

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2017.08.18	접수번호	20170145644 20170182915
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약		
신청인 (회사명)	한국엠에스디(유)		
제 품 명	스테글라트로정5밀리그램 스테글라트로정15밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에르투글리플로진L-피로글루탐산		
제 조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제 형/함량	이 약 1정(104mg, 312mg) 중 주성분 에르투글리플로진L-피로글루탐산 별규 6.477mg, 19.431mg		
신청 사항	효능효과	<p>이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.</p> <p>2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다. - 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없으며 2제 요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우, 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴과 이 약을 병]용투여한다. - 메트포르민과 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다. - 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴과 이 약을 병용투여한다. 	
	용법용량	<p>이 약의 권장 시작용량은 단독요법 및 메트포르민 등 다른 혈당 강하제와의 병용요법에 대하여 1일 1회 5 mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 아침에 경구투여 한다. 이 약 5 mg에 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 15 mg으로 증량할 수 있다.</p>	

		<p>체액량 감소가 있는 환자는 이 약을 복용하기 전에 체액량을 교정하여야 한다. [사용상의 주의사항, 2. 신중투여 3) 저혈압 항 및 3. 이상반응 2) 특정 이상반응 ① 체액량 감소 항 참조].</p> <p>특수집단</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 신장애헌자 이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르며, 중등증의 신장애헌자에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60mL/min/1.73 m² 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60mL/min/1.73 m² 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다. 경증의 신장애헌자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. ● 간장애헌자 경증 또는 중등도의 간장애헌자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애헌자에 대하여 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않는다. ● 고령자 연령에 따른 이 약의 용량조절은 권장되지 않는다. 체액량 감소 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다. [사용상의 주의사항, 8. 고령자에 대한 투여 항 참조].
최종 허가 사항	허가일자	2018.08.17
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조

국외 허가현황	해당없음		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	정희정, 백대현, 오정원
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 임상미, 송영미, 최돈웅 (기시) 김정현, 송영미, 최돈웅
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이영재, 한혜진, 최희정, 이수정

* 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 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.

1. 이 약은 단독요법으로 투여한다.

2. 이 약은 다음의 경우 병용요법으로 투여한다.

- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.

- 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없으며 2제 요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우, 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴과 이 약을 병용투여한다.

- 메트포르민과 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴 병용요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.

- 이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴과 이 약을 병용투여한다.

○ 용법·용량

이 약의 권장 시작용량은 단독요법 및 메트포르민 등 다른 혈당 강하제와의 병용요법에 대하여 1일 1회 5 mg이다. 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 아침에 경구투여 한다. 이 약 5 mg에 내약성이 우수하면서 추가적인 혈당조절이 필요한 경우, 이 약 용량을 1일 1회 15 mg으로 증량할 수 있다.

체액량 감소가 있는 환자는 이 약을 복용하기 전에 체액량을 교정하여야 한다. [사용상의 주의사항, 2. 신중투여 3) 저혈압 항 및 3. 이상반응 2) 특정 이상반응 ① 체액량 감소 항 참조].

특수집단

● 신장애회자

이 약의 유효성은 신기능에 따라 다르며, 중등증의 신장애회자에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 추정 사구체 여과율(eGFR)이 60mL/min/1.73 m² 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60mL/min/1.73 m² 미만인 경우에는 이 약을 중단해야 한다.

경증의 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

- 간장애환자

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

- 고령자

연령에 따른 이 약의 용량조절은 권장되지 않는다. 체액량 감소 위험을 고려해야 한다. 75세 이상의 환자에 대한 치료 경험이 제한적이므로 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다. [사용상의 주의사항, 8. 고령자에 대한 투여 항 참조].

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 심각한 과민반응 병력이 있는 환자
- 2) 제1형 당뇨병 또는 당뇨병성 케토산증 환자
- 3) 추정 사구체 여과율(eGFR)이 30 mL/min/1.73 m²미만인 환자, 말기 신장 질환(end stage renal disease) 또는 투석 중인 환자
- 4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 급성신장손상 및 신기능장애

이 약은 혈관내 유효 혈액량 감소와 신기능 장애를 유발할 수 있다. 외국의 시판후 조사에서 SGLT2 저해제를 투여한 뒤 급성 신장손상이 보고되었으며, 일부는 입원과 투석을 필요로 하였다. 이 약을 투여하기 전에 혈액량 감소, 만성 신부전, 울혈성 심부전 및 병용약물(예: 이뇨제, 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제, 안지오텐신수용체차단제(ARBs), 비스테로이드성소염제(NSAIDs))와 같이 환자에게 급성신장손상을 일으키기 쉬운 요인이 있는지 고려해야 한다. 급성 신장손상을 일으키기 쉬운 경구 섭취 감소(예: 급성 질환, 금식) 또는 체액 손실(예: 위장질환, 과도한 열 노출)이 일어날 경우 일시적 투약 중단을 고려하고, 급성 신장손상이 발생하는지 모니터링한다. 만약 급성신장손상이 발견되는 경우, 이 약의 치료를 즉시 중단하고 조치해

야 한다. 이 약은 혈청 크레아티닌 수치를 높이고 eGFR을 감소시킨다. 기저상태에서 중등도 신장장애를 가진 환자에서 평균값이 더 크게 변화하였다 [3. 이상반응 항 참조]. 신기능 이상은 이 약의 투여를 시작한 이후 발생할 수 있다.

사구체 여과율(eGFR)이 60 mL/min/1.73 m²미만인 환자에게 이 약을 사용하지 않는다. 사구체 여과율(eGFR)이 계속적으로 60 mL/min/1.73 m²미만일 경우에는 이 약을 중단해야 한다.

신기능 모니터링

이 약의 유효성은 작용기전 때문에 신기능에 의존적이다. 또한 이 약은 혈중 크레아티닌을 증가시키고 사구체여과율(eGFR)을 감소시킨다. 그러므로 신기능 평가는 다음과 같이 권장된다:

- 이 약 투여를 시작하기 전 및 투여 중 정기적으로.
- 신기능을 감소시킬 수 있는 의약품 병용투여 전 및 그 이후 정기적으로.
- eGFR 60 mL/min/1.73 m²미만의 환자는 보다 빈번하게 한다.

2) 심부전

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

3) 저혈압

이 약은 혈관내 유효 혈액량 감소를 유발한다. 따라서 이 약의 투여를 시작한 이후 증상성 저혈압이 나타날 수 있으며 특히 신기능 장애인(eGFR 60 mL/min/1.73 m²미만), 65세 이상 고령자, 수축기 혈압이 낮은 환자 및 이뇨제 복용자의 주의가 필요하다. 체액량 감소가 있는 환자는 이 약을 복용하기 전에 체액량을 교정하여야 한다. 이 약을 투여하는 동안 저혈압의 증상 및 징후를 모니터링 하여야 한다.

4) 케토산증

신속한 입원을 필요로 하고 생명을 위협하는 중대한 케토산증이 이 약의 임상시험에서 보고되었으며, SGLT2 저해제를 복용한 제 1형 및 2형 당뇨병 환자의 임상시험과 시판후 조사에서도 증례가 확인되었다. 임상시험 중 이 약을 투여받는 환자 3,409명 중 3명(0.1%)에서 케토산증이 보고되었고 대조군에서는 0%가 보고되었다.

혈당수치가 250mg/dL 보다(14 mmol/L) 낮더라도 이 약으로 인해 케토산증이 발생할 수 있으므로 이 약을 투약한 환자에서 심각한 대사성 산증의 증상 및 증후가 있으면 혈당 수치와 관계없이 케토산증 검사를 실시해야 한다. 만약 케토산증으로 의심되는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 환자의 상태를 평가하고 적절한 조치를 신속하게 취해야 한다. 케토산증의 치

료는 인슐린과 체액 및 탄수화물의 보충이 필요할 수 있다.

케토산증의 증상 및 증후는 탈수 및 중증의 대사성 산증과 일치하고 오심, 구토, 상복부 통증, 전신권태 및 호흡곤란을 포함한다. 일부의 보고에서 케토산증을 유발한 요인으로 인슐린 용량 감소, 급성 열성질환, 질병이나 수술로 인한 열량섭취 제한, 인슐린 결핍을 일으키는 췌장장애 (예: 제 1형 당뇨병, 췌장염 또는 췌장 수술 병력) 및 알코올 남용 등이 확인되었다.

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

5) 생식기 진균 감염

이 약은 생식기 진균 감염의 위험을 높인다. SGLT2 저해제 임상시험에서 생식기 진균 감염의 병력이 있는 환자와 포경수술을 받지 않은 남성에서 생식기 진균 감염이 더 발생하기 쉽다 [3. 이상반응 항 참조]. 적절히 모니터링하고 치료해야 한다.

3. 이상반응

1) 임상시험

이 약 5 mg 및 15 mg을 평가한 위약 대조 연구의 통합 분석

26주간 진행된 3건의 위약 대조 임상시험으로부터 얻은 자료를 표1에 나타내었다. 이 약은 이 중 1건의 연구에서 단독요법으로 사용되었고, 2건의 연구에서 병용요법으로 사용되었다 [13. 전문가를 위한 정보 3] 임상시험 정보 참조]. 이 자료에서 1,029명의 환자가 이 약을 투여하였고 평균 투여기간은 약 25주였다. 환자는 이 약 5 mg(n=519), 이 약 15 mg(n=510), 또는 위약 (n=515)을 1일 1회 투여 받았다. 환자 평균 연령은 57세였고 75세 이상은 전체의 2%였다. 53%가 남자였으며 백인 73%, 아시아인 15%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 7%였다. 연구 시작시점에 평균 당뇨 유병기간은 7.5년이었으며 평균 HbA1c는 8.1%였고, 19.4%에서 당뇨병성 미세혈관 합병증이 확인되었다. 기저치에서 신장 기능은 모든 군에서 평균 eGFR 88.9 mL/min/1.73 m²로 정상 또는 경증의 신기능 이상자가 97%였고 중등증 신기능 이상자는 환자의 3%였다.

표 1은 이 약의 사용과 관련된 일반적인 이상 반응을 보여 준다. 이러한 이상반응은 베이스라인에서 나타나지 않았고 위약보다는 이 약에서 더 흔하게 나타났으며 이 약을 투여한 환자에서 적어도 2% 이상으로 나타났다.

표1. 3개의 26주 위약대조연구1로부터 이 약 투여군에서 2% 이상 보고된 이상반응

이상반응	위약 N=515 (%)	이 약 5 mg N=519 (%)	이 약 15 mg N=510 (%)
여성 생식기 진균감염 ²	3.0%	9.1%	12.2%
남성 생식기 진균감염 ³	0.4%	3.7%	4.2%
요로 감염 ⁴	3.9%	4.0%	4.1%
두통	2.3%	3.5%	2.9%
질 소양증 ⁵	0.4%	2.8%	2.4%
증가된 배뇨 ⁶	1.0%	2.7%	2.4%
비인두염	2.3%	2.5%	2.0%
등 통증	2.3%	2.5%	2.0%
체중 감소	1.0%	1.2%	2.4%
목마름 ⁷	0.6%	2.7%	1.4%

1 3개의 위약대조연구는 1개의 단독요법 연구와 2개의 병용요법 연구(메트포르민, 메트포르민 및 시타글립틴)를 포함한다.

2 여성 생식기 진균감염은 다음의 이상반응을 포함한다; 생식기칸디다증, 생식기진균감염, 질 감염, 외음염, 외음질칸디다증, 외음질진균감염, 외음질염. 백분율은 각 그룹의 여성 피험자의 수를 분모로 하여 계산되었으며, 각각 위약(N=235), 이 약 5 mg(N=252), 이 약 15 mg(N=245) 이었다.

3 남성 생식기 진균감염은 다음의 이상반응을 포함한다; 칸디다성귀두염, 귀두포피염, 생식기 감염 및 생식기진균감염. 백분율은 각 그룹의 남성 피험자의 수를 분모로 하여 계산되었으며, 각각 위약(N=280), 이 약 5 mg(N=267), 이 약 15 mg(N=265) 이었다.

4 요로감염은 다음의 이상반응을 포함한다; 방광염, 배뇨통, 연쇄상구균성 요로감염, 요도염, 요로감염

5 질 소양증은 다음의 이상반응을 포함한다; 외음질 소양증, 생식기 소양증. 백분율은 각 그룹의 여성피험자의 수를 분모로 하여 계산되었으며, 각각 위약(N=235), 이 약 5mg(N=252), 이 약 15mg(N=245) 이었다.

6 증가된 배뇨는 다음의 이상반응을 포함한다; 빈뇨증, 절박뇨, 다뇨증, 뇨량 증가 및 야뇨증

7 목마름은 다음의 이상반응을 포함한다; 목마름(thirst), 입마름(dry mouth), 조갈증 및 마른 목(dry throat).

2) 특정 이상반응

① 체액량 감소

이 약은 삼투성 이뇨를 일으키고, 이로 인해 특히 신장 기능이 저하된(eGFR 60 mL/min/1.73 m²미만) 환자에서 혈관 내 용적 감소 및 체액량 감소 관련 이상반응을 유발할 수 있다. 중등도 신장에 환자 대상의 임상시험에서 체액량 감소 관련 약물이상반응(예, 탈수, 체위성어지러움증, 실신전상태, 실신, 저혈압 및 기립성저혈압) 발생율은 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군,

위약 군에서 각각 4.4%, 1.9%, 0%였다. 이 약은 용적 감소의 위험이 높은 환자에서 저혈압의 위험을 높일 수 있다.

② 케토산증

임상시험에서 케토산증은 이 약 투여 환자 3,409명 중 3명(0.1%), 대조약 투여 환자 0명(0.0%)에서 관찰되었다

③ 신기능 장애

이 약의 사용은 혈청 크레아티닌의 증가 및 eGFR 감소와 관련이 있다 [표 2 참조]. 기저상태에서 중등도 신장장애를 가진 환자는 평균값이 더 크게 변화하였다; 이 변화는 치료 중단 후 회복되는 것으로 관찰되었다.

표 2. 26주간 진행된 3건의 위약 대조 임상시험, 26주간 진행된 1건의 중등도 신장장애 환자 대사의 임상시험의 통합 분석 자료에서 혈청 크레아티닌과 eGFR의 기저상태 대비 변화

		26주 위약 대조 연구의 통합 분석		
		이 약 5 mg	이 약 15 mg	위약
		N = 519	N = 510	N = 515
기저상태 평균	크레아티닌(mg/dL)	0.82	0.82	0.83
	eGFR(mL/min/1.73 m ²)	88.2	89.0	89.5
6주 시 변화	크레아티닌(mg/dL)	0.03	0.03	0.00
	eGFR(mL/min/1.73 m ²)	-2.7	-3.1	-0.3
26주 시 변화	크레아티닌(mg/dL)	0.00	0.01	-0.01
	eGFR(mL/min/1.73 m ²)	0.5	-0.6	0.7
		26주 중등도 신장장애 연구		
		이 약 5 mg	이 약 15 mg	위약
		N = 158	N = 155	N = 154
기저상태 평균	크레아티닌(mg/dL)	1.38	1.37	1.39
	eGFR(mL/min/1.73 m ²)	46.8	46.9	46.0
6주 시 변화	크레아티닌(mg/dL)	0.11	0.12	-0.02
	eGFR(mL/min/1.73 m ²)	-3.2	-4.1	0.6
26주 시 변화	크레아티닌(mg/dL)	0.08	0.10	0.02
	eGFR(mL/min/1.73 m ²)	-2.7	-2.6	0.0

신장 관련 이상반응(예, 급성 신장 손상, 신장장애, 급성 전신장성 부전(acute prerenal failure))이 이 약을 투여한 환자, 특히 중등도 신장장애 환자에서 발생할 수 있고, 중등도 신장장애 환자에서 신장 관련 약물이상반응의 발생률은 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군, 위약 군에서 각각 2.5%, 1.3%, 0.6%였다.

④ 하지혈단

단독 투여 연구와 다른 혈당강하제와 병용 연구 임상 3상시험 7개에서 비 외상성 하지혈단이 보고되었으며 대조군 1,450에서 1(0.1%), 이 약 5mg 투여군 1,716에서 3(0.2%), 이 약 15mg 투여군 1,693에서 8(0.5%)가 보고되었다.

⑤ 저혈당

저혈당의 발생률을 임상시험 별로 표3에 나타내었다.

표3. 위약 또는 활성약 대조 임상시험에서 관찰된 전체* 저혈당 및 중증† 저혈당의 발생률

단독요법 (26 주)	이 약 5 mg (N = 156)	이 약 15 mg (N = 152)	위약 (N = 153)
전체 [N (%)]	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.7)
중증 [N (%)]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
메트포르민과 병용 (26 주)	이 약 5 mg (N = 207)	이 약 15 mg (N = 205)	위약 (N = 209)
전체 [N (%)]	15 (7.2)	16 (7.8)	9 (4.3)
중증 [N (%)]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
메트포르민 및 시타글립틴과 병용 (26 주)	이 약 5 mg (N = 156)	이 약 15 mg (N = 153)	위약 (N = 153)
전체 [N (%)]	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.3)
중증 [N (%)]	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)
중등도 신장에 환자에서 인슐린 및/또는 인슐린 분비 촉진제 병용 (26 주)	이 약 5 mg (N = 148)	이 약 15 mg (N = 143)	위약 (N = 133)
전체 [N (%)]	53 (35.8)	39 (27.3)	48 (36.1)
중증 [N (%)]	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (2.3)

* 전체 저혈당 사건: 혈장 또는 모세혈관 포도당 70 mg/dL (3.9 mmol/L) 이하

† 중증 저혈당 사건: 혈중 포도당과 상관 없이 발작을 경험하거나 의식을 잃거나 타인의 도움이 필요한 사건

⑥ 생식기 진균 감염

3건의 위약 대조 임상시험의 통합 분석에서 여성 생식기 진균 감염(예, 생식기칸디다증, 생식기진균감염, 질감염, 외음염, 외음질칸디다증, 외음질진균감염, 외음질염)은 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군, 위약 군에서 각각 9.1%, 12.2%, 3.0% 발생하였다. 여성에서 생식기 진균 감염 때문에 투여를 중단한 환자는 이 약 투여 환자 및 위약 투여 환자의 각각 0.6% 및 0%였다 [4. 일반적 주의, 3) 생식기 진균 감염 항 참조].

동일한 3건의 위약 대조 임상시험의 통합 분석에서 남성 생식기 진균 감염(예, 칸디다성귀두

염, 귀두포피염, 생식기감염 및 생식기진균감염)의 발생률은 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군, 위약 군에서 각각 3.7%, 4.2%, 0.4%였다. 남성 생식기 진균 감염은 포경수술을 받지 않은 남성들에서 더 흔했다. 남성에서 생식기 진균 감염 때문에 투여를 중단한 환자는 이 약 투여 환자 및 위약 투여 환자의 각각 0.2%와 0%였다. 이 약을 투여받은 남성환자 1729중 8(0.5%)에서 포경이 보고되었다 [4. 일반적 주의, 3) 생식기 진균 감염 항 참조].

⑦ 실험실적 검사

저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 상승

3건의 위약 대조 임상시험의 통합 분석에서 이 약 투여 환자에서 LDL-C값이 용량 의존적으로 증가하는 것이 관찰되었다. 위약 군과 비교한 LDL-C의 기저상태 대비 변화 백분율 평균은 이 약 5 mg 군과 이 약 15 mg 군에서 각각 2.6%와 5.4%였다. 기저상태 LDL-C 평균 범위는 모든 치료군에서 96.6 - 97.7 mg/dL였다.

헤모글로빈 상승

3건의 위약 대조 임상시험의 통합 분석에서 헤모글로빈 수치의 기저상태 대비 평균변화량(백분율변화량)은 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군, 위약 군에서 각각 0.46 g/dL(3.5%), 0.48 g/dL(3.5%), -0.21 g/dL(-1.4%)였다. 기저상태 헤모글로빈 평균 범위는 모든 치료군에서 13.90 - 14.00 g/dL 였다. 치료 종료 시점에 헤모글로빈 수치가 2 g/dL 넘게 상승하고, 정상상한치를 넘은 환자는 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군, 위약 군에서 각각 0.2%, 0.4%, 0.0%였다.

4. 일반적 주의

1) 요로성패혈증 및 신우신염

SGLT2를 투여받은 환자에서 요로성 패혈증 및 신우신염을 포함한 심각한 요로감염이 시판후 조사에서 보고되었다. 신우신염은 이 약의 임상시험에서도 보고되었다. SGLT2 저해는 요로감염의 위험을 증가시킨다. 요로 감염의 증상 및 증후가 확인된 환자는 즉시 적절한 치료를 하여야 한다.

2) 하지절단

다른 SGLT2 저해제의 임상연구에서 하지절단(주로 발가락) 사례의 증가가 관찰되었다. 이 약의 3상 임상시험 7건에서도 하지절단이 보고되었으며 대조군에서 비외상성 하지절단 1(0.1%), 이 약 5mg 투여군에서 3(0.2%), 이 약 15mg 투여군에서 8(0.5%)가 보고되었다. 이 약과 하지절단간의 명확한 관련성은 확립되지 않았다.

이 약의 투여를 시작하기 전 절단 병력, 말초 혈관 질환, 신경성 당뇨병성 족부 궤양등의 절단을 유발하는 환자의 병력 및 요인을 고려해야 한다. 모든 당뇨병 환자와 마찬가지로, 일상적인

예방적 발관리에 대하여 환자와 상담하는 것이 중요하다. 이 약으로 치료받는 환자는 감염의 증상 및 증후(골수염 포함), 새로운 통증 및 압통, 하지의 궤양 및 염증을 모니터링 하여야 하고 이러한 증상이 확인되면 이 약의 투여를 중단한다.

3) 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 증가

이 약과 관련하여 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 용량 비례 증가가 일어날 수 있다[3. 이상반응 ⑦ 실험실적 검사 항목 참고]. 적절히 모니터링하고 치료해야 한다.

4) 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.

5) 대혈관 결과

이 약이 대혈관 합병증 발생 위험을 감소시켰다는 결정적 증거를 확립한 임상시험은 없다.

6) 운전 또는 기계조작에 대한 영향

이 약은 운전 또는 기계조작에 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있다. 그러나 환자는 저혈당 증상이 발생할 수 있고, 체위성어지러움증과 같은 체액량 감소와 관련된 약물이상반응의 위험이 증가될 수 있음을 주지하고 있어야 한다.

5. 상호작용

이 약을 메트포르민, 시타글립틴, 심바스타틴, 글리메피리드와 병용 투여했을 때 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 하루 한번 600mg 용량의 리팜핀(UGT 및 CYP 효소 유도제)을 반복투약 후 이 약을 함께 투약하였을 때, 이 약의 AUC와 Cmax는 단독 투약 대비 각각 약 39%와 15% 감소하였다. 이러한 변화는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않는다.

1) 실험실적 검사 방해

뇨 포도당 검사 양성

SGLT2 저해제가 뇨 중 포도당 배설을 증가시켜 뇨 중 포도당에 대한 검사에서 양성을 유도하므로 SGLT2 저해제 투여 환자의 혈당 조절 상태를 뇨 중 포도당 검사로 모니터링하는 것은 권장되지 않는다. 다른 방법으로 혈당 조절 상태를 모니터링해야 한다.

1,5-anhydroglucitol(1,5-AG) 분석 방해

SGLT2 저해제 투여 시에는 1,5-AG 측정치를 신뢰할 수 없기 때문에 SGLT2 저해제 투여 환자의 혈당 조절 상태를 1,5-AG 분석으로 모니터링하는 것은 권장되지 않는다. 다른 방법으로 혈당 조절 상태를 모니터링해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 임상시험 결과는 없다. 랫드 동물 시험 결과에 따르면, 에르투글리플로진이 신장 발달과 성숙에 영향을 미칠 수 있다. 랫트 시험에서 15 mg 임상용량 노출도의 510배(AUC)에 해당하는 모체 독성 용량(250 mg/kg/day)을 투여했을 때 태자 생존율 감소와 장관 기형 발생률 증가가 관찰되었다. 랫트 시험에서 15mg 임상용량의 노출도의 13배(AUC)에 해당하는 용량을 투여했을 때 신장 중량증가, 신우와 세뇨관의 이완, 신장 무기질 침착이 관찰되었다. 이러한 결과는 사람 발달의 임신 후기 2기 및 3기에 해당하는 동물 발달의 기간(생후 21-90일째) 동안의 노출에서 나타났다. 임부에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 임신이 확인되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약이 사람의 유즙으로 분비되거나 수유 영아에게 영향을 미치거나, 모유 생산에 영향을 준다는 자료는 없다. 랫트의 유즙에서는 에르투글리플로진이 검출되었다. 사람의 신장 발달은 자궁 내 및 생애 첫 2년 동안에 이루어지기 때문에 수유 중 노출될 경우 사람의 신장 발달에 위험을 미칠 수 있다 [6. 임부 및 수유부에 대한 투여, 1) 임부에 대한 투여 항 참조].

많은 약물이 사람 유즙으로 분비되고 수유 영아에서 약물이상반응이 잠재적으로 나타날 수 있으므로, 수유하는 동안 이 약을 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 이 약 투여 환자 중 총 876명(25.7%)이 65세 이상이었고 152명(4.5%)이 75세 이상이었다. 65세 이상 집단에서는 65세 미만 집단에 비해 체액량 감소 관련 약물이상반응의 발생률이 더 높았고, 이 약 5 mg 군, 이 약 15 mg 군, 대조약 군에서 각각 2.2%, 2.6%, 1.1%로 보고되었다 [3. 이상반응 항, 4. 일반적 주의, 1) 저혈압 항 참조]. 신장장애가 있는 고령자에서는 이 약의 유효성이 감소할 것으로 예상된다 [2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 1) 신장장애 항 참조].

9. 신장장애 환자에 대한 투여

제 2형 당뇨병환자로 중등도의 신장장애가 있는 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 위약군과 비교시 중등도의 신장장애가 있는 환자에서 이 약으로 치료하는 것은 혈당 개선 효과를 나타내지 못했고 신기능 장애 및 신장관련 이상반응 및 체액 고갈 이상반응의 위험을 증가시켰다.

이 약은 중증의 신장장애, ESRD 및 투석 환자에 금기이다. 이 약은 이러한 환자군에 효과가 기대되지 않는다. 경증의 신장장애 환자에서 모니터링 또는 용량의 조절은 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등도의 간장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서 이 약은 평가되지 않았으므로 사용이 권장되지 않는다.

11. 과량투여시의 처치

과량투여의 경우, 환자의 임상적 상태에 따라 통상적인 대증적 치료(예, 위장관에서 아직 흡수되지 않은 약물을 제거하고, 임상적 모니터링과 대증적 치료를 실시함)를 실행한다. 에르투글리플로진이 혈액투석으로 제거되는지 여부는 연구되지 않았다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

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

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 나트륨-포도당 공동수송체 2(SGLT2) 저해제이다.

SGLT2는 사구체 여과액으로부터 전신순환으로 포도당을 재흡수하는 기전에서 가장 주요한 수송체이다. 이 약은 SGLT2를 저해하여 이미 여과된 포도당의 신장 재흡수를 감소시키고, 신장의 포도당 역치를 낮춘다. 그 결과, 뇨 중 포도당 배설을 증가시킨다.

2) 약동학적 정보

전반적 개요

이 약의 약동학은 건강한 시험대상자 및 제2형 당뇨병 환자에서 비슷하다. 정상상태(steady-state)에서 평균 혈장 AUC 및 Cmax는 이 약 5 mg 1일 1회 투여 시 각각 398 ng·hr/mL 및 81.3 ng/mL, 이 약 15 mg 1일 1회 투여 시 각각 1,193 ng·hr/mL 및 268 ng/mL 였다. 정상상태(steady-state)는 이 약을 1일 1회 투여 시 4-6일 뒤에 도달한다. 이 약은 시간

의존적 약동학을 따르지 않으며 반복투여 시 혈장에서 10-40% 정도 축적된다.

흡수

공복 상태에서 이 약 5 mg 및 15 mg을 단회 경구투여 시 투여 1시간 후에 최고 혈장 농도에 도달한다(T_{max} 중앙값). 이 약의 혈장 C_{max} 와 AUC는 0.5-300 mg 단회투여 및 1-100 mg 반복 투여에서 용량 의존적으로 증가했다. 이 약의 절대 생체이용률은 15 mg 경구투여 시 약 100%이다.

고지방, 고칼로리 식사 후에 이 약을 투여하면 C_{max} 가 29% 감소하고 T_{max} 가 1시간 지연되지만, AUC는 공복 투여 시와 차이가 없다. 음식이 이 약의 약동학에 미치는 영향은 임상적으로 의미 있다고 볼 수 없으므로 식사와 무관하게 투여할 수 있다. 제3상 임상시험에서 이 약을 식사 여부와 관계없이 투여했다.

분포

정맥 투여 후 이 약의 정상상태(steady-state) 분포용적 평균은 85.5L이다. 이 약의 혈장단백 결합률은 93.6%이고 혈장 농도와 무관하다. 신장이나 간장애가 있는 환자에서 혈장단백 결합률이 의미 있게 달라지지는 않는다. 이 약의 혈액-혈장 농도 비는 0.66이다.

대사

이 약의 주된 소실 기전은 대사이다. 이 약의 주된 대사 경로는 UGT1A9 및 UGT2B7 매개 O-글루쿠론산화이며, 이 반응을 거치면 임상적으로 의미 있는 농도에서 약리학적 활성이 없는 두 글루쿠로니드 대사체가 만들어진다. 이 약의 CYP 매개(산화적) 대사는 적다(12%).

