의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2017.10.12.</td><td>접수번호</td><td>20170221734</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약 (□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">노보 노디스크제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">빅토자펜주6밀리그램/밀리리터(리라글루티드)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">리라글루티드(숙주:S.cerevisiae, 벡터:pKV308)</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 : 무색 투명한 액이 든 용량조절이 가능한 펜모양의 프리필드 주사제
함량 : 1 밀리리터 중 리라글루티드(숙주:S.cerevisiae, 벡터:pKV308) 6.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2010.10.06.</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">- 기허가사항과 동일
밀봉용기, 동결을 피하여 2-8℃ 냉장보관, 실온(30℃이하)보관시 1개월, 제조일로부터 30개월, 개봉 후 1개월</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">- 기허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">2009.07.08. EMA 최초 허가
2010.01.25. FDA 최초 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>이지영, 남경탁, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>강수현, 오일웅, 오호정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당사항 없음</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 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 제2형 당뇨병 조절이 충분하지 않은 성인에서 식이요법과 운동요법의 보조제로서 다음 요법으로 투여한다. - 이 약의 단독 투여 - 다른 당뇨병 치료제와 이 약의 병용 투여 병용투여, 혈당조절 및 심혈관계 사례에 대한 효과와 시험군에 대한 연구결과는 사용상의 주의사항 참조.

○ 용법·용량

위장관 내약성을 향상시키기 위해 초회투여량은 리라글루티드 1일 0.6mg이다. 적어도 1주일 이상의 간격을 두고 1.2mg으로 증가시킨다. 1.2mg으로 만족스러운 혈당조절 결과를 얻지 못하고 치료상의 유익이 위장관 장애의 잠재적 위해성을 상회할 경우, 1.8mg까지 증가시킬 수 있다. 용량은 환자의 상태에 따라 적절히 증감되어야 한다. 일일 용량 1.8mg보다 고용량은 권장되지 않는다. 이 약은 기존의 메트포르민 요법 또는 메트포르민과 치아졸리딘디온 요법과 병용해서 사용할 수 있다. 이 때, 투여 중인 메트포르민과 치아졸리딘디온의 용량은 변화 없이 유지할 수 있다. 이 약은 기존의 설포닐우레아 또는 메트포르민과 설포닐우레아 요법 또는 기저인슐린과 병용해서 사용할 수 있다. 이 때, 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 기저인슐린의 용량 감소를 고려해야 한다. 이 약의 용량을 조절하기 위해 자가혈당모니터링을 할 필요는 없다, 그러나, 설포닐우레아와 또는 인슐린과의 병용요법으로 처음 치료를 할 경우에는 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량을 조절하기 위해 자가혈당모니터링이 필요할 수 있다.

신기능장애 환자: 경증, 중등도 또는 중증의 신기능장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 이 약은 말기 신질환 환자(end-stage renal disease)에 대한 치료경험이 없으므로 말기 신질환 환자에 대한 사용은 권장되지 않는다.

간기능장애 환자: 경증 또는 중등도의 간기능장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증의 간기능장애 환자에 대한 사용은 권장되지 않는다.

이 약은 식사와 관계없이 하루 중 어느 때라도 1일 1회 복부, 대퇴부, 상완부에 피하주사로 투여한다. 주사부위와 투여시간은 용량조절 없이 바꿀 수 있으나 가능하면 가장 편리한 시간을 선택하여 매일 같은 시간에 투여하도록 한다. 투여방법에 대한 보다 구체적인 내용은 사용상의 주의사항을 참조한다.

이 약은 정맥주사 및 근육주사로 투여해서는 안된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 제1형 당뇨병환자 또는 당뇨성 케톤산증의 치료에 사용해서는 안된다.

2) 이 약은 인슐린 대체제가 아니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민증이 있는 환자

2) 갑상선 수질암(Medullary Thyroid Carcinoma, MTC)의 개인 또는 가족력이 있거나 다발성내분비선종증(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type2, MEN2) 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) New York Heart Association(NYHA) class IV의 울혈성심부전 환자에서의 임상경험은 없으므로 이러한 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

2) 염증성 장질환과 당뇨병성 위부전마비 환자에 대한 사용경험은 제한적이다.

