안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 5월 26일

담당자	연구관	과 장
김수정 송현 백대현 남주선	정지원	박윤주

① 회 사 명	한국릴리(유)	② 문서번호	20140188046(2014.11.03.) 20140188054(2014.11.03.)
③ 제 품 명	트루리시티 0.75밀리그램/0.5밀리리터(둘라글루타이드,유전자재조합) 일회용 펜 트루리시티 0.75밀리그램/0.5밀리리터(둘라글루타이드, 유전자재조합) 프리필드시린지	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 396(당뇨병용제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 일회용 펜 중 (0.5mL) 둘라글루타이드 0.75밀리그램 이 약 1 프리필드시린지 중(0.5mL) 둘라글루타이드 0.75밀리그램		
⑥ 성 상	무색투명한 육안으로 보이는 미립자가 없는 일회용 펜 무색투명한 육안으로 보이는 미립자가 없는 프리필드시린지		
⑦ 신청효능·효과	이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여한다. 사용상의 제한 1) 식이 및 운동 요법으로 적절히 조절되지 않은 환자에 대한 1차 요법으로 권장되지 않는다.[사용상의 주의사항 1.경고, 가] 3)항 참조] 2) 제 1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증의 치료에 사용해서는 안된다. 이 약은 인슐린에 대한 대체 치료제가 아니다. 3) 이 약과 기저 인슐린과의 병용은 연구되지 않았다.		
⑧ 신청용법·용량	1. 용량 1) 이 약의 권장되는 시작 용량은 주 1회 0.75mg이다. 이 용량은 부가적인 혈당 조절을 위해 주 1회 1.5mg까지 증량될 수 있다. 권장되는 최대 용량은 주 1회 1.5mg이다. 2) 이 약은 주 1회 투여해야 하며 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있으며 복부, 대퇴부 또는 상완부에 피하 주사한다. 3) 이 약은 투여하기 전에 입자 물질이나 변색이 없는지 눈으로 확인해야 한다. 4) 투여를 잊은 경우 다음 계획된 용량의 투여 시까지 3일 이상(72시간 이상) 남았다면 가능한 한 빨리 투여해야 한다. 만약 다음 계획된 용량의 투여 전 3일 미만이 남았다면 잊은 용량은 생략하고 정해진 날짜에 다음 용량을 투여해야 한다. 각 경우에 환자는 이후 정기적인 주 1회 용법을 재개할 수 있다.		

	마지막으로 투여한지 3일 이상이 지났다면 주 1회 투여 요일을 변경할 수 있다. 2. 인슐린 분비 촉진제(예. 설포닐우레아) 또는 인슐린과의 병용 사용 이 약의 투여를 시작할 때 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 병용 투여하는 인슐린 분비 촉진제(예. 설포닐우레아) 또는 인슐린의 용량을 줄일 것을 고려한다.[사용상의 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 나)항 참조] 3. 신기능 장애 환자에 대한 투여 말기 신부전증(ESRD)을 포함하여 신기능 장애 환자에 대하여 용량 조절이 권장되지 않는다. 중증의 위장관 이상반응을 보고하는 신기능 장애 환자에 대해 신기능을 모니터링 한다.[사용상의 주의사항 3.다음 환자에는 신중히 투여할 것 라)항, 5.일반적 주의 나)항, 11.기타 가)임상약리 3)약동학 참조] 4. 중요한 투여 지침 이 약의 투여를 시작하기 전, 환자들은 의료인으로부터 적절한 주사 기술에 대해 훈련을 받아야 한다. 이러한 훈련은 부적적한 주사 부위, 주사바늘 찔림, 불완전한 투여와 같이 투약 실수의 위험성을 줄여준다. 그림이 포함된 완전한 투약 지침은 동봉된 사용 설명서를 참고한다. 이 약을 인슐린과 함께 사용할 때, 환자에게 주사를 다로 하도록 하고, 절대 제품을 혼합하지 않도록 지도한다. 이 약과 인슐린을 동일한 신체 부위에 주사하는 것은 허용되지만, 주사하는 위치가 서로 인접되서는 안 된다. 동일한 신체 부위에 주사할 때, 환자는 매주 주사 위치를 다르게 하도록 지도를 받는다. 이 약은 정맥 또는 근육으로 투여해서는 안된다. 이 약은 투여하기 전에 입자 물질이나 변색이 없는지 눈으로 확인해야 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 차광보관, 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	기존에 개발된 제2형 당뇨병 치료제들의 제한적 유효성, 안전성, 내약성을 개선하고, 편리한 투여(사용이 쉬운 1회용 펜 또는 프리필드시린지 형태)로 순응도 개선한 약물 개발
⑪ 약리작용기전	지속형(long acting) 인체 글루카곤 유사 펩티드-1(human glucagon-like peptide-1 [GLP-1]) 수용체 작용제
⑫ 국내외 사용현황	미국 2014.9.18./유럽 2014.11.21
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제5조, 제6조, 제23조 제1항 [별표1] Ⅰ. 신약
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 최종 허가사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

<최종 허가사항>

<효능효과>

이 약은 성인 제 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여한다.

- 설치류의 C 세포 암 발생과 인체에서의 발생에 대한 연관성이 불분명하므로 식이 및 운동 요법으로 적절히 조절되지 않는 환자에 대한 1차 요법으로 권장되지 않는다.
- 이 약은 췌장염의 병력이 있는 환자들에 대해 연구되지 않았다. 췌장염의 병력이 있는 환자에게는 다른 항 당뇨 치료법을 고려한다.
- 제 1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증의 치료에 사용해서는 안 된다. 이 약은 인슐린에 대한 대체 치료제가 아니다.
- 이 약은 중증의 위 마비를 포함하여, 중증의 위장관 질병이 있는 환자에서 연구되지 않았다. 기존의 중증 위장관 질병이 있는 환자에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
- 이 약과 기저 인슐린과의 병용은 연구되지 않았다.

<용법용량>

1. 용량

1) 이 약의 권장되는 시작 용량은 주 1회 0.75mg이다. 이 용량은 부가적인 혈당조절을 위해 주 1회 1.5mg까지 증량될 수 있다. 권장되는 최대 용량은 주 1회 1.5mg이다.
2) 이 약은 주 1회 투여해야 하며 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있으며 복부, 대퇴부 또는 상완부에 피하 주사한다.
3) 이 약은 투여하기 전에 입자 물질이나 변색이 없는지 눈으로 확인해야 한다.
4) 투여를 잊은 경우 다음 계획된 용량의 투여 시까지 3일 이상(72시간 이상) 남았다면 가능한 한 빨리 투여해야 한다. 만약 다음 계획된 용량의 투여 전 3일 미만이 남았다면 잊은 용량은 생략하고 정해진 날짜에 다음 용량을 투여해야 한다. 각 경우에 환자는 이후 정기적인 주 1회 용법을 재개할 수 있다.
   마지막으로 투여한지 3일 이상이 지났다면 주 1회 투여 요일을 변경할 수 있다.

2. 인슐린 분비 촉진제(예. 설포닐우레아) 또는 인슐린과의 병용 사용

이 약의 투여를 시작할 때 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 병용 투여하는 인슐린 분비 촉진제(예. 설포닐우레아) 또는 인슐린의 용량을 줄일 것을 고려한다.

3. 신기능 장애 환자에 대한 투여

말기 신부전증(ESRD)을 포함하여 신기능 장애 환자에 대하여 용량 조절이 권장되지 않는다. 중증의 위장관 이상반응을 보고하는 신기능 장애 환자에 대해 신기능을 모니터링 한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

가) 갑상선 C 세포 종양의 위험

1) 수컷 및 암컷 랫드에서 이 약은 생애 노출 후, 용량 의존적 및 투여 기간 의존적 갑상선 C 세포 종양(선종 및 암종)의 발생률을 증가시킨다. 글루카곤 유사 펩티드(GLP-1) 수용체 작용제가 임상적으로 관련된 노출 수준에서 마우스와 랫드에서 갑상선 C 세포 선종 및 암종을 유도하였다. 이 약에 의해 유도 된 설치류의 갑상선 C 세포 종양과 인체에서의 관련성이 밝혀지지 않았기 때문에 이 약이 인체에서 갑상선 수질암(MTC)을 포함한 갑상선 C 세포 종양을 일으키는지 여부는 알려지지 않았다.

2) 이 약은 갑상선 수질암의 개인 또는 가족력이 있거나 2형 다발성 내분비선종(MEN 2)이 있는 환자에게는 금기이다. 이 약 사용 시 MTC의 잠재적 위험에 대해 환자에게 알리고, 갑상선 암의 증상에 대해서도 알린다(예. 목의 종괴, 연하곤란, 호흡곤란, 지속적인 쉰 목소리).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

가) 갑상선 수질암(MTC)의 개인 또는 가족력이 있는 환자 또는 2형 다발성 내분비선종(MEN 2)이 있는 환자

이 약을 투여한 환자에서 1건의 MTC가 보고되었다. 이 환자는 투여 전 칼시토닌 수준이 정상범위 상한(ULN)의 약 8배였다. 리라글루티드나 다른 글루카곤 유사 펩티드(GLP-1) 수용체 작용제를 투여 받은 환자에서의 MTC 발생이 시판 후 조사 기간에 보고되었다. 이러한 보고된 데이터들은 인체에서의 글루카곤 유사 펩티드(GLP-1) 수용체 작용제 투여와 MTC의 인과관계를 규명하거나 배제하기에는 부족하다.

이 약을 투여한 환자에서 MTC의 초기 진단을 위해 일상적인 혈청 칼시토닌의 측정이나 갑상선 초음파를 실시하는 것은 그 진단적 가치가 확실하지 않다. 혈청 칼시토닌에 대한 낮은 시험 특이성과 잠재적인 갑상선 질환의 높은 빈도로 인해, 그런 검사들은 불필요한 검사를 많이 하게 하는 위험성을 증가시킬 수 있다. 의미 있게 상승 된 혈청 칼시토닌 수치는 MTC를 시사할 수 있으며, MTC 환자들은 일반적으로 칼시토닌 수치가 50ng/mL보다 높다. 혈청 칼시토닌을 측정한 결과 상승한 것으로 확인되면 해당 환자는 추가적으로 평가되어야 한다. 신체검사 또는 목의 영상 검사에서 갑상선 결절이 있는 환자들은 추가적으로 평가 되어야 한다.

나) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 중대한 과민반응이 있는 환자

임상 시험에서 이 약을 투여한 환자들에서 전신 과민 반응이 관찰되었다. 과민 반응이 발생하면 환자는 이 약의 투여를 중단하고 즉시 의학적 도움을 구한다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

가) 췌장염

이 약의 투여를 시작한 후 환자에게서 지속적인 중증 복통을 포함하여 췌장염의 징후 및 증상이 있는지 신중하게 관찰해야 한다. 췌장염이 의심되면 즉시 이 약의 투여를 중단한다. 췌장염이 확진되면, 이 약의 투여를 다시 시작해서는 안 된다. 이 약은 과거 췌장염의 병력이 있는 환자에서는 평가되지 않았다. 췌장염의 병력이 있는 환자에 대해서는 다른 항당뇨 치료를 고려한다.

나) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물과의 병용

인슐린 분비 촉진제(예. 설포닐우레아) 또는 인슐린과 병용하여 이 약을 투여하는 환자들은 저혈당의 위험이 증가한다. 이러한 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 환자들은 더 낮은 용량의 설포닐우레아 또는 인슐린을 필요로 할 수 있다.

다) 신기능 장애

GLP-1 수용체 작용제를 투여한 환자들에서 시판 후 급성신부전 및 만성신부전의 악화가 보고되었으며 이로 인해 혈액 투석을 필요로 한 경우도 있었다. 이러한 이상 반응의 일부는 기존에 알려진 신장병이 없는 환자들에서도 보고되었다. 보고된 이상반응의 대부분은 오심, 구토, 설사, 또는 탈수를 나타낸 환자들에게서 발생하였다. 이러한 반응들은 신기능을 악화시킬 수 있으므로 신기능 장애 환자에서 이 약의 투여를 시작하거나 용량을 증가시킬 때 주의해야 한다. 중증의 위장관 이상 반응을 보고한 신기능 장애 환자의 신기능을 모니터링 해야 한다.

라) 중증의 위장관 질환

이 약의 사용으로 위장관 이상반응을 나타낼 수 있으며, 이는 때때로 중증일 수 있다. 이 약은 중증의 위 마비를 포함한 중증의 위장관 질병이 있는 환자를 대상으로 연구되지 않았으므로 이 환자들에 대해 권장되지 않는다.

마) 대혈관 질환

이 약 또는 기타 항 당뇨병 약에서 대혈관 위험 감소에 대한 결정적 증거를 확립한 연구는 없었다.

