의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.12.20.</td><td>접수번호</td><td>20210290846, 20210290843,
20210291606, 20210288633,
20210290491</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">위고비프리필드펜2.4(세마글루티드), 위고비프리필드펜1.7(세마글루티드)
위고비프리필드펜1.0(세마글루티드), 위고비프리필드펜0.5(세마글루티드)
위고비프리필드펜0.25(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">위고비2.4 : 1 프리필드펜 중 세마글루티드 9.6 밀리그램
위고비1.7 : 1 프리필드펜 중 세마글루티드 6.8 밀리그램
위고비1.0 : 1 프리필드펜 중 세마글루티드 4 밀리그램
위고비0.5 : 1 프리필드펜 중 세마글루티드 2 밀리그램
위고비0.25 : 1 프리필드펜 중 세마글루티드 1 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.04.27.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2~8℃)보관, 차광보관, 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA(21.06.04), EMA(22.01.17)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 김남수</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품연구과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>강소영, 김지원, 오우용, 장정윤
손민지, 이철현, 류승렬
권도연, 김영림, 김은주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>최유정, 이경욱, 한연해, 김은주</td></tr>
</table>

* 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 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 아래와 같은 성인 환자의 체중 감량 및 체중 유지를 포함한 체중관리를 위해 칼로리 저감 식이요법 및 신체 활동 증대의 보조제로서 투여한다.
- 초기 체질량지수(BMI)가 30 kg/m^2이상인 비만 환자, 또는
- 한 가지 이상의 체중 관련 동반질환[예, 이상혈당증(당뇨병 전단계(pre-diabetes) 또는 제2형 당뇨병), 고혈압, 이상지질혈증, 폐쇄성 수면 무호흡 또는 심혈관 질환]이 있으면서 초기 체질량지수(BMI)가 27 kg/m^2이상 30 kg/m^2미만인 과체중 환자

○ 용법·용량

초기 용량 주 1회 0.25mg으로 시작하여 주 1회 유지 용량인 2.4mg에 도달한다. 위장관 증상의 발생 가능성을 감소시키기 위해, 투여 용량은 16주 동안 유지 용량인 주 1회 2.4mg까지 단계적으로 증량한다(표 1 참조). 중대한 위장관 증상이 있는 경우, 증상이 개선될 때까지 용량 증량을 연기하거나 이전 용량으로 낮추는 것을 고려한다.

표1 용량 증량 스케줄

단계적 증량	주 1회 용량
1~4주차	0.25 mg
5~8주차	0.5 mg
9~12주차	1 mg
13~16주차	1.7 mg
유지용량	2.4 mg

주 1회 2.4mg을 초과하여 투여하는 것은 권장되지 않는다.

<u>제2형 당뇨병 환자</u>

제2형 당뇨병 환자에서 이 약 투여를 시작할 때 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 병용 투여하는 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제(예: 설포닐우레아)의 용량 감소를 고려한다. (사용상의 주의사항 2.다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참고)

<u>투여를 잊은 경우</u>

투여를 잊은 경우, 투여를 잊은 날로부터 5일 이내에는 가능한 빨리 이 약을 투여하여야 한다. 만약 5일을 초과하였다면, 잊은 투여는 건너뛰고 정기적으로 예정된 일자에 투여를 진행한다. 두 경우 모두 본래의 주 1회 용량으로 투여를 재개할 수 있다.

2회 이상의 투여를 잊은 경우 투여 재개 시 시작 용량 감소를 고려해야 한다.

<u>투여방법</u>

피하주사한다.
이 약은 주 1회 투여하며 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있다.
이 약은 복부, 대퇴부 또는 상완부에 피하주사한다. 주사 부위는 바꿀 수 있다. 이 약은 정맥주사 또는 근육주사로 투여해서는 안 된다.
필요 시 일주일 중 투여하는 요일을 바꿀 수 있으나, 직전 투여와 다음 투여와의 간격이 최소 3일(> 72시간)이어야 한다. 투여하는 요일을 새로 정한 이후에는 주 1회 투여를 계속하여야 한다.
이 약을 투여하기 전 제품에 포함된 사용설명서를 주의 깊게 읽도록 환자에게 조언해야 한다.
투여와 관련된 추가적인 정보는 사용상의 주의사항 9.적용상의 주의 항을 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 탈수: GLP-1 수용체 효능제의 사용은 탈수를 유발할 수 있는 위장관 이상반응과 관련이 있을 수 있으며, 이는 드물게 신기능을 악화시킬 수 있다. 환자들에게 위장관계 부작용과 관련된 탈수의 잠재적 위험에 대해 알려주어야 하고, 환자들은 체액 감소(fluid depletion)을 피하기 위한 예방 조치를 해야 한다.
2) 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 주의를 기울여야 한다. 급성 췌장염의 다른 증상 및 징후가 없는 경우, 췌장 효소의 증가만으로는 급성 췌장염을 예측할 수 없다.
3) 제2형 당뇨병 환자: 이 약은 인슐린 대용으로 당뇨병 환자에게 사용되어서는 안 된다. 이 약은 다른 GLP-1 수용체 효능제와 병용하여 사용할 수 없다. 이것은 평가되지 않았으며 과량 투여와 관련된 이상 반응의 위험을 증가시킬 수 있다고 판단된다.
4) 제2형 당뇨병 환자에서의 저혈당: 인슐린과 설포닐우레아는 저혈당을 유발하는 것으로 알려져 있다. 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용하여 이 약을 투여하는 환자는 저혈당 위험이 증가할 수 있다. GLP-1 수용체 효능제로 치료를 시작할 때 설포닐우레아 또는 인슐린을 감량하여 저혈당 위험을 낮출 수 있다. 인슐린 치료를 받는 환자에 이 약을 병용 투여하는 것은 평가되지 않았다.
5) 제2형 당뇨병 환자에서의 당뇨병성 망막병증: 이 약으로 치료한 당뇨병성 망막병증 환자에서, 당뇨병성 망막병증 합병증의 발병 위험이 증가된 것으로 관찰되었다. (3. 약물이상반응 항 참고) 혈당 조절의 빠른 개선은 당뇨병성 망막병증의 일시적 악화와 관련이 있으나, 다른 메커니즘을 배제할 수는 없다. 이 약을 사용하는 당뇨병성 망막병증 환자는 면밀히 모니터링해야 하고 임상 지침에 따라 치료해야 한다. 조절되지 않거나 잠재적으로 불안정한 당뇨병성 망막병증이 있는 제2형 당뇨병 환자에

게 이 약을 사용한 경험은 없다. 이러한 환자들에게 이 약을 사용한 치료는 권장되지 않는다.

6) 연구되지 않은 인구집단

이 약은 다음 환자에 대하여 안전성 및 유효성이 조사되지 않았다.

- 체중 관리를 위해 다른 제품을 투여받는 환자
- 제1형 당뇨병 환자
- 중증의 신장애가 있는 환자(6. 특수환자군에 대한 투여 항 참고),
- 중증의 간장애가 있는 환자(6. 특수환자군에 대한 투여 항 참고),
- New York Heart Association(NYHA) class IV의 울혈성심부전 환자

이러한 환자에게는 투여를 권장하지 않는다.

이 약은 다음 환자에 대하여 사용 경험이 제한적이다.

- 만 75세 이상 환자(6. 특수환자군에 대한 투여 항 참고),
- 경증 또는 중등증의 간장애가 있는 환자(6. 특수환자군에 대한 투여 항 참고),
- 염증성 장질환이 있는 환자
- 당뇨병성 위부전마비 환자

이러한 환자에게는 신중히 투여한다.

3. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

4건의 제3a상 임상시험에서, 이 약에 노출된 환자 수는 2,650명이다. 임상시험 기간은 68주였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 오심, 설사, 변비 및 구토를 포함한 위장관계 이상이었다.

2) 이상반응 목록 표

표 2는 제3a상 임상시험에서 확인된 이상반응을 나열하였다. 빈도는 제3a상 임상시험 풀에 근거한다.

이 약과 연관된 이상반응을 기관계 분류 및 빈도에 따라 제시하였다. 빈도에 대한 정의는 다음과 같다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 및 <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 및 <1/100); 드물게(≥1/10,000 및 <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000).

표2 제3a상 대조시험에서 보고된 이상반응

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게
각종 면역계 장애				아나필락시스반응
대사 및 영양 장애		제2형 당뇨병 환자에서의 저혈당증[a]		
각종 신경계 장애	두통[b]	어지러움[b]		
각종 눈 장애		제2형 당뇨병 환자에서의 당뇨병성 망막병증[a]		
각종 심장 장애			저혈압 기립성 저혈압 심박수 증가[a,c]	
각종 위장관 장애	구토[a,b] 설사[a,b] 변비[a,b]	위염[b,c] 위식도 역류성 질환[b]	급성 췌장염[a]	

	오심[a,b] 복통[b,c]	소화불량[b] 트림[b] 위장관내 가스참[b] 복부 팽창[b]		
간담도 장애		담석증[a]		
피부 및 피하 조직 장애		탈모[a]		혈관부종
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로[b,c]	주사 부위 반응[c]		
임상 검사			아밀라아제 증가[c] 리파아제 증가[c]	

[a] 아래 3) 특정 이상반응에 대한 기술 항 참조

[b] 주로 용량 증량 기간에 관찰됨

[c] 그룹화된 대표 용어

3) 특정 이상반응에 대한 기술

① 위장관 이상 반응

68주의 임상시험 기간 동안, 이 약으로 치료할 때 오심은 43.9%(위약의 경우 16.1%)의 환자에서 나타났고, 설사는 29.7%(위약의 경우 15.9%), 구토는 24.5%(위약의 경우 6.3%)의 환자에서 나타났다. 대부분의 사례는 경증에서 중등증이었고, 지속기간이 짧았다. 변비는 이 약으로 치료한 환자의 24.2%(위약의 경우 11.1%)에서 나타났으며 경증에서 중등증이었고, 더 긴 지속기간을 보였다. 지속기간의 중앙값은 이 약으로 치료한 환자에서 오심 8일, 구토 2일, 설사 3일, 변비 47일이었다.

중등증 신장애(eGFR ≥30mL/min/1.73m^2)가 있는 환자의 경우 이 약 투여 시 위장관 부작용을 더 많이 경험할 수도 있다.

위장관 사례로 투여를 중단한 환자는 4.3%였다.

② 급성 췌장염

제3a상 임상시험에서 보고된 급성 췌장염으로 판단된 빈도는 이 약의 경우 0.2%, 위약의 경우 0.1% 미만이었다.

③ 급성 담석 질환/담석증

담석증은 1.6% 보고되었으며 이 약으로 치료한 환자의 0.6%에서 담낭염으로 이어졌다. 담석증과 담낭염은 위약을 투여 받은 환자에서 각각 1.1%와 0.3% 보고되었다.

④ 탈모

탈모는 이 약으로 치료한 환자의 2.5%, 위약을 투여 받은 환자의 1.0%로 보고되었다. 해당 사례는 주로 경증이었고 환자의 대부분은 투여를 지속하는 동안 회복되었다. 탈모는 큰 체중 감소(20% 이상)를 보인 환자에서 더 빈번하게 보고되었다.

⑤ 심박수 증가

제3a상 임상시험에서 이 약으로 치료한 환자에서 심박수는 베이스라인 평균 72회/분(bpm)에서 평균 3회/분(bpm) 증가했다. 투여 기간 동안 어느 시점에라도 맥박수가 베이스라인 대비 10bpm 이상 증가한 시험대상자의 비율은 이 약 투여군에서는 67.0%인데 비해 위약군에서는 50.1%였다.

⑥ 면역원성

단백질 또는 펩타이드를 함유하는 의약품의 잠재적 면역원성 특성에 따라, 이 약으로

치료 후 환자에서 항체가 생길 수 있다. 베이스라인 이후 어느 시점에라도 항 세마글루티드 항체에 대해 양성을 나타낸 환자의 비율은 낮았으며(2.9%), 시험 종료시점에서 항 세마글루티드 중화항체 또는 내인성 GLP-1에 중화 효과를 나타내는 항 세마글루티드 항체를 가진 환자는 없었다. 치료 기간 동안, 이 약의 높은 농도는 분석의 민감도를 낮출 수 있으므로 위음성의 위험을 배제할 수 없다. 그러나 치료 중 및 치료 후 양성인 시험대상자에서 항체는 일시적으로 존재했으며 유효성 및 안전성에 명백한 영향을 미치지는 않았다.

⑦ 제2형 당뇨병 환자에서의 저혈당증

STEP 2에서, 임상적으로 유의한 저혈당증은 위약 투여군에서는 2.5%(환자 년 당 0.03건), 이 약 투여군에서는 6.2%(환자 년 당 0.1건)에서 관찰되었다. 이 약으로 치료할 때 저혈당증은 설포닐우레아의 병용 여부와 관계없이 관찰되었다. 설포닐우레아를 병용하지 않은 시험대상자에서 1건(시험대상자의 0.2%, 환자 년 당 0.002건)의 사례가 중증으로 보고되었다. 이 약을 설포닐우레아와 병용 투여 시 저혈당증의 위험이 증가했다.

⑧ 제2형 당뇨병 환자에서의 당뇨병성 망막병증

2년간의 임상시험에서 심혈관계 위험이 높고, 당뇨병 유병기간이 길고, 혈당이 잘 조절되지 않는 3,297명의 제2형 당뇨병 환자에서 이 약 0.5mg 및 1mg과 위약을 비교하여 조사하였다. 이 시험에서, 당뇨병성 망막병증 합병증으로 판정된 사례가 이 약(3.0%)으로 치료한 환자에서 위약(1.8%)으로 치료한 환자보다 더 많이 발생하였다. 이는 인슐린을 투여하고 당뇨병성 망막병증이 있는 환자에서 관찰되었다. 투여군 간의 차이는 초기에 나타났으며, 시험 기간 중 지속되었다. STEP 2에서, 망막 장애는 이 약 2.4mg으로 치료한 환자의 6.9%, 이 약 1mg로 치료한 환자의 6.2%, 위약으로 치료한 환자의 4.2%로 보고되었다. 대다수는 당뇨병성 망막병증(각각 4.0%, 2.7%, 2.7%) 및 비증식성 망막병증(각각 0.7%, 0%, 0%)으로 보고되었다.

4. 상호작용

1) 이 약은 위배출시간을 지연시켜, 병용하는 경구용 의약품의 흡수에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있다. 세마글루티드 2.4mg에서 위배출율에 대한 임상적으로 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, 이는 내약성 효과 때문인 것으로 보인다. 신속한 위장관계 흡수를 요구하는 다른 경구용 의약품을 투여 받는 환자에 이 약을 사용할 때 주의를 기울여야 한다.
2) 아세트아미노펜

   표준 식단 시험에서 아세트아미노펜의 약동학으로 평가할 때, 이 약은 위배출율을 지연시킨다. 이 약 1mg과 병용할 때 아세트아미노펜의 AUC0-60분 및 Cmax는 각각 27% 및 23% 감소했다. 아세트아미노펜의 총 노출(AUC0-5시간)에는 영향이 없었다. 세마글루티드 투여 시 아세트아미노펜에 대한 임상적으로 관련된 영향은 관찰되지 않았다. 이 약과 병용 시 아세트아미노펜의 용량조절은 필요하지 않다.
3) 경구 피임제

   이 약과 경구 피임제 복합제(0.03mg 에티닐에스트라디올/0.15mg 레보노르게스트렐)를 병용하였을 때, 이 약은 에티닐에스트라디올과 레보노르게스트렐의 전반적인 노출을 임상적으로 관련있는 정도까지 변화시키지 않았기 때문에, 경구 피임제의 효

과를 감소시킬 것으로 예측되지 않는다. 에티닐에스트라디올의 노출에는 영향이 없었으며, 레보노르게스트렐의 항정상태(steady state) 노출은 20% 증가한 것으로 관찰됐다. Cmax는 두 성분 중 어떤 성분도 영향이 없었다.

4) 아토르바스타틴

이 약은 아토르바스타틴 단회(40mg) 투여 이후 아토르바스타틴의 전반적인 노출을 변화시키지 않았다. 아토르바스타틴의 Cmax는 38% 감소했다. 이는 임상적으로 관련성이 없을 것으로 평가되었다.

5) 디곡신

이 약은 디곡신의 단회(0.5mg) 투여 이후 디곡신의 전반적인 노출 또는 Cmax를 변화시키지 않았다.

6) 메트포르민

이 약은 3.5일에 걸친 1일 2회 메트포르민 500mg 투여 이후 메트포르민의 전반적인 노출 또는 Cmax를 변화시키지 않았다.

7) 와파린

이 약은 와파린의 단회(25mg) 투여 이후 R- 및 S-와파린의 전반적인 노출 또는 Cmax를 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 약의 치료를 시작할 때, 국제 표준화 비율의 빈번한 모니터링이 권장된다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 가임기여성

가임여성은 이 약 투여 시 피임하는 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 계획 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 투여해서는 안 된다.

4) 수태능

세마글루티드가 인간의 수태능에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 이 약은 랫드에서 수컷 수태능에 영향을 미치지 않았다. 암컷 랫드에서 모체 체중 감소를 유발하는 용량 투여 시 발정기 기간 증가 및 약간의 배란 횟수 감소가 관찰되었다(11. 전문가를 위한 정보 항 참고).

6. 특수환자군에 대한 투여

1) 고령자(만65세 이상)
연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. 만 75세 이상 환자에서의 치료 경험은 제한적이며, 일부 고령자에서의 더 큰 민감도를 배제할 수 없다.
2) 신기능장애 환자
경증 또는 중등증의 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에서의 이 약의 치료 경험은 제한적이다. 말기 신장 질환(end-stage renal disease)을 포함한 중증의 신장애 환자(eGFR<30mL/min/1.73m^2)에 대한 투여는 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 항 참고)
3) 간기능장애 환자
경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에서의 이 약의 치료 경험은 제한적이다. 중증의 간장애 환자에 대한 사용은 권장되지 않으며, 경증 또는 중등증의 간장애 환자에게는 주의하여 투여해야 한다. (사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 항 참고)
4) 소아 환자군
만 18세 미만의 어린이 및 청소년 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료가 없다.

7. 운전 및 기계조작 능력에의 영향

운전과 기계조작에 대한 이 약의 영향은 없거나, 무시할 만하다. 그러나 주로 용량 증량기간 동안 어지러움을 경험할 수 있다. 어지러움이 발생하면 운전 또는 기계조작을 주의하여야 한다.

제2형 당뇨병 환자

이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용하는 경우, 운전 및 기계조작 시 저혈당을 방지하는 예방 조치를 취하도록 환자에게 조언해야 한다(2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참고).

8. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여는 탈수를 유발할 수 있는 위장관 장애와 관련될 수 있다. 과량 투여한 경우 환자의 임상 징후를 관찰하고 적절한 보조적 치료를 시작해야 한다.

9. 적용상의 주의

1) 적합성 시험 없이 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.
2) 이 약은 무색의 투명한 용액이 아닐 경우 사용해서는 안 된다.
3) 만약 얼었을 경우 사용해서는 안 된다.
4) 매 주사 후 주사침을 폐기하고, 주사침을 부착하지 않은 상태로 프리필드펜을 보관하도록 환자에게 조언해야 한다. 이를 통해 주사침 막힘, 오염, 감염, 누액 및 부정확한 용량 투여를 방지할 수 있다.
5) 이 약(프리필드펜)은 한 사람에 의해서만 사용되어야 한다.
6) 이 약(프리필드펜)은 길이 8mm 이하의 주사침으로 투여할 수 있고, 노보파인플러스 또는 노보파인 1회용 멸균주사침과 함께 사용하도록 고안되었다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
3) 처음 사용하기 전: 냉장보관(2℃-8℃)한다. 냉각제로부터 멀리 보관한다. 얼지 않도록 해야 한다.
4) 처음 개봉 후: 처음 개봉 후 이 약은 최대 6주 동안 보관할 수 있다. 30℃ 이하 또는 냉장보관(2℃-8℃) 한다. 빛으로부터 보호하기 위해 프리필드펜 뚜껑을 닫아서 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

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 식욕 및 칼로리 섭취의 생리적 조절인자이며, GLP-1 수용체는 식욕 조절에 관여하는 뇌의 여러 영역에 존재한다.

동물 시험에서 이 약은 GLP-1 수용체를 통해 뇌에 작용하는 것으로 나타난다. 이 약은 시상하부와 뇌간에서 음식물 섭취 항상성 조절에 관여하는 뇌 영역에 직접적인 영향을 미친다. 이 약은 중격, 시상 및 편도체를 포함한 뇌 영역에서 직간접적 효과를 통해 쾌락 보상 체계에 영향을 미칠 수 있다.

임상시험에서 이 약은 열량 섭취를 줄이고 포만감, 팽만감을 높이고 섭식 조절을 증가시켜 배고픔 및 갈망의 빈도 및 강도를 낮추는 것으로 나타난다. 또한 이 약은 고지방 음식에 대한 선호도를 낮춘다.

이 약은 칼로리 섭취, 식욕, 보상 및 음식 선택을 조절하는 실행 기능과 함께 항상성 및 쾌락적 기여를 조율한다.

또한 임상시험에서 이 약은 혈당이 높을 때 인슐린 분비를 자극하고 글루카곤 분비를 낮추어 포도당 의존적인 방식으로 혈당을 낮추는 것으로 나타났다. 또한 혈당 감소의 기전은 식후 초기 단계에서 위 배출이 약간 지연되는 것을 포함한다. 저혈당증 동안, 이 약은 글루카곤 분비를 손상시키지 않고 인슐린 분비를 감소시킨다.

GLP-1 수용체는 심장, 혈관계, 면역계 및 신장에서도 발현된다. 임상시험에서 이 약은 혈장 지질에 유익한 영향을 미치고, 수축기 혈압을 낮추며 염증을 줄여주었다. 또한 동물 시험에서 이 약은 죽상경화증의 발생을 약화시키고 심혈관계에 항염증 작용을 하는 것으로 나타났다.

② 약력학적 정보

식욕, 열량 섭취 및 음식 선택

이 약은 포만감 및 팽만감을 증가시켜 식욕을 감소시키는 동시에 배고픔과 음식 섭취를 줄인다. 20주간의 투여 후, 이 약은 임의의 식사 동안 열량 섭취가 위약 대비 35% 더 낮았다. 이는 식이 조절 개선, 음식 갈망 감소 및 고지방 음식에 대한 상대

적 선호도 감소로 뒷받침되었다.

공복 및 식후 지질

이 약 1mg은 위약 대비 공복 중성지방 및 초저밀도 지질단백질(VLDL) 농도를 각각 12% 및 21%까지 감소시켰다. 고지방 식사에 대한 식후 중성지방 및 VLDL 반응은 40%가 넘게 감소하였다.

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

이 약의 유지 용량을 피하 주사 투여한 후 세마글루티드의 평균 항정 상태 농도는 제 3a상 임상시험 데이터를 기반으로 과체중(BMI 27kg/m2이상 30 kg/m^2미만) 또는 비만(BMI 30kg/m^2이상)인 환자에서 약 75nmol/L였으며, 여기서 환자의 90%가 51nmol/L에서 110nmol/L 사이의 평균 농도를 보였다. 이 약의 항정 상태 노출은 0.25mg에서 2.4mg까지 주 1회 용량에 비례적으로 증가했다. 항정 상태 노출은 68주까지 평가된 바와 같이 시간이 지남에 따라 안정적이었다. 이 약을 복부, 허벅지 또는 상완에 피하 투여한 경우, 유사한 노출이 달성되었다. 이 약의 피하 투여 시 절대 생체이용률은 89%였다.

분포

과체중 및 비만 환자에 피하 투여 후 이 약의 평균 분포 용적은 약 12.4 L였다. 이 약은 혈장 알부민에 광범위하게 결합했다 (>99%).

대사/생체 내 변환

배설되기 전, 이 약은 펩티드 골격의 단백질 분해 절단 및 지방산 곁사슬의 순차적 베타 산화를 통해 광범위하게 대사된다. 네프릴리신 (NEP)이 이 약의 활성 대사 효소 중 하나로 확인되었다.

배설

이 약 관련 물질의 주요 배설 경로는 소변 및 대변을 통하는 것이다. 흡수된 용량의 약 3%가 온전한 세마글루티드로서 소변을 통해 배설되었다. 과체중(BMI 27kg/m^2 이상 30kg/m^2 미만) 또는 비만(BMI 30kg/m^2 이상) 환자의 세마글루티드 청소율은 약 0.05L/h였다. 소실 반감기가 약 1주이므로 세마글루티드는 2.4mg의 마지막 투여 후 약 7주 동안 순환 혈액 중에 존재할 것이다.

특수 집단

고령자

만 18~86세 환자가 포함된 제3상 임상시험에서 얻은 자료에 근거할 때, 연령은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

성별, 인종 및 민족

제3상 임상시험에서 얻은 자료에 근거하여 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 더 낮은 노출과 관련이 있었다; 개인 간 체중 차이가 20%인 경우, 이는 약 18%의 노출 차이를 유발할 것이다. 이 약의 매주 1회 2.4mg 용량은 임상 시험에서 노출 반응에 대해 평가된 54.4-245.6kg의 체중 범위에 걸쳐 적절한 전신 노출을 제공하였다.

신장애

신장애는 이 약의 약동학에 임상적으로 유관한 영향을 미치지 않았다. 이는 이 약 0.5mg을 단회 투여한 신기능이 정상인 환자들과 비교하여 신장애 정도가 다양한 환자들(경증, 중등증, 중증 또는 투석 중인 환자)에서 관찰되었다. 이는 또한 제 3a상 임상시험에서 얻은 자료에 근거하여 과체중(BMI가 27kg/m^2 이상 30kg/m^2 미만) 또는 비만(BMI 30kg/m^2 이상)과 경증에서 중등증 신장애가 있는 환자들에서 관찰되었다.

간장애

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

당뇨병 전단계 및 당뇨병

당뇨병 전단계와 당뇨병은 제3상 임상시험 자료에 근거하여 세마글루티드의 노출에 임상적으로 유관한 영향이 없었다.

면역원성

이 약으로 치료할 때 항 세마글루티드 항체의 발생은 드물게 발생했으며(사용상의 주의사항 3. 약물이상반응 항 참고), 항체형성 반응은 세마글루티드의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

소아

어린이 및 만 18세 미만 청소년에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보

칼로리 섭취 감소 및 신체 활동 증가를 병행했을 때 체중 관리를 위한 이 약의 유효성과 안전성은 4건의 이중 눈가림 무작위배정 위약 대조군, 제 3a상 임상시험에서 평가되었다(STEP 1-4). 총 4,684명의 환자(2,652명이 이 약 치료에 무작위배정됨)가 임상시험에 포함되었다.

이 약으로의 치료는 비만(BMI 30kg/m^2 이상) 또는 과체중(BMI 27kg/m^2이상 30kg/m^2 미만) 및 최소 한 가지 이상의 체중 관련 동반 질환이 있는 환자에서 위약에 비해 우월하고 임상적으로 의미 있는 지속적인 체중 감소를 나타냈다. 또한 임상시험 전반에서, 위약 대비 이 약에서 더 높은 비율의 환자가 5%이상, 10%이상, 15%이상 및 20%이상의 체중 감소를 달성했다. 체중 감소는 오심, 구토 또는 설사와 같은 위장관계 증상의 여부와 관계없이 나타났다.

또한 이 약으로 치료할 때 위약 대비 허리둘레, 수축기 혈압 및 신체 기능에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다.

유효성은 연령, 성별, 인종, 민족, 베이스라인 체중, BMI, 제2형 당뇨병의 유무 및 신장 기능 수준에 관계없이 입증되었다. 유효성의 변동은 모든 하위군 내에 존재했다. 여성과 제2형 당뇨병이 없는 환자 및 베이스라인 체중이 낮은 환자 대비 높은 환자에서 상대적으로 더 큰 체중 감소가 관찰되었다.

STEP 1 : 체중 관리

68주 이중 눈가림 시험에서, 비만(BMI 30kg/m^{2}이상) 또는 과체중(BMI 27kg/m^{2}이상 30kg/m^{2}미만)이면서 한가지 이상의 체중 관련 동반질환이 있는 1,961명의 환자가 이 약 또는 위약에 무작위 배정되었다. 모든 환자는 전체 임상시험 기간 동안 칼로리 저감 식이요법을 하고, 신체 활동을 늘렸다.

체중 감소는 초기에 나타났으며 전체 임상시험 기간 동안 계속되었다. 치료 종료 시(68주), 체중 감소는 위약에 비해 우월하고 임상적으로 유의했다(표 3 및 그림 1 참고). 또한 이 약의 경우 위약 대비 더 높은 비율의 환자가 5%이상, 10%이상, 15%이상 및 20%이상의 체중 감소를 달성했다(표 3 참고). 베이스라인에서 당뇨병 전단계인 환자 중, 이 약의 경우 위약 대비 더 높은 비율의 환자가 치료 종료 시 정상 혈당 상태를 보였다(84.1% 대 47.8%).

표 3 STEP 1: 68주차에서의 결과

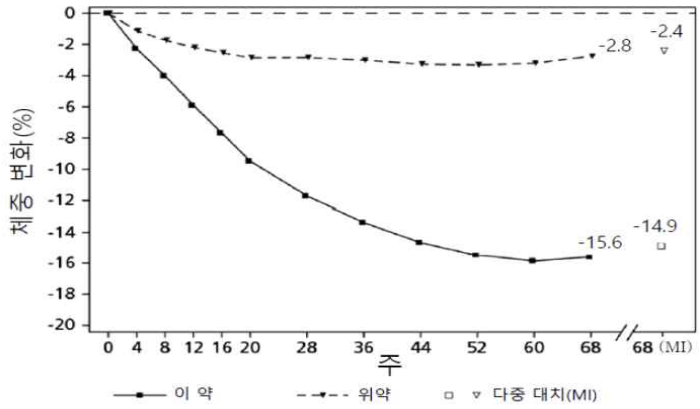
	이 약	위약
전체 분석군(N)	1,306	655
체중		
베이스라인(kg)	105.4	105.2
베이스라인 대비 변화(%)[1,2]	-14.9	-2.4
위약과의 차이(%)[1][95% CI]	-12.4 [-13.4; -11.5]*	-
베이스라인 대비 변화(kg)	-15.3	-2.6
위약과의 차이(kg)[1][95% CI]	-12.7 [-13.7; -11.7]	-
5%이상 체중 감소를 달성한 환자(%)[3]	83.5*	31.1
10%이상 체중 감소를 달성한 환자(%)[3]	66.1*	12.0
15%이상 체중 감소를 달성한 환자(%)[3]	47.9*	4.8
허리둘레(cm)		
베이스라인	114.6	114.8
베이스라인 대비 변화[1]	-13.5	-4.1
위약과의 차이[1] [95% CI]	-9.4 [-10.3; -8.5]*	-
수축기 혈압(mmHg)		
베이스라인	126	127
베이스라인 대비 변화[1]	-6.2	-1.1
위약과의 차이[1] [95% CI]	-5.1 [-6.3; -3.9]*	-

* 우월성을 위한 p<0.0001(양측 비보정).

