의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.07.30.</td><td>접수번호</td><td>20200014869</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">노보노디스크제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">리벨서스정(세마글루티드)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">세마글루티드</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 나정
함량 : 1 정(400.7 밀리그램) 세마글루티드 3 밀리그램
1 정(404.7 밀리그램) 세마글루티드 7 밀리그램
1 정(411.7 밀리그램) 세마글루티드 14 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">이 약은 제2형 당뇨병 조절이 충분하지 않은 성인에서 혈당조절 개선을 위해 식이요법과 운동요법의 보조제로서 다음 요법으로 투여한다.
- 단독투여
- 다른 당뇨병 치료제와 이 약의 병용 투여</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약의 시작용량은 한달동안 1일 3mg이다. 한달 이후 용량을 유지(권장)용량인 1일 7mg으로 증가시킨다. 1일 7mg으로 최소 한달 동안 투여한 후 추가적인 혈당 조절이 필요한 경우 용량을 최대 1일 14mg으로 증가시킬 수 있다. (이하생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2020.05.02.</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">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td></td><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2017.12.05. 최초허가
유럽(EMA) : 2018.02.28. 최초허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 최민정 주무관, 오유용 (백대현) 연구관, 정지원 과장
(기시) 최예진 주무관, 오유용 (뱍대현) 연구관, 정지원 과장</td></tr>
</table>

			(RMP) 황유리 주무관, 승호선 연구관, 김은주(문은희) 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	최유정 심사관, 이경욱 사무관, 김은주 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 제2형 당뇨병 조절이 충분하지 않은 성인에서 혈당조절 개선을 위해 식이요법과 운동요법의 보조제로서 다음 요법으로 투여한다. - 단독투여 - 다른 당뇨병 치료제와 이 약의 병용 투여

○ 용법·용량

이 약의 시작용량은 한달동안 1일 3mg이다. 한달 이후 용량을 유지(권장)용량인 1일 7mg으로 증가시킨다. 1일 7mg으로 최소 한달 동안 투여한 후 추가적인 혈당 조절이 필요한 경우 용량을 최대 1일 14mg으로 증가시킬 수 있다. 이 약의 최대 단회 일일 용량은 14mg이다. 14mg 용량의 효과를 얻기 위해 7mg정 2개를 복용하는 것은 연구된 바 없으며 따라서 권장되지 않는다. 경구 세마글루티드정과 주사 세마글루티드와의 변경에 대한 정보는 사용상 주의사항 11) 전문가를 위한 정보를 참조한다. 이 약을 메트포르민 및/또는 '나트륨-포도당 공동 수용체-2(sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT2i)) 또는 치아졸리딘디온 요법과 병용하여 사용할 때 투여 중인 메트포르민 및/또는 치아졸리딘디온의 용량은 유지할 수 있다. 이 약을 기존의 설포닐우레아 또는 인슐린 요법과 병용하여 사용할 때, 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량 감소를 고려하여야 한다(아래 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조). 이 약의 용량을 조정하기 위한 혈당 자가모니터링은 필요하지 않다. 혈당 자가모니터링은 설포닐우레아와 인슐린 용량을 조정하기 위해 필요하며 특히, 이 약으로 시작할 때 그리고 인슐린 용량이 감소될 때 더욱 필요하다. 인슐린 감소에 대한 단계별 접근이 권장된다. 투여방법 이 약은 경구로 1일 1회 복용하는 정제이다. - 이 약은 하루 중 아무때나 공복에 복용해야 한다.

- 이 약은 120mL에 해당하는 최대 물 한 컵의 절반과 함께 이 약을 완전히 삼켜야 한다. 정제를 쪼개거나 부수거나 씹어서는 안 된다. 이 경우 이 약의 흡수에 영향을 미치는지 알려져 있지 않다.
- 식사 또는 음료를 마시거나 다른 경구 의약품을 복용하기 전 적어도 30분을 기다려야 한다. 30분 미만의 간격을 두면 이 약의 흡수가 줄어든다.

복용을 잊은 경우
복용을 잊은 경우 누락된 투여를 건너 뛰고 다음날 복용해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약은 제1형 당뇨병환자 또는 당뇨성 케톤산증의 치료에 사용해서는 안 된다. GLP-1 수용체 효능제로 치료를 시작할 때 인슐린을 빨리 중단하거나 인슐린 용량을 줄인 인슐린 의존 환자에서 당뇨성 케톤산증이 보고된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) New York Heart Association(NYHA) class Ⅳ의 울혈성심부전 환자에서의 임상경험은 없다. 따라서 이 약은 이러한 환자에서 권장되지 않는다.
2) 위장관 효과: GLP-1 수용체 효능제의 사용은 탈수를 일으킬 수 있는 위장관 이상반응을 일으킬 수 있으며, 드물게는 신기능을 저하시킬 수 있다(4. 이상반응항 참조)이 약으로 치료받는 환자들에게 위장관계 부작용과 관련된 탈수의 잠재적 위험을 알려 주어야 하고, 환자들은 체액 감소(fluid depletion)를 피하기 위한 예방 조치를 해야 한다.
3) 급성 췌장염: 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. 췌장염 병력이 있는 환자에게는 주의해야 한다..
4) 저혈당: 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용하여 이 약을 복용하는 환자는 저혈당 위험이 증가할 수 있다(4. 이상반응항 참조). 이 약으로 치료를 시작할 때 설포닐우레아 또는 인슐린을 감량하여 저혈당 위험을 낮출 수 있다(용법용량항 참조).
5) 당뇨병성 망막병증: 인슐린 및 세마글루티드주사제 투여로 당뇨병성 망막병증 환자에서 당뇨병성 망막병증 합병증 발병의 증가된 위험이 관찰되었다. 이 위험은

이 약(경구 세마글루티드)에 대해서 배제할 수 없다(4. 이상반응항 참조). 당뇨병성 망막병증 환자에게 이 약을 사용할 때 주의해야 한다. 이러한 환자를 면밀하게 모니터링해야 한다. 혈당 조절의 빠른 개선은 당뇨병성 망막병증의 일시적 악화와 관련이 있다. 그러나 다른 기전을 배제할 수 없다. 장기간 혈당 조절은 당뇨병성 망막병증의 위험성을 감소시킨다.

6) 치료반응: 이 약의 최적효과를 얻기 위해 용법용량을 준수하는 것이 권장된다. 이 약의 치료반응이 예상보다 낮다면 의사는 이 약의 흡수가 매우 가변적이고 최소(환자의 2~4%는 노출되지 않을 것임)일 수 있으며 이 약의 절대 생체이용률이 낮다는 점을 인식해야 한다.
7) 비만수술환자에서 이 약에 대한 치료 경험은 없다.

4. 약물이상반응

10건의 3a 시험에서, 이 약 단독 또는 이 약과 다른 경구 혈당 강하제에 노출된 환자 수는 5,707명이다. 치료 기간은 26주 내지 78주였다. 임상 시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 오심(매우 흔하게), 설사(매우 흔하게) 및 구토(흔하게)를 포함한 위장 장애였다.

이상사례 목록표

표 1에 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 모든 3a 상 시험에서 확인된 이상사례를 나열하였다(11. 전문가를 위한 정보참조). 이상사례의 빈도는 심혈관 영향 연구를 배제한 3a 상 시험에 근거한다.

이상사례는 신체 기관계 및 빈도에 따라 분류되었다. 빈도 카테고리는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 이고 <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 이고 <1/100); 드물게(≥1/10,000 이고 <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000). 각 빈도 내에서의 이상사례는 중등도가 큰 순서대로 표시하였다.

표1 장기 임상 대조 3a 시험에서 이상사례

신체 기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계 장애				아나필락시스반응
대사 및 영양 장애	인슐린 또는 설포닐우레아와 병용시 저혈당[a]	기타 경구혈당강하제와병용시 저혈당[a] 식욕감소		
눈 장애		당뇨병성 망막병증 합병증[b]		
심장 장애			심박수 증가	
위장관 장애	오심 설사	구토 복통 복부팽창 변비 소화불량 위염 위 식도 역류 질환 위장관내가스참	트림	급성 췌장염
간담도 장애			담석증	
전신이상 및 투여부위 반응		피로		
검사 (Investigations)		리파아제 증가 아밀라아제 증가	체중감소	

[a] 저혈당은 3.0mmol/L 미만 또는 54mg/dL 미만의 혈당으로 정의함.

[b] 당뇨병성 망막병증 합병증은 망막 광응고, 유리체내 치료제 투여, 유리체 출혈 및 당뇨병 관련 실명(흔하지 않음)의 복합임. 빈도는 세마글루티드 주사제로 실시한 심혈관 임상시험에 근거한다. 그러나 확인된 당뇨병성 망막병증의 위험성이 이 약에도 적용된다는 것을 배제할 수는 없다.

특정 이상사례에 대한 기술

저혈당

이 약이 설포닐우레아(환자의 0.1% 미만, 환자 년 당 0.001건 미만) 또는 인슐린(환자의 1.1%, 환자 년 당 0.013건 미만)과 함께 사용될 때 중증 저혈당증이 주로 관찰되었다. 이 약을 설포닐우레아 이외의 경구 혈당강하제와 병용한 경우에는 저혈당 사례가 거의 없었다(환자의 0.1%, 환자 년 당 0.001).

위장관 이상사례

이 약으로 치료할 때 오심은 15%, 설사는 10%, 구토는 7%의 환자에서 구토를 일으켰다. 대부분의 사례는 짧은 기간동안 경증에서 중등증이었다. 이 사례는 4%의 환자

에서 치료 중단으로 이어졌다. 사례는 치료 초기 몇개월간 가장 빈번하게 보고되었다.
임상 3a시험에서 확진된 급성 췌장염이 이 약(0.1% 미만) 및 대조약(0.2%)로 보고되었다. 심혈관 임상시험에서 확진된 급성 췌장염의 빈도는 이 약에 대해 0.1%이며 위약에 대해 0.2%이었다(3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조)
당뇨병성 망막병증 합병증
심혈관 위험성이 매우 높고, 당뇨병 지속기간이 길고 혈당 조절이 잘 안되는 제2형 당뇨병 환자 3,297명을 대상으로 세마글루티드 주사제로 2년동안 임상시험을 실시하였다. 이 시험에서 당뇨병성 망막병증 합병증은 위약(1.8%)과 비해 세마글루티드 주사제(3.0%)를 투여한 환자에서 더 발생하였다. 이것은 당뇨병성 망막증을 가진 인슐린 투여 환자에서 관찰되었다. 치료 차이는 초기에 나타났으며 시험내내 지속되었다. 당뇨병성 망막병증 합병증의 체계적 평가는 세마글루티드 주사제로 실시한 심혈관 임상시험에서만 수행되었다. 제 2형 당뇨병 환자 6,352명을 대상으로 18개월까지 이 약으로 실시한 임상시험에서 당뇨병성 망막병증과 관련된 이상반응이 이 약(4.2%) 및 대조약(3.8%)을 투여한 환자에서 유사한 비율로 보고되었다.
면역원성
단백질 또는 펩타이드를 함유하는 의약품의 잠재적 면역원성 특성에 따라, 이 약으로 치료 후 환자에게 항체가 나타낼 수 있다. 베이스라인 이후 임의의 시점에서 항 세마글루티드 항체에 대해 양성을 나타낸 환자의 비율은 낮았으며(0.5%), 시험 종료 시점에서 항 세마글루티드 중화항체 또는 내인성 GLP-1에 중화 효과를 나타내는 항 세마글루티드 항체를 가진 환자는 없었다.
심박수 증가
GLP-1 수용체 효능제로 인한 심박수 증가가 관찰되었다. 임상 3a시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 69 내지 76의 베이스라인으로부터 분당 0 내지 4 비트(bpm)의 평균 변화가 관찰되었다.

5. 상호작용
1) 이 약은 위배출시간을 지연시켜, 병용하는 다른 경구용 의약품의 흡수에 영향을 미칠 수 있다.
2) 이 약이 다른 의약품에 미치는 영향
티록신: 단일 용량의 레보티록신 투여 후 티록신(내인성 수준에 대해 조정됨)의 총 노출 (AUC)이 33% 증가했다. 최대 노출(Cmax)에서 변화는 없었다. 레보티록신과 동시에 이 약으로 환자를 치료할 때는 갑상선 매개 변수의 모니터링을 고려해야 한다.
와파린: 단일 용량의 와파린 투여 후 이 약은 R-와파린 및 S-와파린의 AUC 또는 Cmax을 변화시키지 않으며 국제 표준화비율(INR)에 의해 측정된 와파린의 약력학적

효과는 임상적으로 영향을 받지 않았다. 그러나 와파린 또는 다른 쿠마린 유도체를 투여받는 환자에서 이 약으로 치료를 시작하는 경우 INR을 자주 모니터링하는 것이 권장된다.
로수바스타틴: 이 약과 병용할 때 로수바스타틴의 AUC는 41%로 증가하였다[90% CI: 24; 60]. 로수바스타틴의 넓은 치료지수에 근거하여 노출 변화의 크기는 임상적으로 관련되지 않은 것으로 고려된다.
디곡신, 경구 피임제(에치닐에스트라디올과 레보노르게스트렐 함유), 메트포르민, 푸로세미드: AUC 또는 Cmax의 임상적으로 관련된 변화는 이 약과 동시에 투여할 때 관찰되지 않았다.
매우 낮은 생체이용률(F: 1%)을 보이는 의약품과의 상호작용은 평가된 바 없다.

3) 다른 의약품이 이 약에 미치는 영향
오메프라졸: 오메프라졸을 복용했을 때 이 약의 AUC 또는 Cmax의 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았다.
5개의 다른 정제와 이 약을 병용할 때 이 약의 약동학을 연구한 시험에서 이 약의 AUC는 34%, Cmax는 32%로 감소하였다. 이것은 이 약을 동시에 투여하였을 때 위에 여러 정제가 있는 것이 이 약의 흡수에 영향을 미친다는 것을 알려준다. 이 약을 투여한 후 다른 경구 의약품을 복용하기 전까지 30분을 기다려야 한다(용법용량 항 참조).

6. 수태능, 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임기 여성: 이 약으로 치료할 때 피임법을 사용하는 것을 권장한다.
2) 임부: 동물시험에서 생식독성을 나타냈다(11.전문가를 위한 정보 항 참고). 임부에서 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 따라서 이 약은 임신 기간 동안 사용해서는 안 된다. 환자가 임신을 원하거나 임신한 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이 약은 반감기가 길기 때문에 임신 예정일 최소 2개월 전에 중단해야 한다(11.전문가를 위한 정보 항 참고).
3) 수유부: 수유중인 랫드에서 세마글루티드는 유즙으로 분비되었다. 수유중인 아이에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로 이 약은 수유중인 경우 사용해서는 안 된다.
4) 수태능: 세마글루티드가 인간에서 수태능에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 세마글루티드는 랫드에서 수컷 수태능에 영향을 미치지 않았다. 암컷 랫드에서 모체 체중 감소와 관련된 용량에서 발정기 기간 증가 및 배란 횟수의 미미한 감소가 관찰되었다.

7. 특수환자군에 대한 투여

1) 고령자

연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

2) 신기능장애 환자

경증, 중등증 또는 중증 신기능장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신기능장애 환자에서 이 약의 사용 경험은 제한적이다. 이 약은 말기 신질환 환자(end-stage renal disease)에서 권장되지 않는다.

3) 간기능장애환자

간기능장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간기능장애 환자에서 이 약의 사용 경험은 제한적이다. 이 약을 환자에게 투여하는 경우 주의해야 한다.

4) 소아

이 약의 안전성 및 유효성은 만 18세 이하의 소아 및 청소년에서 확립되지 않았다. 가용한 자료가 없다.

8. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

운전과 기계조작에 대한 이 약의 영향은 없거나, 무시해도 될 정도로 적다. 이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용하는 경우, 환자는 운전 및 기계를 조작할 때 저혈당을 피하기 위한 예방 조치를 취해야 한다(3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조).

9. 과량투여시의 처치

임상 연구에서 과량의 이 약의 효과는 위장 장애와 관련이 있을 수 있다. 과량을 투여하였을 경우, 환자의 임상 징후와 증상에 따라 보조적 치료를 시작해야 한다. 약 1주의 이 약의 긴 반감기를 고려하여 증상의 장기간 관찰 및 치료가 필요할 수 있다. 이 약의 과다 복용에 대한 구체적인 해독제는 없다.

10. 보관 및 취급상의 주의 사항

습기와 빛으로부터 보호하기 위해 원래 블리스터 포장에 보관해야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

① 작용기전

작용 기전

이 약은 인간 GLP-1에 대해 94% 서열 상동성을 갖는 GLP-1 유사체이다. 이 약은 천연 GLP-1의 표적인 GLP-1 수용체에 선택적으로 결합하고 활성화시키는 GLP-1

수용체 작용제로서 작용한다.
GLP-1은 포도당과 식욕 조절 및 심혈관계에서 여러 가지 작용을 하는 생리적 호르몬이다. 포도당과 식욕에 대한 영향은 특히 췌장과 뇌의 GLP-1 수용체를 통해 매개된다.
혈당이 높을 때, 이 약은 인슐린 분비를 자극하고 글루카곤 분비를 낮추어 포도당 의존적인 방식으로 혈당을 낮춰준다. 또한 혈당 감소의 기전은 식후 초기 단계에서 위 배출이 약간 지연되는 것을 포함한다. 저혈당증 동안, 이 약은 글루카곤 분비를 손상시키지 않고 인슐린 분비를 감소시킨다. 이 약의 기전은 투여 경로와 무관하다.
이 약은 전반적인 식욕 감퇴를 수반한 열량 섭취 감소를 통해 체중과 체지방량을 줄여준다. 또한, 이 약은 고지방 음식에 대한 선호도도 낮추어 준다.
GLP 1 수용체 효능제는 심장, 혈관계, 면역계 및 신장에서 발현된다. 이 약은 임상시험에서 혈장 지질에 유익한 영향을 미치고 수축기 혈압을 낮추며 염증을 줄여주었다. 동물 시험에서, 이 약은 대동맥 플라크 진행을 예방하고 플라크의 염증을 줄여줌으로써 죽상경화증의 발생을 약화시켰다

② 약력학적 정보
아래 기술된 약력학적 평가는 이 약을 경구로 12주 치료 후에 수행되었다.

공복 및 식후 포도당
이 약은 공복 및 식후 포도당 농도를 감소시킨다. 제2형 당뇨병 환자의 경우, 이 약으로 치료 시 위약과 비교하여 공복 포도당 22%[13; 30], 식후 포도당 29%[19; 37]로 상대적 감소를 보였다.
글루카곤 분비
이 약은 식후 글루카곤 농도를 낮추어 준다. 제2형 당뇨병 환자에서, 이 약은 위약과 비교하여 글루카곤의 상대적 감소를 초래하였다: 식후 글루카곤 반응 29% [15; 41].
위 배출
이 약은 식후 초기 위 배출에서 약간의 지연을 유발하여 식후 1시간에 파라세타몰 노출(AUC0-1h) 31% [13; 46] 감소하여 식후에 포도당이 순환계에 나타나는 속도를 감소시킨다.
공복 및 식후 지질
이 약은 위약 대비 공복 중성지방 및 초저밀도 지질단백질(VLDL) 콜레스테롤 농도를 각각 19% [8; 28] % 및 20% [5; 33]%까지 감소시켰다. 고지방식사에 대한 식후 중성지방 및 VLDL 콜레스테롤 반응은 각각 24% [9; 36] 및 21% [7; 32]까지 감소하였다. ApoB48은 공복상태 및 식후 상태 모두에서 각각 25% [2; 42] 및 30% [15; 43]

까지 감소하였다,

2) 약동학적 정보

흡수

경구투여한 이 약은 절대 생체이용률이 낮고 가변적인 흡수를 나타낸다. 긴 반감기와 함께 권장되는 용량에 따라 매일 투여하면 노출의 일상 변동(day-to-day fluctuation)이 줄어든다.

이 약의 약동학은 건강한 대상자 및 제2형 당뇨병 환자에서 광범위하게 특성화되었다. 경구 투여 후, 이 약의 최대 혈장 농도는 투여 후 1시간에 발생하였다. 4-5주간 1일 1회 투여 후 항정 상태 노출에 도달하였다. 제2형 당뇨병 환자에서, 평균 항정 상태 농도는 이 약 7mg 및 14mg 투여 시 각각 약 6.7nmol/L 및 14.6nmol/L이었다; 이 약7mg을 투여한 환자의 90%에서 평균 농도는 1.7nmol/L 내지 22.7nmol/L이며 이 약 14mg을 투여한 환자의 90%에서 평균 농도는 3.7 내지 41.3nmol/L. 이 약의 전신 노출은 용량 비례 방식으로 증가하였다.

시험관내 자료에 기초하여, 살카프로제이트나트륨은 이 약의 흡수를 촉진한다. 이 약의 흡수는 주로 위에서 일어난다.

이 약의 절대 생체 이용률 추정치는 경구 투여 후 약 1%이다. 환자간 흡수 변동성이 높았다(변동계수는 약 100%이었다). 생체 이용률에 있어 환자내 변동 추정치는 신뢰할 수 없었다.

음식 또는 다량의 물 함께 섭취 시 이 약의 흡수는 감소한다. 투여 후 공복 기간이 길면 흡수율이 높아진다.

분포

제2형 당뇨병 대상자의 절대 분포량 추정치는 약 8L이다. 이 약은 혈장 단백질 (> 99%)에 광범위하게 결합되어 있다.

생체내변환/대사

이 약은 펩티드 골격의 단백질 분해 절단 및 지방산 곁사슬의 순차적 베타 산화를 통해 대사된다. 네프릴리신(NEP)이 이 약의 대사에 관여할 것으로 예상된다.

배설

이 약과 관련된 물질의 일차 배설 경로는 소변과 대변이다. 흡수된 용량의 약 3%는 소변을 통해 온전한 세마글루티드로 배설된다.

약 1주의 배설 반감기로, 이 약은 마지막 투여 후 약 5주 동안 순환 내에 존재할 것이다. 제2형 당뇨병 환자에서 이 약의 제거율은 대략 0.04L/시간이다.

이 약(경구) 및 주사(피하) 투여간 전환

이 약의 높은 약동학적 변동성 때문에 이 약(경구) 및 세마글루티드 주사 간 전환 효과는 쉽게 예측할 수 없다. 이 약 14mg 1일 1회 투여 후 노출은 세마글루티드 0.5mg 피하 주사와 유사하였다. 세마글루티드주사제 1.0mg에 해당되는 경구 용량은 확립되지 않았다.

특수한 집단

노인

최대 만92세까지의 환자를 대상으로 한 임상시험 자료를 기반으로 할 때, 연령은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

성별

성별은 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

인종 및 민족

인종(백인, 흑인 또는 아프리카계 미국인, 아시아인) 및 민족(히스패닉 또는 라틴계, 히스패닉도 라틴계도 아닌)은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

체중

체중은 이 약 노출에 영향을 미쳤다. 체중이 클수록 노출이 낮아졌다. 이 약은 임상시험에서 평가된 40-188 kg 체중 범위 전반에 걸쳐 적절한 전신 노출을 보였다.

신장애

신장애는 임상적으로 관련 있는 방식으로 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 10일 연속 1일 1회 용량의 이 약으로 시험에서 정상 신장 기능을 갖고 있는 대상자와 비교하여 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자 및 투석을 받고 있는 말기 신장 질환 환자에서 이 약의 약동학을 평가하였다. 이는 또한 제3a상 시험 자료에 근거하여 제2형 당뇨병 및 신장애를 가지고 있는 대상자에서도 나타났다.

간장애

간장애는 임상적으로 관련 있는 방식으로 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 10일 연속 1일 1회 용량의 이 약으로 시험에서 정상 간 기능을 갖고 있는 대상자와 비교하여 경증, 중등증 또는 중증 간장애 환자에서 이 약의 약동학을 평가하였다.

상부 위장관 질환

상부 위장관 질환(만성 위염 및/또는 위식도 역류 질환)은 임상적으로 관련 있는 방식으로 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 10일 연속 1일 1회 용량의 이 약 투여 시, 상부 위장관 질환 유무와 상관없이 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 약동학을 평가하였다. 이는 또한 제3a상 시험 자료에 근거하여 제2형 당뇨병 및 상부 위장관 질환이 있는 대상자에서도 나타났다.

소아 집단
이 약은 소아 환자를 대상으로 시험되지 않았다.

3) 임상시험 정보
8건의 전세계 무작위배정 대조 제3a상 시험을 통해 이 약의 유효성과 안전성을 평가하였다. 7건의 시험에서, 일차 목적은 혈당 유효성 평가였고; 1건의 시험에서 그 일차 목적은 심혈관 결과를 평가하는 것이었다.
이 시험에는 중등증 신장애가 있는 환자 1,165명을 포함하여 제2형 당뇨병을 가지고 있는 무작위배정된 환자 8,842명 (5,169명은 이 약으로 치료받음)이 포함되었다; 환자들은 65세 이상은 환자의 40%, 75세 이상은 8%로 평균 연령 61세(18세~92세)이었다. 이 약의 유효성을 위약 또는 활성 대조군(시타글립틴, 엠파글리플로진 및 리라글루티드)과 비교하였다.
이 약의 유효성은 베이스라인 연령, 성별, 인종, 민족, 체중, BMI, 당뇨병 지속 기간, 상부 위장관 질환 및 신장 기능 수준에 의한 영향을 받지 않았다.

PIONEER 1 – 단일요법
26주 이중 눈가림 시험에서, 식이 및 운동으로 부적절하게 조절된 제2형 당뇨병 환자 703명을 이 약 3mg, 7mg, 14mg 또는 위약 1일 1회에 무작위배정하였다.

표 1 위약과 이 약을 비교한 26주 단일요법 시험 결과(PIONEER 1)

PIONEER 2 – 메트포르민과 병용한 엠파글리플로진 대비 메트포르민과 병용한 이 약
52주 공개 시험에서, 2 형 당뇨병을 가진 환자 822명을 메트포르민과 병용한 이 약 14mg 1일 1회 또는 엠파글리플로진 25 mg 1일 1회에 무작위배정하였다.

표 2 엠파글리플로진과 이 약을 비교한 52주 시험 결과(PIONEER 2)

	이 약 7mg	이 약 14mg	위약
전체 분석군(Full analysis set) (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
베이스라인	8.0	8.0	7.9
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−1.2	−1.4	−0.3
위약과의 차이 [1] [95% CI]	−0.9 [−1.1; −0.6]*	−1.1 [−1.3; −0.9]*	-
HbA_{1c} <7.0% 달성한 환자 (%)	69§	77§	31
FPG (mmol/L)			
베이스라인	9.0	8.8	8.9
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−1.5	−1.8	-0.2
위약과의 차이 [1] [95% CI]	−1.4 [−1.9; −0.8]§	−1.6 [−2.1; −1.2]§	-
체중 (kg)			
베이스라인	89.0	88.1	88.6
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−2.3	−3.7	−1.4
위약과의 차이 [1] [95% CI]	−0.9 [−1.9; 0.1]	−2.3 [−3.1; −1.5]*	-

[1] 치료 중단 또는 구조 약물(rescue medicaiton) 시작과 관계없이(다중 대지법(multiple imputation)을 사용한 pattern mixture model). *우월성을 위해 p<0.001 (unadjusted 2-sided), 다중성을 제어. § p<0.05, 다중성을 제어하지 않음; 'HbA1c<7.0% 을 달성한 환자'에 대해 p-value는 오즈비임.

PIONEER 3 – 이 약 대비 시타글립틴, 메트포르민과 병용하거나 설포닐우레아 및 메트포르민과 병용하였을 때

78주간, 이중 눈가림, 이중 위약 시험에서, 제2형 당뇨병을 가진 환자 1,864명을 모두 메트포르민 단독 또는 메트포르민 및 설포닐우레아와 병용하여 이 약 3mg, 7mg, 14mg 또는 시타글립틴 100mg 1일 1회에 무작위배정하였다. HbA1c 및 체중 감소는 78주의 시험기간 내내 지속되었다.

표 3 시타글립틴과 이 약을 비교한 78주 시험 결과(PIONEER 3)

	이 약 14mg	엠파글리플로진 25mg
전체 분석군(full analysis set) (N)	411	410
26 주		
HbA_{1c} (%)		
베이스라인	8.1	8.1
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−1.3	−0.9
엠파글리플로진과의 차이 [1] [95% CI]	−0.4 [−0.6; −0.3]*	-
HbA_{1c} <7.0% 달성한 환자 (%)	67§	40
FPG (mmol/L)		
베이스라인	9.5	9.7
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−2.0	−2.0
엠파글리플로진과의 차이 [1] [95% CI]	0.0 [−0.2; 0.3]	-
체중 (kg)		
베이스라인	91.9	91.3
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−3.8	−3.7
엠파글리플로진과의 차이 [1] [95% CI]	−0.1 [−0.7; 0.5]	-
52 주		
HbA_{1c} (%)		
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−1.3	−0.9
엠파글리플로진과의 차이 [1] [95% CI]	−0.4 [−0.5; −0.3]§	-
HbA_{1c} <7.0% 달성한 환자 (%)	66§	43
체중 (kg)		
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−3.8	−3.6
엠파글리플로진과의 차이 [1] [95% CI]	−0.2 [−0.9; 0.5]	-

[1] 치료 중단 또는 구조 약물(rescue medicaiton) 시작과 관계없이(다중 대지법(multiple imputation)을 사용한 pattern mixture model). *우월성을 위해 p<0.001 (unadjusted 2-sided), 다중성을 제어. § p<0.05, 다중성을 제어하지 않음; 'HbA1c<7.0% 을 달성한 환자'에 대해 p-value는 오즈비임.

PIONEER 4 – 이 약 대비 리라글루티드와 위약, 메트포르민과 병용하거나 SGLT2 억제제 및 메트포르민과 병용하였을 때

52주간, 이중 눈가림, 이중 위약 시험에서, 제2형 당뇨병을 가진 환자 711명을 모두 메트포르민 또는 메트포르민 및 SGLT2 억제제와 병용하여 이 약 14mg, 리라글루티드 1.8 mg 피하주사 또는 위약 1일 1회에 무작위배정하였다.

표 4 리라글루티드 및 위약과 이 약을 비교한 52주 시험 결과(PIONEER 4)

	이 약 7mg	이 약 14mg	시타글립틴 100mg
전체 분석군(full analysis set) (N)	465	465	467
26 주			
HbA_{1c} (%)			
베이스라인	8.4	8.3	8.3
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−1.0	−1.3	−0.8
시타글립틴과의 차이 [1] [95% CI]	−0.3 [−0.4; −0.1]*	−0.5 [−0.6; −0.4]*	-
HbA_{1c} <7.0% 달성한 환자 (%)	44§	56§	32
FPG (mmol/L)			
베이스라인	9.4	9.3	9.5
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−1.2	−1.7	−0.9
시타글립틴과의 차이 [1] [95% CI]	−0.3 [−0.6; 0.0]§	−0.8 [−1.1; −0.5]§	-
체중 (kg)			
베이스라인	91.3	91.2	90.9
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−2.2	−3.1	−0.6
시타글립틴과의 차이 [1] [95% CI]	−1.6 [−2.0; −1.1]*	−2.5 [−3.0; −2.0]*	-
78 주			
HbA_{1c} (%)			
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−0.8	−1.1	−0.7
시타글립틴과의 차이 [1] [95% CI]	−0.1 [−0.3; 0.0]	−0.4 [−0.6; −0.3]§	-
HbA_{1c} <7.0% 달성한 환자 (%)	39§	45§	29
체중 (kg)			
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−2.7	−3.2	−1.0
시타글립틴과의 차이 [1] [95% CI]	−1.7 [−2.3; −1.0]§	−2.1 [−2.8; −1.5]§	-

[1] 치료 중단 또는 구조 약물(rescue medicaiton) 시작과 관계없이(다중 대지법(multiple imputation)을 사용한 pattern mixture model). *우월성을 위해 p<0.001 (unadjusted 2-sided), 다중성을 제어. § p<0.05, 다중성을 제어하지 않음; 'HbA1c<7.0% 을 달성한 환자'에 대해 p-value는 오즈비임.

PIONEER 5 – 이 약 대비 위약, 중등증 신장애 환자를 대상으로 기저 인슐린 단독, 메트포르민과 기저 인슐린 또는 메트포르민 및/또는 설포닐우레아와 병용하였을 때

26주간 이중 눈가림 시험에서, 제2형 당뇨병 및 중등증 신장애(eGFR 30-59mL/min/1.73m2)를 가진 환자 324명을 이 약 14mg 또는 위약 1일 1회에 무작위 배정하였다. 환자의 안정적인 시험 전 당뇨병 요법에 시험약을 추가하였다.