4. 약물유해반응

가) 임상 시험에서의 경험

1) 위약 대조 시험 통합 자료

표 1은 1670명의 환자에 대한 위약 대조 시험 통합 자료에서 이 약 사용과 관련된 저혈당을 제외한 흔한 이상반응을 나타낸 것이다. 이러한 이상반응들은 베이스라인에서는 존재하지 않았고, 이 약에서 위약 투여에 비해 더 흔하게 발생하였으며, 이 약을 투여한 환자의 5% 이상에서 발생한 것이었다.

표 1: 위약-대조 시험에서 이 약을 투여한 환자의 5% 이상에서 보고된 이상반응

이상반응	위약 (N=568) %	이 약 0.75mg (N=836) %	이 약 1.5mg (N=834) %
구역	5.3	12.4	21.1
설사[a]	6.7	8.9	12.6
구토[b]	2.3	6.0	12.7
복통[c]	4.9	6.5	9.4
식욕 감소	1.6	4.9	8.6
소화불량	2.3	4.1	5.8
피로[d]	2.6	4.2	5.6

a 설사, 배변량 증가, 잦은 배변 포함.

b 구역질, 구토, 분사성 구토 포함.
c 복부 불편감, 복통, 하복부통증, 상복부 통증, 복부 압통, 위장관 통증 포함.
d 피로, 무력증, 권태 포함
주 : 백분율은 적어도 1회 이상 투여 후 발생한 이상반응을 보고한 환자의 수를 반영한 것이다.

위장관 이상반응

위약-대조 시험 통합 자료에서 위장관 이상반응은 이 약을 투여한 환자들에서 위약 군에 비해 더 흔하게 발생하였다(위약 : 21.3%, 0.75mg : 31.6%, 1.5mg : 41.0%). 이 약 0.75mg(1.3%) 및 1.5mg(3.5%)을 투여한 환자들은 위약(0.2%)을 투여한 환자들에 비해 위장관 이상반응으로 투여를 중단한 비율이 더 높았다. 시험자들은 이 약 0.75mg 및 1.5mg의 투여 시 발생한 위장관 이상반응의 중증도를 각각 증례의 58%와 48%에서 "경증", 35%와 42%에서 "중등도", 7%와 11%에서 "중증"으로 분류하였다.

표 1에서의 반응 외에 다음 이상반응들이 이 약 투여 환자들에서 위약 투여 환자들에 비해 더 흔하게 보고되었다.(빈도는 각각 다음 순으로 기재함 : 위약, 0.75mg, 1.5mg) : 변비(0.7%, 3.9%, 3.7%), 고창(1.4%, 1.4%, 3.4%), 복부 팽만(0.7%, 2.9%, 2.3%), 위식도 역류성 질환(0.5%, 1.7%, 2.0%) 및 트림 (0.2%, 0.6%, 1.6%)

2) 위약 및 활성 대조 시험의 통합 자료

이상 반응의 발생은 단일 요법 및 경구용 약물이나 인슐린에 대한 추가 요법으로 이 약 사용을 평가한 6개의 위약 및 활성 대조 시험에 참가한 제 2형 당뇨병 환자들의 대규모 통합 자료에서도 평가되었다.

위약 및 활성 대조 시험 통합 자료에서 저혈당을 제외한 흔한 이상반응의 유형과 빈도는 표 1에 기재된 것과 유사하였다.

제 2상 및 3상 임상 시험의 전체 기간 평가에 근거하여 다음 이상반응들이 확인되었으며 신체 계통 기관별로 MedDRA 용어로 발생 빈도가 높은 순으로 표 2에 기재하였다.

매우 흔함 : ≥1/10
흔함 : ≥ 1/100 ~ <1/10
흔하지 않음 : ≥1/1,000 ~ <1/100
드물게 발생 : ≥1/10,000 ~ <1/1,000
매우 드물게 발생 : <1/10,000
알려지지 않음 : 입수된 자료로부터 평가할 수 없음

각 발생률 분류 내에서 이상 반응들은 빈도가 높은 순으로 제시한다.

표 2: 이 약의 이상반응 빈도

신체 계통기관	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	드물게 발생
대사 및 영양 이상	저혈당* (식사 인슐린, 메트포르민†, 또는 메트포르민 + 글리메피리드와 병용 사용 시)	저혈당* (단일 요법 또는 메트포르민 + 피오글리타존과 병용 사용 시)		
위장관 이상	구역 설사 구토† 복통†	식욕 감소, 소화불량, 변비, 고창, 복부 팽만, 위식도 역류성 질병, 트림		급성 췌장염
전신 이상 및 투여 부위		피로	주사부위 반응	

이상				
실험실 검사		동성 빈맥, 1도 방실 차단(AVB)		

* 기록된, 증상이 있는 저혈당 및 혈당 ≤ 3.9mmol/L

† 둘라글루타이드 1.5 mg 용량만 해당. 둘라글루타이드 0.75mg의 경우 이상반응이 그 다음 낮은 발생률 분류에서의 빈도를 만족하였다.

나) 기타 이상반응

1) 저혈당

표 3에 위약 대조 임상 시험에서 기록된 증상이 있는(≤70mg/dL 글루코스 역치) 및 중증의 저혈당 발생률 요약하였다.

표 3: 위약 대조 시험에서 기록된 증상이 있는 및 중증의 저혈당 발생률(%)

	위약	이 약 0.75mg	이 약 1.5mg
메트포르민에 대한 추가 요법			
(26주)	N=177	N=302	N=304
기록된 증상이 있는 저혈당	1.1%	2.6%	5.6%
중증의 저혈당	0	0	0
메트포르민 + 피오글리타존에 대한 추가 요법			
(26주)	N=141	N=280	N=279
기록된 증상이 있는 저혈당	1.4%	4.6%	5.0%
중증의 저혈당	0	0	0

이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용 투여 시 저혈당이 더 흔하게 발생하였다. 기록된 증상이 있는 저혈당은 이 약 0.75mg 및 1.5mg을 각각 설포닐우레아와 병용 투여하였을 때, 환자의 39%와 40%에서 발생하였다. 중증의 저혈당은 이 약 0.75mg 및 1.5mg를 각각 설포닐우레아와 병용 투여하였을 때 환자의 0%와 0.7%에서 발생하였다.

기록된 증상이 있는 저혈당은 이 약 0.75mg 및 1.5mg을 각각 식사 인슐린과 병용 투여하였을 때, 환자의 85% 및 80%에서 발생하였다. 중증의 저혈당은 이 약 0.75mg 및 1.5mg을 각각 식사 인슐린과 병용 투여하였을 때 환자의 2.4% 및 3.4%에서 발생하였다.

2) 심박수 증가 및 빈맥과 관련된 이상반응

이 약 0.75mg 및 1.5mg 투여로 평균 심박수(HR)는 분당 2-4회(bpm) 증가하였다. HR 증가의 장기간 임상적 영향은 확인되지 않았다.

동성 빈맥은 이 약에 노출된 환자들에게서 더 흔하게 보고되었다. 동성 빈맥은 위약, 이 약 0.75mg 및 1.5mg을 투여한 환자의 3.0%, 2.8%, 5.6%에서 보고되었다. 동성 빈맥의 지속성은(2회 넘는 방문에서 보고 됨) 위약, 이 약 0.75mg 및 1.5mg 투여 환자의 0.2%, 0.4%, 1.6%에서 보고되었다. 심박수가 기저 수치에 비해 분당 15회 이상의 상승을 나타내면서, 동시에 동성 빈맥을 나타낸 에피소드는 위약, 이 약 0.75mg 및 1.5mg를 투여한 환자의 0.7%, 1.3%, 2.2%에서 보고되었다.

3) 면역원성

64명(1.6%)의 이 약 투여 환자들이 이 약의 활성 성분(즉, 둘라글루타이드)에 대한 항-약물 항체(ADA)를 나타내었다.

둘라글루타이드에 대한 ADA를 나타낸 64명의 둘라글루타이드 투여 환자 중, 34명(전체 모집단의 0.9%)이 둘라글루타이드 중화 항체를 나타내었고, 36명(전체 모집단의 0.9%)이 내인성 GLP-1에 대한 항체를 나타내었다.

항체 형성의 확인은 분석의 민감도 및 특이도에 매우 의존적이다. 또한 분석에서 관찰된 항체 양성(중화 항체 포함) 발생률은 분석 방법, 검체의 처리, 검체 수집 시간, 병용 약물 및 동반 질환을 포함한 여러 인자에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로 둘라글루타이드에 대한 항체의 발생률은 다른 약물의 항체 발생률과 직접적으로 비교할 수 없다.

4) 과민반응

전신 과민 반응은 때때로 중증으로(예. 중증의 두드러기, 전신 발진, 안면 부종, 입술 부종) 4개의 제 2상 및 5개의 3상 시험에서 이 약을 투여한 환자의 0.5%에서 발생하였다.

5) 주사부위 반응

위약-대조 시험에서 주사부위 반응(예. 주사 부위 발진, 홍반)은 이 약을 투여한 환자의 0.5%에서 보고된 반면 위약 투여군에서는 0.0% 였다.

6) PR 간격 연장 및 1도 방실(AV) 차단의 이상반응

이 약 투여 환자들은 PR 간격이 베이스라인에 비해 2-3 밀리세컨드 평균 증가를 나타낸 반면, 위약군에서는 0.9 밀리세컨드의 평균 감소를 나타내었다. 1도 AV 차단의 이상반응은 이 약 투여군에서 위약군에 비해 더 흔하게 발생하였다(위약, 이 약 0.75mg 및 1.5mg에서 각각 0.9%, 1.7%, 2.3%). 심전도에서 PR 간격이 220 밀리세컨드 이상 증가한 비율은 위약, 이 약 0.75mg 및 1.5mg 군 환자에서 각각 0.7%, 2.5%, 3.2%였다.

7) 아밀라제 및 리파제 상승

이 약에 노출된 환자들은 리파제 및/또는 췌장 아밀라제의 기저치로부터의 평균 상승이 14% 내지 20%인 반면 위약군에서의 평균 상승은 최대 3% 였다.

5. 일반적 주의

가) 간장애 환자

경증, 중등증 또는 중증의 간장애 환자에 대한 임상 경험은 제한적이다. 따라서 이 약은 이들 환자 모집단에서 주의해서 사용해야 한다.

다양한 정도의 간장애를 나타내는 환자에 대한 임상 약리 시험에서, 이 약의 약동학(PK)에서 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았다.

나) 신장애 환자

말기 신장병(ESRD)을 포함한 신장병 환자에 대한 임상 약리 시험에서 임상적으로 유의한 둘라글루타이드 약동학의 변화는 관찰되지 않았다.

중증의 신기능 장애 또는 ESRD 환자에 대한 임상 경험은 제한적이다. 이 약은 이들 환자들에 주의해서 사용해야 하며 이들 환자가 위장관 이상반응을 나타내는 경우 신기능을 면밀히 모니터링 해야 한다.

다) 위 마비

이 약은 위 배출 속도를 줄인다. 이 약은 기존의 위 마비 환자에 대하여 연구되지 않았다.

6. 상호작용

가) 경구 약물

이 약은 위 배출 속도를 느리게 하므로 병용 투여된 경구 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있다. 경구 약물을 이 약과 병용 투여할 때는 주의해야 한다. 이 약과 병용 투여할 때 좁은 치료역을 가진 경구 약물의 약물 수준을 적절히 모니터링 해야 한다. 임상 약리 시험에서 이 약은 시험한 경구 약물의 흡수에 임상적으로 관련된 수준까지 영향을 미치지 않았다.

7. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여

가) 임부에 대한 투여(임신 카테고리 C)

이 약에 대해 임신한 여성을 대상으로 실시된 적절한 대조 임상 시험은 없다. 고혈당증이 있는 임신의 경우 출생 결함, 상실 또는 기타 유해한 결과의 위험성이 증가하며 이러한 위험성은 적절한 대사 조절로 감소시킬 수 있다. 당뇨가 있는 환자들에서 임신 전 및 임신 기간 중 적절한 대사 조절을 유지하는 것이 필수적이다.

이 약은 태아에 대한 잠재적 이득이 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 임신 중 사용해야 한다.

나) 수유부에 대한 투여

이 약이 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물들이 모유로 분비되고, 수유를 받는 영아에서 임상적으로 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로 이 약의 수유부에 대한 중요성을 고려하여 수유 중단 또는 투여 중단 여부를 결정해야 한다.

다) 소아에 대한 투여

이 약의 안전성 및 유효성은 소아 환자에서 확립되지 않았다. 이 약은 18세 미만의 소아 환자에 대한 사용이 권장되지 않는다.

라) 고령자에 대한 투여

위약 및 활성 대조 시험 통합 분석에서 620명(18.6%)의 이 약 투여 환자들이 65세 이상이었고 65명의 이 약 투여 환자들이(1.9%) 75세 이상이었다. 이러한 환자들과 연령이 더 낮은 환자 간에 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 없었으나 일부 노인에서의 더 큰 민감성을 배제할 수 없다.

