허가 심사 검토서

(□최초, ■변경)

2014년 10월 1일

담당자	연구관	과 장
백대현	정지원	최영주

① 회 사 명	노보노디스크제약(주)	② 문서번호	20140126077
③ 제 품 명	빅토자펜주6밀리그램/밀리리터 (리라글루티드)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 분류번호 : 03960(당뇨병용제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	전과 동일(인슐린아스파트)		
⑥ 성 상	전과 동일		
⑦ 효능·효과	전과 동일		
⑧ 용법·용량	별첨 - 변경대비표 참고		
⑨ 저장방법 및 사용기간	전과 동일		
⑩ 기원 및 개발경위	전과 동일		
⑪ 약리작용기전	전과 동일		
⑫ 국내외 사용현황	2002.10.31. 국내허가		
⑬ 관련조항	생물학적제제등의 품목허가·심사 규정 (식품의약품안전청고시 제2013-193호, 2013.7.5.)		
⑭ 검토결과	**시정적합**		

항목	신청내용	시정내용
10. 기타	(생략) 2) 약력학적 특성 ① 임상적 유효성 및 안전성 · 심혈관계 평가 5607명(리라글루티드 투여 3651명)이 포함된 중기 및 장기간(26주에서 최대 100주) 2상 및 3상 임상시험의 중대한 주요심혈관계사건(심혈관 사망, 심근경색, 노졸중) 사후분석결과, 모든 대조약(메트포르민, 글리메피리드, 로시글리타존, 인슐린글라진, 위약)과 비교하여 복합평가항목에 대한 심혈관질환위험(발생비 0.75(95% CI 0.35;1.63))의 증가가 없음을 보였다. 고위험군 심혈관계질환 환자는 임상시험으로부터 배제되었으며, 이러한 임상시험에서 중대한 주요심혈관계사건의 발생률은 낮았다(리라글루티드 투여 환자군에서 1000명의 환자당 6.02건/년, 대조약 투여 환자군에서 1000명의 환자당 10.45건/년). 면역원성 (생략)	(생략) <삭제> 2) 면역원성 (생략)

붙임 1. 안전성유효성 검토요약

붙임1. 안전성 유효성 검토요약

○ 제출자료 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

○ 제출자료 요약

안전성 유효성 검토 요약

- Summary of Product Characteristics(SmPC) 내용에 따라 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 내용 변경

주요 변경내용

- 효능효과

  경구용 혈당강하제 및/또는 기저인슐린 요법과 병용투여 추가

- 용법용량

  기저 인슐린과 병용투여 내용 추가

- 사용상의 주의사항

  1. 경고

  3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

  4. 이상반응

  5. 상호작용

  7. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

  10. 기타

<변경대비표>

항목	허가받은사항	변경신청사항
효 능 효과	이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 위하여 다음 요법으로 투여한다. - 식이요법과 운동요법의 보조제로서 이 약 단독투여 - 메트포르민 또는 설포닐우레아 단독요법으로 혈당 조절효과가 불충분한 경우 메트포르민 또는 설포	이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 위하여 식이요법과 운동요법의 보조제로서 다음 요법으로 투여한다. - 이 약 단독투여 - 경구용 혈당강하제 및/또는 기저인슐린 요법으로

