의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.10.29.</td><td>접수번호</td><td>20210248321</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국릴리(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">트루리시티4.5밀리그램/0.5밀리리터일회용펜(둘라글루타이드, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">둘라글루타이드</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제
함량 : 1 프리필드펜(0.5 밀리리터) 중 둘라글루타이드 4.5 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.10.31.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 차광보관, 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">해당사항 없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA(20.09.03), EMA(20.11.18)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 김남수</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품연구과</td><td>심사담당자</td><td>권오석, 김지원, 오우용, 정지원
손민지, 윤경은</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>조미나, 이경욱, 김은주</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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 치료에 사용해서는 안 된다.
- 이 약은 중증의 위 마비를 포함하여, 중증의 위장관 질병이 있는 환자에서 연구되지 않았으므로 이러한 환자에게 권장되지 않는다.

○ 용법·용량

1. 용량

1) 이 약의 권장되는 시작 용량은 피하주사로 주 1회 0.75mg이다. 이 용량은 부가적인 혈당조절을 위해 주 1회 1.5mg까지 증량한다. 만약 부가적인 혈당조절이 필요하다면, 최소 4주동안 1.5mg을 투여한 후, 용량을 주 1회 3mg까지 증량한다. 만약 부가적인 혈당조절이 필요하다면, 최소 4주동안 3mg을 투여한 후, 용량을 최대 용량인 주 1회 4.5mg까지 증량한다.

2) 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. 중요한 투여 지침

1) 이 약은 주 1회 투여해야 하며 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있다.

2) 이 약은 복부, 대퇴부 또는 상완부에 피하 주사한다.

3) 매 투여 시마다 주사 부위를 바꿔가며 투여한다.

3. 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

1. 경고

1) 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-1(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

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

임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 1건의 MTC가 보고되었다. 이 환자는 투여 전 칼시토닌 수준이 정상범위 상한(ULN)의 약 8배였다.치료 후 칼시토닌 수치가 상승한 C 세포 증식의 추가 사례가 심혈관계 결과 시험(REWIND)에서 보고되었다. 또 다른 글루카곤 유사 펩티드(GLP-1) 수용체 작용제인 리라글루티드를 투여받은 환자에서의 MTC 발생이 시판 후 조사 기간에 보고되었다. 이러한 보고된 데이터들만으로는 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. 의미있게 상승 된 혈청 칼시토닌 수치는 MTC를 시사할 수 있으며, MTC 환자들은 일반적으로 칼시토닌 수치가 50ng/L보다 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.

2) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 중대한 과민반응이 있는 환자

이 약은 둘라글루타이드 또는 이 약의 구성성분에 중대한 과민반응의 병력이 있는 환자에게는 사용하지 않는다. 이 약 사용 시 아나필락시스 반응 및 혈관부종을 포함한 중대한 과민반응이 보고되었다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 췌장염

이 약 1.5mg, 3mg, 또는 4.5mg 주 1회 투여를 평가한 임상 시험에서 판정된 사건들의 분석에 따르면, 이 약 1.5mg에 노출된 환자 중 1명(0.2%), 이 약 3mg에 노출된 환자 중 2명(0.3%), 그리고 이 약 4.5mg에 노출된 환자 중 3명(0.5%)에서 췌장염이 발생하였다.

이 약의 투여를 시작한 후 환자에게서 지속적인 중증의 복통을 보이는 췌장염의 징후 및 증상이 있는지 신중하게 관찰해야 한다. 복통의 경우 구토를 동반하기도 하며, 때로는 등통증으로 확산되기도 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.

2) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물과의 병용

인슐린 분비 촉진제(예. 설포닐우레아) 또는 인슐린과 병용하여 이 약을 투여하는 환자들은 중증의 저혈당을 포함한 저혈당의 위험이 증가할 수 있다. 이 저혈당의 위험은 설포닐우레아(또는 다른 병용 인슐린 분비 촉진제) 또는 인슐린의 용량 감소로 낮춰질 수 있다. 이러한 병용 약물을 사용 중인 환자에게 저혈당의 위험을 알리고 저혈당의 징후 및 증상을 교육한다.

3) 과민반응

이 약을 투여한 환자들에서 아나필락시스 반응 및 혈관부종을 포함한 중대한 과민반응의 시판 후 보고가 있었다. 과민반응이 발생하면 이 약의 투여를 중단한다. 즉시 치료기준에 따라 치료하고 징후와 증상들이 해결될 때까지 관찰한다. 이 약에 과민반응의 병력이 있는 환자들에게 사용하지 않는다.

다른 GLP-1 수용체 효능약에서도 아나필락시스 및 혈관 부종이 보고되었다. 다른 GLP-1 수용체 효능제 사용시 혈관부종 또는 아나필락시스의 병력이 있는 환자들은 이 약 사용시 아나필락시스를 나타낼 수 있을지 여부가 알려지지 않았으므로 이러한 환자들에 대해서는 주의해야 한다.

4) 급성 신장 손상

이 약을 포함한 GLP-1 수용체 작용제를 투여한 환자들에서 시판 후 급성신부전 및 만성신부전의 악화가 보고되었으며 이로 인해 혈액 투석을 필요로 한 경우도 있었다. 이러한 이상 사례의 일부는 기존에 알려진 신장병이 없는 환자들에서도 보고되었다. 보고된 이상사례의 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 사례를 보고한 신기능 장애 환자의 신기능을 모니터링 해야 한다.

5) 중증의 위장관 질환

이 약의 사용으로 위장관 이상사례를 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.

6) 당뇨성 망막병증 병력이 있는 환자의 당뇨성 망막병증 합병증

심혈관계 질환 또는 다중 심혈관 위험 인자가 있는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 중앙값 5.4년의 추적 관찰을 실시한 심혈관계 결과 시험에서, 당뇨성 망막병증 합병증이 이 약 1.5mg(1.9%) 및 위약(1.5%)을 투여한 환자에서 발생하였다. 이 사례들은 2차 종합 평가변수로서 전향적으로 확인되었다. 당뇨성 망막병증 합병증이 있는 환자 비율은 베이스라인에서 당뇨성 망막병증 병력이 있는 환자(이 약 8.5%, 위약 6.2%)에서 당뇨성 망막병증 병력이 없는 환자(이 약 1%, 위약 1%)보다 더 컸다.

혈당 조절의 급격한 개선은 당뇨성 망막병증의 일시적 악화와 관련이 있다. 당뇨성 망막병증 병력이 있는 환자는 당뇨성 망막병증의 진행을 모니터링해야 한다.

4. 약물이상반응

1) 임상 시험에서의 경험

(1) 이 약 0.75mg 및 1.5mg 용량에 대한 위약 대조 시험 통합 자료

표 1은 1670명의 환자에 대한 위약 대조 시험 통합 자료에서, 이 약을 투여한 환자의 5% 이상에서 발생하고 위약보다 더 흔하게 발생한 저혈당을 제외한 이상사례를 나타낸 것이다.

표 1: 위약-대조 시험 통합 자료에서 이 약을 투여한 환자의 5% 이상에서 발생한 이상사례

이상사례	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 이상사례를 보고한 환자의 수를 반영한 것이다.

위장관 이상사례

위약-대조 시험 통합 자료에서 위장관 이상사례는 이 약을 투여한 환자들에서 위약군에 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 이상사례로 투여를 중단한 비율이 더 높았다. 시험자들은 이 약 0.75mg 및 1.5mg의 투여 시 발생한 위장관 이상사례의 중증도를 각각 증례의 58%와 48%에서 "경도", 35%와 42%에서 "중등도", 7%와 11%에서 "중증"으로 분류하였다.

다음 이상사례들이 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) 이 약 3mg 및 4.5mg 용량

표 2는 이 약 1.5mg, 3mg, 또는 4.5mg을 메트포르민에 대한 추가 요법으로 주 1회 투여한 1842명의 환자 대상 임상 시험에서 36주 동안 모든 치료군에서 5% 이상 발생한 이상사례를 나타낸 것이다.

표 2: 36주 임상시험에서 이 약 1.5mg, 3mg, 또는 4.5mg을 투여한 환자의 5% 이상에서 발생한 이상사례[a]

이상사례	이 약 1.5mg (N=612) %	이 약 3mg (N=616) %	이 약 4.5mg (N=614) %
구역	13.4	15.6	16.4
설사	7.0	11.4	10.7
구토	5.6	8.3	9.3
소화불량	2.8	5.0	2.6

[a]백분율은 적어도 1회 이상 투여 후 발생한 이상사례를 보고한 환자의 수를 반영한 것이다.

(3) 이상사례 목록 표

제 2상 및 3상 임상 시험의 전체 기간 평가, 장기간 심혈관계 시험 및 시판후 보고서에 근거하여 다음 이상사례들이 확인되었다. 이상사례들은 신체 계통 기관별로 MedDRA 용어로 발생 빈도가 높은 순으로 표 2에 기재하였다. 각 발생 빈도 분류 내에서, 이상사례들은 빈도가 높은 순으로 제시한다. 이상사례의 빈도는 제 2상 및 제 3상 등록 시험에서 발생률에 근거하여 계산되었다.

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 사례들은 빈도가 높은 순으로 제시한다.

표 3: 이 약의 이상사례 빈도

신체 계통기관	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	드물게 발생	알려지지 않음
면역 체계 이상			과민증	아나필락시스 반응#	
대사 및 영양 이상	저혈당* (인슐린, 글리메피리드, 메트포르민†, 또는 메트포르민 + 글리메피리드와 병용 사용 시)	저혈당* (단일 요법 또는 메트포르민 + 피오글리타존과 병용 사용 시)	탈수		
위장관 이상	구역, 설사, 구토†, 복통†	식욕 감소, 소화불량, 변비, 고창, 복부 팽만, 위식도 역류성 질병, 트림		급성 췌장염, 위 배출 지연	비-역학적 장 폐색
간담도계 이상			담석증, 담낭염		
피부 및 피하조직 이상				혈관부종#	
전신 이상 및 투여 부위 이상		피로	주사부위 반응		
실험실 검사		동성 빈맥, 1도 방실 차단 (AVB)			

시판후 보고서에 근거함

* 기록된, 혈당이 3.9mmol/L 이하인 증상이 있는 저혈당

† 둘라글루타이드 1.5 mg 용량만 해당. 둘라글루타이드 0.75mg의 경우 이상사례가

그 다음 낮은 발생률 분류에서의 빈도를 만족하였다.

2) 기타 이상사례

(1) 저혈당

표 4에 위약 대조 임상 시험에서 저혈당 발생률을 요약하였다:

증상이 있거나 없는 혈당 <54mg/dL의 에피소드, 그리고 탄수화물, 글루카곤의 적극적 투여 또는 기타 소생적 조치를 위해 다른 사람의 도움을 요하는 에피소드로 정의되는 중증의 저혈당.

표 4: 위약 대조 시험에서 저혈당 발생률(%)

	위약	이 약 0.75mg	이 약 1.5mg
메트포르민에 대한 추가 요법			
(26주)	N=177	N=302	N=304
혈당 <54mg/dL인 저혈당	0	0.3	0.7
중증의 저혈당	0	0	0
메트포르민 + 피오글리타존에 대한 추가 요법			
(26주)	N=141	N=280	N=279
혈당 <54mg/dL인 저혈당	1.4	2.1	0
중증의 저혈당	0	0	0
글리메피리드에 대한 추가 요법			
(24주)	N=60	-	N=239
혈당 <54mg/dL인 저혈당	0	-	3.3
중증의 저혈당	0	-	0
인슐린 글라진 ± 메트포르민과의 병용 요법			
(28주)	N=150	-	N=150
혈당 <54mg/dL인 저혈당	9.3	-	14.7
중증의 저혈당	0	-	0.7%
SGLT2i± 메트포르민에 대한 추가 요법			
(24주)	N=140	N=141	N=142
혈당 <54mg/dL인 저혈당	0.7	0.7	0.7
중증의 저혈당	0	0.7	0

이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용 투여 시 저혈당이 비-분비촉진제 사용에 비해 더 흔하게 발생하였다. 78주간의 임상시험에서 저혈당(혈당 <54mg/dL)은 이 약 0.75mg 및 1.5mg을 각각 설포닐우레아와 병용 투여하였을 때, 환자의 20%와 21%에서 발생하였다. 중증의 저혈당은 이 약 0.75mg 및 1.5mg을 각각 설포닐우레아와 병용 투여하였을 때 환자의 0%와 0.7%에서 발생하였다.

52주 임상시험에서, 저혈당(혈당 <54mg/dL)은 이 약 0.75mg 및 1.5mg을 각각 식사 인슐린과 병용 투여하였을 때, 환자의 77% 및 69%에서 발생하였다. 중증의 저혈당은 이 약 0.75mg 및 1.5mg을 각각 식사 인슐린과 병용 투여하였을 때 환자의 2.7% 및 3.4%에서 발생하였다. 기저 인슐린 글라진과 병용 투여한 환자들에서 저혈당 발생률은 표3을 참고한다.

이 약 1.5mg, 3mg, 또는 4.5mg을 메트포르민에 대한 추가 요법으로 주 1회 투여한 환자 대상 임상 시험에서, 36주 동안의 저혈당(혈당 <54mg/dL) 발생률은 각각 1.1%, 0.3%, 그리고 1.1%였고, 중증의 저혈당 발생률은 각각 0.2%, 0%, 그리고 0.2%였다.

(2) 담석증 및 담낭염

중앙값 5.4년의 추적 관찰을 실시한 심혈관계 결과 시험에서, 사전 담낭 절제술의

경우를 조정한 후, 담석증이 이 약을 투여한 환자에서 0.62/100 patient-years, 위약을 투여한 환자에서 0.56/100 patient-years의 비율로 발생하였다. 급성 담낭염의 중증의 이상 사례가 이 약 및 위약을 투여한 환자에서 각각 0.5% 및 0.3% 보고되었다.

(3) 심박수 증가 및 빈맥과 관련된 이상사례

이 약 0.75mg 및 1.5mg 투여로 평균 심박수(HR)는 분당 2-4회(bpm) 증가하였다. 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.

(4) 과민반응

전신 과민 반응은 때때로 중증으로(예. 중증의 두드러기, 전신 발진, 안면 부종, 입술 부종) 임상 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 이상사례

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 이상사례가 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.

3) 면역원성

임상 시험에서, 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) 국외 시판 후 사용 경험

이 약 시판 후 사용 중 다음의 추가 이상사례가 보고되었다. 이러한 이상사례들은 불특정 크기의 집단에서 자발적으로 보고되었으므로, 일반적으로 이들의 빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과적 관련성을 확립하는 것은 불가능하다.

· 아나필락시스 반응, 혈관부종

· 때때로 투석을 요하는 급성 신부전 또는 만성 신부전 악화

5. 일반적 주의

1) 간장애 환자

다양한 정도의 간장애를 나타내는 환자에 대한 임상 약리 시험에서, 이 약의 약동학(PK)에서 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았다. 하지만, 경도, 중등도 또는 중증의 간장애 환자에 대한 임상 경험은 제한적이다. 따라서 이 약은 이들 환자 모집단에서 주의해서 사용해야 한다.

2) 신장애 환자

이 약은 중등도 내지 중증의 만성 신장 질환 환자를 대상으로 한 전용 시험을 포함하여, 다양한 정도의 신기능을 나타내는 환자에서 시험되었다. 이 시험들에서 신기능에 따른 안전성 또는 유효성의 전반적인 차이는 없었다.

말기 신장병(ESRD)을 포함한 신장병 환자에 대한 임상 약리 시험에서 임상적으로 유의한 둘라글루타이드 약동학의 변화는 관찰되지 않았다. 제 2형 당뇨병 및 중등도 내지 중증의 신장애가 있는 환자에 대한 52주간의 시험에서, 이 약 0.75mg 및 1.5mg 주 1회 투여의 PK 특성은 이전 임상 시험들에서 입증된 것과 유사하였다.

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

3) 위 마비

이 약은 위 배출 속도를 줄인다. 이 약은 기존의 위 마비 환자에 대하여 연구되지 않았다. 이 약은 위 마비 환자들에 주의해서 사용해야 한다.

6. 상호작용

1) 경구 약물

이 약은 위 배출 속도를 지연시키므로 병용 투여된 경구 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있다. 위 배출 지연은 용량 의존적이지만, 이 약의 더 높은 용량까지 권장된 용량 증량방식을 따른다면 약화된다. 지연은 첫 투여 후 가장 크고, 후속 투여 시에는 감소한다. 임상 약리 시험에서 이 약 1.5mg은 시험한 경구 약물의 흡수에 임상적으로 관련된 수준까지 영향을 미치지 않았다. 이 약 3mg 및 4.5mg 용량에 대한 임상 시험에서 병용 약물 사용에 대한 경험은 제한적이다.

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

1) 임부에 대한 투여

(1) 위험 요약

임신한 여성에 대한 이 약의 제한적 데이터만으로는 이 약의 주요 출생 결함 및

유산과 관련된 위험성을 확인하기에 충분하지 않다. 임신시 당뇨가 잘 조절되지 않는 위험성에 대해 임상적으로 고려해야 한다. 동물 생식 시험에 근거할 때, 임신 중 둘라글루타이드에 대한 노출은 태아에게 위험할 수 있다.

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

HbA1c가 7%를 초과하는 임신 전 당뇨가 있는 여성에서 주요 출생 결함의 배경 위험률은 6-10%로 예상되며, HbA1c가 10%를 넘는 여성에서는 20-25%로 높게 보고되었다. 이러한 집단에서 유산의 추정된 배경 위험률은 알려지지 않았다.

(2) 임상적 고려 사항

질병과 관련된 모체 및/또는 배아/태아 위험성

임신 중 잘 조절되지 않는 당뇨병은 당뇨병성 케톤산증, 임신중독증, 자연 유산, 조산 및 분만 합병증에 대한 모체 위험을 증가시킨다. 잘 조절되지 않는 당뇨병은 태아에 대한 주요 출생 결함, 사산 및 거구증과 관련된 질병의 위험을 증가시킨다.

2) 수유부에 대한 투여

인체 유즙에서 둘라글루타이드의 존재, 수유를 받는 영아에 미치는 영향 또는 유즙 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 투여를 받은 수유 중인 동물의 유즙에서 둘라글루타이드의 존재는 확인되지 않았다. 이 약에 대한 수유부의 임상적 요구 및 이 약 또는 수유부의 기저 질환으로 인해 수유를 받는 영아에게 미칠 수 있는 모든 잠재적인 유해한 영향과 함께, 발달 및 건강에 대한 수유의 유익성을 고려해야 한다.

3) 소아에 대한 투여

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

4) 고령자에 대한 투여

혈당 조절 시험에서, 베이스라인 기준으로 620명(18.6%)의 이 약 투여 환자들이 만 65세 이상이었고, 65명(1.9%)의 이 약 투여 환자들이 만 75세 이상이었다.

REWIND 시험의 이 약 1.5mg 치료군에서, 베이스라인 기준으로 총 2619명(52.9%)의 환자들이 만 65세 이상이었고, 484명(9.8%)의 환자들이 만 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 경도 또는 중등도의 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

1) 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.

2) 주 1회 투여 일정의 변경

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

3) 중요한 투여 지침

(1) 사용 전에 이 약을 육안으로 관찰한다. 투명하고 무색으로 보여야 한다. 입자 물질이나 변색이 보이면 이 약을 사용하면 안 된다.

(2) 이 약을 인슐린과 함께 사용할 때, 별도의 주사로 투여하고, 절대 혼합하면 안 된다. 이 약과 인슐린을 동일한 신체 부위에 주사하는 것은 허용되지만, 주사하는 위치가 서로 인접해서는 안 된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

3) 이 약은 2°C 내지 8°C에 냉장 보관해야 한다.

4) 필요한 경우 각각의 1회용 펜은 총 14일 이하의 기간 동안 30°C를 넘지 않는 실온에 보관할 수 있다.

5) 냉동하지 않는다. 냉동된 경우 이 약을 사용하지 않는다.

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

11. 기타

1) 비임상 생식발생독성

기관 형성 기간에 둘라글루타이드를 투여한 임신 중인 랫드에서 최대 권장 인체 용량(MRHD)인 4.5mg/주 투여 시 인체 노출의 6배 이상의 전신 노출에서, 조기 배아 사망, 태자 성장 감소, 및 태자 비정상이 발생하였다. 기관 형성 기간에 둘라글루타이드를 투여한 임신한 토끼에서, MRHD에서의 인체 노출의 5배 노출에서 주요 태자 비정상이 발생하였다. 동물에서 배아/태자에 미치는 유해한 영향은 둘라글루타이드의 약리 작용에 따른 모체 체중 및 사료 소비량 감소와 관련하여 발생하였다.

기관 형성 기간에 3일마다 0.49, 1.63 또는 4.89mg/kg 둘라글루타이드를 피하 투여한 임신한 랫드에서 전신 노출은 혈장 시간-농도 곡선하 면적(AUC) 비교에 근거할 때, 4.5mg/주의 최대 권장 인체 용량(MRHD)의 각각 2, 6, 및 18배 인체 노출에 해당하였다. 둘라글루타이드의 약리 작용에 따른 모체의 사료 소비량 감소 및 체중 증가율 감소와 관련된 태자 체중의 감소가 ≥1.63mg/kg에서 관찰되었다. 불규칙적 골화 및 착상 후 소실 증가도 4.89mg/kg에서 관찰되었다.

기관 형성 기간에 3일마다 0.04, 0.12, 또는 0.41mg/kg 둘라글루타이드를 피하 투여한 임신한 토끼에서, 전신 노출은 혈장 AUC 비교에 근거하였을 때, MRHD에서의 인체 노출의 0.5, 2, 및 5배를 나타내었다. 0.41mg/kg에서 둘라글루타이드의 약리 작용에 의한 모체의 사료 소비량 감소 및 체중 증가율 감소와 관련하여 태자의 폐 엽 무발생의 내장 기형 및 척추 및/또는 늑골의 골격 기형이 관찰되었다.

0.2, 0.49 또는 1.63mg/kg을 착상 시점부터 수유기까지 3일마다 피하 투여한 F0 모체 랫드에 대한 주산기-수유기 시험에서, 임신한 랫드의 전신 노출은 혈장 AUC 비교에 근거할 때, MRHD에서의 인체 노출의 1, 2, 및 7배였다. 1.63mg/kg의 둘라글루타이드를 투여한 F0 모체 랫드의 F1 자손은 출생부터 수컷의 경우 생후 63일까지 암컷의 경우 생후 84일까지 통계적으로 유의하게 더 낮은 평균체중을 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 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.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 둘라글루타이드를 함유하며, 이는 인체 GLP-1 수용체 작용제로, 내인성 인체 GLP-1(7-37)과 아미노산 서열이 90% 일치한다. 둘라글루타이드는 췌장 베타 세포의 adenylyl cyclase에 결합된 막 결합 세포 표면 수용체인 GLP-1 수용체를 활성화시킨다. 둘라글루타이드는 베타 세포에서 세포 내 cyclic AMP (cAMP)를 증가시켜 혈당 의존적 인슐린 분비를 유도한다. 둘라글루타이드는 또한 글루카곤 분비를 감소시키고, 위 배출을 늦춘다.

2) 약력학적 정보

이 약은 제 2형 당뇨병 환자에서 공복 혈당을 낮추고 식후 혈당(PPG) 농도를 감소시킨다. 단회 투여 후 공복 및 식후 혈당 감소를 관찰할 수 있다.

공복 및 식후 혈당

제 2형 당뇨병 환자에 대한 임상 약리 시험에서, 이 약 주 1회 투여 시 위약 대비 공복 및 2시간 식후 혈당 농도와 식후 혈청 혈당 AUC 증가량의 감소를 나타냈다 (각각 -25.6 mg/dL, -59.5 mg/dL, -197 mg*h/dL); 이러한 효과는 1.5mg 용량을 6주 투여한 후 지속되었다.

제 1기 및 제 2기 인슐린 분비

제 1기 및 제 2기 인슐린 분비는 이 약을 투여한 제 2형 당뇨병 환자에서 위약에 비해 증가하였다.

인슐린 및 글루카곤 분비

이 약은 혈당 의존적 인슐린 분비를 자극하며, 글루카곤 분비를 감소시킨다. 단독요법 시험에서, 이 약 0.75 mg 및 1.5 mg 주 1회 투여 결과, 공복 인슐린을 베이스라인에서 26주까지 각각 35.38 및 17.50 pmol/L 증가시켰고, C-펩타이드 농도를 각각 0.09 및 0.07 nmol/L 증가시켰다. 동일한 시험에서, 공복 글루카곤 농도는 이 약 0.75mg 및 1.5mg에서 각각 베이스라인에 비해 1.71 및 2.05 pmol/L 감소하였다.

위 운동성

둘라글루타이드는 위 배출을 지연시킨다. 위 배출 지연은 용량 의존적이지만, 이 약의 더 높은 용량까지 적절한 용량 증량방식을 따른다면 약화된다. 이러한 지연은 첫 번째 투여 후 가장 크며, 이후 투여 시 감소한다.

심장 전기생리학 (QTc)

완전 QTc 시험에서 심장 재분극에 대한 둘라글루타이드의 영향이 시험되었다. 둘라글루타이드는 4 및 7mg의 용량에서 QTc 연장을 일으키지 않았다. 최대 권장 용량은 주 1회 4.5mg이다.

