

# 의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2024-12-23	접수번호	20240232948
변경신청사항	새로운 효능효과 ( <input type="checkbox"/> 최초, <input checked="" type="checkbox"/> 변경)		
신청인 (회사명)	노보노디스크제약(주)		
제품명	오젠평프리필드펜(세마글루티드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	세마글루티드		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/합량	1 밀리리터 중 세마글루티드 1.34 밀리그램		
기 허가 사항	허가일자	2022.04.28.	
	효능·효과	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 이 약은 제2형 당뇨병 조절이 충분하지 않은 성인에서 식이요법과 운동요법의 보조제로서 다음 요법으로 투여한다. <ul style="list-style-type: none"> <li>- 단독 투여</li> <li>- 다른 당뇨병 치료제와 이 약의 병용 투여</li> </ul> </li> <li>· 제2형 당뇨병과 확진된 심혈관계 질환 성인환자에서 주요 심혈관계 사건(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중) 위험성을 감소시키기 위해 투여한다.</li> </ul>	
	용법·용량	<p>이 약의 시작 용량은 주 1회 세마글루티드 0.25 mg이다. 4주 이후, 용량을 주 1회 0.5 mg으로 증가시킨다. 주 1회 0.5 mg으로 최소 4주 동안 투여한 후 추가적인 혈당 조절이 필요한 경우 용량을 주 1회 1 mg으로 증가시킬 수 있다. 주 1회 1 mg을 초과하여 투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>이 약을 기존의 메트포르민 및/또는 티아졸리딘디온 요법 또는 나트륨-글루코스 공동수송체 2(SGLT2) 저해제와 병용하여 사용할 수 있으며, 투여 중인 메트포르민 및/또는 티아졸리딘디온 또는 SGLT2 저해제의 용량은 변화없이 유지할 수 있다.</p> <p>이 약을 기존의 설포닐우레아 또는 인슐린 요법과 병용하여 사용할 수 있으며, 저혈당 위험 감소를 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량 감량을 고려하여야 한다(사용상의 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 4. 이상사례항 참고).</p> <p>이 약의 용량을 조절하기 위해 자가혈당모니터링을 할 필요는 없다. 다만, 이 약의 투여를 시작하고 인슐린 용량을 감량하는 경우 설포닐우레아 및 인슐린의 용량 조절을 위해 자가혈당모니터링이 필요하다. 인슐린 용량 감량에 대한 단계별 접근이 권장된다.</p> <p>[투여방법] 피하주사용</p> <p>이 약은 복부, 대퇴부, 상완부에 피하주사한다. 이 약은 정맥주사 또는 근육주사로 투여해서는 안 된다. 주사 부위는 용량 조절 없이 바뀔 수 있다.</p> <p>이 약은 주 1회 투여해야 하며 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있다.</p> <p>투여방법과 관련된 추가적인 정보는 사용상의 주의사항 10.적용상의 주의 항을 참고한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 투여를 잊은 경우 투여를 잊은 경우, 투여 예정일로부터 5일 이내인 경우 가능한 빨리 이 약을 투여하여야 한다. 만약 5일을 초과하였다면, 놓친 용량은 건너뛰고 다음 용량을 정기적으로 예정된 날에 투여하여야 한다.</li> <li>· 투여 요일을 변경하고자 하는 경우</li> </ul>	

		필요시 일주일 중 투여하는 요일을 바꿀 수 있으나, 직전 투여와 다음 투여와의 간격이 최소 3일 이상(72시간 초과)이어야 한다. 투여하는 요일을 새로 정한 이후에는 주 1회 투여가 지속되어야 한다.	
변경허가사항	변경허가일자	2025.08.28.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	기 허가사항과 동일	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	허가조건	기 허가사항과 동일	
국외 허가현황		미국("17.12.05.), 유럽("18.02.08.)	
허가부서	바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서	유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	임형섭, 진미령, 김호정 신용관, 김영립, 안광수
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

## 1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

## 1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

### ○ 효능·효과

- 이 약은 제2형 당뇨병 조절이 충분하지 않은 성인에서 식이요법과 운동요법의 보조제로서 다음 요법으로 투여한다.
  - 단독 투여
  - 다른 당뇨병 치료제와 이 약의 병용 투여
- 제2형 당뇨병과 확진된 심혈관계 질환 성인환자에서 주요 심혈관계 사건(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중) 위험을 감소시키기 위해 투여한다.
- 제2형 당뇨병과 만성 신장병이 있는 성인 환자에서 추정 사구체 여과율 [(estimated glomerular filtration rate (eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달 및 심혈관계 질환 사망 위험을 감소시키기 위해 투여한다.

### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 경고

- 1) 이 약은 제1형 당뇨병환자 또는 당뇨병성 케톤산증의 치료에 사용해서는 안 된다.
- 2) 이 약은 인슐린 대체제가 아니다. GLP-1 수용체 효능제 투여를 시작할 때 단시간 내에 인슐린을 중단하거나 용량을 감량하는 인슐린 의존적 환자에서 당뇨병성 케톤산증이 보고된다 (용법용량 항 참고).

#### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 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 임상 경험은 없으므로 이러한 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 2) 위장관 효과: GLP-1 수용체 효능제 사용시 위장관계 약물이상반응을 일으킬 수 있다. 신기능 장애가 있는 환자를 치료할 때, 오심, 구토 및 설사가 탈수를 일으켜 신기능을 악화시킬 수 있으므로 고려해야 한다 (4. 이상사례 항 참고).
- 3) 급성 췌장염: GLP-1 수용체 효능제 사용시 급성 췌장염이 관찰되었다. 환자들에게 급성 췌장염의 특징적인 증상에 대해 알려주어야 한다. 만약 췌장염이 의심되면 이 약의 투여를 중단시켜야 하며, 급성 췌장염이 확진되면 이 약을 재투여하지 않는다. 췌장염 병력이 있는 환자에게는 주의해야 한다.
- 4) 저혈당: 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용시 저혈당 위험이 증가할 수 있다. 이 약으로 치료를 시작할 때 설폰닐우레아 또는 인슐린을 감량하여 저혈당 위험을 낮출

수 있다 (4. 이상사례 항 참고).

- 5) 당뇨병성 망막병증: 이 약 및 인슐린으로 치료한 당뇨병성 망막병증 환자에서, 당뇨병성 망막병증 합병증의 발병 위험이 증가된 것으로 관찰되었다 (4. 이상사례 항 참고). 인슐린으로 치료받고 있는 당뇨병성 망막병증 환자에게 이 약을 투여할 경우 주의해야 한다. 이 환자들은 면밀히 모니터링 되어야 하며, 임상 가이드라인에 따라 치료해야 한다. 혈당 조절의 빠른 개선은 당뇨병성 망막병증의 일시적 악화와 관련이 있으나, 다른 메커니즘을 배제할 수는 없다.

#### 4. 이상사례

##### 1) 안전성 프로파일 요약

8개의 3a상 시험에서, 이 약에 노출된 환자 수는 4,792명이다. 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 오심 (매우 흔하게), 설사 (매우 흔하게) 및 구토 (흔하게)를 포함한 위장관계 이상이였다. 일반적으로, 이러한 약물이상반응은 경증 또는 중등증이었고, 지속기간이 짧았다.

##### 2) 약물이상반응 목록 표

표 1에 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 모든 3상 시험(장기간 심혈관계 영향 연구 포함) 및 시판 후 조사에서 확인된 약물이상반응을 나열하였다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참고). 당뇨병성 망막병증 합병증을 제외 (표1의 각주 참조)한 약물이상반응의 빈도는 심혈관계 영향 연구를 배제한 3a상 시험에 근거한다 (자세한 내용은 아래 내용 및 표 참고).

약물이상반응은 기관계 분류 및 빈도에 따라 분류되었다. 빈도 카테고리는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ ); 흔하게 ( $\geq 1/100$  이고  $< 1/10$ ); 흔하지 않게 ( $\geq 1/1,000$  이고  $< 1/100$ ); 드물게 ( $\geq 1/10,000$  이고  $< 1/1,000$ ); 매우 드물게 ( $< 1/10,000$ ), 알려지지 않음: 가용 자료로부터 추정할 수 없음. 같은 빈도 내에서의 약물이상반응은 중대성이 큰 순서대로 표시하였다.

표1 이 약의 약물이상반응 빈도

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	알려지지 않음
각종 면역계 장애			과민반응 <sup>c</sup>	아나필락시스 반응	
대사 및 영양 장애	인슐린 또는 설폰닐우레아와 병용 시 저혈당 <sup>a</sup>	기타 경구 혈당 강하제와 병용 시 저혈당 <sup>a</sup> 식욕감소			
각종 신경계 장애		어지러움	미각 이상		
각종 눈 장애		당뇨병성 망막병증 합병증 <sup>b</sup>			
각종 심장 장애			심박수 증가		
각종 위장관 장애	오심 설사	구토 복통 복부팽창 변비 소화불량 위염 위 식도 역류 질	급성 췌장염 위 배출 지연		

		환 트립 위장관내가스참			
간담도 장애		담석증			
피부 및 피하 조직 장애					혈관부종 <sup>d</sup>
전신 장애 및 투여 부위 병태		피로	주사 부위 반응		
임상 검사		리파아제 증가 아밀라아제 증가 체중감소			

- a) 저혈당은 중증 또는 혈당 3.1 mmol/L 미만과 동반한 증상으로 정의되었다.
- b) 당뇨병성 망막병증 합병증은 망막 광응고, 유리체 내 약물 치료, 유리체 출혈, 당뇨병성 실명 (흔하지 않게)으로 구성되어 있다. 빈도는 심혈관계 영향 연구에 근거하였다.
- c) 발진 및 두드러기와 같은 과민반응과 관련된 이상사례를 포함한다.
- d) 시판 후 조사 결과
- 3) 2년 심혈관계 영향 및 안전성 연구  
심혈관계 위험이 높은 집단에서 약물이상반응 프로파일은 다른 3a상 시험에서 나타난 것과 유사하였다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참고).
- 4) 특정 약물이상반응에 대한 기술
- ① 저혈당  
이 약을 단독으로 사용하였을 때 관찰된 중증의 저혈당 에피소드는 없으나, 이 약이 설포닐우레아 (환자의 1.2%, 환자 년 당 0.03건) 또는 인슐린 (환자의 1.5%, 환자 년 당 0.02건)과 병용시 중증 저혈당증이 주로 관찰되었다. 이 약을 설포닐우레아 이외의 경구 혈당강하제와 병용한 경우에는 저혈당 에피소드가 거의 관찰되지 않았다 (환자의 0.1%, 환자 년 당 0.001).  
미국당뇨병학회 (ADA) 기준 저혈당증은 위약 투여 환자의 2.0% (환자 년 당 0.04건)와 비교하여 SUSTAIN 9에서 SGLT2 저해제에 이 약 1 mg을 추가했을 때 환자의 11.3% (환자 년 당 0.3건) 발생했다. 중증 저혈당증은 각각 0% 및 0.7% (환자 년 당 0.01건)의 환자에서 보고되었다.
- ② 위장관 약물이상반응  
이 약 0.5 mg 및 1 mg 투여시 각각 오심은 17% 및 19.9%, 설사는 12.2% 및 13.3%, 구토는 6.4% 및 8.4%의 환자에서 나타났다. 대부분의 사례는 경증에서 중등증이었고, 지속기간이 짧았다. 이 중 3.9% 및 5%의 환자에서 치료 중단으로 이어졌으며 치료 시작 후 몇 개월 동안 가장 빈번하게 보고되었다. 체중이 적은 환자는 이 약으로 치료할 때 위장관 부작용을 더 많이 경험할 수 있다.  
SUSTAIN 9에서 SGLT2 저해제와의 병용 시, 위약 투여 환자에서는 변비 및 위 식도 역류 질환 사례가 없었던 데 비해 이 약 1 mg 투여 환자의 경우 각각 6.7% 및 4%의 환자에서 발생하였으며 시간경과시 발생률이 감소하지 않았다.
- ③ 급성 췌장염  
급성 췌장염으로 판단된 빈도는 각각 이 약 0.3%, 대조약 0.2%이었다. 2년 동안 실시된 심혈관 시험에서 급성 췌장염으로 판단된 빈도는 이 약 0.5%, 위약 0.6%이었

다 (3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참고)

④ 당뇨병성 망막병증 합병증

심혈관계 위험이 높고, 당뇨병 유병기간이 길고, 혈당이 잘 조절되지 않는 3,297명의 제2형 당뇨병 환자에 대해 조사한 결과, 위약 (1.8%) 대비 이 약 (3%)을 투여한 환자군에서 당뇨병성 망막병증 합병증으로 판정된 사례가 더 많이 발생하였다. 이는 인슐린으로 치료한 당뇨병성 망막병증이 있는 환자에서 관찰되었다. 치료 차이는 초기에 나타났으며, 시험 내내 지속되었다. 제2형 당뇨병 환자 4,807명이 참여한 1년까지의 임상시험들에서, 당뇨병성 망막병증과 관련된 이상사례는 이 약 (1.7%) 과 대조군 (2%)에서 유사한 비율로 보고되었다.

