의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2023-05-04		접수번호	20230084346 20230084354 20230084360 20230084367
변경신청사항	새로운 효능효과 (□ 최초, ■ 변경)			
신 청 인 (회사명)	한국릴리(유)			
제 품 명	트루리시티 0.75밀리그램/0.5밀리리터(둘라글루타이드,유전자재조합) 일회용 펜 트루리시티 1.5밀리그램/0.5밀리리터(둘라글루타이드,유전자재조합) 일회용 펜 트루리시티3.0밀리그램/0.5밀리리터일회용펜(둘라글루타이드, 유전자재조합) 트루리시티4.5밀리그램/0.5밀리리터일회용펜(둘라글루타이드, 유전자재조합)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	둘라글루타이드			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반	
제형/함량	트루리시티0.75 : 1 일회용 펜 중 둘라글루타이드 0.75 밀리그램 트루리시티1.5 : 1 일회용 펜 중 둘라글루타이드 1.5 밀리그램 트루리시티3.0 : 1 프리필드펜(0.5 mL) 둘라글루타이드 3.0 밀리그램 트루리시티4.5 : 1 프리필드펜(0.5 mL) 둘라글루타이드 4.5 밀리그램			
기 허가 사항	허가일자	트루리시티0.75, 1.5 : 2015.05.26. / 트루리시티3.0, 4.5 : 2022.11.02.		
	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 또는 당뇨병성 케톤산증의 치료에 사용해서는 안 된다. 이 약은 인슐린에 대한 대체 치료제가 아니다. - 이 약은 중증의 위 마비를 포함하여, 중증의 위장관 질병이 있는 환자에서 연구되지 않았다. 기존의 중증 위장관 질병이 있는 환자에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다.		
	용법·용량	1. 용량 1) 이 약의 권장되는 시작 용량은 주 1회 0.75mg이다. 이 용량은 부가적인 혈당조절을 위해 주 1회 1.5mg까지 증량될 수 있다. 권장되는 최대 용량은 주 1회 1.5mg이다. 2) 이 약은 주 1회 투여해야 하며 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있으며 복부, 대퇴부 또는 상완부에 피하 주사한다. 3) 이 약은 투여하기 전에 입자 물질이나 변색이 없는지 눈으로 확인해야 한다. 4) 투여를 잊은 경우 다음 계획된 용량의 투여 시까지 3일 이상(72시간 이상) 남았다면 가능한 한 빨리 투여해야 한다. 만약 다음 계획된 용량의 투여 전 3일 미만이 남았다면 잊은 용량은 생략하고 정해진 날짜에 다음 용량을 투여해야 한다. 각 경우에 환자는 이후 정기적인 주 1회 용법을 재개할 수 있다. 마지막으로 투여한지 3일 이상이 지났다면 주 1회 투여 요일을 변경할 수 있다. 2. 인슐린 분비 촉진제(예. 설포닐우레아) 또는 인슐린과의 병용 사용		

		이 약의 투여를 시작할 때 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 병용 투여하는 인슐린 분비 촉진제(예. 설포닐우레아) 또는 인슐린의 용량을 줄일 것을 고려한다.		
변경 허가 사항	변경허가일자	2023.06.01.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	기 허가사항과 동일		
국외 허가현황		FDA(14.09.18.), EMA(14.11.21.)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	조아름, 남주선, 김남수
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	임형섭, 진미령, 장정윤
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

- 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여한다.
  · 단독요법
  · 병용요법
- 성인 제2형 당뇨병 환자 중 확증된 심혈관계 질환이나 심혈관계 위험 인자가 있는 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 관련 사망, 치명적이지 않은 심근경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중) 위험성을 감소시키기 위해 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 투여 받은 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. 의미 있게 상승된 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 중

앙값 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.

7) 급성 담낭 질환

담석증 또는 담낭염과 같은 담낭 질환의 급성 사례가 GLP 1 수용체 작용제 임상 및 시판 후 조사에서 보고되었다. 중앙값 5.4년의 추적 조사를 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. 담석증이 의심되는 경우 담낭 연구 및 적절한 임상 추적이 지시된다.

4. 이상사례

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 비

해 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	식욕 감소, 소화		급성 췌장염,	비-역학적 장 폐

	†, 복통†	불량, 변비, 고창, 복부 팽만, 위식도 역류성 질병, 트림		위 배출 지연	색
간담도계 이상			담석증, 담낭염		
피부 및 피하 조직 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(전

체 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
· 간담도: 담낭염, 담낭절제술이 필요한 담석증, 담즙 정체, 간 효소 상승, 간염

5) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,022명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 19.49%(589/3,022명, 총 819건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 0.46% (14/3,022명, 15건)	예상하지 못한 약물이상반응 1.99% (60/3,022명, 62건)
때때로 (0.1~5%미만)	임상검사	혈당증가	혈당증가
	각종 신경계 장애		어지러움, 두통
	피부 및 피하 조직 장애		소양증
드물게 (0.1%미만)	임상검사		체중감소, 체중 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가
	각종 신경계 장애	어지러움	감각 저하, 기면, 마비, 실신, 미각 장애
	감염 및 기생충 감염		위장염, 상기도 감염, 방광염, 요로 감염, 자궁 경부염, 농흉
	대사 및 영양 장애	적절히 조절되지 않는 당뇨병, 당뇨병	섭식 저하, 당뇨병, 적절히 조절되지 않는 당뇨병
	피부 및 피하 조직 장애		두드러기
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애		폐 종괴
	각종 위장관 장애	당뇨성 위병증, 위 식도 역류 질환	당뇨성 위병증
	근골격 및 결합 조직 장애		관절통
	각종 눈장애		눈 통증
	각종 혈관 장애		경동맥 경화
	전신 장애 및 투여 부위 병태		전신 부종, 전신 건강 상태 악화, 발열
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상, 당뇨성 신장병증	당뇨병 신장 병증
	귀 및 미로 장애		현기증
	생식계 및 유방 장애		음낭 통증

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 위험

률은 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 F_0 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 F_0 모체 랫드의 F_1 자손은 출생부터 수컷의 경우 생후 63일까지 암컷의 경우 생후 84일까지 통계적으로 유의하게 더 낮은 평균체중을 나타내었다. 1.63mg/kg의 둘라글루타이드를 투여한 F_0 모체 랫드로부터의 F_1 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 생

후 초기 평가에서 나타났으나 이후 평가에서는 관찰되지 않았다. 1.63mg/kg의 둘라글루타이드를 투여한 F_0 모체 랫드의 F_1 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 F_0 모체의 사료 소비량 감소 및 체중 증가율 감소와 관련하여 관찰되었다. 이러한 F_1 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. 단독 요법 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.