3) 약동학적 정보

둘라글루타이드의 약동학은 건강한 시험대상자와 제 2형 당뇨병 환자 간에 유사하다. 피하 투여 후, 정상 상태에서 둘라글루타이드의 최대 혈장 농도까지 걸리는 시간의 범위는 24시간에서 72시간까지이며, 중앙값은 48시간이다. 정상 상태에 도달한 후, 축적비는 약 1.56이었다. 정상 상태 혈장 둘라글루타이드 농도는 주 1회 투여 후 2 내지 4주 사이에 도달되었다. 피하 투여 부위(복부, 상완 및 대퇴)는 둘라글루타이드 노출에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

흡수 - 단회 0.75 mg 및 1.5 mg의 피하 투여 후 둘라글루타이드의 평균 절대 생체이용률은 각각 65% 및 47%였다. 구체적으로 연구되지는 않았으나, 3mg 및 4.5mg 용량에서 절대 피하 생체 이용률은 1.5mg과 유사한 것으로 추정되었다. 둘라글루타이드 농도는 0.75mg에서 4.5mg까지 거의 용량에 비례하여 증가하였다.

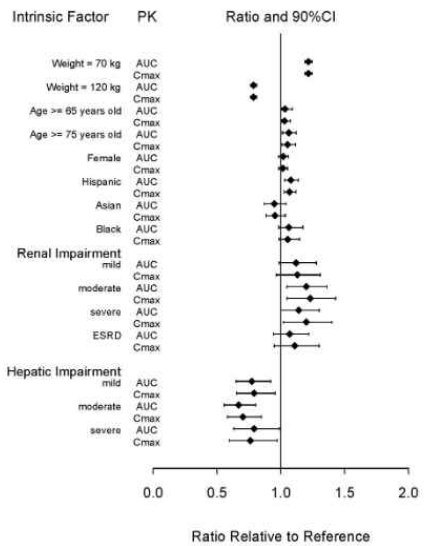
분포 - 겉보기 집단 평균 중심 분포 용적은 3.09 L였으며, 겉보기 집단 평균 말초 분포 용적은 5.98 L였다.

대사 - 둘라글루타이드는 일반 단백질 이화 경로에 의해 그 성분 아미노산으로 분해될 것으로 추정된다.

배설 - 둘라글루타이드의 겉보기 집단 평균 청소율은 0.142 L/h였다. 둘라글루타이드의 소실 반감기는 약 5일이었다.

특수 집단

연령, 성별, 인종, 민족, 체중 또는 신장 또는 간 장애의 내인적 인자는 그림 1에 나타나있는 바와 같이 둘라글루타이드의 PK에 임상적으로 관련된 영향을 나타내지 않는다.



약어: AUC = area under the time-concentration curve(시간-농도 곡선 하 면적); CI = confidence interval(신뢰 구간); Cmax = maximum concentration(최대 농도); ESRD = end-stage renal disease(말기 신장병); PK = pharmacokinetics(약동학).

주: 체중, 연령, 성별 및 인종 비교를 위한 표준 수치는 각각 93kg, 만 56세, 남성, 백인이다; 신장 및 간 장애 자료에 대한 표준군은 각 임상 약리 시험으로부터 정상의 신장 및 간 기능을 가진 시험대상자이다. 그래프에 표시된 체중 수치는(70 및 120kg) PK 집단에서 체중의 10 분위 및 90분위이다.

그림 1: 둘라글루타이드 약동학에 대한 내인적 인자의 영향.

신장- 둘라글루타이드 전신 노출은 경도, 중등도, 중증 및 ESRD 신 장애 하위군에서 정상 신기능을 가진 시험대상자에 비해 20, 28, 14 및 12% 증가하였다. Cmax 증가에 해당하는 수치는 각각 13, 23, 20 및 11%였다(그림 1). 또한, 제 2형 당뇨병이 있으면서 중등도 내지 중증의 신 장애가 있는 환자들에 대한 52주간 임상 시험에서, 이 약 0.75mg 및 1.5mg 주 1회 투여의 PK 특성은 이전 임상 시험에서 확인된 것과 유사하였다.

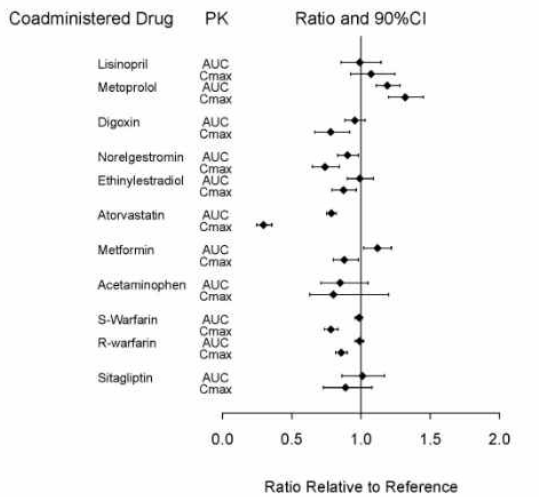
간 - 둘라글루타이드의 전신 노출은 경도, 중등도, 중증 간 장애 군에서 정상 간 기능을 가진 시험대상자에 비해 23, 33 및 21% 감소하였으며, Cmax 는 유사한 크기로 감소하였다(그림 1).

약물 상호작용

둘라글루타이드 1.5mg의 PK에 대한 병용 약제의 잠재적 영향 및 병용 약제의 PK에 대한 둘라글루타이드 1.5mg의 잠재적 영향은 건강한 시험대상자, 제 2형 당뇨병 환자 및 고혈압 환자에 대한 여러 개의 단회 투여 및 반복 투여 시험에서 연구되었다.

둘라글루타이드가 다른 약물의 약동학에 영향을 미칠 가능성

둘라글루타이드는 위 배출을 늦추며, 그 결과, 경구로 투여하는 병용 약제의 흡수 정도와 속도를 감소시킬 수 있다. 임상 약리 시험에서, 둘라글루타이드 1.5mg 용량은 시험한 경구 투여 약물의 흡수에 임상적으로 관련된 수준으로 영향을 미치지 않았다. 위 배출 지연은 용량 의존적이지만, 이 약의 더 높은 용량까지 권장된 용량 증량방식을 따른다면 약화된다. 이러한 지연은 첫 번째 투여 후 가장 크며, 이후 투여 시 감소한다. 이러한 상호작용의 크기를 나타내는 PK 평가는 그림 2에 나타나 있다.



약어: AUC = area under the time-concentration curve(시간-농도 곡선 하 면적); CI = confidence interval(신뢰 구간); Cmax = maximum concentration(최대 농도); PK = pharmacokinetics(약동학).

주: 대조군은 병용 약제를 단독 투여한 군이다

그림 2: 병용 투여된 약물의 약동학에 대한 둘라글루타이드 1.5mg의 영향.

병용 약제가 둘라글루타이드의 약동학에 영향을 미칠 가능성

임상 약리 시험에서, 단회 둘라글루타이드 1.5 mg를 정상 상태 시타글립틴 100 mg과 병용 투여한 결과, 둘라글루타이드 AUC 및 Cmax를 약 38% 및 27% 증가시켰으며, 이는 임상적으로 관련성이 없는 것으로 판단된다.

4) 임상시험 정보

(1) 제 2형 당뇨병이 있는 성인에 대한 혈당 조절 임상 시험

이 약은 단독 요법으로 그리고 메트포르민, 설포닐우레아, 메트포르민 및 설포닐우레아, 메트포르민 및 치아졸리딘디온, 메트포르민을 병용하거나 병용하지 않는 조건의 나트륨-포도당 공동 수송체-2 억제제(SGLT2i), 메트포르민을 병용하거나 병용하지 않는 조건의 기저 인슐린, 그리고, 메트포르민을 병용하거나 병용하지 않는 조건의 식사 인슐린과 병용으로 연구되었다. 이 약은 제 2형 당뇨병 환자 및 중등도 내지 중증의 신장애 환자에서도 연구되었다.

메트포르민에 추가로 이 약을 4.5mg 용량까지 투여한 한 시험에서 용량 증가가 실시되었다. 기타 모든 임상 시험들에서는 용량 증가 없이 이 약 0.75mg 및 1.5mg을 평가하였다. 환자들은 시험 기간 동안 0.75mg 또는 1.5mg으로 시작하여 이를 유지하였다.

제 2형 당뇨병 환자들에서, 이 약은 위약에 비해 HbA1c의 베이스라인으로부터 감소를 나타냈다. 인구학적 하위군 간에(연령, 성별, 인종/민족, 당뇨병 유병 기간) 혈당에 대한 효과에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

단독 요법

1차 종료점이 26주인 이중 눈가림 시험에서, 식이 및 운동으로 또는 식이 및 운동과 최대 용량 이하의 한 가지 혈당강하제로 적절히 치료되지 않은 807명의 환자가 무작위 배정되어, 2주의 휴약 후 이 약 0.75mg 주 1회, 이 약 1.5 mg 주 1회, 또는 메트포르민 1500 내지 2000 mg을 매일 투여하였다. 무작위 배정된 집단의 75%는 스크리닝 방문시 한 가지의 혈당강하제 투여를 받고 있었다. 이전에 혈당 강하제 투여를 받은 대부분의 환자들은 중앙값 1000mg 용량으로 메트포르민(~90%)을 매일 투여받았고, 약 10%는 설포닐우레아를 투여받고 있었다.

환자들의 평균 연령은 만 56세였고, 제 2형 당뇨병 유병 기간 평균은 3년이었다. 44%가 남성이었고, 인종은 백인, 흑인, 아시아인이 각각 시험 집단의 74%, 7% 및 8%를 차지하였다. 시험 집단의 29%는 미국인이었다.

이 약 0.75 mg 및 1.5 mg 주 1회 투여 결과 26주에 HbA1c의 베이스라인으로부터의 감소를 나타냈다(표 5). 이 약 0.75mg 및 1.5mg과 메트포르민 간에 관찰된 각각의 효과 크기의 차이는 전제된 비-열등성 기준 0.4%를 벗어났다.

표 5: 이 약 단독 요법 시험에서 26주 결과[a]

	26-주 1차 시점		
	이 약 0.75 mg	이 약 1.5 mg	메트포르민 1500-2000 mg
치료의향(Intent-to-Treat, ITT) 집단 (N)‡	270	269	268
HbA1c (%) (평균)			
베이스라인	7.6	7.6	7.6
베이스라인으로부터의 변화b	-0.7	-0.8	-0.6
공복 혈청 혈당 (mg/dL) (평균)			
베이스라인	161	164	161
베이스라인으로부터의 변화b	-26	-29	-24
체중 (kg) (평균)			
베이스라인	91.8	92.7	92.4
베이스라인으로부터의 변화b	-1.4	-2.3	-2.2

약어: HbA1c = 헤모글로빈 A1c.

[a] 치료의향(Intent-to-treat) 집단. 누락 자료의 처리를 위해 이전 관찰치 적용 분석법(Last observation carried forward, LOCF)이 사용되었다. 26주에, 1차 유효성은 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg 및 메트포르민에 무작위 배정된 자들의 각각 10%, 12%, 및 14%에 대해 누락되었다.

[b] 베이스라인 수치 및 기타 층화 인자에 대하여 조정된 최소 자승 평균.

‡ 분석에 포함된 시험대상자들은 적어도 1회 이상 베이스라인 후 평가가 있는 ITT 모집단에 속한 하위군이다. 1차 분석은 각 투여군에 265명이 포함되었다.

병용 요법

메트포르민에 대한 추가 요법

1차 종료점이 52주인 위약 대조, 이중 눈가림 시험에서, 972명의 환자가 무작위 배정되어, 위약, 이 약 0.75mg 주 1회, 이 약 1.5mg 주 1회 또는 시타글립틴 100mg/일(26주 후, 위약 투여군 환자들은 나머지 시험 기간 동안 눈가림된 시타글립틴 100 mg/day을 투여하였다)을 투여하였으며, 모두 메트포르민에 대한 추가 요법으로 투여되었다. 무작위 배정은 6주의 혈당 안정화 기간이 뒤따르는 메트포르민 적정(titration) 기간을 허용하기 위해, 11주의 준비 기간 후에 실시되었다. 환자들의 평균 연령은 만 54세였고, 제 2형 당뇨병 유병 기간 평균은 7년이었다. 48%가 남성이었고, 인종은 백인, 흑인, 아시아인이 각각 53%, 4%, 및 27%였다. 시험 집단의 24%가 미국인이었다.

26주 위약 대조 시점에, HbA1c의 변화는 위약, 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg, 및 시타글립틴 군 각각에서 0.1%, -1.0%, -1.2%, 및 -0.6%였다. HbA1c <7.0%에 도달한 환자의 백분율은 위약, 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg, 및 시타글립틴에 대하여 각각 22%, 56%, 62%, 및 39%였다. 26주에, 평균 체중 감소는 위약, 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg, 및 시타글립틴 군에서 각각 1.4 kg, 2.7 kg, 3.0 kg, 및 1.4 kg였다. 공복 혈당의 평균 감소는 위약, 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg, 및 시타글립틴 군에서 각각 9 mg/dL, 35 mg/dL, 41 mg/dL, 및 18 mg/dL였다.

모두 메트포르민과 병용 조건으로, 이 약 0.75 mg 및 1.5 mg의 주 1회 투여 결과, 위약(26주) 및 시타글립틴(26주 및 52주)에 비해 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 나타냈다(표 6, 그림 3).

표 6: 메트포르민에 대한 추가 요법으로 사용하였을 때, 시타글립틴과 비교한 이 약의 52주 결과[a]

	52-주 1차 시점		
	이 약 0.75 mg	이 약 1.5 mg	시타글립틴 100 mg
치료의향(Intent-to-Treat, ITT) 집단 (N)‡	281	279	273
HbA1c (%) (평균)			
베이스라인	8.2	8.1	8.0
베이스라인으로부터의 변화[b]	-0.9	-1.1	-0.4
시타글립틴과의 차이[b] (95% CI)	-0.5 (-0.7, -0.3)††	-0.7 (-0.9, -0.5)††	-
HbA1c <7.0%인 환자의 백분율	49##	59##	33
공복 혈장 혈당 (mg/dL) (평균)			
베이스라인	174	173	171
베이스라인으로부터의 변화[b]	-30	-41	-14
시타글립틴과의 차이[b] (95% CI)	-15 (-22, -9)	-27 (-33, -20)	-
체중 (kg) (평균)			
베이스라인	85.5	86.5	85.8
베이스라인으로부터의 변화[b]	-2.7	-3.1	-1.5
시타글립틴과의 차이[b] (95% CI)	-1.2 (-1.8, -0.6)	-1.5 (-2.1, -0.9)	-

약어: HbA1c = 헤모글로빈 A1c.

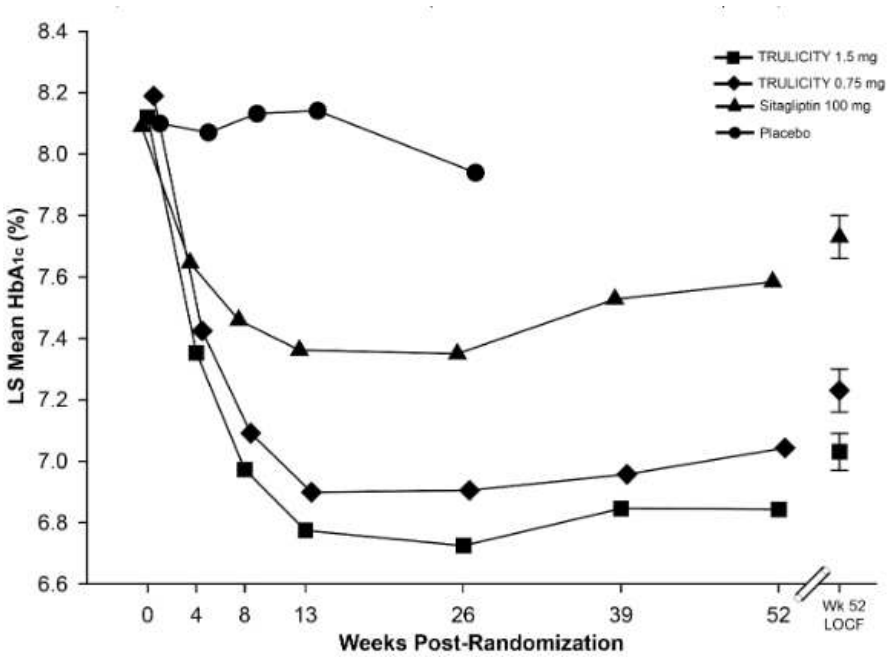
[a] 이 시험의 용량 결정 기간 후 무작위 배정된 모든 ITT 환자. 누락 자료의 처리를 위해 이전 관찰치 적용 분석법(Last observation carried forward, LOCF)이 사용되었다. 52주에, 1차 유효성은 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg 및 시타글립틴 군에 무작위 배정된 자들의 각각 15%, 19%, 및 20%에 대해 누락되었다.

[b] 베이스라인 수치 및 기타 층화 인자에 대하여 조정한 최소 자승 평균.

‡ 분석에 포함된 시험대상자들은 적어도 1회 이상 베이스라인 후 평가가 있는 ITT 모집단에 속한 하위군이다. 1차 분석에는 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg 및 시타글립틴 군에 무작위 배정된 276명, 277명, 및 270명이 포함되었다.

†† 시타글립틴과 비교한 이 약의 우월성을 HbA1c에 대해서만 평가한 다중도 조정 단측 p값 <0.001

HbA1c <7.0%에 대해서만 평가하였을 때, 시타글립틴과 비교한 이 약의 p 값 <0.001



관찰된 자료가 있는 시험대상자 수			
위약	139	108	
이 약 0.75 mg	281	258	238
이 약 1.5 mg	279	249	225
시타글립틴	273	241	219

베이스라인 HbA1c 및 국가에 대하여 조정한 평균 HbA1c.

그림 3: 매 시점(ITT, MMRM) 및 52주(ITT, LOCF)의 조정된 평균 HbA1c

메트포르민에 대한 이 약 3 mg 및 4.5 mg 추가 요법

1차 종료점이 36주인 평행군, 이중 눈가림 시험에서, 총 1842명의 환자들이 모두 메트포르민에 대한 추가 요법으로 이 약 1.5 mg, 이 약 3 mg, 또는 이 약 4.5 mg 주 1회 요법에 1:1:1로 무작위 배정되었다 (NCT03495102).

무작위 배정 후, 모든 환자들은 이 약 0.75 mg을 주 1회 투여받았다. 환자가 배정된 시험 용량(1.5 mg, 3 mg, 또는 4.5 mg)에 도달할 때까지 4주마다 용량을 그 다음 높은 용량으로 증가시켰다. 환자들은 시험 기간 동안 배정된 시험 용량을 유지하였다.

환자들의 평균 연령은 만 57.1 세였고, 제 2형 당뇨병의 평균 유병 기간은 7.6 년이었다. 51.2%는 남성이었고, 인종은 백인, 흑인 및 아시아인이 각각 85.8%, 4.5%, 및 2.4%였다. 시험 집단의 27.6%가 미국인이었다.

36주에, 이 약 4.5 mg 투여 결과 이 약 1.5mg 투여에 비해 통계적으로 유의한 HbA1c 및 체중의 감소를 나타냈다(표 7 및 그림 4).

표 7: 메트포르민에 대한 추가 요법으로 이 약 1.5 mg을 3 mg 및 4.5 mg과 비교한 36주 결과[a]

	36주 1차 시점		
	이 약 1.5 mg	이 약 3 mg	이 약 4.5 mg
치료의향(Intent-to-Treat, ITT) 집단 (N)	612	616	614
HbA1c (%) (평균)			
베이스라인	8.6	8.6	8.6
베이스라인으로부터의 변화[b]	-1.5	-1.6	-1.8
1.5mg과의 차이[b] (95% CI)		-0.1 (-0.2, 0.0)	-0.2 (-0.4, -0.1)^
HbA1c <7.0%인 환자의 백분율[c]	50	56	62
공복 혈청 혈당 (mg/dL) (평균)			
베이스라인	185	184	183
베이스라인으로부터의 변화[b]	-45	-46	-51
1.5mg과의 차이[b] (95% CI)		-2 (-7, 3)	-6 (-11,-2)
체중 (kg) (평균)			
베이스라인	95.5	96.3	95.4
베이스라인으로부터의 변화[b]	-3.0	-3.8	-4.6
1.5mg과의 차이[b] (95% CI)		-0.9(-1.4, -0.4)	-1.6(-2.2, -1.1)^^

약어: HbA1c = 헤모글로빈 A1c.

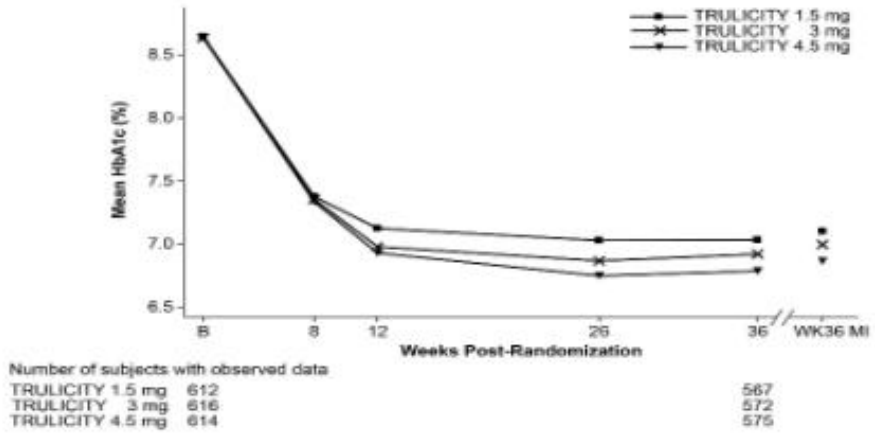
[a] 치료 의향(Intent-to-treat) 집단. 36주에, 1차 유효성은 이 약 1.5 mg, 이 약 3 mg, 및 이 약 4.5 mg을 투여한 자들의 각각 7%, 7% 및 6%에서 누락되었다.

[b] 베이스라인 수치 및 기타 층화 인자에 대하여 조정한 최소 자승 평균. 누락 자료는 다중 대체법으로 대체하였다.

[c] 36주에 HbA1c 자료가 누락된 환자들은 HbA1c 목표를 달성하지 못한 것으로 간주되었다.

^ 이 약 1.5mg과 비교한 우월성 p=0.0001, 전체 제 1형 오류 통제.

^^ 이 약 1.5mg과 비교한 우월성 p<0.0001, 전체 제 1형 오류 통제.



관찰된 자료가 있는 시험대상자 수		
이 약 1.5 mg	612	567
이 약 3 mg	616	572
이 약 4.5 mg	614	575

36주에 계획된 방문에 관찰된 평균 HbA1c 및 확인된 탈락 다중 대체(MI)에 근거한 추정치.

그림 4: 매 시점(ITT) 및 36주(ITT, MI)의 평균 HbA1c

설포닐우레아에 대한 추가 요법

24주 위약 대조, 이중 눈가림 시험에서, 299명이 무작위 배정되어, 글리메피리드에 대한 추가 요법으로 위약 또는 이 약 1.5mg을 주 1회 투여받았다. 환자들의 평균 연령은 만 58세였고, 제 2형 당뇨병 유병 기간 평균은 8년이었다. 44%가 남성이었고, 인종은 백인, 흑인, 아시아인이 각각 83%, 4%, 2%였다. 시험 집단의 24%가 미국인이었다.

24주에, 이 약 1.5mg의 주 1회 투여 결과 위약에 비해 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 나타냈다(표 8).

표 8: 글리메피리드에 대한 추가 요법으로 이 약을 위약과 비교한 24주 결과[a]

	24-주 1차 시점	
	위약	이 약 1.5 mg
치료의향(Intent-to-Treat, ITT) 집단 (N)	60	239
HbA1c (%) (평균)		
베이스라인	8.4	8.4
베이스라인으로부터의 변화[b]	-0.3	-1.3
위약과의 차이[b] (95% CI)		-1.1 (-1.4, -0.7)††
HbA1c <7.0%인 환자의 비율[c]	17	50††
공복 혈청 혈당 (mg/dL) (평균)		
베이스라인	175	178
베이스라인으로부터의 변화[b]	2	-28
위약과의 차이[b] (95% CI)		-30 (-44, -15)††
체중 (kg) (평균)		
베이스라인	89.5	84.5
베이스라인으로부터의 변화[b]	-0.2	-0.5
위약과의 차이[b] (95% CI)		-0.4 (-1.2, 0.5)

약어: HbA1c = 헤모글로빈 A1c.

[a] 치료 의향(Intent-to-treat) 집단. 구제 요법 시작 후 자료는 누락된 것으로 처리된다.

24주에, 1차 유효성은 이 약 1.5 mg 및 위약에 무작위 배정된 자들의 각각 10% 및 12%에 대해 누락되었다.

[b] 베이스라인 수치 및 기타 층화 인자에 대하여 조정된 ANCOVA로부터의 최소 자승 평균. 24주 자료가 누락된 시험대상자에 대하여 치료 효과의 소멸을 모델링하기 위해 베이스라인 수치와 관련하여 위약 다중 대체가 사용되었다.

[c] 24주에 HbA1c 자료가 누락된 환자들은 비-반응자로 간주되었다.

†† 위약과 비교한 이 약 1.5mg의 우월성에 대하여 $p<0.001$, 전체 제 1형 오류 통제.