오심, 구토, 설사 등 일시적인 위장관계 이상사례이 이 약의 사용과 관련이 있으므로, 염증성 장질환과 당뇨병성 위부전마비 환자에 대한 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

3) 급성췌장염: GLP-1 수용체 효능제의 사용으로 급성췌장염이 관찰되었다. 환자들에게 급성췌장염의 특징적인 증상에 대해 알려주어야 한다. 만약 췌장염이 의심되면 이 약의 투여를 중단시켜야 하며, 급성 췌장염이 확진되면 이 약을 재투여하지 않는다.

4) 갑상선 질환: 임상시험에서, 특히 기존의 갑상선 질환이 있는 환자들에서 갑상선종(goiter) 등 갑상선관련 이상사례가 보고되었으므로 이 약은 갑상선 질환 환자에게 신중히 투여되어야 한다.

5) 저혈당증: 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용하여 이 약을 복용하는 환자는 저혈당 위험성이 증가한다(4. 이상사례 항 참조). 설포닐우레아 또는 인슐린을 감량하여 저혈당위험성을 낮출 수 있다.

6) 탈수: 신기능장애 및 급성신부전을 포함하여 탈수의 증상과 증후가 이 약을 투여 받는 환자에서 보고되었다. 이 약으로 치료받는 환자에게 위장관 이상사례와 관련한 탈수의 잠재적 위험에 대해 알려야 하고 체액의 감소를 피하기 위해 주의를 주어야 한다.

4. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일 요약
5개의 대규모 장기간 3a상 임상시험에서, 2,500명 이상의 환자가 이 약 단독요법, 메트포르민과의 병용요법, 설포닐우레아와의 병용요법, 설포닐우레아와 메트포르민과의 병용요법, 로시글리타존과 메트포르민과의 병용요법으로 이 약을 투여 받았다.
가장 빈번하게 보고된 이상사례는 위장관계 이상이었다. 오심, 설사가 매우 흔하게 발생했고, 반면 구토, 변비, 복통, 소화불량은 흔하게 발생했다. 위장관 이상사례는 이 약 투여초기에 보다 빈번하게 발생되었다. 이 반응들은 약물지속투여시 며칠 또는 몇 주 이내에 대부분 감소되었다.
두통, 상기도감염 역시 흔하게 발생했다.
저혈당은 흔하게 발생하였고, 설포닐우레아와 병용 투여했을 때는 매우 흔하게 발생했다. 중증의 저혈당은 설포닐우레아와 병용 투여했을 때 관찰되었다.

2) 이상사례 목록 표

표1은 이 약의 장기간 3a상 시험, 장기간 심혈관계 임상연구(LEADER) 및 자발적보고(시판 후 조사)에서 확인된 이상사례를 나타낸 것이다. 모든 이상사례에 대한 빈도는 3a상 임상시험에서의 발생률에 근거하여 계산되었다.
환자의 발생빈도는 다음과 같이 정의하였다.
매우 흔하게(≥1/10)
흔하게(≥1/100 ~ <1/10)
때때로(≥1/1,000 ~ <1/100)
드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000)
매우 드물게(<1/10,000)
알려지지 않은(기존 데이터로 판단·평가할 수 없는)
같은 빈도 내에서의 이상사례는 중증도가 큰 순서대로 표시하였다.
표1. 장기간 3a상 시험, 장기간 심혈관계 임상연구(LEADER) 및 자발적 보고에서의 이상사례

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	때때로	드물게	매우 드물게
감염 및 기생충 감염		비인두염, 기관지염			
면역계 이상				아나필락시스반응	
대사 및 영양계 이상		저혈당, 식욕부진, 식욕감소	탈수		
신경계 이상		두통, 어지러움			
심혈관계 이상		심박수 증가			
위장관계 이상	오심, 설사	구토, 소화불량, 상복부통, 변비, 위염, 위창자내 가스참, 복부팽만, 위식도역류, 복부불쾌감, 치통		장폐쇄	췌장염(괴사성 췌장염 포함)
간담도계 이상			담석증, 담낭염		
피부 및 피하조직 이상		발진	두드러기 가려움		
신장 및 비뇨기계 이상			신장애 급성신부전		
전신이상 및 투여 부위 반응		피로 주사부위반응	권태		
검사 (Investigations)		리파아제 증가*			

		아밀라아제 증가*			

*리파아제와 아밀라아제가 측정된 3b상 및 4상 대조 임상시험으로부터 나타난 이상사례

3) 특정 이상사례에 대한 기술
임상시험에서, 이 약 단독요법시 저혈당 발생률은 활성대조약 투여군(글리메피리드) 보다 낮게 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 위장관계 이상과 감염 및 기생충감염이었다.

