

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 제1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병 케톤산증의 치료에 사용해서는 안 된다.
- 2) 이 약은 인슐린 대체제가 아니다. 당뇨병 케톤산증은 인슐린의 급격한 중단 또는 용량 감소 후에 인슐린 의존성 환자에게서 보고되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민증이 있는 환자
- 2) 갑상선 속질 암종 (Medullary Thyroid Carcinoma, MTC)의 개인 또는 가족력이 있거나 다발 내분비 신생물 증후군 2형 (Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type2, MEN2) 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) New York Heart Association (NYHA) class IV의 울혈성 심부전 환자에서의 임상경험은 없으므로 이러한 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 2) 염증성 장 질환과 당뇨병 위 마비 환자에 대한 사용경험은 제한적이다. 오심, 구토, 설사 등 일시적인 위장관계 약물이상반응이 이 약의 사용과 관련이 있으므로, 염증성 장 질환과 당뇨병 위 마비 환자에 대한 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
- 3) 급성 췌장염: GLP-1 수용체 효능제의 사용으로 급성 췌장염이 관찰되었다. 환자들에게 급성 췌장염의 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 갑상선 관련 이상사례가 보고되었으므로 이 약은 이러한 환자에서 신중히 투여되어야 한다.
- 5) 저혈당증: 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용하여 이 약을 복용하는 환자는 저혈당증 위험성이 증가한다 (4. 이상사례 항 참조). 설폰닐우레아 또는 인슐린을 감량하여 저혈당증 위험성을 낮출 수 있다.
- 6) 탈수: 신 기능 장애 및 급성 신부전을 포함하여 탈수의 증상과 증후가 이 약을 투여 받는 환자에서 보고되었다. 이 약으로 치료받는 환자에게 위장관 부작용과 관련한 탈수의 잠재적 위험에 대해 알려야 하고 체액의 감소를 피하기 위해 주의를 주어야 한다.
- 7) 전신 마취 또는 깊은 진정과 관련한 흡인: GLP-1 수용체 효능제를 투여 받는 환자 중 전신 마취 또는 깊은 진정 상태를 겪는 환자들에서 폐 흡인 사례가 보고되었다. 따라서 전신 마취 또는 깊은 진정 시술을 시행하기 전, 위 배출 지연 (4. 이상사례 항 참조)으로 인해 위 잔류물 관련 위험이 증가하는 것을 고려해야 한다.

4. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

5개의 대규모 장기간 3a상 임상시험에서, 2,500명 이상의 성인 환자가 이 약 단독요법, 메트포르민과의 병용요법, 설폰닐우레아와의 병용요법, 설폰닐우레아와 메트포르민과의 병용요법, 로시글리타존과 메트포르민과의 병용요법으로 이 약을 투여 받았다.

가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 각종 위장관 장애였다. 오심, 설사가 매우 흔하게 발생한 반면 구토, 변비, 복통, 소화 불량은 흔하게 발생했다. 위장관 약물이상반응은 이 약 투여 초기에 보다 빈번하게 발생되었다. 이 반응들은 약물 지속 투여 시 며칠 또는 몇 주 이내에 대부분 감소되었다.

두통, 상기도감염 역시 흔하게 발생했다.

저혈당증은 흔하게 발생하였고, 설포닐우레아와 병용 투여했을 때는 매우 흔하게 발생했다. 중증의 저혈당증은 설포닐우레아와 병용 투여했을 때 주로 관찰되었다.

2) 약물이상반응 목록 표

표1은 이 약의 장기간 3a상 시험, 장기간 심혈관계 임상연구 (LEADER 시험) 및 자발적보고 (시판 후 조사)에서 확인된 약물이상반응을 나타낸 것이다. 모든 이상사례에 대한 빈도는 3a상 임상시험에서의 발생률에 근거하여 계산되었다.

발생빈도는 다음과 같이 정의하였다.

매우 흔하게 ($\geq 1/10$)

흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)

흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)

드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$)

매우 드물게 ($< 1/10,000$)

알려지지 않음 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)

같은 빈도 내에서의 약물이상반응은 중대성이 큰 순서대로 표시하였다.