8. 과량투여시의 처치

임상시험에서 과량 투여가 보고되었다. 이러한 과량 투여와 관련된 영향은 주로 경증 또는 중증의 위장관 이상(예. 오심, 구토) 및 중증이 아닌 저혈당이었다. 과량 투여 시 환자의 임상 징후 및 증상에 따라 적절한 대증 치료(빈번한 혈당 모니터링 포함)를 시작해야 한다.

9. 적용상의 주의

가) 이 약은 투여하기 전에 입자 물질이나 변색이 없는지 눈으로 확인해야 한다.

나) 투여를 잊은 경우

투여를 잊은 경우 다음 계획된 용량의 투여 시까지 3일 이상(72시간 이상) 남았다면 가능한 한 빨리 투여해야 한다. 만약 다음 계획된 용량의 투여 전 3일 미만이 남았다면 잊은 용량은 생략하고 정해진 날짜에 다음 용량을 투여해야 한다. 각 경우에 환자는 이후 정기적인 주 1회 용법을 재개할 수 있다.

다) 주 1회 투여 일정의 변경

마지막으로 투여한지 3일 이상이 지났다면 주 1회 투여 요일을 변경할 수 있다.

라) 중요한 투여 지침

1) 이 약의 투여를 시작하기 전 환자들은 의료인으로부터 적절한 주사 기술에 대해 훈련을 받아야 한다. 이러한 훈련은 부적절한 주사 부위, 주사바늘 찔림, 불완전한 투여와 같은 투약 실수의 위험성을 줄여준다.

2) 이 약을 인슐린과 함께 사용할 때, 환자에게 주사를 따로 하도록 하고, 절대 제품을 혼합하지 않도록 지도한다. 이 약과 인슐린을 동일한 신체 부위에 주사하는 것은 허용되지만, 주사하는 위치가 서로 인접해서는 안 된다.

3) 동일한 신체 부위에 주사할 때, 환자는 매주 주사 위치를 다르게 하도록 지도를 받는다. 이 약은 정맥 또는 근육으로 투여해서는 안 된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

가) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

다) 이 약은 사용 기한까지 2°C 내지 8°C에 냉장 보관해야 한다. 사용 기한이 지난 약은 사용하지 않는다.

라) 필요한 경우 각각의 1회용 펜 또는 프리필드 시린지는 총 14일 이하의 기간 동안 30°C를 넘지 않는 실온에 보관할 수 있다.

마) 냉동하지 않는다. 냉동된 경우 이 약을 사용하지 않는다.

바) 차광 보관해야 한다. 투여할 때까지 원래의 상자에 보관할 것을 권장한다.

사) 1회용 펜 또는 프리필드 시린지는 사용 후 구멍이 뚫리지 않는 용기에 넣어 폐기해야 한다.

11. 기타

가) 비임상 생식발생독성

랫드 및 토끼에서 주요 기관 형성 기간에 투여한 둘라글루타이드는 둘라글루타이드의 약리 작용에 따른 모체 체중 및 사료 소비량 감소와 관련하여 태자 성장의 감소 및/또는 골격 기형 및 골화 이상을 나타내었다.

임신 제 6, 9, 12, 15일(기관 형성 기간)에 0.49, 1.63 또는 4.89mg/kg 둘라글루타이드를 피하 투여한 랫드에서 둘라글루타이드의 약리 작용에 따른 모체의 사료 소비량 감소 및 체중 증가율 감소와 관련된 태자 체중의 감소가 AUC에 근거하여 최대 인체 투여량

(MRHD)의 14배 이상의 전신 노출에 해당하는 ≥1.63mg/kg 투여에서 관찰되었다. 불규칙적 골화 및 착상 후 소실 증가도 AUC에 근거하여 MRHD의 44배의 전신노출에 해당하는 4.89mg/kg에서 관찰되었다. AUC에 근거하여 MRHD의 4배에서 발달에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

임신 제 7, 10, 13, 16, 19일(기관 형성 기간)에 0.04, 0.12, 또는 0.41mg/kg 둘라글루타이드를 피하 투여한 토끼에서 AUC에 근거하여 MRHD의 13배의 전신 노출에 해당하는 0.41mg/kg에서 둘라글루타이드의 약리 작용에 의한 모체의 사료 소비량 감소 및 체중 증가율 감소와 관련하여 태자 척추 및/또는 늑골의 기형이 관찰되었다. AUC에 근거하여 MRHD의 4배에서 발달에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

0.2, 0.49 또는 1.63mg/kg을 착상 시점부터 수유기까지 3일마다 피하 투여한 F0 모체 랫드에 대한 주산기-수유기 시험에서 1.63mg/kg의 둘라글루타이드를 투여한 F0 모체 랫드의 F1 자손은 출생부터 수컷의 경우 생후 63일까지 암컷의 경우 생후 84일까지 평균 체중의 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. 1.63mg/kg의 둘라글루타이드를 투여한 F0 모체 랫드로부터의 F1 자손은 앞다리와 뒷다리 악력이 감소하였고, 수컷은 귀두-포피 분리가 지연되었다. 암컷은 놀람 반응 감소를 나타내었다. 이러한 신체 결과는 대조군 대비 자손 크기의 감소와 관련이 있을 수 있으며 생후 초기 평가에서 나타났으나 이후 평가에서는 관찰되지 않았다. 1.63mg/kg의 둘라글루타이드를 투여한 F0 모체 랫드의 F1 암컷 자손은 Biel water maze의 기억 평가 영역에서 2회 시험 중 1회에서 대조군에 비해 평균 탈출 시간이 더 길었고 평균 실수 횟수가 더 높았다. 이러한 결과들은 AUC에 근거하여 MRHD의 16배의 전신 노출에 해당하는 1.63mg/kg에서 약리 활성에 따른 F0 모체의 사료 소비량 감소 및 체중 증가율 감소와 관련하여 관찰되었다. 이러한 F1 암컷 랫드에서 관찰된 기억 손상의 인체에 대한 관련성은 알려지지 않았다.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록(유전자재조합의약품)>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 (식품의약품안전청고시 제2013-193호, 2013.07.05) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] I. 신약 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품

자료번호 / 구 분	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																	
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○
면제사유	-비임상시험 이 제제는 반복투여 제제로서 단회투여독성시험 면제됨. 또한 ICH S6에 따라 유전독성 및 발암성시험 면제됨																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조 결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(붙임3. 기준및시험방법 검토요약 참고)
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료(붙임3. 기준및시험방법 검토요약 참고)
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
   바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성 약리시험 자료
   다. 흡수,분포,대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 이 약은 GLP-1 수용체의 작용제로 작용하며, 비임상시험 자료 및 제2형 당뇨병 환자에 대한 임상시험 결과 혈당 조절 개선과 관련한 임상적 유익성을 입증하였음.
- GLP-1 수용체 작용제의 연구 결과 임상적으로 관련된 노출 수준에서 설치류에서 갑상선 C 세포 선종 및 암종을 유도하였고, 이 약에 의해 유도된 설치류에서도 갑상선 C세포 종양의 발생률이 증가되었으나, 명확한 관련성이 아직 밝혀지지 않은 상태이므로 식이 및 운동 요법으로 적절히 조절되지 않는 환자에 대한 1차 요법으로 이 약을 권장하기는 어렵다고 판단됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

트루리시티 프리필드시린지 및 일회용 펜의 주성분인 둘라글루타이드(LY2189265)는 지속형(long acting) 인체 글루카곤 유사 펩티드-1(human glucagon-like peptide-1 [GLP-1]) 수용체의 작용제(agonist)임. 이 분자는 2개의 동일한, disulfide 결합 사슬로 구성되며, 각각은 작은 펩티드 linker에 의해 modified human immunoglobulin G4 (IgG4) heavy chain fragment (Fc)와 공유 결합된 human GLP-1 analog sequence를 포함함. 둘라글루티드의 GLP-1 작용제 부분은 native human GLP-1 (7-37)와 거의 90% 동일하며, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 비활성화를 막고, 면역원성을 감소시키는 등, 임상적 특성을 최적화하기 위해, 아미노산을 대체하였음. IgG4-Fc는 분자의 크기를 증가시키기 위해 추가되었으며, 따라서, 소실 속도를 감소시킴. 이 분자의 IgG4-Fc 부분도 반-항체(half-antibody) 형성을 막고, 면역학적 세포 독성의 활성을 일으킬 수 있는 높은 결합력의 Fc 수용체와의 상호작용 가능성을 줄이기 위해 변형되었음.

둘라글루타이드는 전형적인 GLP-1에 의해 매개되는 효과 즉 포도당 의존적인 인슐린 분비의 증가, 글루카곤 분비의 저해, 허기 지연 및 체중 감소효과를 보이며 제2형 당뇨병 환자에서 포도당 조절을 효과적으로 나타냄.

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

3 안정성에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP준수	시험결과
반복투여독성	8216121	Crl : CD1(ICR) 마우스 (5/성/군)	SC	주2회, 2주	0,1,10,100	-	**(예비시험)** • 평균 사료 소비량의 용량 의존적 감소 : 체중 감소와 상관성 있었음 • 현미경적으로 간, 췌장, 지방조직(adipose tissue)에서 경증의 현미경적 변화 관찰되었으며, 이는 투여 첫 주 동안의 체중 감소 및 사료 섭취 감

							소에 따른 이차적인 현상으로 간주됨. 유해한 소견은 없었음. => NOAEL 10mg/kg
	R00163	Fischer 랫드 (5/성/군)	SC	주2회, 2주	0,2,6,20	-	**(예비시험)** • 20mg/kg 까지 좋은 내약성 보였음. • 사망 및 약물 관련 임상적 징후는 관찰되지 않았음. • 투여 첫 주에 용량 의존적인 사료 섭취 감소 관찰, 대조군 대비 체중 감소 => NOAEL 6mg/kg
	504889	Zucker Diabetic 랫드 (5M/군)	SC	주2회, 2주	0,0.05,0.5,1.5,5		**(예비시험)** • ≥0.5mg/kg에서 용량 관련 사료섭취 및 체중의 감소 • untreated control(0mg/kg)군에서는 수분 섭취 및 뇨 용적의 증가가 시험 기간 동안 관찰되었는데, 이는 당뇨 상태의 증상과 일치함 • 약물 투여 동물에서 수분 섭취와 뇨 용적에 대한 minimal change가 있었음. • 사망은 없었음. =>MTD = 5mg/kg
	P00028	C.monkey (1/성/군)	SC	주2회, 2주	0.3,1,3,10		**(예비시험)** • 사망 없었음 • 사료섭취 및 대변량 감소가 전체 용량군에서 관찰되었음. 임상병리학 평가변수, 장기 무게, 조직병리학에 있어 중대한 변화는 없었음 • NOAEL 10mg/kg
	8224143	WT 마우스 (15~25/성/군)	SC	1개월	0,1,10,100 (MRHD의 12,143,1087배)	Y	• **<u>4주간 피하 주사로 주 2회 LY2189265를 투여한 001178-W (wild type) 마우스에 대한 반복 투여 독성 및 독성동태 시험</u>** 일반적으로 대조군보다 낮은 수준을 유지했지만, 모든 동물들이 투여 4일 이후 일반적으로 체중증가 • 10, 100mg/kg 투여군에서 유의한 장기 감소 100mg/kg 암컷에서 평균 자궁 중량의 유의한 감소 => **NOAEL 100mg/kg**
	R00359	Fischer344 랫드 (10/성/군)	SC	주2회, 1개월	0,2,6,20 (MRHD의 30,92,215배)	Y	• 둘라글루티드 관련 중대한 임상적 징후 관찰되지 않았음 • NOAEL 20mg/kg
	R00380	Fischer344 랫드 (11/성/군)	SC	주2회, 1개월	0,2,6,20	-	• 둘라글루티드 관련 사망 없었음 • 둘라글루티드 관련 중대한 임상적 징후 관찰되지 않았음
	7608-191	SD랫드 (10/성/군)	SC	주2회, 3개월	0,1.63,4.89,16.29, (2,6,20에서 흡광계수 갱신되어 용량 기술 변경)	Y	• 둘라글루티드 관련 사망 없었음 중요한 임상적 징후는 없었음 • 용량 의존적으로 둘라글루티드에 의한 사료소비량 감소, 체중 감소. 이후 동물들이 둘라글루티드에 적응하면서 사료 및 체중 감소 정도 감소 • 둘라글루티드 관련 안과 소견, 용량 제한적 임상병리, 주사부위변화 또는 표적 장기 독성은

