

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2024-11-29	접수번호	20240189123, 20240189122, 20240189121, 20240189120, 20240189119
변경신청사항	새로운 효능효과 (☐ 최초, ☒ 변경)		
신청인 (회사명)	노보노디스크제약(주)		
제품명	위고비프리필드펜0.25(세마글루티드), 위고비프리필드펜0.5(0.68mg/mL, 3mL)(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 프리필드펜(1.5 밀리리터) 중 세마글루티드 1 밀리그램 1 프리필드펜(3.0 밀리리터) 중 세마글루티드 2 밀리그램 1 프리필드펜(1.5 밀리리터) 중 세마글루티드 2 밀리그램 1 프리필드펜(3.0 밀리리터) 중 세마글루티드 4 밀리그램 1 프리필드펜(3.0 밀리리터) 중 세마글루티드 6 밀리그램 1 프리필드펜지(3.0 밀리리터) 중 세마글루티드 9.6 밀리그램		
기 허 가 사 항	허가일자	2023.04.27.	
	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/m²이상인 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/m²이상 30 kg/m²미만인 과체중 환자 2. 이 약은 확진된 심혈관계 질환이 있으면서 초기 체질량지수 (BMI)가 27 kg/m² 이상인 과체중 또는 비만 환자에서 주요 심혈관계 사건 (심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중)의 위험을 감소시키기 위해 투여한다.	
	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	

		<table><tr><th>단계적 증량</th><th>주 1회 용량</th></tr><tr><td>1~4주차</td><td>0.25 mg</td></tr><tr><td>5~8주차</td><td>0.5 mg</td></tr><tr><td>9~12주차</td><td>1 mg</td></tr><tr><td>13~16주차</td><td>1.7 mg</td></tr><tr><td>유지용량</td><td>2.4 mg</td></tr></table> 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: 설폰닐우레아)의 용량 감소를 고려한다. (사용상의 주의사항 2.다음 환자에는 신중히 투여할 것 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 바뀔 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 항목을 참고한다.	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
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													
	변경허가일자	2025.10.23.												
변경허가사항	효능·효과	<u>성인</u> 1. 이 약은 아래와 같은 환자의 체중 감량 및 체중 유지를 포함한 체중 관리를 위해 칼로리 저감 식이요법 및 신체 활동 증대의 보조요법으로 투여한다. - 초기 체질량지수 (BMI)가 30 kg/m² 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/m² 이상 30 kg/m² 미만인 과체중 환자 2. 이 약은 확증된 심혈관계 질환이 있으면서 초기 체질량지수 (BMI)가 27 kg/m² 이상인 과체중 또는 비만 환자에서 주요 심혈관계 사건 (심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중)의 위험을 감소시키기 위해 투여한다. <u>청소년 (12세 이상)</u> 이 약은 아래와 같은 12세 이상 청소년 환자의 체중 관리를 위해 칼로리 저감 식이요법 및 신체 활동 증대의 보조요법으로 투여한다. - 초기 체질량지수 (BMI)가 성인의 30 kg/m² 이상에 해당하는 비만* 환자가												

	면서 체중이 60 kg을 초과하는 환자 청소년 환자에서 주 1회 2.4 mg 또는 최대 내약 용량으로 12주간 투여한 후 체질량지수 (BMI)가 최소 5% 이상 감소되지 않은 경우, 이 약 치료를 중단하 고 재평가해야 한다. * 청소년의 성별에 따른 비만에 대한 IOTF(International Obesity Task Force) 체질량지수 (BMI) 판정기준치 (표 1 참조): 표 1. IOTF 체질량지수 (BMI) 판정기준치																																														
	<table><tr><td rowspan="2">연령 (세)</td><td colspan="2">국제 판정기준치(IOTF)에 따른 성인의 30 kg/m²에 해당하는 체질량지수 (BMI)</td></tr><tr><td>남성</td><td>여성</td></tr><tr><td>12</td><td>26.02</td><td>26.67</td></tr><tr><td>12.5</td><td>26.43</td><td>27.24</td></tr><tr><td>13</td><td>26.84</td><td>27.76</td></tr><tr><td>13.5</td><td>27.25</td><td>28.20</td></tr><tr><td>14</td><td>27.63</td><td>28.57</td></tr><tr><td>14.5</td><td>27.98</td><td>28.87</td></tr><tr><td>15</td><td>28.30</td><td>29.11</td></tr><tr><td>15.5</td><td>28.60</td><td>29.29</td></tr><tr><td>16</td><td>28.88</td><td>29.43</td></tr><tr><td>16.5</td><td>29.14</td><td>29.56</td></tr><tr><td>17</td><td>29.41</td><td>29.69</td></tr><tr><td>17.5</td><td>29.70</td><td>29.84</td></tr><tr><td>18</td><td>30.00</td><td>30.00</td></tr></table>			연령 (세)	국제 판정기준치(IOTF)에 따른 성인의 30 kg/m ² 에 해당하는 체질량지수 (BMI)		남성	여성	12	26.02	26.67	12.5	26.43	27.24	13	26.84	27.76	13.5	27.25	28.20	14	27.63	28.57	14.5	27.98	28.87	15	28.30	29.11	15.5	28.60	29.29	16	28.88	29.43	16.5	29.14	29.56	17	29.41	29.69	17.5	29.70	29.84	18	30.00	30.00
	연령 (세)	국제 판정기준치(IOTF)에 따른 성인의 30 kg/m ² 에 해당하는 체질량지수 (BMI)																																													
		남성	여성																																												
	12	26.02	26.67																																												
	12.5	26.43	27.24																																												
	13	26.84	27.76																																												
	13.5	27.25	28.20																																												
	14	27.63	28.57																																												
	14.5	27.98	28.87																																												
15	28.30	29.11																																													
15.5	28.60	29.29																																													
16	28.88	29.43																																													
16.5	29.14	29.56																																													
17	29.41	29.69																																													
17.5	29.70	29.84																																													
18	30.00	30.00																																													
용법·용량	붙임 참조																																														
사용상의 주의사항	붙임 참조																																														
허가조건	기 허가사항과 동일																																														
국외 허가현황																																															
미국("22.12.23.), 유럽("23.04.28.)																																															
허가부서	바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정																																												
심사부서	유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	임형섭, 진미령, 김호정 신용관, 성윤선, 안광수																																												
GMP 평가부서	-	GMP 담당자	-																																												

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 불임1 참조

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

성인

1. 이 약은 아래와 같은 환자의 체중 감량 및 체중 유지를 포함한 체중 관리를 위해 칼로리 저감 식이요법 및 신체 활동 증대의 **보조요법**으로 투여한다.

- 초기 체질량지수 (BMI)가 30 kg/m² 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/m² 이상 30 kg/m² 미만인 과체중 환자

2. 이 약은 확증된 심혈관계 질환이 있으면서 초기 체질량지수 (BMI)가 27 kg/m² 이상인 과체중 또는 비만 환자에서 주요 심혈관계 사건 (심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중)의 위험을 감소시키기 위해 투여한다.

청소년 (12세 이상)

이 약은 아래와 같은 12세 이상 청소년 환자의 체중 관리를 위해 칼로리 저감 식이요법 및 신체 활동 증대의 보조요법으로 투여한다.

- 초기 체질량지수 (BMI)가 성인의 30 kg/m² 이상에 해당하는 비만* 환자이면서 체중이 60 kg 을 초과하는 환자

청소년 환자에서 주 1회 2.4 mg 또는 최대 내약 용량으로 12주간 투여한 후 체질량지수 (BMI)가 최소 5% 이상 감소되지 않은 경우, 이 약 치료를 중단하고 재평가해야 한다.

* 청소년의 성별에 따른 비만에 대한 IOTF(International Obesity Task Force) 체질량지수 (BMI) 판정기준치 (표 1 참조):

표 1. IOTF 체질량지수 (BMI) 판정기준치

연령 (세)	국제 판정기준치(IOTF)에 따른 성인의 30 kg/m ² 에 해당하는 체질량지수 (BMI)	
	남성	여성
12	26.02	26.67
12.5	26.43	27.24
13	26.84	27.76
13.5	27.25	28.20
14	27.63	28.57
14.5	27.98	28.87
15	28.30	29.11
15.5	28.60	29.29
16	28.88	29.43
16.5	29.14	29.56
17	29.41	29.69
17.5	29.70	29.84
18	30.00	30.00

○ 용법·용량

성인

주 1회 0.25 mg으로 시작하여 주 1회 유지 용량인 2.4 mg에 도달한다. 위장관 증상의 발생 가능성을 감소시키기 위해, 투여 용량은 16주 동안 유지 용량인 주 1회 2.4 mg까지 단계적으로 증량한다 (표 2 참조). 중대한 위장관 증상이 있는 경우, 증상이 개선될 때까지 용량 증량을 연기하거나 이전 용량으로 낮추는 것을 고려한다. 주 1회 2.4 mg을 초과하여 투여하는 것은 권장되지 않는다.

표 2. 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

청소년 (12세 이상)

12세 이상 청소년의 경우, 성인과 동일한 용량 증량 스케줄을 적용한다 (표 2 참조). 유지 용량 2.4 mg 또는 최대 내약 용량에 도달할 때까지 투여 용량을 증량한다. 주 1회 2.4 mg을 초과하여 투여하는 것은 권장되지 않는다.

제2형 당뇨병 환자

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

투여를 잊은 경우

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.

투여방법

피하주사한다.

이 약은 주 1회 투여하며 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있다.

이 약은 복부, 대퇴부 또는 상완부에 피하주사한다. 주사 부위는 바뀔 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 10. 적용상의 주의 항을 참조한다.

○ 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 신 기능을 악화시킬 수 있다. 환자들에게 위장관계 부작용과 관련된 탈수의 잠재적 위험에 대해 알려주어야 하고, 환자들은 체액 감소 (fluid depletion)를 피하기 위한 예방 조치를 해야 한다.

2) 급성 췌장염: GLP-1 수용체 효능제의 사용으로 급성 췌장염이 관찰되었다. 환자들에게 급성 췌장염의 특징적인 증상에 대해 알려주어야 한다. 만약 췌장염이 의심되면 이 약의 투여를 중단시켜야 하며, 급성 췌장염이 확진되면 이 약을 재투여하지 않는다. 췌장염 병력이 있는 환자에게는 주의를 기울여야 한다. 급성 췌장염의 다른 증상 및 징후가 없는 경우, 췌장 효소의 증가만으로는 급성 췌장염을 예측할 수 없다.

3) 제 2형 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) 제 2형 당뇨병 환자에서의 저혈당: 인슐린과 설폰닐우레아는 저혈당을 유발하는 것으로 알려져 있다. 설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용하여 이 약을 투여하는 환자는 저혈당 위험이 증가할 수 있다. GLP-1 수용체 효능제로 치료를 시작할 때 설폰닐우레아 또는 인슐린을 감량하여 저혈당 위험을 낮출 수 있다. 인슐린 치료를 받는 환자에 이 약을 병용 투여하는 것은 평가되지 않았다.

5) 제 2형 당뇨병 환자에서의 당뇨병성 망막병증: 이 약을 사용한 당뇨병성 망막병증 환자에서, 당뇨병성 망막병증 합병증의 발병 위험이 증가된 것으로 관찰되었다 (3. 이상사례 항 참조). 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 제 2형 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
- 제 1형 당뇨병 환자
- 중증의 신 기능 장애가 있는 환자 (7. 특수환자군에 대한 투여 항 참조)
- 중증의 간 장애가 있는 환자 (7. 특수환자군에 대한 투여 항 참조)
- New York Heart Association (NYHA) class IV 의 울혈성심부전 환자

이러한 환자에게는 투여를 권장하지 않는다.

이 약은 다음 환자에 대하여 사용 경험이 제한적이다.

- 85 세 이상 환자 (7. 특수환자군에 대한 투여 항 참조)

- 경증 또는 중등증의 간 장애가 있는 환자 (7. 특수환자군에 대한 투여 항 참조)
- 염증성 장질환이 있는 환자
- 당뇨병성 위부전마비 환자

이러한 환자에게는 신중히 투여한다.

3. 이상사례

1) 성인 대상 임상시험에서의 약물이상반응

① 안전성 프로파일 요약

4 건의 제 3a 상 임상시험에서, 이 약에 노출된 **성인** 환자 수는 2,650 명이다. 임상시험 기간은 68 주였다. 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 오심, 설사, 변비 및 구토를 포함한 위장관계 이상이었다.

② 약물이상반응 목록 표

표 3은 **성인 대상 임상시험 및 시판 후 보고**에서 확인된 약물이상반응을 나열하였다. 빈도는 제 3a 상 임상시험 풀에 근거한다.

이 약과 연관된 약물이상반응을 기관계 분류 및 빈도에 따라 제시하였다. 빈도에 대한 정의는 다음과 같다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$ 및 $< 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 및 $< 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000$ 및 $< 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$); **알려지지 않음** (가용한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 3. 성인 대상 임상시험 및 시판 후 보고에서의 약물이상반응 빈도

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	알려지지 않음
각종 면역계 장애				아나필락시스반응	
대사 및 영양 장애		제 2 형 당뇨병 환자에서의 저혈당증 ^a			
각종 신경계 장애	두통 ^b	어지러움 ^b 미각이상 ^{b,c} 이상 감각 ^a			
각종 눈 장애		제 2 형 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 가스 참 ^b 복부 팽창 ^b	급성 췌장염 ^a 위 배출 지연		장 폐쇄
간담도 장애		담석증 ^a			
피부 및 피하 조직 장애		모발 손실 ^a		혈관부종	

전신 장애 및 투여 부위 병 태	피로 ^{b,c}	주사 부위 반응 ^c			
임상 검사			아밀라아제 증 가 ^c 리파아제 증가 ^c		

a) 아래 3) 특정 약물이상반응에 대한 기술 항 참조

b) 주로 용량 증량 기간에 관찰됨

c) 그룹화된 대표 용어

2) 청소년 대상 임상시험에서의 약물이상반응

이 약은 12 세 이상의 청소년 비만 환자 201 명을 대상으로 한 68 주, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행군, 위약-대조, 다기관 임상시험에서 평가되었다 (12. 전문가를 위한 정보 참조).

표 4는 12 세 이상의 청소년 환자를 대상으로 한 시험에서 이 약을 투여받은 청소년 환자의 3% 이상에서 보고되었으며 위약보다 이 약 군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응을 나타낸다.

