의약품 품목 허가보고서

접수일자		2024-09-24	접수번호	20240020161
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국베링거인겔하임(주)		
제 품 명		메탈라제주사25밀리그램(테넥테플라제)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		테넥테플라제		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알 중 테넥테플라제 25.0 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.10.02.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 실온(1-30℃)보관, 빛을 피하여 보관, 제조일로부터 36개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽 '24.01.12., 미국 '25.03.03., 중국 '25.05.13.		
허가부서		바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	이은선, 김영은, 진미령, 김호정
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김해인, 문성은, 안광수

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인 급성 허혈성 뇌졸중 (증상 발현 후 4.5 시간 이내에 적절한 영상기법(예, 두개골 CT 또는 출혈을 민감하게 진단할 수 있는 다른 진단 영상방법)으로 두개 내 출혈이 없음을 확인 후 가능한 신속하게 투여한다. 치료 효과는 시간-의존적이므로, 치료가 신속할수록 호전 가능성이 증가한다.)

○ 용법·용량

- 이 약은 최종적으로 정상이었던 시간을 기준으로 4.5 시간 이내에 적절한 영상 기법으로 두개 내 출혈이 없음을 확인 후 가능한 신속하게 투여해야 한다. 치료 효과는 시간-의존적이므로, 치료가 신속할수록 호전 가능성이 증가한다.
- 이 약은 체중에 따라 투여하며, 권장 용량은 0.25mg/kg이고, 최대 일회 투여량은 테넥테플라제 25mg (5,000단위)이다.
- 정확한 총 용량을 투여하기 위해서 필요한 용량은 다음과 같이 계산한다. (표1.)

표1.

환자 체중 (kg)	테넥테플라제 (mg) (0.25mg/kg)	조제된 용액의 해당 용량 (mL)
40	10	2
42	10.5	2.1
44	11	2.2
46	11.5	2.3
48	12	2.4
50	12.5	2.5
52	13	2.6
54	13.5	2.7
56	14	2.8
58	14.5	2.9
60	15	3
62	15.5	3.1
64	16	3.2
66	16.5	3.3
68	17	3.4
70	17.5	3.5
72	18	3.6
74	18.5	3.7
76	19	3.8
78	19.5	3.9
80	20	4
82	20.5	4.1
84	21	4.2
86	21.5	4.3
88	22	4.4

90	22.5	4.5
92	23	4.6
94	23.5	4.7
96	24	4.8
98	24.5	4.9
≥100	25	5

• 보조요법

이 약으로 치료한 후 처음 24시간 이내에 헤파린 또는 아세틸살리실산과 같은 혈소판 응집 저해제로 병용 치료하는 요법은 안전성과 유효성이 충분히 조사되지 않았다. 따라서 헤파린의 정맥 투여 또는 아세틸살리실산과 같은 혈소판 응집 저해제의 투여는 출혈 위험이 증가하므로 이 약 투여 후 처음 24시간 동안은 피해야 한다. 만약 다른 적응증을 위해 헤파린이 필요한 경우, 일일 투여량이 10,000 IU를 넘지 않도록 하고, 피하 투여해야 한다.

• 투여 방법

조제된 용액은 정맥으로 투여해야 하며, 즉시 사용해야 한다.
필요한 용량은 5~10초 동안 정맥으로 일시 투여해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 주성분인 테넥테플라제, 겐타마이신(제조공정중 유래하는 미량 잔류물), 또는 이 약의 첨가제에 과민반응이 있는 환자
2) 혈전용해치료는 출혈 위험이 다른 약에 비해 더 높기 때문에 이 약은 다음의 경우에는 사용하지 않는다.

