의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.08.09.	접수번호	20160074616
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		노보노디스크제약(주)		
제 품 명		삭센다펜주6밀리그램/밀리리터(리라글루티드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		리라글루티드		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		- 제형 : 용액 주사 - 함량 : 1 밀리리터 중 리라글루티드 6.0밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2017.07.21.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		- 미국(2014.12.23.), 유럽연합(2015.03.23.)		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김미애, 남경탁, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 백대현, 송현, 오일웅, 서수경 (기시) 김광제, 오일웅, 서수경
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	조성혜, 김영림, 김기만

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 아래와 같은 성인 환자의 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 또는 이상지질혈증]이 있으면서 초기 체질량지수(BMI)가 27 kg/m^2 이상 30 kg/m^2 미만인 과체중 환자

3.0 mg/day 용량으로 12주간 투여한 후 초기 체중의 5% 이상이 감량되지 않은 경우에는, 이 약 치료를 중단하여야 한다.

○ 용법·용량

시작용량은 1일 0.6 mg이다. 위장관계 내약성 개선을 위해 적어도 1주일 이상의 간격을 두고 0.6 mg씩 증량하여 1일 3.0 mg까지 투여량을 높여야 한다(표 1 참조). 만약 다음 용량 단계로의 단계적 증량이 연속 2주간 내약성이 없다면, 치료 중단을 고려한다. 1일 3.0 mg 초과 용량은 권장되지 않는다.

표 1. 단계적 증량 스케줄

	투여량	주
단계적 증량	0.6 mg	1
	1.2 mg	1
	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
유지 용량	3.0 mg	

이 약의 치료 효과는 1년의 기간에 대해서만 문서로서 뒷받침된다. 치료 지속의 필요성은 매년 재평가되어야 한다.

제 2형 당뇨병 환자

이 약은 다른 GLP-1 수용체 효능제와 병용하여 사용될 수 없다.
이 약의 투여를 시작할 때, 저혈당의 위험성을 줄이기 위하여 병용 투여되는 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제(예, 설포닐우레아)의 감량을 고려한다.

신기능장애 환자
경증 또는 중등도의 신기능장애(크레아티닌 청소율 ≥ 30 mL/min) 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 말기 신질환(end-stage renal disease) 환자를 포함한 중증 신기능장애(크레아티닌 청소율 < 30 mL/min) 환자에 대해서는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

간기능장애 환자
경증 또는 중등도의 간기능장애 환자에 대한 용량조절은 권고되지 않는다. 중증 간기능장애 환자에 대해서는 이 약의 사용이 권장되지 않으며, 경증 또는 중등도의 간기능 장애 환자에 대해서는 신중하게 사용되어야 한다.

이 약은 피하주사로만 투여한다. 이 약은 정맥주사 또는 근육주사로 투여해서는 안 된다.
이 약은 식사와 관계없이 하루 중 어느 때라도 1일 1회 투여한다. 복부, 대퇴부, 상완부에 주사해야 한다. 주사부위와 투여시간은 용량조절 없이 바꿀 수 있으나 가능하면 가장 편리한 시간을 선택하여 매일 같은 시간에 투여하도록 한다.

이 약은 다른 주사용 의약품(예, 인슐린)과 혼합해서는 안 된다.

약물 투여를 빠뜨린 경우, 평소 투여하는 시간으로부터 12시간이 지나지 않았다면 환자는 가능한 빨리 빠뜨린 용량을 투여하여야 한다. 만약 다음 번 투여까지 남은 시간이 12시간 미만이라면, 빠뜨린 용량을 투여하지 말고, 다음 번 예정되었던 투여량으로 1일 1회 투여를 재개한다. 빠뜨린 용량을 보충하기 위한 추가 투여 또는 증량된 투여를 해서는 안 된다. 투여에 관한 추가적인 설명은 '사용상의 주의사항' 중 '10. 보관 및 취급상의 주의사항'을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 이 약은 인슐린 대용으로 당뇨병 환자에게 사용되어서는 안 된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민증이 있는 환자

2) 갑상선 수질암(Medullary Thyroid Carcinoma, MTC)의 개인 또는 가족력이 있거나 다발성내분비선종증(Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type2, MEN2) 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) New York Heart Association (NYHA) class I-II의 울혈성심부전 환자에서 이 약의 사용 경험은 제한적이므로, 이 약은 신중히 투여되어야 한다. NYHA class III-IV의 울혈성심부전 환자에서의 임상경험은 없으므로 이러한 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

2) 체중관리용의 이 약은 다음 환자에 대하여 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

- 만 75세 이상 환자
- 체중관리용의 다른 제품을 투여 받는 환자
- 내분비학적 장애나 식이 장애, 또는 체중증가를 야기할 수 있는 의약품의 투여로 인한 이차적 비만 환자
- 중증의 신장애가 있는 환자
- 중증의 간기능장애가 있는 환자

이러한 환자에게는 투여를 권장하지 않는다.

체중관리용의 이 약은 경증 또는 중등도의 간기능장애 환자를 대상으로 연구되지 않았으므로, 이러한 환자에게는 신중히 투여되어야 한다.

3) 염증성 장질환과 당뇨병성 위부전마비 환자에 대한 사용경험은 제한적이다. 오심, 구토, 설사 등 일시적인 위장관계 이상반응이 이 약의 사용과 관련이 있으므로, 염증성 장질환과 당뇨병성 위부전마비 환자에 대한 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

4) 췌장염: GLP-1 수용체 효능제의 사용은 급성췌장염의 발생 위험성과 관련이 있다. 이 약에 대해서는 몇 건의 급성췌장염 보고사례가 있었다. 환자들에게 급성췌장염의 특징적인 증상들에 대해 알려주어야 한다. 만약 췌장염이 의심되면 이 약의 투여를 중단해야 하며, 급성 췌장염이 확진되면 이 약 투여를 다시 시작하지 말아야 한다. 췌장염의 병력이 있는 환자들에서는 주의를 기울여야 한다.

5) 담석증 및 담낭염: 체중 조절에 대한 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 환자들에서 위약군과 비교하여 더 높은 비율의 담석증 및 담낭염이 관찰되었다. 상

당한 체중 감소가 담석증 및 그에 따른 담낭염의 위험성을 증가시킬 수 있다는 사실은 이 약에 대한 더 높은 비율의 담석증 및 담낭염을 부분적으로만 설명하였다. 담석증 및 담낭염은 입원 및 담낭 절제술로 이어질 수도 있다. 환자들에게 담석증 및 담낭염의 특징적인 증상들에 대해 알려주어야 한다.

6) 갑상선 질환: 제 2형 당뇨병 임상시험에서, 특히 기존의 갑상선 질환이 있는 환자들에서 혈중 칼시토닌 증가, 갑상선종(goiter), 갑상선종양 등 갑상선 관련 이상사례들이 보고되었다. 혈중 칼시토닌 증가 사례는 체중 조절 임상시험에서도 관찰되었다. 따라서, 이 약은 갑상선 질환이 있는 환자에서 신중하게 사용되어야 한다.

7) 심박동수: 임상시험에서 이 약에 대해 심박수 증가가 관찰되었다(하단 참조). 임상시험에서 심장 및 뇌혈관 질환 환자에서의 노출이 제한적이었기 때문에, 특히 이러한 환자에 대해 이 약의 투여에서 나타난 심박수 상승의 임상적 중요성은 분명하지 않다. 심박수는 통상의 임상 진료와 일치하는 일정한 간격으로 모니터링 되어야 한다. 환자들에게 심박수 증가의 증상(휴식(안정) 상태에서의 두근거림 또는 심장이 고동치는 느낌)을 알려주어야 한다. 임상적으로 유의미한 안정시심박수의 지속된 증가를 경험한 환자는 이 약 치료를 중단해야 한다.

3상 임상시험들에서 리라글루티드 투여로 베이스라인 대비 심장박동수가 평균적으로 분당 2.5회(시험들 전체에 걸쳐 분당 1.6 내지 3.6회 범위) 증가한 것이 관찰되었다. 심박수는 약 6주 후에 가장 높았다. 심박수에서의 이 평균 증가수치의 장기적인 임상적 영향은 확립되지 않았다. 심박수 변화는 리라글루티드 투여 중단 시 가역적이었다.

8) 탈수: 신기능장애 및 급성신부전을 포함하는 탈수의 증상과 증후가 GLP-1 수용체 효능제를 투여 받은 환자들에서 보고되었다. 이 약으로 치료받는 환자들에게 위장관계 부작용과 관련된 탈수의 잠재적 위험을 알려 주어야 하고, 환자들은 체액 감소(fluid depletion)를 피하기 위한 예방 조치를 해야 한다.

9) 제 2형 당뇨병 환자에서의 저혈당증: 설포닐우레아 제제와 병용하여 이 약(리라글루티드)을 투여 받는 제 2형 당뇨병 환자에서는 저혈당 위험성이 증가할 수 있다. 설포닐우레아 제제의 투여량을 줄임으로써 저혈당 위험성이 낮아질 수 있다. 인슐린 치료를 받는 환자에서 이 약을 추가 투여하는 것에 대해서는 평가되지 않았다.

10) 첨가제: 이 약은 1회 투여량에 1 mmol (23 mg) 미만의 나트륨을 함유하므로, 본질적으로는 '무나트륨'('sodium-free') 의약품이다.

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약:

이 약의 임상 개발 프로그램은 5,813명의 비만환자 또는 한 가지 이상의 체중 관련 동반질환을 가진 과체중 환자가 등록된 6개의 완료된 임상시험으로 구성된다. 종합적으로, 위장관계 반응이 이 약 투여 중에 가장 흔하게 보고된 이상반응이었다('3) 특정 이상반응에 대한 기술' 참조).

2) 이상반응 목록 표

표 1은 장기간의 3상 대조임상시험들에서 보고된 이상반응을 열거한 것이다. 이상반응은 기관계 분류 및 발생빈도별로 열거되었다. 발생빈도 범주는 다음과 같이 정의된다.

매우 흔하게(≥1/10)

흔하게(≥1/100 ~ <1/10)

때때로(≥1/1,000 ~ <1/100)

드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000)

매우 드물게(<1/10,000)

각 빈도 분류 내에서는, 이상반응을 중증도가 큰 순서대로 나타내었다.