표 4. 12 세 이상 청소년 대상 임상시험에서의 약물이상반응

	이 약 (n=133), %	위약 (n=67), %
오심	42	18
구토	36	10
설사	22	19
두통	17	16
복통	15	6
비인두염	12	10
어지러움	8	3
위장염	7	3
변비	6	2
위 식도 역류 질환	4	2
부비동염	4	2
요로 감염	4	2
인대 염좌	4	2
불안	4	2
모발 손실	4	0
담석증	4	0
트림	4	0
인플루엔자	3	0
발진	3	0
두드러기	3	0

12세 이상 청소년 환자에서 이 약 치료 시의 약물이상반응은 성인에서 보고된 것과 유사했다. 이 약을 투여받은 12세 이상 청소년 환자는 이 약을 투여받은 성인 환자에 비해 담석증, 담낭염, 저혈압, 발진 및 두드러기의 발생률이 높았다.

68 주 간의 치료 후, 성장 또는 사춘기 발달에 대한 영향은 없었다.

3) 특정 약물이상반응에 대한 기술

① 위장관 약물이상반응

성인 임상 시험에서 68 주의 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 8 일, 구토 2 일, 설사 3 일, 변비 47 일이었다.

청소년 임상 시험에서 이 약 투여 환자의 62% 및 위약 투여 환자의 42%에서 위장관 약물이상반응이 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 반응은 오심 42% (위약의 경우 18%), 구토 36% (위약의 경우 10%) 및 설사 22% (위약의 경우 19%)였다. 이 약을 투여받은 청소년 환자에서 위약보다 높은 빈도로 발생한 기타 위장관 관련 반응은 복통, 변비, 트림, 위 식도 역류 질환, 소화 불량 및 고창이었다.

중등증 신 기능 장애 ($30 \text{ mL/min/1.73m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)가 있는 환자의 경우 이 약 투여 시 위장관 부작용을 더 많이 경험할 수도 있다.

위장관 사제로 투여를 중단한 성인 환자는 4.3%였다. 청소년 임상 시험에서 이 약 투여 환자의 2.3% 및 위약 투여 환자의 1.5%가 위장관 약물이상반응으로 인해 투여를 중단했다.

② 급성 췌장염

제 3a 상 임상시험에서 보고된 급성 췌장염으로 판단된 빈도는 이 약의 경우 0.2%, 위약의 경우 0.1% 미만이었다.

③ 급성 담석 질환/담석증

성인 임상 시험에서 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. 12 세 이상 청소년 환자에서의 임상 시험에서 담석증은 이 약 투여 환자의 3.8% 및 위약 투여 환자의 0%에서 보고되었다. 담낭염은 이 약 투여 환자의 0.8% 및 위약 투여 환자의 0%에서 보고되었다.

④ 모발 손실

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

⑤ 심박수 증가

성인의 제 3a 상 임상시험에서 이 약으로 치료한 환자에서 심박수는 베이스라인 평균 72 회/분 (bpm)에서 평균 3 회/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. 베이스라인 심박수가 정상인 12 세 이상 청소년 환자를 대상으로 한 임상 시험에서, 위약 대비 이 약을 투여받은 환자에서 최대 심박수 변화가 20 bpm 이상인 비율이 더 높았다 (이 약 투여군 54%, 위약군 39%).

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-1 에 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 미치지 않았다.

⑦ 저혈당증

제 2 형 당뇨병 환자에서의 저혈당증

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

제 2 형 당뇨병이 없는 환자에서의 저혈당증

제 2 형 당뇨병이 없는 성인 환자에게 GLP-1 수용체 효능제를 투여했을 때 저혈당 에피소드가 보고되었다. 제 2 형 당뇨병이 없는 성인 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서는 체계적인 수집체계 내에서 저혈당을 수집 또는 보고하지 않았다.

제 2 형 당뇨병이 없는 성인 환자를 대상으로 한 심혈관계 결과 시험에서, 중대한 저혈당증이 이 약 투여군에서 3 건, 위약 투여군에서 1 건 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 제 2 형 당뇨병 환자에서의 당뇨병성 망막병증

2 년간의 임상시험에서 심혈관계 위험이 높고, 당뇨병 유병기간이 길고, 혈당이 잘 조절되지 않는 3,297 명의 제 2 형 당뇨병 환자에서 세마글루티드 0.5 mg 및 1 mg 과 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 2 에서, 망막 장애는 이 약 2.4 mg 으로 치료한 환자의 6.9%, 이 약 1 mg 로 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 75 세 이상 환자(이 약 2.4% (17/703) vs. 위약 0.6% (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 환자의 0.8%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 3 배 이상의 총 빌리루빈 증가는 이 약 투여 환자의 0.3% (30/8585), 위약 투여 환자의 0.2% (14/8579)에서 보고되었다.

⑫ 이상 감각

지각 이상, 피부 통증, 민감성 피부, 이상 감각 및 피부 작열감 등 피부 감각 변화의 임상 증상과 관련된 사례가 이 약 투여 환자의 2.1% 및 위약 투여 환자의 1.2%에서 보고되었다. 사례의 중증도는 경증에서 중등증이었고, 대부분의 환자가 치료를 지속하는 중에 회복되었다.

4. 일반적 주의

1) 전신 마취 또는 깊은 진정과 관련한 흡인: GLP-1 수용체 효능제를 투여 받는 환자 중 전신 마취 또는 깊은 진정 상태를 겪는 환자들에서 폐 흡인 사례가 보고되었다. 따라서 전신 마취 또는 깊은 진정 시술을 시행하기 전, 위 배출 지연 (3. 이상사례 항 참조)으로 인해 위 잔류물 관련 위험이 증가하는 것을 고려해야 한다.

2) 자살 행동 및 자살 생각: 비만 또는 과체중의 치료를 위한 다른 의약품의 임상시험에서 자살 행동 및 자살 생각이 보고되었다. 만성 체중 관리 목적으로 이 약을 투여받는 환자의 우울증, 자살 충동이나 행동 그리고/또는 기분이나 행동의 비정상적인 변화가 발견되거나 악화되는지 모니터링이 필요하다. 자살 생각이나 자살 행동을 경험한 환자에게는 이 약의 사용을 중단해야 한다. 자살 행동이나 적극적인 자살 생각의 이력이 있는 환자에게는 이 약을 사용해서는 안 된다.

5. 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 $AUC_{0-60\text{분}}$ 및 C_{max} 는 각각 27% 및 23% 감소했다. 아세트아미노펜의 총 노출 ($AUC_{0-5\text{시간}}$)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 및 다른 쿠마린계 유도체

이 약은 와파린의 단회 (25 mg) 투여 이후 R- 및 S-와파린의 전반적인 노출 또는 C_{max} 를 변화시키지 않았으며, 국제 표준화 비율 (INR, International Normalised Ratio)로 측정된 와파린의 약력학적 효과는 임상적으로 유의미한 영향을 받지 않았다. 그러나, 아세노쿠마롤과 세마글루티드를 병용하는 동안 INR의 감소 사례가 보고되었다. 와파린 또는 다른 쿠마린계 유도체를 투여하고 있는 환자에서 이 약 치료를 시작할 때, INR을 빈번하게 모니터링하는 것이 권장된다.

8) 소아

상호작용에 대한 연구는 성인에서만 수행되었다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 가임기여성

가임여성은 이 약 투여 시 피임하는 것을 권장한다 (5. 상호작용 항 참조).

2) 임부

동물시험에서 생식독성을 나타냈다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참조). 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 (12. 전문가를 위한 정보 항 참조).

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 (12. 전문가를 위한 정보 항 참조).

7. 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 (12. 전문가를 위한 정보 항 참조). 심혈관계 결과 시험에서, 이 약을 투여 받은 환자 중 2,656명 (30%)이 65-75세였고, 703명 (8%)이 75세 이상이었다 (12. 전문가를 위한 정보 항 참조). 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 참조).

2) 신 기능 장애 환자

경증 또는 중등증의 신 기능 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신 기능 장애 환자에서의 이 약의 치료 경험은 제한적이다. 말기 신장 질환 (end-stage renal disease)을 포함한 중증의 신 기능 장애 환자 (eGFR<30 mL/min/1.73m²)에 대한 투여는 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 12. 전문가를 위한 정보 항 참조)

3) 간 장애 환자

경증 또는 중등증의 간 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간 장애 환자에서의 이 약의 치료 경험은 제한적이다. 중증의 간 장애 환자에 대한 사용은 권장되지 않으며, 경증 또는 중등증의 간 장애 환자에게는 주의하여 투여해야 한다. (사용상의 주의사항 12. 전문가를 위한 정보 항 참조)

4) 소아

12세 이상의 청소년 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

제2형 당뇨병이 있는 청소년 환자에서 비만 치료를 위해 이 약을 투여했을 때, 성인에서 보고된 것과 유사하게 저혈당의 위험이 증가하는지를 평가하기 위한 자료는 충분하지 않다. 환자들에게 저혈당의 위험을 알리고 저혈당의 징후 및 증상에 대해 교육해야 한다. 제2형 당뇨병이 있는 12세 이상 청소년 환자에서 이 약 투여 시작 전과 투여 중 혈당을 모니터링해야 한다. 제2형 당뇨병이 있는 청소년 환자에서 이 약 투여 시작 시, 저혈당의 위험을 감소시키기 위해 함께 투여하는 인슐린 분비 촉진제(예, 설폰닐우레아) 또는 인슐린의 용량을 감량하는 것을 고려해야 한다 (2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조).

12세 미만의 어린이 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 운전 및 기계조작 능력에의 영향

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

9. 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.

10. 적응상의 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) 이 프리필드펜은 제품에 표시된 용량으로 투여해야 하며, 4회 투여분을 포함한다.
- 5) 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.
- 6) 이 약 (프리필드펜)은 한 사람에 의해서만 사용되어야 한다.
- 7) 이 약 (프리필드펜)은 길이 8 mm 이하, 30 G~32 G의 1회용 주사침으로 투여할 수 있으며, 노보파인플러스 또는 노보파인 1회용 멸균주사침과 함께 사용하도록 고안되었다.
- 8) 이 약의 투여를 시작하기 전 환자들은 의료인으로부터 자가 투여를 위한 적절한 주사 기술에 대해 교육을 받아야 한다. 이러한 교육은 부적절한 주사 부위, 주사침 찔림, 불완전한 투여와 같은 투약 실수의 위험성을 줄여줄 수 있다.

11. 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.

12. 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 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.

① 흡수

이 약의 유지 용량을 피하 주사 투여한 후 세마글루티드의 평균 항정 상태 농도는 제3a상 임상시험 데이터를 기반으로 과체중 (BMI 27kg/m²이상 30 kg/m²미만) 또는 비만 (BMI 30kg/m²이상)인 환자에서 약 75nmol/L였으며, 여기서 환자의 90%가 51nmol/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 결사슬의 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 약 3%가 온전한 세마글루티드로서 소변을 통해 배설되었다. 과체중 (BMI 27 kg/m² 이상 30 kg/m² 미만) 또는 비만 (BMI 30 kg/m² 이상) 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 54.4-245.6 kg의 체중 범위에 걸쳐 적절한 전신 노출을 제공하였다.

신 기능 장애

신 기능 장애는 이 약의 약동학에 임상적으로 유관한 영향을 미치지 않았다. 이는 이 약 0.5 mg을 단회 투여한 신 기능이 정상인 환자와 비교하여 신 기능 장애 정도가 다양한 환자들 (경증, 중등증, 중증 또는 투석 중인 환자)에서 관찰되었다. 이는 또한 제3a상 임상시험에서 얻은 자료에 근거하여 과체중 (BMI가 27 kg/m² 이상 30 kg/m² 미만) 또는 비만 (BMI 30 kg/m² 이상)과 경증에서 중등증 신 기능 장애가 있는 환자들에서 관찰되었다.

간 장애

간 장애는 이 약의 노출에 어떠한 영향도 미치지 않았다. 이 약 0.5 mg을 단회 투여한 시험에서 간 기능이 정상인 환자와 비교하여 다양한 정도 (경증, 중등증, 중증)의 간 장애가 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 참조), 항체형성 반응은 세마글루티드의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

소아

이 약의 약동학적 특성은 비만 또는 과체중이면서 최소 한 가지 이상의 체중 관련 동반 질환이 있는 12세 이상 18세 미만 청소년 환자 (124 명, 체중 61.6-211.9 kg)를 대상으로 한 임상 시험에서 평가되었다. 청소년에서 이 약에 대한 노출은 비만 또는 과체중인 성인과 유사했다.

3) 임상시험 정보

① 성인에서의 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 성인 환자 (2,652 명이 이 약 치료에 무작위 배정됨)가 임상시험에 포함되었다.

이 약으로의 치료는 비만 (BMI 30 kg/m² 이상) 또는 과체중 (BMI 27 kg/m² 이상 30 kg/m² 미만) 및 최소 한 가지 이상의 체중 관련 동반 질환이 있는 환자에서 위약에 비해 우월하고 임상적으로 **유의미한** 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

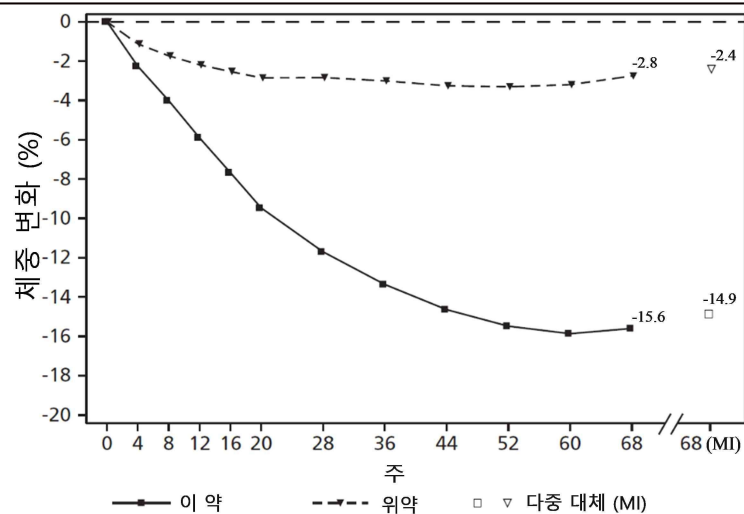
68주 이중 눈가림 시험에서, 비만 (BMI 30 kg/m² 이상) 또는 과체중 (BMI 27 kg/m² 이상 30 kg/m² 미만)이면서 한가지 이상의 체중 관련 동반질환이 있는 1,961명의 환자가 이 약 또는 위약에 무작위 배정되었다. 모든 환자는 전체 임상시험 기간 동안 칼로리 저감 식이요법을 하고, 신체 활동을 늘렸다.

체중 감소는 초기에 나타났으며 전체 임상시험 기간 동안 계속되었다. 치료 종료 시 (68주), 체중 감소는 위약에 비해 우월하고 임상적으로 **유의미했다** (표 5 및 그림 1). 또한 이 약의 경우 위약 대비 더 높은 비율의 환자가 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상 및 20% 이상의 체중 감소를 달성했다 (표 5). 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 5. 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 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.		
² 시험 기간 동안, 이 약 2.4 mg 및 위약에 무작위 배정된 환자 중 각각 17.1% 및 22.4%가 무작위 배정된 치료를 영구 중단했다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델을 기반으로 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 27 kg/m²이상) 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 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 HbA_{1c}에서 위약 대비 우월하고 임상적으로 **유의미한** 감소를 보였다 (표 6 및 그림 2).

