사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약은 제1형 당뇨병환자 또는 당뇨성 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 당뇨성 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 임상경험은 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. 이상사례항 참고).

3) 급성 췌장염: GLP-1 수용체 효능제 사용시 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 병용시 저혈당 위험이 증가할 수 있다. 이 약으로 치료를 시작할 때 설포닐우레아 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 이상이었다. 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(13. 전문가를 위한 정보 항 참고). 당뇨병성 망막병증 합병증을 제외(표 1의 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(≥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), 알려지지 않음: 가용 자료로부터 추정할 수 없음. 같은 빈도 내에서의 약물이상반응은 중대성이 큰 순서대로 표시하였다.

표 1 이 약의 약물이상반응 빈도

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게	알려지지 않음
각종 면역계 장애			과민반응[c]	아나필락시스반응		
대사 및 영양 장애	인슐린 또는 설포닐우레아와 병용시 저혈당[a]	기타 경구 혈당강하제와 병용 시 저혈당[a] 식욕감소				
각종 신경계 장애		어지러움	미각 이상			
각종 눈 장애		당뇨병성 망막 병증 합병증[b]			비동맥 전방 허혈성 시신경 병증	
각종 심장 장애			심박수 증가			
각종 위장관 장애	오심 설사	구토 복통 복부팽창 변비 소화불량 위염 위 식도 역류 질환 트림 위장관내가스참	급성 췌장염 위 배출 지연			
간담도 장애		담석증				
피부 및 피하 조직 장애						혈관부종[d]
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(13. 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%이었다(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 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증

여러 대규모 역학 연구 결과는 제2형 당뇨병 성인 환자에서의 세마글루티드 노출이 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증 발생의 상대 위험도를 약 2배 증가시키는 것과 관련이 있음을 시사한다. 이는 치료 10,000 인년당 약 1건의 추가 발생에 해당한다.

⑥ 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.

⑦ 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.

⑧ 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.

⑨ 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. 일반적 주의

1) 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증: 역학 연구 자료는 세마글루티드 치료 중 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증 위험이 증가할 수 있음을 시사한다. 이 약 투여 시작 후 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증의 발생 시기는 확인되지 않았다. 갑작스러운 시력 상실이 발생한 경우 안과 검사를 실시해야 하며, 비동맥 전방 허혈성 시신경 병증으로 확인된 경우 세마글루티드 치료를 중단해야 한다 (4. 이상사례 항 참고).

6. 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 $AUC_{0\text{-}60분}$ 및 C_{max}는 각각 27% 및 23% 감소했다. 파라세타몰의 총 노출($AUC_{0\text{-}5시간}$)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 전반적인 노출을 임상적으로 관련있는 정도까지 변화시키지 않았기 때문에, 경구 피임제의 효과를 감소시킬 것으로 예측되지 않는다. 에티닐에스트라디올의 노출에는 영향이 없었으며, 레보노르게스트렐의 항정상태(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.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 가임기 여성

가임기 여성은 이 약으로 치료할 때 피임법을 사용하는 것을 권장한다.

2) 임부

동물시험에서 생식독성을 나타냈다(13. 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(13. 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(13. 전문가를 위한 정보 항 참고).

8. 특수환자군에 대한 투여

1) 고령자

연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다(13. 전문가를 위한 정보 항 참고).

2) 신기능장애 환자

신 기능 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 말기 신질환 환자 (end-stage renal disease)에 대한 사용은 권장되지 않는다 (13. 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(13. 전문가를 위한 정보 항 참고).

4) 소아 환자군

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

9. 운전 및 기계조작에의 영향

운전과 기계조작에 대한 이 약의 영향은 없거나, 무시할 만하다. 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 참고).

10. 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(13. 전문가를 위한 정보 항 참고).

11. 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 사람에 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.

12. 보관 및 취급상의 주의 사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

2) 냉장보관(2℃-8℃)한다. 냉각제로부터 멀리 보관한다. 얼지 않도록 해야 한다.

3) 처음 개봉 후: 처음 개봉 후 이 약은 최대 6주 동안 보관할 수 있다. 30℃ 이하 또는 냉장(2℃-8℃)에서 보관한다. 얼지 않도록 해야 한다. 빛으로부터 보호하기 위해 프리필드펜 뚜껑을 닫아서 보관한다.