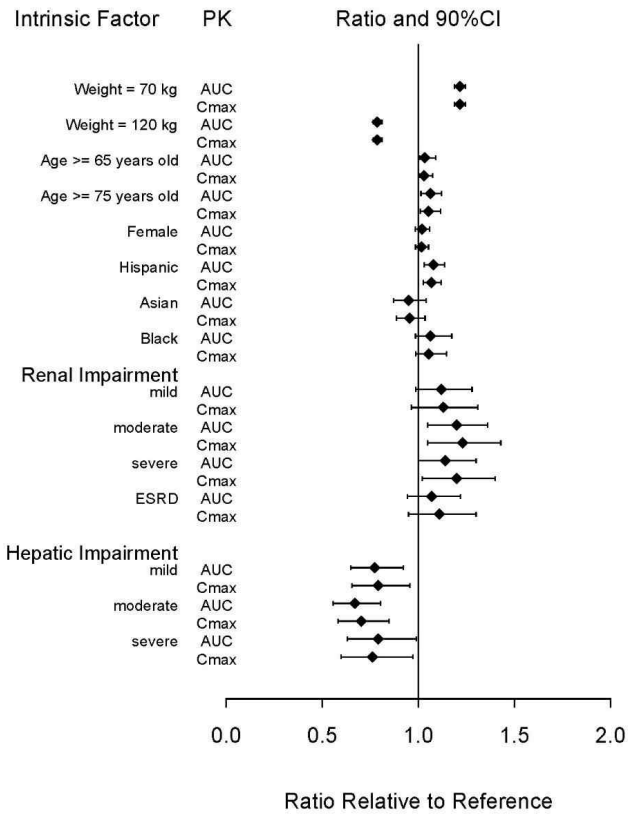
분포 - 겉보기 집단 평균 중심 분포 용적은 3.09 L였으며, 겉보기 집단 평균 말초 분포 용적은 5.98 L였다.

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.

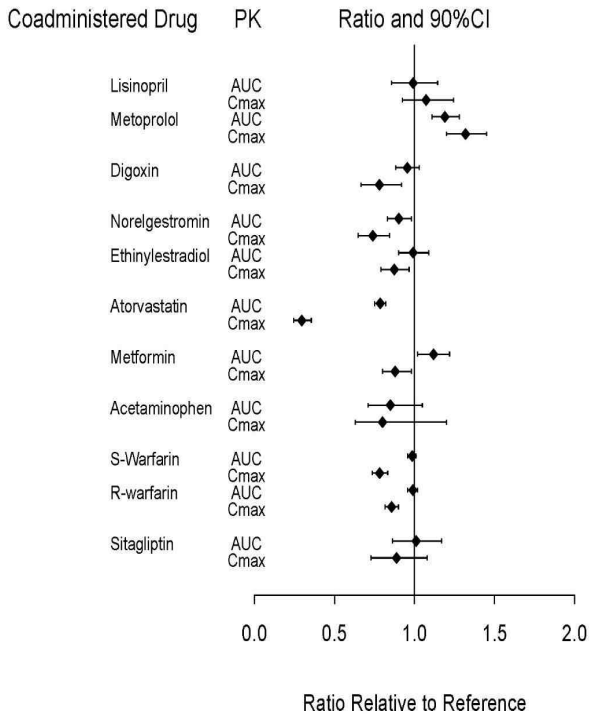
간 - 둘라글루타이드의 전신 노출은 경도, 중등도, 중증 간 장애 군에서 정상 간 기능을 가진 시험대상자에 비해 23, 33 및 21% 감소하였으며, Cmax 는 유사한 크기로 감소하였다(그림 1).

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 변화[b]	-0.7	-0.8	-0.6
공복 혈청 혈당 (mg/dL) (평균)			
베이스라인	161	164	161
베이스라인으로부터의 변화[b]	-26	-29	-24
체중 (kg) (평균)			
베이스라인	91.8	92.7	92.4
베이스라인으로부터의 변화[b]	-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.

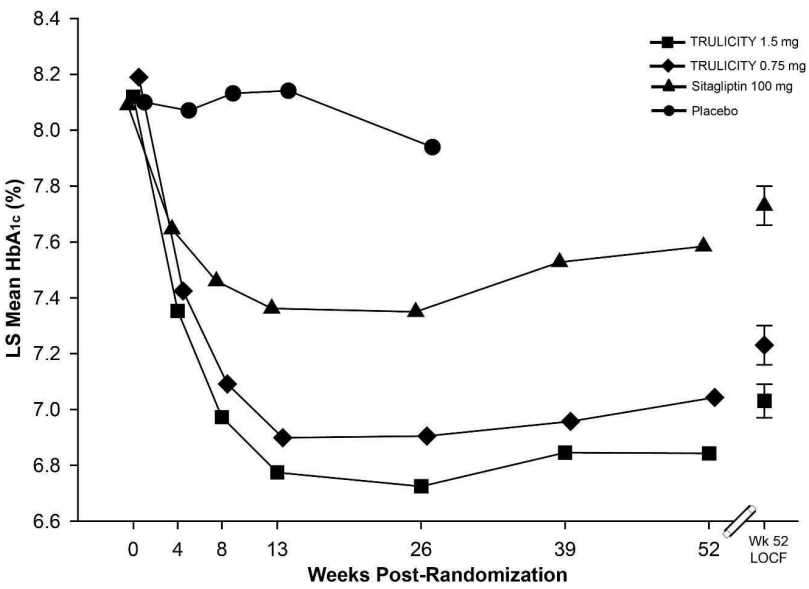
[a] 이 시험의 용량 결정 기간 후 무작위 배정된 모든 ITT 환자. 누락 자료의 처리를 위해 이전 관찰치 적용 분석법(Last observation carried forward, LOCF)이 사용되었다. 52주에, 1차 유효성은 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg 및 시타글립틴 군에 무작위 배정된 자들의 각각 15%, 19%, 및 20%에 대해 누락되었다.

[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.

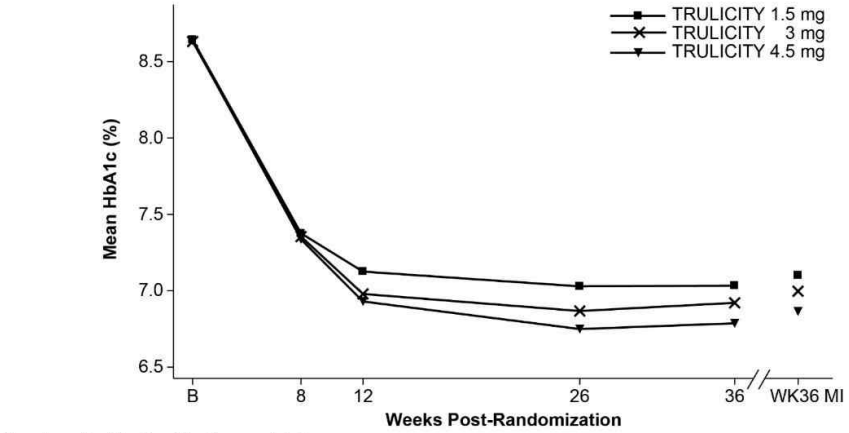
[a] 치료 의향(Intent-to-treat) 집단. 36주에, 1차 유효성은 이 약 1.5 mg, 이 약 3 mg, 및 이 약 4.5 mg을 투여한 자들의 각각 7%, 7% 및 6%에서 누락되었다.

[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.



Number of subjects with observed data

TRULICITY 1.5 mg	612	567
TRULICITY 3 mg	616	572
TRULICITY 4.5 mg	614	575

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 0.75 mg	이 약 1.5 mg	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	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.