[1]무작위 배정된 치료의 중단이나 다른 항비만 약물 개시 또는 비만 수술과 관계없이 모든 자료를 근거로 다중 대치법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.

[2]시험 기간 동안, 무작위 배정된 치료는 이 약 2.4mg 및 위약에 무작위 배정된 환자의 각각 17.1% 및 22.4%에서 영구적으로 중단되었다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델에 기반으로 한 체중에 대해 무작위 배정에서 68주차까지 추정된 변화는 이 약 2.4mg 및 위약에 대해 각각 -16.9% 및 -2.4%였다.

[3]일차 분석과 동일한 대치 절차를 기반으로 이항 회귀 분석 모델에서 추정.



각 예정된 방문을 완료한 환자에 대해 관찰된 값 및 회수된 중도탈락의 다중 대치(MI) 추정값

그림 1 STEP 1: 베이스라인부터 68주차까지 체중의 평균 변화(%)

STEP 2: 제2형 당뇨병 환자에서의 체중 관리

68주 이중 눈가림 임상시험에서, 과체중 또는 비만(BMI 27kg/m^2이상) 및 제2형 당뇨병 환자 1,210명이 주 1회 이 약 2.4mg, 이 약 1mg 또는 위약에 무작위 배정되었다. 임상시험에 포함된 환자들은 충분히 조절되지 않는 당뇨병(HbA1c 7~10%)을 가지고 있었고, 식이요법과 운동 단독요법 또는 1~3개의 경구용 항당뇨병 약물 중 하나로 치료되었다. 모든 환자는 전체 임상시험 기간 동안 칼로리 저감 식이요법을 하고, 신체 활동을 늘렸다.

68주 동안 이 약을 투여한 결과, 체중 및 HbA1c에서 위약 대비 우월하고 임상적으로 의미 있는 감소를 보였다(표 4 및 그림 2 참조).

표 4 STEP 2: 68주차에서의 결과

	이 약	위약
전체 분석군(N)	404	403
체중		
베이스라인(kg)	99.9	100.5
베이스라인 대비 변화(%)[1,2]	-9.6	-3.4
위약과의 차이(%)[1][95% CI]	-6.2 [-7.3;-5.2]*	-
베이스라인 대비 변화(kg)	-9.7	-3.5
위약과의 차이(kg)[1][95% CI]	-6.1 [-7.2;-5.0]	-
5%이상 체중 감소를 달성한 환자(%)[3]	67.4*	30.2
10%이상 체중 감소를 달성한 환자(%)[3]	44.5*	10.2
15%이상 체중 감소를 달성한 환자(%)[3]	25.0*	4.3
허리둘레(cm)		
베이스라인	114.5	115.5
베이스라인 대비 변화[1]	-9.4	-4.5
위약과의 차이[1] [95% CI]	-4.9 [-6.0; -3.8]*	-
수축기 혈압(mmHg)		

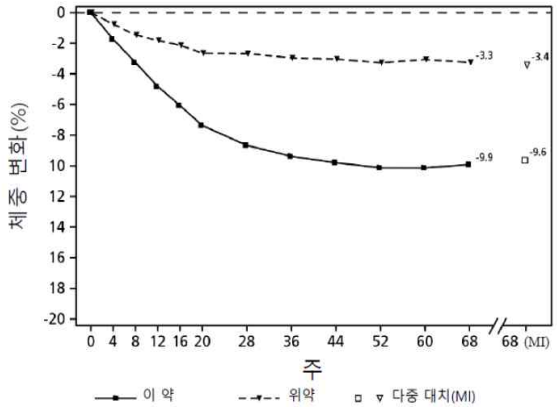
베이스라인	130	130
베이스라인 대비 변화[1]	-3.9	-0.5
위약과의 차이[1] [95% CI]	-3.4 [-5.6; -1.3]**	-
HbA_{1c}(mmol/mol (%))		
베이스라인	65.3 (8.1)	65.3 (8.1)
베이스라인 대비 변화[1]	-17.5 (-1.6)	-4.1 (-0.4)
위약과의 차이[1] [95% CI]	-13.5 [-15.5; -11.4] (-1.2 [-1.4; -1.1])*	- -

* 우월성을 위한 p<0.0001(양측 비보정); **우월성을 위한 p<0.05(양측 비보정)

[1]무작위 배정된 치료의 중단이나 다른 항비만 약물 개시 또는 비만 수술과 관계없이 모든 자료를 근거로 다중 대치법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.

[2]시험 기간 동안, 무작위 배정된 치료는 이 약 2.4mg 및 위약에 무작위 배정된 환자의 각각 11.6% 및 13.9%에서 영구적으로 중단되었다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델에 기반으로 한 체중에 대해 무작위 배정에서 68주차까지 추정된 변화는 이 약 2.4mg 및 위약에 대해 각각 -10.6% 및 -3.1%였다.

[3]일차 분석과 동일한 대치 절차를 기반으로 이항 회귀 분석 모델에서 추정.



각 예정된 방문을 완료한 환자에 대해 관찰된 값 및 회수된 중도탈락의 다중 대치(MI) 추정값

그림 2 STEP 2: 베이스라인부터 제68주까지 체중의 평균 변화(%)

STEP 3: 집중 행동 요법을 이용한 체중 관리

68주 이중 눈가림 시험에서, 비만(BMI 30kg/m^2이상) 또는 과체중(BMI 27kg/m^2이상 30kg/m^2미만)이면서 한 가지 이상의 체중 관련 동반질환이 있는 611명의 환자가 이 약 또는 위약에 무작위 배정되었다. 임상시험 기간 동안, 모든 환자는 매우 제한적인 식이요법, 신체 활동 증가, 행동 상담으로 구성된 집중 행동 요법(intensive behavioural therapy, IBT)를 받았다.

68주 동안 이 약 치료 및 집중 행동 요법 결과, 체중에서 위약 대비 우월하고 임상적으로 의미 있는 감소를 보였다(표 5 참조).

표 5 STEP 3: 68주차에서의 결과

	이 약	위약
전체 분석군(N)	407	204

체중		
베이스라인(kg)	106.9	103.7
베이스라인 대비 변화(%)[1,2]	-16.0	-5.7
위약과의 차이(%)[1][95% CI]	-10.3 [-12.0;-8.6]*	-
베이스라인 대비 변화(kg)	-16.8	-6.2
위약과의 차이(kg)[1][95% CI]	-10.6 [-12.5;-8.8]	-
5%이상 체중 감소를 달성한 환자(%)[3]	84.8*	47.8
10%이상 체중 감소를 달성한 환자(%)[3]	73.0*	27.1
15%이상 체중 감소를 달성한 환자(%)[3]	53.5*	13.2
허리둘레(cm)		
베이스라인	113.6	111.8
베이스라인 대비 변화[1]	-14.6	-6.3
위약과의 차이[1] [95% CI]	-8.3 [-10.1; -6.6]*	-
수축기 혈압(mmHg)		
베이스라인	124	124
베이스라인 대비 변화[1]	-5.6	-1.6
위약과의 차이[1] [95% CI]	-3.9 [-6.4; -1.5]*	-

* 우월성을 위한 p<0.005(양측 비보정)

[1]무작위 치료의 중단이나 다른 항비만 약물 개시 또는 비만 수술과 관계없이 모든 자료를 근거로 다중 대치법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.

[2]시험 기간 동안, 무작위 배정된 치료는 이 약 2.4mg 및 위약에 무작위 배정된 환자의 각각 16.7% 및 18.6%에서 영구적으로 중단되었다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델에 기반으로 한 체중에 대해 무작위 배정에서 68주차까지 추정된 변화는 이 약 2.4mg 및 위약에 대해 각각 -17.6% 및 -5.0%였다.

[3]일차 분석과 동일한 대치 절차를 기반으로 이항 회귀 분석 모델에서 추정.

STEP 4: 지속적인 체중 관리

68주 이중 눈가림 시험에서, 비만(BMI 30kg/m^{2}이상) 또는 과체중(BMI 27kg/m^{2}이상 30kg/m^{2}미만)이면서 적어도 한 가지 이상의 체중 관련 동반질환이 있는 902명의 환자가 임상시험에 포함되었다. 모든 환자는 전체 임상시험 기간 동안 칼로리 저감 식이요법을 하였고, 신체 활동을 늘렸다. 0주차부터 20주차까지(도입), 모든 환자가 이 약으로 치료받았다. 20주차(베이스라인)에서 2.4mg의 유지 용량에 도달한 환자는 투여를 지속하거나 위약으로 전환하도록 무작위 배정되었다. 0주차(도입 기간 시작)에 환자들의 평균 체중은 107.2kg이었고 평균 BMI는 38.4kg/m^{2}였다.

20주차(베이스라인)에서 2.4mg의 유지 용량에 도달하고 48주동안(20주차~68주차) 이 약 투여를 지속한 환자는 지속적으로 체중이 감소했으며 위약으로 전환한 환자에 비해 체중에서 우월하고 임상적으로 의미 있는 감소를 보였다(표 6 및 그림 3 참고). 20주차(베이스라인)에서 위약으로 전환한 환자의 경우 체중이 20주차부터 68주차까지 꾸준히 증가했다. 그럼에도 불구하고 관찰된 평균 체중은 도입 기간 시작 시점(0주차)보

다 68주차에 더 낮았다(그림 3 참고). 0주차(도입)부터 68주차(투여 종료)까지 이 약으로 치료받은 환자의 87.8%가 5%이상, 78.0%가 10%이상, 62.2%가 15%이상, 38.6%가 20%이상의 체중 감소를 보이며 체중에서 평균 변화 17.4%를 달성했다.

표 6 STEP 4: 20주차에서 68주차까지의 결과

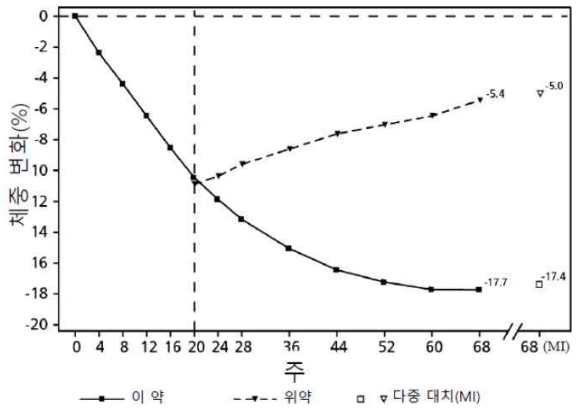
	이 약	위약
전체 분석군(N)	535	268
체중		
베이스라인(kg)[1]	96.5	95.4
베이스라인 대비 변화(%)[1,2,3]	-7.9	6.9
위약과의 차이(%)[2][95% CI]	-14.8 [-16.0; -13.5]*	-
베이스라인 대비 변화(kg)	-7.1	6.1
위약과의 차이(kg)[2][95% CI]	-13.2 [-14.3; -12.0]	-
허리둘레(cm)		
베이스라인	105.5	104.7
베이스라인 대비 변화[1]	-6.4	3.3
위약과의 차이[2] [95% CI]	-9.7 [-10.9; -8.5]*	-
수축기 혈압(mmHg)		
베이스라인[1]	121	121
베이스라인 대비 변화[1,2]	0.5	4.4
위약과의 차이[2] [95% CI]	-3.9 [-5.8; -2.0]*	

* 우월성을 위한 p<0.0001(양측 비보정),

[1]베이스라인 = 제20주

[2]무작위 치료의 중단이나 다른 항비만 약물 개시 또는 비만 수술과 관계없이 모든 자료를 근거로 다중 대치법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.

[3]시험 기간 동안, 무작위 배정된 치료는 이 약 2.4mg 및 위약에 무작위 배정된 환자의 각각 5.8% 및 11.6%에서 영구적으로 중단되었다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델에 기반으로 한 체중에 대해 무작위 배정에서 68주차까지 추정된 변화는 이 약 2.4mg 및 위약에 대해 각각 -8.1% 및 -6.5%였다.



각 예정된 방문을 완료한 환자에 대해 관찰된 값 및 회수된 중도탈락의 다중 대치(MI) 추정값

그림 3 STEP 4: 0주차부터 68주차까지 체중의 평균 변화(%)

체성분에 미치는 영향

STEP 1(N = 140)의 하위연구에서, 체성분은 이중 에너지 X-선 흡수계측법(DEXA)을 사용하여 측정했다. DEXA 평가 결과, 이 약으로 치료할 때 제지방량에서보다 체지방량에서 더 큰 감소를 동반하여 68주 후 위약 대비 체성분이 개선된 것으로 나타났다. 또한 총 지방량의 감소는 내장 지방의 감소를 동반했다. 이러한 결과는 총 체중 감소의 대부분이 내장 지방을 포함한 지방 조직 감소에 기인했음을 시사한다.

신체 기능의 개선

이 약은 신체 기능 점수에서 약간의 개선을 나타냈다. 신체 기능은 일반 건강 관련 삶의 질 설문지인 Short Form-36v2 Health Survey, Acute Version (SF-36) 및 비만 특이 설문지인 Impact of Weight on Quality of Life Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT) 두 가지를 모두 사용하여 평가했다.

심혈관 평가

SUSTAIN 6 임상시험에서, 심혈관 위험이 높은 충분히 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자 3,297명이 표준 치료에 더하여 이 약 0.5mg 주 1회 또는 1mg 주 1회 또는 위약에 무작위 배정되었다. 치료 기간은 104주였다. 평균 연령은 만 65세였고, 평균 BMI는 33kg/m^2였다.

일차 평가변수는 무작위 배정으로부터 주요 심혈관계 사건(major adverse cardiovascular event, MACE: 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중)의 최초 발생까지의 시간이었다. MACE 평가변수의 총 수는 254건이었고, 이 약에서 108건 (6.6%), 위약에서 146건 (8.9%)이었다.

이 약 0.5mg 또는 1mg으로 치료할 때 심혈관계 안전성은 이 약 대 위약의 위험비(hazard ratio, HR)가 0.74 [0.58, 0.95] [95% CI]로 확인되었으며, 이는 심혈관계 질환 사망의 차이 없이 비치명적 뇌졸중 및 비치명적 심근경색의 발생률 감소로 인한 것이었다(그림 4 참고).

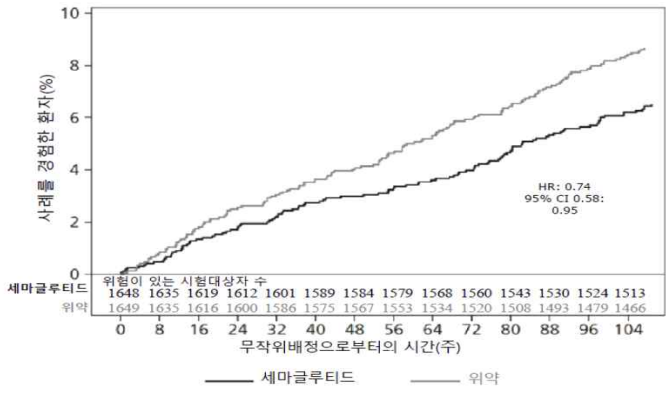


그림 4 복합 결과: 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 최초 발생까지의 시간에 대한 카플란-마이어 플롯 (SUSTAIN 6)

4) 비임상 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 성공율이나 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 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.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	노보노디스크제약(주)	대한민국	서울특별시 송파구 올림픽로35길 137 16층(신천동, 한국광고문화회관)
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	Novo Nordisk A/S	덴마크	Novo Allé, DK-2880, Bagsvaerd, Denmark
일부공정위탁제조(제조자)	Novo Nordisk A/S	덴마크	Hallas Allé, DK-4400, Kalundborg, Denmark
일부공정위탁제조(제조자)	Novo Nordisk A/S	덴마크	Brennum Park, DK-3400, Hillerød, Denmark

1.3 허가조건

○ **(재심사) 4**년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)** v1.2

* 「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

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘21.12.20.	‘21.12.21.	‘21.12.21	‘21.12.23.	‘21.12.21.
보완요청일자	‘22.06.07.	‘22.06.07.	‘22.12.12.	‘22.04.05.	‘22.04.11.
보완접수일자	‘22.10.21.	‘22.10.21.	‘23.03.21.	‘22.11.01.	‘22.10.21.
최종처리일자	‘23.04.27.	‘22.11.24.	‘23.03.22.	‘22.11.21.	‘23.01.19.

<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 Ⅱ. 자료제출의약품 4. 새로운 효능군 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	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)														
동등생물의약품	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	x	x	x	x	x	x	○	△	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	x	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	x	○	○
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
      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
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목인 세마글루티드는 체중뿐 아니라 포도당 대사 및 기타 체중 관련 동반이환에 대한 복합 효과로인해 체중 감소 및 체중 유지를 포함한 체중 관리가 가능한 제품이다.
- 제출된 임상시험(STEP 1-4) 결과

· 일차 평가변수에 대한 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 확인되었으며, 4건의 모든 임상시험에서 실질적이고 임상적으로 관련이 있으며 지속적인 베이스라인 대비 최대 15.97%의 체중 감소를 보였다. 확증적 이차 평가변수는 임상시험 간에 약간 차이가 있었으나, 체중 관련 평가변수, 심혈관 및 혈당 생체표지자 등 모든 확증적 이차 평가변수에서 위약보다 우월하다고 판단된다.

· 결론적으로, 제3a상 프로그램의 결과는 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회가 실질적이고 임상적으로 관련이 있으며 지속적인 체중 감소 및 심혈관과 혈당 생체표지자, 신체 기능을 포함한 환자보고 성과지표의 개선을 보이는바 이 약은 체중조절에 대한 이익이 있다고 판단된다.

· 체중 관리용 세마글루티드 피하(s.c.) 2.4 mg 주 1회의 안전성 프로파일은 다른 GLP-1 수용체 작용제와 유사하였고, 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았다.

· 세마글루티드 2.4 mg의 AE 프로파일은 T2D 치료용 세마글루티드 s.c. 및 T2D 치료용 경구 세마글루티드 및 다른 GLP-1 RA와 전반적으로 유사하고 내약성이 양호하다고 판단된다.

- GLP-1 RA로 현재 비만치료제인 삭센다(리라글루티드)는 1일 1회 피하주사제로 신청 제품인 위고비(세마글루티드)에 비해 짧은 반감기를 가지고 있다. 신청 제품은 주 1회 피하주사제로 삭센다보다 긴 반감기와 체중감소에서도 더 효과적인 결과를 보이는바 치료 과정 개선의 장점이 있다고 판단된다.
- 결론적으로, 제3a상 프로그램의 결과는 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회가 실질적이고 임상적으로 관련이 있으며 지속적인 체중 감소 및 심혈관과 혈당 생체표지자, 신체 기능을 포함한 환자보고 성과지표의 개선을 보이는바 이 약은 체중조절에 대한 이익이 있다고 판단된다.

[약어 및 정의]

ADA American diabetes association, 미국당뇨병학회
ADR adverse drug reaction, 약물이상반응
AE adverse event, 이상반응
ALP alkaline phosphatase, 알칼리성 인산분해효소
ALT alanine aminotransferase, 알라닌 아미노전이효소
ANCOVA analysis of covariance, 공분산 분석
AST aspartate aminotransferase, 아스파테이트 아미노전이효소
BMI body mass index, 체질량 지수
CFR US Code of Federal Regulations, 미국 연방 규정
CI confidence interval, 신뢰구간
Cmax maximum concentration, 최대 농도
COPD chronic obstructive pulmonary disease, 만성 폐쇄성 폐질환
CRF case report form, 증례기록서
CRP c-reactive protein, c-반응성 단백질
C-SSRS Columbia.Suicide Severity Rating Scale, 컬럼비아 자살 심각성 평가 척도
CS clinically significant, 임상적으로 유의한
CT computerised tomography, 컴퓨터 단층촬영
CTR clinical trial report, 임상시험 결과보고서
CYP cytochrome P450, 시토크롬 P450
CV coefficient of variation, 변동계수
CVOT cardiovascular outcomes trial, 심혈관결과 임상시험
DBL database lock, 데이터베이스 잠금
DBP diastolic blood pressure, 이완기 혈압
DEXA dual-energy x-ray absorptiometry, 이중 에너지 X-선 흡수계측법
DPP-4 dipeptidyl peptidase 4, 디펩티딜 펩티다아제 4
EAC event adjudication committee, 사례 판정 위원회
ECG electrocardiogram, 심전도
eGFR estimated glomerular filtration rate, 추정 사구체 여과율
EOT end of text, 본문 끝
ETD estimated treatment difference, 추정 투여 차이
EU European Union, 유럽 연합
FAS full analysis set, 전체 분석군
FFA free fatty acids, 유리 지방산
FPG fasting plasma glucose, 공복 혈장 포도당
GGT gamma-glutamyltransferase, 감마-글루타밀전이효소
GLP-1 glucagon-like peptide-1, 글루카곤 유사 펩티드-1
GLP-1 RA glucagon-like peptide-1 receptor agonist, 글루카곤 유사 펩티드-1 수용체 작용제
HbA1c glycated haemoglobin, 당화 헤모글로빈
HDL high density lipoprotein, 고밀도 지단백질
HLGT high-level group term, 상위 그룹 용어
HRQOL health-related quality of life, 건강 관련 삶의 질
IBT intensive behavioural therapy, 집중 행동 요법
IND investigational new drug, 임상시험용 신약
IT in-trial, 임상시험 중
IWQOL-Lite-C Impact of Weight on Quality of Life-Lite for Clinical Trials, 임상시험의 삶의 질에 대한 체중의 영향-약식
LCD low calory diet, 저칼로리 식이
LDL low density lipoprotein, 저밀도 지단백질
LLT lower level term, 하위 용어
MAA marketing authorisation application, 시판 허가 신청
MACE major adverse cardiovascular event, 주요 유해 심혈관 사례
MEB Medicines Evaluation Board, 의약품 평가위원회
MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities, 규제 활동을 위한 의학용어집
MPA Medical Products Agency, 의약품청
NAFLD non-alcoholic fatty liver disease, 비알코올성 지방간 질환
NASH non-alcoholic steatohepatitis, 비알코올성 지방간염
NDA new drug application, 신약허가 신청
OAD oral antidiabetic drug, 경구용 당뇨병약
OR odds ratio, 오즈비
PCOS polycystic ovary syndrome, 다낭성 난소 증후군
PD protocol deviation, 임상시험 계획서이탈
PHQ-9 Patient Health Questionnaire-9, 환자 건강 설문지-9
PRO patient-reported outcome, 환자보고 성과지표
PT preferred term, 대표 용어
PYE patient years of exposure, 노출 환자-년
PYO patient years of observation, 관찰 환자-년
SAE serious adverse event, 중대한 이상반응
SBP systolic blood pressure, 수축기 혈압
SD standard deviation, 표준편차
SF-36 Short Form 36 v2.0 acute, 약식 36 v2.0 급성
SGLT2i sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor, 나트륨/포도당 공동수송체-2 억제제
SOC system organ class, 기관계 분류
STEP Semaglutide Treatment Effect in People with obesity, 비만 환자에서 세마글루티드의 투여 효과
STEP 1 NN9536-4373 (weight management), NN9536-4373(체중 관리)
STEP 2 NN9536-4374 (weight management in T2D), NN9536-4374(T2D에서 체중 관리)
STEP 3 NN9536-4375 (weight management with IBT), NN9536-4375(IBT를 이용한 체중 관리)
STEP 4 NN9536-4376 (sustained weight management), NN9536-4376(지속적인 체중 관리)
SUSAR suspected unexpected serious adverse reaction, 의심되는 예상하지 못한 중대한 약물이상반응
TBL total bilirubin, 총 빌리루빈
UACR urine albumin-to-creatinine ratio, 소변 알부민 대 크레아티닌 비
ULN upper limit of normal range, 정상 범위 상한치
VAS visual analogue scale, 시각 아날로그 척도
VLDL very-low-density lipoprotein, 초저밀도 지단백질

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 위고비프리필드펜(세마글루티드)
- 약리작용 기전
  - 최초 체질량 지수(BMI)가 다음과 같은 성인에서 체중 감소 및 체중 유지를 포함한 체중 관리를 위한 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가의 보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg(이하 세마글루티드 2.4 mg)의 사용을 위해 자료를 제시하였다.

    ≥30 kg/m^2(비만), 또는

    최소 하나의 체중 관련 동반이환이 있는 ≥27 kg/m^2~<30 kg/m^2(과체중)
  - 세마글루티드는 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1) 유사체로, GLP-1 수용체 작용제(GLP-1 RA)로 분류되며, 인간 GLP-1과 94% 상동성을 갖는다.
  - 세마글루티드는 리라글루티드(빅토자, 삭센다)와 동일한 아실화 기술을 기반으로 하나, 세마글루티드의 반감기를 약 1주로 연장하여 주 1회 s.c. 투여를 가능하게 한다.
  - 체내에서 세마글루티드의 잘 규명된 영향은 GLP-1 수용체의 특이적 활성화를 통해 매개된다. 자연 GLP-1 및 GLP-1 RA는 둘 다 포만감 및 만족감을 유도하고 배고픔을 낮추는 것을 통해 에너지 섭취량을 감소시킴으로써 체중을 감소시킨다.

1.2. 기원 및 개발경위

- **(작용기전)** 주(week) 지속형 GLP-1 RA로, GLP-1에 의해 매개되는 효과 즉 포도당 의존적인 인슐린 분비의 증가, 글루카곤 분비의 저해, 허기 지연 및 체중 감소효과를 보인다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 식이요법 및 운동 형태의 생활습관 중재는 비만에 대한 1차 치료이지만, 대부분의 비만 환자는 식이요법 및 운동만으로 체중 감소를 달성하고 유지하는 데 어려움을 겪는다.
- 체중 감소 중, 제한된 음식 및 에너지 섭취는 체중 감소에 대한 적응적 생물학적 반응에 의해 상쇄된다. 체중 감소 후 관찰된 에너지 소비 감소 및 식욕 증가는 다양한 호르몬의 변화와 관련이 있다. 이러한 변화 중 일부는 체중 재증가를 촉진하는 생리학의 변화를 초래한다.
- 수술적 치료는 일부 중증 비만 환자에게 효과적인 대안을 제공하지만, 비만 수술은 시술과 관련된 위험을 수반하며 합병증이 없는 것은 아니다. 또한 비만 수술은 번거롭고 비용이 많이 들 수 있는 개인의 면밀한 추적 관찰을 필요로 한다.
- 현재, 체중 관리를 위해 제한적인 수의 약리학적 옵션만 승인되었으며, 모두 매일 1~3회 투여된다. 미국의 경우 올리스타트(리파아제 억제제), 펜터민(교감신경흥분 아민; 단기 사용), 펜터민/토피라메이트(교감신경흥분아민/항경련제), 날트렉손/부프로피온(오피오이드 길항제/노르에피네프린 및 도파민 재흡수 억제제) 및 리라글루티드(GLP-1 RA99)가 체중 관리를 위해 승인되었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항을 참고 (위장관 장애, 담낭 관련 장애, 급성췌장염, 신생물, 간장애, T2D 환자에서 저혈당증 및 망막 장애, 면역원성 등)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 세마글루티드(Semaglutide)
- 분자식 : $C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산수소이나트륨이수화물, 프로필렌글리콜, 페놀, 염산, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(페놀)
■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
□주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(순도, 함량, 용량정확도)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- '오젬픽프리필드펜(세마글루티드)'와 동일

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2~8℃)보관, 차광보관, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	카트리지/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- **(일반독성)** 단회 및 반복 투여 독성시험을 마우스와 랫드, 원숭이에서 수행하였다.
  - 단회 : 마우스, 랫드 (IV, SC)
  - 반복 : 마우스, 랫드, 원숭이 피하투여 매일 2주 (SC)
    마우스 피하투여 매일 13주 (SC)
    랫드, 원숭이 매일 13주 투여 후 (SC) 4주 회복기
    랫드 매일 26주 투여 후 (SC) 4주 회복기
    원숭이 매일 52주 투여 후 (SC) 4주 회복기
  - 결과 : 마우스에서 갑상선 C-세포 신생물의 발생이 관찰되었으나 설치류에서 발생이 알려진 바이며, 원숭이에선 발생하지 않음. 랫드반복시험에서도 부르너선이 증식하였으나 회복기에 가역적으로 소실되었다. 일반적으로 좋은 내약성을 보였으며 약리학적 영향에 의한 사료섭취 감소, 체중 감소 등의 효과가 관찰되었다.
- **(유전독성)** 복귀돌연변이시험(Ames 시험), 체외염색체 이상, 체내 소핵시험 결과 독성 관찰되지 않았다.
- **(생식·발생독성시험)** 랫드의 배태자 발달에 유해한 영향을 미쳤으며 이는 임신기간 동안에 난황 등에 존재하는 GLP-1 수용체 매개 손상과 관련이 있는 것으로 판단되었다. 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.
- **(발암성시험)** 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 알려져있다.
- **(기타독성)**
  - 국소내성: 토끼에 다양한 투여경로(근육, 정맥, 동맥)으로 투여시 부형제로 인한 경증변화 나타남, 돼지에서 피하 주사 투여시 주사부위 조직 반응을 유발하지 않았다.
  - 면역원성: ADA(항-세마글루티드 항체)가 발생하였으나 매우 소수에서 발생하였고 독성에 영향이 없다고 판단되었다.
  - 혈중칼시토닌 검사: 마우스와 랫트에서 투여 후 혈중 칼시토닌 수치 증가에 영향을 미침을 확인하였다.