① 현재 또는 지난 6개월간 유의한 출혈 장애가 있었던 환자, 알려져 있는 출혈성 체질인 환자
② 중추신경계 손상의 병력이 있는 환자(예: 신생물, 동맥류, 두개 내 수술 또는 척추 수술)
③ 조절되지 않는 중증의 동맥 고혈압 환자
④ 지난 2주 이내에 2분을 초과하는 장시간의 심폐소생술을 실시한 환자
⑤ 간부전, 간경화, 문맥 고혈압(식도 정맥류) 및 활성 간염 등 중증의 간기능 장애 환자
⑥ 활성 위궤양 환자
⑦ 동맥류 및 이미 알려진 동맥 또는 정맥 기형 환자
⑧ 출혈 위험이 증가된 신생물 환자
⑨ 급성 심장막염 및/또는 아급성 세균 심내막염 환자
⑩ 급성 췌장염 환자
⑪ 신경학적 결손 장애가 없거나 주사 시작 전에 증상이 빠르게 호전되는 급성 허혈성 뇌졸중
⑫ 지주막하 출혈을 포함한 두개 내 출혈의 병력이 있거나, 증거가 있는 경우 또는 CT 스캔이 정상이더라도 지주막하 출혈이 의심되는 경우
⑬ 효과적인 항응고제 치료를 받는 환자(INR > 1.3)(2.다음 환자에는 신중히 투여할 것, 1) 출혈 항 참조)
⑭ 임상적 평가 및/또는 적절한 영상 기법으로 평가된 중증 뇌졸중 (예: NIHSS > 25)
⑮ 지난 2개월 이내의 대수술, 실질 기관 생검 또는 중대한 외상
⑯ 최근 두부 또는 두개골 외상
⑰ 지난 48시간 이내의 헤파린 투여 및 실험실 검사상 정상 상한치를 초과하는 트롬보플라스틴

시간

⑱ 과거 뇌졸중 병력이 있고, 당뇨병을 동반한 환자

⑲ 지난 3개월 이내의 뇌졸중

⑳ 혈소판 수가 100,000/mm^3 미만

㉑ 수축기 혈압이 185mmHg를 초과하거나 이완기 혈압이 110mmHg를 초과하는 경우, 또는 신중한 관리로 혈압을 이 한계치 이하로 낮출 수 없는 경우

㉒ 혈당치 50 mg/dL 미만 또는 400 mg/dL 초과(2.8mmol/L 미만 또는 22.2mmol/L 초과)

㉓ 뇌졸중 시작 시 발작이 수반됨

㉔ 주사 전 4.5시간 보다 전에 시작된 허혈성 발작 증상 또는 발병 시간을 알 수 없고 잠재적으로 4.5시간 보다 더 전일 수 있는 증상

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 출혈

이 약 치료 중 가장 빈번하게 발생하는 합병증은 출혈이다. 응고 또는 혈소판 기능에 영향을 미치는 다른 활성물질(예: 헤파린)의 병용투여로 인해 출혈이 일어날 수도 있다. (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 용법·용량의 보조요법 항 참조) 이 약의 투여로 인해 피브린이 용해되기 때문에 최근에 실시한 천자부위에서 출혈이 일어날 수도 있다. 그러므로 혈전용해치료를 하는 경우에는 출혈이 가능한 모든 부위(카테터 삽입 부위, 동/정맥 천자부위, 절제부위, 바늘천자 부위 등)를 주의 깊게 관찰하는 것이 필요하다. 이 약 투여시에는 근육주사나, 경직성 카테터의 사용, 환자에 대한 불필요한 처치는 피해야 한다.

심각한 출혈(특히 뇌출혈)이 발생하는 경우, 헤파린 병용투여는 즉시 중단되어야 한다. 헤파린이 출혈발생 전 4시간 이내로 투여되었다면, 프로타민의 투여를 고려해야 한다. 이러한 보존적 조치에 실패한 일부 소수의 환자에 대해서는 수혈 제품을 신중히 사용할 수 있다. 동결침전제제 (cryoprecipitate), 신선한 냉동 혈장, 혈소판의 수혈이 고려되어야 하고 각각의 사용 후에는 임상적, 실험실적으로 재평가가 이루어져야 한다. 동결침전제제 점적할 경우에, 목표 피브린 농도는 1 g/L가 바람직하다. 항섬유소용해제는 최후의 수단으로 사용할 수 있다.

다음과 같은 경우 이 약의 사용에 대하여 그 기대되는 유익성과 잠재적인 출혈 위험성을 신중하게 비교평가하여야 한다.

① 경구용 항응고제 치료를 받고 있는 환자: 적절한 검사에서 임상적으로 유의한 항응고 활성이 나타나지 않는 경우, 이 약의 사용을 고려할 수 있다. (예. INR ≤ 1.3인 비타민 K 길항제 또는 관련 검사 결과가 각각 정상 상한선 내인 다른 경구용 항응고제) (1. 다음환자에게는 투여하지 말 것. 항 참조)

② 최근 근육내 주사 또는 생검, 주요 혈관 천자, 소생을 위한 심장 마사지와 같은 최근의 작은 외상이 있었던 경우

뇌 내 출혈은 가장 빈번한 이상 사례이다. (환자의 최대 약 19%) 그러나 이로 인해 전반적인 이환률이나 사망률이 증가하지는 않았다.