표 6. STEP 2: 68주차에서의 결과

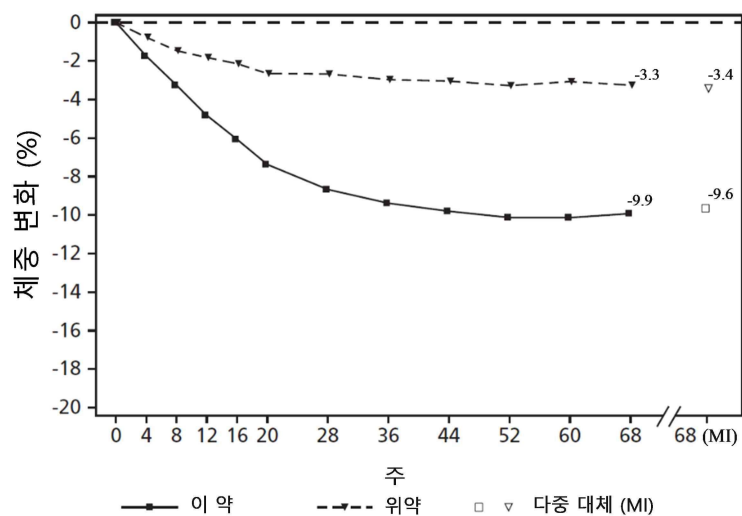
	이 약	위약
전체 분석군 (N)	404	403
체중		
베이스라인 (kg)	99.9	100.5
베이스라인 대비 변화 (%) ^{1,2}	-9.6	-3.4
위약과의 차이 (%) ¹ [95% CI]	-6.2 [-7.3; -5.2]*	-
베이스라인 대비 변화 (kg)	-9.7	-3.5
위약과의 차이 (kg) ¹ [95% CI]	-6.1 [-7.2; -5.0]	-
5% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	67.4*	30.2
10% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	44.5*	10.2
15% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%)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

² 시험 기간 동안, 이 약 2.4 mg 및 위약에 무작위 배정된 환자 중 각각 11.6% 및 13.9%가 무작위 배정된 치료를 영구 중단했다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델을 기반으로 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 30 kg/m² 이상) 또는 과체중 (BMI 27 kg/m² 이상 30 kg/m² 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 **유의미한** 감소를 보였다 (표 7).

표 7. 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 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.		
² 시험 기간 동안, 이 약 2.4 mg 및 위약에 무작위 배정된 환자 중 각각 16.7% 및 18.6%가 무작위 배정된 치료를 영구 중단했다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델을 기반으로 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.		

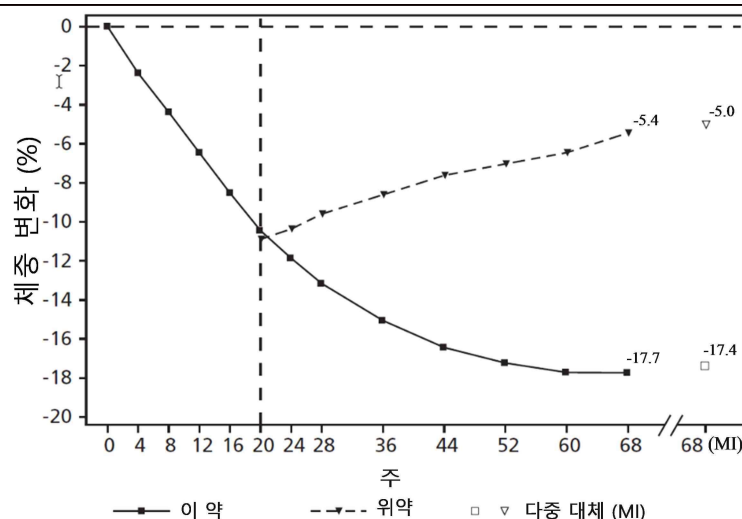
STEP 4: 지속적인 체중 관리

68주 이중 눈가림 시험에서, 비만 (BMI 30 kg/m² 이상) 또는 과체중 (BMI 27 kg/m² 이상 30 kg/m² 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 107.2 kg이었고 평균 BMI는 38.4 kg/m²였다.

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 **유의미한** 감소를 보였다 (표 8 및 그림 3). 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). 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 8. 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 대체법을 이용한 ANCOVA 모델을 사용하여 추정.		
³ 시험 기간 동안, 이 약 2.4 mg 및 위약에 무작위 배정된 환자 중 각각 5.8% 및 11.6%가 무작위 배정된 치료를 영구 중단했다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델을 기반으로 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: 체중 관리 2년 자료

104주 이중 눈가림 시험에서, 비만 (BMI 30 kg/m² 이상) 또는 과체중 (BMI 27 kg/m² 이상 30 kg/m² 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 38.5 kg/m²였고, 평균 체중은 106.0 kg였다.

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 9 및 그림 4). 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.

표 9. STEP 5: 104주차에서의 결과

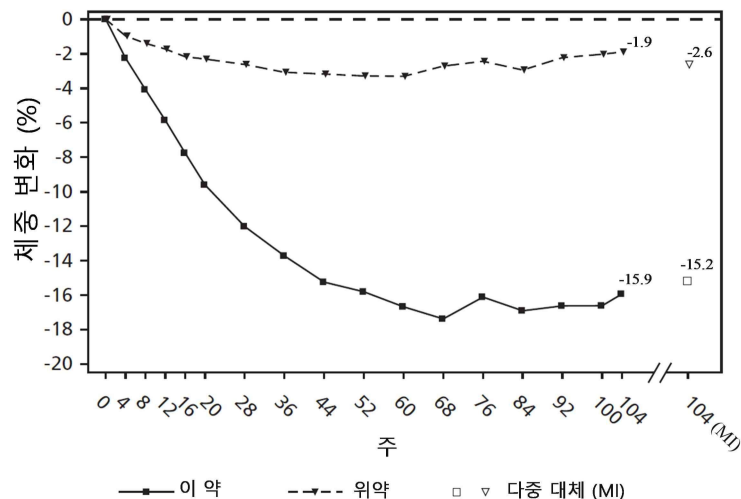
	이 약	위약
전체 분석군 (N)	152	152
체중		
베이스라인 (kg)	105.6	106.5
베이스라인 대비 변화 (%) ^{1, 2}	-15.2	-2.6
위약과의 차이 (%) ¹ [95% CI]	-12.6 [-15.3; -9.8]*	-
베이스라인 대비 변화 (kg)	-16.1	-3.2
위약과의 차이 (kg) ¹ [95% CI]	-12.9 [-16.1; -9.8]	-
5% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	74.7*	37.3
10% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	59.2*	16.8
15% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	49.7*	9.2
허리둘레 (cm)		
베이스라인	115.8	115.7
베이스라인 대비 변화 ¹	-14.4	-5.2
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	-9.2 [-12.2; -6.2]*	-
수축기 혈압 (mmHg)		
베이스라인	126	125
베이스라인 대비 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, 이 약 2.4 mg 및 위약에 무작위 배정된 환자 중 각각 13.2% 및 27.0%가 무작위 배정된 치료를 연구 중단했다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가적인 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델을 기반으로 체중에 대해 무작위 배정에서 104주차까지 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 체지방량에서보다 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 청소년에서의 체중 관리

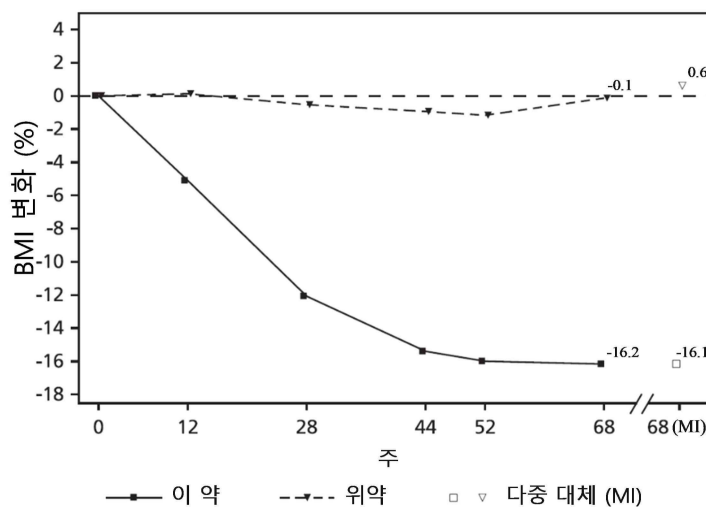
STEP-TEENS: 체중 관리

68주 이중 눈가림 시험에서, 비만 또는 과체중이면서 한 가지 이상의 체중 관련 동반질환이 있는 12세 이상 18세 미만 사춘기 청소년 201 명이 이 약 또는 위약에 2:1로 무작위 배정되었다. 모든 환자가 시험 기간 전반에 걸쳐 칼로리 저감 식이요법을 했고 신체 활동을 늘렸다.

치료 종료 시 (68주), 이 약을 투여한 경우 BMI 개선은 위약에 비해 우월하고 임상적으로 유의미했다 (표 10 및 그림 5). 또한 위약 대비 이 약에서 더 높은 비율의 환자가 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상의 체중 감소를 달성했다 (표 10).

표 10. STEP-TEENS: 68 주차에서의 결과

	이 약	위약
전체 분석군 (N)	134	67
BMI		
베이스라인 (BMI)	37.7	35.7
베이스라인 대비 변화 (%) ^{1,2}	- 16.1	0.6
위약과의 차이 (%) ¹ [95% CI]	- 16.7 [- 20.3; - 13.2]*	-
베이스라인 (BMI SDS)	3.4	3.1
베이스라인 대비 BMI SDS 변화 ¹	- 1.1	- 0.1
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	- 1.0 [- 1.3; - 0.8]	-
체중		
베이스라인 (kg)	109.9	102.6
베이스라인 대비 변화 (%) ¹	- 14.7	2.8
위약과의 차이 (%) ¹ [95% CI]	- 17.4 [- 21.1; - 13.8]	-
베이스라인 대비 변화 (kg) ¹	- 15.3	2.4
위약과의 차이 (kg) ¹ [95% CI]	- 17.7 [- 21.8; - 13.7]	-
5% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	72.5*	17.7
10% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	61.8	8.1
15% 이상 체중 감소를 달성한 환자 (%) ³	53.4	4.8
허리 둘레 (cm)		
베이스라인	111.9	107.3
베이스라인 대비 변화 ¹	- 12.7	- 0.6
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	- 12.1 [- 15.6; - 8.7]	-
수축기 혈압 (mmHg)		
베이스라인	120	120
베이스라인 대비 변화 ¹	- 2.7	- 0.8
위약과의 차이 ¹ [95% CI]	- 1.9 [- 5.0; 1.1]	-
* 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, 이 약 및 위약에 무작위 배정된 환자 중 각각 10.4% 및 10.4%가 무작위 배정된 치료를 영구 중단했다. 모든 무작위 배정 환자가 치료를 유지했고 추가 항비만 요법을 받지 않았다고 가정할 때, 첫 중단까지의 모든 관찰을 포함하여 반복 측정 혼합 모델을 기반으로, 체중에 대해 무작위 배정에서 68주차까지 추정된 변화는 이 약 2.4 mg 및 위약에 대해 각각 -17.9% 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 5. STEP TEENS: 베이스라인부터 68주차까지의 평균 BMI 변화 (%)

③ 심혈관 평가

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

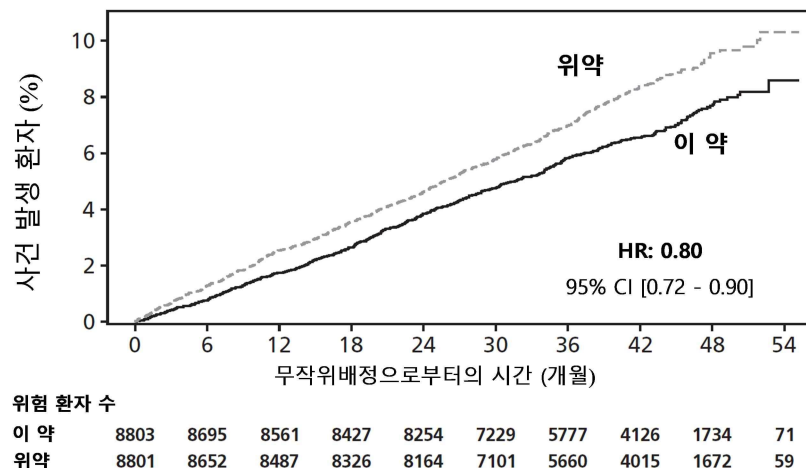
SELECT 시험은 다국가, 다기관, 위약 대조, 이중 **눈가림** 연구로, 17,604 명의 환자가 개별화된 건강한 생활 방식에 대한 상담 (식이요법 및 신체활동 포함) 및 심혈관계 위험 요인의 관리를 포함하는 현행 표준 요법에 추가적으로 이 약 또는 위약을 투여하도록 무작위 배정되었다. 총 96.9%의 환자가 임상시험을 완료하였으며, 생존 여부 (vital status)는 99.4%의 환자에서 확인되었다. 추적관찰 기간의 중앙값은 41.8 개월이었다.

모든 환자는 45세 이상으로, 초기 BMI가 27 kg/m^2 이상이면서 확진된 심혈관계 질환 (심근경색 과거력, 뇌졸중 과거력 또는 증상성 말초 동맥 질환)을 가지고 있었다. 제1형 또는 제2형 당뇨병 이력이 있는 환자들은 제외되었다. 환자들이 확진된 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 ($\text{eGFR } 30\text{-}<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$), 그리고 0.4%는 중증 신부전 ($\text{eGFR } 15\text{-}<30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)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)는 0.80 (0.72, 0.90)이었다 (그림 6 및 표 11).



HR: Hazard ratio; CI: confidence interval

그림 6. 누적 발생률 함수: SELECT 시험에서 MACE의 최초 발생까지의 시간

SELECT 시험에서 일차 복합 평가변수, 구성요소 및 다른 관련 변수에 대한 치료 효과는 표 11과 같다.

표 11. SELECT 시험에서 MACE 및 기타 사건들에 대한 치료 효과

	사건 발생 환자 n (%)		위험비 (95% CI)
	이 약 N = 8,803	위약 N = 8,801	
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 측차 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 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.