					MRHD 근거 16,35,148배		발생하지 않았음. • NOAEL 16.29mg/kg
	7608-236	SD 랫드 (15~25/성/군)	SC	주2회, 6개월 + 회복기 1개월	0,1.63,4.89,16.29,	Y	• 모든 용량에서 사료 소비량 및 체중 감소 첫 주에 사료소비량 감소 및 체중 감소가 가장 명백했으나, 이후 동물이 투여에 적응함에 따라 감소. 회복기에는 16.29mg/kg 투여군 동물들이 13일까지 평균 사료 소비량 증가로 인해 대조군보다 더 큰 체중 증가. =>NOAEL 16.29mg/kg
	P00054	C.monkey (3/성/군)	SC	주2회, 1개월	0,1,3,10	Y	• 모든 원숭이들은 계획된 부검시까지 생존 • GLP-1 약리와 같이 들라글루타이드 투여군에서 구토 발생 약간 증가 투여 첫 2주간 1mg/kg군 수컷에서 경미한 체중 감소/ 3 또는 10mg/kg 투여 원숭이에서 약간의 체중 감소. 사료소비량의 감소는 모든 둘라글루티드 투여군에서 발생했으나, 일반적으로 시험 첫 주에 제한. • **면역원성** 32일(28일+96시간) 둘라글루티드 투여군에서 혈장 둘라글루티드 농도가 분석 간섭 수준을 초과하여 정확한 평가 못함. • 모든 용량의 각 수컷 및 암컷의 주사부위에서 경미한 내지 약간의 현미경적 만성 염증. **NOAEL :** 10mg/kg
	7608-192	C.monkey (6/성/군)	SC	주2회, 3개월 +1개월 회복기	0,0.41,1.63,8.15	Y	• 10mg/kg 투여 암컷 1마리에서 제1주 탈수 - 둘라글루티드와 관련 있지만 일시적인 것으로 회복되었고, 계획된 모든 용량 투여 완료 • 둘라글루티드 투여 동물에서 일시적인 용량 의존적 사료소비량 감소. ≥1.63mg/kg 투여 수컷에서 체중의 용량의존적인 경미한 감소 수반. 사료 소비량 및 체중의 감소는 일시적. • **면역원성 : ADA 검출되지 않았음** NOAEL 1.63mg/kg
	7608-235	C.monkey (4~6/성/군)	SC	주2회, 9개월 +회복기 2개월	0,0.41,1.63,8.15	Y	• ≥1.63mg/kg 투여 동물에서 투여기간 종료시 약간 더 낮은 체중. 암컷에서만 통계적 유의성에 도달 - 체중 변화는 2개월 회복기 후 회복되었음 • **면역 조절** - anti-KLH IgM, IgG 수치의 명백한 변화 없었고 T세포 B 세포, NK 세포에 대한 말초혈액 면역 표현형은 경미한 변화를 보였고 유해반응 없었음. • **면역 원성 : ADA 검출되지 않았음** • NOAEL 1.63mg/kg
발암성	8224144	**발암성** 001178-T (hemizygous), CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic 마우스	SC	주2회, 6개월	0,0.3,1,3	Y	• 둘라들루타이드 주2회 투여와 관련된 발암성 증가의 현미경 증거는 발견되지 않았음 • 둘라글루티드 동물에서 임상적 징후 및 종괴 발생의 증가는 관찰되지 않았음. • 투여기간 종료 시 둘라글루티드 관련 영향은 수컷에서는 평균 체중 및 전체 체중 변화의 감소였으나, 암컷에서는 평균 체중 및 전체 체중 변화 증가

		(25/성/군) **TK** 001178-W (wild type), CByB6F1-Tg(HRAS) 2Jic 마우스 (12-42/성/군)					• 혈액학 자료에서 백혈병 발생 가능성의 증거는 없어 보임. • 0.3mg/kg 투여 암컷에서 비장 증량 증가 : 수질외 조혈의 중등도 증가와 관련이 있었음. • **수컷과 암컷의 갑상선, 암컷의 비장에서 둘라글루티드와 관련된 비-신생물변화 관찰.** **모든 둘라글루티드 투여군의 갑상선 C 세포에서 경미한 약물 관련 소견** **: 세포질 비대/칼시토닌 증가 염색.** **신생물에 대한 NOAEL 3mg/kg**
	8203405	Crl:CD(SD) 랫드 (60/성/군)	SC	2년(계획) 93주(종료)	0,0.05,0.5,1.5,5	Y	• 사망 관련 특이적인 둘라글루티드와 관련된 원인 없음 • 일반적으로 마른 상태 증가, 평균 체중, 평균 체중 증가, 평균사료 소비량은 용량 증가에 따라 감소 • 둘라글루티드 관련 육안 소견 또는 주사부위 소견 없었음. • 0.5,1.5,5mg/kg 투여군에서 갑상선 C 세포 선종(adenoma) 및 C 세포 adenoma/carcinoma combined의 둘라글루티드 관련 유의한 증가 관찰. • 췌장에서 둘라글루티드 관련 현미경적 소견 없었음. 기타 조직에서 약물 관련 종양 없었음. • 췌장 조직 절편에서 둘라글루티드 관련 영향 또는 신생물 관찰되지 않았음. • **신생물에 대한 NOAEL 0.05mg/kg**
생식발생독성							
수태능 및 초기 배발생	WIL-353112	Crl:CD(SD) 암컷 랫드 (20/군)	SC	교미전 2주간 5회 투여, ~GD4,5,6(~5주) 까지 3일에 1회 투여	0,1.63,4.89,16.3	Y	• 암컷 수태능 및 초기배발생 시험 • 발정 주기에 대한 영향 4.89, 16.3mg/kg 군에서 발정 주기가 5일을 넘거나, 완전 주기가 아닌 암컷의 발생 증가 : 발정주기에 대한 경미한 영향 - 사료 소비량 및 체중의 감소를 반영하는 것일 수 있음. • 암컷의 교미, 수태능, 임신에 대한 영향 없었음 • 사료 소비량 및 체중 감소에 의한 평균 황체수의 유의한 감소가 둘라글루티드 전체 용량군들에서 관찰되었고 이로 인해 평균 착상수 및 생존 배아수가 대조군 대비 낮았음 • NOAEL - F0 일반독성 : <16.3mg/kg F0 생식 및 수태능 : 16.3 mg/kg
	WIL-353113	Crl:CD(SD) 랫드 (20/성/군)	SC	수컷 : 교미 전 4주 및 2주 교미 동안 3일에 1회 투여 6주(총 15회)	0,1.63,4.89,16.3. (MRHD의 15,37,162배)	Y	• 수컷 수태능 및 초기배발생 시험 NOAEL - F0 일반독성 : 16.3mg/kg F0 생식 및 수태능 : 16.3 mg/kg

				암컷: 투여하지 않음			
배태자 발달	WIL-353116	Crl:CD(SD) 암컷 랫드 (25/군)	SC	GD6,9,15	0,0.49,1.63,4.89	Y	• 1.63,4.89mg/kg 군에서 태자 체중 감소 관찰. 기타 인크레틴 유사제와 같이 태자 성장 감소와 형태학적 소견은 골격 골화 변화(두개골 골화 감소, 골화되지 않은 복장뼈분절 및 설골, 추골궁의 골화 감소)였고, 이는 4.89 mg/kg 태자 체중 감소에 수반하여 발생 어떤 군에서도 최기형성 증거 없었음 NOAEL - F0 일반독성 : <0.49 mg/kg F1 생존, 발달, 형태 : 0.49 mg/kg
	WIL-353119	뉴질랜드 흰토끼 암컷 (20/군)	SC	GD7,10,13,16,19	0,0.04,0.12,0.41	Y	• 태자 성장 및 생존 : 어떤 용량에서도 둘라글루티드에 의한 영향 받지 않았음. • 태자 형태에 대한 영향 : 모체 영향에 따른 태자 형태 영향이 0.41mg/kg 군에서 관찰되었음. 다른 GLP-1 작용제칼에서 보고된 바와 같이 골격에 대한 영향 관찰(늑골 기형, 척추 기형, 늑골의 골화 감소) 최기형성의 증거는 없었음 • 다른 인크레틴 유사제와 같이 임신한 토끼에서 둘라글루티드의 발달 독성은 모체 영향이 있을 때만 관찰되었음 • NOAEL - F0 일반독성 : 0.04 mg/kg F1 생존, 발달, 형태 : 0.12 mg/kg
출생전후 발생 및 모체 기능	WIL-353253	Crl:CD(SD) 암컷 랫드 (25/군)	SC	GD6,9,12,15,18, LD1,4,7,10,13,16,19	0,0.2,0.49,1.63	Y	• 평균 모체 체중, 체중 증가, 사료 소비량의 감소가 0.49,1.63mg/kg 군에서 임신 투여기간 내내 관찰되었음. LD1~4에서는 체중 증가가 이들 군에서 낮았으나, 나머지 수유기간에는 둘라글루티드의 영향 받지 않았음. • F0의 임신기간 및 분만 과정은 0.2~1.63mg/kg에서 둘라글루티드에 의해 영향 받지 않았음. F1 차산자의 평균 수 PND0에 생존한 한배자손 크기 또는 이유 전 기간에서 F1 생후 생존에 영향 없었음. • 이유전 기간(PND1~21)에 1.63mg/kg 군 차산자에서 평균 차산자 체중 및 체중 증가율이 더 낮았고, 이유 후에도 이 영향이 지속되어 유해한 것으로 간주. • PND21에 운동성 (발달 신경)평가 -1.63mg/kg 군에서 운동 활성 및 놀람 반응이 대조군에 비해 낮았음(더 낮은 체중에 따른 발달 지연 때문) • 기억에 대한 평가(평균 탈출 시간 및 평균 실수 횟수): 1.63mg/kg 군에서 F1 암컷에 유해한 영향 • F1의 암수 생식능력, 정자 농도, 운동성, 형태는 모든 용량군에서 둘라글루티드에 의해 영향 받지 않았음.

							NOAEL - 암컷 (F0): 0.2mg/kg - F1 새끼(이유전) : 0.49mg/kg - F1 수컷 발달신경독성 : 1.63mg/kg - F1 암컷 발달신경독성 : 0.49 mg/kg - F1 생식 독성 NOAEL: 1.63 mg/kg
기타독성							
기전 시험	504758	Zucker Diabetic Fatty 수컷 랫드 (20~27/군)	SC	주2회, 3개월	0,0.5,1.5,5	Y	• 췌장 외분비 생체표지, 조직학, 조직형태학에 대한 영향 평가 • 제2형 당뇨병의 인슐린 저항성 설치류 모델에서 췌장 구조 및 기능에 대한 잠재적 영향을 평가 • 모든 둘라글루티드 투여군에서 포도당과 HbA1c의 유효한 감소 나타났음. • 5mg/kg 군에서 췌장 염증은 둘라글루티드와 관련된 것으로 보임. • 둘라글루티드 관련된 것으로 판단되는 췌장 중량 변화, 췌장의 육안 검사 소견은 없었음. • 모든 용량 수준에서 총 아밀라제 및 췌장 아밀라제 활성의 중증도 상승이 관찰되었으나, 개별적인 현미경적 염증 상관성은 없었음. 둘라글루티드 투여군에서 관찰된 ductal epithelium 증가 및 acinar 변화는 대조군보다 발생률이 높았고 중증도도 높았음. =>5mg/kg (MRHD 30배)에서 유해한 neutrophilc acinar 염증을 나타냈음. 둘라글루티드 투여가 ZDF 랫드 모델에서 발생하는 췌장의 외분비 병소의 중등도 악화와 관련 있음을 시사 => <u>췌장 외분비 구조 및 기능에 대한 잠재적 영향의 NOAEL 1.5mg/kg</u>
	8236888	Crl:CD(SD) 수컷 랫드 (20/군)	SC	주2회, 1년	0,5	Y	• 둘라글루티드 투여 랫드에서 Thyroid C- Cell mass과 CaCl2 자극 혈장 칼시토닌 레벨에 미치는 영향 • 둘라글루티드 투여 어느 시점에서도 기저 또는 CaCl2 자극 칼시토닌 증가시키지 않았음. • 국소 또는 다변소 갑상선 C세포 증식/비대 증가가 관찰되었으나, C 세포량 증가 전 국소 C 세포 증식은 확인되지 않았음. C 세포량의 형태학적 변화가 없어 확산 C 세포의 또는 기저 또는 칼슘 자극된 혈장 칼시토닌에 대한 둘라글루티드 영향은 없음
	8252199	C. monkey 수컷 (20/군)	SC	주2회, 1년	0, 8.15 (MRHD의 474배)	Y	• 둘라글루티드 투여한 수컷 C. monkey에서 Thyroid C-Cell mass와 췌장 구조의 terminal evaluation 평가 • 둘라글루티드 투여 시 기저 또는 자극 칼시토닌의 상승 없었음 • 절대 또는 상대적 C 세포량의 형태학적 평가에 대한 둘라글루티드 영향 없음 : 갑상선, 부갑상선, 신장 절편에서 둘라글루티드와 관련된 현미경 소견 없었고, 칼시토닌 표지 세포의 백분율에 대한 둘라글루티드 영향 없었음. • 췌장에 대한 둘라글루티드 영향은 췌장 소엽 사

							이 과내 배상세포의 mild ~moderate 비율 이상증가에 국한되어 있음.
국소 내약성	별도 수행하지 않았음. 반복투여, 발암성, 생식 및 발달 독성시험 일부로 평가 심각한 국소 주사부위 반응 및 염증을 일으키지 않았음.						
면역독성	원숭이 9개월 반복투여독성시험의 일부로 평가(7608-235) : 유해한 영향 없었음.						