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법 및 기간	용량 (mg/kg)	GLP	결과
단회투여 독성시험	206524	CD-1 마우스	SC 단회	0.10,0.3,0.6, 2.4, 12 3F/모든 군 고용량 3/성/군	Yes	5-6일에 투여 전 대비 17%까지 체중 감소, 사료 섭취 감소. 0.6, 12mg/kg 투여군 암컷에서 물 섭취 감소 체중감소 및 사료 섭취의 감소를 통해 정한 MTD 12mg/kg
	207117	CD-1 마우스	IV, bolus 단회	6(1/성/군) 9(1/성/군) 9(5/성/군)	Yes	6,9mg/kg 투여 후에 즉시 임상적 징후 발생(과민반응, 전진, 빠른 호흡) 꼬리부분의 어두운 patches, 발성 및 입모 등이 일부 동물에서 관찰되었음. 투여 후 20분 이내 또는 당일에 완전 회복. 체중 감소는 18% 까지 되었다가 day4~7에 회복. 체중 감소 및 임상적 징후 통해

						MTD 9mg/kg
	206523	SD 랫드	SC 단회	0.1,0.3,0.6, 1.2,7.5 3F/모든 군 고용량 3/성/군	Yes	7.5mg/kg 군에서 구부정한 자세, 우울한 행동, 입모, 코와 눈의 붉은 분비물이 보였고, 회복은 느렸음. 초기의 사료 섭취 감소는 18%까지의 체중감소와 관련이 있었음. 수분 섭취는 약물 투여 후 첫날 또는 2일잔 감소하였음. 체중감소, 사료 섭취 감소, 임상적 징후를 고려했을 때 MTD 7.5mg/kg
	207114	SD 랫드	IV, bolus 단회	3.75(1/성/군) 5(1/성/군) 5(5/성/군)	Yes	활동성 저하, 진전, 빠른 호흡, 입모, 생식기 주변의 뇨 염색, 꼬리의 dark patches, 불안정 보행, 주둥이 부분의 갈색 염색. 13~20% 체중감소는 모든 동물에서 관찰. 체중감소와 임상적 징후를 고려했을 때 MTD 5mg/kg
반복투여 독성시험	**206447**	CD-1 마우스	SC 2주 (앞서 1~3주 용량 증량)	0,0.03,0.09, 0.45,2.25 (mg/kg/day) (10/성/군)	Yes	고용량군 암컷을 제외하고는 체중에 대한 명백한 영향은 없었고, 사료 섭취는 일반적으로 감소했음 임상 화학적 및 장기 무게에 대한 AE 없었음. 갑상선에서 minimal to mild focal C-cell hyperplasia가 모든 투여군에서 관찰되었음. C-cell 변화가 모든 투여군에서 관찰되었기 때문에 NOAEL은 확립되지 않았음.
	206663	CD-1 마우스	SC 13주	0,1,3,10 (10/성/군)	Yes	구부정한 자세, 입모, 초기 체중감소 또는 사료 섭취 감소로 인한 체중증가의 감소가 있었음. plasma Triglyceride level의 유의한 감소 없었음. 고용량군 수컷에서 간 내 glycogen content 감소와 더불어 간 무게가 감소하였음. 고용량군에서 경증의 소엽중심성 비대가 관찰되었으나 다른 관련된 변화는 없었으므로 AE로 간주되지 않았음. 모든 용량군에서 C-cell hyperplasia와 아가미끝관 확장 발생 증가가 혈장 칼시토닌 수준이 증가함에 따라 관찰되었음. NOAEL 확립되지 않았음.
	206448	SD 랫드	SC 2주 (앞서 1~3주 용량 증량)	0,0.01,0.05, 0.21,0.86 (10/성/군)	Yes	NOAEL = 0.86mg/kg/day 약물 투여 동안 초기, 일시적인 체중 감소와 사료 섭취 감소가 관찰되었음. 임상 병리 파라미터에서 경미한 non-adverse change 있었음. 장기중량 변화, 체중에 대한 세마글루티드의 2차 효과는 non-adverse임.
	206662	SD 랫드	SC 13주 (앞서 0-2주 용량 증량)	0,0.01,0.1, 0.86 mg/kg/day (10/성/군)	Yes	투여기 마지막에 구부정한 자세가 관찰됨 체중증가의 감소와 사료 섭취 감소 관찰 경미한 non-adverse 임상화학적 변화 관찰됨. 장기중량 변화, 체중에 대한 세마글루티드의 2차 효과는 non-adverse. NOAEL = 0.86mg/kg/day
	207377	SD 랫드	SC 26주 (앞서 2주 용량 증량)	0,0.03,0.13, 0.6 mg/kg/day (20/성군)	Yes	체중증가 감소, 사료 섭취 감소, non-adverse 임상병리 변화 관찰되었음 다양한 뇨 분석 파라미터가 투여에 의해 영향을 받았으나, 신장에서 조직병리학적으로 영향이 있는 변화는 없었으므로 non-adverse로 간주. 거의 모든 장기 무게가 체중에 대한 세마글루티드의 2차 효과로 인해 영향을 받았음. 조직병리학적 연관성이 간을 제외하고 없었으므로 장기 무게의 변화는 non-advers로 간주. 간의 경우 간세포가 줄어드는 것은 hepatocytic glycogen의 deposition으로 인한 것으로 보임. 모든 투여군에서 십이지장 내의 Brunner's gland의 minimal hypertrophy 는 GLP-1R의 활성화로 인한 것. 염증이나 cellular damage와 관련이 없고 완전히 회복이 되었기 때문에 non-adverse로 간주

							NOAEL 0.6 mg/kg/day
		206449	C.monkey	SC, 2주 (앞서 0-3주 용량 증량	0,0.01,0.06 0.214,0.75mg/kg (주2회) (3/성/군)	Yes	체중에 대한 영향 없음 수컷에서 creatine phosphokinase activities (CPK)의 감소, 뇨 파라미터의 변화에서 투여와 불명확한 관련성, 다른 관련 변화가 없었던 점을 고려하여 non-adverse로 간주 NOAEL 0.75mg/kg, 주2회
		206450	C.monkey	SC 13주 (앞서 0-2주 용량 증량)	0,0.01,0.1 1.0,0.5mg/kg (주2회) (4/성/군)	Yes	사료 섭취 감소, 체중 감소, 적은 뇨 배설을 동반한 지속적인 탈수로 인해 고용량군 암컷 2마리에서 조기 안락사 실시. 초기 투여기에 체중에 대한 명백히 negative effect를 보였으나, 투여기가 끝날때에는 일반적으로 암컷에서만 체중 감소가 나타났음. 임상화학에서 경미한 non-adverse가 있었음뇨 파라니터에 대한 영향은 관찰된 탈수와 관련하여 2차적으로 발생한 것으로 다른 관련된 조직병리학적 변화가 없어 non-adverse로 간주. 고용량 보다 다른 용량군에서는 이상 사례 없어 중간 용량인 0.1mg/kg 주2회를 NOAEL로 간주
		207288	C.monkey	SC 52주 (앞서 0-2주 용량 증량)	0,0.01,0.06 0.36mg/kg (4/성/군)	Yes	투여 관련 임상징후, 사료 섭ㅊ위 감소, 초기 체중 감소, 체중증가의 감소는 드물었음. ECG 비정상이 고용량군 암컷 1마리에서 발견. Cardiac bundle-branch blocks는 원숭이에서 가끔 일어나는 현상이기는 하지만 투여와의 관련성은 배제할 수 없었음. 조직병리학적분석 결과 심장과 관련성 없었으나, ECG finding은 AE로 간주 NOAEL은 중간 용량인 0.06mg/kg, 주2회
유전독성시험	복귀돌연변이	206415	Salmonella typhimurium and E. coli	in vitro	Up to 5143μg/mL	Yes	합성 세마글루티드는 살모넬라균 4종류와 E. Coli 2종류에서 돌연변이를 유도하지 않음 NOAEL 5143μg/mL
		210193	Salmonella typhimurium and E. coli	in vitro	Up to 5000 μg/mL	Yes	재조합 세마글루티드는 살모 넬라균 4종류와 E. Coli 2종류에서 돌연변이를 유도하지 않음 NOAEL 5000μg/mL
	체외염색체이상	206417	인간 말포림프구	in vitro	Up to 5143 μg/mL	Yes	합성 세마글루티드는 배양한 인간 말초 림프구에서 염색체 돌연변이를 유도하지 않음 NOAEL 5143μg/mL
		210194	인간 말포림프구	in vitro	Up to 5000 μg/mL	Yes	재조합 세마글루티드는 배양한 인간 말초 림프구에서 염색체 돌연변이를 유도하지 않음 NOAEL 5000μg/mL
	체내소핵시험	206409	설치류 조혈 세포	SC 단회	0, 1.875, 3.75 7.5 mg/kg	Yes	세마글루티드는 다염성 적혈구의 소핵을 유도하지 않음 NOAEL 7.5mg/kg
생식·발생독성시험	Nonpivotal Preliminary Fertility and EFD Study	206616	SD 랫드	SC 암컷 : 교미 4주전에서 GD19까지 수컷 : 교미 4주전부터 5주후까지	0,0.03,0.21 0.86 (mg/kg/day) (8/성/군) 교미전 2주간 용량 증량기	Yes	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-adverse로 간주. 주요 수태능 및 배태자 발생 시험을 위해 0.21,0.86 mg/kg/day 는 너무 고용량으로 간주.
		207359	SD 랫드	SC,암컷 : 교미 4주전에서 GD17 또는 GD20까지	0.05 0.10 0.15 (mg/kg/day) (13F/군)	Yes	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	207361	SD 랫드	SC,암컷 : 교미 4주전에서 GD20까지 수컷 : 교미 6주전부터 72일 또는 73일 후까지	0.01,0.03,0.09 (mg/kg/day) (22/성/군)	Yes	수태능 NOAEL 0.09mg/kg/day 배태자 발달 NOAEL 0.01mg/kg/day
	Nonpivotal Preliminary DRF and EFD Study	206536	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 (mg/kg/day) 0.01 every second day	Yes	MTD 0.01mg/kg/day 0.01mg/kg/day까지 GD6~9 투여 용량은 토끼의 배태자 발달 시험에서 내약성이 있을 것으로 예측됨
		207358	뉴질랜드 흰토끼	SC, From 7days prior to mating or GD6 until either GD19 or GD28	0,0.001,0.005 0.0075,0.01 (mg/kg/day) 6F/군	Yes	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	207360	뉴질랜드 흰토끼	SC GD6-19	0.001,0.0025 0.0075 (mg/kg /day) 22F/군	Yes	NOAEL 0.001mg/kg/day
	Nonpivotal Preliminary EFD Study	208477	C. monkey	SC,GD20 to GD50 preceded by dose escalation GD16 and 18	0.075 0.15 (mg/kg every 3rd day) 6F/군	Yes	MTD 0.15mg/kg, 매3일마다.
	Pivotal EFD Study	208486	C. monkey	SC,GD20 to GD50 Preceded by dose escalation GD16 and 18	0 0.015 0.075 0.15 (mg/kg every 3rd day) 16F/군	Yes	NOAEL 0.015mg/kg 매3일마다.
	EFD and PPND study	210061	C. monkey	SC,GD20 to GD140 Preceded by dose escalation GD16 and 18	0 0.015, 0.075 0.15 (mg/kg every 3rd day) 24F/군	Yes	NOAEL 0.015mg/kg 매3일마다.
	Juvenile study						
	용량반응 탐색 (DFR)	214276	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:	Yes	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

					자유 식이		
	Pivotal Juvenile Toxicity Study	214479	SD 랫드	SC,11 weeks from Day 21-Day 97 of age. Incl. 1week dose escalation	0 (pairfed)# 0.02 (pairfed)# 0.13 (pairfed)# 0.6 (ad libitum fed 0 (ad libitum fed) 10/성/군 Recovery/ Reproductive phase (4 weeks): 20M+20F	Yes	NOAEL 0.6mg/kg/day
발암성 시험		**207362**	CD-1마우스	SC 104주	F:0, 0.1,0.3 & 1 M:0, 0.3,1 & 3 (mg/kg /day) 60/성/군	Yes	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.
		207363	SD 랫드	SC 104주	0, 0.0025, 0.01 0.025, 0.1 (mg/kg /day) (70/성/군)	Yes	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.
국소내성 시험		206664	돼지/ Nonpigmented SPF	SC, Single dose (2 and 5 days prior to termination)	2 mg/ injection site (10 mg/mL) 5F/군	Yes	세마글루티드 제형, 대조군간 조직병리 유사.
국소내성 시험		212073	Unintended dosing	IV,IA,IM 단회	1.35mg/mL (0.06mL/animal and injection site) 4M/군	Yes	모든 투여군에서 체중 감소, 사료 섭취 감소

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 설치류(마우스, 랫드) 및 원숭이, 토끼 등에서 임상적용경로인 SC투여로 독성 시험을 실시하였으며 기존 GLP-1 유사체에서 나타난 혈당 저하, 사료 섭취량 감소, 체중 저하 등 약리학적 효과에 의한 영향이 확인된다.
- 생식발생독성시험과 발암원성등도 기존에 GLP-1 유사체에서 알려진 수준으로 나타난다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(GLP-1R 작용제의 약리학적 작용)

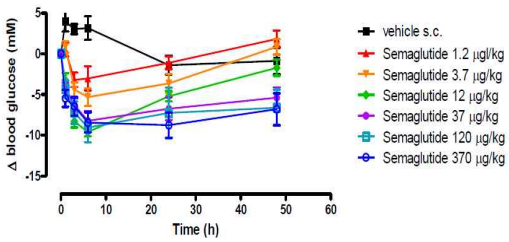
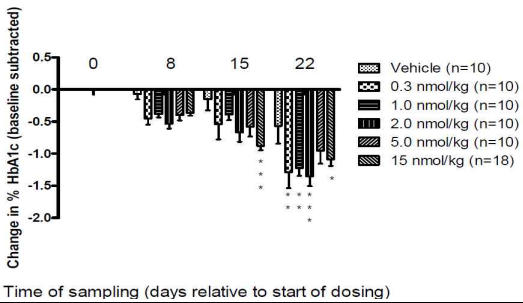
- GLP-1R 작용제이다.
- GLP-1R 작용제는 여러 약리학적 작용을 한다. 췌장에서의 기능적 영향에는 포도당 의존적 인슐린 방출뿐만 아니라 인슐린, 글루코키나아제, 포도당 수송체 생합성의 상향조절이 포함된다. 또한 GLP-1R 작용제는 글루카곤 분비의 포도당 의존적 감소를 유도하여 간 포도당 생성량을 낮춘다. GLP-1은 위 배출을 억제하여 식후 혈장 포도당 일탈을 감소시킨다. 위 배출 감소는 자연 GLP-1과 엑세나티드 및 릭시세나티드와 같은 단기 작용 GLP-1R 작용제의 중요한 생리학적 영향이지만, 위 배출 감소는 리라글루티드, 둘라글루티드, 알비글루티드, 세마글루티드와 같은 지속성 GLP-1R 작용제에 대해서는 덜 중요하다. 이 차별적 영향은 부분적 타키필락

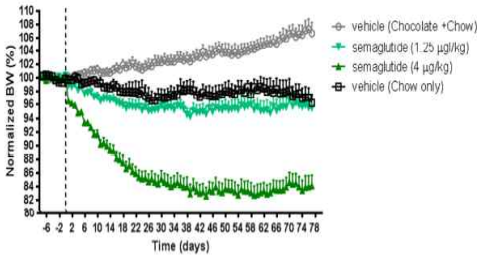
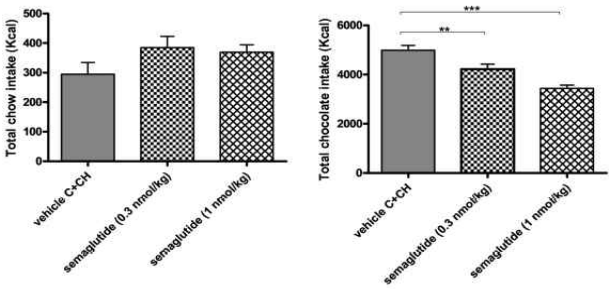
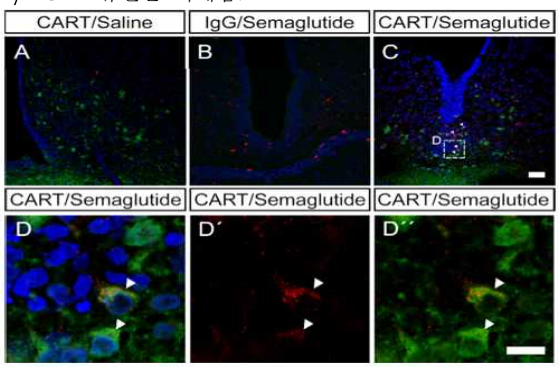
시스를 반영하는 것으로 여겨진다. GLP-1R 작용제는 포만감과 만족감을 유도하고 배고픔을 낮춤으로써 에너지 섭취량을 낮춘다. 에너지 섭취 감소의 기전은 잘 연구되었으며 시상하부 및 뇌간의 주요 식욕 조절 부위뿐만 아니라, 지방 및/또는 탄수화물의 고부하 섭취 감소를 초래하는 보상 및 음식 선택에 영향을 미치는 다른 뇌 부위에서 뇌 내 GLP-1R의 관여를 수반하는 것으로 여겨진다.

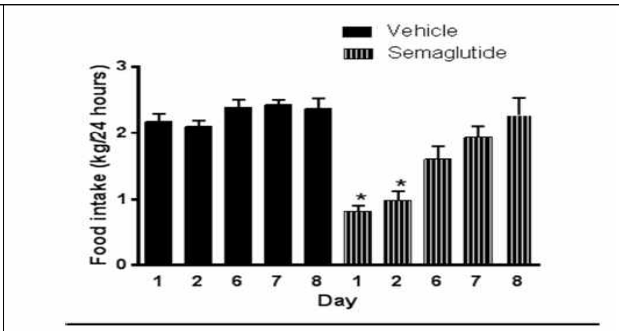
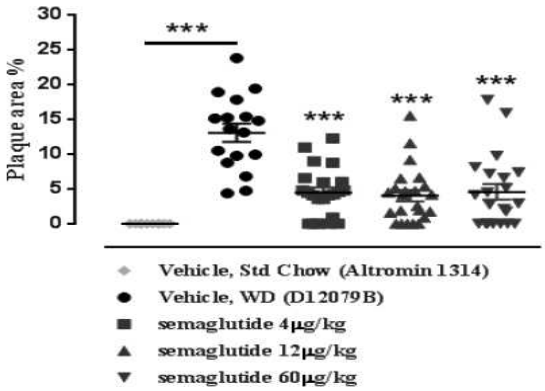
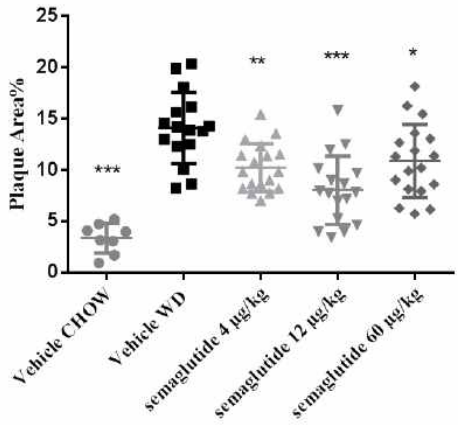
- 증거는 GLP-1R 작용제가 수축기 혈압을 낮추고 심박수를 증가시킴을 입증한다. 심혈관 결과에 대한 GLP-1R 작용제의 유익한 영향의 증거(예: 심장 보호, 죽상경화증 약화, 플라크 안정성 증가, 혈소판 기능 약화)들이 문헌에서 보고되었다.
- 세마글루티드는 주 1회 투여용으로 의도된 인간 GLP-1 유사체로, 다음에 기술된 바와 같이, 자연 GLP-1과 유사한 경로 및 유사한 세포 작용을 이용하여 GLP-1R을 통해 그 작용을 발휘한다.

5.2. 효력시험

- **일차 약력학**

시험번호	시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여량, 농도	시험결과
Alal15468-086	효력	사람 GLP-1 수용체 발현 BHK세포	in vitro	• GLP-1 receptor 매개 cAMP release에 대한 EC50 - 세마글루티드 :리라글루티드 = 0.16 nM :0.15 nM • 2% 인간 혈청 알부민 농도에서 GLP-1 수용체 결합 관련 IC50 - 세마글루티드 :리라글루티드 = 0.16 nM :0.15 nM	
Stu050701	(in vitro) 인슐린 분비	SD 랫드(2M)의 관류췌장		• 세마글루티드는 in vitro에서 용량 의존적으로 췌장에서의 인슐린 유리시킴. EC50은 각각 13nM, 14.5nM	
Stu051101	(in vivo) 인슐린 분비	Wistar 랫드 (4~8/M)	피하	• 4.1~123 ug/kg • 세마글루티드는 용량 의존적으로 인슐린 분비를 자극(30nmol/kg)하였으나, 동량의 리라글루티드에서는 그러한 효과가 없었음.	
BidR050301	인슐린 분비	Goettingen 미니돼지 (6M)	피하	• 8.2ug/kg(마지막 투여) with 1 weeks dose escalation • 세마글루티드(8.2 ug/kg)는 마지막 투여 7일 후에 인슐린 분비 증가시킴 • 리라글루티드(11.2ug/kg)도 유사하게 마지막 투 후 인슐린 분비를 증가시키는데 다만, 3일후에는 증가시키지 않았음	
DXG050301-0113	혈당 저하	당뇨병 마우스 (db/db) (6M)	피하	• 1.2~400ug/kg • 세마글루티드는 리라글루티드보다 더 긴 작용기간 및 효력이 있음 - 약물 투여 6시간 후의 혈당 저하 EC50 세마글루티드 0.30nmol/kg(95%CI : 0.12, 0.75) 리라글루티드 6.9nmol/kg(95%CI : 2.9, 16.0)  <semaglutide의 용량 반응곡선>	
MmLa 070620	혈당 저하	당뇨병 마우스 (8~10M)	피하	• 1.2~62ug/kg/day 4주간 • 세마글루티드는 혈당, HbA1c, 인슐린, 체중, fat mass을 감속시키고, 베타 세포 기능을 용량 의존적으로 증가시킴.  	
KiRa080803	체중 감소	비만 DIO	피하	• 1.2~4.1ug/kg/day, 12주	

		마우스 (5~14F)		• 세마글루티드는 체중(24%), fat mass, 사료섭취, 렙틴, 콜레스테롤, free fatty acid 의 혈장 레벨을 감소시킴. • 세마글루티드는 유의하게, 용량 의존적으로 전체 사료 섭취를 감소시키고, 특히 대조군에 비해 섭취하던 초콜릿 섭취가 줄어듬  Body weight before and during daily subcutaneous treatment with semaglutide or vehicle in rats  Chow (C) and chocolate (CH) intake (kcal) after 77 days of daily subcutaneous treatment with semaglutide or vehicle in rats
JCFJ151203	체중 감소	비만 DIO 마우스 (12M)	피하	• 150ug/kg/day, 18일간 • 세마글루티는 식사로 유발된 비만 마우스에서 시상하부 내 포만감 신호 CART mRNA는 증가시키고, 공복감 신호 NPY, AGRP는 감소시켰음.
JHES151201	체중 감소 (brain access)	Mice/C57BL; GLP-1R-/- (15M) SD 랫드(2M) BHK cells expressing the cloned hGLP-1R	피하 정맥 in vitro	• 120nmol/kg / 형광라벨(in vitro) • 세마글루티드는 GLP-1R 의존적으로 설치류 뇌에 접근하며, 선택적인 뇌실주위기관 및 시상하부와 뇌간의 특정 지역에서 발견되었음. 세마글루티드는 시상하부의 POMC/CART 뉴런을 활성화(그림) 시키고 NPY/AGRP 뉴런을 저해함.  Co-localisation of Alexa594-semaglutide with CART positive neurons in rat hypothalamus
MmLa050901	체중 감소 (사료섭취 감소)	Landrace Yorkshire Duloc 돼지(3F)	피하	• 21ug/kg(7일동안 격일 투여, 첫 투여용량은 41ug/kg) • 사료 섭취가 대조군의 동일날짜와 비교하였을 때 마지막 투여 후 day1에 38%, day2에 47%, day6에 67%, day7에 80% 감소하였음

				 Food intake in pigs after subcutaneous dosing of semaglutide • 리라글루타이드도 매일 3nmol/kg(11.3 ug/kg) 4일 동안 투여하고, 이후 up titration 시켰을 때, 세마글루티드와 동일한 효과를 보이며 사료 섭취를 유의하게 감소시켰음(대조군 대비 52~60%).
GURA 150803	동맥경화 감소	LDLr-/- 마우스(죽상경화증 모델) (10~23M)	피하	• 4~60ug/kg/day, 17주간 • 세마글루티드는 LDLr knock-out 마우스에서 플라크를 줄임으로써 동맥경화를 약화시켰음. 효과는 체중 감소와 부분적으로 비의존적이었음. 
BIDR 150901	동맥경화 감소	ApoE-/- 마우스 (8~18F)	피하	• 4~60ug/kg/day 13주 • 세마글루티드는 ApoE knock out 마우스의 동맥경화를 약화시켰음.  Aortic arch plaque area following semaglutide treatment in ApoE$^{-/-}$ mice

- **이차 약력학**

시험번호	시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여량, 농도
LEri16090-035	수용체 특이성	BHK cells with cloned human glucagon receptor/ selectivity	in vitro	세마글루티드는 상당히 구조적으로 관련성 있는 글루카곤 수용체를 활성화시키지 않았음
211228	수용체 특이성	Broad Receptor Profile	in vitro	세마글루티드는 평가한 68개 수용체 중 어떤 것도 활성화시키지 않았음

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

시험번호	시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여량, 결과
206443	중추신경계	Irwins test in SD rat(6M)	피하	• 0.001, 0.022, 0.095mg/kg • 0.095mg/kg투여군에서 발끝으로 걷고, touch response 감소, 수동성, 더러운 코, 주둥이, 기면, 입모 등이 나타남. 다른 저용량에서는 관찰되지 않았음 • NOAEL 0.022mg/kg
206518	호흡기계	Pulmonary function(SD rat)(6M)	피하	• 0.005, 0.021 ,0.084 mg/kg • 모든 용량군에서 세마글루티드 관련 영향 없었음 • NOAEL 0.084mg/kg
206442 (GLP)	심혈관계	Telemetry in primates/cynomolgus monkey (4M)	피하	• Day 1: 0.02/ Day 3: 0.08/ Day 5: 0.47 • 동맥혈압, 심박수, 모든 Lead II ECG 파라미터 평가 시 어떤 용량에서도 투여 관련 효과가 관찰되지 않았음
206446 (GLP)	심혈관계	Rabbit Purkinje fibre	perfusion	• 0.033mg/ml(8.2uM) • free plasma conc.를 8.2uM까지 올렸을 때 세마글루티드는 QRS complex duration이나 QT interval에 직접적인 영향 주지 않았음
206445 (GLP)	심혈관계	hERG ion channel patch clamp (HEK293 cells)	perfusion	• 0.033mg/ml(8.2uM) • hERG tail current에 대한 저해효과 관찰되지 않았음
206444	신장	Renal function (SD rat)(6M)	피하	• 0.005, 0.023, 0.089mg/kg • 0.023,0.089mg/kg군에서는 투여 후 0~8시간 후에 Na+, K+, CL- 배설 및 vol.이 유의하게 증가하였음(급성이뇨효과 발생). 투여 후 8~24시간 후에는 Na+, K+, CL- 배설 및 vol.이 유의하게 감소하였음. • NOAEL 0.005mg/kg

- CNS 시험에서시험에서, 임상 징후, 즉, 이상 보행, 수동성, 무기력, 배뇨 증가 및 입모가 최고 시험 용량(0.095 mg/kg)에서 관찰되었고 활동 감소도 관찰됨. 이러한 효과는 식욕 억제를 초래하는, GLP-1R 작용제의 약리학적 효과에 의함으로 생각할 수 있었다.
- 모든 랫드 시험에서, 최고 시험 용량은 MRHD에서 Cmax 보다 1.5배 높은 0.095 mg/kg이었다.
- 생체내(in vivo) 안전성 약리학 시험에서 원숭이에서 MRHD에서의 Cmax를 14배 초과하는 노출에 해당하는 최대 0.47 mg/kg 용량의 세마글루티드가 내약성 있으며 이 종에서의 원격측정 시험이 심혈관계에 대한 유해 효과 잠재성을 나타내지 않았다.
- 세마글루티드는 심장 이온 채널 및 전도 시스템과 직접 작용하며 1 mg/week의 최대 내약 인체 용량(MRHD)에서 최대 평균 혈장 농도 보다 최소 242배 높은 농도에서 영향 없었다.
- GLP-1R에 의한 이뇨효과는 알려져 있으나 만성투여시 유사한 효과가 급격히 감소하였다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- **약동학**

시험 번호		시험계	투여방법	용량 (mg/kg)	성별, 군당 마리수	GLP	결과
단회투여, 흡수							
분포							
206132	조직분포 시험 중 정량적 전신 자가방사선 시험 단회 투여	Wistar 랫드	IV SC	0.10 (322 μCi/kg)	투여경로당 3M	N	• [3H]-Tyr-semaglutide • IV, SC 투여시 유사하게 분포 • 방사선 활성이 신장과 뇨관에서 높은 수준으로 감지되었는데 이는 세마글루티드의 배설이 신장을 통해 이루어짐을 의미. 골수, 폐, 위장관 점막, 췌장에서 방사선 축적이 관찰되었음. CNS(뇌, 척수)에서는 가장 낮은 농도의 방사선 활성이 관찰됨
210172	조직분포 시험 중	Rat/Lister Hooded	SC	0.30 (80MBq/kg	11M/시점	Y	• [3H]-Oct-semaglutid • 단회 투여 후 1,4,8,12h와 1,3,7,14,28일째