항목	허가받은사항	변경신청사항
	닐우레아와 병용투여 - 메트포르민과 설포닐우레아 또는 메트포르민과 치아졸리딘디온의 이중요법으로 혈당조절효과가 불충분한 경우 이들 약물과 병용투여	혈당조절효과가 불충분한 경우, 경구용 혈당강하제 및/또는 기저인슐린과 이 약의 병용 투여
용법 용량	초회투여량은-------(중략)---------- ------ 이 때, 투여 중인 메트포르민과 치아졸리딘디온의 용량은 변화 없이 유지할 수 있다. 이 약은 기존의 설포닐우레아 또는 메트포르민과 설포닐우레아 요법과 병용해서 사용할 수 있다. 이 때, 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아의 용량 감소를 고려해야 한다. 이 약의 용량을 조절하기 위해 자가혈당모니터링을 할 필요는 없다. 그러나, 설포닐우레아와의 병용요법으로 처음 치료를 할 경우에는 설포닐우레아의 용량을 조절하기 위해 자가혈당모니터링이 필요할 수 있다. <이하 생략>	<기 허가 사항과 동일> 이 약은 기존의 설포닐우레아 또는 메트포르민과 설포닐우레아 요법 또는 기저인슐린과 병용해서 사용할 수 있다. 이 때, 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 기저인슐린의 용량 감소를 고려해야 한다. 이 약의 용량을 조절하기 위해 자가혈당모니터링을 할 필요는 없다. 그러나, 설포닐우레아와 또는 기저인슐린과의 병용요법으로 처음 치료를 할 경우에는 설포닐우레아 또는 기저인슐린의 용량을 조절하기 위해 자가혈당모니터링이 필요할 수 있다. <기 허가 사항과 동일>
사용상의 주의사항	1. 경고 1) 이 약은 제1형 당뇨병환자 또는 당뇨성 케톤산증의 치료에 사용해서는 안 된다. 2) 이 약은 인슐린 대체제가 아니다. 3) 이미 인슐린으로 치료받고 있는 환자에서 이 약을 추가 투여하는 것은 평가된 바 없다. 따라서 인슐린 투여환자에게 이 약을 추가로 투여하는 것은 권장되지 않는다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 <생 략> 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성심부전환자에서 이 약의 사용경험은 제한적이다. New York Heart	1. 경고 1) 이 약은 제1형 당뇨병환자 또는 당뇨성 케톤산증의 치료에 사용해서는 안 된다. 2) 이 약은 인슐린 대체제가 아니다. 3) <삭제>~~이미 인슐린으로 치료받고 있는 환자에서 이 약을 추가 투여하는 것은 평가된 바 없다. 따라서 인슐린 투여환자에게 이 약을 추가로 투여하는 것은 권장되지 않는다.~~ 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 <기 허가 사항과 동일> 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) New York Heart Association(NYHA) functional class I-II의 울혈성심부전환자에서 이 약의 사용경험은 제한적이므로, 이 약은 신중히 투여되어

항목	허가받은사항	변경신청사항
	Association(NYHA) functional class III-IV의 울혈성심부전환자에서의 임상경험은 없다.	야 한다. New York Heart Association(NYHA) functional class III-IV의 울혈성심부전환자에서의 임상경험은 없으므로 이러한 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
	2) 염증성 장질환과 당뇨성 위마비환자에 대한 사용경험이 제한적이므로 이러한 환자에 대한 사용은 권장하지 않는다. 오심, 구토, 설사 등 일시적인 위장관계 이상반응이 이 약의 사용과 관련이 있다.	2) 염증성 장질환과 당뇨성 위마비환자에 대한 사용경험이 제한적이다. 오심, 구토, 설사 등 일시적인 위장관계 이상반응이 이 약의 사용과 관련이 있으므로, 이러한 환자에 대한 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
	3) <생 략> 4) 임상시험에서, 특히 기존 갑상선질환이 있는 환자들에서 혈중 칼시토닌증가, 갑상선종(goiters), 갑상선종양 등 갑상선관련 이상반응이 보고되었다 (4. 이상반응 항 참조).	3) <기 허가 사항과 동일> 4) 임상시험에서, 특히 기존 갑상선질환이 있는 환자들에서 혈중 칼시토닌증가, 갑상선종(goiters), 갑상선종양 등 갑상선관련 이상반응이 보고되었으므로 이 약은 신중히 투여되어야 한다~~(4. 이상반응 항 참조)~~.
	5) 설포닐우레아와 병용하여 이 약을 복용하는 환자는 저혈당 위험성이 증가한다 (4. 이상반응 항 참조). 설포닐우레아를 감량하여 저혈당위험성을 낮출 수 있다.	5) 설포닐우레아 또는 기저 인슐린과 병용하여 이 약을 복용하는 환자는 저혈당 위험성이 증가한다 (4. 이상반응 항 참조). 설포닐우레아 또는 기저 인슐린을 감량하여 저혈당위험성을 낮출 수 있다.
	6) <생 략>	6) <기 허가 사항과 동일>
	4. 이상반응 1) 안전성 프로파일 요약 <생 략>	4. 이상반응 1) 안전성 프로파일 요약 <기 허가 사항과 동일>
	2) 표 1은 이 약의 장기간 3상 시험 및 자발적보고(시판 후 조사)에서 확인된 이상반응을 나타낸 것이다. 장기간 3상 시험에서 확인된 이상반응은 비교대조군보다 이 약 투여군에서 더 빈번하게 나타나는 이상반응으로서, 빈도가 5%이상인 이상반응이 열거되었다. 또한, 비교대조군에 비해 2배 이상의 빈도수를 보이는 이상반응 중, 그 빈도가 2%이상인 이상반응이 열거되었다. 관련된 자발적 보고(시판 후 조사)에 대한 빈도는 3상 임상시험에서의 발생율에 근거하여 계산되었다.	2) 이상반응 목록 표 표 1은 이 약의 장기간 3상 시험 및 자발적보고(시판 후 조사)에서 확인된 이상반응을 나타낸 것이다. <삭제>~~장기간 3상 시험에서 확인된 이상반응은 비교대조군보다 이 약 투여군에서 더 빈번하게 나타나는 이상반응으로서, 빈도가 5%이상인 이상반응이 열거되었다. 또한, 비교대조군에 비해 2배 이상의 빈도수를 보이는 이상반응 중, 그 빈도가 2%이상인 이상반응이 열거되었다.~~ 관련된 자발적 보고(시판 후 조사)에 대한 빈도는 3상 임상시험에서의 발생율에 근거하여 계산되었