- 마우스, 랫드, 원숭이에서 주 2회 1개월, 3개월, 6개월, 9개월 반복투여독성시험을 수행하였음. 사료 소비량 감소와 이에 따른 체중 감소가 관찰되었으나, 이는 다른 GLP-1 작용제들에서도 관찰되는 약리학적 현상으로 간주되었으며, 회복기에는 체중이 다시 증가하여 대조군과 유사하거나 그보다 높아지는 경향을 보였음. 랫드(6개월) 및 원숭이(9개월)에 대한 반복투여독성시험에서 NOAEL은 각각 16.29 mg/kg 및 8.15 mg/kg이었음.
- 랫드에 대한 2년간의 발암성 시험 및 마우스에 대한 6개월 시험 결과, 둘라글루티드는 랫드에서 갑상선 C 세포 증식 및 신생물 증가를 나타냈고 이는 이전에 개발된 GLP-1 작용제들과 유사하며 랫드에 대한 기전 연구 결과 C 세포량의 확산 증가가 있기 전 갑상선 C 세포의 국소 증식은 관찰되지 않았음. 또한 원숭이에 대해 12개월간 반복투여한 결과 갑상선 C 세포의 증식 또는 신생물 생성은 관찰되지 않았음.
- GLP-1 수용체 작용제 및 DPP-4 저해제 투여 환자에서 급성 췌장염이 보고됨에 따라 둘라글루티드의 췌장에 대한 영향을 평가하였음. 랫드에 대한 6개월, 원숭이에 대한 9개월간의 반복투여독성시험 결과, 췌장의 외분비 조직에 대한 영향은 관찰되지 않았음. 2년간의 랫드에 대한 발암성 시험에서도 췌장의 조직학적 형태에서 약물 투여와 관련된 변화는 없었음. 또한 원숭이에게 8.15mg/kg 둘라글루티드 투여 시 대조군에 비해 췌장염을 시사하는 아밀라제나 리파제 증가가 관찰되지 않았고 조직학적으로도 췌장 염증에 대한 영향을 확인할 수 없었음. 당뇨병 랫드 모델에서도 3개월간 둘라글루티드 투여 후 췌장의 구조 및 기능에 대한 영향을 평가하였음. SD 랫드에서 1년간 5 mg/kg 투여 후 갑상선 C 세포량 및 염화 칼슘으로 자극된 혈장 칼시토닌 수준의 영향을 평가한 결과, 둘라글루티드 투여군과 대조군 사이에서는 연령 관련 칼시토닌의 증가, 염화칼슘으로 자극한 칼시토닌의 수치에도 차이가 없었음.
- 랫드를 이용한 수태능 및 초기 배발달 시험에서 둘라글루티드의 유해한 영향은 관찰되지 않았음. 다만, 4.89, 16.3mg/kg 투여 암컷 랫드에서 발정 주기가 약간 연장되었고 임신한 암컷의 황체 수가 감소되었고, 이로 인해 착상 부위 수와 생존 배아의 수가 감소하였음. 4.89mg/kg 투여군에서 골격 골화 및 착상 후 소실 증가가 관찰되었음. 임신한 토끼에서는 0.41mg/kg 군에서 모체에 대한 사료 소비량 및 체중 증가율의 감소와 관련하여 태자 늑골의 비정상이 관찰되었음. 이는 다른 GLP-1 작용제와 유사함. 수컷 랫드에서는 16.3 mg/kg 이상의 용량을 투여한 경우, 부고환, 전립선, 정낭 등의 생식 장기 중량 증가가 관찰되었으나, 조직병리학적 이상은 관찰되지 않았음.

2. 약리작용에 관한 자료

시험번호	시험제목	시험계	시험결과
1차 약리학			
bTDR225	둘라글루티드의 in vitro 결합 활성	*in vitro*	• GLP-1 수용체에 Ki = 4.2 (0.45 nM)로 결합하는 반면, 인체 GIP 수용체와 인체 글루카곤 수용체에 대해서는 약한 결합만 확인되었다는 점에서 (각각 Ki >697 nM 및 >1360 nM) 인체 GLP-1 수용체에 대한 둘라글루티드의 특이성 입증
bTDR01	LY2189265(둘라글루티드)의 in vitro 활성	*in vitro*	• human GLP-1 수용체 활성화 평가 - GLP-1 및 그 유사체는 hGLP-1R인 GPCR(G-protein coupled receptor)를 통해 신호 전달, 세포 내 cAMP 농도 증가→췌

				장 베타 세포에서 포도당 유도 인슐린 분비 증폭시킴 - LY2189265 및 대조 펩티드의 수용체 활성화를 hGLP-1 수용체를 통한 전사 신호 전달 결합 및 그에 따른 리포터 유전자로서 luciferase 활성 측정 • 둘라글루티드는 human GLP-1 수용체에 대해 EC50 12.5±2.5 pM인 full agonist
DBT56	설치류 및 영장류 췌장 islet에서 둘라글루티드가 GLP-1R에 대한 상호작용을 통해 포도당 의존적으로 인슐린 분비 자극하는지 평가	*in vitro*		• 췌장 베타세포는 인슐린 분비 하에 글루코즈 의존적인 증가를 통해 GLP-1 수용체 활성화에 반응함. SD rat와 C.monkey의 islet cell 뿐만 아니라 rat insulinoma cell에서 인슐린 분비를 자극함 • 둘라글루티드는 용량 의존적으로 랫드와 C. monkey islet에서 고농도 glucose 존재시 인슐린 분비를 증가시킴. 낮은 glucose 환경에서는 인슐린 의존적 활성에 대한 영향 없었음
bTDR04	LY2189265 및 관련 단백질의 ADCC Effector 기능에 대한 In Vitro 평가	*in vitro*		• human GLP-1 수용체를 tranfection 시킨 세포주를 target cell line으로 하고, human PBMC을 effector cell로 하여 ADCC 활성 평가시 둘라글루티드는 ADCC 활성을 보이지 않았음
bTDR02	SD 랫드에서 IVGTT에서 LY2189265의 인슐린 분비 촉진 활성의 시간 작용 평가	SD rat	SC	• SD 랫드에서 IGTT 평가 결과 둘라글루티드의 인슐린 분비 활성 특성 확인. - 정상의 절식 동물에서는 일반적으로 GLP-1에 의한 포도당 의존적인 활성으로 인해, GLP-1에 minimal response를 보이지만, IGTT 모델에서는 일시적인 고혈당 상태가 되므로, 이 모델에서 둘라글루티드는 SC 투여 72시간 후까지 포도당 매개 인슐린 분비를 증가시킴
OAAX03	정상 Cynomolgus 원숭이에 공복 상태에서 IVGTT) 중 피하 투여한 2189265 (G8E22-L-IgG4mEIK)의 활성 평가	C. monkey	SC (0,0.1 mg/kg)	• 혈청 포도당 농도가 신속하고 일시적으로 하락한 후 저혈당이 되거나 혈당의 반동이 일어났음. • IGTT를 통한 원숭이 모델에서 둘라글루티드는 유의한 인슐린 분비 증가 효과를 보이지 않았는데, 이는 아마도 이 동물에서 확인되지 않은 포도당 프로파일(일시적인 저혈당 상태)로 인한 것으로 보임. • 둘라글루티드 투여와 관련된 비정상적인 임상 징후는 없었음
bTDR03	SD 랫드에 대한 단계 포도당 주입 모델에서 LY2189265의 인슐린 분비 촉진 활성의 용량 의존성 평가	SD rat		• 0.0179~1.79mg/kg • SGI SD 랫드에서 둘라글루티드 단회 투여. 다양한 속도로 포도당을 주입하여 일시적인 고혈당 상태로 만들어짐. - 1차 평가변수로서 둘라글루티드의 인슐린 분비 활성을 평가하였음(혈청 인슐린 level) • 3가지 시험에서 둘라글루티드의 인슐린 분비 자극 기전 확인. • 둘라글루티드 반복 SC 0.1 mg/kg 투여 4일 후에 인슐린 수치가 통계적으로 유의하게 증가하였음
6180-702	Stepped Glucose Infusion (0.1mg/kg LY2189265의 단회 피하 주사 후 1, 5, 7일에 단계적 글루코스 주입)	C. monkey (6/군)		• 둘라글루티드는 0.1mg/kg 단회 SC 투여 후 최소 7일간 위약군 대비 유의하게 인슐린 분비 촉진 활성 입증 -0.1mg/kg 둘라글루티드 SC 투여는 통계적으로 유의하게 Day1,5,7에 C-peptide 수준을 증가시키고, Day1 투여 후 포도당 수준을 유의하게 감소시킴. 그러나 Dau5,7 투여 후에는 포도당 수준과 GLP-1 또는 글루카곤 수준에는 명백한 영향이 없음. • 구토 및 사료 소비량 감소(GGI(Graded Glucose Infusion) 절차 및 진정을 위한 텔라졸 사용 시점과 일치하여 둘라글루티드와 관련 없는 것으로 판단)

6180-773	단계적 정맥 글루코스 주입을 받은 정상 Cynomolgus 원숭이에서 당역학/인슐린 생성에 대한 LY2189265의 반복 투여 영향	C.monkey (6/군)	• 둘라글루티드 4주간 0.1mg/kg 반복 투여 후 PD 활성 평가 - 대조군에 비해 유의하게 4일 이상 뚜렷한 인슐린 분비 활성을 보였음 • 4주간 투여와 관련한 임상적 증상은 관찰되지 않았음. • 0.1mg/kg 둘라글루티드 반복 투여시 통계적으로 유의한 C-peptide 감소를 확인했고, TG와 GLP-1 모두에서 4주 투여 후 4일간 통계적으로 유의한 감소가 되는 것을 확인했음. 포도당이나 글루카곤 수준에 대한 둘라글루티드의 명백한 생물학적 영향은 모름. • 1개월간 반복 투여후 둘라글루티드의 PD 효과는 0.1mg/kg 둘라글루티드(6180-702) 단회 투여 시험후 5일째 관찰되는 것과 유사함. 따라서 중화항체는 생성되지 않았음.
bTDR224	둘라글루티드에 대한 T 세포 epitope의 in silico 평가	in silico	• LY2189265의 전구체에 대한 EpiMatrix 분석 결과로부터 GLP-1 moiety와 flexible peptide linker 사이의 결합에서 잠재적인 non-native T 세포 epitope를 확인. native GLP-1 sequence의 36번 위치에 아르기닌을 글리신으로 대체한 결과 이러한 non-native T 세포 epitope를 제거
2차 약력학			
안전성 약리 **: 4건의 시험을 통해 둘라글루티드의 심장에 대한 영향 평가** **: 원숭이 반복투여독성시험에서 중추신경계 및 호흡기계 평가를 하였으며, 둘라글루티드의 뚜렷한 영향은 확인되지 않았음.**			
영장류에서 둘라글루티드에 의한 QT/QTc 연장 영향이 시사되지만, 임상시험(2/3상 시험에서는 관찰되지 않았음. 1개월간의 시험에서 관찰된 QTc 증가가 사람에 대한 영향을 예측하는 것은 아님.			
LLY05_07	hERG Ion Channel	in vitro	• (심혈관계) 이온 채널에 대한 효과 관찰 • 0.5~15.2 ug/ml 둘라글루티드 단회 투여(hERG assay) • 결과 - 15.2 ug/ml에서 33.4%(±4.3%)의 hERG current amplitude이 농도 의존적으로 감소
SNBL.010.08	심혈관계	C.monkey	• 심혈관계 - ≥ 1mg/kg에서 좌심실 수축능 증가, 심박수(heart rate) 증가 (21~26%) 10mg/kg : QTc 증가(10mg/kg 투여군에서 약물 투여 24시간 후 11% 증가, 다른 시점에서는 유의한 증가 없었음) • 전신혈압에서 둘라글루티드 관련하여 생리학적으로 중요한 변화는 없었음. • NOAEL - 1mg/kg 투여군에서 HR과 dP/dtmax의 증가로 인해 NOAEL 확립 못함.
P00054	심혈관계 호흡기계 중추신경계	C.monkey (3/성/군)	• 심혈관계 - NOEL : QTc 연장에 대한 NOEL은 확인되지 않았음. • 호흡기계 - 호흡속도나 호흡기능에 대한 정성적 평가 결과 둘라글루티드 관련 영향은 없었음. • 중추신경계- 행동이나 신경학적 검사, 체온 검사 결과 둘라글루티드 관련 CNS/행동 변화 또는 체온 변화 발생하지 않았음.
7608-192	심혈관계	C.monkey	• 3개월 반복투여독성시험 중 HR과 ECG 평가 - 9개월 시험에서 QTc 증가 용량과 유사한 용량 투여 시 QTc

			변화 없었음. • ECG 평가 결과 - 부정맥 발견되지 않았음. • HR 평가결과 - 8.15mg/kg 투여군에서 둘라글루타이와 관련이 있는 HR의 유의한 증가 관찰되었음 => 둘라글루티드 투여에 의한 약물 관련 심박수 증가 경향이 있을 가능성이 있음. 그러나, 심박수의 증가가 유해한 것으로 여겨지지는 않았음. • NOAEL : 심혈관에 대한 NOAEL은 8.15 mg/kg
7608-235	심혈관계	C.monkey (4~6/성/군) SC 투여	• 모든 ECGs 평가 결과가 정상. 부정맥 없었음. • NOAEL : 심혈관계에 대한 NOAEL 8.15mg/kg

약동학 : 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이에 대한 반복투여독성시험에서 TK 분석으로 수행함.
- 독성시험 중 일부(마우스, 랫드, C. monkey에서 주2회 피하 투여)로 평가,
- 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이에서 용량 관련 전신 노출 증가
- 반복투여시 랫드와 원숭이에서 둘라글루티드를 주2회 투여할 경우 전신 노출 약간 증가(축적)
- 마우스 및 랫드, 토끼에서 ADA로 인해 반복 투여 후 더 낮은 노출 관찰되었음. 9개월간 원숭이에서 둘라글루티드 주2회 SC 투여 후 ADA 검출되지 않았음
- 둘라글루티드의 소실 반감기는 약 7일
- Tmax는 용량 또는 기간에 영향을 받지 않는 것으로 보였음.
- 둘라글루티드 혈장 농도나 이로 인한 TK 변수에서 명백한 성별 간 차이 없었음.