⑤ 이상사례로 인한 중단

이상사례로 인해 치료를 중단한 비율은 이 약 0.5 mg 및 1 mg으로 치료한 환자에 대해 각각 6.1% 및 8.7%였고, 위약에서는 1.5%였다. 중단을 야기한 가장 빈번한 이상사례는 위장관계 이상이었다.

⑥ 주사 부위 반응

주사 부위 반응 (예, 주사 부위 발진, 홍반)은 이 약 0.5 mg 및 1 mg을 투여받은 환자에서 각각 0.6% 및 0.5% 보고되었다. 이러한 반응은 대체로 경증이었다.

⑦ 면역원성

단백질 또는 펩타이드를 함유하는 의약품의 잠재적 면역원성 특성에 따라, 이 약으로 치료 후 환자에서 항체가 생길 수 있다. 베이스라인 이후 임의의 시점에서 항 세마글루티드 항체에 대해 양성을 나타낸 환자의 비율은 낮았으며 (1-2%), 시험 종료시점에서 항 세마글루티드 중화항체 또는 내인성 GLP-1에 중화 효과를 나타내는 항 세마글루티드 항체를 가진 환자는 없었다.

⑧ 심박수 증가

GLP-1 수용체 효능제 투여 시 심박수 증가가 관찰되었다. 이 약으로 치료한 환자에 대해 베이스라인 72-76회/분 (bpm)에서 1-6회/분의 심박수의 평균 증가가 관찰되었다. 심혈관계 위험 요인이 있는 환자를 대상으로 한 장기간의 시험에서, 2년간의 치료 이후 심박수가 10 bpm을 초과하여 증가한 환자가 이 약으로 치료한 군에서는 16%인데 비해, 위약에서는 11% 였다.

5. 상호작용

1) 이 약은 위배출시간을 지연시켜, 병용하는 경구용 의약품의 흡수율에 영향을 미칠 수 있다. 신속한 위장관계 흡수를 요구하는 다른 경구용 의약품을 투여 받는 환자에 이 약을 사용할 때 주의해야 한다.

2) 파라세타몰

표준 식단 시험에서 파라세타몰의 약동학에 의해 평가할 때, 이 약은 위배출율을 지연시킨다. 이 약 1 mg과 병용할 때 파라세타몰의 AUC<sub>0-60분</sub> 및 C<sub>max</sub>는 각각 27% 및 23% 감소했다. 파라세타몰의 총 노출 (AUC<sub>0-5시간</sub>)에는 영향이 없었다. 이 약과 병용 시 파라세타몰의 용량조절은 필요하지 않다.

3) 경구 피임제

이 약과 경구 피임제 복합제 (0.03 mg 에티닐에스트라디올/0.15 mg 레보노르게스트렐)를 병용하였을 때, 이 약은 에티닐에스트라디올과 레보노르게스트렐의 전반적

인 노출을 임상적으로 관련있는 정도까지 변화시키지 않았기 때문에, 경구 피임제의 효과를 감소시킬 것으로 예측되지 않는다. 에티닐에스트라디올의 노출에는 영향이 없었으며, 레보노르게스트렐의 항정상상태 (steady state) 노출은 20% 증가한 것으로 관찰됐다.  $C_{max}$ 는 두 성분 중 어떤 성분도 영향이 없었다.

4) 아토르바스타틴

이 약은 아토르바스타틴 단회 (40 mg) 투여 이후 아토르바스타틴의 전반적인 노출을 변화시키지 않았다. 아토르바스타틴의  $C_{max}$ 는 38% 감소했다. 이는 임상적으로 관련성이 없을 것으로 평가되었다.

5) 디곡신

이 약은 디곡신의 단회 (0.5 mg) 투여 이후 디곡신의 전반적인 노출 또는  $C_{max}$ 를 변화시키지 않았다.

6) 메트포르민

이 약은 3.5일에 걸친 1일 2회 메트포르민 500 mg 투여 이후 메트포르민의 전반적인 노출 또는  $C_{max}$ 를 변화시키지 않았다.

7) 와파린

이 약은 와파린의 단회 (25 mg) 투여 이후 R- 및 S-와파린의 전반적인 노출 또는  $C_{max}$ 를 변화시키지 않았고, 국제 표준화 비율 (INR, International Normalised Ratio)로 측정되는 와파린의 약력학적 효과는 임상적으로 관련있는 정도로 영향받지 않았다. 하지만, 와파린 또는 다른 쿠마린계 유도체를 투여하고 있는 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여초기부터 국제 표준화 비율을 자주 모니터링 하는 것이 권장된다.

**6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여**

1) 가임기 여성

가임기 여성은 이 약으로 치료할 때 피임법을 사용하는 것을 권장한다.

2) 임부

동물시험에서 생식독성을 나타냈다 (12. 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 (12. 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 인간의 수태능에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 이 약은 랫드에서 수컷 수태능에 영향을 미치지 않았다. 암컷 랫드에서 모체 체중 감소와 관련된 용량에서 발정기 기간 증가 및 약간의 배란 횟수 감소가 관찰되었다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참고).

**7. 특수환자군에 대한 투여**

1) 고령자

연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참고).

2) 신 기능 장애 환자

신 기능 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 말기 신질환 환자 (end-stage renal disease)에 대한 사용은 권장되지 않는다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참고).

3) 간기능장애 환자

간기능장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약을 중증 간기능 장애 환자에게 사용할 경우 주의를 기울여야 한다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참고).

4) 소아 환자군

만 18세 미만의 소아 및 청소년 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다.

**8. 운전 및 기계조작에의 영향**

운전과 기계조작에 대한 이 약의 영향은 없거나, 무시할 만하다. 이 약을 설폴닐우레아 또는 인슐린과 병용하는 경우, 환자는 운전 및 기계를 조작할 때 저혈당을 피하기 위한 예방 조치를 취해야 한다 (3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참고).

**9. 과량투여시의 처치**

1회 4 mg까지, 그리고 1주에 4 mg까지 과량투여한 것이 임상시험에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 오심이었다. 모든 환자는 합병증 없이 회복되었다.

이 약의 과량 투여 시 특별한 해독제는 없다. 과량을 투여하였을 경우, 환자의 임상 징후 및 증상에 따라 적절한 보조적 치료를 시작해야 한다. 이 약의 약 1주의 긴 반감기를 고려하여, 이러한 증상에 대한 장기간의 관찰 및 치료가 필요할 수 있다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참고).

**10. 적용상의 주의**

1) 적합성 시험 없이 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

2) 환자는 매 주사 후 주사침을 폐기하고, 주사침을 부착하지 않은 상태로 프리필드펜을 보관하도록 안내받아야 한다. 이를 통해 주사침 막힘, 오염, 감염, 누액 및 부정확한 용량을 방지할 수 있다.

3) 이 프리필드펜은 한 사람에게 의해서만 사용되어야 한다.

4) 이 약은 무색 또는 거의 무색의 투명한 용액이 아닐 경우 사용해서는 안 된다.

5) 이 약이 얼었을 경우 사용해서는 안 된다.

6) 이 약 (프리필드펜)은 길이 8 mm 이하의 30G~32G의 노보파인 플러스 또는 노보파인 1회용 주사침으로 투여될 수 있다. 노보파인 플러스 주사침이 포장에 포함되어 있다.

7) 사용되지 않은 의약품 및 다른 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기되어야 한다.

8) 이 약의 투여를 시작하기 전 환자들은 의료인으로부터 적절한 주사 기술에 대해 훈련을 받아야 한다. 이러한 훈련은 부적절한 주사 부위, 주사바늘 찔림, 불완전한

투여와 같은 투약 실수의 위험성을 줄여준다.

## 11. 보관 및 취급상의 주의 사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
- 2) 냉장보관 (2°C-8°C)한다. 냉각제로부터 멀리 보관한다. 얼지 않도록 해야 한다.
- 3) 처음 개봉 후: 처음 개봉 후 이 약은 최대 6주 동안 보관할 수 있다. 30°C 이하 또는 냉장 (2°C-8°C)에서 보관한다. 얼지 않도록 해야 한다. 빛으로부터 보호하기 위해 프리필드펜 뚜껑을 단아서 보관한다.

## 12. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용

#### ① 작용기전

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 효능제로서 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 포도당의존적인 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 약은 전반적인 식욕 감퇴를 수반한 열량 섭취 감소를 통해 체중과 체지방량을 줄여준다. 또한, 이 약은 고지방 음식에 대한 선호도도 낮추어 준다.

GLP-1 수용체는 심장, 혈관계, 면역계 및 신장에서도 발현된다.

임상시험에서 이 약은 혈장 지질에 유익한 영향을 미치고, 수축기 혈압을 낮추며 염증을 줄여주었다. 동물 시험에서, 이 약은 대동맥 플라크 진행을 예방하고 플라크의 염증을 줄여줌으로써 죽상경화증의 발생을 약화시켰다.

신장과 관련된 위험 감소에 대한 이 약의 기전은 확립되지 않았다.

#### ② 약력학적 정보

아래 기술된 모든 약력학적 평가는 이 약 주사 주 1회 1 mg으로 항정 상태에서 12주 치료 (용량 증량 포함) 후에 수행되었다.

##### · 공복 및 식후 포도당

이 약은 공복 및 식후 포도당 농도를 감소시킨다. 제2형 당뇨병 환자의 경우, 이 약 1 mg으로 치료 시 공복 포도당 (1.6 mmol/L; 22% 감소), 2시간 식후 포도당 (4.1 mmol/L; 37% 감소), 24시간 포도당 농도 평균 (1.7 mmol/L; 22% 감소) 및 세 차례 식사에 걸친 식후 포도당 (0.6-1.1 mmol/L)에 대해 위약과 비교하여 베이스라인으로부터의 절대적 변화 (mmol/L) 및 상대적 감소 (%) 측면에서 포도당 감소를 초래하였다.

##### · 베타 세포 기능 및 인슐린 분비

이 약은 베타 세포 기능을 개선한다. 위약과 비교할 때, 이 약은 첫번째 및 두번째

단계 인슐린 반응을 각각 3배 및 2배 향상시켰고, 제2형 당뇨병 환자에서 최대 베타 세포 분비 능력을 증가시켰다. 또한, 이 약으로의 치료는 위약에 비해 공복 인슐린 농도도 증가시켰다.

· 글루카곤 분비

이 약은 공복 및 식후 글루카곤 농도를 낮추어 준다. 제2형 당뇨병 환자에서, 이 약은 위약과 비교하여 글루카곤의 상대적 감소를 초래하였다: 공복 글루카곤 (8-21%), 식후 글루카곤 반응 (14-15%) 및 24시간 글루카곤 농도 평균 (12%).

· 포도당 의존성 인슐린과 글루카곤 분비

이 약은 인슐린 분비를 자극하고 글루카곤 분비를 포도당 의존적 방식으로 낮추어줌으로써 고혈당 농도를 낮추어 준다. 이 약 투여 시, 제2형 당뇨병 환자의 인슐린 분비율은 건강한 대상자의 인슐린 분비율과 필적할 만하였다.

유발된 저혈당 동안, 이 약은 위약 대비, 증가된 글루카곤의 역조절 반응을 변경시키지 않았으며, 제2형 당뇨병 환자에서 C-펩티드의 감소를 손상시키지 않았다.

· 위 배출

이 약은 식후 초기 위 배출에서 약간의 지연을 유발하여, 식후에 포도당이 순환계에 나타나는 속도를 감소시킨다.

· 식욕, 열량 섭취 및 음식 선택

이 약은 위약 대비 3회 연속 임의의 식사의 열량 섭취를 18-35%까지 감소시켰다. 이는 이 약이 유도한 식후 뿐만 아니라 공복 상태의 식욕 억제, 식이 조절 개선, 음식 갈망 감소 및 고지방 음식에 대한 상대적 선호도 감소로 뒷받침되었다.