	정량적 전신 자가방사선 시험 단회 투여	(pigmented)		)			샘플링 • 일반적으로 혈장 및 혈액 내 가장 높은 수준의 방사선 활성이 관찰되었음(모든 시점) 약물과 관련한 방사능 분포는 50개 조직에서 관찰되었음. 가장 높은 방사능은 담관, 치아속질, 신피질, 부신피질 및 포피선에서 관찰됨. 뇌와 척수에서 낮은 방사능 존재했음
207267	조직분포 및 태반 통과 (radio-labelled semaglutide)	Wistar 랫드	SC	0.30 (43MBq/kg)	3M, 1F /시점	Y	• 수컷과 임신한 랫드에서 방사능 분포는 유사했음. 천천히 흡수되어 변과 신장경로를 통해 천천히 제거되었음. 혈장은 모든 시점에서 가장 많은 수준의 방사능이 있었고 그 다음은 혈액, 폐, 치아속질, 신장, 부신수질, 임신한 앗컷의 자궁이었음. 매우 제한적이지만, 검출가능한 수준으로 약물 관련한 방사능이 새끼에서 분포(어미 혈장의 4% 미만)
210018	랫드의 난황과 배아에서 세마글루티드의 분포	Microautoradiography in Rat/Sprague Dawley	SC	0.03-0.20mg/kg/day 마지막 용량은 0.2mg/kg (89MBq/kg)	GD 8,9,10,11당 각각 4F	N	• GD10에서 내장 난황주머니가 완전이 배아로 enclose 될 때까지 가장 뚜렷하게 영양막과 내장 난황 주머니 간의 난황강 내의 방사능이 증가하였음. 이는 일종의 벽으로서 내장 난황 주머니가 작용함을 제시.
208380 and 213228	혈장 단백 결합	CD 마우스 Wistar, SD 랫드 뉴질랜드 흰토끼	in vitro	N/A	Pooled plasma from at least 5 individuals/ species	N	마우스, 토끼, 원숭이, 인간 혈장에서 혈장 단백에 대한 세마글루티드의 결합은 >99%
대사							
206642	간세포 내 대사	랫드, 원숭이, 인간의 간세포	in vitro	10nM 1.0 μM	N/A	N	• 랫드, 원숭이, 인간의 간세포에서 [3H]-Tyr-semaglutide 의 대사는 관찰되지 않았음(다양한 동물종, 농도에서)
214064	간세포 내 대사	랫드, 원숭이, 인간의 간세포	in vitro	10nM (0.3 μCi/ml) 1000nM (1.8 μCi/ml)	N/A	N	• 10가지의 component가 검출되었음. 1개의 component는 metabilic origin으로 간주되지 않았고 다른 component는 삼중수소수로 예측됨. 인간 간세포에서 형성된 2가지의 metabolites는 랫드 간세포에서도 발견되었고 원숭이 간세포에서는 어떤 metabolite도 관찰되지 않았음. 따라서 인간 특이적인 metabolite는 형성되지 않았음
210299 / 210171	혈장 내 metabolite profiling	CD마우스	SC	0.40 (40.5MBq/kg)	18/성/군	N	major component 대부분이 unchanged 세마글루티드(total AUC0-36h의 83% 수준)
207044	혈장 내 metabolite profiling	Wistar랫드	SC	0.30 (16MBq/kg)	10M	N	major component 대부분이 unchanged 세마글루티드(total AUC0-36h의 59%수준)
207347	혈장 내 metabolite profiling	Wistar랫드	SC	0.30 (10MBq/kg)	5/성/군	N	major component 대부분이 unchanged 세마글루티드(total AUC0-36h의 67-71%수준) 성별간 대사체 차이 없었음.
208008	뇨, 변, 담즙 내 metabolite profiling	Wistar랫드	SC	0.30 (10MBq/kg)	3/성/군	N	성별간 세마글루티드 제거 차이 없음 뇨 : 뇨 안의 major component는 삼중수 변 : intact semaglutide는 적응약으로 배설(1.4%) 담즙 : intact semaglutide는 적응약으로 배설(~14%)

213526	혈장 내 metabolite profiling	SD랫드	SC	0.04	A군 4/성/군 B군 7/성/군	N	대사체 프로파일은 단회 및 반복투여시 유사하였고, 수컷 및 암컷간 9~12종의 대사체가 검출되었음 세마글루티드의 노출 및 세마글루티드 관련 물질은 단회 투여에 비해 5일 후에 더 높았음. 세마글루티드와 대사체 간 노출비는 1일째와 5일째 유사하였음
213316	랫드에서의 disposition	SD랫드	SC	0.04	A군 4/성/군 B군 7/성/군	N	암수 랫드에서 세마글루티드 관련 물질의 노출이 단회에 비해 반복 투여시 혈액, 혈장 및 reconstituted plasma에서 증가했음.
209041	혈장, 뇨, 변에서의 metabolite profiling	C. monkey	SC	0.03 (15MBq/kg)	3M/군	N	혈장 : 혈장내 대부분의 peak가 unchanged semaglutide(AUC0.5-168h, 71%) 뇨 : 뇨의 major component는 삼중수. 변 : 세마글루티드는 0.6%
214379	혈장, 뇨, 변에서의 metabolite profiling	N	SC	0.5	7M	N	펩타이드 backgone의 protelolytic degradation, 지방산의 beta oxidation에 의해 대사됨. 혈장 내에 가장 많은 대사체인 P3에는 3개 이상의 component가 포함되어 있고 P3B는 세마글루티드의 아미노산 20-37의 peptide suqence로 확인되었음. U6, U7은 free Lys26 amino acid with di-butyric and di8hexanoic acid side chains로 확인됨
배설							
207265	정상 및 삽관 랫드에서의 배설	wistar 랫드	SC	0.30 (10MBq/kg)	3/성/군	N	단회 투여 후 동일한 양의 방사능이 뇨와 변을 통해 배설됨. 담즙을 통한 방사능의 이동이 제거의 주요 source. 성별간 제거 경로, 속도에 대한 유의한 차이 없었음.
213315	출생 후 유즙내 분비	wistar 랫드	SC	0.3mg/kg (60MBq/kg)	18F/군	Y	단회 투여 후 세마글루티드 관련 물질이 혈액, 혈장, 유즙에서 관찰되었음. 세마글루티는 유즙으로 배설되는 main component임
208349	배설(뇨, 변)	C. monkey	SC	0.03 (15MBq/kg)	3F/군	Y	단회 투여 후 뇨와 변이 같은 비중의 주요 배설 경로임.
약동학적 약물상호작용							
214196	CYP450억제 제로서의 세마글루티드	동결보존된 인간 간세포	in vitro	2.5nM ~25μM	N/A	N	세마글루티드가 평가한 CYP 효소들 ((CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5) 중 어떤 것도 직접 또는 시간 의존적으로 저해한다는 증거 없었음
215048	CYP450 유도	동결보존된 인간 간세포	in vitro	up to 15μM	N/A	N	CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4/5 activity and mRNA levels에 대해 세마글루티드는 영향 없음
215026	transporter의 억제제로서의 세마글루티드	동결보존 인간세포주	in vitro	up to 10μM	N/A	N	세마글루티드는 P-gp, BCRP, OCT2, OAT1 and OAT3 transporters의 저해제로 작용하지 않음. 세마글루티드는 OATP1B1 및 OATP1B3를 IC50 3.50, 2.95 uM으로 저해함. 전신 노출시에 비해 임상적으로 유의한 상호작용은 낮을 것으로 예쌍
208501	26주 이상 투여 후에 암수 랫드에서 Cytochrome P450과 관련 파라미터의	SD 랫드	SC	0,0.03,0.13,0.6 mg/kg/day	5/성/군	Y	랫드 26주 독성시험(207377) 시험의 간 샘플 사용. 대조군에 비해 모든 변화는 2배 미만이었음. 따라서 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았음.

	간 내 수준에 대한 영향						

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 비임상 평가한 결과 긴 반감기를 보였고 피하 투여 후 약동학적 파라미터 평가 시 성별간의 차이는 없었다. 혈장 노출은 일반적으로 모든 동물종에서 용량 의존적으로 증가하였고 긴 반감기와 투여 용법용량에 따른 일부 축적이 관찰되었다.
- 세마글루티드 시간이 지남에 따라 넓게 분포하고 광범위하게 대사되어 뇨와 변으로 제거되었다.
- 인간 간세포에서 수행된 시험관 내내(in vitro) CYP 효소 및 수송체 약물-약물 상호작용 시험은 세마글루 티드가 임상적으로 유의한 약물-약물 상호작용의 가능성을 지니지 않았다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명 제출(EU TOC)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 25건, 1상 19건, 2상 1건, 3상 5건

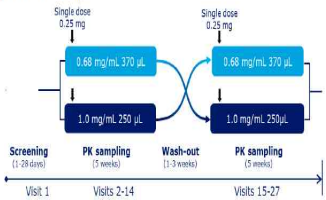
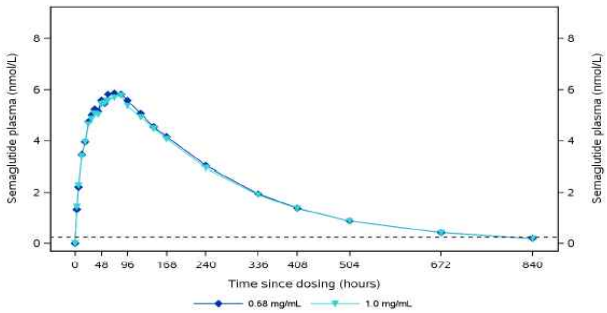
6.3. 생물약제학시험

6.3.1. 생물약제학 개요

단계	대상환자	투여용량/투여경로/투여기간	평가항목	결과
[4010] 건강한 대상자에서 두 가지 제조 공정으로 생산된 세마글루티드 피하 주사 간의 생동성을 평가한 무작위배정, 단일 기관, 이중 눈가림, 2-기간, 교차 시험				
1상 (완료)	건강인 남녀 28명(12/16)	투여약물: 세마글루티드(합성) 세마글루티드(재조합) 각 0.5mg의 단회 SC 투여 세마글루티드 1.34 mg/mL, 피하 주사 용액, 시린지 및 니들을 이용하여 2회의 투여 방문에서 (방문 2 및 방문 14) 7-11주의 간격으로 단회 투여.	약동학 약력학 안전성	0.5 mg 합성 (세마글루티드 A) 및 재조합 세마글루티드 (세마글루티드 B) 투여 후: · 본 시험에서 일차 약동학 평가변수인 AUC0-last 및 Cmax 모두의 비율에 대한 90% CI가 80.00-125.00% 범위에 완전히 포함되었으므로, 두 가지 공정을 통해 제조된 두 가지 제형 간에 생동성이 입증됨. - 추정비(세마글루티드B vs. 세마글루티드A) 및 해당 AUC0-last의 CI가 1.04 [1.02; 1.06] 90% CI 임. - 추정비(세마글루티드 B vs. 세마글루티드 A) 및 해당 Cmax의 CI가 1.04 [0.99; 1.08] 90% CI 임. · 다른 이차 약동학 또는 약력학 평가변수에 대해, 합성 및 재조합 세마글루티드 간에 관련된 차이는 관찰되지 않음. · 0.5 mg 합성 세마글루티드 및 0.5 mg 재조합 세마글루티드 의 단회 투여 후 예상하지 못한 내약성 문제는 발생하지 않음. **결론:** 건강한 대상자에서 합성 세마글루티드 및 재조합 세마글루티드의 단회 피하 투여 시험의 결과는 다음 사항을 입증함: · 합성 세마글루티드 및 재조합 세마글루티드 간의 생동성 · 합성 세마글루티드 또는 재조합 세마글루티드에서 뚜렷한 또는 예상하지 못한 안전성 또는 내약성 문제는 관찰되지 않음
[3687] 건강한 대상자에서 세마글루티드 1 mg/mL, 3 mg/mL, 및 10 mg/mL 함량 피하 주사의 약동학 및 세마글루티드의 생체이용률을 평가한 무작위배정, 단일 기관, 2 기간, 불완비 교차 시험				
1상 (완료)	건강인 군 A : 32(20/12) 동등성 시험	군A: 세 가지 함량의 세마글루티드 중 두 가지를 단회 s.c. 0.5 mg 용량으로 다른 순서로 투	동등성 생체이용율 약동학 안전성 (내약성)	**동등성 (군 A)** · 세 가지 함량의 s.c. 세마글루티드 사이에 짝 비교를 위해 0.5 mg을 단회 투여한 후 세마글루티드 총 노출에 대한 동등성이 입증되었음: AUC0-∞ 의 추정 치료비에 대한 90% CI가 0.80-1.25 한계 내에 완전히 포함되었기 때문임.

	군 군 B: 10(5/5) 절대 생체이용률 시험군	여 받음. 함량(s.c.): 1 mg/mL; 3 mg/mL; 10 mg/mL 군B: 세마글루티드 0.5 mg 단회 sc 및 i.v. 세마글루티드 0.25 mg 단회 용량을 두 가지 다른 순서로 투여 받음.		- 1 mg/mL vs. 3 mg/mL: 1.02 [0.99; 1.05]90%CI - 1 mg/mL vs. 10 mg/mL: 0.97 [0.94; 1.01] 90%CI - 3 mg/mL vs. 10 mg/mL, 0.96 [0.92; 0.99]90%CI **생체이용률 (군 B)** · 0.5 mg 세마글루티드의 단회 s.c. 투여 후 절대 생체이용률은 89%임; 추정 치료비, s.c. vs. i.v., 0.89 [0.83; 0.94]95%CI **약동학(군 A)** · 세 가지 다른 함량의 세마글루티드를 단회 s.c. 투여한 후 관찰된 기하평균 Cmax는 함량이 증가함에 따라 증가함(1 mg/mL, 3 mg/mL 및 10 mg/mL 함량에 대해 각각 11.3 nmol/L, 13.1 nmol/L 및 16.2 nmol/L). · 전체적으로, Cmax에 대해서는 동등성이 나타나지 않음. s.c. 세마글루티드 함량 1 mg/mL vs. 3 mg/mL 사이에 비교는 동등성 기준을 충족했는데, 추정 치료비에 대한 90% CI가 0.80-1.25 한계 내에 완전히 포함되었기 때문임. 1 mg/mL vs. 10 mg/mL (치료비, 0.71 [0.65; 0.78]90%CI) 및 3 mg/mL vs. 10 mg/mL (0.78 [0.72; 0.85]90%CI) 비교에서는 동등성이 입증되지 않았음. · 중앙값 tmax는 s.c. 세마글루티드 함량이 증가함에 따라 감소되었음 (1 mg/mL 에 대해 60.0 시간, 3 mg/mL에 대해 41.9 시간 및 10 mg/mL 함량에 대해 12.0시간). · 세마글루티드 말단 반감기는 세 가지 함량 s.c. 세마글루티드 에서 기하 평균이 147 - 152시간으로 일정하게 유지되었음. **약동학 (군 B)** · 세마글루티드(1 mg/mL)의 s.c. 및 i.v. 투여 후 말단 반감기 기하평균은 각각 143 및 137시간으로 비교적 유사하였음. · s.c. 세마글루티드 의 추정 평균 흡수 시간은 37.6시간, [28.5; 46.7]95%CI 임. **안전성** · 세마글루티드에 대한 새로운 안전성 또는 내약성 문제가 관찰되지 않았음.
[3679] 건강한 남성 대상자에서 1 mg/mL, 3 mg/mL 및 10 mg/mL 농도의 GLP-1 유사체 세마글루티드 피하 주사 간의 동등성을 평가한 무작위배정, 단일 기관, 이중 눈가림, 불완비 블록 시험.				
1상 (완료)	건강한 시험대상자 44 (44/0)	세마글루티드: 0.8 mg의 단회 s.c. 투여투여. 함량: 1 mg/mL; 3 mg/mL; 10 mg/mL.	약동학 안전성	**PK 결과:** · 일차 평가변수 AUC0.∞ 에 대해 세마글루티드 1 mg/mL, 3 mg/mL, 10 mg/mL간에 동등성이 입증됨. 추정비 및 상응하는 CI: - 1 mg/mL vs 3 mg/mL 비교: 1.00 (CI: [0.86; 1.16]) - 1 mg/mL vs 10 mg/mL 비교: 1.00 (CI: [0.86; 1.17]) - 3 mg/mL vs 10 mg/mL 비교: 1.00 (CI: [0.86; 1.16]) · 이차 평가변수인 Cmax에 대해, 1 mg/mL vs 3 mg/mL 및 3 mg/mL vs 10 mg/mL 세마글루티드 농도 간에 동등성이 입증됨. 단, 1 mg/mL vs 10 mg/mL 세마글루티드 농도 간에는 동등성이 입증되지 않음. 추정비 및 상응하는 CI: - 1 mg/mL vs 3 mg/mL 비교: 0.93 (CI: [0.80; 1.10]) - 1 mg/mL vs 10 mg/mL 비교: 0.88 (CI: [0.75; 1.03]) - 3 mg/mL vs 10 mg/mL 비교: 0.94 (CI: [0.80; 1.11]) · 최대 농도 도달 시간 (tmax)은 세마글루티드 농도가 증가함에 따라 단축됨 (1 mg/mL: 63 시간, 3 mg/mL: 48시간, 10 mg/mL: 30시간) · 평가변수 t(h), AUClast, AUC%extra, AUC0.29, λz, $t_{½}$, CL/F 및 Vz/F는 세마글루티드 1 mg/mL, 3 mg/mL 및 10 mg/mL에 대해 유사함. · 상대적 생체이용률 (Frel)은 세 가지 세마글루티드 시험약 모두에서 유사함: - 1 mg/mL vs 3 mg/mL 비교: 평균 비 1.10 (SD: 0.30) - 1 mg/mL vs 10 mg/mL 비교: 평균 비 1.06 (SD: 0.39) - 3 mg/mL vs 10 mg/mL 비교: 평균 비 1.01 (SD: 0.26). · AUC0-∞의 민감도 분석에는 외삽된 AUC가 전체 AUC의 20%를 초과하여 포함되었고, 해당 결과는 일차 동등성 분석을 충분히 뒷받침함:

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>- 1 mg/mL vs 3 mg/mL 비교: 1.01 (CI: [0.85; 1.20])
- 1 mg/mL vs 10 mg/mL 비교: 0.99 (CI: [0.83; 1.18])
- 3 mg/mL vs 10 mg/mL 비교: 0.98 (CI: [0.82; 1.17])
안전성
· 세마글루티드 1, 3, 10 mg/L 농도군에서 TEAE를 보고한 대상자 비율: 각각 85.7 %, 96.4%, 85.2 %.
· 세마글루티드 1 mg/mL, 3 mg/mL 및 10 mg/mL의 내약성은 모두 양호하고, 안전성 우려가 제기되지 않음.
결론: 일차 평가변수AUC0.∞에 대해 세마글루티드 1 mg/mL, 3 mg/mL, 10 mg/mL간에 동등성이 입증됨.
· Cmax에 대해, 1 mg/mL vs 3 mg/mL 및 3 mg/mL vs 10 mg/mL 세마글루티드 농도간에 동등성이 입증됨. 단, 1 mg/mL vs 10 mg/mL 세마글루티드 농도 간에는 동등성이 입증되지 않음.
· 최대 농도 도달 시간 (tmax)은 세마글루티드 농도가 증가함에 따라 단축되었으나, 세마글루티드 1 mg/mL, 3 mg/mL 및 10 mg/mL 간에 다음 PK 매개변수에 있어 차이는 나타나지 않음: t, AUClast, AUC%extra, AUC0-29, λz, t½, CL/F 및 Vz/F
· 세마글루티드 1 mg/mL, 3 mg/mL 또는 10 mg/mL를 단회 투여한 후 안전성 우려는 제기되지 않음.</td></tr>
<tr><td colspan="5">[4649] 세마글루티드 완제의약품 농도 0.68 mg/mL와 1.0 mg/mL 간의 생물학적 동등성을 입증하기 위한 임상시험
두 버전의 세마글루티드의 동등성(생물학적 동등성)을 조사하는 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상
(완료)</td><td>건강인 남녀
28명(14/14)</td><td>0.68 mg/ml 및 1.0 mg/ml의 완제의약품 농도로 세마글루티드 s.c.
0.25 mg 단회 용량 투여

Figure 9-1 Trial design

</td><td>약동학
안전성</td><td>· AUC0-tz 및 Cmax 모두에 대해 투여 비의 90% CI가 허용 구간 [0.8000; 1.2500] 내에 있었으므로, 두 세마글루티드 완제의약품 농도 0.68 mg/mL와 1.0 mg/mL 간에 생물학적 동등성이 입증되었음.
· AUC0-∞ 는 AUC0-tz와 유사했으며, 이는 일차 분석의 완건성을 뒷받침하였음.
· 평가변수 Tmax, t½, Cl/F, Vz/F는 0.68 mg/mL 및 1.0 mg/mL의 두 세마글루티드 완제의약품 농도에 대해 유사하였음.
Figure 11-1 Semaglutide profiles after single dose – geometric mean plot


· 총 45건의 투여 후 발생 이상반응(AE)이 24명(85.7%)의 시험대상자에서 보고되었다. 두 완제의약품 농도간에 AE 분포의 명백한 차이는 관찰되지 않았음.
표 3 일차 및 이차 약동학 평가변수
<table><tr><th></th><th>0.68 mg/mL</th><th>1.0 mg/mL</th></tr><tr><td>시험대상자 수</td><td>27</td><td>27</td></tr><tr><td>일차 평가변수
AUC, 0-tz(nmol*h/L)
평균[95% CI]
투여 비(0.68 mg/mL / 1.0 mg/mL)[90% CI]</td><td>1676 [1655; 1697]</td><td>1638 [1617; 1658]
1.0232 [1.0082; 1.0385]</td></tr><tr><td>Cmax(nmol/L)
평균[95% CI]
투여 비(0.68 mg/mL / 1.0 mg/mL)[90% CI]</td><td>6.2 [6.1; 6.4]</td><td>6.1[6.0; 6.2]
1.0225 [1.0012; 1.0442]</td></tr><tr><td>보조 이차 평가변수
AUC, 0-inf(nmol*h/L)
기하 평균(CV)</td><td>1761 (18.3)</td><td>1723 (18.8)</td></tr><tr><td>Tmax(h)
중앙값</td><td>60.0</td><td>72.1</td></tr><tr><td>thalf(h)
기하 평균(CV)</td><td>154 (11.0)</td><td>153 (10.4)</td></tr><tr><td>Cl/F(L/h)
기하 평균(CV)</td><td>0.035 (18.3)</td><td>0.035 (18.8)</td></tr><tr><td>Vz/F(L)
기하 평균(CV)</td><td>7.6 (16.8)</td><td>7.8 (15.5)</td></tr></table>중대한 이상반응(SAE), 사망 또는 중단을 초래한 AE는 보고되지 않았음.
· 모든 AE는 중증도가 경증 또는 중등증이었으며, 결과는 회복된 것으로 보고되었음.</td></tr>
</table>

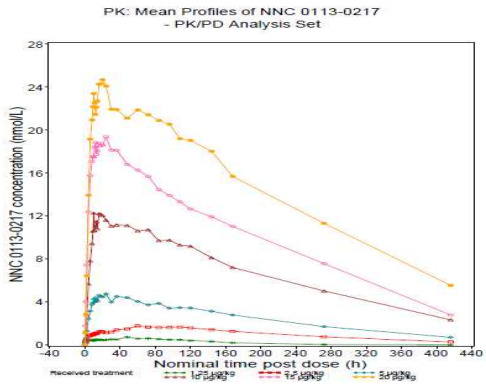
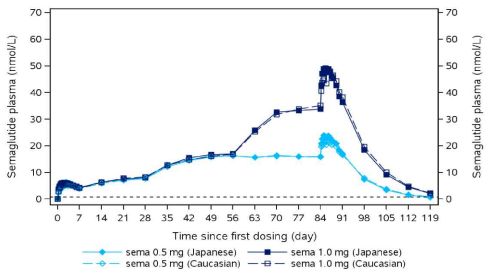
			· 가장 빈번하게 보고된 AE는 기관계 분류(SOC) 위장관 장애 및 대사 및 영양 장애에 이어 신경계 장애이었고 대표 용어(PT)별로 가장 빈번하게 보고된 AE는 복부 팽만, 오심, 두통, 식욕 감퇴였음. 표 4 이상반응 개요 0.68 mg/mL N (%) / E / 1.0 mg/mL N (%) / E / Total N (%) / E 시험대상자 수: 28 / 27 / 28 사례: 17 (60.7) 23 / 16 (59.3) 22 / 24 (85.7) 45 중대함 예: 0 / 0 / 0 아니오: 17 (60.7) 23 / 16 (59.3) 22 / 24 (85.7) 45 참여 중단을 초래한 사례: 0 / 0 / 0 추가 자료 수집이 필요한 사례 의약품 사용과오: 0 / 0 / 0 임상시험용 의약품의 오용 또는 남용: 0 / 0 / 0 중증도 중증: 0 / 0 / 0 중등증: 4 (14.3) 6 / 2 (7.4) 3 / 5 (17.9) 9 경증: 14 (50.0) 17 / 16 (59.3) 19 / 22 (78.6) 36 임상시험용 의약품과 관련 있음 가능성 높음: 12 (42.9) 15 / 11 (40.7) 13 / 17 (60.7) 28 가능성 있음: 4 (14.3) 4 / 2 (7.4) 2 / 4 (14.3) 6 가능성 낮음: 4 (14.3) 4 / 7 (25.9) 7 / 10 (35.7) 11 결론: 0.68 mg/mL와 1.0 mg/mL의 두 세마글루티드 완제의약품 농도 간에 생물학적 동등성이 입증되었음.

6.4. 임상약리시험

- 1820, 3633, 3634, 3789, 3652, 3616, 3651, 3818, 3819, 3635, 3684, 3685: 오젬픽과 동일한 임상시험
- 4455, 4590, 4153, 4373, 4374: 위고비 임상시험

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

단계	대상환자	투여약물 (presentation)	투여용량/투여경로 /투여기간	평가항목	결과
[1820] 건강한 남성 대상자에서 NNC 0113-0217 단회 피하 투여의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 용량 증량 시험					
1상 (완료)	건강인 남성 58명 6명 /군 활성약 2명 위약) 7개군	위약 세마글루티드	용량: 체중 kg당 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 15 및 20 μg 단회피하주사	약동학 약력학 안전성/순응도 기타평가	**약동학** ·입증된 PK 특성은 NNC 0113-0217의 주 1회 투여에 적합함. 건강한 대상자에서, NNC 0113-0217의 혈장 제거 반감기 $t_{½}$ 조화 평균: 5 μg/kg 용량에서 약 5일, 10, 15 및 20 μg/kg 용량에서 6½ ~7일. ·전체 용량 범위 0.625-20 μg/kg에 걸쳐, AUC_{0-48h}, AUC_{0-168h}, $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max}에 대해 용량 비례성은 입증되지 않았지만, 탐색적 분석 결과, 10, 15 및 20 μg/kg 용량에 대해 이들 평가변수에 대해 용량 비례성이 입증되었음. ·투여 후 1일째에 공복 혈당 및 인슐린에 대한 효과가 관찰됨. **유효성** ·투여 후 1일째에 공복 혈당 및 인슐린에 대한 효과가 관찰됨. ·10, 15 및 20 μg/kg 용량 투여군에서, 투여 후 제 1일 및 7일째 저녁 식사에서의 평균 열량 섭취는 베이스라인 대비 현저히 감소했다; 투여 후 1일째 열량 섭취는 오심에 의해 교란된 것으로 사료됨. **안전성** ·본 시험에서 임상적으로 관련된 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았고, NNC 0113 0217의 내약성은 최대 내약 용량인 15 μg/체중 kg까지의 용량에 대해 수용 가능한 수준이었음. 중대한 이상반응은 보고되지 않음.