배설

이 약 100 μ g 용량을 정맥투여했을 때 전신 혈장 청소율 평균은 11.2 L/hr였다. 집단 약동학 분석에 근거할 때 신장 기능이 정상인 제2형 당뇨병 환자에서 소실 반감기 평균은 16.6시간으로 추정되었다. 건강한 시험대상자에게 $[^{14}C]$ 에르투글리플로진 용액을 경구투여했을 때 약물 관련 방사성활성의 약 40.9% 및 50.2%가 각각 대변 및 뇨로 배설되었다. 뇨에서는 투여된 용량의 1.5%만이 에르투글리플로진 미대사체로 배설되었고, 대변에서는 33.8%가 에르투글리플로진 미대사체로 배설되었는데, 이는 글루쿠로니드 대사체가 담즙배설된 후 가수분해 과정을 통해 모약물로 전환되었기 때문이다.

특수 환자 집단

신장애

경증, 중등도, 또는 중증 신장장애(eGFR에 따름)를 동반한 제2형 당뇨병 환자에게 이 약 15 mg 을 단회투여한 제1상 임상약리학 연구 1건에서 신장 기능이 정상인 환자와 비교하여 에르투글리플로진 AUC의 증가량은 경증, 중등증, 중증 신장장애 환자에서 각각 1.6배, 1.7배, 1.6배였다. 이는 임상적으로 의미가 없는 것으로 간주된다. 24시간 뇨 중 포도당 배설량은 신장장애 중증도가 심할수록 감소했다 [2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 1) 신장장애 항 참조]. 신장장애 환자에서 이 약의 혈장단백 결합률 변화는 없었다.

간장애

중등도 간 장애(Child-Pugh 분류에 따름) 환자들에서 이 약의 노출이 증가하지 않았다. 간 기능이 정상인 사람에 비해 이 약의 AUC는 약 13%, Cmax는 약 21% 감소했다. 이는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않는다. Child-Pugh Class C인 (중증) 간 장애 환자에 대한 임상 경험은 없다. 중등도 간 장애 환자에서 에르투글리플로진의 혈장단백 결합률 변화는 없었다.

소아

소아 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험은 수행되지 않았다.

연령, 체중, 성별, 인종의 영향

집단 약동학 분석에 근거할 때 연령, 체중, 성별, 인종은 이 약의 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 주지 않는다.

3) 임상시험 정보

제2형 당뇨병 환자 4,863명이 참여한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 또는 활성약 대조, 제3상 임상시험 7건에서 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 이들 임상시험에는 백인, 히스패닉, 흑인, 아시아인, 기타 인종군 및 민족군이 등록되었고 평균 연령은 약 57.8세였다.

이 약은 단독요법과 메트포르민 및/또는 디펩티딜 펩티다제 4(DPP-4) 저해제와의 병용요법으로 평가되었다. 또한 이 약은 중등도 신장장애를 동반한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 인슐린과 설포닐우레아를 포함한 기존 당뇨병 치료에 병용 치료로서 평가되었다.

이 약을 투여했을 때, HbA1c가 위약 군에 비해 감소하였다.

제2형 당뇨병 환자에게 이 약을 투여했을 때, HbA1c의 개선은 연령, 성별, 인종, 지리학적 지역, 기저상태 BMI, 제2형 당뇨병 유병 기간에 따른 여러 하위군들에 걸쳐 대체로 비슷했다.

단독요법

식이요법 및 운동요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 총 461명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 26주, 위약 대조 임상시험에서 이 약 단독요법의 유효성과 안전성이 평가되었다. 이전 당뇨병 약물 치료 경험이 없는 환자가 이 약 5 mg, 이 약 15 mg, 또는 위약을 1일 1회 투여 받는 군에 무작위 배정되었다.

이 약 치료 26 주 후 이 약 5 mg 군 또는 이 약 15 mg 군에서 HbA1c가 위약 군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한 HbA1c <7%에 도달한 환자의 비율이 위약 군에 비해 이 약 투여군에서 더 높았다 [표 4 참조].

표 4: 위약 대조, 단독요법 임상시험의 26주에서 결과*

	이 약 5 mg	이 약 15 mg	위약
HbA1c (%)	N = 155	N = 151	N = 153
기저상태 (평균)	8.2	8.4	8.1
기저상태로부터의 변화(LS 평균†)	-0.7	-0.8	-0.2
위약 대비(LS 평균† , 95% CI)	-0.6‡ (-0.8, -0.4)	-0.7‡ (-0.9, -0.4)	
HbA1c <7%에 도달한 환자수 [N (%)]	47(30.1)	59(38.8)	26(16.9)

* N 은 최소 1회 결과변수를 측정된 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 26주에 일차 평가변수 HbA1c 측정시 위약군, 이 약 5mg 군, 이 약 15mg 군에서 환자의 23%, 11% 및 16%가 탈락했으며, 환자의 25%, 2% 및 3%의 환자가 구제요법을 시작했다. 26주차에 탈락한 환자의 결측치는 다중대체법을 이용하여 환자의 기저상태 평균값으로 대체되었다. 표는 구제 치료 이후에 수집된 결과도 포함한다. 구제치료를 받지 않는 환자에서 26주에 기저치 대비 평균 HbA1c 변화량은 위약, 이 약 5mg, 이 약 15mg에서 각각 -0.1%, -0.8% 및 -1.0%였다.

† ANCOVA를 이용한 intent-to-treat 분석은 기저값, 이전 당뇨병 약물 및 기저 eGFR 에 대해 보정됨.

‡ p<0.001 위약 비교시.

메트포르민 복용 환자에 이 약을 추가비용

메트포르민(1일 용량 1,500 mg 이상으로 8주 이상 복용) 단독요법으로 적절히 조절되지 않는 (HbA1c 7-10.5%) 제2형 당뇨병 환자 총 621명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 26주, 위약 대조 임상시험에서 메트포르민과 병용했을 때 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 환자들은 메트포르민 투여를 지속하면서 2주간의 단일맹검, 위약 도입기 이후 이 약 5

mg, 이 약 15 mg, 또는 위약을 1일 1회 추가 병용투여 받는 군에 무작위배정 되었다.
이 약 치료 26주 후 이 약 5 mg 군 또는 이 약 15 mg 군에서 HbA1c가 위약 군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한 HbA1c <7%에 도달한 환자의 비율은 위약 군에 비해 이 약 투여군에서 더 높았다 [표 5 참조].

표 5: 메트포르민에 이 약을 추가 병용투여하는 위약 대조 임상시험의 26주 결과*

	이 약 5 mg	이 약 15 mg	위약
HbA1c (%)	N = 205	N = 201	N = 207
기저상태(평균)	8.1	8.1	8.2
기저상태로부터의 변화(LS 평균†)	-0.7	-0.9	-0.2
위약 대비(LS 평균† , 95% CI)	-0.5‡ (-0.7, -0.4)	-0.7‡ (-0.9, 0.5)	
HbA1c <7%에 도달한 환자수 [N (%)]	74(36.3)	87(43.3)	38(18.4)

* N 은 최소 1회 결과변수를 측정된 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 26주에 일차 평가변수 HbA1c측정시 위약군, 이 약 5mg 군, 이 약 15mg 군에서 환자의 12%, 6% 및 9%가 탈락했으며, 환자의 18%, 3% 및 1%의 환자가 구제요법을 시작했다. 26주차에 탈락한 환자의 결측치는 다중대체법을 이용하여 환자의 기저상태 평균값으로 대체되었다. 결과값은 구제 치료 이후에 수집된 결과도 포함한다. 구제치료를 받지 않는 환자에서 26주에 기저치 대비 평균 HbA1c 변화량은 위약, 이 약 5mg, 이 약 15mg에서 각각 -0.2%, -0.7% 및 -1.0%였다.

† ANCOVA를 이용한 intent-to-treat 분석은 기저값, 이전 당뇨병 약물, 폐경 상태 및 기저 eGFR에 대해 보정됨.

‡ p<0.001 위약 비교시.

메트포르민과 병용투여하는 추가 약제로서 이 약과 글리메피리드를 비교한 활성약 대조 임상 시험

메트포르민 단독요법(1일 용량 1,500 mg 이상으로 8주 이상 복용)으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7-9%) 총 1,326명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 52주, 활성약 대조 임상시험에서 메트포르민과 병용투여하는 이 약의 유효성과 안전성을 평가하였다. 이미 메트포르민단독요법을 투여 중인 환자가 기존 메트포르민 투여를 지속하면서 이 약 5 mg, 이 약 15 mg, 또는 글리메피리드를 1일 1회 투여 받는 치료 군에 무작위 배정되었다. 글리메피리드 용량은 1 mg/day으로 시작해 (각 국가 별 최고허가용량에 따라) 최대 6 mg/day 또는 8 mg/day또는 최대내약용량까지 증량하거나, 저혈당을 예방 혹은 관리하기 위해 감량했다. 글리메피리드의 일일 용량 평균은 3.0 mg이었다.

52주 투여 후 이 약 15 mg은 글리메피리드에 비해 비열등했다. [표 6 참조].

표 6: 메트포르민 단독요법으로 적절하게 조절되지 않는 환자를 대상으로 추가 병용치료로서 이 약을 글리메피리드와 비교한 활성약 대조 임상시험의 52주에서 결과*

	이 약 5 mg	이 약 15 mg	글리메피리드
HbA1c (%)	N = 447	N = 440	N = 437
기저상태(평균)	7.8	7.8	7.8
기저상태로부터의 변화(LS 평균 [†])	-0.5	-0.5	-0.6
글리메피리드 대비(LS 평균 [†] , 95% CI)	0.2 [‡] (0.0, 0.3)	0.1 [‡] (-0.0,0.2)	
HbA1c <7%에 도달한 환자수 [N (%)]	177(39.5)	186(42.2)	208(47.7)

* N 은 최소 1회 결과변수를 측정한 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 52주에 일차 평가변수 HbA1c 측정시 글리메피리드군, 이 약 5mg 군, 이 약 15mg 군에서 환자의 15%, 20% 및 16%가 탈락했으며, 3%, 6% 및 4%의 환자가 구제요법을 시작했다. 52주차에 탈락한 환자의 결측치는 다중대체법을 이용하여 환자의 기저상태 평균값으로 대체되었다. 결과값은 구제 치료 이후에 수집된 결과도 포함한다. 구제치료를 받지 않는 환자에서 52주에 기저치 대비 평균 HbA1c 변화량은 글리메피리드, 이 약 5mg, 이 약 15mg에서 각각 -0.8%, -0.6% 및 -0.7%였다.

[†] ANCOVA를 이용한 intent-to-treat 분석은 기저값, 이전 당뇨병 약물 및 기저 eGFR에 대해 보정됨.

[‡] 비열등은 평균차이의 양측 95% 신뢰구간(CI)의 상한경계가 0.3% 미만으로 함

메트포르민과 병용투여하는 추가 약제로서 이 약과 시타글립틴을 비교한 요인 설계 임상시험 제2형 당뇨병 환자 총 1,233명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 26주, 활성약 대조 임상시험에서 시타글립틴 100 mg과 병용투여하는 이 약 5 mg 또는 15 mg의 유효성과 안전성을 각 약제 단독투여 시와 비교하여 평가하였다. 메트포르민(일일 용량 1,500 mg 이상 8주 이상 투여) 단독요법으로 적절하게 조절되지 않는 2형 당뇨병 환자들이 기존 메트포르민 투여를 지속하면서 이 약 5 mg, 이 약 15 mg, 시타글립틴 100 mg, 시타글립틴 100 mg + 이 약 5 mg, 시타글립틴 100 mg + 이 약 15 mg을 1일 1회 투여하는 5가지 치료군 중 하나에 무작위 배정되었다.

시타글립틴 100 mg에 추가로 이 약 5 mg 또는 15 mg을 병용 투여했을 때 26주 후의 HbA1c 는 각 약제를 단독 투여할 때에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다 [표 7 참조]. 베이스라인 대비 평균 변화량은 이 약 5 mg 또는 15 mg + 시타글립틴 100 mg 투여군 -1.4%인데 반해 이 약 5mg 또는 이 약 15mg 또는 시타 글립틴 100mg 단독 투여군은 -1.0%였다. 시타글

립틴 100 mg에 추가로 이 약 5 mg 또는 15 mg을 투여한 군들에서 HbA1c <7%에 도달한 환자의 비율은 각 약제를 단독 투여한 군들에 비해 더 높았다(이 약 5mg + 시타글립틴 100mg 53.3%, 이 약 15mg + 시타글립틴 100mg 50.9% 대비 이 약 5mg 29.3%, 이 약 15 mg 33.7% 및 시타글립틴 100mg 38.5%).

메트포르민과 시타글립틴 병용에 이 약 추가 병용

메트포르민(1일 1,500 mg 이상, 8주 이상 투여) 및 시타글립틴 100 mg 1일 1회 투여로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7-10.5%) 총 463명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 26주, 위약 대조 임상시험에서 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 환자들은 메트포르민과 시타글립틴 투여를 유지하면서 2주간의 단일 맹검, 위약 도입기를 거쳐 이 약 5 mg, 이 약 15 mg, 또는 위약을 1일 1회 투여하는 군에 무작위 배정되었다.

이 약 5 mg 또는 15 mg을 매일 투여했을 때 26주 후의 HbA1c가 위약 군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한 HbA1c <7%에 도달한 환자의 비율은 위약 군에 비해 이 약 투여 군에서 더 높았다 [표 7 참조].

표 7: 메트포르민 + 시타글립틴에 이 약을 추가병용 투여하는 위약 대조 임상시험의 26주에서 결과 *

	이 약 5 mg	이 약 15 mg	위약
HbA1c (%)	N = 155	N = 152	N = 152
기저상태(평균)	8.1	8.0	8.0
기저상태로부터의 변화(LS 평균†)	-0.7	-0.8	-0.2
위약 대비(LS 평균† , 95% CI)	-0.5‡ (-0.7,-0.3)	-0.6‡ (-0.8,-0.4)	
HbA1c <7%에 도달한 환자수 [N (%)]	54 (34.6)‡	64 (42.3)‡	31.0 (20.2)

* N은 최소 1회 결과변수를 측정된 모든 무작위 배정, 치료된 환자를 포함. 26주에 일차 평가 변수 HbA1c 측정시 위약군, 이 약 5mg 군, 이 약 15mg 군에서 환자의 10%, 11% 및 7%가 탈락했으며, 16%, 1% 및 2%의 환자가 구제요법을 시작했다. 26주차에 탈락한 환자의 결측치는 다중대체법을 이용하여 환자의 기저상태 평균값으로 대체되었다. 결과값은 구제 치료 이후에 수집된 결과도 포함한다. 구제치료를 받지 않는 환자에서 26주에 기저치 대비 평균 HbA1c 변화량은 위약, 이 약 5mg, 이 약 15mg에서 각각 -0.2%, -0.8% 및 -0.9%였다.

† ANCOVA를 이용한 intent-to-treat 분석은 기저값, 이전 당뇨병 약물 및 기저 eGFR에 대해 보정됨.

‡ p<0.001 위약 비교시.

이 약 및 시타글립틴의 초기병용요법

식이요법 및 운동요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 8-10.5%) 총 291명이 참여한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 26주, 위약 대조 임상시험에서 시타글립틴과 병용투여하는 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 이전에 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없는(8주 이상) 환자가 2주간의 단일 맹검, 위약 도입기를 거쳐 1일 1회 시타글립틴(100 mg)과 이 약 5 mg 또는 이 약 15 mg를 병용 투여하는 군 또는 위약 군에 무작위배정 되었다.

시타글립틴 100 mg을 이 약 5 mg 또는 15 mg과 매일 병용 투여했을 때 26주 후의 HbA1c가 위약 군에 비해 유의하게 감소하였다. 또한 시타글립틴 100 mg을 이 약 5 mg 또는 15 mg과 매일 병용 투여했을 때 HbA1c <7%에 도달한 환자의 비율은 위약 군에 비해 유의하게 더 높았다.

중등도 신장애

중등도 신장애를 동반한 당뇨병 환자(eGFR 30 이상 60 mL/min/1.73 m²미만인 환자 468명)을 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 이 약의 유효성을 평가하였다. 이 시험에서 eGFR 45- 60mL/min/1.73 m²에 해당하는 202명의 환자가 이 약 5mg 또는 15mg을 투약하였고, eGFR 30- 45mL/min/1.73 m²에 해당하는 111명이 이 약 5mg 또는 15mg을 투약하였다. 이 시험에 참여한 환자의 평균 당뇨 유병기간은 약 14년이었으며, 기저 인슐린을 투여받고 있는 환자는 55.9%, 기저 인슐린과 함께/또는 설포닐우레아를 투여받고 있는 환자 40.3%였다. 약 50%의 환자가 심혈관계 질환 또는 심장질환 병력이 있었다. 이 약은 이 연구에서 유효성을 보여주지 못했다. 베이스라인 대비 26주에서 이 약 5mg 또는 15mg군의 HbA1c의 감소율은 위약대비 유의하지 않았다.

4) 독성시험 정보

① 발암성

CD-1 마우스 및 Sprague-Dawley 랫트를 대상으로 이 약의 발암성 시험이 수행되었다. 이 약 5, 15, 40 mg/kg/day의 용량으로 마우스에 경구투여 하여 수컷에서 97주, 암컷에서 102주간 발암성시험이 수행되었다. 40 mg/kg/day(AUC 기반으로 인체 최대권장용량인 15 mg/day의 거의 50배 정도의 노출량)까지 이 약과 관련된 종양이 발견되지 않았다. 랫트를 대상으로 에르 투글리플로진 1.5, 5, 15 mg/kg/day의 용량으로 경구 투여하여 암컷에서 92주, 수컷에서 104주간 발암성시험이 수행되었다. 수컷 랫트의 15mg/kg/day에서 이 약과 관련된 종양으로는 양성 부신수질 크롬친화세포종의 발생률 증가가 확인되었다. 메커니즘은 밝혀지지 않았지만, 이는 칼슘 항상성에 변화를 주는 탄수화물 흡수불량에 따른 것으로 사람에서의 위험과 관련된 것으로 고려되지 않는다. 종양의 무해용량(NOEL)은 5 mg/kg/day(인체 최대권장용량인 15

mg/day의 거의 16배 정도의 노출량)이다.

② 변이원성

에르투글리플로진은 미생물 복귀돌연변이, 체외 세포유전학(사람 림포마) 및 체내 랫트 소핵 시험에서 대사활성 유무와 상관 없이 돌연변이성 또는 변이원성이 아니었다.

③ 생식

암수 랫트를 대상으로 에르투글리플로진 5, 25, 250 mg/kg/day 용량으로 경구투여하여 수태능 및 배아 발생시험이 수행되었다. 250 mg/kg/day(AUC 기반으로 인체 최대권장용량인 15 mg/day의 거의 480배(수컷), 570배(암컷) 정도의 노출량)에서 어떤 수태능 이상도 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀폐용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 에르투글리플로진L-피로글루탐산(Ertugliflozin L-PGA) (수90-24-ND)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상의약품임
 - 재심사기간 : 2018.08.17. ~ 2024.08.16.(6년)
 - 재심사신청기간: 2024.08.17. ~ 2024.11.17
2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것
3. 위해성관리계획을 승인(의약품심사조정과-4981, 2018.08.17.)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2017.08.18				
보완요청 일자		2017.11.07. 2018.02.23	2017.11.07. 2018.02.23	2017.11.16	
보완접수 일자		2018.01.09. 2018.03.05	2018.01.09. 2018.03.05	2018.07.12	
최종처리 일자	2018.08.17				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

제출자료 구분		자료번호																																				
		1	2																3				4						5			6		7	8	비고		
			가								나								가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다				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								
1. 신약	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○					
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
면제사유																																						

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소내성시험
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
- 9. 위해성 관리계획(RMP)

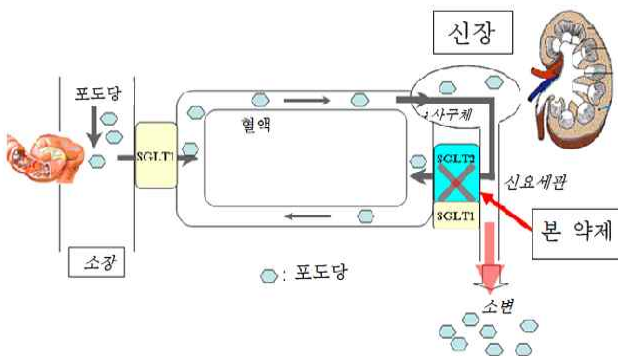
[심사자 종합의견]

- SGLT2 저해제로서 에르투글리플로진의 비임상시험자료 및 임상시험자료 타당함.
- 인슐린 병용 임상시험 자료가 타당하지 않아 효능효과 중 '인슐린 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이약을 병용투여'의 타당성을 보완 요청하였으며, 신청사에서 해당내용을 삭제하여 인정함.
- eGFR 60mL/min/1.73m² 미만 신장애 환자에서 용법용량 설정 근거 보완요청하였으며 신청사에서 해당내용 수정하여(중등도 신장애 환자에서 사용하지 않도록) 제출하여 인정함
- 가교자료 관련한 한국인에 대한 용법용량은 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 에르투글리플로진 5밀리그램 및 에르투글리플로진 15밀리그램
- 제2형 당뇨병치료제 : 경구용 항당뇨약물(ODA)
- 신청사항
- 약리작용 기전 : 신장 포도당 재흡수를 담당하는 주요 수송체인 SGLT2(sodium-glucose co-transporter 2)에 대하여 선택적이며, 가역적인 저해제



- 이 약은 신근위부 세뇨관에서 SGLT2를 통해 포도당의 재흡수를 억제하여 포도당과 상승된 뇨중 포도당 배설에 대한 신장 역치 감소를 유도하여 소변으로의 포도당 배설을 촉진시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 동일 기전 유사제제
- 다파글리플로진, 카나글리플로진, 엠파글리플로진 및 이프라글리플로진 등

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨병 : 당뇨병은 췌장 β 세포에서 인슐린의 부적절한 분비와 말초조직에서의 인슐린 저항성으로 인한 인슐린 작용 결핍으로 인해 발생하는 고혈당증 질환
- 제1형과 제2형으로 분류
- 절대적인 인슐린 결핍은 제1형 당뇨병의 원인이지만, 인슐린 분비 장애와 인슐린 저항성은 제2형 당뇨병과 관련이 있다.
- 고혈당증은 거대혈관병증(macroangiopathies) (대뇌혈관질환, 허혈성 심장질환, 말초혈관 질환)과 미세혈관병증(microangiopathies) (당뇨병성 신병증, 신경병증, 망막병증)과 같은 당뇨병성 합병증을 발생함
- 다음 중 한 항목에 해당하면 당뇨병으로 진단

- 공복 혈장 혈당 ≥ 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 %

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 신세뇨관으로 포도당 배출에 따른 이상반응
 - 요로감염이나 생식기감염
 - 삼투성 이뇨(배뇨량 증가), 체액량 감소
 - 신기능과 관련된 안전성유효성(신장기능 변화: 혈청 크레아티닌의 일시적 상승, eGFR 감소 및 급성 신부전)
- 동일계열 약제의 하지절단/말초혈관재형성술
- 심혈관계 위험: 미국 FDA의 요구에 따라 심혈관계 위험이 80%이상 증가하지 않음을 증명하기 위한 심혈관계 사건의 메타 분석 실시
- 골 안전성/골절
- 지질변화
- 케토산증 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

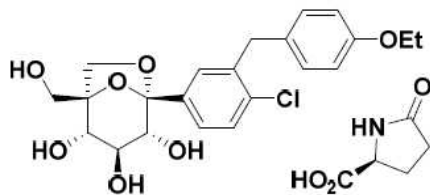
- 국내 임상시험 실시 : 3상 임상시험(P002/1013, P006/1015, P004/1021) 한국 참여
- P004/1021은 피험자 모집중인 임상으로 결과보고서 제출되지 않음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에르투글리플로진L-피로글루탐산 (Ertugliflozin L-PGA)
- 일반명 : (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-1-(hydroxymethyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triol, compound with (2S)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid
- 분자식 : $C_{27}H_{32}ClNO_{10}$ (MW 566.00)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 밀폐용기, 실온(1-30℃) 보관, 재시험기간: 제조일로부터 24개월
- 안정성시험결과 요약표

시험종류		시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험		25℃/60%RH	이중 LDPE Bag (2차 포장 HDPE drum)	12개월 기준 내 적합, 시간에 따른 변동 없음
가속시험		40℃/75%RH	이중 LDPE Bag (2차 포장 HDPE drum)	6개월 기준 내 적합, 유의적인 변화 없음
가혹시험	광	≥1,200,000 lux · hr ≥200 watt · hr/m ²	직접노출	분해산물 생성기원 및 기준설정에 관한 자료로 검토
	온도	70℃		
	온도/습도	70℃/75%RH		
	산화	0.3% H ₂ O ₂		
	산성수용액	0.1N HCl		
		0.1N HCl, 40℃		
	염기성수용액	0.1N KOH		
		0.1N KOH, 40℃		

- 가속 6개월 동안 유의적인 변화가 없고, 장기 12개월, 가속 6개월 동안 시간에 따른 변화 또는 변동이 없으므로 장기보존 시험기간의 2배 기간까지 신청 가능하므로 신청 재시험기간 인정 가능

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험결과 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	품목	결과
장기보존시험	30℃/75%RH	Aluminium foil blister	5mg	12개월간 기준 내 적합, 시간에 따른 변화/변동 없음
			15mg	
가속시험	40℃/75%RH	Aluminium foil blister	5mg	6개월간 유의한 변화 없이 기준 내 적합, 시간에 따른 변화/변동 없음
			15mg	
가속	광	≥1,200,000 lux · hr ≥200 watt · hr/m ²	5mg	기준 내 적합
			15mg	
	온도	70℃	15mg	분해산물 생성기원 및 기준설정에 관한 자료로 검토
	온도/습도	70℃/75%RH	15mg	

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

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

3.4. 안정성에 대한 심사자의견

- 가속 6개월 동안 유의적인 변화가 없고, 장기보존 12개월과 가속 6개월 동안 시간에 따른 변화 또는 변동이 없어 외삽하여 신청 사용기간 ‘제조일로부터 24개월’ 설정 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수
단회투여	TT#13-7811	Rat/SD 수컷 95, 암컷 95	정맥	단회	0, 0.1, 1, 10, 100	x
	TT#08-7906	Dog/Beagle 암수 각 1마리	경구	단회	5, 50, 500	x
반복투여	TT#10-7832	Mouse/CD-1 암수 각 5마리	경구	14일	0, 5, 25, 250	x
	TT#08-7907	Rat/SD 수컷 5마리	경구	7일	0, 5, 50, 500	x
	TT#14-7802	Rat/SD 암수 각 5마리	경구	2주	PF: 0, 5, 25 메트포르민: 0, 200, 600	x
	TT#14-7801	Rat/SD 암수 각 5마리	경구	2주	PF: 0, 5, 25 시타글립틴: 0, 20, 60	x
	TT#09-7888	Dog/Beagle 암수 각 1마리	경구	7일	0, 5, 50, 250 → 150	x
	TT#09-7889	Dog/Beagle 암수 각 1마리	경구	7일	0, 5, 50, 150	x
	TT#12-7803	Mouse/Wild-Type rasH2 [CByB6F1- Tg(HRAS)2]ic 성별/용량별 각 10마리	경구	28일	0, 3, 15, 100	O
	TT#13-7801	Mouse/CD-1 성별/용량별 각 10마리	경구	3개월	0, 5, 40, 100	O
	TT#09-7890	Rat/SD 성별/용량별 각 10마리	경구	1개월	0, 5, 25, 500 → 250 TK	O
	TT#09-7892	Rat/SD 성별/용량별 각 10마리	경구	3개월	0, 5, 25, 250 TK	O
	TT#09-7809	Rat/SD 성별/용량별 각 10마리	경구	13주	PF: 0, 5, 25 메트포르민: 0, 200, 600 TK	
	TT#14-7808	Rat/SD 성별/용량별 각 10마리	경구	13주	PF: 0, 5, 25 시타글립틴: 0, 20, 60 TK	O
	TT#09-7894	Rat/SD 성별/용량별 각 20마리	경구	6개월	0, 5, 25, 100 TK	O
	TT#09-7891	Dog/Beagle 성별/용량별 각 3마리	경구	1개월	0, 1, 10, 150 TK	O
	TT#09-7893	Dog/Beagle 성별/용량별 각 4마리	경구	3개월	0, 1, 10, 150 TK	O

		TT#09-7895	Dog/Beagle 대조군 및 150mg/kg/day 암수 각 6마리, 1 및 10mg/kg/day 각 4마리	경구	9개월	0, 1, 10, 150 TK	O
유전독성		복귀돌연변이	Salmonella typhimurium: (TA98,TA100, TA1535, and TA1537) and Escherichia coli (WP2 uvrA)		TT#09-7896	0.078-5mg/plate	O
		염색체 이상 (in vitro)	Human Lymphocytes		TT#09-7897	38.4-237mg/plate	O
		염색체 이상 (in vivo)	Rat/Sprague Dawley		TT#09-7890	0, 5, 25, 500→250 mg/kg/day	O
발암성		TT#14-1003	Mouse/CD-1	경구	2년	0, 5, 15, 40 TK	○
		TT#13-7800	Rat/Sprague Dawley 대조군 및 15용량 암수 각 70마리, 1.5 및 5 용량 암수 각60 마리, TK 암수 및 용량별 각 6마리	경구	104주(2년) 생존한 암 컷 랫트 부 검은 92주	0, 1.5, 5, 15 TK	○
생식·발생독성	Seg I	TT#10-7835	Rat/SD	po	수: 교배 전 28일 -부검 전날 암 : 교배 전 14일 -임 신 7일	0, 5, 25, 250 TK	○
	Seg II	TT#10-7833	Rat/SD	po	임신 6-17 일	0, 50, 100, 250 TK	○
		TT#13-7834	토끼/NZW	경구	임신 7-19 일	0, 50, 100, 250 TK	x
	Seg III	TT#10-7827	Rat/SD	po	임신 7-수 유 20일	0, 50, 100, 250 TK	○
	juvenile	TT#15-7810	Rat/SD	po	분만 후 21-34일	0, 5, 25, 100, 250	○
		TT#15-7803	Rat/SD	po	분만 후 21-90일	0, 5, 25, 250 TK	○
국소		TT#14-7836	사람 3차원 표피 모델	도포	단회	피부조직을 덮을 수 있는 양	○

내성	in vitro 피부자극 시험					
	TT#14-7837 국소 림프절 시험	mouse CBA/J	국소 림프절		시험약의 N,N-Dimethyl formamide 10%, 25%, 50%	○
	TT#14-7838 소 각막 혼탁 및 투과성시험	분리된 소 각막	적용		313~330mg	
경구내약성						
불 순 물 에 대한 독성	TT#13-7809 불순물 정성				잠재적 불순물(PF-06740591) 0.41% 주입한 시판용 합성경로로 제조된 에르투글리플로진 1, 5, 25 TK	위관영양
	TT#15-7804 분해물 정성				완제의약품 안정성 시험중 생성된 분해물을 주입한 에르투글리플로진 1, 5, 25 (PF-06264868 피크 1 0.36%, 피크 2 0.36%, PF-05266277 0.75%, PF-065756870 0.23% 포함) TK	위관영양

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1) non-GLP

- 랫트의 NOAEL은 100mg/kg/day(투여경로 정맥)
- 비글견 5-50mg/kg/day에서 용량 노출 비례, 50-500mg/kg/day에서 노출도는 투여량 대비 낮아짐. 500mg/kg 투여시 구토유발.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 마우스에서, 28일간 100 mg/kg/day까지의 용량은 내약성이 우수하였고 유해한 영향과 관련이 없었다. 3개월 시험에서, 수컷 2마리(40 mg/kg/day에서 1마리, 100 mg/kg/day에서 1마리)는 빈사상태로 안락사 하였다. 빈사상태의 원인은 확인되지 않았다. 관찰된 다른 모든 소견(신장 영향, 사료 섭취 증가, 체중 증가 감소)은 에르투글리플로진의 약리학적 효과에 기인하였다.