표 1. 3상 대조임상시험들에서의 이상반응

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	때때로	드물게
면역계 이상				아나필락시스반응
대사 및 영양 장애		저혈당*	탈수	
정신의학적 장애		불면증**		
신경계 이상		현기증 미각이상		
심장 장애			빈맥	
위장관 장애	오심 구토 설사 변비	구갈 소화불량 위염 위식도역류질환 상복부통 위창자내가스참 트림 복부팽만	췌장염***	
간담도계 이상		담석증***	담낭염***	

피부 및 피하조직 이상			두드러기	
신장 및 비뇨기계 이상				급성신부전 신장장애
전신이상 및 투여 부위 반응		주사부위반응 무력증 피로	권태	
검사 (Investigations)		리파아제 증가 아밀라아제 증가		

*제 2형 당뇨병이 없으면서, 식이요법 및 운동을 병행하면서 이 약을 투여 받은 환자들에서 보고된 저혈당(환자가 직접 보고한 증상들에 근거하며, 혈당 측정으로 확인되지 않았음). 추가적인 정보는 '3) 특정 이상반응에 대한 기술' 참조.
**불면증은 주로 투여 초기 3개월간 관찰되었다.
***3번 항목 참조

3) 특정 이상반응에 대한 기술:

제 2형 당뇨병이 없는 환자에서의 저혈압

제 2형 당뇨병이 없으면서, 식이요법 및 운동을 병행하면서 이 약을 투여 받은 과체중 또는 비만 환자들을 대상으로 한 임상시험들에서 (제 3자의 도움을 필요로 하는) 중증의 저혈당 사례는 보고되지 않았다. 이 약을 투여 받은 환자의 1.6%와 위약을 투여 받은 환자의 1.1%가 저혈당 사례의 증상들을 보고하였다. 그러나, 이러한 사례들은 혈당 측정에 의해 확인되지 않았다. 대부분의 사례는 경증이었다.

제 2형 당뇨병이 있는 환자에서의 저혈압

제 2형 당뇨병이 있으면서, 식이요법 및 운동을 병행하면서 이 약을 투여 받은 과체중 또는 비만 환자들을 대상으로 한 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 0.7%로부터 (제 3자의 도움을 필요로 하는) 중증의 저혈당이 보고되었는데, 설포닐우레아를 병용 투여한 환자에서만 보고되었다. 또한, 설포닐우레아 병용 투여 환자 중, 이 약을 투여 받은 환자의 43.6%와 위약을 투여 받은 환자의 27.3%에서 확인된 증상성 저혈당(documented symptomatic hypoglycemia)이 보고되었다. 설포닐우레아를 병용 투여하지 않은 환자들 중에서는, 이 약을 투여 받은 환자의 15.7%와 위약을 투여 받은 환자의 7.6%가 확인된 증상성 저혈당 사례들(documented symptomatic hypoglycemic events: 증상이 동반되면서 혈장 글루

코스≤3.9 mmol/L로 정의)을 보고하였다.

위장관계 이상반응

대부분의 위장관계 이상 사례들은 경증에서 중등도였고 일시적이었으며, 대다수는 치료 중단으로 이어지지 않았다. 반응들은 대개 투여 첫 주 동안 발생하였고, 치료를 지속하면서 며칠 또는 몇 주 이내에 약해졌다.

만 65세 이상의 환자들은 이 약 투여시 위장관계 영향을 더 많이 겪을 수도 있다.

경증 또는 중등도의 신장애(크레아티닌청소율 ≥30mL/min) 환자들은 이 약 투여시 위장관계 영향을 더 많이 겪을 수도 있다.

급성신부전

GLP-1 수용체 효능제를 투여 받은 환자들에서, 급성신부전의 보고가 있었다. 보고된 사례 대부분은 체액량 감소(volume depletion)로 이어지는 오심, 구토, 또는 설사를 경험했던 환자에서 발생하였다(3번 항목 참조).

알레르기 반응

시판된 리라글루티드 제제 사용에서 저혈압, 심계항진, 호흡곤란, 부종과 같은 증상을 동반한 아나필락시스 반응 소수 사례가 보고되었다. 아나필락시스 반응은 잠재적으로 생명을 위협할 수 있다. 아나필락시스 반응이 의심되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 하고 치료를 다시 시작하지 말아야 한다(2번 항목 참조).

주사부위반응

이 약을 투여 받은 환자에서 주사부위반응이 보고되었다. 이 반응들은 대개 경증이었고 일시적이었으며, 대부분 치료를 지속하는 동안 사라졌다.

빈맥

임상시험에서, 이 약을 투여 받은 환자의 0.6%와 위약을 투여 받은 환자의 0.1%에서 빈맥이 보고되었다. 보고된 사례 대부분은 경증 또는 중등도였다. 해당 사례들은 따로 구분되었고 대부분은 이 약 치료를 지속하는 동안 해소되었다.

5. 상호작용

1) *In vitro*에서, 리라 글루티드는 사이토크롬 P450(CYP) 및 혈장 단백 결합과 관련된 다른 활성 성분들과의 약동학적 상호작용에 관계될 가능성이 매우 낮은 것

으로 나타났다.

2) 리라글루티드에 의한 약간의 위배출 지연이 병용 투여되는 경구 의약품의 흡수에 영향을 미칠 수도 있다. 상호작용 연구들에서는 어떤 임상적으로 유의미한 흡수 지연도 나타나지 않았고, 따라서 용량 조절은 필요하지 않다.

3) 상호작용 연구들은 1.8 mg 리라글루티드로 수행되었다. 위배출 속도에 대한 영향은 리라글루티드 1.8 mg과 3 mg 간에 동등했다 (파라세타몰 $AUC_{0-300min}$). 리라글루티드를 투여 받은 환자 중 소수가 한 번(one episode) 이상의 중증 설사를 보고하였다. 설사는 병용 투여하는 경구 의약품의 흡수에 영향을 미칠 수도 있다.

4) 와파린 및 다른 쿠마린 유도체: 와파린 및 다른 쿠마린 유도체와의 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 와파린과 같이 용해성이 좋지 않거나 치료지수가 좁은 활성 성분들과의 임상적으로 유의한 상호작용은 배제될 수 없다. 와파린 또는 다른 쿠마린 유도체를 투여 받는 환자에서는 이 약의 치료 시작과 함께, International Normalized Ratio(INR)를 더 자주 모니터링하는 것이 권장된다.

5) 파라세타몰(아세트아미노펜): 리라글루티드는 파라세타몰 1,000 mg을 단회투여한 후의 전체 노출을 변화시키지 않았다. 파라세타몰 C_{max}는 31% 감소했고 t_{max} 중앙값은 15분 정도까지 지연되었다. 파라세타몰 병용 사용에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

6) 아토르바스타틴: 리라글루티드는 아토르바스타틴 40 mg을 단회투여한 후의 아토르바스타틴 전체 노출을 변화시키지 않았다. 따라서, 이 약과 병용 투여되는 아토르바스타틴의 용량조절은 필요하지 않다. 리라글루티드 투여로 아토르바스타틴 C_{max}는 38% 감소했고 t_{max} 중앙값은 1시간에서 3시간으로 지연되었다.

7) 그리세오풀빈: 리라글루티드는 그리세오풀빈 500 mg을 단회투여한 후의 그리세오풀빈 전체 노출을 변화시키지 않았다. 그리세오풀빈 C_{max}는 37% 증가했고 t_{max} 중앙값은 변화가 없었다. 그리세오풀빈 및 다른 저용해성·고투과성 약물의 용량조절은 필요하지 않다.

8) 디곡신: 리라글루티드를 투여하면서 디곡신 1 mg을 단회투여했을 때, 디곡신 AUC가 16% 감소하는 결과를 나타냈다. 디곡신 C_{max}는 31% 감소했고, t_{max} 중앙값은 1시간에서 1.5시간으로 지연되었다. 이러한 결과들에 기초하여, 디곡신의 용량조절은 필요하지 않다.

9) 리시노프릴: 리라글루티드를 투여하면서 리시노프릴 20 mg을 단회투여했을 때, 리시노프릴 AUC가 15% 감소하는 결과를 나타냈다. 리시노프릴 C_{max}는 27% 감소했고, t_{max} 중앙값은 6시간에서 8시간으로 지연되었다. 이러한 결과들에 기초하여, 리시노프릴의 용량조절은 필요하지 않다.

10) 경구피임제: 리라글루티드는 경구피임제 단회 투여 후의 에치닐에스트라디올과 레보노르게스트렐 C_{max}를 각각 12%와 13% 감소시켰다. 리라글루티드 투여로 t_{max}는 두 성분 모두 1.5시간 지연되었다. 에치닐에스트라디올이나 레보노르게스트렐의 전체 노출에는 임상적으로 유의미한 영향이 없었다. 따라서 리라글루티드와 병용투여 시, 피임효과는 영향 받지 않을 것으로 기대된다.

6. 수태능, 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임부에서의 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 동물시험에서 생식독성을 보였다(11번 항목 참조). 사람에 대한 잠재적 위험성은 알려져 있지 않다.

이 약은 임신 중에 사용해서는 안 된다. 환자가 임신을 원하거나 임신한 경우, 이 약 치료를 중단해야 한다.

2) 수유부: 리라글루티드가 사람의 유즙으로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 동물시험에서 리라글루티드 및 리라글루티드와 구조적으로 유사한 대사체는 유즙으로의 이행이 낮은 것으로 나타났다. 비임상시험에서 젖먹이 랫드 새끼에서의 약물 투여 관련 신생자기 성장(neonatal growth) 감소가 나타났다(10번 항목 참조). 사용경험이 충분하지 않으므로, 수유 중인 경우 이 약을 사용해서는 안 된다.

3) 수태능: 생존 착상수에서 약간의 감소가 있었던 것을 제외하고, 동물시험에서 수태능에 대한 유해 영향이 나타나지 않았다(10번 항목 참조).

7. 고령자 및 소아에 대한 투여

1) 고령자(만 65세 이상): 나이에 따른 용량 조절은 요구되지 않는다. 만 75세 이상 환자에 대해서는 치료 경험이 제한적이며 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

2) 소아 환자: 소아 및 만 18세 미만 청소년에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료가 없다. 소아 환자에 대한 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

8. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

운전과 기계조작에 대한 이 약의 영향은 없거나, 무시해도 될 정도로 적다.