<table>
<tr><th>항목</th><th>허가받은사항</th><th>변경신청사항</th></tr>
<tr><td></td><td>

환자의 발생빈도는 다음과 같이 정의하였다. :
<생 략>

표1. 장기간의 3상 임상시험과 자발적 보고에서의 이상반응

<신설>
임상시험에서, ---< 중 략>----------

<table>
<tr><th>신체/
이상반응
용어</th><th colspan="5">치료군별 이상반응 발생빈도</th></tr>
<tr><td></td><td>liraglutide + Metformin</td><td>liraglutide + Glimepiride</td><td>liraglutide + Metformin+ Glimepiride</td><td>liraglutide + Metformin + Rosiglitazone</td><td>자발적 보고</td></tr>
<tr><td colspan="6">감염 및 기생충 감염</td></tr>
<tr><td>비인두염</td><td></td><td>흔하게</td><td></td><td>흔하게</td><td></td></tr>
<tr><td>기관지염</td><td></td><td></td><td>흔하게</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="6">대사 및 영양계 이상</td></tr>
<tr><td>저혈당</td><td></td><td>흔하게</td><td>매우 흔하게</td><td>흔하게</td><td></td></tr>
<tr><td>식욕부진</td><td>흔하게</td><td>흔하게</td><td>흔하게</td><td>흔하게</td><td></td></tr>
<tr><td>식욕감소</td><td>흔하게</td><td></td><td></td><td>흔하게</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="6">신경계 이상</td></tr>
<tr><td>두통</td><td>매우 흔하게</td><td></td><td>흔하게</td><td>흔하게</td><td></td></tr>
<tr><td>어지러움</td><td>흔하게</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="6">위장관계 이상</td></tr>
<tr><td>오심</td><td>매우 흔하게</td><td>흔하게</td><td>매우 흔하게</td><td>매우 흔하게</td><td></td></tr>
<tr><td>설사</td><td>매우 흔하게</td><td>흔하게</td><td>매우 흔하게</td><td>매우 흔하게</td><td></td></tr>
<tr><td>구토</td><td>흔하게</td><td>흔하게</td><td>흔하게</td><td>매우 흔하게</td><td></td></tr>
<tr><td>소화불량</td><td>흔하게</td><td>흔하게</td><td>흔하게</td><td>흔하게</td><td></td></tr>
<tr><td>상복부통</td><td></td><td></td><td>흔하게</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>변비</td><td></td><td>흔하게</td><td>흔하게</td><td>흔하게</td><td></td></tr>
<tr><td>위염</td><td>흔하게</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>위 창 자 내 가스참</td><td></td><td></td><td></td><td>흔하게</td><td></td></tr>
<tr><td>복부팽만</td><td></td><td></td><td></td><td>흔하게</td><td></td></tr>
<tr><td>위식도 역류</td><td></td><td></td><td></td><td>흔하게</td><td></td></tr>
<tr><td>복부불쾌감</td><td></td><td>흔하게</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>치통</td><td></td><td></td><td>흔하게</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>바이러스성</td><td></td><td></td><td></td><td>흔하게</td><td></td></tr>
</table>

</td><td>

다.