랫트와 개의 독성시험에서, 체중 및 사료 섭취, 위장관, 부신, 골 및 임상 병리학 변화를 포함한 주요 영향은 ≥ 25 mg/kg/day 용량에서 발생하였다. 랫트에서, >250 mg/kg/day 용량은 사망 및 만성 진행성 신장병증을 포함한 유해한 영향을 나타내며 내약성이 불량하였다. 사망 또는 빈사상태로 확인된 랫트에서 현미경 소견은 동물의 빈사상태에 부차적인 것으로 사료되었다.

개에서, 150 mg/kg/day까지의 용량은 내약성이 우수하였다. 랫트와 개의 표적 장기는 위장관, 신장 및 부신이었다. 마우스 및 성적 성숙기와 성체 랫트에서 골은 표적 장기로 평가되었다. 랫트와 개에서 대부분의 소견은 에르투글리플로진 유도 당뇨, 삼투성 이뇨, 사료 섭취 증가였으며, 이는 소변 중 글루코스 배설 증가에 따른 에너지 손실의 부차적인 영향으로 판단되었다.

- 6개월 랫트 시험에서, NOAEL은 5 mg/kg/day이었고 노출 한계는 사람에게 1일 1회 에르투글리플로진 15 mg 용량 투여시 비결합 에르투글리플로진 C_{max,ss} 및 AUC_{24,ss}대비 각각 7배 및 12배였다. 9개월 비글견 시

험에서 150 mg/kg/day이 NOAEL로 평가되었고, 노출 한계는 1일 1회 에르투글리플로진 15 mg 용량 투여시 사람 비결합 에르투글리플로진 C_{max,ss} 및 AUC_{24,ss}의 각각 160배 및 379배였다. 랫트에서 3개월까지 에르투글리플로진 + 메트포르민을 투여한 병용 독성시험에서, 에르투글리플로진과 메트포르민의 간에 대한 독성 상가(supra-additive)작용 또는 상승 상호작용의 근거는 없었다. 에르투글리플로진 + 시타글립틴 병용 투여 시, 모든 소견은 각 시험물질에 기인하였고, 에르투글리플로진과 시타글립틴간의 독성 상가(supra-additive)작용 또는 상승 상호작용의 근거는 없었다.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 복귀돌연변이시험, 염색체 이상시험에 대한 유전독성을 나타내지 않음.

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 랫트 수태능 및 초기배자 발생시험에서, 생식 평가변수에 대한 영향은 없었고, 수태능 및 배자 발생에 대한 NOEL은 최고 시험 용량 250 mg/kg/day였다.

4.2.4.2. 배·태자발생시험

- 랫트의 배아·태아 발생에 대한 영향확인을 위한 경구 투여시험에서, 랫트의 모체 및 태자 독성은 250 mg/kg/day에서 확인되었다. 모체 독성(체중 및 사료 섭취 감소) 태자 독성(기형 및 돌연변이의 발생률 증가)의 NOEL은 100 mg/kg/day였고, 노출 한계는 1일 1회 에르투글리플로진 15 mg으로 사람 비결합 C_{max,ss} 및 AUC_{24,ss}대비 각각 74배 및 239배였다.
- 토끼에서, 모체 독성(체중 감소)이 모든 용량에서 나타났고, 태자 독성이 관찰되지 않았다. 토끼의 배태자 발생 시험에서, 모체 독성(체중 감소)이 모든 용량에서 나타났고, 태자 독성이 관찰되지 않았다. 태자 독성의 NOEL은 250 mg/kg였고, 노출 한계는 1일 1회 에르투글리플로진 15 mg으로 사람 비결합 C_{max,ss} 및 AUC_{24,ss}가 각각 475배 및 1069배였다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 랫트의 출생전후 발생독성시험에서, 모체 및 발생 독성에 대한 NOEL은 50 mg/kg/day였고 모체 생식 기능의 NOEL은 250 mg/kg/day 였다.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 성적 성숙기 랫트 경구 독성시험에서, 에르투글리플로진의 NOAEL은 ≥ 25 mg/kg/day 투여한 수컷 및 암컷에서 더 낮은 체중 및 체중 증가에 근거하여 5 mg/kg/day였고, 250 mg/kg/day을 투여한 수컷 및 암컷에서 성적 성숙이 지연되었으며, 이 용량은 1일 1회 에르투글리플로진 15 mg 용량 투여시 사람에서 비결합 에르투글리플로진의 노출도(C_{max,ss} 및 AUC_{24,ss}) 대비 각각 5.6배 및 13배였다.

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- CD-1 마우스를 사용한 2년간의 발암성 시험에서 발암성의 근거가 관찰되지 않았다. 발암성 가능성에 대한 무작용량(no-observed-effect-level, NOEL)은 ≥ 40 mg/kg/day였고, 이는 1일 1회 15 mg 용량 투여시 사람에서 비결합 에르투글리플로진 노출(AUC_{24,ss}) 대비 약 41배이다. 마우스에서 사망 전후 비신생물 소견에 근거하여, 대부분 에르투글리플로진의 약리학적 작용기전과 관련이 있는 것으로 사료되었고, 비신생물 소견에 대한 NOEL은 ≤ 5 mg/kg/day였다.

- 2년간의 랫트 발암성시험에서 수컷 부신 수질에서 관찰된 시험물질 관련 신생물 및 관련 있는 과다증식 소견이 에르투글리플로진과 연관 있었다. 이들 신생물 및 과다증식 부신 소견은 위장관에서 SGLT1 억제제의 결과로서 칼슘 항상성의 변화에 기인하였다. 수질 과다증식의 발생률 증가는 ≥ 5 mg/kg/day을 투여한 수컷에서 나타났고, 15 mg/kg/day을 투여한 수컷에서 양성 크롬친화성세포종. 예측한 대로 에르투글리플로진 유도 당뇨와 관련된 요로계에서 관찰된 다양한 비신생물 소견이 있었고, 용질 이뇨로부터 배뇨량의 2차적인 증가와 요로 감염의 경향이 있었다. 다른 랫트 시험에서처럼, 체중 증가는 감소하였고 사료 섭취는 증가하였으며 증가한 당뇨에 대한 보상 반응일 가능성이 있었다. 신생물에 대한 NOEL은 5 mg/kg/day였고 노출 한계는 1일 1회 15 mg 용량에서 사람 비결합 AUC_{24,ss}의 16배였다.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 에르투글리플로진은 1000 L/mol·cm 미만의 물 흡광 계수에 근거하여 광독성 가능성이 없다.
- 국소내성시험에서, 에르투글리플로진은 마우스 국소립프절 접촉 감각에 대해 음성이었다. 그러나, 생체 외(in vitro) 피부자극시험에서 피부 자극성을 나타냈고, 소 각막 혼탁 및 투과성 시험에서 중대한 안구 손상을 유도하여 안구자극이 있는 것으로 평가되었다. 경구 투여 후 국소내성에 대한 영향의 근거는 없었다.
- 랫트의 3개월 불순물 및 분해물 정성시험 결과는 연구 합성 경로에 의해 제조한 에르투글리플로진을 이용한 다른 3개월 랫트 시험과 유사하였고, 주입된(spiked) 분해물 없이 에르투글리플로진을 이용한 다른 시험과도 유사하였다.
- 랫트와 개에서 C_{max} 및 AUC₂₄로 정의된 에르투글리플로진 노출은 시험 용량 범위에서 용량 증가와 함께 증가하였다. 9개월까지 매일 반복투여한 시험에서, 랫트와 개에 대한 전신 노출의 성별 차이가 없었으나, 마우스에서 노출은 14 ~ 28일 후 수컷보다 암컷에서 더 높은 것으로 나타났다. 마우스 및 랫트의 발암성시험에서 노출에 대한 성별 관련 차이가 없었고, C_{max} 및 AUC₂₄는 용량 증가와 함께 증가하였다. 전반적으로, 노출은 최초 및 최종 채혈 후 유사하였고 반복투여 후 혈장 약물 축적을 나타내지 않았다. 임신한 랫트 및 토끼의 배태자 발생시험에서, 전신 노출은 용량 비례적으로 증가하였다. 이들 핵심 반응에 대해 1일 1회 15 mg 사람에 투여시 얻어진 C_{max,ss} 및 AUC_{24,ss}와 관련된 에르투글리플로진의 총 및 비결합 혈장 농도 역치와 관련 핵심 반응 및 노출 한계를 계산하였다. 노출 한계는 최종 시점에서 수집된 동물 노출(비결합)을 사람 용량 15 mg QD(C_{max,ss} 0.0172 µg/mL 및 AUC_{24,ss} of 0.0764 µg·h/mL)에서 예측된 평균 정상상태 비결합 약물 노출로 나누어 산출한다. 보고값은 중별로 단백 결합에 대해 보정한다(랫트 = 0.040; 개 = 0.032; 토끼 = 0.071; CD-1 마우스 = 0.045; TgRAS 마우스 = 0.028). 병용투여 시험에서, metformin 노출 한계는 최대 권장 사람 용량에서 보고된 노출도를 최종 시점에서 동물 노출(총)로 나누어 산출하였다(metformin XR, 2000 mg, C_{max} 1.780 µg/mL, 및 AUC 20.451 µg·h/mL). Sitagliptin 노출 한계는 최대 권장 사람 용량에서 보고된 노출도를 최종 시점에서 동물 노출(총)로 나누어 산출하였다(sitagliptin, 100 mg, C_{max} 0.407 µg/mL, 및 AUC 3.462 µg·h/mL).
- 실시한 비임상시험에 근거하여, 위장관, 신장, 내분비계 및 골이 잠재적 표적으로 확인되었다.
- Sitagliptin 또는 metformin과 고정용량으로 병용투여한 에르투글리플로진의 비임상 안전성은 각 약물로 실시한 전체 비임상 개발 프로그램에 의해 뒷받침 된다. 이러한 고정용량 병용의 허가 근거를 위해, ICH M3(R2): 의약품의 사람을 대상으로 하는 임상시험 실시 및 시판허가를 위한 비임상 안전성시험(Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals)에 따라 각 병용투여로 2주 및 3개월 독성시험과 독성동태학 시험을 실시하였다. 이들 병용투여 시험 결과 새롭거나 중복되는 독성은 나타나지 않았다. 또한, 에르투글리플로진 노출은 병용약물의 유무에 관계 없이 시험 중 유사하였고 metformin 또는 sitagliptin 노출은 에르투글리플로진의 유무에 관계 없이 유사하였다. 그러므로, 추가적인 비임상 병용 독성시험은 병용 약물 독성 시험(Combination Drug Toxicity Testing)에 대한 ICH M3(R2) 허가 지침에 따라 실시하지 않았다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험에 사용한 주성분의 형태(공결정형 또는 무결정형)
- [반복투여 독성시험에서의 노출량과 최대 임상 권장용량에서의 노출량 비교]
 - 사람에게 에르투글리플로진 15mg/일을 투여 했을 때의 unbound 분획으로서 노출량(AUC_{24,ss} : 0.0764μg·h/mL, C_{max,ss}: 0.0172μg/mL)과 비교시, 2.1~160배의 노출 한계값을 가짐.
 - 랫트에서 무독성량 설정의 타당성
 랫트에서 무독성량(5mg/kg/day)을 규정하는 소견은 신우의 염증 및 선위의 침식/궤양이었음. 모든 용량에서 관찰된 신세뇨관 확장은 이노작용에 따른 이차 작용으로, 사료섭취 증가는 요당 손실에 대한 보상 기전으로 고려한 것은 타당함. 절대 및 상대 신장 중량 증가는 네프론 내의 체액 부하에 기인할 가능성이 있고, 부신 사구대 세포 비대는 삼투성 이뇨로 인한 수분 및 전해질 손실에 대한 보상 기전으로 고려할 수 있음. 이러한 변화를 제외했을 경우의 랫트에서의 최소 독성발현용량(5mg/kg/day)의 노출량은 최대 임상 권장용량에서의 노출량을 웃돌고(5.98~7.1배) 그 노출량에서 발현한 뇨중 칼슘, 무기인, 나트륨, 칼륨 및 염소 농도 증가의 독성양상에는 회복성(TT#09-7894, 6개월 경구 독성 8주 회복)이 확인됨. 또한 신장중량 증가, 세뇨관 확장 및 사구대 세포 비대등은 회복기 동안 소실되었음.
 - 비글견에서 무독성량 설정의 타당성
 비글견에서 무독성량(150mg/kg/day)은 구토, 무른변, 과도한 타액분비를 이상반응으로 간주하지 않고 설정한 값임. 10mg/kg/day용량에서도 구토, 무른변, 과도한 타액분비가 관찰되었고 빈도가 150군 대비 줄어들어 용량반응 관계를 보임에도, 이상반응으로 간주하지 않았으므로 이에 대하여(회복기 동안 회복되었는지 여부를 포함한) 무독성량 설정 타당성 확인이 필요하며 보완 이행을 통해 확인됨.

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

<in vitro 시험>

1. SGLT2 및 SGLT1에 대한 억제작용 및 선택성

IC₅₀ 수치 SGLT2 : 0.877±0.369nM, SGLT1 : 1960±642nM

→ SGLT2에 선택적 있음.

2. 인간 대사물의 약리작용 : 인간 SGLT에 대한 억제작용

Glucuronidation 대사물의 SGLT2에 대한 IC₅₀

• M5c(PF-06481944): > 1000nM

• M5a(PF-06685948): 476nM

→ 두 대사체가 SGLT2에서 에르투글리플로진대비 > 500-1000배 덜강력함

15mg 에르투글리플로진 단회 투여 후 M5c(PF-06481944) 및 M5a(PF-06685948)의 C_{max} 각각 431nM 및 102nM이므로 투여 기간 동안 SGLT1 또는 SGLT2 억제는 기대되지 않음

<in vivo 시험>

1차 효력시험

1) 랫트에서 24시간 동안 UGE(Urinary glucose excretion)를 정량하여 평가함.

- 대조군 16.4±4.7mg/200g body weight/24h 대비 30mg/kg 용량에서 용량 의존적으로 최대 2554±141.1mg/200g body weight/24h까지 증가시킴. 60mg/kg 용량에서 추가적인 증가는 없었음.

2) 랫트에서 글루코스 배설 및 체액과 전해질 균형에 대한 시험약의 영향을 평가함

- UGE의 최대 증가를 보인 용량(30mg/kg/day) 투여군과 대조군 비교시(사료 양 동일) 투여 8일 후, 시험군은 24 시간 UGE를 증가시키고 혈중 글루코스 및 체중 감소시킴. 수분섭취량, 배뇨량, 배뇨량: 수분섭취량 비, 뇨중 칼륨 배설, 헤마토크릿 증가시킴.

3) 시험약이 이뇨작용을 유도한 것과 관련, 혈압에 대한 영향을 원격계측기 이식 자연발생 고혈압 랫트(SHR, Spontaneously hypertensive rats)에서 평가함.

- 대조군 대비 시험군은 체중이 22%감소, 이뇨작용 유도됨. 동시에 평균 수축기 혈압, 평균 동맥 혈압 및 심박 저하 관찰됨. 루프 이뇨제 푸로세미드와 비교시 유사한 체중 감소 및 이뇨작용을 보인 용량에서 평균 수축기 혈압, 평균 확장기 혈압 및 평균 동맥 혈압을 유사하게 감소시킴.

2. 2차 효력시험

1) 4종류 세포에서 글루코스 수송체(Glucose transporter: GLUT)관련, 글루코스 흡수 억제 시험함.

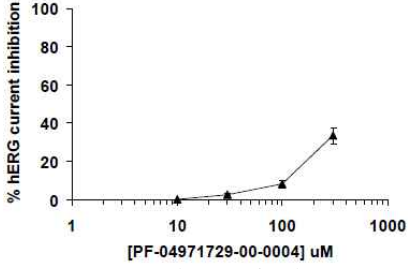
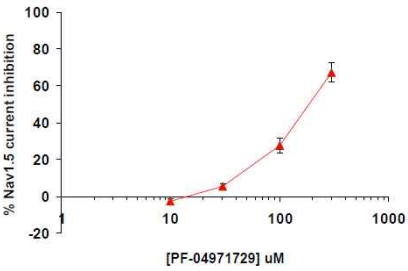
- 사람 GLUT1 및 GLUT3에 대한 THP 1세포: IC50 산출에 충분한 억제 안정기 도달 못함
마우스 GLUT1 및 GLUT4에 대한 3T3 L1세포: IC50 산출에 충분한 억제 안정기 도달 못함
GLUT2에 의존적으로 글루코스 흡수하는 랫트와 사람의 1차 간세포: 100µM까지 억제하지 않음
양성대조군: IC50 1.3~2.8 µM

2) 에르투글리플로진 10µM(4.3 µg/mL) 단일 농도로 CEREP Wide Ligand Profile선별 시험함.

- 수송체, 이온 채널 및 효소에 대한 in vitro 프로파일 확인 결과, 15mg 1일 1회 투여 용량에서 사람의 비결합 Cmax,ss의 250배인 0.0172 µg/mL농도에서 결합 또는 효소활성의 유의한(>50%) 억제가 관찰되지 않아 표적 외 약리작용이 최소한임을 시사했다.

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

시험항목	시험번호	세부항목	동물종, 계통	성별	적용 경로	투여량(mg/kg)	시험결과	GLP 여부
중추신경	TT#09-7886	- 기능관찰 종합평가 - 체온 - 운동활성	랫드 SD	수컷 6	경구	5, 25, 500 5mg/kg: 7 day toleration study에서 연변이 관찰된 최소농도. therapeutic plasma con의 약 15배로 임상적 신호가 최소 또는 관찰되지 않는 농도	- 500mg/kg까지 행동에 영향 없음. 체온 0.4℃ 상승. 운동활성 30~40% 감소. - 25mg/kg까지 체온 또는 운동 활성에 대한 영향 없음 - NOEL 25mg/kg - NOEL에서 수컷 1일째 평균 Cmax 8.23µg/mL(사람 대비 23배)	O
폐기능		일호흡량, 호흡률, 분당 호흡 용적		수컷 6		500mg/kg: 내약할 수 있는 최고 농도	- 호흡률(29~40%) 및 분당 호흡용적(25%~23%)의 통계적으로 유의한 증가가 25 및 500용량에서 101~120분에 관찰. - NOEL 25mg/kg/day - NOEL에서 1일째 수컷 평균 Cmax 8.23µg/mL(사람 비결합 Cmax 대비 23배)	

in vitro 선별시험	TT#16-4705	CHO 세포에서 hERG				19, 38, 114 μ M	IC50 = 5 μ M IC20 = 8.1 μ M	O
	TT#09-7883	HEK293 세포에서 hERG				10, 30, 100, 300 μ M	 <p>IC50 > 300μM(129μg/mL) 30μmol/L -2.9%, 100μmol/L-8.3% 300μmol/L-33.5%</p>	X
	TT#09-7885	HEK293 세포에서 Nav1.5				10, 30, 100, 300 μ M	 <p>IC50=188μM</p>	X
심혈관계	TT#08-7905	심박 및 혈압	랫드 SD, 수컷, 군당 4마리		경구	0, 25 단회	-심박수, 평균 동맥압, 수축기 및 이완기 혈압, 상대적인 운동성에 영향을 미치지 않음(투여 직후 투여군과 대조군간 유의한 차이가 있었으나 투여 전에도 투여군과 대조군의 차이가 있었으며 이를 보정시 유의한 차이 없음으로 결론내림)	X
	TT#09-7887	심박 및 혈압, ECG	비글견	수컷 4	경구	1, 5, 50 단회	<p>- 투여 후 24시간 동안 관찰시, 1 및 5용량에서 혈액학, 심전도(ECG), 심근 수축 또는 활성 파라미터에 대한 시험물질 관련 영향은 없음</p> <p>- 50mg/kg: Tmax(3.5시간) 근처에서 PR간격(4msec) 증가, QT간격 6msec 감소, 좌심실 수축성 489 mmHg/s감소 관찰. 투여 8시간 후 수축기 혈압 상승(6mmHg), 심박감소(6bpm) 시작됨. 24시간 후 모든 파라미터 회복됨.</p> <p>- 1, 5, 50 용량군에서 투여량에 비례하여 노출도 증가함. 50용량 투여 후 7시간째 혈장농도는 사람대비 42배.</p>	O

							- NOEL 5mg/kg - NOEL에서 투여 후 7시간 비결합 혈장농도는 사람대비 4배	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

- ¹⁴C-에르투글리플로진 투여 시 장기 및 생물학적 체액의 방사능 농도는 조직 분포시험에서는 정량적인 전신 자동 방사능 사진(quantitative whole body autoradiography, QWBA)를 이용하였고, 혈장, 뇨, 담즙, 유즙 등을 분석하기 위해 액체 섬광계수법(liquid scintillation counting, LSC)를 이용하였다. 혈장, 뇨, 변 또는 담즙에서 대사체 프로파일은 HPLC를 사용하였다.
- QWBA에서 이프라글리플로진의 정량 하한(LLOQ)은 수컷 랫트에서 0.121 µg당량/g이었고, 임신한 암컷 랫트에서 0.485 µg당량/g이었다.
- LSC에서 사람에서 정량하한은 0.0067 µg/mL이었다.
- 마우스, 랫트, 토끼, 개의 혈장중 에르투글리플로진의 농도는 액체크로마토그래피-이중질량분석법(LC-MS/MS)으로 측정했다.
- 마우스, 랫트, 토끼에서 혈장중 0.0050~5.00 µg/mL의 범위, 비글견에서 0.050~50.0µg/mL 에서 정량법이 밸리데이션 되었다.
- 생체 내 킬랄 반전 유무 확인을 위해 초임계 유체 크로마토그래피(supercritical fluid chromatography, SFC)를 사용했다. 사람에서 킬랄 반전 생성 확인을 위해 실시한 임상시험(B1521051)에서도 밸리데이션되지 않은 SFC 법을 사용하였다.

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

<단회 투여>

- 마우스, 랫트 및 비글견에서 경구 또는 IV 투여 후, 에르투글리플로진은 저~중등도의 클리어런스(각각 14.3, 4.04, 1.64 mL/min/kg) 및 총 체수분을 초과한 중등도의 V_{ss}(각각 1.58, 1.13, 0.828 L/kg)를 나타내어 조직으로 분포를 시사하였다.(체수분 각각 0.7, 0.6, 0.6 L/kg). 에르투글리플로진 평균 반감기(t_{1/2})은 마우스, 랫트, 개에서 각각 2.7, 4.1, 7.6시간이었다. 에르투글리플로진(공결정형)은 흡수가 잘 되었고 경구 생체이용률은 랫트에서 중등도 내지 높았고(56% ~ 88%) 마우스(75% ~ 87%) 및 개(94%)에서 높았다. 개에서, 경구 투여 후 에르투글리플로진의 무정형 및 공결정형 간의 전신 노출 차이는 관찰되지 않았다.

수컷 및 암컷 BDC 랫트와 수컷 BDC 개에서, 에르투글리플로진은 경구 투여 후 잘 흡수되었다. 뇨와 담즙에서 방사능의 총 회수는 [¹⁴C]에르투글리플로진 경구 투여 용량의 최소 81.4%(수컷 랫트), 76.3%(암컷 랫트), 72.9%(수컷 개)로 잘 흡수되었음을 시사하였다.

- 마우스

공결정형 에르투글리플로진 경구 6.5 또는 19.4 mg/kg 또는 IV 1.3 mg/kg 투여시 PK를 확인하였다.

AUCinf로 비교시 6.5용량 경구투여(IV 1.3의 5배)는 약 75.4%, 19.4용량 경구투여(IV 1.3의 약 14.92배)는 약 86.7%의 생체 이용률을 보임. 경구 투여시 6.5와 19.4 범위에서 대략적으로 용량에 비례하여 노출도가 증가하였다.

- 랫트

무정형 에르투글리플로진(2mg/kg) 용액 또는 공결정형 에르투글리플로진 L-pyroglyutamic acid(5 - 500 mg/kg)을 SD랫트에 경구로 2, 5, 15, 50, 500mg/kg 투여하거나 무결정형 에르투글리플로진의 용액으로 2mg/kg를 IV로 투여했을 때 PK를 확인하였다.

IV로 2mg/kg를 투여했을 때 전신 클리어런스는 4.04mL/min/kg로 낮았고, 평균 반감기 4.1시간, 평균 분포용적 Vss 1.13 L/kg로 중등도였으며 체수분(0.6)을 넘어 각 조직으로 분포되었음을 시사하였다. 경구로 2-500 mg/kg 투여시 전반적으로 용량에 비례하여 노출도가 증가하였다. 경구 투여시 생체이용률은 중간~높은 정도 (56% ~ 88%)로 에르투글리플로진의 흡수는 빠르고 Tmax는 0.67~2.3시간이었다.

14C-에르투글리플로진을 BDC(Bile duct cannulated) SD 랫트(암, 수)에 단회 25mg/kg 투여시 담즙과 뇨로 회수된 방사선의 양은 수컷에서 최소 81.4%, 암컷에서 최소 76.3%로 경구 투여시 잘 흡수됨을 보여주었다.

- 비글견

무정형 또는 공결정형 에르투글리플로진 L-pyroglyutamic acid 2mg/kg를 경구로, 또는 무결정형 에르투글리플로진 용액으로 2mg/kg IV 투여시 PK를 확인하였다.

에르투글리플로진 2mg/kg를 IV로 투여시 혈중 클리어런스는 1.64ml/min/kg으로 낮았고, 평균 반감기는 7.6시간, 평균 분포용적은 0.828L/kg로 중등도였으며 체수분(0.6)보다 많아 조직으로의 분포를 시사하였다.

경구 2mg/kg 투여시 생체이용률은 높았으며(94%~97%) 무결정형과 공결정형 간의 노출도는 차이가 없었다. 흡수는 빨랐고 평균 Tmax는 0.83~1.5시간 이었다.

14C-에르투글리플로진을 수컷 BDC 비글견에 단회 10mg/kg 투여시 담즙과 뇨를 통해 회수된 방사선의 양은 72.9%였으며, 경구 투여후 수컷 비글견에서 잘 흡수되었음을 보여주었다.

<반복 투여>

- 반복투여 PK는 따로 시험하지 않았다. 반복독성시험 TK결과이다.

- 마우스

28일 반복독성 시험으로 암컷 및 수컷 wild type CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 마우스에서 3, 15, 100mg/kg/day 투여하여 TK를 확인하였다.

3개월 반복독성시험 CD-1마우스에서 28일까지 확인한 5, 40, 100mg/kg/day 투여한 TK결과 제출하였다.

투여 후 0-24시간까지 노출도(AUC)는 암컷보다 수컷에서 낮았고, 전신 노출도(Cmax 및 AUC24)는 암, 수 공통 용량이 증가하는 것 보다 더 많은 노출도 증가를 나타내었다.

암수 공통 투여후 Tmax 0.5시간으로 빠른 흡수를 보였다.