저혈당

임상시험에서 확인된 저혈당의 대부분은 경증이었다. 이 약 단독요법시 중증의 저혈당은 발생되지 않았다. 중증의 저혈당은 흔하지 않게 발생할 수 있으며 이 약과 설포닐우레아 병용요법시에 주로 발생되었다(환자 당 0.02건/1년). 설포닐우레아 이 외의 경구혈당강하제와 병용요법시에는 거의 관찰되지 않았다(환자 당 0.001건/1년). 기저 인슐린과 이 약의 병용투여시 저혈당의 위험은 낮았다(환자 당 1.0건/1년) LEADER 임상시험에서, 위약 대비 이 약의 중증의 저혈당은 낮은 비율로 보고되었다(환자 100명당 1건/년 대 1.5건/년; 추정비율 0.69 [0.51 대 0.93]). 초기 및 최소 26주 이후 동안 프리믹스 인슐린을 투여 받은 환자의 경우 이 약과 위약 모두에 대한 심각한 저혈당 비율이 환자 100명당 2.2건/년이었다.

위장관계 이상사례

이 약과 메트포르민 병용시, 환자의 20.7%에서 1회 이상의 오심과 환자의 12.6%에서 1회 이상의 설사가 보고되었다. 이 약과 설포닐우레아 병용시, 환자의 9.1%에서 1회 이상의 오심이, 7.9%에서 1회 이상의 설사가 보고되었다. 대부분의 이상사례가 경증에서 중등도였고, 용량의존적 경향을 보였다. 시간이 지날수록 오심을 경험했던 대부분의 환자들에서 그 빈도와 중증도가 감소했다.
만 70세 이상 환자는 이 약 투여시 위장관계 이상을 더 많이 경험할 수도 있다.
경증(크레아티닌청소율 : 60-90mL/min) 및 중등도(크레아티닌 청소율 30-59 ml/min)의 신기능장애 환자는 이 약 투여시 위장관계 이상을 더 많이 경험할 수도 있다.

담석증 및 담낭염

이 약의 장기간 3a상 임상시험동안 담석증(0.4%) 및 담낭염(0.1%)이 몇 건 보고되었다. LEADER 임상시험에서, 이 약에 대한 담석증 및 담낭염 빈도는 각각 1.5% 및 1.1%이었고, 위약에 대한 담석증 및 담낭염 빈도는 각각 1.1% 및 0.7%이었다.

중도탈락(withdrawal)
장기 임상시험(26주 이상)에서, 이상사례에 의한 중도탈락률은 이 약 투여군 7.8%, 비교대조군 3.4%였다. 이 약 투여군에서 중도탈락하게 한 가장 빈번한 이상사례가 오심(2.8%)과 구토(1.5%)였다.

주사부위반응

장기 임상시험(26주 이상)에서, 이 약을 투여 받은 환자의 약 2%에서 주사부위반응이 보고되었다. 이러한 반응은 대체로 경증이었다.

췌장염

이 약의 장기간 3a상 임상시험에서 급성췌장염이 드물게(0.2% 미만) 보고되었다. 췌장염도 시판 중에 보고되었다. LEADER 임상시험에서, 이 약에 대한 확진된 급성췌장염 빈도는 0.4%이었고, 위약에 대한 확진된 급성췌장염 빈도는 0.5%이었다.

알레르기 반응

두드러기, 발진, 가려움증을 포함한 알레르기 반응이 이 약의 시판 중 사용에서 보고 되었다. 이 약의 시판 중 사용에서, 저혈압, 심계항진, 호흡곤란, 부종과 같은 부수적인 증상을 동반하는 아나필락시스 반응은 소수의 사례에서 보고되었다. 이 약을 사용한 모든 장기 임상시험의 진행 동안 혈관부종은 거의 보고되지 않았다(0.05%).

4) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 6년 동안 성인 제2형 당뇨병 환자 55명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 50.91%(28명/55명, 62건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 30.91%(17명/55명, 27건)이며, 오심 25.45%(14명/55명, 14건), 구토, 설사, 식욕부진 각 5.45%(3명/55명, 3건), 트림, 체중감소, 저혈당증, 두통 각 1.82%(1명/55명, 1건)이 보고되

었다. 중대한 이상사례 발현율은 3.64%(2명/55명, 2건)이며, 국소감염, 저혈당증 각 1.82%(1명/55명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 확인되지 않았다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 27.27%(15명/55명, 21건)이었고, 체중감소 9.09%(5명/55명, 5건), 치아질환, SGPT 증가, SGOT 증가, 고혈당증, 상세불명의 지질대사장애, 이상지질혈증, 감각저하, 국소감염, 기침, 부갑상선절제술, 눈레이저수술, 당뇨병성 망막병증, 불안, 신낭종, 월경 장애, 간헐성 절뚝거림 각 1.82%(1명/55명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 체중감소 1.82%(1명/55명, 1건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.82%(1명/55명, 1건)이며, 국소감염 1.82%(1명/55명, 1건)이 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현은 확인되지 않았다.

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2017.2)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 대사 및 영양계 : 체중감소

5. 상호작용

1) In vitro에서 리라글루티드는 사이토크롬P450 및 혈장 단백 결합과 관련된 다른 활성형 물질과의 약동학적 상호작용에 거의 영향을 미치지 않았다.

2) 리라글루티드에 의해 위배출시간이 약간 지연됨으로서 같이 복용하는 다른 경구용 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 상호작용에 관한 연구에서는 임상적으로 관련된 흡수 지연을 나타내지는 않았다. 따라서 용량 조절은 필요하지 않다. 리라글루티드를 투여했을 때 중증의 설사를 한번 이상 경험한 환자들은 거의 없었다. 설사로 인해 병용하는 다른 경구약의 흡수에 영향을 미칠 수 있다.

3) 파라세타몰 : 리라글루티드로 인한 파라세타몰의 전체 노출에는 변화가 없었다. 파라세타몰 1000mg을 리라글루티드와 병용하여 단회 투여 시 파라세타몰의 C_{max}는 31% 감소했고 t_{max}중앙값은 15분 정도 지연되었다. 파라세타몰의 용량조절은 필요하지 않다.

4) 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 40mg을 리라글루티드와 병용하여 단회투여 시, 리라글루티드로 인해 임상적으로 관련된 아토르바스타틴의 전체 노출에는 변화가 없었다. 따라서 아토르바스타틴의 용량조절은 필요하지 않다. 아토르바스타틴의 C_{max}는 38% 감소했고 t_{max}중앙값은 1시간에서 3시간으로 지연되었다.

5) 그리세오풀빈 : 리라글루티드로 인한 그리세오풀빈의 전체 노출에는 변화가 없었다. 그리세오풀빈 500mg을 리라글루티드와 병용하여 단회투여 시 그리세오풀빈의 C_{max}는 37% 증가했고 t_{max}중앙값은 변화가 없었다. 그리세오풀빈 및 저수용성・고투과성 약물의 용량조절은 필요하지 않다.

6) 디곡신 : 디곡신 1mg을 리라글루티드와 병용하여 단회투여 시, 디곡신의 AUC는 16%, C_{max}는 31% 감소했다. 디곡신의 t_{max}중앙값은 1시간에서 1.5시간으로 지연되었다. 결과적으로, 디곡신의 용량조절은 필요하지 않다.

7) 리시노프릴 : 리시노프릴 20mg을 리라글루티드와 병용하여 단회투여 시, 리시노프릴의 AUC는 15%, C_{max}는 27% 감소했다. 리시노프릴의 t_{max}중앙값은 6시간에서 8시간으로 지연되었다. 결과적으로, 리시노프릴의 용량조절은 필요하지 않다.

8) 와파린과 쿠마린 유도체 : 와파린과의 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 잘 용해되지 않거나 좁은 치료지표를 가진 와파린과 주성분의 임상적으로 관련된 상호작용은 배제할 수 없다. 와파린 또는 다른 쿠마린 유도체 투여 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여초기부터 INR(International Normalised Ratio)를 더 자주 모니터링하는 것이 권장된다.