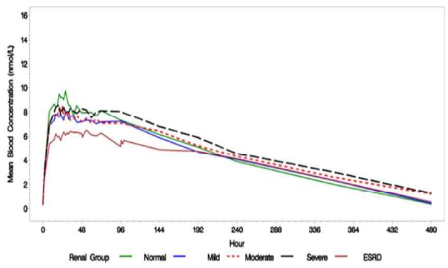
					 ·모든 대상자의 절반 정도가 57건의 TEAE를 경험했고, 이 중 가장 흔한 것은 오심, 소화불량, 및 구토, 두통 및 식욕 저되었음.
[3633] 건강한 남성 일본인 및 코카시아인 대상자에서 주 1회 피하 주사 후(8주간) NNC 0113-0217의 안전성, 내약성 및 약동학적 프로파일을 평가한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군, 반복 투여, 순차적 용량 증량 시험					
1상 (완료)	건강인 남성 일본인, 코카시안 84(각 42명)	세마글루티드	세마글루티드; 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.2mg(5군별) 용량증가군 위약 군별 일본인 8명 코카시안인 8명	약동학 안전성 내약성	**안전성(내약성)** ·본 시험에서 안전성 문제는 확인되지 않았고, 안전성 및 내약성 프로파일은 코카시아인 및 일본인 대상자가 유사함. ·사망, MESI 또는 SAE는 보고되지 않았음. **약동학** ·코카시아인 및 일본인 대상자 간에 약동학적 특성의 차이는 나타나지 않음. **유효성** ·코카시아인 및 일본인 대상자 간에 혈당 조절 결정 인자 (포도당, 인슐린, 글루카곤) 및 체중에 대해 유사한 치료 효과를 보임. **결론** ·본 시험 결과는 향후 임상시험에서 일본인 및 코카시아인 간에 투여를 차별화 하지 않아도 됨을 입증
[3634] 건강한 남성 일본인 및 코카시아인 대상자에서 세미글루티드의 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성을 평가한 단일 기관, 평행군, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 반복 투여(13주) 시험					
1상 (완료)	건강한 시험대상자 44 (22명 일본인, 22명 코카시안인)	세마글루티드, 위약	세마글루티드: 0.8 mg의 단회 s.c. 투여투여. 함량: 0.5mg군(활성약, 위약) 1mg군(활성약, 위약)	약동학 약력학	**약동학** ·세마글루티드의 항정 상태 평균 농도 시간 곡선 (인종 및 용량)  · 세마글루티드의 항정 상태 노출 (AUC0−168h,sema,SS): 두 용량군에서 일본인 및 코카시아인 간 유사함. 추정 인종비 (일본인/코카시아인): - 0.5mg 세마글루티드: 1.06[0.92; 1.23]95%CI - 1.0mg 세마글루티드: 0.99[0.85; 1.16]95%CI ·두 인종군 모두에서, 용량 의존적인 AUC0−168h, 세마글루티드 단회투여시 증가가 확인됨. ·항정 상태 세마글루티드 노출 및 최대 농도는 일본인 및 코카시아인 대상자에서 유사. 용량 의존적인 증가가 예상됨. **약력학**

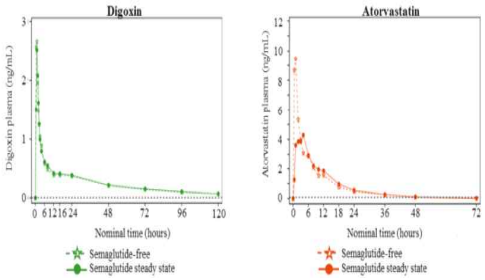
					·일본인 및 코카시아인 대상자 모두에 대해 항정상태 세마글루티드에 대해 용량 의존적인 체중 감소가 입증됨. **안전성** ·세마글루티드에 대해 신규 안전성 및 내약성 문제는 관찰되지 않음. 전반적인 안전성 프로파일은 일본인 및 코카시아인 대상자에서 유사함.
[3789] 건강한 남성 대상자에게 [^{3}H]-세마글루티드를 단회 피하 투여한 후 흡수, 대사 및 배설에 대해 평가한 단일 기관, 공개 라벨 시험					
1상	건강한 남성 7명	[^{3}H]-세마글루티드	0.5mg 단회 SC투여 후 9주까지 혈장, 소변, 분변 수집	약동학, 대사 및 배설	**약동학(대사, 배설)** ·[3H]-세마글루티드 관련 물질의 총 회수율(총 배설량으로 측정됨)은 투여 용량의 75.1%: 소변 중 53.0%, 분변 중 18.6% 및 호기 중 3.2%. ·혈장 중, 모든 시점에 세마글루티드가 주요 순환 성분임. 혈장 중 6가지 대사체가 검출되었고, 각각 AUC 기반 세마글루티드-관련 물질의 0.4-7.7%를 차지함. ·세마글루티드는 배설 전에 광범위하게 대사됨. 소변 중, 22가지 성분이 검출됨. 한 가지 성분은 세마글루티드로 사료됨(용량의 3.1%). 분변 중, 7가지 주요하지 않은 대사체가 검출됨. ·[3H]-세마글루티드 관련 물질은 주로 혈장 컴파트먼트 중에 주로 분포.
[3652] 건강한 시험대상자에서 심장 재분극에 대한 세마글루티드의 영향에 대한 QTc 정밀 평가: 목시플록사신 (moxifloxacin)을 투여 받는 양성 대조군에 대해 내재 (nested) 교차 설계된, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 세 가지 투여군, 평행 임상시험.					
1상	건강한 피험자 168명, 2:1:1	세마글루티드 / 위약 목시플록사신 (400mg), ① 투여군 1: 세마글루티드 + 목시플록사신 위약 ②투여군 2A: 세마글루티드 위약 + 목시플록사신 / 목시플록사신 위약. ③투여군 2B: 세마글루티드 위약 + 목시플록사신 위약/목시플록사신.	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** 세마글루티드 치료가 위약에 비해 허용 불가능한 심장 재분극의 연장을 유발하지 않는다는 사실을 확인하는 것. 이는 세마글루티드 1.5mg vs 위약에 대한 QTcI (즉, 심박수에 대해 개별 보정된 베이스라인 보정 QT 간격)의 최대 평균 시간 대응 차이의 단측성 95% 신뢰구간 (CI)의 상한이 10 msec 미만임을 입증함으로써 이루어진다.	**심장 재분극에 대한 영향** ·세마글루티드 1.5 mg의 항정 상태에서 허용 불가능한 QTcI의 연장은 나타나지 않았음. - 추정 평균 치료 차이에 대한 11건의 양측성 90% CI의 상한은 모두 10msec 미만. - QTcI의 단축이 시사됨 - 베이스라인 보정 QTcI에서 세마글루티드 1.5 mg 및 위약으로 치료 받은 시험대상자 사이의 추정 평균 치료 차이의 범위: -6.56 msec [-10.14; -2.98]90% CI 에서 -3.16 msec [-6.62; 0.29]90% CI **세마글루티드 치료 (0.5, 1.0 및 1.5 mg)와 및 위약 간의 심박수 및 PR 간격을 비롯한 기타 심전도 (ECG) 매개 변수 비교** QT 분석 민감도는 목시플록사신 400 mg을 단회 투여 후 입증됨 - 추정 평균 치료 차이에 대한 95% CI의 하한이 2회 확인 시점 모두에 5msec를 상회함 - 목시플록사신 및 목시플록사신 위약으로 치료 받은 시험대상자 간에 투여 후 3시간 및 6시간 째의 추정 평균 치료 차이는 각각 12.29 msec [10.97; 13.61]95% CI 및 8.87 msec [7.12; 10.61]95% CI 임 ·세마글루티드의 모든 용량 수준에서 심박수가 위약 대비 증가. ·세마글루티드의 모든 용량 수준에서 PR 간격이 위약 대비 연장됨. ·QTcI 간격의 변화는 세마글루티드 농도와 무관한 것으로 사료됨 ·용량 증가에 따른 세마글루티드 노출 (AUC 및 Cmax)의 증가는 용량 비례적임

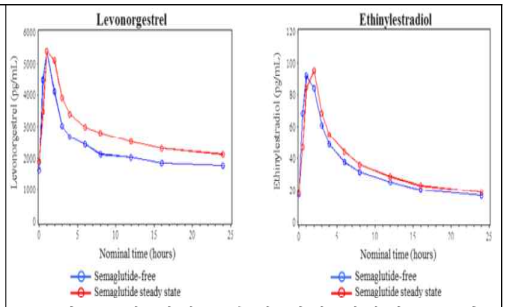
					·세마글루티드에 대해 신규 안전성 및 내약성 소견은 관찰되지 않았음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 다양한 단계의 신장기능(3616)자 및 간기능(3651) 대상자에서 PK를 실시했으며 다음과 같은 결과를 보였다.

[3616] 정상 신기능 및 다양한 정도의 신기능 장애를 보이는 대상자에서 NNC0113-0217 의 약동학 및 내약성을 평가한 공개 라벨 시험					
1상	건강한 피험자(14명) 및 신기능저하자 경증(11) 중등도(11) 중증(10) 말기 신질환(ESRD)(10)	세마글루티드	0.5mg 세마글루티드 단회 SC 투여	$AUC_{0-\infty}$ 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	**신장기능 장애에 대한 약동학** ·모든 신기능 군이 '무효성' 기준에 부합함. 단, 정상 신기능 군과 비교 시 중증 신장애군은 제외. 중증 신장애 군의 AUC0-∞는 정상 신기능군에 비해 약 22% 더 높음.  Notes: Renal function was defined according to creatinine clearance (mL/min)according to the Cockcroft & Gault formula: normal renal function: >80 mL/min; mild renal impairment: >50–≤80 mL/min; moderate renal impairment: >30–≤50 mL/min; severe renal impairment: ≤30 mL/min; ESRD: requiring dialysis Cross-reference: Modified from 시험 3616 (M 5.3.3.3), EOT 그림 14.2.12 그림 3-7 세마글루티드 0.5 mg의 단회 투여 후, 신장군 기반 시간에 따른 평균 세마글루티드 농도 – 시험 3616 ·민감도 분석에서, 연령, 성별 및 로그(체중) 차이를 보정하여, 정상 신기능군 대비 중증 신장애군을 포함한 각 신장애군의 AUC0-∞ 비에 대한 95% CI가 '무효성' 경계에 포함됨. ·크레아티닌 청소율(CLCR) 및 노출 (AUC0-∞) 또는 최대 농도 (Cmax) 사이에 임상적으로 관련된 연관성은 확인되지 않음. ·혈액투석에도 영향이 없음 ·세마글루티드의 내약성은 모든 신기능 그룹에서 양호, 안전성 우려는 제기되지 않음. ·결론: 신장애를 보이는 대상자에서 세마글루티드 용량 조절은 필요하지 않음
[3651] 경증, 중등도 또는 중증 간장애를 보이는 대상자와 정상 간기능을 보이는 대상자에서 세마글루티드 단회 피하 주사 투여 후 약동학, 안전성 및 내약성을 평가한 다기관, 공개 라벨, 평행군 시험					
1상	건강한 피험자(19명) 및 여러 단계 간기능 저하자(child-pugh) 경증(8) 중등도(10) 중증(7)	세마글루티드	0.5mg 단회피하	$AUC_{0-\infty}$ (정상군 대비 세가지 간장애군의 무효성 확인) AUC_{0-t} 및 Cmax, 크레아티닌 청소율, tmax, $t_{1/2}$, 클리어런스(CL/F), 안전성 평가 등	**약동학** ·정상 간기능을 보이는 대상자와 경증, 중등도 및 중증 간장애를 동반한 대상자 포함한 본 시험에서, 단회 s.c. 세마글루티드 0.5 mg 치료에 대해 다음 결론이 도출됨: ·일차 평가변수 AUC0-∞,sema,SD는 정상 간기능군 대비 세 가지 간장애군에 대해 '무효성(no effect)' 기준을 충족함. ·정상 간기능군에 대한 각 간장애군의 평균 AUC0-∞,sema,SD의 추정비: 경미: 0.95 [0.77; 1.16], 중등도: 1.02 [0.93; 1.12], 중증: 0.97 [0.84; 1.12] ·세마글루티드 노출은 간장애에 의해 영향을 받지 않음 ·간장애 대상자에서 약동학적 특징은 정상 간기능 대상자와 유사 ·시험관내 분석을 통해 평가된 세마글루티드 비결합 분획: 모든 대상자에서 0.5% 미만

					·세마글루티드에 대해 신규 안전성 및 내약성 문제는 관찰되지 않음.
[3818] 건강한 대상자에서 아토르바스타틴 및 디곡신의 약동학에 대한 세마글루티드의 영향을 평가한 공개 라벨, 1-순서, 교차, 단일 기관 시험					
1상	건강한 피험자 31명	세마글루티드 아트로바스타틴 디곡신	1.0mg 주1회피하(용량증량포함 14주) 40mg 단회 단회	[약물상호작용] • 항정 상태 세마글루티드 1.0 mg가 아토르바스타틴 및 디곡신의 단회 투여 노출을 변화시키는지의 여부를 평가	·단회 투여 후 아토르바스타틴에서, 항정 상태 세마글루티드 1.0 mg와 병용 시 노출 (AUC)에 대해 '무효(no effect)'-기준에 도달함. 추정비 (세마글루티드를 병용/병용하지 않은 경우의 아토르바스타틴) 및 상응하는 CI: - AUC 치료비: 1.02 [0.93 ; 1.12]90%CI ·아토르바스타틴에서, 항정 상태 세마글루티드 1.0 mg와 병용 시 최대 농도 (Cmax)가 단독 투여 대비 38%까지 낮아짐. 추정비 (세마글루티드를 병용/병용하지 않은 경우의 아토르바스타틴) 및 상응하는 CI: ·Cmax 치료비: 0.62 [0.47 ; 0.82]90%CI ·그러나 전반적 노출에는 변동이 없으므로 임상적으로 관련되지 않을 것으로 판정됨 ·단회 투여 후 디곡신에서, 항정 상태 세마글루티드 1.0 mg와 병용 시 노출 (AUC)에 대해 '무효(no effect)'-기준에 도달함. 추정비 (항정 상태 세마글루티드 1.0 mg를 병용/병용하지 않은 경우의 디곡신) 및 상응하는 CI: - AUC 치료비: 1.02 [0.97 ; 1.08]90%CI ·디곡신에서, 항정 상태 세마글루티드 1.0 mg와 병용 시 최대 농도 (Cmax)는 단독 투여 대비 유사함. 추정비 (항정 상태 세마글루티드 1.0 mg를 병용/병용하지 않은 경우의 아토르바스타틴) 및 상응하는 CI: - Cmax 치료비: 0.93 [0.84 ; 1.03]90%CI  ·세마글루티드에서, 곡선하면적 (기하 평균)은 7020 nmol*h/L, 최대 농도 (기하 평균)은 48.6 nmol/L. 이는 이전의 관측치와 일치함. **결론** 단독투여 및 아트로바스타틴 또는 디곡신 병용 투여시 세마글루티드에 대한 신규 안전성 또는 내약성 문제는 관찰되지 않음
[3819] 제2형 당뇨를 동반한 대상자에서 세마글루티드 반복 투여 후 복합 경구 피임약 중의 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐의 약동학에 대한 세마글루티드의 영향을 평가한 공개 라벨, 1-순서 교차, 단일 기관 시험(13주)					
1상		세마글루티드 경구피임제 (Microgyn®, EE 0.03mg, 0.15mg LN)	1.0mg(주1회) LN(Levonorgestel), EE (Ethinylestradiol)	세마글루티드는 용량을 증량하여 1.0mg까지 주 1회 투여, 경구피임제는 1일 오전1회 섭취	**약동학** · 세마글루티드 비투여 기간(OC PK 1) 및 세마글루티드 항정 상태 기간(OC PK 2)의 LN 및 EE의 평균 농도 시간 곡선 · 세마글루티드를 병용/병용하지 않은 경우에 대하여, AUCτ 에 대한 생동성이 EE에 대해서는 입증되었고, LN에 대해서는 입증되지 않음. OC의 두 가지 성분의 노출이 세마글루티드 치료 기간 중에 약간 증가함. (빨간색)

					 ·EE 및 LN의 전체 노출에 있어 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않음. 따라서, 세마글루티드가 OC의 효과를 감소시킬 것으로 예상되지 않음. ·이외의 다른 OC PK 매개변수에서는 두 치료기간 간에 뚜렷한 차이가 나타나지 않음. Cmax 추정비 및 90% CI: EE 및 LN에 대해 각각 1.04 (0.98; 1.10) 및 1.05 (0.99; 1.12). ·안전성 우려는 확인되지 않음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물-약물상호작용(DDI) : 메트포르민, 와파린, 디곡신, 아토르바스타틴, 에티닐에스트라디올, 레보노르게스테롤을 병용투여시 AUC 및 Cmax에 미치는 영향은 추정비율 0.8~1.2안에 존재했으나 아트로바스타틴의 Cmax에는 영향이 있다.(0.5~0.8). 세마글루티드는 세마글루티드와 병용 투여 약물의 노출에 임상적으로 유의한 정도로 영향을 미치지 않았으므로 세마글루티드와 병용 투여 시 용량 조절이 필요하지 않다. 다만 아트로바스타틴의 경우 더욱이, 세마글루티드는 경구 피임제의 노출을 감소시키지 않으므로 그 효과를 감소시킬 것으로 예상되지 않는다.

(항정상태 약동학)

- 체중 관리를 위한 세마글루티드 2.4 mg의 항정상태 노출은 임상시험 4590의 표준 PK 평가변수와 제3a상 집단 PK 모델에서 도출된 Cavg에 의해 평가되었다.
- 임상시험 4590에서, 세마글루티드 2.4 mg 및 1.0 mg의 항정상태 PK 평가변수를 정리하면, PDS290 펜 주사기로 투여된 세마글루티드 2.4 mg은 최대 농도 도달 시간 중앙값(tmax)이 24시간이었고, 관찰된 범위는 6~81시간이었다. 또한, 평균 제거 반감기($t_{½}$)는 151시간, 즉 약 1주였으며, 이는 세마글루티드 2.4 mg의 제안된 주 1회 s.c. 투여를 뒷받침하였다(표 3-1). PDS290 펜-주사기에 투여된 세마글루타이드 제제 대 단일-용량 페인주사기에 투여된 제제에 대해 유사한 PK 결과가 관찰되었다.
- STEP 1 및 2로부터 모델에서 도출된 Cavg는 전형적인 시험대상자 프로파일(백인, 정상 혈당[STEP 1], 여성, 체중 110 kg, 정상 신기능)의 경우, 겉보기 청소율 및 겉보기 분포용적은 각각 0.05 L/h(17.7%) 및 12.4 L(39.9%)의 값(CV%)으로 추정되었다. 이러한 값은 임상시험 4590에서 관찰된 것과 유사하였다.
- 전반적으로, semaglutide 2.4 mg 대 1.0 mg의 더 높은 노출을 제외하고, 과체중 또는 비만이 있는 대상에서 semaglutide 2.4 mg 및 T2D 대상에서 최대 1.0 mg 용량의 semaglutide에서 PK 특성 간의 유사성이 관찰되었다.

(용량 비례성)

- 용량 비례성은 임상시험 4590에서 세마글루티드 2.4 mg 및 1.0 mg에 대한 추정 노출비(AUC 및 Cmax)에 의해, 그리고 제3a상의 자료에 근거한 집단 PK 모델링에 의해 평가되었다.
- 전반적으로, 세마글루티드의 항정상태 노출은 주 1회 2.4 mg까지 용량에 비례하여 증가하였다.
- STEP 1 및 2의 데이터 모델링을 기반으로 하여 최대 2.4mg의 용량에서 세마글루타이드에 대해 용량비례성에서 관련 편차가 관찰되지 않았다. 또한, semaglutide 용량 1.0 mg 및 2.4 mg에서 STEP 2의 모델 유래 Cavg는 용량 비례를 확인해주었다.
- 또한, 임상시험 4590에서 세마글루티드 최저 농도는 0.25~2.4 mg 용량 범위에서 용량 비례적으로 증가하였다.
- 시험 4590에서 노출은 PDS290 펜 인젝터의 3a상 임상 개발 프로그램에 사용된 세마글루타이드 제형과 단일 용량 펜 인젝터에 사용된 세마글루타이드 제형 모두에 대해 용량 비례 방식으로 증가하였다. PDS290 펜 인젝

터에 투여된 세마글루티드 2.4mg 및 1.0mg에 대한 AUC0-168h 및 Cmax에 대한 추정된 배가 상수는 2.51[2.43; 2.59]AUC0-168h 및 2.45에 대한 95% CI [2.34; 2.57]Cmax에 대한 95% CI. 단일 용량 펜 인젝터에서 세마글루타이드 제형에 대해 유사한 결과가 관찰되었다.

- 또한, 시험 4590에서 semaglutide 최저 농도는 0.25-2.4 mg의 용량 범위에서 용량 비례 방식으로 증가하는 것으로 나타났다(그림 3-3). Semaglutide 최저값은 semaglutide 0.25mg(28일차), 0.5mg(56일차), 1.0mg(84일차), 1.7mg(112일차) 및 2.4mg(140일차)로 치료한 후 각 4주 후에 측정되었다. 전반적으로, semaglutide의 정상 상태 노출은 주 1회 2.4mg까지 용량에 비례하여 증가하였다.

6.4.4. 집단 약동학시험

- 모집단 PK 분석에 포함된 피험자의 경우 기준 체중은 54~246kg 범위였습니다. 공변량 분석은 체중이 체중 증가에 따라 감소하는 노출을 보여주는 세마글루타이드 노출에 대한 가장 중요한 공변량임을 보여주었다(그림 3-4). 그림 3-4에서 보는 바와 같이 저체중(74kg, 데이터 세트의 5% 백분위수)을 가진 피험자에서 40% 더 높은 노출이 예측되었고 고체중 피험자에서 20% 더 낮은 노출이 예측되었다.
- 조사된 다른 공변량(성별, 연령, 인종, 민족, 신장 기능 및 주사 부위)은 세마글루타이드 노출에 미미하거나 전혀 영향을 미치지 않았다.
- 과체중 또는 비만이 있는 대상체의 모집단 PK 분석 결과는 T2D 대상체에서 최대 1.0mg 용량의 세마글루타이드로 수행된 해당 분석과 유사하였다.
- 체중과 노출 사이의 관계는 용량 정규화 노출을 적용하는 연속 규모에서 추가로 조사되었다. 체중과 노출 사이의 반비례 관계는 실험과 성별 모두에 존재하는 것으로 나타났다.
- 흡수, 분포, 대사 및 배설
  - **(흡수)** 이 약의 유지 용량을 피하 주사 투여한 후 세마글루티드의 평균 항정 상태 농도는 제 3a상 임상시험 데이터를 기반으로 과체중(BMI 27kg/m^2이상 30 kg/m^2미만) 또는 비만(BMI 30kg/m^2이상)인 환자에서 약 75nmol/L였으며, 여기서 환자의 90%가 51nmol/L에서 110nmol/L 사이의 평균 농도를 보였다. 시판 의약품과 함께 투여된 이 약과 관련된 노출과 제 3a상 임상시험에서 사용된 의약품으로 얻은 노출 간에 생물학적 동등성이 확립되었다. 이 약의 항정 상태 노출은 0.25mg에서 2.4mg까지 주 1회 용량에 비례적으로 증가했다. 항정 상태 노출은 68주까지 평가된 바와 같이 시간이 지남에 따라 안정적이었다. 이 약을 복부, 허벅지 또는 상완에 피하 투여한 경우, 유사한 노출이 달성되었다. 이 약의 피하 투여 시 절대 생체이용률은 89%였다.
  - **(분포)** 과체중 및 비만 환자에 피하 투여 후 이 약의 평균 분포 용적은 약 12.4 L였다. 이 약은 혈장 알부민에 광범위하게 결합했다 (>99%).
  - **(대사/생체 내 변환)** 배설되기 전, 이 약은 펩티드 골격의 단백질 분해 절단 및 지방산 곁사슬의 순차적 베타 산화를 통해 광범위하게 대사된다. 네프릴리신 (NEP)이 이 약의 활성 대사 효소 중 하나로 확인되었다.
  - **(배설)** 이 약 관련 물질의 주요 배설 경로는 소변 및 대변을 통하는 것이다. 흡수된 용량의 약 3%가 온전한 세마글루티드로서 소변을 통해 배설되었다. 과체중(BMI 27kg/m^2 이상 30kg/m^2 미만) 또는 비만(BMI 30kg/m^2 이상) 환자의 세마글루티드 청소율은 약 0.05L/h였다. 소실 반감기가 약 1주이므로 세마글루티드는 2.4mg의 마지막 투여 후 약 7주 동안 순환 혈액 중에 존재할 것이다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 세마글루타이드가 혈당 조절 및 체중 감소와 관련된 PD 특성에 미치는 영향을 조사하기 위해, 임상약리학 프로그램에서 12 주 후 항정상태로 다수의 PD 매개변수를 평가하였다.

[3635] 제2형 당뇨 (T2D)를 동반한 시험대상자에서 ß-세포 기능에 대한 세마글루티드의 효과를 평가한 단일 기관, 무작위배정, 이중눈가림, 반복 투여 (Multiple-dose), 위약 대조, 평행군 임상시험					
1상	T2D환자 72명 건강한 환자 12명	세마글루티드 위약군	용량증가후 1.0mg씩 주1회 피하 13주 투여	일차 목적: - T2D를 동반한 시험대상자에서 항정 상태 세마글루티드가 초기	**인슐린 분비능** 정맥 내 포도당 부하 검사를 통해 측정 시, T2D 시험대상자에서 초기 및 후기 인슐린 분비기 모두에 인슐린 분비가 세마글루티드 치료 후 위약 치료 후에 비해 증가하였음.

				및 후기 인슐린 분비 반응에 대하여 미치는 영향을 평가 (정맥내 포도당 부하 검사) 이차목적: T2D 환자에서 항정상태 세마글루티드가 공복 및 식후 포도당, 인슐린, C-펩티드 및 글루카곤 농도에 미치는 영향, 인슐린 분비능(아르기닌 자극 안전성 및 내약성 평가	- $AUC_{0-10min}$;insulin ETR [95% CI]: 3.02 [2.53; 3.60] - $AUC_{10-120min}$;insulin ETR [95% CI]: 2.10 [1.86; 2.37] **2차 유효성 평가결과** ·아르기닌 자극 검사를 통해 측정 시, 세마글루티드는 위약에 비해 최대 인슐린 분비능을 증가시켰음. ·24시간 프로파일에서 세마글루티드는 식후 포도당 및 글루카곤을 감소시켰고, 위약에 비해 C-펩티드를 증가시켰음. ·β-세포 반응성은 세마글루티드 치료 후 위약에 비해 증가했으며, 치료 종료 시에는 단계별 포도당 주입 검사를 통해 측정한 건강한 시험대상자의 수치와 유사하게 근접하였음. ·세마글루티드의 PK 프로파일은 이전시험과 일치하였음. ·세마글루티드에 대해 신규 안전성 및 내약성 문제는 관찰되지 않았음.
[3684] 제2형 당뇨병 (T2D)을 동반한 시험대상자에서 저혈당 역-조절에 대한 세마글루티드의 효과를 위약과 비교하여 평가한 무작위배정, 단일 기관, 이중 눈가림, 교차 임상시험.					
1상	제2형 당뇨 환자 38명	세마글루티드 및 위약	12주 동안 주 1회 피하투여	T2D를 동반한 시험대상자에서 저혈당증 기간 동안의 글루카곤 반응에 대한 세마글루티드의 효과를 위약과 비교 평가	·글루카곤 수준의 증가를 저해하지 않았음. ·아드레날린, 노르아드레날린 및 코르티솔 수치의 증가를 약화시키는 경향을 보였지만, 성장 호르몬 수치 증가는 변화시키지 않았음. ·C- 펩티드 수치의 혈장 포도당 의존 감소를 저해하지 않았음 ·유사한 AUC_{GIR}가 유발됨. 이는 전반적으로 유사한 역 조절(counter regulation)을 시사함 ·전반적인 저혈당 증상 점수 및 저혈당 감지가 감소되었음. ·유사한 수준의 인지 기능이 감소하였음. ·세마글루티드 치료는 위약 치료에 비해 저혈당증으로부터의 회복능에 영향을 미치지 않았음.
[3685] 에너지 섭취, 식욕, 식후 포도당 및 중성 지방 대사 및 위 배출에 대한 세마글루티드의 효과를 위약과 비교 평가한 단일 기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 2-기간(13주), 교차 임상시험 (비만치료)					
1상	30명의 비만 시험대상자 (BMI:30~45kg/m2)	세마글루티드 및 위약 (교차시험)	1.0mg 주1회 피하투여	약력학	·자유로운 에너지 섭취는 세마글루티드로 치료 시, 위약 치료 시에 비해 시험대상자에서 더 낮았음. -1255.5 kJ [-1707.1; -803.9]95% CI ·공복 및 식후 식욕은 세마글루티드로 치료 시, 위약 치료 시에 비해 시험대상자에서 더 낮았다. 그러나 복합 평가변수인 전반적 식욕 점수의 식후 증가분은 치료 간에 차이가 없었음. ·섭식 조절 및 음식 갈망은 세마글루티드로 치료 시, 위약 치료 시에 비해 시험대상자에서 전반적으로 개선되었음. ·세마글루티드로 치료 시, 위약 치료 시에 비해 시험대상자에서 지방 음식에 대한 상대 선호도는 더 낮았고, 단 음식에 대한 상대 선호도는 더 높았음. ·전체 위 배출은 세마글루티드 및 위약 간에 유사했다. 그러나, 세마글루티드로 치료 시, 위약 치료 시에 비해 시험대상자에서

					식사 후 처음 한 시간 동안 위 배출의 지연이 관찰되었음. ·세마글루티드로 치료 시, 위약 치료 시에 비해 시험대상자에서 공복 및 식후 포도당 및 지질 대사가 개선되었음. ·세마글루티드에 대해 신규 안전성 및 내약성 문제는 관찰되지 않았음. ·세마글루티드가 파라세타몰(아세트아미노펜)의 흡수에 미치는 영향이 시험 3685에서 세마글루티드 1.0 mg 또는 위약으로 치료받은 시험대상자에서 식이 시험의 일부로 시험되었음. 위약과 비교하여 세마글루티드로 치료 시 시험대상자의 최대 농도가 더 낮았으며 노출(AUC0−5h)에 대한 차이는 관찰되지 않았음; 추정 치료비(세마글루티드/위약)는 Cmax 및 AUC0−5h 에 대해 각각 0.77 [0.67; 0.88]95% CI 및 0.94 [0.88; 1.01]95% CI이었음. 이는 파라세타몰의 전체 흡수가 세마글루티드의 병용 투여에 의해 임상적으로 유의한 정도로 영향을 받지 않았음.
[4455] 비만 시험대상자에서 위 배출에 대한 주 1회 세마글루티드 2.4 mg의 영향					
1상	72명 (M / F 44/28) 비만	세마글루티드 위약군	세마글루티드 s.c. 2.4mg 위약군 21주	일차 평가변수 AUC0.5h,para(h*µg/mL) 보조 이차 평가변수 AUC0.1h,para(h*µg/mL), 최대 파라세타몰 농도(Cmax,para[µg/mL]), Cmax,para까지의 시간(tmax,para[h]) 제20주에 자유식 점심식사 중 에너지 섭취(kJ) 배고픔, 만족감, 포만감, 전향적 음식 섭취, OAS의 평균 식후 평가	**일차평가변수** 20주 투여 후 세마글루티드 2.4 mg 대 위약에 대해: ·위 배출 지연은 관찰되지 않았음. AUC0.5h,para의 통계적으로 유의한 8% 증가가 관찰되었다. 제20주 체중에 대해 보정한 후, 차이는 더 이상 통계적으로 유의하지 않았음. ·AUC0.1h,para, Cmax,para 또는 tmax,para에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음. ·자유식 점심식사 중 940 kJ의 에너지 섭취에서 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었음. ·위약 대비세마글루티드 2.4 mg에서 자유식 점심식사 에너지 섭취가 35% 더 낮았음. ·OAS 사용 시 식욕 감퇴가 관찰되었다. 투여 차이는 세마글루티드 2.4 mg에 유리하게 배고픔, 만족감, 포만감, 전향적 먹이 섭취와 같은 모든 식욕 매개변수에 대해 통계적으로 유의했음. ·전반적으로, COEQ의 결과는 더 나은 식사 조절, 더 적은 배고픔, 더 적은 음식 갈망을 보였음
[4590] 과체중 또는 비만 시험대상자에서 DV3396 펜 주사기를 사용한 세마글루티드 제제 D와 PDS290 펜 주사기를 사용한 제제 B 간의 생물학적 동등성을 입증하기 위한 임상시험.					
1상	68명 (M / F 50/18) 과체중 또는 비만	세마글루티드	세마글루티드(s.c. 2.4mg : single-dose pen-injector PDS290 pen-injector (PK: semaglutide 1.0 mg)	세마글루티드 s.c. 1.0 mg 마지막 투여 후 0~168시간(제 78~85일) 혈장 농도-시간 곡선에서 2가지 평가변수를 도출한다. ·AUC0-168h, 1.0mg,SS, 세마글루티드 농도-시간 곡선하면적 ·Cmax,1.0mg,SS,	단일 용량 펜 인젝터와 함께 사용된 세마글루타이드 의약품과 세마글루타이드 2.4mg 용량 및 세마글루타이드 1.0mg 용량에 대해 PDS290 펜 주사기와 함께 사용된 세마글루타이드 의약품 간에 생물학적 동등성이 입증되었음. 세마글루타이드 2.4mg 용량 -AUC0-168h,2.4mg,SS: 추정투여비 1.0539 [1.0003; 1.1104]90%CI -Cmax,2.4mg,SS: 추정투여비 1.1556 [1.0800; 1.2365]90%CI 세마글루타이드 1.0mg 용량: -AUC0-168h,1.0mg,SS: 추정투여비 1.0357 [0.9860; 1.0879]90%CI