2년간의 CD-1마우스에서 실시한 발암성시험에서 5, 15, 40mg/kg/day 투여시 투여 후 0.5시간과 24시간(6주-27주) 채취한 혈장샘플로부터 TK결과는 얻을수 없었으나, 성별간의 노출도 차이는 확인되지 않았으며 6주와 27주간 결과도 전반적으로 유사하였다. 용량에 비례하여 노출도가 증가하였다.

- 랫트

SD 랫트를 대상으로 5, 25, 500/250mg/kg/day 투여한 1개월, 3개월 및 6개월(8주 회복) 반복독성시험결과 TK 1개월 및 3개월을 제출하였다.

1, 5, 25mg/kg/day 불순물과 함께 투여한 13주 결과 및 104주 발암성 1.5, 5, 15mg/kg/day투여한 TK(13주)

일부 시험에서 수컷의 노출도가 암컷보다 낮게 나타났으나 시험 전반에서 공통적으로 나타난 것은 아니었고, 개체차가 있음이 확인되었다. 따라서 성별과 관련한 노출도의 차이는 확인되지 않았으며 암수를 통합하여 TK표를 정리하였다. 암, 수 공통 흡수는 Tmax 4.0에서 확인되었으며, 평균 전신 노출도는 용량증가에 따라 전반적으로 비례하여 증가하였다. 1-100mg/kg/day에서 Cmax는 직선성을 보였으나 250이상에서는 증가가 감소하는 경향을 보였다. 반복투여에 의한 축적은 적거나 없었으며 축적 비는 0.42에서 1.5까지였다.

- 비글견

1개월, 3개월, 9개월(8주 회복) 반복독성시험의 결과로 경구 1, 10, 150mg/kg/day 투여시 TK결과를 확인하였다.

성별에 따른 노출도 차이 없음. Tmax 3시간의 흡수보이며, 평균 노출도는 대략적으로 용량에 비례하였다. Cmax는 1-10 용량사이의 직선성을 보이나, 10-150용량 사이는 용량증가분 보다 적게 노출되었다. 반복투여에 의한 축적은 없거나 거의 없었으며, 축적비는 39주까지 0.91-2.2였다.

5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- (PK036mk8835)(PK035mk8835)in vitro 단백질합시험을 마우스, 랫트, 비글견, 사람 혈장 단백질에서 2, 2.3, 23μM(0.87, 1.00, 10.0μg/mL)의 equilibrium dialysis법으로 하였을 때, 에르투글리플로진은 중에 상관없이 혈장 단백질과 높은 결합율을 보였으며, 농도와 상관없이 결합하였다. 사람에서 에르투글리플로진 15mg 투여한 항정 상태 평균 혈장 Cmax는 268.2 ng/ml이었다. 따라서 비결합분율을 독성결과에서 노출도 마진을 계산하는데 사용하였다. 중 별 비결합 분율은 표와 같다.

Table 2.6.4: 9 Ertugliflozin Plasma Fraction Unbound

Species (Strain)	Concentration		Mean Fraction Unbound
	μM	μg/mL	
Mouse (CD-1)	2	0.87	0.045 ^a
Mouse (TgRas)	2	0.87	0.028 ^a
Rat	2.3	1.00	0.040
(Sprague-Dawley)	23	10.0	0.036
Rabbit	2.3	1.00	0.071
(New Zealand White)	23	10.0	0.079
Dog (Beagle)	2.3	1.00	0.032
	23	10.0	0.032
Human	2.3	1.00	0.064
	23	10.0	0.053

Molecular weight = 436.9 g/mole.

a. Geometric Mean.

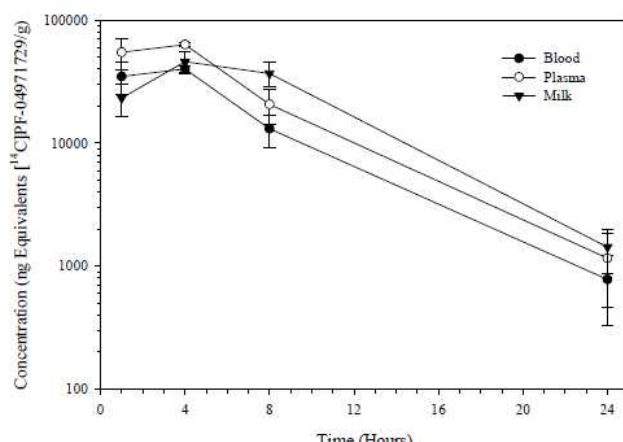
- (PK038mk8835)적혈구에서 분포를 랫트, 비글견, 사람의 전혈 및 혈장을 이용하여 약물 농도 2.3μM(1.00 μg/ml)로 in vitro 확인하였을 때, 에르투글리플로진은 적혈구 보다 혈장에 더 많이 분포하였다. 랫트, 비글견, 사람에서 각각 혈구 대 혈장의 분획 비는 0.66, 0.58, 0.66이었으며 혈장에서 측정된 약물 농도는 전체 약물의 농도를 대표할 수 있음을 알 수 있었다.
- (PK033mk8835)long evans 수컷 랫트에게 14C-에르투글리플로진 25mg/kg(200μCi/kg)을 단회 경구투여 후 1시간 ~ 168시간 QWBA 했을 때의 1시간 후 전체적으로 확산되어 분포했고, 혈액대비 담즙과 뇨에서 최고 높은 농도를 보였다. Cmax가 가장 높은 조직은 방광, 간 및 신장이었으며, 이는 에르투글리플로진의 배설이 담즙과 소변임을 시사하고 이는 배설시험 결과와도 일치한다. 조직내 방사능 농도는 투여 1시간 또는 2시간에 Cmax에 도달하였고 이후 소멸되었다. 168시간(7일) 이후 방사능은 대부분 제거되었으며 신장 cortex에서만

Cmax의 0.36%가 측정되었다. 방사능은 멜라닌을 포함한 세포에 선택적으로 분포하지 않았으나, 약물과 관련한 물질이 blood brain barrier를 통과하여 CNS 조직에서도 혈액 농도보다는 낮은 정도로 측정되었다.(혈액 대비 조직 분포비 Cmax로 0.047 ~ 0.094, AUClast로 0.064~0.12). 방사능은 대사와 제거가 주로 일어나는 조직에 분포하였다.

- (PK034mk8835)그룹 B: 임신 18일째의 SD랫트 5마리에게 ^{14}C -에르투글리플로진 100mg/kg($^{206}\mu\text{Ci/kg}$)을 단회 경구투여했을 때 투여 후 1시간 ~48시간까지 측정시 모체 외에 태아에서도 방사능이 검출되어 에르투글리플로진 유래 성분이 혈액·태반 관문을 통과해서 태아에게로 이행하는 사실이 나타났다. 모든 태아 조직에서의 농도는 모체 혈장농도보다 낮아 그 비는 1이하였다. 약물 유래 방사능은 대부분 모체와 태아에서 4시간째 최고치를 기록한 뒤 서서히 감소하였다. 모체에서 가장 높은 농도를 보인 조직은 간, 신장 및 adrenal gland, harderian gland 및 췌장이었다. 투여 24시간 후 방사능은 말초 신경을 제외한 모체와 태아의 모든 조직에 분포하였다. 방사능의 저류는 나타나지 않아 반복투여시 축적이 예측되지 않는다.

그룹 A: 시험약물은 투여 후 24시간까지 유즙으로 분비되었다. 모체의 혈장에서도 24시간 까지 검출되었으며 PK를 통해 혈장과 유즙에서의 노출이 유사할 것으로 추측된다.

Mean concentrations of radioactivity in blood, plasma, and milk at specified times after a single oral administration of [^{14}C]PF-04971729 to lactating female Sprague Dawley rats at 10 to 12 days after parturition (Group 1, 100 mg/kg)



5.4.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- in vitro 대사
- 랫트, 개, 사람의 간세포 및 간 마이크로솜에서 대사물 프로파일을 확인하였으며 모든 종에서 유사한 대사체가 관찰되었고 인간에서만 특이적으로 확인된 대사체는 없었다.
- Monohydroxylation 대사체(M1) 및 desethylation 대사체(M2)가 우세한 I단계 대사체였다. II단계 대사체로는 에르투글리플로진으로부터 직접 유래된 이성체 O-glucuronide 결합체(M5a, M5b, M5c), M2의 glucuronide(M6a, M6b, M6c), M3의 glucuronide(M8)가 있었다. 전반적으로, CYP3A4는 CYP 대사의 85% ~ 100%를 차지하며, M1, M2, 및/또는 M3에 대한 에르투글리플로진의 대사와 관련된 주요 효소였다. CYP2C8(0% ~ 4%) 및 CYP3A5(0% ~ 10%)도 관여하는 것이 관찰되었다.

산화적 대사는 에르투글리플로진 전체 대사의 12%를 차지하였으므로, 에르투글리플로진과 CYP 저해제 또는 유도제의 병용 투여 후 임상적으로 의미 있는 DDI는 예상되지 않는다.

- in vivo 대사

6.9. Final Assignment of PF-04971729 Fraction Metabolized by CYP Isoforms

CYP	fm
1A2	
2B6	
2C8	0-0.04
2C9	
2C19	
2D6	
3A4	0.85-1.0
3A5	0-0.10

CYP= cytochrome P450 isoform; fm= fraction metabolized

- 생체 내(in vivo) 대사 시험은[14C]에르투글리플로진 또는 비표지 에르투글리플로진 단위 용량의 경구 투여 후 독성시험 중(마우스, 랫트 및 개)과 사람에서 실시하였다. 에르투글리플로진의 주요 대사 경로는 모든 종에서 포합과정이었고 desethylation(산화적)은 랫트에서만 유의한 대사 경로였다. 포합과정은 에르투글리플로진의 변형 글루코스 일부의 수산기 및 desethyl 대사체(M2)에서 일어났고, glucuronide는 랫트와 개에서 담즙, 사람에서 요로 주로 배설되었다. 생체 내(in vivo) 에르투글리플로진의 제시된 대사 경로는 다음과 같다.

- 혈장에서, 미변화 에르투글리플로진은 주요 약물 관련 물질이었고, 랫트, 개, 사람에서 각각 총 순환 방사능의 >86%, >93%, >49%를 차지하였다[Sec. 2.6.5.9A; 2.6.5.9B; 2.6.5.9C]. 랫트와 개에서, 나머지 순환 방사능은 I 단계 대사체(M1, M2, M7, 또는 M9)와 glucuronide(M5a, M5c, 또는 M6a)의 조합에 기인하였다. 사람에서, 나머지 순환 방사능의 대부분(46.4%)은 glucuronide M5a(12.2%), M5b(4.1%), M5c(24.1%), M6a(6.0%)이었다. 산화 대사체 M1 및 M2는 사람에서 총 순환 방사능의 2.5% 및 1.3%, 모약물 AUC의 <10%를 차지하였다.

에르투글리플로진의 2가지 주요 순환 glucuronide 대사체(M5c 및 M5a)의 결정적인 구조 확인시험은 임상시험의 통합 사람 혈장 검체에서 실시하였다. 이 임상시험에서 혈장 검체의 크로마토그램의 대사체 피크는 합성된 에르투글리플로진의 3-O-β glucuronide(PF-06481944)와 에르투글리플로진의 2-O-β glucuronide(PF-06685948) 표준품과 비교하였다. 유지 시간 및 분할(fragmentation) 양상을 비교하여, 주요 순환 glucuronide(M5c)는 PF-06481944, 다른 주요 순환 glucuronide(M5a)는 PF-06685948로 확인하였다. 대사체 M5c 및 M5a의 약리학적 활성은 생체 외(in vitro) SGLT2 분석에서 평가하였다. 생체 외(in vitro) 결과 및 임상시험에서 이들 대사체 M5c와 M5a의 순환 농도(Clinical Study Report [CSR] B1521023 및 B1521024)는 사람에서 SGLT2를 억제할 것으로 예상되지 않는다. 사람에서 주요 순환 대사체가 O-glucuronide이고 랫트 및/또는 개에서도 형성되므로, 이들 대사체의 추가적인 안전성 시험은 필요하지 않은 것으로 사료된다.

- 미변화 에르투글리플로진은 랫트, 개, 사람 요에서 각각 방사능 용량의 최대 14.4%, 3.7%, 1.5%를 차지하였고, 랫트, 개, 사람 변에서 각각 최대 27.0%, 68.9%, 33.8%를 차지하였으며, 랫트, 개의 담즙에서 각각 최대 방사능 용량의 3.1% 및 9.6%를 차지하였다. 사람에서, 경구 생체이용률은 약 100%였고, 이는 완전한 흡수를 시사한다(CSR B1521043). 랫트와 개 모두에서, glucuronide 대사체는 담즙으로 배설되었고 위장관(GI)에서 가수분해되어 모약물로 되돌아 가, 변에서 낮은 수준의 glucuronide 대사체가 나타났다(랫트에서 용량의 <1%, 개에서 용량의 <5%). 경구 투여 후 흡수가 사람에서 완전하게 일어나기 때문에, 변에서 미변화 에르투글리플로진은 담즙으로 배설되고, 에르투글리플로진으로 가수분해 되고, 이후 변에서 회수된 glucuronide 대사체일 수 있었다. 전반적으로, 이들 데이터는 미변화 모 화합물의 신장 또는 담즙 배설이 아닌 대사가 모든 시험 종에서 에르투글리플로진의 주요 청소 기전임을 시사한다.
- 생체 내 키랄 반전 가능성

15 mg QD 투여 제6일에 정상상태에서 에르투글리플로진 투여 후 24명의 사람 대상자로부터 획득한 혈장 검체에서 평가하였다. 혈장 검체는 24시간 투여 간격에서 각 대상자로부터 채취하였다. 탄소 (C)-2에서 반전 및 C-4에서 반전한 2가지 이성체 표준품을 합성하였다. 에르투글리플로진과 2가지 이성체 표준품의 키랄 분리는 SFC로 하였다. 단일의 대상자간(cross-subject) 검체는 SFC로 분석하였고 에르투글리플로진은 2가지 이성체의 유지 시간에서 피크가 검출되지 않아 확인된 유일한 입체화학적형이었다. 총 피크 합의 0.9% 및 1.8%인 검체의 작은 피크 2개가 있었고 총괄하여 모약물의 <3%를 나타내므로 임상 검체의 생물분석에 영향을 주어서는 안 된다. 작

은 피크는 유지 시간 0.8 및 0.9분을 나타냈고, 에르투글리플로진과 이성체의 유지 시간은 3 ~ 4분으로, 이들 작은 피크는 에르투글리플로진 및 이성체와 비교하여 다른 생리화학적 특성을 가지는 것을 알 수 있다. 그러므로, 작은 피크는 키랄 반전 산물일 가능성이 없다. 전반적으로, 이들 결과는 에르투글리플로진이 사람에서 키랄 반전이 일어나지 않음을 시사한다.

5.4.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 랫트, 개, 사람에서 [14C]에르투글리플로진의 경구 투여 후, 방사능 용량의 약 93.8%, 94.8%, 91.0%가 정량적으로 회수되었다. 랫트와 개에서 방사능 배설의 주요 경로는 담즙 배설을 통한 변 배설이었고, 랫트에서 2차 배설 경로 및 개에서 중요하지 않은 배설 경로로서 신장 배설이 있었다. 사람에서 신장 및 변 배설이 주요 배설 경로였고, 요와 변에서 회수된 용량은 각각 50.2% 및 40.9%였다.

랫트(요 및 담즙) 및 개(요 및 담즙) 그리고 사람(요)에서 회수된 총 방사능에 근거하여, 투여 용량의 >76%, >72%, >50%가 각각 랫트, 개, 사람에서 흡수되었다. 분만 10 ~ 12일 후 암컷 랫트에서 [14C]에르투글리플로진의 경구 투여 후 유즙으로 쉽게 이행되어, 유즙:혈장 AUC₂₄ 비는 1.07였다.

5.5. 약동학적 약물 상호작용

- CYP 저해

에르투글리플로진은 HLM에서 생체 외(in vitro) CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 또는 CYP3A4/5 활성의 가역적 또는 시간 의존적 억제를 나타내지 않았다. 에르투글리플로진 매개 가역적 CYP 억제에 대한 50% 억제 농도(inhibitory concentration, IC₅₀) 값은 경쟁적 억제를 가정하며 산출 억제 농도(K_i) >15 μ M로, >30 μ M였다. 에르투글리플로진은 100 μ M 이상의 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 또는 CYP3A4/5에 대해 시간 의존적 억제를 나타내지 않았다.

순환 glucuronide 대사체인, M5c 또는 M5a는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 또는 CYP3A4/5의 가역적 또는 시간 의존적 억제를 나타내지 않았다. M5c 및 M5a의 IC₅₀ 값은 경쟁적 억제를 가정하며 산출 K_i >50 및 >25 μ M로, 각각 >100 및 >50 μ M였다.

사람에서 에르투글리플로진 15 mg의 반복투여 후, 에르투글리플로진의 평균 총 및 비결합 정상상태 C_{max}는 각각 0.6139 μ M(268.2 ng/mL) 및 0.0393 μ M(17.2 ng/mL)였다(CSR B1521051). 사람에서 에르투글리플로진 15 mg의 단회투여 후, 평균 총 C_{max}는 M5c에 대해 0.431 μ M(264 ng/mL), M5a에 대해 0.102 μ M(62.4 ng/mL)였다(CSR B1521024). 임상적 노출에 근거하여, 에르투글리플로진, M5c, M5a는 전신적으로 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 또는 CYP3A4/5(R₁ <1.1 및 [I]_u/K_i <0.02), 장내에서 CYP3A4/5(R₁ <11 및 [I]/K_i <10)의 활성을 억제할 가능성이 낮다. 이런 이유로, 에르투글리플로진은 평가된 CYP 효소의 기질과 임상적으로 의미 있는 DDI를 유발할 것으로 예상되지 않는다.

- CYP 유도

에르투글리플로진이 CYP3A4, CYP2B6, 및/또는 CYP1A2 mRNA 발현 및/또는 효소 활성을 유도할 가능성을 200 μ M까지의 농도로 사람 저온보존(cryopreserved) 간세포 또는 불멸화(immortalized) 사람 간세포(Fa2N-4 세포)에서 실시하였다. 저온보존 간세포 2로트 및 Fa2N-4 세포에서 실시한 초기 시험에서, 에르투글리플로진은 에르투글리플로진 농도 \geq 50 μ M에서 저온보존 간세포에서만 CYP3A4 mRNA의 약한 유도(3 ~ 5배)를 유발하였고, 이에 따른 CYP3A4 효소 활성의 증가는 없었다. 에르투글리플로진은 CYP1A2 효소 활성을 유도하지 않았다. 저온보존 간세포 3로트에서 실시한 이후 시험에서, 에르투글리플로진은 시험한 저온보존 간세포의 어느 로트에서도 CYP3A4(mRNA 또는 활성), CYP2B6(mRNA 또는 활성), 또는 CYP1A2 활성을 유도하지 않았다. 그러나, CYP1A2 mRNA의 약한 유도(2 ~ 3배)가 에르투글리플로진 농도 \geq 100 μ M에서 저온보존 간세포 1로트에서 관찰되었다. 전반적으로, \geq 50 μ M 농도의 간세포에서 관찰된 약한 mRNA 유도는 에르투글리플로진 15 mg 반복투여 후 사람 평균 정상상태 비결합 C_{max} 0.0393 μ M의 50배를 초과하였다(17.2 ng/mL). 그러므로, CYP3A4,

CYP2B6 또는 CYP1A2의 에르투글리플로진 매개 유도를 통한 DDI는 예상되지 않는다.

에르투글리플로진 대사체인, M5c(0.1 ~ 100 μ M)와 M5a(0.5 ~ 200 μ M)는 평가된 간세포 3로트에서 CYP3A4, CYP2B6, 또는 CYP1A2 mRNA 발현 및/또는 효소 활성의 유도를 유발하지 않았다. M5c와 M5a는 각각 각 대사체의 총 C_{max} of의 >50배(M5c에 대해서는 0.431 μ M[264 ng/mL], M5a에 대해서는 0.102 μ M[62.4 ng/mL])인 100 및 200 μ M까지 평가된 CYP 효소를 유도하지 않았다. 그러므로, M5c 또는 M5a의 CYP3A4, CYP2B6, CYP1A2 활성 유도 가능성은 임상 관련 농도에서 낮았다.

- UGT 저해

UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, 및 UGT2B7의 촉매 활성에 대한 에르투글리플로진의 영향은 0.1% 또는 2% 소 혈청 알부민(bovine serum albumin, BSA)을 첨가하거나 첨가하지 않고 HLM에서 평가하였다. 에르투글리플로진은 UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 촉매 활성의 가역적 억제이 거의 없는 것으로 나타났다(IC_{50} >100 μ M; K_i >50 μ M). 에르투글리플로진은 UGT1A1 및 UGT1A4를 억제하였고, IC_{50} 값의 범위는 UGT1A1에 대해 0.1% BSA의 존재 시 39 ~ 91 μ M(K_i = 19.5 ~ 45.5 μ M), 부재 시 45 ~ 62 μ M(K_i = 22.5 ~ 31 μ M)였다.

UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15의 촉매 활성에 대한 M5c 및 M5a의 영향은 2% BSA를 첨가하거나 첨가하지 않고 HLM에서 평가하였다. 2% BSA의 존재 또는 부재 시, M5c 및 M5a는 모든 평가 UGT 효소에 대한 UGT 촉매 활성의 가역적 억제이 거의 없는 것으로 나타났다(IC_{50} >100 μ M; K_i >50 μ M).

사람에서 에르투글리플로진 15 mg의 반복투여 후, 에르투글리플로진에 대한 평균 총 및 비결합 정상상태 C_{max} 는 각각 0.6139 μ M(268.2 ng/mL) 및 0.0393 μ M(17.2 ng/mL)였다(CSR B1521051). 사람에서 에르투글리플로진 15 mg 단회투여 후, 평균 총 C_{max} 는 M5c에 대해 0.431 μ M(264 ng/mL), M5a에 대해 0.102 μ M(62.4 ng/mL)였다(CSR B1521024). 임상적 노출에 근거하여, 에르투글리플로진, M5c, M5a는 임상 관련 농도(R_1 <1.1 및 $[I]_u/K_i$ <0.02)에서 UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, 또는 UGT2B15(M5c와 M5a만으로 평가)의 활성을 억제할 가능성이 없다. 그러므로, 에르투글리플로진은 평가 UGT 효소의 기질과 임상적으로 의미 있는 DDI를 유발할 것으로 예측되지 않는다.

- 수송체 상호작용

에르투글리플로진이 다양한 유출, 간 흡수 및 신장 흡수 수송체의 기질로서 작용할 가능성을 생체 외(in vitro)에서 평가하였다. 생체 외(in vitro)에서, 에르투글리플로진은 임상 관련 농도에서 OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2 흡수 수송체가 아닌 P-gp 및 BCRP 유출 수송체에 대한 기질이었다. 에르투글리플로진이 P-gp 및 BCRP 유출 수송체 모두에 대한 기질이나, 에르투글리플로진은 높은 수용성을 가지고 사람에서 15 mg 경구 투여 후 100% 생체이용률을 나타낸다(CSR B1521043). 이들 데이터는, 용량 범위 0.5-300 mg에서 사람에서 관찰된 노출의 용량 비례적인 증가와 함께(CSR B1521001), P-gp 및/또는 BCRP가 에르투글리플로진의 경구 흡수의 제한 인자일 가능성이 없음을 시사한다.

에르투글리플로진은 P-gp 또는 BCRP 기질과 임상적으로 의미 있는 상호작용을 유발할 것으로 예측되지 않는다. 생체 외(in vitro)에서, 에르투글리플로진은 digoxin(P-gp 기질) 및 topotecan(BCRP 기질)의 양방향 수송의 약한 억제를 나타냈다. 에르투글리플로진은 IC_{50} 값 176 μ M(K_i = 176 μ M)으로 P-gp를 억제하였고 BCRP 유출의 59%는 100 μ M 에르투글리플로진으로 억제되었다(IC_{50} ~100 μ M, K_i ~100 μ M). M5c 및 M5a는 P-gp 또는 BCRP 매개 유출을 거의 억제하지 않는 것으로 나타났다(IC_{50} >100 μ M; K_i >100 μ M) [Sec. 2.6.5.12K; 2.6.5.12L]. 사람에서 에르투글리플로진 15 mg의 반복투여 후, 에르투글리플로진의 평균 총 및 비결합 정상상태 C_{max} 는 각각 0.6139 μ M(268.2 ng/mL) 및 0.0393 μ M(17.2 ng/mL)였다(CSR B1521051). 사람에서 에르투글리플로진 15 mg의 단독투여 후, 평균 총 C_{max} 는 M5c에 대해 0.431 μ M(264 ng/mL), M5a에 대해 0.102 μ M(62.4 ng/mL)였다(CSR B1521024). 임상적 노출에 근거하여, 전신 DDI 평가에서 총 C_{max}/IC_{50} 비가 <0.1이고 비결합 C_{max} 의 50배가 에르투글리플로진, M5c, 또는 M5a의 K_i 를 초과하지 않았다. 장내 DDI 평가에서 15 mg 투여(137 μ M)/ IC_{50} 후 추정되는 최대 에르투글리플로진 GI 농도의 비가 ≤ 10 였고 0.1배 용량/250 mL은 K_i 를 초

과하지 않았다. 그러므로, 에르투글리플로진은 P-gp 또는 BCRP 기질과 임상적으로 의미 있는 상호작용을 유발할 것으로 예상되지 않는다.

에르투글리플로진은 IC₅₀ 값 35.4, 141, 53 μ M(Ki 17.7, 141, 53 μ M)으로 각각 OATP1B1, OATP1B3, OCT1을 억제하였다. M5c는 IC₅₀ 59.3 μ M(Ki = 29.7 μ M)로 OATP1B1을 억제하였다. M5c 및 M5a는 OATP1B3를 억제하지 않았고 M5a는 OATP1B1을 거의 또는 억제하지 않았다(IC₅₀ >100 μ M; OATP1B1에 대해 Ki >50 μ M, OATP1B3에 대해 >100 μ M)[Sec. 2.6.5.12K; 2.6.5.12L]. 사람에서 에르투글리플로진 15 mg의 반복투여 후, 에르투글리플로진의 평균 총 및 비결합 정상상태 C_{max}는 각각 0.6139 μ M(268.2 ng/mL) 및 0.0393 μ M(17.2 ng/mL)였다. 사람에서 에르투글리플로진 15 mg의 단독투여 후, 평균 총 C_{max}는 M5c에 대해 0.431 μ M(264 ng/mL), M5a에 대해 0.102 μ M(62.4 ng/mL)였다. 임상적 노출에 근거하여, 총 C_{max}/IC₅₀의 비는 간 주입구에서 비결합 에르투글리플로진 C_{max}의 <0.1, 25배(6.13 μ M)가 Ki를 초과하지 않았고, 총 M5c 또는 M5a C_{max}의 50배는 Ki를 초과하지 않았다[Sec. 2.6.5.15K] ~ [Sec. 2.6.5.15P]. 그러므로, 에르투글리플로진, M5c, M5a는 임상 관련 농도에서 OATP1B1, OATP1B3, 또는 OCT1(에르투글리플로진만으로 평가)를 억제하는 것으로 예상되지 않는다.

에르투글리플로진은 OAT1을 억제하지 않았으나(IC₅₀ >250 μ M; Ki >250 μ M), 에르투글리플로진은 추정 IC₅₀가 OAT3에 대해 70 μ M(Ki = 70 μ M), OCT2에 대해 917 μ M(Ki = 917 μ M)으로 OAT3 및 OCT2의 약한 저해제였다. M5c 및 M5a는 OAT1, OAT3, OCT2(IC₅₀ >100 μ M; Ki >100 μ M)를 거의 억제하지 않았다. 사람에서 에르투글리플로진 15 mg의 반복투여 후, 에르투글리플로진의 평균 정상상태 비결합 C_{max}는 0.0393 μ M(17.2 ng/mL)였다(CSR B1521051). 사람에서 에르투글리플로진 15 mg 단회투여 후, 평균 총 C_{max}는 M5c가 0.431 μ M(264 ng/mL), M5a가 0.102 μ M(62.4 ng/mL)였다(CSR B1521024). 임상 노출에 근거하여, 비결합 C_{max}/IC₅₀ 비는 <0.1였고 50x 비결합 에르투글리플로진 C_{max} 또는 총 M5c 및 M5a C_{max}의 50배가 Ki 값을 초과하지 않았다. 그러므로, 에르투글리플로진, M5c, M5a는 임상 관련 농도에서 OAT1, OAT3, OCT2를 억제할 것으로 예상되지 않는다.

