의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2024-02-21	접수번호	20240024659, 20240024660, 20240024662, 20240024661, 20240024663
변경신청사항	새로운 효능효과 (□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)	노보노디스크제약(주)		
제 품 명	위고비프리필드펜0.25(세마글루티드) 위고비프리필드펜0.5(세마글루티드) 위고비프리필드펜1.0(세마글루티드) 위고비프리필드펜1.7(세마글루티드) 위고비프리필드펜2.4(세마글루티드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	세마글루티드		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1) 위고비프리필드펜0.25(세마글루티드) 1 프리필드펜(1.5 mL) 중 세마글루티드 1 밀리그램 2) 위고비프리필드펜0.5(세마글루티드) 1 프리필드펜(1.5 mL) 중 세마글루티드 2 밀리그램 3) 위고비프리필드펜1.0(세마글루티드) 1 프리필드펜(3.0 mL) 중 세마글루티드 4 밀리그램 4) 위고비프리필드펜1.7(세마글루티드) 1 프리필드펜(3.0 mL) 중 세마글루티드 6.8 밀리그램 5) 위고비프리필드펜2.4(세마글루티드) 1 프리필드펜(3.0 mL) 중 세마글루티드 9.6 밀리그램		
기 허가사항	허가일자	2023.04.27.	
	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	
	용법·용량	기 허가사항과 동일	
변경 허가사항	변경허가일자	2024.07.03.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	기 허가사항과 동일	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	허가조건	기 허가사항과 동일	
국외 허가현황	FDA(21.06.04.), EMA(22.01.06.)		
허가부서	바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서	유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	임형섭, 진미령, 김호정 김보라, 김영림, 안광수
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

성인

1. 이 약은 아래와 같은 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

2. 이 약은 확증된 심혈관계 질환이 있으면서 초기 체질량지수 (BMI)가 27 kg/m^2이상인 과체중 또는 비만 환자에서 주요 심혈관계 사건 (심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중)의 위험을 감소시키기 위해 투여한다.

○ 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 약물이상반응과 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. 이상사례 항 참

고). 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 환자에게 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.

- 85세 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. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

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

2) 약물이상반응 목록 표

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

이 약과 연관된 약물이상반응을 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).

표 2. 제 3a 상 대조시험에서 보고된 약물이상반응

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] 오심[a,b] 복통[b,c]	위염[b,c] 위식도 역류성 질환[b] 소화불량[b] 트림[b] 위장관내 가스참[b] 복부 팽창[b]	급성 췌장염[a] 위 배출 지연	
간담도 장애		담석증[a]		
피부 및 피하 조직 장애		모발 손실[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 약물이상반응에 대한 기술 항 참조
[b)] 주로 용량 증량 기간에 관찰됨
[c)]그룹화된 대표 용어

3) 특정 약물이상반응에 대한 기술

① 위장관 약물이상반응

68주의 임상시험 기간 동안, 이 약으로 치료할 때 오심은 43.9% (위약의 경우16.1%)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 모발 손실

모발 손실은 이 약으로 치료한 환자의 2.5%, 위약을 투여 받은 환자의 1.0%로 보고되었다. 해당 사례는 주로 경증이었고 환자의 대부분은 투여를 지속하는 동안 회복되었다. 모발 손실은 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 대비10bpm

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. 치료기간 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 저혈당증

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 시험대상자에서1건(시험대상자의 0.2%, 환자 년 당 0.002건)의 사례가 중증으로 보고되었다. 이 약을 설포닐우레아와 병용 투여 시 저혈당증의 위험이 증가했다.

제2형 당뇨병이 없는 환자에서의 저혈당증

제2형 당뇨병이 없는 성인 환자에게 GLP-1 수용체 효능제를 투여했을 때 저혈당 에피소드가 보고되었다. 제2형 당뇨병이 없는 성인 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서는 체계적인 수집체계 내에서 저혈당을 수집 또는 보고하지 않았다.

제2형 당뇨병이 없는 성인 환자를 대상으로 한 심혈관계 결과 시험에서, 중대한 저혈당증이 이 약 투여군에서 3건, 위약 투여군에서1건 보고되었다. 저혈당증의 위험 인자인 비만 수술 이력이 있는 환자에서 중대한 저혈당증은 이 약 투여군 (2.3%, 2/87)에서 위약 투여군(0%, 0/97)보다 더 많이 발생하였다.

⑧ 제2형 당뇨병 환자에서의 당뇨병성 망막병증

2년간의 임상시험에서 심혈관계 위험이 높고, 당뇨병 유병기간이 길고, 혈당이 잘 조절되지 않는 3,297명의 제2형 당뇨병 환자에서 세마글루티드 0.5 mg 및 1 mg과 위약을 비교하여 조사하였다. 이 시험에서, 당뇨병성 망막병증 합병증으로 판정된 사례가 세마글루티드(3.0%)로 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 2.4 mg으로 치료한 환자의 6.9%, 이 약 1 mg로 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.

⑨ 골절

성인에 대한 심혈관계 결과 시험에서 여성 환자(이 약 1.0% (24/2448) vs. 위약 0.2% (5/2424))와 75세 이상 환자(이 약 2.4% (17/703) vs. 위약0.6% (4/663))의 경우, 위약 투여군보다 이 약 투여군에서 고관절 및 골반 골절이 더 많이 보고되었다.

⑩ 요결석증

심혈관계 결과 시험에서, 이 약 투여 환자의 1.2 % 및 위약 투여 환자의0.8 %에서 요결석증이 보고되었으며, 중대한 약물이상반응은 이 약 투여군(이 약 0.6 % vs. 위약 0.4 %)에서 더 빈번하게 보고되었다

⑪ 임상 검사치 이상

간 효소

성인에 대한 심혈관계 결과 시험에서, 정상 상한치 대비 3배 이상의 총 빌리루빈 증가는 이 약 투여 환자의 0.3% (30/8585), 위약 투여 환자의 0.2% (14/8579)에서 보고되었다.

4. 상호작용

1) 이 약은 위배출시간을 지연시켜, 병용하는 경구용 의약품의 흡수에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있다. 세마글루티드 2.4 mg에서 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 1 mg과 병용할 때 아세트아미노펜의 $AUC_{0\text{-}60분}$ 및 C_{max}는 각각 27% 및 23% 감소했다. 아세트아미노펜의 총 노출($AUC_{0\text{-}5시간}$)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(0.03 mg 에티닐에스트라디올/0.15 mg 레보노르게스트렐)를 병용하였을 때, 이 약은 에티닐에스트라디올과 레보노르게스트렐의 전반적인 노출을 임상적으로 관련있는 정도까지 변화시키지 않았기 때문에, 경구 피임제의 효과를 감소시킬 것으로 예측되지 않는다. 에티닐에스트라디올의 노출에는 영향이 없었으며, 레보노르게스트렐의 항정상태(steady state) 노출은 20% 증가한 것으로 관찰됐다. C_{max}는 두 성분 중 어떤 성분도 영향이 없었다.

4) 아토르바스타틴

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

5) 디곡신

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

6) 메트포르민

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

7) 와파린

이 약은 와파린의 단회(25 mg) 투여 이후 R- 및 S-와파린의 전반적인 노출 또는 C_{max}를 변화시키지 않았고, 국제 표준화 비율(INR, International Normalised Ratio)로 측정되는 와파린의 약력학적 효과는 임상적으로 관련있는 정도로 영향받지 않았다. 하지만, 와파린 또는 다른 쿠마린계 유도체를 투여하고 있는 환자에게 이 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(65세 이상)

연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

체중 관리에 대한 이 약의 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 환자 중 233명 (9%)이 65-75세였고, 23명 (1%)이 75세 이상이었다 (11. 전문가를 위한 정보 항 참고). 심혈관계 결과 시험에서, 이 약을 투여 받은 환자 중 2,656명 (30%)이 65-75세였고, 703명 (8%)이 75세 이상이었다 (11. 전문가를 위한 정보 항 참고). 65세 이상의 환자와 65세 미만의 성인 환자 간에 전반적인 유효성의 차이는 관찰되지 않았다. 심혈관계 결과 시험에서 75세 이상의 환자에서 고관절 및 골반 골절은 이 약 투여군에서 위약 투여군에 비해 더 많이 보고되었다. 전반적으로 75세 이상의 환자(이 약 및 위약 투여군)에서 75세 미만의 성인 환자에 비해 중대한 약물이상반응이 더 많이 보고되었다(사용상의 주의사항 3. 이상사례 항 참고).

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.
7) 이 약의 투여를 시작하기 전 환자들은 의료인으로부터 적절한 주사 기술에 대해 교육을 받아야 한다. 이러한 교육은 부적절한 주사 부위, 주사바늘 찔림, 불완전한 투여와 같은 투약 실수의 위험성을 줄여줄 수 있다.

