정제 0.5 mg를 공복 단회투여하였을 때 혈중 DWP16001 농도는 평균 1.17 - 1.69 시간에 최고에 도달하였으며, 최고혈중농도는 신기능이 감소함에 따라 감소하여 각각 평균 10.23, 8.86, 7.80, 7.44 µg/L 이었음. DWP16001의 AUC_{0-24h}의 경우, 정상 신기능 군에 대비한 각 신기능 저하 환자군의 기하평균 비(90% 신뢰구간)가 각각 0.8456(0.6638 - 1.0772), 0.9535(0.6945 - 1.3091), 0.8053(0.6138 - 1.0563)으로 산출되어, 정상 신기능 군과 신기능 저하군 간에 유의미한 차이는 확인되지 않았음
- DWP16001 정제 0.5 mg를 1일 1회 용법으로 7일 동안 반복투여하였을 때 혈중 DWP16001 농도는 평균 1.25 - 1.50 시간에 최고에 도달함. 최고혈중농도는 정상 신기능 군에서 13.23 µg/L, 중등도 신기능 저하군(CKD Stage 3군)에서 11.15 µg/L 이었음. DWP16001의 AUC_{0-24h,ss}에 대하여는, 정상 신기능 군에 대비한 중등도 신기능 저하군(CKD Stage 3군)의 기하평균 비(90% 신뢰구간)가 1.0158(0.6878 - 1.5004)으로 산출되어, 두 신기능 군 간에 의미있는 차이가 없었음
- 신기능 감소에 따른 약력학적 효과는 6.4.5. 약력학시험(PD) 참고

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

(DW_DWP16001001) 식이영향

- 식후 투여 시의 혈중 DWP16001 농도는 공복 시에 비해 C_{max}는 감소하고, T_{max}가 지연되었으나, AUC_{last}

및 AUCinf를 비롯한 전신 노출은 거의 변화 없음. 그 외의 혈중 약동학 파라미터 (CL/F, Vz/F, t1/2와 MRT) 및 소변 약동학 파라미터 (Fe와 CLR) 또한 차이가 없음.

(DW_DWP16001102) 약물상호작용(메트포르민)

- DWP16001 2mg 단독 투여 대비 DWP16001 2mg과 metformin 1000mg의 병용 투여 시 DWP16001의 Cmax는 증가하였으나, DWP16001 AUClast의 GMR과 90% CI가 0.80-1.25 내에 포함됨. DWP16001 단독 투여 대비 병용 투여시 fe는 통계적으로 유의하지 않았음
- Metformin 1000mg 반복 투여 대비 DWP16001 2mg과 metformin 1000mg의 병용투여 시 metformin의 Cmax,ss, AUCtau,ss의 GMR과 90% CI는 0.80-1.25 내에 포함되어, metformin은 DWP16001에 의해 유의미한 약동학적 영향을 받지 않는 것으로 판단됨

(DW_DWP16001104) 약물상호작용(메트포르민, 제미글립틴)

- DWP16001 2mg 단독 투여 시 대비 DWP16001 2mg와 gemigliptin 50mg, metformin 1000mg의 병용 투여 시 DWP16001의 Cmax는 증가하였으나, AUClast의 GMR 및 90% CI는 0.80-1.25 내에 포함됨. 따라서 gemigliptin 및 metformin에 의해 DWP16001의 전신 노출은 유의미한 영향을 받지 않은 것으로 판단됨
- Gemigliptin 50mg 및 metformin 1000mg 병용 투여 대비 DWP16001 2mg와 gemigliptin 50 mg, metformin 1000mg의 병용 투여 시 gemigliptin과 metformin의 Cmax,ss, AUCtau,ss의 GMR과 90% CI는 모두 0.80 - 1.25 내에 포함되어, gemigliptin과 metformin의 약동학적 특성은 DWP16001에 의해 유의미한 영향을 받지 않는 것으로 판단됨.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

(DW_DWP16001001)

- 단회 투여시험에서 위약에 비하여 Ae_{0-168h}이 증가하는 것을 확인함. DWP16001 0.5mg 용량군부터는 Ae_{0-168h}가 placebo에 비하여 유의하게 증가하였으며, Ae_{0-168h}를 활성대조약인 다파글리플로진(dapagliflozin) 10 mg 투여시의 평균값인 104.86g과 비교하였을 때 0.5mg, 2mg, 5mg 용량군에서 각각 195.41, 298.62, 286.78g으로 다파글리플로진보다 약력학적 효능이 큼을 확인함. DWP16001 2 mg 용량군과 5 mg의 Ae_{0-168h}는 유사하게 나타났다. DWP16001의 단회투여 후 Ae_{0-168h}는 고지방식 투여 후 공복과 비교하였을 때 통계적으로 유의한 변화는 보이지 않았음
- 반복 투여시험에서 모든 용량군의 대상자에서 위약 대비 투약 후 Urine glucose excretion amount (Ae)가 증가함. 마지막 투약 이후 21d까지의 Ae_{15d-21d}를 활성대조약인 다파글리플로진 10 mg 와 비교하였을 때 0.3 mg 이상의 용량군에서 유의하게 큰 값을 보임을 확인. 반복 투여에서 0.5 mg 이상 용량군에서는 모든 약력학적 파라미터가 유사한 값을 보임.

(DW_DWP16001103)

- 신기능 감소에 따라 24시간 동안의 뇨중 포도당 배설량이 유의하게 감소함. DWP16001 정제 0.5 mg 을 단회 투여 후 CKD Stage 1 - 4군에서 확인한 뇨 포도당 배설량은 각각 평균 92.25 g, 78.42 g, 32.69 g, 4.33 g(포도당/day) 이었음. DWP16001 정제 0.5 mg 을 1일 1회 용법으로 7일 동안 반복투여 하여 확인한 뇨 포도당 배설량은 정상 신기능군에서 92.17 g(포도당/day), 중등도 신기능군에서 56.32 g(포도당/day) 이었음

(DW_DWP16001102)

- 시험약 2mg 투여 시 공복과 식후 뇨 포도당을 비교하였을 때 총 요당(Ae_{0-168h})는 유사하나 Day 1의 요당이 20% 정도 감소하였음

(DW_DWP16001102) 약물상호작용(메트포르민)

- DWP16001 2mg 단독 투여 대비 DWP16001 2mg과 메트포르민 1000mg의 병용 투여 시 Ae_{0-144h}는 유의한 차이를 보이지 않았으나, Ae_{0-24h}는 유의하게 감소하는 경향을 보임

(DW_DWP16001104) 약물상호작용(메트포르민, 제미글립틴)

- DWP16001 2mg 단독 투여 대비 DWP16001 2mg와 제미글립틴 50mg, 메트포르민 1000mg의 병용 투여 시 뇨 포도당의 Ae_{0-144h}는 유의한 차이를 보이지 않았음

6.4.6. 대사체 관련

- DWP16001이 경구 투여 후, 간 대사를 통해 활성대사체로 변환된 것으로 판단됨.
- DWP16001의 건강인 대상 1상 임상시험(DW_DWP16001001)에서 0.1~2 mg의 반복 경구 투여 시험을 통해 확인된 혈장에서 활성 대사체 M1, M2의 생성비율은 모체 (DWP16001) 대비 대사체 M1은 20~25%로 확인되었고, 대사체 M2는 1~6%로 생성되는 것을 확인됨.
- 모체에 대한 대사체의 노출비(MR)는 메트포르민과 병용 약물상호작용시험(DW_DWP16001102)에서 M1 0.21~0.29, M2 0.03~0.04, 메트포르민과 제미글립틴 병용 약물상호작용시험(DW_DWP16001104)에서 M1 0.3~0.35였고, 신장장애 가진 당뇨병자 대상 임상(DW_DWP16001103)에서 M1 0.15~0.28, M2 0.01~0.04로 확인됨. 공통적으로 활성대사체 M1은 약 20% 이상의 비율을 보였고, M2는 매우 낮은 농도로 확인됨

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	주요 평가결과
[DW_DWP16001201] 제2형 당뇨병 환자에서 단독요법으로써 DWP16001의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 제2상, 치료적 탐색 임상시험 (제2상 용량설정 시험)				
2상	제2형 당뇨병 환자 202명(시험군1, 시험군2, 시험군3 각 50명씩, 대조군 52명)	정제, 0.1 mg/0.3 mg(0.1mgx3정)/0.5 mg, 12주 경구 투여	유효성, 안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 결과 <ul style="list-style-type: none"> - 1차 평가변수(HbA1c 변화량) : 12주 시점의HbA1c 변화량(SD)은 위약군 대비 각 용량군간 HbA1c 변화량의 차이(SE))는 DWP16001 0.1mg군 -0.74(0.16)%, DWP16001 0.3mg군 -0.86(0.16)%, DWP16001 0.5 mg군 -0.84(0.15)%로, 모든 DWP16001 용량군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임(p<0.0001). - 2차 및 탐색적 평가변수 : FPG변화량, 12주에서 HbA1c <6.5% 달성 시험자 비율, 12wn 시점 체중변화량, 12주 시점의 HDC-C변화량, 12주 시점의 HOMA-β 변화량, HOMA-IR 변화량은 모든 DWP16001 용량군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임(p<0.0001). • 안전성 결과 <ul style="list-style-type: none"> - 약물이상반응은 10명에서 12건 5.03% 발생하였음, 예측가능한 약물이상반응이었음
[DW_DWP16001301] 제2형 당뇨병 환자에서 단독요법으로써 DWP16001의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 제3상, 치료적 확증 임상시험 (위약 대조 시험)				
3상	제2형 당뇨병 환자 167명(시험군: 83명, 대조군: 84명)	정제, 0.3 mg, 24주 경구 투여	유효성, 안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 결과 <ul style="list-style-type: none"> - 1차 평가변수(HbA1c 변화량) : 24주 시점의HbA1c 변화량(SD)은 HbA1c 변화량의 차이(SE))는 DWP16001 0.3mg군 -0.88(0.10)%, 대조군(placebo) 0.11(0.11)%로, 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))

				<p>는 -0.99(-1.24, -0.74)%p로 통계적으로 유의한 차이를 보여, 대조군 대비 시험군의 우월성을 입증함(p<0.0001).</p> <p>- 2차 및 탐색적 평가변수 : 각 시점에서 HbA1c 변화량, FPG변화량, HbA1c <7% 달성 시험자 비율, HbA1c <6.5% 달성 시험자 비율, 각 평가시점에서 HbA1c 변화량(Visit 2의 HbA1c - 각 평가시점의 HbA1c) > 0.5% 또는 HbA1c < 7%))을 달성한 시험대상자 비율, C-peptide 변화량, 체중변화량, HDL-C 변화량, HOMA-IR 변화량, UGCR, Leptin 변화량은 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임(p<0.0001).</p> <p>• 안전성 결과</p> <p>- 약물이상반응은 14명에서 17건 8.38% 발생하였으며, 군간 차이가 없으며, 대부분 예측가능한 약물이상반응이었음</p>
[DW_DWP16001302] Metformin으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병환자에서 metformin과의 병합요법으로써 DWP16001의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 제3상, 치료적 확증 임상시험 (활성 대조 병용 시험)				
3상	metformin으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자	정제, 0.3 mg, 24주 경구 투여	유효성, 안전성	<p>• 유효성 결과</p> <p>- 1차 평가변수(HbA1c 변화량) : 24주 시점의HbA1c 변화량(SE)은 DWP16001 0.3mg군 - 0.80(0.06)%, 대조군(dapagliflozin) -0.75(0.06)%로, 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))는 -0.04(-0.21, -0.12)%p로 95% 신뢰구간 상한이 비열등성마진 0.35%보다 작아 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증</p> <p>- 2차 및 탐색적 평가변수 : 각 시점에서 HbA1c < 6.5% 도달 시험대상자 비율, UGCR은 대조군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임(p<0.0001).</p> <p>• 안전성 결과</p> <p>- 약물이상반응은 8명에서 8건 4.00% 발생하였으며, 군간 차이가 있었다.[시험군 0.99%(1명, 1건), 대조군 7.07%(7명, 7건)]</p> <p>- 발현된 이상약물반응은 예측가능한 약물이상반응이었음</p>
[DW_DWP16001302_Ext] Metformin으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병환자에서 metformin과의 병합요법으로써 DWP16001의 장기적 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 공개, 연장 임상시험 (DW_DWP16001302 연장시험)				
3상	DW_DWP16001302 연구 참여자	정제, 0.3 mg, 52주 경구 투여 (DW_DWP16001302 연구 24주 포함)	유효성, 안전성	<p>• 유효성 결과</p> <p>- 기저시점(Visit 2(무작위배정)) 대비 각 시점별 HbA1c 변화량(Mean(SD))은 DWP16001 0.3 mg / DWP16001 0.3 mg 군에서 52주 -0.83(0.73)%p 이었고, dapagliflozin 10 mg / DWP16001 0.3 mg 군에서 52주 -0.79(0.80)%p</p> <p>- 기저시점(Visit 2(무작위배정)) 대비 임상시험용 의약품 투여 후 각 평가시점의 HbA1c 변화 양상을 확인한 결과, Visit 2(무작위배정)부터 Visit 6(24주)까지는 시간의 흐름에 따라 두 군 모두 감소 이후 유지되는 경향을 보였으며, 약물 전환시점인 Visit 6(24주) 이후에도 유지</p> <p>• 안전성 결과</p> <p>- 전체 기간(52주) 동안 발생한 SAE은 총 6건으로, DWP16001 0.3 mg / DWP16001 0.3 mg 군에서 ‘Mechanical ileus’ 2건, ‘Angina unstable’, ‘Cholelithiasis’ 1건씩, dapagliflozin 10 mg / DWP16001 0.3 mg 군에서 ‘Tibia fracture’, ‘Facial paralysis’ 1건씩 발생</p> <p>- 전체 임상시험 기간(52주) 동안 중대한 약물이상반응(SADR)은 발생하지 않았음</p>
[DW_DWP16001303] Metformin과 Gemigliptin으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병환자에서 DWP16001의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 제3상, 치료적 확증 임상시험 (활성 대조 병용 시험)				
3상	metformin과 gemigliptin으로 혈당조절이 불충분한 제 2형 당뇨병 환자	정제, 0.3 mg, 24주 경구 투여	유효성, 안전성	<p>• 유효성 결과</p> <p>- 1차 평가변수(HbA1c 변화량) : 24주 시점의HbA1c 변화량(SE)은 DWP16001 0.3mg군 - 0.92(0.05)%, 대조군(dapagliflozin+gemigliptin) -0.86(0.05)%로, 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))는 -0.06(-0.19, -0.06)%p로 95% 신뢰구간 상한이 비열등성마진 0.35%보다 작아 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증</p>

				- 2차 및 탐색적 평가변수 : UGCR은 대조군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임($p < 0.0001$). • 안전성 결과 - 약물이상반응은 13명에서 13건 4.81% 발생하였으며, 군간 차이가 없으며, 대부분 예측가능한 약물이상반응이었음
--	--	--	--	---

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 핵심임상시험: 3상 3건(연장 연구 1건 포함)

[제 2형 당뇨병 환자 대상 제3상 초기 단독요법 시험(DW_DWP16001301)]

1) 시험설계

- 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제3상, 치료적확증 임상시험

2) 시험 목적

- 제2형 당뇨병환자에서 단독요법으로써 DWP16001의 치료효과가 위약과 비교하여 우월함 입증, 안전성 확인

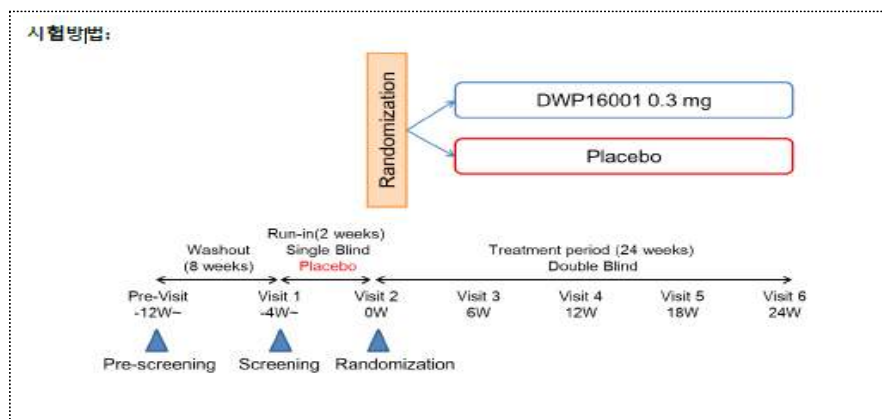
3) 유효성 평가

- 1차 평가변수 : Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점의 HbA1c 변화량
- 2차 평가변수
 - ① Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주 각 시점의 HbA1c 변화량
 - ② Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 FPG 변화량
 - ③ 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 HbA1c < 7% 달성 시험대상자 비율
 - ④ 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 HbA1c < 6.5% 달성 시험대상자 비율
 - ⑤ 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 치료적반응(Visit 2(무작위배정) 대비 각 평가시점에서 HbA1c 변화량(Visit 2의HbA1c - 각평가시점의HbA1c) > 0.5% 또는 HbA1c < 7%)을 달성한 시험대상자 비율
- 탐색적 평가변수
 - 공복 C-peptide 변화량, 체중 변화량, 공복 HDL-C 변화량, HOMA-IR 변화량, UGCR 변화량, Leptin 변화량, LDL-C 변화량(24주시점), Triglyceride 변화량(6주, 12주시점), 수축기혈압 변화량(6주, 18주, 24주시점), 이완기혈압 변화량(6주, 12주, 24주시점), Adiponectin 변화량(18주시점)