메트포르민 및 치아졸리딘디온에 대한 추가 요법

1차 종료점이 26주인 위약 대조 시험에서, 976 명의 환자가 무작위 배정되어, 위약, 이 약 0.75mg 주 1회, 이 약 1.5mg 주 1회, 엑세나타이드 10mcg 일 2회를 투여하였다. 이들은 모두 최대 내약량의 메트포르민(1일 1500mg 이상) 및 피오글리타존(1일 최대 45mg)에 대한 추가 요법으로 투여하였다. 엑세나타이드 투여군 배정은 공개인 반면, 위약, 이 약 0.75mg, 이 약 1.5mg에 대한 투여군 배정은 눈가림으로 진행되었다. 26주 후, 위약 투여군에 속한 환자들은 시험 눈가림의 유지를 위해 이 약 0.75mg 주 1회 또는 이 약 1.5mg 주 1회 투여군에 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 12주의 준비 기간 후에 실시되었다; 준비 기간의 처음 4주간, 환자들은 최대 내약량의 메트포르민 및 피오글리타존으로 적정(titration)을 받았다. 이후 무작위 배정 전 8주의 혈당 안정화 기간을 가졌다. 엑세나타이드에 무작위 배정된 환자들은 4주간 5 mcg의 용량으로 일 2회 투여를 시작한 후, 10 mcg 일 2회로 용량을 증가시켰다. 환자들의 평균 연령은 만 56세였고, 제 2형 당뇨병 유병 기간은 평균 9년이었다. 58%가 남성이었고, 인종은 백인, 흑인, 아시아인이 각각 74%, 8% 및 3%였다. 시험 집단의 81%가 미국인이었다.

이 약 0.75mg 및 1.5mg의 주 1회 투여 결과, 위약(26주) 및 엑세나타이드(26주)에 비해 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 나타냈다(표 9와 그림 4). 52주의 시험 기간 동안, 혈당 구제 요법을 필요로 한 환자 백분율은 이 약 0.75mg 주 1회 + 메트포르민 및 피오글리타존 투여군에서 8.9%, 이 약 1.5mg 주 1회 + 메트포르민 및 피오글리타존 투여군에서 3.2%, 엑세나타이드 일 2회 + 메트포르민 및 피오글리타존 투여군에서 8.7%였다.

표 9: 메트포르민 및 치아졸리딘디온에 대한 추가 요법으로 위약 및 엑세나타이드와 비교한 이 약의 26주 결과[a]

	26-주 1차 시점			
	위약	이 약 0.75mg	이 약 1.5mg	엑세나타이드 10 mcg BID
치료의향(Intent-to-Treat, ITT) 집단 (N)‡	141	280	279	276
HbA1c (%) (평균)				
베이스라인	8.1	8.1	8.1	8.1
베이스라인으로부터의 변화[b]	-0.5	-1.3	-1.5	-1.0
위약과의 차이[b] (95% CI)		-0.8 (-1.0, -0.7)‡‡	-1.1 (-1.2, -0.9)‡‡	
엑세나타이드와의 차이[b] (95% CI)		-0.3 (-0.4, -0.2)††	-0.5 (-0.7, -0.4)††	
HbA1c <7.0%인 환자의 비율[c]	43	66**, ##	78**, ##	52

공복 혈청 혈당 (mg/dL) (평균)				
베이스라인	166	159	162	164
베이스라인으로부터의 변화[b]	-5	-34	-42	-24
위약과의 차이[b] (95% CI)		-30 (-36, -23)	-38 (-45, -31)	
엑세나타이드와의 차이[b] (95% CI)		-10 (-15, -5)	-18 (-24, -13)	
체중 (kg) (평균)				
베이스라인	94.1	95.5	96.2	97.4
베이스라인으로부터의 변화[b]	1.2	0.2	-1.3	-1.1
위약과의 차이[b] (95% CI)		-1.0 (-1.8, -0.3)	-2.5 (-3.3, -1.8)	
엑세나타이드와의 차이[b] (95% CI)		1.3 (0.6, 1.9)	-0.2 (-0.9, 0.4)	

약어: BID = 1일 2회; HbA1c = 헤모글로빈 A1c.

[a] 치료 의향(Intent-to-treat) 집단. 누락 자료의 처리를 위해 이전 관찰치 적용 분석법 (Last observation carried forward, LOCF)이 사용되었다. 구제 요법 시작 후 자료는 누락된 것으로 처리된다. 26주에, 1차 유효성은 위약, 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg 및 엑세나타이드 군에 무작위 배정된 자들의 각각 23%, 10%, 7%, 및 12%에서 누락되었다.

[b] 베이스라인 수치 및 기타 층화 인자에 대하여 조정된 최소 자승 평균.

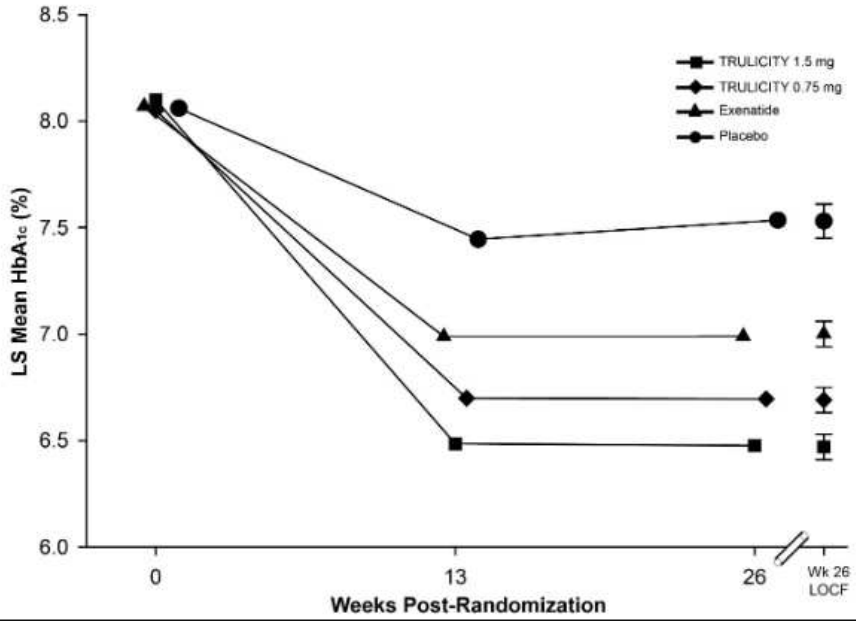
‡ 분석에 포함된 시험대상자들은 적어도 1회 이상 베이스라인 후 평가가 있는 ITT 모집단에 속한 하위군이다. 1차 분석은 위약, 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg, 및 엑세나타이드에 무작위 배정된 119, 269, 271 및 266 명을 포함하였다.

‡‡ HbA1c에 대해서만 이 약의 위약과 비교한 우위에 대하여 다중도 조정된 단측 p 값을 <0.001로 평가하였다.

†† HbA1c에 대해서만 이 약의 엑세나타이드와 비교한 우위에 대하여 다중도 조정된 단측 p 값을 <0.001로 평가하였다.

** HbA1c <7.0%에 대해서만 평가하였을 때, 위약과 비교한 이 약의 p 값 <0.001

HbA1c <7.0%에 대해서만 평가하였을 때, 엑세나타이드와 비교한 이 약의 p 값 <0.001



관찰된 자료가 있는 시험대상자 수		
위약	141	108
이 약 0.75 mg	280	251
이 약 1.5 mg	279	259
엑세나타이드	276	242

베이스라인 HbA1c 및 국가에 대하여 조정한 평균 HbA1c.

그림 5: 매 시점(ITT, MMRM) 및 26주(ITT, LOCF)의 조정된 평균 HbA1c

메트포르민과 병용하거나 병용하지 않는 조건으로 SGLT2i와의 병용 요법

24주 위약 대조, 이중 눈가림 시험에, 423명의 환자가 무작위 배정되어 나트륨-포도당 공동 수송체 2 억제제(SGLT2i) 요법에 대한 추가 요법으로 이 약 0.75mg, 이 약 1.5mg 또는 위약을 투여받았다(96%는 메트포르민과 병용, 4%는 메트포르민을 투여하지 않음). 이 약은 주 1회 투여되었고, SGLT2i는 각국 허가사항에 따라 투여되었다. 환자들의 평균 연령은 만 57세였고, 제 2형 당뇨병 유병 기간 평균은 9.4년이었다. 50%가 남성이었고, 인종은 백인, 흑인, 아시아인이 각각 89%, 3%, 및 0.2%였다. 시험 집단의 21%가 미국인이었다.

24주에, 이 약 0.75mg 및 1.5mg 주 1회 투여 결과, 위약에 비해 통계적으로 유의한 베이스라인으로부터의 HbA1c 감소를 나타냈다(표 10).

평균 베이스라인 체중은 위약, 이 약 0.75 mg, 및 이 약 1.5 mg 군에서 각각 90.5, 91.1, 및 92.9kg이었다. 24주에 베이스라인으로부터의 체중의 평균 변화는 위약, 이 약 0.75 mg, 및 이 약 1.5 mg 군에서 각각 -2.0, -2.5, 및 -2.9 kg이었다. 이 약 1.5mg 군에서 위약과의 차이 (95% CI)는 -0.9 kg (-1.7, -0.1)이었다.

표10: SGLT2i에 대한 추가 요법으로 이 약의 24주 결과[a]

	24-주 1차 시점		
	위약	이 약 0.75mg	이 약 1.5mg
치료의향(Intent-to-Treat, ITT) 집단 (N)	140	141	142
HbA1c (%) (평균)			
베이스라인	8.1	8.1	8.0
베이스라인으로부터의 변화[b]	-0.6	-1.2	-1.3
위약과의 차이[b] (95% CI)	-	-0.7 (-0.8, -0.5)††	-0.8 (-0.9, -0.6)††
HbA1c <7.0%인 환자의 비율[c]	31	59††	67††
공복 혈청 혈당 (mg/dL) (평균)			
베이스라인	153	162	161
베이스라인으로부터의 변화[b]	-6	-25	-30
위약과의 차이[b] (95% CI)	-	-19 (-25, -13)	-24 (-30, -18)††

약어: HbA1c = 헤모글로빈 A1c; SGLT2i = 나트륨-포도당 공동 수송체 2 억제제.

[a] 치료 의향(Intent-to-treat) 집단. 24주에, 1차 유효성은 위약, 이 약 0.75 mg, 및 이 약 1.5mg을 투여한 자들의 3%, 4%, 및 6%에서 누락되었다.

[b] 베이스라인 수치 및 기타 층화 인자에 대하여 조정된 최소 자승 평균. 24주 자료(HbA1c, 공복 혈청 혈당, 및 체중)가 누락된 시험대상자에 대하여 치료 효과의 소멸을 모델링하기 위해 위약군으로부터 베이스라인 및 24주 수치와 관련하여 위약 다중 대체가 사용되었다.

[c] 24주에 HbA1c 자료가 누락된 환자들은 비-반응자로 간주되었다.

†† 위약과 비교한 이 약의 우월성에 대하여 $p<0.001$, 전체 제 1형 오류 통제.

메트포르민 및 설포닐우레아에 대한 추가 요법

1차 종료점이 52주인 공개 비교 시험에서(이 약 용량 배정에 대하여 이중 눈가림), 807 명의 환자가 무작위 배정되어, 이 약 0.75mg 주 1회, 이 약 1.5mg 주 1회, 또는 인슐린 글라진을 1일 1회 투여하였다. 모두 최대 내약량의 메트포르민 및 글리메피리드에 대한 추가 요법으로 투여되었다. 무작위 배정은 10주의 준비 기간 후에 실시되었다; 준비 기간의 처음 2주간, 환자들은 최대 내약량의 메트포르민 및 글리메피리드로 적정(titration)을 받았다. 이후 무작위 배정 전 6 내지 8주의 혈당 안정화 기간을 가졌다.

인슐린 글라진에 무작위 배정된 환자들은 10 단위 1일 1회 용량으로 시작하였다. 인슐린 글라진 용량 조절은 자가 측정 공복 혈장 혈당(FPG)에 근거하여 처음 4주의 투여 기간 동안 주 2회 실시하였고, 이후 시험 투여 제 8주까지 공복 혈장 혈당 <100 mg/dL목표의 알고리즘을 이용하여 주 1회 적정(titration)을 받았다. 환자의 24%만 52주 1차 종료점에 목표 수치까지 적정(titration)을 받았다. 글리메피리드의 용량은 지속적 저혈당을 나타낼 경우, 무작위 배정 후 줄이거나 중단할 수 있었다(시험자의 결정에 따라). 이 약 0.75mg, 이 약 1.5mg 및 인슐린글라진 군에 무작위 배정된 환자의 28%, 32%, 및 29%에서 글리메피리드의 용량을 줄이거나 중단하였다.

환자들의 평균 연령은 만 57세였고, 제 2형 당뇨 유병 기간 평균은 9년이었다. 51%가 남성이었고, 인종은 백인, 흑인, 아시아인이 각각 71%, 1%, 및 17%였다. 시험 집단의 미국인은 0%였다.

메트포르민 및 설포닐우레아와 병용 요법으로 이 약 주 1회 투여 결과, 52주에 HbA1c의 베이스라인으로부터의 감소를 나타냈다(표 11). 이 시험에서 이 약 0.75 mg 및 1.5 mg과 인슐린글라진 간에 관찰된 각각의 효과 크기의 차이는 전제된 비열등성 기준인 0.4%를 벗어났다.

표 11: 메트포르민 및 설포닐우레아 모두에 대한 추가요법으로 인슐린 글라진과 비교한 이 약의 56주 결과[a]

	52-주 1차 시점		
	이 약 0.75mg	이 약 1.5mg	인슐린 글라진
치료의향(Intent-to-Treat, ITT) 집단 (N)[‡]	272	273	262
HbA1c (%) (평균)			
베이스라인	8.1	8.2	8.1
베이스라인으로부터의 변화[b]	-0.8	-1.1	-0.6
공복 혈청 혈당 (mg/dL) (평균)			
베이스라인	161	165	163
베이스라인으로부터의 변화[b]	-16	-27	-32
인슐린 글라진과의 차이[b] (95% CI)	16 (9, 23)	5 (-2, 12)	-
체중 (kg) (평균)			
베이스라인	86.4	85.2	87.6
베이스라인으로부터의 변화[b]	-1.3	-1.9	1.4
인슐린과의 차이[b] (95% CI)	-2.8 (-3.4, -2.2)	-3.3 (-3.9, -2.7)	-

약어: HbA1c = 헤모글로빈 A1c.

[a] 치료 의향(Intent-to-treat) 집단. 누락 자료의 처리를 위해 이전 관찰치 적용 분석법(Last observation carried forward, LOCF)이 사용되었다. 구제 요법 시작 후 자료는 누락된 것으로 처리된다. 52주에, 1차 유효성은 이 약 0.75mg, 이 약 1.5 mg 및 인슐린 글라진에 무작위 배정된 자들의 각각 17%, 13%,및 12%에서 누락되었다.

[b] 베이스라인 수치 및 기타 층화 인자에 대하여 조정한 최소 자승 평균.

‡ 분석에 포함된 시험대상자들은 적어도 1회 이상 베이스라인 후 평가가 있는 ITT 모집단에 속한 하위군이다. 1차 분석에는 이 약 0.75mg, 이 약 1.5 mg 및 인슐린 글라진에 무작위 배정된 자 각각 267, 263, 및 259명을 포함하였다.

메트포르민과 병용하거나 병용하지 않는 조건으로 기저 인슐린과의 병용 요법

28주 위약 대조, 이중 눈가림 시험에서, 300명이 적정된 기저 인슐린 글라진(메트포르민과 병용하거나 병용하지 않음)에 대한 추가 요법으로 위약 또는 이 약 1.5mg을 주 1회 투여하도록 무작위 배정되었다. 환자들의 평균 연령은 만 60세였고, 제 2형 당뇨병 유병 기간 평균은 13년이었다. 58%가 남성이었고, 인종은 백인, 흑인, 아시아인이 각각 94%, 4%, 및 0.3%였다. 시험 집단의 20%가 미국인이었다.

인슐린 글라진의 평균 시작 용량은 위약 투여 환자에서 37 단위/일이었고, 이 약 1.5mg 투여 환자에서 41 단위/일이었다. 무작위 배정 시, HbA1c < 8.0%인 환자들에서 최초 인슐린 글라진 용량은 20%까지 감소되었다.

28주에, 이 약 1.5mg 주 1회 투여 결과, 위약에 비해 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 나타냈다(표 12).

표 12: 기저 인슐린에 대한 추가 요법으로 위약과 비교한 이 약의 28주 결과[a]

	28-주 1차 시점	
	위약	이 약 1.5mg
치료의향(Intent-to-Treat, ITT) 집단 (N)	150	150
HbA1c (%) (평균)		
베이스라인	8.3	8.4
베이스라인으로부터의 변화[b]	-0.7	-1.4
위약과의 차이[b] (95% CI)		-0.7 (-0.9, -0.5)††
HbA1c <7.0%인 환자의 비율[c]	33	67††
공복 혈청 혈당 (mg/dL) (평균)		
베이스라인	156	157
베이스라인으로부터의 변화[b]	-30	-44
위약과의 차이[b] (95% CI)		-14 (-23, -4)†
체중 (kg) (평균)		
베이스라인	92.6	93.3
베이스라인으로부터의 변화[b]	0.8	-1.3
위약과의 차이[b] (95% CI)		-2.1 (-2.9, -1.4)††

약어: HbA1c = 헤모글로빈 A1c.

[a] 치료의향(Intent-to-treat) 집단. 28주에, 1차 유효성은 위약 및 이 약 1.5mg을 투여한 자들의 각각 12% 및 8%에서 누락되었다.

[b] 베이스라인 수치 및 기타 층화 인자에 대하여 조정된 ANCOVA로부터의 최소 자승 평균. 28주 자료가 누락된 시험대상자에 대하여 치료 효과의 소멸을 모델링하기 위해 베이스라인 수치와 관련하여 위약 다중 대체가 사용되었다.

[c] 28주에 HbA1c 자료가 누락된 환자들은 비-반응자로 간주되었다.

†† 위약과 비교한 이 약 1.5mg의 우월성에 대하여 $p<0.001$, 전체 제 1형 오류 통제.

† 위약과 비교한 이 약 1.5mg의 우월성에 대하여 $p\leq0.005$, 전체 제 1형 오류 통제.

메트포르민과 병용하거나 병용하지 않는 조건으로 식사 인슐린과의 병용 요법

1차 종료점이 26주인 공개 비교 시험에서(이 약 용량 배정과 관련하여 이중 눈가림), 1일 1회 또는 2회 인슐린 주사를 투여하는 884명의 환자가 등록되었다. 무작위 배정은 9주의 준비 기간 후에 실시되었다; 준비 기간의 처음 2주간, 환자들은 시험

전 투여하던 인슐린 요법을 계속 유지하였으나, 시험자의 판단에 따라 메트포르민을 시작하거나 메트포르민의 상향 적정(up titration)을 받을 수 있었다; 이후 무작위 배정 전 7주의 혈당 안정화 기간을 가졌다.

무작위 배정 시 환자들은 시험 전 인슐린 요법을 계속 유지하고, 이 약 0.75mg 주 1회, 이 약 1.5mg 주 1회, 또는 인슐린 글라진 1일 1회 투여군에 무작위 배정되었다. 모두 메트포르민과 병용하거나 병용하지 않는 조건으로, 식사 인슐린 라이스프로 1일 3회 투여를 병용하였다. 인슐린 라이스프로는 식전 및 취침 시 혈당에 근거하여 두 군 모두에서 적정(titration)하였고, 인슐린 글라진은 공복 혈당 목표 <100mg/dL까지 적정(titration)하였다. 인슐린 글라진에 무작위 배정된 환자의 36%만 26주 1차 시점에 공복 혈당 목표까지 적정(titration)되었다.

환자들의 평균 연령은 만 59세였고, 제 2형 당뇨병 유병 기간 평균은 13년이었다. 54%가 남성이었고, 인종은 백인, 흑인, 아시아인이 각각 79%, 10% 및 4%였다. 시험 집단의 33%가 미국인이었다.

이 약 0.75 mg 및 1.5 mg 주 1회 투여 결과, HbA1c가 베이스라인에 비해 감소하였다. 이 시험에서 이 약 0.75 mg 및 1.5 mg과 인슐린 글라진 간에 관찰된 각각의 효과 크기의 차이는 전제된 비 열등성 기준인 0.4%를 벗어났다(표 13).

표 13: 인슐린 라이스프로에 대한 병용으로 인슐린 글라진과 비교한 이 약의 26주 결과[a]

	26-주 1차 시점		
	이 약 0.75mg	이 약 1.5mg	인슐린 글라진
치료의향(Intent-to-Treat, ITT) 집단 (N)[‡]	293	295	296
HbA1c (%) (평균)			
베이스라인	8.4	8.5	8.5
베이스라인으로부터의 변화[b]	-1.6	-1.6	-1.4
공복 혈청 혈당 (mg/dL) (평균)			
베이스라인	150	157	154
베이스라인으로부터의 변화[b]	4	-5	-28
인슐린 글라진과의 차이[b] (95% CI)	32 (24, 41)	24 (15, 32)	
체중 (kg) (평균)			
베이스라인	91.7	91.0	90.8
베이스라인으로부터의 변화[b]	0.2	-0.9	2.3
인슐린 글라진과의 차이[b] (95% CI)	-2.2 (-2.8, -1.5)	-3.2 (-3.8, -2.6)	

약어: HbA1c = 헤모글로빈 A1c

[a] 치료 의향(Intent-to-treat) 집단. 누락 자료의 처리를 위해 이전 관찰치 적용 분석법(Last observation carried forward, LOCF)이 사용되었다. 구제 요법 시작 후 자료는 누락된 것으로 처리된다. 26주에, 1차 유효성은 이 약 0.75mg, 이 약 1.5 mg 및 인슐린 글라진에 무작위 배정된 자들의 각각 14%, 15%, 및 14%에 대해 누락되었다.

[b] 베이스라인 수치 및 기타 층화 인자에 대하여 조정한 최소 자승(LS) 평균.

[‡] 분석에 포함된 시험대상자들은 적어도 1회 이상 베이스라인 후 평가가 있는 ITT 모집단에 속한 하위군이다. 1차 분석에는 이 약 0.75mg, 이 약 1.5 mg 및 인슐린 글라진 군에 무작위 배정된 자 각각 275, 273, 및 276명을 포함하였다.

중등도 내지 중증의 만성 신장병

1차 종료점이 26주인 공개 비교 시험에서(이 약 용량배정과 관련하여 이중 눈가림), 제 2형 당뇨병 환자 총 576명이 무작위 배정되어 인슐린 글라진과 함께 이 약

0.75mg 및 1.5mg을 비교하기 위해 투여받았다. (NCT01621178).

인슐린 및 기타 혈당강하제(예. 경구 항당뇨병제, 프람린타이드)를 투여하는 환자들은 비-인슐린 요법을 중단하였으며, 그들의 인슐린 용량을 무작위 배정 전 12주간 조정하였다. 인슐린 요법만 받은 환자들은 무작위 배정 전 3주간 안정적 인슐린 용량을 유지하였다. 무작위 배정 시, 환자들은 그들의 시험 전 인슐린 요법을 중단하였고, 식사 인슐린 라이스프로와 병용하여 이 약 0.75 mg 주 1회, 이 약 1.5 mg 주 1회 또는 인슐린 글라진 1일 1회 요법에 무작위 배정되었다. 인슐린 글라진에 무작위 배정된 환자들에서, 최초 인슐린 글라진 용량은 무작위 배정 전 기저 인슐린 용량에 근거하였다. 인슐린 글라진은 공복 혈장 혈당 목표 ≤150 mg/dL로 적정할 수 있었다. 식전 및 취침 시 혈당 목표를 ≤180 mg/dL로 적정하기 위해 인슐린 라이스프로가 허용되었다.

환자들의 평균 연령은 만 65세였고, 제 2형 당뇨병 유병 기간 평균은 18년이었다. 52%가 남성이었고, 인종은 백인, 흑인, 아시아인이 각각 69%, 16%, 및 3%였다. 시험 집단의 32%가 미국인이었다. 베이스라인에, 전체 평균 eGFR은 38 mL/min/1.73 m2였고, 환자의 30%는 eGFR <30 mL/min/1.73 m2였으며, 환자의 45%는 거대알부민뇨를 나타냈다. 기저 인슐린을 70 단위/일 이상 투여한 환자들은 이 시험에서 제외되었다.

이 약 0.75 mg 및 1.5 mg 주 1회 투여 결과, 26주에 HbA1c가 베이스라인에 비해 감소하였다. 이 약 0.75 mg 및 1.5 mg과 인슐린 글라진 간에 관찰된 효과 크기의 차이는 각각 전제된 비-열등성 기준인 0.4%를 벗어났다. 이 약 군에서 평균 공복 혈장 혈당은 증가하였다(표 13).

평균 베이스라인 체중은 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg, 및 인슐린 글라진 군에서 각각 90.9 kg, 88.1 kg, 및 88.2 kg이었다. 26주에 베이스라인으로부터의 평균 변화는 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg, 및 인슐린 글라진 군에서 각각 -1.1, -2, 및 1.9 kg이었다.

표 14: 중등도 내지 중증의 만성 신장병 환자에서 인슐린 라이스프로에 대한 병용으로 인슐린 글라진과 비교한 이 약의 26주 결과[a]

	26-주 1차 시점		
	이 약 0.75mg	이 약 1.5mg	인슐린 글라진
치료의향(Intent-to-Treat, ITT) 집단 (N)	190	192	194
HbA1c (%) (평균)			
베이스라인	8.6	8.6	8.6
베이스라인으로부터의 변화[b]	-0.9	-1.0	-1.0
인슐린 글라진과의 차이[b] (95% CI)	0.0 (-0.2, 0.3)	-0.1 (-0.3, 0.2)	
HbA1c <8.0%인 환자의 비율	73	75	74
공복 혈청 혈당 (mg/dL) (평균)			
베이스라인	167	161	170
베이스라인으로부터의 변화[b]	6	14	-23
인슐린 글라진과의 차이[b] (95% CI)	30 (16, 43)	37 (24, 50)	

약어: HbA1c = 헤모글로빈 A1c

[a] 시험약 중단 또는 구제 요법의 시작에 관계없이 치료 의향(Intent-to-treat) 집단(무작위 배정되어 투여를 받은 시험대상자)이 분석에 사용되었다. 26주에, 1차 유효성은 이 약 0.75mg, 이 약 1.5 mg 및 인슐린 글라진에 무작위 배정되고 치료된 자들의 각각 12%, 15%, 및 9%에서 누락되었다. 누락 자료는 투여군 내 다중 대체법을

이용하여 대체되었다.