표 5 제2형 당뇨병 및 중등증 신장애 환자에서 위약과 이 약을 비교한 26주 시험 결과(PIONEER 5)

	이 약 14mg	리라글루티드 1.8 mg	위약
전체 분석군(full analysis set) (N)	285	284	142
26 주			
HbA_{1c} (%)			
베이스라인	8.0	8.0	7.9
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−1.2	−1.1	−0.2
리라글루티드와의 차이 [1] [95% CI]	−0.1 [−0.3; 0.0]	-	-
위약과의 차이 [1] [95% CI]	−1.1 [−1.2 ; −0.9]*	-	-
HbA_{1c} <7.0% 달성한 환자 (%)	68[§,a]	62	14
FPG (mmol/L)			
베이스라인	9.3	9.3	9.2
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−2.0	−1.9	−0.4
리라글루티드와의 차이 [1] [95% CI]	−0.1 [−0.4; 0.1]	-	-
위약과의 차이 [1] [95% CI]	−1.6 [−2.0; −1.3][§]	-	-
체중 (kg)			
베이스라인	92.9	95.5	93.2
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−4.4	−3.1	−0.5
리라글루티드와의 차이 [1] [95% CI]	−1.2 [−1.9; −0.6]*	-	-
위약과의 차이 [1] [95% CI]	−3.8 [−4.7 ; −3.0]*	-	-
52 주			
HbA_{1c} (%)			
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−1.2	−0.9	−0.2
리라글루티드와의 차이 [1] [95% CI]	−0.3 [−0.5; −0.1][§]	-	-
위약과의 차이 [1] [95% CI]	−1.0 [−1.2; −0.8][§]	-	-
HbA_{1c} <7.0% 달성한 환자 (%)	61[§,a]	55	15
체중 (kg)			
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−4.3	−3.0	−1.0
리라글루티드와의 차이 [1] [95% CI]	−1.3 [−2.1; −0.5][§]	-	-
위약과의 차이 [1] [95% CI]	−3.3 [−4.3; −2.4][§]	-	-

[1] 치료 중단 또는 구조 약물(rescue medicaiton) 시작과 관계없이(다중 대지법(multiple imputation)을 사용한 pattern mixture model). *우월성을 위해 p<0.001 (unadjusted 2-sided), 다중성을 제어. [§] p<0.05, 다중성을 제어하지 않음; 'HbA1c<7.0% 을 달성한 환자'에 대해 p-value는 오즈비임.

PIONEER 7 – 이 약 대비 시타글립틴, 메트포르민, SGLT2 억제제, 설포닐우레아 또는 티아졸리디네디온과 병용하였을 때. 유연한 용량 조절 시험

52주간 공개 시험에서, 제2형 당뇨병을 가진 환자 504명을 모두 한두 가지 경구용 혈당강하제 (메트포르민, SGLT2 억제제, 설포닐우레아 또는 티아졸리디네디온)와 병

용하여 이 약(3mg, 7mg, 및 14mg 1일 1회의 유연한 용량 조절) 또는 시타글립틴 100 mg 1일 1회에 무작위배정하였다. 환자의 포도당 반응과 내약성에 따라 이 약 용량을 8주마다 조절하였고, 시타글립틴 100 mg 용량은 고정시켰다. 52주 동안 이 약의 유효성과 안전성을 평가하였다.
52주 동안 이 약 3mg, 7mg 및 14mg으로 치료받은 환자의 비율은 각각 10%, 30% 및 60%이었다.

표 6 시타글립틴과 이 약을 비교한 52주 유연한 용량 조절 시험 결과(PIONEER 7)

	이 약 유연한 용량	**시타글립틴 100 mg**
전체 분석군(full analysis set) (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
베이스라인	8.3	8.3
HbA_{1c} <7.0% 달성한 환자 (%)[1]	58*	25
체중 (kg)		
베이스라인	88.9	88.4
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−2.6	−0.7
시타글립틴과의 차이 [1] [95% CI]	−1.9 [−2.6; −1.2]*	-

[1] 치료 중단 또는 구조 약물(rescue medicaiton) 시작과 관계없이(다중 대지법(multiple imputation)을 사용한 pattern mixture model). *우월성을 위해 p<0.001 (unadjusted 2-sided), 다중성을 제어(p<0.05, 다중성을 제어하지 않음; 'HbA1c<7.0% 을 달성한 환자'에 대해 p-value는 오즈비임)

PIONEER 8 – 이 약 대비 위약, 메트포르민 유무와 상관없이 인슐린과 병용하였을 때

52주간 이중 눈가림 시험에서, 메트포르민 유무와 상관없이 인슐린(기저, 기저/볼루스 또는 사전 혼합)으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 731명을 이 약 3mg, 7mg, 14mg 또는 위약 1일 1회에 무작위배정하였다.

표 7 인슐린과 병용한 위약과 이 약을 비교한 52주 시험 결과(PIONEER 8)

	이 약 7mg	이 약 14mg	위약
전체 분석군(full analysis set) (N)	182	181	184
26 주(용량 고정,insulin dose capped to baseline level)			
HbA_{1c} (%)			
베이스라인	8.2	8.2	8.2
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−0.9	−1.3	−0.1
위약과의 차이 [1] [95% CI]	−0.9 [−1.1; −0.7]*	−1.2 [−1.4; −1.0]*	-
HbA_{1c} <7.0% 달성한 환자 (%)	43§	58§	7
FPG (mmol/L)			
베이스라인	8.5	8.3	8.3
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−1.1	−1.3	0.3
위약과의 차이 [1] [95% CI]	−1.4 [−1.9; −0.8]§	−1.6 [−2.2; −1.1]§	-
체중 (kg)			
베이스라인	87.1	84.6	86.0
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−2.4	−3.7	−0.4
위약과의 차이 [1] [95% CI]	−2.0 [−3.0; −1.0]*	−3.3 [−4.2; −2.3]*	-
52 주 (용량 조정, uncapped insulin dose)†			
HbA_{1c} (%)			
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−0.8	−1.2	-0.2
위약과의 차이 [1] [95% CI]	−0.6 [−0.8; −0.4]§	−0.9 [−1.1; −0.7]§	-
HbA_{1c} <7.0% 달성한 환자 (%)	40§	54§	9
체중 (kg)			
베이스라인으로부터의 변화 [1]	−2.0	−3.7	0.5
위약과의 차이 [1] [95% CI]	−2.5 [−3.6; −1.4]§	−4.3 [−5.3; −3.2]§	-

[1] 치료 중단 또는 구조 약물(rescue medicaiton) 시작과 관계없이(다중 대지법(multiple imputation)을 사용한 pattern mixture model). *우월성을 위해 p<0.001 (unadjusted 2-sided), 다중성을 제어. § p<0.05, 다중성을 제어하지 않음; 'HbA1c<7.0% 을 달성한 환자'에 대해 p-value는 오즈비임. †층 일일 인슐린 용량은 52주째에 위약보다 이 약에서 통계적으로 유의하게 낮았음.

심혈관 사건

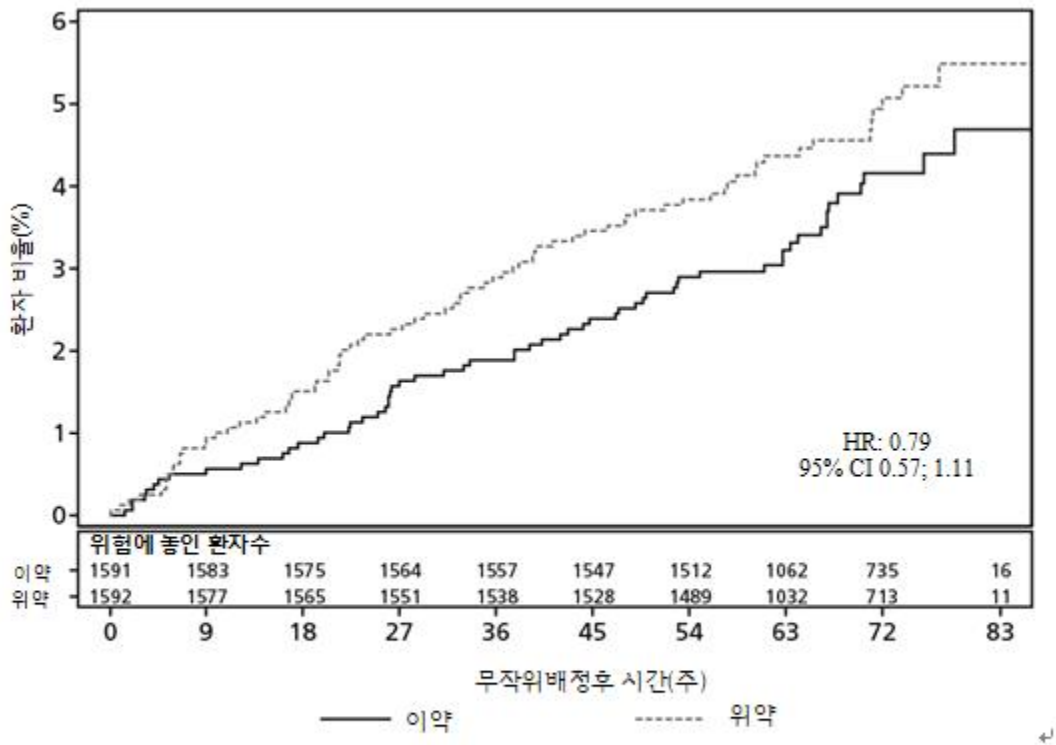
이중 눈가림 시험(PIONEER 6)에서, 심혈관 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자 3,183명을 표준 치료에 추가한 이 약 14mg 1일 1회 또는 위약에 무작위배정하였다. 관찰기간 중앙값은 16개월이었다.

일차 평가변수는 무작위배정으로부터 MACE 사건(심혈관 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중)의 첫번째 발생까지의 시간이었다.

시험 참여에 적합한 환자는 50세 이상이고 확인된 심혈관 질환 및/또는 만성 신장

질환이 있거나, 또는 60세 이상이고 심혈관 위험 요인이 있는 환자만 해당하였다. 전체적으로, 환자 1,797명(56.5%)은 만성 신장 질환 없이 확인된 심혈관 질환을 앓고 있으며, 354명(11.1%)은 만성 신장 질환만 앓고 있었고 544명(17.1%)은 심혈관 질환과 신장 질환을 모두 가지고 있었다. 환자 488명(15.3%)은 심혈관 위험 인자만 가지고 있었다. 베이스라인 시점의 평균 연령은 66세였으며, 환자의 68%는 남성이었다. 당뇨병의 평균 지속 기간은 14.9년이었고 평균 BMI는 32.3kg/m2였다. 병력으로는 뇌졸중(11.7%) 및 심근경색(36.1%)이 있었다.

첫번째 MACE 평가변수의 총 수는 137건이었다: 이 약의 경우 61건(3.8%), 위약의 경우 76건(4.8%). 첫번째 MACE까지의 시간에 대한 분석 결과 HR은 0.79 [0.57; 1.11]95% CI이었다.



비-심혈관 사망을 경쟁 위험으로 하는 일차 결과의 누적 발생률 그래프 (심혈관 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중으로 구성)..

약어: CI: Confidence interval (신뢰 구간), HR: Hazard ratio (위험비)

그림 1 PIONEER 6에서 MACE의 첫번째 발생까지 시간의 누적 발생률

PIONEER 6 시험에서 일차 복합 평가변수 및 그 구성 요소에 대한 치료 효과를 그림 2에 제시하였다.

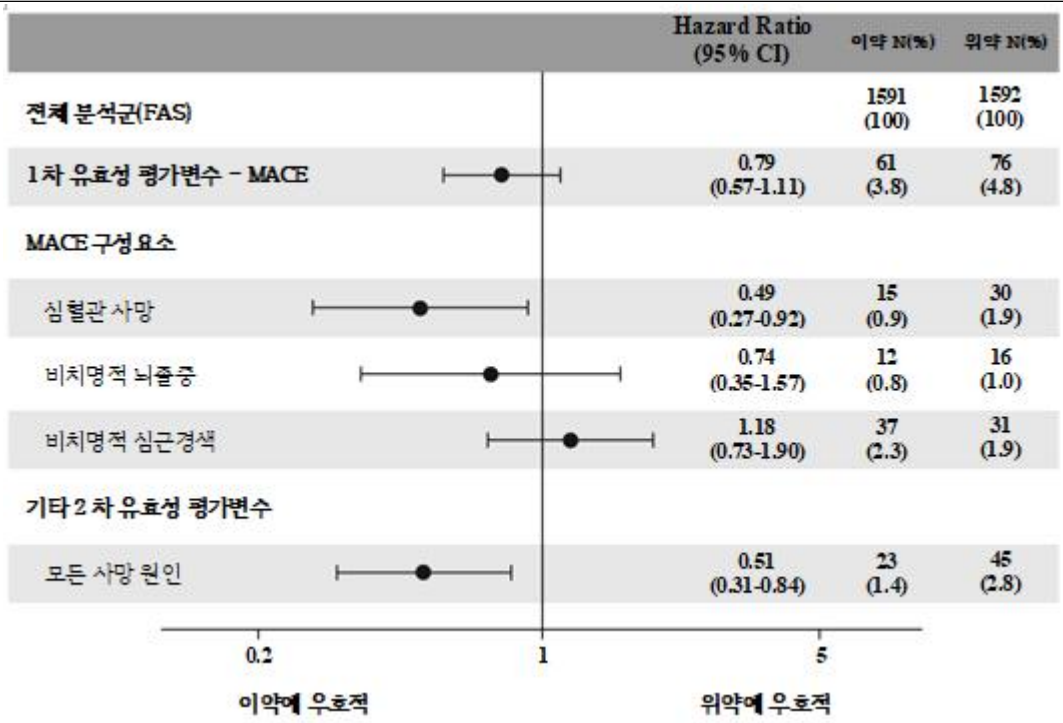


그림 2 Forest 그래프: 일차 복합 평가변수, 그 구성 요소 및 모든 원인의 사망에 대한 치료 효과 (PIONEER 6)

체중

치료 종료시 이 약에서 환자의 27~45%는 5% 이상의, 6~16%는 10% 이상의 체중 감소를 보였으며 활성대조군은 12~29%는 5%이상, 2~8%는 10% 이상의 체중감소를 보였다.

혈압이 약의 치료는 수축기 혈압을 2-7mmHg 감소시켰다.

4) 비임상 정보

① 독성시험 정보

안전성 약리학, 반복 투여 독성 또는 유전 독성에 대한 고식적인 시험에 근거할 때, 전임상 자료 상 인간에게 특별한 위험은 나타나지 않았다.

설치류에서 관찰된 비치명적 갑상선 C-세포 종양은 GLP-1 수용체 작용제에 대한 계열 효과이다. 랫드와 생쥐를 대상으로 한 2년 발암성 시험에서, 이 약은 임상적으로 관련 있는 노출 시 갑상선 C-세포 종양을 유발하였다. 치료와 관련된 다른 종양은 관찰되지 않았다. 설치류 C-세포 종양은 설치류가 특히 민감한 비-유전 독성의 특이적 GLP-1 수용체 매개 기전으로 유발된다. 인간과의 관련성은 낮은 것으로 판단되지만, 완전히 배제할 수는 없다.

랫드를 대상으로 한 생식능력 시험에서, 이 약은 짝짓기 성과나 수컷 생식능력에 영

향을 미치지 않았다. 암컷 랫드에서, 모체 체중 감소와 관련된 용량에서 발정 주기 길이의 증가와 약간의 황체 (배란) 감소가 관찰되었다.
랫드를 대상으로 한 배아-태아 발달 시험에서, 이 약은 임상적으로 관련 있는 노출 하에서 배아 독성을 일으켰다. 이 약은 현저한 모체 체중 감소 및 배아 생존과 성장의 감소를 야기하였다. 태아의 경우, 장골, 늑골, 척추, 꼬리, 혈관 및 뇌실에 대한 영향을 포함한 주요 골격 및 내장 기형이 관찰되었다. 기계적 평가 상, 랫드 난황낭 전반에 걸쳐 배아까지의 영양분 공급의 GLP-1 수용체 매개 손상이 배아 독성과 관련되어 있음을 확인하였다. 난황낭 해부학 및 기능에 있어 종 간 차이로 인해, 그리고 비-인간 영장류의 난황낭에서 GLP-1 수용체 발현 부족으로 인해, 이러한 기전은 인간과의 관련성이 없는 것으로 판단된다.
토끼 및 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 발달 독성 시험에서, 임상적으로 관련 있는 노출 시 유산 증가 및 약간의 태아 이상 발생률 증가가 관찰되었다. 이 결과는 최대 16%까지 현저한 모체 체중 감소와 일치하였다. 이러한 효과는 직접적인 GLP-1 효과로서 어미의 식품 섭취 감소와 관련이 있는지는 알려져 있지 않다.
사이노몰거스 원숭이를 대상으로 출생 후 성장 및 발달을 평가하였다. 영아는 분만 시 약간 더 작았지만 수유기 동안 회복되었다.
청소년기 랫드에서, 이 약은 수컷과 암컷 모두에서 성적 성숙을 지연시켰다. 이러한 지연은 각 성별의 생식 능력 또는 암컷의 임신 유지 능력에 영향을 미치지 않았다.
고용량 SNAC(Sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) Amino) Caprylate, 300 mg/kg 이상)는 SNAC 단독으로 수행된 단회 및 반복투여 경구 시험에서 마우스, 랫드, 원숭이에서 유해한 임상 징후 및/또는 사망을 유발하는 것으로 관찰되었다. 임상 징후(무기력, 호흡이상, 운동실조, 활동 감소, 신체 긴장도 및 반사)는 혈장 및 뇌척수액 내 젖산 수치 증가 및 포도당 수치 감소와 관련이 있었다. 이러한 결과는 세포 호흡 억제와 일치하며 임상 Cmax의 100배 이상의 SNAC 농도에서 사망을 초래하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 :
7mg, 14mg 정제에 한함 : 제조일로부터 30개월
3mg 정제에 한함 : 제조일로부터 24개월
저장방법 : 차광밀폐용기, 15-30℃의 실온에서 보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 6년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호다목

○ (위해성 관리계획)

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2(위해성 관리 계획의 작성)

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2020.07.30.	2020.07.30.	2020.07.30.	2020.08.03.	2020.08.03.	-
보완요청 일자	2021.01.13.	2021.01.13.	2022.01.12. 2022.03.18.	2020.11.18.	2020.11.10.	-
보완접수 일자	보완연장-1 ('21.03.15. → '22.05.17.) 보완연장-2 ('21.05.17. → '22.07.19.) 2021.07.16.	2021.07.19.	(1차)2022.03.10. (2차)2022.03.28.	2021.07.19.	2021.07.19.	-
최종처리 일자	민원처리연장 ('21.07.22. → '22.02.23.) 2022.05.02.	2022.04.21.	2022.03.29.	2022.10.21.	2021.08.09.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품

1) 신규품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자료번호																																						비고
	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)																	
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
면제사유																																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
4) 기준 및 시험방법
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

사. 첨가제 관련 독성자료(SNAC)

5. 약리작용에 관한 자료(기제출)

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료 (다국가 임상 3a에 참여한 국내 피험자 분석자료)

7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 리벨서스(세마글루티드)는 경구 투약이 가능하도록 개발된 경구용 GLP-1 RA로서, 최초의 경구형 단백질 의약품으로 성인에서의 제2형 당뇨 치료제로 신청됨.
- 유효성으로 기존 허가된 의약품과의 효력을 비교하는 다양한 3상 임상시험이 실시되었으며 이중 매일 경구 투여로 혈당감소, 인슐린 분비 증가, 체중감소에 효과적임을 입증하기 위해 아래와 같이 그 결과가 제출됨.
  - OADs(MET, TZD, SU, SGLT2i)로 적절히 조절되지 않는 환자에서 병용 (PIONEER 2, PIONEER 3, PIONEER 4, PIONEER 7, PIONEER 9, PIONEER 10)
  - 기저인슐린+OADs로 적절히 조절되지 않는 환자에서 병용 (PIONEER 8)
  - 단독투여(PIONEER 1)
- 안전성
  - 경구형 GLP-1 RA는 기존 허가된 유사 기전의 제품들에서 보인 예측되는 안전성 프로파일을 나타냈으며, 예상치 못한 새로운 안전성 이슈는 없는 것으로 보였다. 비임상에서는 설치류 특이적으로 나타나던 갑상선 C-세포 종양을 유발하였으나 원숭이 반복투여 독성시험에서는 해당독성은 나타나지 않았으며, 위장관계 부작용(오심, 구토, 설사 등)와 심박수증가 심혈관안전성, 당뇨병성 망막병증, 급성췌장염, 저혈당에피소드 발생 등이 있었다. 신규 첨가제은 SNAC에 대해서 대부분의 비임상 독성시험 결과 내약성이 좋았으나, 과용량 투여시 호흡기계 영향으로 사망하는 사례가 있었음.
- 유익성
  - 기존 OAD에 비해 혈당개선 및 체중감소에 대한 우월성을 보였으며, 개발사의 기존 일일1회 피하투여 GLP-1RA(빅토자)에 비해 경구 투여로 인해 환자편의성 및 이상반응(주사제 다빈도 투여에 의한 통증 등)감소에 기여도가 높을 것으로 판단됨.

[약어 및 정의]

- GLP-1 RA: Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist
- SNAC: Sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) Amino) Caprylate
- αGI: alpha glucosidase inhibitor
- HbA1c: Hemoglobin A1c/glycosylated hemoglobin
- IGlar: insulin glargine
- MACE: Major adverse cardiovascular event
- MI: Myocardial infarction
- OAD: oral antidiabetic drug
- SGLT2: Sodium-dependent glucose co-transporter-2
- Sita: sitagliptin (DDP-4 inhibitor)
- TZD: thiazolidinedion (glitazone류)
- T2D: Type 2 Diabetes (제2형 당뇨병)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 세마글루티드는 효모 (S cerevisiae)에서 생산된 지속형 GLP-1(Glucose like peptide-1)의 유사체이다.

- 기존 1일 1회 투여제품(빅토자)의 펩타이드 구조 중 아래와 같이 변형하여 DPP-4에 대한 안정성 증가 및 알부민 결합을 촉진한다.
  1) 펩티드 골격의 8번 위치에서 변형 알라닌을 2 아미노이소부티르산, 34번 위치에서 리신을 아르기닌으로 변경
  2) 26 번 위치에 있는 리신과 지방산이 부착 되는 감마 글루타메이트 사이의 큰 친수성 링커 부착
  3) 말단 산성기를 갖는 C18 지방 이산 (fatty diacid) 부착. 2), 3)의 변형은 알부민 결합 증가에 기여함여 신장 클리어런스를 감소시킨다. 혈장 내 분해 속도가 느리고 신장 청소율이 감소된 것 외에 피하조직에서의 흡수 지연 역시 약 1주일의 긴 반감기에 기여하며 이는 세마글루티드가 주 1 회 s.c. 투여에 적합하도록 한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- **(작용기전)** 경구형 GLP-1 RA로, GLP-1에 의해 매개되는 효과 즉 포도당 의존적인 인슐린 분비의 증가, 글루카곤 분비의 저해, 허기 지연 및 체중 감소효과를 보이며 제2형 당뇨병 환자에서 포도당 조절을 효과적으로 나타낸다. 동일성분으로, 투여개선을 위해 주1회 피하투여제(오젬픽프리필드펜)가 있음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 당뇨 치료제의 경우 생활요법(운동 및 식이조절) 만으로도 혈당조절이 되지 않는 경우
  ① 경구용 당뇨치료제
  - (인슐린감수성 개선제)
  · 바이구아나이드(메트포르민): 간에서 당생성 감소, 근육 및 지방조직 등 말초 조직이 인슐린에 민감하게 반응토록함. 저혈당위험 없고 체중감소효과 및 심혈관 질환 예방효과 있으나 유산증, 심장, 신장, 간질환자 사용어려움
  · 글리타존(TZD, 피오글리타존 등): 근육세포의 인슐린 감수성 높임. 부종 및 체중증가 부작용. 간손상 우려로 정기적 검사 대상, 단독요법 사용불가
  - (인슐린분비 촉진제)
  · 설포닐우레아계(SU), 글리나이드(glinide): 췌장베타세포 자극으로 인슐린분비촉진 및 혈당낮춤. 식후 혈당상승을 막기위해 식사30분전 복용. 저혈장 및 위장간계 부작용(식욕부직, 구역질, 구토, 설사)등 나타남
  - (탄수화물 소화 억제제)
  · 알파글루코시데이즈억제제(aGI): 식후 탄수화물 소화를 느리게 함으로써 급격한 혈당상승 막고 서서히 흡수
  - (SGLT2 억제제, 포시가, 자디앙등..)
  · 신장에서 포도당 재흡수 억제, 체중감소 및 심혈관 질환 예방효과. 단독요법에 대해 승인
  - (인트레틴 제제)
  · GLP-1 유사체(글루티드류) - 글루카곤 유사 펩타이드-1(GLP-1)은 음식을 먹으면 소장에서 분비되는 인크레틴 호르몬이다.
  체중감소 효과 및 심혈관 위험도 낮춤 (합성의약품과 유전자의약품의 공존)
  · DPP-4 억제제(글립틴류) - GLP-1을 신속하게 분해하는 효소인 DPP-4 작용을 억제, 위장관 부작용이 거의 없고 체중변화도 거의 없다
  ② 인슐린
  - 일반적으로 식사요법과 혈당강하제로 혈당 조절이 안 되는 환자, 혈당강하제 부작용이 있는 환자,

당뇨병으로 급성 또는 만성 합병증이 동반된 환자, 수술이나 외상, 감염증, 간 또는 콩팥의 이상으로 경구용 혈당강하제를 복용할 수 없는 환자, 임신 또는 수유 중인 환자에게 적용

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내임상신청 및 승인 : 제2형 당뇨병 및 비만치료제, 비알코올성 지방간염 적응증으로 임상승인
  - (2016.7.29.) 제2형 당뇨병이 있는 시험대상자에서 시타글립틴과 비교하여, 임상적 평가에 근거한 가변적 용량 조절을 이용하는 경구용 세마글루티드의 유효성 및 안전성(NN9924-4257, PIONEER 7)
  - (2017.8.9.) 제 2형 당뇨병 시험대상자에서 메트포르민에 추가 투여한 시타글립틴 1일 1회 대비 세마글루티드 주 1회 의 유효성 및 안전성(SUSTAIN-CHINA MRCT) : 30주 무작위배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 활성약 대조, 평행군, 다기관 및 다국가 시험/phase 3a(NN9535-4114 KR 3.0 24-Feb-2017)
  - (2018.10.24.) 과체중 또는 비만인 동아시아 시험대상자에게 주1회 투여하는 세마글루티드의 유효성 및 안전성(NN9535-4382)
  - (2019.7.29.) 제2형 당뇨병 환자에서 세마글루티드 심혈관계 결과시험(SOUL)(NN9924-4473)
  - (2020.3.17.) 과체중 또는 비만 시험대상자의 체중 관리에 대한 주1회 세마글루티드 2.4 mg의 유효성 및 안전성(NN9536-4379)
  - (2020.12.28.) 비경화성 비알코올성 지방간염이 있는 시험대상자에서 세마글루티드의 유효성 (NN9536-4553)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 세마글루티드
- 일반명 : 세마글루티드
- 분자식 : $C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인
■기타(성상, 순도, 수분함량, 입자크기 분포, 미생물한도, 고분자단백질)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 살카프로제이트나트륨, 포비돈K90, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 □pH ■성상 ■단백질 □무균 □발열성물질 □보존제 □엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(□불용성미립자 □불용성이물 □실용량 □제제균일성) ■기타(미생물한도, 수분, 확인, 용출, 순도, 고분자단백질, 제제균일성, 부형제 함량) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5℃	백 또는 슬리브/ [redacted]	상업규모를 대표하는 안정성 배치로 36개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	5±3℃		[redacted] 가속시험자료 제출
가혹시험	[redacted]	-	품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH 및 30±2℃/75±5%RH	블리스터/알루미늄	공정밸리데이션 배치에서 30개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5%RH		[redacted] 가속시험자료 제출
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료 제출
가혹시험	[redacted]	-	품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료 제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료의약품 : -20±5℃, 제조일로부터 36개월
- 완제의약품 : 차광밀폐용기, 15~30℃의 실온에서 보관

  7mg, 14mg 정제: 제조일로부터 30개월, 3mg 정제 : 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

① 반복투여 독성

- Semaglutide
  - 랫드와 cynomolgus 원숭이 모두에서 20 mg/kg/day 이하의 용량까지에서 세마글루티드 경구 투여는 전반적으로 내약성이 좋았다. 용량에 의존적으로 세마글루티드의 약리학적 효과(즉, 사료 섭취량 감소, 임상적 상태, 임상 병리학 변수 및 장기 중량 뿐 아니라 십이지장의 Brunner’s 샘에서의 현미경학적 변화와 관련된 체중 감소 또는 체중 증가 감소)와 관련이 있었다. 어느 시험에서도 위장관에 대한 효과와 관련된 안전성 우려 사항은 확인되지 않았다.
- SNAC
  - 고용량의 SNAC 투여는 독성 동물종들(즉, 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이)에서 사망을 유발하였다. 사망이 관찰된 SNAC 최저 용량 수준은 200mg/kg/day였다. 하지만, 이 용량 범위에서는 SNAC와 관련 가능성이 있는 사망이 많이 발생하지 않았다. 일반적으로, 사망은 투여 직후(즉, 두세 시간 내)에 발생하였다. 고용량 수준에서는, 동물종 전체적으로, 때때로 무기력, 비정상적 호흡, 운동실조, 비정상적 신체 자세, 활동감소, 신체 긴장 및 반사의 감소 등의 임상적 증후가 사망 전 나타났다. 몇몇 경우에는, 그런 임상적 증후들이 사망이 없는 용량 수준에서 일시적으로 관찰되었다.
  - 반복 투여 독성 시험들에서, SNAC의 NOAEL은 마우스에서 500 mg/kg/day (13주), 랫드에서 75 mg/kg/day (104주), 그리고 레서스 원숭이에서 300 mg/kg/day (39주)인 것으로 평가되었다. 이러한 NOAEL은 모든 동물종에서 고용량의 SNAC에서 관찰된 치사율이나 유해한 임상 징후들에 근거하였다.

② 유전독성 및 발암성 시험

(유전독성)

- 복귀돌연변이시험, 체외염색체 이상, 체내 소핵시험 결과 독성 관찰되지 않았다.

(발암성)

- 마우스와 랫드에서 각각 수행된 2년간 발암성 시험에서 갑상선 C-세포 신생물의 발생이 관찰되었으며 이는 GLP-1 수용체의 활성에 따른 것으로 설치류에서 증식성 C-세포 변화는 알려져있었다.

③ 생식발생 독성 시험

- 랫드의 배태자 발달에 유해한 영향을 미쳤으며 이는 임신기간 동안에 난황 등에 존재하는 GLP-1 수용체 매개 손상과 관련이 있는 것으로 판단. 원숭이의 난황막에서는 GLP-1 수용체가 발현되지 않아 이와 관련한 직접적인 영향은 없어 보였다.
- 토끼와 원숭이에서 pregnacy loss가 증가하고 태자 비정상 비율이 증가하였으나, 랫드에서 관찰된 결과와 일치하지는 않았다. 모체의 뚜렷한 체중감소에 의한 것과 관련된 것으로 보이지만 사람에서 관련 AE가 발생할 가능성을 완전 배제할 수 없었다.

④ 국소내성 시험

- SNAC
  - 랫드를 대상으로 경구용 용액을 강제 투여한 연구적 단회 투여 독성 시험에서, SNAC 를 900

mg/kg 또는 1500 mg/kg 로 투여 받은 대부분의 동물들에서 투여 후 20 분 또는 1 시간째에 경미한 ~ 중등도의 과급성 샘위(glandular stomach) 점막 괴사가 관찰되었다. 또한, SNAC를 투여 받은 동물들 중 거의 절반의 십이지장에서 경미한 ~ 중등도의 과급성 점막 괴사가 관찰되었다. 투여 후 24 시간째에 치사된 동물들에서 비슷한 관찰 소견은 관찰되지 않았다. 또한, 국소 내성 연구는 반복 투여 독성 시험들의 중요한 부분이었으며, 이 시험들에서는 SNAC 가 경구용 용액으로서 투여되었다. 반복 투여 독성 시험들에서는, 랫드에서 때때로 경미한 위장관 자극만이 관찰되었다. 원숭이에서는 이러한 소견들이 관찰되지 않았다. 개를 대상으로 SNAC 정제와 경구용 용액을 투여한 전용 급성 국소 내성 시험에서는 위장에 대한 국소 효과가 나타나지 않았다.

⑤ 면역원성

- SNAC

· 랫드에서 28-일 면역독성 시험이 수행되었다. KLH 를 모형 항원으로 이용하여 T-세포 의존적 항체 반응을 이용함으로써 면역 반응을 평가한 결과, 500 mg/kg/day 까지의 용량에서 SNAC 가 치료받은 동물들이 KLH 에 대한 IgM 이나 IgG 반응을 유발하는 능력에 대하여 아무런 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 또한, SNAC 투여는 림프계 조직병리학, 면역표현형, 임상 병리학 변수, 장기 중량 또는 골수에서의 어떠한 변화와도 관련이 없었다. 따라서 최고 용량인 500 mg/kg/day 까지의 SNAC 용량 수준은 어떠한 면역독성 효과도 유발하지 않는 것으로 결론이 내려졌다.