급성 허혈성 뇌졸중 환자의 두개 내 출혈 위험은 이약을 사용 시 증가할 수 있으며, 특히 다음과 같은 경우에 적용된다.

① 출혈 위험이 높은 모든 상황. 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항에 나열된 상황을 포함한다.

② 치료 시작 시기가 늦은 경우

③ 아세틸살리실산(ASA)으로 전처치 받은 환자에서 특히 이 약의 치료가 지연되는 경우, 뇌 내 출혈의 위험이 더 커질 수 있다.

④ 젊은 환자에 비해 고령의 환자(80세 이상)는 치료와 관계없이 결과가 다소 좋지 않을 수 있으며, 혈전 용해 시 뇌 내 출혈의 위험이 증가할 수 있다. 일반적으로 고령환자에서 혈전용해제의 유익성과 위험성은 여전히 긍정적이다. 급성 허혈성 뇌졸중 환자의 혈전용해는 개인의 유익성과 위험성을 기준으로 평가해야 한다.

2) 과민성

이 약 투여와 관련된 면역 매개성 과민성은 활성물질인 테넥테플라제, 겐타마이신(제조공정 중 유래한 미량 잔류물) 또는 다른 첨가제에 의해 발생할 수 있다. (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 항 참조)

치료 후 테넥테플라제 분자에 대한 지속적인 항체 형성은 관찰되지 않았다. 그러나 이 약의 재투여에 대한 경험은 없다.

또한 비 면역학적 기전으로 인해 매개되는 과민반응의 위험성이 있다.

이 약에서 보고된 가장 흔한 과민반응은 혈관-부종이다. 이러한 위험은 급성 허혈성 뇌졸중에서 및/또는 ACE 억제제를 병용투여하는 경우 높아질 수 있다. 이 약으로 치료받은 환자는 투여하는 동안 및 투여 후 24시간 까지 혈관-부종에 대해 모니터링 해야 한다.

중증의 과민반응(예: 혈관-부종)이 발생하는 경우, 즉시 적절한 치료를 시작해야 하며, 삽관이 필요할 수 있다.

3) 혈압 모니터링

혈전용해술을 시작하려면 조절되지 않는 고혈압이나 수축기 혈압(BP)이 185mmHg를 초과하거나, 또는 이완기 혈압이 110mmHg를 초과하는 경우 신중하게 관리해야 한다.

처음 24시간 동안 혈압을 모니터링 해야 한다. 수축기 혈압이180mmHg를 초과하거나, 또는 이완기 혈압이105mmHg를 초과하는 경우 정맥투여를 통한 항고혈압 치료가 권장된다.

4) 위험성 대비 유익성이 감소된 특정 환자

이전에 뇌졸중을 겪었거나 또는 조절되지 않는 당뇨병이 있는 환자에게서 혈전용해 요법의 위험성에 대한 유익성의 비율이 다소 감소할 것으로 사료되나, 이들 환자에게서 여전히 유익성이 큰 것으로 간주된다.

뇌졸중 환자의 경우 최종적으로 정상이 확인된 시간으로부터 혈전용해 치료 까지의 시간이 길어 질수록, 연령이 증가할수록, 뇌졸중의 정도가 심할 수록, 입원 시 혈당 수치가 높을수록, 이 약의 치료와는 별개로 심각한 장애, 사망 또는 증상성 두개 내 출혈의 가능성은 증가하며, 호의적인 예후가 나타날 가능성은 낮아진다.

5) 혈전 색전증

이 약을 사용하면 기존 혈전(예. 좌심 혈전 (승모판 협착 또는 심방세동 등)이 있는 환자에게서 혈전 색전증 발생 위험이 증가할 수 있다.

3. 이상사례

다른 혈전용해제와 마찬가지로 이 약과 관련된 가장 빈번한 이상사례는 출혈이다. 출혈은 어떤 부위나 체강에서든 발생할 수 있으며, 생명을 위협하는 상황, 영구적 장애 또는 사망을 초래할 수 있다.