9. 과량투여시의 처치

리라글루티드에 대한 임상시험 및 시판 후 사용에서, 과량투여는 72 mg(체중 조절을 위한 권장 투여량의 24배)까지 보고되었다. 보고된 사례들에는 중증의 오

심과 중증의 구토가 포함되었는데, 리라글루티드 과량 투여의 예측되는 증상들이다. 보고된 사례들에 중증의 저혈당증은 포함되지 않았다. 모든 환자들은 합병증 없이 회복되었다.
과량을 투여하였을 경우, 환자의 임상 증후 및 증상에 따라 적절한 치료(supportive treatment)를 시작해야 한다. 탈수의 임상 증후에 대해 환자를 관찰해야 하고, 혈당이 모니터링되어야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 투명하면서 무색 또는 거의 무색으로 보이지 않는다면, 이 약을 사용해서는 안 된다.
3) 이 약은 냉장(2° C - 8° C)보관하며, 냉동시키지 않는다. 냉동실로부터 먼 위치에 보관한다.
4) 개봉(처음 사용) 후에는, 30° C보다 낮은 온도나 냉장고(2° C - 8° C)에 보관하며 1개월 동안 사용할 수 있다.
5) 동결된 적이 있는 경우 이 약을 사용해서는 안 된다.
6) 차광하기 위해 펜의 뚜껑을 꼭 닫아서 보관한다.
7) 이 약(펜)은 길이가 8 mm 이하이고 최소 굵기가 32G인 1회용의 노보파인 주사침과 함께 사용하도록 고안되었다.
8) 주사침은 포함되어 있지 않다.
9) 환자는 매 주사 후 주사침을 폐기하고, 주사침이 부착되지 않은 상태로 이 약(펜)을 보관하도록 지도 받고 숙지하여야 한다. 이는 오염, 감염, 약물의 누출을 예방한다. 또한 이렇게 함으로써 정확한 양의 약물이 투여될 수 있다.
10) 사용되지 않는 의약품이나 폐기물들은 국내 요건에 따라 처리하여야 한다.
11) 배합금기: 이 약에 추가되는 성분들이 리라글루티드의 분해를 유발할 수도 있다. 배합적합성 연구가 없는 경우, 이 약은 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

11. 기타

1) 비임상 안전성 데이터
종래의 안전성약리시험, 반복투여독성시험, 또는 유전독성시험에 근거하여, 비임상시험 자료에서 사람에 대한 특별한 위험은 나타나지 않았다.
비치명적 갑상선 C-세포 종양이 랫드와 마우스에서의 2년 발암성 시험에서 나타났다. 랫드에서는, 무독성량(NOAEL)이 관찰되지 않았다. 이런 종양은 20개월

간 약물을 투여 받은 원숭이에서는 나타나지 않았다. 설치류에서 나타난 이 결과는 설치류가 특히 민감한 비유전독성의, 특정 GLP-1 수용체 매개 기전에 의해 유발된다. 사람에 대한 관련성은 낮을 것으로 보이지만, 완전히 배제할 수는 없다. 다른 약물 관련 종양은 발견되지 않았다.
동물시험에서는 수태능과 관련한 직접적인 유해 작용은 나타나지 않았지만, 최고용량에서 초기 배아 사망이 근소하게 증가했다. 임신 중기에 리라글루티드 투여는 모체 체중 및 태자 성장의 감소를 초래했는데, 랫드의 늑골에서의 불분명한 영향 및 토끼에서의 골격 변이가 함께 나타났다. 리라글루티드에 노출되는 동안 랫드에서 신생자의 성장이 감소되었고, 고용량군에서는 이유기 이후 기간까지 지속되었다. 새끼의 성장 감소가 직접적인 GLP-1 작용에 의한 새끼의 모유 섭취 감소 때문인지, 아니면 어미의 칼로리 섭취 감소에 의한 모유 생산 감소 때문인지는 밝혀지지 않았다.

2) 면역원성(Immunogenicity)
단백질 또는 펩타이드 의약품은 잠재적으로 면역원성이 있으므로, 이 약을 투여 받은 환자에서 항 리라글루티드 항체가 생길 수도 있다. 임상시험들에서, 리라글루티드를 투여 받은 환자의 2.5%에서 항 리라글루티드 항체가 생성되었다. 항체 형성은 리라글루티드의 효과 감소와 관련이 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

유효기간 : 제조일로부터 30개월, 개봉(처음 사용) 후 1개월
저장방법 : 밀봉용기, 동결을 피하여 2～8℃ 냉장보관, 개봉(처음 사용) 후에는 30℃ 미만 보관 또는 2～8℃ 냉장보관, 차광을 위해 뚜껑을 닫아 보관

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
- 재심사 기간 : 2017. 7. 21. ~ 2021. 7. 20.
- 재심사 신청기간 : 2021. 7. 21. ~ 2021. 10. 20.

2. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있다.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	16.08.09.	16.08.09.	16.08.16.	16.08.16.	-	-
보완요청 일자	-	16.12.02.	17.04.21.	-	-	-
보완접수 일자	-	17.01.31.	17.06.21.	-	-	-
최종처리 일자	17.07.21.	17.04.07.	17.07.07.	16.11.18.	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

1) 신규 품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																			
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 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
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
   마. 발암성시험자료
   바. 기타독성시험자료
      1) 항원성시험
      2) 면역독성시험
      3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)
      4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 삭센다펜주6밀리그램/밀리리터(리라글루티드)는 식욕 조절에 관련된 GLP-1 수용체 작용제로서 체중관리에 대한 적응증 추가를 위한 비임상시험 자료 및 비만 또는 과체중 환자에서의 체중감소 효과를 보이는 임상시험 성적을 제출하여 임상적 유익성을 입증하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 삭센다펜주6밀리그램/밀리리터(리라글루티드)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : GLP-1 수용체 작용제
- 약리작용 기전

  GLP-1은 식욕 및 섭취 칼로리의 생리학적 조절인자로 GLP-1 수용체는 식욕 조절에 관련된 뇌의 몇몇 영역에 존재. 리라글루티드는 포만감과 배부른 느낌을 증가시키고, 배고픔과 잠재적인 음식 섭취를 감소시킴으로써 칼로리 섭취를 낮춘다. 또한 리라글루티드는 글루코즈 의존적 방법으로 인슐린 분비를 자극하고 글루카곤 분비를 저해함으로써 공복 및 식후 혈당증을 개선.

1.2. 기원 및 개발경위

- 삭센다펜주는 acylated human GLP-1(글루카곤 유사 펩타이드-1)을 주성분으로 하며 GLP-1 수용체에 결합하여 활성화시키는 역할을 함. 이 약은 식욕억제와 내장 지방 감소를 통해 체중을 감소시킴으로써 비만 치료제로 개발되었음. 동일 주성분을 가지고 있는 동일 신청사의 제품인 빅토자펜는 제2형 당뇨병 환자에 대한 식이요법과 운동요법의 보조제로 국내에 기 허가(2010.10.06.)되어 있었음.
- 미국에서는 2014.12.23. 유럽은 2015.3.23.에 허가를 득함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대상 적응증 : 비만
  - 원인 : 일반적으로 비만은 과거부터 단순성 비만이라고 부르던 원발성 비만과 내분비 질환이나 유전, 약제 등이 원인이 되는 이차성 비만으로 분류됨. 이 중 원발성 비만은 전체의 90% 이상으로 대다수의 비만이 이에 해당됨.

    원발성 비만의 발생에는 연령, 인종, 유전적 요인, 사회 환경, 생활 습관, 식사 습관 등의 다양한 위험요인이

복합적으로 관여하는 경우가 많아 어떤 한 가지의 원인만으로 설명이 어려운 경우가 많음.

- 진단 기준

• 세계보건기구 아시아태평양 지역과 대한비만학회

· 과체중 : 체질량지수 23 kg/m2 이상

· 비만 : 체질량지수 25 kg/m2 이상

(근거 : 비만 관련 질환 증가가 체질량지수 25 kg/m2를 시점으로 1.5~2배로 증가)

• 세계보건기구(인종이나 성별과 관계없이)

· 과체중 : 체질량지수 25 kg/m2 이상

· 비만 : 체질량지수 30 kg/m2 이상

• 치료

- 기본적 치료 : 식사요법, 운동요법 및 행동 수정 요법

- 약물치료

· 기본적 치료의 보조적인 치료법

· 비만치료제 중 장기간 사용이 가능한 약제는 올리스타트(orlistat)(상품명: 제니칼) 한 가지이고, 그 외 펜터민 (phentermine) 등의 비만치료제는 단기간 사용을 권장

· 비만치료제 사용 시 생활습관교정을 병행할 경우 체중 감량 면에서 더욱 효과적

- 수술치료

· 수술치료는 고도비만 및 고도비만에 동반된 대사질환의 치료에 매우 효과적

· 서구의 수술적응증은 체질량지수 40 kg/m2 이상이거나 체질량지수 35 kg/m2 이상이면서 동반 질환을 갖고 있는 경우(수준 I, 등급 A)

· 그러나 적은 근육량에 비하여 지방이 많고 내장비만과 복부비만 형태를 띠고 있으며 체중 증가에 따른 합병증이 잘발생하는 동양인의 수술적응증은 달리하여야 한다는 논의에 따라 IFSO-APC(아시아태평양 국제비만대사수술연맹)에서는 체질량지수 35 kg/m2 이상이거나 체질량지수 30 kg/m2 이상이면서 동반질환을 갖고 있는 경우를 수술 적응증으로 권고(IFSO-APC 2011)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 주요 이상반응 : 위장관계 이상반응

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

• 명칭 리라글루티드

• 일반명 리라글루티드

• 분자식 $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH ■단백질(함량) □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타(성상, 총생균수시험, 순도, 건조감량시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

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

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 - 해당사항 없음
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질(함량) ■무균 □발열성물질 ■보존제(페놀) ■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도시험, 빙점강하시험, 용량정확도시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

2.3. 품질에 관한 심사자 의견

- 기허가 제품인 빅토자펜과 동일한 원료 및 완제의약품을 사용하는 제품으로 빅토자펜주 대비 더 개발된 펜주입기를 사용 (효능효과, 용법용량이 빅토자펜주와 다름)
- 변경된 펜에 대한 검토 결과 적합함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 기허가 제품(빅토자펜주)와 동일
- 장기보존(-18±2℃) 60개월 결과 제출. 기준 내 적합
- 가속(5±3℃) 12개월 결과 제출, 불순물 증가 경향

3.2. 완제의약품의 안정성

- 상업 규모 및 동일한 조성 배치 사용
- 카트리지, 펜 가혹조건 비교안정성 시험 결과 제출

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	카트리지(Type I)	신청한 사용(유효)기간에 적합한 결과 제출. 기준 내 적합
가속시험	25±2℃	카트리지(Type I)	불순물 증가 경향
가혹시험	37±2℃ 빛(ICH Q1B)	카트리지(Type I)	불순물 증가 경향

3.3 안정성에 대한 심사자 의견

- 저장 방법 및 사용(유효)기간에 적합한 안정성 시험 결과를 제출함.