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	결과
반복투여 독성시험	**Semaglutide**					
	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	2주	0, 6.67 33.36 66.67 6M & 6F	no	내약성이 우수하였음. 치료와 관련되었지만 체중 증가, 음식 섭취 및 혈장 중성지방 수치의 부작용은 없었음. 최대 허용 용량:66.67 mg/kg/day
	Cynomolgus monkey	Oral gavage	17주	0, 0, 5, 20 4M + 4F	yes	내약성이 우수하였음. 치료와 관련된 불리한 임상 징후는 없었음. 5 mg/kg/day 및 20 mg/kg/day에서 관찰된 감소된 체중 증가(또는 일시적인 체중 감소)는 세마글루티드의 예상되는 약리학적 효과와 일치하였음. 망상적혈구 수 감소(적혈구 수 감소 없음), 낮은 혈장 포도당 농도, 혈장 크레아티닌 및 요소 약간 상승. 흉선의 퇴화/위축은 육안으로 보이는 흉선의 크기 감소 및 흉선 중량의 감소와 일관되게 상관관계가 없었고, 독성학적 우려가 없는 것으로 간주되었음. NOAEL: 20 mg/kg/day.
	Semaglutide + SNAC					
	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	6주	0, 6.67, 33.36 ,66.67 10M + 10F	yes	최대 66.67 mg/kg/day에서 내약성이 우수하였음. 세마글루티드 처리군에서 예상되는 음식 소비 감소, 체중 증가 및 관련 기관 중량 변화가 관찰되었음. 세포 손상 또는 장 점막에 대한 자극적 영향의 징후 등. 이 미묘한 발견은 독성학적으로 관련이 없는 것으로 간주되었음. NOAFEL: 66.67 mg/kg/day
	Sprague Dawley	Oral gavage	4주 (앞서 2주 용량 증량)	0, 6, 20, 60 (10/성/군) 10M + 10F	yes	6, 20 mg/kg/day에서 내약성이 우수하였음. 음식 소비 및 체중 감소, 얇은 외관, 감소된 망상적혈구, 혈장 트리글리세리드, 콜레스테롤, 요소 및 크레아티닌 농도, 비뇨기 매개변수 및 기관 중량의 변화, 자궁 위축 및 브루너 땀샘 비대가 관찰되었음. 60 mg/kg/day에서 암컷 두 마리 사망은 음식 소비와 체중에 대한 과장된 약리학적 효과로 판단됨. 최고 복용량 수준에서 두 명의 사망을 제외하고, 이러한 약리학적으로 유도된 변화 중 어느 것도 불리한 것으로 간주되지 않았음. NOAEL: 20mg/kg/day(고용량 암컷 2마리 조기사망 고려)
	Monkey / cynomolgus	Oral gavage Dose escalati	3 x 4 days	Day 1 to 4: 2.7 - 3.9	no	내약성이 우수하였음. 식품 소비 감소 및 체중 또는 체중 정체가 관찰되었음. 대부분의 동물은 하한 미만의 망상적혈구 값을 보였음. 최대 허용 용량: 10 mg/kg/day

		on phase		Day 8 to 11: 4 - 6 Day 15 to 18: 8.1 - 12.3 2M & 2F		
	Cynomolgus monkey	Oral gavage	6주	0, 0, 5.0, 10.0 4M + 4F	yes	내약성이 우수하였음. 세마글루티드를 처리한 동물에서 치료와 관련된 비이상적인 체중 감소 또는 체중 증가가 관찰되었음. 암컷이 수컷보다 영향을 더 많이 받았음. 감소된 흉선 무게와 크기가 부검 시 관찰되었으며 세마글루티드 처리군에서 조직학적으로 최소에서 경미한 흉선 위축/퇴화가 관찰되었지만 2명의 SNAC 대조군 암컷에서도 관찰되었으므로, 스트레스와 관련이 있다고 간주되었음. the NOAEL was established at 10 mg/kg/day.
	SNAC					
	Mouse/CD-1	Oral gavage	12주	0, 150, 500, 1500/1000	yes	1500/1000 mg/kg/day의 고용량 수준은 독성-치사 범위에 있었고, 높은 사망률 때문에 중단되었음. 1500/1000 mg/kg/day 투여군에서 높은 사망률이 발생했음에도 불구하고, 임상 징후, 혈액학 및 임상 화학 매개변수의 변화, 조직병리학적 소견에서 전신 독성의 특정 표적 기관을 나타내지 않았음. NOAEL: 500 mg/kg/day
	Rat / Sprague Dawley	Oral gavage	2주	0 1000 1667 2334 3000 5M & 5F	yes	14일 동안 SNAC를 투여한 암컷 2334 및 3000 mg/kg/일에서 치료 관련 사망을 초래했으며, 이후 평형 장애의 임상 징후가 나타났음. hypoactivity, rales 및 붉은 비강 분비물. 또한, 투여 첫날부터 모든 처리군에서 가장 현저하게 코, 입, 앞다리 및 몸통 주위에 적색 또는 황색 물질이 관찰되었고 1667 mg/kg/일 이상에서 수포 발생의 증가가 발생하였음. 이러한 임상 징후는 투여 후 1시간에 가장 빈번하게 관찰되었음. 미숙아 사망자의 부검 결과 암적색 폐와 한 암컷에서 발견되었음. 회장의 진한 빨간색 내용물. 예정된 부검까지 생존한 동물에서 치료와 관련된 거시적 변화는 관찰되지 않았음. 체중 증가는 수컷의 음식 소비 감소와 함께 감소하였음. 3000 mg/kg에서 암컷에서 림프구 수 감소와 함께 호중구 증가가 관찰되었음. 감소된 글로불린 값은 1667 mg/kg 이상에서 A/G 비율 증가와 총 단백질 수준 감소에 반영되었으며 3000 mg/kg에서 암컷의 염화물 수준 감소가 관찰되었음. 1667 mg/kg 이상에서 간 및 신장 무게의 증가가 발견되었음.
	Rat / Sprague Dawley	Oral gavage	2주	0, 500, 750 and 1000 10M+ 10F	yes	최대 1000mg/kg/일의 SNAC 수준에서 독성학적으로 의미 있는 반응이 발생하지 않았음. 잠재적인 테스트 항목 - 위의 국소 자극을 나타내는 선 위 점막하의 호중구 침윤으로 구성된 관련 현미경 변화가 SNAC의 모든 용량 수준에서 1-2마리 동물에서 관찰되었음. 낮은 발병률, 중증도 및 무해한 형태적 외관으로 인해 이 발견은 독성학적 중요성이 없는 것으로 간주되었음. NOAEL: 1000 mg/kg/day
	Rat / Sprague Dawley	Oral gavage	13주	0, 2000	yes	암컷 2000mg/kg/day에서 높은 사망률이 관찰되었음. 사인은 확인되지 않았음. 부검에서 살아남은 동물에서 관찰된 임상 징후에는 특히 입 주변뿐만 아니라 코, 앞다리, 비뇨생식기 및 항문생식기 부위에도 빨간색과 노란색 물질이 포함되었음. 입 주위의 습하고 투명한 물질과 궤변의 제한된 발생이 주로 투여 후 1시간에 관찰되었음. 10주차에 수컷의 호중구 수의 약간의 모호한 증가와 암컷의 림프구 수의 감소가 관찰되었음. 간 및 신장 무게의 증가와 관련된 치료는 현미경적 소견과 상관관계가 없었으므로 독성학적 우려가 없었음. 뇌하수체 말단부에서 세포 공포증이 수컷에서는 관찰되었지만 처리된 암컷에서는 관찰되지 않았음. NOAEL: 2000 mg/kg/day

	Rat Wistar	Oral gavage	13주	0, 100, 500, and 1000 10M + 10F	yes	최대 1000mg/kg/day의 SNAC는 내약성이 우수하였음. 신장 및 간(500 또는 1000 mg/kg/일을 투여받는 수컷 및 1000 mg/kg/일을 투여받는 암컷)에 대한 절대 및 상대 장기 중량이 유의하게 증가하고 혈액학 및 임상 화학 매개변수에 대한 경미한 영향으로 제한되었음. 관찰된 모든 변화는 작았고 정상 범위 내였으므로 독성학적 관련성이 없는 것으로 간주되었음. NOAEL: 500 mg/kg/day
	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	26주	0, 90, 300 and 900 30M + 30F	yes	Pneumocystis Carinii로인한 폐 변화를 악화시키는 것으로 관찰되었음. 수컷에서 선위 및 한계 융기부의 염증 및 상피 증식은 SNAC의 자극 가능성을 나타낼 수 있으나, 회복기간 후에 위장에서 관찰된 변화는 보이지 않았음. 900mg/kg/day의 SNAC 회복 그룹에서 2개의 유선 선암종과 피부 섬유육종이 관찰되었으며 이는 이 연령대의 랫드에서 볼 수 있는 역사적 배경 범위의 상한선에 있었음. SNAC 관련 발견의 대부분은 가역적이거나 적어도 부분적인 회복을 보였고 회복이 없는 것은 불리한 것으로 간주되지 않았음. NOAEL: 90mg/kg/day
	Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	152주	0, 150, 250, 500, 750, 900 10M + 10F	yes	연구 기간 동안 총 수컷 9, 암컷 8마리가 죽거나 죽어가는 상태로 안락사된 채로 발견되었음. 750/30 mg/kg/day에서 2명의 남성과 1명의 여성과 900 mg/kg/day에서 2명의 여성의 사망 원인은 확인되지 않았으며 치료와 관련된 것으로 간주되었음. 전반적으로 연구 기간 동안 치료와 관련된 임상 징후는 관찰되지 않았음. 12개월 말기의 희생에서 500 및 900 mg/kg/day에서 암컷에서 증가된 발병률로 선 위의 병소와 변색이 관찰되었으며 조직병리학적 위 변화도 관찰되었음. 500mg/kg/일의 모든 결과는 최소로 간주되어 NOAEL에 영향을 미치지 않았음. 조직병리학에서 750/30 및 900 mg/kg/day에서 비선위의 과형성이 최소에서 중등도인 것으로 나타났음. 1년에 과형성은 6개월 중간 사살에서 관찰된 것과 유사했으며 더 심각한 과형성 또는 신생물로의 진행에 대한 증거는 없었음. NOAEL: 500 mg/kg/day
	Rhesus monkey	Oral gavage	2주	0, 1000, 1500, 2500 10M + 10F	yes	원숭이에게 SNAC를 1000, 1500 또는 2500mg/kg/day (헤파린 포함 여부에 관계없이)의 수준으로 경구 투여하면 구토, 타액 분비 및 혼수 증상이 유발되었음. 투여 후 처음 2시간 동안 누운 자세, 졸음, 식욕 상실 및 서맥. 2마리의 동물(1000 및 2500 mg/kg/day + 헤파린)이 혼수 상태가 되었고 투여 후 약 2시간 후에 저혈당증을 시사하는 증상으로 1일째 사망하였음. 모든 치료군에서 구토, 타액 분비 및 2가지 저혈당 반응을 시사하는 증상이 관찰되음. 임상 징후는 일반적으로 투여 후 처음 2시간 동안에만 명백했으며, 모든 SNAC 처리군에서 볼 수 있지만 이러한 효과는 최고 투여량 수준을 투여받은 동물에서 가장 큰 발생률과 중증도를 나타냈음. 이 연구에서 치료와 관련된 다른 부작용은 나타나지 않았지만 사망률과 임상 징후로 인해 NOAEL을 설정할 수 없었음,
	Cynomolgus monkey	Oral gavage	4주	0, 800, 1200, 1800 3M + 3F	yes	헤파린과 함께 또는 헤파린 없이 SNAC를 투여하면 구토의 임상 징후가 나타났음. 3마리의 수컷(1200mg/kg + 30mg/kg 헤파린 및 2마리 1800mg/kg + 30mg/kg 헤파린)은 혼수 상태가 되었고 각각 27일, 3일 및 2일에 안락사되었음. 임상 징후는 저혈당으로 인한 것으로 의심되었지만 부검 전 밤새 음식을 섭취하지 않은 후 1800 mg/kg/day에서 29일째에만 포도당 수준이 감소하였음. 거시적 또는 조직학적 소견은 동물의 혼수 상태를 설명할 수 없었음.
	Rhesus monkey	Oral gavage	13주	0, 1800 4M + 4F	yes	1800mg/kg/day의 SNAC를 경구 투여하면 치료 관련 타액 분비 및 구토가 발생하였음. 했습니다. 구토는 투약 후 30분에서 3시간 사이에 자주 관찰되었습니다. 저혈당을 암시하는 임상 징후(졸림, 활동 저하, 조정 불능 및/또는 기절)가 관찰되었습니다. 처리 기간 동안 얻은 혈청 포도당 수준은 대조군 동물 및 전처리 기간 동안 얻은 수준과 비슷했습니다. 가능한 저혈당 효과가 발생하면 상대적으로 오

							래 지속됨을 시사합니다.
		Rhesus monkey	Oral gavage	39주	0, 150, 200, 300, 500, 600 3M + 3F	yes	SNAC 및 SNAC와 30mg/kg 헤파린의 조합은 9개월간의 연구 기간 동안 내약성이 있었습니다. 유일한 SNAC 또는 SNAC/헤파린 관련 소견은 활동 감소, 덜 기면 및 누운 상태였습니다. 500/30 mg/kg SNAC/헤파린 또는 600 mg/kg SNAC를 투여한 소수의 동물에서. 동물이 눕는 것이 관찰된 4번의 경우. 그들은 자발적으로 회복되거나 과일을 먹거나 50% 포도당 또는 젖산 링거 용액을 정맥 투여한 후 회복되었습니다. 임상 효과는 산발적이고 가역적이었지만, 그 효과는 유해한 것으로 간주되며 NOAEL은 300mg/kg/일인 것으로 간주됩니다.
유전독성시험	복귀돌연변이	Salmonella typhimurium and E. coli	in vitro	N/A	Up to 5143 ㎍/mL		합성 세마글루티드는 살모넬라균 4종류와 E. Coli 2종류에서 돌연변이를 유도하지 않음 NOAEL 5143 ㎍/mL
		Salmonella typhimurium and E. coli	in vitro	N/A	Up to 5000 ㎍/mL		재조합 세마글루티드는 살모 넬라균 4종류와 E. Coli 2종류에서 돌연변이를 유도하지 않음 NOAEL 5000 ㎍/mL
	체외염색체 이상	인간 말포 림프구	in vitro	N/A	Up to 5143 ㎍/mL		합성 세마글루티드는 배양한 인간 말초 림프구에서 염색체 돌연변이를 유도하지 않음 NOAEL 5143 ㎍/mL
		인간 말포 림프구	in vitro	N/A	Up to 5000 ㎍/mL		재조합 세마글루티드는 배양한 인간 말초 림프구에서 염색체 돌연변이를 유도하지 않음 NOAEL 5000 ㎍/mL
	체내소핵시험	설치류 조혈세포	SC	단회	0, 1.875, 3.75 7.5 mg/kg		세마글루티드는 다염성 적혈구의 소핵을 유도하지 않음 NOAEL 7.5mg/kg
생식·발생독성시험	Nonpivotal Preliminary Fertility and EFD Study	SD 랫드	SC	암컷 : 교미 4주전-GD19 수컷 : 교미 4주전-5주후	0 0.03 0.21 0.86 (mg/kg/day) (8/성/군) 교미전 2주간 용량 증량기		최고 용량에서 암컷이 구부정한 자세 보임. 일반적으로 초치 및 일시적인 체중 감소와 체중 증가와 사료 섭취 감소 수태능에 대한 영향은 없었으나, 최고 용량에서 모든 배아가 조기 사망 중간 용량에서는 생존 implant의 뚜렷한 감소, 태자 체중 낮음, 생존 태자에서의 골격계 비정상을 보였음. 수컷에서는 생식기관의 장기 무게가 감소했으나, 체중 감소와 관련한 약리학적 영향으로 non-adverse로는 고려되지 않음. 주요 수태능 및 배태자 발생 시험을 위해 0.21,0.86 mg/kg/day 는 너무 고용량으로 간주.
		SD 랫드	SC	암컷 : 교미 4주전~GD17 또는 GD20까지	0.05 0.10 0.15 (mg/kg/day) (13F/군)		체중감소, 사료 및 수분 섭취 감소 발정주기의 증가, 황체 수의 감소, 배태자 사망의 증가, 태반 및 태다 무게의 감소 관찰됨. 태자 병리 분석 결과 주요 및 경미한 골격계 및 내장의 비정상 결과 발생 증가와 관련되어 있음. 주요 시험에서 0.1mg/kg/day가 적절한 용량 수준으로 선택됨.
	Pivotal Fertility and EFD Study	SD 랫드	SC	암컷 : 교미 4주전-GD20 수컷 : 교미 6주전~72일 또는 73일 후까지	0.01 0.03 0.09 (mg/kg/day) (22/성/군)		수태능 NOAEL 0.09mg/kg/day 배태자 발달 NOAEL 0.01mg/kg/day
	Nonpivotal Preliminary DRF and EFD Study	뉴질랜드 흰토끼	SC	MTD phase: 13, 55 or 57 days Matedphase: 13days (GD6-18)	MTD: up to 0.01 mg/kg/day Mated: 0, 0.001, 0.005 0.01		MTD 0.01mg/kg/day 0.01mg/kg/day까지 GD6~9 투여 용량은 토끼의 배태자 발달 시험에서 내약성이 있을 것으로 예측됨
		뉴질랜드 흰토끼	SC	From 7days prior to mating or GD6 until either GD19 or GD28	0, 0.001, 0.005, 0.0075, 0.01 6F/군		0.01mg/kg/day에서 활동성 부족, 비정상 변, 뇨 배설 감소 등의 이상 관찰되었기 때문에 MTD를 초과한 것으로 보임. main 시험에서는 GD6~9 투여 시 0.0075mg/kg/day까지 투여시 내약성이 있을 것으로 예측됨.
	Pivotal EFD Study	뉴질랜드 흰토끼	SC	GD6-19	0.001, 0.0025 0.0075 22F/군		NOAEL 0.001mg/kg/day

	Nonpivotal Preliminary EFD Study	C. monkey	SC	GD20 to GD50 preceded by GD16 and 18	0.075 0.15 (mg/kg every 3rd day) 6F/군	MTD 0.15mg/kg
	Pivotal EFD Study	C. monkey	SC	GD20~ GD50 Preceded by dose escalation on GD16 and 18	0 0.015 0.075 0.15 (mg/kg every 3rd day) 16F/군	NOAEL 0.015mg/kg
	EFD and PPND study	C. monkey	SC	GD20 to GD140 Preceded by dose escalation on GD16 and 18	0 0.015, 0.075 0.15 (mg/kg every 3rd day) 24F/군	NOAEL 0.015mg/kg
	Juvenile study					
	용량반응 탐색 (DFR)	SD 랫드	SC	Day 21-Day 55 of age, including a 1 week dose escalation	0 (pairfed)# 0.03 (pairfed)# 0.13 (pairfed)# 0.6 (ad libitum fed 0 (ad libitumfed) 10/성/군 pairfed : 동일 식이 ad libitum fed: 자유 식이	일반적으로 좋은 내약성 보였으나, 체중 증가에 뚜렷한 감소를 암수 모두에서 보였음. 이는 대조군과 동일한 식이를 했음에도 불구하고 세마글루티드군에서 체중이 더 낮았음. 이는 세마글루티드가 사료 섭취 감소레 영향을 미쳐 체중 감소에 영향을 줌. 성적 성숙은 모든 투여군에서 지연되었음. 암컷에서는 동일 먹이를 준 대조군에 비해 체중이 더 많은 군에서 성적 성숙이 일어남
	Pivotal Juvenile Toxicity Study	SD 랫드	SC	11 weeks from Day 21-Day 97 of age. Incl. 1 week dose escalation	0, 0.02 , 0.13, 0.6, 0 (ad libitum fed) 10/성/군 Recovery/ Reproductive phase (4 weeks): 20M+20F	NOAEL 0.6mg/kg/day
발암성 시험		CD-1마우스	SC	104주	F:0, 0.1,0.3 & 1 M:0, 0.3,1 & 3 (mg/kg /day) 60/성/군	세마글루티드는 생존에 영향이 없었으나, 체중 증가의 감소, 사료 섭취 감소, 적혈구 수 감소, 십이지장 brunner's gland의 확장 등은 유도. Brunner's gland의 변화는 염증이나 cellular damage와 연관성이 없고 신생물 진행과 관련된 징후가 없었기 때문에 non-adverse로 간주. 갑상선의 hyperplastic and neoplatic C-Cell 변화가 모든 군에서 관찰되어 NOAEL 확립 안됨.
		SD 랫드	SC	104주	0, 0.0025, 0.01 0.025, 0.1 (mg/kg /day) (70/성/군)	세마글루티드는 생존에 영향이 없었으나, 체중 증가의 감소, 사료 섭취 감소, 적혈구 수 감소, 십이지장 brunner's gland의 확장 등은 유도. Brunner's gland의 변화는 염증이나 cellular damage와 연관성이 없고 신생물 진행과 관련된 징후가 없었기 때문에 non-adverse로 간주. 갑상선의 hyperplastic and neoplatic C-Cell 변화가 모든 군에서 관찰되어 NOAEL 확립 안됨.

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 광범위한 약리학 시험을 수행하여 세마글루티드의 유효성 및 안전성 약리학적 효과를 평가하였다. 비임상 오젬픽 프로그램의 일부로 수행되었으며 모든 생체 내(in vivo) 시험은 s.c. 투여 후 이루어졌다. 그러나, 흡수 후, 세마글루티드의 전신 효과는 투여 경로와 무관하다. 이는 반복 투여 독성 시험을 통해 추가로 뒷받침되는데, 이 시험에서는 세마글루티드 a.o.의 예상 GLP-1 매개 효과가 음식 섭취를 감소시키고 체중을 감소시키거나 감소된 체중 증가가 경구 투여뿐 아니라 s.c. 투여 후에도 관찰되었다. 결과적으로, 약리학 프로그램은 s.c. 투여와 마찬가지로 경구 투여를 위해 적절하다고 간주되었다.

  이에 더하여 ECG 및 심박 수에 미치는 영향이 원숭이를 대상으로 한 반복 투여 독성 시험의 일부로 세마글루티드를 경구 투여한 후 평가되었다.

5.2. 효력시험(CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

① 효력시험

- 피하투여 세마글루티드의 약리학은 품목허가시 충분히 검토되었으며, 위장간 흡수 수 약리학적 반응은 투여 경로에 따라 차이나지 않는다고 간주되므로 별도 제출되지 않음을 인정함(db/db 마우스을 혈당저하, HbA1C낮춤, 체중감소 및 식이 감소등 확인함)
- 당뇨병성 db/db 마우스에서, 세마글루티드와 SNAC를 경구 투여한 후에 혈당 감소가 관찰되었다. 이러한 효과는 공복 상태의 마우스에게 약물을 투여하고 사료를 다시 먹인 후 첫 24시간 동안 관찰되었다. 복강내 포도당 내성 시험에서 혈당 변화(excursion)가 현저하게 감소한 것도 입증되었다. 또한, 투여 후 24시간째에 체중이 유의하게 감소하였다. 세마글루티드의 이러한 약력학적 효과는 db/db 마우스 모형에 s.c. 투여한 후에 관찰된 유형의 효과들과 일치한다.
- 정상적인 랫드에서, 세마글루티드는 SNAC와 함께 경구로 투여했을 때 사료 섭취뿐 아니라 체중도 감소시켰다. 세마글루티드를 i.v. 투여한 후에도 비슷한 체중 감소가 관찰되었다. 사료 섭취량 감소와 체중 감소 간에는 강력한 상관관계가 있었다.

② SNAC 병용시 흡수 증강 효과

in vitro 연구

- 세포시험을 통해 SNAC 병용시 세포내 세마글루티드의 흡수가 증가함을 확인하였다.
- 세마글루티드 SNAC-함유 정제를 소량의 인공위액(simulated gastric fluids; SGF)에서 배양한 결과, SNAC가 pH를 증가시키는 현저한 능력이 있어서 5-15분 이내에 pH를 산성에서 중성으로 증가시켰음이 밝혀졌다. SNAC의 완충 효과는 부피와(부피가 작을수록, 효과가 더 큼[1 mL>3 mL>10 mL>30 mL]) 사용된 SGF의 종류에(희석된 SGF에서 더 효율적임) 의존적이었다. SNAC의 완충 효과는 위장 점막을 통과하는 흡수 증강 효과 면에서 유익한데, 이는 SNAC의 용해성 분획이 클수록, 그리고 위장 내 pH가 높을수록, 낮은 pH에서 가장 활성이 좋은 위장 효소에 의한 분해로부터 세마글루티드를 보호하는 효과가 증강되기 때문이다.
- 세마글루티드와 크기가 비슷(size: 4kDa)한 불활성 표지 물질인 FD4의 유입을 증가시킨 후에 세포막의 투과성에 대한 SNAC의 작용을 연구하였다. Caco-2 세포 배양물의 단층에서 SNAC에 의해 매개된 투과도 증가는 20분 후에 상당히 회복되었다.
- Caco-2 세포 배양물의 단층에서 세마글루티드 흡수에 대한 증강 효과를 유발하기 위해 필요한 SNAC의 농도를 연구하였다. 세마글루티드의 흡수를 효율적으로 촉진하기 위해 필요한 SNAC의 농도는 40 mmol/L보다 높아야 하는 것으로 나타났다.
- 세포막에 대한 모형 체계로서의 지질막과 SNAC와의 상호작용을 연구하였다. 모형 막 체계로서 형

광 염료인 carboxyfluorescein를 주입한 달걀의 포스파티딜콜린(phosphatidylcholine)/콜레스테롤 리포좀에 대한 연구들에서, SNAC의 농도를 증가시켜 노출시켰을 때 carboxyfluorescein의 방출이 유발되는 것으로 관찰되었다. 막 투과를 촉발할 수 있는 능력을 나타내려면 SNAC의 농도가 ≥ 40 mmol/L 이어야 했다.

in vivo 연구

- 흡수가 위의 고도로 국소화된 환경에서 발생한다는 사실을 추가로 입증하기 위해, 개에 투여 후 위 조직의 클램프 부분에 면역형광염색을 하자 세마글루티드에 대한 강력한 면역반응성이 안락사 후 정제 확인 부위 내 및 주변 영역으로 국한되었으며, 정제 표면과 먼 영역에서는 세마글루티드 염색이 없음을 보여주었다.
- 세마글루티드 국소화에 대한 면밀한 시험은 반응성이 위 점막의 오목한 부분과 목 부분의 표면 점막 상피 세포층으로 대부분 제한되었음을 나타냈다. 이에 반해, 목 부분에서 소수의 산란된 벽세포가 발견되었으나, 대부분의 H+/K+ ATPase-양성 벽세포는 더 깊은 층에 존재하는 것으로 관찰되었다. 세마글루티드 면역 반응성을 함유하는 표면 점막 상피 세포의 붕괴(즉, 외부 상피 세포층 중 일부 박리)은 개별 영역에서 명백했으나, 세마글루티드에 대한 가장 풍부한 면역조직화학적 신호는 치밀 접합 단백질인 ZO-1의 강력한 발현이 첨부 표면에서 발견된 더 깊은, 온전한 층에서 발견되었다. 세마글루티드의 세포 내 흡수는 위 점막 상피 세포에서 세포질 면역반응성으로 나타났다. 명백한 초기 흡수를 강조하면서, 세마글루티드는 5분 후 이미 층류 점막의 혈관 내에서 검출되었다.
- 개에서 위장 내 흡수를 관찰한 결과, 유문 결찰술(pyloric ligatied dog)을 받아 정제나 용출된 내용물이 위장 내에 존재하지 않도록 한 마취된 비글개에서, 경구용 세마글루티드 정(세마글루티드 10 mg, SNAC 300 mg)을 위장 내 투여했을 때 세마글루티드에 대한 혈장 노출이 현저하게 나타났다(4,174 ± 931 pmol/L/mg semaglutide). 이러한 노출 수준은 흡수 부위가 제한되지 않은 의식이 있는 비글개에게 투여한 후에 얻은 노출 수준(3,764 ± 1,066 pmol/L/mg semaglutide [p=0.83])보다 수치적으로 약간 더 높으나, 통계학적으로는 유의하게 차이 나지 않았다.
- 비글개에 SNAC를 함유하는 세마글루티드 정제를 투여한 in vivo 시험들은 유문 결찰술을 받은(즉, 소장에서의 흡수를 배제함) 개에서의 노출 수준이 결찰술을 받지 않은 개에서의 노출과 비슷했기 때문에 SNAC-매개 흡수가 위장 내에서 함을 알 수 있었다.
- 흡수되는 주요 경로를 확인하기 위해 비글견에 투여 후 splenic 정맥과 간문맥에서의 흡수를 측정시 주로 간문맥에서의 흡수됨을 확인하였고 투여 10분에서 최대 흡수 후 30분까지 흡수가 진행됨을 확인하였다.
- 비글개에서 세마글루티드에 대한 노출은 투여 시간과 식사 시간 사이의 간격이 감소된 때에 상당히 더 낮았다. 전반적으로, 투여 후 240분째에 사료를 먹인 경우와 비교했을 때 투여 후 30분째에 사료를 먹인 경우 세마글루티드에 대한 노출은 약 60%($p<0.05$) 감소하였고, 투여 후 15분째에 사료를 먹인 경우에는 약 80%($p<0.01$) 감소하였다.

5.3 안전성 약리 자료

① Semaglutide

- s.c.로 투여된 세마글루티드에 대한 안전성 약리 프로그램에서 안전성 문제는 확인되지 않았다. 이에 근거할 때, 그리고 심혈관계, CNS, 호흡기계 및 신장 체계와 같은 주요 기관 장기에 대한 안전성 약리학적 효과가 전신 노출과 관련이 있을 것으로 예상되기 때문에, 세마글루티드를 경구 투여한 후의 안전성 약리 시험들은 수행되지 않았다.

② SNAC

- SNAC와 이 성분의 주요 대사체들(E494, E506, E1245, E1246 및 E1247)을 광범위한 in vitro 및 in

vivo 결합 및 기능 분석에서 시험하였다. 전반적으로, SNAC나 이 성분의 대사체들이 임상적으로 관련 있는 정도로 표적 이외에 결합하거나 활성을 나타내는 것은 확인되지 않았다.

- hERG 분석에서 in vitro에서 SNAC의 유의한 효과는 관찰되지 않았다. 또한, 심장 이온 통로 패널에서 SNAC와 E506 대사체를 in vitro에서 시험했을 때 유의한 효과는 관찰되지 않았다. 원격 측정 장치를 단, 의식이 있는 레서스 원숭이에 600 mg/kg까지의 용량을 단회 경구 투여했을 때 SNAC는 내약성이 좋았고, 유해한 심혈관계 효과가 관찰되지 않았다. 랫드에서는, 750mg/kg까지의 단회 경구 투여에서 유해한 CNS 또는 호흡기 작용 없이 SNAC의 내약성이 좋았던 반면, 1000과 1500mg/kg의 투여량은 일부 동물에서의 호흡기 작용, 임상적 증후, 그리고 사망과 연관이 있었다. 이러한 영향들은 근본적인 사망 기전을 설명하고 사람에 대한 위험성을 평가하기 위해 수행된 다양한 in vitro 및 in vivo 기전 연구들을 통해 자세히 평가되었다.

5.4 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료

① Semaglutide

- 랫드, 개, 및 cynomolgus 원숭이에서, 세마글루티드를 경구 투여한 후에 동물종들 간에 혈장 농도가 매우 변동적인 것으로 관찰되었다. 세마글루티드의 노출(Cmax와 AUC0.24h 면에서)은 모든 동물종에서 용량 비례율보다 더 크게 증가하였다. 세마글루티드의 절대 경구 생체이용률은(정제는 현행 임상 제형과 비슷하였음) 개에서 약 1%였고, cynomolgus 원숭이에서는 약 0.07%-0.30%였다. 독성동태학과 PK 변수들 면에서 성별 간의 차이는 관찰되지 않았다.
- 랫드와 cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 in vivo 대사 시험들은 세마글루티드를 경구 투여한 후에 관찰된 대사체 양상이 s.c. 투여 후에 관찰된 양상과 비슷했음을 제시하였다.
- [3H]-세마글루티드를 이용한 cynomolgus 원숭이에서의 배설 시험은 신장 경로와 대변 경로 모두가 세마글루티드의 i.v.와 경구 투여 후 제거에 기여함을 나타냈다. 경구 및 i.v. 투여 후 192시간 동안 각각 배설된 총 방사활성의 74%와 34%가 대변에서 관찰되었으므로, 담즙 배설이 주요 배설 경로인 것으로 관찰되었다.