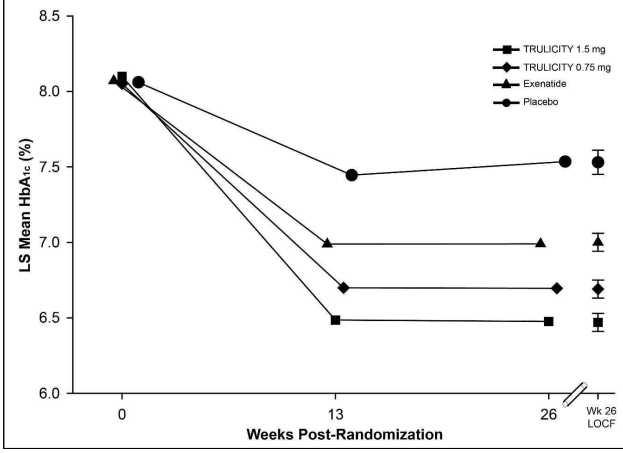
‡ 분석에 포함된 시험대상자들은 적어도 1회 이상 베이스라인 후 평가가 있는 ITT 모집단에 속한 하위군이다. 1차 분석은 위약, 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg, 및 엑세나타이드에 무작위 배정된 119, 269, 271 및 266 명을 포함하였다.

‡‡ 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 0.75 mg	이 약 1.5 mg
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 비 열등성 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 0.75 mg	이 약 1.5 mg	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 1.5 mg
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 0.75 mg	이 약 1.5 mg	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 m^2였고, 환자의 30%는 eGFR <30 mL/min/1.73 m^2였으며, 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 14).

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 0.75 mg	이 약 1.5 mg	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

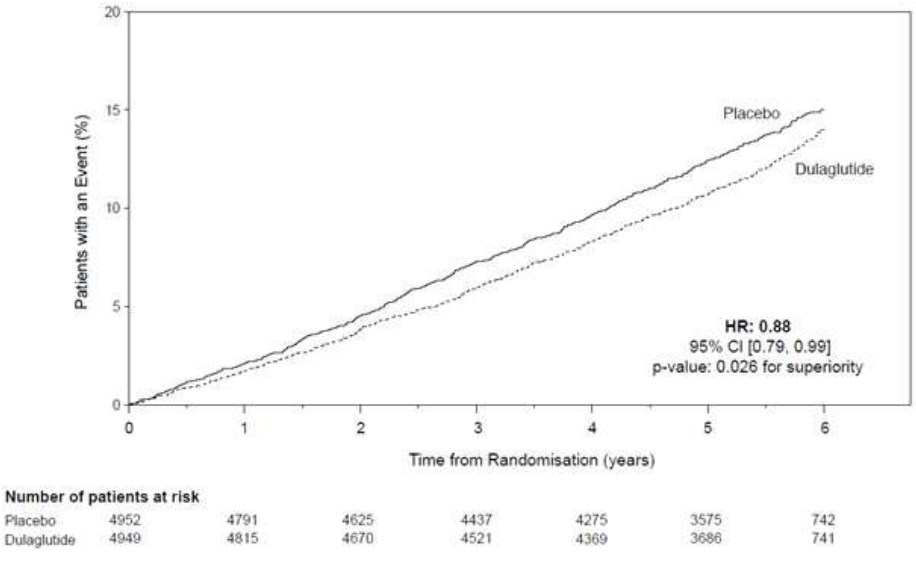
이 약 장기간 심혈관계 결과 시험은 위약 대조, 이중 눈가림 임상시험이었다. 제 2형 당뇨병 환자들은 제 2형 당뇨병에 대한 표준 치료에 추가로 이 약 1.5 mg(4,949) 또는 위약(4,952)을 투여하도록 무작위 배정되었다(이 시험에서 0.75mg 용량은 투여되지 않았다.) 시험 추적관찰 기간의 중앙값은 5.4년이었다.

평균 연령은 만 66.2 세였고, 평균 BMI는 32.3 kg/m^{2}였으며, 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).



Number of patients at risk

Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
Dulaglutide	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741

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

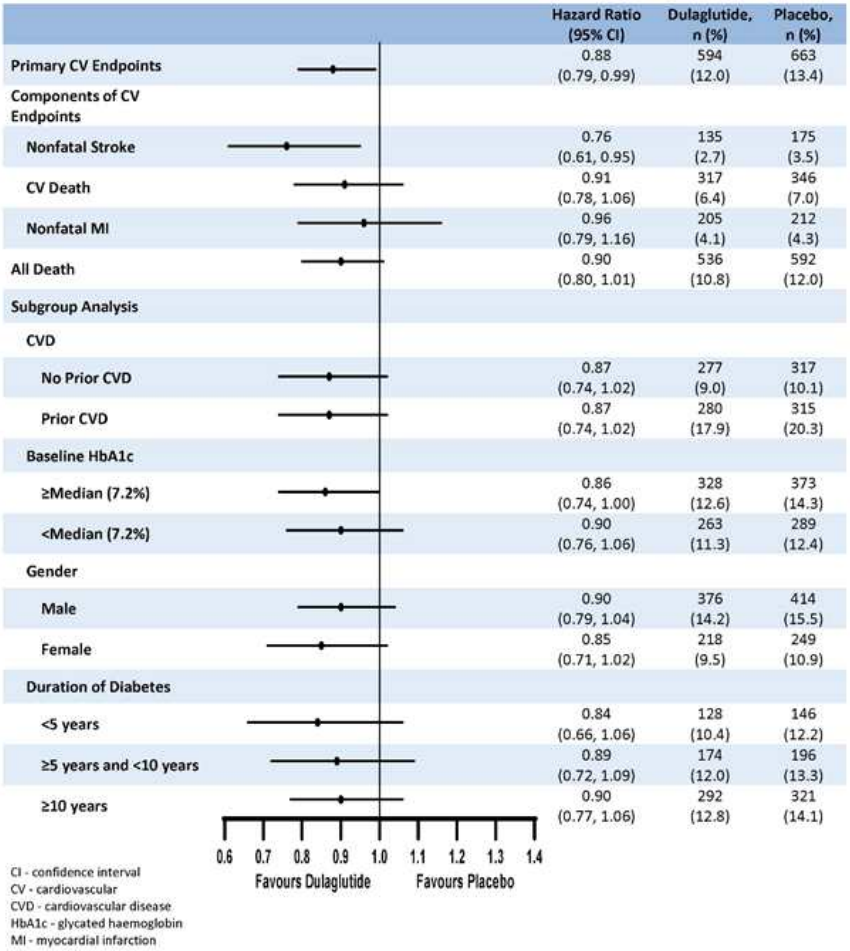


그림 7: 개별 심혈관계 반응 유형, 전체 원인의 사망 및 1차 평가변수에 대한 하위군 간 영향의 일관성에 대한 분석의 Forest plot

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 2회 피하 주사로 투여한 발암성 시험이 6개월간 실시되었다. 둘라글루타이드는 어떤 용량

에서도 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 (변경 항목만 작성)

○ 해당사항 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당(관련 : 유전자재조합의약품과-485호, 486호(2023.04.19.))