- 안정성 시험 시 제품의 특성을 충분히 확인할 수 있는 기준 및 시험방법을 설정·적용하였으며 원료 및 완제의약품의 조성은 사용(유효)기간 동안 제품의 품질을 유지하는데 적절하였음.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
단회투여 독성시험		마우스	정맥, 피하	단회	0, 10
		랫드	정맥, 피하	단회	0, 10
반복투여 독성시험		마우스	피하	4주	0~5.0
		마우스	피하	3개월	0~5.0
		랫드	피하	4주	0~1.0
		랫드	피하	3개월 + 4주 회복기	0~1.0
		랫드	피하	6개월	0~1.0
		사이노몰거스 원숭이	피하	4주	0~5.0
		사이노몰거스 원숭이	피하	3개월 + 4주 회복기	0~5.0
		사이노몰거스 원숭이	피하	12개월 + 4주 회복기	0~5.0
유전독성 시험	복귀돌연변이	박테리아	*in vitro*	-	5000 μg/ml
	염색체 이상	사람 말초 혈액 림프구	*in vitro*	-	5000 μg/ml
	소핵	랫드	피하	4일 투여	30 mg/kg
		랫드	피하	28일 투여	30 mg/kg
생식·발생 독성시험	수태능 및 초기 배 발생	랫드	피하	교배전~ 임신 17일째	0~ 1.0
		랫드	피하	교배전~ 임신 17일째	0~ 1.0
	배태자	토끼	피하	임신 6일째~ 임신 18일째	0~ 0.1
		토끼	피하	임신 6일째~ 임신 18일째	0~0.05
	출생전후 발생	랫드	피하	임신 6일째 ~출산후 24일째	0~1.0
발암성시험		마우스	피하	104주	0~3.0
		랫드	피하	104주	0~0.75
국소내성시험		토끼	피하	안락사 2일, 5일전	200μl

4.2 독성에 대한 심사자 의견

- 마우스와 랫드에서의 단회투여 독성시험 실시, 마우스, 랫드 및 원숭이에서 4주~ 최대 12개월간의 반복투여독성시험이 수행되었음. 반복투여 독성시험 결과 전반적으로 양호한 내약성을 보였으나, 평가한 모든 동물 종에서 약리작용으로 인한 체중 증가의 감소 및 사료 섭취의 감소가 전반적으로 관찰되었음. 마우스에 대한 반복투여독성시험 결과 갑상선에 대한 C 세포 과증식이 관찰되었으나, 시험물질 투여와 관련한 명백한 관련성은 밝히지 못했음. 랫드와 원숭이에 대한 26주~52주까지의 반복투여 독성시험에서는 C세포에 대한 영향을 관찰하지 못했음. 랫드와 마우스에 대한 2년간의 발암성 시험 결과, 흉선 C세포 종양이 관찰되었음. 설치류에서

나타난 이 결과는 설치류가 특히 민감한 비유전독성의, 특정 GLP-1 수용체 매개 기전에 의해 유발된것으로 사람에 대한 관련성은 낮을 것으로 보이지만, 완전히 배제할 수는 없음.

- 사용상의 주의사항에 이와 관련하여 '갑상선 수질암의 개인 또는 가족력이 있거나 다발성내분비선종증 (Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type2, MEN2) 환자' 에 대한 투여 금기, 11. 기타항 중 1) 비임상 안전성 데이터에 대한 내용에 반영

4.2.1. 단회투여독성시험

- 랫드와 마우스에서는 10 mg 리라글루티드/1kg을 단회 정맥주사 또는 피하 주사한 결과 사망 사례 없이 내약성 우수
- 약리작용으로 인한 먹이섭취량과 체중의 감소는 마우스와 랫드 모두에서 관찰

4.2.2. 반복투여독성시험

- 랫드를 대상으로는 최장 6개월 동안, 원숭이를 대상으로는 12개월까지 반복투여 독성시험을 실시
- 1개월간의 마우스 대상 독성시험에는 AUC(0-24h)을 기준으로 한 사람 최대권장용량 (Maximum Recommended Human Dose : MRHD)인 3.0mg/day에 대해 최대 77배의 노출도에 해당하는 용량까지, 13주간의 시험에서 적용한 용량은 MRHD인 3.0mg/day의 92배에 해당하는 용량까지 투여되었음. 약리작용에 의한 초기 체중 증가의 감소 및 사료 섭취량 감소, 뇨 전해질 함량의 변화 이뇨 작요의 증가 등이 관찰되었음. 3개월 시험에서는 모든 리라글루티드 투여군에서 최소한도 내지 경증의 갑상선 C-세포 과다형성이 관찰되었음. 3개월간의 시험에서 리라글루티드에 대한 항체는 검출되지 않았음.
- 랫드 대상의 1개월, 3개월, 6개월간의 시험을 실시하였으며, AUC(0-24h)를 기준으로 MRHD인 3.0mg/day 사람 노출도에 비하여 최대 12배에 해당하는 용량을 투여하였음.
  약리작용으로 인 체중 증가의 감소 및 사료 섭취량의 감소는 리라글루티드 투여군 모두에서 전반적으로 관찰되었음. 1개월 및 3개월간의 시험에서는 리라글루티드에 대한 항체는 검출되지 않았음.
- 원숭이 대상의 1개월, 3개월, 12개월간의 시험을 수행하였고 AUC(0-24h) 기준으로 MRHD인3.0mg/day 사람 노출도 대비 최대 57배에 해당하는 용량까지 투여하였음.
  모든 시험에서 리라글루티드 투여군 모두에서 투여 초기에 약리작용으로 인한 체중 증가의 감소 및 사료 섭취량 감소가 관찰되었음. 12개월 시험에서는 0.5mg/kg/1일 투여군과 5-mg/kg/day 투여군의 모든 리라글루티드 투여 암, 수컷 동물에서 췌장무게가 증가하였음.
  GLP-1 수용체의 효능제들이 급성 췌장염의 발생 위험과 관련이 있다는 것과 관련하여 12개월 원숭이 반복투여독성시험 내에서의 췌장 무게 증가와 리라글루티드 투여에 의한 췌장염의 발생에 대한 검토 결과, 췌장 내의 기능적인 변화와 병리학적 변화는 없는 상태 및 87주 연구에서 췌장 무게에 대한 영향이 없었던 점 등을 전반적으로 고려했을 때 본 시험의 결과는 사람에서의 약물 투여와 관련된 직접적인 췌장염 발생에 대한 직접적인 안전성 문제를 의미하지는 않는 것으로 보임. 대조군을 비롯한 모든 투여군에서 발견된 유일한 병리학적 변화는 주사부위에서의 국소 자극성에 해당하는 조직병리학적 증거였으며, 리라글루티드 투여군에서 약간 더 두드러지게 관찰되었음.

4.2.3. 유전독성시험

- Ames 테스트, 사람 림프구에서의 in vitro 세포독성 검사, in vivo 랫드 골수 미소핵 검사를 포함한 유전독성 시험 결과 리라글루티드는 유전독성을 유발하지 않았음.

4.2.4. 생식・발생독성시험

- 랫드와 토끼를 대상으로 수태능, 초기 및 후기 배/태자 발생, 출생 전/후 발달 등을 포괄한 시험을 실시하였음.
- 랫드를 대상으로 수태능 및 배발생 시험에서 리라글루티드의 약리학적 작용으로 인한 체중 증가 감소 및 사료 섭취 감소가 관찰되었음. 리라글루티드는 교미능력이나 수태능에는 영향을 미치지 않았으나 최고용량 1.0 mg/kg 투여군에서 초기 배아의 사망이 약간 증가하였음. 또한 최고용량 투여군에서 경미한 수준의 늑골 뒤틀림이 관찰되었음.
- 랫드를 대상으로 한 주산기 및 수유기 시험에서는, F0 세대의 모든 용량 농도에서 먹이섭취량 및 체중에 미치는 약리작용이 관찰되었음. 체중에 미치는 영향은 모든 용량농도에서 F1 세대의 이유 전 기간까지, 1.0 mg/kg/day 투여군에서는 이유 후 기간 동안 지속되었음. F2 세대의 1.0 mg/kg/day 투여군에서는 그룹별 평균 한배새끼(litter) 체중이 감소했는데, 이 용량 농도에서 F1 세대 동물의 체중이 가벼웠던 것에 원인이 있을 수 있음.
- 토끼의 경우에는, 모든 투여 군에서 초기 체중 감소가 나타났으며, 용량 증량과 비례하여 그 정도 면에서 체중감소폭이 증가하였음. 투약기간 동안 모든 리라글루티드 투여군에서 먹이섭취량이 감소하였음. 태자의 몸무게 감소, 늑골 수 증가가 관찰되었음. 태자의 성장 감소가 어미의 사료 섭취 감소로 인할 것일 수 있으나 명확하지는 않음.
- Juvenile 랫드를 이용한 예비용량 범위 검색 연구에서, 농도 의존적인 성장(puberty) 지연현상은 성인 랫드에서 사용된 유사용량인 0, 0.1, 0.25 및 1.0mg/kg/day에서 관찰되었음.

