

사용상의주의사항

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 유도된 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 쉼 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 측정하고 결과 상승한 것으로 확인되면 해당 환자는 추가적으로 평가되어야 한다. 신체검사 또는 목의 영상 검사에서 갑상선 결절이 있는 환자들은 추가적으로 평가되어야 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. 설폰닐우레아) 또는 인슐린과 병용하여 이 약을 투여하는 환자들은 중증의 저혈당을 포함한 저혈당의 위험이 증가할 수 있다. 이 저혈당의 위험은 설폰닐우레아(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 사용 시 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 이상사례

이 약의 사용은 때때로 중증의 위장관 이상사례와 관련이 있을 수 있다. 위약 대조 시험에서, 이 약을 투여 받은 환자들(0.75 mg 2.2%, 1.5 mg 4.3%)이 위약(1.4%)보다 중증의 위장관 이상사례를 더 자주 보고했다. 이 약은 중증의 위 마비를 포함한 중증의 위장관 질병이 있는 환자를 대상으로 연구되지 않았으므로 이 환자들에 대해 권장되지 않는다.

6) 당뇨병 망막병증 병력이 있는 환자의 당뇨병 망막병증 합병증

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

혈당 조절의 급격한 개선은 당뇨병 망막병증의 일시적 악화와 관련이 있다. 당뇨병 망막병증 병력이 있는 환자는 당뇨병 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.

8) 전신 마취 또는 깊은 진정 중 폐 흡인

이 약은 위 배출을 지연시킨다. GLP-1 수용체 작용제를 투여한 환자들이 전신 마취 또는 깊은 진정이 필요한 선택적 수술이나 시술을 받는 동안, 수술 전 금식 권고사항을 준수했음에도 불구하고 위 내용물이 남아 있는 경우 폐 흡인의 드문 사례가 보고되었다. 이 약을 복용하는 환자에서 전신 마취 또는 깊은 진정 동안 폐 흡인의 위험을 완화하기 위한 권고사항을 알리기에는 사용 가능한 데이터가 불충분하다. 여기에는 수술 전 금식 권고사항을 수정하거나 이 약을 일시적으로 중단하는 것이 위 내용물의 잔류 발생률을 줄일 수 있는지 여부도 포함된다. 환자에게 이 약을 복용 중인 경우 계획된 수술이나 시술 전에 의료 제공자에게 알리도록 지시한다.

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 위약 군에 비해 더 흔하게 발생하였다(위약 : 21.3%, 0.75mg : 31.6%, 1.5mg : 41.0%). 이 약 0.75mg(1.3%) 및 1.5mg(3.5%)을 투여한 환자들은 위약(0.2%)을 투여한 환자들에 비해 위장관 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

^a백분율은 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 3에 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 : $\geq 1/10$

흔함 : $\geq 1/100 \sim < 1/10$

흔하지 않음 : $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$

드물게 발생 : $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$

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

[†] 돌라글루타이드 1.5 mg 용량만 해당. 돌라글루타이드 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%
SGLT2± 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 당뇨병 절제술의 경우를 조정한 후, 당뇨병이 이 약을 투여한 환자에서 0.62/100 patient-years, 위약을 투여한 환자에서 0.56/100 patient-years의 비율로 발생하였다. 급성 당뇨병의 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 1.5mg을 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) 차단 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.

·소화기계 : 장폐색증

·간담도계 : 당뇨병, 당뇨병절제술이 필요한 당뇨병, 담즙 정체, 간 효소 상승, 간염

·과민반응 : 아나필락시스 반응, 혈관부종

·신경계 장애 : 미각 이상

·호흡기계 : 전신 마취 또는 깊은 진정을 필요로 하는 선택적 수술을 받는 GLP-1 수용체 작용제를 투여한 환자에서 폐 흡인이 발생했다.