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.
심혈관계 위험 감소에 대한 이 약의 작용 기전은 다양한 요인에 의한 것으로 보이며, 그 중 일부는 잘 알려진 심혈관계 위험 요인들에 대한 영향 (혈압 감소, 지질 프로파일 개선, hsCRP 감소로 정의되는 항염증 효과, 체중 감소 및 HbA1c에 의해 정의되는 포도당 대사 개선) 및 이 약의 추가적인 직접적 효과에 기인한다. 심혈관계 위험 감소에 대한 이 약의 작용 기전은 명확하게 확립되지 않았다.
② 약력학적 정보
식욕, 열량 섭취 및 음식 선택
이 약은 포만감 및 팽만감을 증가시켜 식욕을 감소시키는 동시에 배고픔과 음식 섭취를 줄인다. 제1상 임상시험에서, 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 상대적 선호도 감소로 뒷받침되었다. STEP 5에서는 Control of Eating Questionnaire(CoEQ)을 이용하여 음식에 대한 갈망을 추가적으로 평가하였다. 104주차에서 갈망의 조절과 짠 음식에 대한 갈망 모두에서 추정 치료 차이(estimated treatment difference)는 이 약에 유의하게 유리했으나, 단 음식에 대한 갈망에 대해서는 명확한 효과가 없었다.
공복 및 식후 지질
이 약 1 mg은 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 약1주일로 길어, 주 1회 피하 투여에 적합하다. 긴 작용시간의 주요 기전은 알부민 결합이며, 이로 인해 신장 청소율이 감소하고 대사로 인한 분해로부터 보호된다. 또한, 이 약은 DPP-4 효소에 의한 분해에 대해 안정화되어 있다.
① 흡수

이 약의 유지 용량을 피하 주사 투여한 후 세마글루티드의 평균 항정 상태 농도는 제3a상 임상시험 데이터를 기반으로 과체중(BMI 27 kg/m^2이상 30 kg/m^2미만)또는 비만(BMI 30 kg/m^2이상)인 환자에서 약 7 5nmol/L였으며, 여기서 환자의 90%가 51 nmol/L에서 110nmol/L 사이의 평균 농도를 보였다. 이 약의 항정 상태 노출은 0.25 mg에서 2.4 mg까지 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.

② 분포

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

③ 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.

④ 배설

이 약 관련 물질의 주요 배설 경로는 소변 및 대변을 통하는 것이다. 흡수된 용량의 약3%가 온전한 세마글루티드로서 소변을 통해 배설되었다. 과체중(BMI 27kg/m^2이상 30kg/m^2미만) 또는 비만(BMI 30kg/m^2이상) 환자의 세마글루티드 청소율은 약 0.05L/h였다. 소실 반감기가 약 1주이므로 세마글루티드는 2.4 mg의 마지막 투여 후 약 7주 동안 순환 혈액 중에 존재할 것이다.

⑤ 특수 집단

고령자

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 2.4 mg 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 0.5 mg을 단회 투여한 신기능이 정상인 환자들과 비교하여 신장애 정도가 다양한 환자들(경증, 중등증, 중증 또는 투석 중인 환자)에서 관찰되었다. 이는 또한 제3a상 임상시험에서 얻은 자료에 근거하여 과체중(BMI가 27kg/m^2이상 30kg/m^2미만) 또는 비만(BMI 30kg/m^2이상)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(3. 이상사례 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

① 체중 관리

칼로리 섭취 감소 및 신체 활동 증가를 병행했을 때 체중 관리를 위한 이 약의 유효성과 안전성은 4건의 68주, 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조군, 제3a상 임상시험에서 평가되었다(STEP 1-4). 총 4,684명의 환자(2,652명이 이 약 치료에 무작위 배정됨)가 임상시험에 포함되었다.

이 약으로의 치료는 비만(BMI 30kg/m^2이상) 또는 과체중(BMI 27kg/m^2이상 30kg/m^2미만) 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^2이상) 또는 과체중(BMI 27kg/m^2이상 30kg/m^2미만)이면서 한가지 이상의 체중 관련 동반질환이 있는1,961명의 환자가 이 약 또는 위약에 무작위 배정되었다. 모든 환자는 전체 임상시험 기간 동안 칼로리 저감 식이요법을 하고, 신체 활동을 늘렸다.

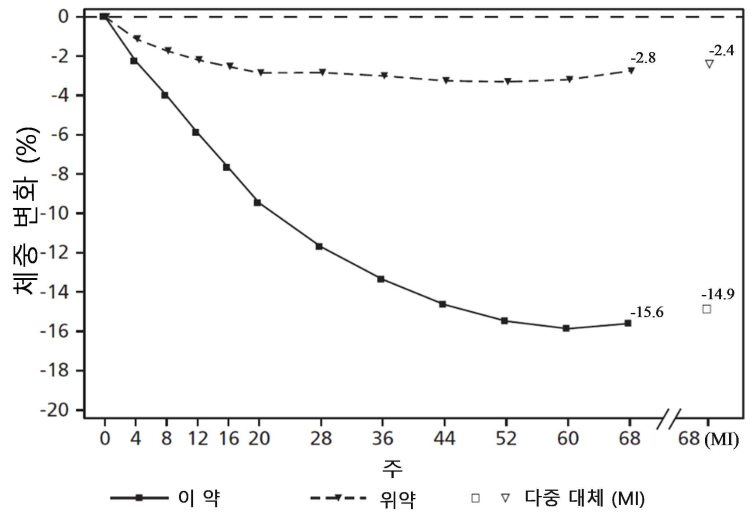
체중 감소는 초기에 나타났으며 전체 임상시험 기간 동안 계속되었다. 치료 종료 시(68주), 체중 감소는 위약에 비해 우월하고 임상적으로 유의했다(표 3 및 그림 1 참고). 또한 이 약의 경우 위약 대비 더 높은 비율의 환자가 5%이상, 10%이상, 15%이상 및 20%이상의 체중 감소를 달성했다(표3 참고). 베이스라인에서 당뇨병 전단계인 환자 중, 이 약의 경우 위약 대비 더 높은 비율의 환자가 치료 종료 시 정상 혈당 상태를 보였다(84.1% 대 47.8%).

표3. STEP 1: 68 주차에서의 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 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.
[2]시험 기간 동안, 무작위 배정된 치료는 이 약 2.4 mg 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 2.4 mg 및 위약에 대해 각각 -16.9% 및 -2.4%였다.
[3] 일차 분석과 동일한 대체 절차를 기반으로 이항 회귀 분석 모델에서 추정.



각 예정된 방문을 완료한 환자에 대해 관찰된 값 및 회수 중도탈락자로부터의 다중 대체(RD-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 2.4 mg, 이 약 1 mg 또는 위약에 무작위 배정되었다. 임상시험에 포함된 환자들은 충분히 조절되지 않는 당뇨병(HbA_{1c} 7~10%)을 가지고 있었고, 식이요법과 운동 단

독요법 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 HbA_{1c}에서 위약 대비 우월하고 임상적으로 의미 있는 감소를 보였다(표 4 및 그림 2 참조).

표4. STEP 2: 68 주차에서의 결과

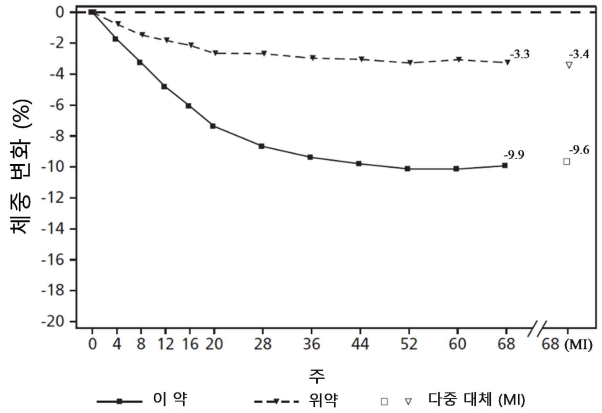
	이 약	**위약**
전체 분석군(N)	404	403
체중		
베이스라인(kg)	99.9	100.5
베이스라인 대비 변화(%)[1,2]	-9.6	-3.4
위약과의 차이(%)[1][95% CI]	-6.2 [-7.3;-5.2]*	-
베이스라인 대비 변화(kg)	-9.7	-3.5
위약과의 차이(kg)[1][95% CI]	-6.1 [-7.2;-5.0]	-
5%이상 체중 감소를 달성한 환자(%)[3]	67.4*	30.2
10%이상 체중 감소를 달성한 환자(%)[3]	44.5*	10.2
15%이상 체중 감소를 달성한 환자(%)[3]	25.0*	4.3
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 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.

[2] 시험 기간 동안, 무작위 배정된 치료는 이 약 2.4 mg 및 위약에 무작위 배정된 환자의 각각 11.6% 및13.9%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 2.4 mg 및 위약에 대해 각각 -10.6% 및 -3.1%였다.

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



각 예정된 방문을 완료한 환자에 대해 관찰된 값 및 회수 중도탈락자로부터의 다중 대체(RD-MI)추정값

그림 2. STEP 2: 베이스라인부터 68주차까지 체중의 평균 변화(%)

STEP 3: 집중 행동 요법을 이용한 체중 관리

68주 이중 눈가림 시험에서, 비만(BMI 30kg/m^{2}이상) 또는 과체중(BMI 27kg/m^{2}이상 30kg/m^2 미만)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(표5 참조).

표5. STEP 3: 68 주차에서의 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 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.

[2] 시험 기간 동안, 무작위 배정된 치료는 이 약 2.4 mg 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 2.4 mg 및 위약에 대해 각각 -17.6% 및 -5.0%였다.

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

STEP 4: 지속적인 체중 관리

68주 이중 눈가림 시험에서, 비만(BMI 30kg/m^2이상) 또는 과체중(BMI 27kg/m^2이상 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 2.4 mg의 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^2였다.