· 공복 및 식후 지질

이 약은 위약 대비 공복 중성지방 및 초저밀도 지질단백질 (VLDL) 콜레스테롤 농도를 각각 12% 및 21%까지 감소시켰다. 고지방 식사에 대한 식후 중성지방 및 VLDL 콜레스테롤 반응은 40% 이상 감소하였다.

· 심장 전기생리학 (QTc)

심장 재분극에 대한 이 약의 영향을 철저한 QTc 시험을 통해 시험하였다. 권장 용량 이상의 용량에서(항정상태에서 1.5 mg까지), 이 약은 QTc 간격을 연장하지 않았다.

## 2) 약동학적 정보

천연 GLP-1에 비해, 이 약은 반감기가 약 1주일로 길어, 주 1회 피하 투여에 적합하다. 긴 작용 시간의 주요 기전은 알부민 결합이며, 이로 인해 신장 청소율이 감소하고 대사로 인한 분해로부터 보호된다. 또한, 이 약은 DPP-4 효소에 의한 분해에 대해 안정화되어 있다.

· 흡수

투여 후 1-3일째에 최대 농도에 도달했다. 주 1회 투여 시 4-5주 후에 항정 상태 노출이 달성되었다. 제2형 당뇨병 환자에서, 이 약 0.5 mg 및 1 mg 피하 투여 후 평균 항정 상태 농도는 각각 약 16 nmol/L 및 30 nmol/L이다. 이 약 노출은 0.5 mg 및 1 mg 용량에 대하여 용량 비례적으로 증가했다. 이 약을 복부, 허벅지 또는 상완에 피하 투여한 경우, 유사한 노출이 달성되었다. 이 약의 피하 투여 시 절대 생체이용률은 89%였다.

· 분포

제2형 당뇨병 환자에 피하 투여 후 이 약의 평균 분포 용적은 약 12.5 L였다. 이 약은 혈장 알부민에 광범위하게 결합했다 (>99%).

· 생체 내 변환

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

· 배설

이 약을 방사성 표지 후 단회 피하 투여한 시험에서, 세마글루티드-관련 물질의 주요 배설 경로는 소변 및 대변을 통하는 것이었다. 세마글루티드-관련 물질 중 약 2/3가 소변으로, 약 1/3이 대변으로 배설되었다. 투여량 중 약 3%가 온전한 세마글루티드로서 소변을 통해 배설되었다. 제2형 당뇨병 환자에서 이 약의 청소율은 약 0.05 L/h였다. 소실 반감기가 약 1주이기 때문에, 이 약은 마지막 투여 후 약 5주 동안 순환 혈액 중에 존재할 것이다.

[특수 집단]

· 노인

만 20-86세 환자가 포함된 제3a상 임상시험들에서 얻은 자료에 근거할 때, 연령은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

· 성별, 인종 및 민족

성별, 인종 (백인, 흑인 또는 미국계 흑인, 아시아인), 및 민족 (히스패닉 또는 라틴계, 비-히스패닉 또는 비-라틴계)은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

· 체중

체중은 이 약의 노출에 영향을 미친다. 체중이 높을수록 노출이 더 낮다; 개인 간 체중 차이가 20%인 경우, 이는 약 16%의 노출 차이를 유발할 것이다. 이 약 0.5 mg 및 1 mg 용량은 40 - 198 kg의 체중 범위에서 적절한 전신 노출을 제공한다.

· 신장애

신장애는 이 약의 약동학에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않았다. 이는 이 약 0.5 mg을 단회 투여한 경우 신기능이 정상인 시험대상자와 비교한 신장애 정도가 다양한 환자들 (경증, 중등증, 중증 또는 투석 중인 환자)에 의하여 관찰되었다. 이는 또한 제3a상 시험들에서 얻은 자료에 근거할 때 제2형 당뇨병과 신장애가 있는 시험대상자들에 대해서도 관찰되었으나, 말기 신질환 환자에 대한 경험은 제한적이었다.

· 간장애

간장애는 이 약의 노출에 어떠한 영향도 미치지 않았다. 이 약 0.5 mg을 단회 투여한 시험에서 간기능이 정상인 시험대상자와 비교하여 다양한 정도 (경증, 중등증, 중증)의 간장애가 있는 환자들에서 이 약의 약동학을 평가했다.

· 소아 집단

이 약은 소아 환자에서 연구되지 않았다.

· 면역원성

이 약으로 치료 후 항 세마글루티드 항체가 드물게 발생했으나 (4. 이상사례 항 참조) 이러한 반응은 세마글루티드의 약동학에 영향을 미치는 것으로 보이지 않았다.

3) 임상시험 정보

혈당 조절 개선과 심혈관계 이환률 및 사망률에 대한 감소는 모두 제2형 당뇨병 치료에 필수적인 부분이다.

이 약 0.5 mg 및 1 mg 주 1회 투여의 유효성과 안전성은 제2형 당뇨병 환자 7,215명 (4,107명이 이 약으로 치료받음)이 포함된 여섯 개의 무작위배정, 대조군, 제3a상 임상시험에서 평가되었다. 다섯 개의 임상시험 (SUSTAIN 1 - 5)에서 혈당 유효성 평가가 일차 목적이었고, 한 임상시험 (SUSTAIN 6)에서는 심혈관계 영향 결과가 일차 목적이었다.

이 약 0.5 mg 및 1 mg 주 1회 투여의 안전성과 유효성을 각각 둘라글루타이드 0.75 mg 및 1.5 mg 주 1회 투여와 비교하여 평가하기 위해 1,201명의 환자가 포함된 추가적인 제3b상 임상시험 (SUSTAIN 7)이 수행되었다. SGLT2 저해제 투여에 대한 부가요법으로 이 약의 유효성과 안전성을 조사하기 위해 제3b상 임상시험 (SUSTAIN 9)을 수행했다.

이 약으로의 치료는 최대 2년 동안 위약 및 활성 대조약 치료 (시타글립틴, 인슐린 글라진, 엑세나타이드 ER 및 둘라글루타이드)에 비해 지속적이고, 통계적으로 우월하고 임상적으로 의미있는 HbA<sub>1c</sub> 및 체중 감소를 나타냈다.

이 약의 유효성은 연령, 성별, 인종, 민족, 베이스라인에서의 BMI, 베이스라인에서의 체중 (kg), 당뇨병 유병기간 및 신기능 장애 정도에 의해 영향을 받지 않았다.

결과는 무작위 배정된 모든 시험대상자에서의 치료-중 기간을 대상으로 한다 (반복 측정치 또는 다중 대체에 대한 혼합 모델에 근거한 분석).

자세한 정보는 아래에 제시되어 있다.

① 제2형 당뇨병

[SUSTAIN 1 - 단독요법]

30주 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서, 식이 조절 및 운동으로 적절히 조절되지 않는 388명의 환자가 이 약 0.5 mg 또는 1 mg 주 1회 투여 또는 위약에 무작위배정되었다 (표2).

표 2 SUSTAIN 1: 30주차에서의 결과

	이 약 0.5 mg	이 약 1 mg	위약
Intent-to-Treat (ITT) 집단 (N)	128	130	129
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
베이스라인 (평균)	8.1	8.1	8.0
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-1.5	-1.6	0
위약과의 차이 [95% CI]	-1.4 [-1.7, -1.1] <sup>a</sup>	-1.5 [-1.8, -1.2] <sup>a</sup>	-
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt;7%를 달성한 환자 (%)</b>	74	72	25
<b>FPG (mmol/L)</b>			
베이스라인 (평균)	9.7	9.9	9.7
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-2.5	-2.3	-0.6
<b>체중 (kg)</b>			
베이스라인 (평균)	89.8	96.9	89.1
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-3.7	-4.5	-1.0
위약과의 차이 [95% CI]	-2.7 [-3.9, -1.6] <sup>a</sup>	-3.6 [-4.7, -2.4] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>우월성을 위한 p <0.0001 (2-sided)

[SUSTAIN 2 - 1-2가지의 경구 항당뇨병 의약품 (메트포르민 및/또는 티아졸리디온)과 병용한 이 약 대 시타글립틴 비교]

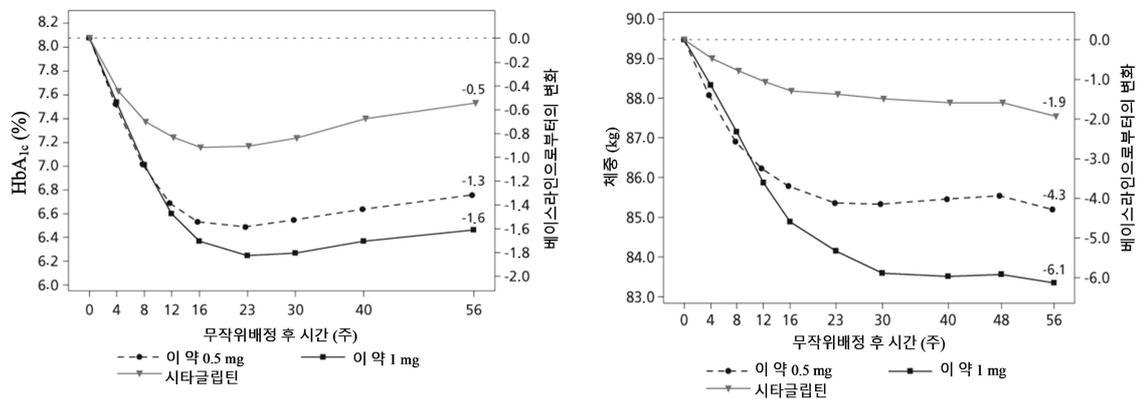
56주, 활성 대조군, 이중 눈가림 시험에서, 1,231명의 환자가 이 약 0.5 mg 주 1회, 이

약 1 mg 주 1회, 또는 시타글립틴 100 mg 1일 1회에 무작위 배정되었고, 모두 메트포르민 (94%) 및/또는 티아졸리딘디온 (6%)을 병용했다 (표3 및 그림1).

**표 3 SUSTAIN 2: 56주차에서의 결과**

	이 약 0.5 mg	이 약 1 mg	시타글립틴 100 mg
Intent-to-Treat (ITT) 집단(N)	409	409	407
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
베이스라인 (평균)	8.0	8.0	8.2
56주차의 베이스라인으로부터의 변화	-1.3	-1.6	-0.5
시타글립틴과의 차이 [95% CI]	-0.8 [-0.9, -0.6] <sup>a</sup>	-1.1 [-1.2, -0.9] <sup>a</sup>	-
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt;7%를 달성한 환자 (%)</b>	69	78	36
<b>FPG (mmol/L)</b>			
베이스라인 (평균)	9.3	9.3	9.6
56주차의 베이스라인으로부터의 변화	-2.1	-2.6	-1.1
<b>체중 (kg)</b>			
베이스라인 (평균)	89.9	89.2	89.3
56주차의 베이스라인으로부터의 변화	-4.3	-6.1	-1.9
시타글립틴과의 차이 [95% CI]	-2.3 [-3.1, -1.6] <sup>a</sup>	-4.2 [-4.9, -3.5] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>우월성을 위한 p <0.0001 (2-sided)



**그림 1 베이스라인부터 56주차까지 HbA<sub>1c</sub> (%) 및 체중 (kg)의 평균 변화**

[SUSTAIN 7 - 메트포르민과 병용한 이 약 대 둘라글루타이드 비교]

40주, 공개 임상시험에서, 메트포르민을 복용 중인 1,201명의 환자가 주 1회 이 약 0.5 mg, 둘라글루타이드 0.75 mg, 이 약 1 mg 또는 둘라글루타이드 1.5 mg에 각각 1:1:1:1로 무작위 배정되었다. 이 시험은 이 약 0.5 mg을 둘라글루타이드 0.75 mg과 비교했고, 이 약 1 mg을 둘라글루타이드 1.5 mg과 비교했다 (표 4 및 그림 2).

위장관계 이상이 가장 흔한 이상사례였고, 이 약 0.5 mg (129명 [43%]), 이 약 1 mg (133명 [44%]), 및 둘라글루타이드 1.5 mg (143명 [48%])를 투여 받는 환자들에서 비슷한 비율로 발생했다; 둘라글루타이드 0.75 mg 투여 시, 더 적은 수의 환자가 위장관계 이상을 경험했다 (100명 [33%]).

40주차에, 이 약 (0.5 mg 및 1 mg)과 둘라글루타이드 (0.75 mg 및 1.5 mg)에 대한 맥박수 증가는 각각 2.4, 4.0, 및 1.6, 2.1 회/분이었다.