·신장 : 때때로 투석을 요하는 급성 신부전 또는 만성 신부전 악화

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, 당뇨병 신장 병증	당뇨병 신장 병증
	귀 및 미로 장애		현기증
	생식계 및 유방 장애		음낭 통증

5. 일반적 주의

1) 간장애 환자

다양한 정도의 간장장애를 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 돌라글루타이드 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 용량의존적이지만, 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 돌라글루타이드에 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 돌라글루타이드의 존재, 수유를 받는 영아에 미치는 영향 또는 유즙 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 투여를 받은 수유 중인 동물의 유즙에서 돌라글루타이드의 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. 적응상의 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 돌라글루타이드를 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 돌라글루타이드를 투여한 임신한 토끼에서, MRHD에서의 인체 노출의 5배 노출에서 주요 태자 비정상이 발생하였다. 동물에서 배아/태자에 미치는 유해한 영향은 돌라글루타이드의 약리 작용에 따른 모체 체중 및 사료 소비량 감소와 관련하여 발생하였다.

기관 형성 기간에 3일마다 0.49, 1.63 또는 4.89mg/kg 돌라글루타이드를 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. 돌라글루타이드의 약리 작용에 따른 모체의 사료 소비량 감소 및 체중 증가율 감소와 관련된 태자 체중의 감소가 $\geq 1.63\text{mg/kg}$ 에서 관찰되었다. 불규칙적 골화 및 착상 후 소실 증가도 4.89mg/kg에서 관찰되었다.

기관 형성 기간에 3일마다 0.04, 0.12, 또는 0.41mg/kg 돌라글루타이드를 피하 투여한 임신한 토끼에서, 전신 노출은 혈장 AUC 비교에 근거하였을 때, MRHD에서의 인체 노출의 0.5, 2, 및 5배를 나타내었다. 0.41mg/kg에서 돌라글루타이드의 약리 작용에 의한 모체의 사료 소비량 감소 및 체중 증가율 감소와 관련하여 태자의 폐엽 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 돌라글루타이드를 투여한 F₀ 모체 랫드의 F₁ 자손은 출생부터 수컷의 경우 생후 63일까지 암컷의 경우 생후 84일까지 통계적으로 유의하게 더 낮은 평균체중을 나타내었다. 1.63mg/kg의 돌라글루타이드를 투여한 F₀ 모체 랫드로부터의 F₁ 자손은 앞다리와 뒷다리 약력이 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 돌라글루타이드를 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 돌라글루타이드를 함유하며, 이는 인체 GLP-1 수용체 작용제로, 내인성 인체 GLP-1(7-37)과 아미노산 서열이 90% 일치한다. 돌라글루타이드는 췌장 베타 세포의 adenylyl cyclase에 결합된 막 결합 세포 표면 수용체인 GLP-1 수용체를 활성화시킨다. 돌라글루타이드는 베타 세포에서 세포 내 cyclic AMP (cAMP)를 증가시켜 혈당 의존적 인슐린 분비를 유도한다. 돌라글루타이드는 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 생체 이용률은 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.

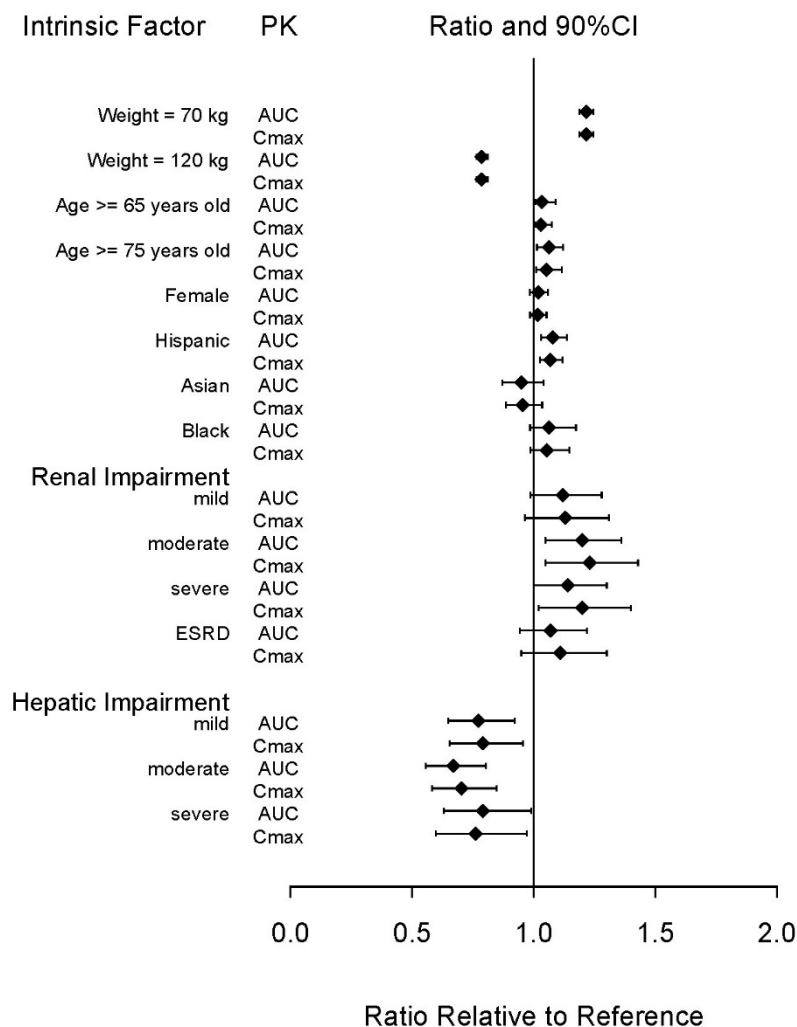
분포 - 겔보기 집단 평균 중심 분포 용적은 3.09 L였으며, 겔보기 집단 평균 말초 분포 용적은 5.98 L였다.