20주차(베이스라인)에서 2.4 mg의 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(표6 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)보다 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.

표6. STEP 4: 20 주차에서 68 주차까지의 결과

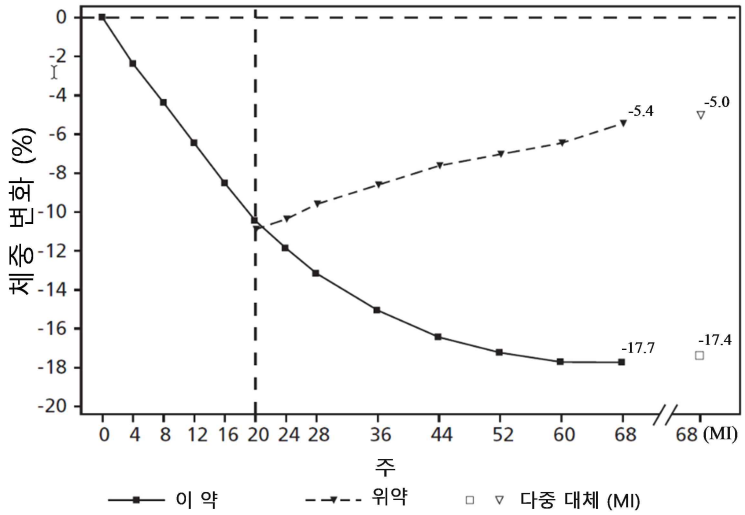
	이 약	**위약**
전체 분석군(N)	535	268
체중		
베이스라인[1](kg)	96.5	95.4
베이스라인 대비 변화(%)[1,2,3]	-7.9	6.9
위약과의 차이(%)[2][95% CI]	-14.8 [-16.0; -13.5]*	-
베이스라인 대비 변화(kg)	-7.1	6.1
위약과의 차이(kg)[2][95% CI]	-13.2 [-14.3; -12.0]	-
허리둘레(cm)		
베이스라인	105.5	104.7
베이스라인 대비 변화[1]	-6.4	3.3
위약과의 차이[2][95% CI]	-9.7 [-10.9; -8.5]*	-
수축기 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 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.

[3]시험 기간 동안, 무작위 배정된 치료는 이 약 2.4 mg 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 반복측정 혼합 모델에 기반으로 한 체중에 대해 무작위 배정에서 68주차까지 추정된 변화는 이 약 2.4 mg 및 위약에 대해 각각 -8.1% 및 -6.5%였다.



각 예정된 방문을 완료한 환자에 대해 관찰된 값 및 회수 중도탈락자로부터의 다중 대체 (RD-MI)추정값

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

STEP 5: 체중관리 2년 자료

104주 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 환자 304명이 이 약 또는 위약에 무작위 배정되었다. 모든 환자가 시험 기간 전반에 걸쳐 칼로리 저감 식이요법을 했고 신체 활동을 늘렸다. 베이스라인에서 환자의 평균 BMI는 38.5kg/m^{2}였고, 평균 체중은 106.0kg였다.

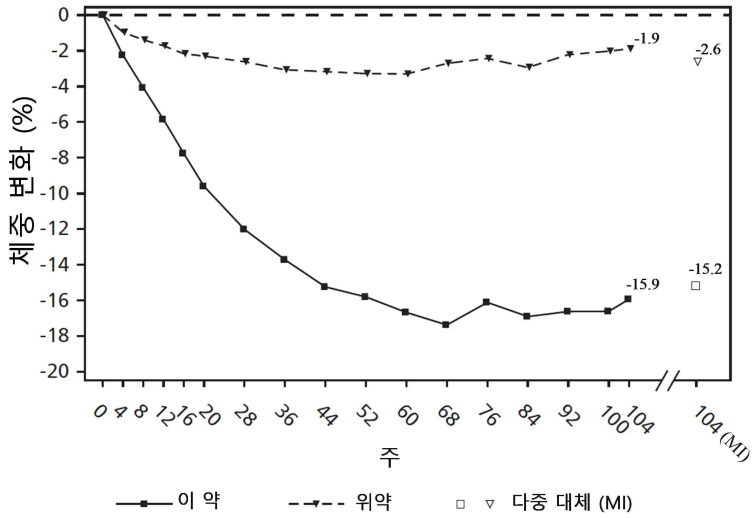
104주 동안 이 약을 투여한 경우 위약에 비해 우월하고 임상적으로 유의미한 체중 감소가 나타났다. 이 약 투여 시 베이스라인으로부터 68주차까지 평균 체중이 감소했고 이후에는 정체기에 도달했다. 위약 투여 시, 평균 체중이 덜 감소했고, 약 20주간의 투여 후 정체기에 도달했다(표 7 및 그림 4 참고). 이 약을 투여한 환자들은 -15.2%의 평균 체중 변화를 달성했으며, 이러한 환자들 중 74.7%는 5%이상, 59.2%는 10%이상, 49.7%는 15%이상의 체중 감소를 달성했다. 베이스라인에서 당뇨병 전단계인 환자 중, 이 약 및 위약으로 치료한 경우 치료 종료 시 각각 80%와 37%가 정상 혈당 상태를 달성했다.

표7. STEP 5: 104 주차에서의 결과

	이 약	**위약**
전체 분석 세트 (N)	152	152
체중		
베이스라인 (kg)	105.6	106.5
베이스라인으로부터의 변화 (%)[1,2]	-15.2	-2.6
위약과의 차이 (%)[1][95% CI]	-12.6 [-15.3; -9.8]*	-
베이스라인으로부터의 변화 (kg)	-16.1	-3.2
위약과의 차이 (kg)[1][95% CI]	-12.9 [16.1; 9.8]	-
5%이상 체중 감소를 달성한 환자 (%)[3]	74.7*	37.3
10%이상 체중 감소를 달성한 환자 (%)[3]	59.2*	16.8
15%이상 체중 감소를 달성한 환자 (%)[3]	49.7*	9.2
허리둘레(cm)		
베이스라인	115.8	115.7
베이스라인으로부터의 변화[1]	-14.4	5.2
위약과의 차이[1][95% CI]	-9.2 [-12.2; -6.2]*	-
수축기 혈압(mmHg)		
베이스라인	126	125
베이스라인으로부터의 변화[1]	-5.7	-1.6

위약과의 차이[1][95% CI]	-4.2 [-7.3; -1.0]*	-

*우월성을 위한 p<0.0001 (양측 비보정).
[1]무작위 치료의 중단이나 다른 항비만 약물 개시 또는 비만 수술과 관계없이 모든 자료를 근거로 다중 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.
[2]시험 기간 동안, 무작위 배정된 치료는 이 약 및 위약에 무작위 배정된 환자의 각각 13.2% 및 27.0%에서 영구적으로 중단되었다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가적인 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 및 위약에 대해 각각 16.7% 및 -0.6%였다.
[3]일차 분석과 동일한 대체 절차를 기반으로 이항 회귀 분석 모델에서 추정.



각 예정된 방문을 완료한 환자에 대해 관찰된 값 및 회수 중도탈락자로부터의 다중 대체 (RD-MI)추정값

그림 4. STEP 5: 0주차부터 104주차까지의 평균 체중 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.

② 심혈관 평가

SELECT: 심혈관계 질환이 있고 과체중 또는 비만인 성인 환자에서의 심혈관계 영향 연구

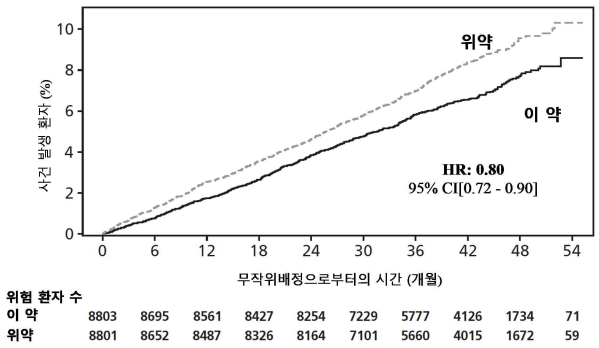
SELECT 시험은 다국가, 다기관, 위약 대조, 이중 맹검 연구로, 17,604명의 환자가 개별화된 건강한 생활 방식에 대한 상담(식이요법 및 신체활동 포함) 및 심혈관계 위험 요인의 관리를 포함하는 현행 표준 요법에 추가적으로 이 약 또는 위약을 투여하도록 무작위 배정되었다. 총 96.9%의 환자가 임상시험을 완료하였으며, 생존 여부(vital status)는 99.4%의 환자에서 확인되었다. 추적관찰 기간의 중앙값은 41.8 개월이었다.

모든 환자는 45세 이상으로, 초기 BMI가 27kg/m^{2}이상이면서 확증된 심혈관계 질환(심근경색 과거력, 뇌졸중 과거력 또는 증상성 말초 동맥 질환)을 가지고 있었다. 제1형 또는 제2형 당뇨 이력이 있는 환자들은 제외되었다. 환자들이 확증된 심혈관계 질환에 대한 현행 표준 요법에 따라 치료받을 수 있도록, 시험자의 재량에 따라 동반되는 심혈관 치료법이 조정될 수 있었다.