5.6. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험
 - 신장의 SGLT2에 선택적인 억제작용을 나타냈음. (IC₅₀ 수치 SGLT2 : 0.877 \pm 0.369nM, SGLT1 : 1960 \pm 642nM)
 - 뇨에서 글루코스 배설량 증가시켰음
 - 인간에서 주대사체인 M5c(PF-06481944) 및 M5a(PF-06685948)는 활성이 약하고 체내 농도가 낮아 약리효과 기대되지 않음
- 안전성약리시험
 - SD 랫트에서 최대 500mg/kg의 경구 투여는 행동에 영향을 미치지 않았으나, 체온 상승 및 운동 활성은 감소시켰음. 25mg/kg에서 행동 및 운동 활성에 영향이 없었음.
 - 무마취 비글견에게 1~50mg/kg로 단회 경구 투여했을 때 1mg/kg 및 5mg/kg에서 혈압, 심박수, 심전도에 영향은 확인되지 않았고 50mg/kg에서 PR간격 증가, QT간격 감소, 좌심실 수축성 감소, 혈압 상승, 심박감소가 확인되었음. 비글견 50mg/kg 투여 후 7시간 쯤 혈장농도는 사람 15mg 용량 대비 42배였으며, NOEL 5mg/kg에서 투여 7시간 후 비결합 혈장농도는 사람대비 4배.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험결과보고서 GCP 준수
- 외국 임상자료 : 미국 허가 진행중. 자료제출 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- CDP 중 임상시험성적자료 : 1상 29건, 2상 2건, 3상 9건

단계	protocol no.	대상, 피험자 수 (기저 항당뇨 약제)	시험명
PK/PD			
1상	P036/1001	건강한 성인, 24	Safety, tolerability, and PK of single escalating doses of ertugliflozin
	P037/1002	과체중 혹은 비만이나 다른 면에서는 건강한 성인, 40	Safety, tolerability, PK, and PD of repeated doses of ertugliflozin
	P035/1051	건강한 성인, 70	Steady state PK and PD of 5 and 15 mg qd and 2.5 and 7.5 mg bid oral administration of ertugliflozin in healthy subjects
BA			
1상	P011/1034	건강한 성인, 16	Relative BA of ertugliflozin tablets containing amorphous form vs tablets containing cocrystal
	P020/1043	건강한 성인, 8	Absolute BA and fraction absorbed of ertugliflozin using a ¹⁴ C microdose approach
	P039/1005	날씬한 또는 비만이지만 다른 면에서는 건강한 성인, 12	Relative BA Of 3 formulations of ertugliflozin
BE			
1상	P023/1037	건강한 성인, 16 (남 13, 여 3)	BE of ertugliflozin 15 mg commercial image tablet vs ertugliflozin Phase 3 tablets
	P025/1038	건강한 성인, 18	BE of ertugliflozin 15 mg/sitagliptin 100 mg tablet vs co-administration of the individual components (ertugliflozin 15 mg and sitagliptin 100 mg)
	P044/1053	건강한 성인, 19	BE of ertugliflozin 15 mg/sitagliptin 50 mg tablet vs co-administration of the individual components (ertugliflozin 15 mg and sitagliptin 50 mg)
	P048/1056	건강한 성인, 18	BE of a ertugliflozin 5 mg/sitagliptin 100 mg FDC tablet vs co-administration of the individual components (ertugliflozin 5 mg and sitagliptin 100 mg)
	P049/1057	건강한 성인, 19	BE of a ertugliflozin 5 mg/sitagliptin 50 mg FDC tablet vs co-administration of the individual components (ertugliflozin 5 mg and sitagliptin 50 mg)
BE Specific for the US			
1상	P027/1041	건강한 성인	BE of ertugliflozin 7.5 mg/metformin 1000 mg tablet vs co-administration of the individual components (ertugliflozin 7.5 mg and US-sourced Glucophage® 1000 mg)
	P050/1058	건강한 성인	BE of ertugliflozin 2.5 mg/metformin 500 mg tablet vs co-administration of the individual components (ertugliflozin 2.5 mg and US-sourced Glucophage® 500 mg)
BE Specific for the EU			

1상	P046/1054	건강한 성인	BE of ertugliflozin 7.5 mg/metformin 850 mg tablet vs co-administration of the individual components (ertugliflozin 7.5 mg and EU-sourced Glucophage® 850 mg)
	P047/1055	건강한 성인	BE of ertugliflozin 7.5 mg/metformin 1000 mg tablet vs co-administration of the individual components (ertugliflozin 7.5 mg and EU-sourced Glucophage® 1000 mg)

Food Effect

1상	P024/1048	건강한 성인, 14	Effect of food on the PK of ertugliflozin 15 mg commercial image tablet
	P026/1050	건강한 성인, 14	Effect of food on the PK of ertugliflozin 15 mg/sitagliptin 100 mg tablet
	P028/1049	건강한 성인, 14	Effect of food on the PK of ertugliflozin 7.5 mg/metformin 1000 mg tablet

ADME

1상	P038/1003	제2형 당뇨병 환자, 6	PK, excretion Balance, and metabolism of 14C ertugliflozin
----	-----------	---------------	--

Drug-Drug Interaction

1상	P019/1032	건강한 성인, 18	Two-Way DDI between ertugliflozin 15 mg and metformin 1000 mg
	P022/1033	건강한 성인, 12	Two-Way DDI between ertugliflozin 15 mg and sitagliptin 100 mg
	P030/1036	건강한 성인, 18	Two-Way DDI between ertugliflozin 15 mg and simvastatin 40 mg
	P021/1040	건강한 성인, 12	Effect of multiple dose rifampin 600 mg on the PK of ertugliflozin 15 mg
	P032/1044	건강한 성인, 18	Two-Way DDI between ertugliflozin 15 mg and glimepiride 1 mg

Special populations

1상	P040/1007	제2형 당뇨병 환자, 52	PK and PD of 2 and 4 mg qd and 1 and 2 mg bid daily oral administration of ertugliflozin in T2DM patients
	P041/1009	건강한 일본인 지원자와 건강한 서양 지원자, 24	Safety, tolerability, PK, and PD of single escalating and multiple doses of ertugliflozin in Japanese subjects
	P009/1023	정상 또는 신장애를 동반한 제2형 당뇨병 환자, 36	Evaluation of renal impairment on the PK and PD of ertugliflozin 15 mg in subjects with T2DM
	P014/1024	간기능이 정상 또는 간 장애가 있는 환자, 16	Evaluation of hepatic impairment on the PK of ertugliflozin 15 mg

Other

1상	P010/1025	건강한 성인, 6	Definitive QTc study
----	-----------	-----------	----------------------

2상	P042/1004	제2형 당뇨병 환자, 194	Randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, dose-ranging study in adults with T2DM with inadequate glycemic control and mild/moderate hypertension
	P016/1006	제2형 당뇨병 환자, 328	Randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, dose-ranging study in adults with T2DM with inadequate

			glycemic control with metformin
--	--	--	---------------------------------

Monotherapy

3상	P003/1022	제2형 당뇨병 환자, 461 (기저 약물 없음)	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of ertugliflozin monotherapy (5 mg, 15 mg) in adults with T2DM with inadequate glycemic control on diet and exercise
----	-----------	-------------------------------	---

Combination therapy

3상	P007/1017	제2형 당뇨병 환자, 621 (메트포르민)	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of ertugliflozin as add-on to metformin in adults with T2DM with inadequate glycemic control on metformin
	P002/1013	제2형 당뇨병 환자, 1326 (메트포르민)	Randomized, double-blind, active-comparator- controlled study of ertugliflozin as add-on to metformin (vs glimepiride + metformin)
	P005/1019	제2형 당뇨병 환자, 1233 (메트포르민)	Randomized, double-blind, factorial study of ertugliflozin + sitagliptin combination therapy vs ertugliflozin and sitagliptin alone in adult subjects with T2DM with inadequate glycemic control on metformin
	P006/1015	제2형 당뇨병 환자, 463 (메트포르민, 시타글립틴)	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of ertugliflozin as add-on to metformin + sitagliptin in adults with T2DM with inadequate glycemic control on metformin + sitagliptin
	P017/1047	제2형 당뇨병 환자, 291 (기저약물 없음)	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of ertugliflozin co-administration with sitagliptin for initial therapy
	P004/1021	제2형 당뇨병 환자 (8000계획_모집 중)	Randomized, double-blind, placebo-controlled, CV outcome study in subjects with T2DM (receiving Standard of Care) with established vascular disease (coronary, cerebral, and/or peripheral)

Special population

3상	P001/1016	제2형 당뇨병 환자, 중 등도의 신기능장애, 468	Randomized, double-blind, placebo- controlled study in subjects with T2DM (inadequate glycemic control) and moderate renal impairment
----	-----------	---------------------------------	---

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

• 요약표

단 계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자 피험자수(남/여)	투여용량	투여 기간
§ 생물약제학					
1상	P036/1001 (식이영향)	무작위배정, 위약대조, 용량증량, 단회 경구, 2 코호트, 교차, 단회	미국 건강한 성인 24명 (모두 남성)	에르투글리플로진 0.5mg 및 2.5mg은 용액으로, 10mg 이상 현탁액 10시간 이상 하룻밤 금식 후 투여 - 고지방 고칼로리 아침식후 5분 이내 투여	

1상	P024/1048 (식이영향)	무작위배정, 공개라벨, 2군 2기, 교차	벨기에 건강한 성인 14명 (남 10, 여 4)	에르투글리플로진 15mg 시판용 1정, 단회 10시간 이상 하룻밤 금식 후 투여 - 표준 고지방 고칼로리 아침식후 30분 후 투여
1상	P026/1050 (식이영향)	무작위배정, 공개라벨, 2군2기, 교차, 단회	벨기에 건강한 성인 14명 (남 11, 여3)	에르투글리플로진 15mg/시타글립틴 100mg FDC 10시간 이상 하룻밤 금식 후 투여 - 고지방 고칼 로리 아침식후 30분 이내 투여
1상	P028/1049 (식이영향)	무작위배정, 공개라벨, 2군2기, 교차, 단회투여	벨기에 건강한 성인 14명 (남 10, 여4)	에르투글리플로진 7.5mg/메트포르민 1500mg FDC 10시간 이상 하룻밤 금식 후 투여 - 고지방 고칼 로리 아침식후 30분 쯤 투여

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 요약표

단계	임상시험제목 (번호/저널 명)	디자인	대상환자 피험자수(남/여)	투여용량	투여 기간
§ 임상약리					
1상	P036/1001 (PK, PD, FE)	무작위배정, 위약대조, 용량증량, 단회 경구, 2 코호트, 교차	미국 건강한 성인 24명	에르투글리플로진 공복: 0.5mg, 2.5mg, 10mg, 30mg, 100mg, 300mg 식후: 100mg 0.5mg 및 2.5mg은 용액으로, 10mg 이상 현탁액	
1상	P037/1002 (PK, PD)	무작위배정, 위약대조, 이중눈가림, 제3자 공 개, 평행군, 14일동안 qd	미국 과체중 혹은 비만이 나 다른면에서는 건 강한 지원자 40명(여 성 1, 남성 38)	에르투글리플로진 식후투여 1mg, 5mg, 25mg, 100mg 1mg은 용액으로, 5, 25, 100mg 현탁액 500mg 칼슘 영양제 1일 1회 복용. 나트륨과 칼륨 의 섭취량 제한.	
1상	P035/1051 (2.5mg 2정 대비 5mg 1 정, 7.5mg 2정 대비 15mg 1정 PK, PD 동등 성, UGT1A9 대립유전자 변 이형)	무작위배정, 공개라벨, 2기, 교차	미국 건강한 지원자 70명 (여 19, 남 51)	에르투글리플로진 2.5mg, 5mg, 7.5mg, 15mg 공복투여(QD 아침, BID 아침/저녁)	
1상	P011/1034	단회, 공개, 무작위배	벨기에	에르투글리플로진	

	(무결정형_amorphous과 공결정형_cocrystal간 동 등성, UGT1A9변이형 수집)	정, 2군2기, 교차	건강한 지원자 16명 (남 8, 여 8)	공결정형 15mg(10mg+5mg) 무정형 15mg(15mg 1정) 공복
1상	P020/1043 (14C이용, 생체이용률F, PK 및 흡수 분획 평가, UGT1A9)	공개, 비 무작위배정, 2 기간, 고정순서	영국 건강한 지원자 8명(남 8)	에르투글리플로진 투여 경로: 표지하지 않은 에르투글리플로진 경구, 표지한 에르투글리플로진 정맥 및 경구 투여 량: 표지하지 않은 에르투글리플로진 경구 15mg(5mg 3정) 표지한 에르투글리플로진 정맥 10 µg/mL 10mL 5분간 및 경구 공복
1상	P039/1005 (3가지 제형의 상대 생체 이용률 비교)	무작위배정, 공개, 3기, 6군, 교차, 단회	싱가포르 날씬한 또는 비만이 지만 다른면에서는 건강한 지원자 12명 (여1, 남11)	에르투글리플로진 -최소원료 정제 10mg (5mg 2정) -목표용출 6시간으로 즉석 조제한 10mg 삼투성 캡슐(CR Slow) -목표용출 14시간으로 즉석 조제한 10mg 삼투성 캡슐(CR Fast) 아침식사와 함께 투여
1상	P040/1007 (T2DM대상 PK, PD)	무작위배정, 이중눈가 림, 의뢰자공개, 4개 치 료군, 위약대조, 2기, 교차	제2형당뇨병환자 52 명(여 7, 남 45)	에르투글리플로진 1mg 1일 2회, 2mg 1일 1회, 2mg 1일 2회, 4mg 1 일 1회 식사 후 5분 이내 투여
1상	P041/1009 (일본인 단회 및 다회 투 여 후 PK, PD, 서양인과 PK, PD 비교)	무작위배정, 이중 눈가 림, 위약대조, 평행 코 호트, 용량증량, 단회	미국 건강한 일본인 지원 자와 건강한 서양인 지원자 코호트 A 15명(일본 9, 서양 6) 코호트 B 9명(모두 일본인)	-코호트 A 에르투글리플로진 1mg, 5mg, 25mg 용량증량 단 회 투여, 공복 -코호트 B 에르투글리플로진 25mg 7일간 QD, 가벼운 아침 식사 후 5분 이내 투여
1상	P009/1023 (신기능 저하의 영향)	비무작위배정, 공개라 벨, 단회	미국 정상 또는 신장애틀 동한한 제2형당뇨환 자 36명(남 23, 여 13)	에르투글리플로진 15mg (5mg 3정) 공복, 단회

1상	P014/1024 (간장애 영향)	비무작위배정, 공개라벨, 단회	미국 간기능이 정상 또는 간장애가 있는 환자 16명(간장애 8, 정상 간기능 8) (남 8, 여 8)	에르투글리플로진 15mg 공복
1상	P019/1032 메트포르민과의 약물상 호작용	무작위, 공개, 3기, 6군	건강한 지원자 18명 (남 10, 여8)	제형 : - 에르투글리플로진 15mg(5mg 3정) - 메트포르민 1000mg(500mg 2정) - 에르투글리플로진 15mg(5mg 3정)+ 메트포르민 1000mg(500mg 2정) 용법 : 최소 8시간 이상 하룻밤 금식 후 오전 8시 에 단회 물 240ml과 함께 경구투여
1상	P022/1033 시타글립틴과의 약물상 호작용	무작위배정, 공개라벨, 3기, 6군	건강한 지원자 12명	제형 : - 에르투글리플로진 15mg(5mg 3정) - 시타글립틴 1000mg 1정 - 에르투글리플로진 15mg(5mg 3정)+ 시타글립틴 1000mg 1정 용법 : 최소 8시간 이상 하룻밤 금식 후 오전 8시 에 물 240ml과 함께 단회 경구투여. 병용의 경우 두 번째 정제는 5분 이내 투여
1상	P030/1036 심바스타틴과의 약물상 호작용	무작위배정, 공개, 3기, 6군	벨기에 건강한 지원자 18명 (남 14, 여4)	제형 : - 에르투글리플로진 15mg(5mg 3정) - 심바스타틴 40mg 1정 용법 : 최소 8시간 이상 하룻밤 금식 후 오전 8시 에 물 240ml과 함께 단회 경구투여.
1상	P021/1040 리팜핀신 반복투여가 에 르투글리플로진 PK에 미 치는 영향	공개라벨, 2기, 고정순 서	벨기에 건강한 지원자 12명	제형 : - 에르투글리플로진 15mg(5mg 3정) - 리팜핀신 600mg 용법 : 최소 8시간 이상 하룻밤 금식 후 1기 제1일 과 2기 제8일에 ertugliflozin 5 mg 정제 3정을 대 략 오전 08:00시(±2 시)에 시험약을 투여. 기간 2 의 제1-7일과 제9-10일에는 아침식사를 시작하기 약 1시간 전인 대략 오전 08:00시(±2 시)에 리팜핀 600 mg 1일 1회를 다회투여. 기간 2의 제8일에는 리팜핀 다음에 ertugliflozin 순서로 두 약물 모두 를 5분 이내에 투여. 실온의 물 240 mL와 함께 시험약을 복용
	P032/1044 글리메피리드 1mg과 양	무작위배정, 공개, 3기, 6군	벨기에 건강한 지원자 18명	제형 : - 에르투글리플로진 15mg(5mg 3정)

	방향 상호작용		(남 10, 여 8)	<p>- 글리메피리드(아마릴) 1mg</p> <p>용법 : 최소 8시간 이상 하룻밤 금식 후 대략 오전 08:00시(± 2 시)에 시험약을 투여. 240 mL의 20% 글루코스 용액과 함께 시험약을 복용하고 투여 후 약 4시간째 까지 매 15분마다 약 60ml의 20%글루코스 용액을 마시도록 함. 병용투여하는 경우 동시에 또는 에르투글리플로진 후 5분이데 글리메피리드 순서로 투여</p>
1상	P010/1025 (QTc간격에 미치는 영향)	무작위배정, 위약 및 활성약 대조, 3군, 6기, 3군 교차	벨기에 건강한 지원자 42명 (남 20, 여 22)	<p>에르투글리플로진 100mg</p> <p>대조약: 목시플록사신 400mg 또는 위약</p> <p>공복</p>
1상	P038/1003 (ADME)	공개라벨, 단일기간	미국 건강한 남성 지원자 6명	<p>에르투글리플로진</p> <p>[14C]PF-04971729 (25 mg/100 μCi 현탁액)</p> <p>공복, 단회 경구투여 후 7일간 ADME조사</p>

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학(PK)/약력학(PD) 시험과 최초 내약성

- 건강한 성인에서의 약동/약력 [P036/1001]

<PK>

- 공복 단회 경구투여시 Cmax 및 AUCinf는 1~300mg 범위에서 투여량에 비례하여 증가
- 최종 반감기는 모든 용량에서 11-17시간, 노출 편차 25%이하, 미변화체 신장 배설(Ae72%)은 전체 소실에서 미미한 비중

<PD>

- 투여 후 24시간 까지 누적 뇨중 포도당 배설량은 30mg까지 투여량에 비례하여 증가. 30mg이상 투여시에는 편평도달하여 58~65grams/day.

<안전성>

- 약물과 관련된 이상반응은 전체 24명의 환자에서 17건으로 변비4건, 구강건조 1건, 오심 2건, 피로 2건, 혈중 CK증가 1건, 식욕감소 2건, 두통 3건, 당뇨 1건, 감각 저하 1건 발생

- [흡수] 에르투글리플로진의 절대 생체이용률(F) 평균치는 104.7%였다[P020/1043].
- [대사] 인간의 in vivo 시료(혈장, 소변 및 대변)를 이용해서 에르투글리플로진의 대사물 검색 및 구조 추정을 실시한 결과 주 대사 경로는 글루쿠로니드 결합반응이었다. 글루쿠로니드 결합 반응은 PF-04971729와 그 des-ethyl 대사체 M2의 변형된 글루코스 부분 중 hydroxyl 기에서 일어났다. 글루쿠로니드는 대부분 뇨로 배설되었다. PF-04971729의 이성질체 글루쿠로니드, 즉 M5a, M5b, M5c와 M2의 이성질체 글루쿠로니드, 즉 M6a 및 M6b가 뇨에서 검출된 방사성활성의 큰 비중을 차지했다. 이들을 다 합한 비중은 투여용량의 43.9%, 방사성활성 뇨 배설량의 87.8%였다. 글루쿠로니드 대사체 M5a, M5b, M5c, M6a 역시 혈중 주요 대사체였으며, 각각 혈장 총 방사성활성의 12.2%, 4.1%, 24.1%, 6.0%를 차지했다. 혈중 방사성활성의 46.4%를 대사체가 차지했다. PF-04971729 모약물은 혈장 총 방사성활성의 49.9%를 차지했다.[P038/1003].
- [배설] 건강한 외국인 성인 남성 6명에게 14C-PF-04971729 25mg을 단회 경구투여했을 때 투여된 방사성활성의 총 회수율은 83.7-96.6% 범위였다. 전체 시험대상자의 방사성활성 총 회수율 평균±SD는 91.0±4.6%였고, 대변만 따지면 40.9±7.1% 그리고 뇨만 따지면 50.2±10.1%였다. 투여후 24시간째 전체 방사성활성의 약 80%인 40.0±7.0%가 뇨로 배설되었고, 48시간째 46.1±8.7% 배설되었다. 투여후 24시간째 4.5±9.8%, 48시간 짜 11.4±16.7%, 의 방사성활성이 대변으로 배설되었다. 뇨 방사성활성의 1.5%가 모약물이었다.[P038/1003].

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

1) 과체중 혹은 비만의 영향 [P037/1002]

- 과체중 혹은 비만이지만 다른 면에서는 건강한 지원자 40명에게 식후 1mg, 25mg, 100mg 투여시 약동/약력학 확인

약동학: 정상인에 식후 투여시 약동학[P024/1048] 및 [P036/1001]와 비교시 Tmax 유사, 25mg 용량은 노출도 차이 거의 없으나 100mg에서는 Cmax와 AUClast 감소함(AUClast 정상인 대비 약 71%, Cmax 정상인 대비 약 89.2%). 14일 반복투여에 의한 축적비(100mg) AUC τ 1.37, Cmax 1.54. 6일째 정상상태 도달

약력학: 0-24시간 동안 누적 뇨중 포도당 배설량(g) 1일 및 14일 유사하며 25mg에서 편평도달 약 57~63grams/day 으로 정상인(30g이상 투여시 편평도달 58~65grams/day)과 유사함. 100mg을 14일 동안 1일 1회 경구 투여

시 25mg용량까지 용량의존적으로 뇨중 포도당 배설이 증가.

2) 하위 분석자료로서 연령의 영향

- A1C 에서 베이스라인으로부터 위약-보정 LS 평균 감소는 모든 연령군에서 임상적으로 유의했으며 고령 집단 (\geq median [58] or ≥ 65 years)에 비해 젊은 집단 (<median [58] or <65 years) 에서 수치적으로 더 큼. 이것은 위약-대조 혼합집단의 연령군에서 관찰된 eGFR 차이와 관련할 가능성 있음 ([Table 5.3.5.3.2-t2dm: 109]).

하지만, 연령이 A1C 에 미치는 영향은 [P002/1013] 및 [P005/1019]의 하위집단에서는 분명하지 않았음 ([Table 5.3.5.3.2-t2dm: 28] 및 [Table 5.3.5.3.2-t2dm: 37], 각각)

3) 하위 분석자료로서 성별의 영향

- 에르투글리플로진은 남성 및 여성 환자 모두에서 베이스라인으로부터 A1C 의 임상적으로 유의한 감소를 나타냄. 베이스라인으로부터 A1C 감소의 위약-보정 LS 평균은 여성보다 남성 환자에서 수치적으로 더 큼.

이러한 성별 차이는 각각 큰 검체 수 (sample size) 를 가지는 [P002/1013] 및 [P005/1019]의 하위그룹 분석에서 분명하지 않았음 ([Table 5.3.5.3.2-t2dm: 28] 및 [Table 5.3.5.3.2-t2dm: 37], 각각). 그 차이는 베이스라인 A1C 또는 남녀 간 신기능 차이로 설명할 수 없고, 그 차이를 설명할 수 있는 집단 PK 분석에 근거한 에르투글리플로진 PK (AUC) 에서 임상적으로 유의한 차이는 없었음. ([Sec. 2.7.2]). 에르투글리플로진이 남성 및 여성 환자에서 다르게 효력을 나타냄을 시사하는 기전은 알려진 바 없으므로 일관성 및 기전적 설명의 기여는 단순히 변동성을 반영하는 것일 수 있음.

4) 신기능 저하환자 PK/PD시험[P009/1023]

- 신장애 환자

시험약 15mg 단위 투여시, 체표면적에 대해 보정하지 않은 eGFR을 토대로 AUCinf 에 대해 로그선형회귀분석을 실시했을 때 AUCinf 평균 예측치는 경증 신장애(eGFR=75 mL/min)를 동반한 제2형 당뇨병 환자, 중등증 신장애(eGFR=45 mL/min)를 동반한 제2형 당뇨병 환자, 중증 신장애(eGFR=15mL/min)를 동반한 제2형 당뇨병 환자 각각 1585 ng•hr/mL, 1875ng•hr/mL, 2219 ng•hr/mL로, 정상 신장 기능 참조군(평균 1340 ng•hr/mL; eGFR=105 mL/min)의 평균에 비해 각각 약 1.2배, 1.4배, 1.7배 컸다. 체표면적에 대해 보정하지 않은 eGFR을 토대로 CL/F에 대해 로그선형 회귀분석을 실시했을 때는 신장기능이 나쁠수록 CL/F가 따라서 감소하는 경향이 있었다.

경증 신장애 군, 중등증 신장애 군, 중증 신장애 군에서 제1일에 24시간 UGE의 베이스라인 대비 변화는 신장기능이 정상인 제2형 당뇨병환자 군 값(72.31 g)의 각각 49.75% (90% CI: 27.22%, 90.93%), 38.10%(90% CI: 20.85%, 69.64%), 13.95% (90% CI: 7.32%, 26.58%)였다.

체표면적에 대해 보정한 eGFR을 토대로 24시간 UGE의 베이스라인대비 변화에 대해 로그선형회귀분석을 실시했을 때, 24시간 UGE의 베이스라인 대비 변화 평균 예측치는 경증 신장애(eGFR=75 mL/min)를 동반한 제2형 당뇨병 환자, 중등증 신장애(eGFR=45 mL/min)를 동반한 제2형 당뇨병 환자, 중증 신장애(eGFR=15 mL/min)를 동반한 제2형 당뇨병 환자 각각 56%, 32%, 18%로, 신장기능이 정상인 제2형 당뇨병 참조군(68.84 g; eGFR=105 mL/min) 값의 각각 약 56%, 32%, 18%였다.

(검토자) 신장애 환자에서 약동학 수치 증가와 함께 요중 포도당 배설량이 신장애 중증도에 의존적으로 감소하는 것이 확인됨. 중등증(60ml/min) 이하에서 노출도는 1.4배 증가하나, UGE 배출량이 정상신기능 대비 32%로 감소하므로 임상 3상에서 신장애 환자 대상 이 약의 유효성을 입증했는지 확인이 필요함. 유효성을 입증하더라도 이 약의 기전 고려시, 이상반응 발생 가능성이 높으므로 치료적 유의성/위험성 검토가 필요함.

- 치료적 확증 임상시험 하위군 분석

베이스라인으로부터 A1C 감소의 위약-보정 LS 평균은 신부전 환자와 비교하여 정상 신기능 환자에서 더 큼. 베이스라인에서, 정상 신기능 ($eGFR \geq 90$ mL/min/1.73 m²) 환자의 45.1%, 경증 신부전 ($eGFR \geq 60$ to <90 mL/min/1.73 m²) 환자의 51.7%, 그리고 $eGFR \geq 45$ to <60 mL/min/1.73 m² 인 환자의 3.1% 는 단계 3A CKD ([Table 5.3.5.3.2-t2dm: 90]) 를 동반. 경증 신부전 환자는 위약과 비교하여 에르투글리플로진 두 용량 모두에서 임상적으로 유의한 A1C 감소를 나타냈음. 하위집단의 검체 크기가 작았음에도 불구하고 ($n=46$), 유의한 A1C 감소가 단계 3A CKD 환자에서 또한 에르투글리플로진 15 mg 사용 시 관찰(베이스라인으로부터 위약-보정 감소 0.41%). 하위집단 분석에서 A1C 강하의 추정치는 [P001/1016] 의 사후분석 A1C 유효성 분석의 결과와 유사함.

(검토자) 사구체여과율 60이하에서는 당화혈색소 감소량이 줄어들어 90% CI값이 0을 배제하지 못함.

5) 간장에 시험 [P014/1024]

- 간장에 환자

모약물: 중등증의 간기능 저하환자(Child-Pugh 분류 B, 스코어 7~9)군과 정상 간기능 군 간 비교한 AUCinf, Cmax, AUClast 의 보정(최소자승) 기하평균 비(90% CI)는 각각 87.43% (68.11%, 112.22%), 78.70% (65.74%, 94.23%), 87.31 % (68.01%, 112.08%)였다. %CV 기하평균으로 가늠한 개체 간 편차는 정상 간기능 군에 비해 중등도 간장애 군에서 더 컸다. 미변화체 AUCinf 의 경우, %CV 기하평균이 정상 간기능 군과 중등도 간장애 군 각각 14%와 39%였다. Cmax의 %CV 기하평균은 정상 간기능 군과 중등도 간장애 군 각각 11%와 27%였다.

글루쿠로니드 대사체(PF-06481944 및 PF-06685948): 에르투글리플로진 15 mg 단회 경구투여 후 대사체의 혈장 농도는 빠르게 정점에 도달해 Tmax 중앙값이 두 군 모두 2-2.55시간 범위였다. 에르투글리플로진 노출이 정상 간기능 군에 비해 중등도 간장애 군에서 약간 더 낮은 경향이 있었지만, 글루쿠로니드 대사체 PF-06481944 의 AUCinf와 Cmax 는 정상 간기능 군에 비해 중등도 간장애 군에서 더 커서 AUCinf 의 대사체-모약물 비도 높아졌다. 대사체 PF-06685948의 경우, 총 노출과 최대 노출이 에르투글리플로진과 비슷한 양상을 따랐고 정상 간기능 군에 비해 중등도 간장애 군에서 약간 더 낮았으며 AUCinf 의 대사체-모약물 비는 두 군 간 비슷했다. PF-06481944와 PF-06685948의 t_{1/2} 평균은 중등도 간장애 군과 정상 간기능 군 간 비슷했다. 두 대사체 모두의 신장 청소율 역시 두 간기능 군 간 비슷했다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

1) 식이영향

[P024/1048]

- 에르투글리플로진 공복투여와 식후투여의 시간에 따른 농도는 Tmax 부근에서는 공복시의 농도가 더 높았으나 분포기 이후에는 유사함.