				최대 관찰 세마글루티드 ·농도	-Cmax,1.0mg,SS: 추정투여비 1.1014 [1.0202; 1.1891]90%CI 체중 감소에 유사한 효과를 보였음. 예상치 못한 안전성 또는 내약성 문제가 확인되지 않았음.
[4153] 당뇨병이 없는 비만 시험대상자에서 1일 1회 세마글루티드의 안전성 및 유효성 조사. 리라글루티드 3.0 mg을 활성 대조약으로 사용하는 52주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 16개군, 평행군, 다기관, 다국가 임상시험.					
2상	당뇨병이 없는 비만 시험대상자 957명 남: 338명 여: 619명	세마글루티드 리라글루티드 위약	세마글루티드 (1.0 mg/mL) s.c., 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 또는 0.4 mg 1일 1회. 리라글루티드 (6.0 mg/mL) s.c., 3.0 mg 1일 1회. 위약(각 활성 투여군에 상응) s.c., 1일 1회. 52주	체중 관리를 위한 최적의 세마글루티드 용량 조사 PK모델링	·제52주에 베이스라인 대비 용량이 증가함에 따라 체중(%) 감소가 있었음 - 세마글루티드 0.05 mg: -5.99% - 세마글루티드 0.1 mg: -8.62% - 세마글루티드 0.2 mg: -11.60% - 세마글루티드 0.3 mg: -11.17% - 세마글루티드 0.4 mg: -13.84% - 세마글루티드 0.3 mg F: -11.38% - 세마글루티드 0.4 mg F: -16.29% - 리라글루티드 3.0 mg: -7.76%, - 통합 위약군: -2.29% ·세마글루티드에 대한 새로운 안전성 결과는 관찰되지 않았음
[4373] 과체중 또는 비만 시험대상자에서 주 1회 세마글루티드 2.4 mg 투여의 효과 및 안전성 세마글루티드가 과체중 또는 비만이 있는 시험대상자에서 얼마나 잘 작용하는지 조사하는 임상시험(1단계)					
3상	비만(BMI ≥ 30 kg/m2) 또는 과체중(BMI ≥27 ~ < 30 kg/m2) 및 최소 1개의 체중 관련 동반이환이 있는 시험대상자. 1961명 남: 508명 여: 1453명	세마글루티드 위약군	세마글루티드 (3.0 mg/mL) s.c., 2.4 mg 주 1회, 또는 위약 68주	일차 평가변수 베이스라인부터 제68주까지 체중 변화(%) 제68주에 제0주 대비 ≥5% 체중 감소를 달성한 시험대상자 이차평가변수 체중 관련 평가변수, 생체표지자, 환자보고 성과지표 장기 안전성	**일차평가변수** -베이스라인에서 68주차까지의 체중 변화(%): 세마글루타이드 2.4mg 대 위약: -14.85% 대 -2.41%; ETD: -12.44%[-13.37; -11.51]95% CI ·68주차에 체중 감소 ≥5%: 86.4% 대 31.5%; OR: 11.22 [8.88; 14.19]95% CI **안전성** - 세마글루티드 2.4 mg은 전반적으로 내약성이 양호했으며, 안전성 및 내약성 프로파일은 일반적으로 GLP-1 RA 계열과 일치함.
[4374] 과체중 또는 비만 및 제2형 당뇨병이 있는 시험대상자에서 주 1회 세마글루티드 2.4 mg 투여의 효과 및 안전성. 과체중 또는 비만이 있는 제2형 당뇨병 시험대상자에서 세마글루티드가 얼마나 잘 작용하는지 조사하는 임상시험(STEP 2)					
3상	과체중 또는 비만(BMI ≥ 27 kg/m2) 및 T2D(HbA1c 7~10%)가 있는 시험대상자. 1210명 남: 594명 여: 616명	세마글루티드 위약군	세마글루티드(1.34 mg/mL) s.c., 1.0 mg 주 1회 세마글루티드 (3.0 mg/mL) s.c., 2.4 mg 주 1회 위약(두 활성 투여군 각각에 상응) s.c., 주 1회	일차 평가변수 베이스라인부터 제68주까지 체중 변화(%) 제68주에 ≥5% 체중 감소를 달성한 시험대상자 이차평가변수 체중 관련 평가변수, 생체표지자, 환자 성과지표 장기 안전성	**일차평가변수** ·베이스라인부터 68주차까지의 체중 변화(%): -9.64% vs -3.42%; ETD: -6.21%[-7.28; -5.15]95% CI ·68주차에 체중 감소 ≥5%: 68.8% vs 28.5%; OR:4.88 [3.58; 6.64]95% CI **이차평가변수** ·베이스라인부터 제68주까지 HbA1c (%): -1.60% vs -0.37%; ETD: -1.23% [-1.42; -1.05]95% CI **안전성** 세마글루티드 2.4 mg은 전반적으로 내약성이 양호했으며, 안전성 및 내약성 프로파일은 일반적으로 GLP-1 RA 계열과 일치함

- **(약물-약물 상호작용)** 비만인 시험대상자는 하나 또는 여러 동반이환(T2D 포함)을 가지고 있을 가능성이 높기 때문에 한 가지가 넘는 약물을 투여할 가능성이 높다. 생체 외 시험에서 세마글루티드가 CYP 효소를 억제 또는 유도하거나 약물 수송체를 억제할 가능성은 매우 낮은 것으로 나타났다. 다른 GLP-1 RA와 마찬가지로, 세

마글루티드는 위 배출을 지연시킬 수 있으므로 동시 투여되는 경구 약물의 흡수에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 오젬픽 프로그램에서, 잠재적 약물-약물 상호작용 평가는 위 배출에 대한 세마글루티드의 잠재적 영향을 근거로 하였다.

- **(위배출)** 세마글루티드 1.0 mg은 경구 투여 약물의 흡수에 임상적으로 관련 있는 정도로 영향을 미치지 않았다. 위 배출에 대해 세마글루티드 1.0 mg과 비교하여 세마글루티드 2.4 mg에서 위 배출의 추가 지연이 없음을 고려할 때, 세마글루티드 2.4 mg과 병용 투여 시 경구 투여 약물의 용량 조절은 필요하지 않았다.
- **(자유식 점심식사 중 에너지 섭취)** 표준화된 아침 식사 후 자유식 점심 시간 동안의 평균 에너지 섭취량은 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 통계적으로 유의하게 낮았다(표 3-3). 이는 20주차에 세마글루타이드 2.4mg과 위약 간의 치료 차이가 -940kJ로, 세마글루타이드 2.4mg을 사용할 때 에너지 섭취량이 약 35% 감소하였다.

  포만감 및 포만감의 평균 식후 등급은 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 증가한 반면, 배고픔 및 예상 음식 소비에 대한 평균 식후 등급은 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 감소하였다.
- **(섭식 조절)** 위약에 비해 세마글루타이드 2.4 mg으로 치료했을 때 피험자의 전반적인 섭식 조절이 개선되었고 음식에 대한 갈망이 더 낮았다.
- **(체중감소)** 시험 4455에서 기준선부터 치료 종료 20주차까지 세마글루타이드 2.4mg을 사용했을 때 평균 9.9%(10.4kg)의 체중 감소가 관찰되었다. 위약군에서는 0.4%(0.4kg)의 체중 감소가 있었다.

  시험 4590에서 기준선에서 치료 종료(21주차)까지의 체중 변화 대 세마글루타이드 약물 제품(단일 용량 펜 주입기) 대 3a상 임상 개발 프로그램(PDS290 펜)에서 사용된 세마글루타이드 약물 제품 -주사기)를 과체중 또는 비만인 대상에서 비교하였다. 기준선에서 21주차까지, 단일 용량 펜 인젝터 및 PDS290 펜 인젝터에서 각각 투여된 세마글루타이드에서 9.2%(8.5kg) 및 9.2%(8.7kg)의 평균 체중 감소가 관찰되었다.
- **(노출-반응 분석)** 전체 임상시험 비교에서, 임상시험 4153(1일 1회 0.05 mg~0.4 mg의 5가지 용량 수준)과 STEP 1(주 1회 2.4 mg)의 결과에 기반하여 체중 감소에 대한 노출-반응은 투여 용법과 무관한 것으로 나타났다.

  노출-반응 관계는 조사된 다른 공변량에 의해 영향을 받지 않는 것으로 보였으므로, 노출 차이, 성별, 베이스라인 HbA1c 수치는 STEP 1 및 2 전체에서 관찰된 체중 감소 차이의 기여 인자로 확인되었다. 베이스라인 HbA1c가 더 높은 시험대상자는 베이스라인 HbA1c가 낮은 시험대상자보다 체중 감소가 더 낮은 것으로 나타났다. 그러나, 세마글루티드 2.4 mg과 연관된 농도 범위 전체에서 일관적인 체중 감소 반응이 관찰되었으므로, 성별 및/또는 베이스라인 HbA1c를 근거로 한 용량 조절은 필요하지 않았다.

  위장관 AE는 AE 보고에 대해 관찰된 용량-반응 및 사례의 빈도로 인해 노출-반응 분석을 위한 사례로 선택되었다.

  연령, BMI, 인종, 민족 및 혈당 상태, 체중 및 신장 기능의 하위 그룹에 걸쳐 위장 부작용, 메스꺼움 또는 구토를 보고한 피험자의 비율이 비슷하였다. 남성 피험자에 비해 여성 피험자의 더 높은 비율이 노출 범위에 걸쳐 이러한 사건을 보고하였다. 이것은 위약 그룹에서도 분명하였다.

  전반적으로 위장관계 이상반응, 특히 메스꺼움이나 구토를 보고한 피험자의 비율은 세마글루타이드 노출이 증가함에 따라 미미하게 증가했으며, 세마글루타이드 2.4mg에 대해 연구된 노출 범위에서 거의 일정하도록 안정 상태에 있는 것으로 나타났다.
- **(Missed dose)** 세마글루티드 2.4mg의 지연된 투여 결과는 STEP 1의 데이터를 기반으로 하는 3a상 집단 PK 분석을 사용하여 평가되었다. 예정된 세마글루타이드 2.4mg 용량의 투여를 5일 연기하면 다음 최저 농도가 46% 감소하고 후속 최대 농도가 12% 증가할 것으로 예측되었다. 지연 복용량(그림 3-14). 이러한 예측에 따르면 증가된 최대 농도는 3회 투여 간격 내에서 정상으로 돌아왔다.
- **(면역원성)** 면역원성 위험 인자, 분석 전략, 분석 방법 및 임상 시험에서 면역원성에 대한 결과를 포함하여 체중 관리를 위한 세마글루타이드 2.4mg의 개발에 사용된 면역원성 프로그램에서 치료에 의해 유발된 항-세마글루타이드 항체를 가진 피험자의 비율은 낮았다.

  항-세마글루타이드 항체의 발달은 세마글루타이드 PK에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났습니다.

  결론적으로, 세마글루타이드 2.4mg으로 치료했을 때 항약물 항체의 발생은 드물게 일어났고(피험자의 2.9%에서), 반응은 세마글루타이드 PK에 영향을 미치는 것으로 보이지 않았다.

- **(결론)** 최대 2.4mg 용량에서 세마글루타이드의 임상 약리학 특성을 조사하기 위해 세마글루타이드 체중 관리 개발 프로그램의 일환으로 3건의 임상 약리학 시험(1건의 약력학 시험 및 2건의 생물학적 동등성 시험)이 수행되었습니다. 또한 1개의 2상 시험과 2개의 3a상 시험에 희소 PK 샘플링이 포함되었다.

  S세마글루타이드는 s.c. 후 1-3일의 최대 농도까지 중앙값(tmax)으로 주 1회 투여와 양립할 수 있는 PK 특성을 가지고 있었다. 약 1주일의 주입 및 제거 반감기($t_{½}$). 세마글루타이드에 대한 장기간 노출은 부분적으로 혈장 알부민에 대한 광범위한 결합(>99%)의 결과이며, 그 결과 신장 청소율이 감소하고 대사 분해로부터 보호되었다. 또한, semaglutide는 DPP-4 효소에 의한 분해에 대해 안정화됩니다. Semaglutide 노출은 용량에 비례하여 증가하는 것으로 나타났다.

  배설 전에 세마글루타이드는 펩타이드 백본의 단백질 분해 절단과 지방산 측쇄의 순차적 베타 산화를 통해 대사되었다. 복용량의 약 3%가 온전한 세마글루타이드로 소변으로 배설되었다.

  경증에서 중증의 신장애가 있는 피험자(투석 중인 피험자 포함)와 경증에서 중증의 간 손상이 있는 피험자에서 세마글루타이드 약동학은 임상적으로 적절한 정도로 영향을 받지 않았다.

  체중은 세마글루타이드 노출에 대한 중요성으로 평가된 유일한 내재적 요인이며, 체중이 증가하면 노출이 감소하였다. 그러나 모든 환자는 성별, 연령, 인종, 체중, 신장애 또는 간장애에 관계없이 권장용량에 따라 투여해야 한다. 또한 주사 부위(허벅지, 복부 및 상완)를 바꿔서 사용할 수 있다.

  세마글루타이드는 위 배출을 지연시킬 가능성이 있으며, 이는 병용 투여되는 경구 의약품의 흡수에 영향을 미칠 수 있습니다. 세마글루타이드와 약물-약물 상호작용 시험에서 시험한 경구 화합물 사이에는 임상적으로 관련된 약물-약물 상호작용이 관찰되지 않았으므로, 경구 투여되는 병용 약물에 대해 용량 조절이 필요하지 않았다.

  세마글루타이드 치료는 인슐린 분비를 포함한 베타 세포 기능의 여러 측면을 개선하고 공복 및 식후 글루카곤 농도를 모두 감소시켜 공복 및 식후 혈당을 모두 포도당 의존적 방식으로 낮췄다. 식후 혈당 강하의 기전은 또한 위 배출의 지연을 포함하였다.

  세마글루타이드로 관찰된 체중 감소는 주로 지방 조직에서 발생합니다. 체중 감소의 메커니즘은 공복 상태와 식후 상태 모두에서 식욕 감소를 포함하여 일일 에너지 섭취량을 낮췄다. 또한 세마글루타이드는 위약에 비해 섭식 조절을 개선하고 음식에 대한 갈망을 줄이며 고지방 음식에 대한 선호도를 줄입니다. 세마글루타이드가 에너지 소비를 증가시킨다는 증거는 없었다.

  1.5mg까지의 용량에서 세마글루타이드에서 QTc 간격 연장 및 노출-QTc 관계는 관찰되지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 환자수	투여용량 투여기간	평가항목	결과
2상	NN9536-4153	1일 1회 세마글루타이드의 안전성 및 유효성을 조사하는 활성 대조약으로 리라글루티드 3.0 mg을 이용한 무작위배정(6:1 활성:위약), 이중 눈가림, 위약대조, 16개군, 평행군, 다기관, 다국가 임상시험	당뇨병이 없는 비만 시험대상자 957명 남: 338명 여: 619명	세마글루티드(1.0 mg/mL) s.c., 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 또는 0.4 mg 1일 1회. 리라글루티드(6.0 mg/mL) s.c., 3.0 mg 1일 1회. 위약(각 활성 투여군에 상응) s.c., 1일 1회. 52주	체중 관리를 위한 최적의 세마글루티드 용량 조사 PK모델링	제52주에 베이스라인 대비 용량이 증가함에 따라 체중(%) 감소가 있었음 세마글루티드 0.05 mg: -5.99% 세마글루티드 0.1 mg: -8.62% 세마글루티드 0.2 mg: -11.60% 세마글루티드 0.3 mg: -11.17% 세마글루티드 0.4 mg: -13.84% 세마글루티드 0.3 mg F: -11.38% 세마글루티드 0.4 mg F: －16.29% 리라글루티드 3.0 mg: －7.76%, 통합 위약군: -2.29% 세마글루티드에 대한 새로운 안전성 결과는 관찰되지 않았음

3a상	STEP 1 (NN9536-4373)	저칼로리 식이요법과 신체 활동 증가에 대한 보조제로서 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회 대 위약의 효과와 안전성을 평가하는 무작위 배정(2:1), 이중눈가림, 위약 대조, 2개군, 평행군, 다기관, 다국가 임상시험	비만(BMI ≥ 30 kg/m2) 또는 과체중 (BMI ≥27 ~ <30 kg/m2) 및 최소 1개의 체중 관련 동반이환이 있는 시험대상자. 1961명 남: 508명 여: 1453명	세마글루티드(3.0 mg/mL) s.c., 2.4 mg 주 1회, 또는 위약 68주	일차 평가변수 베이스라인부터 제68주까지 체중 변화(%) 제68주에 제0주 대비 ≥5% 체중 감소를 달성한 시험대상자 이차평가변수 체중 관련 평가변수, 생체표지자, 환자보고 성과지표 장기 안전성	일차평가변수 -베이스라인에서 68주차까지의 체중 변화(%): 세마글루타이드 2.4mg 대 위약: -14.85% 대 -2.41%; ETD: -12.44%[-13.37; -11.51]95% CI ·68주차에 체중 감소 ≥5%: 86.4% 대 31.5%; OR: 11.22 [8.88; 14.19]95% CI 안전성 - 세마글루티드 2.4 mg은 전반적으로 내약성이 양호했으며, 안전성 및 내약성 프로파일은 일반적으로 GLP-1 RA 계열과 일치함.
	STEP 2 (NN9536-4374)	저칼로리 식이요법과 신체 활동 증가에 대한 보조제로서 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회 대 위약의 효과와 안전성을 평가하는 무작위배정(1:1:1), 이중 눈가림, 이중 위약, 위약대조, 다기관, 다국가 임상시험.	과체중 또는 비만(BMI ≥ 27 kg/m2) 및 T2D(HbA1c 7~10%)가 있는 시험대상자. 1210명 남: 594명 여: 616명	세마글루티드 (1.34 mg/mL) s.c., 1.0 mg 주 1회 세마글루티드 (3.0 mg/mL) s.c., 2.4 mg 주 1회 위약(두 활성 투여군 각각에 상응) s.c., 주 1회 68주	일차 평가변수 베이스라인부터 제68주까지 체중 변화(%) 제68주에 ≥5% 체중 감소를 달성한 시험대상자 이차평가변수 체중 관련 평가변수, 생체표지자, 환자 성과지표 장기 안전성	일차평가변수 ·베이스라인부터 68주차까지의 체중 변화(%): -9.64% vs -3.42%; ETD: -6.21%[-7.28; -5.15]95% CI ·68주차에 체중 감소 ≥5%: 68.8% vs 28.5%; OR:4.88 [3.58; 6.64]95% CI 이차평가변수 ·베이스라인부터 제68주까지 HbA1c (%): -1.60% vs -0.37%; ETD: -1.23% [-1.42; -1.05]95% CI 안전성 세마글루티드 2.4 mg은 전반적으로 내약성이 양호했으며, 안전성 및 내약성 프로파일은 일반적으로 GLP-1 RA 계열과 일치함
	STEP 3 (NN9536-4375)	집중 행동 요법에 대한 보조제로서 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회 대 위약의 효과 및 안전성을 평가하는 무작위배정(2:1), 이중 눈가림, 위약대조, 2개군, 평행군, 다기관 임상시험.	비만(BMI ≥ 30 kg/m2) 또는 과체중 (BMI ≥27 ~ <30 kg/m2) 및 최소 1개의 체중 관련 동반이환이 있는 시험대상자. 611명 남: 116명 여: 495명	세마글루티드(3.0 mg/mL; 투여의 마지막 8주 동안 3.2 mg/mL) s.c., 2.4 mg 주 1회, 또는 위약 68주	일차 평가변수 베이스라인부터 제68주까지 체중 변화(%) 제68주에 제0주 대비 ≥5% 체중 감소를 달성한 시험대상자 이차평가변수 체중 관련 평가변수, 생체표지자, 환자보고 성과지표 장기 안전성	일차평가변수 ·베이스라인부터 68주차까지의 체중 변화(%): -15.97% 대 -5.70%; ETD: -10.27% [-11.97; -8.57]95% CI ·68주차에 체중 감소 ≥5%: 86.6% 대 47.6%; OR: 6.11 [4.04; 9.26]95%CI 이차평가변수 세마글루티드 2.4 mg은 5%, 10%, 15% 체중 감소 반응자를 포함한 체중(-15.97% 대 -5.7%; ETD: -10.27%[-11.97; -8.57]95% CI), 허리둘레, 수축기 혈압과 관련하여 위약보다 우월하였음 안전성 안전성 및 내약성은 일반적 GLP-1 RA 계열과 일치하였음
	STEP 4 (NN9536-4376)	준비기간 동안 목표 용량에 도달한 시험대상자를 대상으로 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회 대 위약의 효과 및 안전성을 평가하는 무작위배정(2:1), 이중 눈가림, 위약대조, 2개군, 다기관, 다국가 참여 중단 임상시험.	무작위배정 시 2.4 mg의 유지 용량에 도달한 비만 (BMI ≥30 kg/m2) 또는 과체중(BMI ≥27 ~ <30 kg/m2) 및 최소 1개의 체중 관련 동반이환이 있는 시험대상자. 803명 남: 169명 여: 634명	세마글루티드(3.0 mg/mL) s.c., 2.4 mg 주 1회, 또는 위약 68주	일차 평가변수 무작위배정(제20주)부터 제68주까지 체중 변화(%) 이차평가변수 무작위배정(제20주)부터 제68주까지 허리둘레, 수축기 혈압, 신체 기능 점수의 변화(약식-36[SF-36]으로 평가) 안전성	일차평가변수 ·베이스라인(제20주)부터 제68주까지 체중 변화(%) -7.88% 대 6.87%; ETD: -14.75% [-16.00; -13.50]95% CI 이차평가변수 ·세마글루티드 2.4 mg은 베이스라인(제20주)부터 제68주까지 체중, 허리둘레, 수축기 혈압, SF-36 신체 기능의 변화에서 위약보다 우월하였음 안전성 ·안전성 및 내약성은 체중 관리를 위한 세마글루티드에 대한 제2상 자료(임상시험 NN9546-4153) 및 일반적 GLP-1 RA 계열과 일치하였음

	NN9535-3744	무작위배정(1:1:1:1), 이중 눈가림, 평행군, 다국가, 다기관, 4개군 임상시험; 세마글루티드의 심혈관 및 기타 장기 결과를 평가하기 위한 위약 대조	높은 심혈관 질환의 위험이 있는 T2D 3297명 남: 2002명 여: 1295명	세마글루티드 (1.34 mg/mL) s.c., 0.5 mg 및 1.0 mg 주 1회. 위약(각 2개의 활성 투여군에 상응) s.c., 주 1회. 104주		·세마글루티드는 MACE에 대한 유익한 치료 효과를 보였음 비치명적 MI (HR: 0.74 [0.51; 1.08]95%CI, p=0.1194) 비치명적 뇌졸중 (HR: 0.61 [0.38; 0.99]95% CI, p=0.0438) CV 사망 발생은 세마글루티드와 위약 간에 유사하였다(HR: 0.98 [0.65; 1.48]95%CI, p=0.9181) ·104주 치료 기간 동안, 세마글루티드는 대체로 안전하였고, 내약성이 우수하였음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[NN9536-4153] 당뇨병이 없는 비만 시험대상자에서 1일 1회 세마글루티드의 안전성 및 유효성 조사

- **목적**

(1차) 당뇨병이 없는 비만 시험대상자에서 52주 후 체중 감소를 유도하고 유지하는 데 있어 5가지 용량의 1일 1회 세마글루티드 대 위약에 대한 용량-반응을 평가 및 비교한다.

(2차) 당뇨병이 없는 비만 시험대상자에서 52주 후 체중 감소를 유도하고 유지하는 데 있어 1일 1회 세마글루티드 대 1일 1회 리라글루티드 3.0 mg의 영향을 비교한다.

다음에 대한 1일 1회 세마글루티드 대 위약 및 1일 1회 리라글루티드 3.0 mg의 영향을 비교한다.

- 포도당 대사
- 심혈관 위험 인자
- 항고혈압 및 지질강하 치료의 변화
- 식이요법 상담 준수
- 환자 보고 체중 관련 삶의 질(QoL) 및 전반적 건강 상태

당뇨병이 없는 비만 시험대상자에서 1일 1회 세마글루티드의 5가지 용량 수준과 위약 및 1일 1회 리라글루티드 3.0 mg의 안전성 및 내약성을 비교한다.

당뇨병이 없는 비만 시험대상자에서 52주 후 1일 1회 세마글루티드의 2가지 용량 수준에서 2주마다 용량 증량의 영향을 4주마다 용량 증량의 영향과 비교한다.

당뇨병이 없는 비만 시험대상자에서 1일 1회 세마글루티드의 2가지 용량 수준에서 2주마다 용량 증량의 내약성을 4주마다 용량 증량의 내약성과 비교한다.

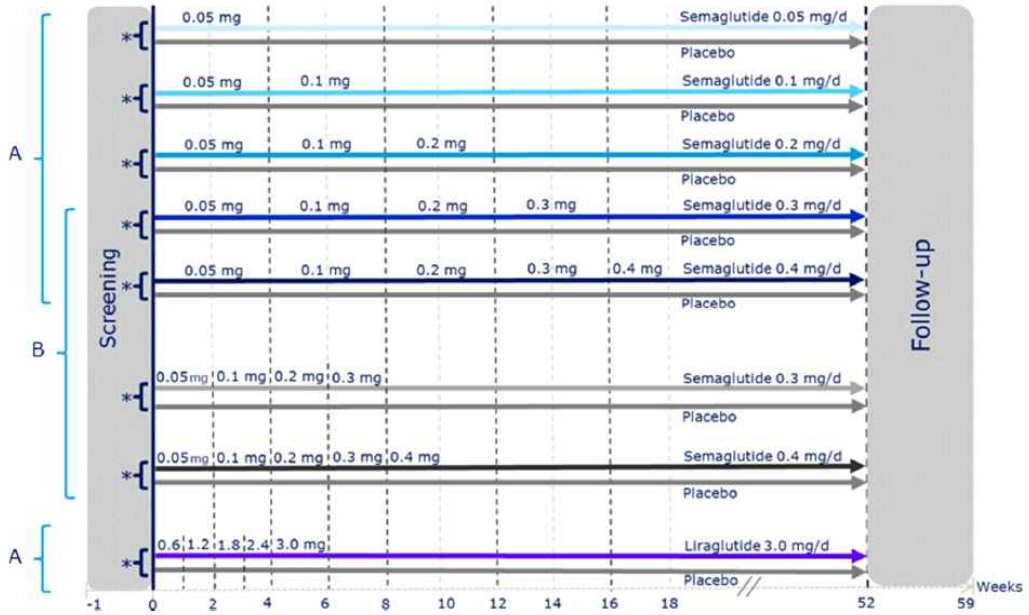
52주 후 체중 감소를 예측하는 조기 반응자를 식별하기 위한 기준을 조사한다.

- **임상시험 대상자**

- 비만 및 당뇨병이 없는 총 1336명의 성인 시험대상자가 스크리닝을 위해 계획되었고 최대 963명의 시험대상자가 무작위배정될 계획이었다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

- 세마글루티드(1.0 mg/mL) s.c., 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 또는 0.4 mg. 1일 1회.
- 리라글루티드(6.0 mg/mL) s.c., 3.0 mg 1일 1회.
- 위약(각 활성 투여군에 상응) s.c., 1일 1회.
- 52주



- **평가변수**

  - **(일차 유효성 평가변수)** 베이스라인 대비 제52주에 체중의 상대적 변화(%)

  - **(주요 보조 이차 유효성 평가변수)**

    · 제52주에 베이스라인 체중의 ≥5% 체중 감소를 보인 시험대상자 비율(%)

    · 제52주에 베이스라인 체중의 ≥10% 체중 감소를 보인 시험대상자 비율(%)

    · 베이스라인 대비 제52주까지 체중의 변화(kg)

    · 베이스라인 대비 제52주까지 HbA1c의 변화

    · 베이스라인 대비 제52주까지 FPG의 변화

- **결과**

(유효성결과)

- 베이스라인 대비 제52주에 체중의 상대적 변화(%)

· 전반적으로, 제52주에 베이스라인 대비 용량이 증가함에 따라 체중(%) 감소가 있었다. 위약에 대한 우월성이 입증되었다.