[b] 베이스라인 수치 및 기타 층화 인자에 대하여 조정한 ANCOVA 패턴 혼합 모델로부터의 최소 자승 평균.

(2) 심혈관계 결과 시험

이 약 장기간 심혈관계 결과 시험은 위약 대조, 이중 눈가림 임상시험이었다. 제 2형 당뇨병 환자들은 제 2형 당뇨병에 대한 표준 치료에 추가로 이 약 1.5 mg(4,949) 또는 위약(4,952)을 투여하도록 무작위 배정되었다(이 시험에서 0.75mg 용량은 투여되지 않았다.) 시험 추적관찰 기간의 중앙값은 5.4년이었다.

평균 연령은 만 66.2 세였고, 평균 BMI는 32.3 kg/m^2였으며, 환자의 46.3 %는 여성이었다. 3,114 명의 환자가(31.5 %) 확립된 CV 질병을 나타내었다. 베이스라인 HbA1c 중앙값은 7.2 %였다. 이 약 투여군은 만 65세 이상(n = 2,619) 및 만 75세 이상(n = 484) 환자, 그리고 경도(n = 2,435), 중등도(n = 1,031) 또는 중증(n = 50) 신장애 환자들을 포함하였다.

1차 평가변수는 무작위 배정부터 주요 심혈관계 이상반응(MACE)의 최초 발현까지의 기간이었다.

* MACE: 심혈관계 관련 사망, 치명적이지 않은 심근경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중

이 약은 MACE의 최초 발생까지 기간의 위험을 감소시키는데 위약 대비 통계적으로 유의한 결과(HR:0.88, 95%CI 0.79, 0.99)를 보였다.(그림6).

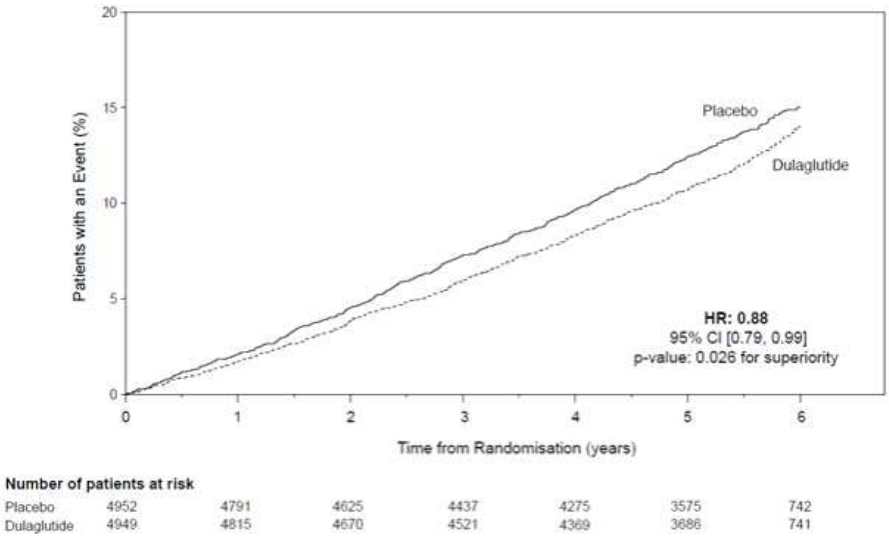


그림 6: 이 약 장기간 심혈관계 결과 시험에서 통합 결과 변수: CV 사망, 치명적이지 않은 심근 경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중의 최초 발현까지의 시간에 대한 Kaplan-Meier plot

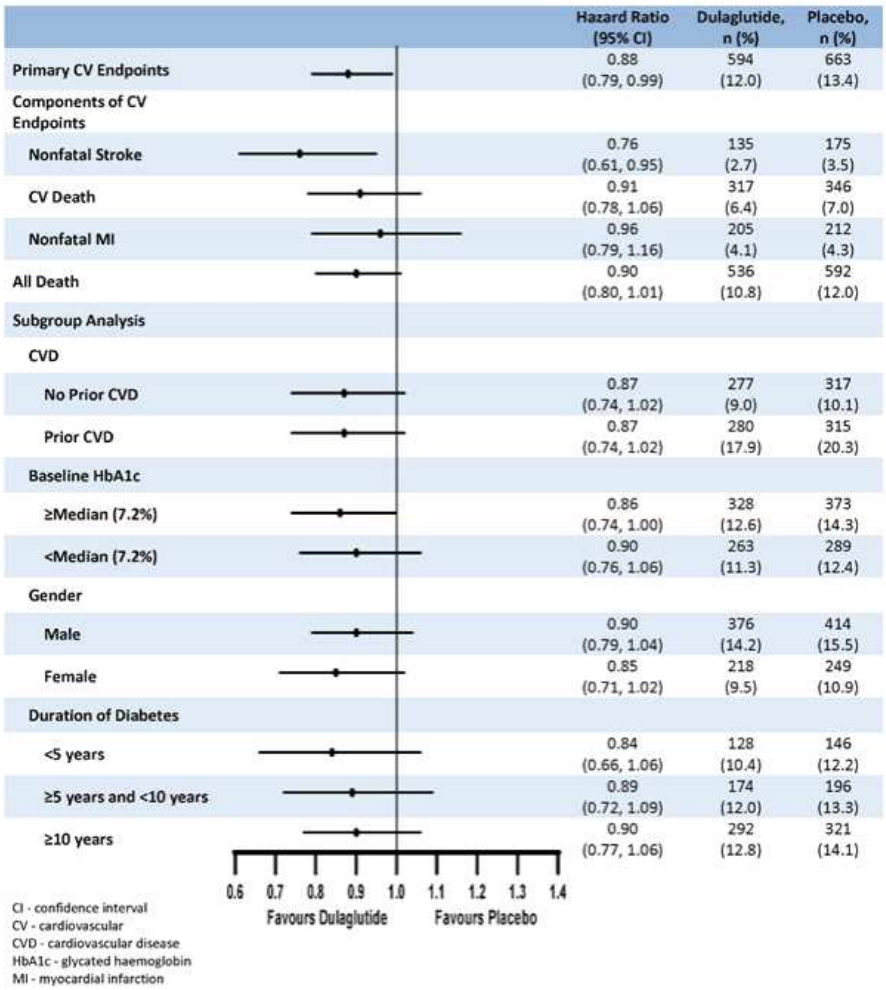


그림 7: 개별 심혈관계 반응 유형, 전체 원인의 사망 및 1차 평가변수에 대한 하위 군간 영향의 일관성에 대한 분석의 Forest plot

표준 치료에 추가로 이 약을 투여하였을 때 위약과 비교하여 베이스라인에서 60개월까지 HbA1c 수준이 유의하게 지속적으로 감소하였다(-0.29 % vs 0.22 %; 평가된 투여군간 차이 -0.51 % [-0.57; -0.45]; p < 0.001). 추가 혈당 개입을 받은 환자의 수는 이 약 투여군에서 위약군에 비해 유의하게 더 적었다(이 약: 2,086 [42.2 %]; 위약: 2,825 [57.0 %]; p < 0.001)

4) 비임상 정보

(1) 발암성, 돌연변이 유발성, 생식능력 장애

수컷 및 암컷 랫드에게 둘라글루타이드를 0.05, 0.5, 1.5, 및 5 mg/kg (AUC에 근거하여 최대 권장 인체 용량인 주 1회 4.5mg의 각각 0.2, 3, 8, 및 24배에 해당)의 용량으로 주 2회 피하 주사로 투여한 발암성 시험이 2년간 실시되었다. 랫드에서, 둘라글루타이드는 AUC에 근거하여 최대 권장 인체 용량의 3배 이상의 용량에서 대조군에 비해 갑상선 C 세포 종양(선종 및/또는 암종)의 발생율을 용량과 관련된 투여 기간 의존적 증가를 나타냈다. 둘라글루타이드 0.5mg/kg 이상을 투여받은 랫드에서 통계적으로 유의한 C 세포 선종의 증가가 관찰되었다. 5mg/kg(AUC에 근거하여 최대 권장 인체 용량의 24배 용량)에서, 갑상선 C 세포 암종이 수적으로 증가하였고, 이는 통계적 유의성은 없지만 치료와 관련이 있는 것으로 생각되었다. rasH2 유전자이식 마우스에게 둘라글루타이드를 0.3, 1, 3mg/kg의 용량으로 주 2

회 피하 주사로 투여한 발암성 시험이 6개월간 실시되었다. 둘라글루타이드는 어떤 용량에서도 갑상선 C 세포 증식 또는 신생물의 발생을 증가시키지 않았다.
둘라글루타이드는 재조합 단백질이다; 유전 독성 시험은 실시되지 않았다.
랫드에서 갑상선 C 세포 종양의 인체 관련성은 알려지지 않았으며, 임상 시험 또는 비임상 시험에서 확인할 수 없었다.
수컷 및 암컷 랫드에 대한 생식능력 및 초기 배아 발달 시험에서, 16.3mg/kg(AUC에 근거하여 최대 권장 인체 용량의 55배 용량)까지의 용량에서 정자 형태, 교미, 생식능력, 임신, 및 배아 생존에 대한 둘라글루타이드의 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 암컷 랫드에서, 모체 사료 소비량 및 체중 증가율 감소가 나타나는 용량인 4.9 mg/kg (AUC에 근거하여 최대 권장 인체 용량의 13배 이상) 이상의 용량에서 지연된 발정휴지기를 나타내는 암컷 수 증가 및 용량과 관련된 황체 평균 수, 착상 부위, 생존 배아 수 감소가 관찰되었다.

(2) 동물 독성 및/또는 약리

Zucker diabetic fatty (ZDF) 랫드에게 주 2회 0.5, 1.5, 또는 5 mg/kg의 둘라글루타이드 (AUC에 근거하여 최대 인체 권장 용량의 1, 3, 및 13배에 해당)를 3개월간 투여하였다. 모든 용량에서 총 아밀라제와 췌장 아밀라제가 12%에서 33%까지 증가하였으나, 리파제는 증가하지 않았으며, 개별 동물들에서 현미경적 췌장 염증 소견은 없었다. 둘라글루타이드를 투여한 동물에서 기타 변화는 활성의 관 세포 증식이 없는, 소엽간 관 상피의 증가 (0.5 mg/kg 이상), 염증이 있거나 없는 선방 위축 증가 (1.5 mg/kg 이상), 및 췌장 선방의 호중구성 염증 증가(5 mg/kg)를 포함하였다.
주 2회 8.15mg/kg의 둘라글루타이드를(AUC에 근거하여 최대 권장 인체 용량의 약 200배 용량) 12개월간 원숭이에게 투여한 결과, 췌장 염증 또는 췌장 상피내 신생물의 증거는 없었다. 둘라글루타이드를 투여한 19마리 중 4마리에서, 췌장관 내에 배상 세포의 증가가 있었으나, 시험 종료 시 총 아밀라제 또는 리파제에서 대조군과 차이는 없었다. 갑상선 C 세포에서 증식성 변화는 없었다.

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 면제

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제3항제4호

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료
신청일자	‘21.10.29.	‘21.11.01.	‘21.11.01.	‘21.11.02.
보완요청일자			‘22.07.26.	
보완접수일자			‘22.10.19.	
최종처리일자	‘22.11.02.	‘22.03.31.	‘22.10.20.	‘22.02.04.

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] II. 자료제출의약품 6. 유효성분의 함량만의 증감

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
유효성분의 함량만의 증감	○	×	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	△	○	△	△	△	○	△	△	△	△	×	×	×	△	×	×	×	×	△	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
면제사유	제4호, 제5호 독성자료는 기 허가시 제출한 자료(비임상자료)로 갈음																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청한 '트루리시티 3.0밀리그램/0.5밀리리터 및 4.5밀리그램/0.5밀리리터(둘라글루타이드)' 제품은 '트루리시티 0.75밀리그램/0.5밀리리터 일회용 펜 [품목기준코드: 201503164]' 및 '트루리시티 1.5밀리그램/0.5밀리리터(둘라글루타이드) 일회용 펜 [품목기준코드: 201503166]'의 고농도 제제로서, 혈당 목표 달성을 위해 추가적인 혈당 조절이 필요한 환자들에 대해 새로운 용량 선택 가능성을 제공하는 신규 신청 품목임.
- 주성분 분량 외에 첨가제는 기허가 제품과 동일하므로 안전하다고 판단됨.
- 제출자료로서는 기허가 제품(트루리시티 0.75밀리그램/0.5밀리리터, 1.5밀리그램/0.5밀리리터)의 고농도 제품으로 기허가제품과의 비교동등성평가자료가 제출됨
- 제출된 임상시험(GBGM, GBGLJ, GBGL) 결과

- 둘라글루타이드 4.5mg 용량은 병용 메트포르민 요법 중 T2D가 적절히 조절되지 않은 환자들에서 제 36주에 HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화에 있어서 1.5mg 용량에 비해 더 우수하였음.
- 혈당 조절, 체중 감소의 1차, 2차 및 탐색적 평가변수간 전체 유효성 자료와 함께 HbA1c 감소 및 체중 감소에 대한 노출 관련 PKPD 결과는 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg로 용량을 증가한 환자들이 둘라글루타이드 1.5mg을 유지한 환자들에 비해 혈당 조절 및 체중의 용량과 관련된 개선을 보여주고 있다고 판단됨.
- AE로 인한 시험약 중단의 전체 발생률이 낮고, 둘라글루타이드 용량을 1.5 mg에서 3.0 mg 그리고 이후 4.5 mg 주 1회로 단계적으로 증량하였을 때 현재 시판되는 용량과 대체로 일치하는 시험 용량의 전반적인 적합한 내약성을 보였다고 판단됨.
- 가장 흔하게 보고된 TEAEs 및 가장 흔한 시험약 영구 중단 사유는 GLP-1 RA 계열의 특징인 GI 관련된 반응이었고, 둘라글루타이드 용량 간에 동등하였음.

- 결론적으로 제출된 임상시험을 근거로, 둘라글루타이드의 3.0mg과 4.5mg는 기허가제품인 둘라글루타이드 0.75 mg 및 1.5 mg과 비교하여 유효성 및 안전성이 유사하다고 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 트루리시티3.0밀리그램/0.5밀리리터(둘라글루타이드,유전자재조합)일회용펜
- 둘라글루타이드는 GLP-1 수용체 작용제로 Dulaglutide의 GLP-1 유사 부분은 천연 인간 GLP-1 (7-37)과 약 90% 동일하며 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)에 의한 불활성화를 방지하고 면역원성을 감소시키는 등 임상 프로파일을 최적화하도록 설계된 아미노산 치환을 포함한다. IgG4-Fc를 추가해 분자 크기를 늘림으로써 청소율을 늦추었다. 또한 분자의 IgG4-Fc 부분을 수정해 절반 항체 형성을 방지하고, 고친화력 Fc 수용체와 상호작용하여 면역학적 세포 독성을 활성화할 가능성을 낮추었다.

  둘라글루타이드는 인슐린 분비의 포도당 의존적인 증강, 글루카곤 분비 저해, 위 배출 시간 지연, 및 체중 감소를 포함한 GLP-1 매개 효과를 나타낸다.

1.2. 기원 및 개발경위

- '트루리시티 0.75밀리그램/0.5밀리리터(둘라글루타이드, 유전자재조합) 일회용 펜' 및 '트루리시티 1.5밀리그램/0.5밀리리터(둘라글루타이드, 유전자재조합) 일회용 펜'의 고함량 제제로서, 혈당 목표 달성을 위해 추가적인 혈당 조절이 필요한 환자들에 대해 새로운 용량 선택 가능성을 제공하고자 3.0밀리그램/0.5밀리리터 및 4.5밀리그램/0.5밀리리터를 허가 신청하고자 함.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 둘라글루타이드

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 미생물한도, 순도)
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 시트르산나트륨이수화물, 시트르산무수물, 만니톨, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(삼투압, 순도, 폴리소르베이트80, 용량정확도)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조 제1항 제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을

검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : -65℃ 이하, 제조일로부터 48개월
- 기허가사항과 동일

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 냉장(2~8°C) 보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 24개월	일회용 펜/ 유리시린지 포함	기준에 적합함
가속시험	25℃/60%RH, 6개월		
가혹시험	40℃, 1개월		
광안정성	Q1B 조건		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 사용(유효)기간을 원료의약품의 경우 48개월, 완제의약품의 경우 24개월로 신청하였으며,「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조 제1항 제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 트루리시티 3.0mg/0.5mL 및 4.5mg/0.5mL 일회용펜 관련하여 비임상시험 자료의 경우 트루리시티 0.75mg/0.5mL 및 1.5mg/0.5mL 일회용펜의 최초 허가 시 제출했던 비임상시험 자료가 3.0mg 및 4.5mg 용량까지 뒷받침하고 있어, 신규 허가 용량을 위한 별도의 비임상시험을 실시하지 않음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 1상(GBGM) 1건, 2상(GBGJ) 1건, 3상(GBGL) 1건

6.3. 생물약제학시험

6.3.1. 트루리시티 제형

- 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg 용량의 임상 개발 프로그램에 PFS 및 SDP 기구가 사용되었다.
- 제 2상 PFS 자료를 제 3상 SDP 자료에 적용 가능한지 확인하기 위해 제 1상 상대적 생체 이용률 시험이 실시되었다.

6.3.2. 생물분석측정

- 임상 시험에서 수집된 혈장 검체는 검증된 방사면역분석법(RIA)을 이용하여 둘라글루타이드에 대해 분석되었다. PPD Laboratories, Richmond, VA는 둘라글루타이드를 정량하기 위해 사용된 방법들을 검증하였다.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량, 방법 및 투여기간	평가목적
[H9X-MC-GBGM] 건강한 시험대상자에게 프리필드 시린지와 비교한 1회용 펜에 의한 피하 투여 후 둘라글루타이드 단회 시험 용량의 상대적 생체 이용률						
1상	GBGM	일회용 펜과 프리필드 시린지를 비교하여 건강한 시험대상자들에서 피하 투여 후 둘라글루타이드 시험용 단회 투여의 상대적 생체 이용률 시험	건강한 시험대상자들에 대한 제1상, 단일기관, 공개, 무작위 배정, 2-기간 교차 시험	총 26명 남성15명 여성11명, (27-59세)	시험군: SDP에 의한 1회 주사 (1 x 4.5 mg) 대조군: PFS에 의한 3회 주사 (3 x 1.5 mg [총 용량 4.5 mg])	**1차 목적**: 건강한 시험대상자들에게 SDP에 의한 1회 주사(1 x 4.5 mg) (시험군)와 PFS에 의한 3회 주사(3 x 1.5 mg [총 용량 4.5 mg]) (대조군)를 비교하여, SC 투여된 둘라글루타이드 4.5mg 단회 투여의 상대적 생체 이용률을 평가하기 위함. **2차 목적**: 건강한 시험대상자들에게 SDP에 의한 1회 주사(1 x 4.5 mg) (시험군)와 PFS에 의한 3회 주사(3 x 1.5 mg [총 용량 4.5 mg]) (대조군)를 비교하여, SC 투여된 둘라글루타이드 4.5mg 단회 투여의 내약성을 평가하기 위함.
결과	혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC) 및 관찰된 최대 약물 농도(Cmax)에 근거한 둘라글루타이드에 대한 노출은 SDP 또는 PFS를 통해 투여한 둘라글루타이드 간에 유사하였다. 기하 LS 평균비에 대한 90% 신뢰 구간은 모든 파라미터에 대하여 동일성 범위를 포함하였으므로, 이 비교에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. SDP 및 PFS를 통해 투여된 단회 4.5-mg 용량의 둘라글루타이드는 내약성이 양호하였다. 전체적으로, 투여 후 발생한 이상반응(TEAEs)의 발생률은 2개의 제형 간에 동등하였고, TEAE의 대부분은 경도였으며, 시험 기간 중 중등도의 TEAE는 1건만 보고되었다.					
결론	SDP (시험군)으로 투여시 PFS (대조군)에 비해 둘라글루타이드 4.5mg 용량의 상대적 생체 이용률에 있어서 명백한 차이는 없었다. 단회 4.5 mg 둘라글루타이드 투여는 SDP 및 PFS 제형으로 투여시 건강한 시험대상자들에서 내약성이 양호하였다.					

6.4. 임상약리시험

- 둘라글루타이드, 3.0 mg 및 4.5 mg 주 1회 SC 시험 용량에 대하여 3개의 임상 시험에서 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하였다.

약동학

- 제2상 시험 GBGJ에서, 메트포르민 단독 요법을 받은 T2D 환자들에서 둘라글루타이드 시험 용량 3.0 mg 및 4.5 mg 그리고 승인된 1.5mg 용량의 안전성 및 유효성을 위약과 비교하여 평가하였다. 시험 GBGJ에서 둘라글루타이드 흡수, 분포 용적 및 CL 파라미터는 0.75mg 및 1.5mg 용량에 해당하는 이전의 제 2상 및 제 3상

시험에서 평가된 PK 파라미터와 일치하였다.

- FG-HbA1c 및 체중 유효성 결과 변수의 PK/PD 노출-반응 모델링은 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg 투여시 1.5mg 용량에 비해 HbA1c 및 체중에서 용량 의존적이고 임상적으로 관련된 개선이 발생할 수 있음을 시사하였다. 베이스라인 체중 및 HbA1c는 각 결과 변수에 유의한 영향을 나타내는 것으로 확인되었다.
- 또한, 오심 및 구토의 PK/PD 노출-반응 모델링은 둘라글루타이드 투여 경험이 없는 T2D 환자들에서 3.0mg 및 4.5mg에 도달하기 위해 초회 용량 0.75 mg으로 시작하여 6주 이상의 더 긴 적정 기간을 사용하면 내약성이 발현됨으로써 이러한 이상반응의 발생을 더 감소시킬 수 있음을 시사하였다.
- 0.75mg 주 1회로 시작하여 4주간 투여 후 4주간 1.5mg 주 1회 투여 후 4주간 3mg 주 1회 투여, 이후 4.5mg 주 1회 투여한 시험 GBGJ에 비해 시험 GBGL에서 보다 서서히 용량을 증가시키는 용법을 사용함으로써 전체적으로 1.5 mg, 3.0 mg 및 4.5 mg 3개 용량군 간에 동등한 GI 내약성 프로파일을 나타내었다.
- 또한, HbA1c 및 체중의 주요 유효성 평가변수에서 명백한 노출-반응 관계가 관찰되었다.
- 집단 PK 분석법은 시험 GBGL에서 1.5mg, 3.0mg, 및 4.5mg SC 용량의 둘라글루타이드 PK 파라미터가 최초 시판 신청시 0.75mg 및 1.5mg SC 용량에서와 일치하였음을 확인하였다.
- 둘라글루타이드 PK는 최초 시판 신청에서 건강한 시험대상자와 T2D 환자 간에 차이가 없었다. 시험 GBGL에서 둘라글루타이드 자료의 집단 PK 분석 결과, 시험 GBGL의 1.5, 3.0, 4.5mg의 집단 PK 파라미터 (F1, 흡수속도상수 [Ka], CL, 중심 [V2], 및 말초 [V3] 분포 용적)이(H9X-MC-GBGL 집단 PKPD Report) 최초 시판 신청의 0.75-mg 및 1.5-mg 용량과 일치하였음을 확인하였다.
- 둘라글루타이드 관찰된 최대 약물 농도(Cmax) 및 0에서 무한대 시간까지 농도-시간 곡선하 면적(AUC[0-∞])는 1.0 mg 내지 12.0 mg SC 용량 범위에서 용량 비례적 관계보다 약 20% 더 낮게 증가하였다. 용량을 각각 2배 증가시켰을 때, Cmax 는 1.88 배 증가하였고(90% CI: 1.76, 2.01), AUC(0-∞)는 1.84배 증가하였다(90% CI: 1.76, 1.93) (Study H9X-MC-GBCA).
- 시험 GBGL로부터의 자료에 대한 집단 PK 분석은 0.75mg에서 4.5mg까지 생체 이용률(F) 및 청소율(CL)에 대하여 용량이 유의한 공변량이 아니라는 결론을 내렸다. 비례적 증가보다 20% 더 낮은 증가가 둘라글루타이드의 PK 변동성 범위에 속한다는 점에서, 이는 임상적으로 관련될 가능성이 희박하다.

흡수

- 시험 GBGL에서, 36주 자료에서 Cav,ss는 용량 증가에 따라 용량 비례적 증가보다 낮았지만 이와 근접함을 보여주었다. 이 자료는 1.5mg 용량으로부터 고정 SC 생체 이용률 47%과 집단 PK 모델링에서 3.0mg 및 4.5mg에 이를 적용하는 가정을 뒷받침한다. 최대 SC 농도까지 걸리는 시간은(tmax) 시험 GBGM의 4.5mg에 대해 48시간에 관찰되었으며, 이는 0.75 mg 및 1.5 mg에 대한 24시간에서 72시간까지의 이전 자료와 일치한다

분포

- 0.75 mg 및 1.5 mg의 SC 투여 후 평균 겉보기 분포 용적은 각각 약 19.2 L 및 17.4 L였다.
- 시험 GBGL에서 추정된 집단 PK 파라미터에 근거할 때, SC 생체 이용률 47%는 겉보기 집단 평균 중심 분포 용적 및 겉보기 집단 평균 말초 분포 용적을 유도하기 위해 적용되었으며, 이러한 수치들은 각각 3.09 L 및 5.98 L (전체 용량)였다. 개인간 중심 분포 용적 변동성은 53.4%였다. 말초 분포 용적에 대한 개인간 변동성은 추정되지 않았다.