환자의 발생빈도는 다음과 같이 정의하였다. :
< 기 허가 사항과 동일>

표1. 장기간의 3상 임상시험과 자발적 보고에서의 이상반응

3) 특정 이상반응에 대한 기술
<기 허가 사항과 동일 >

<table>
<tr><th>MedDRA
기관계
분류</th><th>매우 흔하게</th><th>흔하게</th><th>때때로</th><th>드물게</th><th>매우 드물게</th></tr>
<tr><td>감염 및 기생충 감염</td><td></td><td>비인두염
기관지염</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>면역계 이상</td><td></td><td></td><td></td><td>아나필락시스 반응</td><td></td></tr>
<tr><td>대사 및 영양계 이상</td><td></td><td>저혈당
식욕부진
식욕감소</td><td>탈수</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>신경계 이상</td><td></td><td>두통
어지러움</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>심혈관계 이상</td><td></td><td>심박수 증가</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>위장관계 이상</td><td>오심
설사</td><td>구토
소화불량
상복부통
변비
위염
위창자내가스참
복부팽만
위식도역류
복부불쾌감
치통</td><td></td><td>장폐쇄</td><td>췌장염 (괴사성 췌장염 포함)</td></tr>
<tr><td>피부 및 피하조직 이상</td><td></td><td>발진</td><td>두드러기
가려움</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>신장 및 비뇨기계 이상</td><td></td><td></td><td>신장애
급성신부전</td><td></td><td></td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

항목	허가받은사항	변경신청사항

위장염					
췌장염(괴사성 췌장염 포함)					매우드물게
면역계 이상					
아나필락시스반응					드물게
전신이상 및 투여부위 반응					
피로				흔하게	
권태					때때로
발열				흔하게	
주사부위반응*	흔하게	흔하게	때때로	흔하게	
신장 및 비뇨기계 이상					
급성 신부전*#					때때로
신기능 장애*#					때때로
대사 및 영양 이상					
탈수*#					때때로
피부 및 피하조직 이상					
두드러기*					때때로
발진					흔하게
가려움					때때로
심혈관계 이상					
심박수증가					알려지지 않음

저혈당

임상시험에서 확인된 저혈당의 대부분은 경증이었다. 이 약 단독요법시 주요 저혈당은 발생되지 않았다. 주요 저혈당은 흔하지 않게 발생되었고 빅토자와 설포닐우레아 병용요법시에 주로 발생되었다(환자 당 0.02건/1년). 설포닐우레아 이 외의 경구혈당강하제와 병용요법시에는 거의 관찰되지 않았다(환자 당 0.001건/1년).

위장관계 이상반응

대부분의 오심은 경증에서 중등도였고, 일시적이었으며, 치료의 중단을 초래하는 경우는 드물었다.

<그림 1>

이 약과 메트포르민 병용시, -------<중 략>-----

----------시간이 지날수록 오심을 경험했던 대부분의 환자들에서 그 빈도와 중증도가 감소했다.

70세 이상의 환자는 이 약 투여시 위장관계 이상이

전신이상 및 투여 부위 반응		피로 주사부위반응	권태		

저혈당

임상시험에서 확인된 저혈당의 대부분은 경증이었다. 이 약 단독요법시 주요 저혈당은 발생되지 않았다. 주요 저혈당은 흔하지 않게 발생되었고 빅토자와 설포닐우레아 병용요법시에 주로 발생되었다(환자 당 0.02건/1년). 설포닐우레아 이 외의 경구혈당강하제와 병용요법시에는 거의 관찰되지 않았다(환자 당 0.001건/1년). 기저 인슐린과 이 약의 병용투여시 저혈당의 위험은 낮았다(환자 당 1.0건/1년)