4) 대상환자

- 시험대상자 : 제2형 당뇨병 환자 140명
 - 만 19~80세 이하 성인
 - (당화혈색소 기준)
 - ① pre-screening 또는 visit 1 ; Visit 1(스크리닝)시 $7\% \leq \text{HbA1c}^* \leq 10\%$ 이며, Visit 1 기준 최소 8주 이전에 제2형 당뇨병으로 진단받은 자
(Visit 1(스크리닝) 직전 8주 이내 혈당강하제를 투여하고 있던 시험대상자의 경우, Pre-Visit(사전스크리닝) 실시기관 검사결과 $6.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$, 약물휴약기간 후 Visit 1(스크리닝) 시 $7\% \leq \text{HbA1c}^* \leq 10\%$ 이어야 함)
 - ② visit 2(무작위배정) 기준 ; Visit 1(스크리닝)의 중앙검사실 검사 결과 HbA1c가 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$ 인 자, Visit 2(무작위배정)에 확인한 Run-in 기간 동안의 위약 복약 순응도가 70~130% 인 자
 - Pre-visit(사전스크리닝) 및 Visit 1(스크리닝) 시 FPG < 270 mg/dL인 자
 - Pre-visit(사전스크리닝) 및 Visit 1(스크리닝) 시 BMI 20-45 kg/m²인 자
 - 조절되지 않는 고혈압(SBP > 180 mmHg 또는 DBP > 110 mmHg) 제외
 - 중등도 이상의 신장에 환자(eGFR < 60mL/min/1.73m²) 제외

- 중증의 간장애 환자로, 아래 중 하나에 해당하는 자 제외
 - AST 또는 ALT > 정상 상한치의 3배
 - Total Bilirubin > 정상 상한치의 2배
 - 간염 또는 간부전



5) 투여방법

- 시험약 및 대조약(위약) 1일 1회 0.3 mg 1정, 식사와 관계없이 일정한 시간 경구투여

6) 시험결과

- ① 분석군 : FAS 분석군(무작위배정 후 최소 1회 이상 임상시험용의약품을 투여하고, Visit 2(무작위배정) 후 치료기간 동안 최소 1회 이상의 HbA1c 검사 결과가 있는 시험대상자)

- 계획 140명(군당 시험대상자 수 70명, 탈락률 25% 고려)
- 실제 모집

	DWP16001 0.3mg	placebo	Total
Screening	-	-	223
Randomized	83	84	167
Safety Anaylsys Set	83	84	167
Full Analysis Set (FAS)	82	79	161
modified full analysis set 1(mFAS1)*	77	75	152
modified full analysis set 21(mFAS2)**	78	74	152
Per-Protocol Set (PPS)	74	64	138
modified per protocol set 1(mPPS1)*	70	61	131
modified per protocol set 2(mPPS2)**	72	60	132

* 새로운 항고지혈증약물을 투여하지 않았거나 임상시험기간동안 항고지혈증약물의 용법/용량이 변경되지 않은 FAS 및 PPS 시험대상자. 탐색적 평가변수의 공복시 지질농도 변화량 분석 시 적용

** 새로운 항고혈압 약물을 투여하지 않았거나 임상시험 기간 동안 항고혈압 약물의 용법/용량이 변경되지 않은 FAS 및 PPS 시험대상자. 탐색적 평가변수의 혈압(수축기, 이완기) 변화량 분석 시 적용

② 인구학적 정보

- FAS 161명의 평균 연령(SD)은 59.31(11.28)세, 성별 남성 82명(50.93%), 여성 79명(49.07%), 스크리닝시 평균 체중(SD) 69.35(13.14) kg, 평균 BMI(SD)는 25.95(3.32) kg/m². 전체 FAS 대상자여성 중 임신 가능성 시험대상자 16명(9.94%), 흡연경험이 '없음'인 시험대상자는 90명(55.90%), '과거 흡연자'는 42명(26.09%), '현재 흡연자'는 29명(18.01%). 음주 유무 '현재 음주자'는 65명(40.37%), '음주경험 없음'은 55명(34.16%), '과거 음주자' 41명(25.47%).
- 평균 당뇨병 유병기간(SD) 6.03(6.30)년, 기존 경구혈당강하제 투여 이력이 없는 시험대상자 109명(67.70%), 투여 이력이 있는 시험대상자 52명(32.30%).
- 스크리닝 시점의 평균 HbA1c 수치(SD) 7.78(0.62)%, HbA1c<8%인 시험대상자 116명(72.05%), HbA1c≥8%인

시험대상자 45명(27.95%). 스크리닝 시점의 평균 FPG 수치(SD)는 157.49(26.07) mg/dL, 스크리닝 시점의 평균 eGFR 수치(SD)는 90.42(19.79) mL/min/1.73m², eGFR <90 mL/min/1.73m²인 시험대상자는 88명(54.66%), eGFR ≥90 mL/min/1.73m²인 시험대상자 73명(45.34%)

- 현재 질환이 있는 시험대상자는 158명(94.61%, 693건), 투여군 별로는 시험군 76명(91.57%, 308건), 대조군 82명(97.62%, 385건)임.

- 병용약물

- 인구학적 정보 및 기저 상태 특성은 투여군간 통계학적으로 유의한 차이가 있었던 항목은 없었음.

③ 계획서 위반

- 중대한 임상시험계획서 위반 ; 총 7.19%(7/167명) 7건

- 위반 사유

· 제외기준위반 ; 5건/ 병용 금기 약물 투여 ; 2건

④ 유효성 평가 결과

• 무작위배정 167명 중 6명 유효성 평가 제외 : 시험군 1명, 대조군 5명

• 1차 유효성 평가 : visit2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점의 HbA1c 변화량

		시험군 0.3mg				위약군			
		n	평균 (SD)	median (min, max)	p-값(t)	n	평균 (SD)	median (min, max)	p-값(w)
1차 평가변수 HbA1c	0주	82	7.64 (0.66)	7.50 (6.67, 9.52)		79	7.72 (0.63)	7.60 (6.70, 9.68)	
	24주	82	6.80 (0.59)	6.70 (5.41, 8.59)		79	7.84 (1.15)	7.58 (5.76, 11.65)	
	change	82	-0.84 (0.66)	-0.78 (-2.72, 0.64)	< 0.0001	79	0.12 (1.01)	0.06 (-1.83, 4.08)	0.4836
	ANCOVA result								
	LS mean (SE)		-0.88 (0.10)			0.11 (0.11)			
	LS mean difference		-0.99						
	95% CI		[-1.24, -0.74]						
	p-value		<0.0001						

- 베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점의 HbA1c 변화량에 대한 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))는 -0.99(-1.24, -0.74)%p로 통계적으로 유의한 차이를 보여, 대조군 대비 시험군의 우월성을 입증하였음(p<0.0001).

- 투여군 별 HbA1c 변화량(SD)은 시험군(DWP16001 0.3mg) -0.84(0.66)%p, 대조군(Placebo) 0.12(1.01)%p, 시험군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 있었음(시험군p<0.0001, 대조군p=0.4836)

• 2차 유효성 평가

(1) Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주 각 시점의 HbA1c 변화량

- 기저치와 증화요인(서면동의서 획득일 직전 24주 이내 혈당강하제 투여 여부, Visit 1(스크리닝) HbA1c level(8% 미만 또는 이상))을 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시한 결과, HbA1c 변화량의 LS Mean(SE)은 6주 시험군/대조군 -0.67(0.05)%p/-0.16(0.05)%p, 12주 0.84(0.07)%p/-0.13(0.07)%p, 18주 -0.81(0.09)%p/-0.02(0.09)%p. 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))는 6주 -0.52(-0.65, -0.39)%p, 12주

-0.71(-0.89, -0.54)%p, 18주-0.79(-1.00, -0.58)%p로 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있음(p<0.0001).

- 시점별 HbA1c 변화량(SD)은 6주 시험군/대조군 -0.63(0.39)%p/-0.12(0.51)%p, 12주 -0.80(0.55)%p/-0.11(0.67)%p, 18주 -0.77(0.67)%p/-0.01(0.80)%p. 18주 시점의 대조군을 제외한 시점 및 투여군에서 군 내 통계적으로 유의한 차이가 있음. PPS 분석군도 유사한 경향을 나타냄.

(2) Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 FPG 변화량

- 베이스라인대비 임상시험용의약품 투여 후 각 시점에서 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))는 6주 -26.91(-33.19, -20.63)mg/dL, 12주 -32.26(-39.69, -24.82)mg/dL, 18주 -33.40(-41.59, -25.22)mg/dL, 24주 -40.08(-49.39, -30.77)mg/dL로 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있음(p<0.0001).
- 시점별 FPG 변화량(SD)도 모든 시점 시험군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 있음.
- PPS 분석군도 대부분 FAS와 유사하였음

(3) 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 HbA1c < 7% 달성 시험대상자 비율

- 충화요인(서면동의서 획득일 직전 24주 이내 혈당강하제 투여 여부, Visit 1(스크리닝) HbA1c level(8% 미만 또는 이상))을 공변량으로 하고, 투여군을 Treatment effect로 하는 Logistic regression으로 분석한 결과, 대조군 대비 시험군에서 각 시점에 HbA1c <7%를 달성할 오즈비(Odds ratio(95% CI))는 6주 6.55(2.92, 14.70), 12주 6.53(3.11, 13.70), 18주 4.85(2.34, 10.07), 24주 9.08(4.27, 19.31)로, 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있음(p<0.0001).
- 시점별 HbA1c < 7%를 달성한 시험대상자의 비율은 6주 시험군 49.38%(40명/81명), 대조군 15.38%(12/78명), 12주 시험군 65.85%(54/82명), 대조군 26.58%(21/79명), 18주 시험군 57.32%(47/82명), 대조군 25.32%(20/79명), 24주 시험군 70.73%(58/82명), 대조군 24.05%(19/79명)이었음.
- PPS 분석군도 FAS 군 결과와 유사함

(4) 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 HbA1c < 6.5% 달성 시험대상자 비율

- 충화요인(서면동의서 획득일 직전 24주 이내 혈당강하제 투여 여부, Visit 1(스크리닝) HbA1c level(8% 미만 또는 이상))을 공변량으로하고, 투여군을 Treatment effect로 하는 Logistic regression으로 분석한 결과, 대조군 대비 시험군에서 각 시점에 HbA1c <6.5%를 달성할 오즈비(Odds ratio(95% CI))는 6주 3.29(1.00, 10.83), 12주 7.58(2.43, 23.65), 18주 5.58(2.09, 14.90), 24주 12.10(3.90, 37.53)으로 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었다(6주p=0.0498, 12주p=0.0005, 18주p=0.0006, 24주p<0.0001).
- 시점별 HbA1c < 6.5% 달성 시험대상자 비율은 6주 시험군 14.81%(12/81명), 대조군 5.13%(4/78명), 12주 시험군 26.83%(22/82명), 대조군 5.06%(4/79명), 18주 시험군 29.27%(24/82명), 대조군 7.59%(6/79명), 24주 시험군 35.37%(29/82명), 대조군 5.06%(4/79명).
- PPS 분석군도 FAS 군 결과와 유사함

(5) 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 치료적 반응(Visit 2(무작위배정) 대비 각 평가 시점에서 HbA1c 변화량(Visit 2의 HbA1c - 각 평가시점의 HbA1c) >0.5% 또는 HbA1c <7%)을 달성한 시험대상자 비율

- 충화요인(서면동의서 획득일 직전 24주 이내 혈당강하제 투여 여부, Visit 1(스크리닝) HbA1c level(8% 미만 또는 이상))을 공변량으로 하고, 투여군을 Treatment effect로 하는 Logistic regression으로 분석한 결과, 대조군 대비 시험군에서 각 시점에 치료적 반응을 달성할 오즈비(Odds ratio(95% CI))는 6주 12.84(5.76, 28.63), 12주 14.77(6.57, 33.17), 18주 7.45(3.48, 15.95), 24주 12.98(5.78, 29.15)로, 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있음(p<0.0001).
- 시점별 치료적 반응을 달성한 시험대상자의 비율은 6주 시험군 75.31%(61/81명), 대조군 23.08%(18/78명), 12주 시험군 85.37%(70/82명), 대조군 30.38%(24/79명), 18주 시험군 73.17%(60/82명), 대조군 32.91%(26/79명), 24주 시험군 82.93%(68/82명), 대조군 31.65%(25/79명)
- PPS 분석군도 FAS 군 결과와 유사함

⑤ 안전성 평가 결과

(Safety Set : 무작위 배정 후 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 시험대상자 중, 안전성 평가 추적관찰이 한번이라도 시행된 시험대상자 167명)

1) 이상반응

- 24.55%(41/167명, 60건). 시험군 26.51%(22/83명, 33건), 위약군 22.62%(19/84명, 27건). 두 군 간 차이가 없음 ($p=0.5595$)
- 중등도 : 경증 47건, 중등증 12건, 중증 1건
- 임상시험용의약품에 관련된 조치 : 용량변화 없었음 55건, 일시적중단 2건, 해당사항없음 3건
- 이상반응에 대한 치료 : 약물치료 25건, 약물 및 비약물치료를 시행하지않음 23건, 약물 및 비약물치료 11건, 비 약물치료(Therapy) 1건
- 분류
 - 'Gastrointestinal disorders' 5.99%(10건), 'Infections and infestations' 4.79%(11건), 'Musculoskeletal and connective tissue disorders' 3.59%(6건), 'Blood and lymphatic system disorders', 'Injury, poisoning and procedural complications' 각각 2.40%(4건) 등의 순이었음
 - 'Abdominal pain', 'Abdominal pain upper', 'Nasopharyngitis', 'Periodontitis', 'Polycythaemia', 'Blood triglycerides increased', 'Nocturia', 'Dyslipidaemia' 각각 1.20%(2건), 이외 각각 0.60%(1건) 씩 발생

2) 약물이상반응

- 8.38%(14/167명, 17건), 시험군 8.43%(7/83명, 7건), 위약군 8.33%(7/84명, 10건). 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없음($p=0.9813$)
- 중등도 : 경증 13건, 중등증 4건
- 임상시험용의약품에 관련된 조치 : 용량변화 없었음 55건, '해당사항없음 3건, 일시적중단 2건
- 약물이상반응에 대한 치료 : '약물치료 7건, 약물 및 비약물치료 2건, 약물및비약물치료를 시행하지않음' 8건
- 약물이상반응의 결과 : 회복됨/해결됨 9건, 회복중임/해결중임 4건, 회복되지않음/해결되지않음 4건
- 분류
 - 'Infections and infestations' 2.40%(5건), 'Gastrointestinal disorders', 'Renal and urinary disorders' 각각 1.80%(3건), 이외는 각각 0.60%(1건)씩 발생
 - 시험군에서 'Cystitis', 'Pyelonephritis', 'Dry mouth', 'Nocturia', 'Myelosuppression', 'Dyslipidaemia', 'Pruritus genital' 각각 1.20%(1건)씩 발생. 위약투여군에서는 'Herpes zoster', 'Ophthalmic herpes zoster', 'Periodontitis', 'Abdominal pain upper', 'Dyspepsia', 'Nocturia', 'Pollakiuria', 'Dry eye', 'Blood creatine phosphokinase increased', 'Skin ulcer' 각각 1.19%(1건씩) 발생

3) 중대한 이상반응

- 중대한 이상반응은 총 2.99%(5/167명)에서 5건 발생. 'Injury, poisoning and procedural complications' 가 1.20%(2/167명)에서 2건, 'Musculoskeletal and connective tissue disorders', 'Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)', 'Skin and subcutaneous tissue disorders' 가 각각 0.60 % (1/167명_에서 1건씩이었음. PT 기준으로 'Ligament rupture', 'Wrist fracture', 'Spinal stenosis', 'Uterine leiomyoma', 'Skin ulcer'가 각각 0.60 % (1/167명)에서 1건씩 발생. 투여군 별로는 시험군에서 'Ligament rupture', 'Wrist fracture', 'Spinal stenosis'가 각각 1.20%(1/83명)에서 1건씩 발생, 대조군에서는 'Uterine leiomyoma', 'Skin ulcer'가 각각 1.19%(1/84명)에서 1건씩 발생

6) 주의깊게 확인할 이상반응(AESI)

- 저혈당증, 요로감염, 생식기감염, 빈뇨, 다뇨
- 발현율 1.80%(3건), 모두 약물이상반응이었음. 투여군별 발현율에서 통계적으로 유의한 차이가 없음. 시험군은 'Cystitis', 'Pyelonephritis' 각각 1.20%(1건씩), 대조군 'Pollakiuria' 1.19%(1건씩)