② SNAC

- (흡수)동물들(마우스, 랫드, 원숭이-그림 1)에게 단회 강제 경구 투여한 후, SNAC는 빠르게 흡수되었다. 마우스와 랫드에서, 전반적으로 SNAC를 1500 mg/kg까지 강제 경구 투여한 후 2~5분째에 Cmax에 도달하는 것으로 보인 반면, 원숭이에게 SNAC를 단회 강제 경구 투여한 후에는 tmax가 투여 후 약 5분(최초 검체 채취 시점) ~ 2시간으로 변동적이었다.
- 용량 흡수율은 85%-95%인 것으로 추정되었다. 그러나, SNAC의 절대 전신 생체이용률은 랫드에서 겨우 약 5~16%였고, 원숭이에서는 15%였으며, 이는 SNAC가 랫드와 원숭이에서 경구 투여된 후에 유의한 초회 통과 대사를 거침을 나타냈다.
- 마우스와 랫드에게 단회 강제 경구 투여한 후, SNAC에 대한 노출(AUC)은 용량 비례율보다 더 크게 증가하였다. 마우스에서, SNAC를 500 mg/kg까지 투여했을 때 Cmax는 용량 비례율보다 더 크게 증가하는 경향이 있었다. 랫드에서, Cmax는 용량이 증가함에 따라 증가하였으나, SNAC의 용량 수준이 높을수록 용량 비례율보다 덜 증가하는 경향이 있었다. 마우스와 랫드에서 SNAC에 대한 AUC가 용량에 비례하지 않는 것은 시험된 용량 범위에서 SNAC의 흡수가 달랐기 때문이라기보다는 높은 노출 수준에서 SNAC가 (대사를 통해) 제한적으로 배설되기 때문이었다.
- (분포) SNAC에 대한 분포, 대사 및 배설 시험이 두 가지 다른 방사선표지 추적자, 14C-SNAC 또는 3H-SNAC를 사용하여 수행되었다.
- (대사)마우스, 랫드, 및 원숭이에서의 주요 대사체는 2가지 β-산화 대사체인 E494 및 E506와 3가지 글루쿠론산 포합체인 E1245, E1246 및 E1247이었다(Figure 6.3). 마우스와 랫드에서 일련의 비주

요 대사체도 관찰되었으며, 여기에는 β-산화산물인 E506뿐 아니라 타우린, 황산염 및 글리신 포합체와 SNAC의 수산화 대사체인 E494와 E506이 포함되었다. 랫드에서는 SNAC의 아실 글루쿠로니드(acyl glucuronides)인 E494와 E506이 혈장에서 추가적으로 관찰되었다.

③ 약물상호작용 (Enzyme inhibition, Transporter inhibition, Enzyme induction) : 가해약물과 피해약물로의 약물상호작용

- CYP 효소의 조절과 억제 및 약물 수송체 억제에 세마글루티드가 미치는 영향을 평가하는 비임상 시험관 내(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 시험은 세마글루티드에 대한 약물-약물 상호작용의 잠재성을 시사하지 않았다. 약물-약물 상호작용에 대한 잠재성은 임상 약리학 시험에서도 평가되었으며, 경구 세마글루티드와 함께 복용된 약물의 용량 조절이 필요하지 않으며, 경구 세마글루티드가 영향을 미치는 약물일 가능성은 낮음을 시사한다. (임상 약리학 시험 요약M 2.7.2, Section 3.1.8). 전체적으로, 경구 세마글루티드가 임상적으로 유의한 약물-약물 상호작용을 유발할 가능성은 낮다고 간주되었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA ToC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 임상 약리학: 28건, 1상 17건, 2상 1건, 3a상10건
  - 1상 임상시험 17건:
  - 2상 임상시험 1건: 3790 (dose finding)
  - 3상 임상시험 10건: PIONEER 1~10 (4233, 4223, 4222, 4224, 4234, 4221, 4257, 4280, 4281, 4282)

6.3. 생물약제학시험

(세마글루티드 정제 내 SNAC 함량결정) **1. [3691] 건강한 남성을 대상으로 oral semaglutide의 안전성, 내약성 및 생체 이용률에 대한 연구 : 단일 단계 투여로 흡수 촉진 첨가제 SNAC로 제형화된 oral semaglutide의 두 단계, 무작위, 이중 맹검 및 위약 대조 시험으로 건강한 남성을 대상으로 안전성, 내약성, 생체 이용률을 탐색하는 단일 용량 증량(Single Escalating Doses).**					
1상 (완료)	건강인 남성 part1 84명 part2 97명	위약 및 세마글루티드/다양한 SNAC과의 용량조합		약동학 약력학 안전성/순응도 기타평가	**약동학** • SNAC를 함유한 다른 약물을 이용한 경구 제제의 임상 약물 개발 경험을 참고하여 150–600 mg의 SNAC 용량이 선택되었다. 정제 크기의 한계로 인해, 600 mg SNAC가 가능한 최대량으로 간주되었다. • 2–20 mg 세마글루티드의 용량 범위는 정제가 치료적 세마글루티드 혈장 노출 수준에 도달하기 위한 목적으로 0.5 – 10%의 추정된 세마글루티드의 절대 생체이용률에 기초하여 선택되었다 • 이 프로파일은 150 mg 및 600 mg SNAC를 함유한 제제에서 세마글루티드 노출과 비교하여 300 mg SNAC를 함유한 제제에서 더 높은 세마글루티드 노출을 나타냈다.

					• 300 mg SNAC를 함유한 정제 제제가 시험된 다른 SNAC 함량(150 및 600 mg)을 포함한 정제 제제보다 더 높은 세마글루티드 노출을 제공하였다. 따라서, 300 mg SNAC의 **고정량이 경구 세마글루티드 정제를 위해 선택**되었으며 세마글루티드 용량과 상관없이 이후 모든 시험에서 사용하였다. • SNAC 300mg과 투여된 시험된 2, 5 및 10 mg 용량 전체에서 세마글루티드 노출은 용량에 비례하여 증가한 것으로 확인하였다.
2. 투여 전 음식 섭취, 투여 후 공복 시간 및 투여에 사용된 물의 양이 세마글루티드 노출에 미치는 영향-1 ①[4154]건강한 대상자에서 음식이 경구 세마글루티드의 약동학에 미치는 영향					
1상	건강인 78명 (군당 26명)	식후, 공복, 대조군 (1:1:1 방식)	1일 1회 경구 세마글루티드 10회 투여 후 세마글루티드 및 SNAC 혈장 농도	식후 및 공복 조건에서 경구 세마글루티드의 약동학 평가	일차 평가변수 간 평가 변수: $AUC_{0-24h,sema,Day10}$, 10번째 투여 후 0 - 24 시간 세마글루티드 혈장 농도 시 꼴 곡선하 면적 $AUC_{0-24h,sema,Day10}$는 관찰된 값 및 실제 측정 시간에 근거하여 선형 사다리 방법을 통해 도출했다. 24시간 관측치가 결측되고, 24시간 이후의 측정 가능한 관측치가 되있는었 다경우, 선형 보간법을 이용하여 24시간 값을 대체했다. 이 수치는 AUC 계산에도 사용 체 . 24시간 이전에 마지막 정량 가능 검체가 발생한 경우, 마지막으로 정량 가능한 검 정했 이다후 첫 번째 수치를 정량하한 (LLOQ)의 절반으로 설정하고, 그 다음 검체는 0으로 설 . 마지막 정량 가능한 검체 이전의 모든 LLOQ 미만의 값은 LLOQ/2로 설정되었다. 일차 평가변수 분석은 로그 변환된 $AUC_{0-24h,sema,day10}$를 독립 변수로 하고, 치료군 (3 레벨) 군 및 성별을 고정 인자로 하는 선형 정규 모형 (ANOVA)를 이용하여 수행했다. 14명의 공복 대상자가 프로파일을 보였고, 모든 세마글루티드 값이 LLoQ 미만이었으므로, $AUC_{0-24h,sema,Day10}$를 추정할 수 없었고, 해당 군을 본 분석에서 제외했다. 대신, 공복 및 기준군에 대한 일차 평가변수 분석은 로그 변환된 $AUC_{0-24h,sema,day10}$를 독립 변수로 하고, 치료군 및 성별을 고정 인자로 하는 선형 정규 모형 (ANOVA)를 이용하여 수 환 . 치료군 간 로그 변환된 $AUC_{0-24h,sema,day10}$의 평균 차이를 추정하고, 원래 척도로 역변 하여, 상응하는 95% 신뢰 구간과 함께 비율로 제시했다. **SNAC 약동학(음식의 영향)** 1) SNAC 노출은 식후 조건에서 공복 조건에 비해 더 낮았다 (추정 치료비 = $AUC_{0-24h,SNAC,Day10}$: 0.85 [0.75; 0.97]95% CI; p = 0.0174 및 Cmax,SNAC,Day10: 0.75 [0.54; 1.06]95% CI; p = 0.0995). 2) tmax, SNAC, Day10는 식후 조건에서 (중앙값: 2.00 시간) 공복 조건 (중앙값: 0.50 시간)에 비해 더 지연되었다. 투여 후 공복 시간이 세마글루티드 노출에 미치는 영향도 평가되었으며, 세마글루티드 노출은 대조군보다 공복 군에서 41% 더 높았다

3. $_{111}$In (인듐) 표지된 이온교환수지를 함유하는 SNAC 및 99mTC(테크네슘) 표지된 물과 함께 복용 ③[3957] 건강한 남성 대상자에서의 NN9924 약물 섬광 조영(pharmacoscitigraphic) 연구					
1상	건강인 26명 (13명씩 2군-교차설계)	경구, 각 대상자는 300 mg SNAC를 함유하는 10 mg 세마글루티드를 한 기간 동안에는 50 mL의 물과 함께 다른 기간 동안에는 240 mL의 물과 함께 총 2회 단회 투여		방사선 표지된 약 및 물 투여 후 초기정제붕해, 완전 정제 붕해 및 붕해되는 시점의 해주학적 위치, 위내 배출(초기배출, 완전위내 배출), 식도 통과시간, 약동학 분석	**검정력:** 최소 75%의 완전 정제 붕해가 50mL의 물과 복용하는 동안에는 위장에서 이루어지며, 240mL의 물과 복용하는 동안애는 근위 소장에서 발생한다고 가정하여, 22명의 완료 대상자에서, 맥니마 (McNemar) 정확 검정을 사용하여 0.05 유의수준에서 87%의 검정력으로 위치 상의 차이를 검출하는 것이 가능함 유효성 결과 두 가지 투여 조건 (50mL 물 또는 240mL 물)에서 300 mg SNAC로 제형화된 10 mg 경구 세마글루티드 단회 투여 후, 다음과 같은 유효성 결과가 관찰되었다: 정제 붕해의 해부학적 위치 및 정제 붕해 속도 (첫 번째 및 세 번째 목적) 1) 물의 용량과 무관하게, 모든 대상자에서 정제 붕해는 위장에서 이루어짐. 2) 50 mL의 물과 복용 시, 240 mL의 물에 비해 CTE(완전정제분해)까지 걸린 시간이 더 연장된 것으로 사료됨. 3) 추정 평균 시간: 50 mL 및 240 mL의 물로 복용한 경우에 각각 85분 및 57분 4) ITE(초기정제분해)까지 걸린 시간은 물의 용량에 의해 영향을 받지 않는 것으로 나타났다: 5) 추정 평균 시간: 50 mL 및 240 mL의 물로 복용한 경우에 각각 2분 및 3분 6) SNAC 노출 ($AUC_{0-6h,\ SNAC\ an}$및 Cmax, SNAC)이 50 mL의 물로 투여 시, 240 mL의 물에 비해 더 낮은 것으로 나타났다. 7) 높은 세마글루티드 노출에서 정제와 물 모두 근위 소장으로의 도달이 더 지연됨. 8) 두 가지 물의 용량에서 식도 통과 시간은 유사(0.03분)했고, 식도 정체(>20초 이상소요)는 관찰되지 않음. 9) 예상하지 못한 안전성 소견은 나타나지 않음.

6.4. 임상약리시험

- 경구로 투여되는 세마글루티드인 리벨서스의 약동학 (PK) 및 약력학 (PD) 특성이 16 건의 임상시험을 포함한 포괄적인 임상약리학 프로그램에서 평가되었다.

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

단계	대상환자	투여약물 (presentation)	투여용량/투여경로/투여기간	평가항목	결과
§ 건강한 피험자에서 PK					
1. [3692] 건강한 남성 대상으로 장기간 지속되는 GLP-1 유사체의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학에 대한 연구. 건강 증진중인 남성 대상으로 10 주간 다회 경구 투여 후 안전성, 내약성, 약물 동력학 및 약력학을 탐구하면서, 흡수 촉진 첨가제 SNAC로 제형화된 oral semaglutide의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조, semi-sequential trial.					
1상 (완료)	건강한 남성 총 5군(군당	위약 및 세마글루티	(sema/SNAC) 경구1(5mg/300mg),	정제 제형에서 oral	- Semaglutide 노출이 oral semaglutide 용량(5 mg, 10 mg 및 2x10 mg)이 증가함

	20명), 100명	드(경구 및 주사)	경구2(10mg/300mg), 경구3(2mgx10/300mg), 경구위약, 피하투여(0.5mg) 2주 투여에서 용량증가	semaglutide의 여러 가지 1일 용량의 안전성과 내약성을 평가	에 따라 증가하였다. 3일 지속 투여일(Day 68-70)에서 평균 AUCtau 및 평균 Cmax는 경구 투여군 간에 통계적으로 유의하게 차이를 보였다. - 최종 투여일(Day 70)에서 평균 Cave는 1주 1회 subcutaneous 0.5 mg semaglutide 투여와 비교하여 1일 1회 oral 5 mg semaglutide 투여와 10 mg semaglutide 투여에서 유의하게 낮았다: - 1일 1회 2x10 mg semaglutide 투여군과 1주 1회 subcutaneous 0.5 mg semaglutide 투여군 간 평균 Cave는 유사하였다: • 평균 Cave의 변화는 주 1회 subcutaneous 0.5 mg semaglutide 투여와 비교하여 1일 1회 2x10 mg semaglutide 투여시 4배 더 높았다.
2. [3991] 건강한 남성 대상자 및 제 2형 당뇨를 동반한 남성 대상자에서 지속성 GLP-1 유사체 반복 투여의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학에 대한 연구					
1상 (완료)	4개의 코호트를 포함하는 반복 투여, 단일 기관, 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림, 반 평행 설계 시험이었다. 3개의 치료 코호트에는 건강한 남성 대상자가 포함되었고, 4번째 코호트에는 2형 당뇨병 (T2D)을 동반한 남성 대상자가 포함되었다. 세 개의 건강한 대상자 코호트에는 각각 활성 치료, 위약 및 SNAC위약이 포함되었다 (n = 84, 비율 16:6:6). T2D를 동반한 대상자 치료 코호트에는 각각 활성 치료, 위약 및 SNAC위약이 포함				・300mg SNAC를 포함하여 제형화된 세마글루티드를 40 mg 용량까지 10주 동안 1일 1회 경구 투여하는 용법은 건강한 남성 대상자와 T2D를 동반한 남성 대상자에서 안전하고 내약성이 양호한 것으로 확인되었다. ・ 세마글루티드 및 SNAC의 항정 상태 PK 특성은 건강한 대상자 및 T2D를 동반한 대상자 간에 유사했다. - 경구 세마글루티드 용량이 증가함에 따라 세마글루티드 노출이 증가했다. - 세마글루티드 노출은 건강한 대상자 및 T2D를 동반한 대상자 간에 유사했다. - 세마글루티드 반감기는 건강한 대상자 및 T2D를 동반한 대상자 간에 유사했다. - 반감기 기하 평균이 153-161 시간 (오젬픽 때 확인 반감기 1주일)이었다. - SNAC 노출은 건강한 대상자 및 T2D를 동반한 대상자 간에 유사했다. - 10주의 치료 기간 동안, SNAC 축적이 관찰되지 않았다 ・ 경구 세마글루티드 치료의 PD 효과는 베이스라인 시점부터 치료 종료 시점까지 관찰되었다. 공복 혈장 포도당, 체중 및 허리 둘레는 건강한 대상자 및 T2D를 동반한 대상자 모두에서 위약 대비 감소했다. 또한, T2D를 동반한 대상자에서 HbA1c의 현저한 감소가 관찰되었다
3. [4140] 건강한 남성 일본인 및 코카시아인 대상자에서 경구 세미글루티드의 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성을 평가한 반복 투여, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 시험					
1상 (완료)	건강한 시험대상자 48 (24명 일본인, 24명 코카시	세마글루티드/SNAC:위약(3:1)	용량증량기(1-7일): 5mg 치료기간1(8-35일): 10mg 치료기간2(36-63일):	약동학 약력학 안전성 및 내약성	**약동학** 1) 모든 용량 수준에서 (10, 20 및 40 mg), 일본인 대상자에서의 AUC0-24h,sema,SS 는 코카시아인 대상자에 비해 통계적으로 유의하게 더 낮았다.

	안인)		20mg 치료기간3(64-91일): 40mg 추적관칠(92~126일)		2) 10 및 20 mg 용량 수준에서, 일본인 대상자에서의 Cmax,sema,SS는 코카시아인 대상자에 비해 통계적으로 유의하게 더 낮았다. 3)AUC0－24h,sema,SS and Cmax,sema,SS에 있어 전체 대상자 변동성은 두 인종군 간 유사했다. 4) 세마글루티드 노출은 항정 상태에서 용량이 증가함에 따라 일본인 및 코카시아인 대상자에서 유사하게 증가했다. **약동학** 단회 투여 후 SNAC 노출 (AUC0－24h,SNAC,SD and Cmax,SNAC,SD)은 일본인 및 코카시아인 대상자에서 유사했다. **약력학** 경구 세마글루티드는 일본인 및 코카시아인 대상자 모두에서 유의한 체중 감소를 유발했다 **안전성** • 3주 동안의 40mg까지 용량의 경구 세마글루티드 1일 1회 경구 투여는 건강한 남성 일본인 및 코카시아인 대상자에서 안전하고 내약성이 양호한 것으로 나타났으며, 신규 안전성 또는 내약성 소견은 확인되지 않았다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 다양한 단계의 신장기능(4079)자 및 간기능(4082) 및 상부소화기 환자(4267)에서 PK를 실시했으며 다음과 같은 결과를 보임

1. [4079] 정상 신기능을 보이는 대상자 대비 다양한 정도의 신기능 손상이 있는 대상자에서의 경구 세마글루티드의 약동학, 안전성 및 내약성 비교 연구					
1상	건강한 피험자(24명) 및 여러 단계 신기능저하자 경증(12) 중등도(12) 중증(12) 말기신질환(ESRD)(11)	세마글루티드	모든 대상자는 10일 연속, 5일 동안 5 mg, 이후 5일 동안 10 mg의 용량으로 용량을 증량하며 투여 받음.	$AUC_{0-\infty}$ 정상신기능자: 중증 신장애자 정상신기능자: 경증 및 중등도 신장애자, 말기 신장애자(혈액투석필요) AUC_{0-t} 및 Cmax, 크레아티닌 청소율, tmax, $t_{1/2}$, 클리어런스(CL/F), 안전성 평가 등	세마글루티드: 1) 각 신장애 그룹을 정상 신기능을 갖는 그룹과 비교한 결과, AUC0-24h의 추정비는 신장애가 증가함에 따라 일관적인 증가 또는 감소 경향을 나타내지 않았다. 2) 각 신장애 그룹을 정상 신기능을 갖는 그룹과 비교한 결과, Cmax의 추정비는 신장애가 증가함에 따라 일관적인 증가 또는 감소 경향을 나타내지 않았다. SNAC: 1) 신기능 그룹을 비교한 결과, SNAC의 AUC0-24h는 신손상 정도가 증가함에 따라 (ESRD군 제외) 증가했다. 2) 각 신장애 그룹을 정상 신기능을 갖는 그룹과 비교한 결과, Cmax의 추정비는 신기능에 따라 일관적인 증가 또는 감소 경향을 나타내지 않았다. 3) SNAC를 포함하여 제형화된 세마글루티드는 다양한 정도의 신장 손상이 있는

					대상자 및 정상 신기능을 보이는 대상자 모두에서 안전하고 내약성이 양호했다.
2. [4082] 정상 간기능을 보이는 대상자 대비 경증, 중등도, 및 중증 간손상이 있는 대상자에서의 경 세마글루티드 (NNC0113-0217)의 약동학, 안전성 및 내약성 비교 연구					
1상	건강한 피험자(24명) 및 여러 단계 간기능 저하자 (child-pugh) 경증(12) 중등도(12) 중증(8)	경구용 세마글루티드 및 위약	모든 대상자는 10일 연속, 5일 동안 5 mg, 이후 5일 동안 10 mg의 용량으로 용량을 증량하며 투여 받음.	$AUC_{0-\infty}$ (정상군 대비 세가지 간장애군의 무효성 확인) AUC_{0-t} 및 Cmax, 크레아티닌 청소율, tmax, $t_{1/2}$, 클리어런스 (CL/F), 안전성 평가 등	**약동학** **(세마글루티드)** 1) 10일 간의 1일 1회 투여 후 세마글루티드 노출 (AUC0-24h 및 Cmax)은 4 가지 간기능군에 걸쳐 유사한 것으로 나타났다. 2) 세마글루티드 tmax의 중간값은 4가지 간기능군에 걸쳐 1 ~ 1.5 시간 범위였다 3) 세마글루티드 t½의 기하 평균은 4가지 간기능군에 걸쳐 142 ~ 156 시간 범위였다 4) 세마글루티드는 어떠한 간기능 군 대상자의 뇨 검체에서도 검출되지 않았다. 5) 시험관 내 fusema는 정상 간기능군 및 경미한 간손상군 간에 유사했고, 에세마글루티드 노출에 대한 혈청 알부민, 직접 빌리루빈 및 프로트롬빈 시간의 영향을 동 탐색한 선형 회귀 모형에 근거하여, 상기 세 가지 매개 변수의 변화는 AUC0-24h 또는 Cmax에 영향을 미치는 것으로 관찰되지 않았다. 그러나 시험관 내 추정 fusema는 혈청 알부민 감소함에 따라 증가하고, 직접 빌리루빈이 증가함에 따라 증가하는 것으로 나타났다. **SNAC** 1) 10일 간의 1일 1회 투여 후 SNAC 노출 간기능이 감소함에 따라 증가하는 것으로 나타났다. 2) 제 1일에서 제10일까지 SNAC의 축적은 관찰되지 않았다. 3) SNAC의 tmax 중간값은 모든 간기능군에서 0.5 시간이었다. 4) SNAC에 대해 명확한 말단기가 관찰되지 않았으므로, t½를 추정하지 못했다. 5) SNAC의 CLR에 있어 간기능의 변화에 따른 뚜렷한 경향은 관찰되지 않았다. 6) SNAC의 CL/F 기하 평균은 간기능이 감소함에 따라 감소했고, 중증 간장애군에서의 78.5L/h ~ 정상 간기능군에서의 275.8 L/h 범위를 나타냈다 7) SNAC의 비결합 분획은 간기능이 감소함에 따라 증가했다 -SNAC를 포함하여 제형화된 세마글루티드는 경미, 중등도 또는 중증 간장애가 있는 대 및 정상 간기능을 보이는 대상자 모두에서 안전하고 내약성이 양호했다.
3. [4267] 제 2형 당뇨 (T2D)를 동반한 대상자에서 상부 위장관 질환(만성 위염 및/또는 위식도 역류 질환 (GERD)) 이 경구 세마글루티드의 약동학에 미치는 영향을 평가					
1상	건강인:18명 GERD/만성위염: 23명 GERD:8명 만성위염: 5명	경구용 세마글루티드	5일 동안 3 mg의 경구 세마글루티드를 1일 1회, 그 다음 5일 동안 7 mg 경구	T2D를 동반한 대상자에서 상부 GI 질환이 경구 투여한 세	**세마글루티드 약동학** 상부 위장관 질환을 동반 및 동반하지 않은 대상자 간에 세마글루티드 노출에 있어 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

			세마글루티드를 1일 1회 투여 받음, 마지막 시험약 투여 후 24시간 동안 빈번한 PK 검체 수집을 수행함.	마글루티드의 PK 특성에 영향을 미치는 지의 여부를 평가	노출은 상부 위장관 질환이 있는 대상자에서 상부 위장관 질환이 없는 대상자에 비해 약간 더 높았다. 그러나 이러한 증가는 임상적으로 관련될 것으로 예상되지 않았다 **SNAC 약동학** SNAC 노출은 상부 위장관 질환을 동반 및 동반하지 않은 대상자 간에 유사하였다. - SNAC를 포함하여 제형화된 세마글루티드는 상부 위장관 질환을 동반 및 동반하지 않은 대상자에서 안전하고 내약성이 양호하였다.

- 해당 임상약리시험 및 제3a상 집단 PK 분석에서 얻은 결과에 기반하였을 때 내인성 인자인 연령, 성별, 체중, 인종, 민족, 상부 GI 질환, 신기능 또는 간기능에 기반하여 환자에게 경구용 세마글루티드의 용량 조절은 필요하지 않다. 해당 집단 PK 분석에서 체중은 높을수록 세마글루티드의 노출이 더 낮아지게 하고 낮을수록 세마글루티드의 노출이 더 높아지게 함으로서 가장 영향력이 큰 공변량이었다. 다른 인구 통계학적 공변량은 노출에 미치는 영향이 거의 또는 전혀 없었다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물상호작용(DDI) :

경구용 세마글루티드가 리시노프릴, 와파린, 메트포르민, 디곡신, 경구피임제(에티닐에스트라디올/레보노르게스트렐), 푸로세미드, 로수바스타틴 및 레보티록신(베이스라인으로 보정된 T4로 측정함)의 PK에 미치는 영향은 임상약리시험에서 평가하였으며, 오메프라졸이 세마글루티드의 PK에 미치는 영향은 임상약리시험 한 건에서 평가하였다.

1. [4065] 건강한 대상자에서 리시노프릴*(고혈압제)* 및 와파린*(단백결합이 중요하며, TI 좁은약물)*의 약동학에 대한 경구 세마글루티드 (NNC0113-0217)의 영향을 평가한 공개 라벨, 단일 투여군, 순차적, 단일 기관 시험.					
1상	52명 참여	와파린 5mg 리시노프릴 20mg 리벨서스 5, 10, 20mg	건강한 대상자에게 리시노프릴 20 mg (제1일)을 단회 투여한 이후 와파린 25 mg (제8일)을 단회 투여하고, 리시노프릴 및 와파린의 PK 노출을 각각 평가했다. 제15 및 22일에, SNAC 300 mg를 각각 리시노프릴 20 mg 및 와파린 25 mg과 함께 단회 투여했고, 리시노프릴, 와파린 및 SNAC의 PK 노출을 각각 평가	투여된 경구 세마글루티드가 항정 상태 농도에서 리시노프릴 또는 와파린의 단회 투여의 약동학적 노출에 영향을 미치는지의 여부를 평가	1)리시노프릴 또는 와파린을 경구 세마그루티드와 병용 투여 시, 경구 세마글루티드 (20 mg) (항정 상태) 또는 300 mg SNAC 단독 투여는 20 mg 리시노프릴 또는 25 mg 와파린 (S- 및 R- 와파린) 단회 투여의 노출 (AUC0－∞)에 영향을 미치지 않았다. - 20 mg 리시노프릴 + 20 mg 경구 세마글루티드 (항정 상태) 투여는 총 리시노프릴 노출 (AUC0－∞,lis,SD)에 영향을 미치지 않았다. - 추정비 (리시노프릴 + 경구 세마글루티드 병용 투여 vs. 리시노프릴 단독): 1.07 (90% CI [0.99; 1.15]). 2) 리시노프릴 또는 와파린을 경구 세마그루티드와 병용 투여 시, 경구 세마글루티드 (20 mg) (항정 상태) 또는 300 mg SNAC 단독 투여는 20 mg 리시노프릴 또는 25 mg 와파린 (S- 및 R- 와파린) 단회 투여의 최대 농도 (Cmax)에 영향을 미치지 않았다. 3) 전반적으로, 본 시험의 맥락에서 경구 세마글루티드는 단독 또는 리시노프릴 또는 와파린과 병용 투여 시, 건강한 대상

					자에서 내약성이 양호했으며, 예상하지 못한 안전성 우려를 초래하지 않았다.
2. [4141] 건강한 대상자에서 오메프라졸(PPI로 위장관 흡수에 미치는 영향 평가)이 경구 세마글루티드의 약동학에 미치는 영향에 대해 평가한 임상시험					
1상	세마글루티드 군에 28명, 세마글루티드 + 오메프라졸 군에 26	오메프라졸 40mg 리벨서스 5, 10, 20mg	경구 세마글루티드를 두 치료군 대상자에게 용량을 증량하면서 (5일 동안 5mg 경구 세마글루티드, 이후 5일 동안 10mg 경구 세마글루티드) 연속 10일 동안 투여했다. 오메프라졸 (40 mg) 정제를 B군으로 배정된 대상자에게 경구 세마글루티드와 병용하여 1일 1회 경구 투여	오메프라졸이 경구 세마글루티드의 약동학에 영향을 미치는지의 여부	1) 세마글루티드 노출은 오메프라졸과 병용 투여 시 세마글루티드 단독 투여 시와 비교하여 통계적으로 유의하지는 않지만 약간 증가한 것으로 사료된다. - 세마글루티드의 노출은 세마글루티드 군에 비해 세마글루티드 + 오메프라졸 군에서 약간 더 높은 것으로 나타났다. 10번째 투여 후 평균 *AUC0-24h,sema 에 대한 추정 치료비(세마글루티드+오메프라졸/세마글루티드)는 1.13 [0.84; 1.53]95% CI)이었다.* 그러나, 노출 증가는 통계적으로 유의하지 않았다. 2) SNAC의 노출은 세마글루티드를 오메프라졸과 병용 투여 시 세마글루티드 단독 투여 시와 비교하여 최대 노출은 유사했지만, 총 노출은, 통계적으로 유의하지는 않지만, 약간 증가한 것으로 사료된다. 3) 경구 세마글루티드는 단독 투여 시 및 오메프라졸과 병용 투여 시 모두 양호한 내약성을 보였다
3. [4145] 건강한 대상자에서 메트포라민 및 디곡신의 약동학에 대한 경구 세마글루티드의 영향을 평가한 공개 라벨, 단일 투여군, 순차적, 단일 기관 시험.					
1상	32명 투여	메트포르민 850mg 디곡신 500 μg 리벨서스 5, 10, 20mg	메트포르민 및 디곡신의 PK를 3가지 투여 기간에서 평가하였다: - 단독 투여 - SNAC-단독 제제와 병용 투여 - 경구 세마글루티드와 병용 투여	경구 세마글루티드가 메트포르민 또는 디곡신의 약동학에 영향을 미치는지의 여부를 평가	1) 정상 상태 경구 세마글루티드는 메트포르민의 총 항정 상태 노출을 증가시켰으며, 최대 노출에는 영향을 미치지 않았다. - 메트포르민의 광범위한 치료 지수에 근거하여, 증가된 총 항정 상태 메트포르민 노출은 임상적으로 관련되지 않은 것으로 간주되었다 메트포르민 ・메트포르민 총 노출 (AUC0－12h,met,SS)은 항정 상태 850 mg 메트포르민을 항정 상태 20 mg 경구 세마글루티드와 병용 투여 시 증가함. - 추정비 (메트포르민 + 경구 세마글루티드 병용 투여 vs. 메트포르민 단독): 1.32 (추정비의 90% CI: [1.23; 1.43]). ・메트포르민 총 노출은 항정 상태 850 mg 메트포르민을 300 mg SNAC와 병용 투여 시 영향을 받지 않음. - 추정비 (메트포르민 + SNAC 병용 투여 vs. 메트포르민 단독): 1.05 (추정비의 90% CI: [0.99; 1.12]). 2) 정상 상태 경구 세마글루티드는 단일 투여 후 디곡신의 총 및 최대 노출에 영향을 미치지 않았다 디곡신 ・디곡신 총 노출 (AUC0－∞,dig,SD)은 500 μg 디곡신 단회 용량을 항정 상태 20 mg 경구 세마글루티드와 병용 투여 시 영향을 받지 않음.