대사

- 둘라글루타이드는 일반적인 이화 경로를 통해 각 성분 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

배설

- 이전에 보고된 정상 상태 평균 겉보기 CL은 0.75mg 용량에서 약 0.111 L/h였고, 1.5mg 용량에서 0.107 L/h였다.

- 둘라글루타이드 CL은 용량과 무관하였다. 시험 GBGL에서 둘라글루타이드에 대한 겉보기 집단 평균 중심 CL은 0.142 L/h (전체 용량)였다. 둘라글루타이드의 t1/2 은 약 5일이었다. 축적비는 약 1.56이었다.

약동학에 대한 내인적 영향 인자

- 체중, 연령 및 신기능 인자들에 영향을 미치는 PK 변동성(AUC 및 Cmax)은 둘라글루타이드의 개인간 변동성 범위에 속하였으므로 이들 인자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

체중

- 체중은 둘라글루타이드 CL의 통계적으로 유의한 공변량이었다. 70kg과 93kg를 비교한 AUC(0-168)ss 비는 1.25이고, 120 kg vs 93 kg 비교에서는 0.808이다. 시험 GBGL에서 관찰된 체중의 영향은 최초 시판 신청의 이전 결과와 일치한다. 노출 범위는 둘라글루타이드의 개인간 변동성 범위에 속하므로, 체중에 근거한 용량 조절은 임상적으로 필요하지 않다.

약력학

- 3.0 mg 및 4.5 mg 둘라글루타이드에 대한 혈당 조절의 약력학적 마커가 시험 GBGL에서 수집되었다. 시험 GBGL로부터의 평균 공복 혈당(FG) 및 6점 자가 모니터링 혈당(SMPG)은 36주까지 1.5 mg, 3.0 mg 내지 4.5 mg 용량 범위에서 FG 감소의 개선을 나타내었다.
- 3개의 모든 둘라글루타이드 용량(1.5 mg, 3.0 mg, 및 4.5 mg)은 위약에 비해 6점 SMPG의 공복 혈청 포도당 및 식전 및 식후 평균의 베이스라인으로부터의 최소 자승 평균 변화를 유의하게 감소시켰음을 보여주었다.

노출-반응 관계

공복 혈당-HbA1c

- 시험 GBGL의 1차 종료점인 36주까지 FG 및 HbA1c의 시간 과정은 집단 PK/PD 모델에 의해 기술되었다. FG-HbA1c에 대한 최종 집단 PK/PD 모델에서, 베이스라인 FG만 최대 반응의 50%를 나타내는 약물 농도(EC50)에 대한 유의한 공변량이었다. FG와 EC50간의 이러한 상관 관계에도 불구하고, 1.5mg에서 4.5mg 용량 범위에서 둘라글루타이드 농도는 높은 베이스라인 FG (e.g., 20 mmol/L)인 환자들에서조차 EC50 농도보다 높게 유지될 것으로 예상되어, 이러한 환자들에서 혈당 조절에 대한 둘라글루타이드의 관찰된 유효성을 뒷받침한다.

안전성 파라미터에 대한 노출-반응 관계

- 시험 용량 3.0mg 및 4.5mg에서 서서히 용량 적정을 실시하였을 때, GI 이상반응, 구체적으로 오심 및 구토의 발생은 완화되었다. 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg에 대한 오심의 발생률은 1.5 mg 용량과 동등하였다. 구토 발생률은 4.5mg 및 3.0mg 군에서 1.5mg군에 비해 더 높았으나, 2개의 시험 용량 간에는 동등하였다.
- 둘라글루타이드 노출과 췌장 아밀라제 또는 리파제 수준의 베이스라인으로부터의 변화 간에 유의한 상관 관계는 관찰되지 않았다. 췌장 아밀라제 및 리파제에서 베이스라인으로부터의 변화 및 범주형 변화에 대한 강한 용량 또는 노출 관계가 없었다는 점은 췌장 효소들에서 둘라글루타이드 용량간 약간의 차이가 임상적 관련성을 나타낼 가능성이 희박하다는 것을 시사한다.

심혈관계 평가변수 - 심박수, PR 간격, 및 심전도로부터의 QTc 간격

- HR(맥박 및 ECG) 및 PR 간격에서 방문일에 상응하는 베이스라인으로부터의 변화와 관찰된 둘라글루타이드 농도 간 상관 관계는 HR 및 PR 간격에 대하여 통계적으로 유의한 양의 기울기를 나타내었다.
- 둘라글루타이드 농도와 췌장 효소 아밀라제 및 리파제의 베이스라인으로부터의 변화 간 상관 관계는 유의하지 않았다.
- 전체적으로, 관찰된 HR 및 PR 간격 자료의 확산은 용량군 1.5 mg, 3.0 mg, 및 4.5 mg 간에 동등하였다. HR에서 약화되는 양상 및 작은 크기의 전체 평균 증가로 관찰된 영향은 GLP-1 수용체 효능제 계열에서 예상된 영향이다(Lorenz et al. 2017). PR 간격 연장은 exenatide 및 semaglutide과 같은 기타 GLP-1 수용체 효능제에서도 관찰된다.

위장관 내약성 (오심 및 구토)에 대한 노출-반응 관계

- 시험 GBGL에서 직접적으로 비교되지 않았으나, 둘라글루타이드 시험 용량 3.0 mg에서 4.5 mg로 단계적으로 용량을 증가시켰을 때 내약성이 개선되었다. 오심의 발생률은 둘라글루타이드 용량군간 유의한 차이가 없었다. 구토의 발생률은 용량군 간에 유의한 차이가 있었으며, 4.5-mg 및 3.0-mg 군에서 1.5-mg 군에 비해 더 높은 발생률을 나타내었다. 구토의 발생률은 3.0-mg 및 4.5-mg 용량군간에 유사하였다 (8.3% 및 9.3%). 중증 오심 및 구토는 각 용량군에서 흔하지 않게 발생하였고, 둘라글루타이드 용량군 간에 유의한 차이가 없었다.
- 3mg으로 용량을 증가시키기 전 1.5 mg 주 1회 (4 주, 8 주, 및 12 주) 투여 기간과 0.75mg 주 1회 용법으로 시작한 시험 GBGL에서의 참조 용량-증가 요법의 투여 기간 변화를 확인하고 비교하기 위해 모델 시뮬레이션이 사용되었다. 결과는 이미 4주 이상 둘라글루타이드 1.5 mg 주 1회 투여를 받은 환자들에서, 이들의 둘라글루타이드 용량은 3.0 mg으로 증가시킬 수 있었고, 이후 오심 또는 구토의 증가를 나타낼 위험이 상대적으로 낮으며, 혈당 조절 개선이 필요한 경우 추가로 4주 후 4.5mg까지 증가시켰음을 시사하였다. 전형적으로, 이미 둘라글루타이드를 투여하고 있고, 추가 혈당 조절이 필요한 환자들은 4주 이상 둘라글루타이드를 투여할 것으로 예상된다.
- GLP-1 수용체 효능제 계열에서 관찰된 안전성 결과와 같이, 활력 징후 및 심초음파(ECG) 평가에 근거한 HR 및 PR 간격은 둘라글루타이드 농도 증가에 따라 증가하였다. 1.5-mg, 3.0-mg, 및 4.5-mg 용량에서 관찰된 평균 정상 상태 농도(Cav,ss)에 해당하는 제 36주에 ECG HR의 예측된 평균 증가는 각각 2.52 bpm, 2.99 bpm, 3.44 bpm이었다. 1.5 mg, 3.0 mg, 및 4.5 mg에 대한 PR 간격 노출 반응은 각각 3.88 msec, 4.52 msec, 5.16 msec였다. QTcF 간격은 둘라글루타이드 농도 증가에 따라 감소하였으나, 이러한 변화에 대한 기울기는 통계적 유의성에 도달하지 않았다. 전체적으로, HR, PR 간격, 및 QTcF에서 관찰된 증가는 시험 GBGL에서 임상적으로 문제가 되지 않았다. 또한, 노출-반응 분석 결과, 둘라글루타이드 노출과 췌장 아밀라제 또는 리파제 농도의 베이스라인으로부터의 변화 간에 유의한 상관관계는 없었다.

용량 선택

- 안전성, 내약성 및 유효성에 대한 둘라글루타이드 용량 노출-반응 관계 평가 결과 시험 용량인 3.0 mg 및 4.5 mg에서 1.5 mg에 비해 혈당 조절 및 체중에 대한 유효성의 증분적 개선을 나타내었으나, 승인된 1.5-mg 용량에 비해 안전성 및 내약성 결과의 임상적으로 관련된 악화는 없었다. 시험 GBGL로부터의 자료는 추가 혈당 조절을 요하는 환자들에서 1.5 mg 내지 3.0 mg를 초과한 용량 및 이후 최대 4.5 mg (필요한 경우)까지 둘라글루타이드 용량 증가를 뒷받침한다.
- 제 2상 시험(시험 GBGJ)은 3.0mg 및 4.5mg 용량에서 혈당 조절의 개선 및 체중 감소를 시사하였다. FG-HbA1c 및 체중을 포함한 주요 유효성 평가변수에 대한 노출-반응 시간 과정 모델을 개발하기 위해 시험 GBGJ로부터의 자료가 사용되었다. 12-주 용량-증가 기간 및 더 긴 투여 기간(최대 52주)을 도입한 제 3상 시험에 대한 예비 가정을 바탕으로, HbA1c와 체중의 모델로 예측된 베이스라인으로부터의 변화는 둘라글루타이드 용량 3.0 mg 및 4.5 mg에서 1.5 mg에 비해 용량 의존적이고 임상적으로 관련된 개선을 나타낸 반면, 오심 및 구토의 흔한 GI 이상반응에 대한 적합한 내약성 프로파일을 유지한다는 것을 시사하였다.
- 따라서, 전체적으로 안전성, 내약성 및 유효성에 대한 둘라글루타이드 용량 노출-반응 관계의 평가는 시험 용량 3.0 mg 및 4.5 mg에서 현재 승인된 1.5 mg 둘라글루타이드 용량에 비해 유효성의 명백한 분리를 나타내었다. 둘라글루타이드 3.0-mg 및 4.5-mg 용량의 전체 안전성 프로파일은 36주까지 1.5-mg 용량과 유사하였으며, 둘라글루타이드의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다. 이 유익성-위해성 프로파일에 근거하여, 추가 혈당 조절이 필요한 환자들에서 둘라글루타이드 용량을 3.0 mg으로, 이후 4.5 mg (필요한 경우)으로 증가시키는 것이 적합하다.

면역원성의 발생

- 시험 GBGL에서 ADAs (TE, 교차-반응, 및 중화)의 발생률은 낮았다.
- 평가 가능한 1793명의 환자들 중, 1737 명의(96.9%) 환자가 TE-ADAs 음성이었고, 56명이 (3.1%) 양성이었으며, 36주 투여까지 적어도 1회 이상 베이스라인 후 TE-ADA를 나타내었다. 3개의 둘라글루타이드 용량군 간에 TE-ADA 발생률에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
- TE-ADA-양성인 환자들 중, 41명은 (2.3%) native GLP-1 교차-반응 항체가 있었으며, 4명은 (0.2%) 둘라글루타이드 NAbs가 있었으며, 용량군 간에 유의한 또는 임상적으로 관련된 차이는 없었다. 이 환자들 중 native GLP-1 Nabs를 나타낸 환자는 없었다.
- 시험 GBGJ: 모든 TE-ADA-양성 환자들은 native GLP-1 교차-반응 항체 및 둘라글루타이드 NAbs가 있었으며, 용량군 간에 유의한 또는 임상적으로 관련된 차이는 없었다. native GLP-1 NAbs를 나타낸 환자는 없었다.
- 시험 GBGM: 27명의 건강한 시험대상자에서 시험 중 TE-ADA는 관찰되지 않았다.

면역원성 결론

- 전체적으로, 3.0 mg 및 4.5 mg 둘라글루타이드를 투여한 환자들에서 TE-ADA의 발생률은 낮게 유지되며, 트루리시티 처방 정보에 기술된 둘라글루타이드의 알려진 면역원성 프로파일과 일치한다.
- T2D 환자들에서 면역원성과 둘라글루타이드의 PK, 유효성 또는 안전성 간에 관찰된 관계는 없었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

임상시험 (단계)	시험목적	시험디자인 및 환자집단	투여용량 및 환자수 치료기간	결과
H9X-MC-GBGL (pivotal 3상)	메트포르민 병용요법에서 적절하게 조절되지 않는 제 2형 당뇨병(T2D) 환자에서 36주에 당화 혈색소(HbA1c) 의 베이스라인으로부터의 변화에 대해 주 1 회 둘라글루타이드 4.5mg, 3.0mg 또는 두 가지 모두가 둘라글루타이드 1.5mg보다 우월하다는 것을 입증하기 위함	52주, 3상, 무작위배정, 이중-맹검, 평행-군 시험 메트포르민 단독요법 T2D 환자	ITT: 1842명 (dulaglutide 1.5 mg: 612명; dulaglutide 3.0 mg: 616명; dulaglutide 4.5 mg: 614명) 36, 52 주	·둘라글루타이드 1.5 mg과 비교하여 HbA1c 감소의 투여군간 평균 차이: 3.0mg: -0.17%(-0.29, -0.06) (p=0.003) 4.5mg: -0.34%(-0.45, -0.22) (p<0.001) ·둘라글루타이드 1.5 mg과 비교하여 체중 감소의 투여군간 평균 차이: 3.0mg: -0.9%(-1.4, -0.4) (p=0.001) 4.5mg: -1.6% -2.1, -1.1) (p<0.001) ·둘라글루타이드 1.5mg (57.0%)과 비교하여 HbA1c <7.0% (53 mmol/mol)인 환자의 비율: 3.0mg: 64.7%(p=0.006) 4.5mg:71.5% (p<0.001)
H9X-MC-GBGJ (2상)	메트포르민 단독요법을 병행한 제2형 당뇨병 (T2D) 환자에서 18주에 HbA1c 감소에서 주1회 둘라글루타이드(4.5mg, 3.0mg, 1.5mg)가 위약보다 우월하다는 것을 입증하기 위함.	메트포르민 단독요법을 받고 있는 제 2형 당뇨병 환자들에서 위약과 비교한 둘라글루타이드 시험 용량의 제 2상, 이중 눈가림, 위약 대조, 18주 시험 메트포르민 단독요법을 병행한 제2형 당뇨병 (T2D) 환자	ITT = 317명 (dulaglutide 4.5 mg = 76명; dulaglutide 3.0 mg = 79명; dulaglutide 1.5 mg = 81명; placebo = 81명) 18 주	·둘라글루타이드 고용량과 1.5mg 사이에 18주에서의 HbA1c 차이: 3.0mg: -0.08%(-0.34, 0.19) (p=0.572) 4.5mg: -0.16%(-0.44, 0.11) (p=0.235) ·둘라글루타이드 고용량과 1.5mg 사이에 18주에서의 체중 차이: 3.0mg: -1.1kg (-2.2, 0.0) 4.5mg: -1.3kg (-2.4, -0.2) ·둘라글루타이드 1.5mg (57.0%)과 비교하여 HbA1c <7.0% (53 mmol/mol)인 환자의 비율: 3.0mg: 64.7%(p=0.006) 4.5mg:71.5% (p<0.001) ·둘라글루타이드의 확립된 안전성 프로파일과 일치하였고, 다른 용량

				의존적 안전성 발견은 없었음
H9X-MC-GBGM (1상)	건강한 시험대상자들에게 SDP에 의한 1회 주사(1 x 4.5 mg) (시험군)와 PFS에 의한 3회 주사(3 x 1.5 mg [총 용량 4.5 mg]) (대조군)를 비교하여, SC 투여된 둘라글루타이드 4.5mg 단회 투여의 상대적 생체 이용률을 평가하기 위함	건강한 시험대상자들에 대한 제 1상, 단일 기관, 공개, 무작위 배정, 2-기간 교차 시험	총 26명 SDP에 의한 1회 주사 (1 x 4.5 mg) PFS에 의한 3회 주사 (3 x 1.5 mg [총 용량 4.5 mg])	·둘라글루타이드에 대한 노출(AUC 및 Cmax은 SDP 또는 PFS를 통해 투여한 둘라글루타이드 간에 유사하였음 ·단회 4.5 mg 둘라글루타이드 투여는 SDP 및 PFS 제형으로 투여시 건강한 시험대상자들에서 내약성이 양호하였다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

시험명	제 2형 당뇨병 환자들에서 메트포르민에 추가시 둘라글루타이드 시험 용량의 유효성 및 안전성을 시험하는 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군 시험		
임상단계	제 3상 시험	Study code.	H9X-MC-GBGL
시험목적	**1차 목적:** - 메트포르민 병용요법에서 적절하게 조절되지 않는 제 2 형 당뇨병(T2D) 환자에서 36 주에 당화 혈색소(HbA1c)의 베이스라인으로부터의 변화에 대해 주 1 회 둘라글루타이드 4.5mg, 3.0mg 또는 두 가지 모두가 둘라글루타이드 1.5mg보다 우월하다는 것을 입증하기 위함. **2차 목적:** - 36 주차에 다음의 2 차 유효성 파라미터에 대해 주 1 회 둘라글루타이드 4.5mg, 3.0mg 또는 두 가지 모두가 둘라글루타이드 1.5mg보다 우월하다는 것을 입증하기 위함: ・베이스라인으로부터의 체중변화 ・HbA1c 목표 <7.0 % (53mmol/mol) 달성 환자 비율 ・베이스라인으로부터의 공복 혈당 (FSG)의 변화 - 2 차 약동학 (PK) 및 약력학 (PD) 목적은 주요 유효성 및 안전성 측정에 대해 둘라글루타이드 PK 및 용량-반응 관계, 노출-반응 관계 또는 둘 다를 특성화하는 것이었다: ・항정 상태에서 PK 파라미터 (예: 최대 농도 [Cmax], 농도-시간 곡선하 면적 [AUC]) ・PD 평가에는 36 주차에 HbA1c 및 체중의 베이스라인으로부터의 변화가 포함되었다. - 2 차 안전성 목적은 36 주 및 52 주 동안 다음의 안전성 파라미터에 대해 각 임상시험용 둘라글루타이드 군 (4.5mg, 3.0mg)을 1.5mg 군과 비교하는 것이었다: ・투여 후 발생한 이상반응(treatment-emergent adverse events, TEAEs) 및 이상반응 (AEs)로 인한 시험약물 중단의 발생 ・판정 및 확인된 심혈관 및 췌장 AE ・갑상선 신생물 AE의 발생 ・투여로 인한 (TE) 둘라글루타이드 항 약물 항체 (ADA) 및 전신 과민반응의 발생 ・HR의 베이스라인으로부터의 변화 ・심전도 (ECG) 파라미터 ・저혈당 에피소드 발생 - 탐색적 유효성 목적에는 36 주 및 52 주 동안 다음의 탐색적 측정에 대해 주 1 회 둘라글루타이드 4.5mg 및 3.0mg과 둘라글루타이드 1.5mg의 비교가 포함되었다.: ・HbA1c 목표를 달성한 환자 비율 ≤6.5 % (48mmol/mol) ・6 점 자가-모니터링 혈당 (SMPG) 프로파일에서 베이스라인으로부터의 변화 ・≥5 % 체중 감소를 달성한 환자 비율 ・≥10 % 체중 감소를 달성한 환자 비율 ・공복 혈장 글루카곤, β 세포 기능의 항상성 평가 (HOMA2-% B), 인슐린 저항성의 항상성 평가 (HOMA2-IR) 및 C- 펩티드의 베이스라인으로부터의 변화 ・건강 결과 측정의 베이스라인으로부터의 변화: o 12 주차 당뇨병 주입 장치 경험 설문지 (DID-EQ, Diabetes Injection Device Experience Questionnaire) 점수 o 유럽 삶의 질 -5 차원 5 레벨 (EQ-5D-5L) 점수의 베이스라인으로부터의 변화		

o 체중이 자기 인식 설문지 (IW-SP) 점수에 미치는 영향의 베이스라인으로부터의 변화
o 일상 생활의 신체 활동 수행 능력(APPADL, Ability to Perform Physical Activities of Daily Living) 점수의 베이스라인으로부터의 변화
- 이 보고서에는 최대 36 주 일차 평가변수까지의 결과가 포함되어있다. 마지막 52 주 평가변수 결과는 별도의 보고서에 문서화될 것이다.

대상 질환 및 피험자 수

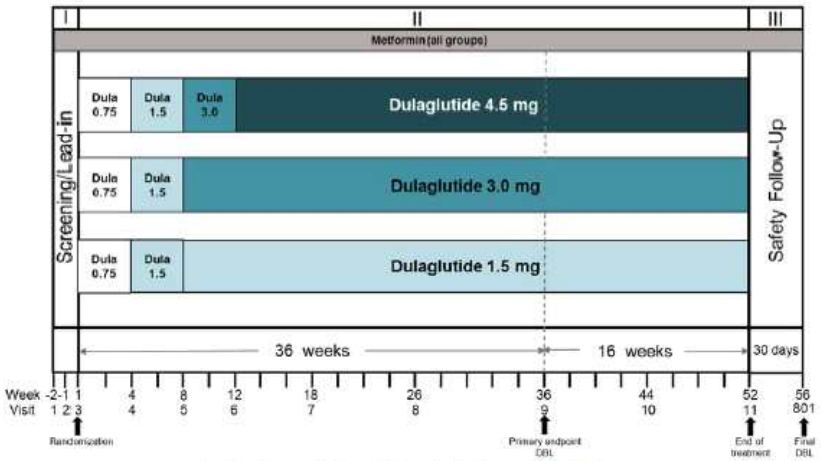
둘라글루타이드	1.5 mg	3.0 mg	4.5 mg
계획 (n= 1800)	600	600	600
무작위 배정 (n=1842)	612	616	614
투여(1회 이상 투여) (n=1842)	612	616	614
36주 완료 (n=1717)	568	571	578
36주 완료시 시험약 투여 중 (n= 1645)	549	544	552

시험약물

대상 약물	제품명(제형)	트루리시티 1회용 펜(SDP)
	주성분 및 함량	둘라글루타이드 3.0, 4.5mg
	용법용량	3.0 또는 4.5mg을 주 1회 피하 투여
대조 약물	제품명	둘라글루타이드 1.5mg
	용법용량	주 1회 피하 투여

시험내용

시험디자인



Abbreviations: DBL = database lock; Dula = dulaglutide.

시험방법

시험 H9X-MC-GBGL (GBGL)은 메트포르민 단독요법에서 T2D 환자의 둘라글루타이드 1.5mg과 비교하여 주1회 임상시험용 둘라글루타이드 용량 (4.5mg 또는 3.0mg)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 설계된 52주, 3상, 무작위 배정, 이중-맹검, 평행-군 시험이다. 미리 지정된 1차 유효성 평가변수는 36주 시점이었다.

투여방법(투여경로) 투여기간

Table 2.5.4.1. Study Treatments through Week 36 of Study GBGL

Treatment Group Assigned	Treatment Period Intervals			
	Weeks 1–4	Weeks 5–8	Weeks 9–12	Weeks 13–36
Dulaglutide 1.5 mg	0.75 mg	1.5 mg	1.5 mg	1.5 mg
Dulaglutide 3.0 mg	0.75 mg	1.5 mg	3.0 mg	3.0 mg
Dulaglutide 4.5 mg	0.75 mg	1.5 mg	3.0 mg	4.5 mg

투여 기간: 1차 종료 마감까지 36주; 최종 데이터베이스 마감까지 52주

선정 제외 기준

- 6 개월 이상 T2D가 있고 스크리닝시 중앙 실험실에서 평가 했을 때 HbA1c가 7.5 % (58mmol/mol) 이상이고 11.0 %(97 mmol/mol) 이하인 18 세 이상의 남성 및 임신하지 않은 여성이었다.
- 환자는 방문 1 이전 최소 3 개월 동안 그리고 방문 1과 방문 3 사이에 안정된 용량의 메트포르민으로 투여를 받아야 했다.
- 더 낮은 용량은 필요한 용량 범위에서 문서화된 위장 (GI) 불내성 또는 eGFR 또는 더 낮은 용량을 요구하는 기타 신장 기능 측정에서만 허용되었다.
- 적격 환자는 방문 1 이전에 최소 3 개월 동안 안정된 체중을 가져야 했고(지난 3 개월 동안 5 % 이상) 스크리닝시 체질량 지수 (BMI)가 25kg/m^{2}이상 이어야 했다.