표 2-5 제 52 주에 베이스라인 대비 체중 변화(%) - 확증적 일차 통계 분석 - 제 2 상 용량 확인 시험 4153

	FAS	N	Est.	SE	95% CI	p-value
Change from baseline (%) at week 52						
Sema 0.05 mg	103	92	-5.99	0.85		
Sema 0.1 mg	102	96	-8.62	0.84		
Sema 0.2 mg	103	94	-11.60	0.85		
Sema 0.3 mg	103	95	-11.17	0.85		
Sema 0.4 mg	102	100	-13.84	0.83		
Placebo Pool	136	123	-2.29	0.74		
Treatment difference (%-point)						
Sema 0.05 mg - Placebo Pool			-3.70	1.13	[-6.55;-0.85]	0.0055
Sema 0.1 mg - Placebo Pool			-6.32	1.12	[-9.16;-3.49]	<.0001
Sema 0.2 mg - Placebo Pool			-9.31	1.12	[-12.15;-6.46]	<.0001
Sema 0.3 mg - Placebo Pool			-8.88	1.12	[-11.72;-6.03]	<.0001
Sema 0.4 mg - Placebo Pool			-11.55	1.12	[-14.38;-8.72]	<.0001

- 주요 보조 이차 평가변수 - 체중 감소 매개변수

· 제52주에 ≥5%의 체중 감소를 달성하는 시험대상자의 비율은 세마글루티드 용량이 증가함에 따라 증가했으며, 그 범위는 53.50%(세마글루티드 0.05 mg)~82.52%(세마글루티드 0.4 mg)였다. ≥5%의 체중 감소를 달성할 확률은 통합 위약군에 비해 모든 세마글루티드 용량 수준에서 유의하게 더 컸다.

· ≥5%의 체중 감소를 달성할 확률은 리라글루티드 3.0 mg에 비해 ≥0.3 mg의 세마글루티드 용량 수준에서 유의하게 더 높았다.

· 제52주에 ≥10%의 체중 감소를 달성하는 시험대상자의 비율은 세마글루티드 용량이 증가함에 따라 증가했으며, 그 범위는 18.94%(세마글루티드 0.05 mg)~64.61%(세마글루티드 0.4 mg)였다. ≥10%의 체중 감소를 달성할 확률은 통합 위약군에 비해 세마글루티드 >0.1 mg의 용량 수준에서 유의하게 더 컸다.

· ≥10%의 체중 감소를 달성할 확률은 리라글루티드 3.0 mg과 비교해 ≥0.3 mg의 세마글루티드 용량 수준에서 유의하게 더 높았다.

· 베이스라인부터 제52주까지 세마글루티드에 대해 추정 체중(kg)의 용량 의존적 감소가 관찰되었다.

- 주요 보조 이차 평가변수 - 포도당 대사

· 모든 세마글루티드 용량 수준(세마글루티드 0.05 mg의 -0.13%부터 세마글루티드 0.4 mg의 -0.29%까지 범위)과 리라글루티드 3.0 mg군(-0.21%)에서 베이스라인부터 제52주까지 세마글루티드에 대한 추정 HbA1c의 용량 의존적 감소가 관찰되었다.

· 모든 세마글루티드 용량 수준과 리라글루티드 3.0 mg군에서 베이스라인부터 제52주까지 세마글루티드에 대한 추정 FPG의 용량 의존적 감소가 관찰되었다.

(안전성 결과)

- 세마글루티드에 대한 새로운 안전성 결과는 관찰되지 않았으며, 내약성 및 안전성 프로파일은 일반적 GLP-1 RA 계열에 대한 이전 결과와 전반적으로 일치했다. AE, GI AE, AE로 인한 중단, 담낭 장애의 빈도는 세마글루티드 용량이 증가함에 따라 증가했다. 리라글루티드 3.0 mg에 비해 세마글루티드 0.4 mg군에서 GI AE 및 투여 중단을 초래한 AE의 빈도가 더 높은 것으로 관찰되었으며, 그 외에는 리라글루티드 3.0 mg과 비교하여 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았다.

- **결론**

· 당뇨병이 없는 비만 시험대상자에서 52주 후 체중 감소를 확인한 결과 위약과 비교하여 세마글루티드 용량 비례적으로 유의한 체중 감소를 확인하였다.

· 세마글루티드에 대한 새로운 안전성 결과는 관찰되지 않았으며, 내약성 및 안전성 프로파일은 일반적 GLP-1 RA 계열에 대한 이전 결과와 전반적으로 일치하였다.

STEP 1 (NN9536-4373) 과체중 또는 비만 시험대상자에서 주 1회 세마글루티드 2.4 mg 투여의 효과 및 안전성 조사

- **목적**

(일차 목적)

- 과체중 또는 비만이 있는 시험대상자에서 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가에 대한 보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 대 위약이 체중에 미치는 영향을 비교한다.

(이차 목적)

- 과체중 또는 비만이 있는 시험대상자에서 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가에 대한 보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 대 위약이 다음에 미치는 영향을 비교한다.
- 심혈관 위험 인자
- 임상 결과 평가(COA)
- 포도당 대사
- 체중과 관련된 기타 요인
- 과체중 또는 비만이 있는 시험대상자에서 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가에 대한 보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 대 위약의 안전성 및 내약성을 비교한다.

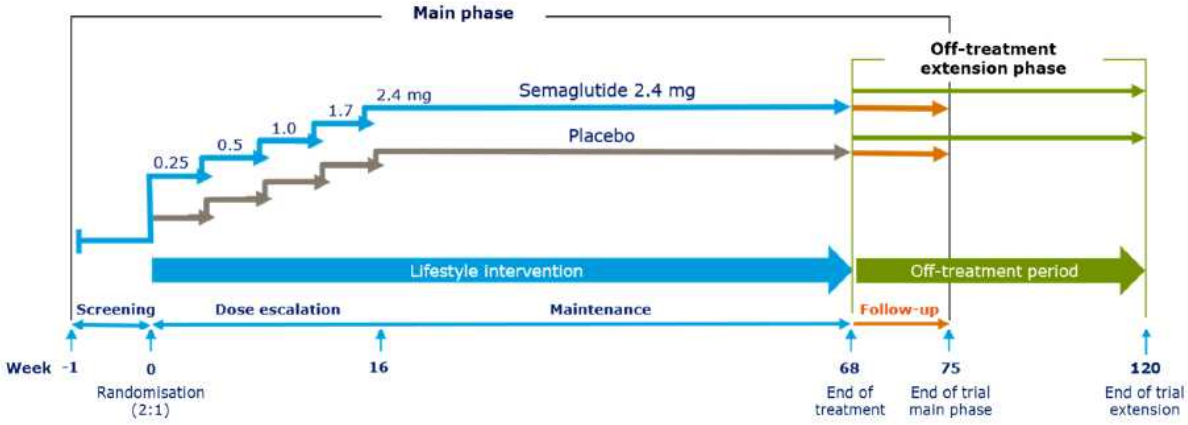
- **대상환자 및 환자수**

- 비만(BMI ≥30 kg/m2) 또는 과체중(BMI ≥27 ~ <30 kg/m2) 및 최소 1개의 체중 관련 동반이환이 있는 시

험대상자. 총 1950명의 시험대상자가 무작위배정을 위해 계획되었으며, 2303명이 스크리닝되었고 1961명이 무작위배정되어 노출되었다. 총 94.3%의 시험대상자가 임상시험을 완료하였다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

- 세마글루티드(3.0 mg/mL) s.c., 2.4 mg 주 1회, 또는 위약
- 68주



- **유효성 평가변수**

(일차 유효성 평가변수)

- 제0주 베이스라인부터 제68주까지 체중 변화(%)
- 68주 후 제0주 베이스라인 대비 ≥5%의 체중 감소를 달성하는 시험대상자

(이차 유효성 평가변수)

- 68주 후 다음을 달성하는 시험대상자:
- 제0주에 베이스라인 대비 ≥10%의 체중 감소
- 제0주에 베이스라인 대비 ≥15%의 체중 감소
- 제0주 베이스라인부터 제68주까지 허리둘레, 수축기 혈압, 신체 기능 점수(약식-36[SF-36]으로 평가) 및 신체 기능 영역(5-항목) 점수(삶의 질-약식 임상시험 버전[IWQoL-Lite-CT]으로 평가)의 변화

- **결과**

(유효성결과)

- 세마글루타이드 2.4mg 대 위약의 우월성은 일차 평가변수에 대해 확인되었다.
- 베이스라인부터 68주차까지의 체중 변화(%):
  · 14.85% 대 -2.41%; ETD: -12.44%[-13.37; -11.51]95% CI
- 68주차에 체중 감소 ≥5%:
  · 86.4% 대 31.5%; OR: 11.22 [8.88; 14.19]95% CI
- 베이스라인부터 68주차까지의 체중 관련 이차 평가변수에 대한 결과도 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg이 우월하였다.
  · 체중 감소 ≥10%: 69.1% 대 12.0%; OR: 14.68 [11.08; 19.44]95% CI
  · 체중 감소 ≥15%: 50.5% 대 4.9%; OR: 19.26 [12.89; 28.76]95% CI
- 더 많은 비율의 피험자들이 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg을 사용하여 사전 정의된 범주별 체중 감소 ≥ 20%를 달성하였다.
  · ≥20%: 32.0% 대 1.7%; OR: 26.89 [14.18; 50.96]95% CI
- 평균 허리둘레 감소는 위약 대비 세마글루타이드 2.4mg에서 더 우수하였다.
  · -13.54 cm 대 -4.13 cm; ETD: -9.42cm[-10.30; -8.53]95% CI

- 평균 체중(kg)의 감소는 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 더 컸다.
- 평균 BMI의 감소는 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 더 컸다.
- 베이스라인부터 68주차까지 모든 체성분 평가변수에서 위약 대비 세마글루타이드 2.4mg의 개선이 확인되었다.
  · 총 체지방(%): -3.48% 대 -0.19%; ETD: -3.29%[-4.94; -1.65]95% CI
  · 제지방량(%): 3.04% 대 0.09%; ETD: 2.94%[1.40; 4.49]95% CI
  · 내장 지방량(%): -1.99% 대 -0.01%; ETD: -1.98%[-3.69; -0.27]95% CI
- 세마글루타이드 2.4mg에 의한 체중 감소는 제지방보다 체지방 감소가 더 많이 동반되어 체성분이 개선되었다.

(심혈관 위험 인자)

- 베이스라인부터 68주차까지 평균 수축기 혈압의 감소는 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 더 우수하였다.
  · -6.16 mmHg 대 -1.06 mmHg; ETD: -5.10mmHg [-6.34; -3.87]95% CI
- 세마글루타이드 2.4mg을 사용한 치료는 기준선에서 68주까지 확장기 혈압의 감소를 가져왔고 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg의 감소가 더 컸다.
  · -2.83 mmHg 대 -0.42 mmHg; ETD: -2.41mmHg [-3.25; -1.57]95% CI
- 베이스라인부터 68주까지 세마글루타이드 2.4mg 대 위약에 유리한 효과가 모든 공복 혈액 지질 및 심혈관 위험 관련 바이오마커(CRP 및 PAI-1 활성)에서 나타났다.

(임상 결과 평가)

- 전반적으로 기준선부터 68주차까지 세마글루타이드 2.4mg 대 위약의 우월성은 설문 기반 PRO, SF-36 및 IWQOL-Lite-CT에서 입증되었다.
  · SF-36: 2.21 대 0.41; ETD 1.80 [1.18; 2.42]95% CI
  · IWQOL-Lite-CT: 14.67 대 5.25; ETD 9.43 [7.50; 11.35]95% CI
- 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg을 사용하여 SF-36 신체 기능 및 IWQOL-Lite-CT 신체 기능에 대한 반응 역치에 도달한 대상자의 비율이 더 많았다.
  · SF-36 신체 기능에서 최소 4.3점 증가: 26.6% 대 17.1%; OR 2.11[1.53; 2.91]95% CI
  · IWQOL-Lite-CT 신체 기능에서 최소 20점 증가: 39.6% 대 25.6%; OR 2.46 [1.90; 3.18]95% CI

(안전성 결과)

- 세마글루티드 2.4 mg은 전반적으로 내약성이 양호했으며, 안전성 및 내약성 프로파일은 일반적으로 GLP-1 RA 계열과 일치했다.

• 결론

- STEP 1은 표준 체중 감소임상시험으로, 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 현저한 체중, 허리둘레, 수축기 혈압 감소 및 신체기능 개선을 보였다.
- 결론적으로 비만환자에 있어서 세마글루티드 2.4 mg에 의한 체중감소는 지방량 감소, 이보다 적게는 제지방량 감소로 인한 것이었으며, 이는 투여 종료시 체성분의 전반적 개선에 의한 것으로 판단되었다.
- 세마글루티드 2.4 mg은 전반적으로 내약성이 양호했으며, 안전성 및 내약성 프로파일은 일반적으로 GLP-1 RA 계열과 일치하였음. 새로운 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

STEP 2 (NN9536-4374) 과체중 또는 비만 및 제2형 당뇨병이 있는 시험대상자에서 주 1회 세마글루티드 2.4 mg 투여의 효과 및 안전성 조사

• 목적

(일차 목적)

- 과체중 또는 비만 및 T2D가 있는 시험대상자에서 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가에 대한보조요법으로 주 1

회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 대 위약이 체중에 미치는 영향을 비교한다.

(이차 목적)

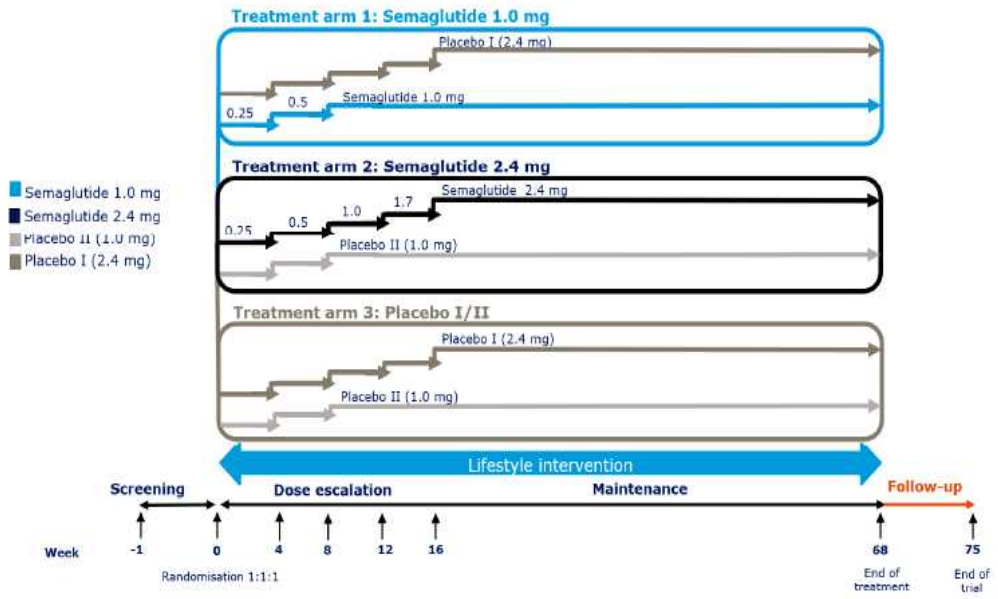
- 과체중 또는 비만 및 T2D가 있는 시험대상자에서 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가에 대한보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 대 위약이 다음에 미치는 영향을 비교한다.
  · CV 위험 인자
  · 임상 결과 평가(COA)
  · 혈당 조절
- 과체중 또는 비만 및 T2D가 있는 시험대상자에서 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가에 대한보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 대 주 1회 세마글루티드 s.c. 1.0 mg이 다음에 미치는 영향을 비교한다.
  · 체중
  · 심혈관 위험 인자
  · 임상 결과 평가(COA)
  · 혈당 조절
- 과체중 또는 비만 및 T2D가 있는 시험대상자에서 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가에 대한보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 1.0 mg 대 위약이 혈당 조절에 미치는 영향을 비교한다.
- 과체중 또는 비만 및 T2D가 있는 시험대상자에서 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가에 대한보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 대 위약의 안전성 및 내약성을 비교한다.

• **대상환자 및 환자수**

- 과체중 또는 비만(BMI ≥27 kg/m2) 및 T2D(HbA1c 7~10%)가 있는 시험대상자. 총 1200명의 시험대상자가 무작위배정을 위해 계획되었다. 1595명의 시험대상자가 스크리닝되었고, 1210명의 시험대상자가 무작위배정되었으며, 1207명이 임상시험용 의약품에 노출되었다. 총 96.2%의 시험대상자가 임상시험을 완료하였다.

• **투여약물/투여용량/투여기간**

- 세마글루티드(1.34 mg/mL) s.c., 1.0 mg 주 1회 세마글루티드(3.0 mg/mL) s.c., 2.4 mg 주 1회 위약(두 활성 투여군 각각에 상응) s.c., 주 1회
- 68주



• **유효성 평가변수**

(일차 유효성 평가변수)

- 베이스라인부터 제68주까지 체중 변화(%)

- 68주 후 베이스라인 대비 ≥5%의 체중 감소를 달성하는 시험대상자

(이차 유효성 평가변수)

- 68주 후 다음을 달성하는 시험대상자:
  · 베이스라인(제0주) 대비 ≥10%의 체중 감소
  · 베이스라인(제0주) 대비 ≥15%의 체중 감소
- 베이스라인(제0주)부터 제68주까지 허리둘레, HbA1c, 수축기 혈압, 신체 기능 점수(약식-36[SF-36]으로 평가) 및 신체 기능 영역(5-항목) 점수(체중이 삶의 질에 미치는 영향-약식 임상시험 버전[IWQoL-Lite-CT]으로 평가)의 변화

• 결과

(유효성결과)

제68주에 체중 변화(%) 및 체중 감소 ≥5% (semaglutide 2.4 mg vs placebo) - 일차 평가변수

- 베이스라인부터 제68주까지 체중 변화(%) 및 제68주에 ≥5% 체중 감소에서 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 확인되었다.
- 베이스라인부터 68주차까지의 체중 변화(%):
  · -9.64% vs -3.42%; ETD: -6.21%[-7.28; -5.15]95% CI
- 68주차에 체중 감소 ≥5%:
  · 68.8% vs 28.5%; odds ratio:4.88 [3.58; 6.64]95% CI

체중과 관련된 기타 유효성 평가변수(semaglutide 2.4 mg vs placebo) - 확증적 이차 평가변수

- 베이스라인부터 68주차까지의 체중 관련 이차 평가변수에 대한 결과도 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg이 우월하였다.
  · ≥10%: 45.6% vs 8.2%; odds ratio: 7.41 [4.89; 11.24]95% CI
  · ≥15%: 25.8% vs 3.2%; odds ratio: 7.65 [4.11; 14.22]95% CI
- 더 많은 비율의 피험자들이 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg을 사용하여 사전 정의된 범주별 체중 감소 ≥20%를 달성하였다.
  · ≥20%: 13.1% vs 1.6%; odds ratio: 6.84 [2.86; 16.33]95% CI
- 평균 허리둘레 감소는 위약 대비 세마글루타이드 2.4mg에서 더 우수하였다.
  · -9.40 cm vs -4.52 cm; ETD: -4.88 cm [-5.97; -3.79]95% CI
- 평균 체중(kg)의 감소는 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 더 컸다.
  · -9.67 kg vs -3.54 kg; ETD: -6.12 kg [-7.21; -5.04]95% CI
- 평균 BMI의 감소는 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 더 컸다.
  · -3.51 kg/m2 vs -1.25 kg/m2; ETD: .2.26 kg/m2 [-2.63; -1.88]95% CI

제68주에 체중 변화(%) 및 체중 감소 ≥5% (semaglutide 2.4 mg vs semaglutide 1.0 mg)

- 베이스라인부터 제68주까지 체중 변화(%) 및 제68주에 ≥5% 체중 감소에서 세마글루티드 1.0 mg 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 확인되었다.
  · Body weight change (%) from baseline to week 68: -9.64% vs -6.99%; ETD: -2.65%[-3.66; -1.64]95% CI

체중과 관련된 기타 유효성 평가변수(emaglutide 2.4 mg vs semaglutide 1.0 mg)

- 더 많은 비율의 피험자들이 세마글루타이드 1.0mg에 비해 세마글루타이드 2.4mg을 사용하여 사전 정의된 범주별 체중 감소 ≥5%, ≥10%, ≥15% and ≥20%를 달성하였다.
  · ≥5%: 68.8% vs 57.1%; odds ratio: 1.62 [1.21; 2.18]95% CI
  · ≥10%: 45.6% vs 28.7%; odds ratio: 2.07 [1.53; 2.80]95% CI
  · ≥15%: 25.8% vs 13.7%; odds ratio: 2.17 [1.50; 3.15]95% CI

· ≥20%: 13.1% vs 4.7%; odds ratios: 2.83 [1.64; 4.90]95% CI

- 평균 허리둘레 감소는 세마글루타이드 1.0mg 대비 세마글루타이드 2.4mg에서 더 우수하였다.

· 9.40 cm vs -6.72 cm; ETD: .2.69 cm [-3.72; -1.65]95% CI

- 평균 체중(kg)의 감소는 세마글루타이드 1.0mg에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 더 컸다.

· -9.67 kg vs -6.94 kg; ETD: -2.73 kg [-3.76; -1.70]95% CI

- 평균 BMI의 감소는 세마글루타이드 1.0mg에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 더 컸다.

· -3.51 kg/m2 vs -2.54 kg/m2; ETD: -0.97 kg/m2 [-1.33; -0.61]95% CI

포도당 대사-확증적 이차 평가변수

- 베이스라인부터 제68주까지 평균 HbA1c 변화(%)에서 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 확인되었다.

· 베이스라인부터 제68주까지 HbA1c (%) : -1.60% vs -0.37%; ETD: -1.23% [-1.42; -1.05]95% CI

- 평균 공복 혈당(mmol/L) 감소는 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 더 컸다.
- 평균 공복 혈청 인슐린 비율은 위약 대비 세마글루타이드 2.4mg에서 유사하였다.
- 더 많은 비율의 피험자들이 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg을 사용하여 사전 정의된 범주별 HbA1c of <7% and ≤6.5%를 달성하였다.

· <7%: 78.5% vs 26.5%; odds ratio 9.77 [6.85; 13.93]95% CI

· ≤6.5%: 67.5% vs 15.5%; odds ratio 10.91 [7.51; 15.85]95% CI

- 더 많은 비율의 피험자들이 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 체중 및 HbA1c에 대한 반응 역치를 달성하였다.

· Weight loss ≥10% and HbA1c <7%: 44.6% vs 6.7%; odds ratio 8.53 [5.42; 13.45]95% CI

· Weight loss ≥15% and HbA1c <7%: 25.7% vs 2.9%; odds ratio 8.01 [4.19; 15.28]95% CI

- 베이스라인부터 68주차까지의 포도당 대사 관련 2차 유효성 결과는 세마글루티드 2.4mg 대 세마글루티드 1.0mg에서 유사하게 나타났다.
- 평균 공복 혈청 인슐린 비율뿐만 아니라 평균 HbA1c(%) 및 평균 공복 혈장 포도당(mmol/L)의 감소는 세마글루타이드 2.4mg 대 세마글루타이드 1.0mg에서 유사하게 나타났다.
- 유사한 비율의 피험자들이 사전 정의된 범주형 HbA1c <7% 및 ≤6.5%를 세마글루타이드 2.4mg 대 세마글루타이드 1.0mg으로 달성하였다.

· <7%: 78.5% vs 72.3%; odds ratio 1.40 [1.01; 1.96]95% CI

· ≤6.5%: 67.5% vs 60.1%; odds ratio 1.39 [1.03; 1.88]95% CI

- 더 많은 비율의 피험자들이 세마글루타이드 1.0mg에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 체중 및 HbA1c에 대한 반응 역치를 달성하였다.

· Weight loss ≥10% and HbA1c <7%: 44.6% vs 27.9%; odds ratio 2.08 [1.54; 2.81]95% CI

· Weight loss ≥15% and HbA1c <7%: 25.7% vs 13.0%; odds ratio 2.30 [1.57; 3.35]95% CI

- 베이스라인부터 68주차까지 평균 HbA1c(%)의 감소는 위약에 비해 세마글루타이드 1.0mg에서 더 컸다.

· -1.45% vs -0.37%; ETD: -1.08% [-1.28; -0.89]95% CI

(심혈관 위험 인자)

- 세마글루티드 2.4 mg 투여는 제68주에 수축기 혈압의 감소를 초래했으며, 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg에서 통계적으로 유의하게 감소가 더 컸다.
- 베이스라인부터 68주차까지 심혈관 위험 요인 관련 2차 유효성 평가변수에 대한 결과는 위약 대비 세마글루타이드 2.4mg에서 우월하였다.
- 평균 수축기 혈압의 감소는 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 더 우수하였다.

· -3.92 mmHg vs -0.49 mmHg; ETD: -3.43 mmHg [-5.57; -1.30]95% CI

- 확장기 혈압은 세마글루타이드 2.4mg과 위약 모두에서 약간 감소하였다
  · -1.55 mmHg vs -0.88 mmHg; ETD: -0.67 mmHg [-1.95; 0.61]95% CI
- 세마글루타이드 2.4mg에 대한 유리한 효과는 대부분의 공복 혈액 지질(HDL, VLDL, 유리 지방산 및 트리글리세라이드)과 심혈관 위험 관련 바이오마커(CRP 및 PAI-1 활성)에서 나타났다.
- 베이스라인부터 68주차까지 심혈관 위험 인자 관련 2차 효능 평가변수에 대한 결과는 세마글루티드 2.4mg 대 세마글루티드 1.0mg에서 유사하였다.
  · -3.92 mmHg vs -2.88 mmHg; ETD: -1.04 mmHg [-3.33; 1.24]95% CI
- 확장기 혈압은 semaglutide 2.4mg과 semaglutide 1.0mg 모두에서 약간 감소하였다.
  · -1.55 mmHg vs -0.64 mmHg; ETD: -0.91 mmHg [-2.20; 0.38]95% CI
- 공복 혈중 지질(총 콜레스테롤, HDL, LDL, VLDL, 유리 지방산 및 트리글리세리드) 및 심혈관 위험 관련 바이오마커 CRP에 대한 유익한 효과는 세마글루티드 2.4mg 대 세마글루티드 1.0mg의 경우 유사하였다.

(임상 결과 평가)

- 건강 관련 삶의 질 및 전반적 건강에 대한 SF-36v2에서, SF-36 신체 기능 점수의 증가는 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg에서 통계적으로 유의하게 더 컸다.
- 체중 변화가 시험대상자의 기능에 미치는 영향에 대한 IWQOL-Lite-CT에서, IWQOL-Lite-CT 신체 기능 점수의 증가는 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg에서 통계적으로 유의하게 더 컸다.

(안전성 결과)

- 세마글루티드 2.4 mg은 전반적으로 내약성이 양호했으며, 안전성 및 내약성 프로파일은 일반적으로 GLP-1 RA 계열과 일치했다. 새로운 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

• **결론**

- 세마글루티드 2.4 mg은 체중 감소(-9.64% 대 -3.42%; ETD: -6.21%[-7.28; -5.15]95% CI, 5, 10, 15% 체중 반응자 포함), 허리둘레, HbA1c, 수축기 혈압, SF-36 신체 기능, IWQOL-Lite-CT 신체 기능과 관련하여 위약보다 우월하였다.
- 세마글루티드 2.4 mg은 체중 감소(%)와 관련하여 세마글루티드 1.0 mg보다 우월하였다.
- 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg 투여의 이익은 또한 일부 지질, 혈당 조절(6.5% 및 7% HbA1c 반응자 포함), 신체 기능 외에 일부 SF-36 영역/요소 요약, 신체 기능 외에 모든 IWQOL-Lite-CT 영역, 심혈관 위험 관련 생체표지자(CRP)에서도 관찰되었다.

STEP 3 (NN9536-4375) 과체중 또는 비만 시험대상자에서 집중적 행동 요법에 대한 보조요법으로 주 1회 세마글루티드 2.4 mg의 효과 및 안전성 조사

• **목적**

일차 목적:

·과체중 또는 비만이 있는 시험대상자에서 IBT(intensive behavioural therapy)에 대한 보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 대 위약이 체중에 미치는 영향을 비교한다.

이차 목적:

·과체중 또는 비만이 있는 시험대상자에서 IBT에 대한 보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 대 위약이 다음에 미치는 영향을 비교한다.

- 심혈관 위험 인자
- 임상 결과 평가(COA)
- 포도당 대사

·과체중 또는 비만이 있는 시험대상자에서 IBT에 대한 보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 대 위약의

안전성 및 내약성을 비교한다.

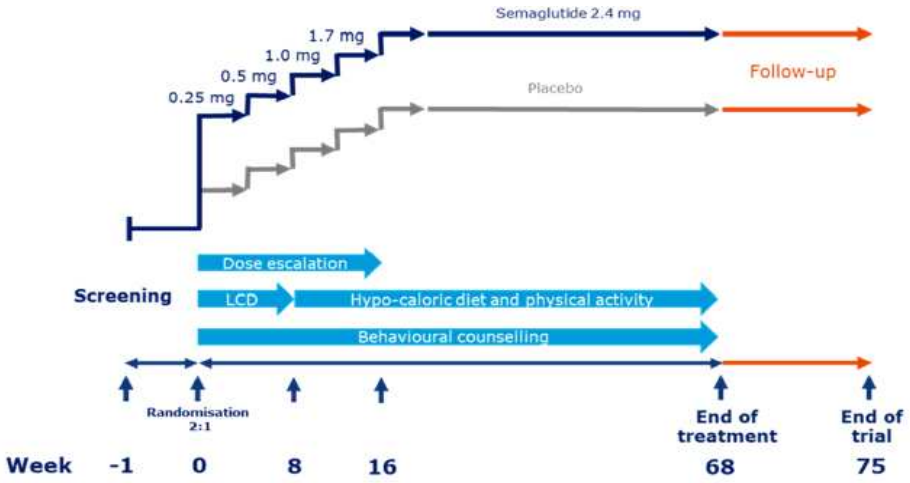
- **대상환자 및 환자수**

·비만(BMI ≥30 kg/m2) 또는 과체중(BMI ≥27 ~ <30 kg/m2) 및 최소 1개의 체중 관련 동반이환이 있는 시험대상자. 총 600명의 시험대상자가 무작위배정을 위해 계획되었다. 742명이 스크리닝되었고, 611명이무작위배정되어 노출되었다. 총 92.8%의 시험대상자가 임상시험을 완료하였다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

·세마글루티드(3.0 mg/mL; 투여의 마지막 8주 동안 3.2 mg/mL) s.c., 2.4 mg 주 1회, 또는 위약

·68주



- **유효성 평가변수**

일차 유효성 평가변수

·제0주 베이스라인부터 제68주까지 체중 변화(%)

·68주 후 제0주 베이스라인 대비 ≥5%의 체중 감소를 달성하는 시험대상자

이차 유효성 평가변수

·68주 후 다음을 달성하는 시험대상자:

- 베이스라인(제0주) 대비 ≥10%의 체중 감소
- 베이스라인(제0주) 대비 ≥15%의 체중 감소

·베이스라인(제0주)부터 제68주까지 허리둘레, HbA1c, 수축기 혈압, 신체 기능 점수(약식-36[SF-36]으로 평가)

- **결과**

(유효성결과)

일차평가변수: 체중

- 세마글루타이드 2.4mg 대 위약의 우월성은 일차 평가변수에 대해 확인되었다.