**표 4 SUSTAIN 7: 40주차에서의 결과**

	이 약 0.5 mg	이 약 1 mg	둘라글루타이드 0.75 mg	둘라글루타이드 1.5 mg
Intent-to-Treat (ITT) 집단 (N)	301	300	299	299
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
베이스라인 (평균)	8.3	8.2	8.2	8.2
40주차의 베이스라인으로부터의 변화	-1.5	-1.8	-1.1	-1.4
둘라글루타이드와의 차이 [95% CI]	-0.4 <sup>b</sup> [-0.6, -0.2] <sup>a</sup>	-0.4 <sup>c</sup> [-0.6, -0.3] <sup>a</sup>	-	-
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt;7%를 달성한 환자 (%)</b>	68	79	52	67
<b>FPG (mmol/L)</b>				
베이스라인 (평균)	9.8	9.8	9.7	9.6
40주차의 베이스라인으로부터의 변화	-2.2	-2.8	-1.9	-2.2
<b>체중 (kg)</b>				
베이스라인 (평균)	96.4	95.5	95.6	93.4
40주차의 베이스라인으로부터의 변화	-4.6	-6.5	-2.3	-3.0
둘라글루타이드와의 차이 [95% CI]	-2.3 <sup>b</sup> [-3.0, -1.5] <sup>a</sup>	-3.6 <sup>c</sup> [-4.3, -2.8] <sup>a</sup>	-	-

<sup>a</sup> 우월성을 위한 p <0.0001 (2-sided)

<sup>b</sup> 이 약 0.5 mg vs 둘라글루타이드 0.75 mg

<sup>c</sup> 이 약 1 mg vs 둘라글루타이드 1.5 mg

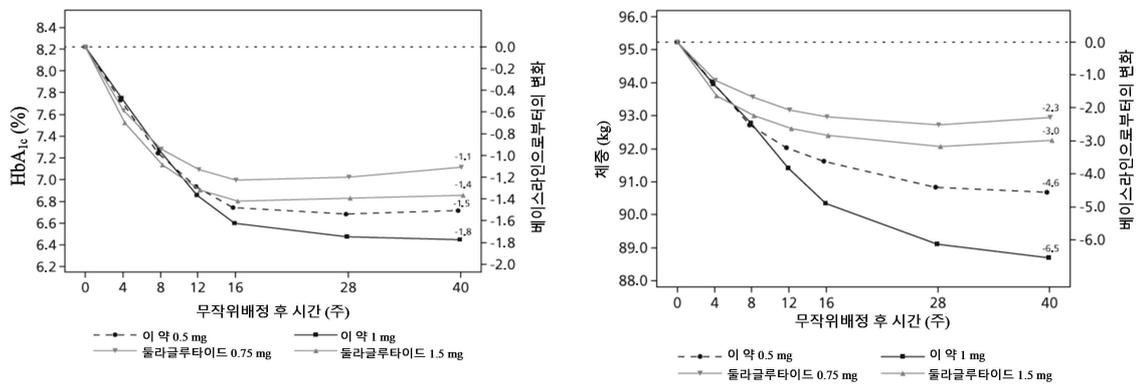


그림 2 베이스라인부터 40주차까지 HbA<sub>1c</sub> (%) 및 체중 (kg)의 평균 변화

[SUSTAIN 3 - 메트포르민 또는 메트포르민과 설포닐우레아를 병용한 이 약 대 엑세나타이드 ER 비교]

56주, 공개 임상시험에서, 메트포르민 단독 투여 중인 환자 (49%), 메트포르민과 설포닐우레아를 병용하는 환자 (45%) 또는 기타 약물을 투여 중인 환자 (6%) 총 813명이 이 약 1 mg 또는 엑세나타이드 ER 2 mg 주 1회 투여군에 무작위 배정되었다 (표5).

표 5 SUSTAIN 3: 56주차에서의 결과

	이 약 1 mg	엑세나타이드 ER 2 mg
Intent-to-Treat (ITT) 집단 (N)	404	405
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
베이스라인 (평균)	8.4	8.3
56주차의 베이스라인으로부터의 변화	-1.5	-0.9
엑세나타이드와의 차이 [95% CI]	-0.6 [-0.8, -0.4] <sup>a</sup>	-
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt;7%를 달성한 환자 (%)</b>	67	40
<b>FPG (mmol/L)</b>		
베이스라인 (평균)	10.6	10.4

56주차의 베이스라인으로부터의 변화	-2.8	-2.0
<b>체중 (kg)</b>		
베이스라인 (평균)	96.2	95.4
56주차의 베이스라인으로부터의 변화	-5.6	-1.9
엑세나타이드와의 차이[95% CI]	-3.8 [-4.6, -3.0] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>우월성을 위한 p <0.0001 (2-sided)

[SUSTAIN 4 - 1-2가지의 경구 항당뇨병 의약품 (메트포르민 또는 메트포르민과 설포닐우레아)과 병용한 이 약 대 인슐린글라진 비교]

30주, 공개, 대조군 임상시험에서, 1,089명의 환자가 메트포르민 (48%) 또는 메트포르민과 설포닐우레아(51%)를 투여 받으면서 이 약 0.5 mg 주 1회, 이 약 1 mg 주 1회, 또는 인슐린글라진 1일 1회에 무작위 배정되었다(표 6).

**표 6 SUSTAIN 4: 30주차에서의 결과**

	이 약 0.5 mg	이 약 1 mg	인슐린글라진
Intent-to-Treat (ITT) 집단 (N)	362	360	360
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
베이스라인 (평균)	8.1	8.2	8.1
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-1.2	-1.6	-0.8
인슐린글라진과의 차이 [95% CI]	-0.4 [-0.5, -0.2] <sup>a</sup>	-0.8 [-1.0, -0.7] <sup>a</sup>	-
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt;7%를 달성한 환자 (%)</b>	57	73	38
<b>FPG (mmol/L)</b>			
베이스라인 (평균)	9.6	9.9	9.7
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-2.0	-2.7	-2.1
<b>체중 (kg)</b>			
베이스라인 (평균)	93.7	94.0	92.6
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-3.5	-5.2	+1.2
인슐린글라진과의 차이 [95% CI]	-4.6 [-5.3, -4.0] <sup>a</sup>	-6.34 [-7.0, -5.7] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>우월성을 위한 p <0.0001 (2-sided)

[SUSTAIN 5 - 기저 인슐린과 병용한 이 약 대 위약 비교]

30 주, 이중 눈가림, 위약 대조군 임상시험에서, 메트포르민을 병용하거나 병용하지 않은 기저 인슐린으로 적절히 조절되지 않는 397명의 환자가 이 약 0.5 mg 주 1회, 이 약 1 mg 주 1회 또는 위약에 무작위 배정되었다 (표7).

**표 7 SUSTAIN 5: 30주차에서의 결과**

	이 약 0.5 mg	이 약 1 mg	위약
Intent-to-Treat (ITT) 집단 (N)	132	131	133
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
베이스라인 (평균)	8.4	8.3	8.4
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-1.4	-1.8	-0.1
위약과의 차이 [95% CI]	-1.4 [-1.6, -1.1] <sup>a</sup>	-1.8 [-2.0, -1.5] <sup>a</sup>	-
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt;7%를 달성한 환자 (%)</b>	61	79	11
<b>FPG (mmol/L)</b>			
베이스라인 (평균)	8.9	8.5	8.6
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-1.6	-2.4	-0.5
<b>체중 (kg)</b>			
베이스라인 (평균)	92.7	92.5	89.9
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-3.7	-6.4	-1.4
위약과의 차이 [95% CI]	-2.3 [-3.3, -1.3] <sup>a</sup>	-5.1 [-6.1, -4.0] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>우월성을 위한 p <0.0001 (2-sided)

[SUSTAIN 9 - SGLT2 저해제 ± 메트포르민 또는 설포닐우레아에 대한 부가요법으

로서의 이 약 대 위약 비교]

30 주, 이중 눈가림, 위약 대조군 임상시험에서, 메트포르민 또는 설포닐우레아의 병용 여부와 관계없이 SGLT2 저해제로 적절히 조절되지 않는 302명의 환자가 이 약 1 mg 주 1회 또는 위약에 무작위 배정되었다 (표 8).

**표 8 SUSTAIN 9: 30주차에서의 결과**

	이 약 1 mg	위약
Intent-to-Treat (ITT) 집단 (N)	151	151
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
베이스라인 (평균)	8.0	8.1
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-1.5	-0.1
위약과의 차이 [95% CI]	-1.4 [-1.6, -1.2] <sup>a</sup>	-
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt;7%를 달성한 환자 (%)</b>	78.7	18.7
<b>FPG (mmol/L)</b>		
베이스라인 (평균)	9.1	8.9
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-2.2	0.0
<b>체중 (kg)</b>		
베이스라인 (평균)	89.6	93.8
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-4.7	-0.9
위약과의 차이 [95% CI]	-3.8 [-4.7, -2.9] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>우월성을 위한 p <0.0001 (2-sided), HbA<sub>1c</sub> 값과 체중의 계층적 검정에 기반하여 다중성에 관해 보정

[설포닐우레아 단독요법과의 병용]

SUSTAIN 6 (아래 “②심혈관 질환” 참고)에서 123명의 환자가 베이스라인에서 설포닐우레아 단독요법을 투여 받고 있었다. 베이스라인에서의 HbA<sub>1c</sub>는 이 약 0.5 mg, 이 약 1 mg, 및 위약에 대해 각각 8.2%, 8.4% 및 8.4%였다. 30주차에, HbA<sub>1c</sub> 변화는 이 약 0.5 mg, 이 약 1 mg, 및 위약에 대해 각각 -1.6%, -1.5% 및 0.1%였다.

[혼합형 인슐린 ± 1 - 2 OAD와의 병용]

SUSTAIN 6 (아래 “②심혈관 질환” 참고)에서 867명의 환자가 베이스라인에서 (OAD를 병용하거나 병용하지 않고) 혼합형 인슐린을 투여 받고 있었다. 베이스라인에서의 HbA<sub>1c</sub>는 이 약 0.5 mg, 이 약 1 mg, 및 위약에 대해 각각 8.8%, 8.9% 및 8.9%였다. 30주차에, HbA<sub>1c</sub> 변화는 이 약 0.5 mg, 이 약 1 mg, 및 위약에 대해 각각 -1.3%, -1.8% 및 0.4%였다.

**② 심혈관 질환**

104주, 이중 눈가림 임상시험 (SUSTAIN 6)에서, 심혈관 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자 3,297명이 표준 치료에 더하여 이 약 0.5 mg 주 1회, 이 약 1 mg 주 1회 또는 이에 상응하는 위약에 무작위 배정되었고 이후 2년 동안 추적 관찰되었다. 환자 중 총 98%가 시험을 완료했고 이러한 환자 중 99.6%에 대하여 시험 종료 시 생존 상태가 알려졌다.

시험 집단은 연령 별로 다음과 같이 분포되었다: 만 65세 이상 1,598명 (48.5%), 만 75세 이상 321명 (9.7%), 및 만 85세 이상 20명 (0.6%). 신기능이 정상이거나 경증 신장 장애가 있는 환자는 2,358명이었고, 중등증 신장장애가 있는 환자는 832명, 그리고 중증 또는 말기 신장장애가 있는 환자는 107명이었다. 남성은 61%였고, 평균 연령은 만 65세, 평균 BMI는 33 kg/m<sup>2</sup>였다. 평균 당뇨병 유병 기간은 13.9년이였다.

일차 평가변수는 무작위 배정 후 주요 심혈관계 관련 사건 (major adverse

cardiovascular event; MACE; 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중)이 최초 발생하기까지의 시간이었다.

주요 구성 MACE 평가변수의 총 수는 254건이었고, 이 약에서 108건 (6.6%), 위약에서 146건 (8.9%)이었다. 일차 및 이차 심혈관 평가변수에 대한 결과는 그림 4를 참고한다. 이 약으로의 치료는 심혈관 원인으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중이라는 일차 복합 결과(primary composite outcome)에서의 위험을 26% 감소시켰다. 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중의 총 수는 각각 90, 111, 및 71건이었고, 여기에는 이 약 투여 시 발생한 사례 각각 44 (2.7%), 47 (2.9%), 및 27 (1.6%)건이 포함되었다 (그림 4). 일차 복합 결과에서의 이러한 위험 감소는 주로 비치명적 뇌졸중 (39%)과 비치명적 심근경색 (26%)의 발생률 감소 때문이었다 (그림 3).