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

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

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); C_{max} = 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 정상 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 시험 대상자에 비해 20, 28, 14 및 12% 증가하였다. C_{max} 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.

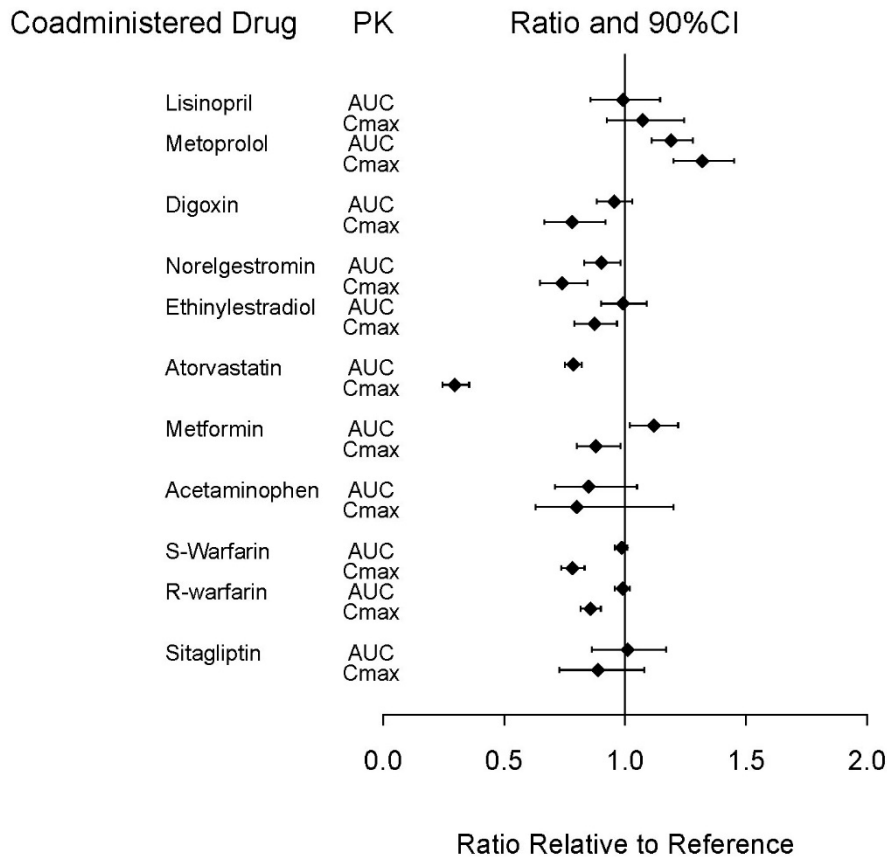
간 - 둘라글루타이드의 전신 노출은 경도, 중등도, 중증 간 장애 군에서 정상 간 기능을 가진 시험대상자에 비해 23, 33 및 21% 감소하였으며, C_{max} 는 유사한 크기로 감소하였다(그림 1).

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); C_{max} = 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 C_{max}를 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 신장장애 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 3년이였다. 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 총화 인자에 대하여 조정된 최소 자승 평균.