베이스라인에서, 평균 연령은 62세(범위: 45-93)였고, 평균 체중은 97 kg, 평균 BMI는 33 kg/m^{2}였다. 베이스라인에서 심근 경색 과거력, 뇌졸중 과거력 및 말초 동맥 질환은 무작위 배정된 대상자의 각 76%, 23% 및 9%에서 보고되었다. 심부전은 24%의 환자에서 보고되었다. 10%의 환자가 중등증 신부전(eGFR 30-<60 mL/min/1.73m^2),그리고 0.4%는 중증 신부전(eGFR 15-<30 mL/min/1.73m^2)을 가지고 있었다.

일차 평가변수는 무작위 배정으로부터 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중을 포함하는 세 구성요소의 복합 결과인 MACE(major adverse cardiovascular event, 주요 심혈관계 사건)가 최초 발생하기까지의 시간이었다.

이 약은 주요 심혈관계 사건(MACE)의 최초 발생을 유의하게 감소시켰다. 추정 위험비(95% CI)는0.80 (0.72, 0.90)이었다(그림 5 및 표8).



HR: Hazard ratio; CI: confidence interval

그림 5. 누적 발생률 함수: SELECT 시험에서 MACE의 최초 발생까지의 시간

SELECT 시험에서 일차 복합 평가변수, 구성요소 및 다른 관련 변수에 대한 치료 효과는 표 8와 같다.

표 8. SELECT 시험에서 MACE 및 기타 사건들에 대한 치료 효과

	사건 발생 환자 n (%)		
	이 약 N = 8,803	위약 N = 8,801	위험비 (95% CI)
일차 복합 평가변수			
심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중의 복합변수[1]	569 (6.5%)	701 (8.0%)	0.80 (0.72; 0.90)*[2]
주요 이차 평가변수			
심혈관계 질환 사망[3]	223 (2.5%)	262 (3.0%)	0.85 (0.71; 1.01)[4]
모든 원인에 의한 사망[4]	375 (4.3%)	458 (5.2%)	0.81 (0.71; 0.93)
기타 이차 평가변수			
치명적 또는 비치명적 심근경색[5]	243 (2.8%)	334 (3.8%)	0.72 (0.61; 0.85)
치명적 또는 비치명적 뇌졸중[5]	160 (1.8%)	178 (2.0%)	0.89 (0.72; 1.11)

*p<0.001, 단측 p값
[1]일차 평가변수
[2]우도비 순서를 사용하여 집단 축차 설계에 대해 조정됨

[3]심혈관계 질환 사망은 검정 계층에서 첫번째 확증적 이차 평가변수였으며, 우월성은 확인되지 않았음.
[4]확증적 이차 평가변수. 사전에 정의된 계층 검정에서 통계적으로 유의하지 않음
[5]1종 오류를 통제하기 위해 사전에 정의된 계층 검정에 포함되지 않음.
NOTE: 최초 사건 발생까지의 시간은 치료를 요인으로 하는 콕스 비례위험모형을 이용하여 분석되었다. 여러 사건을 경험한 환자의 경우, 최초로 발생한 사건만 복합 평가변수에 기여하였다.

이 약에 의한 MACE의 감소는 연령, 성별, 인종, 민족, 베이스라인 BMI, 또는 신장 기능 이상 수준의 영향을 받지 않았다.

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 공급의GLP-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.

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 잔여 4년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호가목

○ **(위해성 관리계획)** v 3.1

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'24.02.21.	'24.02.21.	-	'24.02.21.
보완요청일자	'24.04.23.	'24.04.22.	-	'24.04.22.
보완접수일자	'24.05.30.	'24.05.31.	-	'24.05.31.
최종처리일자	'24.07.03	'24.06.26.	-	'24.06.27.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시)
[별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경. 1. 새로운 효능효과

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)														
제출범위	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	* 제5호 가목 및 다목: 이전에 제출된 자료로 갈음																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

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]

- 확증된 심혈관계 질환이 있고 과체중 또는 비만인 성인 시험대상자(BMI $\geq$27 kg/m^2)의 표준치료에 기허가된 성인 대상 위고비프리필드펜(세마글루티드)의 용법·용량과 투여경로를 동일하게 추가 적용한 임상시험(#EX9536-4388, SELECT)을 근거로 3-MACE(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)의 위험감소 적응증 추가를 신청함
- **용량 설정 :** 기승인 체중 감량 적응증의 용법·용량과 동일함
- **유효성 :** 유효성 측면으로 SELECT 임상시험에서 T1D 또는 T2D 병력이 없으면서 확증된 CV 질환이 있고 과체중 또는 비만인 환자(BMI $\geq$27 kg/m^2)를 대상으로 3-MACE가 처음 발생할 때까지의 시간에 대해 위약 대비 이 약의 우월성을 입증하였음. SELECT 임상시험에서 모든 하위군(성별, 연령, 인종, 민족, 지역, CV 질환, BMI, 신기능, HbA1c 상태, 만성 심부전 상태) 분석 결과는 일차 분석결과와 전반적으로 일치하였음
  - EAC-확정 3-MACE가 처음 발생할 때까지의 시간에 대한 일차 분석 결과, 위약과 비교한 세마글루티드 2.4 mg에 대한 추정 위험비는 0.80 [0.72; 0.90]$_{95\%\ CI}$ ($p<0.0001$)으로 3-MACE 발생 위험을 20% 낮추는 것으로 확인되었음
- **안전성 :** 안전성 측면에서 사건-주도 임상시험 디자인으로 인해 치료기간이 시험대상자 간에 상이하나 시험대상자 중 28.2%가 24-36개월 동안 그리고 80.9%의 시험대상자가 $\geq$24 개월 동안 치료를 받았고 전체적인 치료-중 기간 중앙값은 38.2개월임. 시험약의 영구 중단을 유발한 AE 발생률(주로 위장관 장애)이 위약군 대비 세마글루티드군에서 더 높았으나 각 SOC 내에서의 SAE 분포는 균형적임. SELECT 임상시험의 안전성 프로파일이 GLP-1 RA 안전성 프로파일과 전반적으로 유사했고 새로운 약물이상반응이 확인되지 않음
  - 이상의 결과에서 SELECT 임상시험을 근거로 확증된 심혈관계 질환이 있으면서 BMI 27kg/m^2 이상인 성인 과체중 또는 비만 환자에서 3-MACE의 위험감소 적응증 추가가 타당함

[약어 및 정의]

AAP	American Academy of Pediatrics	ABI	ankle-brachial index
ADR	adverse drug reaction	ACE	angiotensin converting enzyme
ALT	alanine aminotransferase	ADR	adverse drug reaction

AST	aspartate aminotransferase
BG	blood glucose
BMI	body mass index
BW	body weight
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CI	confidence interval
COA	Clinical Outcome Assessments
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CTR	clinical trial report
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
	European Medicines Agency
EAC	event adjudication committee
ETD	estimated treatment difference
EU	European Union
FAS	full analysis set
FDA	The US Food and Drug Administration
GI	gastrointestinal
GGT	gamma-glutamyl transferase
GLP-1 RA	glucagon-like peptide-1 receptor agonist
HDL	high-density lipoprotein
ICH	International Conference on Harmonisation
INN	Investigational nonproprietary name
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
IWQOL-Kids	Impact of weight on quality of life-kids
LDL	low-density lipoprotein
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
NASH	non-alcoholic steatohepatitis
OR	odds ratio
PHQ-9	Patient Health Questionaire-9
PT	preferred term
PYE	patient years of exposure
PYO	patient years of observation
SAE	serious adverse event
SAS	safety analysis set
s.c.	subcutaneous
SD	standard deviation
SDS	standard deviation score
SOC	system organ class
T2D	type 2 diabetes
UK	United Kingdom
US	United States
VLDL	very low-density lipoprotein
WHO	World Health Organization
TBL	total bilirubin
TBR	Target to background ratio
TNF	tumour necrosis factor
UACR	urinary albumin-to-creatinine ratio
UAP	unstable angina pectoris
UKPDS	UK prospective diabetes study
WM	weight management

AE	adverse event
ARNI	angiotensin receptor-neprilysin and inhibitor
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease
AUC	area under the curve
BNP	N-terminal-pro-brain natriuretic peptide
BP	blood pressure
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CCL	monocyte chemoattractant protein
CD	cluster of differentiation
CDER	Center for Drug Evaluation Research
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRP	C-reactive protein
CVOT	cardiovascular outcome trial
DMC	data monitoring committee
EAC	event adjudication committee
EoT	end-of-treatment visit
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EWP	Efficacy Working Party
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein
IL	interleukin
LDL	low-density lipoprotein (cholesterol)
LTFU	lost to follow-up
MACE	major adverse cardiovascular event
MI	myocardial infarction
MTC	medullary thyroid carcinoma
NYHA	New York Heart Association
OPN	osteopontin
PAD	peripheral artery disease
PRO	patient reported outcome
PMR	post-marketing requirement
PYE	patient years of exposure
PYO	patient years of observation
RMP	risk management plan
SAE	serious adverse event
SAP	statistical analysis plan
SAWP	scientific advice working party
SBP	systolic blood pressure
SOS	Swedish obese subjects
ETD	estimated treatment difference
ETR	estimated treatment ratio
EuroQol	European Quality of Life Scale
FU	follow-up visit
H_0	null hypothesis
HbA_{1C}	glycated haemoglobin
HF	heart failure
HR	hazard ratio
STEP	Semaglutide Treatment Effect in People with obesity
SGLT-2i	sodium glucose cotransporter-2 inhibitor
SU	sulfonylurea