*Exclusion Criteria

		A summary of key exclusion criteria is provided below. Ineligible patients: • had T1D; • had used any glucose-lowering medication other than metformin 3 months prior to study entry or during the Screening and Lead-In Period, or any GLP-1 RA at any time in the past, or insulin for chronic conditions (>14 days); • had been treated with prescription or OTC drugs that promote weight loss within 3 months prior to screening (Visit 1), or between study entry and randomization (Visit 3), or both; or was currently (or within the last 3 months) participating in, or planned to initiate within the timeframe of the study, an organized diet and/or exercise weight reduction program other than the lifestyle and dietary measures for diabetes treatment; • had been treated with any other excluded medication within 3 months prior to screening (Visit 1), or between study entry and randomization (Visit 3), or both; Excluded glucocorticoids must not have been used for >14 days within 1 month prior to Visit 1 or between Visits 1 and 3; • had discontinued metformin therapy, or changed metformin dose or formulation, between Visit 1 and Visit 3; • had ≥1 episode of severe hypoglycemia, ≥1 episode of hypoglycemia unawareness within the 6 months, or both; • had any of the following CV conditions within 2 months prior to Visit 1: acute MI, or NYHA Class III or Class IV heart failure, or cerebrovascular accident (stroke); • had a known clinically significant gastric emptying abnormality (eg, severe diabetic gastroparesis or gastric outlet obstruction), or undergone gastric bypass (bariatric) surgery or restrictive bariatric surgery (eg, Lap-BandR), or chronically taken drugs that directly reduce GI motility; • had acute or chronic hepatitis, or signs and symptoms of any other liver disease other than NAFLD, or ALT level >2.5 times the upper limit of the reference range, as determined by the central laboratory at study entry; • had chronic or acute pancreatitis any time prior to study entry; • had known proliferative retinopathy or maculopathy requiring acute treatment according to the opinion of the investigator; • had an eGFR <30 mL/min/1.73 m2 (or lower than the country-specific threshold for discontinuing metformin therapy per local label), calculated by CKD-EPI, as determined by the central laboratory at Visit 1 and confirmed at Visit 2; • had a personal or family history of MTC or personal history of multiple endocrine neoplasia syndrome type 2; • had serum calcitonin ≥20 ng/L, as determined by the central laboratory at study entry; • had evidence of significant, active autoimmune abnormality (for example, lupus, rheumatoid arthritis) that, in the opinion of the investigator, was likely to require concurrent treatment with systemic glucocorticoids in the next 12 months; • had active or untreated malignancy, or had been in remission from clinically significant malignancy (other than basal cell or squamous cell skin cancer) for less than 5 years; or had any hematologic condition that may have interfered with HbA1c measurement (for example, hemolytic anemias, sickle cell disease).
평 가 변수	약동학 약력학 유효성 안전성 기타	**일차 유효성 평가변수**: · 제36주에 HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화 **이차 유효성 평가변수**: · 체중의 베이스라인으로부터의 변화 · HbA1c 목표를 달성한 환자 비율 <7.0 % (53mmol/mol) 또는 ≤6.5 % (48mmol/mol) · FSG의 베이스라인으로부터의 변화 · SMPG 프로파일의 베이스라인으로부터의 변화 · 체중 감량 임계값을 충족하는 환자 비율 (≥5 % 및 ≥10 %) · 공복 혈장 글루카곤, HOMA2-%B, HOMA2-IR 및 C- 펩티드의 베이스라인으로부터의 변화

		안전성 평가변수: · TEAEs 및 중대한 이상반응(serious adverse events, SAEs) · 이상반응(AEs)으로 인한 시험약물 중단 · 판정 및 확인된 심혈관(CV) 및 췌장 AE · 갑상선 신생물 AE · TE 둘라글루타이드 ADA의 발생률 · 과민성 AE · 활력 징후(맥박수와 혈압으로 측정된 HR) · HR, PR 간격 및 QT 간격(Fridericia 보정) (QTcF)을 포함한 ECG 파라미터 · 저혈당 에피소드 발생률 및 비율 **약동학/약력학:** · 시간 경과에 따른 둘라글루타이드 혈장 농도. · 1.5mg, 3.0mg 및 4.5mg에 대해 항정 상태에서 관찰된 PK 노출 비교 · 36 주 및 둘라글루타이드 농도 및 유효성 평가변수의 종단 시간-경과를 설명하기 위한 노출-반응 관계: HbA1c 및 체중 **건강결과(Health Outcomes):** · DID-EQ 점수(12주에만) · 베이스라인으로부터의 EQ-5D-5L, IW-SP 및 APPADL 점수의 변화
	통계적 방법	**유효성:** · ITT 집단에 대해 실시되었다(배정된 투여군에서 무작위 배정되어 적어도 1회 용량 이상 시험약을 투여한 모든 환자로 정의됨). 36 주차에 목표 HbA1c <7.0 %를 달성한 환자의 비율은 반복 측정과 함께 종단 로지스틱 회귀를 사용하여 분석되었다. · HbA1c의 1차 평가와 각 2차 유효성 평가와 관련하여 투여군을 비교하기 위한 2개의 주요 모수(estimands)가 있다. 1차모수: 유효성 모수 유효성 모수로 이는 14일 이상 새로운 혈당강하제 시작(시험자가 중증의 지속성 고혈당에 대한 것이라고 명시하였는지 여부에 관계없음) 또는 조기 투여 중단시까지(먼저 발생하는 시점을 기준) 수집된 자료를 사용하였다. 유효성 모수는 치료 중단 또는 기타 혈당강하제 추가의 혼동적 영향을 피하면서 1.5 mg에서 각 둘라글루타이드 시험 용량(3.0 mg 또는 4.5 mg)으로 둘라글루타이드 용량을 증가시키는 경우와 1.5-mg 용량을 유지하는 경우와 비교하였다. 2차모수: 투여-요법 모수 새로운 혈당 강하제 시작, 조기 투여 중단 또는 이 둘 다의 전후 수집된 모든 자료들을 포함하였다. 또한 투여-요법 모수에 대하여 누락 제36주 자료는 동일 투여군 및 동일한 조기 투여 중단 상태(여부)의 환자로부터의 평가에 근거하여 대체되었으며, 1차 제36주 종료점 방문에 평가를 실시하였다. 투여-요법 모수는 환자가 배정된 투여 요법을 유지하였는지, 시험 중 추가 혈당강하제 시작 여부에 관계없이 무작위 배정된 각 투여군에서의 영향을 입증하였다. **안전성:** · 각 AE를 경험하는 환자의 수와 비율은 SAE, TEAE, AE 또는 사망으로 인한 시험 중단, 그리고 AE 또는 사망으로 인한 시험 약물 중단을 포함하여 투여별로 보고되었다. 3 개 투여군의 전체 투여 비교를 위해 Fisher의 정확 검정을 사용했다. **약동학/약력학:** · NONMEM®버전 7.4.2 (ICON Development Solutions)를 사용하여 집단 PK 모델을 개발하여 시간 경과에 따른 둘라글루타이드 혈장 농도를 설명했다.
결과	약동학 약력학 유효성 안전성	**유효성 결과** **일차 유효성 결과**

	기타	・1.5mg에 비해 둘라글루타이드 4.5mg 및 3.0mg 용량의 우월성은 유효성 모수(estimands)를 사용하여 36 주에 HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화의 일차 평가변수에 대해 확인되었다. 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg로 증량된 환자들은 둘라글루타이드 1.5mg으로 유지된 환자들과 비교하여 베이스라인으로부터 36 주까지의 HbA1c가 유의하게 더 많이 감소했다. 둘라글루타이드 4.5mg의 우월성은 투여 요법 모수를 사용하여 HbA1c에서 베이스라인으로부터 36주까지의 변화의 일차 HbA1c 평가편수에서도 우월성이 확인되었다. 결론적으로 둘라글루타이드 1.5mg을 유지한 환자와 비교하여 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg로 증량된 환자에서 36주에 HbA1c의 용량-관련 개선의 일관된 패턴이 있었다. **이차 유효성 결과** ・둘라글루타이드 1.5mg을 유지한 환자보다 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg 용량으로 증량된 환자는 체중이 유의하게 더 감소했으며 36주의 HbA1c <7%를 달성할 가능성이 더 높았다. 둘라글루타이드 4.5mg 용량에 대해 FSG의 이차 유효성 평가변수를 충족했지만 둘라글루타이드 3.0mg 용량에서는 충족하지 못하였다(p- 값 0.084). ・36 주차에 체중의 베이스라인으로부터의 변화의 이차 유효성 평가변수에 대해 둘라글루타이드 1.5mg 대비 둘라글루타이드 4.5mg의 우월성이 확인되었다. ・일차 HbA1c 평가변수에 대해 둘라글루타이드 1.5mg 대비 둘라글루타이드 3.0mg의 우월성 목적이 확인되지 않았기 때문에, 모든 이차 목적이 그래픽 검정 접근 방식에 따라 공식적으로 검정될 수 있는 것은 아니었다. 그러나, 36주에 체중, HbA1c <7 %를 달성한 환자의 비율, FSG에서 둘라글루타이드를 1.5mg 유지한 환자와 비교하여 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg으로 증량한 환자에서 일관된 패턴의 용량-관련 개선이 있었다. **HbA1c, 체중, 및 FSG의 변화에 대한 시간 과정** ・시험 GBGL의 모든 환자들은 이 시험의 처음 8주간 동일한 투여를 받았다. 시험 용량의 둘라글루타이드에 배정된 환자들은 시험 용량에 배정된 모든 환자들이 4주간 3.0mg 용량으로 증량한 후 제 12 주부터 1.5mg 용량에 배정된 환자들에 비해 HbA1c, 체중 및 FSG의 베이스라인으로부터의 감소가 더 컸다. ・4.5mg 주 1회 용량으로 추가로 증량한 환자들에서 제12주 이후 이러한 유효성 평가 변수에서 추가 개선이 관찰되었다. 특히, 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg 용량으로 증량시 HbA1c의 추가 개선의 이러한 양상은 유효성 모수 및 투여-요법 모수에서 명백하였다. 시간의 경과에 따른 동일한 변화 패턴이 체중 및 FSG에서 관찰되었다. 체중의 변화는 36주까지 안정기에 도달하지 못할 수 있으므로, 환자들은 장기간 둘라글루타이드 투여시 추가적인 용량과 관련된 체중 감소 및 인슐린 민감성(Skyler et al. 2017) 및 혈당 조절(Davies et al. 2018)과 같은 관련된 유익성을 나타낼 수 있다. **혈당 조절 및 체중의 탐색적 평가에 대한 영향** ・둘라글루타이드의 임상시험용 용량으로 증량된 환자의 유의하게 더 많은 비율이 1.5mg 용량으로 유지된 환자에 비해 HbA1c ≤6.5 %(48mmol/mol)를 달성했다(1.5mg: 38.1 %; 3.0mg: 48.4 %; 4.5mg: 51.7 %; 3.0 및 4.5mg 대 1.5mg의 경우 p <0.001). ・3개의 둘라글루타이드 투여 군 모두 6개 시점에서 베이스라인으로부터 36주(LOCF, last-observation-carried-forward)까지 SMPG (self-monitored plasma glucose) 측정치를 유의하게 감소시켰다. 둘라글루타이드 3.0mg 또는 4.5mg으로 증량된 환자는 둘라글루타이드 1.5mg 주 1회로 유지된 환자와 비교하여 24시간, 식사 전 및 식사 후 평균 포도당의 SMPG 측정에서 베이스라인으로부터 36 주 (LOCF)까지 용량-의존적 LS 평균 감소를 나타냈다: ・24 시간 평균 (mg/dL): 1.5mg: -50.7; 3.0mg: -53.8 (p=0.053); 4.5mg: -58.2 (p<0.001) ・식사 전 평균 (mg/dL): 1.5mg: -43.1; 3.0mg: -46.8 (p=0.014); 4.5mg: -50.3 (p<0.001) ・식사 후 평균 (mg/dL): 1.5mg: -58.6; 3.0mg: -61.7 (p=0.099); 4.5mg: -66.0 (p<0.001) ・둘라글루타이드의 임상시험용 용량으로 증량된 환자의 유의하게 더 많은 비율이 1.5mg 용량으로 유지된 환자에 비해 ≥5 % 및 ≥10 %의 체중 감소 임계값을 달성했다:

・체중 5% 이상 감소: 1.5mg: 33.0%; 3.0mg: 41.4% (p=0.004); 4.5mg: 50.8% (p<0.001)

・체중 10% 이상 감소: 1.5mg: 6.3%; 3.0mg: 12.3% (p<0.001); 4.5mg: 13.7% (p<0.001)

인슐린 분비, 인슐린 작용 및 글루카곤 분비에 대한 영향

・HOMA2-%B (β-cell function as measured by the HOMA2 method)의 평균 퍼센트 증가율은 3개의 둘라글루타이드 군 모두에서 관찰되었다: 1.5 mg, 88.2%; 3.0mg, 98.2%; 4.5mg, 122.2%. 둘라글루타이드 4.5mg은 둘라글루타이드 1.5mg에 비해 베이스라인으로부터 HOMA2-% B를 유의하게 증가시켰다 (p <0.001).

・공복 혈장 글루카곤(1.5mg, -8.8%; 3.0mg, -11.1%; 4.5mg, -18.0%)과 공복 혈당에 대해 보정된 공복 혈장 글루카곤(1.5 mg, -27.5%; 3.0mg, -29.4%; 4.5 mg, -38.2%)에서 3개의 둘라글루타이드 군 모두에서 평균 퍼센트 감소가 관찰되었다. 둘라글루타이드 4.5mg은 둘라글루타이드 1.5mg보다 더 유의하게 베이스라인으로부터 공복 글루카곤(p = 0.029) 및 공복 혈당을 보정한 공복 글루카곤(p <0.001)을 감소시켰다.

・3개의 둘라글루타이드 군 모두에서 공복 인슐린, HOMA2-IR 및 C-펩티드가 베이스라인으로부터의 약간 감소했으며, 더 높은 둘라글루타이드 용량 군과 둘라글루타이드 1.5mg 사이에 유의한 차이가 없었다.

약동학/약력학

・시험 GBGL에서 환자의 둘라글루타이드 PK 행태는 완료된 다른 2상 및 3상 둘라글루타이드 시험의 데이터와 일치했다. 환자 인자, 특히, 신장 기능은 PK 파라미터에 대한 공변량으로 검정되었지만, 주1회 1.5mg~4.5mg의 시험된 용량 범위에 걸쳐 둘라글루타이드 노출에 대해 어떠한 유의한 영향도 미치지 않았다. 또한, 양성 ADA 역가 또는 중화 항체가 있거나 없는 환자의 둘라글루타이드 농도를 비교할 때 명백한 패턴이 시각적으로 분명하지 않았다.

・둘라글루타이드는 주1회 1.5 ~ 4.5mg 의 투여량 범위에 걸쳐 HbA1c 및 체중에 대한 명확한 노출-반응 관계를 보여주었다.

건강 결과(Health Outcomes)

・3개의 둘라글루타이드 투여 군은 모두 EQ-5D-5L 지수 점수 및 VAS 점수에서 베이스라인으로부터 36주까지 유의한 개선을 보였으며, 이는 건강 관련 삶의 질이 개선되었음을 나타낸다. APPADL 총점에서, 3 가지 둘라글루타이드 투여군 모두에서 환자의 시간 경과에 따른 개선은 일상 생활 활동 수행 능력의 개선을 나타낸다. 4.5mg 용량으로 증량한 환자는 둘라글루타이드 1.5mg을 유지한 환자보다 APPADL 총 점수가 유의하게 더 많이 개선되었다(p = 0.025). IW-SP 총점에서, 3 가지 둘라글루타이드 투여군 모두에서 환자의 시간 경과에 따른 개선은 체중과 관련된 더 나은 자기 인식을 나타냈다. 둘라글루타이드 3.0mg (p = 0.04) 및 4.5mg (p = 0.025) 용량으로 증량한 환자는 둘라글루타이드 1.5mg을 유지한 환자보다 IW-SP 점수가 현저하게 더 개선되었다.

안전성 결과

이상반응

・이 시험의 전반적인 안전성 결과는 T2D 환자를 대상으로 한 2상 및 3상 둘라글루타이드 시험에서 이전에 보고된 안전성 데이터와 일치했다. 적어도 1 개의 TEAE, SAE 또는 AE로 인한 중단을 보고하는 환자의 비율은 3개의 둘라글루타이드 투여군에서 유의한 차이가 없었다. 총 95명의 환자(5.2%)가 최소 1건의 SAE를 경험했다. 각 투여군에 2명씩 총 6명이 36주 투여 기간 중 사망하였다. 사망, SAE, TEAE, AE로 인한 시험 또는 시험약 중단의 전체 발생률에서 3개의 둘라글루타이드 용량 군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 시험자에 의해 시험약과 관련된 것으로 판단된 TEAEs의 발생률은 용량군 간에 유의한 차이를 나타내었고(p=0.009), 둘라글루타이드 4.5mg (30.9%) 및 3.0mg(29.9%) 군에서 1.5mg 군(23.7%)에 비해 더 높았다. 이는 주로 둘라글루타이드의 확립된 안전성 프로파일과 일치하는 GI 이상 반응에서의 차이에 의한 것이다. 전체적으로, AE의 유형 및 발생률을 포함한 시험 GBGL에서의 AE 프로파일은 최초 시판 신청에서 관찰된 것과 일치하였다.

약물이상반응

- 1회 이상 TEAE를 나타낸 환자의 전체 비율에 있어서 3개의 둘라글루타이드 용량군 간 유의한 차이는 관찰되지 않았다: 둘라글루타이드 1.5 mg, 56.5%; 둘라글루타이드 3.0 mg, 57.0%; 및 둘라글루타이드 4.5 mg, 61.6%. 둘라글루타이드 용량군 간 유의한 차이는 위장관 이상 SOC 및 생식계와 유방 이상 SOC에서 관찰되었다.
- 가장 흔한 TEAEs는 위장관 이상 SOC에서 보고되었다) 위장관 이상 SOC에서 TEAEs의 발생률은 3개의 용량군 간에 유의한 차이를 나타내었으며(p=0.027), 이는 주로 시험용량군에서 1.5mg에 비해 설사, 구토, 및 소화불량의 더 높은 발생률에 의한 것이었다. 이는 기허가 임상결과와 일치하였다. 둘라글루타이드의 알려진 안전성 프로파일과 같이, 3개의 가장 흔한 TEAEs는 오심 (15.1%), 설사 (9.7%), 및 구토 (7.7%)였다.

시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 판단된 TEAEs

- 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 판단된 TEAE의 발생률은 3개의 용량군 간에 유의한 차이를 나타내었고(p=0.009), 둘라글루타이드 3.0mg(29.9%) 및 4.5mg군에서(30.9%) 1.5mg 군 (23.7%)에 비해 더 높았다. 이러한 차이는 주로 오심 (p=0.182), 설사 (p=0.014), 및 구토 (p=0.030)을 포함하여 둘라글루타이드의 확립된 안전성 프로파일과 일치하는 GI 관련 이상반응의 수치적 또는 유의한 차이에 의한 것이었다.

최대 중증도별 TEAEs

- 119명이(6.5%) 시험 중 1회 이상의 중증 TEAE를 나타내었다. 중증 TEAE의 전체 또는 PT별 발생률은 3개의 둘라글루타이드 용량군 간에 유의한 차이가 없었다.
- 전체적으로, 시험 GBGL에서의 TEAE 프로파일은 최초 시판 신청에서 관찰된 것과 일치하였으며, 둘라글루타이드 4.5mg 또는 3.0mg 용량에 대한 새로운 안전성 결과는 없었다. 시험 용량군에서 GI 이상반응의 약간의 증가와 같이 투여군 간 차이가 있었으나, GI AE의 전체 빈도는 최초 제출에 근거할 때 빈도 카테고리 내에 유지되었다.

사망

- 시험 GBGL에서, 6명이 (투여군 배정에 따라 각군 2명) 시험 중 베이스라인에서 제 36주까지 사망하였다. 2건의 사망은 판정시 CV 관련된 것으로 확인되었으며, 이 둘은 둘라글루타이드 3.0mg 군에 배정된 환자들에서 발생하였다 (1건은 환자가 용량 증가 기간에 있는 동안 발생하였고, 사망시 1.5mg을 투여하고 있었다).
- 2건의 사망은 비-CV 원인으로 판정되었으며(둘다 악성 종양), 이 둘은 1.5mg 군에 배정된 환자에게 발생하였다(1명은 환자가 제26일에 0.75mg 마지막 투여 후 약 19일에 발생).
- 2건의 사망 원인은 확인되지 않았으며, 둘 다 4.5mg 용량군에 배정된 환자에게 발생하였다 (이 중 1명은 사망시 3.0mg 용량을 투여하고 있었고, 다른 한명은 둘라글루타이드 4.5mg 중단 후 3개월 4일에 확인되지 않은 원인으로 사망하였다).
- 1차 GBGL CSR에 대한 분석 셋트는 36주 1차 종료점까지의 환자 자료를 포함하였다. 추가로 2명의 환자가 제36주 1차 종료점 방문 후 1차 데이터베이스 고정 전 사망하였다 (GBGL CSR Section 12.3.1.1). 둘라글루타이드 3.0mg 군 1명이 제36주 1차 종료점 방문 후 41일, 시험약 마지막 투여 후 28일에 다발 골수종으로 사망하였다(사망 원인은 악성 종양으로 판정). 둘라글루타이드 4.5mg군 1명이 제36주 1차 종료점 방문 후 13일 및 시험약 마지막 투여 후 6일에 돌연사로 사망하였다(사망 원인은 돌연사로 판단됨). 어떤 사망도 시험자에 의해 시험약과 관련된 것으로 판단되지 않았다.

중대한 이상반응

- 36주의 투여 기간에 2명 이상의 둘라글루타이드-투여 환자들에서 발생한 SAE에 대한 개별 PT 및 전체 SAE를 요약하였다. 총 95 명(5.2%)이 최소 1회 이상 SAE를 나타내었다. 둘라글루타이드 용량군 간에 SAE 또는 임의의 PT 발생률에 있어서 유의한 차이는 없었다. 전체적으로 가장 흔한 SAEs는 심방 세동(0.2%) 및 폐렴(0.2%)이었다

위장관 이상반응 (오심, 구토, 설사)

· 이전 둘라글루타이드 시험과 같이, 가장 흔하게 보고된 GI-관련 AEs는 오심, 구토, 및 설사였다. 이러한 각 이상반응의 발생률은 둘라글루타이드 시험 용량군 각각에서 1.5mg 용량군에 비해 수치상 더 높기는 하지만, 둘라글루타이드 3.0mg과 4.5mg 용량군 간에는 유사하였다. 특히, 시험 GBGL에서 둘라글루타이드 시험 용량으로 증량한 환자들에서 오심, 설사 및 구토의 발생률은 둘라글루타이드 1.5mg 용량에 대한 최초 시판 신청 및 현재 처방 정보에서 보고된 이러한 이상반응보다 더 낮았다. 또한, 최초 시판 신청에서의 둘라글루타이드 시험과 같이, 시험 GBGL에서 GI 이상반응으로 인한 시험약 중단 발생률은 낮았다(오심의 경우 1.0%, 구토와 설사의 경우 각각 0.7%).

심혈관계 안전성

· 둘라글루타이드의 HR, BP, PR 간격, ECG 결과, 또는 CV-관련 AEs에 대한 영향에 있어서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 차이는 없었으며, 둘라글루타이드 3.0-mg 또는 4.5-mg 용량에서 1.5-mg 용량에 비해 전반적인 CV 안전성 프로파일이 유사함을 시사하였다.

저혈당

· 둘라글루타이드 3.0 mg 또는 4.5 mg 주 1회 투여로 증량시 둘라글루타이드 1.5 mg를 유지한 경우에 비해 저혈당 발생률이 증가하지 않았다. 둘라글루타이드 용량군간 PG <54 mg/dL (3.0 mmol/L) 저혈당 발생률은 둘라글루타이드을 메트포르민과 병용하거나, 다른 비-분비 촉진제와 병용한 이전 시험에서 관찰된 범위에 속하였다. 기록된 증상이 있는 PG ≤70 mg/dL (3.9 mmol/L)의 저혈당의 경우, 시험 GBGL에서의 발생률은 이러한 이전 시홈에 비해 수치상 더 낮았다. 시험 GBGL에서의 이러한 결과는 둘라글루타이드 및 GLP-1 RA 계열에서의 저혈당 위험에 대한 현재 정보와 일치한다.

고혈당

· 둘라글루타이드 3.0mg 또는 4.5mg 용량에서 1.5mg 용량에 비해 중증의 지속적 고혈당 발생률에 있어서 임상적으로 의미있는 용량과 관련된 차이는 없었다. 구제 요법에 대한 기준이 매주 평균 공복 혈당 수치만을 근거로 한 시험 초기에 구제 요법의 시작은 둘라글루타이드 1.5-mg 군에서 시험 용량군에 비해 더 흔하였다.

췌장염

· 둘라글루타이드 용량군에서 베이스라인으로부터의 기하 LS 평균 백분율 증가 범위는 p-amylase의 경우 22-25%, lipase의 경우 14%-21%였다. 둘라글루타이드 용량군 간에 p-amylase 변화에 있어서 용량 반응은 나타나지 않았다. Lipase의 백분율 증가는 둘라글루타이드 3.0mg(19%) 및 4.5mg(21%) 용량군에서 1.5mg(14%) 용량군에 비해 더 컸으나, 그 차이는 적었고, 4.5mg 군에서만 통계적으로 유의하였고, 임상적으로 관련된 것으로 판단되지 않았다.

· 이 시험에서 보고된 확인된 췌장염의 일부 증례들에 근거할 때, 이러한 이상 반응으로부터 중대한 후유증은 보고되지 않았고, 전반적으로 췌장 효소에 대한 용량간 임상적으로 의미있는 차이는 없었으며, 췌장염과 관련된 안전성 프로파일은 둘라글루타이드 시험 용량에서 1.5mg 용량과 비교하여 일치하였다. 시험 GBGL에서 관찰된 췌장염과 관련된 둘라글루타이드의 안전성 프로파일은 최초 시판 신청에서 확인된 결론과 일치하였다.