9) 경구피임제 : 리라글루티드와 병용하여 단회투여 시, 리라글루티드는 에치닐에스트라디올과 레보노르게스트렐의 C_{max}를 각각 12%, 13%씩 감소시켰다. t_{max}는 둘 다 1.5시간 씩 지연되었다. 두 약물의 전체 노출에는 임상적 영향을 미치지 않았다. 따라서 리라글루티드와 병용투여 시에 피임효과에는 영향을 미치지 않는 것으로 기대된다.

10) 인슐린 : 제2형 당뇨 환자에서, 인슐린디터머(0.5U/kg)와 리라글루티드(1.8mg) 단회 투여 후 항정상태(steady state)에서 인슐린디터머와 리라글루티드간의 약동학적 또는 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

6. 임부, 수유부, 고령자 및 소아에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여 : 임부에 대한 이 약의 투여경험은 충분하지 않다. 동물 시험에서 생식독성을 보였다(10. 기타 항 참고). 사람에 대한 잠재적 위험성은 알려져 있지 않다. 이 약은 임신 기간 동안 사용해서는 안 되며, 대신 인슐린 사용이 권장된다. 환자가 임신을 원하거나 임신한 경우, 이 약 투여를 중단해야 한다.

2) 수유부에 대한 투여 : 리라글루티드가 사람의 유즙으로 분비가 되는지는 알려져 있지 않다. 동물 연구에서 리라글루티드 및 리라글루티드와 구조적으로 유사한 대사체는 유즙으로의 이행이 낮은 것으로 나타났다. 그러나 사용경험이 충분하지 않으므로 수유중인 경우 사용해서는 안 된다.

3) 수태능 : 착상 수 감소 이외에 동물연구에서 수태능에 대한 유해한 영향은 나타나지 않았다.

4) 소아에 대한 투여 : 만 18세 미만의 소아에게는 임상자료가 부족하므로 이 약의 투여를 권장하지 않는다.

5) 고령자(만 65세 이상)에 대한 투여 : 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

7. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

운전과 기계조작에 대한 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 환자에게 저혈당이 발생할 위험이 있으므로(특히 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용투여시) 운전 및 기계 조작 시에 특별한 주의를 하도록 해야 한다.

8. 과량투여시의 처치

임상시험 및 시판 중 사용에서, 과량투여는 권장 유지 용량의 40배(72mg)까지 보고되었다. 일반적으로, 과량 투여된 환자에서 중증의 오심, 구토와 설사가 보고 되었지만 중증의 저혈당증은 보고되지 않았다. 환자는 다른 합병증 없이 회복되었다.

과량을 투여하였을 경우, 환자의 임상증상과 징후에 따라 적절한 치료를 시작해야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의 사항

1) 이 약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 투명한 무색이 아닐 경우 이 약을 사용해서는 안된다.

3) 이 약은 냉장보관(2° C - 8° C)하며 냉각장치로부터 멀리 떨어져 보관하고 냉동시키지 않는다.

4) 개봉 후 30° C 이하 또는 냉장고(2° C - 8° C)에서 보관하고 냉동시키지 않는다.

5) 동결된 적이 있을 경우 이 약을 사용해서는 안된다.

6) 차광하기 위해 펜의 뚜껑을 꼭 닫아서 보관한다.

7) 주사 후에는 국내기준에 따라 주사바늘을 버리고, 주사바늘이 부착된 채로 이 약을 보관하지 않도록 하여 오염, 감염, 누수 등을 방지하도록 한다. 또한 투여용량을 정확히 투여할 수 있도록 지도 받아야 한다.

8) 주사바늘은 포함되어 있지 않다.

9) 배합금기 : 이 약에 다른 물질들을 추가·혼합할 경우, 리라글루티드를 분해시킬 수 있다. 배합금기에 대한 연구가 없으므로, 이 약은 다른 약물과 혼합해서 사용해서는 안 된다.