표1. 장기간 3a상 시험, 장기간 심혈관계 임상연구 (LEADER 시험) 및 자발적 보고에서의 약물이상반응

MedDRA 기관계 대분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게	알려지지 않음
감염 및 기생 충 감염		비인두염 기관지염				
각종 면역계 장애				아나필락시스 반응		
대사 및 영양 장애		저혈당증 식욕 부진 식욕 감소	탈수			
각종 신경계 장애		두통 어지러움	미각 이상			
각종 심장 장 애		심박수 증가				
각종 위장관 장애	오심 설사	구토 소화 불량 상복부 통증 변비 위염 고창 복부 팽창 위 식도 역류 질환 복부 불편감 치통	위 배출 지연	장 폐쇄	췌장염 (괴사성 췌장 염 포함)	
간담도 장애			담석증 담낭염			
피부 및 피하 조직 장애		발진	두드러기 소양증			피부 아밀로이 드증 ⁺
신장 및 요로 장애			신 기능 장애 급성 신부전			

전신 장애 및 투여 부위 병 태		피로 주사 부위 반 응	권태			
임상 검사		리파아제 증 가* 아밀라아제 증가*				

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

† 시판 후 자료에 근거한 약물이상반응

3) 특정 약물이상반응에 대한 기술

임상시험에서, 이 약 단독요법 시 저혈당증 발생률은 활성대조약 투여군 (글리메피리드) 보다 낮게 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 각종 위장관 장애와 감염 및 기생충 감염이었다.

저혈당증

임상시험에서 확인된 저혈당증의 대부분은 경증이었다. 이 약 단독요법 시 중증의 저혈당증은 발생되지 않았다. 중증의 저혈당증은 흔하지 않게 발생할 수 있으며 이 약과 설포닐우레아 병용 요법 시에 주로 발생되었다 (환자 당 0.02건/1년). 설포닐우레아 이외의 경구혈당강하제와 병용 요법 시에는 거의 관찰되지 않았다 (환자 당 0.001건/1년). 기저 인슐린과 이 약의 병용투여시 저혈당증의 위험은 낮았다 (환자 당 1.0건/1년). LEADER 임상시험에서, 위약 대비 이 약의 중증의 저혈당증은 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 중증의 저혈당증 발생률이 100환자-년 당 2.2건이었다.

위장관계 약물이상반응

이 약과 메트포르민 병용 시, 환자의 20.7%에서 1회 이상의 오심과 환자의 12.6%에서 1회 이상의 설사가 보고되었다. 이 약과 설포닐우레아 병용 시, 환자의 9.1%에서 1회 이상의 오심이, 환자의 7.9%에서 1회 이상의 설사가 보고되었다. 대부분의 이상사례가 경증에서 중등증이었으며, 용량의존적 경향을 보였다. 시간이 지날수록 오심을 경험했던 대부분의 환자들에서 그 빈도와 중증도가 감소했다.

만 70세 이상 환자는 이 약 투여 시 위장관계 영향을 더 많이 경험할 수도 있다.

경증 (크레아티닌 청소율 60-90 mL/min) 및 중등증 (크레아티닌 청소율 30-59 mL/min)의 신 기능 장애 환자는 이 약 투여 시 위장관계 영향을 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.

피부 아밀로이드증

주사 부위에 피부 아밀로이드증이 발생할 수 있다 (용법용량 참조).

중도탈락 (withdrawal)

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

주사 부위 반응

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

체장염

이 약의 장기간 3상 임상시험에서 급성 체장염이 드물게 (0.2% 미만) 보고되었다. 시판 중 사용에서도 체장염이 보고되었다. LEADER 임상시험에서, 이 약에 대한 확진된 급성 체장염 빈도는 0.4%이었고, 위약에 대한 확진된 급성 체장염 빈도는 0.5%이었다.