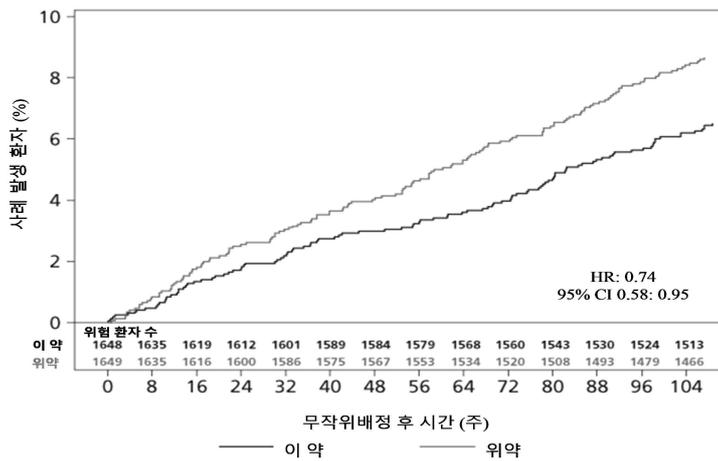


그림 3 복합 결과: 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 최초 발생까지의 시간에 대한 카플란-마이어 플롯 (SUSTAIN 6)

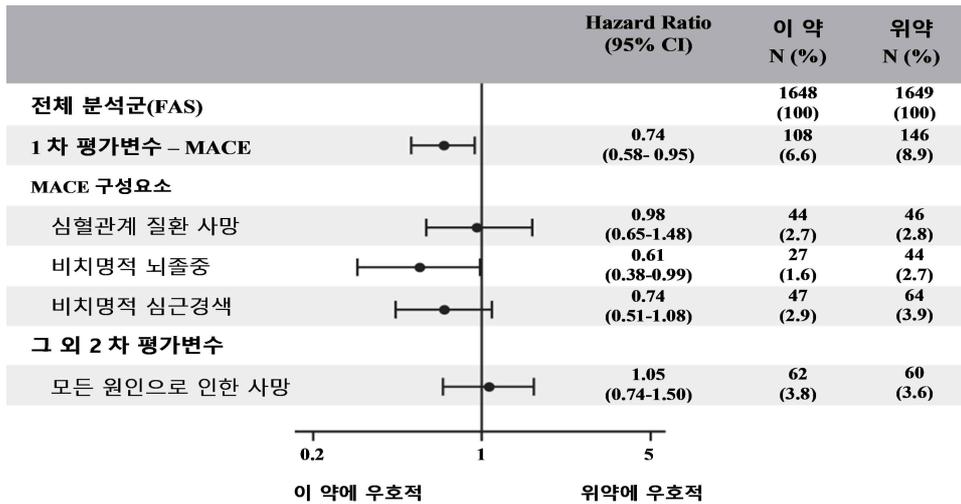


그림 4 포레스트 플롯: 복합 결과 최초 발생까지의 시간, 그 구성 요소 및 모든 원인에 의한 사망에 관한 분석 (SUSTAIN 6)

신경병증 신규 발생 또는 악화 사례 158건이 있었다. 신경병증 (지속성 거대알부민뇨증의 신규 발생, 지속적인 혈청 크레아티닌 배증 (doubling), 연속적 신장 대체 요법의 필요, 및 신질환으로 인한 사망)이 발생하기까지의 시간에 대한 위험비 [95% CI]는 0.64 [0.46; 0.88]였으며, 주로 지속성 거대알부민뇨증의 신규 발생 때문이었다.

### ③ 만성 신장병

FLOW는 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 사건 기반 (event-driven) 임상시험으로, 제2형 당뇨병과 만성 신장병 (추정 사구체 여과율 (eGFR)이 25~75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 이고 소변 알부민 대 크레아티닌 비 (UACR)가 > 100 mg/g 및 <5000 mg/g)이 있는 성인에서 위약 대비 이 약의 효과를 평가하였다. 모든 환자는 선별 검사 당시 HbA<sub>1c</sub> ≤ 10%이어야 했고, 금기에 해당하거나 내약성이 없는 경우가 아닌 한, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 저해제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB)를 포함한 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 (RAAS) 차단제의 허가사항에 따른 최대 내약 용량을 포함하는 표준 치료 요법을 받고 있어야 했다.

FLOW 임상시험에서는 총 3,533명의 환자가 무작위 배정되어 이 약 1 mg 또는 위약을 투여받았고, 추적 관찰 기간의 중앙값은 41개월이었다. 시험 모집단의 평균 연령은 67세였다. 베이스라인에서, 환자의 95%가 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 저해제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB)로 치료받았고, 16%는 나트륨-글루코스 공동수송체 2 (SGLT2) 저해제로, 76%는 스타틴으로, 50%는 항혈소판제로 치료 중이었다.

이 약은 eGFR의 지속적인 50% 이상 감소, 지속적인 eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 상태, 만성 신장 치환 요법, 신장 질환 사망, 심혈관계 질환 사망으로 구성된 1차 복합 평가변수의 발생률을 감소시키는데 있어 위약에 비해 우월하였다 (HR 0.76 [95% CI 0.66, 0.88], p=0.0003) (표 9).

1차 복합 평가변수에 미치는 치료 효과는 연령, 생물학적 성별, eGFR 및 UACR을 포함해 사전에 명시된 조사 하위군에서 대체로 일관되었다. SGLT-2 억제제 투여 이력이 있는 시험대상자에서 1차 복합 평가변수에 미치는 치료 효과에 대해 결론을 내릴 수 없었으나 이 시험대상자에서 발생한 사건의 수는 적었다.

**표 9: FLOW 임상시험에서의 1차 및 2차 평가변수와 개별 구성요소 분석**

	위약 N=1766 (%)	이 약 1 mg N=1767 (%)	위약 대비 위험비 (95% CI) <sup>1</sup>	p-값 <sup>2</sup>
	<b>환자 수 (%)</b>			
복합 평가변수 (eGFR의 지속적인 50% 이상 감소, 지속적인 eGFR <15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 상태, 만성 신장 치환 요법, 또는 신장 질환이나 심혈관계 질환 사망) (최초 발생까지의 시간) <sup>3</sup>	410 (23.2)	331 (18.7)	0.76 (0.66, 0.88)	0.0003
eGFR의 지속적인 50% 이상 감소 <sup>3</sup>	213 (12.1)	165 (9.3)	0.73 (0.59, 0.89)	
지속적인 eGFR < 15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 상태 <sup>3</sup>	110 (6.2)	92 (5.2)	0.80 (0.61, 1.06)	
만성 신장 치환 요법	100 (5.7)	87 (4.9)	0.84 (0.63, 1.12)	
신장 질환 사망	5 (0.3)	5 (0.3)	0.97 (0.27, 3.49)	
심혈관계 질환 사망	169 (9.6)	123 (7.0)	0.71 (0.56, 0.89)	
심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중의 복합 (최초 발생까지의 시간)	254 (14.4)	212 (12.0)	0.82 (0.68, 0.98)	0.0289

모든 원인으로 인한 사망	279 (15.8)	227 (12.8)	0.80 (0.67, 0.95)	0.0104
	eGFR의 추정 연간 변화 <sup>4</sup>		위약 대비 치료 차이 (95% CI) <sup>4</sup>	
eGFR (CKD-EPI)의 연간 변화 속도 (eGFR 총 경사도) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> /year)	-3.36	-2.19	1.16 (0.86, 1.47)	<0.0001

<sup>1</sup>치료를 요인으로 하고 베이스라인에서 SGLT2 저해제 사용 여부 (예/아니오)에 따라 층화한 콕스 (Cox) 비례위험 모형.

<sup>2</sup>'차이 없음' 검정에 대한 양측 p-값. 유의수준은 0.03224이었다.

<sup>3</sup>'지속적'은 28일 이상의 간격을 두고 2회 연속 측정했을 때 기준을 충족한 경우로 정의하였다.

<sup>4</sup> 치료, 베이스라인에서 SGLT2 저해제 사용 여부, (연속 변수로서의) 시간, 치료 시간 상호작용을 고정 효과로 하고, 시험대상자 효과를 임의 절편으로, 시간을 임의 경사도로 포함시킨 선형 임의효과 모형.

#### [체중]

치료 1년 후, 활성 대조약인 시타글립틴 (18% 및 3%)과 엑세나타이드 ER (17% 및 4%)에 비해 이 약 0.5 mg (46% 및 13%) 및 1 mg (52 - 62% 및 21 - 24%)을 투여한 경우 더 많은 시험대상자가  $\geq 5\%$  및  $\geq 10\%$  체중 감소를 보였다.

둘라글루타이드와 비교한 40주 임상시험에서, 둘라글루타이드 0.75 mg (23% 및 3%)에 비해 이 약 0.5 mg (44% 및 14%)을 투여한 경우에, 그리고 둘라글루타이드 1.5 mg (30% 및 8%)에 비해 이 약 1 mg (최대 63% 및 27%)을 투여한 경우에 더 많은 시험대상자가  $\geq 5\%$  및  $\geq 10\%$  체중 감소를 보였다.

SUSTAIN 6에서 표준 치료에 이 약 0.5 mg 및 1 mg을 추가한 경우, 위약 0.5 mg 및 1 mg을 추가한 경우에 비해 베이스라인으로부터 104주차까지 유의하고 지속적인 체중 감소가 관찰되었다 (각각 -3.6 kg 및 -4.9 kg vs -0.7 kg 및 -0.5 kg).

#### [혈압]

이 약 0.5 mg (3.5 - 5.1 mmHg) 및 1 mg (5.4 - 7.3 mmHg)을 경구 항당뇨병 의약품 또는 기저 인슐린과 병용한 경우, 평균 수축기 혈압의 유의한 감소가 관찰되었다. 확장기 혈압의 경우, 이 약과 대조약들 간에 유의한 차이가 없었다.

#### 4) 비임상 정보

##### ① 독성시험 정보

통상적인 안전성 약리학, 반복 투여 독성 또는 유전 독성 시험에 근거할 때, 비임상 시험결과는 인체에서 특별한 위험을 시사하지 않았다.

설치류에서 관찰된 비치명적 갑상선 C-세포 종양은 GLP-1 수용체 효능제에 대한 계열 영향 (class effect)이다. 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. 인체에서의 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 발정기 기간 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 평가상, 랫드 난황낭 전반에 걸쳐 배아까지의 영양분 공급의 GLP-1 수용체 매개 손상이 배아 독성과 관련되어 있음을 확인하였다. 난황낭 해부학 및 기능에 있어 중간 차이로 인해, 그리고 비-인간 영양류의 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.

### 1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

#### ○ (위해성 관리계획) v2.1

- \* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

### 1.4 개량생물의약품 지정 여부

- 해당사항 없음

### 1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

### 1.6 사전검토

- 사전검토 결과 : 보완(접수번호 : 20240165134)

### 1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'24.12.23.	'24.12.26.		'24.12.26.

보완요청일자	'24.02.24.	'25.02.20.		'25.02.21.
보완접수일자	'25.07.22.	'25.07.23.		'25.07.23.
최종처리일자	'25.08.28.	'25.08.25.		'25.08.22.