혈전용해 요법과 관련된 출혈은 크게 두가지로 나눌 수 있다.

① 일반적으로 주사부위에서 나타나는 표재성 출혈

② 모든 부위 또는 체강에서의 내출혈
두개 내 출혈과 함께 졸림, 언어 상실증, 반신 불완전 마비, 경련과 같은 신경학적 증상들이 동반 될 수 있다.
급성 심근 경색에서 재관류 부정맥 약물이상반응 발생과 급성 허혈성 뇌졸중에서 두개 내 출혈 약물이상반응 발생 빈도를 제외하면, 급성 허혈성 뇌졸중과 급성 심근 경색에서 이 약의 안전성 프로파일은 유사한 것으로 간주된다.
이상사례 빈도는 다음과 같이 정의되었다 : 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100, <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100), 드물게 (≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000), 알 수 없음 (이용 가능한 자료를 통해 추정될 수 없음).
표2. 이상사례

기관계 분류	**이상반응**	**발현 빈도**
각종 면역계 장애	아나필락시스양 반응 - 발진 - 두드러기 - 기관지 연축 - 후두 부종	드물게
각종 신경계 장애	졸림, 언어 상실증, 반신 불완전 마비, 경련과 관련된 증상을 포함하는 두개 내 출혈 - 뇌출혈 - 뇌 혈종 - 출혈성 뇌졸중 - 출혈성 변형 뇌졸중 - 두개 내 혈종 - 거미막하 출혈	매우 흔하게
각종 눈 장애	눈 출혈	흔하지 않게
각종 심장 장애	심장막 출혈	드물게
각종 혈관 장애	출혈	매우 흔하게
	색전증	드물게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	비출혈	흔하게
	폐출혈	드물게
각종 위장관 장애	위장관 출혈 - 위 출혈 - 위 궤양 출혈 - 직장 출혈 - 토혈 - 흑색변 - 입 출혈	흔하게
	오심	알 수 없음
	구토	알 수 없음
	후복막 출혈 - 후복막 혈종	흔하지 않게
피부 및 피하조직 장애	반상 출혈	흔하게
신장 및 요로 장애	비뇨 생식기 출혈 - 혈뇨 - 요로관 출혈	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	주사 부위 출혈, 천자 부위 출혈	흔하게

임상 검사	혈압 감소	드물게
	체온 증가	알 수 없음
손상, 중독 및 시술 합병증	지방 색전증 (관련 기관에 영향을 줄 수 있음)	알 수 없음
외과적 및 내과적 시술	수혈	알 수 없음

4. 일반적 주의

1) 메탈라제주사25밀리그램은 급성 허혈성 뇌졸중에만 사용되어야 한다.
2) 이 약은 혈전용해제를 사용한 경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 하며 그 사용을 모니터할 수 있는 장비가 있어야만 한다.
3) 신경학적 치료에 대해 교육을 받은 경험이 풍부한 의사의 참여하에 치료가 수행되어야 한다.
4) 뇌부종

허혈 부위를 재관류 하는 경우 경색 부위에 뇌부종을 유발할 수 있다.

5. 상호작용

1) 이 약과 급성 허혈성 뇌졸중 환자에게 일반적으로 투여되는 약물 에 대한 공식적인 상호작용 연구는 수행되지 않았다.
2) 혈액응고에 영향을 미치거나 혈소판의 기능을 변화시키는 약물은 이 약을 투여하기 전이나, 도중, 투여 후 출혈 위험을 증가시킬 수 있으므로, 급성 허혈성 뇌졸중 치료 후 처음 24 시간 동안은 피해야 한다. (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 항 참조)
3) ACE 억제제의 병용 투여로 과민반응을 경험할 위험이 증가될 수 있다. (2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 항 참조)
4) 테넥테플라제로 치료받은 2,000명 이상의 환자를 대상으로 한 학술적 무작위 배정 시험의 결과에 의하면 급성 허혈성 뇌졸중 환자에게 일반적으로 사용되는 다른 약물과 임상적으로 유의한 상호작용이 나타나지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에게 이 약을 투여한 자료는 제한적이다. 테넥테플라제를 사용하여 수행한 비임상 연구에서 약물의 알려진 약리학적 활성으로 인해 어미의 출혈을 동반한 이차 사망이 나타났으며, 일부 사례에서는 유산 및 태자 흡수가 발생했다(반복 투여시에만 영향이 관찰되었다). 테넥테플라제는 기형을 유발하는 것으로 간주되지 않는다. 임신 중 치료의 유익성은 잠재적인 위험성과 비교하여 평가해야 한다.

