

사용상의주의사항

1. 경고

가) 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(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

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

이 약을 투여한 환자에서 1건의 MTC가 보고되었다. 이 환자는 투여 전 칼시토닌 수준이 정상범위 상한(ULN)의 약 8배였다. 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 평가되어야 한다.

나) 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

가) 췌장염

이 약의 투여를 시작한 후 환자에게서 지속적인 중증 복통을 포함하여 췌장염의 징후 및 증상이 있는지 신중하게 관찰해야 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.

나) 저혈당을 일으키는 것으로 알려진 약물과의 병용

인슐린 분비 촉진제(예. 설펜닐우레아) 또는 인슐린과 병용하여 이 약을 투여하는 환자들은 저혈당의 위험이 증가한다. 이러한 경우, 저혈당의 위험을 줄이기 위해, 환자들은 더 낮은 용량의 설펜닐우레아 또는 인슐린을 필요로 할 수 있다.

다) 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.

라) 신기능 장애

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.

마) 중증의 위장관 질환

이 약의 사용으로 위장관 이상사례를 나타낼 수 있으며, 이는 때때로 중증일 수 있다. 이 약은 중증의 위마비를 포함한 중증의 위장관 질환이 있는 환자를 대상으로 연구되지 않았으므로 이 환자들에 대해 권장되지 않는다.

바) 대혈관 질환

이 약에서 대혈관 위험 감소에 대한 결정적 증거를 확립한 연구는 없었다.

4. 약물이상반응

가) 임상 시험에서의 경험

1) 위약 대조 시험 통합 자료

표 1은 1670명의 환자에 대한 위약 대조 시험 통합 자료에서 이 약 사용과 관련된 저혈당을 제외한 흔한 이상사례를 나타낸 것이다. 이러한 이상사례들은 베이스라인에서는 존재하지 않았고, 이 약에서 위약 투여에 비해 더 흔하게 발생하였으며, 이 약을 투여한 환자의 5% 이상에서 발생한 것이었다.

표 1: 위약-대조 시험에서 이 약을 투여한 환자의 5% 이상에서 보고된 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 비

율이 더 높았다. 시험자들은 이 약 0.75mg 및 1.5mg의 투여 시 발생한 위장관 이상사례의 중증도를 각각 증례의 58%와 48%에서 "경증", 35%와 42%에서 "중등도", 7%와 11%에서 "중증"으로 분류하였다.

표 1에서의 반응 외에 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) 위약 및 활성 대조 시험의 통합 자료

이상 사례의 발생은 단일 요법 및 경구용 약물이나 인슐린에 대한 추가 요법으로 이 약 사용을 평가한 6개의 위약 및 활성 대조 시험에 참가한 제 2형 당뇨병 환자들의 대규모 통합 자료에서도 평가되었다.

위약 및 활성 대조 시험 통합 자료에서 저혈당을 제외한 흔한 이상사례의 유형과 빈도는 표 1에 기재된 것과 유사하였다.

제 2상 및 3상 임상 시험의 전체 기간 평가 및 시판후 보고서에 근거하여 다음 이상사례들이 확인되었으며 신체 계통 기관별로 MedDRA 용어로 발생 빈도가 높은 순으로 표 2에 기재하였다.

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 2: 이 약의 이상사례 빈도

신체 계통기관	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	드물게 발생
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)		
위장관 이상	구역 설사 구토 ⁺ 복통 ⁺	식욕 감소, 소화불량, 변비, 고창, 복부 팽만, 위식도 역류성 질환, 트림		급성 췌장염
피부 및 피하조직 이상				혈관부종 [#]
전신 이상 및 투여 부위 이상		피로	주사 부위 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 발생률을 분류에서의 빈도를 만족하였다.

나) 기타 이상사례

1) 저혈당

표 3에 위약 대조 임상 시험에서 기록된 증상이 있는(≤70mg/dL 글루코스 역치) 및 중증의 저혈당 발생률을 요약하였다.