알레르기 반응

두드러기, 발진, 소양증을 포함한 알레르기 반응이 이 약의 시판 중 사용에서 보고되었다. 이 약의 시판 중 사용에서, 저혈압, 두근거림, 호흡 곤란, 부종과 같은 부수적인 증상을 동반하는 아나필락시스 반응은 소수의 사례에서 보고되었다. 이 약을 사용한 모든 장기 임상시험의 진행 동안 혈관 부종은 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, 식욕 부진 각 5.45% (3명/55명, 3건), 트림, 체중 감소, 저혈당증, 두통 각 1.82% (1명/55명, 1건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 3.64% (2명/55명, 2건)이며, 국소 감염, 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, 체중 감소 9.09% (5명/55명, 5건), 치아질환, SGPT 증가, SGOT 증가, 고혈당증, 상세불명의 지질대사장애, 이상 지질 혈증, 감각저하, 국소 감염, 기침, 부갑상선 절제술, 눈 레이저 수술, 당뇨병 망막 병증, 불안, 신 낭종, 월경 장애, 간헐성 절뚝거림 각 1.82% (1명/55명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 체중 감소 1.82% (1명/55명, 1건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.82% (1명/55명, 1건)이며, 국소 감염 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 의약품에 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: 체중 감소

5. 상호작용

1) In vitro에서 리라글루티드는 사이토크롬 P450 및 혈장 단백 결합과 관련된 다른 활성형 물질과의 약동학적 상호작용에 관계될 가능성이 매우 낮은 것으로 나타났다.

2) 리라글루티드에 의한 위 배출 지연이 병용 투여되는 다른 경구용 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 상호작용에 관한 연구에서는 어떠한 임상적으로 관련된 흡수 지연도 나타나지 않았고, 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) 아세트아미노펜: 아세트아미노펜 1,000 mg을 리라글루티드와 병용하여 단회투여 시, 리라글루티드로 인한 아세트아미노펜의 전체 노출에는 변화가 없었다. 아세트아미노펜의 C_{max} 는 31% 감소했고 t_{max} 중앙값은 15분까지 지연되었다. 아세트아미노펜의 용량조절은 필요하지 않다.

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

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

6) 디곡신: 디곡신 1 mg을 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 20 mg을 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) 와파린 및 쿠마린 유도체: 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 잘 용해되지 않거나 와파린과 같이 좁은 치료지수를 가진 활성형 물질들과의 임상적으로 관련된 상호작용은 배제할 수 없다. 와파린 또는 다른 쿠마린 유도체를 투여 받는 환자에서는 이 약의 치료 시작과 함께, INR (International Normalised Ratio)을 더 자주 모니터링 하는 것이 권장된다.

9) 경구피임제: 리라글루티드와 병용하여 단회투여 시, 리라글루티드는 에티닐에스트라디올과 레보노르게스텔의 C_{max} 를 각각 12%, 13%씩 감소시켰다. 리라글루티드 투여로 t_{max} 는 두 성분 모두 1.5시간 지연되었다. 에티닐에스트라디올이나 레보노르게스텔의 전체 노출에는 임상적 관련이 있는 영향을 미치지 않았다. 따라서 리라글루티드와 병용투여 시에 피임효과에는 영향을 미치지 않는 것으로 기대된다.

10) 인슐린: 제2형 당뇨 환자에서, 인슐린디터머 (0.5 U/kg)와 리라글루티드 (1.8 mg) 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: 임부에서의 이 약의 사용에 대한 자료는 충분하지 않다. 동물시험에서 생식독성을 보였다 (11. 기타 항 참조). 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 동물 연구에서 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 저혈당증이 발생할 위험이 있으므로 (특히 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용 투여 시) 운전 및 기계 조작 시에 특별한 주의를 하도록 해야 한다.

8. 과량투여시의 처치

임상시험 및 시판 중 사용에서, 과량투여는 권장 유지 용량의 40배 (72 mg)까지 보고되었다. 과량 투여된 환자에서 중증의 오심, 구토, 설사와 중증의 저혈당증이 보고되었다.

과량을 투여하였을 경우, 환자의 임상증상과 징후에 따라 적절한 치료를 시작해야 한다. 환자의 탈수증에 대한 임상증상을 관찰해야 하고, 혈당이 모니터링 되어야 한다.

9. 적용상의 주의

1) 투명하면서 무색 또는 거의 무색이 아닐 경우, 이 약을 사용해서는 안 된다.

2) 동결된 적이 있을 경우 이 약을 사용해서는 안 된다.

3) 매 주사 후에는 국내기준에 따라 주사침을 버리고, 주사침을 부착하지 않은 상태로 이 약을 보관하여 오염, 감염, 약물의 누출 등을 예방한다. 이렇게 함으로써 정확한 양의 약물이 투여될 수 있다.