2) 수유부

테넥테플라제가 모유로 이행되는 지 여부는 알려지지 않았다. 수유부에게 이 약을 투여할 경우 주의를 기울여야 하며, 이 약 투여 후 처음 24시간 동안 모유 수유를 중단해야 하는지 여부를 결정해야 한다.

3) 수태능

이 약의 수태능에 대한 임상 및 비임상 자료는 없다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아에 대한 안전성 및 유효성 자료가 확립되지 않았으므로, 이 약의 투여가

권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약은 80세가 넘는 고령자에게 투여 시 출혈 위험이 더 높으므로 주의해서 투여해야 한다. (출혈에 대한 정보는 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 항 참조)

9. 과량투여시의 처치

이 약을 과량 투여했을 때, 출혈위험이 증가될 수 있다. 심한 출혈이 지속되는 경우에는 치환요법(substitution therapy)을 고려할 수 있다. (2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 항 참조)

10. 적용상의 주의

- 조제방법

주사용 분말이 들어있는 바이알에 적절한 용량의 멸균 주사용수를 넣어 조제한다. 조제시 바늘과 주사기를 사용한다. (바늘과 주사기는 포장에 포함되어 있지 않다.)

1) 바이알에서 플립오프 캡을 제거한다.
2) 주사기에 멸균주사용수 5mL를 채우고 바늘을 바이알 마개 중앙에 꽂는다.
3) 거품이 생기지 않도록 주사기의 플런저를 천천히 눌러 멸균 주사용수를 바이알에 모두 넣는다.
4) 바이알에 주사기가 연결된 상태로 유지하며, 부드럽게 둥글게 돌려서 용해시킨다.
5) 조제된 용액은 무색 내지 연한 노랑색의 투명한 용액이다. 입자가 없는 투명한 용액만 사용해야 한다.
6) 주사기가 여전히 연결된 상태에서 용액 투여 직전에 바이알을 뒤집어 주사기가 바이알 아래에 오도록 한다.
7) 환자의 체중에 따라 적절한 용량의 조제된 용액을 주사기로 옮긴다. (용법·용량의 표1 참조)
8) 0.9% 염화나트륨 용액의 투여에만 사용되어온 정맥관이 이미 있는 경우, 이 약의 투여에 사용할 수 있다. 이 약은 동일한 바이알이나 동일한 정맥관 내에서 다른 약물과 혼합해서는 안된다 (헤파린과도 불가함).
9) 이 약은 환자에게 5~10초 동안 정맥으로 일시 투여해야 한다. 이 약은 포도당 용액과의 배합이 적합하지 않으므로, 포도당을 포함하는 라인(line)에 투여해서는 안된다.
10) 적절한 전달을 위해서 이 약 주입 후 라인(line)을 관류(flushing)해야 한다.
11) 사용하지 않은 용액은 폐기한다.

11. 저장상의 주의사항

1) 미생물학적 관점에서 이 제품은 용해 후 즉시 사용해야 한다.
2) 30℃를 초과하여 보관하지 않는다. 빛으로부터 보호하기 위해 용기를 외부 상자 안에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