1) 시험설계

- 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군, 제3상, 치료적확증 임상시험

2) 시험 목적

- Metformin으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병환자에서 metformin과의 병합요법으로써 DWP16001의 치료 효과가 Dapagliflozin과 비교하여 비열등함 입증 및 안전성 평가

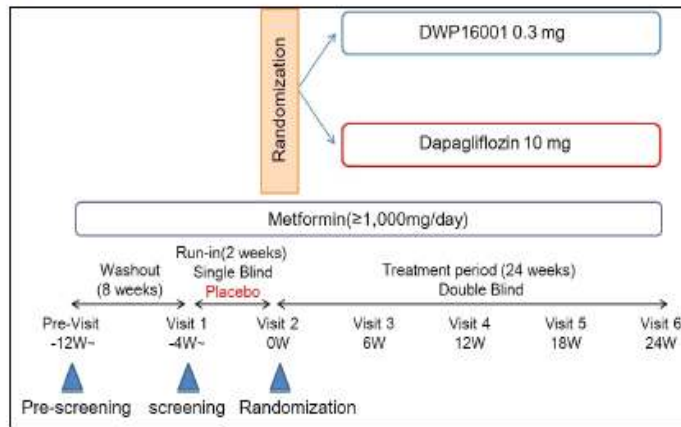
3) 유효성 평가

- 무작위배정 200명 중 15명 유효성(PPS) 평가 제외 : 시험군 6명, 대조군 9명
- 1차 평가변수 : Visit 2 (무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점의 HbA1c 변화량
- 2차 평가변수
 - ① Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주 각 시점의 HbA1c 변화량
 - ② Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 FPG 변화량
 - ③ 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 HbA1c < 7% 달성 시험대상자 비율
 - ④ 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 HbA1c < 6.5% 달성 시험대상자 비율
 - ⑤ 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 치료적반응(Visit 2(무작위배정) 대비 각 평가시점에서 HbA1c 변화량(Visit 2의HbA1c - 각평가시점의HbA1c) > 0.5% 또는 HbA1c < 7%)을 달성한 시험대상자 비율
- 탐색적 평가변수
 - 공복 C-peptide 변화량, 체중 변화량, 공복 HDL-C 변화량, HOMA-IR 변화량, UGCR 변화량, Leptin 변화량, LDL-C 변화량(24주시점), Triglyceride 변화량(6주, 12주시점), 수축기혈압 변화량(6주, 18주, 24주시점), 이완기혈압 변화량(6주, 12주, 24주시점), Adiponectin 변화량(18주시점)

4) 대상환자

- 시험대상자 : Metformin으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자
 - 만 19~80세 이하 성인
 - (당화혈색소 기준)
 - ① pre-screening 또는 visit 1 : Visit 1(스크리닝) 직전 최소 8주간 metformin을 고정 용량 ($\geq 1,000$ mg/day), 단일요법으로 투여받았으며, Visit 1(스크리닝) 시 $7\% \leq \text{HbA1c}^* \leq 10.5\%$ 인 자
(metformin 고정 용량($\geq 1,000$ mg/day)과 다른 혈당강하제를 투여하고 있던 대상자의 경우, Pre-Visit(사전 스크리닝) 시 $6.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$, 약물 휴약기간 후 Visit 1(스크리닝) 시 $7\% \leq \text{HbA1c}^* \leq 10.5\%$ 이어야 함)
 - ② visit 2(무작위배정) 기준 ; Visit 1(스크리닝)의 중앙점사실 검사 결과 HbA1c가 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$ 인 자, Visit 2(무작위배정)에 확인한 Run-in 기간 동안의 위약 복약 순응도가 70~130% 인 자
 - Pre-visit(사전스크리닝) 및 Visit 1(스크리닝) 시 FPG < 270 mg/dL인 자
 - Pre-visit(사전스크리닝) 및 Visit 1(스크리닝) 시 BMI 20-45 kg/m²인 자
 - 조절되지 않는 고혈압(SBP > 180 mmHg 또는 DBP > 110 mmHg) 제외
 - 중등도 이상의 신장애 환자(eGFR < 60mL/min/1.73m²) 제외
 - 중증의 간장애 환자로, 아래 중 하나에 해당하는 자 제외
 - AST 또는 ALT > 정상 상한치의 3배
 - Total Bilirubin > 정상 상한치의 2배
 - 간염 또는 간부전

[임상시험 흐름도]



7) 투여방법

- 시험약 및 대조약(위약) 1일 1회 0.3mg 1정, 식사와 관계없이 일정한 시간 경구투여. 본 임상시험 기간동안 visit 1(스크리닝) 전 용량, 용법, 제형과 동일하게 metformin 복용을 지속.

8) 시험결과

- ① 주 분석군 : PPS 분석군(FAS 분석 대상군 중 중대한 임상시험계획서 위반없이 24주 치료기간을 완료한 시험 대상자

- 계획 190명(군당 시험대상자 수 95명, 탈락률 25% 고려)
- 실제 모집

	DWP16001 0.3mg	Dapagliflozin 10mg	Total
Screening	-	-	274
Randomized	101	99	200
Safety Analysis Set	101	99	200
Full Analysis Set (FAS)	101	98	199
modified full analysis set 1(mFAS1)*	99	95	194
modified full analysis set 21(mFAS2)**	97	93	190
Per-Protocol Set (PPS)	95	90	185
modified per protocol set 1(mPPS1)*	93	87	180
modified per protocol set 2(mPPS2)**	93	87	180

* 새로운 항고지혈증약물을 투여하지 않았거나 임상시험기간동안 항고지혈증약물의 용법/용량이 변경되지 않은 FAS 및 PPS 시험대상자. 탐색적 평가변수의 공복시 지질농도 변화량 분석 시 적용

** 새로운 항고혈압 약물을 투여하지 않았거나 임상시험 기간 동안 항고혈압 약물의 용법/용량이 변경되지 않은 FAS 및 PPS 시험대상자. 탐색적 평가변수의 혈압(수축기, 이완기) 변화량 분석 시 적용

② 인구학적 정보

- FAS 199명의 평균 연령(SD)은 59.65(11.05)세, 성별 남성 113명(56.78%), 여성 86명(43.22%), 스크리닝시 평균 체중(SD) 70.45(11.59) kg, 평균 BMI(SD)는 26.34(3.38) kg/m². 전체 FAS 대상자여성 중 임신 가능성 시험대상자 19명(9.55%), 흡연경험이 '없음'인 시험대상자는 109명(54.77%), '과거 흡연자'는 47명(23.62%), '현재 흡연자'는 43명(21.61%). 음주 유무 '현재 음주자'는 83명(41.71%), '음주경험 없음'은 75명(37.69%), '과거 음주'

자' 41명(20.60%).

- 평균 당뇨병 유병기간(SD) 8.59(5.80)년, 기존 경구 혈당강하제 투여 이력은 metformin 단독 투여한 시험대상자 118명(59.30%), metformin과 다른 약제를 병용 투여한 시험대상자 81명(40.70%). 스크리닝시점 metformin 평균투여량(SD) 1381.53(424.73)mg
- 스크리닝 시점(central lab)의 평균 HbA1c 수치(SD) 7.82(0.74)%, HbA1c <8%인 시험대상자 137명(68.84%), HbA1c ≥8%인 시험대상자 62명(31.61%). 스크리닝 시점의 평균 FPG 수치(SD)는 159.43(32.23)mg/dL, 스크리닝 시점의 평균 eGFR 수치(SD)는 91.37(17.60)mL/min/1.73m², eGFR <90 mL/min/1.73m²인 시험대상자는 106명(53.27%), eGFR ≥90 mL/min/1.73m²인 시험대상자 93명(46.73%)
- 현재 질환이 있는 시험대상자는 194명(97.00%, 841건), 투여군 별로는 시험군 97명(96.04%, 417건), 대조군 97명(97.98%, 424건)임.
- 병용약물을 투여한 시험대상자는 195명(97.50%, 981건)이었으며, 투여군별로는 시험군 97명(96.04%, 467건), 대조군 98명(98.99%, 514건)이었음.
- 인구학적 정보 및 기저 상태 특성에서 투여군 간 통계학적으로 유의한 차이가 있었던 항목은 현재 음주자의 음주량, 스크리닝 시점의 평균 eGFR 수치, eGFR 범주이었음.

③ 계획서 위반

- 주요 계획서 위반은 없었음 (위반 사유 ; 방문 검사 허용기간 위반)
- 해당 사항은 중대한 임상시험계획서 위반은 아니나 PPS에서 제외
- 총 2.50%(5/200명) 5건 발생

④ 유효성 평가 결과

- 1차 유효성 평가 : visit2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점의 HbA1c 변화량

		시험군 0.3mg				Dapa			
		n	평균 (SD)	median (min, max)	p-값(t)	n	평균 (SD)	median (min, max)	p-값(w)
1차 평가변수 HbA1c	0주	95	7.75 (0.82)	7.49 (6.67, 10.21)		90	7.68 (0.73)	7.49 (6.69, 10.83)	
	24주	95	6.98 (0.61)	6.88 (5.78, 9.26)		90	6.97 (0.72)	6.84 (5.85, 9.85)	
	change	95	-0.78 (0.73)	-0.65 (-2.83, 1.01)	< 0.0001	90	-0.71 (0.76)	-0.74 (-2.85, 0.97)	< 0.0001
	ANCOVA result								
	LS mean (SE)			-0.80 (0.06)				-0.75 (0.06)	
	LS mean difference							-0.04	
	95% CI							[-0.21, 0.12]	
	비열등성 (UCI < 0.35%)							만족	

- 베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점의 HbA1c 변화량에 대한 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))는 -0.04(-0.21, 0.12)%p로 비열등성 마진 0.35보다 작아 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증하였음

• 2차 유효성 평가

- (1) Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주 각 시점의 HbA1c 변화량

(PPS군)

- 기저치와 증화요인[서면동의서 획득일 직전 24주 이내(metformin 이외 다른 혈당강하제 휴약 전) 기존 혈당강하제 투여 용법(단독 또는 병용), Visit 1(스크리닝) HbA1c level(8% 미만 또는 이상)]을 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시한 결과, HbA1c 변화량의 LS Mean(SE)은 6주 시험군/대조군 -0.68(0.04)%p/-0.63(0.04)%p, 12주 -0.83(0.06)%p/-0.79(0.05)%p, 18주 -0.74(0.06)%p/-0.70(0.06)%p. 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))는 6주 -0.05(-0.16, 0.06)%p, 12주 -0.03(-0.17, 0.11)%p, 18주 -0.05(-0.21, 0.11)%p로, 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(6주p=0.3806, 12주p=0.6604, 18주p=0.5606).
 - 시점별 HbA1c 변화량(SD)은 6주 시험군/대조군 시험군-0.62(0.39)/-0.58(0.51)%p, 12주 -0.77(0.55)%p/-0.74(0.69)%p, 18주 -0.71(0.67)%p/-0.66(0.76)%p이었으며, 모든 시점 및 투여군에서 군내통계적으로 유의한 차이가 있음(p<0.0001)
- (2) Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 FPG 변화량
- 베이스라인대비 임상시험용의약품 투여 후 각 시점에서 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))는 6주 시험군 -28.07(2.14)mg/dL, 대조군 -23.81(2.23)mg/dL, 12주 시험군-29.70(1.96)mg/dL, 대조군 -30.11(2.03)mg/dL, 18주 시험군 -33.44(1.60)mg/dL, 대조군-31.13(1.63)mg/dL, 24주 시험군 -32.53(1.76)mg/dL, 대조군 -29.14(1.82)mg/dL임. 두 군간 차이(LS Mean Difference/ 시-대(95% CI))는 6주 -4.27(-10.08, 1.55)mg/dL, 12주 0.42(-4.90, 5.74)mg/dL, 18주 -2.31(-6.62, 2.00)mg/dL, 24주 -3.38(-8.15, 1.39)mg/dL로 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(6주p=0.1491, 12주p=0.8765, 18주p=0.2911, 24주p=0.1633).
 - 시점별 FPG 변화량(SD)도 모든 시점 시험군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 있음.
 - FAS 분석군도 대부분 PPS와 유사하였음
- (3) 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 HbA1c < 7% 달성 시험대상자 비율
- 증화요인(서면동의서 획득일 직전 24주 이내 혈당강하제 투여 여부, Visit 1(스크리닝) HbA1c level(8% 미만 또는 이상))을 공변량으로 하고, 투여군을 Treatment effect로 하는 Logistic regression으로 분석한 결과, 대조군 대비 시험군에서 각 시점에 HbA1c < 7%를 달성할 오즈비(Odds ratio(95% CI))는 6주 1.06(0.54, 2.09), 12주 1.21(0.63, 2.34), 18주 1.29(0.67, 2.46), 24주 0.97(0.52, 1.83)로 모든 시점에서 두군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(6주p=0.8592, 12주p=0.5678, 18주p=0.4413, 24주p=0.9366)
 - 시점별 HbA1c < 7%를 달성한 시험대상자의 비율은 6주 시험군53.68%(51/95명), 대조군51.69%(46/89명), 12주 시험군 68.09%(64/94명), 대조군 63.64%(56/88명), 18주 시험군62.64%(57/91명), 대조군 57.47%(50/87명), 24주 시험군 61.05%(58/95명), 대조군 62.22%(56/90명)이었음
 - FAS 분석군도 PPS 군 결과와 유사함
- (4) 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 HbA1c < 6.5% 달성 시험대상자 비율
- 증화요인(서면동의서 획득일 직전 24주 이내 혈당강하제 투여 여부, Visit 1(스크리닝) HbA1c level(8% 미만 또는 이상))을 공변량으로하고, 투여군을 Treatment effect로 하는 Logistic regression으로 분석한 결과, 대조군 대비 시험군에서 각 시점에 HbA1c < 6.5%를 달성할 오즈비(Odds ratio(95% CI))는 6주 0.83(0.35, 1.97), 12주 0.51(0.24, 1.09), 18주 0.31(0.13, 0.72), 24주 0.40(0.19, 0.86)으로, 18주와 24주 시점에서 두군간 통계적으로 유의한 차이가 있었음(6주p=0.6733, 12주p=0.0819, 18주p=0.0068, 24주p=0.0188).
 - 시점별 HbA1c < 6.5% 달성 시험대상자 비율은 6주 시험군 12.63%(12/95명), 대조군14.61%(13/89명), 12주 시험군 15.96%(15/94명), 대조군 26.14%(23/88명), 18주 시험군9.89%(9/91명), 대조군 25.29%(22/87명), 24주 시험군 13.68%(13/95명), 대조군 27.78%(25/90명)이었음
 - (FAS 분석군) 대부분 PPS와 유사하였음
- (5) 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 치료적 반응(Visit 2(무작위배정) 대비 각 평가 시점에서 HbA1c 변화량(Visit 2의 HbA1c - 각 평가시점의 HbA1c) > 0.5% 또는 HbA1c < 7%))을 달성한 시험대상자 비율

- 총화요인(서면동의서 획득일 직전 24주 이내 혈당강하제 투여 여부, Visit 1(스크리닝) HbA1c level(8% 미만 또는 이상))을 공변량으로 하고, 투여군을 Treatment effect로 하는 Logistic regression으로 분석한 결과, 대조군 대비 시험군에서 각 시점에 치료적 반응을 달성할 오즈비(Odds ratio(95% CI))는 6주 0.98(0.47, 2.02), 12주 2.04(0.89, 4.66), 18주 1.58(0.76, 3.28), 24주 1.30(0.63, 2.68)으로, 모든 시점에서 두군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(6주 $p=0.9484$, 12주 $p=0.0917$, 18주 $p=0.2197$, 24주 $p=0.4776$).
- 시점별 치료적 반응을 달성한 시험대상자의 비율은 6주 시험군 78.95%(75/95명), 대조군 79.78%(71/89명), 12주 시험군 88.30%(83/94명), 대조군 79.55%(70/88명), 18주 시험군 80.22%(73/91명), 대조군 73.56%(64/87명), 24주 시험군 78.95%(75/95명), 대조군 75.56%(68/90명)이었음
- FAS 분석군도 대부분 PPS와 유사하였음

⑤ 안전성 평가 결과

(Safety Set : 무작위 배정 후 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 시험대상자 중, 안전성 평가 추적관찰이 한번이라도 시행된 시험대상자 200명)

1) 이상반응

- 23.00%(46/200명, 70건). 시험군 23.76%(24/101명, 36건), 대조군 22.22%(22/99명, 34건). 두 군 간 차이가 없음($p=0.7958$).
- 중등도 : 경증 65건, 중증 3건, 중등증 2건
- 임상시험용의약품에 관련된 조치 ; 용량변화 없었음 67건, 영구적중단 1건, 일시적중단 1건, 해당사항없음 1건
- 이상반응에 대한 치료 : 약물치료 39건, 약물 및 비약물치료를 시행하지않음 28건, 약물 및 비약물치료 2건, 비약물치료(Therapy) 1건
- 분류
 - ‘Gastrointestinal disorders’ 7.00%(16건), ‘Musculoskeletal and connective tissue disorders’ 4.00%(9건), ‘Infections and infestations’ 3.00%(6건), ‘Skin and subcutaneous tissue disorders’ 2.50%(6건), ‘Nervous system disorders’ 2.00%(5건) 등의 순이었음
 - ‘Headache’ 2.00%(4건), ‘Dyspepsia’ 1.50%(3건), ‘Abdominal pain upper’, ‘Gastritis’, ‘Gastroesophageal reflux disease’, ‘Arthralgia’, ‘Myalgia’, ‘Cystitis’, ‘Pruritus’, ‘Hepatic steatosis’, ‘Dyslipidaemia’ 각각 1.00%(2건), ‘Contusion’ 0.50%(3건), 이 외는 각각 0.50%(1건)