위장관계 이상반응

<삭제> ~~대부분의 오심은 경증에서 중등도였고, 일시적이었으며, 치료의 중단을 초래하는 경우는 드물었다.~~

~~<그림 1>~~

< 기 허가 사항과 동일>

항목	허가받은사항	변경신청사항
	더 많이 발생하였다. 경증의 신기능장애환자 (크레아티닌청소율: 60-90mL/min 이하)에서 이 약 투여시 위장관계 이상이 더 많이 발생되었다. 중단 <생 략> 면역원성 <생 략> 주사부위반응 <생 략> 췌장염 이 약의 장기 임상시험에서 급성췌장염이 드물게 (0.2%) 보고되었다. 췌장염은 시판후에도 보고되었다. 갑상선반응 모든 중·장기 임상시험에서 갑상선이상반응 발생률은 이 약 투여군, 위약대조군, 비교대조군에 노출 시 각각 1000명의 환자 당 33.5, 30.0, 21.7건/1년 이었다; 중대한 갑상선이상반응은 각각 5.4, 2.1, 1.2건 이었다. 이 약 투여군에서 갑상선종양, 혈중 칼시토닌증가, 갑상선종(goiter)증가가 가장 빈번하게 발생되는 이상반응이었다. 발생율은 이 약 투여군에 노출 시 1000명의 환자 당 6.8, 10.9, 5.4건/1년 이었고, 이 위약대조군에서는 6.4, 10.7, 2.1건/년, 비교대조군에서는 2.4, 6.0, 1.8건/1년이었다. 알레르기 반응 두드러기, 발진, 가려움증을 포함한 알레르기 반응이 이 약의 시판 중 사용에서 보고 되었다. 이 약의 시판 중 사용에서, 저혈압, 심계항진, 호흡곤란, 부종과 같은 부수적인 증상을 동반하는 아나필락시스 반응은 소수의 사례에서 보고되었다.	경증의 신기능장애환자 (크레아티닌청소율: 60-90mL/min 이하)에서 이 약 투여시 위장관계 이상이 더 많이 발생되었다. 중단 <기 허가 사항과 동일> ~~면역원성~~ <10.기타 항목으로 이동> 주사부위반응 <기 허가 사항과 동일> 췌장염 이 약의 장기 임상시험에서 급성췌장염이 드물게 (0.2% 미만) 보고되었다. 췌장염은 시판후에도 보고되었다. <삭제> ~~갑상선반응~~ ~~모든 중·장기 임상시험에서 갑상선이상반응 발생률은 이 약 투여군, 위약대조군, 비교대조군에 노출 시 각각 1000명의 환자 당 33.5, 30.0, 21.7건/1년 이었다; 중대한 갑상선이상반응은 각각 5.4, 2.1, 1.2건 이었다.~~ ~~이 약 투여군에서 갑상선종양, 혈중 칼시토닌증가, 갑상선종(goiter)증가가 가장 빈번하게 발생되는 이상반응이었다. 발생율은 이 약 투여군에 노출 시 1000명의 환자 당 6.8, 10.9, 5.4건/1년 이었고, 이 위약대조군에서는 6.4, 10.7, 2.1건/년, 비교대조군에서는 2.4, 6.0, 1.8건/1년이었다.~~ 알레르기 반응 두드러기, 발진, 가려움증을 포함한 알레르기 반응이 이 약의 시판 중 사용에서 보고 되었다. 이 약의 시판 중 사용에서, 저혈압, 심계항진, 호흡곤란, 부종과 같은 부수적인 증상을 동반하는 아나필락시스 반응은 소수의 사례에서 보고되었다. 이 약을 사용한 모든 장기 임상시험의 진행 동안 혈관부종이 소수 (0.05%) 보고되었다.