4) 주사침은 포함되어 있지 않다.

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

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

7) 이 약은 길이가 8 mm 이하이고 최소 굵기가 32G인 주사침으로 투여될 수 있다. 이 약은 1회용의 노보파인[®] 또는 노보파인[®] 플러스 주사침과 함께 사용하도록 고안되었다.

10. 보관 및 취급상의 주의 사항

1) 이 약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

3) 개봉 후 30°C 이하 또는 냉장고(2°C - 8°C)에서 보관하고 냉동시키지 않는다. 처음 개봉 후 이 약은 최대 1개월 동안 보관할 수 있다.

4) 차광하기 위해 펜의 뚜껑을 꼭 닫아서 보관한다.

11. 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, 3.0 mg/kg/day 용량으로 피하주사한 104주간의 발암성시험이 수행되었다. AUC 비교를 근거로 할 때 3.0 mg/kg/day 용량은 인체최대권장용량 (MRHD)인 1.8 mg/day의 약 45배의 노출량이다. 양성 갑상선 C-세포선종 (benign thyroid C-cell adenoma)이 용량과 비례하여 증가하였으며 1.0, 3.0 mg/kg/day군의 수컷에서 13%와 19%, 암컷에서 6%, 20%로 각각 관찰되었다. C-세포선종은 대조군이나 0.03, 0.2 mg/kg/day군에서는 나타나지 않았다. 이 약물과 관련 있는 악성 C-세포암종 (malignant C-cell carcinoma)이 3.0 mg/kg/day군의 암컷에서 3%로 나타났다. 마우스에서 발암성시험 중 갑상선 C-세포종양 (thyroid C-cell tumor)은 드물게 발견되었다. 이 약물과 관련 있는 섬유육종이 3 mg/kg/day군의 수컷에서 등쪽 피부, 피하조직 및 약물주사 부위 표면에서 각각 관찰되었다. 이 섬유육종은 주사부위 근처가 약물의 농도가 높은 것에 기인하였다. 임상 제형 (6 mg/mL)에서 리라글루티드 농도는 발암성시험에서 마우스에 투여한 3 mg/kg/day에 사용된 제형 (0.6 mg/mL)보다 10배 더 높다.

암수 Sprague Dawley 랫드를 대상으로 리라글루티드 인체노출량의 0.5배, 2배, 8배를 산출하여 각각 0.075, 0.25, 0.75 mg/kg/day 용량으로 피하주사하여 104주간 발암성시험을 수행하였다. AUC 비교를 근거로 할 때 0.75 mg/kg/day 용량은 인체최대권장용량 (MRHD)의 8배 정도의 노출량이다. 대조군 및 리라글루티드 0.075, 0.25 및 0.75 mg/kg/day군에서 치료와 관련한 양성 갑상선 C 세포선종 증가가 리라글루티드 0.25, 0.75 mg/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 0.75 mg/kg/day군에서 치료와 관련한 악성 갑상선 C 세포암종의 증가가 모든 리라글루티드군의 수컷과, 리라글루티드 0.25, 0.75 mg/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 1.0 mg/kg/day의 용량으로 수컷에서 교배 전 및 교배 시 4주간, 암컷에서 교배 2주전부터 임신 17일까지 피하주사하였다. AUC 비교를 근거로 할 때 인체최대권장용량 (MRHD)의 11배로 산출한 고용량인 1.0 mg/kg/day까지 수컷에서 직접적인 유해성은 관찰되지 않았다. 암컷 랫드에서 1.0 mg/kg/day에서 조기배아사의 증가가 나타났다. 1.0 mg/kg/day 용량의 암컷 랫드에서 체중증가와 음식 섭취가 감소된 것이 관찰되었다.

2) 면역원성 (Immunogenicity)

단백질 또는 펩타이드를 함유하는 약물은 잠재적으로 면역원성이 있으므로, 이 약을 투여 받은 환자에서 항 리글루티드 항체가 생길 수 있다. 평균적으로 환자의 8.6%에서 항체가 생성되었다. 항체형성은 이 약의 효과를 감소시키는 것과 관련이 없었다.