1.3 허가조건

○ (위해성 관리계획) v4.3

- * 「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

○ 「약사법」 제18조제1항에 따른 중앙약사심의위원회 자문

- 안전명: 체중조절 약의 유효성·안전성에 대한 자문
- 결과: 청소년 비만환자 적응증 추가와 관련하여 유효성·안전성 타당성이 인정되며, 허가 후 안전성 모니터링을 위한 시판 후 조사 계획이 적절함

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	RMP 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료
신청일자	'24.11.29.	'24.12.04.	'24.12.04.	
보완요청일자	'25.02.11.	'25.02.05	'25.02.06.	
보완접수일자	'25.06.09.	'25.06.10.	'25.06.10.	
재보완요청일자	'25.09.24.		'25.09.22.	
재보완접수일자	'25.10.10.		'25.10.10.	
최종처리일자	'25.10.23.	'25.09.24.	'25.10.20.	

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

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

제출자료 구분		자 료 번 호 ^{주1)}																																			
		1	2														3						4						5				6		7	8	
			가							나							가			나			가	나	다	라	가	나									
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)							3)	가	나	다	라	마			바
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 갈음하여 면제가 가능한 것으로 판단됨																																				

○ 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
- 3) 가혹시험자료

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
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 라. 기타 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 비만이거나 적어도 한 가지 이상의 체중-관련 동반질환이 있는 과체중인 12세 이상~18세 미만 청소년에게 기허가된 성인 대상 위고비프리필드펜(세마글루티드)의 용법·용량과 투여경로를 동일하게 적용하여 수행한 임상시험(#NN9536-4451, STEP Teens)을 근거로 12세 이상 청소년을 대상으로 한 체중조절 적응증 추가를 신청함
- 이 약은 인간 GLP-1 유사체로서 GLP-1 수용체 효능제로 작용함으로써 식욕 및 칼로리 섭취 제한의 생리작용 조절에 관여하는 것으로 알려져 있음
- 유효성 측면에서 체중조절약 임상시험 지침에 부합하여 일차 평가변수 설정이 적절함. 세마글루티드 2.4 mg을 주 1회 피하투여 시 베이스라인으로부터 68주차까지의 BMI (%) 변화(일차 평가변수, -16.1% vs. 0.6%) 및 $\geq 5\%$ 체중감소 반응자 비율(확증적 이차 평가변수, 72.5% vs. 17.7%))에 대해 위약 대비 이 약의 우월성이 입증되었음
- 안전성 측면에서 노출기간은 두 치료군 모두에서 중앙값이 69.1주로 동일하고 시험군의 86.7%가 세마글루티드 2.4 mg 유지용량 그리고 위약군 100%가 상응하는 양의 위약에 도달함. 시험군에서 각종 위장관 장애 관련 이상 사례의 발생률이 위약군보다 높았으나 대부분이 중대하지 않았고 경증 또는 중등증이었으며, 회복되었음. 청소년 대상 세마글루티드의 안전성 프로파일이 성인 대상 GLP-1 RA 안전성 프로파일과 유사하였고 새로운 약물이상 반응이 발생하지 않았음
- 면역원성 측면에서 세마글루티드에 노출된 133명의 시험대상자 중 1명에서 시험기간 동안 일시적으로 항-세마글루티드 항체가 양성으로 판정되었으나 대상자 수가 적어 면역 반응의 효과에 관한 결론을 도출하기는 어려움
- 위해성관리계획에서 추가적인 평가가 필요한 중요한 규명된 위해성은 당뇨병성 망막병증 합병증 그리고 중요한 잠재적 위해성은 췌장암과 갑상선 수질암임. 능동적 의약품 감시 방법으로 4년 동안 청소년 303명에 대한 시판 후 조사 계획이 타당함
- 임상시험 선정기준과 달리 청소년의 BMI 비만 기준치를 보수적으로 국제 판정기준치(IOTF)로 하여 효능·효과를

신청하였고 임상시험에 포함된 대부분의 청소년 비만 환자(97.5%)가 IOTF 기준에 포함된 점을 고려하여 수용가능함

- 이상의 결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 품목의 청소년 대상 체중조절 적응증 추가가 타당함

[약어 및 정의]

AE	adverse event	HbA1c	glycated haemoglobin
ANCOVA	analysis of co-variance	ICH	International Conference on Harmonisation
AUC	Area under curve	MACE	major adverse cardiac events
BG	blood glucose	OAD	oral antidiabetic drug
BMI	body mass index	PD	pharmacodynamics
CGM	continuous glucose monitoring	PK	pharmacokinetics
CI	confidence interval	PRO	patient reported outcome
COVID-19	Coronavirus Disease 19	PT	preferred term
Cmax	maximum concentration	PYE	patient years exposure
CV	cardiovascular	SAE	serious adverse event
DTSQ	diabetes treatment satisfaction questionnaire	SD	standard deviation
ECG	electrocardiogram	SMPG	self-measure plasma glucose
eGFR	estimated glomerular filtration rate	SS	steady state
EMA	European Medicines Agency	SU	sulphonylurea
EOR	Estimated odds ratio	$t_{1/2}$	terminal elimination half-life
ERR	Estimated rates ratio	T1D	type 1 diabetes
ETD	Estimated treatment difference	T2D	type 2 diabetes
FDA	Food and drug administration(US)	TAR	time above glycaemic range
FPG	fasting plasma glucose	TBR	time below glycaemic range
GIR	glucose infusion rates	TIR	time in glycaemic range
GLP-1	glucagon like peptide 1	U	unit(s)

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

1.2. 기원 및 개발경위

- 청소년 비만 치료에 대한 요구
 - 소아 및 청소년 비만의 유병률은 지난 수십년 동안 꾸준히 증가하고 있으며 경종을 울리는 수준에 도달했다. 2030년까지 전세계적으로 2억 5천만명 이상의 소아 및 청소년이 비만이 될 것으로 예상된다.
 - 사춘기 이전에 비만이었던 소아 중 70% 이상은 성인이 되어서도 비만일 가능성이 높다. 소아 비만은 성인기에 비만-관련 동반질환이 더 빨리 발생할 위험성을 증가시킨다. 성인 집단에서 이러한 동반질환은 더 높은 성인기 장애 발생 및 조기 사망 위험성을 포함해 광범위한 중증의 건강 관련 문제 및 심리 사회적 결과와 관련이 있다.
 - 소아 비만에 대한 현재의 국제 치료 가이드라인은, 환자가 더 건강한 식사 습관을 갖고 신체 활동을 증가시키고 앉아 있는 시간을 줄이는 것을 목표로 하는, 지역사회/환경 기반의 예방, 행동중심, 및 가족중심의 생활습관 교정을 일차 치료 및 표준 치료로서 제시한다.
 - 비만 치료를 위한 수술은 주로 생활습관 교정 및/또는 약물요법 실시 후 체중 조절에 실패했고 동반질환이 있는 청소년으로 제한된다. 생활습관 교정에 실패했으나 비만 치료 수술 기준에 해당하지 않는 소아 및 청소년의 경우 여전히 치료 격차가 남아 있다. 성인에서와 마찬가지로, 대부분의 소아 및 청소년 비만 환자 (특히 중증 비만의 소아 및 청소년)는 체중 감량을 달성하고 유지하는 데 어려움을 겪고 있다.
 - 현재, 소아 및 청소년에서의 비만 치료를 위한 더 안전하고, 더 효과적인 치료 대안에 대한 충족되지 않은 의학 적 요구가 있다. 따라서, 비만 또는 과체중인 소아 및 청소년에게는 약물요법이 생활습관 교정에 대한 가치 있는 보조제로 작용할 수도 있다. 약물요법은 이러한 환자군이 임상적으로 관련 있는 체중 감량을 달성하고 유지할 뿐만 아니라, 동반질환을 개선하거나 예방하고 더 건강한 생활습관을 촉진하는데 도움이 될 수 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 청소년 (12세 이상)
 - 이 약은 체중이 60 kg를 초과하는 12세 이상 청소년 비만* 환자의 체중 관리를 위해 칼로리 저감 식이요법 및 신체 활동 증대의 보조요법으로 투여한다.
- 청소년 환자에서 주 1회 2.4 mg 또는 최대 내약 용량으로 12주간 투여한 후 BMI가 최소 5% 이상 감소되지 않은 경우, 이 약 치료를 중단하고 재평가해야 한다.

* 성별에 따른 비만에 대한 IOTF 체질량지수 (BMI) 판정기준치 (표 1 참조):

표 1. IOTF 체질량지수 (BMI) 판정기준치

연령 (세)	국제 판정기준치 (IOTF)에 따른 성인의 30 kg/m ² 에 해당하는 체질량지수 (BMI)	
	남자	여자
12	26.02	26.67
12.5	26.43	27.24

13	26.84	27.76
13.5	27.25	28.20
14	27.63	28.57
14.5	27.98	28.87
15	28.30	29.11
15.5	28.60	29.29
16	28.88	29.43
16.5	29.14	29.56
17	29.41	29.69
17.5	29.70	29.84
18	30.00	30.00

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 당뇨병성 망막병증 합병증, 체장압, 갑상선 수질암 등 사용상의 주의사항 참조

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

- 미제출

5.1. 약리에 대한 심사자의견

- 청소년 대상 비만 적응증의 임상 측면에서 원료약품 및 그 분량, 제형, 투여경로, 용법·용량이 기허가사항과 동일하므로 제5호 가목(효력시험자료) 및 다목(흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료)에 관한 자료를 이전에 제출한 자료로 갈음하여 면제가 가능한 것으로 판단됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험관리기준(GCP)을 준수하여 임상시험이 수행되었고 임상시험자료를 EMA에 제출하고 승인받았음을 공증받은 제출자료 증명서가 제출됨

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 3상 1건

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
[NN9536-4451, STEP-TEENS] 비만이거나 적어도 한 가지 이상의 체중-관련 동반질환이 있는 과체중인, 12세 이상~18세 미만 사춘기 청소년에서 68주의 시험 기간 동안 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회 투여를 위약과 비교한, 다국가, 무작위 배정, 이중-눈가림, 2개 시험군, 위약-대조 임상시험								
3a상 (완료)	NN9536-4451	무작위배정 위약-대조 이중-눈가림 다기관	비만이거나 적어도 한 가지 이상의 체중-관련 동반질환이 있는 과체중인 12세 이상~18세 미만 청소년 FAS: 201명 시험군: 134명 위약군: 67명	세마글루티드: 2.4 mg, 주 1회 위약: 주 1회 ※ PDS290 pre-filled pen-injector를 이용하여 투여	68주	시험대상자는 주 1회 0.25 mg 용량으로 시작했고 고정-용량 상승 용법에 따라 4주마다 (0.5, 1.0, 1.7 및 2.4 mg/주의 용량으로) 용량을 증량했다.	일차평가변수: 베이스라인 대비 68주차에 BMI (%)변화 확증적 이차평가변수: 베이스라인 대비 68주차에 $\geq 5\%$ 체중감소를 달성한 비율	일차평가변수 및 확증적 이차평가변수에 대해 위약과 비교한 세마글루티드의 우월성 입증
§ Efficacy: BMI (%) 감소								

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [NN9536-4451, STEP Teens]

1) 임상시험설계

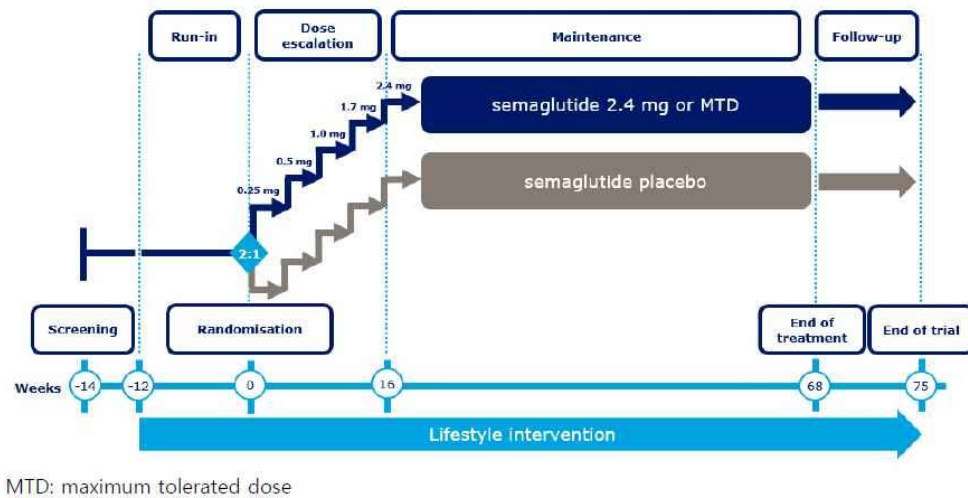
(1) 시험명

비만이거나 적어도 한 가지 이상의 체중-관련 동반질환이 있는 과체중인, 12세 이상~18세 미만 사춘기 청소년에서 68주의 시험 기간 동안 세마글루티드 s.c. 2.4 mg 주 1회 투여를 위약과 비교한, 다국가, 무작위 배정, 이중-눈가림, 2개 시험군, 위약-대조 임상시험

(2) 시험방법

이 시험에는 규제 가이드라인에 따라 무작위 배정 전에 약물을 투여하지 않고 생활습관을 중재하는 12주의 도입 기간이 포함되었다. 생활습관 중재는 체중 감량을 위한 식단 및 신체 활동 상담으로 구성되었으며 '시험 종료 시' (75주차)까지 시험 기간 전반에 걸쳐 계속되었다. 무작위 배정 시, 남성 vs 여성, 초기 vs 후기 사춘기 발달에 대하여 고르게 분포되도록 보장하기 위해서 시험대상자는 성별과 태너 단계 (2-3 vs 4-5)에 따라 층화되었다. 시험대상자 (12세 이상~18세 미만) 201명이 등록되었고 세마글루티드 2.4 mg 또는 위약을 투여받는 군에 2:1로 무작위 배정되었다.