4.2.5. 발암성시험

- 마우스 대상 발암성 시험에서는, AUC(0-24h) 기준으로 각각 MRHD인 3.0mg/day의 최대 40배 노출배수에 해당하는 3.0 mg 리라글루티드/kg/일까지 투여하였음. 수컷과 암컷 모두 1.0 mg/kg 및 3.0 mg/kg 용량에서 약물 투여와 관련한 갑상선 C-세포 선종 증가가 관찰되었고, 3 mg/kg 투여군의 암컷에서만 갑상선 C-세포 암종이 관찰되었음. 이외에 약물 투여와 관련이 있는 종양은 관찰되지 않았다. C-세포 선종에 대한 최대무독성량(NOAEL)은 0.2-mg/kg이었고, C-세포 암종에 대한 NOAEL은 1.0 mg/kg이었음.
- 랫드 대상 발암성 시험에서 투여한 용량 농도는 리라글루티드는 AUC(0-24h) 기준으로 각각 MRHD인 3.0mg/day의 8.8배 노출배수에 해당한 용량까지 투여하였음. 약물 투여와 관련이 있는 갑상선 C-세포 선종 증가가 0.25 mg/kg와 0.75 mg/kg 용량을 투여 받은 수컷 개체들과 리라글루티드를 투여 받은 암컷의 모든 그룹에서 관찰되었음. 리라글루티드를 투여 받은 수컷의 모든 그룹과 0.25 mg/kg 및 0.75 mg/kg 용량을 투여 받은 암컷에게서는 갑상선 C-세포 암종이 관찰되었음. 이외에 약물 투여와 관련이 있는 종양은 관찰되지 않았다. C-세포 종양에 대한 NOAEL는 입증되지 않았음.
- 설치류에서 보인 C-세포 증식 변화가 리라글루티드에 의해 C-세포 상에 존재하는 것으로 알려져 있는 GLP-1 수용체의 직접적 자극에 의해 유발됨. C-세포의 만성적 자극은 설치류에서의 과다형성 변화 및 신생물 변화를 초래함. 설치류 대상 발암성 시험에서 발견된 C-세포 종양이 사람에 대해 상관성을 지니는지 평가하고자 작용기전을 분석한 결과, 리라글루티드 투여로 인해 마우스 및 랫드에서 유도된 C-세포 종양은 유전독성이 없는 특이적 수용체 매개 메커니즘에 의해 유발되며 마우스와 랫드는 이러한 메커니즘에 특히 민감함. 사람에 대한 관련성은 낮은 것으로 간주되나 완전히 배제할 수 없음.

4.2.6. 기타독성시험

- 리라글루티드의 국소내성은 최종 완제의약품을 토끼의 근육내(i.m), 정맥내(i.v) 또는 동맥내(i.a)로 단회 투여하여 평가되었으며 주사부위는 미미한 정도에서 중등정도로 변화하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 리라글루티드는 시험된 모든 종(마우스, 랫드, 토끼, 돼지, 원숭이 그리고 사람)에서 GLP-1R에 대한 선택적 작용 나타냄.
- 인슐린 분비 증가 및 글루코스 의존적 방식으로 글루카곤 농도를 저하
- 정상과 비만인 랫드에서 체중을 감소시켰고, 비만 랫드에서 체지방 질량을 저하시켰음.

5.2. 효력시험

(1) 1차 효력 시험

1. in vitro 역가 및 효능

1) 클로닝한 human GLP-1 수용체에 대한 수용체 역가 : 61 ± 7 pM의 EC50

2) 동물 종 수용체에 대한 수용체 역가

- 사이노몰구스 원숭이 GLP-1R에 강력하게 결합하여 활성화
- 돼지, 토끼, 랫드, 마우스 수용체를 강력하게 활성화

3) 알부민 존재 시 수용체 결합

알부민 농도 0.05~2.0%에 대하여 각각 IC50이 0.52 nM에서 1.2~18 nM로 증가

4) 올리고머화

리라글루티드는 지방산이 복합체의 중심을 구성하는 마이셀 유사 칠량체(micellar-like heptamer)를 형성

5) 수용체 선택성

- 리라글루티드는 글루카곤 수용체를 활성화시키지 않음.
- 첫 번째 선별검사 분석시험에서 39개의 다른 수용체 및 이온 채널에 대해 교차 반응성을 나타내지 않음.
- 두 번째 선별검사 분석시험에서 75개의 다른 수용체 및 이온 채널에 대해 교차 반응성을 나타내지 않음.
- 세 번째 선별검사에서 봄베신 수용체(bombesin receptor)에 대한 교차 반응성은 확인되지 않음.

6) in vitro 인슐린 분비

주변 관류시킨 마우스 섬세포에서 용량 의존적이고 글루코즈 의존적으로 인슐린 분비를 자극

관류시킨 랫드 췌장에서 용량 의존적으로 인슐린 분비를 자극, 설포닐우레아 글리피지드(sulphonylurea glipizide)와 함께 사용 시 부가적(additive) 효과 나타냄.

7) in vitro 베타세포 증식 및 세포사멸

적출된 랫드 섬세포(isolated rat islets)에서 사이토카인 및 유리지방산 유도 세포사멸 억제하고 주요 랫드 베타세포에서 증식을 자극

2. in vivo 유효성 시험

1) 당뇨병 ob/ob 마우스에서 역가

피하주사로 투여시 30 μg/kg 이상의 용량에서 혈당 및 사료 섭취량을 용량 의존적으로 저하

2) 당뇨병 ZDF(Zucker Diabetic Fatty) 및 비당뇨병 ZO(Zucker Obese) 랫드에서 역가

- 중증 당뇨병 및 인슐린 저항성이 있는 ZDF 랫드에 대해 수행된 급성 시험에서, 리라글루티드는 혈당을 용량 의존적으로 저하시키고, 사료 섭취량은 용량 의존적으로 감소시켰음.
- 비당뇨병 ZO 랫드에 대해 수행된 14일간의 시험에서, 리라글루티드는 경구 당부하검사 중 혈당상승에 대한 효과를 나타내지 않았음.

3) 돼지에서 역가 및 작용시간

정맥 당부하를 사용하는 혈당부하 급성모델에서 정상 돼지에게 리라글루티드를 피하로 투여 시, 투여 5시간 후에 혈당의 용량 의존적인 감소가 관찰되었음.

4) 당뇨병 ob/ob 마우스에서 유효성

100 μg/kg 1일 2회, 14일의 시험기간 동안 ob/ob 마우스에서 혈당을 저하시켰음.

5) 당뇨병 db/db 마우스에서 유효성

리라글루티드 및 엑세나타이드(exenatide)의 효과를 비교 시, 두 화합물은 유사한 수준으로 혈당을 저하시켰으나, 리라글루티드가 엑세나타이드보다 작용시간이 더 길었음.

6) 당뇨병 ZDF 랫드에서 유효성

어린 ZDF 랫드에 대한 6주간의 예방 연구에서, 리라글루티드를 1일 2회 피하주사하였을 때 당뇨병 진행이 효과적으로 지연되었음. 인슐린 분비를 증가, HbA1c를 3.1%까지 감소, 베타세포 매스를 증가시켰음.

7) Psammomys Obesus 또는 소위 모래쥐에서 용량 의존적으로 혈당을 저하시켰음.

8) 당뇨병 돼지에서 혈당 저하의 유효성

리라글루티드를 1일 1회 4주 동안 피하주사로 투여한 결과, 인슐린 유리가 증가하였고, 식후 위 배출(gastric emptying)이 지연되고 혈중 글루코스가 감소하였음.

9) 병용연구에서 리라글루티드 및 피오글리타존 또는 아토바스타틴(atorvastatin)의 유효성

리라글루티드-피오글리타존 병용요법은 혈중 혈당 감소, 혈중 인슐린 증가, 글루코즈 내 성 향상, HbA1c 저하 등을 유도하였음.

10) 정상 랫드에서 체중 감소

정상 랫드에서 리라글루티드를 1일 2회 14일간 투여하였을 때 체중은 15% 까지 감소하였고, 먹이 및 물 섭취량이 감소하였고, 이뇨작용이 급격하게 증가

11) 고지방식을 먹인 비만 랫드에서 체중 감소

리라글루티드는 매일 시부트라민 또는 매일 리모나밴트 투여보다 더 광범위하게(extensively) 체중 증가를 감소시켰음.

12) 비만 미니돼지에서 체중 감소

리라글루티드 투여 가운데 4주의 항정상태 기간 동안, 일일 먹이 섭취량은 투여전 기간에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였음($p<0.001$).

13) 원숭이에서 체중 감소

비만 붉은털 원숭이(Macaca mulatta)에서, 리라글루티드를 1일 2회 10일간 투여하였을 때 시험 기간 동안 먹이 섭취량이 감소하였고 약간의 체중 감소가 있었음.

14) 사탕을 먹인 비만 랫드에서 체중 감소

12주의 리라글루티드 투여는 정상체중 대조군 랫드의 수준으로 체중을 감소시켰으나, 활성 대조약으로 사용된 DPP-IV 저해제(빌다글리프틴)는 체중에 영향을 미치지 않았음.

15) 올란자핀으로 유도된 비만 및 글루코즈 불내성의 정상화

비만 랫드에서, 4주 동안 리라글루티드를 투여한 결과 항정신병약인 올란자핀에 의해 유도된 체중 증가 및 글루코즈 불내성(intolerance)을 정상화시켰음.

3. In vivo 작용기전 시험

1) 미니돼지에서 고혈당클램프

미니돼지에 대한 고혈당 클램프 시험에서 리라글루티드는 글루코즈 이용 및 인슐린 유리 증가 및 혈장 글루카곤 감소를 보였음.

2) 정상 랫드에서 베타세포매스 조절

1주간의 리라글루티드 투여는 베타세포 매스를 소량 증가시켰음. 6주간의 투여 후, 베타세포 매스는 더 이상 증가하지 않았음.

3) 당뇨병 동물에서 베타세포매스 조절

8주령 ZDF 랫드에 리라글루티드를 1일 2회, 2주간 처치하였을 때, 베타 세포에서 인슐린 염색 강도 증가로 측정한 바와 같이 글루코스 내성이 정상화되었음.

4) 정상 랫드에서 에너지 소비량

단시간에 투여한 정상 랫드에서, 150 μg/kg의 리라글루티드는 에너지 소비량을 감소시키지 않았음.

정상 랫드에서, 200 μg/kg의 리라글루티드를 1일 2회 7일간 투여하였을 때 체중 감소에도 불구하고 에너지 소비량을 정상 수준으로 유지할 수 있었음.

5) 랫드의 뇌에서 신경세포의 활성화에 리라글루티드의 효과

리라글루티드를 랫드에 투여한 후, 에너지 섭취와의 연관성 때문에 선택된 많은 뇌 부위에서 cFOS가 증가하였음. NTS(nucleus of the solitary tract, 고립로핵)에서 GLP-1를 생산하는 뉴런들은 리라글루티드가 아닌 먹이에 의해 활성화되었음.