10. 기타

1) 비임상 안전성 데이터

① 발암성

암수 CD-1 마우스를 대상으로 리라글루티드 인체노출량의 0.2배, 2배, 10배, 45배를 산출하여 각각 0.03, 0.2, 1.0, 3.0mg/kg/day 용량으로 피하주사하여 104주간 발암성시험이 수행되었다. AUC 비교를 근거로 할 때 3.0mg/kg/day 용량은 인체최대권장용량(MRHD)인 1.8mg/day의 45배 정도의 노출량이다. 양성 갑상선 C-세포선종(benign thyroid C-cell adenoma)이 용량과 비례하여 증가하였으며 1.0, 3.0mg/kg/day군의 수컷에서 13%와 19%, 암컷에서 6%, 20%로 각각 관찰되었다. C-세포선종은 대조군이나 0.03, 0.2mg/kg/day군에서는 나타나지

않았다. 이 약물과 관련있는 악성 C-세포암종(malignant C-cell carcinoma)이 3.0mg/kg/day군의 암컷에서 3%로 나타났다. 마우스에서 발암성시험 중 갑상선 C-세포종양(thyroid C-cell tumor)은 드물게 발견되었다. 이 약물과 관련있는 섬유육종이 3mg/kg/day군의 수컷에서 등쪽 피부, 피하조직 및 약물주사 부위 표면에서 각각 관찰되었다. 이 섬유육종은 주사부위 근처가 약물의 농도가 높은 것에 기인하였다. 임상 제형(6mg/ml)에서 리라글루티드 농도는 발암성시험에서 마우스에 투여한 3mg/kg/day에 사용된 제형(0.6mg/mL)보다 10배 더 높다.

암수 Sprague Dawley 랫드를 대상으로 리라글루티드 인체노출량의 0.5배, 2배, 8배를 산출하여 각각 0.075, 0.25, 0.75mg/kg/day 용량으로 피하주사하여 104주간 발암성시험을 수행하였다. AUC 비교를 근거로 할 때 0.75mg/kg/day 용량은 인체최대권장용량(MRHD)의 8배 정도의 노출량이다. 대조군 및 리라글루티드 0.075, 0.25 및 0.75mg/kg/day군에서 치료와 관련한 양성 갑상선 C 세포선종 증가가 리라글루티드 0.25, 0.75mg/kg/day군의 수컷과 모든 리라글루티드군의 암컷에서 나타났으며, 발생률은 수컷에서 12%, 16%, 42%, 46%, 암컷에서 10%, 27%, 33%, 56%로 나타났다. 대조군 및 리라글루티드 0.075, 0.25 및 0.75mg/kg/day군에서 치료와 관련한 악성 갑상선 C 세포암종의 증가가 모든 리라글루티드군의 수컷과, 리라글루티드 0.25, 0.75mg/kg/day군의 암컷에서 나타났으며, 발생률은 수컷에서 2%, 8%, 6%, 14%, 암컷에서 0%, 0%, 4% 및 6%로 나타났다.

랫드에서 발암성시험 중 갑상선 C-세포암종은 드물게 발견된다. 마우스와 랫드에서 갑상선 C-세포종양의 사람과의 연관성은 밝혀지지 않았고 임상시험이나 비임상시험으로 결정될 수 없었다.

② 변이원성

리라글루티드는 변이원성을 위한 복귀돌연변이시험(Ames test)과 염색체구조이상(clastogenicity) 평가를 위한 사람 말초 혈액 림프구에 대한 염색체이상시험에서 음성으로 나타났다. 리라글루티드는 반복투여 중인 랫드의 체내 소핵시험에서 음성으로 나타났다.

③ 수태능

랫드의 수태능시험에서 0.1, 0.25 및 1.0mg/kg/day의 용량으로 수컷에서 교배 전 및 교배시 4주간, 암컷에서 교배 2주전부터 임신 17일까지 피하주사하였다. AUC 비교를 근거로 할 때 인체최대권장용량(MRHD)의 11배로 산출한 고용량

인 1.0mg/kg/day까지 수컷에서 직접적인 유해성은 관찰되지 않았다. 암컷 랫드에서 1.0mg/kg/day에서 조기배아사의 증가가 나타났다. 1.0 mg/kg/day 용량의 암컷 랫드에서 체중증가와 음식섭취가 감소된 것이 관찰되었다. 2) 면역원성(Immunogenicity) 단백질 또는 펩타이드를 함유하는 약물은 잠재적으로 면역원성이 있으므로, 이 약을 투여 받은 환자에서 항 리라글루티드 항체가 생길 수 있다. 평균적으로 환자의 8.6%에서 항체가 생성되었다. 항체형성은 이 약의 효과를 감소시키는 것과 관련이 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