# <붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

## 【제출자료 목록】

- 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분  
[별표1] 제2부 III. 당해품목 허가변경. 1. 새로운 효능효과

구분	제출자료	자료 번호 <sup>주1)</sup>																																			
		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)	가	나	다	라			마	바	가	나	다	라	가	나
제출범위	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○		
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	-																																				

- 제출자료 목록
  1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
  5. 약리작용에 관한 자료
    - 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
  7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
  8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 제2형 당뇨병과 만성 신장병이 있는 성인 환자를 대상으로 표준 치료에 오젠펙프리필드펜(세마글루티드)의 허가된 용법·용량과 투여경로를 적용한 1건의 핵심 임상시험 (NN9535-4321, FLOW)을 근거로 신부전 위험 감소 적응증 추가를 허가변경 신청함
- 유효성 측면에서 무작위배정 시점부터 최초의 복합 신장 사건(eGFR에서의 지속적인  $\geq 50\%$  감소 발생, 지속적인  $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  상태의 발생, 만성 신장 치환 요법의 시작, 신장 사망 및 CV 사망) 발생까지의 시간에 대해 위약 대비 세마글루티드 1mg 투여의 우월성이 입증되었음  
복합 신장 사건 중 신장 사망 발생률(시험군 및 위약군 각각 0.3%)이 낮아 신부전 사망 위험 감소에 대한 이 약의 임상적 유의성은 명확하지 않음
- 안전성 측면에서 사건-주도 임상시험 디자인으로 인해 노출은 시험대상자 간에 상이하나 두 군 간 치료 평균 기간 (시험군 35.8개월 vs. 위약군 35.2개월) 및 이상사례로 인한 시험 약물 중단 평균 기간(시험군 11.5개월 vs. 위약군 8.8개월)이 서로 유사했고 평균 순응도는 89.2%였음  
일시적 또는 영구 중단을 초래한 위장간 장애(구역, 구토, 설사, 식욕감소)는 위약군 대비 세마글루티드군에서 더 큰 빈도로 발생했으나 SOC별 약물이상반응의 분포, 중증도, 인과성, 회복 여부 그리고 약물 관련 조치 사항은 두 군 간 유사하였음. 주목할 만한 새로운 안전성 사안이나 이전과 현저하게 다른 안전성 프로파일은 확인되지 않음

## [약어 및 정의]

ADR	adverse drug reaction	HR	hazard ratio
ACE	angiotensin-converting-enzyme	HRQOL	health-related quality-of-life
AE	adverse event	Hs-CRP	high sensitivity C-reactive protein
ApoE	apolipoprotein E	ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ARB	angiotensin II receptor blocker	IDF	International Diabetes Federation
AUC0-8hr	area under the concentration–time curve from time zero to 8 hours	IL	interleukin
AUC0-∞	area under the concentration–time curve from time zero to infinity	LDL	low-density lipoprotein
BMI	body mass index	MAA	market authorisation application
BP	blood pressure	MACE	major adverse cardiovascular event(s)
CI	confidence interval	MALE	major adverse limb event(s)
CKD	chronic kidney disease	MCP-1/CCL2	monocyte chemoattractant protein-1
CKD-EPI	chronic kidney disease - epidemiology collaboration	MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
COVID-19	coronavirus disease 2019	MI	myocardial infarction
CTR	clinical trial report	MMP	matrix metalloproteinase
CV	cardiovascular	MoA	mechanism of action
CVD	cardiovascular disease	NDA	New Drug Application
CVOT	cardiovascular outcome trial	NYHA	New York Heart Association
DMC	data monitoring committee	OW	once weekly
DPP-4	dipeptidyl peptidase 4	PK	pharmacokinetics
EAC	event adjudication committee	PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
(e)GFR	(estimated) glomerular filtration rate	PYO	patient-years of observation
EQ-5D-5L	5-level version of the EuroQol 5-dimensional questionnaire	RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system
ESKD	end-stage kidney disease	s.c.	subcutaneous(ly)
ETD	estimated treatment difference	SAE	serious adverse event
ETR	estimated treatment ratio	SAP	statistical analysis plan
FAS	full analysis set	SGLT-2	sodium glucose cotransporter-2
GLP-1(RA)	glucagon-like peptide-1 (receptor agonist)	T2D	type 2 diabetes mellitus
HbA1c	glycosylated haemoglobin	UACR	urinary albumin-to-creatinine ratio
HDL	high-density lipoprotein	VAS	visual analogue scale

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 제품명 : 오젠포프리필드펜(세마글루티드)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 당뇨병용제
- 기타 약물의 간단한 설명
  - 세마글루티드가 신 기능과 신장 및 CV의 이환과 사망에 미치는 유의한 효과에 대한 매개 분석(mediation analyses)에서는 FLOW에서 심장-신장 위험 인자를 통한 어느 정도의 매개가 있는 것으로 나타났다; 가장 강하게 나타난 매개 인자는 당화 혈색소 (HbA1c) (43%)였고, 그 다음으로는 고감도 C-반응 단백질 (hs-CRP) (18%), 수축기 혈압 (SBP) (16%), 저밀도 지질 단백질 (LDL)-콜레스테롤 (5%)이었다. 확인된 모든 매개 인자를 모형에 포함시켰을 때, 매개된 백분을 추정값은 약 68%이었다.
  - 세마글루티드 1 mg 용량의 신장 보호 효과의 상당 부분은 잠재적 매개 인자 어느 것으로도 설명되지 않는 것으로 보여 세마글루티드의 신장 보호 효과를 매개하는 추가적인 인자가 있음을 시사하였다.

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 만성 신장병 치료에 있어서의 세마글루티드
  - 유럽연합 (EU)에서, 세마글루티드 피하 투여 (s.c.) 제형은 충분하게 조절되지 않는 T2D의 치료에 대해 식이요법과 운동요법의 보조제로서 허가되어 있다. 세마글루티드 s.c. (오젠포<sup>®</sup>)와 리라글루티드 (빅토자<sup>®</sup>)에 대해 완료된 심혈관 결과 시험 (CVOT)에서는, CKD 진행의 지연과 신부전 위험감소에 대한 잠재적 유의성을 포함하여 잠재적인 신장 보호 효과가 나타났다.
- 효능효과 추가
  - 제2형 당뇨병과 만성 신장병이 있는 성인 환자에서 추정 사구체 여과율 [(estimated glomerular filtration rate (eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달 및 심혈관계 질환 사망 위험을 감소시키기 위해 투여한다.
  - FDA 해당 적응증 추가 : '25.01.28.(OZEMPIC)

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 만성 신장병 (CKD)과 제2형 당뇨병 (T2D)은 증례 다수에서 종종 공존하며, 신장 손상 및/또는 신 기능 저하는 오래 지속되고 잘 조절되지 않는 당뇨병에 의해 직접적으로 일어난다. T2D 환자의 최대 40%에서는 어느 정도의 CKD가 있으며, T2D는 만성 투석이나 신장 이식을 요하는 말기 신장병 (ESKD)의 가장 중요한 단일 원인이다. T2D에서 CKD로 인한 ESKD의 발생률은 지난 수 년에 걸쳐 안정화되기는 하였으나, 고위험 하위군 간에서는 여전히 차이가 있다. 예측에 따르면 T2D 환자, 특히 중등도 신 기능 장애 (CKD 3기)이 있는 환자에서는 전반적인 CKD 유병률이 유의하게 증가한다고 보고되어 있다.
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 : T2D 환자에서는 혈당 조절이 개선되면 CKD의 발생과 진행이 감소되는 것으로 나타났다. 혈당 조절과 혈압 (BP) 조절은 FLOW 시험이 설계되고 시작되었을 당시 T2D에서의 CKD에 대한 국제 치료 가이드라인에 있는 주요 권고사항이었으며, CKD, T2D, 알부민뇨가 있는 환자에게 권장되는 1차 요법은 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB)를 사용하여 RAAS를 차단하는 것이었다. 그러나, T2D와 CKD가 있는 환자의 최대 70%는 RAAS 차단제 요법에도 불구하고 신 기능의 지속적인 악화를 겪는다.

## 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 당뇨병성 망막병증 합병증 등 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(접수번호 : 20240165134, 접수일자 : 2024.08.29.)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 미제출 : 추가 적응증의 임상 측면에서 원료약품 및 그 분량, 제형, 투여경로, 용법·용량이 허가사항과 동일하므로 제5호가목(효력시험자료) 및 제5호다목(흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료)에 관한 자료를 이전에 제출한 자료로 갈음하여 면제가가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 3상 1건(FLOW)
  - FDA 승인 자료제출증명서 제출

6.2. 유효성 및 안전성

6.2.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
[FLOW]	만성 신장병(CKD)과	제2형 당뇨병(T2D)이 있는 시험대상자의 신 기능 장애 진행에 대한 세마글루티드 요법						
3b상 (완료)	NN9535-4321	무작위배정 위약-대조 이중-눈가림 다기관	제2형 당뇨병 및 신 기능 장애를 가진 18세 이상의 성인  FAS: 3,533명 시험군: 1,767명 위약군: 1,766명	세마글루티드: 1 mg, 주 1회 위약: 주 1회	최대 61개월 (사건 주도) 까지	시험대상자는 주 1회 0.25 mg 용량으로 시작했고 고정-용량 상승 용법에 따라 4주마다 용량을 증량 (유지용량: 1 mg)	일차평가변수: 복합평가 변수의 최초 발생까지의 시간 -베이스라인 대비 eGFR에서의 지속적인 ≥50% 감소 발생 - eGFR에서의 지속적인 <15mL/min /1.73m <sup>2</sup>	일차평가변수 및 확장적 이차평가변수에 대해 위약과 비교한 세마글루티드의 우월성이 입증됨

							상태 발생 - 만성 신장 치환 요법(투석 또는 신장 이식)의 시작 - 신장 사망 - CV 사망
§ Efficacy: 신부전 위험 및 심혈관 사망 위험 감소							

## 6.2.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[NN9535-4321, FLOW]

### 1) 임상시험설계

#### (1) 시험명

제2형 당뇨병(T2D)과 만성 신장병(CKD)이 있는 시험대상자의 신 기능 장애 진행에 대한 세마글루티드 요법

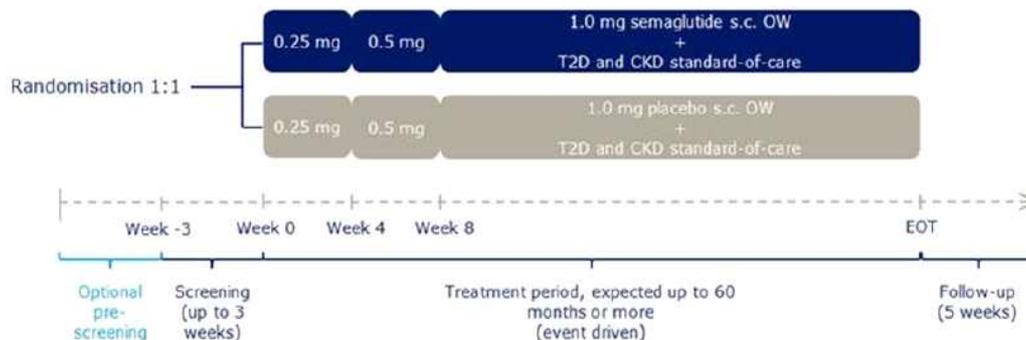
#### (2) 시험방법

무작위배정: 베이스라인 당시의 나트륨 포도당 공동수송체-2 (SGLT-2) 억제제 사용 여부 (예 또는 아니오)에 따라 층화되었다.

시험 기간: 시험은 515건의 최초 신장 평가변수 사건을 포함하여 854건의 최초 복합 신장 사건이 누적되었을 때 종결되도록 하였다.

중간 분석: 목표한 1차 평가변수 사건 수의 2/3가 누적되었을 때 우월성에 대한 중간 검정을 하도록 사전에 명시되었다.

그림 5-1 FLOW 시험 설계



**Abbreviations:** CKD = chronic kidney disease; EOT = end of treatment; OW = once weekly; s.c. = subcutaneously; T2D = type 2 diabetes mellitus.

### 2) 등록된 환자군 정보

#### (1) 인구학적 통계

베이스라인 당시의 평균 연령은 66.6세로, 시험대상자의 63.6%는 65세 이상이고 시험대상자의 18.7%는 75세 이상이었다. 전체적으로 시험대상자의 69.7%가 남성이었다. 아시아, 유럽, 북아메리카, 기타 지역 (아르헨티나, 브라질, 멕시코, 남아프리카, 우크라이나 포함) 출신의 시험대상자를 포함시킴으로써 인종군과 민족군에 걸쳐 노출을 확보하였다.

무작위배정 당시 진행 중이었던 CKD 관련 병용 약물의 종류는 두 치료군 간에 유사하였다. 시험대상자의 약 13%가 무기질 및 골 장애를 치료하기 위한 약물을 투여받고 있었다. 시험대상자의 약 6%는 빈혈 치료를 받고 있었다. 신경 병증 약물은 시험대상자의 약 44%가 투여받았다.

무작위배정 당시, 각 치료군에서 시험대상자의 약 99%가 심혈관 약물을 투여받고 있었는데, 가장 빈번하게 사용이 시작된 CV 관련 약물은 심혈관 약물 (주로 칼슘 채널 차단제)과 이뇨제 (주로 루프 이뇨제)였다. 전체적으로

CV 관련 약물, 특히 지질 강하제와 이노제를 시작한 경우는 세마글루티드 1 mg군에서 위약에 비해 적었다.