6) 랫드의 뇌에서 유전자 발현 패턴에 리라글루티드가 미치는 효과

리라글루티드를 투여 받은 동물들은 체중 일치 동물(weight-matched animals)과 비교했을 때 ARC(arcutate nucleus, 궁상핵)에서 배고픔 신호, 신경펩타이드 Y (NYP), 그리고 agouti-연관 펩타이드(AGRP)의 mRNA 레벨이 더 낮았고, CART((cocaine-and amphetamine-regulated transcript) 레벨을 증가, POMC(pro-opiomelanocortin) 변화 없었음.

7) 리라글루티드의 마우스 뇌로 이동

리라글루티드는 혈액-뇌 장벽이 없는 몇몇의 뇌실 주위기관(CVOs)에서 검출되었음: 시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus) 근처의 정중융기(median eminence (ME)), 뇌간의 맨 아래구역(AP)과 뇌궁하기관(SFO), 말단 영역의 혈관기관(VOLT). 리라글루티드는 또한 ME의 바로 옆에 위치한 시상하부의 궁상핵(ARC)에서 측정. 만성 투여 후에 리라글루티드가 시상하부에 있는 실방핵(PVN)과 배내영역(DMH)에서도 검출되었음.

8) 원숭이 뇌의 GLP-1 수용체

GLP-1R의 주요 위치는 식욕조절에 관여하는 뇌간과 시상하부이고, 더 정확하게는 핵의 기능적 연속체 및 PVN, DMH, ARC 핵뿐만 아니라 맨아래구역, 고립로핵(nucleus of the solitary tract), IPBN, 편도체(amygdala), 분계선조의 베드핵(bed nucleus of the stria terminalis,)을 포함한 식욕증진 기능에 관여된 영역들을 따라 존재함.

9) 뇌의 특유 부분에 의해 매개되는 리라글루티드의 효과

리라글루티드의 체중 저하 효과가 뇌에 있는 GLP-1R의 특정 하위집합, 뇌에서 생성되는 GLP-1, 또는 구심성 미주신경을 통해 매개되는지 확인

10) 맨아래구역(area postrema)을 수술로 제거한 랫드에서 리라글루티드의 효과

리라글루티드 투여는 모의 조작 동물과 동일한 정도로 체중과 먹이섭취를 저하시켰음.

11) 실방핵(paraventricular nucleus) 병변 랫드에서 리라글루티드의 효과

리라글루티드 투여는 모의 조작 동물과 동일한 정도로 체중과 먹이 섭취를 저하시켰음.

12) 구심성 미주신경 차단(SDA) 랫드에서 리라글루티드의 효과

리라글루티드는 각각의 vehicles 대조군과 비교했을 때 모의조작($p<0.05$)과 SDA 동물($p<0.05$) 모두에서 동일한 정도로 체중을 감소시켰음.

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 체중관리 자료의 뒷받침을 위한 추가적인 안전성 약리 시험은 실시되지 않음.

시험항목	study #	종 및 계통	투여방법	용량 (mg/kg)	GLP 준수	시험결과
중추신경계	NN990263	마우스	피하	0.02~2.0	Y	일반행동에 이상 없었음

	NN990265	마우스	피하	0.02~2.0	Y	2.0mg/kg 용량까지 hexobarbitone과 상호영향 없었음
	NN990266	랫드	피하	0.02~2.0	Y	2.0mg/kg 용량까지 알코올과 상호영향 없었음
호흡기계	980091	랫드	피하	0.02~2.0	Y	영향 없었음
순환기계 (심혈관계)	NN205242	in vitro	-	0.14~1.43 μM	Y	hERG tail current에 영향을 미치지 않았음
	980422	in vitro	-	0.14~1.43 μM	Y	적출관류시킨 토끼의 심장에서 QT 간격 및 MAP 기간에 영향 없었음
	NN990264	랫드	피하	0.02~2.0	Y	0,2 mg/kg 이상의 용량에서 혈압, 심박수의 유의한 증가, 체온의 유의한 감소(투여 3시간~7시간에 가장 큰영향 나타냄)
	NN980092	원숭이	피하	0.02~2.0	Y	혈압, 심박수, ECG, 체온, 보행성 활동량에 영향 미치지 않음
	SkejbyMM-01-2006	돼지	-	-	-	심근경색 크기에 영향을 주지 않음
자율신경계	NN201207	in vitro (기니피그 회장)	-	0.14~1.43 μM	Y	영향 없음
신장기능	NN990262	랫드	피하	0.02~2.0	Y	소변 배출량 증가, 나트륨, 칼륨, 염소 분비 증가, 비중 및 삼투압 감소

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서

- 혈장/혈청 내 리라글루티드의 정량화를 위해 방사능면역검사법(RIA) 및 샌드위치 효소면역검사법(sandwich ELISA) 두 가지 방법을 이용
- 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이, 돼지 등의 실험동물과 사람혈장 및 혈청에 사용하는 용도로 ELISA에 대한 밸리데이션을 수행

5.4.2. 흡수

- AUC vs. 용량 그리고 체중 vs. CL/f를 평가한 결과, 다회 투여 후 사람을 포함한 모든 동물 종 간에는 양호한 상관관계가 관찰되었음. 성별이나 용량, 시간에 따른 차이는 관찰되지 않았음.
- 마우스, 랫드, 원숭이를 대상으로 일일 피하 주사한 다회 투여 시험에서는, 체내 축적이 전혀 혹은 거의 없는 것으로 나타났음.
- 돼지의 경우, 안정 상태에서 최저 혈중농도(C24hr)가 1.3배 증가하였고, 사람의 경우에는 축적지수(Rac)가 1.4-1.5인 것으로 산출되었음.
- 장기간의 독성시험 (52주, 87주) 결과, 최고용량(5 mg/kg)에서 대상 원숭이들 중 ~39%에서 리라글루티드 항체가 관찰되었고, 중간용량 농도(0.5 mg/kg)에서는 6%에서 리라글루티드 항체가 관찰되었음. 노출수준(AUC)과 항체형성 간에는 상관관계가 없었음. 랫드와 마우스에서는 항체 형성이 관찰되지 않았음.

5.4.3. 분포

- 분자의 여러 위치에 방사능 표지된 (3H-[Pal], 3H-[tyr], 14C, 또는 125I) 리라글루티드를 랫드에게 단회, 다회 투여 후, 리라글루티드의 체내 분포양상 평가

  - 초기시점(≤ 4 h)에 혈관 분포가 많은 간, 폐, 신장, 부신에 공통적으로 방사능 활성 높았으며 뇌, 근육, 흉

선, 눈, 전립선에 매우 적은 양의 방사능 활성 보임.

- 방사능의 조직:혈장 비는 모두 1 미만으로, 낮은 조직 분포도를 나타냄.

- 태반 통과율(placental transfer) 낮음.

5.4.4. 대사

- 리라글루티드는 체내에서 완전히 대사
- *in vitro* 시험 및 *in vivo* 시험에서 확인한 대사산물 특징을 종간에 비교한 결과 고유한 사람 대사산물은 없음
- 사람을 비롯한 모든 동물 종의 혈장에서 리라글루티드 보다 지용성(lipophilic)인 대사산물이 소량 관찰
  - *in vitro* 조건에서 중성 엔도펩티다아제(NEP)와 디펩티딜 펩티다아제(DPP-IV)에 의해 생성되는 대사산물 및 간세포에서 관찰되는 대사산물과 유사
- 리라글루티드 제거(clearance)에는 간, 신장 뿐만 아니라 여러 가지 장기가 관여함.
- 리라글루티드 약물간 상호작용 가능성이 낮음.
  - *in vitro* 조건 하에서 고도의 단백질 결합성 약물이 많이 존재하는 상태에서 또는 미리스틱산 (myristic acid) 이나 팔미트산(palmitic acid)이 존재하는 상태에서 리라글루티드 단백결합율의 변화가 관찰되지 않음.
  - 사람의 간 마이크로좀에서 사이토크롬 P450(CYP) 효소를 억제하지 않음.

5.4.5. 배설

- 대변이나 소변에서는 변하지 않은 리라글루티드의 배설이 관찰되지 않았으며 closely related metabolites만 제한적으로 관찰
- 랫드에게 피하주사 후 14C-리라글루티드의 광범위한 대사는 호기 중 ~ 70% 14CO2 배출을 야기
- 모유로 분비됨.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험을 통해 리라글루티드의 혈당 조절에 대한 약리학적 특성을 제시하였음. 리라글루티드 중 에너지 흡수 감소와 관련한 명확한 기전은 입증되지 않았으나, 공복과 포만감을 조절하는 신호가 있는 뇌의 다른 부분들에 존재하는 GLP-1 수용체를 통해 영향을 줄 가능성이 있는 것으로 보임.
- 안전성 약리 평가 결과, 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 등에 미치는 영향은 관찰되지 않았음.
- 리라글루티드의 흡수,분포, 대사, 배설에 대한 평가는 적절히 이루어졌으며, 피하 투여 후 흡수는 느린 편이며, 투여 후 체내에서 대부분 혈장 단백질과 결합하며 태반 통과율은 낮은 편임.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료(체중 관리 임상) : 총 6건, 1상 1건, 2상 1건, 3상 4건
  - 1상 시험(3630) : 리라글루티드 효과 및 약동학 평가
  - 2상 시험(1807) : 비만환자에서의 체중감소 효과 평가 및 장기투여시 안전성 평가
  - 3상 시험 : 비만 또는 과체중 환자(동반질환으로서 내당능장애 및 제2형 당뇨병(1922), 이상지질혈증 및/또는 고혈압 동반(1839, 1923)에서의 체중감소 효과 평가(1839, 1923)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 1807, 1839, 1922, 3970, 1923 시험이고 기타 임상시험은 3630 시험임.