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 위고비프리필드펜0.25(세마글루티드), 위고비프리필드펜0.5(세마글루티드), 위고비프리필드펜1.0(세마글루티드), 위고비프리필드펜1.7(세마글루티드), 위고비프리필드펜2.4(세마글루티드)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 따로 분류되지 않는 대사성 의약품
- 약리작용 기전 : 이 약은 인간 GLP-1에 대해 94% 서열 상동성을 갖는 GLP-1 유사체이다. 이 약은 천연 GLP-1의 표적인 GLP-1 수용체에 선택적으로 결합하고 활성화시키는 GLP-1 수용체 효능제로서 작용한다. GLP-1은 식욕 및 칼로리 섭취의 생리적 조절인자이며, GLP-1 수용체는 식욕 조절에 관여하는 뇌의 여러 영역에 존재한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 과체중 및 비만은 종종 평생의 문제로 발전하므로, 다양한 작용기전을 가진 광범위한 치료 옵션의 가용성이 중요하다. 세마글루티드 2.4 mg은 리라글루티드 3.0 mg(삭센다)과 마찬가지로, 현재 이용가능한 다른 체중 관리 제품과 다른 약리학적 계열이며 작용기전이 다르다. GLP-1 RA 약물 계열은 여러 이익과 연관이 있으며, 잘 문서화된 안전성 프로파일을 가지고 있고, 체중을 감소시키며, 혈압, 지질 프로파일, 기타 심혈관 위험 인자와 포도당 대사를 개선한다. 지금까지, T2D 시험대상자에서 GLP-1 RA를 이용한 7건의 CVOT 결과가 보고되었으며, 이는 모두 심혈관 위험 증가 부재 또는 미국 PI에서 제2형 당뇨병 및 확증된 심혈관 질환이 있는 성인에서 주요 유해 심혈관 사례의 예방을 위한 오젬픽에 대한 별도의 적응증에 반영된 바와 같이 심지어 심혈관 이익을 시사한다. 세마글루티드 2.4 mg을 주 1회 투여하므로, 모두 매일 1~3회 투여하는 용법을 갖는 기존 체중 관리 약물에 비해 더 편리한 치료 옵션을 제공한다. 주 1회 투여 옵션은 다른 질병 분야의 연구에서 나타난 바와 같이 치료 순응도를 개선할 수 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **심혈관 위험 감소를 위한 의학적 요구**
  - 비만은 CV 질환의 발생 위험 증가를 포함하는 여러 가지 건강-관련 합병증과 연관이 있다. 전 세계 비만 유병률은 상승하고 있으며, 현재 전 세계적인 비만 인구는 7억 6천만 명이며, 2030년에는 10억 명에 이를 것으로 예상된다.
  - CV 질환은 전 세계적인 주요 사망 및 이환 원인이며 현재 매년 1억 7600만 명이 이로 인해 사망하고 있고 이러한 숫자는 2030년에 2억 2200만 명으로 증가할 것으로 예상된다. 죽상 경화증은 대부분의 CV 질환의 기저 원인이며 여전히 심혈관 사망의 주요 원인이다. 죽상 경화성 심혈관 질환 (ASCVD)의 주요한 임상적 후속 결과에는 심혈관계 질환 사망, 심근경색 (MI), 허혈성 뇌졸중, 및 말초 동맥 질환 (PAD)으로 인한 간헐성 파행/사지 허혈이 포함된다. 비만으로 인한 부담을 줄이는 전략을 포함하는 개선된 예방 전략과 이러한 경향을 되돌리는 효과적인 중재에 집중하는 것이 필요하다.
  - 전체적으로, CV 질환은 비만인 사람에서 더 흔하고 평생 동안 CV 질환이 발생할 위험성은 BMI가 높은 남성과 여성 모두에서 지수적으로 증가한다. 게다가, 높은 BMI와 관련된 대부분의 사망은 CV 질환에 의해 유발된다. 심혈관 대사 위험 인자의 개선에도 불구하고, 확증된 CV 질환과 비만이 있는 환자들은 여전히 이러한 위험이 상당히 높다.
  - CV 질환 환자에 대한 일반적인 관리는 적절한 위험 인자 관리, 약물, 및 중재를 통해 예후를 개선하는 것을 목표로 한다. 주요 CV 이상사례가 발생할 위험이 있는 환자의 치료 (즉, 일차 및 이차 예방 모두)는 식단 관리 및 운동을 포함하는 생활습관 관리와 지질-강하제, 항-고혈압제, 항-혈전제 및 항-고혈당제를 포함하는 약물학적 중재를 통해 고혈압, 고지혈증, 비만, 및 고혈당증 (당뇨병 및 당뇨 전단계)를 포함하는 심혈관 대사 위험 인자를 해결하기 위한 다각적인 노력이다.
  - 심혈관 대사 위험 인자 개선의 발전에도 불구하고, 확증된 CV 질환 및 비만이 있는 환자에는 여전히 CV 위험이 남아 있다. 현재까지, 체중 감소와 CV 위험감소 간의 연관성을 입증하기 위한 체중 관리 관련 CVOT는 없었다. 그러나, 가이드라인에서는 위험 인자 프로파일을 개선하기 위해서는 체중 감량이 권장된다고 서술하고 있다.

- 현재 적은 수의 장기적인 체중 관리용 약물 치료제만이 이용가능하며 이 중 CV 위험 감소에 대하여 허가된 약물은 없다. 종합하면, 과체중 또는 비만인 사람에서 잔존하는 CV 위험을 낮출 수 있는 체중 관리 약물에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 추가 적응증의 임상 측면에서 원료약품 및 그 분량, 제형, 투여경로, 용법·용량이 기허가사항과 동일하므로 제5호가목 (효력시험자료) 및 제5호다목 (흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료)에 관한 자료는 이전에 제출된 자료로 갈음하여 면제가 가능한 것으로 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성 (GCP 준수)

- 임상시험관리기준 (GCP)을 준수하여 SELECT 임상시험을 수행함

6.2. 유효성 및 안전성

6.2.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
[EX9536-4388, SELECT] 확증된 CV 질환이 있고, BMI가 ≥27 kg/m^{2}인 17604명의 시험대상자가 포함된 이중-눈가림, 무작위배정, 위약-대조, 사건-주도 임상시험								
3b상 (완료)	EX9536-4388	무작위배정 위약-대조 이중-눈가림 다기관	확증된 CV 질환이 있고 BMI ≥27 kg/m^{2}인 시험대상자 FAS: 17,604명 시험군: 8,803명 위약군:	세마글루티드: 2.4 mg, 주 1회 위약: 주 1회	-	표준요법에 세마글루티드 2.4 mg (16주의 용량 상승 기간 포함) 또는 위약이 추가되었다.	일차평가변수: 무작위 배정시점으로부터 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 또는 비치명적 뇌졸중으로 정의된 복합 MACE 평가변수가	일차 평가변수에 대해 우월성이 입증됨 EAC-확정 3-MACE가 처음 발생할 때까지의 시간에 대한 일차 분석 결과, 위약과 비교한 세마글루티드 2.4 mg에 대한 추정

			8,801명				처음 발생할 때까지의 시간	위험비는 0.80 [0.72; 0.90]95% CI (p<0.0001)임

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

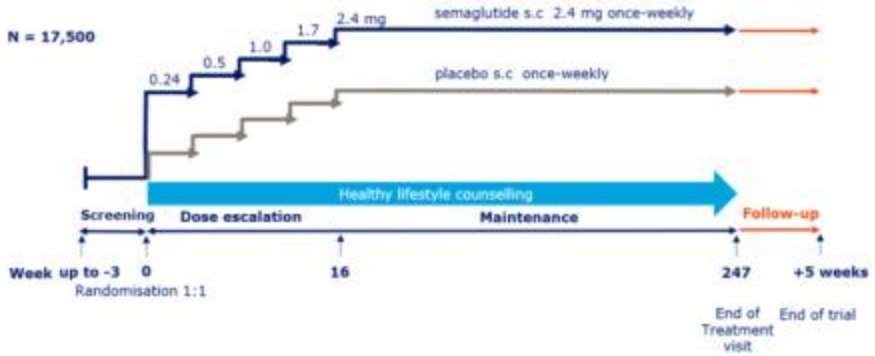
[EX9536-4388, SELECT] 확증된 CV 질환이 있고, BMI가 ≥27 kg/m^{2}인 17,604명의 시험대상자가 포함된 이중-눈가림, 무작위 배정, 위약-대조, 사건-주도 임상시험

1) 임상시험설계

(1) 시험방법

- 시험 4388에는 16주의 용량 상승 기간, 유지 기간, 및 5주의 추적 관찰(FU) 기간이 포함되었다. 시험 4388은 목표 횟수의 일차 평가변수 사건이 발생했을 때 시험이 종료될 예정인 사건 주도(event driven) 시험이었다. 목표한 일차 평가변수 사건 횟수의 약 2/3가 발생했을 때 일차 평가변수의 우월성에 대한 한 번의 중간 검정이 사전에 명시되었다. 독립 자료 모니터링 위원회(DMC)는 중간 결과를 평가하고 적절한 경우 일차 평가변수의 우월성에 근거하여 시험 조기 종료 여부를 권고할 예정이었다. 시험 4388은 T1D 또는 T2D 병력이 없으면서 확증된 CV 질환이 있고 과체중 또는 비만인 사람에서 주요 심혈관계 사건 위험 감소에 관하여 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회 투여를 위약과 비교하여 연구하는 우월성 임상시험으로 설계되었다 (2.5%, 단측 유의성 수준).