13. 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 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 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 조기 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. 제 2형 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/L 이다. 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

제 2형 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 곁사슬의 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. 제 2형 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 제 3a상 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 제 3a상 시험들에서 얻은 자료에 근거할 때 제 2형 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 제 2형 당뇨병 치료에 필수적인 부분이다.

이 약 0.5 mg 및 1 mg 주 1회 투여의 유효성과 안전성은 제 2형 당뇨병 환자 7,215명 (4,107명이 이 약으로 치료받음)이 포함된 여섯 개의 무작위배정, 대조군, 제 3a상 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 제 3b상 임상시험(SUSTAIN 7)이 수행되었다. SGLT2 저해제 투여에 대한 부가요법으로 이 약의 유효성과 안전성을 조사하기 위해 제 3b상 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_{1c} 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 제시되어있다.

①제2형 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
HbA_{1c} (%)			
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][a]	-1.5 [-1.8, -1.2][a]	-
HbA_{1c} <7%를 달성한 환자 (%)	74	72	25
FPG (mmol/L)			
베이스라인 (평균)	9.7	9.9	9.7
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-2.5	-2.3	-0.6
체중 (kg)			
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][a]	-3.6 [-4.7, -2.4][a]	-

[a]우월성을 위한 $p < 0.0001$ (2-sided)

[SUSTAIN 2 - 1-2가지의 경구 항당뇨병 의약품 (메트포르민 및/또는 티아졸리딘디온)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
HbA_{1c} (%)			
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][a]	-1.1 [-1.2, -0.9][a]	-
HbA_{1c} <7%를 달성한 환자 (%)	69	78	36
FPG (mmol/L)			
베이스라인 (평균)	9.3	9.3	9.6
56주차의 베이스라인으로부터의 변화	-2.1	-2.6	-1.1
체중 (kg)			
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][a]	-4.2 [-4.9, -3.5][a]	-

[a]우월성을 위한 p <0.0001 (2-sided)

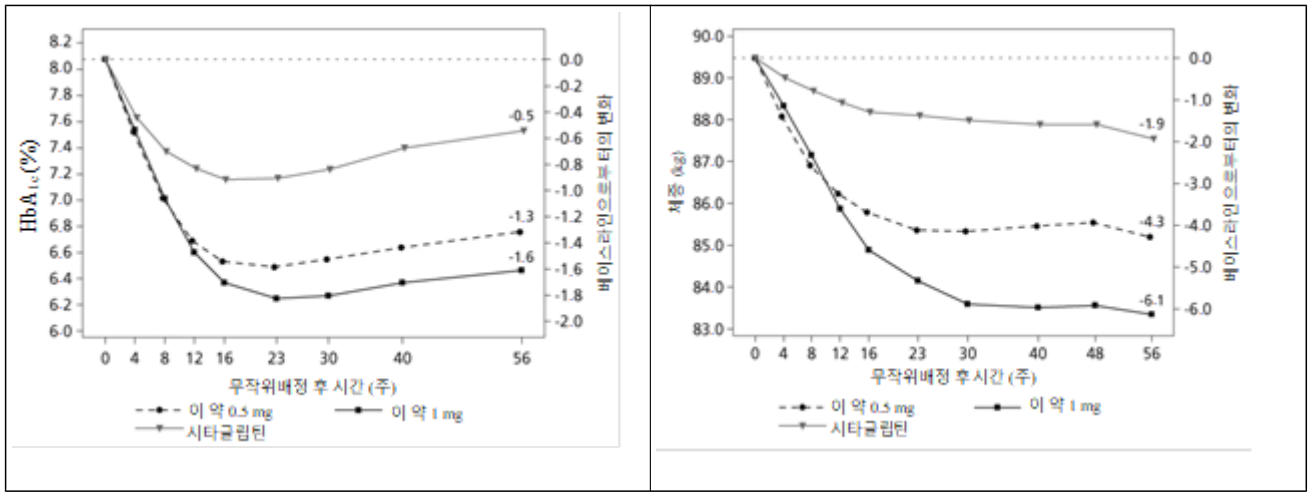

그림 1 베이스라인부터 56주차까지 HbA_{1c} (%) 및 체중 (kg)의 평균 변화

[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
HbA_{1c} (%)				
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[b] [-0.6, -0.2] [a]	-0.4[c] [-0.6, -0.3] [a]	-	-
HbA_{1c} <7%를 달성한 환자 (%)	68	79	52	67
FPG (mmol/L)				
베이스라인 (평균)	9.8	9.8	9.7	9.6
40주차의 베이스라인으로부터의 변화	-2.2	-2.8	-1.9	-2.2
체중 (kg)				
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[b] [-3.0, -1.5] [a]	-3.6[c] [-4.3, -2.8] [a]	-	-