에르투글리플로진 공복투여와 식후투여의 AUCinf, AUClast는 유사하였고 Cmax는 공복시 높았으며 Tmax 중앙값은 각각 1.0 시간과 2.0 시간으로 식후 투여시 증가함. 반감기는 각각 약 11.5 시간, 11.0 시간으로 유사함.

에르투글리플로진 공복투여에 대한 에르투글리플로진 식후투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 91.65% (88.01, 95.44)로 동등성 범위에 포함되었으나 Cmax는 70.65% (61.71, 80.88)로 식후투여시 약 29% 감소함.

에르투글리플로진 15 mg의 공복투여와 식후투여 간 유의한 차이는 없는 것으로 판단됨.

식후 투여군에서 구토한 대상자를 포함시켰을 때에도 비슷한 결과를 얻었음.

[P036/1001]

PF-04971729 100 mg의 공복투여와 식후투여의 시간에 따른 농도는 공복투여시에 더 빠르게 흡수되고 흡수기에는

높은 농도를 나타내나 분포기 이후에는 유사함.

PF-04971729 100 mg의 공복투여와 식후투여의 AUCinf, AUClast, Cmax는 공복시 높았으며 Tmax 중앙값은 각각 1.0 시간과 3.5 시간으로 식후 투여시 증가함. 반감기는 각각 약 1.65 시간, 2.03 시간으로 유사함.

PF-04971729의 공복투여에 대한 식후투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 81.70% (77.09, 86.59), Cmax는 46.37% (38.82, 55.39)로 식후투여시 AUCinf는 18%, Cmax는 54% 감소함.

PF-04971729 100 mg은 식후투여시 Cmax는 유의하게 감소하지만 총 약물 노출(AUCinf) 감소는 유의한 차이는 없는 것으로 판단됨.

PF-04971729은 식후 투여시 Tmax는 공복 투여시보다 2.5 시간 길어지며 Cmax는 약 54% 감소하지만 AUC는 18% 감소하며 임상적 유의성은 없는 것으로 판단됨.

총 12 명의 안전성 대상자(공복 8 명, 식후 12 명) 중 PF-04971729 공복투여 시 2 명 4 건, PF-04971729 식후투여 시 3 명 4 건 발생. 소화기계 이상이 가장 많이 발생하였으며 구역(nausea)이 공복/식후 투여 각 1 건씩 발생하였고 식욕저하(decreased appetite)가 식후투여시 2 건 발생하였으며 그 외 모든 이상반응은 1 건씩 기록됨.

피하농양(subcutaneous abscess)의 모든 이상반응이 임상시험용의약품과의 인과관계상 관련성 있음으로 판정됨.

공복투여시 발생한 두통은 중등증으로 판정되었으며 그외 모든 이상반응은 경증으로 분류됨.

총 이상반응 발생건수 및 인과관계상 관련성 있음으로 판정된 이상반응 모두 PF-04971729의 공복투여가 발생빈도가 높았으나 투여 군 간 임상적 유의성은 없는 것으로 판단됨.

총 이상반응 발생건수 및 인과관계상 관련성 있음으로 판정된 이상반응에서 투여군 간 임상적 유의성은 없는 것으로 판단되며 안전성 검사에서도 임상적 유의성은 없었음.

[P026/1050] 에르투글리플로진 15mg/시타글립틴 100mg FDC

가. 에르투글리플로진 PK 결과

에르투글리플로진/시타글립틴 복합제의 공복투여와 식후투여의 시간에 따른 농도는 공복투여시에 더 빠르게 흡수되고 흡수기에는 높은 농도를 나타내나 분포기 이후에는 유사함

에르투글리플로진/시타글립틴 복합제의 공복투여와 식후투여의 AUCinf, AUClast는 유사하였고 Cmax는 공복시 높았으며 Tmax 중앙값은 각각 1.0 시간과 2.0 시간으로 식후 투여시 증가함. 반감기는 각각 약 12.9 시간, 11.6 시간으로 식후 투여시 짧아짐.

에르투글리플로진/시타글립틴 복합제의 공복투여에 대한 식후투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 94.64% (91.62, 97.75)로 동등성 범위에 포함되었으나 Cmax는 70.47% (63.34, 78.39)로 식후투여시 약 30% 감소함.

에르투글리플로진/시타글립틴 복합제의 공복투여와 식후투여 간 유의한 차이는 없는 것으로 판단됨.

나. 시타글립틴 PK 결과

에르투글리플로진/시타글립틴 복합제의 공복투여와 식후투여의 시간에 따른 농도는 식후투여시에 더 빠르게 흡수되고 흡수기에는 높은 농도를 나타내나 분포기 이후에는 유사함.

에르투글리플로진/시타글립틴 복합제의 공복투여와 식후투여의 AUCinf, AUClast는 유사하였고 Cmax는 식후 투여시 약간 감소하였으며 Tmax 중앙값은 각각 3.0 시간과 1.77 시간으로 식후 투여시 감소함. 반감기는 각각 약 11.5 시간, 12.0 시간으로 유사함.

에르투글리플로진/시타글립틴 복합제의 공복투여에 대한 에르투글리플로진/시타글립틴 식후투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 96.64%(93.99, 99.37), Cmax는 96.09%(82.38, 112.09)로 모두 동등성 범위에 포함됨

에르투글리플로진/시타글립틴 15/100 mg 복합제의 공복투여와 식후투여 간 유의한 차이는 없는 것으로 판단됨.

<종합>

에르투글리플로진/시타글립틴 15/100 mg의 공복투여와 식후투여 간 유의한 차이는 없는 것으로 판단되며 에르투글리플로진/시타글립틴은 식사와 관계없이 투여 가능할 것으로 판단됨.

에르투글리플로진은 식후 투여시 Tmax는 공복 투여시보다 1 시간 길어지며 Cmax는 약 30% 감소하지만 AUC는 유사하며 임상적 유의성은 없음. 시타글립틴은 반대로 식후 투여시 Tmax가 공복 투여시보다 약 1 시간 짧아짐.

현재 분석결과에서 총 이상반응 발생건수 및 인과관계상 관련성 있음으로 판정된 이상반응 모두 에르투글리플로진/시타글립틴 복합제의 공복투여가 발생빈도가 높았으나 투여 군 간 임상적 유의성은 없는 것으로 판단되며 임상실험실검사 및 활력징후의 안전성 검사에서도 임상적 유의성은 없었음. 다만, AE 데이터와 분석결과에서 나타난 차이에 대한 확인이 필요함.

[P028/1049] 에르투글리플로진 7.5mg/메트포르민 1000mg FDC

가. 에르투글리플로진 PK 결과

에르투글리플로진/메트포르민 복합제의 공복투여와 식후투여의 시간에 따른 농도는 공복투여시에 더 빠르게 흡수되고 흡수기에는 높은 농도를 나타내고 분포기 이후에도 약간 높은 농도를 나타냄.

에르투글리플로진/메트포르민 복합제의 식후투여의 AUCinf, AUClast, Cmax는 공복투여보다 감소하였고 Tmax 중앙값은 공복투여, 식후투여 각각 1.5 시간과 2.5 시간으로 식후 투여시 증가함. 반감기는 각각 약 12.1 시간, 11.1 시간으로 식후 투여시 짧아짐.

에르투글리플로진/메트포르민 복합제의 공복투여에 대한 식후투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 93.81%(90.09, 97.69)로 동등성 범위에 포함되었으나 Cmax는 59.41%(51.06, 69.11)로 식후투여시 약 41% 감소함.

비록 에르투글리플로진/메트포르민 복합제의 식후투여시 Cmax가 현저히 감소하였으나 에르투글리플로진/메트포르민 복합제의 공복투여와 식후투여 간 유의한 차이는 없는 것으로 판단됨.

나. 메트포르민 PK 결과

에르투글리플로진/메트포르민 복합제의 공복투여와 식후투여의 시간에 따른 농도는 공복투여시에 더 빠르게 흡수되고 높은 농도를 나타내나 분포기 이후에는 유사함.

에르투글리플로진/메트포르민 복합제의 공복투여와 식후투여의 AUCinf, AUClast는 유사하였고 Cmax는 식후 투여시 감소하였으며 Tmax 중앙값은 각각 약 2.3 시간과 4.0 시간으로 식후 투여시 증가함. 반감기는 각각 약 12.3 시간, 11.8 시간으로 유사함.

에르투글리플로진/메트포르민 복합제의 공복투여에 대한 에르투글리플로진/메트포르민 식후투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf는 92.82%(85.07, 101.26)로 동등성 범위에 포함되었으나 Cmax는 70.68%(63.62, 78.51)로 식후투여시 약 29% 감소함.

에르투글리플로진/메트포르민 7.5/1000 mg 복합제의 공복투여와 식후투여 간 유의한 차이는 없는 것으로 판단됨.

<종합>

에르투글리플로진/메트포르민 7.5/1000 mg 복합제의 공복투여와 식후투여 간 유의한 차이는 없는 것으로 판단되며 에르투글리플로진/메트포르민 7.5/1000 mg 복합제는 식사와 관계없이 투여 가능할 것으로 판단됨.

에르투글리플로진은 식후 투여시 Tmax는 공복 투여시보다 약 1 시간 길어지며 반감기는 약 1 시간 짧아짐. Cmax는 식후투여시 약 41% 감소하지만 AUCinf는 유사하며 임상적 유의성은 없음. 메트포르민도 식후 투여시 Tmax가 공복 투여시보다 약 1.7 시간 길어지며 Cmax는 식후 투여시 약 29% 감소하나 임상적 유의성은 없는 것으로 판단됨.

2) 약물상호작용

(1) 메트포르민과의 약물상호작용 [P019/1032]

가. 에르투글리플로진 PK 결과

에르투글리플로진의 시간에 따른 농도는 에르투글리플로진 단독투여시와 메트포르민 병용투여시 유사한 패턴을 나타냄.

에르투글리플로진 단독투여군과 에르투글리플로진, 메트포르민 병용투여군에서 에르투글리플로진의 약동학 파라미터는 Cmax, AUClast, AUCinf 는 유사했으며, Tmax 중앙값은 에르투글리플로진 단독 투여시 약 1 시간, 에르투글리플로진+메트포르민 병용투여시 1.3 시간임. 평균 반감기는 에르투글리플로진 단독 투여시 약 11.8 시간, 에르투글리플로진+메트포르민 병용투여시 13.5 시간임.

에르투글리플로진+메트포르민 병용투여의 에르투글리플로진 단독투여에 대한 약동학 파라미터 비율은 AUCinf 100.34 (97.43, 103.34), Cmax 97.14 (88.77, 106.30) 로 두 파라미터 모두 동등성 범위를 만족함.

나. 메트포르민 PK 결과

메트포르민의 시간에 따른 농도는 메트포르민 단독투여시와 에르투글리플로진과 병용투여시 유사한 패턴을 나타냄.

메트포르민 단독투여군과 에르투글리플로진과 병용투여군에서 메트포르민의 약동학 파라미터는 Cmax, AUClast, AUCinf 는 유사했으며, Tmax 중앙값은 메트포르민 단독 투여시와 에르투글리플로진과 병용투여시 모두 약 2 시간임.

에르투글리플로진+메트포르민 병용투여 대비 메트포르민 단독투여에 대한 약동학 파라미터 비율은 구토를 일으킨 대상자 포함여부에 상관없이 AUCinf는 100.94 (90.62, 112.44)로 동일하였고(AUCinf는 5 명이 제거기 농도 부족으로 포함되지 않았고 구토 일으킨 대상자가 그 중에 포함), 구토를 일으킨 대상자 제외시 Cmax 94.00 (82.94, 106.55), 구토를 일으킨 대상자 포함시킬 경우 92.52 (81.99, 104.39)로 구토를 한 10011018 대상자가 분석에 포함되었으며 이 대상자를 포함여부에 상관없이 메트포르민 노출에 대한 영향이 없었고 두 파라미터 모두 동등성 범위를 만족함.

<종합>

에르투글리플로진 단독투여 대비 에르투글리플로진+메트포르민 병용투여의 약동학 파라미터 비율은 AUCinf 100.34 (97.43, 103.34), Cmax 97.14 (88.77, 106.30) 로 두 파라미터 모두 동등성 범위를 만족함.

메트포르민 단독투여 대비 에르투글리플로진+메트포르민 병용투여의 약동학 파라미터 비율은 AUCinf는 100.94 (90.62, 112.44), Cmax 92.52 (81.99, 104.39) 로 두 파라미터 모두 동등성 범위를 만족함.

메트포르민 단독 투여시 1 명의 대상자가 구토하였으나 PK에의 영향이 없어 분석에 포함됨.

따라서, 에르투글리플로진과 메트포르민 간에 유의한 약동학적 상호작용은 없는 것으로 판단됨.

총 이상반응 발생건수 및 인과관계상 가능성 있음으로 분류된 이상반응 모두 에르투글리플로진+메트포르민 병용투여시가 가장 많은 이상반응이 발생함. 반면, 중등증으로 분류된 이상반응은 메트포르민 단독 투여시 3 건, 에르투글리플로진+메트포르민 병용투여시 1 건 발생함. 병용 투여에 따른 이상반응 발생의 증가 외에 임상적 유의성은 없는 것으로 판단됨. 임상실험실검사, 활력징후의 안전성 검사에서는 임상적 유의성은 없었음.

(2) 시타글립틴과의 약물상호작용 [P022/1033]

가. 에르투글리플로진 PK 결과

에르투글리플로진 단회 단독 투여와 시타글립틴과 병용투여의 시간에 따른 농도는 유사함.

에르투글리플로진 단회 단독 투여시보다 시타글립틴과 병용투여시의 AUCinf, AUClast, Cmax는 유사하였고 Tmax 중앙값은 1.0 시간으로 동일하였음. 반감기 각각 약 12.6 시간, 14.2 시간으로 병용 투여시 약간 증가함.

에르투글리플로진 단독투여에 대한 시타글립틴과 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 102.27%(99.72, 104.89), Cmax 98.18%(91.20, 105.70)로 동등성 범위에 포함됨.

나. 시타글립틴 PK 결과

시타글립틴 단회 단독 투여와 에르투글리플로진과 병용투여의 시간에 따른 농도는 유사함.

시타글립틴 단회 단독 투여시보다 에르투글리플로진과 병용투여시의 AUCinf, AUClast, Cmax는 유사함. Tmax는 각각 2.0 시간, 3.0 시간으로 병용 투여시 약간 증가하였으나 반감기는 각각 약 11.0 시간, 11.8 시간으로 유사함.

시타글립틴 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 101.67%(98.40, 105.04) Cmax 101.68%(91.65, 112.80)로 동등성 범위에 포함됨.

<종합>

에르투글리플로진 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 시타글립틴 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 102.27%(99.72, 104.89), Cmax 98.18%(91.20, 105.70)로 동등성 범위에 포함됨.

시타글립틴 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 시타글립틴 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 101.67%(98.40, 105.04) Cmax 101.68%(91.65, 112.80)로 동등성 범위에 포함됨.

따라서 에르투글리플로진과 시타글립틴 간 유의한 약동학적 상호작용은 없는 것으로 판단됨.

총 이상반응 발생건수 및 인과관계상 관련성 있음으로 분류된 이상반응 모두 시타글립틴 단독투여군이 낮았으나 임상적 의미는 없는 것으로 판단되며 임상실험실검사 및 활력징후의 안전성 검사에서도 임상적 유의성은 없었음.

(3) [P030/1036] 심바스타틴과의 약물상호작용

가. 에르투글리플로진 PK결과

- 에르투글리플로진 단회 단독 투여 대비 에르투글리플로진+심바스타틴 병용투여시 시간에 따른 에르투글리플로진의 농도는 유사함.

에르투글리플로진 단회 단독 투여시보다 심바스타틴과 병용투여시의 AUCinf, AUClast, Cmax가 약간 증가하였으나 거의 유사하였고 Tmax는 각각 1.5 시간, 1.0 시간으로 유사하였음. 반감기 또한 각각 약 12.3 시간, 12.6 시간으로 유사함.

에르투글리플로진 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 심바스타틴 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 102.40%(99.57, 105.31), Cmax 105.16%(98.26, 112.54)로 동등성 범위에 포함됨.

나. 심바스타틴 PK결과

심바스타틴 단회 단독 투여와 에르투글리플로진+심바스타틴 병용투여의 시간에 따른 농도는 유사함.

심바스타틴 단회 단독 투여시보다 에르투글리플로진 과 병용투여시의 AUCinf, AUClast, Cmax가 약간 증가함. Tmax는 각각 1.0 시간, 1.25 시간으로 유사하였으나 반감기는 각각 약 5.9 시간, 7.4 시간으로 병용 투여시 증가함.

심바스타틴 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 심바스타틴 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 123.83%(90.92, 168.66), Cmax 119.05%(97.22, 145.77)로 병용투여시 단독투여에 비해 AUCinf는 약 24%, Cmax는 약 19% 증가함.

개인 간 차이가 커서 AUCinf는 약 69%까지, Cmax는 약 46%까지 증가함.

나-2. 심바스타틴 acid PK결과

심바스타틴 단독 투여와 에르투글리플로진+심바스타틴 병용투여의 시간에 따른 농도는 병용투여시 흡수가 지연되었으며 늦게 감소하는 경향을 나타냄.

심바스타틴 단독 투여시보다 에르투글리플로진과 병용투여시의 AUCinf, AUClast, Cmax가 증가함. Tmax는 각각 4.0 시간으로 동일하였으며 반감기는 각각 약 8.4 시간, 8.6 시간으로 거의 동일함.

심바스타틴 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 심바스타틴 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 130.46%(108.32, 157.13), Cmax 115.66%(95.74, 139.71)로 병용투여시 단독투여에 비해 AUCinf는 약 30%, Cmax는 약 16% 증가하였으며 개인 간 차이가 커서 AUCinf는 약 69%까지, Cmax는 약 46%까지 증가

심바스타틴의 AUCinf보다 심바스타틴 acid의 AUCinf가 병용투여의 영향을 많이 받았으며 심바스타틴과 마찬가지로 개인 간 차이가 크게 나타남.

반감기와 AUCinf는 심바스타틴 단독투여군은 16 명, 심바스타틴+에르투글리플로진 병용투여군은 14 명에서 보고 됨.

<심바스타틴, 심바스타틴 acid 종합>

심바스타틴 단독 투여와 에르투글리플로진+심바스타틴 병용투여의 시간에 따른 농도는 병용투여시 흡수가 지연되었으며 늦게 감소하는 경향을 나타냄.

심바스타틴 단독 투여시보다 에르투글리플로진과 병용투여시의 AUCinf, AUClast, Cmax가 증가함. Tmax는 각각 4.0 시간으로 동일하였으며 반감기는 각각 약 8.4 시간, 8.6 시간으로 거의 동일함.

심바스타틴 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 심바스타틴 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 130.46%(108.32, 157.13), Cmax 115.66%(95.74, 139.71)로 병용투여시 단독투여에 비해 AUCinf는 약 30%, Cmax는 약 16% 증가하였으며 개인 간 차이가 커서 AUCinf는 약 69%까지, Cmax는 약 46%까지 증가

심바스타틴의 AUCinf보다 심바스타틴 acid의 AUCinf가 병용투여의 영향을 많이 받았으며 심바스타틴과 마찬가지로 개인 간 차이가 크게 나타남.

반감기와 AUCinf는 심바스타틴 단독투여군은 16명, 심바스타틴+에르투글리플로진 병용투여군은 14 명에서 보고됨.

<종합>

에르투글리플로진 단독투여에 대한 에르투글리플로진+심바스타틴 병용투여의 에르투글리플로진의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 102.40%(99.57, 105.31), Cmax 105.16%(98.26, 112.54)로 동등성 범위에 포함됨.

심바스타틴 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 심바스타틴 병용투여의 심바스타틴 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 123.83%(90.92, 168.66), Cmax 119.05%(97.22, 145.77)로 병용투여시 단독투여에 비해 AUCinf는 약 24%, Cmax는 약 19% 증가함.

심바스타틴 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 심바스타틴 병용투여의 심바스타틴 acid의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 130.46%(108.32, 157.13), Cmax 115.66%(95.74, 139.71)로 병용투여시 단독투여에 비해 AUCinf는 약 30%, Cmax는 약 16% 증가함.

심바스타틴은 에르투글리플로진의 PK 에 영향을 주지 않았으나 심바스타틴은 에르투글리플로진에 의해 AUCinf는 약 24%, Cmax는 약 19% 증가하였으며 심바스타틴 acid는 에르투글리플로진에 의해 AUCinf는 약 30%, Cmax는 약 16% 증가함. 또한 개인 간 차이가 커서 병용투여에 의해 AUCinf, Cmax 가 심바스타틴과 심바스타틴 acid가 각각 약 69%, 약 46%까지 증가함.

(4) [P021-1040] 리팜피신 600mg 반복 투여가 에르투글리플로진의 약동학에 미치는 영향.

에르투글리플로진 단독 투여와 에르투글리플로진+리팜피신 병용투여의 시간에 따른 농도는 흡수기에는 유사한 패턴을 보이거나 분포기에는 병용 투여시의 에르투글리플로진 농도가 더 빨리 감소함.

에르투글리플로진 단독 투여시보다 리팜피신과 병용투여시의 AUCinf, AUClast, Cmax가 감소하였으며 Tmax는 1 시간으로 동일하였고 반감기는 약 12.3 시간에서 약 9.2 시간으로 감소함.

에르투글리플로진 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 리팜피신 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 61.16%(57.22, 65.37), Cmax 84.62%(74.17, 96.53)로 AUCinf는 약 39%, Cmax는 약 15% 감소

에르투글리플로진 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 리팜피신 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 61.16%(57.22, 65.37), Cmax 84.62%(74.17, 96.53)로 에르투글리플로진은 리팜피신에 의한 효소 유도으로 인해 AUCinf는 약 39%, Cmax는 약 15% 감소함.

총 이상반응 발생건수 및 인과관계상 가능성 있음으로 분류된 이상반응 모두 리팜피신 단독 반복투여시 가장 많은 이상반응이 발생하였으나 대부분 착색뇨증(chromaturia)으로 리팜피신에서 알려진 이상반응이고 리팜피신은 7 일간 반복 투여하여 이상반응 수집기간이 길기 때문에 임상적 유의성은 없는 것으로 판단됨.

(5) [P032/1044] 글리메피리드 1mg과 양방향(two way) 약물상호작용

가. 에르투글리플로진 PK 결과

에르투글리플로진 단독 투여와 에르투글리플로진+글리메피리드 병용투여의 시간에 따른 농도는 유사함.

에르투글리플로진 단독 투여시보다 글리메피리드와 병용투여시의 AUCinf, AUClast, Cmax는 유사하였고 Tmax 중앙값은 2.0 시간으로 동일하였음. 반감기 각각 약 10.6 시간, 11.3 시간으로 병용 투여시 약간 증가함.

에르투글리플로진 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 글리메피리드 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 102.11%(97.19, 107.27), Cmax 98.20%(92.17, 104.63)로 동등성 범위에 포함됨.

나. 글리메피리드 PK 결과

글리메피리드 단독 투여와 에르투글리플로진+글리메피리드 병용투여의 시간에 따른 농도는 두 번째 peak를 제외하고는 대체적으로 유사함.

글리메피리드 단독 투여시보다 에르투글리플로진과 병용투여시의 AUCinf, AUClast는 병용투여시 증가하였고 Cmax는 유사함. Tmax는 각각 3.0 시간, 4.0 시간으로 병용 투여시 약간 증가하였으며 double peak 이 나타나는 대상자에서 두 번째 peak이 Tmax가 되는 경우가 있어 Tmax가 12 시간까지 나타남. 반감기는 각각 약 5.9 시간, 6.7 시간으로 약간 증가함.

글리메피리드 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 글리메피리드 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 109.80%(98.14, 122.86)는 동등성 범위에 포함되었으나 글리메피리드 단독 투여는 13명, 에르투글리플로진+글리메피리드 병용투여는 11명의 데이터만 포함된 값이며, Cmax 97.39%(71.07, 133.46)로 개인 간 변이가 커서 동등성 범위에서 벗어났고 AUClast 127.40%(108.33, 149.83)로 병용투여시 약간 증가함.

개인의 파라미터 분포를 보면 글리메피리드 단독투여와 에르투글리플로진+글리메피리드 병용투여의 AUCinf, AUClast 간 차이는 유의하지 않고 Cmax 간 유의한 차이는 없어 보이나 Cmax는 개인 간 변이가 큼. 글리메피리드 단독투여와 에르투글리플로진+글리메피리드 병용투여의 파라미터 비는 AUCinf, AUClast, Cmax 모두 유의한 차이는 없으나 AUClast와 Cmax는 개인 간 차이가 큼. 이러한 개인간 차이가 큰 이유로 figure 4에서 보는 바와 같이 2nd peak이 나타나기 때문으로 예상할 수 있음. 2nd peak이 보이는 이유는 장관순환이 대표적이고 Cmax를 보이는 시점이 식사시간과 유사하게 나타나 장관순환일 가능성을 시사하나 '아마릴'의 drug label 상 60%가 소변배설이고 40%만 대변배설인데 오히려 2nd peak이 Cmax인 대상자들이 보임. 또한 글리메피리드의 PK가 2nd peak를 보인다는 보고를 확인할 수 없었으므로 글리메피리드가 2nd peak를 보이는 이유, 큰 개인 간 차이가 정말 의미가 없는 지에 대한 고찰이 필요할 것으로 판단됨. 보완자료로 고찰자료 검토결과 타당함.

<종합>

에르투글리플로진 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 글리메피리드 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 102.11%(97.19, 107.27), Cmax 98.20%(92.17, 104.63)로 동등성 범위에 포함됨.

글리메피리드 단독투여에 대한 에르투글리플로진과 글리메피리드 병용투여의 기하평균의 비(90% CI)는 AUCinf 109.80%(98.14, 122.86)는 동등성 범위에 포함되었으나 글리메피리드 단독 투여는 13 명, 에르투글리플로진+글리메피리드 병용투여는 11 명의 데이터만 포함된 값이며, Cmax 97.39%(71.07, 133.46)로 개인 간 변이가 커서 동등성 범위에서 벗어났고 AUClast 127.40%(108.33, 149.83)로 병용투여시 27% 증가함.

총 이상반응 발생건수에서는 투약 군간 차이는 없었으며 인과관계상 관련성 있음으로 분류된 이상반응은 글리메피리드 단독투여군이 낮았으나 임상적 의미는 없는 것으로 판단되며 임상실험실검사 및 활력징후의 안전성 검사에서도 임상적 유의성은 없었음.