그림 1-1 시험 4388 의 시험 설계



2) 등록된 환자군 정보

(1) 인구학적 통계

- 베이스라인에서 시험대상자의 평균 연령은 61.6세였다. 총 6,728명(38.2%)의 시험대상자가 ≥65세였고 1,366명(7.8%)의 시험대상자가 ≥75세였다. 시험대상자 중 총 72.3%가 남성이었다. 북아메리카, 유럽, 아시아 및 기타 지역 출신의 시험대상자를 포함시킴으로써 여러 인종 및 민족군에 걸친 노출을 보장했다. 전체적으로, 약 10%가 히스패닉 또는 라틴계 민족이었다. 가장 많은 인종은 백인(시험대상자 중 84.0%), 아시아인(시험대상자 중 8.2%) 및 흑인 또는 아프리카계 미국인(시험대상자 중 3.8%)이었다. 대부분의 시험대상자가 유럽 지역 출신이었고(38.0%), 그 다음은 북아메리카 출신이었다(25.0%).

(2) 기저질환특성

- 무작위 배정된 시험대상자들은 참여 기준에 따른 확증된 CV 질환을 앓고 있어야 했다. 베이스라인 CV 병력 및 합병증은 치료군 간에 매우 균형적이었다. 대부분 (67.6%)의 시험대상자가 심근경색 과거력만 있었고, 17.8%는 뇌졸중 과거력, 4.4%는 PAD 과거력만 있었으며, 8.2%는 이러한 요건 중 두 가지 이상에 해당하여 시험에 등록되었다.
- 무작위 배정 시 복용 중이었던 심혈관계-관련 약물의 종류는 두 치료군 간에 비슷했다. 무작위 배정 시, 확증된 심혈관계 질환이 있는 환자군에 대하여 예상된 대로, 각 치료군에서 시험대상자 중 약 92%가 심혈관계 약물을 투여받고 있었고, 이는 주로 베타 차단제, ACE 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제였다. 시험대상자 중 약 90%가 지질 강하 약물(주로 스타틴)을 투여받고 있었다. 시험대상자 중 약 86%가 혈소판 응고 억제제(주로 아세틸살리실산, 약 78%)를 투여받고 있었다. 시험대상자 중 약 34%가 이뇨제(주로 티아지드계), 루프 이

뇨제 및 알도스테론 길항제를 투여받고 있었다.

- 베이스라인에서 평균 BMI는 33.34 kg/m^2, 평균 체중은 96.68 kg, 평균 허리 둘레는 111.3 cm였고, 치료군 간에 주목할만한 차이는 없었다.
- 스크리닝 시 체중 관련 동반이환이 있는 시험대상자의 비율은 두 치료군에 대하여 비슷했다. 베이스라인에서, 시험대상자 중 66.4%가 당뇨 전단계(≥5.7% ~ <6.5%)를 가리키는 HbA1c ≥5.7%였고, 33.5%가 HbA1c <5.7%였으며, 두 치료군 간에 주목할만한 차이는 없었다. 베이스라인 HbA1c는 두 치료군 간에 비슷했고 평균 HbA1c는 5.78% (39.71 mmol/mol)였다.
- 베이스라인에서 경증, 중등증 및 중증 신 기능 장애 시험대상자의 분포는 치료군에 걸쳐 비슷했다. 대부분의시험대상자가 베이스라인에서 정상 신 기능이었거나 경증 신 기능 장애가 있었다. 전체적으로, 시험대상자 중 10.4%가 중등증 신 기능 장애였고, 0.4%가 중증 신 기능 장애였으며, 치료군 간의 불균형은 없었다.

3) 시험목적

- **일차목적:** 확증된 CV 질환이 있고 과체중 또는 비만인 시험대상자에서 표준치료에 추가한 경우 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회 투여가 위약에 비해 MACE 발생률을 낮춤을 입증하기 위함

4) 유효성 결과

- **일차 유효성 평가변수**
  - 심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중으로 구성된 EAC-확정 MACE가 처음 발생할 때까지의 시간이라는 일차 평가변수에 대하여 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 확인되었다.
  - 시험-중 관찰 기간 동안 1,270명의 시험대상자에서 총 1,455건의 MACE가 확정되었다 (모두가 최초 사건이었던 것은 아님). MACE는 위약군(시험대상자 중 8.0%, 100 PYO 당2.8건)에 비해 세마글루티드 2.4 mg군(시험대상자 중 6.5%, 100 PYO 당 2.2건)에서 덜 빈번하게, 그리고 더 낮은 비율로 발생했다.
  - EAC-확정 MACE가 처음 발생할 때까지의 시간에 대한 일차 분석 결과, 위약과 비교한 세마글루티드 2.4 mg에 대한 추정 HR은 0.80 $[0.72; 0.90]_{95\%\ CI}$ (p<0.0001)였다 (그림 2-2). 156주차에서 세마글루티드 2.4 mg와 위약 간의 절대 위험 차이는 -0.011 $[-0.019; -0.004]_{95\%CI}$였다.
  - 우월한 MACE 및 해당 구성 요소(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중) 감소에 기여한 MACE의 각 구성 요소는 HR이 1.0 미만으로 세마글루티드에 유리했다.
- **3가지 요소 MACE에 대한 하위군 분석**
  - 베이스라인 인구학(성별, 연령, 인종, 민족, 지역) 및 베이스라인에서의 예후적 질병 특징(CV 질환, BMI, 신기능, HbA1c 상태, 및 만성 심부전 상태)에 따라 정의된 사전에 명시된 하위군 별로 일차 평가변수에 대한 치료 효과의 일관성을 따로 평가했다.
  - 사전에 정의된 하위군 분석의 결과(그림 2-5, 그림 2-6 및 그림 2-7)는 HR 점 추정치가 <1로, 모든 하위군에 걸쳐 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg의 유익한 효과를 가리키며, 일차 분석 결과와 전반적으로 일치했다.

그림 2-5 베이스라인 성별, 연령, BMI 별로 MACE 가 처음 발생할 때까지의 시간에 관한 하위군 분석

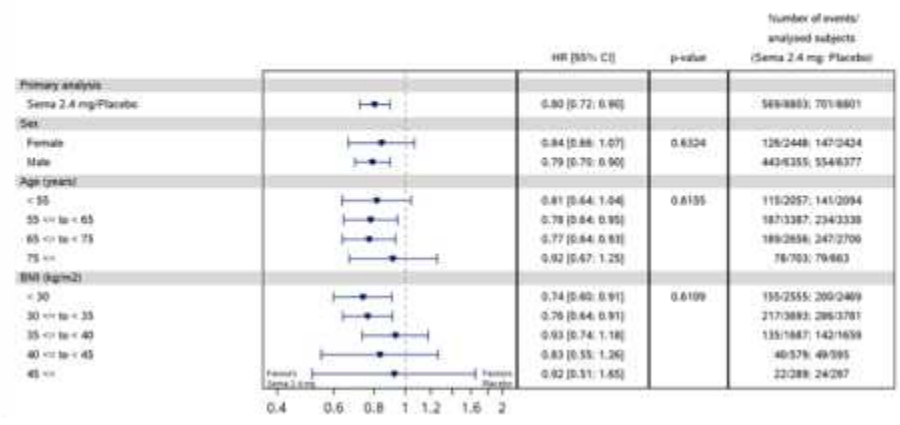


그림 2-6 베이스라인 CV 질환, 만성 심부전, eGFR 수치, 및 HBA_{1c} 수치 별로 MACE 가 처음 발생할 때까지의 시간에 관한 하위군 분석

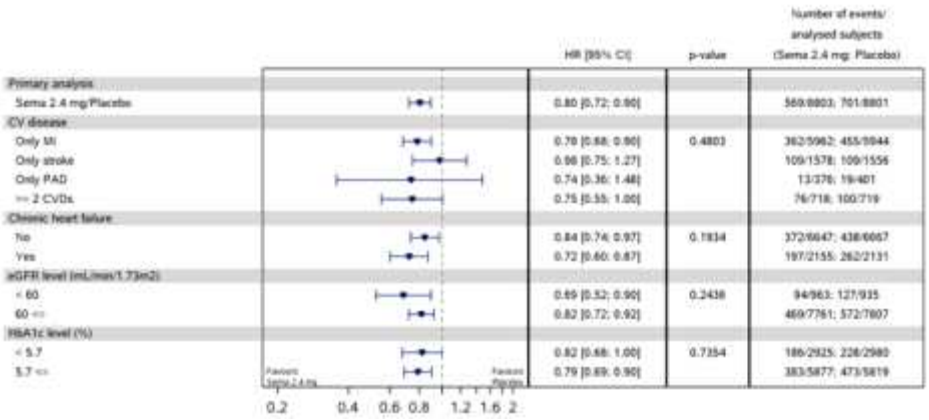
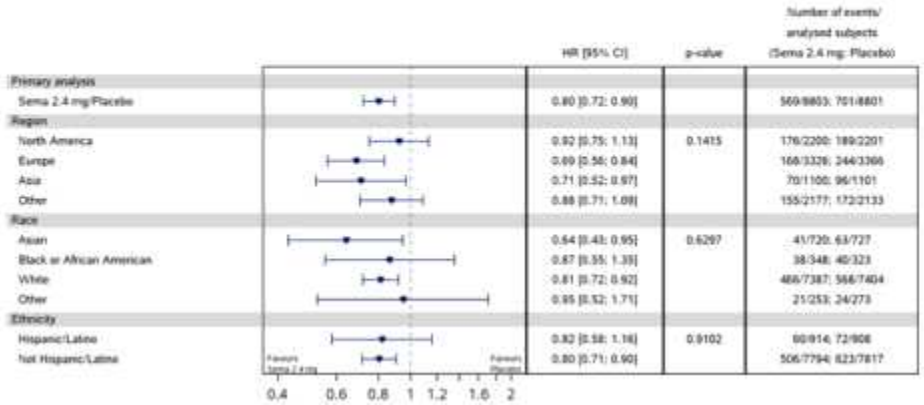