흡수	8224143	4주간 피하 주사로 주 2회 LY2189265를 투여한 001178-W (wild type) 마우스에 대한 반복 투여 독성 및 **독성동태 시험**	WT 마우스 (2/성/군)	SC, 주2회, 1개월 반복 투여 1,10,100 mg/kg	• 피하 투여 후 둘라글루티드의 Tmax는 4~12hr 사이에 관찰 AUC, Cmax(노출도)는 거의 용량 의존적으로 증가 • 성별간 전신 노출 유사. • 반복 투여 후 둘라글루티드 축적 가능성 있어 보이나, 그 증가는 2배 미만.
	8224144	26주간 피하 주사로 주 2회 LY2189265를 투여한 001178-T(hemizygous) 마우스에서의 발암성 및 **독성동태 시험**	WT 마우스	SC, 주2회, 6개월 반복투여(총52회) 0.3,1,3 mg/kg	• AUC, Cmax(노출도)는 용량 증가 시 176일째 비례관계보다 낮은 증가 • 85일에 둘라글루티드 혈장 농도는 일반적으로 제1일 투여후 24시간째 혈장 농도보다 2배 이상 낮았음. => ADA 형성에 의한 것일 수 있으나, 이 시험에서는 ADA 평가하지 않았었음. • 갑상선 C 세포의 성분과 관련된 비대가 모든 투여군에서 관찰되었음 => 수컷 및 암컷 마우스에서 둘라글루티드 노출 시 약물 관련 독성 시험하기에 충분함을 시사.
	R00359	Fischer 344 랫트에 LY2189265를 주 2 회 피하 주사를 통해 총 10 회 투여한 반복 투여 독성 및 독성 동태학 시험	Fischer 344 랫드 (3/성/군)	SC, 주2회, 1개월 반복투여 2,6,20 mg/kg	• 전신 노출(Cmax, AUC0-last)는 용량 증가에 따라 증가 • Tmax는 용량 또는 기간에 영향을 받지 않음(12~24hr) • 둘라글루티드 혈장 농도나 TK 변수와 관련하여 성별간 차이 없었음. • 반복투여에 의한 축적 관찰됨 고용량군에서 AUC0-last 의 전반적 증가 보였으나, Cmax는 전반적인 증가 없었음
	7608-191	Sprague Dawley 랫트에 LY2189265를	SD 랫드	SC, 주2회, 3개월	• 전신 노출(Cmax, AUC0-last)는 용량 증가에 따라 증가 • 성별 간 차이 없었음.

		주 2 회 피하 주사로 총 27 회 투여한 반복 투여 독성학 및 **<u>독성 동태학 시험</u>**		반복투여 1.63,4.89, 16.2 mg/kg	
	7608-236	랫드에 LY2189265 1 주 2 회 피하 주사를 통해 6 개월 간 투여하고 1 개월 회복 기간을 둔 반복 투여 독성 및 독성 동태학 시험	SD 랫드 (3/성/군)	SC, 주2회, 6개월 반복투여 1.63,4.89, 16.2 mg/kg	• 전신 노출(Cmax, AUC0-last)는 용량 증가에 따라 증가하였으나, 비례적 증가보다는 낮은 경향
	8203-405	랫트에 대한 104주간 LY2189265 피하 주사의 발암성 및 독성동태 시험	SD 랫드	SC, 93주간 반복투여 0.05,0.5,1.5,5 mg/kg	• Tmax는 제1일 투여 후 12.0h, 52주에서는 12~48h • 0.05-> 5mg/kg 용량 증가 시에 AUC, Cmax도 증가
	WIL-353116	Sprague Dawley 랫트에 LY2189265 3 일 1 회 피하 주사로 투여 시 배태자발달 및 독성 동태학 시험	SD 랫드	SC, 반복투여 0.49,1.63, 4.89 mg/kg	• 임신 SD 랫드에 0.6,2.0,6.0mg/kg GD6,9,12,15(주요 기관 형성기) 총 4회 SC • 평균 Tmax 12시간으로 용량군 간 일치 노출은 용량 증가에 비례하여 증가
	WIL-353253	3일마다 1회 피하 투여한 LY2189265의 모체 기능을 포함한, 주산기 및 수유기 발달 및 독성 동태 시험	SD 랫드	SC, 반복투여 0.2,0.49,1.63 mg/kg	• 수유 중인 암컷 Crl:CD(SD) 랫드에 3일에 1회(GD6,9,12,15,18 및 LD1, 4), 0.2,0.49,1.63mg/kg SC • 평균 Tmax 12시간으로 용량군 간 일치 노출은 용량 증가에 비례하여 증가 • 각 용량 수준에서 GD6, LD4에 둘라글루티드 노출 유사 : 3일마다 1회 투여 시 둘라글루티드의 축적성이 없음을 시사
	504758	수컷 Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 랫트에 LY2189265를 피하 주사로 주 2 회 13 주간 투여한 췌장 외분비 바이오마커, 조직학, 조직 형태 계측 시험	Zucker Diabeitc Fatty 랫드 (수컷)	SC, 주2회, 3개월 반복투여 0.5,1.5,5.0 mg/kg	• 췌장 외분비 생체 표지, 조직학, 조직형태에 미치는 둘라글루티드의잠재적 영향 평가 • Tmax : 제1일 투여 후 12시간 및 88일 투여후 24시간. 용량에 비례하여 전신 노출 증가 3개월 투여 후 축적은 관찰되지 않았음.
	8236888	최대 12개월간 LY2189265(성분 2189265)를 투여한 랫트에서 갑상선 C 세포량의 연구적 시간 과정 시험	SD 랫드	SC, 주2회, 12개월 반복투여 5 mg/kg	• 랫드에서 갑상선 C 세포량의 기전적 연구 - 반복 투여 후 갑상선 C 세포량 및 염화칼슘(CaCl2)로 자극된 혈장 칼시토닌 수준에 대한 둘라글루티드의 영향 확인 • 둘라글루티드 혈장 농도는 3,6,9,12개월 후 확인 마지막 투여 13일 후(374일째) 둘라글루티드 농도는 5mg/kg 투여 18/19마리가 정량 한계 미만. => ADA 형성에 의한 것일 수 있음. • 둘라글루티드 혈장 농든 시험 기간 중 일반적으로 감소하지만, 이 약물의 약리과 관련된 영향(사료 섭취량 감소, 체중 증가율 감소)는 투여기간 내내 관찰되었고, 이는 활성 둘라글루티드가 시험 기간 전체에서 투여한 동물에 존재함을 시사.

	8252199	12개월간 피하 주사로 주 2회 LY2189265를 투여한 수컷 cynomolgus 원숭이에서 칼시토닌 반응 및 갑상선 C 세포량의 시간 과정 연구 및 췌장 구조의 최종 평가	C. monkey 수컷	8.15 mg/kg 주2회, 12개월 투여	• 갑상선 C 세포량 및 글루콘산 칼슘으로 자극된 혈장 칼시토닌 농도의 영향 평가 • 둘라글루티드 투여 3,6,9,12개월 후 혈장 농도 측정 - 각 수집 시점에 8.15mg/kg 투여 모든 동물에서 측정가능한 둘라글루티드 수준이었고, 12개월간 평균 혈장 수준은 유사 (2배 미만의 차이) • 사료 소비량 감소 및 체중 증가율 감소가 관찰되었으며, 이는 12개월간 동물에서 활성 둘라글루티드가 존재함을 시사함.
	WIL-353119	뉴질랜드 흰 토끼에 LY2189265를 피하 주사를 통해 3 일 1 회 투여한 배태자 발달 및 독성 동태학 시험	뉴질랜드 흰토끼	SC, 총5회 반복투여 0.04,0.12, 0.41 mg/kg	• GD7,19에 전신 노출(Cmax, AUC0-last)은 용량 증가에 비례하여 증가 • Tmax : 12~24h. • 반복 투여 후 명백한 축적은 관찰되지 않았음.
	7608-192	시노몰거스 원숭이에 LY2189265를 주 2 회 피하 주사로 총 27 회 투여한 반복 투여 독성학 시험	C.monkey (6/성/군)	SC, 주2회, 3개월 반복투여 0.41,1.63, 8.15 mg/kg	• 둘라글루티드의 전신 노출은 용량과 거의 비례적으로 증가했고, 성별간 차이 관찰되지 않았음. • 제92일째 Cmax와 AUC0-96h 증가가 모든 용량군에서 관찰되었으며, 이는 반복투여에 의한 축적과 일치함(축적 정도는 용량군간에 유사) Tmax, CL/F, Vd/F, t1/2는 용량 차이에 영향을 받지 않았음
	P00054	시노몰거스 원숭이에 LY2189265를 주 2 회 피하 주사로 총 9 회 투여한 반복 투여 독성 시험	C.monkey (3/성/군)	SC, 1개월 반복투여 1,3,10mg/kg	• 전신 노출 증가(Cmax, AUC0-last)는 제0일과 제28일에 용량과 비례. • 반복투여에 따른 축적. 축적 정도는 용량군간 비슷. • Tmax 는 용량 또는 기간의 영향을 받지 않았음. • TK에 대한 성별간 뚜렷한 차이 관찰되지 않았음.
	7608-235	시노몰거스 원숭이에 LY2189265 주 2 회 피하 주사를 통해 9 개월 투여 후 2 개월 회복 시기를 둔 반복 투여 독성, 독성 동태학, 면역 독성 시험	C.monkey	SC, 9개월 반복투여 0.41,1.63, 8.15 mg/kg	• 둘라글루티드 노출에서 성별 간 명백한 차이 없었음. • 모든 용량군에서 반복 투여로 전신 노출 증가 원숭이에서 둘라글루티드 반복투여 시 소실 반감기 7일
	8252-199	12개월간 피하 주사로 주 2회 LY2189265를 투여한 수컷 cynomolgus 원숭이에서 칼시토닌 반응 및 갑상선 C 세포량의 시간 과정 연구 및 췌장 구조의 최종 평가	수컷 C.monkey (20/군)	SC, 주2회, 1년 반복투여(0,8.15mg/kg)	• 88~365일 각 샘플링 시점에 모든 동물들은 측정가능한 혈장 수준 나타냈고 12개월간 평균 혈장 수준 유사. 사료 소비량 감소 및 체중 증가율 감소가 관찰되었고 이는 12개월간 동물에서 활성 둘라글루타이드가 존재함을 시사.

5.4. 검토의견

○ 효력 시험

- 둘라글루티드는 GLP-1 수용체에 특이적으로 결합하며, 시험관 내 및 생체 내에서 포도당 의존성 인슐린 분비 촉진 활성을 나타냈음.
- 랫드 및 원숭이에서 둘라글루타이는 일시적인 고혈당을 효과적으로 감소시켰으며, 원숭이에서 약력학적 효과가 7시간 동안 지속되었음.