2) 약물이상반응

- 8건 발생
- 중등도 : 경증 6건, 중등증 2건
- 임상시험용의약품에 관련된 조치 : 용량변화 없었음
- 약물이상반응에 대한 치료 : 약물치료 6건, 약물 및 비약물치료를 시행하지않음 2건
- 약물이상반응의 결과 : 회복됨/해결됨 5건, 회복중임/해결중임 1건, 회복되지않음/해결되지않음 1건, 알수없음 1건
- 분류
 - Gastrointestinal disorders’와 ‘Infections and infestations’ 각각 1.00%(2건), ‘Metabolism and nutrition disorders’, ‘Renal and urinary disorders’, ‘Reproductive system and breast disorders’, ‘Skin and subcutaneous tissue disorders’ 각각 0.50%(1건)
 - ‘Dyspepsia’와 ‘Cystitis’가 각각 1.00%(2건), ‘Hypoglycaemia’, ‘Pollakiuria’, ‘Vulvovaginal pruritus’, ‘Pruritus’ 각각 0.50%(1건)

3) 중대한 이상반응

- 중대한 이상반응은 총 1.00%(2/200명)에서 3건 발생. ‘Gastrointestinal disorders’, Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) polyps’, Reproductive system and breast disorders’ 각 1건씩 발생하

였으며 PT 기준으로는 'Mechanical ileus', 'Prostate cancer', 'Benign prostatic hyperplasia' 각 1건씩 발생. 투여군 별로는 시험군 1명에서 'Mechanical ileus' 1건, 대조군 1명에서 'Prostate cancer', 'Benign prostatic hyperplasia' 각 1건씩 발생. 중대한 약물이상반응은 없었음

4) 임상실험실적 평가

- 베이스라인에 정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상(NCS) 이었으나 임상시험용의약품 투여 후 한 번이라도 임상적으로 유의한 비정상(Abnormal CS)으로 확인된 대상자는 시험군에서 1명, 대조군에서 1명임. 대상자에서 확인된 비정상 결과 2건은 모두 이상반응(PT명: Abnormal liver function, Leukocytosis 각각 1건씩)으로 수집되었음.

5) 신체검사, 심전도검사 : 임상적 의미를 갖는 이상소견이나 변화는 관찰되지 않았음

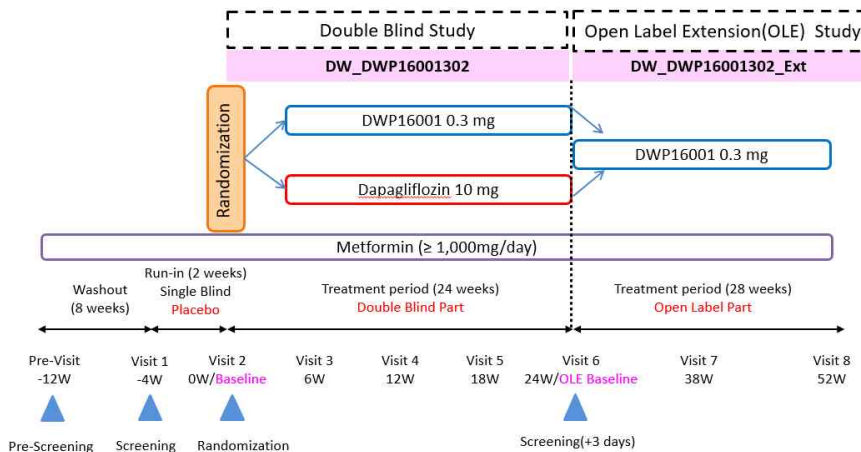
6) 주의깊게 확인할 이상반응(AESI)

- 저혈당증, 요로감염, 생식기감염, 빈뇨, 다뇨
- 발현율 2.00%(4건), 모두 약물이상반응이었음. 투여군별 발현율에서 통계적으로 유의한 차이가 없음. 시험군은 'Cystitis', 0.99%(1건), 대조군 'Cystitis', 'Hypoglycaemia', 'Pollakiuria' 각각 1.01%(1건씩) 발생

[제 2형 당뇨병 환자 대상 제3상 메트포르민 병합요법 연장 시험(DW_DWP16001302_Ext)]

1) 시험설계

- 다기관, 공개, 연장연구, 제3상, 치료적확증 임상시험



2) 시험 목적

- Metformin으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에서 metformin과의 병합요법으로써 DWP16001의 장기적 안전성과 유효성을 평가

3) 유효성 평가

- 유효성 평가 변수

- ① 기저시점 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주, 38주, 52주 시점의 HbA1c 변화량
- ② 기저시점 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주, 38주, 52주 각 시점의 FPG 변화량
- ③ 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주, 38주, 52주 각 시점의 HbA1c <7% 달성 시험대상자 비율
- ④ 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주, 38주, 52주 각 시점의 HbA1c <6.5% 달성 시험대상자 비율
- ⑤ 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주, 38주, 52주 각 시점의 치료적 반응(기저시점 대비 각

평가시점에서 HbA1c 변화량(기저시점 HbA1c - 각 평가시점의 HbA1c) > 0.5% 또는 HbA1c < 7% 달성
시험대상자 비율

· 탐색적 평가 변수

- ① 기저시점 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주, 38주, 52주 각 시점의 공복 c-peptide 변화량
- ② 기저시점 대비 임상시험용 의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주, 38주, 52주 각 시점의 체중 변화량
- ③ 기저시점 대비 임상시험용 의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주, 38주, 52주 각 시점의 공복 지질농도(Total cholesterol, LDL-C, HDL-C, Triglyceride) 변화량
- ④ 기저시점 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주, 38주, 52주 각 시점의 혈압(수축기, 이완기) 변화량
- ⑤ 기저시점 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주, 38주, 52주 각 시점에서 HOMA-beta 및 HOMA-IR로 측정된 베타-세포기능 및 인슐린 저항성의 변화량
- ⑥ 기저시점 대비 임상시험용 의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주, 38주, 52주 각 시점에서 UACR(urine albumin to creatinine ratio), UGCR(urine glucose to creatinine ratio)로 측정된 신기능 관련 지표 변화량
- ⑦ 기저시점 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주, 38주, 52주 각 시점에서 adiponectin, leptin으로 측정된 비만 관련 지표 변화량
- ⑧ 임상시험용 의약품 투여 후 24주 시점 대비 38주, 52주 각 시점의 HbA1c 변화량
- ⑨ 임상시험용 의약품 투여 후 24주 시점 대비 38주, 52주 각 시점의 FPG 변화량

* 기저시점: 앞서 실시된 3상 임상시험(Protocol No: DW_DWP16001302)의 Visit 2(무작위배정)

** 24주: 앞서 실시된 3상 임상시험(Protocol No: DW_DWP16001302)의 Visit 6

4) 대상환자

- 시험대상자 : Metformin으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자

(선정기준)

- 앞서 실시된 3상 임상시험(Protocol No: DW_DWP16001302)의 선정기준을 만족하여 해당 임상시험에 참여하고 임상시험을 완료한 자
- 본 연장 임상시험 참여를 자의로 결정하고 동의서에 서면 동의한 자

(제외기준)

- 앞서 실시된 3상 임상시험(Protocol No: DW_DWP16001302)에서 중도탈락한 자 또는 시험자가 판단하기에 본 임상시험 참여 시 안전성 문제가 발생할 것으로 예상되는 자
- 다음의 질환 또는 징후를 가지고 있는 자(당뇨병성 케톤산증, 중등도 이상의 신장장애(eGFR < 60mL/min/1.73m²))
- 임부 또는 수유부

(시험대상자수)

- 계획된 시험대상자 수: 약 100명(앞서 실시된 3상 임상시험(Protocol No: DW_DWP16001302)에 등록된 시험대상자수의 50% 이상)
- 실제 등록된 시험대상자 수: 159명

(분석군)

- Safety Set 총 159명(유지군 82명, 전환군 77명) : 본 연장 임상시험에 등록된 후 임상시험용 의약품을 1회 이상 투여한 자
- Safety Set 중 Visit 6 이후 최소 1회 이상의 HbA1c 검사 결과가 있는 Full Analysis Set(FAS)은 157명(유지군 81명, 전환군 76명), FAS에서 제외 2명(유지군 1명, 전환군 1명)

* 제외사유 'HbA1c 검사 결과가 없는 중도탈락'

- FAS 중 중대한 임상시험계획서 위반 없이 본 연장 임상시험의 28주 치료기간을 완료한 Per-Protocol Set(PPS)은 144명(유지군 74명, 전환군 70명), PPS에서 제외 13명(유지군 7명, 전환군 6명),

* 제외사유 '동의철회(Withdrawal)' 5명, '병용금기약물 투여' 3명, '방문 검사 허용기간 위반' 5명

	DWP16001 0.3 mg / DWP16001 0.3 mg	Dapagliflozin 10 mg / DWP16001 0.3 mg	Total
Enrolled to the OLE study	82	77	159
Safety Set	82	77	159
Full Analysis Set(FAS)	81	76	157
Per Protocol Set(PPS)	74	70	144

* 유지군(DWP16001 0.3 mg/ DWP16001 0.3 mg), 전환군(Dapagliflozin 10 mg / DWP16001 0.3 mg)

7) 투여방법

- DWP16001 0.3 mg을 28주간 1일 1회 1정, 식사와 관계없이 일정한 시간 경구투여. 본 임상시험 기간동안 visit 6-8의 모든 검사 종료시까지 3상 임상시험(Protocol No: DW_DWP16001302)에서와 동일하게 metformin 복용을 지속.

8) 시험결과

① 인구학적 정보

- Safety Set 159 명을 대상으로 평균 연령(SD)은 58.64(11.33)세, 남성 96명(60.38%), 스크리닝 시 평균 체중(SD)은 71.36(11.54)kg, 가임기 여성 16명(10.06%), 흡연 경험 없음 82명(51.57%)
- 평균 당뇨병 유병기간(SD)은 8.49(6.01)년, 경구용 혈당강하제 metformin을 단독 투여 96명(60.38%), metformin 및 다른 경구용 혈당강하제를 병용 투여 63명(39.62%). 스크리닝 시점의 metformin 평균 투여량(SD) 1389.94(418.85)mg.
- 스크리닝 시점 평균 HbA1c 수치(SD)는 7.83(0.77)%, HbA1c < 8%인 시험대상자 109명(68.55%), HbA1c ≥ 8% 50명(31.45%), 평균 FPG 수치(SD) 159.97(31.21)mg/dL, 평균 eGFR 수치(SD) 91.76(17.33) mL/min/1.73m² (eGFR < 90 mL/min/1.73m² 85명(53.46%), eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m² 74명(46.54%))
- 현재 질환이 있는 시험대상자는 153명(96.23%, 641건), 투여군 별로는 유지군 78명(95.12%, 327건), 전환군 75명(97.40%, 314건). SOC 기준으로 'Metabolism and nutrition disorders'가 139명(87.42%, 146건), 'Vascular disorders' 102명(64.15%, 136건), 'Gastrointestinal disorders'가 48명(30.19%, 74건), 'Nervous system disorders'가 37명(23.27%, 46건), 'Hepatobiliary disorders'가 34명(21.38%, 43건) 등의 순이었음.
- PT 기준으로는 'Dyslipidaemia'가 83명(52.20%, 83건), 'Hypertension'이 70명(44.03%, 70건), 'Arteriosclerosis'가 56명(35.22%, 56건), 'Hyperlipidaemia'가 49명(30.82%, 49건), 'Hepatic steatosis'가 31명(19.50%, 31건) 등의 순이었음
- 병용약물을 투여한 시험대상자는 156명(98.11%, 783건)이었으며, 투여군 별로는 유지군 79명(96.34%, 407건), 전환군 77명(100%, 376건)이었음.

② 계획서 위반

- 주요 계획서 위반은 없었음

③ 유효성 평가 결과

- 유효성 평가 : FAS에서 기저시점(Visit 2(무작위배정) 대비 투여 후 각 시점별 HbA1c 변화량
 - 유효성 평가의 기저시점: DW_DWP16001302)의 Visit 2(무작위배정)
 - 탐색적 평가 기저시점: DW_DWP16001302)의 Visit 6(24주)

1) 기저시점 대비 투여 후 6 주, 12 주, 18 주, 24 주, 38 주, 52 주 시점의 HbA1c 변화량

- 기저시점(Visit 2(무작위배정)) 대비 각 시점별 HbA1c 변화량(Mean(SD))은 유지군, 전환군 각각 6주 시점 -0.63(0.39)%p, -0.62(0.44)%p, 12주 시점 -0.77(0.54)%p, -0.79(0.66)%p, 18주 시점 -0.74(0.67)%p, -0.75(0.73)%p, 24주 시점 -0.79(0.75)%p, -0.78(0.74)%p, 38주 시점 -0.80(0.72)%p, -0.77(0.74)%p, 52주 시점 -0.83(0.73)%p, -0.79(0.80)%p 이었으며, 모든 시점 및 투여군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 있었음(p<0.0001).
- 탐색적으로 연장 임상시험의 기저시점(Visit 6(24주)) 대비 각시점별HbA1c 변화량(Mean(SD))을 살펴본 결과, 유지군, 전환군 각각 38주 시점 0.00(0.30)%p, 0.01(0.36)%p, 52주시점-0.03(0.31)%p, 0.00(0.40)%p 이었으며, 모든시점 및 투여군에서 군내 통계적으로 유의한 차이 없었음(유지군, 전환군 각각 38주시점 p=0.9244, p=0.6009, 52주시점 p=0.3668, p=0.6929).
- Visit 2(무작위배정)부터 Visit 6(24주)까지는 시간의 흐름에 따라 두 군 모두 감소 이후 유지되는 경향을 보였으며, 약물전환시점인 Visit 6(24주) 이후에도 유지되는 경향을 보임
- PPS 결과는 FAS와 유사하였음

2) 기저시점 대비 투여 후 6 주, 12 주, 18 주, 24 주, 38 주, 52 주 시점의 FPG 변화량

- 기저시점(Visit 2(무작위배정)) 대비 각 시점별 FPG 변화량(Mean(SD))은 유지군, 전환군 각각 6주 시점 25.42(21.03) mg/dL, 26.53(28.78) mg/dL, 12주 시점 26.70(23.53) mg/dL, 31.88(28.19) mg/dL, 18주 시점 29.89(21.66) mg/dL, 34.18(26.92) mg/dL, 24주 시점 30.33(21.16) mg/dL, 32.61(26.91) mg/dL, 38주 시점 27.57(24.51) mg/dL, 32.76(29.36) mg/dL, 52주 시점 29.12(23.87) mg/dL, 32.79(27.37) mg/dL 이었으며, 모든 시점 및 투여군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 있었음(p<0.0001).
- 탐색적으로 연장 임상시험의 기저시점(Visit 6(24주)) 대비 각 시점별 FPG 변화량(Mean(SD))은 유지군, 전환군

각각 38주 시점 2.54(15.07) mg/dL, 0.24(16.56) mg/dL, 52주 시점 0.99(15.61) mg/dL, 0.03(13.81) mg/dL 이었으며, 모든 시점 및 투여군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 없었음(유지군, 전환군 각각 38주 시점 $p=0.3257$, $p=0.5668$, 52주 시점 $p=0.7040$, $p=0.9868$).