(기허가사항과 동일) 밀봉용기, 동결을 피하여 2-8℃ 냉장보관, 실온(30℃이하)보관시 1개월, 제조일로부터 30개월, 개봉 후 1개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우) : 해당사항 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 : 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우) : 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목 변경 허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'17.10.12.	'17.10.13.	-	-	-	-
보완요청일자	'17.12.01.	'17.11.29.	-	-	-	-
보완접수일자	'18.02.28.	-	-	-	-	-
최종처리일자	'18.04.02.	'18.03.07.	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조
[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

제출자료 / 구분	자료번호																																					
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
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 : 5. 약리작용에 관한 자료 / 가. 효력시험자료는 자료제출증명서로 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]

- 효능효과 변경 관련하여 LEADER 임상시험을 제출하였으며 용법용량에 관하여 신질환 환자 및 간기능 장애 환자에 대한 임상시험 자료를 검토한 결과, 적합하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 빅토자펜주6밀리그램/밀리리터(리라글루티드)
- 작용기전: GLP-1 수용체 작용제. GLP-1은 식욕 및 섭취 칼로리의 생리학적 조절인자로 GLP-1 수용체는 식욕 조절에 관련된 뇌의 몇몇 영역에 존재한다. 사람에게, 리라글루티드는 식욕의 4개의 주요 요소에 영향을 준다.

  리라글루티드는 포만감과 배부른 느낌을 증가시키고, 배고픔과 잠재적인 음식 섭취를 감소시킴으로써 칼로리 섭취를 낮춘다. 또한 리라글루티드는 글루코즈 의존적 방법으로 인슐린 분비를 자극하고 글루카곤 분비를 저해하고, 그렇게 함으로써 공복 및 식후 혈당증을 개선한다.
- 효능효과 추가 : 경구용 혈당강하제 및/또는 기저인슐린 요법과의 병용 투여 문구를 다른 당뇨병치료제와의 병용투여로 변경(임상시험 자료 갱신에 따른 변경)
- 용법용량 추가 : 신기능장애 경증/중등도/중증의 기준 삭제 및 용량 조절이 필요하지 않음을 명시(임상시험 자료 갱신에 따른 변경) 등
- 사용상의 주의사항 추가 : 임상시험 자료 갱신에 따른 변경 신청

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가사항과 동일

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 제2형 당뇨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상 주의사항 반영

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 시험 제목: 당뇨병에서 LEADER® 리라글루티드 효과 및 활성: 심혈관계 사건 결과의 평가 심혈관계 사건에서 HbA1c 및 심혈관계 위험요인에 대한 치료기준 외에도 리라글루티드 효과를 규명하기 위한 장기, 다기관, 국제적, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험

임상 단계	시험 번호	시험 목적	디자인	투여 용량	대상환자	평가변수	결과
3b	EX2211-3748	장기 유효성 및 안전성	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	초회투여 1일 0.6mg 1주일 이상의 간격을 두고 1.2mg으로 증가	심혈관계 사건 위험이 높은 2형 당뇨병 환자	MACE, expanded MACE, microvascular event	• 리라글루티드는 위약 대비 MACE에서 추정된 위험을 13% 감소시키는 것으로 나타났다. MACE, 확장된 MACE 및 미세혈관 평가변수에 대한 HR 참고. • MACE - HR 0.87[0.78;0.97]$_{95\%CI}$ • expanded MACE - HR 0.88[0.81;0.96]$_{95\%CI}$

				(최대 1.8mg)			• Microvascular endpoints - HR 0.84[0.73;0.97]$_{95\%CI}$

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 경구용 혈당강하제 이외에 인슐린제제와 병용한 자료를 제출하였음. 효능효과 변경은 타당하다고 판단됨.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• LEADER 임상시험 이외에 신질환, 간기능 장애 환자에 대해 이 약을 투여한 임상시험 자료를 제출함. 관련 용법용량 변경은 타당함.

6.5. 임상에 대한 심사자의견

• 리라글루티드는 위약 대비 MACE의 위험을 유의하게 감소시켰다.

- 우월성이 첫 MACE 까지 시간에 확인되었다.

• 리라글루티드는 위약 대비 확장된 MACE의 위험을 유의하게 감소시켰다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• FDA

- 2010.01.25. 최초허가

• EMA

- 2009.07.08. 최초허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 기허가사항과 비교