[a] 우월성을 위한 p <0.0001 (2-sided)

[b] 이 약 0.5 mg vs 둘라글루타이드 0.75 mg

[c] 이 약 1 mg vs 둘라글루타이드 1.5 mg

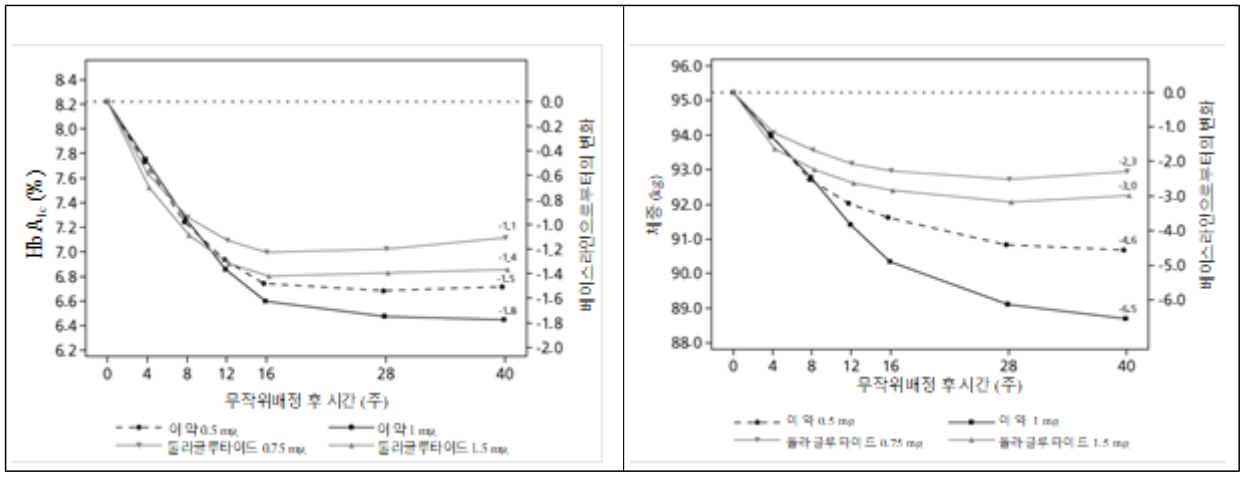

그림 2 베이스라인부터 40주차까지 HbA_{1c} (%) 및 체중 (kg)의 평균 변화

[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
HbA_{1c} (%)		
베이스라인 (평균)	8.4	8.3
56주차의 베이스라인으로부터의 변화	-1.5	-0.9
엑세나타이드와의 차이 [95% CI]	-0.6 [-0.8, -0.4][a]	-
HbA_{1c} <7%를 달성한 환자 (%)	67	40
FPG (mmol/L)		
베이스라인 (평균)	10.6	10.4
56주차의 베이스라인으로부터의 변화	-2.8	-2.0
체중 (kg)		
베이스라인 (평균)	96.2	95.4
56주차의 베이스라인으로부터의 변화	-5.6	-1.9
엑세나타이드와의 차이 [95% CI]	-3.8 [-4.6, -3.0][a]	-

[a]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(표6).