[†] 분석에 포함된 시험대상자들은 적어도 1회 이상 베이스라인 후 평가가 있는 ITT 모집단에 속한 하위군이 다. 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 0.75 mg 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 7년이였다. 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.

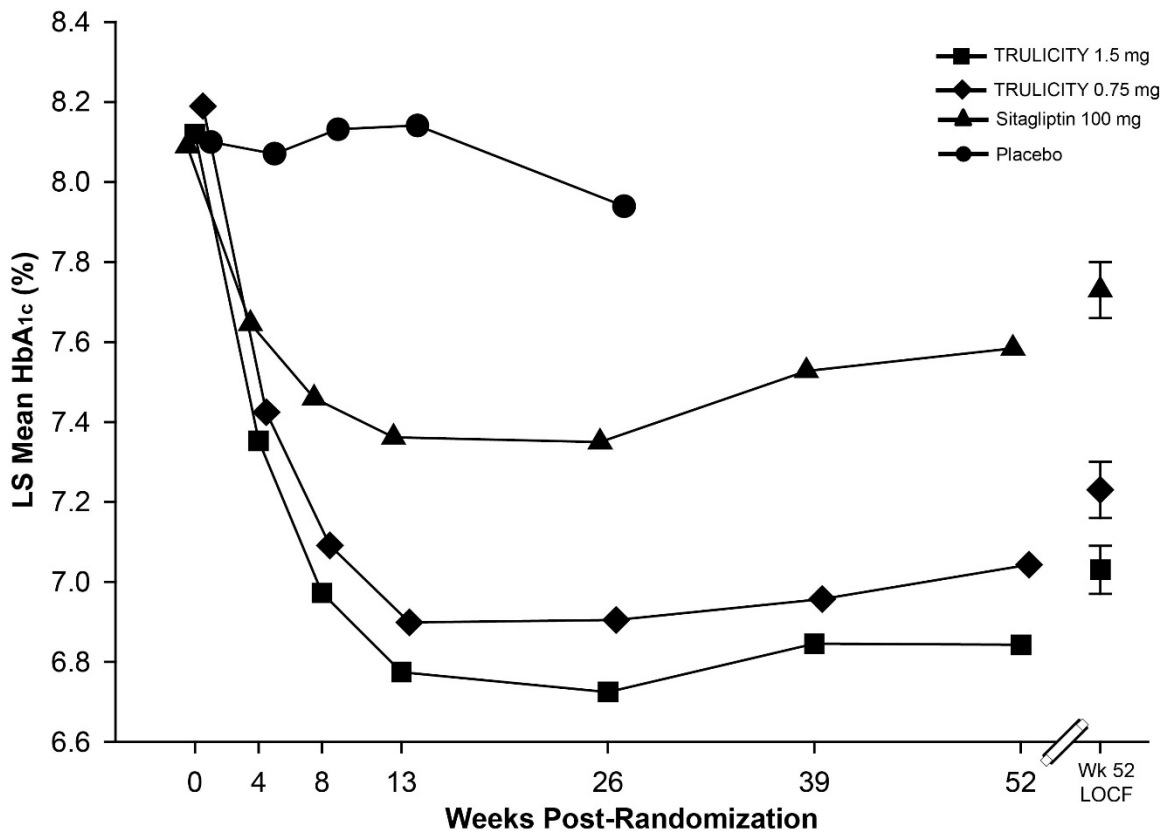
^a 이 시험의 용량 결정 기간 후 무작위 배정된 모든 ITT 환자. 누락 자료의 처리를 위해 이전 관찰치 적용 분석법(Last observation carried forward, LOCF)이 사용되었다. 52주에, 1차 유효성은 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg 및 시타글립틴 군에 무작위 배정된 자들의 각각 15%, 19%, 및 20%에 대해 누락되었다.

^b 베이스라인 수치 및 기타 총화 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
시타클립틴	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 남성이고, 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.