갑상선

· 갑상선 안전성과 관련된 새로운 문제는 확인되지 않았다.

면역원성

· 56명(3.1%)의 환자가 베이스라인 후 36주까지 적어도 1회 이상 TE ADA를 나타내었고, 3개의 둘라글루타이드 용량군 간에 유의한 차이는 없었다.

· 둘라글루타이드 용량군 간에 둘라글루타이드-중화 항체 또는 native GLP-1 교차 반응 항체를 나타낸 환자의 비율에 있어서 유의한 또는 임상적으로 관련된 차이는 없었다. 어떤 환자도 native GLP-1 중화 항체를 나타내지 않았다.

과민반응

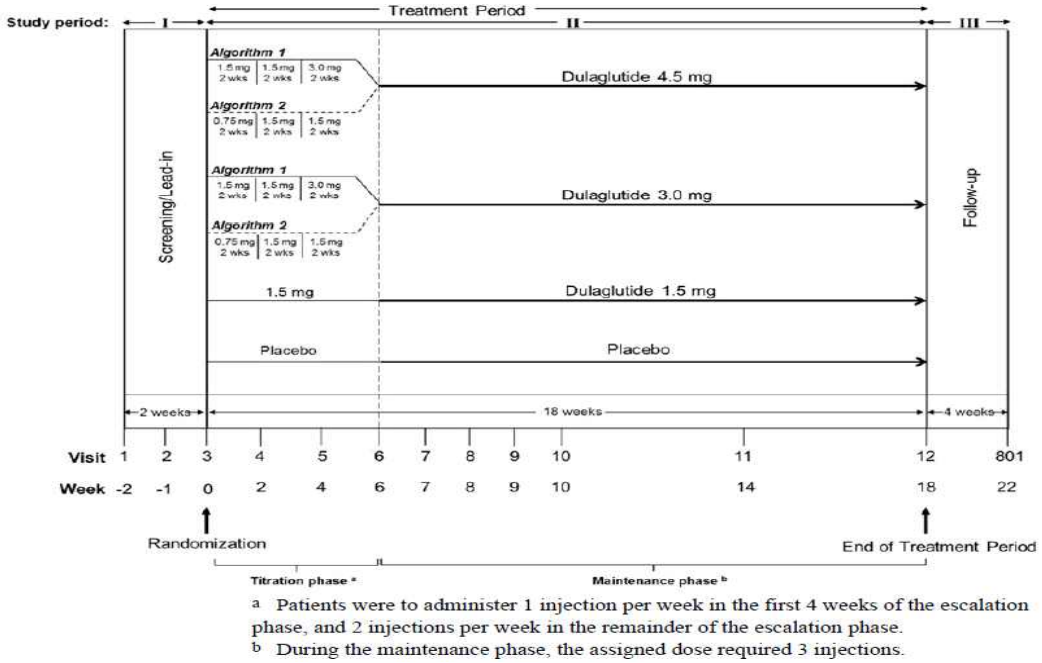
· 과민 반응의 발생률은 둘라글루타이드 용량군 간에 다르지 않았다. TE 둘라글루타이드 ADAs에서

		과민반응을 보고한 경우는 거의 없었고(4명), 둘라글루타이드 용량군간 차이가 없었다. 전체적으로, 그리고 TE 둘라글루타이드 ADA 환자들에서 낮은 전신 과민 반응 발생률과 함께, 둘라글루타이드 용량군 간 차이가 없었다는 점은 둘라글루타이드 ADAs 발현과 관련된 전신 과민 반응의 가능성이 낮음을 확인하였다. 시험 GBGL에서 보고된 과민 반응 자료는 둘라글루타이드의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다. ・전체 과민 반응 사례의 발생률은 2.4%였다. 최초 시판 신청에서 잠재적 전신 과민 반응의 분석에 사용된 검색 기준을 시험 GBGL에 적용하였을 때, 둘라글루타이드에 대한 발생률은 0.8%였고, 이는 최초 시판 신청에서 보고된 발생률(0.5%)과 유사하였다. **주사부위반응** ・주사부위 반응은 둘라글루타이드 4.5mg 군에서 다른 용량군에 비해 약간 더 높은 빈도로 보고되었으나, 이러한 이상반응의 최초 발생은 최종 배정된 용량보다 낮은 용량을 투여한 용량 증가 기간에 발생한 경우가 많았다. 최초 보고시 투여하고 있던 실제 둘라글루타이드 용량별로 평가하였을 때, 잠재적으로 면역 매개된 주사부위 반응의 발생률은 각 둘라글루타이드 용량군에서 <1%였고, 이는 최초 시판 신청 및 현재 처방 정보에 보고된 주사부위 반응 발생률과 일치하였다. **급성담낭질환** ・급성 담낭 질환과 관련된 이상반응의 전체 빈도는 낮았으며, 둘라글루타이드 투여군 간 이러한 이상반응의 보고에 있어서 용량과 관련된 차이의 증거는 없었다. **신장** ・둘라글루타이드 시험 용량과 1.5mg 용량 간에 ARF와 잠재적으로 관련된 TEAE의 보고 또는 신기능의 검사실 평가에 대한 영향에 있어서 임상적으로 의미있는 차이는 없었다. 전체적으로, 이러한 자료는 둘라글루타이드 투여가 시험한 용량 범위에서 신기능에 유해한 영향을 미치지 않았다. **악성종양** ・암의 전체 발생률은 낮았으며, 다양한 조직 또는 기관계에서 거의 보고되지 않았다. 악성 종양 TEAEs의 발생률은 투여군 간에 임상적으로 의미있는 차이가 없었으며, 4.5mg 군에서는 보고되지 않았고, 둘라글루타이드 용량 증가에 따른 악성 종양 발생률 증가의 증거는 없었다. 이러한 결과는 둘라글루타이드의 알려진 안전성 프로파일과 일치한다. **간** ・alkaline phosphatase, ALT, AST, 총 빌리루빈, 또는 직접 빌리루빈의 TE 비정상 상승에 대하여 용량군 간에 유의한 또는 임상적으로 의미있는 차이는 없었다. 이러한 결과는 둘라글루타이드의 알려진 안전성 프로파일과 일치한다. **콜레스테롤** ・총 콜레스테롤은 3개의 둘라글루타이드 투여군 모두에서 베이스라인으로부터 36 주 (LOCF)까지 현저하게 감소했고 (1.5mg 및 4.5mg 군의 경우 $p < 0.001$; 3.0mg 군의 경우 $p = 0.007$), 둘라글루타이드 투여 군간에 유의한 차이가 없었다. 고밀도 지단백 콜레스테롤 (HDL-C) 또는 저밀도 지단백 콜레스테롤 (LDL-C)에서 베이스라인으로부터의 유의한 변화가 없었으며, 둘라글루타이드 투여군간에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. **과량투여** ・둘라글루타이드의 과량 투여와 관련된 새로운 문제는 확인되지 않았다.
결론		・메트포르민 투여시 혈당 조절이 충분하지 않은 T2D 환자에서, 유효성 모수(estimands)를 사용하여 HbA1c의 변화로 측정했을 때 둘라글루타이드 1.5mg을 주1회 유지한 환자에 비해, 주1회 둘라글루타이드 1.5mg에서 둘라글루타이드 3.0mg 또는 4.5mg 주 1회로의 증량은 36 주에 우수한 혈당 조절을 나타내었다. 투여-요법 모수(estimands)를 사용하여, 둘라글루타이드 4.5mg 용량 만이 36주에 HbA1c 변화에 대해 둘라글루타이드 1.5mg보다 우월했다. 각각의 모수(estimands)에서, 36주에 HbA1c 및 FSG에서 용량-관련 개선의 일관된 패턴이 있었다. ・혈당 조절(SMPG)의 탐색적 측정과 둘라글루타이드 약리 효과의 마커(HOMA2-%B 및 공복 혈장 글루카곤) 전반에 걸친 용량-관련 개선에 대한 일관된 관찰은 둘라글루타이드 1.5mg 군 대비 둘라글루

	타이드 3.0mg 및 4.5mg이 추가적인 혈당 조절을 제공한다는 결론을 추가로 뒷받침한다. HbA1c 및 FSG로 측정된 각각의 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg 용량 군에서 추가 혈당 조절의 임상적 관련성은 둘라글루타이드 1.5mg으로 투여받은 환자와 비교하여 HbA1c 투여 목표(<7 % 및 ≤6.5 %)을 달성한 환자의 비율이 점차 증가함으로써 입증되었다. 1.5mg 용량에 비해 3.0mg 및 4.5mg 용량 군에서 추가 체중 감소와 임상 관련 체중 감소 범주를 달성한 더 높은 환자 비율은 T2D 환자 집단에서 임상적으로 중요한 유효성의 용량 관련 증가를 추가로 뒷받침한다. · 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg 용량의 전체 안전성 프로파일은 36주 동안 1.5mg 용량과 유사했으며, 알려진 둘라글루타이드의 안전성 프로파일과 일치했다. 1.5mg을 초과하는 용량-증가는 3개의 용량군에 걸쳐 전반적으로 유사한 내약성 프로파일을 초래했다. 이 유익성-위해성 프로파일을 기반으로 할 때, 둘라글루타이드의 3.0mg과 4.5mg(필요한 경우)으로의 투여량 증가는 추가적인 혈당 조절을 필요로 하는 환자에게 적합하다.
검토의견	· 둘라글루타이드 4.5mg 용량은 병용 메트포르민 요법 중 T2D가 적절히 조절되지 않은 환자들에서 제 36주에 HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화에 있어서 1.5mg 용량에 비해 더 우수하였음 · 혈당 조절, 체중 감소의 1차, 2차 및 탐색적 평가변수간 전체 유효성 자료와 함께 HbA1c 감소 및 체중 감소에 대한 노출 관련 PKPD 결과는 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg로 용량을 증가한 환자들이 둘라글루타이드 1.5mg을 유지한 환자들에 비해 혈당 조절 및 체중의 용량과 관련된 개선을 보여주고 있다고 판단됨 · 전체 안전성 프로파일은 알려진 안전성 프로파일과 일치하였음

6.5.4. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

시험명	메트포르민 단독 요법을 받고 있는 제 2형 당뇨병 환자들에서 위약과 비교한 둘라글루타이드 시험 용량의 제 2상, 이중 눈가림, 위약 대조, 18주 시험		
임상단계	제 2상 시험	Study code.	H9X-MC-GBGJ
시험목적	**1차 목적:** - 메트포르민 단독요법을 병행한 제2형 당뇨병 (T2D) 환자에서 18주에 HbA1c 감소에서 주1회 둘라글루타이드(4.5mg, 3.0mg, 1.5mg)가 위약보다 우월하다는 것을 입증하기 위함. **2차 목적:** **유효성** - 각 둘라글루타이드 군(4.5mg, 3.0mg, 1.5mg)을 18 주에 위약군과 비교하여 다음의 이차 유효성 파라미터에 대해 비교했다: · HbA1c 목표 달성 환자 비율 <7.0 % (53mmol/mol) · 베이스라인으로부터의 공복 혈당(FSG; 중앙 실험실)의 변화 · 베이스라인으로부터의 체중 변화 **안전성** - 각 둘라글루타이드 군(4.5mg, 3.0mg, 1.5mg)을 18 주에 위약군과 비교하여 다음의 이차 안전성 파라미터 비교 **약동학 및 약력학** - 이차 약동학(PK)/약력학(PD) 목적은 둘라글루타이드의 PK를 확인하고 용량/노출과 주요 안전성 및 유효성 측정 간의 관계를 설정하는 것이었다: · PK 파라미터(예: 최대 농도 [Cmax], 곡선하 면적 [AUC]) · PD 평가에는 FSG, HbA1c, 체중, Fridericia의 수정된 QT 간격(QTcF) 및 심박수 (HR) **선택된 탐색적 목적** 유효성 - 각 임상시험용 둘라글루타이드 군(4.5mg, 3.0mg)을 다음의 탐색적 유효성 파라미터에 대해 18 주에 둘라글루타이드 1.5mg 군과 비교했다: · HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화		

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3">· HbA1c 목표 달성 환자 비율 <7.0 % (53mmol/mol)
· 베이스라인으로부터의 FSG(중앙 실험실)의 변화
· 베이스라인으로부터의 체중 변화
안전성
- 적정 알고리즘 (알고리즘 1 대 알고리즘 2)은 임상시험용 용량 둘라글루타이드 군(4.5mg 및 3.0mg) 내에서 그리고 임상시험용 용량 군과 둘라글루타이드 1.5mg 및 위약에 대해 6 주 및 18 주에 다음의 안전성 매개변수에 대해 비교되었다:
· 선택된 위장(GI) AE(오심, 구토 및 설사) 발생률
· 활력 징후(HR, 혈압 [BP])</td></tr>
<tr><td colspan="2">대상질환 및 피험자수</td><td colspan="3"><table>
<tr><th>둘라글루타이드</th><th>1.5 mg</th><th>3.0 mg</th><th>4.5 mg</th><th>위약</th></tr>
<tr><td>계획 (n= 300)</td><td>75</td><td>75</td><td>75</td><td>75</td></tr>
<tr><td>무작위 배정 (n=317)</td><td>81</td><td>79</td><td>76</td><td>81</td></tr>
<tr><td>투여(1회 이상 투여) (n=317)</td><td>81</td><td>79</td><td>76</td><td>81</td></tr>
<tr><td>18주 완료 (n=292)</td><td>73</td><td>75</td><td>69</td><td>75</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td rowspan="4">시험약물</td><td rowspan="3">대상약물</td><td>제품명(제형)</td><td colspan="2">트루리시티 1회용 펜(SDP)</td></tr>
<tr><td>주성분 및 함량</td><td colspan="2">둘라글루타이드 3.0, 4.5mg</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="2">3.0 또는 4.5mg을 주 1회 피하 투여</td></tr>
<tr><td>대조약물</td><td>제품명</td><td colspan="2">위약</td></tr>
<tr><td></td><td>용법용량</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="3">시험내용</td><td>시험디자인</td><td colspan="3">
</td></tr>
<tr><td>시험방법</td><td colspan="3">·이 시험은 메트포르민 단독요법을 받고 있는 T2D 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 다기관, 외래 환자, 위약-대조, 이중-맹검 2상 시험이었다. 이 시험은 위약과 비교하여 주1회 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg의 유효성과 안전성을 평가하도록 설계되었다. 또한, 이 시험은 승인된 둘라글루타이드 1.5mg 용량과 비교하여 이러한 둘라글루타이드 용량을 탐색했다.</td></tr>
<tr><td>투여방법 (투여경로) 투여기간</td><td colspan="3">·시험군: 둘라글루타이드 3.0mg 또는 4.5mg를 프리필드 시린지(PFS)를 통해 주 1회 피하 투여
·비교군: 둘라글루타이드 1.5mg을 PFS를 통해 주 1회 피하 투여
·대조군: 위약을 PFS를 통해 주 1회 피하 투여
·병용 요법: 메트포르민 1.5g/day 이상을 경구 투여, 승인된 최대 용량 이하의 용량 투여
·투여 기간: 18주
- 알고리즘 1: 환자들은 처음 4주간 둘라글루타이드 1.5 mg 주 1회 투여를 받은 후 다음 2주간 둘라글루타이드 3.0 mg 주 1회 투여를 받았다.
- 알고리즘 2: 환자들은 처음 2주간 둘라글루타이드 0.75 mg 주 1회 투여를 받은 후, 다음 4주간 둘라글루타이드 1.5 mg 주 1회 투여를 받았다.</td></tr>
</table>

	선정 기준	· 환자는 스크리닝 및 베이스라인에서 HbA1c≥7.0 % (53mmol/mol) 및 ≤10.0 % (86mmol/mol), 체질량 지수 (BMI) ≥25kg/m^2, 시험 참여 전 최소 3개월 동안 안정된 용량으로 메트포르민 투여를 받은, 최소 6개월 동안 T2D가 있는 18세 이상의 남성 또는 임신하지 않은 여성이었다. · 환자는 또한 스크리닝 전 최소 3개월 동안 안정된 체중을 유지해야 했으며 시험 중 식이 요법 및/또는 운동 프로그램을 시작하지 않는데 동의해야 했다. ***Exclusion Criteria** A summary of key exclusion criteria is provided below. Ineligible patients: • had type 1 diabetes mellitus (T1D); • had used any glucose-lowering medication other than metformin 3 months prior to study entry or during screening/lead-in period or had used any GLP-1 RAs at any time in the past. Short-term use of insulin for acute conditions was allowed (≤14 days); • had been treated with any other excluded medication (Table GBGJ.9.2) within 3 months prior to screening (Visit 1) and/or between study entry and randomization (Visit 3); excluded glucocorticoids must not have been used for >14 days within 1 month prior to Visit 1 or between Visits 1 and 3; • had a condition that is a contraindication for use of the GLP-1 RA class or metformin (per country-specific labels) at Visit 1 or developed such condition between Visit 1 and Visit 3; • had a history of ≥1 episode of ketoacidosis or hyperosmolar state/coma; • had ≥1 episode of severe hypoglycemia and/or .1 episode of hypoglycemia unawareness within the 6 months; • had any of the following CV conditions: acute myocardial infarction (MI), New York Heart Association Class III or Class IV heart failure, or cerebrovascular accident (stroke); • had a known clinically significant gastric emptying abnormality (eg, severe diabetic gastroparesis or gastric outlet obstruction) or have undergone gastric bypass (bariatric) surgery or restrictive bariatric surgery (eg, Lap-BandR); • had acute or chronic hepatitis, signs and symptoms of any other liver disease other than nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), or alanine aminotransferase (ALT) level >2.5 times the upper limit of the reference range, as determined by the central laboratory at study entry; patients with NAFLD were eligible for participation in this trial; • had chronic or acute pancreatitis any time prior to study entry; • had an estimated glomerular filtration rate (eGFR) <45 mL/min/1.73 m2, calculated by the Chronic Kidney Disease-Epidemiology (CKD-EPI) equation (Levey et al. 2009), as determined by the central laboratory at Visit 1 and confirmed at Visit 2; if any country-specific label for countries involved in this trial requires discontinuation of metformin for eGFR cut-off ≥45 mL/min/1.73 m2, then that requirement must be followed in that country; • had a personal or family history of medullary thyroid carcinoma (MTC) or personal history of multiple endocrine neoplasia syndrome type 2; • had serum calcitonin ≥20 ng/L, as determined by the central laboratory at study entry; • had evidence of significant, active autoimmune abnormality (eg, lupus, rheumatoid arthritis); • had active or untreated malignancy, or have been in remission from clinically significant malignancy (other than basal cell or squamous cell skin cancer) for less than 5 years; • had any serious disease or other condition (eg, known drug or alcohol abuse) which, in the opinion of the investigator, would pose a significant risk to the patient or interfere with the interpretation of safety, efficacy, or PD data; • had any hematologic condition that may have interfered with HbA1c measurement (eg, hemolytic anemias, sickle-cell disease).
평가	유효	**유효성 평가변수:**

변수	성 안전성 기타	·HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화 ·HbA1c 목표 달성 환자 비율 <7.0 % (53mmol/mol) ·베이스라인으로부터의 체중 변화 ·베이스라인으로부터의 FSG의 변화(중앙 실험실) **안전성 평가변수:** ·TEAEs 및 SAEs ·이상반응(AEs)으로 인한 시험약물 중단 ·저혈당증 발생률 및 비율 (중증, 총, 문서화된 증상, 및 야간)
	통계적 방법	**유효성:** ·유효성 및 안전성 분석은 모두 최소 1회 용량의 시험 약물을 복용한 모든 무작위 배정된 환자로 정의된 배정된 대로 분석(intention-to-treat: ITT) 집단을 사용하여 수행되었다. 선택된 분석은 또한 ITT 집단의 하위 집단인 프로토콜 별(PP) 및 완료자 집단을 사용하여 수행되었다. ·HbA1c 목표를 달성한 환자의 백분율에 대해, 반복 측정(일반화 선형 혼합 모델)을 통한 종단 로지스틱 회귀가 사용되었다. MMRM 및 ANCOVA (LOCF) (위에 설명된 동일한 모델)를 사용하여 체중 및 FSG의 베이스라인으로부터의 변화 평가를 평가했다. **안전성:** ·안전성 파라미터에는 AE, SAE, AE로 인한 중단 발생률, 그리고 저혈당 에피소드 발생률 및 비율이 포함되었다. 저혈당 사건의 비율은 Wilcoxon rank-sum test로 분석되었다.
결과		**유효성 결과:** · 18 주에 모든 3회 용량의 둘라글루타이드는 위약과 비교하여 베이스라인으로부터 HbA1c , FSG($p \leq 0.001$) 및 체중($p \leq 0.019$)을 유의하게 감소시켰다. · 둘라글루타이드 고용량과 둘라글루타이드 1.5mg 사이에 18주에서의 HbA1c 및 95 % CI에서 베이스라인으로부터의 변화의 최소 제곱(LS) 평균 치료 차이는 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg에 대해 각각 -0.08 % (-0.34 %, 0.19 %) 및 -0.16 % (-0.44 %, 0.11 %)(각각 $p = 0.572$ 및 0.235)였다. 군 간의 차이는 이러한 분석에서 유의하지 않았지만, 수치 변화는 18주에 3개의 둘라글루타이드 군에서 용량-의존적 증가가 보였다. · 18주에 FSG의 베이스라인으로부터의 변화에서 둘라글루타이드 고용량 군과 둘라글루타이드 1.5mg 사이에는 유의한 차이가 없었다. · 18주에 베이스라인 체중을 조정하기 위해 미리 지정된 일차 분석에서, 더 높은 용량의 둘라글루타이드 둘 다 둘라글루타이드 1.5mg에 비해 체중이 유의하게 감소했다($p \leq 0.042$). 둘라글루타이드 고용량과 둘라글루타이드 1.5mg 간의 치료 차이는 18주에 베이스라인으로부터의 체중 변화에서 용량 의존적이었다. 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg의 경우 각각 -1.1kg 및 -1.3kg. 모든 민감도 분석의 결과는 체중 변화에 대한 일차 분석의 결과와 일치하였다. **인슐린 분비, 인슐린 활성 및 글루카곤 분비에 대한 영향:** · 3개의 모든 둘라글루타이드 용량에서 위약에 비해 β-세포 기능의 항상성 평가에서(HOMA2-%B) 용량과 관련된 증가가 관찰되었으며, 이는 둘라글루타이드 시험 용량에서 췌장 β-세포 인슐린 분비의 증분적 증가 가능성을 시사한다. 둘라글루타이드에서 위약에 비해 글루카곤 농도의 감소도 관찰되었으나, 명백한 용량 관련된 패턴은 없었다. 글루카곤 수준의 감소는 둘라글루타이드 용량들 간에 유사하였다. 투여군 간에 공복 인슐린 내성 평가인 인슐린 내성의 인슐린 내성 항상성 평가에서(HOMA2-IR) 변화에 있어서 관련된 차이는 없었다. · 3.0mg 및 4.5mg 용량에서 흡수, 청소율 및 분포용적의 측면에서 T2D 환자에서 둘라글루타이드의 PK는 일반적으로 이전의 0.75mg 및 1.5 mg 용량의 2 상 및 3 상 시험에서 추정된 파라미터 범위 내에 있다. 신장 기능 (추정 사구체 여과율 [eGFR])은 PK 파라미터에 대한 공변량으로 구체적으로 검정되었지만, 3.0mg 또는 4.5mg 용량을 포함한 모든 용량에서 둘라글루타이드 노출에 대한 어떠