항목	허가받은사항	변경신청사항
	5. 상호작용 1) 생 략 2)리라글루티드에 의해 위배출시간이 약간 지연됨으로서 같이 복용하는 다른 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 상호작용에 관한 연구에서는 임상적으로 흡수와 관련된 위배출 지연을 나타내지는 않았다. 리라글루티드를 투여했을 때 중증의 설사를 한번 이상 경험한 환자들은 거의 없었다. 설사로 인해 같이 투여하는 다른 경구약의 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 3) ~ 9) 생 략 10) 인슐린: 빅토자와 인슐린과의 병용요법은 평가되지 않았다. 6. 임부, 수유부, 고령자 및 소아에 대한 투여 < 생 략> 7. 운전 및 기계 조작에 대한 영향 운전과 기계조작에 대한 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 환자에게 저혈당이 발생할 위험이 있으므로(특히 설포닐우레아와 병용투여시) 운전 및 기계 조작 시에 특별한 주의를 하도록 해야 한다. 8. 과량투여시의 처지 < 생 략> 9. 보관 및 취급상의 주의사항 < 생 략> 10. 기타 1) 비임상 안전성 데이터	5. 상호작용 1) 생 략 2)리라글루티드에 의해 위배출시간이 약간 지연됨으로서 같이 복용하는 다른 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 상호작용에 관한 연구에서는 임상적으로 흡수와 관련된 위배출 지연을 나타내지는 않았다. 따라서 용량 조절은 필요하지 않다. 리라글루티드를 투여했을 때 중증의 설사를 한번 이상 경험한 환자들은 거의 없었다. 설사로 인해 같이 투여하는 다른 경구약의 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 3) ~ 9) 생 략 10) 인슐린: ~~빅토자와 인슐린과의 병용요법은 평가되지 않았다.~~ 제2형 당뇨 환자에서, 인슐린디터머(0.5U/kg)와 리라글루티드(1.8mg) 단회 투여 후 정상상태(steady state)에서 인슐린디터머와 리라글루티드간의 약동학적 또는 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 6. 임부, 수유부, 고령자 및 소아에 대한 투여 < 기 허가 사항과 동일> 7. 운전 및 기계 조작에 대한 영향 운전과 기계조작에 대한 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 환자에게 저혈당이 발생할 위험이 있으므로(특히 설포닐우레아 또는 기저 인슐린과 병용투여시) 운전 및 기계 조작 시에 특별한 주의를 하도록 해야 한다. 8. 과량투여시의 처지 < 기 허가 사항과 동일> 9. 보관 및 취급상의 주의사항 < 기 허가 사항과 동일> 10. 기타 1) 비임상 안전성 데이터

항목	허가받은사항	변경신청사항
	<생 략> <신 설>	< 기 허가 사항과 동일> 2) 약력학적 특성 ① 임상적 유효성 및 안전성 • 심혈관계 평가 5607명(리라글루티드 투여 3651명)이 포함된 중기 및 장기간(26주에서 최대 100주) 2상 및 3상 임상시험의 중대한 주요심혈관계사건(심혈관 사망, 심근경색, 노졸중) 사후분석결과, 모든 대조약(메트포르민, 글리메피리드, 로시글리타존, 인슐린글라진, 위약)과 비교하여 복합평가항목에 대한 심혈관질환위험(발생비 0.75(95% CI 0.35;1.63))의 증가가 없음을 보였다. 고위험군 심혈관계질환 환자는 임상시험으로부터 배제되었으며, 이러한 임상시험에서 중대한 주요심혈관계사건의 발생률은 낮았다(리라글루티드 투여 환자군에서 1000명의 환자당 6.02건/년, 대조약 투여 환자군에서 1000명의 환자당 10.45건/년). 면역원성(Immunogenicity) 단백질 또는 펩타이드를 함유하는 약물은 잠재적으로 면역원성이 있으므로, 이 약을 투여 받은 환자에서 항 리라글루티드 항체가 생길 수 있다. 평균적으로 환자의 8.6%에서 항체가 생성되었다. 항체형성은 이 약의 효과를 감소시키는 것과 관련이 없었다.

<임상시험자료 요약>

시험번호	시험목적/디자인	피험자수 / 용법용량	결과
NN2211-1842	제 2형 당뇨병 피험자에서 리라글루티드와 메트포르민과 비교하여 리라글루티드와 메트포르민과의 병용 요법에서 인슐린 디터머의 효과 비교 /	987 명 / 리라글루티드 1.8 mg 용량으로 1일 1회	**유효성** · HbA1c 변화 : 인슐린 디터머 강화 요법은 52주에서 HbA1c 0.51% 감소 (대조군 : 리라글루티드 1.8 mg + 메트포르민 - 0.10% 감소) **안전성** · 전체 시험 기간 동안 이상반응을 보고한 피험자 비율은 두 무작위배정 투여 군과 비 무작위배정 투여군 간 대체로 유사 - 가장 빈번히 보고된 이상반응은 기관계 분류 감염(infection) 및 감염(infestation) (대부분 비인두염) 그리고 위장관계 이상 (대부분 오심, 설사 및 구토)