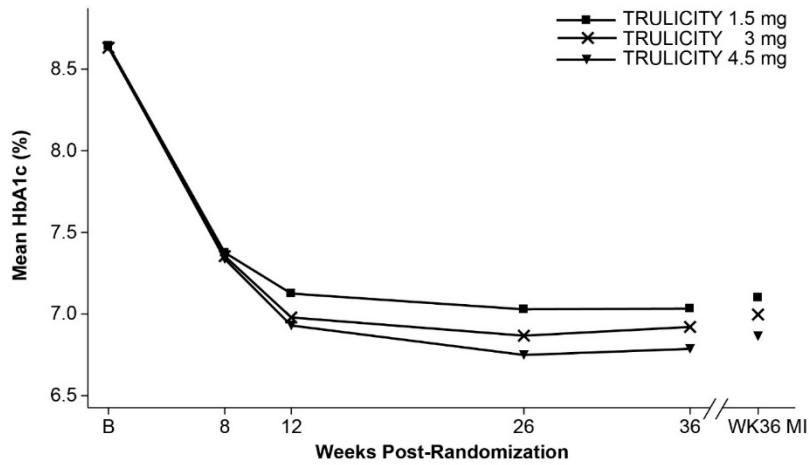
^a 치료 의향(Intent-to-treat) 집단. 36주에, 1차 유효성은 이 약 1.5 mg, 이 약 3 mg, 및 이 약 4.5 mg을 투여한 자들의 각각 7%, 7% 및 6%에서 누락되었다.

^b 베이스라인 수치 및 기타 총화 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 8년이였다. 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 총화 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 총화 인자에 대하여 조정된 최소 자승 평균.

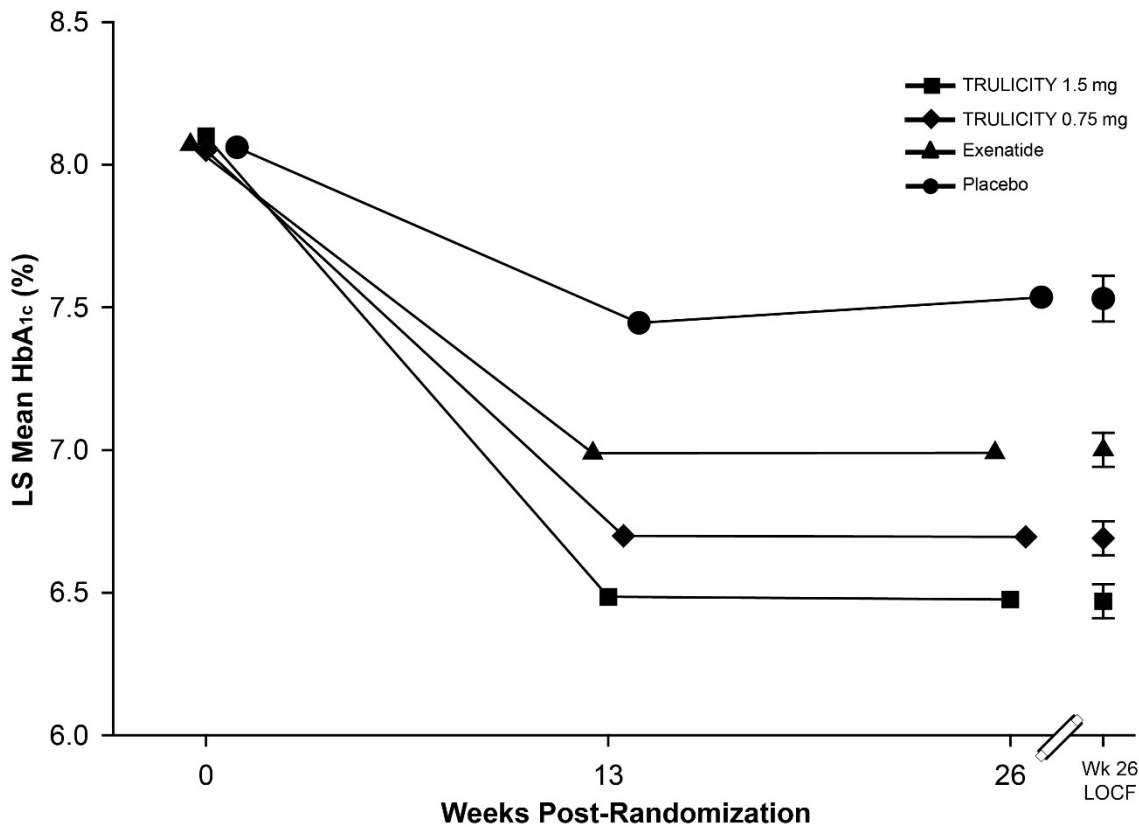
[†] 분석에 포함된 시험대상자들은 적어도 1회 이상 베이스라인 후 평가가 있는 ITT 모집단에 속한 하위군이다. 1차 분석은 위약, 이 약 0.75 mg, 이 약 1.5 mg, 및 엑세나타이드에 무작위 배정된 119, 269, 271 및 266 명을 포함하였다.