그림 1-2 시험 설계 개요



투여 전략

시험대상자는 주 1회 0.25 mg 용량으로 시작했고 고정-용량 상승 용법에 따라 4주마다 (0.5, 1.0, 1.7 및 2.4 mg/주의 용량으로) 용량을 증량했다. 시험대상자가 유지 용량인 2.4 mg에 내약성이 없는 경우, 시험약을 계속하는 것이 안전한 것으로 고려된다면 해당 시험대상자는 더 낮은 용량 수준으로 투여를 지속할 수 있었고, 그렇지 않은 경우 시험대상자는 시험약을 완전히 중단했다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 주요 선정기준

- 시험-관련 활동 전에 적절하게 시험대상자의 부모 또는 법정 대리인과 해당 소아의 동의를 얻음. 동의서에 서명할 당시, 12세 이상~18세 미만인 남성 또는 여성
- BMI ≥ 95 th 백분위 또는 ≥ 85 th 백분위이고 체중-관련 동반질환 (치료 또는 미치료)이 한 가지 이상임: 고혈압, 이상지질혈증, 폐쇄성 수면 무호흡 또는 T2D
- 적어도 한 번, 체중 감량을 위해 식단을 조절하는 노력을 했으나 실패했다고 스스로 보고한 이력이 있음
스크리닝 시 T2D가 있던 시험대상자는 다음 참여 기준이 추가적으로 적용된다:
- 스크리닝 시 중앙 실험실이 측정한 HbA1c가 $\leq 10.0\%$ (86 mmol/mol)임

(2) 주요 제외기준

- 사춘기-이전 시험대상자 (태너 단계 1)
- 제1형 당뇨병 병력이 있음
- 의료 기록과 무관하게 스크리닝 전 90일 이내에 체중이 >5 kg (11 lbs) 변화한 적이 있다고 스스로 (또는 해당하는 경우 부모/법정 대리인이) 보고함
- 비만에 대한 이차적인 원인 (즉, 시상하부, 단일유전자 또는 내분비 원인)이 있는 시험대상자
- T2D 시험대상자에만 해당: 조절되지 않거나 잠재적으로 불안정할 수 있는 당뇨병 망막병증 또는 황반병증. 스크리닝 (1차 방문) 전 지난 90일 이내에 수행된 안저 검사로 확인됨. 비-확장 검사를 위해 지정된 디지털 안저 촬영 카메라를 사용하지 않는 경우 약물학적 동공-확장이 필요하다.

(3) 인구학적 통계

베이스라인 BMI와 체중이 세마글루티드 2.4 mg 군에서 약간 더 높기는 했지만 전체적으로, 인구학 및 베이스라인 특징은 세마글루티드 2.4 mg 군과 위약군간에 매우 균형적이었다.

(4) 기저질환특성

이 시험에는 비만이거나 적어도 한 가지의 체중-관련 동반질환이 있는 과체중인 청소년 시험대상자 (12세 이상~18세 미만) 201명이 등록되었다.

3) 시험목적

일차목적

일차목적은 과체중 또는 비만인 청소년 (12세 이상~18세 미만)에서 저열량 식이 요법 및 신체 활동 증대에 대한 보조제로서 세마글루티드 s.c. 2.4 mg의 체중 조절에 대한 효과를 위약과 비교하는 것이었다.

이차목적

이차목적은 과체중 또는 비만인 청소년 (12세 이상~18세 미만)에서 저열량 식이 요법 및 신체 활동 증대에 대한 보조제로서 세마글루티드 s.c. 2.4 mg의 심혈관 위험인자 및 포도당 대사에 대한 효과를 위약과 비교하는 것이었다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

- 일차 평가변수

베이스라인 (0주차) 대비 68주차에 변화: BMI (%)

- 이차 평가변수

베이스라인 (0주차) 대비 68주차에 변화: 체중 (kg), BMI (kg/m^2), BMI percentage of the 95th percentile (%-points), BMI SDS, 허리둘레 (cm), $\geq 5\%$ 체중감소, $\geq 10\%$ 체중감소, $\geq 15\%$ 체중감소, $\geq 20\%$ 체중감소, $\geq 5\%$ BMI 감소, 수축기 혈압 (mmHg), 지질 (mmol/L), ALT (U/L), HbA_{1c} (%-points)

(2) 안전성 평가변수

안전성 결과변수는 비만이거나 적어도 한 가지의 체중-관련 동반질환이 있는 과체중인 청소년 시험대상자에서 68주의 세마글루티드 2.4 mg 치료 후 안전성과 내약성을 위약과 비교했다. 안전성 평가에는 이상사례 보고 및 다음 항목이 포함되었다: 실험실 매개변수, 항-세마글루티드 항체 검사, 활력 징후, 사춘기 진행을 포함하는 광범위한 성장 및 발달 관련 항목

(3) 면역원성 평가

8, 12, 16, 20, 26, 30, 31일과 75주 방문 시에 항-세마글루티드 항체검사(내인성 GLP-1 교차반응, 중화활성 포함)가 수행되었다.

5) 표본크기

- 표본크기의 결정

이 시험에서 계획된 192명의 시험대상자(시험군 128명, 대조군 64명)는 일차 결과변수와 이차 결과변수에 대한 차이를 탐지하기 위한 유효 검정력이 각각 90% 및 72%로 설계되었다. 모든 통계학적 검정은 5% 유의 수준에서 수행되

었다.

6) 통계적 방법

• 우월성 검정

일차 평가변수 (BMI 변화(%)) 및 확증적 이차 평가변수 ($\geq 5\%$ 체중감소 반응자)에 대해 위약과 비교한 세마글루티드의 우월성에 관한 결론은 사전에 명시된 계층 순서에 따라 평가되었다. 이러한 검정 순서에서는 검정 기준을 충족할 필요가 있으며, 다음 단계로 넘어가기 위해서는 해당하는 귀무 가설이 기각되어야 했다. 해당하는 귀무 가설이 기각되지 않은 경우, 검정이 중단되고 추가적인 결론을 도출할 수 없다.

• 유효성 통계 분석

통계분석 세트 및 결과변수 분석

유효성 결과변수는 무작위 배정된 모든 시험대상자를 포함하는 전체 분석 세트 (FAS)에서 분석되었다.

일차 및 확증적 이차 결과변수는 사전에 명시된 계층 순서에 따라 검정되었다. 모든 통계 분석 결과는 양측 95% 신뢰 구간과 상응하는 P값 (유의성이 $P < 0.05$ 로 정의됨)을 동반했다.

Table 10-3 Analysis and imputation methods to address the effectiveness and efficacy estimands for the primary and confirmatory secondary endpoints in the statistical testing hierarchy

Objective	Endpoint	Test order	Endpoint type	Estimand	Analysis set	Statistical model	Imputation approach	Sensitivity analyses
Primary endpoint								
Primary	% change in BMI	1	Continuous	Primary	FAS	ANCOVA	RD-MI	J2R-MI TP-MI MMRM
				Secondary	FAS	MMRM	-	-
Confirmatory secondary endpoint								
Primary	≥5% body weight responders	2	Binary	Primary	FAS	LR	RD-MI	Non-responders
				Secondary	FAS	LR	MMRM	-

FAS = full analysis set; ANCOVA = analysis of covariance; RD-MI = multiple imputation using retrieved subjects; J2R-MI = jump to reference multiple imputation; TP-MI = tipping point multiple imputation; MMRM = mixed model for repeated measurements; LR = logistic regression

7) 유효성 결과

(1) 일차 및 확증적 이차 결과변수에 대한 결과 요약

일차 결과변수와 확증적 이차 결과변수에 대하여 위약과 비교한 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 확인되었다 (표 2-4).

표 2-4 STEP Teens – 주요 유효성 결과 - 치료 정책 추론변수

Endpoint	Est.	95% CI	p-value	alpha	Hypothesis	Conclusion
Primary endpoint						
BMI (%) change from baseline to week 68						
Sema 2.4 mg - Placebo	-16.75	[-20.27; -13.23]	<.0001	0.05	Superiority	Confirmed
Confirmatory secondary endpoint						
Odds of achieving baseline body weight loss $\geq 5\%$ at week 68						
Sema 2.4 mg / Placebo	14.02	[6.34; 31.02]	<.0001	0.05	Superiority	Confirmed

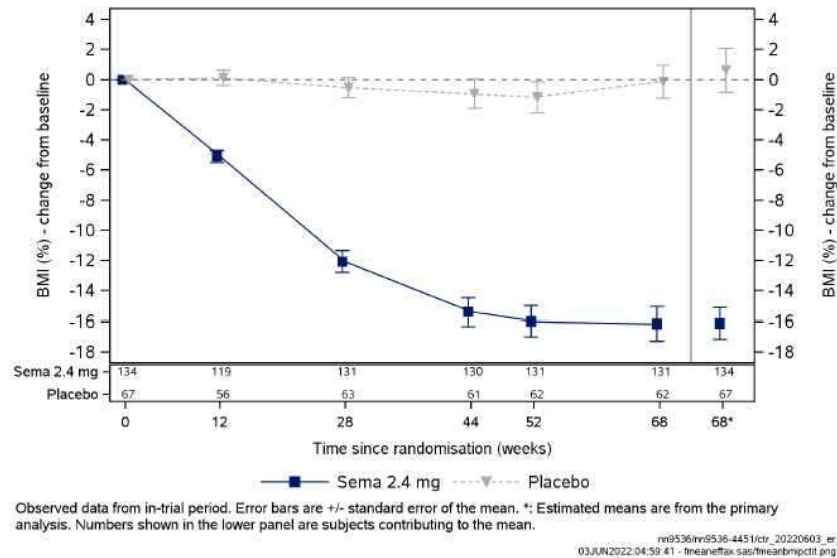
Est.: Estimate, alpha: Local significance level, CI: Confidence interval, p-value: Unadjusted two-sided p-value for test of no difference.

베이스라인으로부터의 BMI 변화(%)

일차 결과변수인 베이스라인 (0주차)으로부터 68주차까지의 BMI 변화 (%)에 대하여 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 확인되었다.

베이스라인 대비 68주차까지의 추정 BMI 변화 (%)는 세마글루티드 2.4 mg (-16.14%)에서 위약 (0.61%)에 비해 더 컸다; 추정 치료 차이 (ETD) = -16.75 %-포인트 [-20.27; -13.23]_{95% CI}.

그림 2-1 주차 별 베이스라인 대비 BMI 변화 (%) – 평균 플롯 - 치료 정책 추론변수 - STEP Teens



체중-범주형 반응

베이스라인 (0주차)으로부터 68주차까지 $\geq 5\%$ 체중 감소가 STEP Teens에서의 확증적 이차 결과변수였다. 베이스라인으로부터 68주차까지 $\geq 5\%$ 체중 감량을 달성한 시험대상자의 비율에 대하여 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 입증되었고, 승산비 (OR)는 세마글루티드 2.4 mg에 유리했다 (그림 2-3 및 그림 2-4).

베이스라인으로부터 68주차까지 $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ 또는 $\geq 20\%$ 체중 감량을 달성한 시험대상자의 비율 역시 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 더 컸고, 절반 이상의 시험대상자가 적어도 15%의 체중 감량을 달성했다 (그림 2-3 및 그림 2-4).

그림 2-3 68 주차에 베이스라인으로부터의 체중 감량 반응 기준을 달성한 시험대상자의 비율 - 막대 그래프 - 관찰된 시험-중 자료 - STEP Teens

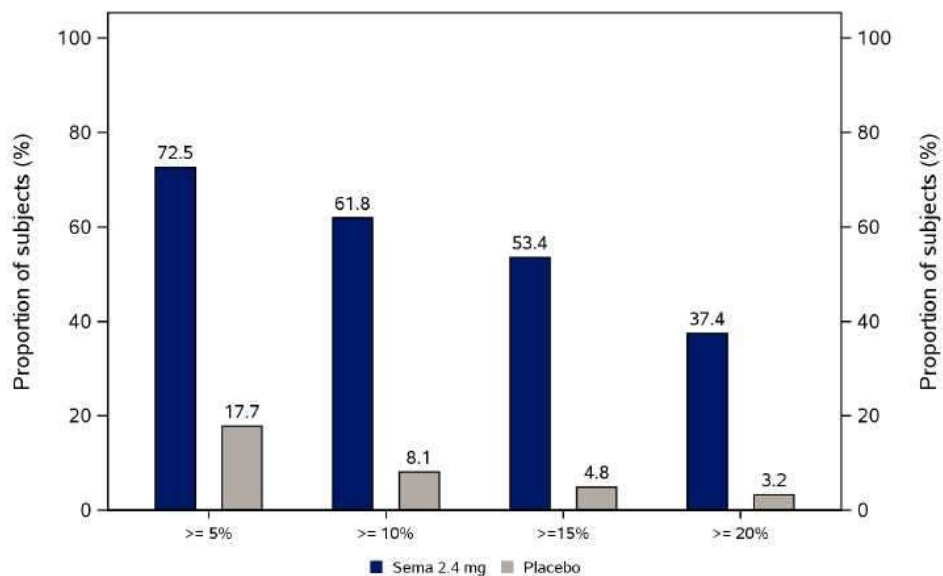
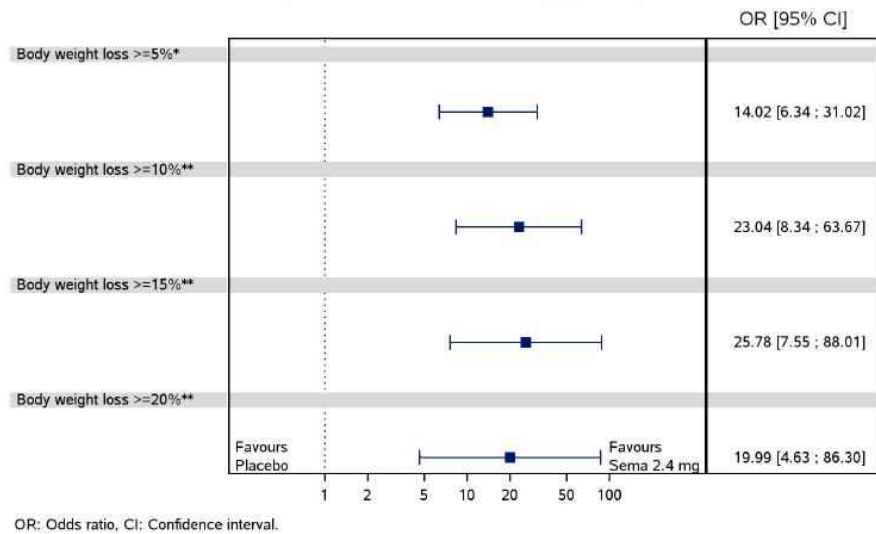


그림 2-4 68 주차에 베이스라인으로부터의 체중 감량 반응 기준을 달성할 확률 - 포레스트 플롯 - 치료 정책 추론변수 - STEP Teens



(2) 이차 유효성 평가변수

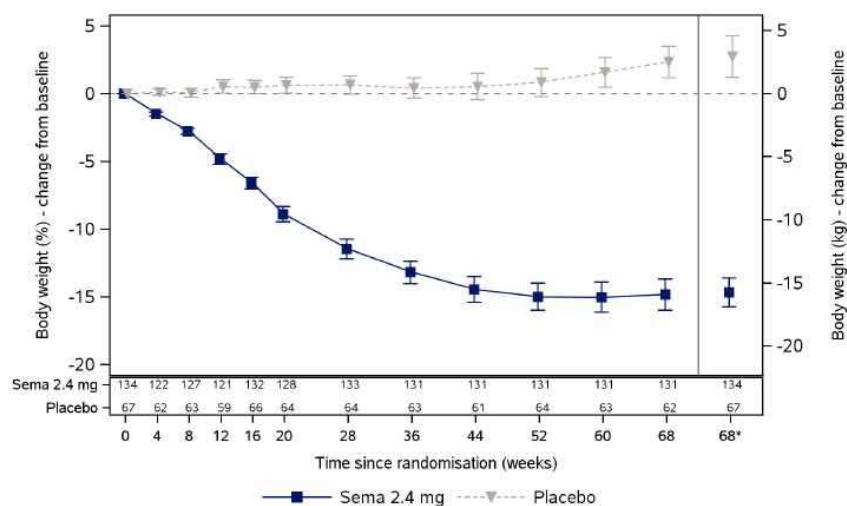
체중 (kg, %)

베이스라인에서, 평균 체중 (kg)은 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg 군에서 약간 더 높았다. 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 평균 체중 (kg, %)이 더 많이 감소했다 (그림 2-5). 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 이러한 감소는 52주차 즈음에서 고원 상태에 도달했다. 위약의 경우, 시험 종료 시까지 체중이 약간 증가했다.