○ 안전성 약리시험

- 둘라글루티드를 원숭이에서 단회, 반복투여(1개월) 후 심혈관계 안전성 약리 시험 결과 원숭이에서 심박수 상승, QTc 연장이 관찰되었음. 동일 또는 유사 용량으로 3개월, 9개월 반복 투여한 결과 심혈관계에 대한 유해한 영향(QTc 상승, 심박수 상승)은 발생하지 않았음.
- 원숭이에 대한 1개월간 둘라글루티드 반복투여독성시험 결과, 중추신경계, 행동, 체온, 호흡률 또는 호흡 기능에 대한 둘라글루티드와 관련된 중요한 영향은 관찰되지 않았음.

○ 약동학 시험

- 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이에서 반복 투여를 통해 둘라글루티드의 혈장 독성 동태를 평가하였음. 각 시험에서 둘라글루티드의 혈장 농도나 독성 동태의 뚜렷한 성별 간 차이는 관찰되지 않았음. 일반적으로 둘라글루티드의 노출은 대체적으로 용량 증가에 따라 증가하였음.
- 마우스, 랫드, 원숭이에서 둘라글루티드를 1개월, 6개월, 9개월간 주2회 피하로 반복 투여한 결과, 둘라글루티드의 축적이 관찰되었음. ZDF 랫드와 뉴질랜드 흰토끼에서는 둘라글루티드의 축적이 관찰되었음.
- 마우스 및 SD 랫드에서 장기간 약물 투여 시 노출의 감소가 관찰되었는데, 이는 ADA 형성으로 인할 것일 수 있음. 그러나 원숭이에서 9개월간 반복 투여 시 에는 ADA가 검출되지 않았으며, 용량 증가에 비례한 노출 증가, 약물 축적이 관찰되었음.

3. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 임상약리시험(1상) 21개, 치료적탐색시험(2상) 4개, 확증적시험(3상) 5개

1. 임상약리시험

시험번호	시험목적/디자인
H9L-MC-IQBA	건강한 피험자에서 자동 주사기(AI)와 수동 주사기(MS)의 투여 부위 통증 정도 비교 / 공개, 무작위 배정, 2-순서, 1회, 기구 안전성 및 내약성 시험
H9L-MC-IQBE	둘라글루티드 1회용 펜 사용 적합성 평가
H9X-MC-GBDM	제 2형 당뇨병 (T2DM) 환자의 위 배출 (GE)에 미치는 영향을 평가 / 부분 무작위 배정, 위약 대조, 반복 투여 시험
H9X-MC-GBDO	경증, 중등증, 및 중증의 간부전 피험자에서 둘라글루티드 단회 피하(SC) 투여의 약동학(PK)을 정상 간 기능 대조 피험자와 비교 평가 / 18-85세의 남녀, 정상 간 기능, 경증, 중등증, 및 중증의 간부전 피험자에 대한 제 1상, 단일 기관, 단회 투여, 공개 시험
H9X-MC-GBCL	일본인 T2DM 환자에게 피하 투여한 LY2189265의 반복 투여 안전성 및 내약성을 평가 /다기관, 피험자 및 임상 시험자 눈가림, 위약 대조, 반복 투여, 평행 설계

H9X-MC-GBCA	건강한 피험자에 단회 피하 투여 후 LY2189265의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 평가 /단일 기관, 3 시기, 교차, 이중 눈가림, 위약 대조 시험
H9X-MC-GBCB	제 2 형 당뇨병 일본인 환자에 단회 피하 투여 후 LY2189265의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 평가/무작위 배정, 피험자 및 임상 시험자 눈가림, 위약 대조, 단회 투여, 증량 시험
H9X-MC-GBCC	치료 용량보다 높은 용량을 단회 투여 시 QT 간격에 대한 전기생리학적 영향 평가 /건강한 남성 및 여성에 대한 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 3 기간, 교차 시험
H9X-MC-GBCD	제 2 형 당뇨병 (T2DM) 환자에 LY2189265 반복 피하 투여의 안전성 및 내약성을 평가 / 다기관, 반복 투여, 위약 대조, 생활 습관군, 환자 눈가림, 임상 시험자 눈가림, 조정 설계 시험
H9X-MC-GBCH	항정 상태 LY2189265가 위 배출에 미치는 영향을 아세트아미노펜의 약동학을 대리 변수로 이용하여 평가 /무작위 배정, 평행 설계, 공개 시험,
H9X-MC-GBCI	제 2형 당뇨병 (T2DM) 환자에서 둘라글루티드 (LY2189265)가 정맥 (IV) 당부하에 대한 반응으로서 1 단계 및 2 단계 인슐린 분비에 미치는 영향을 평가 /단일 기관, 무작위 배정, 위약 대조, 피험자 및 임상 시험자 눈가림, 단회 투여, 2 기간 교차 시험
H9X-MC-GBCM	경증, 중등도, 중증의 신부전 또는 말기 신장병(ESRD) 피험자 및 정상 신 기능을 가진 피험자에서 단회 둘라글루티드 피하(SC) 투여 후 둘라글루티드의 약동학(PK), 안전성 및 내약성평가 / 평행군, 공개, 다기관, 단회 투여 시험
H9X-MC-GBCN	다양한 체질량지수(BMI)를 가진 환자를 대상으로 피하 투여의 상대적 생체 이용율 평가 / 공개, 3-기간, 무작위 배정, 교차 시험
H9X-MC-GBCO	고혈압 환자에서 리시노프릴 및 건강한 피험자에서 메토프롤올에 대한 LY2189265의 약동학 및 약력학적 영향 평가 / 다기관, 무작위 배정, 2-파트 디자인 시험, 파트 1 - 리시노프릴 요법을 받고 있으며, 가능한 한 T2DM이 있는 고혈압 피험자, 파트 2 - 건강한 피험자에게 둘라글루티드와 메토프롤올을 투여한 무작위 배정, 2-기간 교차 시험
H9X-MC-GBCP	건강한 피험자에서 아토르바스타틴의 약동학에 대한 LY2189265의 영향 평가 / 공개, 2-기간, 고정-순서 시험
H9X-MC-GBCQ	건강한 여성 피험자에서 경구 피임약(OC; norgestimate [NGM] 및 ethinyl estradiol [EE])의 약동학에 대한 둘라글루티드 (LY2189265)의 영향 평가 / 2-기간, 고정 순서, 공개, 단일 기관 시험
H9X-MC-GBCR	건강한 피험자에서 디곡신의 약동학에 대한 둘라글루티드 (LY2189265)의 영향 / 고정-순서, 공개, 단일 기관 시험
H9X-MC-GBCS	건강한 피험자에서 단회 투여 와파린의 약동학 및 약력학에 대한 둘라글루티드 (LY2189265)의 영향 / 건강인을 대상으로 실시된 공개, 무작위 배정 (1차로 투여 1 또는 투여 2) 교차 시험
H9X-MC-GBCT	제 2형 당뇨병이 있는 노인 환자에서 LY2189265의 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성을 평가 /다기관, 평행 디자인, 이중 눈가림, 파트-무작위 배정, 위약 대조, 반복 투여 시험
H9X-MC-GBDR	피하 둘라글루티드의 안전성, 내약성, 절대 생체 이용율을 평가 / 단일 기관, 공개, 무작위 배정(파트 A 제외), 3-파트 시험
H9X-MC-GBDT	건강한 피험자에서 자동 주사기 및 수동 시린지를 통한 투여 후 둘라글루티드의 비교 약동학 연구 / 단일 기관, 공개, 무작위 배정, 2-기간, 2-순서, 교차 시험
H9X-MC-GBDW	제 2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴 약동학에 대한 둘라글루티드 (LY2189265)의 영향을 평가 /다기관, 공개, 2-기간, 2-순서 교차 시험

2. 치료적 탐색 임상시험

시험번호	시험목적/디자인	피험자수/투여 용법·용량	결과
H9X-MC-GBCZ	일본인 제 2 형 당뇨병 환자에서 LY2189265가 2 주 헤모글로빈 A1c (HbA1c)에 미치는 용량 의존적인 영향 평가 /	145명 / 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg 주 1회 SC	• HbA1c의 베이스라인 대비 변화의 LS 평균에서 통계적으로 유의한 감소가 제 12 주 방문 시 (방문 7) 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg 용량 LY2189265 전체에 대해 위약 대비 입증 ($p < 0.001$). • 안전성 · TEAE는 모든 군에서 동등했고, TEAE 프로파일은 다른 임상 시험에서 이전에 보고된 결과와 유사(위장관 이상반응) · 저혈당증 발생에서 위약대비 통계적 차이 없음 · 증상정 또는 중증 저혈당 보고 없음
H9X-MC-GBCJ	제 2 형 당뇨병 과체중 및 비만 환자 (B M I 27~40kg/m2) 에서 16 주 당화 헤모글로빈 (HbA1c)의 베이스라인 대비 변화 평가 / 다기관, 반복 적정, 및 비-적정 용량, 위약 대조, 평행 설계군, 이중 눈가림, 외래 환자 시험	262명 / 1군 : 0.5 mg/week 4 주 → 1.0 mg/week 12 주 SC 2군 : 1.0 mg/week 16 주 간 SC 3군 : 1.0 mg/week 4 주 → 2.0 mg/week 12 주 간 SC 대조군 : 위약 16주 SC	• 16주 후 HbA1c 는 통계적 및 임상적으로 유의하게 감소: 1.0/2.0 mg 투여군에서 가장 큰 감소 : -1.52% • 약동학 - LY2189265 농도는 0.5에서 1 mg, 1에서 2 mg 으로 용량 적정 시 예상대로 증가 - 적정 없는 투여군에서 정상 상태 농도는 4 번째 투여 전 도달 - BMI가 증가하면 농도는 감소 • 안전성 - 이상반응은 군간 유의한 차이 없음. 위장관계(구역, 구토, 설사) 이상 반응이 가장 많음
H9X-MC-GBCK	생활 습관 개입만으로 치료 중인 제 2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절에 대한 LY2189265의 용량 의존적 영향 평가(12주 HbA1c) /	167 명 / 0.1, 0.5, 1.0, 1.5mg 주 1회 SC	• 베이스라인부터 12주 종료점까지 HbA1c 변화에 대한 LY2189265의 통계적으로 유의한 용량-효과를 나타냄 SMBG, FBG 변화는 용량 의존성 나타냄 • 안전성 - 시험 기간 중 보고된 TEAE 양상은 이전 시험과 유사 : 위장관계 이상반응의 발생이 가장 많음 - SAE : 4건

	다기관, 평행 디자인군, 무작위 배정, 16주(12주간 투여), 이중 눈가림, 위약 대조 시험		- 위장관계 이상반응(구역, 구토, 복통 및 설사) 발생비율 낮음(위약과 유사) - 시험군에서 p-amylase 및 lipase 증가 관찰 (급성 췌장염 또는 기타 이상반응과 관련 없음) - 4개의 시험군 중 3개 군(0.1-, 1.0- and 1.5-mg)에서 최초 투여 후 2주째에 위약에 비해 PR 간격의 일시적 연장, 이후 방문 및 종료 점에서는 군간에 차이가 없었음 - 저혈당 위험은 낮았으며, 군간에 차이는 관찰되지 않았다. 중증의 저혈당은 보고되지 않았다. - 용량 의존적 체중 감소 : 1.5mg 군에서 약 1.5kg 감소
H9X-MC-GBDN	제 2형 당뇨병(T2DM) 환자에서 활동 혈압 모니터링(ABPM)에 의해 측정한 1.5 및 0.75 mg의 둘라글루티드 투여시 <u>평균 24시간 수축기 혈압(SBP)의 베이스라인으로부터의 변화</u>가 16주에 위약에 비해 열등하지 않음을 입증 / 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행 디자인, 26주 투여, 위약 대조 시험	755 명 / 1.5 또는 0.75 mg 주 1회 SC	• 1.5 mg는 평균 24시간 SBP에 대하여 위약에 비해 열등하지 않음 - 둘라글루티드 1.5 mg은 16주(-2.8 mmHg) 및 26주(-2.7 mmHg)에 위약에 비해 평균 24시간 SBP를 유의하게 감소 • 두 용량 모두 16 및 26주 째 평균 24시간 DBP에 대하여 위약에 비해 열등하지 않음 (2.5mmHg의 비열등성 기준 이용) • HR - 0.75 mg 투여시 평균 24시간 HR의 비열등성 보임. 1.5mg 투여시 16주(2.84bpm) 및 26주(3.50bpm)째 약간 증가 • 혈당 강하제를 투여하고 있는 환자에게 추가로 둘라글루티드를 투여하였을 때 HbA1c의 유의한, 임상적으로 의미있는 감소가 관찰됨 • 안전성 - TEAT 양상은 이전 임상결과들과 유사 : 위장관계 이상반응(오심, 설사, 구토)이 가장 흔함(발생률 : 시험군 32%, 대조군 21%) - 사망 없음 - 시험군에서 amylase, p-amylase, lipase 증가 관찰(췌장염의 TEAE 또는 SAE 보고 없음) - 중증의 저혈당 사건 없음 - 저혈당 에피소드 발생율 : dulaglutide 1.5 mg 34%, dulaglutide 0.75 mg 32%, placebo 21% - 유의하고, 임상적으로 의미있는 체중 감소 관찰 : dulaglutide 1.5 mg: -1.85 kg; dulaglutide 0.75 mg: -0.86 kg at 26 weeks