^{††} 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/dL 목표의 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 당뇨병 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 총화 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 총화 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 $p \leq 0.005$, 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 13년이였다. 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 총화 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 18년이였다. 52%가 남성이었고, 인종은 백인, 흑인, 아시아인이 각각 69%, 16%, 및 3%였다. 시험 집단의 32%가 미국인이었다. 베이스라인에, 전체 평균 eGFR은 $38 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 였고, 환자의 30%는 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 였으며, 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 조정된 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/m²였으며, 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) 신장장애 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).

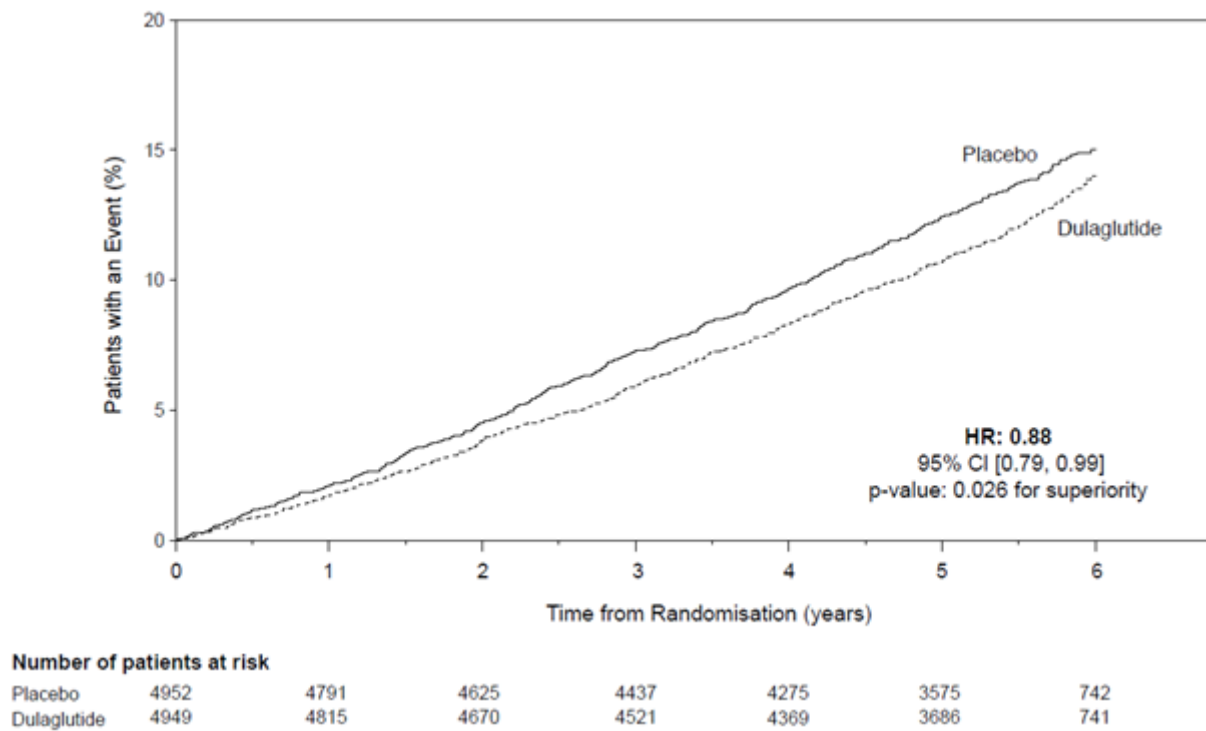


그림 6: 이 약 장기간 심혈관계 결과 시험에서 통합 결과 변수: CV 사망, 치명적이지 않은 심근 경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중의 최초 발현까지의 시간에 대한 Kaplan-Meier plot