체중 변화에 대한 ETD는 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg에 유리했다:

- 체중 (kg): ETD: -17.73 kg [-21.76; -13.70]95% CI
- 체중 (%): ETD: -17.42% [-21.08; -13.75]95% CI

그림 2-5 주차 별로 베이스라인으로부터의 체중 변화 (kg, %) - 평균 플롯 - 치료 정책 추론변수 - STEP Teens

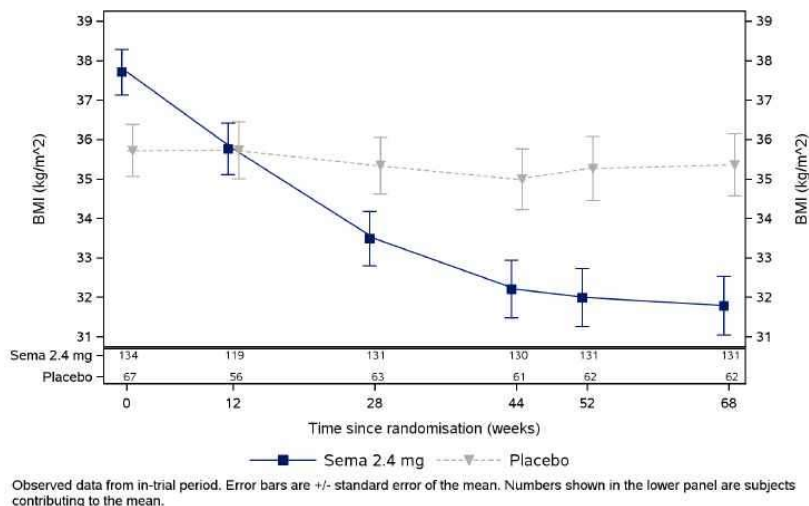


BMI (kg/m^2)

베이스라인 (0주차)에서 평균 BMI (kg/m^2)는 위약군에 비해 세마글루티드 2.4 mg 군에서 약간 더 높았다 (그림 2-6). 세마글루티드 2.4 mg 군의 경우, 평균 BMI가 베이스라인으로부터 68주차까지 감소했다. 위약 투여 시, 체중이

약간 증가했음에도 불구하고, 평균 BMI가 시험 기간 전반에 걸쳐 동일한 수준으로 유지되었다 (그림 2-6), 베이스라인으로부터 68주차까지의 추정 평균 BMI 변화는 세마글루티드 2.4 mg 군의 경우 -5.85 kg/m^2 , 위약군의 경우 0.11 kg/m^2 였고, ETD는 -5.96 kg/m^2 [-7.29 ; -4.62]95% CI로 세마글루티드 2.4 mg에 유리했다.

그림 2-6 주차 별 BMI (kg/m^2) - 평균 플롯 - 시험-중 - 전체 분석 세트- STEP Teens



95th 백분위인 BMI 백분율

STEP Teens에서, 청소년에 대한 비만 BMI 기준은 성별- 및 연령-별 성장표 상의 95th 백분위로 정의되었다.

베이스라인으로부터 68주차까지, 성별 및 연령 별 성장표 상 BMI가 95th 백분위인 비율의 추정 평균은 위약 (-4.18 %-포인트)에 비해 세마글루티드 2.4 mg (-24.58 %-포인트) 투여 시 더 많이 감소했고, ETD는 -20.40 %-포인트 [-25.01 ; -15.79]95% CI였다.

BMI SDS

STEP Teens에서, BMI SDS는 소아 및 청소년 (5-19세)에 대한 성장 참고 자료를 이용하여 계산되었다.

베이스라인으로부터 68주차까지, 평균 BMI SDS는 위약 (-0.06)에 비해 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 (-1.09) 훨씬 더 많이 감소했고, ETD는 -1.03 [-1.27 ; -0.80]95% CI였다.

체중 범주 개선

STEP Teens에서, 베이스라인으로부터 68주차까지의 체중 범주 개선이 보조 이차 결과변수였다. 표 2-5에 제시된 대로 청소년 집단에 대한 체중 범주는 성별 및 연령별 BMI 성장표에 근거하여 정의되었다.

표 2-5 체중 범주

Obesity class	BMI
Normal	BMI <85 th percentile
Overweight	BMI >85 th to <95 th percentile
Obesity	BMI >95 th percentile
Obesity class I	BMI >95 th to <120% of the 95 th percentile
Obesity class II	BMI ≥120% of the 95 th percentile to <140% of the 95 th percentile
Obesity class III	BMI ≥140% of the 95 th percentile

Weight categories for adolescent population, defined based on gender and age-specific BMI growth charts (CDC.gov).

베이스라인으로부터 68주차까지, 위약 (21.0%)에 비해 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 (71.8%) 더 많은 비율의 시험대

상자에서 체중 범주 개선이 관찰되었다. 세마글루티드 2.4 mg 군에서, 상당한 비율의 시험대상자가 체중 범주가 한 단계를 초과하여 변화되었다. 68주차에 체중 범주 개선을 달성할 확률은 위약보다 세마글루티드 2.4 mg에서 더 컸다.

허리 둘레

베이스라인으로부터 68주차까지의 추정 허리 둘레 (cm) 감소는 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 -12.69 cm, 위약 투여 시 -0.55 cm였고, ETD는 세마글루티드 2.4 mg에 유리하게 통계학적으로 유의했다 (-12.14 cm [-15.59; -8.69]95% CI).

포도당 대사 (HbA_{1c})

STEP Teens의 청소년 집단에는 T2D가 있거나 없는 시험대상자가 포함되었다.

베이스라인에서 T2D가 없었던 시험대상자의 경우, 베이스라인에서의 평균 HbA_{1c} 수치는 세마글루티드 2.4 mg 군에서 5.5%, 위약 군에서 5.4%였다. 베이스라인으로부터 68주차까지의 추정 평균 HbA_{1c} 변화는 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 -0.35%-포인트였던 것에 비해, 위약 투여 시 -0.14%-포인트였고, ETD는 세마글루티드 2.4 mg에 유리하게 통계학적으로 유의했다 (-0.22%-포인트 [-0.29; -0.14]95%CI).

베이스라인에서 T2D가 있었던 시험대상자의 경우 (n=8; 시험군 5명, 위약군 3명), 베이스라인에서의 평균 HbA_{1c} 수치는 세마글루티드 2.4 mg의 경우 6.7%, 위약의 경우 6.1%였다. HbA_{1c} 변화는 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 -1.0%-포인트였던 것에 비해, 위약 투여 시 0.3%-포인트였다.

심혈관 유효성 결과

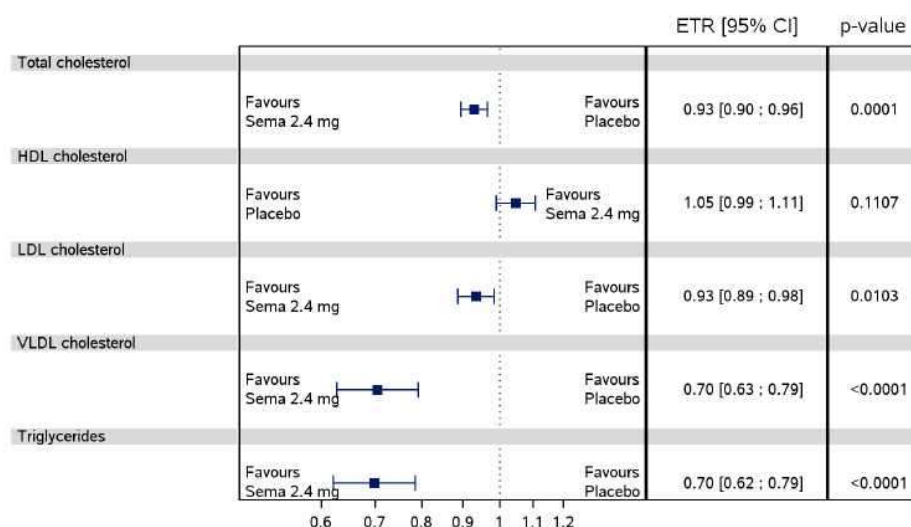
혈압

베이스라인에서 관찰된 평균 수축기 혈압 (SBP) 및 평균 확장기 혈압 (DBP)은 두 치료군 모두에서 같았다 (SBP: 120 mmHg; DBP: 73mmHg). 두 시험군 모두에서 SBP와 DBP의 경미한 감소가 관찰되었고, 시험군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

지질

베이스라인으로부터 68주차까지 모든 지질 매개변수에 대하여 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg의 유익한 효과가 관찰되었다 (그림 2-7). 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, VLDL 콜레스테롤 및 중성지방에 대한 추정 치료 비 (ETR)는 세마글루티드 2.4 mg에 유리하게 통계학적으로 유의했다.

그림 2-7 68 주차에 베이스라인에 대한 지질 비 - 포레스트 플롯 - 치료 정책 추론변수
- 전체 분석 세트 - STEP Teens



알라닌 아미노 전이효소

68주차에, 평균 ALT 수치는 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 감소한 반면, 위약을 투여한 경우에는 같은 수준으로 유지되었다. ETR은 세마글루티드 2.4 mg에 유리하게 통계학적으로 유의했다 (ETR: 0.86 [0.75;0.99]95% CI).

환자 보고 결과 - 삶의 질에 대한 체중의 영향

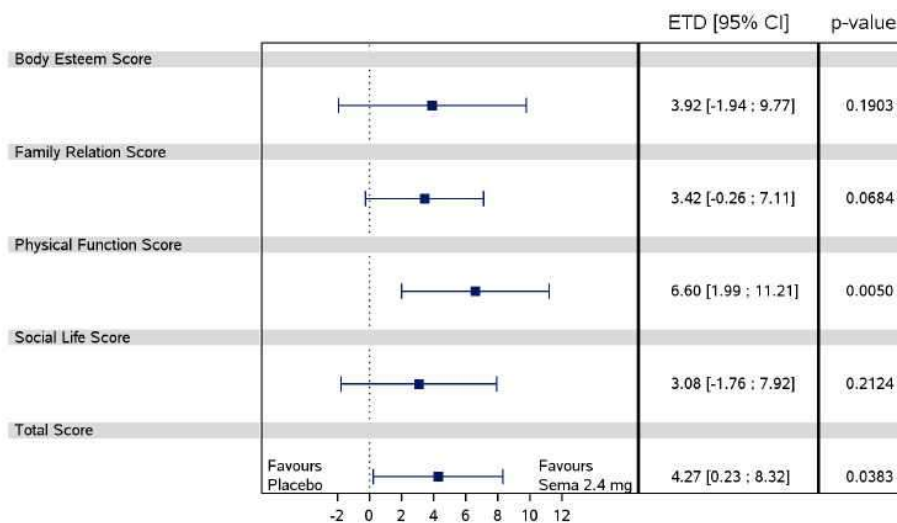
IWQOL-Kids 설문을 이용하여 청소년에서 체중과 관련된 삶의 질을 평가했다. 다음 네 가지 영역의 점수와 총점이 계산되었다:

- 신체적 편안함
- 신체 존중감
- 사회 생활
- 가족 관계

네 가지 개별 영역 점수 모두에 대하여, 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 위약에 비해 개별 점수 개선이 관찰되었다 (그림 2-8). 신체적 편안함 점수와 총점에 대한 ETD는 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg에 유리하게 통계학적으로 유의했다.

- 신체적 편안함 점수 (베이스라인으로부터의 변화): 6.35 vs -0.25; ETD: 6.60 [1.99; 11.21]95% CI
- 총점 (베이스라인으로부터의 변화): 5.23 vs 0.98; ETD: 4.27 [0.23; 8.32]95% CI

그림 2-8 베이스라인으로부터 68 주차까지의 IWQOL-Kids 변화 - 포레스트 플롯 - 치료 정책 추론변수 - STEP Teens



ETD: Estimated treatment difference, CI: Confidence interval.
Analysis of data from in-trial period. Estimated treatment differences and corresponding confidence intervals are from the exploratory analysis.

[하위군 분석]

일차 결과변수

일차 결과변수인 베이스라인으로부터 68주차까지의 BMI 변화 (%)에 대하여, 하위군(성별, 나이, 태너단계, 체중, BMI, 지역, 인종, 민족)에 따른 상호작용은 없었다.

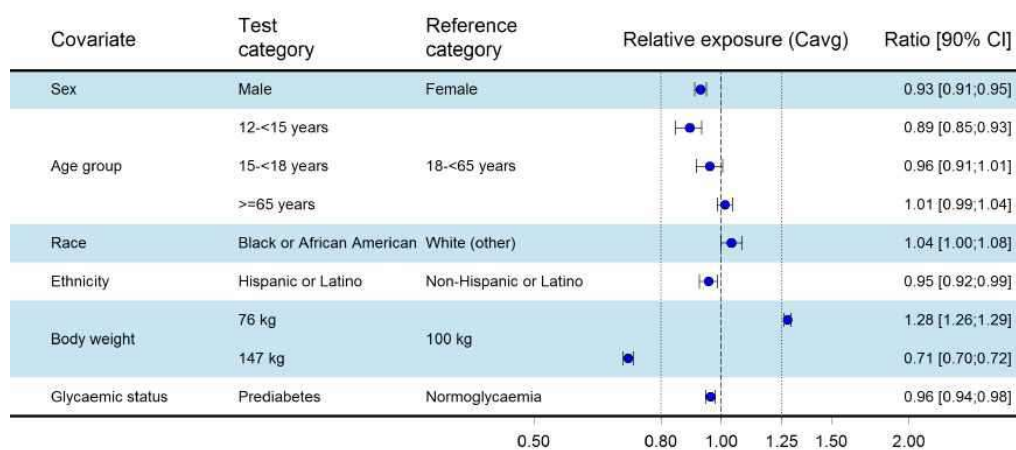
투여권고 사항과 관련된 임상정보 분석

성인 집단에 대한 집단 PK 분석은 세마글루티드 노출에 대한 가장 중요한 공변량이 체중임을 나타냈다. 평균 베이스라인 체중은 STEP Teens와 STEP 1 간에 비슷했다. 따라서, 청소년 집단에 대한 노출은 성인과 같을 것으로 예상되었다.