6.4.4. 집단 약동학시험

6.4.5. 약력학시험(PD)

1) 요중 포도당 배설 촉진작용[P036/1001], [P037/1002], [P040/1007], [P041/1009]

- 건강한 성인에서 공복, 단회 투여시 0-24시간 뇨중 포도당배설 누적량은 시험약 30mg까지 용량 의존적으로 증가했으며 58-65g/day사이에서 평형에 도달했다.[P036/1001]
- 과체중이거나 비만이지만 다른 면에서는 건강한 성인을 대상으로 14일간 1일 1회 식후 경구 투여시 0-24시간 뇨중 포도당배설 누적량은 시험약 25mg까지 용량 의존적으로 증가했으며 54-63g/day사이에서 평형에 도달했다[P037/1002]
- T2DM환자를 대상으로 1일 1회 또는 1일 2회 식후 경구로 1mg bid 또는 2qd, 2mg bid 또는 4mg qd 투여시 0-24시간 뇨중 포도당배설 누적량은 bid와 qd간 차이가 없었으며, 용량이 높을 때 증가하긴 했으나 현저한 차이는 없었다[P040/1007]
- 건강한 일본 성인 또는 서양인을 대상으로 7일간 1일 1회 1mg, 5mg, 25mg 공복경구투여 또는 일본인을 대상으로 7일간 1일 1회 1mg, 5mg, 25mg 식후 투여시 0-24시간 누적 뇨중 포도당 배설량은 용량 의존적이었다. 0-24시간 UGE는 PF-04971729 1 mg, 5 mg, 25 mg 단회 투여 시 일본인의 경우 각각 21-34 g, 38-79 g, 51- 78 g 범위 그리고 서양인의 경우 각각 9-32 g, 17-58 g, 13-63 g 범위였다. 코호트 A의 일본인 시험대상자들에서는 0-24시간 글루코스재흡수 억제 백분율이 1 mg, 5 mg, 25 mg 단회투여 시 각각 19.8%, 37.8%, 41.8%였다. 코호트 A의 서양인 시험대상자들에서는 0-24시간 글루코스 재흡수 억제 백분율이 1 mg, 5 mg, 25 mg 단회투여 시 각각 21.6%, 39.8%, 44.9%였다. PF-04971729 25 mg을 1일 1회 다회투여했을 때는 제7일 (53.4%)과 제1일(44.9%) 사이에 0-24시간 글루코스 재흡수 억제 백분율의 차이가 거의 없었다.[P041/1009]

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자 피험자수	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ Efficacy 2상							
2상	제II상 용량설정 시험 [P016/1006]	12주, 무작위 배정, 이중눈 가림, 위약대 조, 용량범위 결정, 평행군	메트포르민만으로 적절하게 혈당이 조절되지 않는 제2 형 당뇨병환자 (Met 단일요법: HbA1c 7.0% ~ 11.0%,	에르투글리플로진 1, 5, 10, 25mg, 또는 위 약 또는 시타 글립틴 100mg	12주	• 유효성 결과 1차 HbA1c 최소 유효용량 1일 1mg 1회. 혈중 주성분 의 농도는 투여량에 비례하여 증가했으나,	

			Met+인정 항당뇨병제: HbA1c 6.5% ~ 9.5%) - 42개 기관 375명 (한국 4기관) -S100: 55 -E1: 54 -E5: 55 -E10: 55 -E25: 55 -위약: 54	을 1일 1회 투여		당화혈색소 감소량은 1mg 용량 대비 5mg 이상 용량에서 감소량이 높았으나, 5mg, 10mg, 25mg 군간 명확한 용량 반응이 나타나지 않음. 2차 FPG, 체중, 수축기 및 이완기 혈압에서 유의한 감소를 유발함
참고자료						
2상	제II상 용량설정 시험 [P042/1004] 수축기 혈압	무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 용량범위 결정, 평행군	당뇨병 약제를 안정적으로 투여중인 제2형 당뇨병환자 (HbA1c 7.0% ~ 10.0%) 5개국 37개 기관 194명 HCTZ 12.5: 39 E1: 39 E5: 38 E25:39	에르투글리플로진 1, 5, 25mg 또는 위약 또는 히드로클로로치아짓 12.5mg을 1일 1회 투여	4주	<ul style="list-style-type: none"> 유효성 결과 1차 목적: 수축기 혈압 모든 군에서 혈압 감소가 관찰되었으나, 명확한 용량반응관계는 확인하기 어려움. 1mg 군이 5mg보다 혈압감소량이 컸으나, 25mg 군은 오히려 감소함.
§ Efficacy 3상						
Monotherapy						
3상	제III상 단독요법 시험 [P003/1022] 진행중 (26주 결과보고서)	무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 26주 +26주 연장	제2형 당뇨병환자 (HbA1c 7.0% ~ 10.5%) 8주 이상 경구 혈당강하제 투여 중지 후 투약 7개국 81기관 461명 - 위약: 153 5mg: 156 15mg: 152	식사와 무관하게 에르투글리플로진 5 또는 15mg 또는 위약을 1일 1회투여	26주 + 26주	<ul style="list-style-type: none"> 유효성 결과 PPG는 두 용량군 모두 위약대비 유의성을 보였으나 고용량에서 효과가 감소하여 용량반응 관계성 없음. 수축기, 이완기 혈압은 위약대비 통계적 유의성 없으며 용량 반응 관계 없음 <ul style="list-style-type: none"> 안전성 결과 위약대비 시험약 투여군의 이상반응 발생률이 높으며, 생식기 진균 감염 및 삼투성 이뇨 빈발
Add-on combination therapy						
3상	add on to 메트포르민 [P007/1017] 진행중	무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 26주 +78주 연장	제2형 당뇨병환자 (HbA1c 7.0% ~ 10.5%) - 8주 이상 메트포르민을 단독투여	식사와 무관하게 에르투글리플로진 5 또는 15mg 또는 위약을 1일 1회투여	26주 + 78주 장기 안전성	<ul style="list-style-type: none"> 유효성 결과 당화혈색소, 공복혈당, 체중, 수축기혈압, 이완기혈압, 당화혈색소 7% 미만 도달 비율 모두 위약 대비 유의성 보임. 다만, 체중과 이완기혈압은 고용량에서 변화율이 더 작았음.

	(26주 결과보고서)		14개국 103기관 621명 -위약: 209 -5mg: 205 -15mg: 207			<ul style="list-style-type: none"> • 안전성 결과 생식기 진균감염 등의 이상반응이 시험군에서 통계적 유의성 있게 높게 나타남.
3상	Ertu vs Glimepiride [P002/1013] 진행중 (52주 결과보고서)	무작위배정, 이중눈가림, 활성약대조, 다기관 52주 +52주	제2형 당뇨병환자 (HbA1c 7.0% ~ 9.0%) - 8주 이상 met 1500mg 이상 투여(SUI전사용군은 10주 이상) 16개국 232기관(한국 18기관) 1326명 -글리메피리드: 437 -5mg: 448 -15mg: 441	에르투글리플로진 -5mg -15mg (5+10mg) 글리메피리드 지역별 최고용량 6-8mg(1mg 또는 2mg 정제)	52주 + 52주 장기 안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 결과 1차 에르투글리플로진 15mg의 글리메피리드 대비 비열등성 만족 52주에 에르투글리플로진 15mg 군과 글리메피리드 군간 차이 최소자승평균(95% CI) 0.10%(-0.02-0.22)로 비열등성 한계 0.3%보다 작음 2차 -체중: 15mg군의 베이스라인대비 감소량은 통계유여성 있게 대조군 대비 컸고 (p<0.001), 글리메피리드군은 베이스라인 대비 체중 증가함. 5mg 군도 대조군 대비 체중 감소량 큼. -5mg군 HbA1c: 최소자승평균(95% CI) 0.18%(0.06, 0.30)으로 비열등성 한계 0.3% 이내로 비열등성 충족하지 못함 -최위수축기혈압: 5 및 15mg 군에서 글리메피리드 대비 큰 감소 보임. 글리메피리드 베이스라인대비 증가 <ul style="list-style-type: none"> • 안전성결과 시험약의 생식기 진균 감염의 발생율이 대조군 대비 높음
3상	Ertu+Sita factorial [P005/1019] 진행중 (26주 결과보고서)	무작위배정, 이중눈가림, 다기관	제2형 당뇨병환자 (HbA1c 7.5% ~ 11%) - 8주 이상 met 1500mg 이상 투여 21개국 242기관 1233명 -ertu5+시타: 243 -ertu15+시타: 245 -ertu5: 250 -ertu15:248 -시타: 247	-E5+S100:E5mg+S100 -E15+S100:E15mg(5+10mg)+S100 -E5:E5mg -E15:E15mg(5+10mg)	26주 + 26주 장기 안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 결과 1차 26주 당화혈색소 베이스라인대비 변화는 E15/S100 및 E5/S100군이 각 동등용량 구성약물 단독투여 군에 비해 유의하게 큼 (P<0.001) 다만, 5mg과 15mg간의 유효성 차이가 거의 없음. 2차 -FPG: E15/S100군과 E5/S100군에서 각 동등 용량의 구성약물 단독 투여군들에 비해 유의하게 큼(E5/S100 vs. E5 비교에 대해 p=0.004; 기타 모든 비교에 대해 p<0.001). -체중: 베이스라인 대비 감소 최소자승평균은 E15/S100 군과 E5/S100 군에서 S100 군에 비해 유의하게 큼(두 비교 모두에 대해

					<p>p<0.001).</p> <p>-좌위 수축기 혈압: 수축기 혈압의 베이스라인 대비 감소 최소자승평균은 E15/S100 군과 E5/S100 군에서 S100 군에 비해 유의하게 더 큼(각 비교에 대해 p=0.002 및 p=0.005).</p> <p>-A1C <7.0% (53 mmol/mol)에 도달한 시험대상자의 비율: E15/S100 군과 E5/S100 군에서 각 동등 용량의 구성약물 단독투여 군들에 비해 유의하게 더 큼(모든 비교에 대해 p<0.001).</p> <p>-β-세포 정적 반응성 지수(Φ_s)의 베이스라인 대비 변화 : 제26주에 Φ_s의 베이스라인 대비 증가 최소자승평균은 E15/S100 군이든 E5/S100 군이든 어느 각 동등 용량의 구성약물 단독투여 군과 비교해서도 통계적으로 유의하게 다르지 않았음</p> <p>• 안전성결과</p> <p>에르투글리플로진이 포함된 네치료군에서 생식기 진균 감염이 S100 대비 더 흔하게 발생.</p> <p>투여 제 6주에 eGFR 평균이 베이스라인대비 중등도로 감소했으며, 감소량이 경계적으로 각 동등 용량 구성약물 단독투여군에 비해 컸음.</p> <p>26주에 LDL-C의 상승 평균 백분율은 다섯 치료군 모두 중등도였고 E15/S100군과 E5/S100군에서 수치상 더 높음</p> <p>-이상반응으로 eGFR감소, LDL-C상승 나타남.</p>
3 상	<p>Add on to Ertu+Sital</p> <p>[P006/1015]</p> <p>진행중</p> <p>(26주 결과보고서)</p>	<p>무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 위약대조, 평행군</p>	<p>제2형 당뇨병환자</p> <p>(HbA1c 7.0% ~ 10.5%)</p> <p>- 8주 이상 met 1500mg 이상, sita 100mg 투여</p> <p>12개국 104기관 463명(한국 12기관)</p> <p>-ertu5: 156</p> <p>-ertu15:154</p> <p>-위약: 153</p>	<p>-E5:E5mg</p> <p>-E15:E15mg(5+10mg)</p> <p>-위약</p>	<p>26주 + 26주 장기 안전성</p> <p>2차</p> <p>-FPG: E15군과 E5군에서 위약군에 비해 유의하게 큼(p<0.001).</p> <p>-체중: E15군과 E5군에서 위약군에 비해 유의하게 큼(p<0.001).</p> <p>-좌위 수축기 혈압: E15군과 E5군에서 위약군에 비해 유의하게 큼(p=0.019 및 p=0.002).</p> <p>-A1C <7.0% (53 mmol/mol)에 도달한 시</p>

					<p>험대상자의 비율: E15군과 E5군에서 위약군에 비해 유의하게 큼($p<0.001$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 안전성결과 <p>에르투글리플로진 투여군에서 생식기 진균 감염이 위약 대비 더 흔하게 발생.</p> <p>에르투글리플로진 군 모두 투여 제 6주에 eGFR 평균이 베이스라인대비 중등도로 감소했다가 26주까지 베이스라인 수준으로 또는 베이스라인에 근접하게 회복</p> <p>eGFR/혈청크레아티닌 관련 영구중단기준에 해당되어 시험약 중단한 시험대상자 15mg군 3명, 5mg 및 위약군 없음.</p> <p>에르투글리플로진 군들에서 제26주에 HDL-C의 증가량이 위약 군에 비해 더 컸다. LDL-C를 포함한 기타 지질 파라미터들에 대한 영향은 에르투글리플로진 군들과 위약 군 간 의미 있게 다르지 않았다.</p>
3 상	Ertu+Sital initial therapy [P017/1047] 완료	무작위 배정, 이중눈가림, 다기관, 위약 대조, 평행군	<p>제2형 당뇨병환자 (HbA1c 8.0%~10.5%)</p> <p>- 8주 이상 혈당강하제 미 사용</p> <p>10개국 96기관 291명(한국 12기관)</p> <p>-E5+S100:98 -E15+S100:96 -위약: 97</p>	<p>-E5+S100:E5m g+S100 -E15+S100:E15 mg(5+10mg)+S 100 -위약</p> <p>26주</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 결과 <p>1차</p> <p>26주 당화혈색소 베이스라인대비 변화는 E15/S100 및 E5/S100군이 위약군에 비해 유의하게 큼($P<0.001$)</p> <p>2차</p> <p>-FPG: E15/S100 및 E5/S100군이 위약군에 비해 유의하게 큼($P<0.001$)</p> <p>-식후 2시간째 혈당: E15/S100 및 E5/S100군이 위약군에 비해 유의하게 큼($P<0.001$)</p> <p>-A1c<7.0% 도달 비율: E15/S100 및 E5/S100군이 위약군에 비해 유의하게 큼($P<0.001$)</p> <p>-체중: E15군과 E5군에서 위약군에 비해 유의하게 큼($p<0.001$).</p> <p>-좌위 수축기 혈압: E15군과 E5군에서 위약군에 비해 유의하게 큼($p<0.001$ 및 $p=0.011$).</p> <p>-좌위 이완기 혈압: 통계적 유의성 없이 위약대비 감소 값 큼.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 안전성결과 <p>시험약 관련 이상반응의 발생률은 E5/S100군과 위약군 대비 E15/S100군이 높음.</p> <p>Tier 1 이상반응(증상성 저혈당, 요로감염, [남성 또는 여성] 생식기 진균 감염, 저혈당</p>

						<p>증)은 두 병용요법 군과 위약 군 간에 유의한 차이가 없었음.</p> <p>eGFR과 헤모글로빈의 시간 경과에 따른 변화 평균 측면에서 두 병용 요법군과 위약 군 간 차이 관찰됨. 세 치료군 모두 eGFR이 제6주에 베이스라인 대비 중등도로 감소했다. 두 병용요법 군에서는 eGFR 평균이 제26주까지 베이스라인 수준으로 또는 베이스라인에 근접하게 복귀함. 위약군에서는 eGFR 평균이 제12주까지 베이스라인 수준으로 복귀한 뒤 제26주까지 내내 베이스라인보다 높게 유지.</p> <p>두 병용군에서 헤모글로빈 평균이 제 12주와 제26주에 베이스라인보다 약간 더 높았고 위약군에서는 베이스라인 보다 약간 더 낮았다.</p>
3상	<p>CV outcome</p> <p>[P004/1021]</p> <p>진행중</p> <p>(피험자 등록중)</p>	<p>무작위, 이중</p> <p>맹검, 위약대</p> <p>조</p>	<p>8000명 계획</p>			<p>-임상시험 진행중으로 결과보고서 제출하지 않음</p>
Special populations						
3상	<p>중등도 신기능</p> <p>저하</p> <p>[P001/1016]</p> <p>진행중</p> <p>(26주 결과보고서)</p>	<p>다기관, 무작</p> <p>위배정, 이중</p> <p>눈가림, 위약</p> <p>대조</p>	<p>제2형 당뇨병환자</p> <p>(HbA1c 6.5% ~ 8.5%)</p> <p>- eGFR 30</p> <p>~60mL/min/1.73m2 신기능</p> <p>저하환자</p> <p>13개국 171기관 468명</p> <p>-E5: 158</p> <p>-E15:155</p> <p>-위약: 154</p>	<p>-E5: E5mg</p> <p>-E15:E15mg(5+10mg)</p> <p>-위약</p>	<p>26주 + 26주</p>	<p>• 유효성 결과</p> <p>1차</p> <p>제-2주에 eGFR $\geq 30 \sim < 60$ mL/min/1.73m2인 시험대상자들에서 제26주에 A1C의 베이스라인 대비 변화(혈당조절 구체치료 시작 후 데이터는 배제): 제26주에 A1C의 베이스라인 대비 감소 최소자승평균이 에르투글리플로진 15 mg 군에서 위약 군에 비해 수치 상 더 크긴 했지만, 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 에르투글리플로진 5 mg 군과 위약 군 간에도 A1C의 베이스라인 대비 감소 최소자승평균이 비슷했다.</p> <p>2차</p> <p>제-2주에 eGFR $\geq 45 \sim < 60$ mL/min/1.73m2인 시험대상자들에서 제26주에 A1C의 베이스라인 대비 변화(혈당조절 구체치료 시작 후 데이터는 배제): 제26주에 A1C의 베이스라인 대비 감소 최소자승평균이 에르투글리플로진 15 mg 군과 에르투글리플로진 5 mg 군 모두 위약 군에 비해 수치 상 더 컸다.</p> <p>☐ 통계적 유의성은 없음</p>

					<p>제-2주에 eGFR $\geq 45 \sim < 60$ mL/min/1.73m²인 시험대상자들에서 제26주에 공복혈당의 베이스라인 대비 변화(혈당조절 구체치료 시작 후 데이터는 배제):</p> <p>제26주에 공복 혈당의 베이스라인 대비 감소 최소자승평균이 에르투글리플로진 15 mg 군은 위약 군에 비해 더 크고(명목 $p=0.019$) 에르투글리플로진 5 mg 군은 위약 군에 비해 수치 상 더 컸다.</p> <p>제-2주에 eGFR $\geq 45 \sim < 60$ mL/min/1.73m²인 시험대상자들에서 제26주에 A1C $< 7.0\%$ (< 53 mmol/mol)에 도달한 시험대상자의 비율(혈당조절 구체치료 시작 후 데이터는 배제):</p> <p>제26주에 A1C 측정치가 없는 시험대상자의 데이터에 다중대응을 적용한 로지스틱 회귀모델로 분석을 실시하였다.</p> <p>제26주 데이터가 결측된 시험대상자에게 다중대응을 적용한 모델 분석에 근거할 때 제26주에 A1C $< 7.0\%$ (< 53 mmol/mol)에 도달할 오즈값은 에르투글리플로진 15 mg 군이나 에르투글리플로진 5 mg 군과 위약 간에 현저한 차이가 없었다.</p>
--	--	--	--	--	--

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 제III상 초기 단독요법 시험[P003/1022], 메트포르민 병용시험[P007/1017], 메트포르민 기저로 시타글립틴과 동시병용시험[P005/1019], 식이 운동요법 중인 환자에서 시타글립틴과 초기 동시병용[P017/1047]), 메트포르민+시타글립틴에 추가 병용시험[P006/1015]을 검토하였다. 추가로, 메트포르민 병용시험[P002/1013]으로 글리메피리드를 활성대조로 한 시험을 검토하였다.
- 안전성을 확인하기 위한 장기투여시험 결과는 최장 기간 시험한 56주 임상 1편[P002/1013]을 검토하였으며, 장기 안정성 확인을 위한 phase B의 결과는 모두 임상시험 진행중으로 결과보고서를 제출하지 않았다.
- 임상시험 환자군의 연령, 성별, 민족 등에 따라 분류한 피험자 분포
 - (성별) 고르게 분포
 - (연령) 모든 시험에서 65세 이상 고령자 포함
 - (기저 당화혈색소) 각 시험군별 시험 목적에 따라 피험자 선정기준이 달라 평균값도 차이 있으며 기저 약물이 없고 초기 병용인 경우 기저값이 높음.
 - (베이스라인 신장기능(eGFR)) 신장 기능에 따른 시험약의 안전성 유효성을 평가한 임상[P001/1016]을 제외한 나머지 임상시험에서 대체로 유사한 분포를 보이며 정상(>90)과 경증($60\sim 90$)이 약 1대 1의 비율로 전체 피험자의 대부분을 차지함.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 2형 당뇨병 환자를 대상으로 CV outcome임상시험[P004/1021] 및 아사이테평양지역시험[P012/1045]은 피험자

등록 중으로 시험결과보고서가 제출되지 않았음.

- 신기능 저하환자 시험[P001/1016]에서 중등도 신기능 환자에서 이 약의 안전성과 유효성을 검토하였다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) : 해당사항 없음

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

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

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

1) 최초 신청된 적응증에 대한 임상시험 유효성 결과

신청효능효과	검토의견
이 약은 단독요법으로 투여한다.	<p>[P003/1022] Monotherapy</p> <p>에르투글리플로진 5mg과 15mg의 위약대비 당화혈색소감소 효과가 유의하게 나타남.</p> <p>- 26주 후 베이스라인 대비 당화혈색소 변화량 위약 0.20, E 5mg - 0.79, E 15mg - 0.96으로 위약대비 시험약 두군 모두 통계적 유의성 있는($p < 0.001$) 혈당 감소효과 보였으며, 5mg 대비 15mg의 감소량이 컸으나 군간 차이에 대한 통계적 유의성 계산은 하지 않았으며, 용량 증가량에 비해 감소폭은 작다.</p> <p>8주 이상 경구혈당강하제 투여 중단 이후 시험약 투약시작(투여시점 당화혈색소 7.0%~10.5%)</p>
이전 당뇨병 약물치료를 받은 경험이 없으며 단독요법으로 충분한 혈당조절이 어려운 경우 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4)저해제인 시타글립틴과 병용한다.	<p>[P017/1047] Ertugliflozin plus sitagliptin initial combination</p> <p>에르투글리플로진 5mg+시타글립틴 100mg과 15mg+시타글립틴 100mg의 위약대비 당화혈색소감소 효과가 유의하게 나타남.</p> <p>26주 후 베이스라인 대비 당화혈색소 변화량 위약 - 0.44, E5+S100 - 1.60, E15+S100 - 1.68으로 위약대비 시험약 두군 모두 통계적 유의성 있는($p < 0.001$)혈당 감소효과를 보였다.</p> <p>8주 이상 경구혈당강하제 투여 중단 이후 시험약 투약시작(투여시점 당화혈색소 8.0%~10.5%)</p>
메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.	<p>[P007/1017] Placebo controlled add-on to metformin</p> <p>메트포르민에 불응인 환자에 E5mg 및 E15mg을 투여시 위약대비 유의한 혈당강하 효과가 확인됨($P < 0.001$)</p> <p>26주 후 베이스라인 대비 당화혈색소 변화량 E5 - 0.73, E15 - 0.91, 위약 - 0.03, 으로 위약대비 시험약 두군 모두 통계적 유의성 있는($p < 0.001$)혈당 감소효과를 보였다.</p> <p>- 8주 이상 메트포르민 1500mg 이상 투여 유지 후 시험약 투약(투약시점 당화혈색소 7.0~10.5%)</p> <p>[P002/1013] Ertugliflozin vs glimepiride as add-on to metformin</p> <p>메트포르민에 불응인 환자에 E 5mg 및 E 15mg을 투여시 15mg 군에서 혈당강하 효과 글리메피리드 대비 비열등 입증. 5mg은 비열등입증 실패</p> <p>52주 후 베이스라인 대비 당화혈색소 변화량 E5 - 0.56, E15 - 0.64, 글리메피리드</p>

	<p>- 0.74로 15mg 군에서만 글리메피리드 대비 비열등 입증하였고, 5mg 군은 0.30로 경계값의 CI 보임.</p> <p>베이스라인 당화혈색소 평균값 E5</p> <p>- 8주 이상 메트포르민 1500mg 이상 투여 유지 후 시험약 투약(투약시점 당화혈색소 7.0~9.0%)</p>
인슐린 요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 이 약을 병용투여한다.	<p>관련 임상 없음</p> <p>근거자료 요청</p> <p>보완자료 검토결과: 신장에 환자 임상시험을 근거로 제출하여 타당성 인정되지 않음.</p>
메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴과 이 약을 추가로 병용투여한다.	<p>[P005/1019] Ertugliflozin plus sitagliptin factorial</p> <p>-메트포르민 실패 후 2제 요법이 아닌 3제 요법이 효과적임을 입증하는 임상</p> <p>에르투글리플로진 5mg + 시타글립틴 100mg과 에르투글리플로진 15mg + 시타글립틴 100mg의 각 구성성분 단일투여군 대비 당화혈색소 감소효과가 유의하게 나타남.($p<0.001$)</p> <p>26주 후 베이스라인 대비 당화혈색소 변화량 E5+S100 - 1.49, E15+S100 - 1.52, E5 - 1.02, E15 - 1.08, S100 - 1.05으로 E단일군 및 S단일군 대비 시험약 두군 모두 통계적 유의성 있는($p<0.001$)혈당 감소효과를 보였다.</p> <p>시험약 투약 전 8주 이상 메트포르민 1500mg/day 이상 투여하여 용량 안정화 후 시험약 투여(투여시점 당화혈색소 7.5%~11%)</p>
메트포르민과 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 저해제인 시타글립틴 병용요법으로 충분한 혈당 조절을 할 수 없는 경우, 이 약을 병용투여한다.	<p>[P006/1015] Add-on to metformin plus sitagliptin</p> <p>에르투글리플로진 5mg 및 15mg 투여군의 베이스라인 대비 당화혈색소 감소량이 위약군에 비해 유의하게 크게 나타남($P<0.001$)</p> <p>26주 후 베이스라인 대비 당화혈색소 변화량 $M\geq 1500+S100+E5$ - 0.78, $M\geq 1500+S100+E15$ - 0.86, $M\geq 1500+S100+Placebo$ - 0.09로 위약군 대비 시험약 두군 모두 통계적 유의성 있는($p<0.001$)혈당 감소효과를 보였다.</p> <p>메트포르민 1500mg 이상과 시타글립틴 100mg을 8주 이상 투여하여 용량 안정화 후 시험약 투여(투여 시점 당화혈색소 7.0%~10.5%)</p>

2) 주요 유효성 결과 요약

주요 임상시험에 대한 치료기 최종 시점 또는 치료 I기(26주 또는 52주) 종료 시점에서의 주요 유효성 결과 요약은 다음과 같다.

● 베이스라인으로부터의 A1C 변화

- 모든 7개 시험에서 일차 유효성 평가지표. 26 주 후, 에르투글리플로진 15 mg 및 5 mg는 단독요법으로서 (Study P003/1022), 메트포르민에 추가요법으로서 (Study P007/1017), 메트포르민+시타글립틴에 추가요법으로서 (Study P006/1015) 위약과 비교하여 유의하게 더 큰 A1C 감소 효과를 제공하였음. 52 주 후, 에르투글리플로진 15 mg 은 A1C 감소에서 메트포르민에 추가요법으로서 (Study P002/1013) SU 에 열등하지 않았음. 에르투글리플로진 5 mg (이차 평가지표) 은 임상적으로 유의한 A1C 강하를 나타냈지만 SU 에 대한 비-열등성 기준을 충족시키지 않았음
- 7개의 시험 중 2개에서, 에르투글리플로진 (15 mg 및 5 mg)과 시타글립틴의 동시 투여가 평가. 식이 및 운동요법으로 혈당 조절이 부적절한 환자에서 동시에 시작한 경우, 26주 후에, 시타글립틴과 복합제로서 에르투글리플로진 15 mg 및 5 mg 는 위약과 비교하여 유의하게 더 큰 A1C 강하를 나타냄 (Study P017/1047); 메트포르민 투여로 혈당 조절이 부적절한 환자에서 에르투글리플로진 (15 mg 및 5 mg) 과 시타글립틴의 동시 투여는 이에 상응하는 개별 약제 단독투여 (즉, 에르투글리플로진 15 mg 또는 5 mg 또는 시타글립틴) 에 비해 유의하게 더

큰 A1C 강하 (Study P005/1019).

- 단계 3 CKD 환자에서, 에르투글리플로진 15 mg 및 5 mg 투여는 26주에서 베이스라인으로부터의 A1C 감소를 나타냈으나 위약과 비교할 때, 그 감소는 유의하지 않았음 (Study P001/1016). 사후 조사는 모든 치료군에서 환자의 약 17% 의 프로토콜에서 금지한 약제 (메트포르민)의 보고되지 않은 사용을 밝혔으며, 이것은 시험의 혈당 유효성 결과를 교란. 메트포르민 양성인 환자를 제외한, 에르투글리플로진 15 mg vs 위약 (에르투글리플로진 5 mg vs 위약은 아님) 비교에서, 집단 간 차이의 95% CI 는 0을 제외.
- 혼합 집단에서, 베이스라인으로부터의 A1C 감소는 성별, 인종, 지리적 지역, 베이스라인 BMI 및 질병 기간을 포함하는 하위그룹에서 일치. 더 높은 A1C 뿐 아니라 더 나은 신기능의 환자에서 A1C 감소는 더 컸음.
- 에르투글리플로진 15 mg 은 모든 제 3상 시험에서 에르투글리플로진 5 mg과 비교하여 수치적으로 더 큰 베이스라인으로부터의 A1C 감소를 나타냄. 이와 동일하게, 위약-혼합 집단에서, 에르투글리플로진 15 mg 는 에르투글리플로진 5 mg 에 비해 약 0.15% 증가한 A1C 감소 보임.

- 베이스라인으로부터의 FPG 변화

- 모든 7개 시험에서 에르투글리플로진 15 mg 및 5 mg는 베이스라인으로부터의 FPG 감소를 야기함. 감소량은 위약과 비교하여 [P003/1022], [P007/1017] 및 [P006/1015]에서, 그리고 상응하는 용량의 개별 약제 치료군과 비교하여 [P005/1019]에서 유의하게 더 컸음
- [P017/1047]에서, FPG 감소량은 위약보다 시타글립틴과 복합제로서 에르투글리플로진 15 mg 및 5 mg 모두에서 유의하게 더 크게 나타남. [P002/1013]에서, 52주의 베이스라인으로부터의 FPG 감소는 글리메피리드 투여군에 비해, 에르투글리플로진 15 mg 군에서 더 컸으며 (명목상 $p < 0.001$; 검정 과정의 일부가 아님) 에르투글리플로진 5 mg 군에서 수치적으로 더 컸음(통계적 유의성 없음). [P001/1016]에서, FPG 에 대한 가설은 미리-정의된 연속적인 검정 전략에 따라 검정될 수 없었지만, 위약과 비교하여 에르투글리플로진에서 베이스라인으로부터의 감소에서 수치적으로 더 큰 감소를 나타냈음.
- 일반적으로, 에르투글리플로진 15 mg 은 에르투글리플로진 5 mg 와 비교하여 수치적으로 더 큰 베이스라인으로부터의 FPG 감소를 나타냄.

- A1C <7.0% 인 환자의 비율

- [P001/1016]를 제외한 모든 위약-대조 시험에서, 일차 평가시점에서 A1C <7.0% 인 환자의 비율은 위약과 비교하여 에르투글리플로진 15 mg 및 5 mg 에서 유의하게 더 큼. 에르투글리플로진 및 시타글립틴의 병용투여는 시타글립틴과 상응하는 에르투글리플로진 용량 단독투여에 비해 더 큰 비율의 A1C <7.0% 도달 환자수를 보임.