그림 2-7 베이스라인 지역, 인종 및 민족 별로 처음 발생할 때까지의 시간에 관한 하위군 분석



5) 안전성 결과

(1) 노출정도

- 시험 4388은 사건-주도 시험이었으며, 따라서 시험대상자가 시험에 모집된 시점에 따라 관찰 기간과 치료 기간이 시험대상자 간에 서로 달랐다.
- 평균 시험-중 기간은 두 치료군 간에 비슷했고 평균 치료-중 기간은 위약군보다 세마글루티드 2.4 mg 군에서 약간 더 짧았다(표 1-2). 전체적인 시험-중 기간 중앙값은 41.8개월이었고 전체적인 치료-중 기간 중앙값은 38.2개월이었다.

(2) 이상사례

- 세마글루티드의 안전성 프로파일은 그 특성이 잘 분석되어 있으므로, 시험 4388에는 안전성 자료 수집을 위해 표적화된 접근법이 적용되었다. 체계적으로 수집된 사례에는 모든 SAE뿐만 아니라 중대성과 무관하게 선정되어 사전에 정의된 AE 범주(즉, 시험약 중단을 유발한 AE, COVID-19 AE, 특정 사례 보고 양식을 통한 추가적인 자료 수집 범위에 해당하는 AE 및 판정 대상 사례)가 포함되었다.
- 시험-중 기간 동안 발생한 모든 AE (체계적으로 수집된 사례와 비-체계적으로 수집된 사례 모두를 포함)에 관한 개요가 결과보고서에 제공되어 있고 자료가 체계적으로 수집되지 않았기 때문에 확고한 결론을 내릴 수 없다. 그러나, 모든 AE에 근거할 때 새로운 안전성 우려사항이나 잠재적인 안전성 상의 문제는 확인되지 않았다.

(3) 강도별 이상사례

- **시험자가 보고한 치명적 결과를 동반한 SAE**
  - 세마글루티드 2.4 mg군에서 총 371명의 시험대상자와 위약군에서 460명의 시험대상자가 시험-중 관찰 기간 동안 발생한 치명적 결과를 동반한 SAE를 경험했다. 치명적 결과를 동반한 SAE를 경험한 시험대상자의 비율과 이에 상응하는 사례 발생률은 위약군 (시험대상자 중 5.23%, 100 PYO 당 2.04건)보다 세마글루티드 2.4 mg군(시험대상자 중 4.21%, 100 PYO 당 1.64건)에서 더 낮았다.

- 치명적 결과를 동반한 SAE의 유형은 세마글루티드 2.4 mg군과 위약군에서 전반적으로 비슷했다. 전반적으로, 두 치료군 모두에서 SOC 별로 가장 흔한 치명적 사례는 심장 장애, 전신 장애 및 투여 부위 병태(주로 PT 사망, 급사 및 급성 심장사), 감염 및 기생충 감염(주로 PT COVID-19 폐렴 및 COVID-19)이었다. 심장 장애(1.32% vs 1.50%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(0.87% vs 1.11%), 감염 및 기생충 감염(0.82% vs 1.15%)이라는 치명적 사례들에 대하여 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 더 낮은 빈도가 관찰되었다.

• **중대한 이상사례**

- 시험-중 관찰 기간 동안 발생한 SAE(치명적 결과를 동반한 사례 포함)를 보고한 시험대상자의 비율과 이에 상응하는 사례 발생률은 위약군(시험대상자 중 36.40%, 100 PYO 당 25.79건)에 비해 세마글루티드 2.4 mg군(시험대상자 중 33.41%, 100 PYO 당 22.61건)에서 더 낮았다.
- 세마글루티드 2.4 mg과 위약 모두에 대하여 보고된 SAE 중 대다수가 중증 또는 중등증이었고, 대부분이 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 적은 것으로 평가되었다. 대부분의 SAE가 시험 종료 시 회복된 것으로 결과가 보고되었다.

※ 중대한 약물이상반응

- 세마글루티드 2.4mg: 복통, 췌장염, 담석증, 무력증, 식욕 감소, 구토, 심정지, 심실세동, 감염성 담낭염, 설사, 급성 심근경색, 소장 폐쇄, 심방세동, 실신, 편두통, 피로, 관절통, 요관 결석증, 비-심장성 흉통, 리파아제 증가, 입냄새, 위 궤양 출혈, 췌장 신경 내분비 종양, 백혈구 감소증, 위장 바이러스 감염, 만성 담낭염, COVID-19 폐렴, 담즙 정체성 황달, 전이성 췌장 암종, 신우 및 요관의 국소 이행 세포 암, 골반 골절, 담관 결석, 저혈당증, 충수 장애 등
- 위약: 소장 폐쇄, 요관 결석증, 과민반응, 담석증, 우울 기분을 동반한 적응 장애, 위장관 염증, 감염성 담낭염, 고혈압, 만성 담낭염, 뇌혈관 사고, 급성 담낭염, 복통, 급성 심근경색, 만성 심부전, 허혈성 뇌졸중, 좌골 신경 손상, 바이러스 폐렴, 담관 결석, 담관염, 췌장염, 경피적 관상 동맥 중재, 자살 경향이 있는 우울증 등

(4) 사망

• 유효성에 대한 사망 평가는 주로 EAC의 판정에 근거한다. 모든 사망이 심혈관계 질환 사망(사망 원인 불명 포함), 신장 사망 또는 비-심혈관계 질환 사망, 비-신장 사망에 귀속시키려는 목적으로 판정 범위에 포함되었다. 이러한 사건들에 대한 사망 시점은 EAC가 결정한 사망일을 나타낸다.

• EAC가 결정한 사망일에 근거했을 때 세마글루티드 2.4 mg군에서 총 375명의 시험대상자와 위약군에서 458명의 시험대상자가 시험-중 관찰 기간 동안 사망했다.

(5) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

• **시험 중단을 유발한 이상사례**

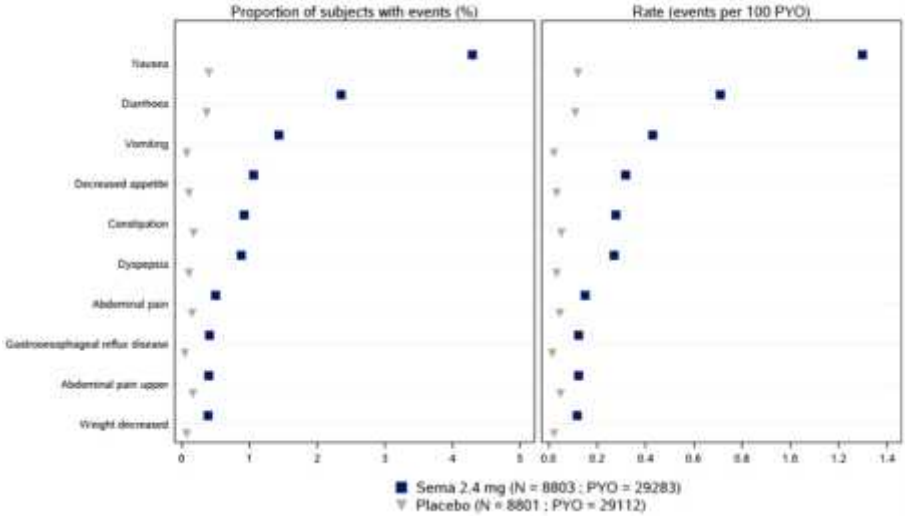
- 완전한 추적 관찰을 보장하기 위해서, 시험대상자는 시험약을 영구 중단한 경우에도 시험 4388에 남아 있도록 장려되었다. 무작위 배정된 시험대상자 중 96% 이상이 시험을 완료했고, 무작위 배정된 시험대상자 중 총 543명(3.1%)이 동의를 철회하거나 추적 관찰 소실되었기 때문에 시험을 완료하지 못했다. 일부 사례에서 주된 동의 철회 사유는 AE 또는 향후 AE 발생 위험이다.