					- 추정비 (디곡신 + 경구 세마글루티드 병용 투여 vs. 디곡신 단독): 1.03 (추정비의 90% CI: [0.96; 1.11]). ・디곡신 총 노출은 500 μg 디곡신 단회 용량을 300 mg SNAC와 병용 투여 시 영향을 받지 않음. - 추정비 (디곡신 + SNAC 단독 제제 병용 투여 vs. 디곡신 단독): 0.96 (추정비의 90% CI: [0.91; 1.01]). 3) SNAC 단독 제제는 정상 상태 메트포르민의 총 및 최대 노출에 영향을 미치지 않았다. 4) SNAC 단독 제제는 단회 투여 후 디곡신의 총 노출에 영향을 미치지 않았지만, 최대 노출은 감소시켰다 5) 세마글루티드 및 SNAC의 약동학은 예상한 바와 같았다 6) 전반적으로, 본 시험의 맥락에서 경구 세마글루티드는 단독 또는 메트포르민 또는 디곡신과 병용 투여 시, 건강한 대상자에서 안전하고 내약성이 양호했다.
4. [4249] 건강한 폐경 후 여성에서 복합 경구 피임약 중의 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐의 약동학에 대한 경구 세마글루티드의 영향을 평가한 시험.					
1상	25명	Microgynon® (EE 및 LN를 함유한 복합 경구 피임약 (OC) 리벨서스 5, 10, 20mg	●방문 2-3: OC 단독 투여 (제 1-8일) ●방문 3-6: OC PK 검체 수집 (제 8-17일) 두 번째 기간: ●방문 6-7: OC + SNAC 1일 1회 병용 투여 (제 17-24일) ●방문 7-10: OC PK 검체 수집 (제24-33일). OC PK 검체 수집 기간 동안, 제 25-32일에 SNAC를 1일 1회 투여함 세 번째 기간: ●방문 14-15: OC + 경구 세마글루티드 1일 1회 병용 투여 (제 75-82일) ●방문 15-18: OC PK 검체 수집 (제82-91일). OC PK 검체 수집 기간 동안, 제 83-90일에 경구 세마글루티드를 1일 1회 투여함	약동학적 평가 EE, LN, 경구 세마글루티드 및 SNAC의 혈장 농도.	1) 경구 피임약과 병용 투여 시, 정상 상태 경구 세마글루티드는 EE 및 LN의 PK (AUC0-24h 및 Cmax)를 변화시키지 않았으므로 피임 효과에 영향을 미치지 않는다. ・항정 상태 경구 세마글루티드와 병용 투여시 EE의 총 노출 (AUC0-24h) 및 최대 노출 (Cmax) 모두에서 '무효' 기준에 도달함 (경구 세마글루티드를 병용/병용하지 않은 경우의 추정비 [90% CI] = 각각 1.06 [1.01; 1.10] 및 0.97 [0.90; 1.05]). 2) 경구 피임약과 병용 투여 시, SNAC 단독 제제는 EE 및 LN의 PK (AUC0-24h 및 Cmax)를 변화시키지 않았으므로 피임 효과에 영향을 미치지 않는다. ・항정 상태 SNAC와 병용 투여 시 EE의 총 노출 (AUC0-24h) 및 최대 노출 (Cmax) 모두에서 '무효' 기준에 도달함 (SNAC를 병용/병용하지 않은 경우의 추정비 [90% CI] = 각각 1.04 [1.00; 1.09] 및 1.13 [1.07; 1.19]). 3) 다른 이차 PK 평가변수는 세 가지 OC 투여 조건에 걸쳐 유사함 (OC 단독, OC+SNAC 및 OC+경구 세마글루티드). 4) 건강한 폐경 후 여성에서 단독으로 또는 복합 경구 피임약과 병용 투여 시, 경구 세마글루티드의 AE 및 내약성 프로파일은 임상 개발 프로그램의 이전 약리학 시험 결과와 일치했으며, 예상하지 못한 안전성 소견은 확인되지 않았다.
5. [4250] 건강한 대상자에서 푸로세미드 및 로수바스타틴이 경구 세마글루티드의 약동학에 미치는 효과에 대해 평가한 임상시험					
1상	41명	1) 치료 기간 1 (방문 2-3):			(푸로세미드)

		・제 1일: 푸로세미드 단독 단회 투여 + 12시간 동안 PK 검체 수집 ・제 2일: 로수바스타틴 단독 단회 투여 ・제 2-6일: 96시간 동안 로수바스타틴 PK 검체 수집 2) 치료 기간 2 (방문 3-4): ・제 7일: 푸로세미드 단회 투여 + SNAC-단독 제제 단회 투여. 같은 날, 12시간 동안 푸로세미드 PK 검체 수집 + 24시간 동안 SNAC PK 검체 수집 (제 7-8일) ・제 8일: 로수바스타틴 단회 투여 + SNAC-단독 제제 단회 투여. SNAC-단독 제제를 제 9-11일에 1일 1회 투여 ・제 8-12일: 24시간 동안 SNAC PK 검체 수집 (제 8-9일) + 96시간 동안 로수바스타틴 PK 검체 수집 (제 8-12일) 3) 치료 기간 3 (방문 4-9): ・제 12-18일: 경구 세마글루티드 3mg, 1주일간 1일 1회 ・제 19-25일: 경구 세마글루티드 7mg, 1주일간 1일 1회 ・제 26-54일: 4주간 경구 세마글루티드 용량을 14mg/일로 증량 ・제 54일: 푸로세미드 + 경구 세마글루티드. 같은 날 푸로세미드에 대해 PK 검체 수집. ・제 55일: 로수바스타틴 + 경구 세마글루티드. 세마글루티드에 대해 PK 검체 수집 (제 54-55일) ・제 55-59일: SNAC에 대해 PK 검체 수집 (제 54-55일 및 55-56일). 로수바스타틴에 대해 PK 검체 수집 (55-59)	・ 경구 세마글루티드 (항정 상태): 푸로세미드 총 노출 (AUC0-∞) 증가, 최대 농도 (Cmax) 감소 - 항정 상태 경구 세마글루티드와 병용 투여 시, 푸로세미드 총 노출 (AUC0-∞,furo) 및 최대 농도 (Cmax,furo)에 대해 '무효' 기준에 도달하지 않음 (AUC0-∞,furo에 대해서는, 경구 세마글루티드 병용/병용하지 않은 경우의 추정 치료비 = 1.28 [1.16; 1.42]90% CI, Cmax,furo에 대해서는 0.66 [0.53; 0.82]90% CI). • SNAC-단독 제제 (단회 투여): 푸로세미드 AUC0-∞는 영향을 받지 않으나, 최대 농도 (Cmax)는 약간 감소 (로수바스타틴) • 경구 세마글루티드 (항정 상태): 로수바스타틴 총 노출 (AUC0-∞) 및 최대 농도 (Cmax) 모두 증가 - 항정 상태 경구 세마글루티드와 병용 투여 시, 푸로세미드 총 노출 (AUC0-∞,rosu) 및 최대 농도 (Cmax,rosu)에 대해 '무효' 기준에 도달하지 않음 (AUC0-∞,rosu에 대해서는, 경구 세마글루티드 병용/병용하지 않은 경우의 추정 치료비 = 1.41 [1.24; 1.60]90% CI, Cmax,rosu에 대해서는 1.10 [0.94; 1.28]90% CI). • SNAC-단독 제제 (단회 투여): 로수바스타틴 총 노출 (AUC0-∞) 및 최대 농도 (Cmax)는 영향없음 - SNAC 단독 제제와 병용 투여 시, 푸로세미드 총 노출 (AUC0-∞,rosu) 및 최대 농도 (Cmax,rosu)에 대해 '무효' 기준에 도달함 (AUC0-∞,rosu에 대해서는, SNAC 단독 제제를 병용/병용하지 않은 경우의 추정 치료비 = 0.97 [0.91; 1.02]90% CI, Cmax,rosu에 대해서는 0.92 [0.82; 1.02]90% CI). ・ 전반적으로, 경구 세마글루티드의 AE 및 내약성 프로파일은 이전의 안전성 소견 및 예상되는 GLP-1 RA 약물 계열 효과와 일치했다.

• 사전에 명시된 무효 범위에 기반한 통계분석 결과, 경구용 세마글루티드를 다른 경구용 약물과 병용 투여했을 때(즉 동시에 복용하였음) 다음 사항이 드러났다.

- 리시노프릴, S-와파린과 R-와파린, 디곡신, 에틸렌에스트라디올 및 레보노르게스트렐에서 AUC 및 Cmax에 미치는 영향이 관찰되지 않았다.
- AUC가 증가하였으나 Cmax에 미치는 영향은 없었던 것이 메트포르민(+32%) 및 레보티록신(+33%)에서 관찰되었다.
- AUC가 증가하였고(+28%) Cmax가 감소하였던 것(-34%)이 푸로세미드에서 관찰되었다.
- AUC(+41%)와 Cmax(+10%)가 모두 증가하였던 것이 로수바스타틴에서 관찰되었다.

• 메트포르민, 푸로세미드 및 로수바스타틴의 넓은 치료 지수에 기반하였을 때 노출에 있어서 변화의 크기는 임상적으로 유의한 것으로 여겨지지 않았다. 임상 현장에서 레보티록신을 단독으로 또는 다른 약물과 병용하여 사용할 경우 갑상선 파라미터를 모니터링 한다. 따라서 레보티록신과 동시에 경구용

세마글루티드로 환자를 치료할 경우 갑상선 파라미터를 모니터링 하는 것 또한 고려해야 한다.

- 통틀어 DDI 시험의 결과에 기반하였을 때 경구용 세마글루티드와 함께 복용하는 약물에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 일부 약동학시험에서 약력학인자도 평가되었으며, 본 임상시험은 SNAC의 QTc 영향을 평가하기 위함임. 용량결정 2상시험 결과 포함

1. [4247] 건강한 남성 시험대상자에서 심장 재분극에 대한 SNAC의 영향을 평가한 QTc 정밀 시험.					
1상	A 파트에, 총 36명 B 파트에, 총 48명	1.2, 2.4, 또는 3.6 g의 SNAC	세마글루티드를 주 1회 피하 주사 투여했다. 세마글루티드 치료는 0.25 mg으로 개시하고 각 용량 수준 (0.25 mg, 0.50 mg, 1.0 mg, 1.5 mg)에서 4주 동안 주 1회 주사하여 1.5 mg까지 증량함 목시플록사신은 방문 2 및 11에서 QT 분석 민감도 평가를 위해 단회 경구투여	**QT 분석** (세 가지의 치료 용량을 초과하는 SNAC 용량의 안전성 및 내약성을 평가)	1) 본 시험은 음성 TQT/QTc 임상시험이었다. SNAC 치료는 수용 불가능한 QTcF 간격의 연장을 유발하지 않았다. 2) SNAC 농도와 QTcF 간격 간에 노출-반응 관계는 나타나지 않았다. 3) QTcP 간격, 심박수, PR 간격, QRS군 기간 또는 비보정 QT 간격에 있어 SNAC 및 위약 치료 간에 관련된 차이는 나타나지 않았다. 4) AUC0-12h,SNAC,SD 는 SNAC 용량이 증가함에 따라 용량 비례적으로 증가. 5) Cmax,SNAC,SD 는 SNAC 용량이 증가함에 따라, 용량 비례적인 수준 미만으로 증가했다. 6) 평가된 5가지의 SNAC 대사체의 tmax,SD는 3.6 g SNAC 투여 후 5 시간 이내였으며, 5가지 대사체의 기하 평균 t½,SD 는 2.6-4.0 시간의 범위를 나타냈다. 7) SNAC 투여 후 안전성 또는 내약성 우려는 확인되지 않았다.
2. [3790] 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 oral semaglutide의 투여범위, 증량 및 유효성을 확인하기 위한 다회 용량 시험					
2상	총 9개 투여군 (482명)	1. Sema tablets once-daily: 2.5 mg for 26 weeks (2.5 mg) 2. Semae tablets once-daily: 2.5 mg for 4 weeks, then 5 mg for 22 weeks (5 mg) 3. Sema tablets once-daily: 5 mg for 4 weeks, then 10 mg for 22 weeks (10 mg) 4. Sema tablets once-daily: 5 mg for 4 weeks, then 10 mg for 4 weeks, then 20 mg for 18 weeks (20 mg) 5. Sema tablets once-daily: 5 mg for 4 weeks, then 10 mg for 4 weeks, then 20 mg for 4 weeks, then 40 mg for 14 weeks (40 mg) 6. Sema tablets once-daily: 5 mg for 8 weeks, then 10 mg for 8 weeks, then 20 mg for 8 weeks, then 40 mg for 2 weeks (40 mg S) 7. Semag tablets once-daily: 5 mg for 2 weeks, then 10 mg for 2 weeks, then 20 mg for 2 weeks, then40 mg for 20 weeks (40 mg F) 8. Placebo tablets once-daily for 26 weeks 9. Sema injections once-weekly: 0.25 mg for 4 weeks, then 0.50 mg for 4 weeks, then 1.0 mg for 18 weeks (1.0 mg) 식사와 운동 및/또는 메트포르민에 실패한 T2D 환자를 대상으로 위약과 s.c. semaglutide 1.0 mg 와 SNAC+oral semaglutide (2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg 및 40 mg)를 투여하여 유효성과		

		안정성을 비교한 무작위 배정, 부분적으로 눈가림된, 용량 범위, 용량 증량, 다기관 26 주 임상시험이었다. 또한 이 시험은 oral semaglutide으로 3개의 용량 증량 계획(표준, 천천히, 빠름)의 안전성과 내약성을 비교하였다; 모든 3개의 증량 계획으로 유지용량은 40 mg이었다. 이 데이터는 다음과 같은 결론을 뒷받침한다. • HbA1c로 측정한 혈당조절은 모든 oral semaglutide 용량으로 개선되었다. week 26에서 위약으로 보정된 HbA1c의 감소는 모든 oral semaglutide 용량에 대해 용량 의존적이었으며 통계적으로 유의하였다(range -0.40% to -1.60%). 7% 미만의 HbA1c 목표를 달성한 피험자의 비율은 위약보다 모든 oral semaglutide 용량에서 유의하게 더 컸다. • HbA1c 감소는 FPG, HOMA-IR, HOMA-B를 포함한 혈당 관련 파라미터의 유의하고 일관되고 유익한 변화를 동반했다. • 모든 oral semaglutide 용량에서 체중 감소를 보였다. week 26에서 위약으로 보정된 체중감소는 용량의존적(범위 0.88 kg to -6.98 kg)이며 10 mg 이상의 oral semaglutide에 대해 통계적으로 유의했다. 체중 감소에 대한 효과와 일치하여, 허리둘레와 BMI감소에서도 볼 수 있듯이 oral semaglutide는 신체 구성에 긍정적인 치료 효과를 나타내었으며 위약에 비해 10mg 이상의 oral semaglutide로 유의하게 개선되었다. • 전반적으로 oral semaglutide는 안전하고 내약성을 보였으며 oral semaglutide에 대해 예기치 못한 안전성 문제가 확인되지 않았다 • AEs를 보인 환자의 비율과 AEs의 수는 oral semaglutide의 용량이 증가함에 따라 증가하는 경향을 보였으며 위약과 비교하여 10mg 이상의 oral semaglutide에서 높았다. 위약과의 차이는 주로 메스꺼운, 설사 및 구토를 보고하는 oral semaglutide 10mg 이상을 투여받은 피험자의 비율이 높았 기 때문이었다; 이 사건은 주로 경증이거나 중등증이었다. AE로 인해 조기에 치료를 중단한 환자의 비율은 위약에 비해 oral semaglutide가 높았고 oral semaglutide 2.5mg, 5mg, 10mg 및 40mg S와 비교하여 oral semaglutide 20mg, 40mg 및 40mg F가 더 높았다; 이들 AE는 주로 위장관계 관련 AE였다. SAEs의 집단화는 보이지 않았고 보고된 SAEs는 모든 투여군에서 광범위한 preferred terms 를 다루었 다. • 저혈당과 관련하여 치료군간에 명백한 차이는 보이지 않았다. • 전반적으로, 다른 용량 증가 계획은 유사한 치료 효과를 제공했으나, 빠른 용량 증가 계획에서는 체중 감소가 느린 용량 증가 계획보다 현저히 더 컸다. 또한, 빠른 복용량 증가 계획은 느린 용량 증가 계획과 비교하여 더 많은 위장관계 AE를 동반했다. • 일반적으로 oral semaglutide 20mg 이상은 s.c. semaglutide 1.0 mg 과 비슷한 치료 효과와 유사한 안전성 프로파일을 나타냈다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 2상 용량결정(치료적 탐색) 1건(3790)
- 3상 치료적 확증시험: 3a 8건
  - PIONEER 2(4223) metformine 단독으로도 개선되지 않는 T2DM(HbA1C 7.0~10.5%)에서 활성대조약(SGLT-2i_empagliflozin®) 대비 리벨서스 (14mg) 병용요법 비교 시험
  - PIONEER 3(4222) OAD(Metformin and/or SU) 투여하나 T2DM(HbA1C 7~10.5%)에서 활성대조약(Sita) 대비 리벨서스 (3mg, 7mg, 14mg) 병용요법 비교 시험
  - PIONEER 4(4224) 1~2 OAD(Metformin and/or SGLT-2i_empagliflozin®) 투여하나 T2DM(HbA1C 7~9.5%)에서 리라글루티드 대비 리벨서스(14mg) 병용요법 비교시험
  - PIONEER 7(4257) 1~2 OAD(Metformin, SU, TZD, SGLT-2i)를 투여하나 T2DM(HbA1C 7.5~9.5%)에서 활성대조약(DDP-4i_sitagliptin®) 대비 리벨서스 (3mg, 7mg, 14mg) 병용요법 비교 시험
  - PIONEER 8(4280) 1~2 OAD(insuline and/or Metformin) 투여하나 T2DM(HbA1C 7~10.5%)에서 위약대비 세마글루티드시험
  - PIONEER 6(4221) 위약대비 심혈관 (주요사건)영향 CVOT 시험
  - PIONEER 9(4281) 약물치료 경험이 없는 또는 한 개의 OAD(Metformin, SU, glinide, α-GI, DPP-4

inhibitor or SGLT2 inhibitor)로 조절안되는 T2DM (HbA1C 7~9.5%)에서 리라글루티드대비 병용요법(3mg, 7mg, 14mg) 비교 시험

- PIONEER 10(4282) 한 개의 OAD(Metformin, sulfonylurea, glinide, thiazolidinedione, α-GI; α-glucosidase inhibitor or SGLT2 inhibitor)으로 조절안되는 T2DM (HbA1C 7~9.5%)에서 둘라글루티드 대비 리벨서스 병용요법(3mg, 7mg, 14mg) 비교시험

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[PIONEER1 (3623)] 리벨서스 단일 요법
식이 및 운동 요법으로만 치료 받은 제 2형 당뇨를 동반한 대상자에서 경구 세마글루티드의 유효성 및 안전성을 평가한 26주, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험

- **목적**

(1차) 식이 및 운동 요법으로만 치료 받은 제 2형 당뇨를 동반한 대상자에서 세 가지 용량 수준 (3 mg, 7 mg 및 14 mg)의 1일 1회 경구 세마글루티드의 혈당 조절에 대한 효과를 1일 1회 위약 투여와 비교

(2차) 식이 및 운동 요법으로만 치료 받은 제 2형 당뇨를 동반한 대상자에서 세 가지 용량 수준 (3 mg, 7 mg 및 14 mg)의 1일 1회 경구 세마글루티드의 체중에 대한 효과를 1일 1회 위약 투여와 비교

식이 및 운동 요법으로만 치료 받은 제 2형 당뇨를 동반한 대상자에서 세 가지 용량 수준 (3 mg, 7 mg 및 14 mg)의 1일 1회 경구 세마글루티드의 안전성 및 내약성을 1일 1회 위약 투여와 비교

- **투여약물/투여용량/투여기간**

・1일 1회 경구 세마글루티드 정제 (3, 7 또는 14 mg)는 정제 당 300 mg의 SNAC를 함유하여 제형화됨. 모든 경구 세마글루티드 정제의 육안적 성상은 서로 그리고 경구 세마글루티드 위약 정제와도 동일함. 대상자들은 공복 상태에서 하루 중 첫 식사 30분 전에 물을 반 컵으로 1일 1회 시험약을 복용하도록 안내 받음.

・26주 동안 주 1회 경구 투여하였다.



- **유효성 평가변수**

일차 평가변수: 베이스라인에서 제 26주까지의 HbA_{1c} (당화 헤모글로빈) 변화량

・확증적 이차 평가변수:

- 베이스라인에서 제 26주까지의 체중 (kg) 변화. 보조적 이차 평가변수 베이스라인에서 제 26주까지의 공복 혈장 포도당 (FPG) 변화; 제 26주째 HbA_{1c} < 7.0% (53 mmol/mol) (예/아니요)

・보조적 이차 안전성 평가변수

- 보조적 이차 안전성 평가변수 투여 후 발생 이상반응 건 수 중증 또는 BG 확인된 증상성 저혈당 에피소드 건수

● **결과**

(유효성결과)

일차 평가변수 – HbA_{1c} 변화량

・경구 세마글루티드 3, 7 및 14 mg에서 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 보였다.
각 관심 모수에 대해, 제 26주째 베이스라인 대비 HbA1c 감소 정도는 경구 세마글루티드 (모든 용량)에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다.
위약 대비 추정 치료 차이
- 경구 세마글루티드 14 mg: -1.1 %-포인트 [-1.3; -0.9]95%CI
- 경구 세마글루티드 7 mg: -0.9 %-포인트 [-1.1; -0.6]95%CI
- 경구 세마글루티드 3 mg: -0.6 %-포인트 [-0.8; -0.4]95%CI

・위약으로 무작위 배정된 대상자에서 더 빈번하게 처방되는, 구제 요법의 교란 효과는 가정적 관심 모수에 대해 추정된 치료 효과에 포함되지 않는다. 따라서, 위약 대비 추정된 경구 세마글루티드의 HbA1c에 대한 치료 효과는 치료 방침 관심 모수에서 가정적 관심 모수에 비해 더 적었다.

확증적 이차 평가변수 – 체중 변화

・26 주차에서 기준선으로부터의 체중은 경구 세마글루티드에서 위약 대비 통계적으로 유의한 감소를 보였다.
- 경구 세마글루티드 14 mg: -2.3 kg [-3.1; -1.5]95%CI
- 경구 세마글루티드 7 mg: -0.9 kg [-1.9; 0.1]95%CI
- 경구 세마글루티드 3 mg: -0.1 kg [-0.9; 0.8]95%CI

기타 보조적 이차 평가변수

・HbA1c에 있어 위약에 대한 경구 세마글루티드의 우월성은 혈당 조절 및 포도당 대사와 관련된 이차 유효성 평가변수에 의해 확증되었다.

・경구 세마글루티드 (3, 7 및 14 mg)는 위약과 비교 시 통계적으로 유의한 FPG, SMPG 수치 및 HOMA-B (β-세포 기능)의 개선을 보였다.

・경구 세마글루티드는 위약과 비교 시 통계적으로 유의한 공복 인슐린, 프로인슐린, 글루카곤 및 C-펩티드 수치 및 HOMA-IR (인슐린 저항성) 및 7-점 SMPG 평균 수치 및 평균 식후 증가분의 개선과 관련되었다.

・체중에 있어 위약에 대한 경구 세마글루티드 14 mg의 우월성은 체중 관련 이차 유효성 평가변수를 통해 확증되었다.

・경구 세마글루티드 7 및 14 mg는 BMI (각각 -0.3 및 -0.9 kg/m2) 및 허리 둘레 (각각 -1.1 및 -3.0 cm)의 (위약 대비) 통계적으로 유의한 감소와 관련되었다.

・경구 세마글루티드에서 CRP 수치 감소, 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 중성지방 수치 개선을 보였다.

(안전성 결과)

이상반응

- AE를 경험한 대상자 비율은 경구 세마글루티드 및 위약: 경구 세마글루티드 3 mg: 57.7%, 7 mg: 53.1% 및 14 mg: 56.6%; 위약: 55.6%
- 대부분의 이상반응은 경미 또는 중등도의 중증도를 나타냄. 일부 대상자는 중증 이상반응을 경험.
- 경구 세마글루티드 및 위약 투여로 SAE를 보고한 대상자 비율은 낮았으며, 투여군 간 유사했다; 특정 이상반응 유형에 집중되지 않음:
- 경구 세마글루티드 7 mg 및 14 mg 투여군에서 경구 세마글루티드 3 mg 또는 위약 투여군에 비해 AE로 인한 시험약을 투여를 조기 중단한 대상자가 더 많았음; 이러한 차이는 GIAE에서 비롯됨:
- GIAE는 위약에 비해 경구 세마글루티드 치료 시 더 빈번하게 발생.
- 이러한 차이는 더 많은 오심, 구토, 설사, 변비 및 다양한 유형의 복통 및 불편감에서 비롯되었다.
- 오심 이상반응은 대부분 경미하고 일시적이었다.

기타 안전성 중점 영역 결과:

- 젖산 산증, 오용 및 남용, 또는 시험약을 통한 감염원의 의심되는 전파 사례는 없었다
- 신장 장애, 간 및 담낭 관련 장애, 췌장염, 심혈관계 장애, 신생물, 당뇨병 망막 병증, 면역원성, 과량 투여 또는 투약 오류에 있어, 경구 세마글루티드에 대한 어떠한 안전성 실마리 정보도 시사되지 않았다.
- 경구 세마글루티드 (모든 용량)에서 위약에 비해 더 많은 비율의 대상자가 드문 이상반응을 보고함 드문 이상반응은 케이스 레벨 수준에서 상세하게 평가되었고, 어떠한 안전성 우려도 유발하지 않았다.
- 저혈당 에피소드는 위약에 비해 경구 세마글루티드 치료 시 약간 더 빈번하게 발생.

임상 실험실 평가

- 경구 세마글루티드 치료로 아밀라제 및 리파아제의 용량 의존적인 상승이 유발되었고, 이는 위약 대비 통계적으로 유의하였다.
- 기타 실험실 매개 변수의 변화는 관찰되지 않았다.
- 경구 세마글루티드는 락트산 수치를 증가시키지 않았고, 경구 세마글루티드 및 위약 간에 차이는 없었으며, SNAC 노출 및 병발하는 락트산 수치 사이에 상관 관계는 없었다.

항-세마글루티드 항체:

- 세 명의 대상자에서 항-세마글루티드 항체가 발현됨 (3 mg 용량에서 2명, 7 mg 용량에서 한 명). 3명의 대상자 모두가 정상 (native) GLP-1에 교차 반응하는 항체에 대해서도 양성을 보였다. 한 명의 대상자는 항-세마글루티드 중화 항체에 대해서도 양성을 보였다. 3명의 대상자 중에서 GLP-1에 대해 시험관내 중화 효과를 보이는 교차 반응 항체에 대해 양성을 보인 대상자는 없었다.

활력 징후

- 경구 세마글루티드 치료로 소폭의 혈압 감소 (SBP: 4-5 mmHg 및 DBP: 1 mmHg) 및 약간의 맥박수 증가 (0-3 회/분)이 유발되었다. 이러한 변화는 위약에서 관찰된 변화와 통계적으로 다르지 않았다.
- ECG 결과에 있어 경구 세마글루티드 및 위약 간에 차이가 없음.

신체 검사

- ‘비정상, 임상적으로 유의한’ 신체 검사 결과 또는 ’비정상, 임상적으로 유의한’으로의 변화 (베이스라인 시점부터 제 26주까지)를 보인 대상자 비율은 신체 계통에 걸쳐 낮았고, 치료군간 차이를 보이지 않았다.

결론

- 본 단일 요법 임상시험을 통해, 시험 등록 시점에 식이 및 운동 요법으로만 치료 중이었던 제 2형 당뇨를 동반한 대상자에서 26주 후 혈당 조절 개선에 있어 경구 세마글루티드 (3, 7 및 14 mg) 의 위약에 대한 우월성 및 체중 감소에 있어 (14 mg 용량에 한해) 우월성이 확인되었다.
- 26주 간의 경구 세마글루티드 3 mg, 7 mg 및 14 mg의 치료는 위약과 비교 시, 안전하고 내약성이 양호했다. 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 프로파일과 일치했다.

[PIONEER 2(4223)] 제 2형 당뇨를 동반한 대상자에서 경구 세마글루티드의 유효성 및 안전성을 엠파글리플로진과 비교한 52주, 무작위배정, 공개 라벨, 활성 대조 시험

- **목적**

(1차) T2D를 동반한 대상자에서 메트포르민과 병용하여 투여한, 14 mg의 경구 세마글루티드 vs 5 mg 엠파글리플로진 1일 1회 투여의 혈당 조절 효과를 비교

(2차) T2D를 동반한 대상자에서 메트포르민과 병용하여 투여한, 14 mg의 경구 세마글루티드 vs 5 mg 엠파글리플로진 1일 1회 투여의 체중에 대한 효과를 비교

T2D를 동반한 대상자에서 메트포르민과 병용하여 투여한, 14 mg의 경구 세마글루티드 vs 5 mg 엠파글리플로진 1일 1회 투여의 안전성 및 내약성을 비교

- **대상환자 및 환자수**

· 총 816명의 시험대상자를 무작위 배정하도록 계획했다. 1122명을 스크리닝하고, 822명이 무작위 배정되었다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

· 1일 1회 경구 세마글루티드 정제 (3, 7 및 14 mg)는 정제 당 300 mg의 SNAC를 함유하여 제형화되었다. 대상자들은 공복 상태에서 하루 중 첫 식사 30분 전에 물을 반 컵으로 1일 1회 시험약을 복용하도록 안내 받음. 1일 1회 경구 세마글루티드 14 mg는 표준 배경 치료인 메트포르민과 병용 투여되었다.

· 52주, 경구 투여하였다.



- **유효성 평가변수**

· 일차 평가변수: 베이스라인에서 제 26주까지의 HbA1c (당화 헤모글로빈) 변화량

· 확증적 이차 평가변수: 베이스라인에서 제 26주까지의 체중 (kg) 변화.

· 혈당 조절과 관련된 보조적 이차 평가변수 (공복 혈장 포도당 [FPG], 자가 측정 혈장 포도당 [SMPG]), 공복 C-펩티드, 공복 인슐린, 공복 프로-인슐린, 공복 글루카곤, HOMA-IR, HOMA-B, HbA1c 목표 및 복합 평가변수 달성 여부, 추가 혈당강하제 투여까지 걸린 시간), 체중 (체질량 지수 [BMI], 허리둘레, 체중 감소 목표 여부), 공복 지질 및 C-반응성 단백질

· 보조적 이차 안전성 평가변수

- 보조적 이차 안전성 평가변수 투여 후 발생 이상반응 (TEAE) 건수, 중증 또는 BG-확인된 증상성 저혈당 에피소드 건수, 활력 징후 (SBP, DBP, 맥박수), 실험실 매개변수 (아밀라제, 리파아제, 락트산), 항 세마글루티드 항체, ECG 평가, 신체 검사 및 안과 검사 범주

- **결과**

(유효성결과)

일차 평가변수 - HbA_{1c} 변화량

제 26주째 베이스라인 대비 HbA1c의 변화 (일차 평가변수)

- 메트포르민으로 조절이 불충분한 대상자에서, 경구 세마글루티드 14 mg의 엠파글리플로진 25 mg 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 보였다.

제 52주째 베이스라인 대비 HbA1c의 변화 (보조적 이차 평가변수)

- HbA1c에 대한 예상 치료 효과는 경구 세마글루티드 14 mg에서 엠파글리플로진 25 mg 에 비해 더 큰 것으로 나타났다.

혈당 조절과 관련된 기타 유효성 평가변수 (보조적 이차 평가변수)

- HbA1c에 있어, 경구 세마글루티드 14mg의 엠파글리플로진 25 mg에 대한 우월성은 혈당 조절과 관련된 이차 평가 변수를 통해 뒷받침되었다.
- 공복 혈장 포도당은 경구 세마글루티드 14 mg 투여군에서 엠파글리플로진 25 mg과 유사하게 감소했다. 통계적으로 유의한 치료 차이는 확인되지 않았다.
- 경구 세마글루티드 14 mg는 엠파글리플로진 25 mg에 비해 7-점 SMPG 평균 수준 및 7-점 SMPG 평균 식후 증가분을 통계적으로 유의하게 개선시켰다. 7-점 SMPG 평균 식후 증가분은 제 52주째에 경구 세마글루티드 14 mg으로 통계적으로 유의하게 감소하였다.
- 공복 글루카곤, 공복 C-펩티드, 공복 인슐린 및 HOMA-B는 경구 세마글루티드 14 mg로 엠파글리플로진 25 mg에 비해 통계적으로 유의하게 더 개선되었다. HOMA-IR는 엠파글리플로진 25 mg에 유리하게 통계적으로 유의하게 개선되었다. 공복 프로 인슐린에 있어 치료 차이는 없었다.

확증적 이차 평가변수 - 체중 변화

제 26주째의 베이스라인 대비 체중 (kg) 변화 (확증적 이차 평가 변수)

- 체중 감소에 있어 경구 세마글루티드 14 mg의 엠파글리플로진 25 mg 대비 우월성이 확인되지 않았다.

제 52주째의 베이스라인 대비 체중 (kg) 변화 (보조적 이차 평가 변수)

- 체중에 대한 예상 치료 효과는 가정적 관심 모수에 한해, 경구 세마글루티드 14 mg에서 엠파글리플로진 25 mg 대비 더 큰 것으로 나타났다.
- 경구 세마글루티드 14 mg 및 엠파글리플로진 25 mg 치료로 체중 감소가 유발되었다.

기타 체중 관련 평가변수 (보조적 이차 평가변수)

- 경구 세마글루티드 14 mg가 엠파글리플로진 25 mg에 비해 ≥5%의 체중 감소에 도달한 대상자 비율이 통계적으로 유의하게 더 높았다.
- 제 26주째 허리 둘레는 경구 세마글루티드 14 mg에 더 유리하게 통계적으로 유의하게 감소했다 (제 52주째에는 그렇지 않음)
- 체중 (%) 및 BMI 변화에 대해 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.

기타 보조적 이차 평가변수

- 공복 혈중 지질은 경구 세마글루티드 14 mg 치료로 베이스라인 대비 전반적으로 개선됨. 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤에서 통계적으로 유의한 개선이 확인됨. VLDL 콜레스테롤 및 중성 지방에서 치료 차이는 나타나지 않았다. HDL-콜레스테롤은 엠파글리플로진 25 mg에 유리하게 통계적으로 유의하게 더 개선되었다.
- C-반응성 단백질 (CRP) 수치는 경구 세마글루티드 14 mg에 유리하게 통계적으로 유의하게 감소했다.
- SF-36v2 (급성 버전)에서, 전반적 건강 영역 점수, 사회적 기능 영역 점수, PCS 점수, 역할-신체 영역 점수 및 CoEQ에서 베이스라인 대비 경구 세마글루티드 14 mg에 통계적으로 유의하게 더 컸다.