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

- 유효성 평가 결과 일차 평가변수인 기저치 대비 당화혈색소 변화량 감소에 대하여 위약 대비 우월성을 입증하였다.

3) 신장에 환자의 유효성

- 신장애 환자를 대상으로 한 임상시험[P001/1016]에서 중등도 신장애 환자에서 유효성이 감소하며 통계적으로 유의하지 않았다.
- 전체 비교임상시험에서 신장애 중등도(경증, 중등증 및 중증 신장애)에 따른 하위그룹분석 자료 검토 결과, 중등도 신장애 환자에서 유효성이 감소하였다.
- ☞ 신장애 환자를 대상으로 한 임상시험[P001/1016]에서, 중등도 신장애 환자에서 유효성이 유의하지 않게 나왔음. 이 약의 유효성은 신기능에 의존적이고, 신장애 환자의 경우 유효성 및 내약성(특히 체액량 감소 및 진행

질 분균형등)이 감소되므로, 중등도 신장에 환자에서 이 약의 사용하지 않는 것이 타당함. 중등도 신장에 환자에 대한 유효성 및 안전성 근거가 불충분함.

4) 효과의 지속성

- 장기투여시험[P002/1013]에서 HbA1c 수치의 평균치의 저하가 치료기 6주에서 12주까지 계속해서 확인되고 12주 이후 18주에 혈당이 다소 상승하긴 하나, 52주의 치료기를 통해서 그 저하가 유지되고 있다. 다만, 이 시험은 메트포르민과 병용시 혈당변화를 확인한 것이므로 본 제제 단독요법 시의 효과의 지속은 monotherapy 임상[P003/1022]를 통해 26주까지 확인되었고 56주 이상의 장기 안전성 자료는 제출되지 않았다.(추가 26주 phase B 시험중이라고 함)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

1) 안전성 평가에 이용된 임상시험의 개략

- 주요 안전성 평가에는 각 시험의 안전성 자료와 함께 병합한 안전성 자료를 확인했다. 시험 설계와 투여기간의 유사성을 고려해서 다음과 같이 2개의 데이터 셋트로 확인한다.

가. 위약대조(PBO)시험의 병합 : 유사하게 설계된 위약대조 3상 3개로부터 26주 까지의 안전성 자료 포함

인구학적 및 베이스라인 특성은 PBO 혼합자료 내 군에서 일반적으로 유사했습니다. 이 혼합자료에서, 환자의 52.6% 는 남성이었으며, 평균 연령은 57.3 세였습니다. 대부분의 환자는 백인이었으며 (73.4%); 15.1% 는 아시아인, 그리고 6.6% 는 흑인이거나 아프리카계 미국인이었습니다. 평균 A1C는 8.1% 이었으며, 평균 당뇨병 유병기간은 7.5 년이었습니다. 평균 사구체 여과율 추정치는 88.9 mL/min/1.73 m² 였습니다.

나. 광범위 혼합자료 병합 : 위약대조 시험을 포함하여 활성 대조약 시험 및 중등도 신부전 환자의 시험을 포함하는 7개의 제 3상 시험 포함

광범위 혼합자료 (Broad Pool)는 시험용 의약품을 무작위배정 후 최소 1회 이상 투약 받은 4,859 명의 환자를 포함합니다; 에르투글리플로진 5 mg 군에 1,716 명; 에르투글리플로진 15 mg 군에 1,693 명; 그리고 비-에르투글리플로진군 1,450 명. 시험용 의약품의 평균 관찰 기간은 에르투글리플로진 5 mg 와 15 mg 군 (356.3 일 및 355.1 일, 각각) 과 위약군 (354.9 일)에서 유사했습니다. 총 2575 명의 에르투글리플로진 투약 환자는 50주 이상의 관찰기간을 가졌으며, 371명은 76주 이상의 관찰기간을 가졌습니다. 인구학적 및 베이스라인 특성은 광범위 혼합자료 내 군에서 일반적으로 유사했습니다. 이 혼합자료에서, 환자의 51.8% 는 남성이었으며, 평균 연령은 57.8 세였습니다; 25.8% 는 65 세 이상이었으며, 4.5% 는 75 세 이상이었습니다. 대부분의 환자는 백인이었으며 (76.8%); 13.3% 는 아시아인, 그리고 5.0% 는 흑인이거나 아프리카계 미국인이었습니다. 평균 A1C는 8.2% 이었으며, 평균 당뇨병 유병기간은 7.9 년이었습니다. 평균 eGFR 는 85.3 mL/min/1.73 m² 였습니다; eGFR 45 ~ <60 mL/min/1.73 m² (8.3%), eGFR 30 ~ <45 mL/min/1.73 m² (3.3%).

2) 관심 이상반응

(1) SGLT2 계열-관련 안전성 문제

가. 삼투성 이뇨

- PBO 혼합집단에서, 위약군(1.0%) 에 비해 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 투약군에서 삼투성 이뇨 관련 이상반응의 발생률이 더 높았습니다 (2.9% 및 2.4%, 각각). 용량-상관관계의 증거는 없었습니다. 중증 반응은 없었으며 이들 중 1 건만이 시험용 의약품의 중단을 유발했습니다. 위약군에 비해 에르투글리플로진 투약군에서 배뇨와 갈증의 발생이 더 증가했습니다. 광범위 혼합집단에서 삼투성 이뇨의 결과는 PBO 혼합집단에서와 일반적으로 일치했습니다; 중증 반응은 없었으며 투약 중단을 유발한 반응은 거의 없었습니다.

나. 체액 고갈

- PBO 혼합집단에서, 체액 고갈 관련 반응의 발생은 낮았으며 (<2%) 에르투글리플로진군과 위약군에서 유사했습니다. 중증이거나 시험용 의약품의 중단을 유발하는 체액 고갈 반응을 겪은 환자는 없었습니다. 광범위 혼합집단에서, 체액 고갈 관련 반응의 발생은 낮았으며 (<2%), 체액 고갈 반응의 발생은 비-에르투글리플로진군에 비해 에르투글리플로진군에서 크게 다르지 않았습다; 중증이거나 투약 중단을 유발한 반응은 거의 없었습니다. 하위집단 분석은 체액 고갈 반응이 중등도의 신부전 (eGFR <60 mL/min/1.73 m²) 환자에서 비-에르투글리플로진에 비해 에르투글리플로진에서 더 높음을 시사했으며, 이들은 고령이거나 (≥65 years-old) 이뇨제 복용 중이었습니다.
- 중등도 신부전 시험에 무작위배정된 환자들은 (Study P001/1016) eGFR 45 ~ <60 mL/min/1.73 m² 인 하위집단 (308/402) 및 eGFR <45 mL/min/1.73 m² 인 하위집단 (159/173) 의 환자 비율이 크게 차이했습니다. 이 시험에서, 체액 고갈 이상반응 발생 (CSR에서 저혈류량이라고 함)은 에르투글리플로진 5mg군 (7명; 4.4%) 에서 위약군(0 명)에 비해 유의하게 더 높았으며(p=0.008), 에르투글리플로진15mg군 (3명; 1.9%) 에서 위약군에 비해 수치적으로 더 높았습니다(p=0.083)
- 위험인자에 따른 하위분석
 - 신기능(eGFR 60mL/min/1.73m²미만 또는 이상): 60미만에서 시험약 투약군의 체액고갈 발생 더 많음
 - 연령(65세 기준): 65세 이상에서 더 많이 발생
 - 이뇨제 사용여부(루프 이뇨제): 복용중인 환자에서 더 많이 발생

다. 신기능 변화

- 일반적으로, 에르투글리플로진 치료는 6주차에 eGFR 에서 약간의 일시적인 감소와 관련 있었으며, 26주에 회복되거나 베이스라인으로 향했습니다. 더 긴 기간의 시험에서, 에르투글리플로진 두 용량군 모두에서 26주와 52주 사이에 베이스라인보다 더 큰 eGFR 값을 나타냈습니다. 중등도 신부전 환자에서, 6주차 eGFR 의 감소는, PBO 혼합집단에서 약간 더 컸습니다 (~ 1 mL/min/1.73 m² 더). 이 환자들에서, 6주 후 eGFR 감소가 어느 정도 약화했지만, 26주차에 베이스라인으로 회복되지 않았습니다. eGFR 감소 (베이스라인으로부터 >30% 또는 >50% 감소) 의 미리-정의된 변화 한계 (PDLC) 에 대한 기준을 충족하는 환자의 비율에 대하여 PBO 혼합집단에서 또는 광범위 집단의 에르투글리플로진 및 비-에르투글리플로진 군 간 차이는 없었습니다; 하지만, 신부전 시험에서, eGFR 감소 >30% 에 대한 PDLC 기준을 충족하는 환자의 비율은 위약군에 비해 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 투약군에서 더 높았습니다.
- (장기) 위약대조 3개 임상 pooling 결과와 유사하게 6주차에 감소, 5mg군은 투여 26주차에 기저값 회복, 15mg은 26주차 기저값 이하이나 이후 52주까지 기저값 회복하였음.(fig 14.3.3.4.17.1)
- (신장에) 시험군 모두에서 투여 6주 eGFR감소가 일어났으며, 26주까지 기저값으로 회복되지 않았고, 장기 결과를 확인하기 위해 추가 26주 관찰 중임(fig 3)
- 정상 신기능 환자에서는 투여 후 장기간에 걸쳐 회복되는 양상을 보이나, 신장에 환자에서는 회복이 느리며 확

인된 시점(26주)까지 eGFR 평균 3ml/min/1.73m²의 감소를 보임. 지속적으로 감소되지 않고 6주차 이후 회복되는 양상이며, 그 값이 4정도로 임상적 의미는 크지 않을 것으로 판단되나, 6주차에 회복 되는지 여부를 포함하여 신장에 환자에 투여시 주기적인 모니터링을 포함한 주의깊은 관찰이 필요함.

- 전체적으로, PBO 및 광범위 혼합집단 모두에서, 신장 관련 반응의 발생률은 낮았으며 (<1%) 대조군에 비해 에르투글리플로진 군에서 명확하게 더 높지 않았습니다. 중증반응 및 반응으로 인한 치료 중단은 거의 없었습니다. 광범위 혼합집단에서, 중등도 신부전 환자에서, 특히 eGFR <45 mL/min/1.73 m² 인 환자는, 비-에르투글리플로진 군에 비해 에르투글리플로진 군에서 더 빈번한 신장 관련 반응을 나타냈습니다. 유사하게, 중등도 신부전 시험에서, 광범위 혼합집단 내 신부전 환자의 다수에서 신장 관련 반응의 발생률은 낮았습니다; 위약군(0.6%) 에 비해 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 투약군 (2.5% 및 1.3%, 각각) 에서 발생률이 더 높았습니다.
- 판정 기준을 충족하는 신장 반응 (eGFR \geq 50% 의 지속적 감소, 지속적인 크레아티닌 더블링, 말기 신부전의 반영, 또는 신대체요법 요구) 이 시험용 의약품의 인과관계에 따라 결정되었습니다. 에르투글리플로진 또는 비-에르투글리플로진 군 내에서 시험용 의약품과 인과관계가 있다고 판정된 사례는 거의 없었습니다: 에르투글리플로진 5 mg 군에서 1 건의 반응이 '매우 가능성 있음' 으로, 그리고 에르투글리플로진 15 mg 군에서 2 건 및 비-에르투글리플로진 군에서 1건이 '가능함' 으로 판정되었습니다.

라. 생식기 감염

- 전체적으로, PBO 및 광범위 혼합집단 모두에서, 생식기 진균 감염 관련 반응의 발생은 남성 및 여성 모두에서 대조군보다 에르투글리플로진 군에서 통계적으로 유의하게 더 높았습니다. 여성 환자에서는, 용량-상관관계가 있었습니다.
- PBO 혼합집단에서, 여성 환자의 생식기 진균 감염 관련 반응의 발생률은 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 군에서 각각 9.1% 및 12.1% 이었으며, 위약군에서는 3.0% 였습니다. 남성 환자의 생식기 진균 감염 관련 반응의 발생률은 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 투약군에서 각각 3.7% 및 4.2% 였으며, 위약군에서 0.4% 였습니다. 에르투글리플로진 투약 환자에서, 생식기 진균 감염은 베이스라인에서 포경수술을 받은 환자 (1.9%) 에 비해 받지 않은 환자 (5.2%) 에서 더 빈번하게 나타났습니다. 각 성별 모두에서 중증의 생식기 진균 감염은 없었으며, 시험약 중단을 유발한 반응은 거의 없었습니다 (모든 군에서 <1%).
- 일반적으로, 광범위 혼합집단의 생식기 진균 감염 결과는 PBO 혼합집단에서와 일치했습니다. 에르투글리플로진을 투약 받은 남성 및 여성 환자에서 비-에르투글리플로진 군보다 발생률이 더 높았으며, 시험약 중단을 유발하거나 중증의 반응은 거의 없었습니다. 여성 환자에서 복잡성 생식기 감염 (중증 반응 또는 의학적으로 더 중요한 반응) 의 발생률은 낮았으며 (\leq 0.3%) 중증 반응은 없었습니다. 남성 환자에서, 복잡성 생식기 감염의 발생률은 또한 낮았으나 (<1%), 비-에르투글리플로진 군보다 에르투글리플로진 군에서 발생률이 더 높았습니다. 이러한 복잡성 사례 중 3 건이 중증이었으며 에르투글리플로진 투약군에서 보고되었습니다. 가장 빈번한 이상반응은 phimosi s 이었습니다. 에르투글리플로진 투약군에서 발생한 8건 중 4건이 포경수술로 치료되었습니다.

마. 비뇨기계 감염

- 전체적으로, PBO 및 광범위 혼합집단 모두에서, 비뇨기계 감염 관련 반응의 발생률은 대조군에 비해 에르투글리플로진 군에서 명확하게 다르지 않았습니다. PBO 혼합집단에서, 비뇨기계 감염 관련 반응의 발생률은 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 투약군 (4.0% 및 4.1%) 과 위약군 (3.9%) 에서 유사했습니다. 중증 반응은 없었으며 에르투글리플로진 15 mg 군에서 1명의 환자 (0.2%) 와 위약군에서 1명의 환자 (0.2%) 만이 비뇨기계 감염 이상반응으로 인해 시험약을 중단하였습니다. 광범위 집단의 자료는 PBO 혼합집단 결과와 일반적으로 일치했습니다. 신우신염 (pyelonephritis) 과 같은 복잡성 감염은, 모든 군에서 드물게 나타났으며 (\leq 0.6%) 에르투글리플로진 군과 비-에르투글리플로진 군에서 명확하게 다르지 않았습니다.

바. 골격 안전성/골절

- 광범위 혼합집단에서, 맹검 판정 위원회에 의해 확인된 골절의 발생률은 낮았으며, 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 투약군 (9명: 두 군 모두에서 0.5%) 과 비-에르투글리플로진 군 (9명: 0.6%) 에서 유사했습니다. 골 무기질 밀도 (BMD) 는 1개의 제 3상 시험에서 측정되었으며 그 시험 집단의 다수는 폐경 후 여성이었습니다. 이 시험의 전체 집단 및 폐경 후 여성 모두에서, 26주차 요추, 대퇴 경부, 고관절, 또는 요골 말단부위에서 위약군과 비교하여 평균 BMD 의 감소는 없었습니다. 제 3상 프로그램에서, 측정된 경우, 인산, 마그네슘, 부갑상선 호르몬과 같은 골 대사 관련 변수에 작은 변화가 있었으며, 제 1형 콜라겐의 혈중 카복시-말단 교차-결합 텔로펩티드(CTX) 에서 큰 변화가 있었습니다; 하지만, BMD 및 골절 자료의 측면에서, 이러한 실험실 검사결과 변화의 임상적 유의성은 명확하지 않습니다.

사. 지질변화

- 에르투글리플로진 치료는 저-밀도 지단백 콜레스테롤 (LDL-C)의 용량-관련 증가를 포함한 혈중 지질 특성에서 베이스라인으로부터 작은 변화를 유발했습니다. PBO 혼합집단에서, 베이스라인으로부터 위약-보정 최소-제곱 (LS) 평균 백분을 변화는 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 군에서 각각 2.58% 및 5.39% 였습니다. 추가적으로, 에르투글리플로진 치료로 총 콜레스테롤 및 고-밀도 지단백 콜레스테롤은 증가(위약 1.68%, 5mg 군 6.23%, 15mg 군 7.52%)했으며, 트리글리세라이드는 감소(위약군 4.5%, 에르투글리플로진 5mg 군 -3.9% 및 에르투글리플로진 15mg 군 -1.7%)했습니다.

아. 케톤산증

- 케톤산증은 SGLT2 억제제 계열의 효과를 나타내는 것으로 사료됩니다. 케톤산증 발생 가능성은 광범위 혼합 집단에서 확인되었으며 맹검 사례 검토 위원회로 송부되어 미리-정의된 케톤산증의 사례 정의를 충족하는지 평가되었습니다. 전체적으로, 에르투글리플로진 투약 환자 3,409명 중 3명 (0.1%) 이 케톤산증 사례 정의를 ‘확실히’ 또는 ‘가능함’ 로서 충족하는 것으로 평가되었으며, 비-에르투글리플로진 군에서는 발생한 사례가 없었습니다 (1,450 명 중 0명). 에르투글리플로진 투약 환자 3명 중, 1명은 케톤산증에서 전형적으로 관찰되는 것보다 더 낮은 혈당 농도를 나타냈습니다 (<250 mg/dL [14 mmol/L]). 이 사례와, 다른 1건의 사례는 패혈증 환자에서 발생하였습니다. 세 번째 사례는 바이러스성 질환에서 발생하였으며 이 환자도 자가면역성 당뇨병 추정되는 몇 가지 특징(이른 발생연령, 낮은 체질량지수(BMI), 경계성 양성 글루탐산 탈탄산효소 (GAD) 항체)을 보였습니다. 케톤산증 반응은 모두 회복되었으며, 그 중 2건은 시험약 중단 후에, 1건은 치료로서 해결되었습니다.

자. 절단 및 말초 혈관 재건술

- 광범위 혼합집단에서, 12명의 환자가 비-외상성 사지 절단술 그리고/또는 말초 혈관재건술을 받은 것이 확인되었습니다; 비-에르투글리플로진 군(3명)에 비해 에르투글리플로진 15 mg군에서 발생률이 증가하였고(8명) 에르투글리플로진 5 mg군에서는 더 높지 않았습니다 (1명). 비외상성 사지절단술은 비-에르투글리플로진 군에서 1명, 에르투글리플로진 5 mg 군에서 1명, 그리고 에르투글리플로진 15 mg 군에서 8명이 발생하였습니다. 말초 혈관재건술 사례에서는 명확한 불균형이 없었습니다.(비 에르투글리플로진 군 2명, 에르투글리플로진 5mg 1명, 15mg군 1명) 모든 12명의 환자는 베이스라인 시 절단술 (예, 말초 신경병증, 말초 동맥 질환) 또는 말초 혈관재건술 (예, 고혈압, 고지혈증)의 위험 인자를 가지고 있었습니다. 체액 고갈 또는 혈액 농축의 증거는 없었습니다. 제한된 수의 사례 및 교란 인자의 존재를 설명하는 본 자료에 근거하여, 에르투글리플로진과 관련된 자료로서의 유의성은 명확하지 않습니다.

(2) 기타 안전성

가. 저혈당

- 전체적으로, 에르투글리플로진 치료는 저혈당 발생의 임상적으로 유의한 증가를 야기하지 않았으며 용량 상관관계의 증거도 없었습니다. 이것은 단독요법이나 당뇨 약제 (메트포민 및 시타글립틴) 와의 병용요법에 사용된 에르투글리플로진에서 저혈당과 관련없이 나타났습니다. 글리메피리드 (저혈당과 연관된 설폰닐우레아 약제) 와 비교한 경우, 기록된 저혈당의 발생은 글리메피리드 군 (27.2%) 에 비해 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 투약군 (5.6% 및 8.2%, 각각) 에서 더 낮았습니다. 중증 저혈당은 글리메피리드 군 (2.3 %) 에 비해 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 투약군 (두 군 모두에서 0.2%) 에서 유사하게 더 낮았습니다. PBO 혼합집단에서, 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 투약군에서 기록된 저혈당의 발생은 (≤ 70 mg/dL [3.9 mmol/L]) 위약군 (2.9%) 과 비교하여 명확한 차이가 없었습니다 (5.0% 및 4.5%, 각각). 중증 저혈당 발생은 모든 군에서 낮았습니다 ($\leq 0.4\%$).
- 중등도 신부전 환자의 시험에서, 기저 치료로서 인슐린 그리고/또는 인슐린 분비촉진제의 사용률은 높았습니다 (무작위배정 시 대략 90%). 이와 같이, 이 시험에서 저혈당 발생률은 기타 제 3상 시험에 비해 높았으며, 여전히 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 투약군 (34.2% 및 25.2%, 각각) 과 위약군(33.1%) 에서 유사했습니다.

나. 췌장염

- 췌장염 가능성은 맹검 판정 위원회에 확인을 위해 송부되었습니다. 4건의 사례 판정에서 확인되었습니다: 에르투글리플로진 5 mg 군에서 1건, 에르투글리플로진 15 mg 군에서 1건, 그리고 비-에르투글리플로진 군에서 2건이었습니다. 에르투글리플로진 투약군에서 확인된 췌장염 사례는 없었습니다.

다. 과민성

- 광범위 혼합집단에서, 에르투글리플로진 치료는 비- 에르투글리플로진 군에 비해 과민성 반응에서 더 높은 발생을 유발하지 않았습니다. 과민성과 연관되었을 가능성이 있는 반응의 발생은 낮았으며, 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 투약군 (3.3% 및 2.4%, 각각) 과 비- 에르투글리플로진 군 (2.5%) 에서 유사했습니다. 에르투글리플로진 투약 환자 중 중증 반응은 없었습니다. 에르투글리플로진 투약군에서 4건, 비- 에르투글리플로진 군에서 1건은 모두 경증 또는 중등도 발진 (우선되는 용어로서 알레르기성 피부염 1건) 이었으며, 치료약 중단을 유발했습니다.

라. 간이상

- 에르투글리플로진 치료로, 실험실 검사 측정 확인 건을 포함하여 간 이상의 발생은 증가하지 않았습니다. Hy's law 정의를 충족하는 에르투글리플로진 투약 환자는 없었습니다. 광범위 혼합집단에서, 알려진 아미노기 전이효소 (ALT) 또는 아스파르트산 아미노기 전이효소 (AST) 에서 정상 범위 상한선 (ULN) 의 ≥ 3 배 증가를 나타낸 환자 백분율은 모든 군에서 유사했습니다 (0.8-1.3%). ALT 또는 AST $>5X$ ULN 증가한 환자의 비율은 모든 군에서 낮았습니다 (0.1-0.2%). 이 사례 각각은 시험약과 인과 관계에 대해 판정되었습니다. '매우 가능성 있음' 또는 '개연성 있음' 으로 판정된 사례는 없었습니다. 에르투글리플로진 5 mg 군에서 4건, 에르투글리플로진 15 mg 군에서 2건, 그리고 비- 에르투글리플로진 군에서 2 건이 시험약 관련성 '가능함'으로 판정되었습니다. 이들 사례 중, 발생 시기와 관련한 패턴은 없었습니다. 시험약 관련성 '가능함'으로 판정된 6명의 에르투글리플로진 투약 환자 중 2명의 환자는 아세트아미노펜을 복용 중이었고, 1명은 C 형 간염 항체 양성이었으며, 다른 2명은 치료 후 회복되었고, 나머지 건은 시험약 조정 후 회복되었습니다. 에르투글리플로진 투약 환자에서 단 1건만 시험약이 중단되었습니다.

마. 암

- 광범위 혼합집단에서, 전체적인 암 발생률은 모든 군에서 낮았으나, 비- 에르투글리플로진 군에 비해(0.3%) 에

르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 투약군 (0.6% 및 1.2%, 각각) 에서 더 빈번했습니다. 암 발달 기간을 고려하여, 시험약 첫 투약 후 6개월 (180일) 보다 더 긴 암 발생기간이 보고된 환자를 확인하기 위한 분석도 수행되었습니다. 이 분석에서 암 발생률은 모든 암을 포함한 분석에 비해 에르투글리플로진 5 mg 및 15 mg 투약군에서 모두 더 낮았으며 (0.3% 및 0.9%, 각각), 비-에르투글리플로진 군에서 더 높았습니다 (0.4%). 암 패턴과 관련하여 상세한 평가는, 특정 유형의 암 발생은 없었으며 명확한 불균형이 없음을 나타냈습니다. 에르투글리플로진 투약군에서 더 빈번하게 발생한 암은 넓은 범위의 연관성 없는 유형의 암을 반영하였으며, 고형 및 혈액조직학적 모두에서 명확한 발생시간 패턴은 없었습니다. 지금까지, SGLT2 억제와 암 촉진 간 인과 관계를 뒷받침할 타당한 작용기전이 보고된 바 없으며, 에르투글리플로진의 비-임상 시험 자료 또한 에르투글리플로진이 인간에서 발암과 연관된 위험이 없음을 뒷받침합니다.

바. 정맥혈전색전증

- 광범위 혼합집단에서 정맥 혈전색전증 환자의 발생률은 낮았으며 군 간 유사했습니다: 에르투글리플로진 5 mg 군에서 2명 (0.1%), 에르투글리플로진 15 mg 군에서 1 명 (0.1%), 그리고 비-에르투글리플로진 군에서 2명이었습니다 (0.1%).

(3) 심혈관계

- 심혈관계 사건에 대한 임상 진행 중.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- P002: 메트포르민 병용글로벌 임상시험 참여
- P006: 메트포르민 및 시타글립틴 병용글로벌 임상시험 참여

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- ICH E5 특성 요약

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	<ul style="list-style-type: none"> • 선형성 • BCS class I • 0.5 ~ 300 mg 용량에서 용량비례적으로 노출 증가
Pharmacodynamic	Flat	Steep	<ul style="list-style-type: none"> • 용량-A1c반응 : 모델 파라미터 추정에 따라 5mg 및 15mg은 용량반응곡선의 수평선 분획에 위치하고 Emax(-0.745%)의 각각 80%(-0.617%), 90%(-0.698%) 초과한 수준의 감소효과 끌어냄. [P016/1006], [P001/1016], [P003/1022], [P005/1019], [P007/1017] • HbA1c 수치의 용량 의존적인 감소를 확인한 것은 2상 임상[P046/1006]이며, 용량 1mg, 5mg, 10mg, 25mg qd 12주 반복 투여 후 1 mg HbA1c 감소 - 0.45, 5mg 이상에서 - 0.69, -0.62, -0.72로 평형을 보였다.

	Less	More likely	Comments
Therapeutic range	Wide	Narrow	건강한 자원자에게 단회 300mg 투여시 내약성 양호, 100mg 1일 1회 14일 반복시 내약성 양호. 2상에서 25mg 12주 내약성 양호
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway G e n e t i c polymorphism	<ul style="list-style-type: none"> · 주요 소실경로는 포도당 부분구조의 히드록실기에 대한 글루쿠로니드 포합반응(86%) · 모약물의 산화적 대사(12%), 신장배설(2%) · UGT1A9이 주요 대사 효소(81%)이며 UGT2B7은 경미하게 기여함. · 에프투글리플로진의 대사에 관여하는 효소의 유전적 다형은 PK에 의미있는 영향을 미치지 않음
Bioavailability	high	Low	· 이프라글리플로진의 절대 생체이용률은 100%이다
Protein binding	Low	High	· 이프라글리플로진의 혈장 단백 결합비는 90% 이상이다.
Drug interaction	Little	High	· 의미있는 약물상호작용으로 인한 용량조절은 필요 없다.
Mode of action	Non-systemic	Systemic	· 전신작용을 나타냄.
Inappropriate use	Little potential	High	· 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용됨.
Multiple co-medication	Little	High	· 의미있는 약물상호작용으로 인한 용량조절은 필요 없다.

6.6.3. 가교자료평가

<PK>

- 일본인과 서양인간의 PK 및 PD확인한 임상1상[P041/1009]
- 피험자로부터 수집된 PK 결과를 바탕으로 한 PK모델 파라미터에서 인종에 대한 하위분석
: 동아시아인 vs 비-동아시아인으로 비교

<치료적 확증>

- 임상 3상 7건 및 3건의 인종(백인, 흑인, 아시아인, 기타), 민족성(히스패닉/라틴계, 비 히스패닉/라틴계) 및 지리적 위치(북미, 유럽, 아시아, 기타)에 대한 하위분석
: 3상에 등록된 동아시아는 한국, 홍콩, 말레이시아, 필리핀, 대만 및 태국
- 한국 vs 비한국 비교[P002,P006 등]

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- ICH E5 특성에 따라 에르투글리플로진은 민족적 감수성이 낮은 약물로 판단됨
자료 검토결과 한국인이 포함된 동아시아인 대비 동아시아인간 유효성 및 안전성에 유의한 차이 없음. 다만 한국인이 비한국인 보다 혈당강하효과가 높게 나타났으며 저혈당 발생률도 높음. 피험자수에 제한이 있어 통계적 유의성은 의미가 없으며 그 차이가 크지 않음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- STEGLATRO 5mg, 15mg (미국, 2017.12.19. 허가)
- STEGLATRO 5mg, 15mg (유럽, 2018.03.21. 허가)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(동일계열 약제)과의 허가사항 비교(포시가 vs 자디양정 vs 슈글렙정 vs 신청품목)