표 3: 위약 대조 시험에서 기록된 증상이 있는 및 중증의 저혈당 발생률(%)

	위약	이 약 0.75mg	이 약 1.5mg
메트포르민에 대한 추가 요법			
(26주)	N=177	N=302	N=304
기록된 증상이 있는 저혈당	1.1%	2.6%	5.6%
중증의 저혈당	0	0	0
메트포르민 + 피오글리타존에 대한 추가 요법			
(26주)	N=141	N=280	N=279
기록된 증상이 있는 저혈당	1.4%	4.6%	5.0%
중증의 저혈당	0	0	0
글리메피리드에 대한 추가 요법			
(24주)	N=60	-	N=239
기록된 증상이 있는 저혈당	1.7%	-	11.3%
중증의 저혈당	0	-	0
인슐린 글라진 ± 메트포르민과의 병용 요법			
(28주)	N=150	-	N=150

기록된 증상이 있는 저혈당	30.0%	-	35.3%
중증의 저혈당	0	-	0.7%

이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용 투여 시 저혈당이 더 흔하게 발생하였다. 78주간의 임상시험에서 기록된 증상이 있는 저혈당은 이 약 0.75mg 및 1.5mg을 각각 설포닐우레아와 병용 투여하였을 때, 환자의 39%와 40%에서 발생하였다. 중증의 저혈당은 이 약 0.75mg 및 1.5mg을 각각 설포닐우레아와 병용 투여하였을 때 환자의 0%와 0.7%에서 발생하였다.

기록된 증상이 있는 저혈당은 이 약 0.75mg 및 1.5mg을 각각 식사 인슐린과 병용 투여하였을 때, 환자의 85% 및 80%에서 발생하였다. 중증의 저혈당은 이 약 0.75mg 및 1.5mg을 각각 식사 인슐린과 병용 투여하였을 때 환자의 2.4% 및 3.4%에서 발생하였다.

2) 심박수 증가 및 빈맥과 관련된 이상사례

이 약 0.75mg 및 1.5mg 투여로 평균 심박수(HR)는 분당 2-4회(bpm) 증가하였다. HR 증가의 장기간 임상적 영향은 확인되지 않았다.

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.

3) 면역원성

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) 과민반응

전신 과민 반응은 때때로 중증으로(예. 중증의 두드러기, 전신 발진, 안면 부종, 입술 부종) 4개의 제 2상 및 5개의 3상 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) 차단외 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 차단외 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.

다) 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

5. 일반적 주의

가) 간장애 환자

경증, 중등증 또는 중증의 간장애 환자에 대한 임상 경험은 제한적이다. 따라서 이 약은 이들 환자 모집단에서 주의해서 사용해야 한다.

다양한 정도의 간장애를 나타내는 환자에 대한 임상 약리 시험에서, 이 약의 약동학(PK)에서 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았다.

나) 신장애 환자

말기 신장병(ESRD)을 포함한 신장병 환자에 대한 임상 약리 시험에서 임상적으로 유의한 둘라글루타이드 약동학의 변화는 관찰되지 않았다.

중증의 신기능 장애 또는 ESRD 환자에 대한 임상 경험은 제한적이다. 이 약은 이들 환자들에 주의해서 사용해야 하며 이들 환자가 위장관 이상사례를 나타내는 경우 신기능을 면밀히 모니터링 해야 한다.

다) 위 마비

이 약은 위 배출 속도를 줄인다. 이 약은 기존의 위 마비 환자에 대하여 연구되지 않았다.

6. 상호작용

가) 경구 약물

이 약은 위 배출 속도를 느리게 하므로 병용 투여된 경구 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있다. 경구 약물을 이 약과 병용 투여할 때는 주의해야 한다. 이 약과 병용 투여할 때 좁은 치료역을 가진 경구 약물의 약물 수준을 적절히 모니터링 해야 한다. 임상 약리 시험에서 이 약은 시험한 경구 약물의 흡수에 임상적으로 관련된 수준까지 영향을 미치지 않았다.

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

가) 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 위협할 수 있다.

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

HbA1c가 7을 초과하는 임신 전 당뇨가 있는 여성에서 주요 출생 결함의 배경 위험률은 6-10%로 예상되며, HbA1c가 10을 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, 사산 및 분만 합병증에 대한 모체 위험을 증가시킨다. 잘 조절되지 않는 당뇨병은 태아에 대한 주요 출생 결함, 사산 및 거구증과 관련된 질병의 위험을 증가시킨다.

나) 수유부에 대한 투여

인체 유즙에서 돌라글루타이드의 존재, 수유를 받는 영양에 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.

다) 소아에 대한 투여

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

라) 고령자에 대한 투여

위약 및 활성 대조 시험 통합 분석에서 620명(18.6%)의 이 약 투여 환자들이 65세 이상이었고 65명의 이 약 투여 환자들이(1.9%) 75세 이상이었다. 이러한 환자와 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 경증 또는 중증의 위장관 이상(예. 오심, 구토) 및 중증이 아닌 저혈당이였다. 과량 투여 시 환자의 임상 징후 및 증상에 따라 적절한 대증 치료(빈번한 혈당 모니터링 포함)를 시작해야 한다.