(안전성 결과)

· 본 52-주 시험에서, T2D 대상자에서의 1일 1회 경구 세마글루티드 14 mg 치료는 1일 1회 엠파글리플로진 25 mg과 비교하여 대체로 안전하고, 내약성이 양호했다. 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 프로파일과 일치했다.

이상반응

· AE를 보고한 대상자 비율은 세마글루티드 및 엠파글리플로진 25 mg에서 유사하였다.
· 대부분의 이상반응은 경미 또는 중등도의 중증도를 나타냄. 일부 대상자는 중증 이상반응을 경험하였다.
· 중대한 이상반응을 경험한 대상자 비율은 경구 세마글루티드 14 mg 및 엠파글리플로진 25 mg에서 유사했고, 이러한 이상반응은 특정 이상반응 유형에 집중되지 않고, 다양한 선호 용어 및 기관계 분류에 분포하였다,
· 한 명의 엠파글리플로진 25 mg 투여군 대상자가 제 268일에 사망하였다(원인 불명의 사망).
· 엠파글리플로진 25 mg에 비해 경구 세마글루티드 14 mg에서 더 많은 대상자들이 이상반응로 인해 시험약 투여를 조기 중단했다. 이러한 차이는 위장관계 이상반응에서 비롯되었다.
· 경구 세마글루티드 14 mg에서 엠파글리플로진 25 mg에 비해 더 많은 대상자가 위장관계 이상반응을 보고했다. 이러한 차이는 더 많은 오심, 설사, 구토, 변비 및 다양한 복통 또는 불편감 이상반응에서 비롯되었다. 이중 오심이 가장 빈번했다 (19.8% (경구 세마글루티드) vs 2.4% (엠파글리플로진).  오심 이상반응은 대부분 경미 또는 중등도의 중증도였다.
· 엠파글리플로진 25 mg과 비교하여 경구 세마글루티드 14 mg으로 치료 받은 대상자에서 더 높은 비율로 신생물이 보고되었다. 신생물에 대한 상세 평가 결과, 안전성은 우려되지 않았다.
· 엠파글리플로진 25 mg과 비교하여 경구 세마글루티드 14 mg으로 치료 받은 대상자에서 당뇨성 망막병증 및 관련 합병증이 더 높은 비율로 보고되었다. 모든 사건은 중대하지 않았으며, 치료가 필요하지 않았다.
· 기타 안전성 중점 영역에서 치료군 간 차이는 없었다.

저혈당증

· 각 투여군에서 한 명의 대상자가 중증 저혈당 에피소드를 경험했다.

임상 실험실 평가

· 두 투여군 모두에서 아밀라제 및 리파아제가 통계적으로 유의하게 상승했다. 아밀라제에 대해서는 두 치료군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다
· 다른 실험실 매개 변수에서 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았다. SNAC 노출 및 병발하는 락트산 수치 사이에 상관 관계는 없었다.

활력 징후

· 혈압은 두 치료군 모두에서 제52주째에 감소하였다.

항-세마글루티드 항체:

· 두 명의 대상자가 각각 베이스라인 이후 항-세마글루티드 항체에 대해 양성 측정치를 보였다. 교차반응 항체 또는 GLP-1에 대해 시험관내 중화 효과를 보이는 교차 반응 항체에 대해 양성을 보인 대상자는 없었다.

ECG, 안과 검사 및 신체 검사

· ECG 결과에 있어 경구 세마글루티드 14 mg 및 엠파글리플로진 25 mg 간에 차이가 없었다. '비정상, 임상적으로 유의한' 안과 검사 결과 또는 '비정상, 임상적으로 유의한'으로의 변화 (베이스라인 시점부터 제 52주까지)를 보인 대상자 비율은 낮았고, 두 치료군간 차이를 보이지 않았다.

결론

· 메트포르민으로 조절이 불충분한 제2형 당뇨를 동반한 대상자에서의 본 활성 대조 시험에서 혈당 조절 개선에 있어 엠파글리플로진 25 mg에 대한 경구 세마글루티드 14 mg의 우월성이 확인되었으

며 (제 26주째), 체중 감소에 있어서는 그 우월성이 확인되지 않았다(제 26주째).

· 본 52-주 시험에서, 경구 세마글루티드 14 mg 치료는 엠파글리플로진 25 mg과 비교하여 안전하고 내약성이 양호했다. 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 프로파일과 일치하였다.

[PIONEER 3(4222)] 제 2형 당뇨를 동반한 대상자에서 경구 세마글루티드의 유효성 및 장기 안전성을 시타글립틴과 비교한 시험

- **목적**

(1차) T2D를 동반한 대상자에서 메트포르민 단독 또는 메트포르민 + SU와 병용하여 투여한, 세 가지 용량 수준 (3 mg, 7 mg 및 14 mg)의 1일 1회 경구 세마글루티드의 혈당 조절에 대한 효과를 1일 1회 시타글립틴 100 mg 투여와 비교

(2차) T2D를 동반한 대상자에서 메트포르민 단독 또는 메트포르민 + SU와 병용하여 투여한, 세 가지 용량 수준 (3 mg, 7 mg 및 14 mg)의 1일 1회 경구 세마글루티드의 체중에 대한 효과를 1일 1회 시타글립틴 100 mg 투여와 비교

T2D를 동반한 대상자에서 메트포르민 단독 또는 메트포르민 + SU와 병용하여 투여한, 세 가지 용량 수준 (3 mg, 7 mg 및 14 mg)의 1일 1회 경구 세마글루티드의 장기 안전성 및 내약성을 1일 1회 시타글립틴 100 mg 투여와 비교

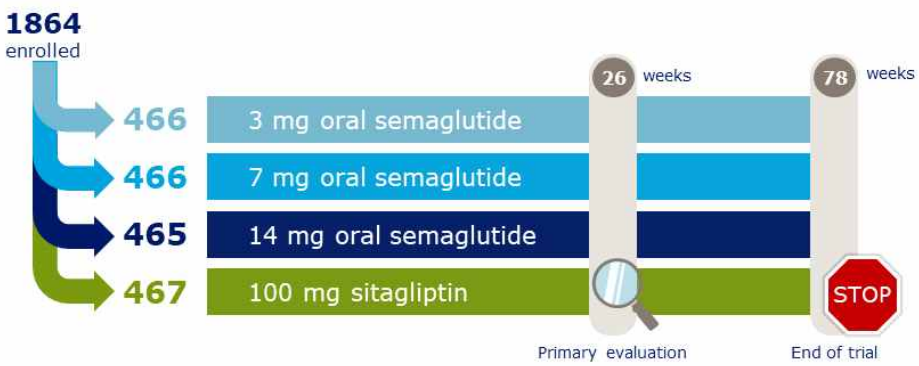
- **대상환자 및 환자수**

· 총 1860명의 대상자가 무작위배정을 위해 계획됨; 2463명을 스크리닝하여, 1864명이 무작위 배정되었고, 1861명이 시험약이 노출됨 (3명의 대상자는 무작위 배정되었지만, 시험약을 투여 받지는 않음). 총 94.3%의 대상자가 본 시험을 완료하였다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

· 1일 1회 경구 세마글루티드 정제 (3 mg, 7 mg 또는 14 mg)

· 78주. 경구 투여하였다.



- **유효성 평가변수**

· 일차 평가변수: 베이스라인에서 제 26주까지의 HbA1c 변화량

· 확증적 이차 평가변수: 베이스라인에서 제 26주까지의 체중 (kg) 변화

· 보조적 이차 평가변수: 베이스라인에서 제 52주 및 제 78주까지의 HbA1c 변화, 베이스라인에서 제 52주 및 제 78주까지의 체중 (kg) 변화, 혈당 조절 관련 평가 변수 (공복 혈장 포도당 [FPG] 및 자가 측정 혈장 포도당 [SMPG]), HbA1c 목표 및 복합 평가변수 달성 여부, 추가 혈당강하제 투여까지 걸린 시간), 체중 (체질량 지수 [BMI], 허리둘레, 체중 감소 목표 달성 여부) 및 공복 지질

· 보조적 이차 안전성 평가변수

- 보조적 이차 안전성 평가변수: 투여후 발생 이상반응 건수 및 중증 또는 혈당 (BG)-확인된 증상성 저혈당 에피소드 건수, 실험실 매개변수 (아밀라제 및 리파아제), 활력 징후 (SBP, DBP, 맥박수), 항 세마글루티드 항체 및 신체 검사

● **결과**

(유효성결과)

일차 평가변수 – HbA_{1c} 변화량

제 26주째 베이스라인 대비 HbA1c의 변화량

· 시타글립틴 100mg 대비, 경구 세마글루티드 7mg 및 14mg에서 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 보였다.

· 경구 세마글루티드 3mg의 경우, 시타글립틴 100mg 대비 비열등성이 확인되지 않았고, HbA1c의 감소는 경구 세마글루티드 3mg에서 시타글립틴 100mg와 비교 시 통계적으로 유의하게 더 적었다.

제 52주 및 78주째 베이스라인 대비 HbA1c의 변화 (보조적 이차 평가변수)

· HbA1c에 대한 예상 치료 효과는 경구 세마글루티드 7mg (제 52주) 및 14 mg (제52주 및 78주째)에서 시타글립틴 100mg에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 것으로 나타났다.

· 가정적 관심 모수에 대해, 추정된 HbA1c 감소는 경구 세마글루티드 7 mg 및 14 mg 두 가지 모두에서 시타글립틴 100mg과 비교하여 제 78주까지 지속되었다.

혈당 조절과 관련된 기타 유효성 평가변수 (보조적 이차 평가변수)

· HbA1c 에 있어, 경구 세마글루티드 7mg 및 14mg의 시타글립틴 100 mg 대비 우월성은 혈당 조절과 관련된 이차 평가 변수를 통해 뒷받침되었다.

· 경구 세마글루티드 7 mg 및 14 mg로 시타글립틴 100mg에 비해 더 많은 대상자가 ADA (<7.0 %) 및 AACE (≤6.5 %) HbA1c 치료 목표에 도달했다.

· 경구 세마글루티드 7 mg 및 14 mg 투여군에서 시타글립틴 100mg에 비해 구제 약물 요법을 포함하는 추가 혈당강하제 투여를 시작한 대상자가 더 적었다.

· 전체적으로, 경구 세마글루티드 7 mg 및 14 mg 투여군에서 시타글립틴 100mg에 비해 제26주째에 포도당 대사 수준 (FPG 및 7-점 SMPG 평균)을 통계적으로 유의하게 개선시켰고, 경구 세마글루티드 14 mg에서 이러한 효과가 제 78주까지 지속되었다. 식후 식사에 걸친 SMPG의 증가분에 있어서는 유의한 변화가 없었다.

확증적 이차 평가변수 – 체중 변화

· 제 26주째 베이스라인 대비 체중 감소는 경구 세마글루티드 3 mg, 7 mg 및 14 mg에서 시타글립틴 100mg 대비 통계적으로 유의하게 더 컸다.

· 체중에 대해 추정된 치료 효과는 경구 세마글루티드 3 mg, 7 mg 및 14 mg에서 시타글립틴 100mg 대비 통계적으로 유의하게 더 컸다.

기타 체중 관련 평가변수 (보조적 이차 평가변수)

· 시험 기간 동안 경구 세마글루티드 7 mg 및 14 mg으로 시타글립틴 100 mg에 비해 더 높은 비율의 대상자가 ≥5% 또는 ≥10%의 체중 감소를 달성하였다.

· 추정 평균 BMI 및 체중(%)은 제 78주까지 모든 경구 세마글루티드 용량에서 시타글립틴 100 mg에 비해 베이스라인 대비 통계적으로 유의하게 감소했다.

· 평균 허리 둘레는 경구 세마글루티드 7 mg 및 14 mg용량에서 시타글립틴 100 mg에 비해 베이스라인 대비 통계적으로 유의하게 감소했고, 이는 제 78주까지 유지되었다.

기타 보조적 이차 평가변수

- 공복 혈액 지질 프로파일이 경구 세마글루티드 7 mg (LDL- 및 총 콜레스테롤) 및 14 mg (중성지방, LDL-, VLDL- 및 총 콜레스테롤)에서 시타글립틴 100 mg에 비해 제26주째 베이스라인 대비 개선되었다. 그러나 이러한 효과는 제78주까지 지속되지 않았다.

(안전성 결과)

- 78주간의 제3a상 시험에서, 경구 세마글루티드 (3 mg, 7 mg 또는 14 mg) 또는 시타글립틴 100 mg의 1일 1회 치료는 T2D를 동반한 대상자에서 메트포르민 (+/- SU)과 병용 시, 안전하고 내약성이 우수하였다. 경구 세마글루티드의 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 프로파일과 일치하였다.

이상반응

- 치료군에 걸쳐 유사한 수준의 대상자 비율에서 AE가 보고되었다,
- 대부분의 AE는 중대하지 않았고, 경미 또는 중등도의 중증도를 보였다.
- 중대한 AE가 경구 세마글루티드 7 mg 및 14 mg를 투여 받은 대상자에서 낮은 비율로 보고되었다.
- 13명의 대상자가 시험 기간 중 사망 EAC-확인된 사망 원인 또는 시험자 보고 용어에 있어 경향은 관찰되지 않았다.
- 경구 세마글루티드 14 mg 투여군에서 더 많은 대상자가 AE로 인해 시험약 투여를 조기 중단하였다. 이러한 차이에는 더 많은 대상자가 위장관계 AE로 인한 시험약을 조기 중단한 사실이 반영되었다.
- 경구 세마글루티드 14 mg에서 다른 세 가지 치료에 비해 더 많은 대상자가 위장관계 AE를 보고하였다. 가장 흔히 보고된 위장관계 AE는 오심, 설사 및 구토였다
- 경구 세마글루티드 투여군에서 오심 및 구토 빈도는 용량 의존적으로 증가하는 것으로 나타났다.
- 대부분의 오심 및 구토 이상반응은 중대하지 않았고, 경미 - 중등도의 중증도를 보였다.
- 담낭 관련 사건, EAC-확인된 급성 신손상 및 EAC-확인된 급성 췌장염은 드물게 발생했고, 4가지 치료군에 걸쳐 균일하게 분포하였다.
- EAC-확인된 심혈관계 사건은 경구 세마글루티드 및 시타글립틴 간에 전반적으로 균형을 이루었다.
- AC-확인된 악성 종양은 경구 세마글루티드 및 시타글립틴 간에 전반적으로 균형을 이루었다.
- 피부암은 경구 세마글루티드에서 조금 더 많이 보고됨: 경구 세마글루티드 3 mg (2건), 7 mg (5건) 및 14 mg (0건); 시타글립틴 100 mg (1건). 8건의 암 모두에, 교란 인자가 존재했다.
- 악성 흑색종은 보고되지 않았다.
- 당뇨성 망막 병증 및 관련 합병증: 치료군에 걸쳐 유사한 수준의 대상자 비율에서 보고되었다.

저혈당 에피소드

- 5명의 대상자에서 5건의 중증 저혈당증이 보고됨.
- 최소 1건의 중증 또는 BG-확인된 증상성 저혈당 에피소드를 경험할 위험은 경구 세마글루티드 3 mg에서 시타글립틴 100 mg에 비해 통계적으로 유의하게 유리했지만, 경구 세마글루티드 7 mg 및 시타글립틴 100 mg 이나 경구 세마글루티드 14 mg 및 시타글립틴 100 mg 간에는 그렇지 않았다.
- 치료군에 걸쳐, 중증 또는 BG-확인된 증상성 에피소드를 보고한 환자 비율은 메트포르민 + SU 배경 요법을 받은 대상자에서 (8.8−15.5%) 메트포르민 단독 배경 요법을 받은 대상자 (0.4−2.4%)에 비해 더 높았다.

임상 실험실 평가

- 아밀라제 및 리파아제 평균 증가는 경구 세마글루티드 3 mg에서 시타글립틴 100 mg에 비해 통계적으로 유의하게 더 낮음.
- 아밀라제 및 리파아제 평균 증가는 경구 세마글루티드 14 mg에서 시타글립틴 100 mg에 비해 통계적으로 유의하게 더 높음.

· 실험실 매개 변수(eGFR, 간 매개변수, 칼시토닌 및 크레아틴 키나제)는 변화를 보이지 않았다.

활력 징후

· 수축기 혈압 감소 폭이 경구 세마글루티드 7 mg 및 14 mg에서 시타글립틴 100 mg에 비해 통계적으로 유의하게 더 큼. 이완기 혈압 변화는 두 군간 통계적으로 차이가 없었다.

· 맥박수 증가 폭이 경구 세마글루티드 7 mg 및 14 mg에서 시타글립틴 100 mg에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다.

항-세마글루티드 항체:

6명의 대상자에서 최소 1회의 경구 세마글루티드 노출 후 항-세마글루티드 항체가 발현되었다(경구 세마글루티드 3 mg (1명), 7 mg (2명) 및 14 mg (3명)).

· 이들 중, 2명의 대상자는 정상 (native) GLP-1에 교차 반응하는 항체에 대해서도 양성을 보였다.

· 6명의 대상자 중에서 GLP-1에 대해 시험관내 중화 효과를 보이는 교차 반응 항체 또는 항-세마글루티드 중화 항체에 대해 양성을 보인 대상자는 없었다.

신체 검사

· '비정상, 임상적으로 유의한' 신체 검사 결과 또는 '비정상, 임상적으로 유의한'으로의 변화 (베이스라인 시점부터 제 78주까지)를 보인 대상자 비율은 낮았고, 치료군간 차이를 보이지 않았다.

결론

· 본 시험을 통해 시험 등록 시점에 메트포르민 (+/- SU)로 치료 중이었던 T2D 대상자에서, 26주 치료 후 혈당 조절 개선 및 체중 감소에 있어 세마글루티드 7 mg 및 14 mg의 시타글립틴 100 mg에 대한 우월성이 확인됨. HbA1c 감소에 있어 경구 세마글루티드 3 mg의 시타글립틴 100 mg에 대한 비열등성은 확인되지 않았다. 시타글립틴 100 mg 대비 혈당 조절 개선은 경구 세마글루티드 7 mg에서 제52주까지, 경구 세마글루티드 14 mg에서 제78주까지 지속됨. 시타글립틴 100 mg 대비 체중 감소는 모든 경구 세마글루티드 용량에서 제78주까지 지속되었다.

· 78주 간의 경구 세마글루티드 3 mg, 7 mg 및 14 mg의 치료는 안전하고 내약성이 양호했다. 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 프로파일과 일치하였다.

[PIONEER 4(4224)] 제 2형 당뇨를 동반한 대상자에서 경구 세마글루티드 vs 리라글루티드 vs 위약의 유효성 및 안전성을 비교한 52주, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 및 위약 대조 시험

- **목적**

52주에 메트포르민 +/- SGLT-2 억제제 요법으로 조절이 불충분한 T2D를 동반한 대상자에서 위약 및 리라글루티드 1.8 mg과 세마글루티드 14 mg의 혈당 조절 및 체중 비교

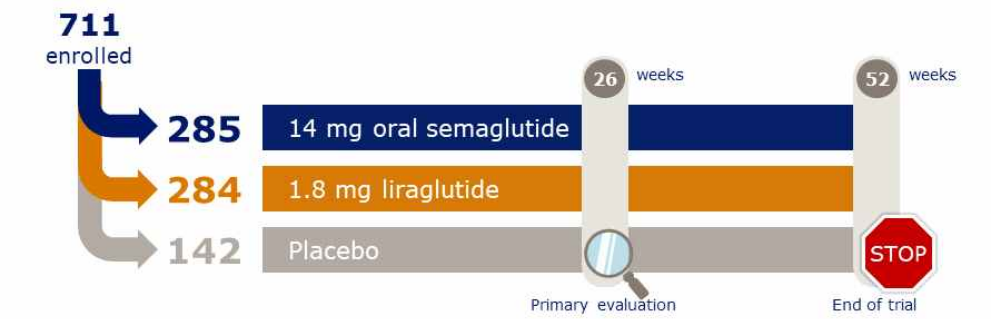
- **대상환자 및 환자수**

· 총 690명의 시험대상자를 무작위 배정하도록 계획했다. 950명을 스크리닝하고, 711명이 무작위 배정되었다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

· 1일 1회 경구 세마글루티드 정제 (3, 7 및 14 mg)는 정제 당 300 mg의 SNAC를 함유하여 제형화됨. 대상자들은 공복 상태에서 하루 중 첫 식사 30분 전에 물을 반 컵으로 1일 1회 시험약을 복용하도록 안내받음. 1일 1회 경구 세마글루티드 14 mg는 표준 배경 치료인 메트포르민과 병용 투여되었다.

· 30주. 피하로 주사를 투여하였다.



• **유효성 평가변수**

- 일차 평가변수: 베이스라인에서 제 26주까지의 HbA1c (당화 헤모글로빈) 변화량
- 확증적 이차 평가변수: 베이스라인에서 제 26주까지의 체중 (kg) 변화.
- 혈당 조절과 관련된 보조적 이차 평가변수 (공복 혈장 포도당 [FPG], 자가 측정 혈장 포도당 [SMPG]), HbA1c 목표 및 복합 평가변수 달성 여부, 추가 혈당강하제 투여까지 걸린 시간), 체중 (체중 변화 (%), BMI, 허리둘레, 체중 감소 목표 달성 여부), 및 공복 지질
- 보조적 이차 안전성 평가변수
  - 보조적 이차 안전성 평가변수 투여 후 발생 이상반응 (TEAE) 건수, 중증 또는 BG-확인된 증상성 저혈당 에피소드 건수, 활력 징후 (SBP, DBP, 맥박수), 실험실 매개변수 (아밀라제, 리파아제), 항 세마글루티드 항체, ECG 평가, 신체 검사 및 안과 검사 범주.

• **결과**

(유효성결과)

일차 평가변수 – HbA_{1c} 변화량

제 26주째 베이스라인 대비 HbA1c의 변화 (일차 평가변수)

- HbA1c 감소에 있어, 메트포르민 +/- SGLT-2 억제제로 조절이 불충분한 대상자에서 위약에 대한 경구 세마글루티드 14 mg의 우월성 및 리라글루티드 1.8 mg에 대한 경구 세마글루티드 14 mg의 비열등성이 모두 확인되었다.

제 52주째 베이스라인 대비 HbA1c의 변화 (보조적 이차 평가변수)

- HbA1c에 대한 예상 치료 효과는 경구 세마글루티드 14 mg에서 위약 및 리라글루티드 25 mg 에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 것으로 나타났다.

혈당 조절과 관련된 기타 유효성 평가변수 (이차 평가변수)

- 제 26주 및 52주째에. 경구 세마글루티드 14 mg로 위약 또는 리라글루티드 1.8 mg 에 비해 더 많은 대상자가 HbA1c 치료 목표 및 두 가지 복합 평가변수에 도달했다.
- 제 26주 및 52주에 구제 약물을 포함하는 추가 혈당강하제 시작한 대상자 비율이 경구 세마글루티드 14 mg 및 리라글루티드 1.8 mg에 비해 위약에서 더 높았다.
- 제 26주 및 52주에 공복 혈장 포도당 감소는 위약에 비해 경구 세마글루티드 14 mg에서 통계적으로 유의하게 더 높았다.
- 제 26주째에 7-점 SMPG 수준 및 7-점 SMPG 식후 증가분은 위약 및 리라글루티드 1.8 mg에 비해 경구 세마글루티드 14 mg에서 통계적으로 유의하게 개선되었다.

기타 보조적 이차 평가변수

- 공복 혈중 지질: 위약과 비교하여, 경구 세마글루티드 14 mg은 제 26주 및 52주째 총 콜레스테롤, VLDL- 콜레스테롤 및 중성지방 수준 및 제 52주째 LDL 콜레스테롤 수준의 통계적으로 유의한 개선되었다.

(안전성 결과)

- 52주 시험에서, T2D 대상자에서의 1일 1회 경구 세마글루티드 14 mg 치료는 리라글루티드 1.8 mg 및 위약과 비교하여 대체로 안전하고, 내약성이 양호했다. 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 프로파일과 일치했다.

이상반응

- AE를 보고한 대상자 비율은 세마글루티드 14 mg에서 리라글루티드 1.8 mg에 비해 약간 더 높았고, 위약에서 가장 낮았다.
- 대부분의 이상반응은 경미 또는 중등도의 중증도를 나타냄. 일부 대상자는 중증 이상반응을 경험하였다.
- 중대한 이상반응을 보고한 대상자 비율은 경구 세마글루티드 14 mg 및 위약 간 유사했고, 리라글루티드 1.8 mg에서 가장 낮았다.
- 8명의 대상자가 시험 기간 중 사망하였다. 모두 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 낮은 것으로 판정되었다.
- 리라글루티드 1.8 mg에 비해 경구 세마글루티드 14 mg에서 약간 더 많은 대상자들이 이상반응으로 인해 시험약 투여를 조기 중단했다. 두 투여군 모두 위약 보다는 높았다. 이러한 차이는 주로 위장관계 이상반응에서 비롯되었다.
- 위장관 이상반응은 리라글루티드 1.8 mg 또는 위약에 비해 경구 세마글루티드 14 mg에서 더 빈번하게 보고되었다. 이러한 차이는 더 많은 오심, 설사, 구토, 변비 및 복통 사건에서 비롯되었다.
- 오심 이상반응은 대부분 경미 또는 중등도의 중증도였다.
- EAC-확인된 심혈관계 사건을 경험한 대상자 비율은 낮았고, 세 가지 치료군에서 유사했다.
- EAC-확인된 악성 종양을 경험한 대상자 수는 경구 세마글루티드 투여군에서 적었고, 위약군에는 없었다.
- 일부 당뇨성 망막 병증 이상반응은 리라글루티드 1.8 mg 및 위약에 비해 경구 세마글루티드 14 mg으로 치료 받은 대상자에서 약간 더 높은 비율로 보고되었다. 모든 이상반응은 중대하지 않았고, 한 건을 제외하고는 치료가 필요하지 않았다.
- 기타 안전성 중점 영역에서 치료군 간 차이는 없었다.

저혈당증

- 전체 치료군에 걸쳐 중증 저혈당 에피소드는 보고되지 않았다,

임상 실험실 평가

- 제 52주째, 아밀라제 및 리파아제 상승은 경구 세마글루티드 14 mg에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다. 반면 경구 세마글루티드 14 mg 및 리라글루티드 1.8 mg 간에 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
- 다른 실험실 매개 변수에서 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았다.

활력 징후

- 제 52주째, 경구 세마글루티드 14 mg 및 리라글루티드 1.8 mg 치료로 동일한 수준의 수축기 및 이완기 혈압의 감소가 유발됐다. 혈압 감소 폭은 경구 세마글루티드 14 mg에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다.
- 제 52주째, 경구 세마글루티드 14 mg 및 다른 두 가지 각 치료군 간에 맥박수에 있어 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.
- 베이스라인 이후 항-세마글루티드 항체 양성 측정치를 보인 대상자는 없었다.

ECG, 안과 검사 및 신체 검사

- ECG 결과에 있어 경구 세마글루티드 14 mg 및 리라글루티드 1.8 mg 또는 위약 간에 차이가 없음.
- '비정상, 임상적으로 유의한' 안과 검사 결과 또는 '비정상, 임상적으로 유의한'으로의 변화 (베이스라인 시점부터 제 52주까지)를 보인 대상자 비율은 낮았고, 두 치료군간 차이를 보이지 않았다.

결론

- 본 활성 및 위약 대조 임상시험을 통해, 시험 등록 시점에 메트포르민 +/- SGLT-2 억제제로 치료 중인 T2D를 동반한 대상자에서 26주 후 혈당 조절에 있어 경구 세마글루티드 14 mg의 위약에 대한 우월성 및 리라글루티드 1.8 mg에 대한 비열등성이 확인되었다. 제 26주째 체중 감소에 있어, 위약 및 리라글루티드 1.8 mg에 대한 경구 세마글루티드 14 mg의 우월성이 확인되었다.
- 본 52-주 시험에서, 경구 세마글루티드 14 mg의 치료는 안전하고 내약성이 양호했다. 본 시험 결과는 유리한 이익/위험 프로파일을 뒷받침한다. 경구 세마글루티드 14 mg의 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 프로파일과 일치했다.

[PIONEER 5 (4234)] 중등도 신장애를 동반한 제 2형 당뇨병 대상자에서 경구 세마글루티드 vs 위약의 유효성 및 안전성 비교. 26-주 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험

- **목적**

(1차) 중등도 신장애를 동반한 제2형 당뇨병 대상자에서 메트포르민 +/- 설포닐우레아, 기저 인슐린 +/- 메트포르민과 병용 투여한 1일 1회 14 mg 경구 세마글루티드의 혈당 조절에 대한 효과를 위약과 비교

(2차) 중등도 신장애를 동반한 제2형 당뇨병 대상자에서 메트포르민 +/- 설포닐우레아, 기저 인슐린 +/- 메트포르민과 병용 투여한 1일 1회 14 mg 경구 세마글루티드의 체중에 대한 효과를 위약과 비교
중등도 신장애를 동반한 제2형 당뇨병 대상자에서 메트포르민 +/- 설포닐우레아, 기저 인슐린 +/- 메트포르민과 병용 투여한 1일 1회 14 mg 경구 세마글루티드의 안전성 및 내약성을 위약과 비교

- **대상환자 및 환자수**

- 총 324명의 시험대상자를 무작위 배정하도록 계획했다. 721명을 스크리닝하고, 324명이 무작위 배정되었다. 총 96.9%의 대상자가 본 시험을 완료했다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

- 1일 1회 경구 세마글루티드 정제 (3 mg, 7 mg 또는 14 mg): 300 mg의 sodium N-(8-(2- hydroxybenzoyl) amino) caprylate (SNAC)를 함께 포함하여 제형화됨. 대상자들은 공복 상태에서 하루 중 첫 식사 30분 전에 물을 반 컵으로 1일 1회 시험약을 복용하도록 안내 받음.
- 혈당강하 배경 약물 요법은 메트포르민 단독 요법 (≥1500 mg 또는 최대 내약 용량), 설포닐우레아 (현지 라벨에 따른 최대 허가 용량 또는 최대 내약 용량의 1/2 이상) +/- 메트포르민, 또는 기저 인슐린 (무작위 배정 시 20% 감량, 제 10주에서 16주까지 시험자에 의해 무작위배정 이전의 용량으로 상향 적정 가능) +/- 메트포르민.
- 26주. 경구 투여하였다.

- **유효성 평가변수**

- 일차 평가변수: 베이스라인에서 제 26주까지의 HbA1c (당화 헤모글로빈) 변화량
- 확증적 이차 평가변수: 베이스라인에서 제 26주까지의 체중 (kg) 변화.



- 혈당 조절과 관련된 보조적 이차 평가변수 (공복 혈장 포도당 [FPG], HbA1c 목표 및 복합 평가변수 달성 여부, 추가 혈당강하제 투여까지 걸린 시간), 체중 (체중 변화 (%), 체중 감소 목표 달성 여부, BMI, 허리둘레), 공복 지질 및 C-반응성 단백질
- 보조적 이차 안전성 평가변수
  - 투여 후 발생 이상반응 (TEAE) 건수, 중증 또는 BG-확인된 증상성 저혈당 에피소드 건수, 활력 징후 (SBP, DBP, 맥박수), 실험실 매개변수 (아밀라제, 리파아제), 항 세마글루티드 항체, ECG 평가, 신체 검사 및 안과 검사 범주.

- **결과**

(유효성결과)

일차 평가변수 – HbA_{1c} 변화량

제 26주째 베이스라인 대비 HbA1c 변화량

- 중등도 신장애를 동반한 T2D 대상자에서 14 mg의 경구 세마글루티드는 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 보였다.
- 위약으로 무작위 배정된 대상자에서 더 빈번하게 처방되는, 구제 요법의 교란 효과는 가정적 관심 모수에 대해 추정된 치료 효과에 포함되지 않는다. 따라서, 위약 대비 추정된 경구 세마글루티드의 HbA1c에 대한 치료 효과는 치료 방침 관심 모수에서 가정적 관심 모수에 비해 더 적었다.

혈당 조절과 관련된 기타 유효성 평가변수 (보조적 이차 평가변수)

- HbA1c 에 있어, 경구 세마글루티드 14mg의 위약에 대한 우월성은 혈당 조절과 관련된 이차 평가변수를 통해 뒷받침되었다.
- 경구 세마글루티드 14 mg 용량으로 위약에 비해 더 많은 대상자가 HbA1c 치료 목표는 경구 세마글루티드가 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다.
- 공복 혈당 포도당은 경구 세마글루티드 14 mg에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 폭으로 감소했다.
- 경구 세마글루티드 14 mg 투여군에서 위약에 비해 추가 혈당강하제 투여 및 구제 약물 요법을 시작한 대상자가 더 적었다.

확증적 이차 평가변수 – 체중 변화

제 26주째의 베이스라인 대비 체중 (kg) 변화 (확증적 이차 평가 변수)

- 중등도 신장애를 동반한 T2D 대상자에서 14 mg의 경구 세마글루티드는 위약 대비 통계적으로 유이한 체중 감소를 보였다.