6.2. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	NN8022-3630	위 배출에 대해 리라글루티드 1.8 mg과 3.0 mg 용량 간의 동등성 입증	단일기관, 무작위배정, 위약-대조, 이중-눈가림, 2개 기간 및 6개 순서의 변형(불완전) 교차설계	당뇨병이 없는 비만 환자 49명	1일 1회 위약, 리라글루티드 1.8mg, 3.0mg (해당 용량 투여를 위해 3 또는 5단계의 용량 증량을 거침) 각 2개 투여기는 집에서 투여하는 35일 기간과 2개 투여기 마지막에 in-house stay의 추가 2일 투여기 사이의 휴약기 6-8주, 두 번째 투여기 3-14일 후 추적관찰 방문	무작위배정부터 추적관찰까지 총 시험기간은 22주	위 배출(혈장 paracetamol 농도로 측정)	• 1차 평가변수인 표준 아침식사 동안 얻은 paracetamol AUC0-300min로 측정한 위 배출에 대해 리라글루티드 1.8 mg 및 3.0 mg 간의 동등성 입증 (추정비 1.03, 90% CI, 0.92;1.15]). · 내약성 우수, 새로운 안전성 문제 확인 안됨

6.2.1. 환자에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- (NN8022-3630) 위 배출, 에너지 소비, 식욕에 대한 리라글루티드의 영향과 당뇨병이 없는 비만 시험대상자에서 리라글루티드 약동학을 평가하기 위한 무작위배정, 위약-대조, 이중-눈가림, 변형(불완전) 교차설계 시험(1상) 시험

- 49명 등록. 리라글루티드 제2형 당뇨병 치료제로 승인된 용량 1.8mg, 체중관리에 사용할 예정인 임상 용량 3.0mg.
- 리라글루티드 1.8mg 및 3.0mg 투여를 위해 단계적 용량 증량 후 2개 기간으로 교차 투여 실시
- 1차 평가변수인 표준 아침식사 동안 얻은 paracetamol AUC0-300min로 측정한 위 배출에 대해 리라글루티드 1.8 mg 및 3.0 mg 간의 동등성 입증(추정비 1.03, 90% CI, 0.92;1.15]).

  2차 평가변수인 Paracetamol AUC0-300min을 이용하여 평가한 위 배출에서도 위약군 대비 리라글루티드 두 용량은 유사하였음. 리라글루티드 투여는 공복 혈당을 감소시켰고, 전반적인 식후 혈당 및 글루카곤뿐만 아니라 표준 아침 식사 동안 초기 시점에서 식후 인슐린 및 C-펩타이드 농도 농도를 개선함. 리라글루티드 1.8 mg 및 3.0 mg은 표준 아침 식사동안 식욕 감소가 유사하였고 이후 무제한 점심 식사 동안 에너지 섭취 평균이 감소함. 24시간 호흡챔버 체류 동안 평균 총 에너지 소비(TEE)는 위약과 비교시 약간이지만 유의하게 감소함.

  최종 투여 후 60시간 동안의 리라글루티드의 혈장 농도 프로파일 평균은 리라글루티드 1.8mg과 3.0mg에 대해 유사하게 나타남. tmax, t1/2, CL/F, Vz/F는 2개 용량 간에 유사하였음.

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여기	평가항목	결과

					간		
2b상	NN8022-1807	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, six-armed 평행군, 다기관, 다국적 임상시험	제2형 당뇨병이 없는 비만 환자 564명	리라글루티드 1.2, 1.8, 2.4, 3.0 mg/day, 1일 1회, 20주 투여 오르리스타트 120mg 캡슐 : 1일 3회, 20주	20주	치료 20주 후 기저치 대비 체중의 변화	·모든 군에서 위약 및 2.4~3.0mg 군에서 오를리스타트 대비 더 큰 체중감소 유발 ·오를리스타트 투여군에 비해 더 많은 오심과 구토가 발생
2b상	NN8022-1807 (연장)	대조군 공개	연장시험 참여 398명	리라글루티드 1.2, 1.8, 2.4, 3.0 mg/day, 오를리스타트 120mg 캡슐	본 시험 이후 84주	리라글루티드의 장기 안전성 및 내약성 평가(21주~104주)	·104주 후 리라글루티드 투여군 고용량(2.4~3.0mg) 투여군에서 오를리스타트 대비 더 큰 체중감소 입증 ·안전성 결과는 52주 후 결과와 유사
3a상	NN8022-1839	무작위배정, 이중-눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관, 다국가 임상시험	비-당뇨성의, 비만 또는 동반질환이 있는 비-당뇨성 비만 또는 과체중 시험대상자 3731 명	리라글루티드 3.0mg/day S.C (n=2487) 위약(n=1244) (4주 용량증량- 52주 3.0 mg - 리라글루티드 투여군 재무작위배정 후 투여 12주)	56주 후 재-무작위배정 기간 12주	공복 체중의 베이스라인으로부터의 변화(베이스라인~56주)	·리라글루티드 3.0 mg의 효과가 위약보다 우월 (추정 치료차이 -5.39%[-5.82;-4.95]95% ·전반적으로 안전하였으며 내약성 우수
3a	NN2211-1922	무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 3-arm 평행군, 다기관, 다국가 시험	제2형 당뇨병이 있는 비만 환자 846명	리라글루티드 1.8mg, 3.0mg 위약 기본요법 : 식이요법 및 운동단독, 메트포르민, SU, 글리타존 단일요법 혹은 위 언급된 약들의 병용요법(메트포르민+SU, 메트포르민+글리타존, SU+글리타존, 메트포르민+SU+글리타존)	56주	· 56주에서 체중(공복시 체중)의 베이스라인으로부터의 변화 · 56주에서 베이스라인 체중의 최소 5%가 감소한 시험대상자 비율 · 56주에서 베이스라인 체중의 10% 이상 감소한 시험대상자 비율	·위약과 비교 시, 두가지 용량의 리라글루티드는 3개의 확증적 일차 평가변수(공복 체중의 베이스라인으로부터의 변화, 베이스라인 공복 체중의 ≥5%를 감량한 시험대상자의 비율, 베이스라인 공복 체중의 >10%를 감량한 시험대상자의 비율) 모두에서 성공 ·위장관 이상반응을 제외하고는 두 용량간의 안전성/내약성의 차이는 보이지 않음.
3a	NN8022-3970	무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 평행군, 다기관, 다국가 시험	중등도 또는 중증의 폐쇄수면무호흡 환자 359명	리라글루티드 3.0mg/kg/day 위약	36주	· 32주 투여 후 AHI(건/시간)의 베이스라인으로부터의 변화	·두 투여군에서 베이스라인 AHI 평균은 약 49건/시간이었고, 32주 투여 후 AHI 평균 변화는 리라글루티드 3.0mg에서 -12.2건/시간, 위약은 -6.1건/시간이었음. ·중등도 또는 중증 OSA가 있는 비만 시험대상자에서 전반적으로 안전하고 내약성이 잘 확립되었고, 새로운 안전성 문제는 확인되지 않음
3a	NN8022-1923	무작위배정, 이중-	2형 당뇨병이 없고 동	리라글루티드 3.0mg/day	56주	3 개 의 co-primary 평	·시험에서 3개의 모든 일차 유효성 평가변수에 대한 우월성 조건이 만

		눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험	반질환이 있는 비만 및 과체중 환자 422명	위약		가변수: ·공복 체중감량 % ·56주 투여 후 run-in 공복 체중감량을 유지하는 시험대상자의 비율 ·56주 투여 후 베이스라인 체중의 최소 5%를 감량한 시험대상자의 비율 평가	족 ·전반적으로 내약성이 우수하였으며 주요 안전성 문제 확인되지 않음

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

핵심 임상시험은 1807, 1839, 1922, 3970, 1923 시험이고 기타 임상시험은 3630 시험임.

(1) (NN8022-1807) 당뇨가 없는 비만피험자의 체중에 대한 리라글루티드의 효과 : 공개라벨 활성대조군으로 오를리스타트를 이용한 20주간 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, six-armed 평행군, 다기관, 다국적 임상시험(2b상)

- 제2형 당뇨병 없는 비만 시험대상자(체질량지수가 30.0이상 40.0kg/m2이하)
- 위약(n=98) 리라글루티드 1.2(n=95), 1.8 mg(n=90), 2.4 mg(n=93), 3.0 mg(n=93), 오를리스타드(n=95) 투여
- 유효성
  - 1차 유효성 평가변수 : 치료 20주 후 기저치 대비 체중 변화 분석 결과 리라글루티드 투여군에서 모두 위약군대비 유의성 있는 높은 체중감소를 보였음. 리라글루티드 2.4 mg과 3.0 mg 투여 시 오를리스타트와 비교해 평균 체중감소량이 유의성 있게 높았음((p<0.005; 각각 추정 차이가 2.1과 3.0 kg). 리라글루티드 투여군에서 기저치의 5%를 초과하여 체중이 감소된 피험자수(2.4, 3.0mg 투여군 각각 60%, 76%)가 위약군(30%)과 오를리스타트투여군(44%)에서 보다 유의성 있게 많았음.
- 안전성

  위약군보다 활성약치료군에서 더 많은 피험자들이 위장관 장애(특히 오심, 설사, 변비, 구토)를 경험. 위약군과 오를리스타트 투여군에 비해 리라글루티드 투여군에서 더 많은 오심과 구토가 발생했고 치료와 관련성이 높거나 관련가능성이 있었음; 빈도수는 용량에 따라 증가하는 경향. 대부분의 오심과 구토반응은 시험시작 후 첫 4주 이내에 발생되었고, 2.4mg 용량까지는 사실상 일시적인 것이었고 그 강도는 경증/중증도였음. 20주 이중 눈가림 기간 후 추가 84주의 공개라벨 연장 시험에서 장기 안전성 및 내약성을 평가한 결과, 주요 이중눈가림기간처럼 안전성 문제는 야기되지 않았음.

(2) (NN8022-1839) 비-당뇨성의 비만 또는 동반질환이 있는 과체중 시험대상자들에서 체중에 대한 리라글루티드의 효과 - 무작위배정 당시 당뇨병전기(pre-diabetes) 상태에 근거하여 시험대상자를 56주 또는 160주 투여에 층화하며, 무작위배정, 이중-눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관, 다국가 임상시험(3a상)

- 당뇨병 전단계(pre-diabets)가 있는 비-당뇨성의 비만(체질량지수(BMI)≥30kg/m2) 또는 동반질환((치료되거나 치료되지 않은 고혈압 또는 이상지질혈증 또는 고혈압)이 있는 과체중((BMI≥27kg/m2) 시험대상자
- 3731명이 등록하였으며 52주간 리라글루티드 3.0 mg 또는 위약을 투여하고 재무작위배정(리라글루티드 투여 환자 중 당뇨병전기 없는 시험대상자를 리라글루티드 계속 투여 또는 위약) 12주 투여

- 유효성

• 1차 평가변수(3개의 공동 1차 평가변수)

① 공복 체중의 베이스라인으로부터의 변화 (%, kg)(베이스라인에서 56주까지)

: 리라글루티드 3.0 mg은 공복 체중을 7.98%(8.36kg) 감소시켰으며; 리라글루티드 3.0 mg의 효과가 위약보다 우월하였음(추정 치료차이 -5.39%[-5.82;-4.95]95% CI, p<0.0001).