무작위배정 당시, 시험대상자의 61.4%는 어떠한 형태의 인슐린이든 투여받고 있었고, 가장 빈번하게 사용이 시작된 혈당 강하제는 인슐린 (48.7%)이었고, 그 다음으로는 SGLT-2 억제제 (23.4%)와 비구아니드/메트포르민 (17.4%)이었다. 혈당 강하제, 특히 SGLT-2 억제제와 인슐린의 병용을 시작한 경우는 세마글루티드 1 mg군에서 위약에 비해 적었다.

## (2) 기저질환특성

베이스라인 당시 경증, 중등증, 중증 신 기능 장애가 있는 시험대상자의 분포는 치료군 간에 유사하였다. 평균 베이스라인 eGFR은 47 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>이었고, 시험대상자의 20.4%에서는 베이스라인 eGFR이  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>이었다; 시험대상자의 11.3%는 eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>을 나타내었다.

전체적으로, 시험대상자의 37.7%는 관상 동맥 심장 질환 병력을 가지고 시험에 등록되었고, 14.5%는 MI 병력을 가지고 등록되었으며, 10.4%는 뇌졸중 병력, 19.6%는 관상 동맥 혈관 재형성 병력을 가지고 등록되었다. CVD 병력은 전체적으로 치료군 간에 균형을 잘 이루었다.

## 3) 시험목적

### 일차 목적

제2형 당뇨병 및 만성 신장병이 있는 시험대상자에서 표준요법에 추가했을 때 세마글루티드가 위약에 비해 신 기능 장애의 진행을 지연시키고 신장 및 심혈관 사망 위험 낮춤을 입증한다.

### 이차 목적

제2형 당뇨병 및 만성 신장병이 있는 시험대상자에서 표준요법에 추가했을 때 세마글루티드의 위약 대비 치료효과를 다음 면에서 비교한다: 심혈관 이환, 말초 동맥 질환, 혈당 조절, 체중, 혈압, 안전성

## 4) 평가변수

### (1) 유효성 평가변수

#### • 일차 평가변수

- 다음 항목으로 구성된 복합 평가변수의 최초 발생까지의 시간:

베이스라인 대비 eGFR (CKD-EPI 2009 공식)에서의 지속적인<sup>a</sup>  $\geq 50\%$  감소 발생

eGFR (CKD-EPI)에서의 지속적인<sup>a</sup>  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 상태 발생

만성 신장 치환 요법 (투석 또는 신장 이식)의 시작

신장 사망

CV 사망

<sup>a</sup>eGFR에서의 지속적 변화는 기준에 부합하는 연속 2개의 검체가 있는 경우로 정의하였다. 2개의 검체는 4주 이상 떨어져 있어야 했다.

#### • 이차 평가변수

- (확증적) eGFR(CKD-EPI)에서의 연간 변화 속도(eGFR 총 경사도)

- (확증적) 다음의 항목으로 구성된 복합 심혈관 MACE 평가변수의 최초 발생까지의 시간:

비치명적 심근경색

비치명적 뇌졸중

CV 사망

- (확증적) 모든 원인으로 인한 사망 발생 도달시간

## (2) 안전성 평가변수

- 세마글루티드의 안전성 프로파일은 특성이 잘 규명되어 있으므로, 본 시험에는 안전성 자료를 수집하는데 있어 목표 접근 방식이 적용되었다. 체계적으로 수집된 사례에는 모든 SAE뿐 아니라 중대성에 관계없이 사전에 정의된 선정된 AE 범주 (즉, 시험 제품의 중단을 초래한 AE, COVID-19 AE, 전용 사례 양식을 통해 추가 자료 수집을 요하는 AE, 판정해야 할 사례)도 포함되었다.

## (3) 면역원성 평가(해당사항 없음)

### 5) 표본크기

- 이 시험에서 854건의 최초 복합 신장 사건 발생까지의 시간(일차 결과변수)에 대해 우월성 입증을 위한 유효 검정력을 90%로 설계하였고 이를 위해 3,508명의 시험대상자를 세마글루티드군 또는 위약군에 1:1로 무작위배정하였다.

## 6) 유효성 결과

### (1) 일차 유효성 평가변수

- 1차 평가변수인 복합 신장 사건 (eGFR에서의 지속적인  $\geq 50\%$  감소 발생, 지속적인 eGFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 상태의 발생, 만성 신장 질환 요법의 시작, 신장 사망 및 CV 사망으로 이루어짐)의 최초 발생까지의 시간에 대해 세마글루티드 1 mg의 위약 대비 우월성이 확인되었다.
- 시험 참여 관찰기 동안 총 741건의 최초의 복합 신장 사건이 시작된 것으로 관찰되었는데, 이는 사건 비율로서 100 소견 명-년 (PYO) 당 사건 5.8건 (세마글루티드 1 mg) 및 100 PYO 당 7.5건 (위약)에 해당하였다. 최초의 복합 신장 사건을 나타낸 시험대상자의 비율은 세마글루티드 1 mg (18.7%)에서 위약 (23.2%)에 비해 낮았다.
- 최초의 복합 신장 사건은 무작위배정 시점부터 평가한 시험 참여 관찰기 전반에 걸쳐 발생하였다. 약 6개월 후, 최초의 복합 신장 사건을 경험할 추정 위험도는 세마글루티드 1 mg에서 위약에 비해 낮았다.
- 신장 사망을 제외하고, 1차 복합 결과의 다른 모든 개별 구성요소는 세마글루티드 1 mg의 위약 대비 치료 효과에 기여하였다. 최초의 복합 신장 사건 도달시간에 대한 1차 분석 결과, 세마글루티드 1 mg의 위약 대비 추정 HR은 0.76 [0.66; 0.88]95%CI (p=0.0003)이었고 이는 24%의 상대 위험도 감소에 해당하였다. 가능도비 순서화를 사용하여 군 순차 설계에 대해 보정했을 때, HR, 신뢰구간, p-값은 모두 미보정 결과와 일치하였다.
- 민감도 분석
  - 1차 분석의 완전성은 사전에 명시된 민감도 분석으로 뒷받침되었는데, 여기에서는 1차 분석과 일치하는 결과가 나타났다.
- 보완 분석
  - 최초의 치료 중 기간을 기반으로 한 보완 분석 결과 (HR 0.70 [0.59; 0.82]95%CI)는 1차 분석에서 나온 결과와 일치하였다.
- 하위 모집단 분석
  - 성별, 연령, BMI, 당뇨병 유병기간, HbA1c에 대한 하위군 분석에서 일관된 결과가 도출되었다.

## (2) 이차 유효성 평가변수

### (확증적) eGFR(CKD-EPI)에서의 연간 변환 속도(eGFR 총 경사도)

- 베이스라인 당시, 평균 eGFR은 세마글루티드 1 mg군에서 46.91 mL/min/1.73m<sup>2</sup>이고 위약군에서 47.10 mL/min/1.73m<sup>2</sup>이었다. 두 치료군 모두에서 eGFR은 베이스라인 대비 감소하였는데, 세마글루티드 1 mg군에서는 제4주 및 제12주에 더 큰 감소를 나타내었고 제26주에는 베이스라인값에 가까이 돌아왔으며, 나머지 시험 참여 기간에 걸쳐서는 위약 대비 보다 느린 감소 속도를 나타내었다.
- 경사도에서의 추정 평균 차이는 세마글루티드 1 mg에 유리하였고, ETD는 세마글루티드 1 mg에서 위약 대비

1.16 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/year) [0.86; 1.47]95%CI; (p <0.0001)이었다(Figure5-14).

(확증적) 3-MACE(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중) 최초 발생 시간

- 시험 참여 관찰기 동안 총 466명의 시험대상자가 EAC가 확인한 최초의 MACE를 나타내었다. 세마글루티드 1 mg (212명, 12.0%)에서 위약 (254명, 14.4%)에 비해 더 적은 수의 시험대상자가 EAC가 확인한 최초의 MACE를 나타내었는데, 이는 MACE 사건 비율로 100 PYO 당 3.7건 (세마글루티드 1 mg) 및 100 PYO 당 4.6건 (위약)에 해당하였다. 약 6개월 후에는, 최초의 MACE를 경험할 추정 위험도가 세마글루티드 1 mg에서 위약에 비해 낮았다.
- 개별 MACE 구성요소
  - EAC가 확인한 최초의 MACE 도달시간에 대한 분석에서는 세마글루티드 1 mg에 대한 위약 대비 추정 HR이 0.82 [0.68; 0.98]95%CI (p=0.0145)인 것으로 나타났다.
  - 구성요소인 EAC가 확인한 CV 사망과 비치명적 심근 경색은 모두 세마글루티드 1 mg의 위약 대비 치료 효과에 기여하였고, HR은 1 미만이었다.
  - 무작위배정 시점부터 EAC가 확인한 최초의 비치명적 뇌졸중 발생까지의 시간에 대한 통계 분석 결과, 세마글루티드 1 mg에 대한 위약 대비 추정 HR은 1.22 [0.84; 1.77]95%CI이었다.

(확증적) 모든 원인으로 인한 사망 발생 도달시간

- EAC가 확인한 모든 원인으로 인한 사망은 세마글루티드 1 mg (사망 227건, 12.8%)에서 위약 (279건, 15.8%)에 비해 낮았고, 이는 사망률로서 세마글루티드 1 mg에 대해 100 PYO 당 3.9건 및 위약에 대해 100 PYO 당 4.8건에 해당하였다. 약 12개월 후에는, 무작위배정 시점부터 어느 시간 내든 모든 원인으로 인한 사망의 추정 위험도가 세마글루티드 1 mg에서 위약에 비해 낮았다. 곡선의 분리는 시험 시작 후 약 12개월부터 뚜렷하였고 시험 기간에 걸쳐 계속되었다 (그림 2-11).
- 모든 원인으로 인한 사망 도달시간에 대한 분석에서는, 세마글루티드 1 mg에 대한 위약 대비 추정 HR가 0.80 [0.67; 0.95]95%CI인 것으로 나타났다. 확증적 2차 평가변수인 EAC가 확인한 모든 원인으로 인한 사망에 대해 세마글루티드 1 mg의 위약 대비 우월성이 확인되었다(p=0.0052).

## 8) 안전성 결과

### (1) 노출정도

- 시험은 사례 기반이었으므로 관찰 시간과 치료 시간은 시험대상자 간에 달랐다. 그러나, 시험 참여 시간, 치료 중 시간, 총 비투약 기간의 중앙값은 두 치료군 간에 동등하였다. 평균 순응도는 89.2%였다. 시험 참여 시간 중앙값은 40.9개월이었고, 최대 시험 참여 시간은 53.6개월이었다.
- 개별 시험대상자에 있어 순응 치료 중 기간의 최대 지속시간은 53.0개월이었고, 치료 순응 지속시간 중앙값은 36.6개월이었다. 전체적으로, 시험대상자의 61.3%은 어떠한 치료 중단도 하지 않았고 비투약 기간의 지속시간은 투여군에 걸쳐 유사하게 분포하였다.

### (2) 이상사례

- 세마글루티드의 안전성 프로파일은 특성이 잘 규명되어 있으므로, 본 시험에는 안전성 자료를 수집하는데 있어 목표 접근 방식이 적용되었다. 체계적으로 수집된 사례에는 모든 SAE뿐만아니라 중대성에 관계없이 사전에 정의된 선정된 AE 범주 (즉, 시험 제품의 중단을 초래한 AE, COVID-19 AE, 전용 사례 양식을 통해 추가 자료 수집을 요하는 AE, 판정해야 할 사례)도 포함되었다.
- 중대한 이상사례
  - 시험 참여 중 관찰기 동안 발생한 SAE를 나타낸 시험대상자의 비율과 이에 상응하는 사례 비율은 세마글루티드

드 1 mg(49.63%, 100 PYE: 43.92건))에서 위약(53.79%, 100 PYE: 49.00건)에 비해 낮았다. 가장 빈번하게 보고된 SAE는 세마글루티드 1 mg과 위약 모두에 있어 '감염 및 기생충 감염' 및 '각종 심장 장애' 기관계 대분류(SOC) 소속이었다. 세마글루티드 1 mg군 226명 (12.79%)과 위약군 280명 (15.86%)으로 이루어진 총 506명 (14.32%)의 시험대상자가 시험 참여 중 관찰기 동안 치명적 결과를 수반한 SAE를 나타내었다.