- Visit 2(무작위배정)부터 Visit 6(24주)까지는 시간의 흐름에 따라 두 군 모두 감소 이후 유지되는 경향을 보였으며, 약물전환시점인 Visit 6(24주) 이후에도 유지되는 경향을 보임

- PPS 결과는 FAS와 유사하였음

3) 투여 후 6 주, 12 주, 18 주, 24 주, 38 주, 52 주 시점의 HbA1c <7% 달성 시험대상자 비율

- 각 시점별 HbA1c <7%를 달성한 시험대상자의 비율은 유지군, 전환군 각각 6주 시점 59.26%(48/81명), 52.63%(40/76명), 12주 시점 72.84%(59/81명), 61.84%(47/76명), 18주 시점 67.90%(55/81명), 59.21%(45/76명), 24주 시점 66.67%(54/81명), 61.84%(47/76명), 38주 시점 62.96%(51/81명), 60.81%(45/74명), 52주 시점 67.90%(55/81명), 63.16%(48/76명) 이었음

- PPS 결과는 FAS와 유사하였음

- Visit 6(24주)까지 시간의 흐름에 따라 유지군은 12주 시점까지 증가 이후 감소하는 경향을 보였고, 전환군은 12주 시점까지 증가 이후 유지되는 경향을 보임. 약물전환시점인 Visit 6(24주) 이후에는 두 군 모두 유지되는 경향을 보임

4) 투여 후 6 주, 12 주, 18 주, 24 주, 38 주, 52 주 시점의 HbA1c <6.5% 달성 시험대상자 비율

- 각시점별 HbA1c <6.5%를 달성한 시험대상자의 비율은 유지군, 전환군 각각 6주 시점 13.58%(11/81명), 13.16%(10/76명), 12주 시점 18.52%(15/81명), 26.32%(20/76명), 18주 시점 12.35%(10/81명), 27.63%(21/76명), 24주 시점 14.81%(12/81명), 30.26%(23/76명), 38주 시점 22.22%(18/81명), 33.78%(25/74명), 52주 시점 28.40%(23/81명), 30.26%(23/76명) 이었음

- PPS 결과는 FAS와 유사하였음

- Visit 6(24주)까지 시간의 흐름에 따라 유지군은 뚜렷한 경향이 확인되지 않았고, 전환군은 12주 시점까지 증가 이후 유지되는 경향을 보임. 약물전환시점인 Visit 6(24주) 이후에는 유지군은 증가하는 경향을 보였고, 전환군은 유지되는 경향을 보임

5) 투여 후 6 주, 12 주, 18 주, 24 주, 38 주, 52 주 시점의 각 시점의 치료적 반응(기저시점 대비 각 평가시점에서 HbA1c 변화량(기저시점 HbA1c - 각 평가시점의 HbA1c) > 0.5% 또는 HbA1c <7%) 달성 시험대상자 비율

- 각 시점별 치료적 반응을 달성한 시험대상자의 비율은 유지군, 전환군 각각 6주 시점 79.01%(64/81명), 82.89%(63/76명), 12주 시점 88.89%(72/81명), 81.58%(62/76명), 18주 시점 82.72%(67/81명), 76.32%(58/76명), 24주 시점 81.48%(66/81명), 77.63%(59/76명), 38주 시점 81.48%(66/81명), 74.32%(55/74명), 52주 시점 81.48%(66/81명), 76.32%(58/76명) 이었음

- PPS 결과는 FAS와 유사하였음

- Visit 6(24주)까지 시간의 흐름에 따라 유지군은 12주 시점까지 증가 이후 감소하는 경향을 보였고, 전환군은 18주 시점까지 감소 이후 유지되는 경향을 보임. 약물전환시점인 Visit 6(24주) 이후에는 유지군은 유지되는 경향을 보였고, 전환군은 감소하는 경향을 보임

<하위군 분석> 기저시점 대비 임상시험용 의약품 투여 후 각 평가시점의 HbA1c 변화량

- 기존 혈당강하제 투여 용법(단독 또는 병용)

- 서면동의서 획득일 직전 24주 이내(metformin 이외 다른 혈당강하제 휴약 전) metformin을 단독으로 투여했던 대상자에서 기저시점(Visit 2(무작위배정)) 대비 각 시점별 HbA1c 변화량(Mean(SD))은 유지군에서 24주 0.81(0.70)%p, 38주 0.80(0.69)%p, 52주 0.78(0.64)%p 이었고, 전환군에서 24주 0.90(0.72)%p, 38주 0.88(0.72)%p, 52주 0.87(0.73)%p 이었으며, 모든 시점 및 투여군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 있었음

- 서면동의서 획득일 직전 24주 이내(metformin 이외 다른 혈당강하제 휴약 전) 다른 혈당강하제와 병용투여했던 대상자에서 기저시점(Visit 2(무작위배정)) 대비 각 시점별 HbA1c 변화량(Mean(SD))은 유지군에서 24주

0.77(0.84)%p, 38주 0.80(0.78)%p, 52주 0.90(0.86)%p 이었고, 전환군에서 24주 0.61(0.76)%p, 38주 0.62(0.76)%p, 52주 0.66(0.89)%p 이었으며, 모든 시점 및 투여군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 있었음

- Visit 1(스크리닝) HbA1c level(8% 미만 또는 이상)
 - Visit 1(스크리닝) 시 HbA1c 수치가 8% 미만이었던 대상자에서 기저시점(Visit 2(무작위배정)) 대비 각 시점별 HbA1c 변화량(Mean(SD))은 유지군에서 24주 0.50(0.41)%p, 38주 0.52(0.44)%p, 52주 0.58(0.43)%p 이었고, 전환군에서 24주 0.52(0.57)%p, 38주 0.56(0.56)%p, 52주 0.54(0.59)%p 이었으며, 모든 시점 및 투여군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 있었음
 - Visit 1(스크리닝) 시 HbA1c 수치가 8% 이상이었던 대상자에서 기저시점(Visit 2(무작위배정)) 대비 각 시점별 HbA1c 변화량(Mean(SD))은 유지군에서 24주 1.58(0.89)%p, 38주 1.53(0.83)%p, 52주 1.48(0.96)%p 이었고, 전환군에서 24주 1.25(0.80)%p, 38주 1.15(0.87)%p, 52주 1.24(0.92)%p 이었으며, 모든 시점 및 투여군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 있었음
- 신기능(eGFR: 90ml/min/1.73m2 미만 또는 이상)
 - Visit 1(스크리닝)의 eGFR 수치가 90 mL/min/1.73m2 미만이었던 대상자에서 기저시점(Visit 2(무작위배정)) 대비 각 시점별 HbA1c 변화량(Mean(SD))은 유지군에서 24주 0.86(0.71)%p, 38주 0.89(0.69)%p, 52주 0.90(0.70)%p 이었고, 전환군에서 24주 0.72(0.74)%p, 38주 0.70(0.78)%p, 52주 0.79(0.81)%p 이었으며, 모든 시점 및 투여군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 있었음
 - Visit 1(스크리닝)의 eGFR 수치가 90 mL/min/1.73m2 이상이었던 대상자에서 기저시점(Visit 2(무작위배정)) 대비 각 시점별 HbA1c 변화량(Mean(SD))은 유지군에서 24주 0.69(0.81)%p, 38주 0.64(0.76)%p, 52주 0.70(0.77)%p 이었고, 전환군에서 24주 0.83(0.75)%p, 38주 0.83(0.71)%p, 52주 0.78(0.80)%p 이었으며, 모든 시점 및 투여군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 있었음

④ 안전성 평가 결과

본 연장 임상시험에 등록된 후 임상시험용 의약품(DWP16001 0.3 mg)을 1회 이상 투여한 시험대상자(Safety Set) 159명

- 전체 임상시험(52주) 기간 중 임상시험용 의약품(DWP16001 0.3 mg) 첫 투여 이후 발생한 이상반응(TEAE), 주의깊게 확인할 이상반응 저혈당, 요로감염 및 생식기 감염, 빈뇨, 다뇨), 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사, 심전도 검사로 평가
- 전체 임상시험(52주) 중 임상시험용 의약품 첫 투여 이후 발생한 이상반응(TEAE) 정의에 따라, 유지군은 전체 임상시험 기간(0~52주)에 대한 발현을 제시, 전환군은 연장 임상시험에 해당하는 기간(24~52주)에 대한 발현을 제시

1) 이상반응

- 3상 임상시험(DW_DWP16001302: Double Blind Study) (24주)

임상시험용 의약품의약품(DWP16001 0.3 mg or Dapagliflozin 10 mg) 투여 이후 발생한 전체 이상반응(Double Blind Part TEAE(Week 0-24)) 발현율은 23.00%(46/200명, 70건) 이었으며, 투여군 별로는 DWP16001 0.3 mg군 23.76%(24/101명, 36건), Dapagliflozin 10 mg군 22.22%(22/99명, 34건) 이었음. 전체 약물이상반응 발현율은 4.00%(8/200명, 8건)이었으며, 투여군 별로는 DWP16001 0.3 mg군 0.99%(1/101명, 1건), Dapagliflozin 10 mg군 7.07%(7/99명, 7건)이었음.
- 3상 연장 임상시험(DW_DWP16001302_EXT: Open Label Extension Study) (28주)

임상시험용 의약품(DWP16001 0.3 mg) 투여 이후 발생한 전체 이상반응(OLE Part TEAE(Week 24-52)) 발현율은 17.61%(28/159명, 37건)이었으며, 투여군 별로는 DWP16001 0.3 mg군 19.51%(16/82명, 21건), Dapagliflozin 10 mg군 15.58%(12/77명, 16건)이었음. 전체 약물이상반응 발현율은 1.26%(2/159명, 2건)이었으며, 투여군 별로는 DWP16001 0.3 mg군 1.22%(1/82명, 1건), Dapagliflozin 10 mg군 1.30%(1/77명, 1건) 이었음
- 전체 임상시험(DW_DWP16001302 + DW_DWP16001302_EXT: Whole Period)

전체 임상시험(52주)에서 임상시험용 의약품(DWP16001 0.3 mg) 투여 이후 발생한 전체 이상반응이상반응

(Whole Period TEAE(Week 0-52)) 발현율은 26.97%(48/178명, 73건)이었으며, 투여군 별로는 DWP16001 0.3 mg군 35.64%(36/101명, 57건), Dapagliflozin 10 mg군 15.58%(12/77명, 16건)이었음. 전체 약물이상반응 발현율은 1.69%(3/178명, 3건)이었으며, 투여군 별로는 DWP16001 0.3 mg군 1.98%(2/101명, 2건), Dapagliflozin 10 mg군 1.30%(1/77명, 1건)이었음

- 연장 연구에 참여한 3상 임상시험(DW_DWP16001302: Double Blind Study) 대상자 (24주)

임상시험용 의약품(DWP16001 0.3 mg or Dapagliflozin 10 mg) 투여 이후 발생한 전체 이상반응(Double Blind Part TEAE(Week 0-24)) 발현율은 22.01%(35/159명, 56건)이었으며, 투여군 별로는 유지군 21.95%(18/82명, 29건), 전환군 22.08%(17/77명, 27건)이었음. 전체 약물이상반응 발현율은 3.77%(6/159명, 6건)이었으며, 투여군 별로는 유지군 1.22%(1/82명, 1건), 전환군 6.49%(5/77명, 5건)이었음.

- 전체 임상시험(DW_DWP16001302 + DW_DWP16001302_EXT: Whole Period)

전체 임상시험(52주)에서 임상시험용 의약품(DWP16001 0.3 mg) 투여 이후 발생한 전체 이상반응(Whole Period TEAE(Week 0-52)) 발현율은 26.42%(42/159명, 66건)이었으며, 투여군 별로는 유지군 36.59%(30/82명, 50건), 전환군 15.58%(12/77명, 16건)이었음. 전체 약물이상반응 발현율은 1.89%(3/159명, 3건)이었으며, 투여군 별로는 유지군 2.44%(2/82명, 2건), 전환군 1.30%(1/77명, 1건)이었음

- 전체 임상시험(52주) 기간의 이상반응 발현율

임상시험용 의약품(DWP16001 0.3 mg) 투여 이후 발생한 중대한 이상반응 발현율은 3.14%(5/159명, 6건)이었으며, 투여군 별로는 유지군 3.66%(3/82명, 4건), 전환군 2.60%(2/77명, 2건)이었음. 전체 임상시험(52주)에서 임상시험용 의약품(DWP16001 0.3 mg) 투여 이후 발생한 주의깊게 확인할 이상반응의 발현율은 3.14%(5/159명, 5건)이었으며, 투여군 별로는 유지군 3.66%(3/82명, 3건), 전환군 2.60%(2/77명, 2건)이었음. 주의깊게 확인할 약물이상반응의 발현율은 1.89%(3/159명, 3건)이었으며, 투여군 별로는 유지군 2.44%(2/82명, 2건), 전환군 1.30%(1/77명, 1건)이었음. 전체 임상시험(52주)에서 임상시험용 의약품(DWP16001 0.3 mg) 투여 이후 중대한 약물이상반응, 임상시험용 의약품(DWP16001 0.3 mg)의 투여 중단을 초래한 이상반응 및 약물이상반응, 사망을 초래한 이상반응 및 약물이상반응은 발생하지 않았음.

- 연장시험 Safety Set 159명 중, 전체 임상시험(52주)에서 발생한 이상반응(TEAEs) 발현율은 26.42%(42/159명, 66건)이었으며, 투여군 별로는 유지군 36.59%(30/82명, 50건), 전환군 15.58%(12/77명, 16건)이었음. SOC 기준으로 'Infections and infestations'가 6.92%(11/159명)에서 11건, 'Musculoskeletal and connective tissue disorders'가 5.66%(9/159명)에서 11건, 'Gastrointestinal disorders'가 3.77%(6/159명)에서 8건, 'Metabolism and nutrition disorders'가 3.77%(6/159명)에서 6건 등의 순이었음. 유지군에서 'COVID19'가 3.66%(3/82명)에서 3건과 'Coronavirus infection'이 1.22%(1/82명)에서 1건, 'Dyslipidaemia'가 2.44%(2/82명)에서 2건, 'Contusion'이 1.22%(1/82명)에서 3건, 'Synovial cyst', 'Mechanical ileus'가 각각 1.22%(1/82명)에서 2건, 이 외는 각각 1.22%(1/82명)에서 1건씩 발생하였음. 전환군에서 'Hypoglycaemia'가 2.60%(2/77명)에서 2건, 이 외는 각각 1.30%(1/77명)에서 1건씩 발생함

2) 약물이상반응

- 전체 임상시험 (52주)에서 임상시험용 의약품 (DWP16001 0.3 mg) 첫 투여 이후 발생한 약물이상반응 (ADR) 발현율은 1.89%(3/159명, 3건)이었으며, 투여군 별로는 유지군 2.44%(2/82명, 2건), 전환군 1.30%(1/77명, 1건)이었음. 발현된 약물이상반응은 유지군에서 'Cystitis', 'Vaginal infection'이 각각 1.22%(1/82명)에서 1건 발생함. 전환군에서 'Hypoglycaemia'가 1.30%(1/77명)에서 1건 발생함.

3) 주의깊게 확인할 이상반응(AESI)

- 저혈당증, 요로감염, 생식기감염, 빈뇨, 다뇨

- 전체 임상시험 (52 주)에서 임상시험용 의약품 (DWP16001 0.3 mg) 첫 투여 이후 발생한 주의깊게 확인할 이상반응 (TEAE(AESI)) 발현율은 3.14%(5/159명, 5건)이었으며, 투여군 별로는 유지군 3.66%(3/82명, 3건), 전환군 2.60%(2/77명, 2건)이었음. 발현된 주의깊게 확인할 이상반응은 유지군에서 'Hypoglycaemia', 'Cystitis', 'Vaginal infection' 각각 1.22%(1/82명)에서 1건 발생함. 전환군에서 'Hypoglycaemia'가 2.60%(2/77명)에서 2건 발생함.

- 전체 임상시험 (52주)에서 임상시험용 의약품 (DWP16001 0.3 mg) 첫 투여 이후 발생한 주의깊게 확인할 약물 이상반응 (ADR(AESI)) 발현율은 1.89%(3/159 명, 3건) 이었으며, 투여군 별로는 유지군 2.44%(2/82, 2건), 전환군 1.30%(1/77명, 1건) 이었음. 주의깊게 확인할 이상반응 중, 유지군과 전환군에서 발생한 'Hypoglycaemia' 각각 1건을 제외하고 모두 약물이상반응으로 확인되었으며, 모두 중대한 이상반응에 해당하지 않았음

4) 중대한 이상반응

- 전체 임상시험 (52주)에서 임상시험용 의약품 (DWP16001 0.3 mg) 첫 투여 이후 발생한 중대한 이상반응 (SAE) 발현율은 3.14%(5/159명, 6건) 이었으며, 투여군 별로는 유지군 3.66%(3/82명, 4건), 전환군 2.60%(2/77명, 2건) 이었음. 발현된 중대한 이상반응은 유지군에서 'Mechanical ileus'가 1.22%(1/82명)에서 2건 , 'Angina unstable', 'Cholelithiasis' 가 각각 1.22%(1/82명)에서 1건 발생함. 전환군에서 'Tibia fracture', 'Facial paralysis' 가 각각 1.30%(1/77명)에서 1건 발생함
- 전체 임상시험 (52주)에서 임상시험용 의약품 (DWP16001 0.3 mg) 첫 투여 이후 중대한 약물이상반응, 임상시험용 의약품의 투여 중단을 초래한 이상반응 및 약물이상반응, 사망을 초래한 이상반응 및 약물이상반응은 발생하지 않았음

5) 임상시험실적 평가

- 실험실적 검사 중 임상시험용 의약품 투여 전에는 정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상 이었으나 임상시험용 의약품 (DWP16001 0.3 mg or Dapagliflozin 10 mg) 투여 후 한 번이라도 임상적으로 유의한 비정상상으로 확인된 경우는 투여군 별로 유지군 2명(11S038, 12S005), 전환군 2 명(02S005, 15S002) 이었으며, 관련 검사항목은 Alanine Aminotransferase(11S038), Aspartate Aminotransferase(11S038), LDL C(12S005), WBC(02S005), FPG(15S002) 이었음. 이는 모두 이상반응으로 수집되어 추적관찰 되었으며, 중증도는 모두 '경증(Mild)', 결과는 '회복됨/해결됨' 3명(11S038, 02S005, 15S002), '회복되지 않음/해결되지 않음' 1명(12S005)이었음.