※ 철회 사유 AE: 변비, 오심, 건강 상태(심부전, 신부전, 거미막하 출혈, 폐암)

• **시험약 영구 중단을 유발한 이상사례**

- 시험약 영구 중단을 유발한 AE(즉, 용량 변경 양식에 주된 치료 중단 사유로 표시되고 치료가 재개되지 않은 사례)를 경험한 시험대상자의 비율은 세마글루티드 2.4 mg군에서 위약군에 비해 더 높았다 (16.60% vs 8.16%). 이는 주로 위장관 장애(PT 오심, 구토, 설사, 변비, 소화 불량 및 위 식도 역류 질환 포함), 신경계 장애(PT 어지러움, 두통 포함), 대사 및 전신 장애(PT 식욕 감소, 체중 감소, 무력증 및 피로 포함)라는 SOC에 속한 AE 때문이었다. 가장 빈번한 영구적인 시험약 중단을 유발한 PT가 그림 2-2에 제시되어 있다.
- 세마글루티드 2.4 mg의 경우, 영구적인 시험약 중단을 유발한 AE를 보고한 시험대상자의 비율은 용량 상승 기간 동안 처음 6개월 내에 더 높았던 반면, 위약의 경우에는 시간적 양상이 덜 명확했다.

그림 2-2 PT 별 영구적인 시험약 중단을 유발한 AE – 가장 빈번한 – FAS 시험-중



- 영구적인 시험약 중단을 유발한 SAE를 경험한 시험대상자의 비율은 두 치료군에서 비슷했다 (세마글루티드 2.4 mg: 3.57%; 위약: 4.12%). 영구적인 시험약 중단을 유발한 SAE를 경험한 시험대상자 중 대다수가 해당 사례로부터 회복되었다(세마글루티드 2.4 mg: 사례를 경험한 시험대상자 중 78%; 위약: 사례를 경험한 시험대상자 중 59%)

(6) 특별 관심대상 이상사례

- 사전에 정의된 안전성 중점 사항 중 대부분의 경우, 각 치료군에서 급성 신부전, 악성 신생물, 췌장염, COVID-19라는 AE 및 각종 위장관 장애 SAE를 보고한 시험대상자의 비율이 비슷했던 것을 포함하여, 세마글루티드 2.4 mg와 위약 간에 차이가 거의 또는 전혀 없었다. 심장 장애(SOC) SAE를 보고한 시험대상자의 비율은 위약보다 세마글루티드 2.4 mg에서 더 낮았다. 담낭-관련 장애 AE를 보고한 시험대상자의 비율은 위약보다 세마글루티드 2.4 mg에서 더 높았고, 이는 주로 담석증(PT)에서의 불균형 때문이었다.
- 시험 4388에 등록된 여성에서 임신은 보고되지 않았다.
- **자살/자해**
  - 시험 4388에는 각종 정신 장애가 안전성 중점 사항으로 포함되었고 체계적으로 수집된 자살/자해라는 중대한 이상사례에 관한 장기적인 자료를 평가했다.
  - 소수의 시험대상자가 자살/자해 SAE를 경험했고 치료군 간에 불균형은 없었다 (두 치료군 모두에서 시험대상자 10명(0.11%)에서 12건, 100 PYO 당 0.04건). 자살/자해 SAE는 두 치료군 모두에서 시험 기간 전반에 걸쳐 발생했고 시간 상의 군집 현상에 대한 근거는 없었다. 자살/자해 SAE를 경험한 시험대상자 중 약 절반이 우울 및/또는 불안 병력을 가지고 있었다.
- **내인성 및 외인성 인자**
  - 세마글루티드 2.4 mg의 안전성 프로파일은 시험 4388에서 평가된 내인적 인자 (성별, 베이스라인 연령, 인종, 민족 기원, 베이스라인 BMI, 베이스라인 신장 기능, 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 만성 심부전 상태, 및 베이스라인 심혈관계 질환 상태)나 외인적 인자(지역)에 의해 임상적으로 관련 있는 정도로 영향을 받지 않았다.

(7) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

- 각 SOC 내에서의 SAE 분포는 균형적이었다 (그림 2-1). 세마글루티드 2.4 mg과 위약 모두에 대하여 가장 빈번하게 보고된 SAE는 심장 장애(11.45% vs 13.45%), 감염 및 기생충 감염(7.09% vs 8.39%)이었다.

그림 2-1 SOC 별 SAE 요약 – FAS 시험-중

System organ class	Sema 2.4 mg (N=8,803)				Placebo (N=8,801)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Cardiac disorders	1008	(11.45)	1414	4.83	1184	(13.45)	1800	6.18
Infections and infestations	624	(7.09)	805	2.75	738	(8.39)	937	3.22
Nervous system disorders	444	(5.04)	544	1.86	496	(5.64)	623	2.14
Surgical and medical procedures	433	(4.92)	516	1.76	548	(6.23)	676	2.32
Neoplasms benign, malignant and unspec.	405	(4.60)	478	1.63	402	(4.57)	462	1.59
Gastrointestinal disorders	342	(3.89)	455	1.55	323	(3.67)	403	1.38
Injury, poisoning and procedural complication	305	(3.46)	414	1.41	313	(3.56)	419	1.44
General disorders and adm. site conditions	273	(3.10)	298	1.02	316	(3.59)	354	1.22
Musculoskeletal and connective tissue dis.	236	(2.68)	288	0.98	254	(2.89)	302	1.04
Vascular disorders	231	(2.62)	262	0.89	259	(2.94)	332	1.14
Renal and urinary disorders	192	(2.18)	234	0.80	198	(2.25)	240	0.82
Respiratory, thoracic and mediastinal dis.	180	(2.04)	239	0.82	276	(3.14)	354	1.22
Hepatobiliary disorders	126	(1.43)	153	0.52	105	(1.19)	133	0.46
Blood and lymphatic system dis.	83	(0.94)	94	0.32	62	(0.70)	76	0.26
Metabolism and nutrition disorders	67	(0.76)	87	0.30	76	(0.86)	92	0.32
Reproductive system and breast dis.	65	(0.74)	68	0.23	43	(0.49)	46	0.16
Psychiatric disorders	59	(0.67)	75	0.26	49	(0.56)	59	0.20
Eye disorders	41	(0.47)	49	0.17	41	(0.47)	51	0.18
Investigations	34	(0.39)	41	0.14	41	(0.47)	47	0.16
Ear and labyrinth disorders	27	(0.31)	30	0.10	16	(0.18)	19	0.07
Skin and subcutaneous tissue dis.	19	(0.22)	22	0.08	20	(0.23)	21	0.07
Endocrine disorders	19	(0.22)	19	0.06	20	(0.23)	22	0.08
Congenital, family and genetic dis.	12	(0.14)	14	0.05	9	(0.10)	9	0.03
Immune system disorders	11	(0.12)	12	0.04	14	(0.16)	14	0.05
Product issues	11	(0.12)	11	0.04	16	(0.18)	16	0.05



6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 세마글루티드 2.4 mg은 T1D 또는 T2D 병력이 없으면서 확증된 CV 질환이 있고 과체중 또는 비만인 사람에서 임상적으로 관련있는 CV 위험감소를 제공했다. 또한, 이러한 결과는 세마글루티드 2.4 mg가 혈압 강하, 지질 프로파일 개선, 염증 감소, 현저한 체중 감소 및 포도당 대사 개선을 포함하는 CV 위험 인자에 대한 임상적으로 유의미한 개선을 유발했음을 확증했다.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 확증된 CV 질환이 있고 과체중 또는 비만인 시험대상자에서 표준치료에 추가한 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회 투여의 안전성 프로파일은 3a상 체중 조절 개발 프로그램(STEP 프로그램)에서 평가된 과체중 및 비만인 일반 환자군에서와 비슷했다. 새로운 안전성 우려 사항은 확인되지 않았고 선정된 어느 환자군에 대해서도 용량 조절이 필요하지 않다는 결론이 내려졌다.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 최초 허가일 : FDA(21.06.04.), EMA(22.01.06.)
- 국외 변경 허가일 : FDA(24.03.08., 심혈관계 위험감소 적응증 추가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사품목과의 허가사항 비교자료 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	노보노디스크제약(주)	변경허가일	24.07.03.
제품명	위고비프리필드펜0.25(세마글루티드) 위고비프리필드펜0.5(세마글루티드) 위고비프리필드펜1.0(세마글루티드) 위고비프리필드펜1.7(세마글루티드) 위고비프리필드펜2.4(세마글루티드)	위해성관리계획 번호	v3.1
주성분 및 함량	1) 위고비0.25 : 1 프리필드펜(1.5 mL) 중 세마글루티드 1 밀리그램 2) 위고비0.5 : 1 프리필드펜(1.5 mL) 중 세마글루티드 2 밀리그램 3) 위고비1.0 : 1 프리필드펜(3.0 mL) 중 세마글루티드 4 밀리그램 4) 위고비1.7 : 1 프리필드펜(3.0 mL) 중 세마글루티드 6.8 밀리그램 5) 위고비2.4 : 1 프리필드펜(3.0 mL) 중 세마글루티드 9.6 밀리그램		
효능·효과	성인 1. 이 약은 아래와 같은 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 2. 이 약은 확증된 심혈관계 질환이 있으면서 초기 체질량지수 (BMI)가 27 kg/m^2 이상인 과체중 또는 비만 환자에서 주요 심혈관계 사건 (심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중)의 위험을 감소시키기 위해 투여한다.		

□ 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 사용설명서 • 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
췌장암	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	-
갑상선 수질암		• 첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명자료
중증 간 장애 환자		