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
HbA_{1c} (%)			
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][a]	-0.8 [-1.0, -0.7][a]	-
HbA_{1c} <7%를 달성한 환자 (%)	57	73	38
FPG (mmol/L)			
베이스라인 (평균)	9.6	9.9	9.7
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-2.0	-2.7	-2.1
체중 (kg)			
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][a]	-6.34 [-7.0, -5.7][a]	-

[a]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
HbA_{1c} (%)			
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][a]	-1.8 [-2.0, -1.5][a]	-
HbA_{1c} <7%를 달성한 환자 (%)	61	79	11
FPG (mmol/L)			
베이스라인 (평균)	8.9	8.5	8.6
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-1.6	-2.4	-0.5
체중 (kg)			
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][a]	-5.1 [-6.1, -4.0][a]	-

[a]우월성을 위한 p <0.0001 (2-sided)

[SUSTAIN 9 - SGLT2 저해제 ± 메트포르민 또는 설포닐우레아에 대한 부가요법으로서의 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
HbA_{1c} (%)		
베이스라인 (평균)	8.0	8.1
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-1.5	-0.1
위약과의 차이 [95% CI]	-1.4 [-1.6, -1.2][a]	-
HbA_{1c} <7%를 달성한 환자 (%)	78.7	18.7
FPG (mmol/L)		
베이스라인 (평균)	9.1	8.9
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-2.2	0.0
체중 (kg)		
베이스라인 (평균)	89.6	93.8
30주차의 베이스라인으로부터의 변화	-4.7	-0.9
위약과의 차이 [95% CI]	-3.8 [-4.7, -2.9][a]	-

[a]우월성을 위한 p <0.0001 (2-sided), HbA1c 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_{1c}는 이 약 0.5 mg, 이 약 1 mg, 및 위약에 대해 각각 8.2%, 8.4% 및 8.4%였다. 30주차에, HbA_{1c} 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_{1c}는 이 약 0.5 mg, 이 약 1 mg, 및 위약에 대해 각각 8.8%, 8.9% 및 8.9%였다. 30주차에, HbA_{1c} 변화는 이 약 0.5 mg, 이 약 1 mg, 및 위약에 대해 각각 -1.3%, -1.8% 및 0.4%였다.

②심혈관 질환

104주, 이중 눈가림 임상시험 (SUSTAIN 6)에서, 심혈관 위험이 높은 제 2형 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 신장애가 있는 환자는 2,358명이었고, 중등증 신장애가 있는 환자는 832명, 그리고 중증 또는 말기 신장애가 있는 환자는 107명이었다. 남성은 61%였고, 평균 연령은 만 65세, 평균 BMI는 33 kg/m^2였다. 평균 당뇨병 유병 기간은 13.9년이었다.

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).

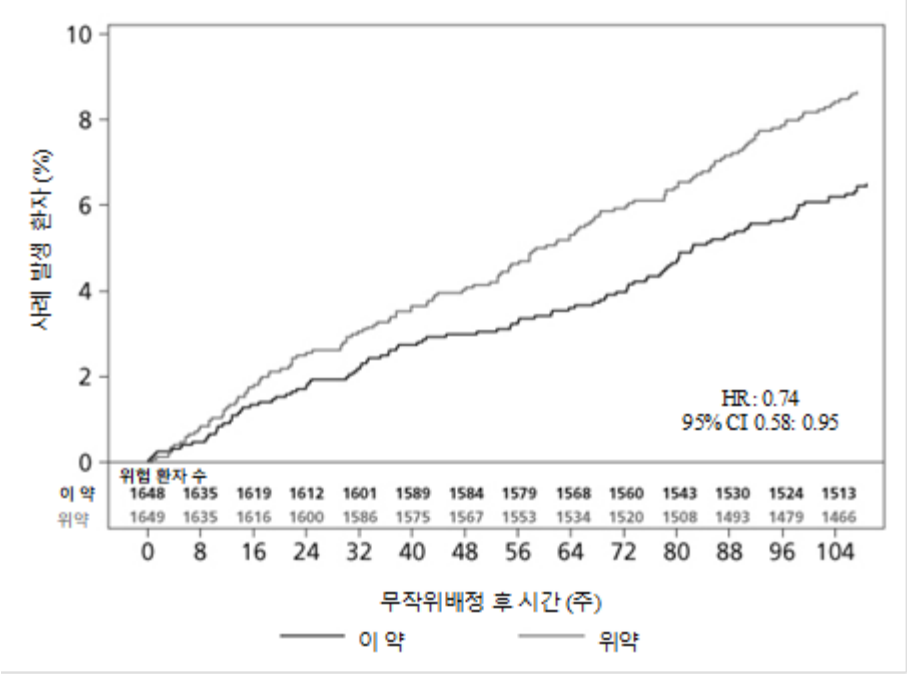

그림 3 복합 결과: 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 최초 발생까지의 시간에 대한 카플란-마이어 플롯 (SUSTAIN 6)