		한 유의한 영향도 없는 것으로 밝혀졌다. 양성 항체 역가가 있거나 없는 환자의 둘라글루타이드 농도를 비교할 때 명백한 패턴이 시각적으로 분명하지 않았다. · FSG/HbA1c 및 체중에 대한 둘라글루타이드 노출-반응 관계가 확인되었다; 위약과 비교하여 각각의 더 높은 용량으로 수치적으로 더 큰 HbA1c 및 체중 감소가 달성되었다. 무게와 HbA1c에 대한 베이스라인 값은 각각의 모델에서 유의한 공변량으로 밝혀졌다. 따라서, 베이스라인이 높을수록 체중이나 HbA1c가 더 많이 감소 할 것으로 예상되었다. · 또한, 임상적으로 관련된 농도 범위 내에서 둘라글루타이드 농도와 ECG HR 및 PR 간격의 변화 사이에 작은 양의 기울기(p <0.01 및 p= 0.01)가 관찰되었다. 둘라글루타이드 농도와 QTcF 간격에서 베이스라인으로부터의 변화 사이에 작은 음수이지만 통계적으로 유의미하지 않은 기울기(p = 0.182)가 관찰되었다. 둘라글루타이드 농도와 p-아밀라아제 및 리파아제의 베이스라인으로부터의 변화 사이에는 각각 양의 상관관계(p <0.01, 둘 다)가있었다. **안전성 결과:** · 4.5mg 용량은 내약성이 생길 수 있는 시간을 허용함으로써 해당 용량에서 오심 및 구토 사건의 발생을 잠재적으로 더 감소시킬 수 있다. · 이 시험에서 사망한 환자는 없다. · 18 주차까지 총 14 명의 환자 (4.4 %)에 의해 총 16 개의 SAE가보고되었다. 전체적으로 1 명 이상의 환자에서 개별 SAE 대표용어가 발생하지 않았다. · 총 27 명의 환자가 시험 (환자 6 명) 및/또는 AE로 인한 시험 약물 (21 명)을 중단하였다: 위약, 4 (4.9 %); 둘라글루타이드 1.5mg, 5 (6.2 %); 둘라글루타이드 3.0mg, 8 (10.1 %); 둘라글루타이드 4.5mg, 10 (13.2 %). 시험 또는 시험 약물의 중단을 초래하는 가장 빈번한 기관계 대분류(System Organ Class, SOC)는 위장 장애 (전체 18 명의 환자 [5.7 %])였다; 전체 중단을 초래하는 가장 빈번한 사건은 오심, 5; 설사와 구토, 각 4 건이었다. · 치료 기간 동안 TEAE 발생률은 다음과 같다: 위약, 58.0 %; 둘라글루타이드 1.5mg, 66.7 %; 둘라글루타이드 3.0mg, 83.5 %; 둘라글루타이드 4.5mg, 69.7 %; 전체 p = 0.005. 전체적으로 가장 자주 보고된 TEAE는 오심 (20.2 %), 설사 (16.1 %) 및 구토 (9.8 %)였다. 오심, 소화 불량, 복통, 트림(eructation), 위식도 역류 질환 (GERD) 및 식욕 감소의 발생률에서 전체 4 개의 치료 군간에 유의한 차이가 있었다; 이러한 모든 사건에 대해, 3 개의 둘라글루타이드 군 모두에서 발생률이 위약 군보다 더 컸다. 시험에서 대부분의 TEAE는 중증도가 경증 또는 중등도 였다. · 위장관 장애는 18 주까지 최소 1 개의 TEAE를 보고한 환자가 가장 많은 SOC였다: 위약, 17 명 (21.0 %); 둘라글루타이드 1.5mg, 35 (43.2 %); 둘라글루타이드 3.0mg, 39 (49.4 %); 둘라글루타이드 4.5mg, 36 (47.4 %); 전체 p <0.001. · 4 명의 환자 (둘라글루타이드 1.5 mg, 1; 둘라글루타이드 3.0 mg, 1; 둘라글루타이드 4.5 mg, 2)는 총 5 건의 급성 담낭염, 담낭염 및 담석증을 경험했다 (둘라글루타이드 3.0 mg 군에서 1 명의 환자, 담석증과 급성 담낭염 둘 다의 TEAE 경험). 이 환자들 중 한 명이 둘라글루타이드 4.5mg 군에서, 급성 담석 췌장염이 발병하였으며, 이는 판정 결과 확인되었다. · 전반적으로, 베이스라인 이후부터 18 주까지, 총 13 명의 환자가 혈장 포도당 (PG) ≤70mg/dL (3.9mmol/L) (및/또는 저혈당증 증상)으로 저혈당을 경험했다: 위약, 0; 둘라글루타이드 1.5mg, 2 (2.5 %); 둘라글루타이드 3.0mg, 4 (5.1 %); 둘라글루타이드 4.5mg, 7 (9.2 %). 4 명의 환자가 PG <54 mg/dL (3.0 mmol/L) (및/또는 저혈당 증상)으로 저혈당 사건을 경험했다: 위약, 0; 둘라글루타이드 1.5mg, 1 (1.2 %); 둘라글루타이드 3.0mg, 1 (1.3 %); 둘라글루타이드 4.5mg, 2 (2.6 %). 중증의 저혈당증 사례를 경험한 환자는 없었다.
결론		· 이 시험의 결과는 두 가지 임상시험용의 더 높은 둘라글루타이드 용량(주1회 3.0mg 및 4.5mg)이 T2D가 제대로 조절되지 않는 환자에게 투여될 때 효과적이고 안전함을 시사한다. 3 개의 둘라글루타이드 용량에 대한 용량 의존적 효과의 평가는 2개의 더 높은 용량이 이 시험에서보다 더 긴 기간 동안 사용할 때 현재 승인된 최고 용량 (주 1 회 1.5mg)에 비해 혈당 조절 및 체중에

	대한 효과를 더 개선할 가능성이 있음을 시사한다. · 고용량의 안전성 프로파일은 시험에 포함된 용량 범위에 걸쳐 이상반응으로 인한 GI 내성 사건 및 시험 치료 중단의 용량 의존적 증가와 함께 둘라글루타이드의 확립된 안전성 프로파일과 일치했다. 다른 용량 의존적 안전성 발견은 없었다. · 이 시험의 이러한 결과는 이 시험에서 시험된 더 높은 둘라글루타이드 용량이 둘라글루타이드 1.5mg에 비해 유리한 유익성/위해성 프로파일을 가질 수 있음을 시사하여, 이러한 추가 용량의 추가 3상 개발을 뒷받침한다.

시험명		건강한 시험대상자에게 프리필드 시린지와 비교한 1회용 펜에 의한 피하 투여 후 둘라글루타이드 단회 시험 용량의 상대적 생체 이용률		
임상단계		제 1상 시험	Study code.	H9X-MC-GBGM
시험목적		**1차 목적:** - 건강한 시험대상자에게 프리필드 시린지 (PFS) (대조약) 3 회 주사하는 것과 비교하여 1회용 펜 (SDP) (시험약) 단회 주사로 피하 (SC) 투여한 단회 용량의 둘라글루타이드의 상대적 생체이용률을 평가하기 위함. **2차 목적:** - 건강한 시험대상자에게 PFS (대조약) 3 회 주사와 비교하여 SDP (시험약) 단회 주사로 SC 투여한 단회 용량의 둘라글루타이드의 내약성을 평가하기 위함.		
대상질환 및 피험자수		계획: 24 무작위 배정: 27 투여 (최소 1회 투여): 26 완료: 19		
시험약물	대상약물	제품명(제형)	트루리시티 SDP(1회용 펜)	
		주성분 및 함량	둘라글루타이드 4.5mg	
		용법용량	4.5mg을 SDP로 피하 투여	
	대조약물	제품명(제형)	트루리시티 프리필드 시린지	
		주성분 및 함량	둘라글루타이드 4.5mg	
		용법용량	3 x 1.5mg을 프리필드 시린지로 피하 투여	
시험내용	시험방법	이 시험은 건강한 시험대상자를 대상으로 한 1 상, 단일 센터, 공개 라벨, 무작위, 2-기, 교차 시험이었다. 각 치료 기간에서, 시험대상자는 -1 일에 임상 연구 조직(CRU, clinical research unit)에 입원했다. 1 일째 아침에, 약 8 시간의 밤새 금식 후, 시험대상자는 배정된 치료 순서에 따라 단일 SC 용량의 둘라글루타이드를 투여 받았다. 둘라글루타이드 농도를 측정하기 위해 투여 전 및 투여 후 최대 336 시간까지 혈액 검체를 수집하였다. 최소한, 시험대상자는 각 기간에서 168 시간(8 일째) 약동학 (PK) 검체가 수집될 때까지 CRU에 남아있었다.		
	투여방법	둘라글루타이드 4.5mg SDP: 1회 단회 투여 둘라글루타이드 4.5mg PFS: 1회 3 x 1.5mg 주사로 단회 투여		
	선정기준	시험대상자는 체질량 지수가 ≥23 kg/m^2인 18 세 이상의 건강한 남성 또는 여성		
평가변수	약동학 약력학 유효성 안전성 기타	**안전성**: 활력 징후 평가, 심전도 (ECG), 임상 검사(clinical laboratory test), 신체 검사, 체중, 그리고 이상사례 (AE) 및 병용 약물 기록. **생물분석(Bioanalytical):** 밸리데이션된 방사성면역 분석법을 사용하여 둘라글루타이드 (LY2189265)의 혈장 농도를 측정하기 위해 혈액 검체 채취 **약동학**: 둘라글루타이드에 대해 다음 PK 파라미터를 결정했다; 관찰된 최대 약물 농도 (C_{max});관찰된 최대 약물 농도의 시간 (t_{max});0에서 무한대까지의 농도 대 시간 곡선하 면적 (AUC [0-∞]); 투여 후 0 부터 168 시간까지 농도 대 시간 곡선하 면적 (AUC [0-168h]); 투여 후 0 부터 336 시간까지 농도 대 시간 곡선하 면적 (AUC [0-336h]); 시간 0에서 시간 t까지의 농도 대 시간 곡선하 면적, 여기서 t는 측정 가능한 농도를 갖는 마지막 시점이다(AUC [0-t_{last}]);외삽된 AUC (0-∞) 백분율 (% AUC [t_{last}-∞]);		

		비구획 분석 ($t_{1/2}$)에서 최종 속도 상수 (λz)와 관련된 반감기; 혈관 외 투여 후 계산된 약물의 겉보기 전신 청소율 (CL/F); 혈관 외 투여 후 말기 동안 겉보기 분포 용적 (Vz/F); 혈관 외 투여 후 항정 상태에서의 겉보기 분포 용적 (Vss/F).
	통계적 방법	로그 변환 C_{max}및 AUC (0-∞) 및 AUC (0-168h) 및 AUC (0-336h)는 치료에 대한 고정 효과 (SDP 또는 PFS), 기간, 및 서열 및 서열 내 시험대상자에 대한 무작위 효과를 갖는 분산 모델의 선형 혼합-효과 분석으로 평가되었다. PFS와 비교한 SDP의 최소 제곱 기하학적 평균 및 해당 90 % CI의 비율이 추정되고 보고되었다. tmax는 Wilcoxon 부호 순위 시험을 사용하여 비모수적으로 분석되었다. 중앙값 차이 및 해당 90 % CI의 추정치가 계산되었다.
결론		· 각각 1.04 (0.949, 1.14) 및 1.14 (0.993, 1.30)인 AUC (0-∞) 및 Cmax에 대한 기하학적 LS 평균 [90 % CI]에 기반한 PFS (대조약)와 비교한 SDP (시험약)로 투여된 4.5mg 용량의 둘라글루타이드의 상대적 생체이용률에 눈에 띄는 차이가 없었다. · 기하학적 LS 비율에 대한 90 % CI는 모든 파라미터에 대해 광범위한 단일성을 의미하므로, 이 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 또한, 중앙값 tmax는 두 제제간에 유사했으며, 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. · 단회 용량의 4.5mg 둘라글루타이드는 SDP 및 PFS 제제로 투여되었을 때 건강한 시험대상자 군이 우수한 내약성(well tolerated)을 나타내었다. 시험 중에 활력 징후 또는 임상 검사 평가에 대해 임상적으로 유의한 변화가 발견되지 않았다. · SDP 및 PFS를 통해 투여된 단일 4.5mg 용량의 둘라글루타이드는 우수한 내약성(well tolerated)을 나타내었다. 전반적으로, TEAE의 발생률은 두 가지 제제간에 비슷했으며, 시험 중 보고된 1개의 중등도의 TEAE (PFS 투여 후)와 함께 대부분의 TEAE는 중증도가 경미했다. · 가장 흔한 이상사례는 위장관 사건 (메스꺼움 [시험대상자의 65.4%] 및 구토 [시험대상자의 34.6%])이었다. 어떤 시험대상자에서도 치료로 인한 ADA(treatment-emergent ADA)가 관찰되지 않았다. · 전반적으로, 6 명(23.1 %)의 시험대상자는 두 기간에 걸쳐 시험 약물 투여 종료 후 30 분 이내에 주사 부위 반응을 보고했다. 5 명의 시험대상자는 경미한 통증을 보고했다(PFS 주사 1 번 후 3건, PFS 2 번 주사 후 1건, SDP 후 2건); 1 명의 시험대상자는 거의 눈에 띄지 않는 경결(induration)을 보고했다; 1 명의 시험대상자는 경증의 소양증을 보고했다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

시험 집단

- Study GBGL에서의 집단 특성은 최초 둘라글루타이드 시판 신청시 5개 제3상 유효성 시험에 포함된 집단과 대체로 일치하였다. 최초 등록을 뒷받침한 치료적 확증 시험은 다양한 T2D 치료 단계의 환자들에서 둘라글루타이드 0.75mg 및 1.5mg 용량의 유효성을 평가하였다(단독 요법; 1 또는 2개의 경구 혈당 강하제[OAMs]와 병용; 또는 인슐린과 병용). Study GBGL 집단의 베이스라인 인구학 및 임상 특성의 대부분에서, 그 수치는 치료적 활증 시험에서 보고된 범위에 속하였다. 베이스라인에 혈당 조절 (HbA1c, 공복 혈당) 및 체중의 파라미터에서 중요한 차이가 있다. Study GBGL을 개별 제3상 시험의 범위와 비교하였을 때, Study GBGL에서 혈당 조절에 대한 베이스라인 변수는 이러한 기타 시험들에 비해 더 높았다. Study GBGL에서 이러한 HbA1c 범위에 대한 근거는 혈당 목표를 달성하기 위해 치료 강화가 필요할 수 있으며, 더 높은 둘라글루타이드 용량의 투여로부터 이익을 얻을 수 있는 환자들을 등록시키는 것이었다. Study GBGL에서 베이스라인 BMI는 더 높았으며 5개의 제3상 시험에서 보고된 평균 BMI 범위를 벗어났는데, 이는 등록 적합성을 위한 HbA1c 범위가 더 높고, 등록을 위한 최소 BMI 요건(≥25 kg/m2)에 의한 것일 가능성이 높다. 모든 인구학 및 베이

스라인 특성을 함께 고려하였을 때, 시험 GBGL 집단에서 확인된 차이는 다른 제3상 둘라글루타이드 시험에서 시험된 T2D 치료 범위에 속한다.

모든 시험의 유효성 결과 비교

- Study GBGL로부터의 결과는 제36주 1차 종료점에서 2개의 둘라글루타이드 시험 용량에 대한 혈당 감소 및 체중 감소 유효성을 나타내었다. 이 시험에서 활성 대조약으로 둘라글루타이드 1.5mg 군을 포함함으로써 시험 용량에 따른 추가 임상 유익성을 확인하기 위해 시판되는 최대 둘라글루타이드 용량과 시험 용량의 직접적인 유효성 비교를 가능하게 한다.
- 비교의 적절성을 위해, Study GBGL의 1.5mg 용량에 대한 유효성 자료의 이전 시험에서의 이 용량에서 보고된 결과와의 일치를 평가하고 확인하는 것이 중요하였다. 이러한 목적으로, Table APP.2.7.3.3은 Study GBGL, 최초 시판 신청에 포함된 5개 제 3상 시험 및 Study H9X-MC-GBDE (GBDE) 로부터의 혈당 조절 자료를 제공한다. 특히 시험 H9X-MC-GBCF (GBCF) 및 GBDE는 시험 GBGL 디자인과 유사하게 둘라글루타이드 1.5 mg를 메트포르민 진행 중 요법에 추가하였다(두 시험 모두 1일 ≥1500 mg). HbA1c 및 체중에 대한 둘라글루타이드 1.5 mg의 영향은 이러한 모든 시험들 간에 대체로 일치하였다.
- 용량과 관련된 개선은 시험 GBGL의 둘라글루타이드 용량들 간에 혈당 조절(예를 들어, HbA1c 및 FSG) 및 체중의 평가에서 일치하였다. 유효성 및 투여-요법 모수 모두에서 1.5mg 용량과 비교하였을 때, 4.5mg 용량은 HbA1c와 체중에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 개선을 나타내었다. 3.0mg 용량은 HbA1c 분석에서 유효성 모수를 사용하였을 때 유의한 개선을 나타내었으나, 투여-요법 모수에서는 유의한 개선을 나타내지 않았다. 2개의 모수를 이용한 결과에서 이러한 차이는 투여-요법 모수 분석에서 투여 중단 및 새로운 개입의 시작이 미치는 혼동적 영향에 의해 설명될 수 있다.
- 시험 GBGL의 3.0mg 및 4.5mg 둘라글루타이드 용량에서 관찰된 결과는 투여-요법 모수 결과와 비교하여 유효성 모수로부터의 결과를 고려하였을 때 투여 효과의 보다 명백한 패턴을 나타내었다 (1.5mg 군과의 차이는 투여-요법 모수에서 약화되었다). 유효성 모수는 둘라글루타이드 중단 후 및 기타 혈당강하 요법 시작 후 수집된 자료들을 제외한다. 따라서, 유효성 모수는 둘라글루타이드의 약리적 작용에 기인한, 둘라글루타이드 1.5 mg 주 1회 요법에서 3.0 mg 및 4.5 mg 주 1회 요법으로 용량 증가시 예상되는 투여군간 차이의 대표적 추정을 제공한다. 개입의 투여 중 영향에 대한 이해는 개별 환자에 대한 치료 결정을 내릴 때 의료인들에게 매우 중요한 요소이다. 투여-요법 모수에 대한 분석은 환자가 더 이상 둘라글루타이드를 투여하지 않거나, 다른 혈당 강하제를 시작하였거나, 이 둘다에 해당할 때의 유효성 자료를 포함하였으며, 환자가 치료를 준수할 수 없거나, 다른 혈당 강하제를 시작할 수 있거나 이 둘다에 해당할 수 있는 일반 집단에서 전반적인 치료 효과의 보수적 추정을 제공한다. 특히, 두 모수에 대한 결과는 1차 및 2차 시험 종료점에서 혈당 조절 및 체중 조절의 용량과 관련된 개선을 나타낸다.

하위 집단에서 결과의 비교

- 환자 특성 하위군간 HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화 분석은 1차 결과와 대체로 일치하였다. 투여군간 차이는 하위군에 관계없이 둘라글루타이드 시험 용량 한 가지 또는 두 가지 모두 1.5mg 용량군에 비해 더 우수하였다.
- 연령, 인종, 국가, 민족, 지역, 당뇨 기간 또는 BMI에 근거한 유의한 투여-하위군 상호작용은 없었다. 1차 유효성 평가변수인 HbA1c에 대한 투여-하위군 상호작용은 성별(여성 vs 남성) 및 베이스라인 HbA1c (<8.5% [69 mmol/mol], ≥8.5%)에 대해 유의하였다.
- HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화는 둘라글루타이드 시험 용량에서 1.5mg 용량에 비해 여성 및 남성 모두에서 더 우수하였다.
- 제 36주에 HbA1c의 변화는 베이스라인 HbA1c가 더 높은 환자들에서 베이스라인 HbA1c가 더 낮은 환자들에 비해 3개의 모든 용량군에서 더 컸다. 유의한 상호작용은 주로 베이스라인 HbA1c ≥8.5% (69 mmol/mol) 환

자들에서의 둘라글루타이드 용량간 더 큰 차이에 의한 것으로 보였으며, 그 결과 4.5mg 및 1.5mg 용량 간 차이가 더 컸고(p<0.001), 그 다음으로 3.0mg과 1.5mg 용량간 차이가 컸다(p=0.174). 이는 HbA1c에 대한 투여 효과의 크기가 베이스라인 HbA1c와 밀접한 관련이 있으며, 더 높은 베이스라인 HbA1c에서 더 큰 투여 효과를 나타낸다는 것을 보여준다. 4.5mg 용량에서 더 명백한 영향을 나타내었듯이 둘라글루타이드 용량에 따른 HbA1c에 미치는 영향의 명백한 차이는 더 높은 베이스라인 HbA1c 수치에서 더 큰 전체 효과 크기에 의한 것일 수 있다.

- 환자 특성 하위군간 체중의 베이스라인으로부터의 변화 분석은 대체로 1차 결과와 일치하였다: 투여군간 차이는 하위군에 관계없이 한 개 또는 두 개 모두의 둘라글루타이드 시험 용량에서 1.5mg 용량군에 비해 더 우수하였다. BMI, 국가 또는 지역에 근거한 체중 변화에 대한 유의한 퉁-하위군 상호작용은 없었다.

유익성-위해성 평가

- 더 높은 용량의 둘라글루타이드에 대한 개선된 유효성과 함께, 승인된 용량에 대해 이미 확립된 것과 동등한 안전성 프로파일은 둘라글루타이드 3.0 mg 및 4.5 mg 주 1회 용법에 대한 개선된 유익성-위해성 균형을 뒷받침한다.
- 더 높은 둘라글루타이드 용량에서 관찰된 혈당 조절 및 체중의 개선은 T2D 환자에 대한 중요한 치료 목적을 다룬다. 3.0mg 및 4.5mg 용량을 이용할 수 있게 되면 복잡하지 않게 치료를 강화할 수 있을 것이며, 이를 통해 더 많은 환자들이 치료 목표에 도달하고, T2D의 장기간 합병증 위험을 줄일 수 있을 것이다.
- 전체 유익성-위해성 평가는 둘라글루타이드 3.0-mg 및 4.5-mg 용량을 포함하도록 제안된 처방 정보 업데이트를 뒷받침한다.

유익성-위해성에 관한 결론

- 전체 증거에 근거할 때, 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg 주 1회 용량은 둘라글루타이드 1.5mg 주 1회 용량에 의한 것보다 혈당 조절 및 체중에 있어서 임상적으로 관련된 용량 관련 개선을 제공한다. 더 높은 용량의 이용 가능성은 혈당 및 체중 감소 목표 달성을 위한 치료 강화를 위한 선택을 제공한다.
- 환자에게서 내약성이 입증된 동일한 약물의 치료 강화는 새로운 약물의 추가를 통한 치료요법의 복잡성 증가를 피할 수 있다.
- 시험 GBGL의 안전성 자료에 대한 완전하고 중요한 평가 결과, 더 높은 용량의 둘라글루타이드(3.0mg 및 4.5mg) 투여 시 새로운 안전성 문제가 나타나지 않았음을 보여준다. 안전성 평가변수들에 대한 전반적인 증거들 및 예비 장기간 안전성 자료는 둘라글루타이드 용량 간 일관된 안전성 및 내약성 프로파일을 충분히 뒷받침한다.
- 표시사항 및 약물 감시 활동에 포함된 일상적인 위해성 최소화 조치는 둘라글루타이드의 알려진 안전성 문제를 관리하는데 적절하다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 둘라글루타이드 4.5mg 용량은 병용 메트포르민 요법 중 T2D가 적절히 조절되지 않은 환자들에서 제 36주에 HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화에 있어서 1.5mg 용량에 비해 더 우수하였음
- 혈당 조절, 체중 감소의 1차, 2차 및 탐색적 평가변수간 전체 유효성 자료와 함께 HbA1c 감소 및 체중 감소에 대한 노출 관련 PKPD 결과는 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg로 용량을 증가한 환자들이 둘라글루타이드 1.5mg을 유지한 환자들에 비해 혈당 조절 및 체중의 용량과 관련된 개선을 보여주고 있다고 판단됨
- 용량과 관련된 개선은 시험 GBGL의 둘라글루타이드 용량들 간에 혈당 조절(예를 들어, HbA1c 및 FSG) 및 체중의 평가에서 일치하였다. 유효성 및 투여-요법 모수 모두에서 1.5mg 용량과 비교하였을 때, 4.5mg 용량은 HbA1c와 체중에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 개선을 나타내었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- AE로 인한 시험약 중단의 전체 발생률이 낮고, 둘라글루타이드 용량군간 중단에서 유의한 차이가 없다는 점은 둘라글루타이드 용량을 1.5 mg에서 3.0 mg 그리고 이후 4.5 mg 주 1회로 단계적으로 증량하였을 때 현재 시판되는 용량과 대체로 일치하는 시험 용량의 전반적인 적합한 내약성을 보였다고 판단됨.
- 가장 흔하게 보고된 TEAEs 및 가장 흔한 시험약 영구 중단 사유는 GLP-1 RA 계열의 특징인 GI 관련된 반응이었고, 이러한 이상반응은 둘라글루타이드 투여 시작 후 조기에 발현되었으며, 대체로 경도 또는 중등도였음. 전체적으로, 시험 GBGL에서의 GI 내약성 프로파일은 3개의 둘라글루타이드 용량 간에 동등하였음.
- 3.0 mg 및 4.5 mg 용량을 투여한 환자들을 포함한 시험 GBGL로부터 급성 췌장염, CV 이상반응, GI 이상반응, 과민반응, 갑상선 안전성, 췌장암 또는 투약 오류(과량 투여)를 포함한 관심 안전성 주제와 관련한 새로운 안전성 관찰은 없었음. 안전성 자료는 3개의 둘라글루타이드 용량군 간에 일치하였고, 둘라글루타이드에 대한 알려진 안전성 프로파일과 일치하였고 새로운 안전성 문제는 없었음.

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 둘라글루타이드 4.5mg 용량은 병용 메트포르민 요법 중 T2D가 적절히 조절되지 않은 환자들에서 제 36주에 HbA1c의 베이스라인으로부터의 변화에 있어서 1.5mg 용량에 비해 더 우수하였음.
- HbA1c 감소 및 체중 감소에 대한 노출 관련 PKPD 결과는 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg로 용량을 증가한 환자들이 둘라글루타이드 1.5mg을 유지한 환자들에 비해 혈당 조절 및 체중의 용량과 관련된 개선을 보여주고 있다고 판단됨.
- 둘라글루타이드 용량들 간에 혈당 조절(예를 들어, HbA1c 및 FSG) 및 체중의 평가에서 1.5mg 용량과 비교하였을 때, 4.5mg 용량은 HbA1c, FSG 및 체중에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 개선을 보인다고 판단됨.
- 둘라글루타이드 3.0mg 및 4.5mg 용량의 전체 안전성 프로파일은 36주 동안 1.5mg 용량과 유사했으며, 알려진 둘라글루타이드의 안전성 프로파일과 일치하였고, 1.5mg을 초과하는 용량-증가는 3개의 용량군에 걸쳐 전반적으로 유사한 내약성 프로파일을 보였음.
- 결론적으로, 둘라글루타이드의 3.0mg과 4.5mg(필요한 경우)으로의 투여량 증가는 추가적인 혈당 조절을 필요로 하는 환자에게 적합하다고 판단됨.

6.7. 가교자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA(20.11.18), FDA(20.09.03) 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교