- 6) 그 외 안전성 평가변수 활력징후, 신체검사, 심전도검사에서 활력징후 관련 이상반응 1건(Hypertension)을 제외하고는 임상적으로 유의한 결과는 없었음

[제 2형 당뇨병 환자 대상 제3상 3제 병합요법 시험(DW_DWP16001303)]

1) 시험설계

- 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군, 제3상, 치료적확증 임상시험

2) 시험 목적

- Metformin과 Gemigliptin으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병환자에서 DWP16001의 치료효과가 Dapagliflozin과 비교하여 비열등함을 입증하고 안전성 평가

3) 유효성 평가

- 1차 평가 변수(Primary endpoint) : Visit 2 (무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점의 HbA1c 변화량
- 2차 평가 변수(Secondary end point)
 - ① Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용 의약품 투여 후 6주, 12주, 18주 각 시점의HbA1c 변화량
 - ② Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용 의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 FPG 변화량
 - ③ 임상시험용 의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 HbA1c <7% 달성 시험대상자 비율
 - ④ 임상시험용 의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 HbA1c <6.5% 달성 시험대상자 비율
 - ⑤ 임상시험용 의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 치료적 반응(Visit 2(무작위배정) 대비 각 평가 시점에서 HbA1c 변화량(Visit 2의 HbA1c - 각 평가시점의 HbA1c) >0.5% 또는 HbA1c <7%))을 달성한 시험대상자 비율
 - ⑥ 임상시험용 의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 치료적 반응(Visit 2(무작위배정) 대비 각 평가시점에서 HbA1c 변화량(Visit 2의 HbA1c - 각 평가시점의 HbA1c) >0.7% 또는 HbA1c < 7%))을 달성한 시

험대상자 비율

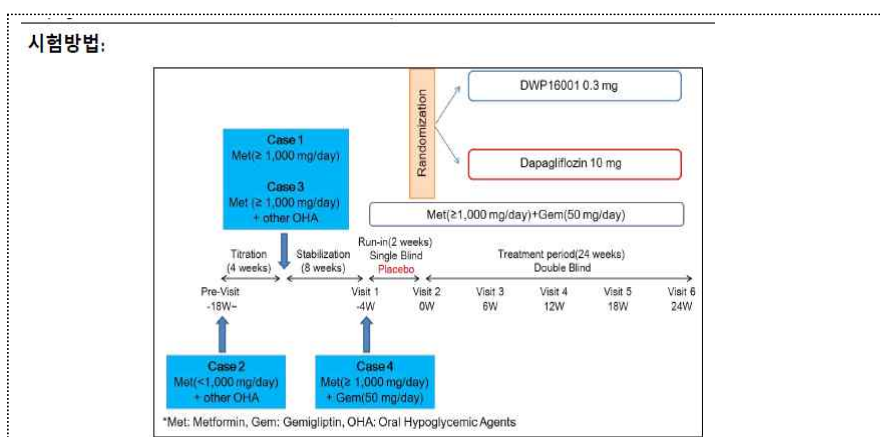
- ⑦ 임상시험용 의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 치료적 반응(Visit 2(무작위배정) 대비 각 평가시점에서 HbA1c 변화량(Visit 2의 HbA1c - 각 평가시점의 HbA1c) >1% 또는 HbA1c <7%)을 달성한 시험대상자 비율

· 탐색적 평가변수

- 공복 C-peptide 변화량, 체중 변화량, 공복 HDL-C 변화량, HOMA-IR 변화량, UGCR 변화량, Leptin 변화량, LDL-C 변화량(24주시점), Triglyceride 변화량(6주, 12주시점), 수축기혈압 변화량(6주, 18주, 24주시점), 이완기혈압 변화량(6주, 12주, 24주시점), Adiponectin 변화량(18주시점)

4) 대상환자

- 시험대상자 : Metformin과 gemigliptin으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자
- 만 19~80세 이하 성인
- (당화혈색소 기준)
 - ① Pre-Visit(사전 스크리닝) 직전 최소 8주 동안 metformin($\geq 1,000\text{mg/day}$)을 일정한 용량으로 투여한 경우: $7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 11\%$
 - ② Pre-Visit(사전 스크리닝) 직전 최소 8주 동안 metformin($< 1,000\text{mg/day}$) 및 경구용 혈당강하제를 일정한 용량으로 병용한 경우: $7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 11\%$
 - ③ Pre-Visit(사전 스크리닝) 직전 최소 8주 동안 metformin($\geq 1,000\text{mg/day}$) 및 경구용 혈당강하제(gemigliptin 제외)를 일정한 용량으로 병용한 경우: $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 11\%$
 - ④ Pre-Visit(사전 스크리닝) 직전 최소 8주 동안 metformin($\geq 1,000\text{mg/day}$) 및 gemigliptin(50 mg/day)을 일정한 용량으로 병용한 경우: $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 11\%$
 - ⑤ Visit 1(스크리닝) 시 HbA1c 가 $7\% \leq \text{HbA1c}^* \leq 11\%$
 - ⑥ Pre-Visit(사전스크리닝) 및 Visit 1(스크리닝) 시 FPG $< 270\text{ mg/dL}$ 인 자
 - ⑦ Pre-Visit(사전스크리닝) 및 Visit 1(스크리닝) 시 BMI $20\text{--}45\text{ kg/m}^2$ 인 자
- 조절되지 않는 고혈압(SBP $> 180\text{ mmHg}$ 또는 DBP $> 110\text{ mmHg}$) 제외
- 중등도 이상의 신장장애 환자(eGFR $< 60\text{ mL/min/1.73m}^2$) 제외
- 중증의 간장애 환자, 아래 중 하나에 해당하는 자 제외
 - AST 또는 ALT $>$ 정상 상한치의 3배
 - Total Bilirubin $>$ 정상 상한치의 2배
 - 간염 또는 간부전



5) 투여방법

- 시험약과 대조약의 위약 2정, 1일 1회, 식사와 관계없이 일정한 시간 경구투여(오전 아침 식사전에 투여 권고).
- 본 임상시험 기간동안 visit 1(스크리닝) 전 용량, 용법, 제형과 동일하게 metformin과 gemigliptin 복용을 지속

8) 시험결과

① 주 분석군 : PPS 분석군(FAS 분석 대상군 중 중대한 임상시험계획서 위반없이 24주 치료기간을 완료한 시험 대상자)

- 계획 256명(군당 시험대상자 수 128명, 탈락률 30% 고려)
- 실제 모집

	DWP16001 0.3mg	Dapagliflozin 10mg	Total
Screening	-	-	385
Randomized	134	136	270
Safety Anaylsys Set	134	136	270
Full Analysis Set (FAS)	130	135	265
modified full analysis set 1(mFAS1)*	129	130	259
modified full analysis set 21(mFAS2)**	125	131	256
Per-Protocol Set (PPS)	119	123	242
modified per protocol set 1(mPPS1)*	118	120	238
modified per protocol set 2(mPPS2)**	114	121	235

* 새로운 항고지혈증약물을 투여하지 않았거나 임상시험기간동안 항고지혈증약물의 용법/용량이 변경되지 않은 FAS 및 PPS 시험대상자. 탐색적 평가변수의 공복시 지질농도 변화량 분석 시 적용

** 새로운 항고혈압 약물을 투여하지 않았거나 임상시험 기간 동안 항고혈압 약물의 용법/용량이 변경되지 않은 FAS 및 PPS 시험대상자. 탐색적 평가변수의 혈압(수축기, 이완기) 변화량 분석 시 적용

② 인구학적 정보

- FAS 265명의 평균 연령(SD)은 58.63(9.92)세, 성별 남성 141명(53.21%), 여성 124명(46.79%), 스크리닝시 평균 체중(SD) 68.90(11.71)kg, 평균 BMI(SD)는 25.81(3.31)kg/m². 전체 FAS 대상자 여성 중 임신 가능성 시험대상자 27명(10.19%), 흡연경험이 '없음'인 시험대상자는 148명(55.85%), '과거 흡연자'는 66명(24.91%), '현재 흡연자'는 51명(19.25%). 음주 유무 '현재 음주자'는 109명(41.13%), '음주경험 없음'은 97명(36.60%), '과거 음주자' 59명(22.26%).

- 평균 당뇨병 유병기간(SD) 9.88(6.32)년, 기존 경구 혈당강하제 투여 이력 2제 이하 시험대상자 197명(74.34%), 3제 이상 시험대상자 68명(25.66%). 스크리닝시점 metformin 평균투여량(SD) 1362.36(419.53)mg[1000~2550mg], gemigliptin 평균투여량(SD) 50.00(0.00)mg

※ metformin 용법용량 : 시작용량 1000~1500mg/day → 2000mg/day → 2500mg/day

- 스크리닝 시점(central lab)의 평균 HbA1c 수치(SD) 7.99(0.83)%, HbA1c < 8%인 시험대상자 166명(62.64%), HbA1c ≥ 8%인 시험대상자 99명(37.63%). 스크리닝 시점의 평균 FPG 수치(SD)는 163.48(33.07)mg/dL, 스크리닝 시점의 평균 eGFR 수치(SD)는 90.65(18.43)mL/min/1.73m²[60.39~147.86], eGFR < 90 mL/min/1.73m²인 시험대상자는 138명(52.08%), eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m²인 시험대상자 127명(47.92%)
- 현재 질환이 있는 시험대상자는 265명(98.15%, 920건), 투여군 별로는 시험군 133명(99.25%, 419건), 대조군 132명(97.06%, 501건)임. SOC 기준으로 Metabolism and nutrition disorders 226명(83.70%, 241건), Vascular disorders 165명(61.11%, 210건), Gastrointestinal disorders 55명(20.37%, 74건), Nervous system disorders 50명(18.52%, 62건), Hepatic disorders 48명(17.78%, 56건) 등의 순이었음
- PT 기준으로는 Hypertension 124명(45.93%, 124건), Dyslipidaemia 116명(42.96%, 116건), Hyperlipidaemia 100명(37.04%, 100건), Arteriosclerosis 76명(28.15%, 76건), Hepatic steatosis 38명(14.07%, 38건) 등의 순임
- 병용약물을 투여한 시험대상자는 269명(99.63%, 1554건)이었으며, 투여군별로는 시험군 133명(99.25%, 743건), 대조군 136명(100.00%, 811건)이었음. 병용약물 종류로는 'CARDIOVASCULAR SYSTEM' 245명(90.74%, 430건), 'ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE' 200명(74.07%, 352건)*, 'ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM' 158명(58.52%, 308건) 등의 순이었음

* 코로나19 백신 접종

- 인구학적 정보 및 기저 상태 특성에서 투여군 간 통계학적으로 유의한 차이가 있었던 항목은 없었음

③ 계획서 위반

- 7.04%(19/270명) 24건.
- 위반사유 ; 방문검사 허용기간 위반 9건, 임상시험용 의약품관리 및 투여 관련 위반 6건, 제외기준위반 5건, 선정기준위반 3건, 유효성 평가누락 1건

④ 유효성 평가 결과

- 1차 유효성 평가 : visit2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점의 HbA1c 변화량

		시험군 0.3mg				Dapa 10mg			
		n	평균 (SD)	median (min, max)	p-값(t)	n	평균 (SD)	median (min, max)	p-값(w)
1차 평가변수 HbA1c	0주	119	7.79 (0.77)	7.60 (6.81, 10.54)		123	7.83 (0.81)	7.64 (6.73, 10.31)	
	24주	119	6.86 (0.54)	6.76 (5.44, 8.62)		123	6.94 (0.64)	6.81 (5.78, 9.81)	
	change	119	-0.93 (0.70)	-0.83 (-3.643, 0.95)	< 0.0001	123	-0.89 (0.65)	-0.86 (-3.05, 1.59)	< 0.0001
	ANCOVA result								
	LS mean (SE)		-0.92 (0.05)			-0.86 (0.05)			
	LS mean difference		-0.06						
	95% CI		[-0.19, 0.06]						
	비열등성 (UCI < 0.35%)		만족						

- 베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여 후 24주 시점의 HbA1c 변화량에 대한 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))는 -0.04(-0.21, 0.12)%p로 비열등성 마진 0.35보다 작아 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증하였음

• 2차 유효성 평가

(1) Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주 각 시점의 HbA1c 변화량

- 기저치와 증화요인(서면동의서 획득일 직전 24주 이내 기존(다른 혈당강하제 휴약 전) 혈당강하제 투여 용법(2제 이하(단독 또는 2제) 또는 3제이상 병용), Visit 1(스크리닝) HbA1c level(8% 미만 또는 이상))을 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시한 결과, HbA1c 변화량의 LS Mean(SE)은 6주 시험군/대조군 -0.73(0.03)/-0.70(0.03)%p, 12주 -0.87(0.04)/-0.83(0.04)%p, 18주-0.83(0.05)%p/0.75(0.04)%p 이었음. 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))는 6주 -0.03(-0.11, 0.06)%p, 12주-0.04(-0.15, 0.06)%p, 18주-0.07(-0.19, 0.04)%p로, 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(6주p=0.5606, 12주p=0.4085, 18주p=0.1951).
- 시점별 HbA1c 변화량(SD)은 6주 시험군 -0.74(0.46)%p, 대조군 -0.72(0.41)%p, 12주 시험군-0.89(0.62)%p, 대조군 -0.87(0.57)%p, 18주 시험군 -0.84(0.69)%p, 대조군 -0.79(0.61)%p 이었으며, 모든 시점 및 투여군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 있었음.

(2) Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 FPG 변화량

- 베이스라인대비 임상시험용의약품 투여 후 각 시점에서 두 군간 차이(LS Mean Difference(95% CI))는 6주 -3.24(-6.84, 0.36) mg/dL, 12주 -2.75(-6.64, 1.14) mg/dL, 18주 -4.22(-8.33, -0.11) mg/dL, 24주 -3.49(-8.08,

1.10) mg/dL로, 18주시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었음(6주 $p=0.0773$, 12 주 $p=0.1651$, 18 주 $p=0.0444$, 24 주 $p=0.1354$).

- 시점별 FPG 변화량(SD)도 모든 시점 시험군에서 군내 통계적으로 유의한 차이가 있음.
- FAS 분석군도 대부분 PPS와 유사하였음

(3) 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 HbA1c < 7% 달성 시험대상자 비율

- 증화요인(서면동의서 획득일 직전 24주 이내 기존(다른 혈당강하제 휴약 전) 혈당강하제 투여 용법(2제 이하(단독 또는 2제) 또는 3제이상 병용), Visit 1(스크리닝) HbA1c level(8% 미만 또는 이상))으로 보정한 Logistic regression으로 분석한 결과, 대조군 대비 시험군에서 각 시점에 HbA1c < 7%를 달성할 오즈비(Odds ratio(95% CI))는 6주 1.22(0.66, 2.25), 12주1.20(0.66, 2.19), 18주1.36(0.78, 2.38), 24주1.17(0.66, 2.09) 로, 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(6주 $p=0.5326$, 12주 $p=0.5560$, 18주 $p=0.2743$, 24주 $p=0.5862$)

(4) 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 HbA1c < 6.5% 달성 시험대상자 비율

- 증화요인(서면동의서 획득일 직전 24주 이내 기존(다른 혈당강하제 휴약 전) 혈당강하제 투여 용법(2제 이하(단독 또는 2제) 또는 3제이상 병용), Visit 1(스크리닝) HbA1c level(8% 미만 또는 이상))으로 보정한 Logistic regression으로 분석한 결과, 대조군 대비 시험군에서 각 시점에 HbA1c < 6.5%를 달성할 오즈비(Odds ratio(95% CI))는 6주 0.65(0.30, 1.41), 12주 1.44(0.74, 2.80), 18주 1.20(0.56, 2.58), 24주 1.27(0.66, 2.46)로, 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(6주 $p=0.2729$, 12주 $p=0.2784$, 18주 $p=0.6372$, 24주 $p=0.4729$).