기타 체중 관련 평가변수 (보조적 이차 평가변수)

- 체중에 있어 경구 세마글루티드 14 mg의 위약에 대한 우월성은 체중 관련 이차 유효성 평가변수를 통해 뒷받침되었다.

- ≥5% 또는 ≥10%의 체중 감소를 달성한 것으로 관측된 대상자 비율은 경구 세마글루티드 14 mg에서 위약과 비교하여 더 높았다: 각 목표치를 달성할 승산(odd)은 경구 세마글루티드 14 mg이 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다.
- 경구 세마글루티드 14 mg는 통계적으로 유의한 BMI 및 허리 둘레 감소와 관련되었다.

기타 보조적 이차 평가변수

- 공복 혈중 지질은 베이스라인 시점에서 제 26주까지 각 치료군에서 전반적으로 안정적으로 유지되었다. 단, 중성 지방이 경구 세마글루티드 14 mg에서 통계적으로 더 큰폭으로 감소했다. 기타 공복 혈중 지질에 있어 치료 차이는 나타나지 않았다.
- C-반응성 단백질 (CRP) 수치는 경구 세마글루티드 14 mg에서 감소하였고, 위약군에서은 안정적으로 유지되었다. 변화 정도는 통계적으로 유의하게 다르지 않음.
- SF-36v2 (급성 버전)에서, 역할-신체 영역 점수, 신체 통증 점수, 사회적 기능 영역 점수, 신체 요소 요약 (PCS) 및 DTSQ점수에 있어 베이스라인 대비 변화 정도는 경구 세마글루티드 14 mg에 유리하게, 통계적으로 유의하게 개선되었다.

(안전성 결과)

- 26-주 시험에서, 중등도 신장애를 동반한 T2D 대상자에서의 1일 1회 경구 세마글루티드 14 mg 치료는 1일 1회 위약과 비교하여 안전하고, 내약성이 양호했다. 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 프로파일과 일치했다.

이상반응

- 최소 한 건의 이상반응을 보고한 대상자 비율은 경구 세마글루티드 14 mg에서 위약 대비 더 컸다.
- 대부분의 이상반응은 경미 또는 중등도의 중증도를 나타냈다.
- 중대한 AE를 보고한 대상자 비율은 세마글루티드 및 위약 투여군에서 유사하였다.
- 본 시험 기간 중, 경구 세마글루티드 14 mg 투여군에서 한 명의 대상자가 급성 심근 경색으로 사망하였고, 위약군에서 두 명의 대상자가 심인성 급사 및 원인 불명으로 사망하였다.
- 위약에 비해 경구 세마글루티드 14 mg에서 더 많은 대상자들이 이상반응로 인해 시험약 투여를 조기 중단했다. 이러한 차이는 위장관계 이상반응에서 비롯되었다.
- 경구 세마글루티드 14 mg에서 위약에 비해 더 많은 대상자가 위장관계 이상반응을 보고했다. 이러한 차이는 더 많은 오심, 변비, 구토, 설사, 소화불량 및 다양한 복통 또는 불편감 이상반응에서 비롯되었다. 대부분 경미 또는 중등도의 중증도였고, 모두 중대하지 않았다.
- 당뇨성 망막 병증 및 관련 합병증이 수 건 보고되었다 (5명 [3.1%]의 경구 세마글루티드 14 mg 투여군 대상자에서 6건, 2명의 [1.2%] 위약군 대상자에서 2건). 모든 이상반응은 중대하지 않았다.
- 간 및 담낭 관련 이상반응, EAC-확인된 급성 신손상 사건 및 EAC-확인된 심혈관계 사건이 수 건 보고되었다.
- 기타 안전성 중점 영역에서 치료군 간 차이는 없었다.

저혈당증

- 중증 저혈당증 에피소드는 보고되지 않았다.

임상 실험실 평가

- 경구 세마글루티드 14 mg 치료로 아밀라제 및 리파아제 상승이 유발되었고, 위약군에서 약간의 감소가 관찰되었다. 이러한 증가는 임상적으로 관련된 이상반응을 초래하지 않았다.
- 한 명의 위약군 대상자가 >10xULN까지의 일시적인 크레아틴 키나제 상승을 경험하였다.

활력 징후

- 경구 세마글루티드 14 mg의 치료는 혈압 감소를 유발했다. 위약군에서의 변화 대비 통계적으로 유

의한 차이가 나타남 (표 9). 경구 세마글루티드 14 mg의 치료는 약간의 맥박수 감소를 유발했다. 위약군에서의 변화 대비 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않음.

항-세마글루티드 항체

- 경구 세마글루티드 14 mg 투여군에서 한 명의 대상자에서 항-세마글루티드 항체 검사 양성 결과를 나타냈다. 항체가 존재하는 경우, 이러한 항체는 내인성 GLP-1와 교차 반응성을 보였지만, 내인성 GLP -1 또는 세마글루티드에 대해 시험관 내 중화 효과를 나타내지는 않았다. 위약군에서는 항-세마글루티드 항체 검사 양성 결과를 나타낸 대상자가 없었다.

ECG, 안과 검사 및 신체 검사

- ECG 결과에 있어 경구 세마글루티드 14mg 및 위약 간에 차이가 없었다.
- '비정상, 임상적으로 유의한' 신체 검사 결과 또는 '비정상, 임상적으로 유의한'으로의 변화를 보인 대상자 비율은 신체 계통에 걸쳐 낮았고, 치료군간 차이를 보이지 않았다.

결론

- 본 시험을 통해, 시험 등록 시점에 메트포르민 +/- SU, 인슐린 요법 +/- 메트포르민으로 조절이 불충분한 신장애(eGFR: 30~59mL/min/1.73m2 ※정상치: 분당 60mL)를 동반한 제2형 당뇨병 대상자에서 제 26주째 혈당 조절 개선 및 체중 감소에 있어 14 mg의 경구 세마글루티드의 위약에 대한 우월성이 입증되었다.
- 본 26주 시험에서, 1일 1회 경구 세마글루티드 14 mg의 치료는 위약과 비교하여 안전하고, 내약성이 양호했다. 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 프로파일과 일치했다.

[PIONEER 6(4221) 제2형 당뇨를 동반한 대상자에서 경구 세마글루티드의 심혈관계 안전성을 평가한 시험

- **목적**

(1차) 경구 세마글루티드 치료가 심혈관 질환 위험이 높은 제 2형 당뇨병 대상자에서 위약과 비교하여 수용 불가능한 심혈관계 위험 증가를 초래하지 않는다는 사실을 확인

(2차) 심혈관 질환 위험이 높은 제 2형 당뇨병 대상자에서 경구 세마글루티드 vs 위약의 유효성 및 안전성 비교

- **대상환자 및 환자수**

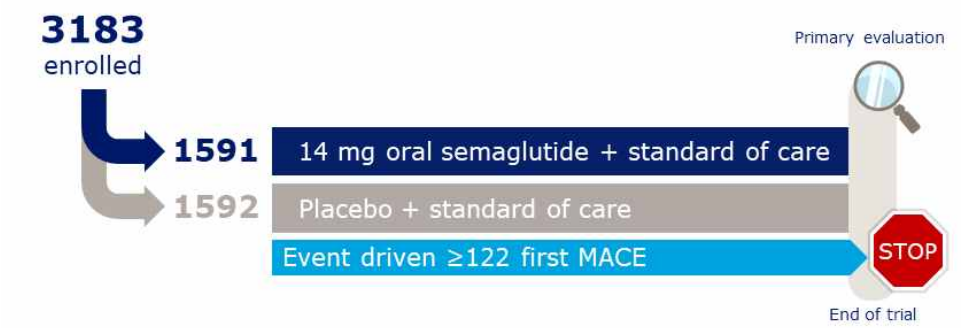
- 총 3176명의 시험대상자를 무작위 배정하도록 계획했다. 3418명을 스크리닝하고, 3183명이 무작위 배정되었다. 무작위 배정된 대상자의 99.6% 이상이 본 시험을 완료했다

- **투여약물/투여용량/투여기간**

- 1일 1회 경구 세마글루티드 정제 (3, 7 및 14 mg)는 정제 당 300 mg의 SNAC를 함유하여 제형화됨. 대상자들은 공복 상태에서 하루 중 첫 식사 30분 전에 물을 반 컵으로 1일 1회 시험약을 복용하도록 안내받음. 혈당 조절, CV 위험 인자 및 기타 동반 이환 관리를 위한 표준 치료 약물에 추가하여 1일 1회 경구 세마글루티드를 투여하였다.
- 53-79주. 경구 투여하였다.

- **유효성 평가변수**

- 일차 평가변수는 무작위배정 시점부터 다음의 복합 MACE 평가 변수 최초 발생까지 걸린 시간: 심



혈관계 사망, 비치명적 심근 경색, 또는 비치명적 뇌졸중으로 구성됨

- 이차 평가변수:
  - 무작위배정 시점부터 확장된 복합 MACE 평가 변수의 최초 발생까지 걸린 시간: CV 사망, 비치명적 심근 경색, 비치명적 뇌졸중, 입원이 필요한 불안정 협심증, 심부전으로 인한 입원으로 구성됨
  - 무작위배정 시점부터 확장된 복합 MACE 평가 변수의 각 개별 요소 최초 발생까지 걸린 시간.
  - 무작위배정 시점부터 복합 평가 변수 최초 발생까지 걸린 시간: 모든 원인으로 인한 사망, 비치명적 심근 경색, 또는 비치명적 뇌졸중으로 구성됨
  - 무작위배정 시점부터 치명적 또는 비치명적 심근 경색 최초 발생까지 걸린 시간
  - 무작위배정 시점부터 치명적 또는 비치명적 뇌졸중 최초 발생까지 걸린 시간
  - 무작위배정 시점부터 모든 원인으로 인한 사망까지 걸린 시간
  - 베이스라인 시점부터 최종 평가 시점까지의 변화:
    - o 당화 혈색소 (HbA1c)
    - o 체중
    - o 지질
- 보조적 이차 안전성 평가변수
  - 시험약 투여 영구 중단을 초래한 최초 AE 발생까지 걸린 시간
  - 중대한 이상반응 (SAE) 건수
  - 베이스라인 시점부터 최종 평가 시점까지의 변화:
    - o 안과 검사 범주
    - o 맥박수
    - o 수축기 및 이완기 혈압

- **결과**

(유효성결과)

복합 CV 평가변수 (일차 목적)

- 심혈관 사망, 비치명적 심근 경색 및 비치명적 뇌졸중으로 구성된 EAC 확인된 MACE 최초 발생까지 걸린 시간의 일차 평가변수에 대하여, 위약에 대한 경구 세마글루티드의 비열등성이 확인되었다. 따라서, 세마글루티드의 심혈관계 안전성이 확인되었다.
- 최초 MACE까지 걸린 시간에 대한 추정 위험비는 0.79, 그에 상응하는 95% 신뢰 구간은 [0.57; 1.11], 이는 95% CI의 상한의 비열등성 기준인 1.8 미만($p<0.0001$)을 충족하였으나, 95% CI 상한의 우월성 기준인 1.0 미만 ($p = 0.1749$)은 충족하지 못했다.
- MACE의 일차 분석 결과는 모든 사전 명시된 민감도 분석을 통해 뒷받침되었고, 평가된 모든 하위 집단에서 일관적인 결과가 확인되었다.
- 기타 복합 CV 평가변수에 대한 최초 사건 발생까지 걸린 시간 분석 결과, 일차 평가변수와 일치하는 결과가 확인되었으며, 이로써 일차 분석의 완건성이 확인되었다.

- 모든 사망, 비치명적 MI 및 비치명적 뇌졸중: 추정 HR: 0.77 [0.56; 1.05]95%CI
- 확장 MACE (MACE, 입원이 필요한 불안정 협심증 (UAP) 또는 입원이 필요한 심부전): 추정 HR: 0.82 [0.61; 1.10]95%CI

혈당 조절 (이차 목적)

- 평균 HbA1c 수치는 두 치료군 모두에서 초기 14주 동안 감소했으며, 그 이후에도 비교적 일정하게 유지됨. 치료 종료 시, 평균 HbA1c는 경구 세마글루티드에서 1.0% 포인트 감소하여 7.2%, 위약에서 0.3% 포인트 감소하여 7.8% 이었다.
- 시험 기간 동안 평균 체중은 감소. 치료 종료 시, 평균 체중은 경구 세마글루티드에서 4.2 kg 감소, 위약에서 0.8 kg 감소하였다.
- 전체적으로 위약에 비해 경구 세마글루티드에서 공복 혈중 지질 프로파일에 있어 약간의 개선이 관찰되었다. 그러나 개선 폭이 크지 않았다.

(안전성 결과)

- 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 안전성 및 내약성 프로파일과 일치했으며 예상하지 못한 안전성 우려는 확인되지 않았다.

이상반응

- 중대한 이상반응을 경험한 대상자 비율은 경구 세마글루티드에서 위약 대비 더 낮았고, 이러한 이상반응은 특정 이상반응 유형에 집중되지 않고, 다양한 선호 용어 및 기관계 분류에 분포하였다,
- 대부분의 SAE는 중증 또는 중등도의 중증도를 보였고, 대부분의 이상반응은 시험자 판단에 따라 시험약과 관련 가능성이 낮은 (unlikely related) 것으로 평가되었다.
- 위약에 비해 경구 세마글루티드에서 더 많은 대상자들이 이상반응으로 인해 시험약 투여를 영구 중단했다. 이러한 차이는 위장관계 이상반응에서 비롯되었다.
- 안전성 중점 영역에서 치료군 간 임상적으로 관련된 차이는 없었다

저혈당증

- 중증 저혈당증 에피소드는 두 치료군 모두에서 낮았다(경구 세마글루티드 투여 대상자에서 1.4 %, 위약 투여 대상자에서 0.8%). 경구 세마글루티드 투여군의 모든 에피소드는 사건 발생 시점에 인슐린 또는 SU를 사용 중인 대상자에서 보고되었다.

임상 실험실 평가

- 경구 세마글루티드 치료 대상자에서 시험 기간 동안 아밀라제 및 리파아제가 상승하였다. 다른 실험실 매개 변수에서 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았다.

활력 징후

- 시험 기간 중 경구 세마글루티드 및 위약 모두에서 혈압이 감소하였다.

안과 검사 및 당뇨성 망막 병증

- 당뇨성 망막 병증 및 관련 합병증을 AE로 경험한 대상자 비율은 위약에 비해 경구 세마글루티드에서 약간 더 높았지만, 그 차이는 작았으며, 해당 이상반응은 전반적으로 동일한 특성을 나타냈다. 경구 세마글루티드에서 이러한 이상반응 중증도 증가는 시사되지 않았다.

결론

- 모든 대상자에 대해 시험 종료 시점의 생존 상태가 확인된 본 CVOT에서 일차 목적이 달성되었고, 심혈관계 사건 위험이 높은 제 2형 당뇨를 동반한 대상자에서 80% MACE 위험 증가를 배제함으로써 위약 대비 경구 세마글루티드의 비열등성은 확인했다.

· MACE의 일차 분석 결과는 모든 민감도 분석을 통해 뒷받침되었고, 평가된 모든 하위 집단에서 일관적인 결과가 확인됨.
· 경구 세마글루티드의 전반적 안전성 프로파일은 알려져 있는 GLP-1 RA 계열 효과와 일치하였다.
· CV 위험성이 높은 T2D 환자에서 경구 세마글루티드의 안전성 프로파일은 제 3상 개발 프로그램에서 평가된 바와 같이 일반 T2D 집단과 전반적으로 유사했다.
· 다만 심혈관계 사건 예방효과를 통계적으로 입증하지 못하였다.

[PIONEER 7(4257)] 제2형 당뇨병 시험대상자에서 임상 평가에 근거한 탄력적 용량 조절을 이용한 경구용 세마글루티드의 시타글립틴과 비교한 유효성 및 안전성

- **목적**

(1차) T2D 시험대상자에서 1-2가지의 OADs와 병용한 경우, 임상 평가에 근거한 탄력적 용량 조절을 이용하여 1일 1회 투여한 경구용 세마글루티드의 혈당 조절에 대한 효과를 1일 1회 투여한 시타글립틴과 비교하기 위함.

(2차) T2D 시험대상자에서 1-2가지의 OADs와 병용한 경우, 임상 평가에 근거한 탄력적 용량 조절을 이용하여 1일 1회 투여한 경구용 세마글루티드의 체중에 대한 효과를 1일 1회 투여한 시타글립틴과 비교하기 위함.

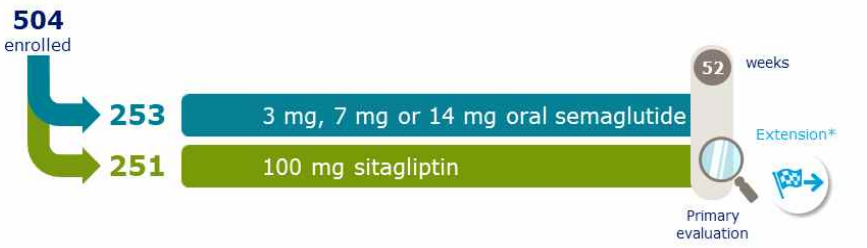
T2D 시험대상자에서 1-2가지의 OADs와 병용한 경우, 임상 평가에 근거한 탄력적 용량 조절을 이용하여 1일 1회 투여한 경구용 세마글루티드의 안전성 및 내약성을 1일 1회 투여한 시타글립틴과 비교하기 위함.

- **대상환자 및 환자수**

· 총 500명의 시험대상자를 무작위 배정하는 것으로 계획되었다; 804명이 선별검사되었고 504명이 무작위 배정되었다. 전체적으로, 무작위 배정된 시험대상자 중 96.2%가 이 시험의 주요 기간을 완료했다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

· 1일 1회 투여하는 경구용 세마글루티드 정제 (3, 7 또는 14 mg)는 1정 당 SNAC 당 300 mg과 함께 제형화되었다. 모든 경구용 세마글루티드 정제는 육안으로 보이는 성상이 서로 동일했다. 시험대상자들에게 하루 중 첫 식사를 하기 전 적어도 30분째에 공복 상태에서 경구용 세마글루티드를 최대 반 컵의 물과 함께 복용하도록 지시했다.
· 52주. 경구 투여하였다.



- **유효성 평가변수**

· 일차 결과 변수: 시험대상자가 52주차에 미국 당뇨병 학회 (American Diabetes Association; ADA) 목표인 HbA1c <7.0% (53 mmol/mol)을 달성했는 지의 여부 (예/아니오).
· 확증적 이차 결과변수: 베이스라인으로부터 52주차까지의 체중 변화 (kg).
· 혈당 조절 (치료 목표인 HbA1c <6.5%를 달성한 경우 베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c 및

공복 혈당 [fasting plasma glucose; FPG] 변화 및 종합 결과변수인 항당뇨병 약제가 추가되기까지의 시간), 체중 (체중 감소 목표를 달성한 경우, 베이스라인으로부터 52주차까지의 체중 [%], 체질량 지수 [body mass index; BMI], 허리 둘레 변화), 및 베이스라인으로부터 52주차까지의 공복 지질 변화와 관련된 보조

• **안정성 평가변수**

· 보조 이차 안전성 결과변수: 치료 후 발생 이상사례의 수, 치료 후 발생한 중증 또는 혈당 (blood glucose; BG)으로 확인된 증상성 저혈당 사건이 발생한 경우 치료 후 발생한 중증 또는 BG로 확인된 증상성 저혈당 사건의 수, 활력 징후 (수축기 및 확장기 혈압, 맥박), 실험실 변수 (아밀라아제, 리파아제).

• **결과**

(유효성결과)

혈당 조절 (일차 목적)

· 일차 결과변수인 시험대상자가 52주차에 ADA 치료 목표인 HbA1c < 7.0%을 달성했는 지의 여부에 대하여, 치료 정책 추정량에 근거할 때 탄력적 용량 조절 (3, 7 또는 14 mg)을 이용한 경구용 세마글루티드의 시타글립틴 100 mg에 대한 우월성이 확증되었다. 사전에 명시된 민감성 분석은 이러한 결론을 뒷받침했다.

· 시타글립틴 100 mg에 비해 탄력적 용량 조절을 이용한 경구용 세마글루티드 투여 시 52주차에 ADA 목표에 도달한 시험대상자의 비율이 더 크게 관찰되었으며, 목표 달성에 대한 승산비는 탄력적인 경구용 세마글루티드 투여에 대하여 통계학적으로 유의하게 유리했다.

· 이러한 결과와 결론은 치료 정책 추정량과 가설 추정량에 대하여 비슷했다.

혈당 조절과 관련된 기타 유효성 결과변수 (보조 이차 결과변수)

· ADA HbA1c 치료 목표를 달성한 시험대상자에 대한 시타글립틴 100 mg과 비교한 탄력적인 경구용 세마글루티드 투여의 우월성은 혈당 조절과 관련된 이차 결과변수에 의해 뒷받침되었다.

· 베이스라인으로부터 52주차까지의 HbA1c 감소는 시타글립틴 100 mg에 비해 탄력적인 경구용 세마글루티드 투여 시 통계학적으로 유의하게 더 컸다.

· 탄력적인 경구용 세마글루티드 투여는 시타글립틴 100 mg에 비해 통계학적으로 유의한 공복 혈당 개선과 관련이 있었다.

(안전성 결과)

· 52주 주요 기간에서, 탄력적 용량 조절을 이용한 1일 1회 경구용 세마글루티드 (3, 7 또는 14 mg) 또는 시타글립틴 100 mg으로 치료한 것은 시험 참여 시 1-2가지 OADs로 혈당이 적절히 조절되지 않았던 T2D 시험대상자에서 전반적으로 안전하고 내약성이 좋았다. 경구용 세마글루티드의 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 수용체 작용제 (receptor agonists; RAs)와 일치했다.

이상반응

· AEs를 경험한 시험대상자의 비율은 시타글립틴 100 mg에 비해 탄력적인 경구용 세마글루티드 투여 시 더 높았다.

· AEs의 대부분은 경증 또는 중등증이었다.

· 탄력적인 경구용 세마글루티드 투여 시 및 시타글립틴 100 mg 투여 시 비슷한 비율의 시험대상자가 SAEs를 보고되었다.

· 두 명의 시험대상자(모두 시타글립틴 100 mg군)가 시험의 주요 기간 동안 사망하였다.

- 시타글립틴 100 mg에 비해 탄력적인 경구용 세마글루티드 투여 시 더 많은 시험대상자가 이상사례로 인해 시험약을 조기 중단했다; 이러한 차이는 주로 탄력적인 경구용 세마글루티드군에서 위장관 AEs가 더 많았기 때문이었다.
- 시타글립틴 100 mg에 비해 탄력적인 경구용 세마글루티드 투여 시 더 많은 비율의 시험대상자가 위장관 AEs를 보고하였다. 구역이 가장 빈번했다. 위장관 사례의 대다수는 중대하지 않았고 경증 또는 중등증이었다.
- 간 및 담낭-관련 이상 사례, 심혈관 이상, 면역원성 사례는 적었다.
- 악성 신생물은 시타글립틴 100 mg군에 비해 탄력적인 경구용 세마글루티드 투여군에서 더 많은 비율의 시험대상자에서 보고되었으나 경구용 세마글루티드에 대한 안전성 상의 우려 사항은 제기되지 않았다.
- 기타 안전성 중점 영역에 대하여 치료 차이는 관찰되지 않았다.

저혈당증

- 중증 또는 BG로 확인된 증상성 저혈당증 사건의 발생 위험 면에서 또는 이러한 사건의 수 면에서 두 치료군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.
- 시험의 주요 기간에서 중증 저혈당증 사건 (ADA 분류)은 보고되지 않았으며, 노보노디스크가 정의한 분류 및 ADA 분류 모두에 따른 저혈당증 사건의 대부분은 배경 요법인 SU 치료 중에 발생했다.

임상 실험실 평가

- 이러한 아밀라아제 및 리파아제 증가는 52주차에 두 치료군 간에 통계학적으로 유의하게 다르지 않았다.
- 기타 실험실 변수 면에서 관찰된 임상적으로 관련 있는 변화는 없었다.

활력 징후

- 혈압과 맥박 면에서의 이러한 변화는 52주차에 두 치료군 간에 통계학적으로 유의하게 다르지 않았다.

ECG, 안과 검사 및 신체 검사

- ECG 결과 면에서 탄력적인 경구용 세마글루티드 투여와 시타글립틴 100 mg 간에 차이가 없었다.
- 비정상적이고, 임상적으로 유의한 안과 및 신체 검사 결과를 나타냈거나 또는 (베이스라인으로부터 52주차까지) 비정상적이고, 임상적으로 유의한 안과 및 신체 검사 결과로 변화된 시험대상자의 비율은 낮았으며 두 치료군 간에 다르지 않았다.

결론

- 이 시험은 시험 참여 당시 1-2가지의 OADs로 혈당이 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 시험대상자에서 52주 치료 후 혈당 조절 개선 및 체중 감소 면에서 탄력적인 용량 조절을 이용한 경구용 세마글루티드(3, 7 또는 14 mg)가 시타글립틴 100 mg보다 우월함을 확증했다.
- 이 시험의 52주 주요 기간에서, 탄력적인 경구용 세마글루티드 투여를 이용한 치료는 안전하고 내약성이 좋았으며, 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RAs와 일치했다.

[PIONEER 8 (4280)] 인슐린으로 치료 받은 제 2형 당뇨를 동반한 대상자에서 경구 세마글루티드의 유효성 및 안전성을 위약과 비교 평가한 52주, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험

- **목적**

(1차) 식이 및 운동 요법으로만 치료 받은 제 2형 당뇨를 동반한 대상자에서 세 가지 용량 수준 (3

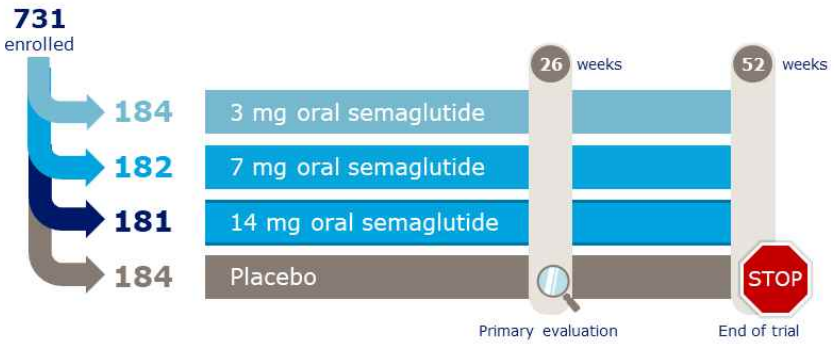
mg, 7 mg 및 14 mg)의 1일 1회 경구 세마글루티드의 혈당 조절에 대한 효과를 1일 1회 위약 투여와 비교

(2차) 인슐린으로 치료 받은 제 2형 당뇨를 동반한 대상자에서 세 가지 용량 수준 (3 mg, 7 mg 및 14 mg)의 1일 1회 경구 세마글루티드의 체중에 대한 효과를 위약과 비교

인슐린으로 치료 받은 제 2형 당뇨를 동반한 대상자에서 세 가지 용량 수준 (3 mg, 7 mg 및 14 mg)의 1일 1회 경구 세마글루티드의 안전성 및 내약성을 위약과 비교

- **대상환자 및 환자수**
  - 총 720명의 시험대상자를 무작위 배정하도록 계획했다. 1038명을 스크리닝하고, 731명이 무작위 배정되었다. 무작위 배정된 대상자의 95.3%가 본 시험을 완료했다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**
  - 1일 1회 경구 세마글루티드 정제 (3, 7 또는 14 mg)는 정제 당 300 mg의 흡수 증진제 SNAC를 함유하여 제형화되었다. 모든 경구 세마글루티드 정제의 육안적 성상은 서로 그리고 경구 세마글루티드 위약 정제와도 동일하였다. 대상자들은 공복 상태에서 하루 중 첫 식사 30분 전에 물을 반 컵으로 1일 1회 시험약을 복용하도록 안내 받았다.
  - 52주. 경구 및 피하주사로 투여하였다.



- **유효성 평가변수**
  - 일차 평가변수: 베이스라인에서 제 26주까지의 HbA1c (당화 헤모글로빈) 변화량
  - 확증적 이차 평가변수:  베이스라인에서 제 26주까지의 체중 (kg) 변화.
  - 보조적 이차 평가변수: 공복 혈장 포도당 (FPG); SMPG - 평균 7-점 프로파일; 모든 식사에 걸친 SMPG 평균 식후 증가분; 체중 (%); BMI (kg/m2); 허리 둘레; 공복 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 중성 지방, 총 1일 인슐린 용량 (IU); HbA1c <7.0% (53 mmol/mol) (ADA 목표) 또는 HbA1c ≤6.5% (48 mmol/mol) (AACE 목표) 도달 여부; HbA1c 감소 ≥1%-포인트 (10.9 mmol/mol); 체중 감소 ≥5%; 체중 감소 ≥10%; 저혈당증 및 체중 증가를 동반하지 않은 HbA1c <7.0% (53 mmol/mol), HbA1c 감소 ≥1%-포인트 (10.9 mmol/mol) 및 체중 감소 ≥3%; 추가 혈당 강하제 및 구제 요법 투여까지 걸린 시간.
- **안정성 평가변수**
  - 보조적 이차 안전성 평가변수 투여 후 발생 이상반응 건 수 중증 또는 BG 확인된 증상성 저혈당 에피소드 건수. 베이스라인 시점에서 제26주 및 제 52주까지의 변화: 아밀라제, 리파아제, 맥박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, ECG 평가, 신체 검사 (제 52주) 및 안과 검사 범주 (제 52주).

- **결과**

(유효성결과)

혈당 조절

일차 목적: 제 26주째 베이스라인 대비 HbA1c 변화량 (일차 평가변수)

- 인슐린 +/- 메트포르민으로 조절이 불충분한 대상자에서 경구 세마글루티드는 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 보였다.

제 52주째 베이스라인 대비 HbA1c의 변화

- HbA1c에 대한 추정 치료 차이는 모든 용량의 경구 세마글루티드에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다.

HbA1c <7.0% 또는 ≤6.5%를 나타낸 대상자 (보조적 이차 평가변수)

- 제 52주째에, 모든 경구 세마글루티드 용량으로 위약에 비해 더 많은 대상자가 ADA 및 AACE HbA1c 치료 목표 및 두 가지 복합 평가변수에 도달했다. 모든 HbA1c 목표를 달성할 승산(odd)은 경구 세마글루티드가 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다. 저혈당증 및 체중 증가를 동반하지 않음 + HbA1c <7.0%의 복합 평가변수 및 HbA1c 감소 ≥1%-포인트 + ≥3% 체중 감소의 복합 평가변수를 달성할 승산은 모든 용량의 경구 세마글루티드가 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다.

공복 혈장 포도당 (보조적 이차 평가변수)

- 제 52주째 공복 혈장 포도당 (FPG) 감소는 모든 용량의 경구 세마글루티드에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다.
- 평균 7-점 SMPG 수준 및 평균 SMPG 식후 증가분은 제 52주째에 모든 용량의 경구 세마글루티드에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었다.
- 총 1일 인슐린 용량은 제 52주째 모든 용량의 경구 세마글루티드에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 감소했다
- 추가 혈당강하제 및 구제 약물 투여 개시 (가정적 관심 모수)까지 걸린 시간은 위약과 비교하여 경구 세마글루티드 7 mg 및 14 mg에서 통계적으로 유의하게 감소되었다.

체중

제 26주째 베이스라인 대비 체중 변화 (kg) (확증적 이차 평가변수)

- 체중은 제 26주째 모든 용량의 경구 세마글루티드에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 감소했다 사전 명시된 민감도 분석으로 이러한 결론이 뒷받침됨.

제 62주째 베이스라인 대비 체중 변화 (kg) (보조적 이차 평가변수)

- 체중은 제 26주째 모든 용량의 경구 세마글루티드에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 감소했다

체중 감소 ≥5% (보조적 이차 평가변수)

- 모든 용량의 경구 세마글루티드로 치료 시 위약에 비해 더 많은 대상자가 위약에 비해 제 52주째 체중 감소 ≥5%를 달성함. 체중 감소 ≥5%를 달성할 승산(odd)은 모든 용량의 경구 세마글루티드가 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다.

체중 감소 ≥10% (보조적 이차 평가변수)

- 모든 용량의 경구 세마글루티드로 치료 시 위약에 비해 더 많은 대상자가 위약에 비해 제 52주째 체중 감소 ≥10%를 달성함.
- 체중 감소 % 변화는 제 62주째에 모든 용량의 경구 세마글루티드에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다
- 체질량 지수는 제 52주째 모든 용량의 경구 세마글루티드에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 감소했다
- 허리 둘레는 제 52주째 모든 용량의 경구 세마글루티드에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 감소했다.
- 공복 혈중 지질: 위약과 비교하여, 모든 용량의 경구 세마글루티드는 제 52주째 총 콜레스테롤의 통계적으로 유의한 개선과 관련되었다. HDL-콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤은 위약 대비 통계적 차이

를 보이지 않았다. 경구 세마글루티드 14 mg 용량은 제 52주째 중성지방의 위약 대비 통계적으로 유의한 개선과 관련되었다.