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘23.05.04			
최종처리일자	‘22.06.01			

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경. 1. 새로운 효능효과

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)														
제출범위	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	약리작용에 관한 자료는 최초 품목허가 시 제출한 효력시험자료, 약동학 시험자료로 갈음함																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
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]

- 본 신청은 '이 약의 단독요법과 병용요법 시 심혈관계 이상반응(심혈관계 관련 사망, 치명적이지 않은 심근경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중)의 위험성 감소와 관련한 효능·효과 추가임
- 광범위한 중증도의 제2형 당뇨 질환이 있으면서 비교적 당 조절이 양호하고 대부분 CVD가 확증되지 않은 환자를 대상으로 심혈관계 영향을 평가하는 3상 임상시험 GBDJ(REWIND)이 실시되었음. 이 집단에서 둘라글루타이드 1.5 mg을 제2형 당뇨 환자의 당 저하 요법에 추가했을 때 주 1회 위약 주사를 추가한 경우에 비해 3-요소 MACE 반응(CV 원인에 따른 사망, 치명적이지 않은 MI, 또는 치명적이지 않은 뇌졸중) 위험이 유의하게 12% 감소하였음(HR:0.88, 95% CI 0.79, 0.99)
- 심혈관계 평가에 대한 메타분석 결과(2상 임상시험 4건, 3상 임상시험 5건) 4-요소 MACE의 위험비(HR)가 대조군(위약 또는 여러 대조약) 대비 둘라글루타이드 HR: 0.57, adjusted 98.02% CI: [0.30, 1.10]로 사전에 정의된 기준에 적합한 결과를 제출하였고, PP군으로 민감도 분석 결과(HR: 0.54; adjusted 98.02% CI: [0.23, 1.26])도 유사함을 확인하였음
- 둘라글루타이드를 투여한 환자의 안전성 프로파일에서 2형 당뇨 환자에 대한 제2상 및 제3상 둘라글루타이드 시험 및 기타 글루카곤 유사 펩타이드 1 수용체 작용제에 대한 시험에서 보고된 안전성 자료와 일치하였고, 새로운 이상반응에 대한 보고는 없었음
- 따라서 심혈관계 위험 인자가 있는 성인 제2형 당뇨병 환자에서 이 약이 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 관련 사망, 치명적이지 않은 심근경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중)의 위험성 감소를 효능·효과에 추가하는 것이 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 트루리시티 0.75밀리그램/0.5밀리리터(둘라글루타이드,유전자재조합) 일회용 펜
  트루리시티 1.5밀리그램/0.5밀리리터(둘라글루타이드,유전자재조합) 일회용 펜
  트루리시티3.0밀리그램/0.5밀리리터일회용펜(둘라글루타이드, 유전자재조합)
  트루리시티4.5밀리그램/0.5밀리리터일회용펜(둘라글루타이드, 유전자재조합)

1.2. 기원 및 개발경위

- 작용기전 : 둘라글루타이드(트루리시티; LY2189265로도 알려짐)는 장기 지속형 글루카곤 유사 펩타이드 1 (GLP-1) 수용체 작용제로, 인슐린 분비의 당 의존적 강화, 글루카곤 분비 억제, 위 배출 속도 지연, 체중 감소를 포함하여, GLP-1 매개된 영향을 나타내는 내인성 인간 GLP-1과 아미노산 배열이 90% 일치한다. 2018년 12월 31일까지, 둘라글루타이드 0.75 mg 또는 1.5 mg은 제 2형 당뇨병(T2D)이 있는 성인에서 혈당 조절을 개선시키기 위해 식이 및 운동 요법에 대한 부가 요법으로 주 1회 피하 투여하도록 74개국에서 승인을 받았다. 약리학적 계열은 인크레틴 유사제이다.
- 개발경위 : 둘라글루타이드에 대한 임상 개발 프로그램은 종합적이며, 규제 가이드라인 및 권고와 일치하도록 실시되었다. 본 신청은 T2D 환자의 기준 혈당강하 요법에 추가하였을 때, 주요 심혈관계(CV) 이상반응(MACE; CV 원인의 사망, 치명적이지 않은 심근 경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중)의 발생률에 대하여 위약과 비교한 주 1회 둘라글루타이드(1.5mg)의 우위를 평가하기 위해 실시된 제 3상, 다기관, 다국가, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 시험인 시험 H9X-MC-GBDJ (GBDJ; REWIND [Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes]로도 알려짐)에 관한 것이다. 시험 GBDJ는 이러한 위험 집단에서 CV 사건의 감소에 대한 둘라글루타이드의 유효성 및 안전성에 관한 결론을 도출할 수 있는 충분한 수의 CV 사건을 포함하였으며, 이 자료는 둘라글루타이드에 대한 제안된 적응증을 뒷받침할 수 있는 우수한 이익-위험 프로파일의 증거를 제공한다.

1.3. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(유전자재조합의약품-485호, 486호, 적합)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 최초 품목허가시 제출한 효력시험자료, 약동학 시험자료로 갈음함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 3상 1건

6.2. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
[REWIND H9X-MC-GBDJ] 둘라글루타이드가 Type 2 당뇨병 환자의 주요 심혈관계 반응에 미치는 영향: 당뇨병 환자에 Incretin 매주 투여 시 심혈관계 반응 연구							
3상	REWIND H9X-MC-GBDJ	다기관, 국제, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행 시험	CV 위험이 있는 (임상적 혈관 질환 연령 50 세 이상 또는 최소 2 개 이상 CV 위험 인자 연령 60 세 이상) T2D 남녀 (당화혈색소 [HbA1c] ≤ 9.5%)	둘라글루타이드, 1.5 mg 용량, 주 1 회 피하 투여 (4949명) 위약, 주 1 회 피하 투여 (4952명) 최종변수완료자: 둘라글루타이드: 4817 명 위약: 4793 명	CEC 판정 1 차 평가 변수 반응이 발생할 때까지 추적 관찰 기간: 5.4 년	3 요소 MACE의 첫 번째 발생까지 걸린 시간	1 차 3-요소 MACE (CV 원인에 따른 사망, 치명적이지 않은 MI, 또는 치명적이지 않은 뇌졸중)에 대한 위험비가 둘라글루타이드 군 환자에서 위약군 환자에 비해 유의하게 낮았음. 위험비 [95.33% CI] 0.88 [0.79, 0.99], p=0.026

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

둘라글루타이드가 Type 2 당뇨병 환자의 주요 심혈관계 반응에 미치는 영향: 당뇨병 환자에 Incretin 매주 투여 시 심혈관계 반응 연구 (Researching Cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes, REWIND)