② 베이스라인 공복 체중의 ≥5%를 감량한 시험대상자 비율(베이스라인에서 56주까지)

: 리라글루티드 3.0 mg은 63.2%의 시험대상자가 56주 후 ≥5% 체중감량에 도달하였으며, 이는 위약(27.1%)의 2배 이상이었음. 56주 동안 베이스라인 체중의 ≥5% 감량에 도달할 확률은 위약보다 리라글루티드 3.0 mg이 높았음(추정 치료 교차비(odds ratio) 4.80[4.12;5.60]95%CI, p<0.0001).

③ 베이스라인 공복 체중의 >10%를 감량한 시험대상자 비율 (베이스라인에서 56주까지)

: 리라글루티드 3.0 mg은 33.1%의 시험대상자가 56주 후 >10% 체중감량에 도달하였으며, 이는 위약(10.6%)의 세배 이상이었음. 56주에 베이스라인 체중의 >10% 감량에 도달할 확률은 위약보다 리라글루티드 3.0 mg이 높았음 (추정 치료 교차비(odds ratio) 4.34([3.54;5.32]95%CI, p<0001).

• 재-무작위배정 치료기간(12주: 56주에서 68주까지)

: 전반적으로, 리라글루티드 3.0 mg을 위약으로 변경하는 것은 체중(2.91% 증가)과 대부분의 이차 평가변수에 대해 유의한 반등증상(rebound effect)이 있었음.

- 안전성

: 리라글루티드 3.0 mg은 동반질환이 있는 과체중 시험대상자 또는 비-당뇨성 비만 시험대상자에서 전반적으로 안전하였으며 내약성이 잘 확립되었음. 췌장염과 담낭질환은 위약군보다 리라글루티드 3.0 mg군에서 더 빈번하게 보고 되었음.

(3) (NN2211-1922) 제2형 당뇨병이 있는 과체중 또는 비만인 시험대상자에서 체중에 대한 리라글루티드의 작용

- 12주 추적관찰 기간과 56주, 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 3-arm 평행군, 다기관, 다국가 시험(3a상)
- 제2형 당뇨병이 있으며 식이요법 및 운동 단독, 메트포르민, SU, 글리타존 단일요법 혹은 위 언급된 약들의 병용요법(메트포르민+SU, 메트포르민+글리타존, SU+글리타존, 메트포르민+SU+글리타존)이 처방된 시험대상자로 체질량지수(BMI) 27.0kg/m2
- 총 846명(리라글루티드 3.0 mg(n=423), 1.8 mg(n=211), 위약(n= 212))이 무작위배정되어 리라글루티드 또는 위약 56주간 투여
- 유효성

• 1차 평가변수(3개의 공동 1차 평가변수) : 3가지 평가변수 모두에서 위약 대비 우월성 입증

① 56주에서 체중(공복시 체중)의 베이스라인으로부터의 변화

: 리라글루티드 2개 용량 모두 위약보다 통계적으로 유의하게 체중이 감소되었으며, 리라글루티드 3.0mg이 리라글루티드 1.8mg 보다 우세하였음. 치료 차이는 리라글루티드 3.0mg vs. 위약의 경우 -3.97%(p<0.0001), 리라글루티드 1.8mg 대비 위약의 경우 -2.62%(p<0.0001), 그리고 리라글루티드 3.0mg 대비 리라글루티드 1.8mg의 경우-1.35%(p=0.0024)이었음. 해당 수치들은 kg으로 -4.11kg(p<0.0001), -2.65kg(p<0.0001), 그리고 -1.45kg(p=0.0029).

② 56주에서 베이스라인 체중의 최소 5%가 감소한 시험대상자 비율

: 위약과 비교 시 통계적으로 유의하게 더 많은 리라글루티드 시험대상자들이 베이스라인 공복 체중의 ≥5% 감량을 이루었으며, 리라글루티드 1.8mg과 비교 시 리라글루티드 3.0mg에서 더욱 감량하였음(리라글루티드 3.0mg의 경우 49.9%, 리라글루티드 1.8mg의 경우 35.6%, 위약의 경우 13.8%; 리라글루티드 3.0mg/위약의 오즈비는 6.81(p<0.0001), 리라글루티드 1.8mg/위약은 3.69(p<0.0001), 리라글루티드 3.0mg/1.8mg은

1.84(p=0.0008)).

③ 56주에서 베이스라인 체중의 10% 이상 감소한 시험대상자 비율

: 위약과 비교 시 통계적으로 유의하게 더 많은 리라글루티드 시험대상자들이 베이스라인 공복 체중의 >10%를 이루었으며, 리라글루티드 1.8mg과 비교 시 리라글루티드 3.0mg에서 더욱 감량하였음(리라글루티드 3.0mg의 경우 23.4%, 리라글루티드 1.8mg의 경우 14.4%, 위약의 경우 4.3%; 리라글루티드 3.0mg/위약의 오즈비는 7.10(p<0.0001), 리라글루티드 1.8 mg/위약은 3.84(p=0.0008), 리라글루티드 3.0mg/1.8mg은 1.85(p=0.0099))

- 안전성

: 리라글루티드 3.0mg과 리라글루티드 1.8mg 투여는 제2형 당뇨병이 있는 과체중 혹은 비만의 시험대상자들에서 내약성이 잘 확립됨. 본 시험에서 관찰된 전반적인 이상사례와 내약성 프로파일은 제2형 당뇨병이 있는 시험대상자들에서 리라글루티드 1.8mg을 사용한 이전의 연구결과와 일치하였으며, 위장관계사례를 제외하고 안전성에 대한 용량 관련성이 관찰되지 않음.

(4) (NN8022-3970) 중등도 또는 중증의 폐쇄수면무호흡(OSA)이 있는 비만 시험대상자에서 리라글루티드의 효과

- 32주 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 평행군, 다기관, 다국가 시험(3a상)
- 체질량지수(BMI) ≥ 30kg/m2로서 중등도 또는 중증의 폐쇄수면무호흡(OSA) 진단받은 시험대상자
- 리라글루티드 3.0 mg(n=180) 또는 위약(n=179)(총 359명)은 용량증량기 4주 후 28주간 투여
- 유효성

• 1차 평가변수

: 두 투여군에서 베이스라인 AHI(수면무호흡) 평균은 약 49건/시간이었고, 32주 투여 후 AHI 평균 변화는 리라글루티드 3.0mg에서 -12.2건/시간, 위약은 -6.1건/시간으로 통계적으로 유의한 큰 감소를 보였음. 주요 1차 평가변수인 체중, 혈압 및 혈당 조절의 개선에서도 리라글루티드군이 위약보다 통계적으로 유의하게 더 좋았음.

- 안전성

: 리라글루티드 3.0mg 투여는 중등도 또는 중증 OSA가 있는 비만 시험대상자에서 전반적으로 안전하고 내약성이 잘 확립되었고, 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았음.

(5) (NN8022-1923) 비만 시험대상자에서 4주에서 12주의 저칼로리 식단에 의해 유도된 장기 체중 유지와 추가적인 체중감량에 대한 리라글루티드의 효과; 12주의 추적관찰 기간과 56주의 무작위배정, 이중-눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험(3a상)

- 제2형 당뇨병이 없는 치료되거나 치료되지 않은 이상지질혈증 및/또는 고혈압이 있으며, BMI≥30kg/m2 또는 ≥27kg/m2인 시험대상자
- 리라글루티드 3.0 mg(n=212) 또는 위약(n=210)(총 422명)

• 1차 평가변수(3개의 공동 1차 평가변수) :

① 공복 체중감량 %

② 56주 투여 후 run-in 공복 체중감량을 유지하는 시험대상자의 비율 (Week 0 체중의 0.5% 이하의 체중을 회복한 시험대상자들은 run-in 공복 체중감량 유지로 간주되었다)

③ 56주 투여 후 베이스라인 체중의 최소 5%를 감량한 시험대상자의 비율

- Run-in 기간 후 추가된 리라글루티드 3.0mg 투여는 모든 3개의 일차 평가변수(추가 체중감량 촉진(6.11% vs. 0.05% 체중감량), run-in 체중감량을 유지하는 시험대상자 비율(시험대상자의 81% vs. 48%), 무작위배정 체중감량의 최소 5% 이상 감량한 시험대상자 비율)에 대해 위약보다 우월함을 보임. 이러한 결과는 식이요법에

의해 유도된 체중감량 후 추가 감량에 대한 위약 대비 리라글루티드 3.0mg 추가(add-on)의 우월성 기준을 만족함.

- 안전성

: 리라글루티드 3.0mg 투여는 동반질환이 있거나 없는 과체중 및 비만인 사람들에서 전반적으로 내약성이 잘 확립됨.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 리라글루티드 3.0 mg 은 비만 환자 또는 한 가지 이상의 체중 관련 동반 질환이 있으면서 과체중인 환자에서 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소를 입증하였고 무작위배정으로부터의 0.5% 이하 체중 증가를 보인 비율이 통계적으로 유의하게 더 많은 점 등의 임상적 유익성을 입증하였음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 위약군에 비해 위장관계 이상사례 등이 빈번히 발생하였음. 제2형 당뇨병이 있으면서 이 약을 투여받은 과제중 또는 비만 환자 대상 임상시험에서 리라글루티드 투여군 투여 환자 중 설포닐우레아를 병용투여 환자에서 중증 저혈당 보고되었음. 삭센다의 전반적인 안전성 프로파일은 기허가된 빅토자와 유사함.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 삭센다펜(리라글루티드)는 비만 환자 또는 한 가지 이상의 체중 관련 동반 질환이 있으면서 과체중인 환자를 대상으로 한 56주 이상의 투여 기간을 포함한 임상시험을 통해 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감소를 입증하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 및 유럽 허가 현황 제출

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 벨빅정과의 비교 자료 제출