	12주 run-in 기간 후 HbA1c >7.0인 환자 대상 무작위 배정 26주 + 26주 연장 치료		- 세 투여군 모두에서 이상반응 대부분은 경증 (각 투여군에서 보고된 전체 이상반응의 70% 이상)이거나 중등도 (각 투여군에서 보고된 전체 이상반응의 42% 이상)였고, 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 적은 것으로 판단(69% 이상). · 전체 시험 기간 동안 중대한 이상반응을 보고한 피험자의 비율은 인슐린 디터머 + 리라글루티드 1.8 mg + 메트포르민, 무작위배정 및 비무작위배정 리라글루티드 1.8 mg + 메트포르민 투여 피험자에서 각각 10.4%, 6.9%, 12.4% 였다. 시험약과 관련성이 의심되는 중대한 이상반응은 인슐린 디터머 + 리라글루티드 1.8 mg + 메트포르민 투여 군에서 보고되지 않았다. · 저혈당 - 6주 주요 시험 및 26주 연장 기간 동안 경증의 저혈당 발생 비율은 전체 투여군에서 낮았음 - 인슐린 디터머 + 리라글루티드 1.8 mg + 메트포르민, 리라글루티드 1.8 mg + 메트포르민, 비 무작위 배정 리라글루티드 1.8 mg + 메트포르민에서 각각 0.228, 0.034, 0.115 건/피험자 년
NN1250-3948	혈당 조절에 있어 IDeg (OD) + 메트포르민에 최대 식사 시 투여하는 IAsp를 추가한 경우와 리라글루티드를 추가한 경우의 유효성을 비교 / 104주 IDeg +메트포르민 치료 종료 시 HbA1c가 7.0% >7.0%인 2형 당뇨 환자 대상 26주 치료	177	**유효성** · IDeg + 메트포르민에 Lira를 추가한 것은 최대 식사 시에 IAsp를 추가 투여한 경우에 비해 HbA1c 수치를 더 크게 감소 - HbA1c: IDeg + Lira −0.73 %, IDeg + IAsp −0.40 % **안전성** · 이상 반응: AE를 보고한 피험자의 비율은 IDeg + Lira 및 IDeg + IAsp 투여 시, 각각 70.1% 및 54.7% - IDeg + IAsp 투여 시에 비해 IDeg + Lira 투여 시 위장관계 부작용이 더 많이 보고된 것 외에, AE 면에서 두 치료군 간에 임상적으로 명확하게 관련 있는 차이는 없었다. - AE의 대부분은 경증이거나 중등증이었다. 두 치료군 모두에서 피험자의 대부분이 임상 시험 종료 시 AE에서 회복되었다. · 사망, 중대한 이상 반응(serious adverse events [SAE]) 및 기타 유의한 이상 반응: - 사망 없음 - IDeg + Lira군(4건)과 IDeg + IAsp군(5건)에서 각각 총 4명(4.6%) 및 5명(5.8%)의 피험자들이 총 9건의 SAE를 보고 · 저혈당증 - IDeg + IAsp군(67.4%)에 비해 IDeg + Lira군(27.6%)에서 더 낮음 - 관찰된 확정된 저혈당증 사례 발생률은 100 PYE 당 IDeg + Lira군 100건, IDeg + IAsp군 815건 - 중증 저혈당증을 경험한 피험자 없음