- **설계**

- 시험 H9X-MC-GBDJ (시험 GBDJ)는 제3상, 다기관, 국제, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행 시험으로서 둘라글루타이드 1.5 mg 주 1 회 요법을 기존 항고혈당증 요법에 추가했을 때 T2D 환자의 주요 이상 CV 반응에 미치는 영향을 위약에 비해 평가했다. 모든 적합한 환자가 단일 눈가림 위약 준비 시기에 참여했다. 준비 기간 동안 시험약 (위약)을 충실히 투여한 환자를 1:1 비로 둘라글루타이드 1.5 mg 또는 위약 주 1 회 피하 주사에 무작위 배정했다. 무작위 배정 후 CV 결과 및 제2주, 제3개월, 제6개월 기타 측정까지 추적 관찰하고, 이후 약 6 개월 간격으로 추적 관찰했다. 약 1200 명이 임상 평가 변수 위원회 (Clinical Endpoint Committee, CEC)-판정 3-요소 MACE를 경험할 때까지 추적 관찰

- **목적**

- 1차 목적은 둘라글루타이드 1.5 mg 주 1회 주사를 2형 당뇨병 (type 2 diabetes, T2D) 환자의 혈당 강하 요법에 추가 시 심혈관계 (cardiovascular, CV) 원인, 치명적이지 않은 심근경색 (nonfatal myocardial infarction, MI), 또는 치명적이지 않은 뇌졸증에 따른 사망의 복합 1 차 평가 변수 발생을 주 1 회 위약 주사 대비 감소시킨다는 가설을 검증하는 것이다.
- 2 차 유효성 목적은 둘라글루타이드 1.5 mg 추가 요법이 다음의 발생에 미치는 영향을 위약에 비해 평가하는 것이다:
- 레이저 요법, 유리체 절제술, 또는 항-혈관내피성장인자 (anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF)

요법을 요하는 당뇨병성 망막병증 복합 미세 혈관 평가 변수; 및 임상적 단백뇨 발달, 추정 사구체 여과율 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 30% 감소, 또는 장기 신장 대체 요법의 필요

- 불안정형 협심증으로 인한 입원
- 3-요소 주요 이상 심혈관계 반응 (major adverse cardiovascular event, MACE)의 각 요소
- 모든 원인 사망
- 입원 또는 긴급한 HF 방문을 요하는 심부전 (heart failure, HF)
- 사전에 명시된 안전성 목적은 둘라글루타이드 1.5 mg 추가 요법이 다음의 발생에 미치는 영향을 위약에 비해 평가하는 것이다:
  · 급성 췌장염
  · 중대한 위장관 (gastrointestinal, GI) 반응
  · 모든 암 (기저세포 또는 편평세포 피부암 제외) 및 다음의 특정 범주
    o 췌장암
    o 갑상선 수질암 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 및 C-세포 증식증
    o 갑상선암
  · 중증 저혈당증
  · 중대한 알레르기 반응 및 과민반응을 포함한 면역 매개 반응
  · 중대한 간 반응
  · 임상적으로 유의한 심실 상부 부정맥 및 CV 전도 장애
  · 중대한 신장 반응
  · 이유와 상관없이 모든 시험약 중단
  · 담석증 발달

- **대상질환 및 환자수**

- 2개 이상의 CV 위험이 있는 제 2형 당뇨병 환자(고령자)
- 환자 수:

  무작위 배정 계획: 9600 명
  무작위 배정: 4949 명 둘라글루타이드(1.5mg) , 4952 명 위약
  투여 (최소 1 회): 4943 명 둘라글루타이드, 4949 명 위약
  완료 (시험 마무리 기간 동안 활력 상태가 확인되었거나 3 요소 MACE가 있는 환자 포함): 4932 명 둘라글루타이드, 4935 명 위약
  평가 변수 완료자 (3-요소 MACE가 있거나 또는 시험 기간이나 마무리 기간의 최종 방문 동안 사망): 4817 명 둘라글루타이드, 4793 명 위약

- **용법용량**

- 시험약 및 위약: 주 1회 피하투여
- 투여기간: 이 시험은 반응 주도 시험이므로 약 1200 명의 환자가 CEC 판정 1 차 평가 변수 반응을 경험할 때까지 환자를 추적 관찰한다. 추정 추적 관찰 기간은 관찰된 CV 반응 비율에 따라 달라진다.
- 스크리닝 기간: 1 ~ 2 주
- 준비 기간: 3 주
- 투여 기간: 충분한 수의 CEC 판정 1 차 평가 변수 반응이 발생할 때까지 방문을 지속한다. 시험의 추적 관찰 기간 중앙값은 5.4 년이다.

* 선정기준: 환자들은 스크리닝 및 베이스라인에 HbA1c ≥7.0% (53 mmol/mol) 및 ≤9.5% (80 mmol/mol)이고, 체질량지수 (BMI) ≤45 kg/m2이며, 시험 참여 전 최소 3개월 이상 안정적 용량으로 메트포르민과 병용하거나 병용하지 않는 조건으로 SGLT2i를 투여한 만 18세 이상의 T2D(세계 보건 기구 [WHO] 진단 기준에 근거)인 남성 또는 임신하지 않은 여성이었다. 이 기간 중 SGLT2i의 용량은 국가별 라벨에 따라 적어도 최소 요구 용량 이상이어야 했다. 사용된 경우 메트포르민에 대한 최소 요구 용량은 ≥1500 mg/day였고 (또는 기록된 위장관[GI] 불내성의 최고 내약 용량), 12주 안정화 기간 종료시까지(필요한 경우) 도달되어야 했다.

- **평가변수**

1 차 유효성 평가변수:

- 1 차 유효성 평가변수는 (무작위 배정부터) 3 요소 MACE의 첫 번째 발생까지 걸린 시간이다.

2 차 유효성 평가변수:

- (무작위 배정부터) 다음의 첫 번째 발생까지 걸린 시간:
  - o 레이저 요법, 유리체 절제술, 또는 항-VEGF 요법을 요하는 당뇨병성 망막병증의 복합 미세혈관 평가 변수; 및 임상적 단백뇨, eGFR의 30 % 감소, 또는 장기 신장 대체 요법의 필요성 발달
  - o 불안정형 협심증에 기인한 입원
  - o 복합 1 차 평가 변수의 각 요소
  - o 모든 원인 사망
  - o 입원 또는 긴급한 HF 방문을 요하는 심부전
- 사전에 명시된 안전성 평가변수:
  - · 급성 췌장염
  - · 중대한 GI 반응
  - · 모든 암 (기저세포 또는 편평세포 피부암 제외) 및 다음의 특정 범주
    - o 췌장암
    - o 갑상선 수질암 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 및 C-세포 증식증
    - o 갑상선암
  - · 중증 저혈당증
  - · 중대한 알러지 반응 및 과민반응을 포함한 면역 매개 반응
  - · 중대한 간 반응
  - · 임상적으로 유의한 심실 상부 부정맥 및 CV 전도 장애
  - · 중대한 신장 반응
  - · 이유와 상관없이 모든 시험약 중단
  - · 담석증 발달

  기타 안전성 평가변수에는 활력 징후 (혈압 [수축기 및 확장기] 및 심박 수) 및 인체 계측 평가변수 (체중, 신장, 및 허리/엉덩이 둘레), 실험실 분석 항목, 투여 후 발생한 이상 반응 (treatment emergent adverse events, TEAEs), 중대한 이상 반응 (serious adverse events, SAEs), 이상 반응 (AE)에 기인한 중단, 및 모든 사망 판정 결과에 대한 안전성 평가가 포함된다.