STEP Teens에서, 청소년 집단에 대한 투여 용법은 3a상 프로그램에서 성인 집단에 대하여 사용된 용법을 따랐다. 시험대상자는 주 1회 0.25 mg 용량으로 시작했고 이후 고정-용량 상승 용법에 따라 4주마다 (0.5, 1.0, 1.7 및 2.4 mg/주의 용량으로) 용량을 증량했다.

STEP Teens의 청소년 시험대상자와 STEP 1의 성인 시험대상자에 대한 노출을 비교한 집단 PK 분석은 체중이 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치는 유일한 공변량을 확증했다 (그림 4-1). 연령은 임상적으로 관련 있는 세마글루티드 노출 변화를 유발하지 않았다.

그림 4-1 세마글루티드 노출에 대한 공변량 효과에 관한 포레스트 플롯 – STEP Teens 및 STEP 1



결론적으로, 유효성, 안전성 및 PK 자료는 비만이거나 적어도 한 가지의 체중-관련 동반질환이 있는 과체중인 청소년 시험대상자 (12세 이상~18세 미만)에 대하여 성인 시험대상자에서 사용되는 것과 동일한 세마글루티드 투여 용법을 사용하는 것을 뒷받침한다.

8) 안전성 결과

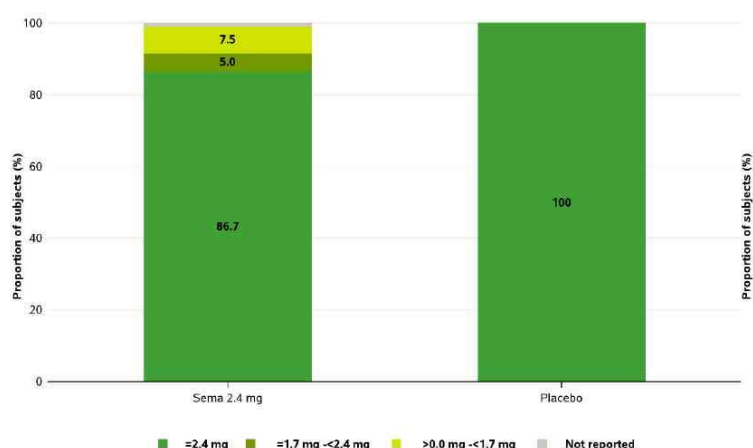
(1) 노출정도

2:1로 치료에 무작위 배정된 201명의 시험대상자 중, 200명이 시험약에 노출되었다: 세마글루티드 2.4 mg 군 133명 (181.8 PYE); 위약군 67명 (90.4 PYE) (시험 4451 [M 5.3.5.1], 표 10-1). 전체적으로, 97.5%의 시험대상자가 시험을 완료했고 89.6%가 치료를 완료했다. 두 치료군에서 비슷한 비율의 시험대상자가 치료 종료 (68주차) 및 시험 종료 (75주차) 방문에 참석했다.

16주차까지 두 치료군 모두에서 동등하게 용량 상승이 이루어졌다. 28주차에, 위약군 (98.4%)에 비해 세마글루티드 2.4 mg 군에서 약간 더 낮은 비율의 시험대상자 (90.2%)가 목표 용량인 2.4 mg을 투여받고 있었다. 두 치료군 모두 대부분의 시험대상자가 나머지 시험 기간 (68주차)까지 목표 용량을 유지했다.

치료를 완료한 시험대상자가 보고한 마지막 용량에 근거할 때, 세마글루티드군 시험대상자 중 86.7%가 세마글루티드 2.4 mg을 투여받고 있었고, 위약군 시험대상자 100%가 해당하는 양의 위약에 도달했다 (그림 1-3).

그림 1-3 치료 완료자에 대한 마지막 용량 - 시험-중 - 전체 분석 세트



(2) 이상사례

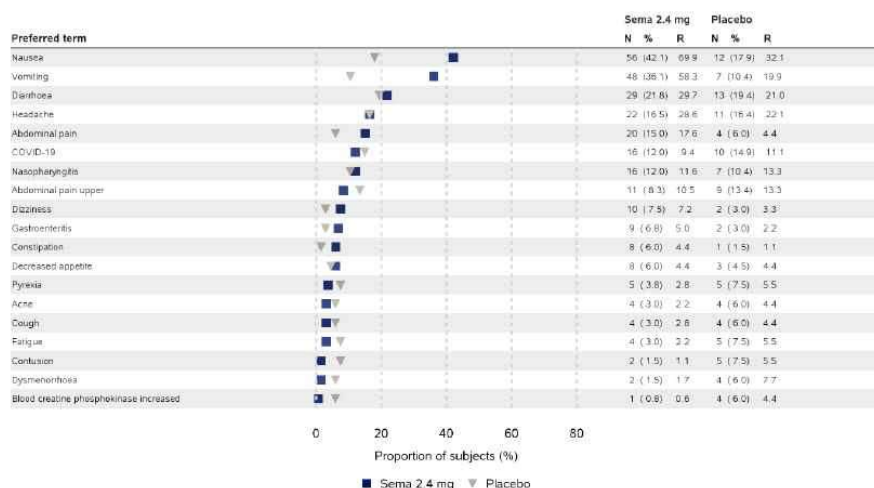
보고된 AE의 발생률은 세마글루티드 2.4 mg 군에서 위약군보다 높았고 (세마글루티드 2.4 mg 군에서 100 PYE 당 435.7건 vs 위약군에서 100 PYE 당 362.9건), 이는 주로 GI AE 때문이었다. 중대성, 중증도 및 결과와 관련한 AE의 상대 분포는 두 시험군에 걸쳐 비슷했으며, 대부분이 중대하지 않았고, 경증 또는 중등중이었으며, 회복된 것으로 보고되었다.

SAE를 경험한 시험대상자의 비율 (11.3% vs 9.0%)과 SAE를 보고한 비율 (100 PYE 당 9.4건 vs 7.7건)은 세마글루티드 2.4 mg와 위약 간에 비슷했다 (표 2-1). SAE는 두 치료군 내에서, 그리고 두 치료군 간에 여러 SOC에 걸쳐 동등하게 분포되었다. 두 시험군 모두에서 SAE는 명확한 패턴 형성 없이 여러 대표 용어에 걸쳐 낮은 수치로 분포되었다. 세마글루티드 2.4 mg 군에서, 간담도 장애 SOC에 속하는 SAE가 약간 집중되었으며 (시험대상자 4명에서 5건), 이는 주로 담석증과 관련이 있었다.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례

PT 별 흔한 AE (어느 치료군에서든 시험대상자 중 ≥5%에 대하여 보고됨)가 그림 2-3에 요약되어 있다. 위약군에 비해 세마글루티드 2.4 mg 군에서 더 많은 비율의 시험대상자가 오심과 구토를 보고했다. GI AE는 섹션 2.2.1.1에 상세히 설명되어 있다. 이러한 흔한 AE 중 대다수가 심각하지 않았고, 경증 또는 중등중이었으며, 회복된 것으로 보고되었다.

그림 2-3 대표 용어 별 이상사례 - 가장 빈번한 (>=5%) - 요약 플롯 - 치료-중

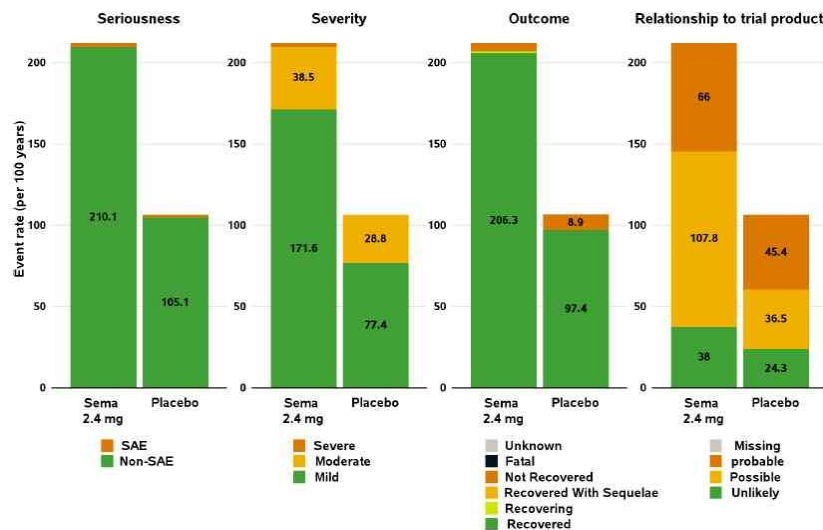


(4) 강도별 이상사례

세마글루티드 2.4 mg 군과 위약군 모두에서, GI AE 중 대다수가 심각하지 않았고, 경증 또는 중등증이었으며, 회복된 것으로 보고되었다.

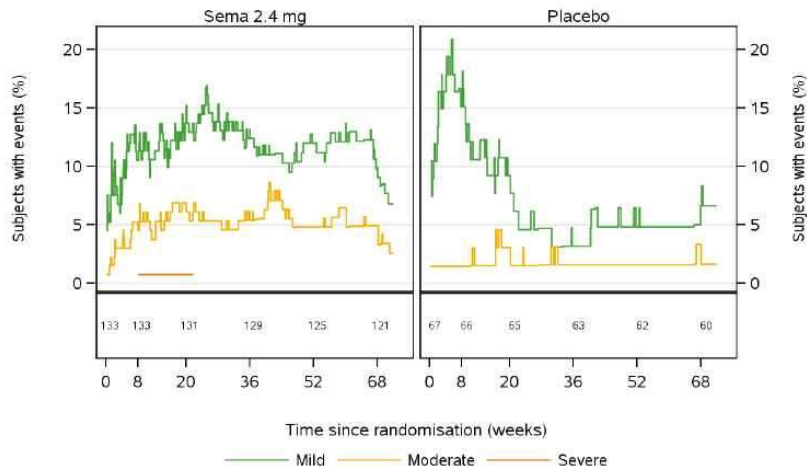
위약군 (19.4%, 22.4%)에 비해 세마글루티드 2.4 mg 군 (31.6%, 38.3%)에서 더 높은 비율의 GI AE가 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 높거나 관련 가능성이 있는 것으로 판단되었다. 세마글루티드 2.4 mg 군에서 두 건의 중대하지 않은, 중증 GI AE가 발생했다. 두 사례 모두 (오심 및 구토) 같은 시험대상자에서 발생했고 일시적인 시험약 중지를 야기했다.

그림 2-6 위장관 이상사례 - 사전에 정의된 MedDRA 검색 - 개요도 - 치료-중 - 안전성 분석 세트



세마글루티드 2.4 mg 군에서, 대부분의 GI AE가 시험 첫 28주 (용량 상승) 동안 보고되었고, 유병률은 시험 기간의 중간 지점 (36주차)에서 일정한 수준으로 점점 낮아졌다. 위약군에서는 대부분의 GI AE가 시험 첫 8주 동안 보고되었고, 사례의 유병률이 20주차까지 더 현저하게 감소했으며, 이러한 유병률은 시험 기간 전반에 걸쳐 낮은 수준으로 일관성 있게 유지되었다 (그림 2-7).

그림 2-7 중증도 별 위장관 이상사례 - 사전에 정의된 MedDRA 검색 - 유병률 플롯 - 치료-중 - 안전성 분석 세트



(5) 사망

이 임상시험에서 사망은 보고되지 않았다.

(6) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

AE로 인해 치료를 일시적으로 중지했거나 (10.5% vs 7.5%), 치료를 영구 중단한 (4.5% vs 4.5%) 시험대상자의 비율은 두 치료군 간에 비슷했다.

9건의 AE가 영구적인 치료 중단을 야기했다: 세마글루티드군 6건, 위약군 3건. 보고한 시험대상자의 비율 (4.5%)과 보고율은 두 치료군에서 같았다. AE는 여러 PT에 걸쳐 분포되었고, 이러한 사례 중 4건 (세마글루티드 2.4 mg 군 3건, 위약군 1건)이 GI 장애 SOC에서 발생했다.

17명의 시험대상자에서 발생한 46건의 AE로 인해 용량이 감소되었다. 위약군 시험대상자 1명에서 발생한 4건 (오심 2건, 구토 2건)을 제외하고, 용량 감소를 야기한 AE 모두가 세마글루티드 2.4 mg 군에서 발생했다. 세마글루티드 2.4 mg 군 (시험대상자 13명에서 29건)에서 AE 중 대다수가 GI 장애와 관련이 있었다. 세마글루티드 2.4 mg 군 시험대상자 4명에서 발생한 5건의 사례가 신경계 이상 SOC에서 발생했고, 어지러움 사례와 주로 관련이 있었다.

(7) 기관계 또는 중후군에 따른 이상사례 분석

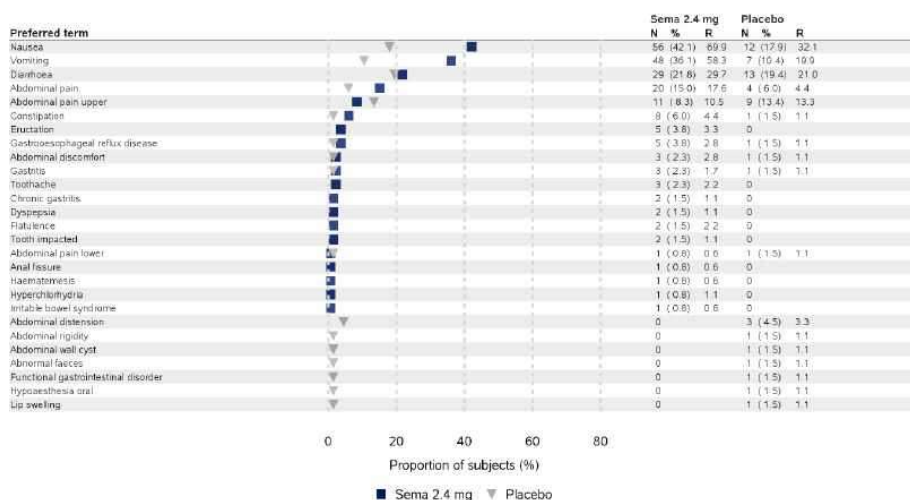
사전에 정의된 대부분의 안전성 중점 사항에 대하여, 치료군 간에 치료 차이는 명백하지 않았다. GI, 간, 및 급성 담낭 사례에 대하여, 영향을 받은 시험대상자의 비율과 보고된 사례의 발생률은 위약군에 비해 세마글루티드 2.4 mg 군에서 더 높았다. 각종 정신 장애와 관련된 사례의 경우, 사례를 보고한 시험대상자의 비율과 보고된 사례의 발생률은 위약군에 비해 세마글루티드 2.4 mg 군에서 더 낮았다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

각종 위장관 장애

GI AE는 각종 위장관 장애 SOC에 근거하여 치료-중 기간을 이용하여 평가되었다. GI 장애는 위약군에 비해 세마글루티드 2.4 mg 군에서 더 많은 비율의 시험대상자에서, 더 높은 발생률로 보고되었다 (61.7%, 100 PYE 당 211.8 건 vs 41.8%, 100 PYE 당 106.2건) (그림 2-1). 세마글루티드 2.4 mg 군에서 가장 빈번하게 보고된 GI AE는 오심, 구토, 설사였다. 위약군에서, 가장 빈번하게 보고된 GI AE는 설사, 오심, 상복부 통증이었다 (그림 2-5).