NN9068-3912	제2형 당뇨병 피험자에서 인슐린 데글루덱(insulin degludec)/리라글루티드(liraglutide)(IDegLira)와 인슐린 데글루덱(IDeg)의 유효성과 안전성을 비교 / 제2형 당뇨병 피험자에서 인슐린 데글루덱/리라글루티드 고정 용량 복합제를 인슐린 데글루덱과 비교(26주)	413	**유효성** · HbA1c : IDegLira - 1.90%, IDeg - 0.89% **안전성** · 사망은 보고되지 않았다. · 100 PYE 당 AE 발생율은 IDegLira 투여 시(398.1건)와 IDeg 투여 시(355.5건) 비슷하였다. AE의 대다수는 경증(686건 중 521건)이었으며, 시험자는 이상 반응의 대부분을 시험약과 관련 가능성이 거의 없는 것으로 판정하였다(686건 중 556건). · IDegLira 투여 시 보고된 가장 흔한 AE는 위장관계 이상(설사 및 구역) 및 두통(6.0－6.5%), IDeg 투여 시 가장 흔하게 보고된 AE는 비인두염 (6.0%)에서 발생하였고, · SAE : - 18명의 피험자가 24건의 SAE를 보고. - 대부분이 시험약과 관련 가능성이 거의 없었다. SAE 2건(피험자 2명)이 시험약과 관련 가능성이 낮거나(possibly related) 가능성이 높았다(probably related): IDegLira군에서 1건(저혈당증), IDeg군에서 1건(발작). - 피험자의 1.0% (4/398)가 AE 때문에 임상 시험을 중단하거나 탈락되었다: IDegLira군에서 1명('주요 우울증/급성 신부전'), IDeg군에서 3명('급성 심근 경색'. '담석증', '허혈성 뇌졸중'). · **저혈당증** - 확증된 저혈당증 : IDegLira 153.4건/100 PYE, IDeg 263.3건/100 PYE - 확증된 야간 저혈당증 : IDegLira의 경우 당 21.8건/100 PYE, IDeg의 경우 32.2건/100 PYE
NN9068-3697	제2형 당뇨병 피험자에서 인슐린 데글루덱/리라글루티드와 인슐린 데글루덱 또는 리라글루티드의 유효성과 안전성을 비교/ 제2형 당뇨병 피험자들을 대상으로 인슐린 데글루덱/리라글루티드 고정 용량 복합제와 인슐린 데글루덱 또는 리라글루티드 단	1663	**유효성** · HbA1c(52주) : IDegLira vs IDeg의 경우 -0.46%, IDegLira vs 리라글루티드의 경우 -0.65% **안전성** · 이상반응 발생율은 IDegLira 및 IDeg 군에서 liraglutide 군 보다 낮음 (407.9 vs. 383.3 vs. 507.3 / 100 PYE) · 세 치료군 모두에서, AE의 대다수는 경증이었고, 시험자는 이를 시험약과 관련 가능성이 거의 없는 것으로 판단 · 가장 흔하게 보고된 AE는 두통, 구역, 설사, 구토, 코인두염, 및 상부 호흡기 감염이었다. 구역, 설사 및 구토의 통합 발생률은 IDeg 투여 시에 비해 IDegLira 투여 시 더 높았으나, 리라글루티드 투여 시 더 낮았다(100 PYE 당 18 vs. 41 vs. 80건). 코인두염과 상부 호흡기 감염에 대한 발생률 면에서 치료 차이는 없었다. · *저혈당증*

	독 투여를 비교 (26주+26주 연장)		- 확정된 저혈당증 사례의 전체 발생률 IDegLira, IDeg, Liraglutide 투여시 각각 39.6%, 49.3% and 10.7%(각각 100 PYE 당 IDeg 279.1 vs. IDegLira 176.7 vs. Lira 19.1건).
NN9068-3673	2형 당뇨병 환자에 인슐린 디터머와 리라글루티드 병용투여시 약동학 및 약력학 평가	33	· 리라글루티드 병용투여 여부는 인슐린디터머의 노출도에 영향을 주지 않음 - 리라글루티드 비-투여 대비 투여시 인슐린디터머의 AUC_{0-24h} = [0.97, 1.09], C_{max} = [0.98, 1.13] - 항정상태에서 리라글루티드 비-투여 대비 투여시 인슐린디터머의 AUC, Cssmax, Cssmin은 차이 없음 (90% CI : AUC_{0-24h} [0.87, 1.08], Cssmax [0.93, 1.13], Cssmin [0.87, 1.20])

[검토의견]

10. 기타, 2) 약력학적 특성, ① 임상적 유효성 및 안전성, 심혈관계 내용은 기존 임상시험의 메타분석 결과로서, 사용상의 주의사항에 추가할 만한 새로운 정보를 제공하지 않으므로 삭제하는 것이 바람직 할 것으로 사료됨