- **통계적 방법**

유효성:

- 1 차 평가 변수에 대한 1 차 분석은 intent-to-treat (ITT) 집단을 기초로 하여 치료를 고정 효과로 포함한 콕스 비례 위험 회귀 모델을 이용한 (무작위 배정부터) 복합 평가 변수의 최초 발생까지 걸린 시간이다. 위험비 및 95% 신뢰 구간의 추정을 평가하고, 콕스 모델 p 값을 기초로 투여군을 비교했다. 1 차 분석의 양측 p 값이 <0.0467 (중간 분석에 대해 보정 후 유의 수준)일 경우 둘라글루타이드가 위약과 다르다고 판단했다. 각 투여군의 생존 곡선에 대한 카플란 마이어 추정치를 산출했다. 각 투여군에 대해 추적 관찰 100 person-year 당 발생률을 계산했다. 2 차 유효성 및 선정된 추가 평가변수에 대한 분석은 무작위 배정 시점부터 첫 번째 반응 발생까지 기간을 기초로 했으며 무작위 배정된 투여군에서 환자를 분석했다 (ITT 원칙에 따라). 해당 사항이 있는 경우, 분석은 판정된 반응을 기초로 했다. 시험을 완료했으나 결과를 경험하지 않은 환자는 추적 관찰 최종일에 중도 절단했다. 시험을 중단한 환자는 중단일 또는 최종 접촉일 중 나중 시점에 중도 절단했다. 시험 기간 중 사망한 환자는 사망이 관심 결과가 아닌 경우 반응까지 걸린 시간 분석에서 사망일 현재 중도 절단했다. 배정된 시험 치료에서 중도 탈락한 환자는 시험 종료 시점까지 추적 관찰했다.
- 2 차 분석은 다중 비교에 대한 그래프 통계법을 준수하여 시험의 전체 1 종 오류 비율을 양측 수준 0.0467 (중간 분석에 대해 보정 후 유의 수준)에서 엄격하게 관리했다.
- 범주 자료에 대해 환자 수 및 비율을 계산하고, 연속 자료에 대해 요약 통계 (평균, 중앙값, 표준 편차, 및 10 백분위수 및 90 백분위수)를 제시했다. 연속 측정값의 베이스라인 대비 변화에 대한 요약 통계를 제시했다.
- 유효성 자료에 대해 1 개 중간 분석 및 1 개 최종 분석을 실시했다. 중간 분석은 756 명이 최소 1 건의 3-요

소 MACE 반응을 나타냈을 때 이루어졌다. 최종 분석은 1257 명이 최소 1 건의 3-요소 MACE 1 차 평가 변수를 경험했을 때 이루어졌다.

- 인구학 및 베이스라인 특성을 투여군별로 요약했다. 1 차 평가 변수에 대한 하위군 분석은 환자 인구학 및 베이스라인 특성을 바탕으로 했다. 사전 정의 주요 하위군에는 성별, 연령군 (<65 세 및 ≥65 세), 과거 CV 반응, 중앙값 미만, 동등, 또는 초과 체질량 지수, 당뇨병 기간 (5 년 미만, 5 년 이상 10 년 미만, 및 10 년 이상), 중앙값 미만, 동등, 또는 초과 베이스라인 HbA1c, 및 지리가 포함되었다.

안전성:

- 안전성 평가변수 분석: 여기에는 AE, SAE, 사전에 명시된 안전성 평가변수, 검사실 분석, 활력 징후, 심전도, (electrocardiogram, ECG), AE에 따른 중단, 및 모든 사망의 판정 결과에 대한 안전성 평가가 포함된다. 연속 검사실 측정값을 베이스라인 대비 변화에 대해 또는 로그 변환 자료에 대해 혼합 효과 모델 반복 측정으로 또는 비모수적 방법을 통해 분석했다.
- 사전에 명시된 안전성 평가변수 분석: 사전에 명시된 특별 관심 이상 반응 (adverse events of special interest, AESIs) 발생률을 투여군별 건수 및 비율로 요약했다. 전체 수 및 비율을 전체 시험 투여 기간 종 반응을 보고한 환자 총 수 및 비율로 계산했다. 또한 100 person-year당 발생률을 각 사전에 명시된 안전성 반응에 대해 계산했다. 차이 제곱 검정 또는 피셔 정확 검정을 이용해 투여군 비교를 평가했다. 연간 중증 저혈당 비율 (한 해 환자당 반응 수)을 각 투여군의 연 방문별로 요약했다. 첫 번째 중증 저혈당증 반응까지 걸린 시간도 환자별로 콕스 모델을 통해 분석했다.

- **결과**

인구학적 정보

- 모든 무작위 배정/ITT 집단의 환자 인구학이 표 GBDJ.2.1에 정리되어 있다. 인구학 특성 및 베이스라인 CV 위험 관련 특성은 두 투여군에서 동등했으며 균형을 이루었다.

표 GBDJ.2.1. 인구학 및 베이스라인 CV 위험 특성

환자의 인구학적 특성		CV 위험 특성	
연령, 평균 (SD)	66.2 (6.5) 세	과거 CVD[a] (%)	31.5
≥65 세 (%)	53.1%	과거 MI (%)	16.2
HbA1c, 평균(SD)	7.3(1.1)%	과거 허혈성 뇌졸중 (%)	5.3
T2D 기간, 평균 (SD)	10.5 (7.2)년	관상혈관재건술 (%)	16.7
BMI, 평균 (SD)	32.3 (5.7) kg/m^2	말초혈관재건술 (%)	1.5
백인 (%)	75.7	고혈압 (%)	93.2
여성 (%)	46.3	고지혈증 (%)	79.3
유럽[b] (%)	36.3	eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 (%)	22.2
북미[c] (%)	20.9	미세알부민뇨(%)	27.9
남미[d] (%)	30.5	거대알부민뇨 (%)	8.4
남아프리카 (%)	7.5	-	
아시아태평양[e] (%)	4.7		

약어: BMI = body mass index(체질량지수); CV = cardiovascular(심혈관계); CVD = cardiovascular disease(심혈관계 질환); ECG = electrocardiogram(심전도); eGFR = estimated glomerular filtration rate(추정 사구체 여과율); HbA1c = glycated haemoglobin(당화 혈색소); SD = standard deviation(표준 편차); T2D = type 2 diabetes(제 2형 당뇨병); MI = myocardial infarction(심근 경색).

유효성 결과 요약

- ITT 집단의 1 차 및 주요 2 차 평가 변수의 주요 유효성 결과가 표 GBDJ.2.2, 표 GBDJ.2.3, 및 표 GBDJ.2.4에 정리되어 있다. 3-요소 MACE에 대한 둘라글루타이드의 위약에 비해 우월성이 확인되었다. 1 차 3-요소 MACE (CV 원인에 따른 사망, 치명적이지 않은 MI, 또는 치명적이지 않은 뇌졸중)에 대한 위험비는 둘라글루타이드 군 환자가 위약군 환자에 비해 유의하게 낮았다.