(5) 임상시험용의약품 투여 후 6주, 12주, 18주, 24주 각 시점의 치료적 반응(Visit 2(무작위배정) 대비 각 평가 시점에서 HbA1c 변화량(Visit 2의 HbA1c - 각 평가시점의 HbA1c) > 0.5% 또는 HbA1c < 7%))을 달성한 시험대상자 비율

- 증화요인(서면동의서 획득일 직전 24주 이내 기존(다른 혈당강하제 휴약 전) 혈당강하제 투여 용법(2제 이하(단독 또는 2제) 또는 3제이상 병용), Visit 1(스크리닝) HbA1c level(8% 미만 또는 이상))으로 보정한 Logistic regression으로 분석한 결과, 대조군 대비 시험군에서 각 시점에 치료적 반응을 달성할 오즈비(Odds ratio(95% CI))는 6주 1.52(0.74, 3.13), 12주 1.09(0.47, 2.55), 18주1.02(0.52, 2.02), 24주 1.15(0.55, 2.40)로, 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(6주 $p=0.2571$, 12주 $p=0.8399$, 18주 $p=0.9545$, 24주 $p=0.7187$

● 안전성 평가

(Safety Set : 무작위 배정 후 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 시험대상자 중, 안전성 평가 추적관찰이 한번이라도 시행된 시험대상자 270명)

1) 이상반응

- 22.59%(61/270명, 85건). 시험군 21.64%(29/134명, 39건), 대조군 23.53%(32/136명, 46건). 두 군 간 차이가 없음($p=0.7108$).
- 중등도 : 경증 73건, 중등증 10건, 중증 2건
- 임상시험용의약품에 관련된 조치 ; 용량변화 없었음 82건, 일시적중단 1건, 해당사항없음 2건
- 이상반응에 대한 치료 : 약물치료 51건, 약물 및 비약물치료를 시행하지않음 23건, 약물 및 비약물치료 11건

- 분류

- Gastrointestinal disorders 4.81%(15건), Infections and infestations 4.81%(14건), Musculoskeletal and connective tissue disorders 4.07%(12건), Injury, poisoning and procedural complications, Nervous system disorders, Skin and subcutaneous tissue disorders 각각1.85%(5건) 등의 순이었음
- 시험군에서 Constipation, Toothache, Vaginal infection, Pruritus, Hepatitis toxic 각각 1.49%(2건씩), Dysmenorrhoea 0.75%(1명 2건), 이외는 각각 0.75%(1건씩) 발생. 대조군에서는 Dizziness 2.21%(3건), Vaginal infection, Pain in extremity, Musculoskeletal discomfort 각각 1.47%(2건), 이외는 각각 0.74%(1건씩) 발생

2) 약물이상반응

- 4.81%(13건.270명) 발생, 시험군 4.48%(6/134명, 6건), 대조군 5.15%(7/136명, 7건), 두 군간 통계적 유의한 차이가 없었음($p=0.7972$)
- 중등도 : 경증 13건

- 임상시험용의약품에 관련된 조치 : 용량변화 없었음
- 약물이상반응에 대한 치료 : 약물치료 10건, 약물 및 비약물치료를 시행하지않음 3건
- 약물이상반응의 결과 : 회복됨/해결됨
- 분류
 - Infections and infestations 2.59%(7건), Nervous system disorders, Skin and subcutaneous tissue disorders 각각 0.74%(2건), Eye disorders, Investigations 각각 0.37%(1건씩) 발생
 - 시험군 ; Vaginal infection 1.49%(2건), Lethargy, Somnolence, Pruritus, Blood pressure decreased 각각 0.75%(1건씩) 발생. 대조군 ; Vaginal infection 1.47%(2건), Genital infection, Vulvovaginal candidiasis, Vulvovaginitis, Pruritus, Ocular discomfort 각각 0.74%(1건씩) 발생

3) 임상실험실적 평가

- 베이스라인에 정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상(NCS) 이었으나 임상시험용의약품 투여 후 한 번이라도 임상적으로 유의한 비정상(Abnormal CS)으로 확인된 대상자는 DWP16001 0.3 mg 군에서 1명, dapagliflozin 10 mg 군에서 1명이었다. 대상자에서 확인된 비정상 결과 2건은 모두 이상반응(PT명: Abnormal liver function, Leukocytosis 각각 1건씩)으로 수집되었음.

4) 실험실 검사, 심전도검사 등

- 실험실검사 : 정상 또는 NCS → Abnormal CS으로 확인된 시험대상자는 투여군 별로 시험군 2명, 대조군 1명. 관련 검사항목은 Alanine Aminotransferase, Aspartate Aminotransferase, Creatine Kinase, Lactate Dehydrogenase, Gamma Glutamyl Transferase 이었고, 이는 모두 이상반응(PT명: Hepatitis toxic, Hepatic enzyme increased)으로 수집되었음. 모두 추적관찰되었고, 경증 2건, 중등증 1건이었으며, 모두 '회복됨/해결됨'이었음.
- 심전도 검사 : 임상적으로 유의한 비정상(Abnormal CS)으로 판단된 경우는 대조군 1명(20S015)이었으며, 이상반응(PT명: Atrial flutter)으로 수집. 추적관찰되었고, 경증(Mild), 회복중임/해결중임이었음
- 활력징후 관련 이상반응 ; 2건(PT명: Blood pressure decreased, Blood pressure increased)을 제외하고는 임상적으로 유의한 결과는 없었음

5) 주의깊게 확인할 이상반응(AESI)

- 저혈당증, 요로감염, 생식기감염, 빈뇨, 다뇨
- 발현율 2.96%(8건), 1건 제외* 모두 약물이상반응이었음. 시험군 ; Vaginal infection 1.49%(2건), 대조군 ; Vaginal infection 1.47%(2건), Genital infection, Vulvovaginitis, Vulvovaginal candidiasis 각각 0.74%(1건씩) 발생
- 1건(02S005) 제외 모두 약물이상반응으로 확인되었고, 중대한 이상반응에 해당하지 않음
 - * Hypoglycaemia 1건 제외 : 주의깊게 확인할 이상반응 중 02S005 대상자에서 2021년05월15일에 수집된 Hypoglycaemia는 다른 날에 비해 공복시간이 길어 발생한 이상반응으로, 임상시험용의약품과의 관련성은 관련성이 없음(none)으로 판단

6) 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응

- 2.96%(8/270명) 8건. Cardiac disorders, Neoplasms benign, malignant and unspecified(incl cysts and polyps) 각각 0.74%(2/270명) 2건, Gastrointestinal disorders, General disorders and administration site conditions, Injury, poisoning and procedural complications, Investigations 각각 0.37%(1/270명) 1건씩 발생
- 시험군 ; Angina pectoris, Intraductal papilloma of breast 각각 0.75%(1건씩) /134명)에서 1건씩 발생
- 대조군 ; Angina pectoris, Hepatocellular carcinoma, Duodenal ulcer, Pain, Wrist fracture, Hepatic enzyme increased 각각 0.74%(1건씩) 발생
- 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았음

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

[제 2형 당뇨병 환자 대상 제2상 치료적탐색임상시험(DW_DWP16001201)]

1) 시험설계

- 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제2상, 치료적탐색 임상시험

2) 시험 목적

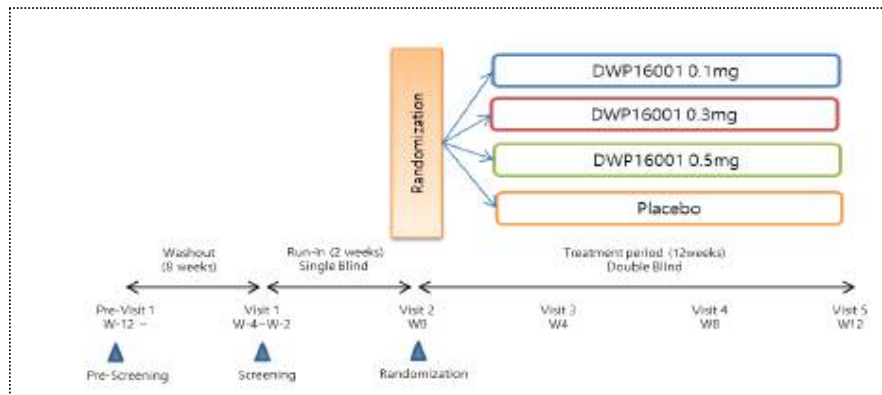
- 제2형 당뇨병환자에서 단독요법으로써 DWP16001의 유효성과 안전성을 평가하여 적절한 용량 설정

3) 유효성 평가

- 1차 평가 변수 : Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 12주 시점의 HbA1c 변화량
- 2차 평가 변수
 - ① Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 4주, 8주 각 시점의 HbA1c 변화량
 - ② Visit 2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 4주, 8주, 12주 각 시점의 FPG 변화량
 - ③ 임상시험용의약품 투여 후 4주, 8주, 12주 각 시점의 HbA1c < 7% 달성 시험대상자 비율
 - ④ 임상시험용의약품 투여 후 4주, 8주, 12주 각 시점의 HbA1c < 6.5% 달성 시험대상자 비율
 - ⑤ 임상시험용의약품 투여 후 4주, 8주, 12주 각 시점의 치료적반응(Visit 2(무작위배정) 대비 각 평가시점에서 HbA1c 변화량(Visit 2의HbA1c - 각평가시점의HbA1c) > 0.5% 또는 HbA1c < 7%)을 달성한 시험대상자 비율
- 탐색적 평가변수
 - 공복 C-peptide 변화량, 체중 변화량, 공복 HDL-C 변화량, HOMA-IR 변화량, UGCR 변화량, Leptin 변화량, LDL-C 변화량(24주시점), Triglyceride 변화량(6주, 12주시점), 수축기혈압 변화량(6주, 18주, 24주시점), 이완기혈압 변화량(6주, 12주, 24주시점), Adiponectin 변화량(18주시점)

4) 대상환자

- 시험대상자 : 제2형 당뇨병 환자 196명
 - 만 20~80세 이하 성인
 - (당화혈색소 기준)
 - ① pre-screening 또는 visit 1 ; Visit 1(스크리닝)시 $7\% \leq \text{HbA1c}^* \leq 10\%$ 이며, Visit 1 기준 최소 8주 이전에 제2형 당뇨병으로 진단받은 자
(Visit 1(스크리닝) 직전 8주 이내 혈당강하제를 투여하고 있던 시험대상자의 경우, Pre-Visit(사전스크리닝) 시 실시기관 검사결과 $6.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$, 약물휴약기간 후 Visit 1(스크리닝) 시 $7\% \leq \text{HbA1c}^* \leq 10\%$ 이어야 함)
 - ② visit 2(무작위배정) 기준 ; Visit 1(스크리닝)의 중앙검사실 검사 결과 HbA1c가 $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$ 인 자, Visit 2(무작위배정)에 확인한 Run-in 기간 동안의 위약 복약 순응도가 70~130% 인 자



5) 투여방법

- 시험약 및 대조약(위약) 1일 1회 0.1, 0.3(0.1x3), 0.5mg 1정, 식사와 관계없이 일정한 시간 경구투여

6) 시험결과

- ① 분석군 : FAS 분석군(무작위배정 후 최소 1회 이상 임상시험용의약품 투여하고, Visit 2(무작위배정) 후 치료기간 동안 최소 1회 이상의 HbA1c 검사 결과가 있는 시험대상자)

- 계획 196명(군당 시험대상자 수 49명, 탈락률 10% 고려)
- 실제 모집 : 202명

	DWP16001 0.1 mg	DWP16001 0.3 mg	DWP16001 0.5 mg	Placebo	Total
Screening					337
Randomized	50	50	50	52	202
Safety Set	49(98.00)	50(100.00)	50(100.00)	50(96.15)	199(98.51)
Full Analysis Set(FAS)	49(98.00)	50(100.00)	49(98.00)	46(88.46)	194(96.04)
Per Protocol Set(PPS)	45(90.00)	46(92.00)	48(96.00)	41(78.85)	180(89.11)

② 인구학적 정보

- FAS 194명의 평균 연령(SD)은 57.90(11.28)세, 65세 이상 28.87%(56/194명), 65세 미만 71.13%(138/194명). 남성 58.25%(113/194명), 여성 41.75%(81/194명). 평균 당뇨병 유병기간(SD) 6.37(5.79)년, 임상 시험 참여 이전 혈당강하제 투여력이 있는 대상자 72.16%(140/194명) 스크리닝 시점의 평균HbA1c 수치(SD) 8.01(0.80)%, 스크리닝시점의 평균eGFR 수치(SD)는 89.57(15.76)mL/min/1.73m²임
- 인구학적 정보 및 기저 상태 특성은 투여군간 통계학적으로 유의한 차이가 있었던 항목은 없었음.

③ 계획서 위반

- 중대한 계획서 위반 22명/26건 발생

④ 유효성 평가 결과

- 1차 유효성 평가 : visit2(무작위배정) 대비 임상시험용의약품 투여 후 12주 시점의 HbA1c 변화량
- FAS에서 베이스라인 대비 12주시점의 HbA1c 변화량(SD)
 - 0.1mg군 - 0.79(0.82)%/0.3mg군 - 0.89(0.71)%/0.5mg군 - 0.92(0.74)%/위약군 - 0.08(0.97)%으로 위약군 (p=0.6015)을 제외한 모든 용량군에서 군내 통계적으로 유의한 차이를 보임(p<0.0001)
 - 위약군 대비 용량군간 HbA1c 변화량의 차이(LSmean Difference(SE))는 0.1mg군 - 0.74(0.16)%, 0.3mg군 - 0.86(0.16)%, 0.5 mg군 - 0.84(0.15)%으로 모든 용량군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임 (p<0.0001).
- 베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여 후 12주시점의 HbA1c 변화량
 - 0.1mg군 대비 0.3mg군, 0.5mg군 모두에서 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음(0.3mg군 p=0.1099, 0.5mg군 p=0.2105)
 - 0.3mg군 대비 0.5mg군에서도 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음 p=0.8634)
- 2차 유효성 평가
- 임상시험용의약품투여 후 4주, 8주 시점의 HbA1c 변화량, 기저치대비 FPG 변화량, HbA1c <7.0% 또는 치료적반응(기저치 HbA1c - 각 평가시점의 HbA1c > 0.5%)을 달성한 시험대상자의 비율도 모든 시점 및 모든 DWP16001 용량군에서 위약군 대비 통계적으로 유의함
 - 탐색적 평가변수 중 모든 시점에서 위약대비 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었음

⑤ 안전성 평가 결과

(Safety Set : 무작위 배정 후 임상시험용의약품을 1회 이상 투여한 시험대상자 중, 안전성 평가 추적관찰이 한번이라도 시행된 시험대상자 190명)

1) 이상반응

- 18.57%(37/199명, 49건). 0.1mg군 20.41%(10/49명, 11건), 0.3mg군 16.00%(8/50명, 11건), 0.5mg군 22.00%(11/50명, 19건), 위약군 16.00%(8/50명, 8건)으로 군간 통계적으로 유의한 차이가 없음(p=0.8171).

2) 약물이상반응

- 5.03%(10/199, 12건), 투여군 별로는 0.1mg군 8.16%(4/49명, 5건), 0.3 mg군 4.00%(2/50명, 2건), 0.5mg군

6.00%(3/50명, 4건), 위약군 2.00%(1/50명, 1건)로 군간 통계적으로 유의한 차이가없음($p=0.4794$).

- 3) 중대한 이상반응: 0.1mg군과 0.3mg군에서 'Hospitalization or prolongation of existing hospitalization' 각 2건, 1건씩 발현되었으나 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음($p=0.1960$). 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았음
- 4) 임상시험용의약품의 투여중단을 초래한 이상반응은 0.1mg 대상자 1명에서 1건(PT: Vaginal infection) 발생하였으나, 중대한 이상반응은 아니었으며 소실되었음을 확인
- 5) 주의깊게 볼 이상반응(저혈당, 요로감염, 생식기감염, 빈뇨, 다뇨)
 - 요로감염 ; 위약군 1명 1건, 다뇨 : 0.5mg군 1명 1건, 생식기감염은 0.1mg군/0.3mg군/0.5mg군 각 1명 1건. 저혈당, 빈뇨 발생한 대상자 없음
- 6) 임상적으로 유의한 실험실적 검사의 비정상
 - 0.1mg군 1명 총 2건(ALT, AST) 발생. 이상반응으로 수집
 - 0.3mg군 1명, 0.5mg군 1명 총 2명 2건(Triglyceride 상승)으로 이상반응으로 수집
- 7) 활력 징후 결과(수축기 및 이완기혈압, 맥박, 체온변화량)에서 투여군 간 통계적으로 유의한 차이는없었으며, 베이스라인 이후 실시한 심전도검사와 신체검사에서 임상적으로 유의한 비정상상으로 판단된 경우는 없었음.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 2상(DW_DWP16001201) 및 3상(DW_DWP16001301) 임상시험에 대한 안전성 통합 분석과 2상(DW_DWP16001201) 및 3건의 3상 임상시험(DW_DWP16001201, DW_DWP16001301, DW_DWP16001302, DW_DWP16001303)에 대한 안전성 통합 분석을 실시함
- 2상(DW_DWP16001201) 및 3상(DW_DWP16001301) 임상시험에 대한 안전성 통합 분석결과
 - (ADR) DWP16001 투약 후 발생한 18건을 SOC 별로 살펴보면, 'Infections and infestations'가 2.16%(5/232명)에서 5건, 'Gastrointestinal disorders', 'Renal and urinary disorders', 'Reproductive system and breast disorders' 모두 1.29%(3/232명)에서 3건씩, 'Investigations' 0.43%(1/232명)에서 2건, 'Blood and lymphatic system disorders', 'Metabolism and nutrition disorders' 모두 0.43%(1/232명)에서 1건씩 발생함. PT 기준으로는 'Vaginal infection' 1.29%(3/232명)에서 3건, 'Pruritus genital' 0.86%(2/232명)에서 2건, 이 외는 모두 0.43%(1/232명)에서 1건씩 발생함. Placebo 투여 후 ADR 11건 발생. SOC 별로 살펴보면, 'Infections and infestations'가 2.24%(3/134명)에서 4건, 'Gastrointestinal disorders', 'Renal and urinary disorders' 모두 1.49%(2/134명)에서 2건씩, 'Investigations', 'Eye Disorders', 'Skin and subcutrition disorders' 모두 0.75%(1/134명)에서 1건씩 발생함. PT 기준으로는 'Vaginal infection', 'Dyspepsia' 등 모두 0.75%(1/134명)에서 1건씩 발생함.
 - (SAE) DWP16001 투약 후 발생한 6건을 SOC 별로 살펴보면, 'Injury, poisoning and procedural complications' 1.72%(4/232명)에서 4건, 'Musculoskeletal and connective tissue disorders' 0.86%(2/232명)에서 2건 발생함. PT 별로는 'Ligament rupture' 0.86%(2/232명)에서 2건, 이 외는 모두 0.43%(1/232명)에서 1건씩 발생함. Placebo 투여 후 SAE 2건을 SOC 별로 살펴보면, 'Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)', 'Skin and subcutaneous tissue disorders' 에서 모두 1.72%(4/232명)에서 1건씩 발생함. PT 별로는 'Uterine leiomyoma', 'Skin ulcer' 모두 0.75%(1/134명)에서 1건씩 발생함.
 - (주의깊게 확인할 이상반응(TEAE(AESI)) DWP16001 투약 후 발생한 6건을 SOC 별로 살펴보면, 'Infections and infestations' 2.16%(5/232명)에서 5건, 'Renal and urinary disorders' 0.43%(1/232명)에서 1건 발생함. PT 별로는 'Vaginal infection' 1.29%(3/232명)에서 3건, 그 외 'Cystitis', 'Pyelonephritis', 'Polyuria' 모두 0.43%(1/232명)에서 1건씩 발생함. Placebo 투여 후 발생한 TEAE(AESI) 2건을 SOC 별로 살펴보면,

‘Infections and infestations’, ‘Renal and urinary disorders’ 모두 0.75%(1/134명)에서 1건씩 발생함. PT 별로는 ‘Urinary tract infection’, ‘Pollakiuria’ 모두 0.75%(1/134명)에서 1건씩 발생함.