(안전성 결과)

- 52-주 시험에서, 배경 약물 요법으로서 안정적인 인슐린 요법을 받는 중인 T2D 대상자에서 1일 1회 세마글루티드 (3 mg, 7 mg 또는 14 mg) 치료는 위약과 비교하여 전반적으로 안전했으며, 내약성이 양호했다. 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 프로파일과 일치했다.

이상반응

- 세마글루티드 및 위약 간에 이상반응은 유사했다.
- 대부분의 AE는 경미하거나 중등도의 중증도를 보였으며, 시험약과의 인과 관계 가능성은 낮았다.
- 세 명의 경구 세마글루티드 14 mg 투여군 대상자가 시험 기간 중 사망하였다. 두 건은 원인 불명의 사망' 이고 한 건은 '비-심혈관계 사망' 으로, 감염이 사망 원인이었다.
- 시험약 투여 조기 중단을 초래한 AE를 경험한 대상자 비율의 용량 의존적 증가가 경수 세마글루티드로 관찰됨. 이러한 차이는 위장관계 AE, 주로 오심 및 구토에서 비롯되었다.
- GIAE는 가장 흔히 보고된 AE였고, 경구 세마글루티드를 투여 받은 대상자에서 위약에 비해 더 높은 비율로 보고되었다.
- 세마글루티드 투여군에서 더 높은 비율은 더 많은 오심, 설사, 구토, 변비 및 다양한 유형의 복통 및 불편감에서 비롯되었다.
- EAC-확인된 급성 신장애가 일부 발생했다 (두 명의 경구 세마글루티드 3 mg 투여군 대상자에서 두 건 및 경구 세마글루티드 7 mg 투여군 대상자에서 한 건). 두 건은 중대하지 않았고, 경구 세마글루티드 3 mg 군에서 한 명의 대상자에서 보고된 한 건은 중대했다.
- 11건의 담낭 관련 이상반응이 경구 세마글루티드 3 mg 및 7 mg 투여군에서 보고됐다. 모든 이상반응은 경미 ~ 중등도의 중증도를 보였다. 시험약 조기 중단을 초래한 이상반응은 없었다.
- 총 22건의 간 관련 이상반응이 확인됨; 위약군에서 3건, 세 가지 경구 세마글루티드 투여군에 걸쳐 19건. 경구 세마글루티드 3 mg 투여군에서 한 건의 '간손상'이 보고되었고, 이는 중대했다. 위약군에서 한 건의 '간기능검사 수치 증가' 가 보고되었고, 중증이었다. 간담도 장애에 속하는 모든 기타 이상반응은 경미 또는 중등도의 중증도를 보였다.
- EAC로 확인된 심혈관계 사건은 유사한 건수 및 치료군 전체에 걸쳐 유사한 비율로 비슷한 비율의 대상자에 의해 보고되었다.
- 당뇨성 망막 병증 이상반응은 치료군에 걸쳐 유사한 수준의 대상자 비율에서 보고됨 (6.0-7.7 %). 망막 박리 이상반응을 제외하고, 모든 당뇨성 망막 병증 및 관련 합병증의 이상반응은 중대하지 않았다. 중증 당뇨성 망막 병증의 사례는 없었으며, 대부분 경증의 중증도였으며, 치료 방문 후 일반 검사에서 발견되었다.
- 췌장염, 젖산 산증, 과량 투여, 투약 오류, 오용 및 남용, 또는 감염원의 의심되는 전파 사례는 없었다.
- EAC로 확인된 악성 종양 사건이 일부 발생했고 (총 9건), 이러한 이상반응은 특정 기관계에 집중되지 않았다.
- 면역원성 또는 간 매개 변수에 미치는 영향에 대하여 경구 세마글루티드의 안전성 실마리 정보는 시사되지 않았다.

저혈당 에피소드

- 중증 또는 BG 확인된 증상성 저혈당 에피소드는 경구 세마글루티드 7mg 및 14mg 투여군에 비해 경구 세마글루티드 3mg 및 위약 투여군에서 약간 더 높은 비율의 대상체자에서 보고되었다.

결론

· 본 시험을 통해, 시험 등록 시점에 인슐린 요법 +/- 메트포르민으로 조절이 불충분한 제2형 당뇨병을 동반한 대상자에서 제 26주째 혈당 조절 개선 및 체중 감소에 있어 세 가지 용량 (3 mg, 7 mg 및 14 mg)의 경구 세마글루티드의 위약에 대한 우월성이 입증되었다.
· 본 52-주 시험에서, 1일 1회 경구 세마글루티드 치료는 위약과 비교하여 안전하고, 내약성이 양호했다. 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 프로파일과 일치했다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

[PIONEER 9(4281)] 일본 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 단독 요법으로서의 경구 Semaglutide 대 위약 및 Liraglutide의 용량 반응, 안전성 및 유효성

- **목적**

(1차) 일본 제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절에 대한 단독 요법으로서 경구 세마글루티드 대 위약의 3가지 용량 수준(3, 7 및 14mg)의 1일 1회 투여의 용량-반응 관계 평가

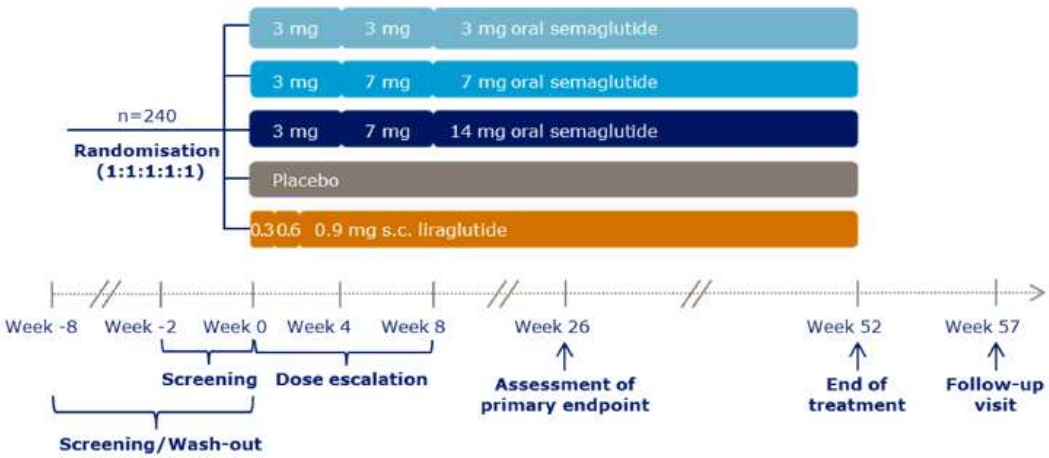
(2차) 일본 제2형 당뇨병 환자에서 단독 요법으로 3가지 용량 수준(3, 7 및 14mg)의 경구 세마글루티드 대 위약 및 1일 1회 0.9mg 리라글루티드 피하 투여의 안전성 및 내약성을 비교하기 위해

- **대상환자 및 환자수**

· 제 2형당뇨환자 240명 (이중 단일 요법 받았던 환자는 38.3%, 운동식이요법자는 61.7% 포함되었음) 임상시험중 OAD 단일요법은 끊고 임상중 구제요법으로 투여가능(구제요법 결과: 임상결과에 추가됨)

- **투여약물/투여용량/투여기간**

· 1일 1회 경구 세마글루티드 정제 (3, 7 또는 14 mg)는 정제 당 300 mg의 흡수 증진제 SNAC를 함유하여 제형화됨. 모든 경구 세마글루티드 정제의 육안적 성상은 서로 그리고 경구 세마글루티드 위약 정제와도 동일함. 대상자들은 공복 상태에서 하루 중 첫 식사 30분 전에 물을 반 컵으로 1일 1회 시험약을 복용하도록 안내 받았다.
· 52주. 경구 및 피하주사로 투여하였다.



- **유효성 평가변수**

· HbA1c 변화량, 체중, 공복 혈장 포도당 및 수축기 및 이완기 혈압.

- **안정성 평가변수**

· 투여 후 발생 이상반응, 저혈당 에피소드, 맥박수 및 실험실 안전성 변수.

• 결과

(유효성결과)

52주차에 기준선으로부터 HbA1c 변화량 (관찰된 평균 ± SD)

・52주차에 경구 세마글루티드 3 mg, 경구 세마글루티드 7 mg 및 경구 세마글루티드 14 mg에 대한 위약과의 추정된 차이는 -1.3[-1.7 ; -0.9]95% 신뢰구간, -1.7[-2.1 ; -1.3]95% CI 및 -1.9[-2.3; -1.5]95% CI이었다.

52주차에 기준선(관찰된 평균 ± SD)으로부터 체중의 변화

・경구 세마글루티드 3mg에서 0.0±2.4kg, 경구 세마글루티드 7mg에서 -0.8±2.1kg, 경구 세마글루티드 14mg에서 -2.9±3.9kg, 리라글루타이드 0.9mg 체중의 변화를 보였다.

(안전성 결과)

・경구 세마글루티드에서는 심각한 저혈당 에피소드는 발생하지 않았습니다. 리라글루타이드 0.9mg에서는 2명의 저혈당 에피소드가 보고되었다.

결론

・이 일본의 2/3상 단일 요법 시험에서 제2형 당뇨병이 있는 피험자에서 26주차 및 52주차에서 위약 및 리라글루타이드에 비해 경구 세마글루티드 3mg, 7mg 및 14mg에 대해 용량 의존적 방식으로 통계적으로 유의하게 더 큰 HbA1c를 감소시켰다.

・체중 감소는 위약에 비해 경구 세마글루티드 14mg에서 통계적으로 유의하게 더 컸다.

・52주 시험에서 경구 세마글루티드 3mg, 7mg 및 14mg을 사용한 치료는 위약 및 리라글루타이드 0.9mg에 비해 안전하고 내약성이 우수했으며, 안전성 및 내약성 프로파일은 리라글루타이드를 포함한 다른 GLP-1 RA와 일치했다.

[PIONEER 10(4282)] 제2형 당뇨를 동반한 일본인 대상자에서 한 가지 OAD와 병용 투여 시 경구 세마글루티드 및 둘라글루티드의 안전성 및 유효성 비교

• 목적

(1차) T2D를 동반한 일본인 대상자에서 한 가지 OAD (SU, 글리니드 계 약물, TZD, α-GI 또는 SGLT-2 억제제)와 병용하여 투여한, 세 가지 용량 수준 (3 mg, 7 mg 및 14 mg)의 1일 1회 경구 세마글루티드의 안전성 및 내약성을 주 1회 둘라글루티드 0.75 mg 피하 투여와 비교

(2차) 3T2D를 동반한 일본인 대상자에서 한 가지 OAD (SU, 글리니드 계 약물, TZD, α-GI 또는 SGLT-2 억제제)와 병용하여 투여한, 세 가지 용량 수준 (3 mg, 7 mg 및 14 mg)의 1일 1회 경구 세마글루티드의 혈당 조절 및 체중에 대한 효과를 주 1회 둘라글루티드 0.75 mg 피하 투여와 비교

• 대상환자 및 환자수

・총 455명의 시험대상자를 무작위 배정하도록 계획하였다.

• 투여약물/투여용량/투여기간

・1일 1회 경구 세마글루티드 정제 (3 mg, 7 mg 또는 14 mg): 300 mg의 sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylate (SNAC)를 함께 포함하여 제형화됨. 대상자들은 공복 상태에서 하루 중 첫 식사 30분 전에 물을 반 컵으로 1일 1회 시험약을 복용하도록 안내했다.

· 52 주. 피하 주사 투여 또는 경구 투여하였다.



• **유효성 평가변수**

· 베이스라인에서 제 26주 및 52주까지의 HbA1c (당화 헤모글로빈) 변화량 및 체중 변화.

· 기타 보조적 이차 유효성 평가변수: 혈당 조절 관련 평가변수 (FPG, SMPG - 평균 7-점 프로파일, 모든 식사에 걸친 SMPG 평균 식후 증가분, HbA1c 목표치 및 복합 평가변수 (달성 여부), 추가 혈당 강하제 및 구제 요법 투여까지 걸린 시간), 및 체중 (%), BMI, 허리 둘레, 및 체중 감소 (≥5% 및 ≥ 10%, 달성 여부); 공복 지질 및 환자 보고 결과.

• **안정성 평가변수**

· 시험약 노출 기간 동안 투여 후 발생 이상반응 (TEAE) 건수, 약 57주까지 평가됨

· 중증 또는 BG-확인된 증상성 저혈당 에피소드 건수, 활력 징후 (SBP, DBP, 맥박수), 실험실 매개변수 (아밀라제, 리파아제), 항 세마글루티드 항체, ECG 평가, 신체 검사 및 안과 검사 범주.

• **결과**

혈당 조절

제 26 및 52주째 베이스라인 대비 HbA1c 변화량

· 경구 세마글루티드 14 mg에서 둘라글루티드 0.75 mg에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 폭의 감소가 나타났다. 제 26주 및 52주째 HbA1c에 있어, 경구 세마글루티드 3 mg에서 둘라글루티드 0.75 mg에 비해 통계적으로 유의하게 더 적은 폭의 감소가 나타났다.

혈당 조절과 관련된 기타 유효성 평가변수

· HbA1c 치료 목표: 경구 세마글루티드 7 mg 및 14 mg로 둘라글루티드 0.75 mg에 비해 제 26주 및 52주째에 HbA1c <7.0 % 및 HbA1c ≤6.5 %의 목표은 경구 세마글루티드 14 mg에서 통계적으로 유의하게 더 높았고, 경구 세마글루티드 3 mg에서는 통계적으로 유의하게 더 낮았다.

· 저혈당증 및 체중 증가를 동반하지 않은, HbA1c <7.0%: 둘라글루티드 0.75 mg에 비해 제 26주째에 HbA1c <7.0 % 및 HbA1c ≤6.5 %의 목표는 경구 세마글루티드 14 mg에서 통계적으로 유의하게 더 높았고, 제 52주째에는 둘라글루티드 0.75 mg에 비해 경구 세마글루티드 7 및 14 mg에서 통계적으로 유의하게 더 높았다. HbA1c 감소 ≥1 %-포인트 및 체중 감소 ≥3%: 둘라글루티드 0.75 mg에 비해 제 26주 및 52주째에 해당 목표는 경구 세마글루티드 7 및 14 mg에서 통계적으로 유의하게 더 높았다.

(안전성 결과)

· 52-주 제3a상 시험에서, T2D 시험자에 배경 OAD 약물 (SU, 글리니드계 약물, TZD, α-GI 또는

SGLT-2 억제제)에 추가 용법으로 투여한 1일 1회 경구 세마글루티드 치료 (3, 7 또는 14 mg)는 안전하고 내약성이 양호했다. 경구 세마글루티드 14 mg의 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 프로파일과 일치했다.

- TEAE 발생률은 치료 투여군에 걸쳐 유사하였다.:대부분의 AE는 경미한 중증도를 보였다.
- 각 경구 세마글루티드 투여군에서 둘라글루티드 0.75 mg에 비해 더 많은 대상자가 SAE를 보고하였다. 발생 수는 적었고, 이러한 이상반응은 특정 이상반응 유형에 집중되지 않았다.
- 본 시험에서 치명적 이상반응은 발생하지 않았다.
- 경구 세마글루티드 7 mg 및 14 mg 투여군에서 더 많은 대상자가 AE로 인해 시험약 투여를 조기 중단함. 이러한 차이에는 더 많은 대상자가 위장관계 AE (변비, 오심, 설사)로 인한 시험약을 조기 중단한 사실이 반영되었다.
- 평가 안전 중점 영역 내에서 경구 세마글루티드에 대한 새로운 안전성 우려는 시사되지 않았다.
- 신장애, 췌장염, 젖산 산증, 오용 및 남용, 또는 시험약을 통한 감염원의 의심되는 전파 사례는 없었다
- 간 및 담낭 관련 장애, 췌장염, 심혈관계 장애, 신생물, 저혈당증, 면역원성, 과량 투여 또는 투약 오류에 있어, 경구 세마글루티드에 대한 어떠한 안전성 우려도 시사되지 않았다.

저혈당 에피소드

- 중증 또는 야간 저혈당 에피소드는 보고되지 않았다. 대부분의 저혈당 에피소드가 SU 배경 요법을 받은 대상자에서 발생하였다.

임상 실험실 평가

- 경구 세마글루티드 치료로 아밀라제 및 리파아제 상승이 유발되었다.
- 기타 실험실 매개 변수(eGFR, 간 매개 변수, 칼시토닌 및 크레아틴 키나제)의 변화는 관찰되지 않았다.

결론

- 본 시험 결과, 한 가지 배경 OAD 요법 중인 (SU, 글리티드계 약물, TZD, α-GI 또는 SGLT-2 억제제) 일본인 T2D 환자에서 52주 동안의 경구 세마글루티드 3, 7 및 14 mg 치료는 둘라글루티드 0.75 mg에 비해 안전하고, 내약성이 우수한 것으로 입증됨. AE 발생률은 치료군 간 유사함. 안전성 및 내약성 프로파일은 다른 GLP-1 RA의 프로파일과 일치했다.
- 대체로, 경구 세마글루티드 14 mg는 둘라글루티드 0.75 mg 대비 통계적으로 유의하게 더 큰 폭으로 HbA1c 및 체중을 감소시켰다. 둘라글루티드 0.75mg와 비교 시, 경구 세마글루티드 7 mg는 통계적으로 유의하게 더 큰폭으로 체중을 감소시켰고, 경구 세마글루티드 3 mg는 통계적으로 유의하게 더 적은 폭의 HbA1c 감소를 나타냈다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 경구용 세마글루티드로 치료한 결과 HbA1c에서 현저하고 임상적으로 유의한 감소가 나타났다. HbA1c에 대한 효과는 치료 4~8주부터 이미 명백하였다. 이러한 감소는 용량 의존적이었고, 해당 효과는 78주간의 PIONEER 3 시험을 비롯하여 시험기간 전반에서 지속되었다. 식이요법 및 운동으로 관리한 T2D(PIONEER 1)에서 인슐린을 필요로 하는 T2D(PIONEER 8)까지 다양한 T2D 병기 전체에 걸쳐 개선이 관찰되었다. 다중성에 대한 통제 하에 베이스라인 대비 제26주까지 HbA1c의 변화를 분석하여 다음의 결과를 얻었다.
  - 위약 대비 경구용 세마글루티드 3mg, 7mg 및 14mg의 우월성이 확증되었음
  - 시타글립틴 100mg 대비 경구용 세마글루티드 7mg 및 14mg의 우월성이 확증되었으며, 시타글립틴 100mg 대비 경구용 세마글루티드 3mg의 비열등성은 확증되지 않았음
  - 엠파글리플로진 25mg 대비 경구용 세마글루티드 14mg의 우월성이 확증되었음
  - 리라글루티드 1.8mg 대비 경구용 세마글루티드 14mg의 비열등성이 확증되었음
- 핵심 유효성 시험에서 8.0%~8.3%의 베이스라인 수치로부터 HbA1c는 제26주째에 경구용 세마글루티드 3mg, 7mg, 14mg에서 각각 0.9%, 1.2%, 1.4% 포인트만큼 감소하였고, 그리고 제52주째에 경구용 세마글루티드 가변용량으로 1.3% 포인트만큼 감소하였다. 이는 임의의 추가적인 항당뇨병 약물 효과와 시험약 중단 후의 효과를 포함하였을 때였다.
- 시험약 중단 후 또는 추가적인 항당뇨병 약물의 사용으로 인해 발생하는 임의의 교란효과를 배제했을 때에는 경구용 세마글루티드 3mg, 7mg, 14mg에서 각각 0.8%, 1.3%, 1.5% 포인트만큼의 감소를 달성하였다.
- 제3a상 프로그램은 경구용 세마글루티드가 단독으로 사용하든 T2D에 대한 다른 일반적인 치료제와 병용하든 상관없이 모든 병기의 T2D 시험대상자에서 임상적으로 유의하고 지속되는 혈당 조절 개선 및 체중 감소를 제공함을 입증하였다.
- 심혈관계 예방효과에 대해서는 통계적인 유의성을 입증하지 못했다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- PIONEER 시험들을 통해 경구 세마글루티드 치료는 일반적으로 안전하고 내약성이 좋았다. 경구 세마글루티드의 이상사례 양상은 주1회 피하투여형 세마글루티드 (오젬픽) 및 기타 GLP-1 RA와 유사했다. 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았다. 경구형 세마글루티드의 대부분의 AE는 중대하지 않았고 중증도가 경증이었으며 발생한 시험대상자에서 시험완료시까지 해소되었다.
- 총 AE 발생률은 경구 세마글루티드가 302.2 건/100 PYE, 대조약이 259.0 건/100 PYE이었다 (제3a상 병합집단). 차이가 나타난 주된 이유는 경구 세마글루티드군에서 위장관계 이상사례 가 더 많이 발생했기 때문이었다.
- 대부분의 시험대상자에서 최초 AE 는 시험약 치료의 최초 16 주 안에 발생했다.
- 가장 흔한 AE 유형은 ‘위장관 장애’ SOC AE(GI AE)였으며, GI AE의 빈도는 경구 세마글루티드가 대조약보다 더 높았다. 흔한 GI AE는 오심, 설사, 구토, 변비였다.
- GI AE에 대해 관찰된 바를 제외하고, SOC들에 걸쳐 경구 세마글루티드와 대조약 사이에 관련된 불균형이 없었다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- PIONEER 7 시험이 가교시험의 일부로 수행되었음.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 전반적으로 인종적 감수성의 확률이 낮을 것으로 예상됨.

약동학적 특성	선형
약력학적 특성	완만한 PD, 민족적 영향 없어 보임
치료용량 범위	넓음
대사	여러 경로에 분포되어 있어 민족적 요인에 민감하게 작용하지 않음
생체이용률	전체 생체이용률은 ~1%이며 노출 중 전체 변동성이 상대적으로 높음
단백결합	단백질(주로 알부민)에 결합하기 때문에 민족적 요소에 민감할 가능성이 거의 없음
약물상호작용	약물-약물, 약물-식이 및 약물-질병 상호작용의 가능성은 낮으며, 신장 또는 간기능 저하에도 영향 없음
작용기전	전신작용 기전
오용 가능성	3a 결과 과용량, 투약오류 등에 의한 오용 거의 없었음
병용투여 가능성	다양한 당뇨약물(경구투여제, 인슐린등)과 병용경험 있음

- 민족적 감수성 결론: 민족적 감수정 평가에 근거할 때, 경구용 세마글루티드는 민족적 요인에 민감하지 않을 것으로 예상되며, 경구용 세마글루티드의 성질은 이전에 연구된 다른 집단들과 한국인 시험대상자에서 비슷할 것으로 예상된다.

6.6.3. 가교자료평가

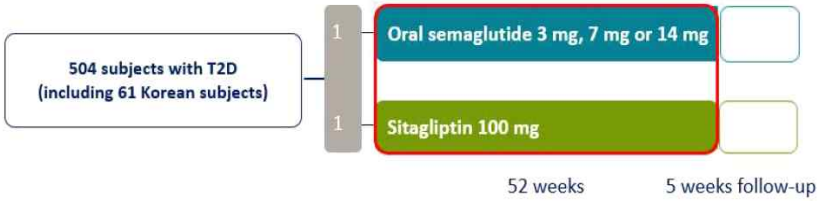
구분	본시험 Protocol No : NN4254(504명)
임상시험 디자인	제 2형 당뇨병 시험대상자에서 메트포르민에 추가 투여한 시타글립틴 1일 1회 대비 세마글루티드 주 1회 의 유효성 및 안전성(SUSTAIN-CHINA MRCT): 30주 무작위배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 활성약 대조, 평행군, 다기관 및 다국가 시험/phase 3a
대상 환자군	**표 1 시험대상자 분포** Trial 4257 Population / Total / Oral sema flex / Sita 100 mg Randomised, N: Total 504 / 253 / 251; Korean 61 / 28 / 33 FAS, N: Total 504 / 253 / 251; Korean 61 / 28 / 33 Completed treatment[a], N (%): Total 439 (87.1) / 211 (83.4) / 228 (90.8); Korean 56 (91.8) / 24 (85.7) / 32 (97.0) Completed treatment without rescue medication, N (%): Total 393 (78.0) / 203 (80.2) / 190 (75.7); Korean 54 (88.5) / 24 (85.7) / 30 (90.9) Completed treatment with rescue medication, N (%): Total 46 (9.1) / 8 (3.2) / 38 (15.1); Korean 2 (3.3) / 0 / 2 (6.1) Premature trial product discontinuation, N (%): Total 65 (12.9) / 42 (16.6) / 23 (9.2); Korean 5 (8.2) / 4 (14.3) / 1 (3.0) - due to AE(s)[b], N (%): Total 32 (6.3) / 22 (8.7) / 10 (4.0); Korean 3 (4.9) / 3 (10.7) / 0 Completed trial[c], N (%): Total 485 (96.2) / 241 (95.3) / 244 (97.2); Korean 60 (98.4) / 27 (96.4) / 33 (100) Withdrawal from trial, N (%): Total 19 (3.8) / 12 (4.7) / 7 (2.8); Korean 1 (1.6) / 1 (3.6) / 0
특징	

표 2 인구학 및 베이스라인 특징

		Trial 4257		
	Population	Total	Oral sema flex	Sita 100 mg
Number of subjects in FAS	Total	504	253	251
	Korean	61	28	33
Female/male subjects, %	Total	43.5/56.5	42.7/57.3	44.2/55.8
	Korean	57.4/42.6	57.1/42.9	57.6/42.4
Age, years	Total	57 (22-86)	57 (25-79)	58 (22-86)
mean (min-max)	Korean	56 (25-74)	56 (25-74)	57 (37-70)
HbA_{1c}, %	Total	8.3 (7.1-10.0)	8.3 (7.1-10.0)	8.3 (7.2-10.0)
mean (min-max)	Korean	8.2 (7.2-9.7)	8.3 (7.6-9.3)	8.1 (7.2-9.7)
Diabetes duration, years	Total	8.8 (0.3-43.9)	8.6 (0.3-43.9)	9.0 (0.3-32.0)
mean (min-max)	Korean	11.4 (0.5-26.9)	11.5 (0.5-26.1)	11.3 (1.8-26.9)
Body weight, kg	Total	88.6 (40.8-206.6)	88.9 (45.0-165.0)	88.4 (40.8-206.6)
mean (min-max)	Korean	71.7 (48.0-110.0)	70.4 (48.0-110.0)	72.8 (52.3-95.8)
BMI, kg/m^2	Total	31.5 (19.0-67.7)	31.5 (19.0-67.7)	31.5 (19.2-59.1)
mean (min-max)	Korean	27.4 (19.5-39.2)	26.6 (19.5-35.5)	28.1 (21.6-39.2)

Abbreviations: BMI: body mass index; FAS: full analysis set; Flex: flexible dose adjustment; N: number of subjects; Sema: semaglutide; Sita: sitagliptin.

투여방법 및 기간



유효성 평가결과

1) HbA1C 변화율 (30주 4114, 56주 3626)

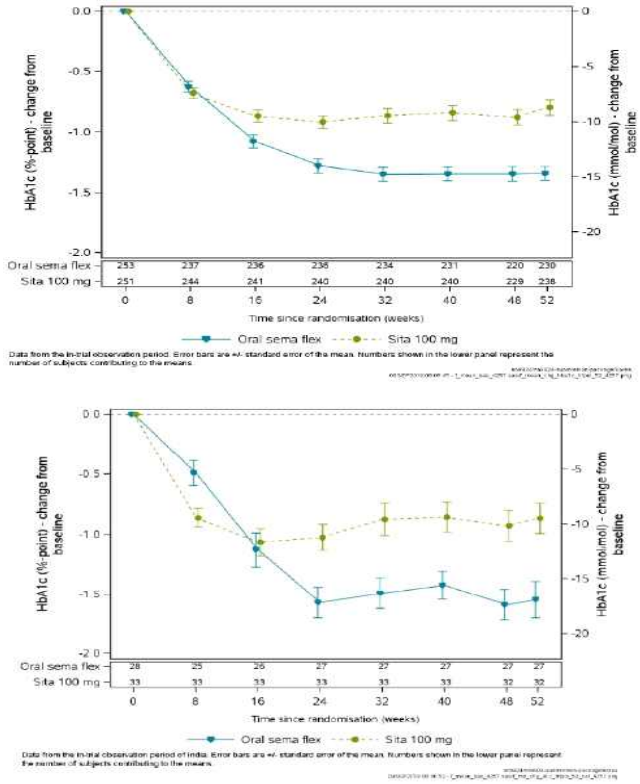
표 4 52 주차에서 베이스라인으로부터의 HbA_{1c} (%-points) 변화- 시험 중 - FAS - 시험 4257

	Total population		Korean population	
	N	Change from baseline	N	Change from baseline
Oral sema flex	230	-1.3 (0.9)	27	-1.5 (0.8)
Sita 100 mg	238	-0.8 (1.0)	32	-0.9 (0.7)

표 5 시험 52 주차에서 베이스라인으로부터의 HbA1c (%-points) 변화-시험 중 -FAS - 시험 4257

	Total population		Korean population	
	N	Change from baseline	N	Change from baseline
Oral sema flex	233	-2.7 (3.9)	27	-2.1 (1.7)
Sita 100 mg	239	-0.7 (3.5)	32	-0.2 (3.0)

2) 체중 감소율

	 Cross-reference: Appendix 2, Figures 3 and 4 **주차 별 베이스라인으로부터의 HbA1c (%-point) 변화 -전체 집단 (상단) 및 한국인 집단 (하단) – 시험 중 – FAS - 시험 4257**
안전성 평가결과	한국인 시험대상자 (n=61)와 전체 집단(n=503)에서 보고된 AEs에 대한 개요가 표 6에 제시되어 있다. 여러 치료군에 걸쳐, 치료 중 관찰 기간 동안 적어도 한 건의 AE를 보고한 한국인 시험대상자의 비율은 전체 집단에 비해 낮았다. 전체 집단과 마찬가지로, 한국인 시험대상자에서 보고된 AEs 중 대다수는 중대하지 않았고 중증도가 경증 또는 중등증이었다. 두 집단 모두에 대하여, SAEs와 중증 AEs를 보고한 시험대상자의 비율은 낮았으며 경구용 세마글루티드와 시타글립틴 간에 비슷했다. 전체 집단과 마찬가지로, 한국인 집단에서 AEs 중 대다수가 '회복됨'으로 보고되었다. '회복되지 않음'으로 보고된 AEs를 경험한 한국인 시험대상자의 비율은 시타글립틴에 비해 경구용 세마글루티드에 대하여 더 낮았으며, 전체 집단에서 관찰된 것보다 낮았다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 감수성 평가: 민족 간 약물 감수성 가능성이 적다고 판단된다.
- 약물 감수성 가능성 적은 약물로, 국내 환자군과 체중이 유사한 일본인의 PK 시험에서 체중이 낮은데도 불구하고 전신 노출도가 낮았으나(4140), 전반적인 체중에 대한 혈당강하효과 및 체중감소 효과를 입증(PIONEER 9, 10)하여 용법용량 변경 없이 외국자료의 국내 적용이 가능하다고 판단된다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 리벨서스(세마글루티드)는 주1회 피하주사제형으로 개발된 오젬픽주(세마글루티드)®에 경구흡수제(SNAC) 추가를 통해 경구 투약이 가능하도록 개발된 경구용 GLP-1 RA로서, 최초의 경구형 단백질 의약품으로

성인에서의 제2형 당뇨 치료제로 신청됨

- 유효성

・제3a상 프로그램은 경구용 세마글루티드가 단독으로 사용하든 T2D에 대한 다른 일반적인 치료제와 병용하든 상관없이 모든 병기의 T2D 시험대상자에서 임상적으로 유의하고 지속되는 혈당 조절 개선 및 체중 감소를 제공함을 입증하였다.

- 안전성

・PIONEER 시험들을 통해 경구 세마글루티드 치료는 일반적으로 안전하고 내약성이 좋았다. 경구 세마글루티드의 AE 양상은 피하 세마글루티드 (오젬픽) 및 기타 GLP-1 RA와 유사했다. 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았다.

- 유익성

- 여러 유사제제에 비해 혈당개선 및 체중감소에 대한 우월성을 보였으며, 개발사의 기존 일일1회 피하 투여 GLP-1RA(빅토자)에 비해 주1회 투여로 인해 환자편의성 및 이상반응(주사제 다빈도 투여에 의한 통증 등)감소에 기여도가 높을 것으로 판단된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2017.12.05.
- 유럽(EMA) : 2018.02.28.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 빅토자펜주 8 밀리그램/밀리리터(리라글루티드) 와의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	노보노디스크제약(주)	**허가일**	2020.05.02.
제품명	리벨서스정(세마글루티드)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.6
주성분 및 함량	이 약 1정 중 3, 7, 14 밀리그램		
효능·효과	이 약은 제2형 당뇨병 조절이 충분하지 않은 성인에서 혈당조절 개선을 위해 식이요법과 운동요법의 보조제로서 다음 요법으로 투여한다. - 단독투여 - 다른 당뇨병 치료제와 이 약의 병용 투여		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
당뇨병성 망막병증 합병증	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
췌장암 갑상선수질암 신생물(악성 및 비악성)	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서 환자용 설명서
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부 중증 간 장애 환자	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서 환자용 설명서