표 GBDJ.2.2. 1차 및 2차 유효성 결과

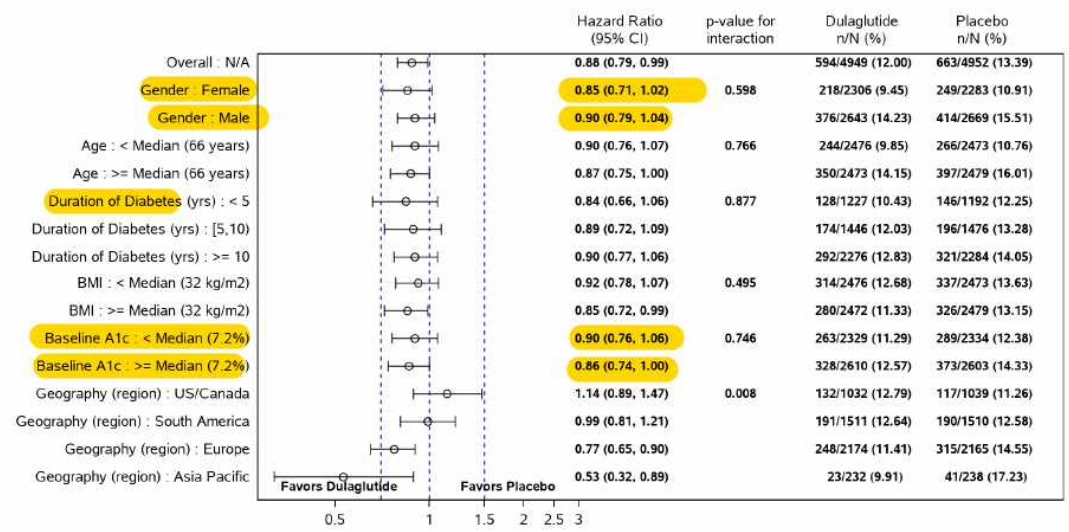
목적	위험비	신뢰 구간[a]	p-값	양측 유의수준[b]	유의성 검정의 결과 (S/NS)
1차					
최초의 통합 3-요소 MACE까지의 기간	**0.88**	0.79, 0.99	**0.026**	0.0467	**S**
Type 1 오류 조절 2차 평가변수					
CV 원인의 사망	0.91	0.78, 1.06	0.211	0.0327	NS
치명적이지 않은 MI	0.96	0.79, 1.16	0.652	0.0070	NS
치명적이지 않은 뇌졸중	0.76	0.61, 0.95	0.017	0.0070	NS
전체 원인의 사망	0.90	0.80, 1.01	0.067	N/A	시험되지 않음
통합 미세혈관 평가변수	0.86	0.79, 0.93	<0.001	N/A	시험되지 않음
통합 신병증 평가변수	0.84	0.77, 0.91	<0.001	N/A	시험되지 않음
치료를 요하는 당뇨병성 망막병증의 통합 평가변수	1.24	0.92, 1.68	0.156	N/A	시험되지 않음
심부전 또는 UHFV로 인한 입원	0.93	0.77, 1.12	0.456	N/A	시험되지 않음
불안정 협심증으로 인한 입원	1.14	0.84, 1.54	0.413	N/A	시험되지 않음
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

표 GBDJ.2.3. 당화 혈색소 (HbA1c)

	위약 (n=4937)	**둘라글루타이드 (n=4939)**	**투여군간 비교[a]**
베이스라인 평균 %, (SD)	7.35 (1.05)	7.34 (1.06)	
3개월/방문 5			
베이스라인으로부터의 LS 평균 변화 (SE)	n=4772	n=4741	p<0.001
	0.08 (0.01)	-0.74 (0.01)	-0.82 (-0.86, -0.79)
60개월/방문 15			
베이스라인으로부터의 LS 평균 변화 (SE)	n=3735	n=3877	p<0.001
	0.22 (0.02)	**-0.29 (0.02)**	-0.51 (-0.57, -0.45)

- 시험 GBDJ에서 둘라글루타이드 1.5 mg 주 1 회 주사를 T2D 환자의 혈당 강하 요법에 추가했을 때 유효성 및 안전성을 주 1 회 위약 주사 추가와 비교해 평가했다. 둘라글루타이드의 위약에 비해 우월성을 입증하기 위해서는 (검정력 90%) 표본 크기가 약 9600 명이 되어야 했다. 총 9901 명이 둘라글루타이드 또는 위약에 무작위 배정되었다. 총 9867 명 (99.7%)이 시험을 완료했다 (평가 변수 완료자 또는 활력 상태 완료자). 총 9610 명 (97.1%)이 평가 변수 완료자였고 (1 차MACE 평가 변수를 경험하거나, 비-CV 원인으로 사망하거나, 또는 시험을 완료), 257 명이 활력 상태 완료자였다. 총 1257 명이 최소 1 건의 판정 1 차 3-요소 MACE 반응을 경험했다 (둘라글루타이드; n=594, 위약; n=663).
- 두 투여군의 베이스라인 인구학 및 질환 특성은 균형을 이루었다 (둘라글루타이드 1.5 mg 및 위약). 평균 연령은 66.2 세였다. 베이스라인 평균 HbA1c는 7.3%였다. 대부분의 환자가 여러 개의 CV 위험을 가지고 있었으나 CV 질환 (CVD)이 확립되지 않았고, 환자의 31.5%만 CVD가 확립되었다. 심혈관계 질환은 MI 병력으로 정의했다; 부하 검사 또는 심장 조영술에 의한 심근 허혈; 허혈성 뇌졸중; 관상동맥, 경동맥, 또는 말초 혈관 재건술; 불안정형 협심증; 또는 ECG 변화 (ST 또는 T 파 변화의 출현 또는 악화)를 동반한 불안정형 협심증, 영상상의 심근 허혈, 또는 경피 관상동맥 개입 필요에 따른 입원. 소수의 환자에 베이스라인 시 신장 기능 이상 증거가 있었다 (22.2% eGFR <60 mL/min/1.73 m2, 27.9% 미세 알부민뇨, 및 8.4% 다량 알부민뇨). 이 시험의 추적 관찰 기간 중앙값은 5.4 년, 투여 기간 중앙값은 5.2 년이었다. 환자의 시험 투여 준수율은 90 %

정도였다.