- 2상(DW_DWP16001201) 및 3건의 3상 임상시험(DW_DWP16001201, DW_DWP16001301, DW_DWP16001302, DW_DWP16001303)에 대한 안전성 통합 분석결과
 - (ADR) DWP16001 투약 후 발생한 25건을 SOC 별로 살펴보면, ‘Infections and infestations’가 1.71%(8/467명)에서 8건, ‘Gastrointestinal disorders’, ‘Renal and urinary disorders’, ‘Reproductive system and breast disorders’ 모두 0.64%(3/467명)에서 3건씩, ‘Investigations’ 0.43%(2/467명)에서 3건, ‘Nervous system disorders’ 0.43%(2/467명)에서 2건, ‘Blood and lymphatic system disorders’, ‘Metabolism and nutrition disorders’, ‘Skin and subcutaneous tissue disorders’ 모두 0.21%(1/467명)에서 1건씩 발생함. PT 기준으로는 ‘Vaginal infection’ 1.07%(5/467명)에서 5건, ‘Cystitis’, ‘Pruritus genital’ 모두 0.43%(2/467명)에서 2건씩, 이외는 모두 0.21%(1/467명)에서 1건씩 발생함.
 - (SAE) DWP16001 투약 후 발생한 9건을 SOC 별로 살펴보면, ‘Injury, poisoning and procedural complications’ 0.86%(4/467명)에서 4건, ‘Musculoskeletal and connective tissue disorders’ 0.43%(2/467명)에서 2건, ‘Cardiac disorders’, ‘Gastrointestinal disorders’, ‘Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)’ 모두 0.21%(1/467명)에서 1건씩 발생함. PT 별로는 ‘Ligament rupture’ 0.43%(2/467명)에서 2건, 이외는 모두 0.21%(1/467명)에서 1건씩 발생함. 모두 중대한 약물이상반응(SADR)은 아닌 것으로 판단되었음
 - (주의깊게 확인할 이상반응(TEAE(AESI)) DWP16001 투약 후 발생한 10건을 SOC 별로 살펴보면, ‘Infections and infestations’ 1.71%(8/467명)에서 8건, ‘Metabolism and nutrition disorders’, ‘Renal and urinary disorders’ 모두 0.21%(1/467명)에서 1건씩 발생함. PT 별로는 ‘Vaginal infection’ 1.07%(5/467명)에서 5건, ‘Cystitis’ 0.43%(2/467명)에서 2건, ‘Pyelonephritis’, ‘Hypoglycaemia’, ‘Polyuria’ 모두 0.21%(1/467명)에서 1건씩 발생하였으며, 이 중 ‘Hypoglycaemia’ 1건을 제외하고는 모두 주의깊게 확인할 약물이상반응(ADR(AESI))이었음

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

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1건의 2상과 3건의 3상(1건의 연장 임상시험 포함)의 결과로 유효성을 입증함
- 2상 임상시험(DW_DWP16001201)에서 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 12주 후 HbA1c 변화량에서 Placebo군 대비 모든 DWP16001 용량군에서 통계적으로 유의함을 확인함. 이차 평가변수인 임상시험용 의약품 투여 후 4주, 8주 시점의 HbA1c 변화량, 4주, 8주, 12주 시점의 베이스라인 대비 FPG 변화량, HbA1c < 7.0%를 달성한 시험대상자의 비율, 치료적 반응(베이스라인 HbA1c - 각 평가시점의 HbA1c > 0.5%)을 달성한 시험대상자의 비율도 모든 시점 및 모든 DWP16001 용량군에서 Placebo군 대비 통계적으로 유의한 차이가 있었음.
- 3상 임상시험(DW_DWP16001301)에서 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 24주 시점의 HbA1c 변화량에서 DWP16001 0.3 mg 군과 Placebo군 간 차이(LS Mean Difference (95% CI))는 -0.99(-1.24, -0.74)%p로 통계적으로 유의한 차이를 보여, Placebo군 대비 DWP16001 0.3 mg 군의 우월성을 입증함. 또한, 모든 이차 평가변수 항목에서 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 모든 시점에서 Placebo군 대비 DWP16001 0.3 mg 군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었음
- 3상 임상시험(DW_DWP16001302)에서 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 24주 시점의 HbA1c 변화량에서 두 군간 차이(LS Mean Difference / DWP16001 0.3 mg 군-dapagliflozin 10

mg 군)에 대한 95% 신뢰구간의 상한은 0.12%p로 비열등성 마진 0.35 보다 작아 dapagliflozin 10 mg 군 대비 DWP16001 0.3 mg 군의 비열등함을 입증함. 또한 FPG를 포함한 대부분의 이차 유효성 평가변수 항목에서 DWP16001 0.3 mg 군과 dapagliflozin 10 mg 군 간 유사한 결과를 보였음. 연장 임상시험(DW_DWP16001302_Ext)에서 기저시점 대비 임상시험용 의약품 투여 후 각 평가시점의 HbA1c, FPG 변화량은 모든 평가시점에서 군내 통계적으로 유의한 차이를 보여, DWP16001 0.3 mg의 장기적인 유효성이 확인되었음.

- 3상 임상시험(DW_DWP16001303)에서 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 24주 시점의 HbA1c 변화량에서 두 군간 차이(LS Mean Difference / DWP16001 0.3 mg 군-dapagliflozin 10 mg 군)에 대한 95% 신뢰구간의 상한이 0.06%p로 비열등성 마진 0.35 보다 작아 DWP16001 0.3 mg 군이 dapagliflozin 10 mg 군 대비 비열등함을 입증함. 또한 FPG를 포함한 대부분의 이차 유효성 평가변수 항목에서 DWP16001 0.3 mg 군과 dapagliflozin 10 mg 군 간 유사한 결과를 보였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 평가가 실시된 5건의 1상, 1건의 2상 및 3건의 3상 임상시험에서 인구통계학적 변수 및 기저상태 특성에서 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 있었던 항목은 없었음.
- 3상 임상시험(DW_DWP16001301)에서 이상반응, 약물이상반응, 중대한 이상반응의 발현율에서 DWP16001 0.3 mg 군과 Placebo군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 임상시험용 의약품의 투여 중단을 초래한 이상반응 및 약물이상반응, 사망을 초래한 이상반응 및 약물이상반응은 발생하지 않았으며, 요로/생식기 감염 등 SGLT2 inhibitor 계열 약물에서 주의깊게 확인할 이상반응(TEAE(AESI))에 대해서도 Placebo군 대비 임상적으로 유의할 만한 발현율은 보이지 않았음.
- 3상 임상시험(DW_DWP16001302)에서 이상반응, 중대한 이상반응 발현율에서 DWP16001 0.3 mg 군, dapagliflozin 10 mg 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 약물이상반응 발현율은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었으나, dapagliflozin 10 mg 군에서 발현율이 높게 나타났음. 본 임상시험에서 중대한 이상반응이 3건('Mechanical ileus', 'Prostate cancer', 'Benign prostatic hyperplasia') 발생하였으며, 임상시험용 의약품의 투여 중단을 초래한 이상반응은 dapagliflozin 10 mg 군 1명에서 1건('Prostate cancer')이 발생하였음. 중대한 약물이상반응 임상시험용 의약품의 투여 중단을 초래한 약물이상반응, 사망을 초래한 이상반응 및 약물이상반응은 발생하지 않았음. 요로/생식기 감염 등 SGLT2 inhibitor 계열 약물에서 주의깊게 확인할 이상반응에 대해서도 dapagliflozin 10 mg 군 대비 낮은 발현율을 보였음.
- 3상 임상시험(DW_DWP16001302)과 연장 임상시험(DW_DWP16001302_Ext)의 전체 기간(52주) 동안 확인된 안전성 평가 결과, 군간 이상반응 발현율은 dapagliflozin 10 mg / DWP16001 0.3 mg 군 대비 DWP16001 0.3 mg / DWP16001 0.3 mg 군에서 높게 나타났으나, 이는 시험약 DWP16001 0.3 mg의 투여 이후 발생한 이상반응만 고려하여 도출된 결과로, 실제로 앞서 실시된 3상 임상시험(DW_DWP16001302, 24주)과 연장 임상시험(DW_DWP16001302_Ext, 28주) 모두에서 군간 이상반응 발현율이 유사하였음
- 3상 임상시험(DW_DWP16001303)에서 이상반응 및 약물이상반응, 주의깊게 확인할 이상반응 및 약물이상반응, 중대한 이상반응에 대한 발현율에서 DWP16001 0.3 mg 군, dapagliflozin 10 mg 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 본 임상시험에서 중대한 이상반응은 총 8건('Angina pectoris' 2건, 'Intraductal papilloma of breast', 'Hepatocellular carcinoma', 'Duodenal ulcer', 'Pain', 'Wrist fracture', 'Hepatic enzyme increased' 모두 동일하게 1건씩) 발생하였으며, 중대한 약물이상반응, 임상시험용 의약품의 투여 중단을 초래한 이상반응 및 약물이상반응, 사망을 초래한 이상반응 및 약물이상반응은 발생하지 않았음. 기타 안전성 평가 항목에서 실험실 검사, 심전도 검사 결과 상 이상으로 인해 보고된 이상반응은 모두 임상시험용 의약품과 인과관계가 없는 것으로 확인되었음
- 1건의 2상 및 3건의 3상 임상시험에 대한 통합 분석 결과, 분석에 포함된 임상시험에서 무작위배정 후 발현된 이상반응 발현율은 22.27%(104/467명, 149건), 약물이상반응 발현율은 4.93%(23/467명, 25건), 중대한 이상반응 및 주의깊게 확인할 약물이상반응(ADR(AESI)) 발현율은 모두 1.93%(9/467명, 9건), 주의깊게 확인할 이상반응

(TEAE(AESI)) 발현율은 2.14%(10/467명, 10건), 중도탈락을 야기한 이상반응 발현율은 0.21%(1/467명, 1건) 임. 주의깊게 확인할 이상반응 중 요로/생식기 감염에 대한 발현율은 1.71%(8/467명, 8건), 저혈당 및 다뇨증에 대한 발현율은 모두 0.21%(1/467명, 1건)임. 무작위배정 후 발현된 이상반응 중 5% 이상의 발현율을 보이는 이상반응은 없었음.

- 2상 및 3상 임상시험에 대한 통합분석 및 연장 임상시험에서 3-point MACE(cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke)에 대한 발현율을 확인한 결과, 분석에 포함된 임상시험에서 DWP16001 투여 후 3-point MACE는 발현되지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- DWP16001을 건강한 성인에게 투여한 1상 임상시험 결과에서 양호한 안전성, 내약성 및 약리학 효과가 확인되었고, 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 실시된 2상 임상시험에서 위약 대비 우수한 혈당 강하 효과 및 양호한 안전성이 확인되어 제 2형 당뇨병 환자에게 유익할 것으로 기대됨
- 1상 단회 및 반복 투여시험(DW_DWP16001001)에서 DWP16001 0.2 - 5 mg 범위에서 1일 1회 단회 투여 시, 그리고 DWP16001 0.1 mg - 2 mg 범위에서 1일 1회 15일간 경구 투여 시 양호한 안전성 및 내약성을 가진 것으로 판단됨. 2건의 1상 약물상호작용시험에서 DWP16001은 metformin 병용 시(DW_DWP16001102) 또는 gemigliptin 및 metformin과 병용 시(DW_DWP16001104) 약동학/약력학적으로 약물상호작용은 없는 것으로 판단되었고, 양호한 안전성 및 내약성이 있는 것으로 판단됨. 더불어, 1건의 1상 생물학적동등성시험(DW_DWP16001105)에서 DWP16001 0.3 mg 1정과 DWP16001 0.1 mg 3정의 단독 투여 시 이상반응 및 약물이상반응 발현율에서 순서군간 유의한 차이는 관찰되지 않았고, 안전성/내약성은 양호한 것으로 판단되었음
- DWP16001로 실시한 임상시험 결과를 종합적으로 검토해 보았을 때 DWP16001의 유익성/위험성 평가는 긍정적이며, 제 2형 당뇨병 치료제로서 안전하고 효과적인 약물로 판단됨

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 품목인 이나보글리플로진은 신장 포도당 재흡수를 담당하는 주요 수송체인 SGLT2(sodium-glucose co-transporter 2)에 대하여 선택적이며, 가역적인 저해제로, 신약으로 품목허가 신청함
- 해당 품목은 '혁신형 제약기업 개발 신약'으로 '20.10.22.에 신속심사 대상 의약품으로 지정받았음
- 동일 기전 유사제제로 국내에는 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 이프라글리플로진, 에르투글리플로진이 허가되어 있음
- 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절에 대한 단독요법 및 병용요법(메트포르민, 메트포르민+제미글립틴)에 대한 안전성과 유효성 입증에 위하여 5건의 1상, 1건의 2상, 3건의 3상 시험을 수행하였음
- 위약 대조 임상시험 결과 위약 대비 우월성을 입증하였고, 병용요법(메트포르민, 메트포르민+제미글립틴) 임상시험 결과 활성대조약(다파글리플로진) 대비 비열등함을 입증함
- 안전성 평가 결과, 위약 또는 활성대조약 대비 유의한 안전성 이슈는 관찰되지 않았음
- 신기능 저하 제2형 당뇨병환자 대상 임상시험 결과, PK 결과 신기능 차이에 따른 유의적 차이는 보이지 않았으나 뇨 포도당 배설이 신기능 중등도별로 감소하는 것으로 나타났고 중등증 신장에 군부터 뇨 포도당 배설량이 확연히 낮아지는 것을 확인하였음. 건강한 성인 대상 시험에서 동일 용량 투여 시 PK 및 PD 결과, 유사 계열 약물의 결과, 그리고 3상 임상시험에서 신기능 정상과 경증 환자의 당화혈색소 하위분석 결과 등을 종합적

으로 고려했을 때 경증 환자에서의 용량조절은 필요하지 않다고 판단됨

- 따라서 신청품목의 안전성 및 유효성은 품목허가를 위하여 인정 가능할 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)대웅제약	허가일	2022.11.30.
제품명	엔블로정0.3밀리그램(이나보글리플로진)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V3.0 (2022.11.24.)
주성분 및 함량	1 정(78 mg) 중, 이나보글리플로진 0.3 mg		
효능·효과	이 약은 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다. - 단독요법 - 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 요로감염	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부분서 ·전문가용 설명서 ·환자용 설명서
· 생식기 감염	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부분서 ·전문가용 설명서 ·환자용 설명서
· 저혈당증	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부분서 ·전문가용 설명서 ·환자용 설명서
· 다뇨 및 빈뇨	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부분서 ·전문가용 설명서 ·환자용 설명서
· 케톤산증	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부분서 ·전문가용 설명서 ·환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 뼈 골절	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	-

· 하지 절단	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 신 기능 장애	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 간 손상	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 췌장염	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 소아 및 청소년에서 사용경험	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 고령자에서 사용 경험	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 임부 및 수유부에서 사용 경험	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 간 기능 장애를 가진 환자에서 사용 경험	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 신 기능 장애를 가진 환자에서 사용 경험	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 심부전을 가진 환자에서 사용 경험	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서

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