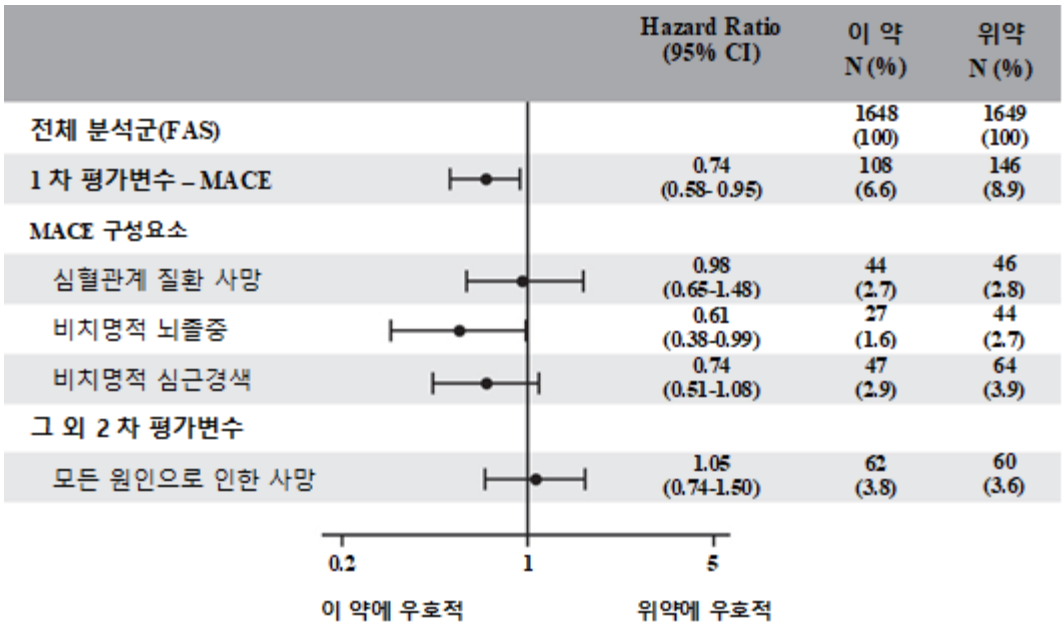

그림 4 포레스트 플롯: 복합 결과 최초 발생까지의 시간, 그 구성 요소 및 모든 원인에 의한 사망에 관한 분석 (SUSTAIN 6)

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^2이고 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 $HbA_{1c} \leq 10\%$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^2 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)[1]	p-값[2]
	환자 수 (%)			
복합 평가변수 (eGFR의 지속적인 50% 이상 감소, 지속적인 eGFR <15 mL/min/1.73 m^2 상태, 만성 신장 치환 요법, 또는 신장 질환이나 심혈관계 질환 사망) (최초 발생까지의 시간)[3]	410 (23.2)	331 (18.7)	0.76 (0.66, 0.88)	0.0003
eGFR의 지속적인 50% 이상 감소[3]	213 (12.1)	165 (9.3)	0.73 (0.59, 0.89)	
지속적인 eGFR <15mL/min/1.73 m^2 상태[3]	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 심근 경색, 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[4]		위약 대비 치료 차이 (95% CI)[4]	
eGFR (CKD-EPI)의 연간 변화 속도 (eGFR 총 경사도) (mL/min/1.73 m^2 /year)	-3.36	-2.19	1.16 (0.86, 1.47)	<0.0001

[1]치료를 요인으로 하고 베이스라인에서 SGLT2 저해제 사용 여부 (예/아니오)에 따라 층화한 콕스 (Cox) 비례 위험 모형.

[2] '차이 없음' 검정에 대한 양측 p-값. 유의수준은 0.03224이었다.

[3]'지속적'은 28일 이상의 간격을 두고 2회 연속 측정했을 때 기준을 충족한 경우로 정의하였다.

[4] 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 ≥5% 및 ≥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 ≥5% 및 ≥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 영향을 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 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.