9. 적용상의 주의

가) 이 약은 투여하기 전에 입자 물질이나 변색이 없는지 눈으로 확인해야 한다.

나) 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.

다) 주 1회 투여 일정의 변경

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

라) 중요한 투여 지침

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

2) 이 약을 인슐린과 함께 사용할 때, 환자에게 주사를 따로 하도록 하고, 절대 제품을 혼합하지 않도록 지도한다. 이 약과 인슐린을 동일한 신체 부위에 주사하는 것은 허용되지만, 주사하는 위치가 서로 인접해서는 안 된다.

3) 동일한 신체 부위에 주사할 때, 환자는 매주 주사 위치를 다르게 하도록 지도를 받는다. 이 약은 정맥 또는 근육으로 투여해서는 안 된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

가) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

다) 이 약은 사용 기한까지 2°C 내지 8°C에 냉장 보관해야 한다. 사용 기한이 지난 약은 사용하지 않는다.

라) 필요한 경우 각각의 1회용 펜 또는 프리필드 시린지는 총 14일 이하의 기간 동안 30°C를 넘지 않는 실온에 보관할 수 있다.

마) 냉동하지 않는다. 냉동된 경우 이 약을 사용하지 않는다.

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

사) 1회용 펜 또는 프리필드 시린지는 사용 후 구멍이 뚫리지 않는 용기에 넣어 폐기해야 한다.

11. 기타

가) 비임상 생식발생독성

기관 형성 기간에 둘라글루타이드를 투여한 임신 중인 랫드에서 최대 권장 인체 용량(MRHD)인 1.5 mg/주 투여시 인체 노출의 14배 이상의 전신 노출에서, 조기 배아 사망, 태자 성장 감소, 및 태자 비정상이 발생하였다. 기관 형성 기간에 둘라글루타이드를 투여한 임신한 토끼에서, MRHD에서의 인체 노출

의 13배 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, 1.5mg/주의 최대 권장 인체 용량(MRHD)의 각각 4, 14, 및 44배 인체 노출에 해당하였다. 둘라글루타이드의 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 둘라글루타이드를 피하 투여한 임신한 토끼에서, 전신 노출은 혈장 AUC 비교에 근거하였을 때, MRHD에서의 인체 노출의 1, 4, 및 13배를 나타내었다. 0.41mg/kg에서 둘라글루타이드의 약리 작용에 의한 모체의 사료 소비량 감소 및 체중 증가율 감소와 관련하여 태자의 폐 엽 무발생의 내장 기형 및 척추 및/또는 늑골의 골격 기형이 관찰되었다.

0.2, 0.49 또는 1.63mg/kg을 착상 시점부터 수유기까지 3일마다 피하 투여한 F0 모체 랫드에 대한 주산기-수유기 시험에서, 임신한 랫드의 전신 노출은 혈장 AUC 비교에 근거할 때, MRHD에서의 인체 노출의 2, 4, 및 16배였다. 1.63mg/kg의 둘라글루타이드를 투여한 F0 모체 랫드의 F1 자손은 출생부터 수컷의 경우 생후 63일까지 암컷의 경우 생후 84일까지 통계적으로 유의하게 더 낮은 평균체중을 나타내었다. 1.63mg/kg의 둘라글루타이드를 투여한 F0 모체 랫드로부터의 F1 자손은 앞다리와 뒷다리 악력이 감소하였고, 수컷은 귀두-포피 분리가 지연되었다. 암컷은 놀람 반응 감소를 나타내었다. 이러한 신체 결과는 대조군 대비 자손 크기의 감소와 관련이 있을 수 있으며 생후 초기 평가에서 나타났으나 이후 평가에서는 관찰되지 않았다. 1.63mg/kg의 둘라글루타이드를 투여한 F0 모체 랫드의 F1 암컷 자손은 Biel water maze의 기억 평가 영역에서 2회 시험 중 1회에서 대조군에 비해 평균 탈출 시간이 더 길었고 평균 실수 횟수가 더 높았다.

이러한 결과들은 1.63mg/kg에서 약리 활성에 따른 F0 모체의 사료 소비량 감소 및 체중 증가율 감소와 관련하여 관찰되었다. 이러한 F1 암컷 랫드에서 관찰된 기억 손상의 인체에 대한 관련성은 알려지지 않았다.