그림 2-5 위장관 이상사례 - 대표 용어 별 - 요약 플롯 - 치료-중 - 안전성 분석 세트



간 이상사례

총 14건의 간 AE가 보고되었다: 세마글루티드 2.4 mg 군 시험대상자 10명에서 13건, 위약군 시험대상자 1명에서 1건. 사례를 보고한 시험대상자의 비율과 사례 발생률은 위약군 (1.5%, 100 PYE 당 1.1건)에 비해 세마글루티드 2.4 mg 군에서 더 높았다 (7.5%, 100 PYE 당 7.2건). 주목할만한 것은, 세마글루티드 2.4 mg 군에 무작위 배정된 기존 간장애가 있는 시험대상자의 비율이 더 높았다는 것이다.

전반적인 평균 간 효소 수치 개선과, 성인 세마글루티드 2.4 mg 프로그램 및 GLP-1 RA 약물 계열 모두에 대한 임상 및 비임상 근거 (요약 2.7.4, 최초 허가 신청 자료, 섹션 2.2.7.4)를 고려했을 때, 청소년 집단에서 세마글루티드 2.4 mg 치료와 관련된 안전성 우려 사항은 없다.

급성 담낭 질환

급성 담낭 질환 사례는 치료-중 기간에 근거하여 보고된 AE 및 사전에 정의된 MedDRA 검색에 기반하여 확인되었다. 보고된 모든 사례가 세마글루티드 2.4 mg 군에서 보고되었고, 담석증과 관련이 있었으며, 한 건의 사례에서 급성 담낭염이 함께 보고되었다. 담석증은 세마글루티드 2.4 mg에 대하여 확인된 위해성이며 위고비® 허가 사항에 ADR로 포함되어 있다.

각종 정신 장애

각종 정신 장애와 관련된 사례를 보고한 시험대상자의 비율과 보고된 사례 발생률은 위약군에 비해 세마글루티드 2.4 mg 군에서 더 낮았다. 두 시험군 모두에서 이러한 사례들은 광범위한 PT에 걸쳐 분포되었다. 두 치료군 모두에서, 대부분의 사례가 중대하지 않았고, 경증 내지 중등증이었으며, 시험약과의 관련 가능성이 적었고, 회복 중이거나 회복되지 않았다. 위약군에서 정신 장애 사례 한 건으로 인해 치료가 영구 중단되었다. 위약군에서 한 건의 자살 생각 사례가 중대하지 않고, 중등증이고, 치료와의 관련 가능성이 적고, 회복된 것으로 보고되었다.

(9) 임상 실험실적 평가

혈액학, 생화학, 호르몬, 지질 또는 칼시토닌과 관련하여 임상적으로 관련있는 안전성 소견은 확인되지 않았다. 간 효소 (ALT, AST, GGT) 상승은 주로 기존 간 장애가 있는 시험대상자에서 발생했다. 아밀라아제 및 리파아제 변화는 성인 집단에서의 세마글루티드 2.4 mg의 안전성 프로파일과 일치했다.

(10) 활력징후, 신체검사 소견 등

맥박

베이스라인에서, 평균 맥박은 두 치료군에서 비슷했다. 치료 기간 동안, 평균 맥박은 위약군에 비해 세마글루티드 2.4 mg 군에서 더 높았다.

ECG

베이스라인과 치료 종료 시 나머지 ECG는 정상 또는 비정상 (임상적으로 유의하지 않음)으로 보고되었다. 치료군 간에 치료 차이는 명백하지 않았다.

세마글루티드 2.4 mg 군 시험대상자 한 명이 무작위 배정 시 비정상 (임상적으로 유의함) ECG를 진단받았다. 좌심방 비대라는 이 AE는 중대하지 않고, 경증이고, 시험약과 관련 가능성이 적고, 회복된 것으로 보고되었다.

성장 및 발달 평가

신체 계속 외에, 골 연령, 골 대사 생체표지자, 태너 사춘기 단계 및 뇌하수체-성선 호르몬을 평가함으로써 성장 및 발달을 평가했다. 어느 성장 및 발달 항목에 대해서도 임상적으로 관련있는 치료 차이는 관찰되지 않았다.

저혈당 사례 (T2D 시험대상자)

세마글루티드 2.4 mg 군에서, T2D 시험대상자는 5명이었다. 2명의 시험대상자에서 2건의 저혈당 사례가 보고되었

다. 중증으로 보고된 사례는 없었다. 한 건의 사례가 증상성이었으나 혈당 (BG) 수치가 보고되지 않았고, 두번째 사례는 무증상성이었고 BG 수치가 ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)였다.

위약군에서 T2D 시험대상자는 3명이었다. 3명의 시험대상자에서 4건의 저혈당 사례가 보고되었다. 이러한 사례 중 한 건이 BG로 확인된 증상성 사례 (BG 수치 < 3.1 mmol/L (56 mg/dL))로 보고되었다. 이러한 사례 중 두 건이 BG 수치가 ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)로 증상성이었다. 한 건의 사례가 증상성이었으며, BG 수치는 > 3.9 mmol/L (70 mg/dL)였다.

임신 및 수유 중의 사용

임신 한 건이 세마글루티드 2.4 mg 군에서 보고되었다. 이 시험대상자는 12주 3일 (7주의 치료-중지 기간 포함) 동안 세마글루티드 2.4 mg에 노출되었다. 이 시험대상자는 임신 40주차에 살아있는 영아를 분만했다. 분만 시, 해당 영아는 전체적인 아프가 점수가 8/9점이었고, 크기/체중이 임신 주수에 적절했다. 출생 시부터 생후 1개월까지의 기간 동안, 이 영아는 자궁 내 성장 제한, 비대칭 변형을 진단받았다. 이러한 진단은 비정상적인 결과로 고려되지 않았다. 이 영아는 1세가 될 때까지 회복될 것으로 예상된다.

하위군 분석

시험 집단은 하위군(성별, 나이, 태너단계, 체중, BMI, 지역, 인종, 민족)으로 나누었을 때 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg에서 현저하게 다른 AE 프로파일을 나타내지 않았다.

9) 면역원성 결과

베이스라인으로부터 75주차까지, 133명의 시험대상자 중 1명이 68주차에 항-세마글루티드 항체 양성으로 검사되었다. 이 시험대상자의 검체는 75주차에 음성이었고, 따라서 이러한 양성 결과는 일시적인 항체 반응일 가능성이 있었다. 항-세마글루티드 중화 항체 또는 내인성 GLP-1과 교차-반응하는 항-세마글루티드 항체에 대한 검사 결과가 양성인 시험대상자는 없었다.

6.3.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.3.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.3.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.3.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.3.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- STEP Teens에서, 베이스라인으로부터 68주차까지의 BMI (%) 변화에 대하여 위약 대비 세마글루티드 2.4 mg의 우월성이 확인되었다 (평균 변화는 세마글루티드 2.4 mg의 경우 -16.1% vs 위약의 경우 0.6%). 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 더 많은 비율의 시험대상자가 각 5%, 10%, 15% 및 20% 이상의 체중 감소를 달성

했다. 위약에 비해 세마글루티드 2.4 mg 투여 시 높은 비만 등급에서 낮은 비만 등급으로 또는 과체중으로, 또는 정상 체중으로 체중 범주가 더 크게 개선된 것으로 관찰되었다 (OR: 14.66).

6.3.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- STEP Teens의 안전성 및 내약성 자료는 세마글루티드 2.4 mg 및 다른 GLP-1 RA에 관한 성인 임상 개발 프로그램에서 확립된 안전성 프로파일과 일치한다. 세마글루티드 2.4 mg는 전반적으로 안전하고 내약성이 좋았다. STEP Teens에서 예상치 못한 안전성 소견은 확인되지 않았다.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 비만이거나 적어도 한 가지 이상의 체중-관련 동반질환이 있는 과체중인 12세 이상~18세 미만 청소년에게 기허가된 성인 대상 위고비프리필드펜(세마글루티드)의 용법·용량과 투여경로를 동일하게 적용하여 수행한 임상시험(#NN9536-4451, STEP Teens)을 근거로 12세 이상 청소년을 대상으로 한 체중조절 적응증 추가를 신청함
- 이 약은 인간 GLP-1 유사체로서 GLP-1 수용체 효능제로 작용함으로써 식욕 및 칼로리 섭취 제한의 생리작용 조절에 관여하는 것으로 알려져 있음
- 유효성 측면에서 체중조절약 임상시험 지침에 부합하여 일차 평가변수 설정이 적절함. 세마글루티드 2.4 mg을 주 1회 피하투여 시 베이스라인으로부터 68주차까지의 BMI (%) 변화(일차 평가변수, -16.1% vs. 0.6%) 및 $\geq 5\%$ 체중감소 반응자 비율(확증적 일차 평가변수, 72.5% vs. 17.7%)에 대해 위약 대비 이 약의 우월성이 입증되었음
- 안전성 측면에서 노출기간은 두 치료군 모두에서 중앙값이 69.1주로 동일하고 시험군의 86.7%가 세마글루티드 2.4 mg 유지용량 그리고 위약군 100%가 상응하는 양의 위약에 도달함. 시험군에서 각종 위장관 장애 관련 이상 사례의 발생률이 위약군보다 높았으나 대부분이 중대하지 않았고 경증 또는 중등증이었으며, 회복되었음. 청소년 대상 세마글루티드의 안전성 프로파일이 성인 대상 GLP-1 RA 안전성 프로파일과 유사하였고 새로운 약물이 상반응이 발생하지 않았음
- 면역원성 측면에서 세마글루티드에 노출된 133명의 시험대상자 중 1명에서 시험기간 동안 일시적으로 항-세마글루티드 항체가 양성으로 판정되었으나 대상자 수가 적어 면역 반응의 효과에 관한 결론을 도출하기는 어려움

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 청소년 비만 적응증의 국외 승인현황 제출
 - FDA: 2022. 12. 23.
 - EMA: 2023. 4. 28.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(삭센다(리라글루티드))과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	노보노디스크제약(주)	(변경)허가일	'25.10.23.														
제품명	위고비프리필드펜0.25(세마글루티드) 위고비프리필드펜0.5(0.68mg/mL, 3mL) (세마글루티드) 위고비프리필드펜0.5(세마글루티드) 위고비프리필드펜1.0(세마글루티드) 위고비프리필드펜1.7(세마글루티드) 위고비프리필드펜2.4(세마글루티드)	위해성관리계획 번호	v4.3														
주성분 및 함량	1 프리필드펜(1.5 밀리리터) 중 세마글루티드 1 밀리그램 1 프리필드펜(3.0 밀리리터) 중 세마글루티드 2 밀리그램 1 프리필드펜(1.5 밀리리터) 중 세마글루티드 2 밀리그램 1 프리필드펜(3.0 밀리리터) 중 세마글루티드 4 밀리그램 1 프리필드펜(3.0 밀리리터) 중 세마글루티드 6 밀리그램 1 프리필드펜(3.0 밀리리터) 중 세마글루티드 9.6 밀리그램																
효능·효과	<u>성인</u> 1. 이 약은 아래와 같은 환자의 체중 감량 및 체중 유지를 포함한 체중 관리를 위해 칼로리 저감 식이요법 및 신체 활동 증대의 보조요법으로 투여한다. - 초기 체질량지수 (BMI)가 30 kg/m² 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/m² 이상 30 kg/m² 미만인 과체중 환자 2. 이 약은 확증된 심혈관계 질환이 있으면서 초기 체질량지수 (BMI)가 27 kg/m² 이상인 과체중 또는 비만 환자에서 주요 심혈관계 사건 (심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중)의 위험을 감소시키기 위해 투여한다. <u>청소년 (12세 이상)</u> 이 약은 아래와 같은 12세 이상 청소년 환자의 체중 관리를 위해 칼로리 저감 식이요법 및 신체 활동 증대의 보조요법으로 투여한다. - 초기 체질량지수 (BMI)가 성인의 30 kg/m² 이상에 해당하는 비만* 환자이면서 체중이 60 kg을 초과하는 환자 청소년 환자에서 주 1회 2.4 mg 또는 최대 내약 용량으로 12주간 투여한 후 체질량지수(BMI)가 최소 5% 이상 감소되지 않은 경우, 이 약 치료를 중단하고 재평가해야 한다. * 청소년의 성별에 따른 비만에 대한 IOTF(International Obesity Task Force) 체질량지수 (BMI) 판정기준치 (표 1 참고): 표 1. IOTF 체질량지수(BMI) 판정기준치 <table><tr><th rowspan="2">연령 (세)</th><th colspan="2">국제 판정기준치(IOTF)에 따른 성인의 30 kg/m²에 해당하는 체질량지수 (BMI)</th></tr><tr><th>남성</th><th>여성</th></tr><tr><td>12</td><td>26.02</td><td>26.67</td></tr><tr><td>12.5</td><td>26.43</td><td>27.24</td></tr><tr><td>13</td><td>26.84</td><td>27.76</td></tr></table>			연령 (세)	국제 판정기준치(IOTF)에 따른 성인의 30 kg/m ² 에 해당하는 체질량지수 (BMI)		남성	여성	12	26.02	26.67	12.5	26.43	27.24	13	26.84	27.76
연령 (세)	국제 판정기준치(IOTF)에 따른 성인의 30 kg/m ² 에 해당하는 체질량지수 (BMI)																
	남성	여성															
12	26.02	26.67															
12.5	26.43	27.24															
13	26.84	27.76															

	13.5	27.25	28.20	
	14	27.63	28.57	
	14.5	27.98	28.87	
	15	28.30	29.11	
	15.5	28.60	29.29	
	16	28.88	29.43	
	16.5	29.14	29.56	
	17	29.41	29.69	
	17.5	29.70	29.84	
	18	30.00	30.00	

□ 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 - 시판 후 조사	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 의료전문가용 시작 가이드
2. 중요한 잠재적 위해성		
체장암	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	의료전문가용 시작 가이드
갑상선 수질암		첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
임신 및 수유	일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서
중증 간장애 환자		의료전문가용 시작 가이드