·베이스라인부터 68주차까지의 체중 변화(%):

-15.97% 대 -5.70%; ETD: -10.27% [-11.97; -8.57]95% CI

·68주차에 체중 감소 ≥5%:

86.6% 대 47.6%; OR: 6.11 [4.04; 9.26]95%CI

- 베이스라인부터 68주차까지의 체중 관련 이차 평가변수에 대한 결과도 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg이 우월하였다.
- 평균 허리둘레 감소는 위약 대비 세마글루타이드 2.4mg에서 더 우수하였다.

·-14.61 cm 대 -6.27 cm; ETD: -8.34 cm [-10.08; -6.59]95% CI

• 베이스라인부터 68주차까지의 체중 관련 이차 평가변수에 대한 결과(체중 감소 ≥10%, ≥15%)도 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg이 우월하였다.
• 평균 BMI의 감소는 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 더 컸다.

심혈관 위험 인자

• 세마글루티드 2.4 mg 투여는 제68주에 수축기 혈압의 감소를 초래했으며, 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg에서 통계적으로 유의하게 감소가 더 컸다.
• 베이스라인부터 68주차까지 심혈관 위험 요인 관련 2차 유효성 평가변수에 대한 결과는 위약 대비 세마글루타이드 2.4mg에서 우월하였다.
• 평균 수축기 혈압의 감소는 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 더 우수하였다.
·-5.55 mmHg versus -1.62 mmHg; ETD: -3.94 mmHg [-6.36; -1.52]95% CI
• 확장기 혈압은 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 더 감소하였다
• 세마글루타이드 2.4mg에 대한 유리한 효과는 대부분의 공복 혈액 지질(HDL, VLDL, 유리 지방산 및 트리글리세라이드)과 심혈관 위험 관련 바이오마커(CRP 및 PAI-1 활성)에서 나타났다.

임상 결과 평가

• 베이스라인부터 제68주까지 SF-36 신체 기능 점수의 변화에 대한 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성은 확인할 수 없었다.
• 전반적으로, 세마글루티드 2.4 mg으로 베이스라인부터 제68주까지 SF-36 신체 기능 점수의 최소 4.3점 증가에 도달하는 반응자 역치에 도달한 시험대상자의 비율은 위약과 유사하였다.

포도당 대사-확증적 이차 평가변수

• 베이스라인부터 제68주까지 평균 HbA1c 및 FPG에서 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg에서 개선효과가 확인되었다.

(안전성 결과)

• 안전성 및 내약성은 일반적 GLP-1 RA 계열과 일치하였다.
• 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg에서 더 많은 SAE가 보고되었다.
- 가장 높은 빈도의 SAE는 담낭 관련 장애로, 모두 담낭절제술 후 해소되었다.
- 나머지 SAE는 여러 다른 유형의 사례에 걸쳐 분포했으며, 이 중 대다수는 임상시험용 의약품과의 명백한 인과관계가 없었다.
- 대부분의 SAE는 해소되었으며, 임상시험용 의약품의 영구 중단으로 이어지지 않았다.

• 결론

• 세마글루티드 2.4 mg은 5%, 10%, 15% 체중 감소 반응자를 포함한 체중(-15.97% 대 -5.7%; ETD: -10.27%[-11.97; -8.57]95% CI), 허리둘레, 수축기 혈압과 관련하여 위약보다 우월했다.
- SF-36 신체 기능에 대한 우월성은 확인되지 않았다.
- 위약과 비교하여 세마글루티드 2.4 mg의 다른 심혈관 위험 인자, 포도당 대사, 기타 SF-36영역에서 개선이 관찰되었다.
- 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg에서 더 많은 SAE가 보고되었다. 대부분의 SAE는 해소되었고, 영구 중단으로 이어지지 않았다. 안전성 및 내약성은 일반적 GLP-1 RA 계열과 일치하였다.

STEP 4 (NN9536-4376) 준비기간 동안 목표 용량에 도달한 과체중 또는 비만 시험대상자에서 주 1회 세마글루티드 2.4 mg 투여의효과 및 안전성 조사

• 목적

(일차 목적)

- 유효성 관련: 무작위배정(제20주)~제68주

준비기간 동안 세마글루티드의 목표 용량에 도달한 과체중 또는 비만이 있는 시험대상자에서 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가에 대한 보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 대 세마글루티드 위약이 체중에 미치는 영향을 비교한다.

(이차 목적)

- 유효성 관련: 무작위배정(제20주)~제68주

준비기간 동안 세마글루티드의 목표 용량에 도달한 과체중 또는 비만이 있는 시험대상자에서 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가에 대한 보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 대 세마글루티드 위약이 다음에 미치는 영향을 비교한다.

· 심혈관 위험 인자

· 임상 결과 평가

· 포도당 대사

- 유효성 관련: 제0주~제68주

준비기간 동안 세마글루티드의 목표 용량에 도달한 과체중 또는 비만이 있는 시험대상자에서 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가에 대한 보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg이 체중에 미치는 영향을 조사한다.

- 안전성 및 내약성: 제0주~무작위배정(제20주)

과체중 또는 비만이 있는 시험대상자에서 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가에 대한 보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg의 안전성 및 내약성을 준비기간 동안 조사한다.

- 안전성 및 내약성: 무작위배정(제20주)~제75주

준비기간 동안 세마글루티드의 목표 용량에 도달한 과체중 또는 비만이 있는 시험대상자에서 저칼로리 식이 및 신체 활동 증가에 대한 보조요법으로 주 1회 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 대 세마글루티드 위약의 안전성 및 내약성을 비교한다.

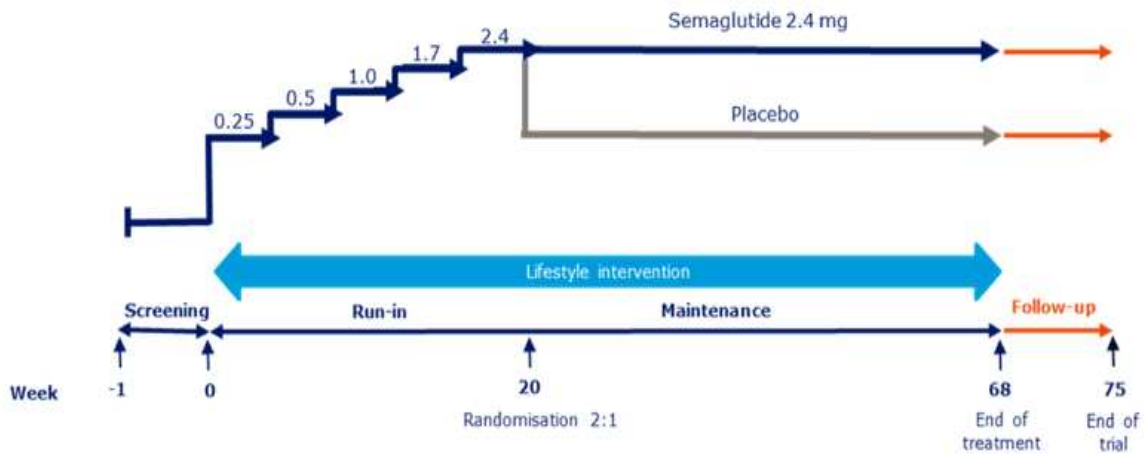
- **대상환자 및 환자수**

- 무작위배정 시 2.4 mg의 유지 용량에 도달한 비만(BMI ≥30 kg/m2) 또는 과체중(BMI ≥27 ~ <30 kg/m2) 및 최소 1개의 체중 관련 동반이환이 있는 시험대상자. 총 750명의 시험대상자가 무작위배정을 위해 계획되었다. 1051명이 스크리닝되었고, 902명이 준비기간에 선정되어 노출되었으며, 803명이 무작위배정되었다. 총 98.5%의 시험대상자가 임상시험을 완료했다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

- 세마글루티드(3.0 mg/mL) s.c., 2.4 mg 주 1회, 또는 위약

- 68주



- **유효성 평가변수**

(일차 유효성 평가변수)

- 무작위배정(제20주)부터 제68주까지 체중 변화(%)

(이차 유효성 평가변수)

- 무작위배정(제20주)부터 제68주까지 허리둘레, 수축기 혈압, 신체 기능 점수의 변화(약식-36[SF-36]으로 평가)

• **결과**

(유효성결과)

일차평가변수 : 체중

- 베이스라인(제20주)부터 제68주까지 체중 변화(%)에서 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 확인되었다.
  · 체중 변화(%) : -7.88% 대 6.87%; ETD: -14.75% [-16.00; -13.50]95% CI
- 베이스라인(제20주)부터 제68주까지 허리둘레의 변화에 대한 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 확인되었다.
- 평균 허리둘레 감소는 위약 대비 세마글루타이드 2.4mg에서 더 우수하였다.
  · -6.43 cm 대 3.31 cm; ETD : -9.74 cm [-10.94; -8.54]95% CI.
- 준비기 동안 세마글루티드 20주 투여 후, 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg에서 더 높은 비율의 시험대상자가 준비기간 시작(제0주)부터 제68주까지 사전 정의된 체중 감소 ≥5%, ≥10%, ≥15%, ≥20% 범주를 달성했다
- 베이스라인(제20주)부터 제68주까지 평균 BMI 및 체중(kg)의 감소는 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg에서 더 컸다.

심혈관 위험 인자

- 베이스라인(제20주)부터 제68주까지 수축기 혈압 변화에서 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 확인되었다.
- 평균 수축기 혈압의 감소는 위약에 비해 세마글루타이드 2.4mg에서 더 우수하였다.
  · SBP: 0.49 mmHg versus 4.42 mmHg; ETD: -3.92 mmHg [-5.82; -2.03]95% CI.
- 세마글루티드 2.4 mg과 위약 간에 베이스라인(제20주)부터 제68주까지 이완기 혈압의 변화에 대한 차이는 관찰되지 않았다
- 베이스라인(제20주)부터 제68주까지 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, VLDL 콜레스테롤, 중성지방의 개선은 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg에서 더 크게 관찰되었다.
- HDL 콜레스테롤 및 유리 지방산(FFA)에 대해 투여군 간 차이는 관찰되지 않았다.

임상 결과 평가

- 베이스라인(제20주)부터 제68주까지 SF-36 신체 기능 점수의 변화에 대한 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성은 확인할 수 없었다.
- 베이스라인(제20주)부터 제68주까지 위약과 비교하여 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 더 높은 비율의 시험대상자가 SF-36 신체 기능 반응자 역치에 도달했다.
- 전반적으로, 베이스라인(제20주)부터 제68주까지 SF-36 영역 및 요소 요약에서 위약과 비교하여 세마글루티드 2.4 mg에 유리한 개선이 관찰되었다.

포도당 대사-확증적 이차 평가변수

- 위약과 비교하여 세마글루티드 2.4 mg에서 베이스라인(제20주)부터 제68주까지 HbA1c, 공복 혈장 혈당(FPG), 공복 혈청 인슐린으로 평가된 포도당 대사의 개선이 관찰되었다.

(안전성 결과)

- 안전성 및 내약성은 체중 관리를 위한 세마글루티드 임상 결과 및 일반적 GLP-1 RA 계열과 일치함을 확인하였다.

• **결론**

- 세마글루티드 2.4 mg은 베이스라인(제20주)부터 제68주까지 체중, 허리둘레, 수축기 혈압, SF-36 신체 기능의 변화에서 위약보다 우월했다.
- 지질, 포도당 대사, 기타 SF-36 영역에서도 개선이 관찰되었다.
- 68주 동안 세마글루티드 2.4 mg을 투여받은 시험대상자에서 추정된 평균 체중 감소는 17.4%였다(위약대조 아님)
- 안전성 및 내약성은 체중 관리를 위한 세마글루티드에 대한 제2상 자료(임상시험 NN9546-4153) 및 일반적 GLP-1 RA 계열과 일치했다.

(NN9535-3744) 제2형 당뇨가 있는 시험대상자에서 세마글루티드의 심혈관계 및 기타 장기 결과를 평가

• **목적**

(일차 목적)

- 제 2형 당뇨(T2D)를 동반한 성인에서 세마글루티드 치료가 위약에 비해 허용 불가능한 심혈관계 위험 증가를 유발하지 않는다는 사실을 확인하는 것. 이는 주요 심혈관계 사건 (MACE)의 최초 발생까지 걸린 시간을 비교 시, 세마글루티드 vs 위약 위험비의 양측성 95% 신뢰 구간 (CI) 상한이 1.8 미만임을 입증함으로써 수행된다.

(이차 목적)

- 심혈관계 사건 위험이 높은 T2D가 있는 성인에서, 표준 치료에 추가한 주 1회 세마글루티드 0.5 mg 및 1.0 mg에 대하여 위약 대비 장기 안전성 및 유효성을 평가하였다.

• **대상환자 및 환자수**

- 높은 심혈관 질환의 위험이 있는 T2D 총 3260명의 시험대상자를 무작위 배정하도록 계획했다. 4346명을 스크리닝하고, 3297명이 무작위 배정되었다. 총 98.0%의 시험대상자가 본 시험을 완료했고, 모든 무작위 배정된 시험대상자의 99.6%에 대해 생존 상태가 획득되었다.

• **투여약물/투여용량/투여기간**

- 세마글루티드(1.34 mg/mL) s.c., 0.5 mg 및 1.0 mg 주 1회. 위약(각 2개의 활성 투여군에 상응) s.c., 주 1회.
- 104주

• **유효성 평가변수**

- 평가 기준; 사건 발생까지 걸린 시간 분석
- CV 사망, 비치명적 심근 경색 (MI), 비치명적 뇌졸중, 혈관 재건술 (관상동맥 및 말초), 입원이 필요한 불안정 협심증, 심부전으로 인한 입원, 모든 원인으로 인한 시망, 미세 혈관 사건 (신증 및 당뇨성 신증 합병증).
- 당화 혈색소 (HbA1c), 체중, 공복 혈장 포도당 (FPG), 혈압 (수축기 및 이완기), 지질 프로파일 (총 콜레스테롤, 고밀도 지질단백 [HDL]- 콜레스테롤, 저밀도 지질단백 [LDL]-콜레스테롤, 중성지방 및 유리 지방산), 추가적인 혈당강하제가 필요한 시험대상자 비율, 및 환자 보고 결과 (PRO) 설문 (SF-36v2TM) 점수.

• **결과**

(유효성결과)

1. 사건 발생까지 걸린 시간 분석 결과

MACE

- MACE는 세마글루티드 투여군 1648명 중 108명의 대상자 (6.6%), 및 위약군 1649명 중 146명의 대상자 (8.9%)에서 발생하였다. 최초 MACE 총 사건 수는 254건으로 원래 계획된 규모의 2배를 초과하였다.
- MACE 발생까지 걸린 시간의 일차 평가변수에 대해, 세마글루티드가 위약 대비 열등하지 않을 (non-inferior) 것이라는 일차 가설이 확인됨, 95% CI 상한 1.8 미만, p-value <0.0001. 세마글루티드로 치료 받은 대상자는 위약 투여 대상자에 비해 유의하게 더 낮은 일차 MACE 결과/평가변수 위험을 나타냈다. 위험비 (HR): 0.74 [0.58; 0.95]95%CI (p=0.0167), 26% 위험 감소에 해당. 세마글루티드 각 용량 수준에 대해 유사한 위험 감소가

관찰되었다(0.5 mg 및 1.0 mg).

- MACE 요소 중에서, 비치명적 MI (HR: 0.74 [0.51; 1.08]95%CI, p=0.1194) 및 비치명적 뇌졸중 (HR: 0.61 [0.38; 0.99]95% CI, p=0.0438) 결과가 MACE에 대한 유익한 전반적인 세마글루티드 치료 효과에 기여했다. CV 사망 발생은 세마글루티드와 위약 간에 유사하였다(HR: 0.98 [0.65; 1.48]95%CI, p=0.9181).
- 모든 민감도 분석은 일차 분석 결과를 뒷받침했다.
- 어떤 하위군에서도 MACE에 대한 차별되는 효과는 나타나지 않았다.

기타 복합 CV 평가변수

- 세마글루티드는 모든 원인으로 인한 사망, 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중 복합 CV 평가변수에 대한 위험을 위약 대비 23%까지 유의하게 감소시켰다(HR 0.77 [0.61; 0.97]95%CI).
- 세마글루티드는 MACE, 혈관 재건술, 입원이 필요한 불안정 협심증, 및 심부전으로 인한 입원의 확장된 복합 CV 평가변수에 대한 위험을 위약 대비 26%까지 유의하게 감소시켰다 (HR 0.74 [0.62; 0.89]95%CI).

미세 혈관 평가변수

- 세마글루티드 (3.0%)에서 위약 (1.8%) 대비 EAC-확인된 당뇨성 망막병증 합병증 사건 위험의 유의한 증가가 관찰됨 (HR: 1.76 [1.11; 2.78]95%CI). 치료 차이는 초기에 발현되었고, 시험 기간에 걸쳐 유지되었다. 당뇨병성 망막 병증 이력이 없는 시험대상자에서는 위험이 증가하지 않았다. 본 임상시험 기간 동안 당뇨병성 망막 병증 합병증의 EAC-확인된 사건을 동반한 대부분의 시험대상자는 이전의 당뇨병성 망막 병증 이력, 베이스라인에서의 장기간의 당뇨 유병 기간, 높은 베이스라인 HbA1c 및 인슐린 사용을 보였다. 당뇨병성 망막 병증 합병증의 위험 증가는 위약 대비 세마글루티드에 대해 관찰된 HbA1c의 초기의 큰 폭의 급속한 감소를 통해 매개되는 것으로 사료된다.
- 신병증의 신규 발병 또는 악화 위험은 세마글루티드에서 위약 대비 유의하게 더 낮았다 (HR: 0.64 [0.46; 0.88]95%CI). 신병증 사건 위험 감소는 주로 '지속성 거대 알부민뇨의 신규 발현' 요소에 의해 도출되었다..
- 당뇨성 망막병증 합병증 또는 신병증의 신규 발현 또는 악화의 복합 사건 발생까지 걸린 시간이 이차 평가변수였다(추정 HR: 0.86 [0.66; 1.12]95%CI).

확증적 이차 평가변수; 제 104주째 체중 변화

- 베이스라인 대비 체중 감소에 있어 세마글루티드 0.5 mg 및 1.0 mg의 통합 위약군 대비 우월성이 입증되었다, 세마글루티드 0.5 mg 및 1.0 mg의 추정 치료 차이: 각각 -2.95 kg [-3.47; -2.44]95%CI 및 -4.27 kg [-4.78; -3.75]95%CI 평균 베이스라인 92.09 kg 대비, 제 104주째에 세마글루티드 0.5 mg (3.57 kg) 및 1.0 mg (4.88 kg)에서 통합 위약 (0.62 kg) 대비 더 큰 폭의 체중 감소가 관찰되었다.

포도당 대사:

- 세마글루티드 0.5 mg 및 1.0 mg에서 베이스라인에서 제104주까지 FPG 감소 폭은 각 대응 위약군 대비 유의하게 더 컸다. 추정 치료 차이가 각각 -0.72 mmol/L [-1.06; -0.38]95%CI 및 -1.22 mmol/L [-1.56; -0.88]95%CI (-13.05 mg/dL [-19.17; -6.94]95%CI 및 -22.03 mg/dL [-28.15; -15.91]95%CI).

지질:

- 대체로, 변화 폭은 크기 않았지만, 순환 지질은 위약 1.0 mg 대비 세마글루티드 1.0 mg 치료로 개선되었다.
  · 세마글루티드 1.0 mg으로, 제104주째 위약 1.0 mg 대비 유리 지방산, HDL-콜레스테롤 및 중성지방 수치가 유의하게 개선되었다. 추정 치료비 각각 0.92 [0.88; 0.96]95%CI, 1.04 [1.02; 1.06]95%CI 및 0.93 [0.89; 0.97]95%CI. 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤에 대해서는 유의한 차이 없음.
  · 세마글루티드 0.5 mg으로, 제104주째 위약 0.5 mg 대비 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 수치가 유의하게 개선되었다. 추정 치료비 각각 0.97 [0.95; 1.00]95%CI, 및 0.96 [0.93; 0.99]95%CI. 유리 지방산, HDL-콜레스테롤 및 중성지방에 대해서는 유의한 차이 없었다.

혈압:

- 세마글루티드 1.0 mg에서 위약 1.0 mg에 비해, 수축기 혈압은 제104주째 유의하게 낮았다. 추정 치료 차이 -2.59 mmHg [-4.09; -1.08]95%CI. 세마글루티드 0.5 mg에서는 위약 0.5 mg와 비교하여 유의한 차이가 없었다.
- 이완기 혈압은 세마글루티드 치료는 위약 대비 유의하게 변하지 않았다.

PRO:

- SF-36v2TM 정신적 및 신체적 요약 요소 점수가 세마글루티드 1.0 mg으로 위약 1.0 mg 대비 유의하게 개선됨, 세마글루티드 0.5 mg에서는 위약 0.5 mg 대비 유의한 차이 없었다.

(안전성 결과)

- 104주 치료 기간 동안, 세마글루티드는 대체로 안전하였고, 내약성이 우수하였음. 대체로, 안전성 및 내약성은 다른 GLP-1RA와 일치하였다.

• 결론

- 26% MACE 감소는 보이고 이는 비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중에서 유익한 차이를 보였음. CV 사망 발생률에서는 대조군과 유사하였으나 전체적으로 심혈관계 사건의 감소로 보였다.
- 베이스라인 대비 체중, HbA1c 감소에 있어 세마글루티드 0.5 mg 및 1.0 mg의 통합 위약군 대비 우월성이 입증되었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

• 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

• 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

• 면역원성

- 베이스라인후 어느시점에든 항-세마글루티드 항체검사결과가 양성인 시험대상자의 비율은 낮았다.
- 항-세마글루티드 항체의 존재는 항-세마글루티드 항체 양성으로 나타난 시험대상자에서 시간 경과에 따른 HbA1c 수치로 제시된 세마글루티드의 유효성에 아무런 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

• 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 4건의 제3a상 시험(STEP 1~4)은 저칼로리 식이요법 및 신체 활동 증가(STEP 1, 2, 4) 또는 IBT(STEP 3)에 대한 보조제로서 체중 관리를 위한 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회를 조사하였다. 4건의 임상시험 모두 T2D가 있거나(STEP 2) 없는(STEP 1, 3, 4) 과체중 또는 비만 시험대상자에서 세마글루티드 대 위약의 유효성, 안전성 및 내약성을 비교하는 68주, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험으로, STEP 1~3은 임상시험 간 비교를 가능하게 하는 공통 설계 특징과 임상시험 절차를 공유했다. STEP 4는 지속적인 체중 감소를 평가하도록 설계된 참여 중단 임상시험이었다.

• 일차 평가변수에 대한 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 확인되었으며, 4건의 모든 임상시험에서 실질적이고 임상적으로 관련이 있으며 지속적인 베이스라인 대비 최대 15.97%의 체중 감소를 보였다. 확증적 이차 평가변수는 임상시험 간에 약간 차이가 있었으나, 체중 관련 평가변수, 심혈관 및 혈당 생체표지자 등 모든 확증적 이차 평가변수에서 위약보다 우월했다고 판단되었다.

- 결론적으로, 제3a상 프로그램의 결과는 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회가 실질적이고 임상적으로 관련이 있으며 지속적인 체중 감소 및 심혈관과 혈당 생체표지자, 신체 기능을 포함한 환자보고 성과지표의 개선을 보이는바 이 약은 체중조절에 대한 이익이 있다고 판단되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제3a상 풀에서, 치명적 결과 수반 AE를 경험한 시험대상자 비율은 낮았고 세마글루티드 2.4 mg 및 위약 투여 시 유사하였다.
- 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 중대한 AE를 보고한 시험대상자(9.3%)가 위약(6.4%)에 비해 많았으며, 이는 주로 위장관 AE 및 담낭 관련 장애이었고, T2D가 없는 시험대상자에서, 저혈당증 AE를 경험한 비율은 낮았고 세마글루티드 2.4 mg(0.6%) 및 위약(0.7%) 투여 시 유사하였음. 모든 사례가 중대하지 않았고 중증인 사례가 없었다.
- 시험대상자의 ≥2% 내지 <5%에서 보고되고 위약보다 세마글루티드 2.4 mg에서 빈번하게 발생한 덜 흔한 PT는 전반적으로 GLP-1 RA 계열의 잘 알려진 부작용이었으며, 유일하게 탈모가 추가되었다.
- 항-세마글루티드 항체 양성 시험대상자에서 보고된 AE에 기반할 때, 항-세마글루티드 항체 형성이 세마글루티드 2.4 mg의 안전성에 영향을 미치지 않았다고 판단되었다.
- 결론적으로, 체중 관리용 세마글루티드 피하(s.c.) 2.4 mg 주 1회의 안전성 프로파일은 다른 GLP-1 수용체 작용제와 유사하였고, 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았다.
- 세마글루티드 2.4 mg의 AE 프로파일은 T2D 치료용 세마글루티드 s.c. 및 T2D 치료용 경구 세마글루티드 및 다른 GLP-1 RA와 전반적으로 유사하고 내약성이 양호하다고 판단되었다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 세마글루티드는 체중뿐 아니라 포도당 대사 및 기타 체중 관련 동반이환에 대한 복합 효과로인해 체중 감소 및 체중 유지를 포함한 체중 관리가 가능한 제품이다.
- 일차 평가변수에 대한 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 확인되었으며, 4건의 모든 임상시험에서 실질적이고 임상적으로 관련이 있으며 지속적인 베이스라인 대비 최대 15.97%의 체중 감소를 보였다. 확증적 이차 평가변수는 임상시험 간에 약간 차이가 있었으나, 체중 관련 평가변수, 심혈관 및 혈당 생체표지자 등 모든 확증적 이차 평가변수에서 위약보다 우월하다고 판단되었다.
- 결론적으로, 제3a상 프로그램의 결과는 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회가 실질적이고 임상적으로 관련이 있으며 지속적인 체중 감소 및 심혈관과 혈당 생체표지자, 신체 기능을 포함한 환자보고 성과지표의 개선을 보이는바 이 약은 체중조절에 대한 이익이 있다고 판단되었다.
- 체중 관리용 세마글루티드 피하(s.c.) 2.4 mg 주 1회의 안전성 프로파일은 다른 GLP-1 수용체 작용제와 유사하였고, 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았다.
- 세마글루티드 2.4 mg의 AE 프로파일은 T2D 치료용 세마글루티드 s.c. 및 T2D 치료용 경구 세마글루티드 및 다른 GLP-1 RA와 전반적으로 유사하고 내약성이 양호하다고 판단되었다.
- 결론적으로, 세마글루티드 2.4 mg은 과체중 또는 비만 및 광범위한 동반이환이 있는 환자에게 편리한 주 1회의 효과적인 치료를 제공하고 허용 가능한 안전성 프로파일을 가지고 있다고 판단되었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가(2021.06.04.), 유럽 허가(2022.01.17.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사품목과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	노보노디스크제약(주)	허가일	2023.04.27.
제품명	위고비프리필드펜2.4(세마글루티드) 위고비프리필드펜1.7(세마글루티드) 위고비프리필드펜1.0(세마글루티드) 위고비프리필드펜0.5(세마글루티드) 위고비프리필드펜0.25(세마글루티드)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.2
주성분 및 함량	위고비2.4 : 1 프리필드펜 중 세마글루티드 9.6 밀리그램 위고비1.7 : 1 프리필드펜 중 세마글루티드 6.8 밀리그램 위고비1.0 : 1 프리필드펜 중 세마글루티드 4 밀리그램 위고비0.5 : 1 프리필드펜 중 세마글루티드 2 밀리그램 위고비0.25 : 1 프리필드펜 중 세마글루티드 1 밀리그램		
효능·효과	이 약은 아래와 같은 성인 환자의 체중 감량 및 체중 유지를 포함한 체중관리를 위해 칼로리 저감 식이요법 및 신체 활동 증대의 보조제로서 투여한다. - 초기 체질량지수(BMI)가 30 kg/m^2 이상인 비만 환자, 또는 - 한 가지 이상의 체중 관련 동반질환[예, 이상혈당증(당뇨병 전단계(pre-diabetes) 또는 제2형 당뇨병), 고혈압, 이상지질혈증, 폐쇄성 수면 무호흡 또는 심혈관 질환]이 있으면서 초기 체질량지수(BMI)가 27 kg/m^2 이상 30 kg/m^2 미만인 과체중 환자		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
당뇨병성 망막병증 합병증 (제2형 당뇨병 환자만 해당)	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 설명서 전문가용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
췌장암	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	전문가용 설명서
갑상선 수질암		첨부문서(안)
3. 중요한 부족 정보		
임신 및 수유	• 일반적인 의약품 감시활동	첨부문서(안)
중증 간장애 환자		