### (3) 강도별 이상사례

- 보고된 SAE의 대부분은 중증 또는 중등증의 중증도였고, 대부분 시험자에 의해 세마글루티드 1 mg 및 위약을 사용한 시험 제품과 관련이 없을 가능성이 큰 것으로 평가되었다. 시험 종료 당시 대부분의 SAE에 대한 결과는 '회복됨'이었다. 시험 제품에 대해 취해진 조치가 '약물 중도탈락 (drug withdrawn)'이었던 시험대상자 및 이에 상응하는 사례 비율은 세마글루티드 1 mg과 위약에서 유사하였고, 반면에 세마글루티드 1 mg군에서 위약군에 비해 적은 비율의 시험대상자가 '약물 중지 (drug interrupted)' 조치를 받았다(표 2-1).

### (4) 사망

- 전원인 사망은 세마글루티드 1 mg 시험대상자의 12.8% (100 PYO 당 3.9건)와 위약 시험대상자의 15.8% (100 PYO 당 4.8건)에서 발생하였다. EAC가 확인한 CV 사망 (원인 불명의 사망 포함)은 세마글루티드 1 mg 시험대상자의 7.0% (100 PYO 당 2.1건)와 위약 시험대상자의 9.6% (100 PYO 당 2.9건)에서 발생하였다. 시험에서 신장 사망은 거의 없었다.

- EAC가 확인한 비-CV, 비-신장 사망은 세마글루티드 1 mg군 시험대상자의 5.6%와 위약군 시험대상자의 5.9%에서 발생하였는데 (100 PYO 당 1.7건 대 1.8건), 주로 감염 또는 악성 종양으로 인한 것이었다.

### (5) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

- 시험 제품의 일시적 또는 영구적 중단을 초래한 AE는 세마글루티드 1 mg으로 치료받은 시험대상자의 24.50%(100 PYE: 12.80건)와 위약으로 치료받은 시험대상자의 22.25%(100 PYE: 12.33건)에서 보고되었다. 위장관 AE는 세마글루티드 1 mg군에서 위약군에 비해 더 큰 빈도로 시험 제품의 일시적/영구적 중단을 초래하였다. 마찬가지로, 시험 제품의 영구 중단을 초래한 AE를 나타낸 시험대상자의 비율은 전체적으로 투여군 간에 유사하였다; 그러나, 위장관 AE는 세마글루티드 1 mg군에서 위약군에 비해 더 큰 빈도로 시험 제품의 영구적 중단을 초래하였다.

### (6) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

- SAE 중에서 가장 빈번하게 보고된 SOC는 세마글루티드 1 mg 및 위약 모두에서 '감염 및 기생충 감염', '각종 심장 장애', '신장 및 요로 장애'였다. 위에 언급된 SOC 내에서 SAE를 보고한 시험대상자의 비율과 이에 상응하는 사례 비율은 대체로 세마글루티드 1 mg에서 위약에 비해 낮았으나, '신장 및 요로 장애' SOC에 있어서는 사례 비율이 두 치료군 간에 유사하였다.

### (7) 특별 관심대상 이상사례

- FLOW에서는 세마글루티드 1 mg에서 위약에 비해 적은 수의 SAE가 보고되었는데, 이는 주로 COVID-19로 인한 것과 같은 감염 및 기생충 감염이 더 적기 때문이기도 했고 또한 세마글루티드 1 mg에서 사망을 포함한 CV 관련 사례가 더 적기 때문이기도 하였다.

### (8) 임상 실험실적 평가

- 유효성 평가 및/또는 안전성 중점 분야의 일환으로 신 기능 파라미터 (크레아티닌 기반 eGFR, 시스타틴C (cystatin C) 기반 eGFR, UACR, 요소, 중탄산염)를 평가하였다(유효성 결과 참조).

- 안전성 중점 분야에 포함되지 않은 생화학 파라미터는 알부민, 칼륨, 나트륨, 헤모글로빈이었고 전체적으로 이들 임상 실험실 파라미터에서는 주목할 만한 변화가 관찰되지 않았다.

### (9) 활력징후, 신체검사 소견 등

- 혈압과 체중은 유효성 평가의 일환으로 평가되었다. 제104주에 세마글루티드 1 mg (3.1 [10.8] beats/min)에서 위약 (-0.2 [10.5] beats/min)에 비해 맥박수에 있어 베이스라인 대비 평균 증가가 더 크게 관찰되었다.

- 기술적 결함
  - 시험에서 총 41건의 기술적 결함이 보고되었다. 15건에서는 취급 과실임이 검증되었다; 이는 PDS290 프리필드 펜 주사기 사용과 관련된 문제였다 (주사가 작동하지 않는 기전, 밀봉 파괴, 펜 갈라짐, 고무 밀봉 파괴 또는 돌출). 기술적 결함과 관련된 AE는 없었다.
- 내인성 인자 및 외인성 인자
  - 일부 SOC, HLGT, PT에서 하위 모집단 간에 약간의 차이가 있기는 하였으나, 두 치료군 모두에서 SAE를 나타낸 시험대상자의 비율과 사례 비율은 연령, BMI, 당뇨병 유병기간, 베이스라인 당시의 알부민뿐 아니라 신 기능 감소가 커짐에 따라 증가하였다.
  - ‘각종 위장관 장애’ SOC 내에서 세마글루티드 1 mg군에서 위약군에 비해 사례 비율이 더 높았던 점을 포함하여 최고 연령군 (75세 이상)에서 사례를 나타낸 시험대상자의 비율이 더 높았다는 점을 제외하고는 평가된 사전 명시된 내인성 또는 외인성 인자 어느 것에 있어서도 전체적으로 관찰된 치료 차이에서 현저한 변화는 없었다.

9) 면역원성 결과 (해당사항 없음)

### 6.2.3. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 만성 신장병 치료에 있어서 세마글루티드
  - 세마글루티드 s.c. (오젠폍<sup>®</sup>)와 리라글루티드 (빅토자<sup>®</sup>)에 대해 완료된 심혈관 결과 시험 (CVOT)에서는, CKD 진행의 지연과 신부전 위험 감소에 대한 잠재적 유의성을 포함하여 잠재적인 신장 보호 효과가 나타났다.
  - FLOW에 포함된 모집단과 유사한 하위 모집단에서 실시하고 FLOW에서의 1차 평가변수와 유사한 복합 평가변수를 평가한 2건의 CVOT에서 나온 자료에 대한 사후 탐색적 분석에서는, 표준 요법에 추가했을 때 위약에 비해 제품에서 임상적으로 연관된 복합 신장 사건 위험이 감소된 것으로 나타나 있다.
  - CKD 및 T2D가 있는 시험대상자에서 세마글루티드 1 mg으로 신 기능 장애의 진행이 감소된 것은 T2D와 함께 심혈관 질환 (CVD) 및/또는 CKD가 있는 시험대상자에서 GLP-1 RA를 사용한 CVOT에서 나타난 일관된 결과로 뒷받침되어 있다.

### 6.2.4. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- FLOW에서, 1차 복합 평가변수 (eGFR에서의  $\geq 50\%$ 의 지속적인 감소, 지속적인 eGFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 상태 발생, 만성 신장 치환 요법의 시작, 신장 또는 CV 사망), MACE (CV 사망, 비치명적 심근 경색 또는 비치명적 뇌졸중 중 어느 것의 최초 발생까지의 시간), 그리고 포도당 대사, 체중, 혈압을 포함한 심장-신장 위험 인자에 세마글루티드 s.c. 1 mg이 미치는 지속적인 유효성은 T2D CKD가 있는 성인에서의 유효성의 지속성을 뒷받침한다.
- 신장병 진행 위험에 대해 세마글루티드가 일으킨 지속적 효과: 최초의 복합 신장 사건을 경험할 추정 위험도는 세마글루티드 1 mg에서 위약에 비해 낮았으며, 추정 HR은 세마글루티드 1 mg에서 위약 대비 0.76 [0.66; 0.88]95%CI (p=0.0003)를 나타내었다.
- 심혈관 위험에 대해 세마글루티드가 일으킨 지속적 효과: 시험 참여 관찰기 동안 총 466명의 시험대상자가 EAC가 확인한 최초의 MACE를 나타내었다. 약 6개월 후에는, 최초의 MACE를 경험할 추정 위험도가 세마글루티드 1 mg에서 위약에 비해 낮았다. EAC가 확인한 최초의 MACE 도달시간에 대한 분석에서는 세마글루티드 1 mg에 대한 위약 대비 추정 HR이 0.82 [0.68; 0.98]95%CI (p=0.0145)인 것으로 나타났다.

### 6.2.5. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- FLOW에서 관찰된 CKD 및 T2D가 있는 환자에서의 세마글루티드 1 mg의 안전성 및 내약성 프로파일은 T2D용 세마글루티드 s.c. (오젠퍽)을 포함한 기허가 GLP-1 RA의 프로파일과 유사하였다.
- 세마글루티드 1 mg의 안전성 프로파일에서는, 동반 이환이 덜한 SUSTAIN 프로그램의 모집단과 FLOW 및 SUSTAIN 6에서의 고위험 동반 이환 모집단 간에 주목할 만한 차이가 관찰되지 않았다. 또한, 하위 모집단 평가에서는 세마글루티드 1 mg에 있어 위약에 비해 어떠한 새로운 안전성 사안이나 현저하게 다른 안전성 프로파일이 나타나지 않아, 제안된 광범위한 CKD 모집단에 걸쳐 전반적인 안전성 결과를 적용할 수 있음이 뒷받침되었다.

### 6.3. 가교자료

- 해당사항 없음

### 6.4. 임상에 대한 심사자의견

- 제2형 당뇨병과 만성 신장병이 있는 성인 환자를 대상으로 표준 치료에 오젠퍽프리필드펜(세마글루티드)의 허가된 용법·용량과 투여경로를 적용한 1건의 핵심 임상시험 (NN9535-4321, FLOW)을 근거로 신부전 위험 감소 적응증 추가를 허가변경 신청함
- 유효성 측면에서 무작위배정 시점부터 최초의 복합 신장 사건(eGFR에서의 지속적인  $\geq 50\%$  감소 발생, 지속적인 eGFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 상태의 발생, 만성 신장 치환 요법의 시작, 신장 사망 및 CV 사망) 발생까지의 시간에 대해 위약 대비 세마글루티드 1mg 투여의 우월성이 입증되었음  
복합 신장 사건 중 신장 사망 발생률(시험군 및 위약군 각각 0.3%)이 낮아 신부전으로 인한 사망 위험 감소에 대한 이 약의 임상적 유의성은 명확하지 않음
- 안전성 측면에서 사건-주도 임상시험 디자인으로 인해 노출은 시험대상자 간에 상이하나 두 군 간 치료 평균 기간 (시험군 35.8개월 vs. 위약군 35.2개월) 및 이상사례로 인한 시험 약물 중단 평균 기간(시험군 11.5개월 vs. 위약군 8.8개월)이 서로 유사했고 평균 순응도는 89.2%였음  
일시적 또는 영구 중단을 초래한 위장간 장애(구역, 구토, 설사, 식욕감소)는 위약군 대비 세마글루티드군에서 더 큰 빈도로 발생했으나 SOC별 약물이상반응의 분포, 중증도, 인과성, 회복 여부 그리고 약물 관련 조치 사항은 두 군 간 유사하였음. 주목할 만한 새로운 안전성 사안이나 이전과 현저하게 다른 안전성 프로파일은 확인되지 않음

### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA('17.12.05.(해당 적응증 승인: '25.01.28.))

### 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교

## <붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	노보노디스크제약(주)	허가일	2025.08.28.
제품명	오젠폭프리필드펜 (세마글루티드)	위해성관리계획 번호	v2.1
주성분 및 함량	1 밀리리터 중 세마글루티드 1.34 밀리그램		
효능·효과	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 이 약은 제2형 당뇨병 조절이 충분하지 않은 성인에서 식이요법과 운동요법의 보조제로서 다음 요법으로 투여한다. <ul style="list-style-type: none"> <li>- 단독 투여</li> <li>- 다른 당뇨병 치료제와 이 약의 병용 투여</li> </ul> </li> <li>· 제2형 당뇨병과 확진된 심혈관계 질환 성인환자에서 주요 심혈관계 사건(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중) 위험을 감소시키기 위해 투여한다.</li> <li>· 제2형 당뇨병과 만성 신장병이 있는 성인 환자에서 추정 사구체 여과율 [(estimated glomerular filtration rate (eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달 및 심혈관계 질환 사망 위험을 감소시키기 위해 투여한다.</li> </ul>		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
당뇨병성 망막병증 합병증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
취장암	· 일반적인 의약품 감시활동	· 첨부문서
갑상선 수질암	· 추가적인 의약품 감시활동	
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
임부 및 수유부	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서
중증 간 장애 환자		· 첨부문서