<일부 forest plot 결과>

- 둘라글루타이드의 위약에 비해 우월성이 확정되었으며 1 차 3-요소 MACE (CV 원인에 따른 사망, 치명적이지 않은 MI, 또는 치명적이지 않은 뇌졸중)에 대한 위험비가 둘라글루타이드 군 환자에서 위약군 환자에 비해 유의하게 낮았다 (위험비 [95.33% CI] 0.88 [0.79, 0.99], p=0.026). 1 차 평가 변수 누적 발생률은 둘라글루타이드 군이 위약에 비해 일관되게 낮았으며 무작위 배정 후 6 개월 시점부터 명확하게 분리되어 치료 효과가 비교적 초기에 관찰됨을 시사했다.
- 3 요소에 대한 추정 위험비가 1 미만이었으므로 3 가지 요소가 모두 1 차 복합 변수에 대한 전반적인 영향에 기여했다. 또한 치명적이지 않은 뇌졸중 발생률이 둘라글루타이드 군에서 위약군에 비해 낮았으나 (위험비 0.76, p=0.017) 1 종 오류 통제 시 치명적이지 않은 뇌졸중에 대한 최초 반응까지 걸린 시간 분석에서 통계적 유의성에 도달하지 못했다.
- 1 종 오류를 통제한 추가 2 차 평가 변수에는 모든 원인 사망, 미세 혈관 평가 변수, HF 입원, 및 불안정형 협심증 입원이 포함되었다. 이 2 차 평가 변수 중 1 종 오류를 통제했을 때 통계적 유의성에 도달한 것은 없었다.
- 복합 미세 혈관 평가 변수 (신장병증 및 망막병증 요소 포함)의 위험비는 0.86, 명목 p 값은 <0.001로서 둘라글루타이드 군의 미세 혈관 평가 변수에 대한 위험률이 위약보다 낮음을 입증한다. 이러한 영향은 주로 다량 알부민뇨 발생률이 낮은 데 기인한다. [redacted]
- 이 시험에서 둘라글루타이드를 투여한 환자의 안전성 소견은 T2D 환자에 대한 제2상 및 제3상 둘라글루타이드 시험 및 기타 글루카곤 유사 펩타이드 1 수용체 작용제에 대한 시험에서 보고된 안전성 자료와 일치했다. SAE 또는 TEAE를 보고한 전체 환자 수에서 둘라글루타이드와 위약 사이에 유의한 차이가 없었다. 어떤 이유로든 치료를 중단한 환자 비율은 둘라글루타이드 및 위약에서 비슷했다; 그러나 AE로 인해 시험 투여를 영구 조기 중단한 환자 비율은 둘라글루타이드 군이 더 컸다 (둘라글루타이드 9.1% 대 위약 6.3%). 이러한 차이는 첫 6 개월 동안 초기에 발생했으며 주로 GI AE 발생률이 높은 데 기인했다. 확정된 특별 관심 이상반응에는 췌장염 및 MTC가 포함되었다. 확정된 급성 췌장염 반응 환자 수는 산술적으로 둘라글루타이드 군이 위약군보다 컸다. 이러한 산술적 불균형은 주로 증상 및 췌장 효소 상승을 기초로 확정된 반응 수가 둘라글루타이드 군에서 더 높은 데 기인한다. 증상, 효소 상승, 및 영상의 3 개 기준을 모두 충족하여 판정된 급성 췌장염 반응 수는 두 투여군에서 비슷했다. MTC로 확정된 갑상선 반응은 없었으나 둘라글루타이드 군에서 1 건이 C 세포 증식증으로 확정되었고, 칼시토닌 수준은 두 투여군에서 다르지 않았다.

- **결론**

- 3상 임상시험 GBDJ(REWIND)는 광범위한 중증도의 T2D 질환이 있고, 당 조절이 비교적 양호하며, 대부분 CVD가 확립되지 않은 환자를 대상으로 실시되었다. 이 집단에서 둘라글루타이드 1.5 mg을 T2D 환자의 당 저하 요법에 추가했을 때 주 1 회 위약 주사를 추가한 경우에 비해 3-요소 MACE 위험이 유의하게 12% 감소했다. 이 집단의 AE 프로파일은 둘라글루타이드 1.5 mg 시판 신청에 기여한 시험들에서 관찰된 결과와 일치했다.

6.3.3 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 둘라글루타이드의 위약에 비해 우월성이 확정되었으며 1 차 3-요소 MACE (CV 원인에 따른 사망, 치명적이지 않은 MI, 또는 치명적이지 않은 뇌졸중)에 대한 위험비가 둘라글루타이드 군 환자에서 위약군 환자에 비해 유의하게 낮았다(위험비 [95.33% CI] 0.88 [0.79, 0.99], p=0.026). 1 차 평가 변수 누적 발생률은 둘라글루타이드 군이 위약에 비해 일관되게 낮았으며 무작위 배정 후 6 개월 시점부터 명확하게 분리되어 치료 효과가 비교적 초기에 관찰됨을 시사했다.

6.3.4 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 시험에서 둘라글루타이드를 투여한 환자의 안전성 소견은 T2D 환자에 대한 제2상 및 제3상 둘라글루타이드 시험 및 기타 글루카곤 유사 펩타이드 1 수용체 작용제에 대한 시험에서 보고된 안전성 자료와 일치했다. SAE 또는 TEAE를 보고한 전체 환자 수에서 둘라글루타이드와 위약 사이에 유의한 차이가 없었다.
- 어떤 이유로든 치료를 중단한 환자 비율은 둘라글루타이드 및 위약에서 비슷하였다; 그러나 AE로 인해 시험 투여를 영구 조기 중단한 환자 비율은 둘라글루타이드 군이 더 컸다(둘라글루타이드 9.1% 대 위약 6.3%).
- 중증 저혈당증 전체 반응률은 낮았으며 의미 있는 투여군 간 변화가 관찰되지 않았다.

6.4. 임상에 대한 심사자의견

- 본 신청은 '이 약의 단독요법과 병용요법 시 심혈관계 이상반응(심혈관계 관련 사망, 치명적이지 않은 심근경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중)의 위험성 감소와 관련한 효능·효과 추가임
- 광범위한 중증도의 제2형 당뇨 질환이 있으면서 비교적 당 조절이 양호하고 대부분 CVD가 확증되지 않은 환자를 대상으로 심혈관계 영향을 평가하는 3상 임상시험 GBDJ(REWIND)이 실시되었음. 이 집단에서 둘라글루타이드 1.5 mg을 제2형 당뇨 환자의 당 저하 요법에 추가했을 때 주 1회 위약 주사를 추가한 경우에 비해 3-요소 MACE 반응(CV 원인에 따른 사망, 치명적이지 않은 MI, 또는 치명적이지 않은 뇌졸중) 위험이 유의하게 12% 감소하였음(HR:0.88, 95% CI 0.79, 0.99)
- 심혈관계 평가에 대한 메타분석 결과(2상 임상시험 4건, 3상 임상시험 5건) 4-요소 MACE의 위험비(HR)가 대조군(위약 또는 여러 대조약) 대비 둘라글루타이드 HR: 0.57, adjusted 98.02% CI: [0.30, 1.10]로 사전에 정의된 기준에 적합한 결과를 제출하였고, PP군으로 민감도 분석 결과(HR: 0.54; adjusted 98.02% CI: [0.23, 1.26])도 유사함을 확인하였음
- 둘라글루타이드를 투여한 환자의 안전성 프로파일에서 2형 당뇨 환자에 대한 제2상 및 제3상 둘라글루타이드 시험 및 기타 글루카곤 유사 펩타이드 1 수용체 작용제에 대한 시험에서 보고된 안전성 자료와 일치하였고, 새로운 이상반응에 대한 보고는 없었음
- 따라서 심혈관계 위험 인자가 있는 성인 제2형 당뇨병 환자에서 이 약이 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 관련 사망, 치명적이지 않은 심근경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중)의 위험성 감소를 효능·효과에 추가하는 것이 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA(2017.09.18.), EMA(2014.11.21.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교