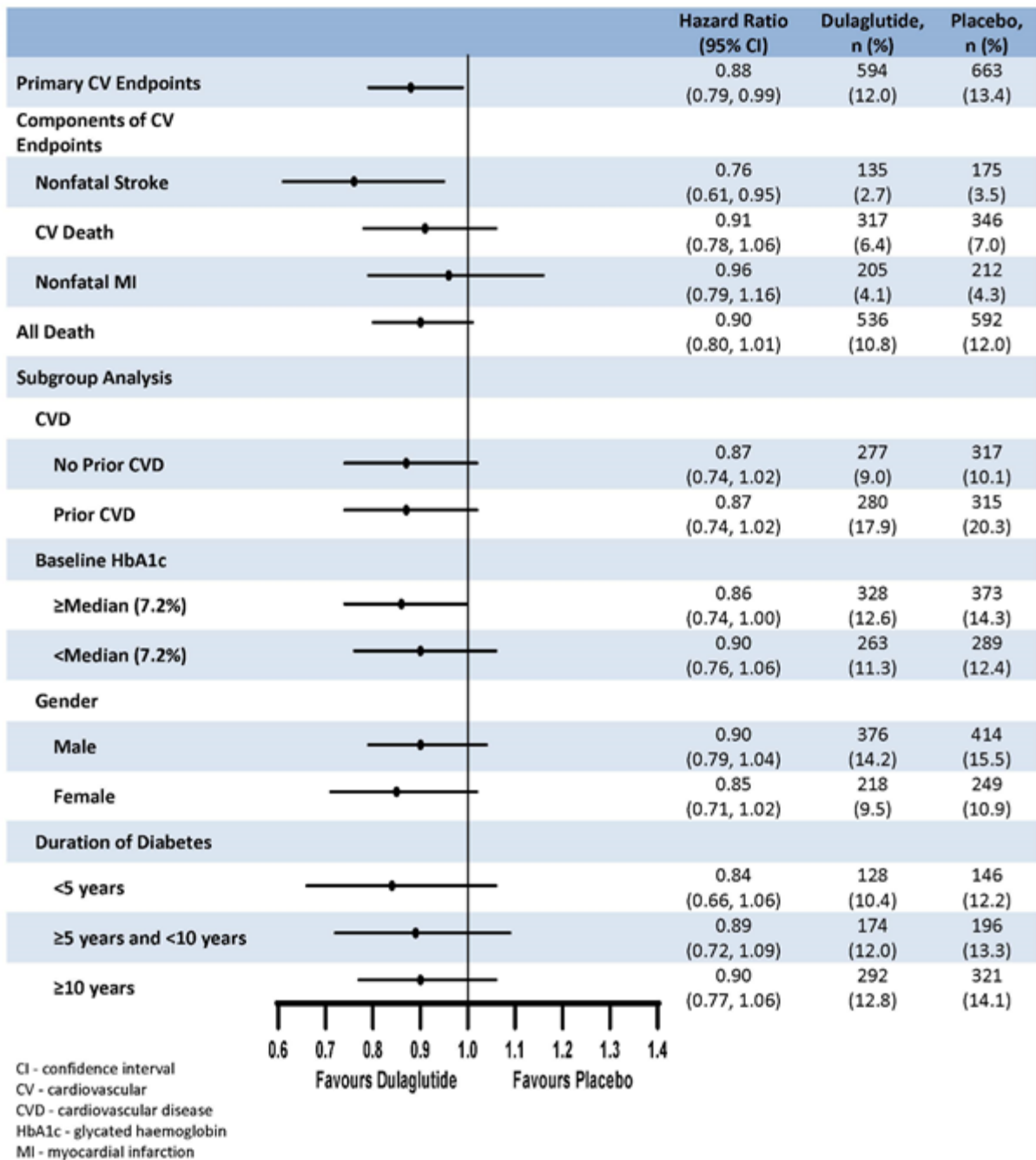


그림 7: 개별 심혈관계 반응 유형, 전체 원인의 사망 및 1차 평가변수에 대한 하위군간 영향의 일관성에 대한 분석의 Forest plot

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 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 19 마리 중 4마리에서, 췌장관 내에 배상 세포의 증가가 있었으나, 시험 종료 시 총 아밀라제 또는 리파제에서 대조군과 차이는 없었다. 갑상선 C 세포에서 증식성 변화는 없었다.