3. 치료적 확증 임상시험 : 총 5건

(1) (H9X-MC-GBCF) 메트포르민 복용 제 2 형 당뇨병 환자에서 시타글립틴 대비 LY2189265 주 1 회 피하 투여의 유효성 및 안전성을 평가한 2/3 상 위약 대조 시험(2/3상)

- 설계 : 조정, 무단절 추정, 2/3 상, 외래 환자, 다기관, 무작위 배정, 위약 대조, 24 개월, 이중 눈가림, 평행 설계 임상 시험. 둘라글루타이드 용량 결정 후
- 목적 : 메트포르민 투여 제 2 형 당뇨병 (T2DM) 환자에서 12 개월 뒤 당 조절에 미치는 영향과 관련해 고용량 LY21289265 (이하 둘라글루타이드)의 영향을 시타글립틴 1 일 100 mg 투여와 비교.
- 시험대상자수 : 제 2형 당뇨병 환자 1566명
- 평가변수
  - 1차 유효성 평가변수 : 12 개월 시점 HbA1c의 베이스라인 대비 변화로서 둘라글루티드 1.5 mg 의 시타글립틴 대비 비 열등성 평가에 사용
  - 주요 2 차 평가변수 : 6 개월 및 12 개월 시점 HbA1c의 베이스라인 대비 변화
- 결과
  - 둘라글루티드 1.5 mg 투여는 12 개월 시점에 시타글립틴 대비 우월(최소 자승 [LS] 평균 차이 [95 % 신뢰 구간 (CI)]: -0.71 % [-0.88; -0.55]).둘라글루티드 용량 비교를 위한 모든 2 차 목적 역시 충족되었음. 둘라글루티드 1.5 mg 투여 환자에서 체중의 베이스라인 대비 변화는 24 개월까지 시타글립틴 대비 (LS 평균 차이 범위 -1.14 kg ~ -1.72 kg) 및 6 개월에 위약 대비 일관되게 더 컸음. 비 지속적인 GI 반응에 대해 균형을 이루어 수용 가능한 내약성 프로파일을 보였음.

(2) (H9X-MC-GBDA) 메트포르민 및 피오글리타존의 안정적 용량을 투여하는 제 2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절에 대한 2가지 용량의 LY2189265(1.5mg/week, 0.75mg/week) 또는 엑세나타이드의 영향을 비교한 무작위 배정, 위약 대조 시험(AWARD-1)(3상)

- 설계 :12개월 간, 제 3상, 외래 환자, 평행 디자인, 위약 대조, 활성 비교군 시험
- 목적 : 최대 내약량의 메트포르민 및 피오글리타존을 투여하고 있는 제 2형 당뇨병 환자에서 26주에 당화 혈색소 A1c(HbA1c)의 베이스라인으로부터의 변화에 대하여 위약과 비교한 둘라글루티드 1.5mg 주 1회 피하 주사의 우위를 입증하기 위함.
- 시험대상자수 : 980명
- 평가변수 :
  - 1차 유효성 평가 변수 : 26주에 HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화
  - 2차 유효성 평가변수: 전제된 시점에 HbA1c의 변화, 체중, 공복 혈청 글루코스(FSG), 8-point SMPG 프로파일; 전제된 시점에 목표 HbA1c <7% 및 ≤6.5%에 도달한 환자의 비율; 인슐린 민감도 및 베타 세포 기능의 지표, HOMA2-S 및 HOMA2-B.
- 결과 :
  - 둘라글루티드 1.5 mg 투여로 26주에 위약에 비해 HbA1c의 유의한 감소를 나타내었음(둘라글루티드 1.5mg과 위약간 LS 평균 차이, -1.05% [95% CI: -1.22, -0.88]; 조정된 단측 p<0.001).(1차 목적을 만족) 26주에, 모든 투여군의 환자들은 베이스라인에 비해 HbA1c의 유의한 LS 평균 감소를 나타내었다(모두 p<0.001); 감소는 둘라글루티드 1.5-mg 군 (-1.51%)에서 가장 컸고, 그

다음이 둘라글루티드 0.75-mg 군 (-1.30%), 엑세나타이드 b.i.d. 군 (-0.99%), 및 위약군이었음 (-0.46%). 이 시험의 주요 2차 유효성 목적도 모두 만족(조정된 단측 p<0.001, 둘라글루티드 1.5mg, 0.75mg의 엑세나타이드 및 위약과 비교한 모든 우위 및 비열등성 비교). 위장관 이상은 가장 흔하게 보고된 TEAE로, 둘라글루티드 1.5-mg 군에서 가장 높았음. 전체적으로 안전성 결과는 이전 둘라글루티드 시험에서와 일치하며, 새로운 안전성 문제는 없었음.

(3) (H9X-MC-GBD) 안정적 용량의 메트포르민 및 글리메피라이드를 투여하고 있는 제 2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절에 대한 LY2189265 2개 용량과 인슐린 글라진의 영향을 비교하기 위한 무작위 배정, 공개, 평행 디자인군, 비열등성 시험(AWARD-2)(3상)

- 설계 : 다기관, 평행 디자인-군, 무작위 배정, 78주 투여 시험
- 목적 : 메트포르민 및 글리메피라이드를 투여하고 있는 제 2형 당뇨병 환자에서(T2DM) 52주에 주 1회 둘라글루티드 1.5 mg 피하 주사의 당화 혈색소(HbA1c)에 대한 영향을(베이스라인으로부터의 변화) 인슐린 글라진 (목표까지 titration)과 비교
- 시험대상자수 : 제2형 당뇨병 환자 837명
- 평가변수

- 1차 유효성 평가변수 : 중앙 실험실에 의해 확인된 52주에 베이스라인으로부터의 HbA1c 변화

2차 유효성 평가변수 : HbA1c의 변화, HbA1c <7.0% 또는 ≤6.5%에 도달한 환자의 비율, FSG, 8-point SMPG profile, 체중, BMI, 베타 세포 기능 및 HOMA2-%B 및 HOMA2-%S로 평가된 인슐린 감수성 및 글루카곤

- 결과 :

- 1차 평가변수인 52주에 베이스라인으로부터의 HbA1c 변화 평가결과, 둘라글루티드 1.5 mg은 인슐린 글라진에 비해 열등하지 않았음.(이 시험의 1차 목적을 만족: 둘라글루티드 1.5 mg, -1.08%; 인슐린 글라진, -0.63%. 둘라글루티드 1.5mg - 인슐린 글라진에 대한 LS평균 투여군간 차이는(조정되지 않은 95% CI) -0.45% (-0.60%, -0.29%) (비열등성에 대한 조정된 p 값<.001). 이 시험에서 둘라글루티드에 대한 TEAE 프로파일은 다른 둘라글루티드 시험들에서 이전에 관찰된 것과 유사하였음.

(4) (H9X-MC-GBDC) 초기 제 2형 당뇨병에서 혈당 조절에 대한 LY2189265의 메트포르민과 비교한 영향 평가(AWARD-3: 당뇨병에서 LY2189265 매주 투여 평가-3)

- 설계 : 52주간, 제 3상, 다기관, 무작위 배정, 평행 디자인, 활성 비교군, 이중 눈가림, 이중 위약, 비열등성 단일 요법 시험
- 목적 : 제 2형 당뇨병(T2DM) 환자에서 26주에 베이스라인과 비교한 당화 혈색소 A1c(HbA1c) 변화에 대한 메트포르민과 비교한 피하 주사한 주 1회 LY2189265 (둘라글루티드) (1.5 mg)의 영향을 확인(비열등성 기준 0.4%)
- 시험대상자수 : 807명
- 평가변수 :

- 1차 유효성 평가 : 중앙 실험실에서 확인한 26주째 베이스라인으로부터의 HbA1c 변화

2차 유효성 평가 : HbA1c, FSG, 8-point SMPG 프로파일, 체중, BMI, 베타 세포 기능 그리고, HOMA2-%B 및 HOMA2-%S로 평가되는 인슐린 감수성 및 HbA1c <7.0%

또는 ≤6.5%에 도달한 환자의 백분율

• 결과 : 1차 목적인 둘라글루티드 1.5mg 대비 메트포르민의 비열등성은 만족하였음. 둘라글루티드 1.5 mg은 메트포르민에 비해 열등하지 않았음. HbA1c의 베이스라인에서 26주까지 최소 자승 평균 변화(ITT) 둘라글루티드 1.5 mg, -0.78%; 메트포르민, -0.56%; 둘라글루티드 - 메트포르민에 대한 LS 평균 투여군간 차이 (95% CI)는 -0.22%(-0.36%, -0.08%) (비열등성에 대한 조정된 p 값<0.001). 내약성 프로파일은 메트포르민과 유사하였으며, 위장관 이상은 가장 흔하게 보고된 TEAE였음.

(4) (H9X-MC-GBDC) 제 2형 당뇨병의 치료제로서 인슐린 리스프로와 병용한 LY2189265의 영향을 인슐린 리스프로와 병용한 인슐린 글라진과 비교. (AWARD-4: 당뇨병에서 LY2189265의 매주 투여 평가 - 4)

• 설계 : 식사 인슐린 리스프로와 병용으로(±메트포르민) 투여한 둘라글루티드1.5 mg 또는 0.75mg)의 안전성과 유효성을 인슐린 글라진과 비교 평가하기 위한 52주간, 제 3상, 평행 디자인, 활성 대조군, 외래 환자 시험

• 목적 :

- 1차 : 식사 인슐린 리스프로를 병용하는 제 2형 당뇨병(T2DM) 환자에서 26주에 헤모글로빈 A1c(HbA1c)에 대한 주 1회 1.5mg 둘라글루티드 (LY2189265) 피하 주사의 영향을 인슐린 글라진 (treated-to-target)과 비교

• 시험대상자수 : 884명

• 평가변수 : HbA1c의 변화; HbA1c <7% 및 ≤6.5%에 도달한 환자의 비율; 1회도 증상성 야간 저혈당을 나타내지 않고, HbA1c <7.0%에 도달한 환자의 비율(혈장 기준 글루코스 ≤70 mg/dL [3.9 mmol/L]) 또는 중증의 저혈당을 만족하는 기준에 의해 확인 등

• 결과 : 둘라글루티드 1.5 mg 군은 HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화에 대하여, 26주에 인슐린 글라진에 비해 비열등성(1차 목적) 및 우위에 대한 기준을 만족(조정된 단측 p 값 <.001). 26주에 둘라글루티드 1.5 mg 군의 인슐린 글라진과 비교한 차이에 대한 LS 평균 및 명목 95% CI: - 0.22% (-0.38, -0.07).

둘라글루티드 0.75 mg 군은 26주에 인슐린 글라진에 비해 비열등성 및 우위에 대한 기준을 만족. 26주에 둘라글루티드 0.75 mg과 인슐린 글라진 간의 차이에 대한 LS 평균 및 명목 95% CI: -0.17% (-0.33, -0.02). 또한 둘라글루티드 1.5 mg 및 둘라글루티드 0.75 mg 군은 HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화에 대하여 52주에 인슐린 글라진에 비해 우수. 둘라글루티드 1.5 mg 투여는 인슐린에 비해 저혈당 위험이 더 낮고, 유의한 체중 감소를 나타내었음. 둘라글루티드 0.75 mg + 리스프로 병용 요법은 인슐린 글라진 + 인슐린 리스프로에 비해 HbA1c의 유사한 감소를 나타내었으나, 체중 변화의 차이는 더 적었고, 저혈당 위험에서 차이는 없었음.

6.2. 가교자료

6.2.1. 가교시험(가교자료)

• ICH E5 Appendix D에 따른 인종적 감수성 평가 자료 제출

• 가교 자료

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
1	3상	GBCF	메트포르민을	제2형 당뇨병	한국인	시타글립티	유효성 결과

			투여하고 있는 T2DM 환자를 대상으로 시타글립틴과 주 1회 둘라글루타이드를 비교한 제 2/3상, 적응적, 추론적으로 연속적인, 확증적, 다기관, 무작위 배정, 24개월, 이중 눈가림, 이중 위약, 평행군, 임상 시험	환자	98명/전체 1098명	100mg 1일 1회 경구 복용 둘라글루티드 0.75mg 또는 1.5mg 주1회 SC	- 1차 평가변수인 HbA1c 의 변화치 등 한국인 환자에 대한 유효성 결과는 글로벌 모집단에 속한 모든 ITT 환자에서의 유효성 결과와 유사 안전성 분석 결과 - 전체적으로, 투여군 간에 TEAE 발생율, 종류 유사

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 2014. 9. 18. FDA 허가/2014. 11. 21. EMA 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 기준 및 시험방법에 관한 서류 국내 유사 제품과의 비교자료 제출