테넥테플라제는 천연 t-PA에서 단백질 구조의 세 부위 변형을 통해 유도된 재조합

피브린-특이적 플라스미노겐 활성화제이다. 이 약물은 혈전의 피브린에 결합하여, 혈전에 결합된 플라스미노겐을 플라스민으로 선택적으로 변환함으로써 혈전의 피브린 기질을 분해한다. 테넥테플라제는 천연 t-PA에 비해 피브린 특이성이 더 높고, 내인성 억제물질(PAI-1)에 의한 비활성화에 대해 저항성이 더 크다.
테넥테플라제 투여 후에, α2-항플라스민(플라스민의 유동상 억제물질)의 용량 의존적 소비와 그에 따른 전신 플라스민 생성 수준의 증가가 관찰되었다. 이러한 관찰은 의도된 효과인 플라스미노겐 활성화에 부합하는 것이다. 비교 연구에서, 최대 용량의 테넥테플라제(50 mg에 해당하는 10,000 U)를 투여한 대상자에서 피브리노겐 15% 미만의 감소 및 플라스미노겐 25% 미만의 감소가 관찰된 반면 알테플라제는 피브리노겐 및 플라스미노겐 수치의 약 50% 감소를 유발하였다. 30일 시점에 임상적으로 유의한 항체 형성은 발견되지 않았다.
2) 약동학 정보
① 흡수 및 분포
테넥테플라제는 정맥으로 투여하는 재조합 단백질로, 플라스미노겐을 활성화한다. 급성심근경색 환자에게 테넥테플라제 30mg을 정맥으로 일시 투여했을 때 초기에 추정된 테넥테플라제 혈장농도는 6.45 ± 3.60 μg/mL (mean ± SD) 였다. 분포 단계는 5~50mg 범위의 용량을 투여한 후 총 AUC의 31% ± 22%에서 69% ± 15% (mean ± SD)를 나타낸다.
조직 분포에 대한 자료는 랫드에서 방사성 표지된 테넥테플라제를 사용한 연구를 통해 얻어졌다. 테넥테플라제가 분포하는 주요 장기는 간이었다. 인체에서 테넥테플라제가 혈장 단백질에 결합하는지 여부와 그 결합수준은 알려져 있지 않다. 체내 평균 체류시간(MRT)은 약 1시간이고, 항정상태에서의 평균(± SD) 분포용적(Vss)은 6.3 ± 2 L에서 15 ± 7 L 범위로 나타났다.
② 대사
테넥테플라제는 간에서 특정 수용체에 결합한 후 작은 펩타이드로의 분해대사되는 방식으로 순환계에서 제거된다. 하지만 천연 t-PA에 비해 간 수용체와의 결합이 저하되어, 연장된 반감기를 나타낸다.
③ 배설
급성심근경색 환자에게 테넥테플라제를 단 회 정맥 주사한 후, 테넥테플라제 항원은 혈장에서 이상성(biphasic) 소실을 나타냈다. 치료 용량 범위에서 테넥테플라제 청소율은 용량 의존성이 없었다. 초기 우세 반감기는 24 ± 5.5 분으로(mean ± SD) 천연 t-PA 보다 5배 더 길었다. 말단 반감기(terminal half-life)는 129 ± 87 분, 혈장 청소율은 119 ± 49 ml/분 이다. 체중이 증가하면 테넥테플라제 청소율이 약간 증가하고, 연령이 증가하면 청소율이 약간 감소한다. 여성은 남성보다 일반적으로 낮은 청소율을 보이나, 이는 여성이 일반적으로 체중이 낮다는 점으로 설명될 수 있다.
④ 선형성/비선형성
AUC에 근거한 용량 선형성 분석에 따르면, 테넥테플라제는 시험 대상 용량 범위, 즉 5~50 mg에서 비선형 약동학을 나타내는 것으로 시사되었다
⑤ 특수집단(신장 및 간 장애)
테넥테플라제는 간을 통해 소실되므로, 신 기능 장애가 이 약의 약동학에 영향을 미칠것으로 예상되지는 않는다. 동물에서의 자료도 이를 뒷받침한다. 하지만 인체에서 신장 및 간 기능 장애가 테넥테플라제의 약동학에 미치는 영향은 특별히 연구된 바가 없다. 이에 따라 신장 및 간 장애 환자에서 이 약의 용량 조절에 대한 지침은 없다.

3) 임상시험 정보

① ORIGINAL 연구

1123-0040 연구는 다기관, 전향적, 무작위 배정, 공개, 평가 변수 눈가림 (PROBE) 활성-대조 평행군 3상 임상시험으로, 증상 발현 후 4.5 시간 이내에 급성 허혈성 뇌졸중(AIS)이 발생한 환자를 대상으로 테넥테플라제 0.25mg/kg 과 알테플라제 0.9mg/kg의 유효성과 안전성을 비교하였다.

이 시험에는 뇌졸중 발생 4.5 시간 이내에 표준 정맥 혈전용해 요법을 받을 수 있는 18세 이상의 AIS 환자들이 포함되었다. 1,489명의 환자가 1:1 비율로 무작위 배정되었고(테넥테플라제 744명, 알테플라제 745명), 1,468명의 환자가 치료를 받았다(테넥테플라제 733명, 알테플라제 735명). 무작위 배정 시 평균 뇌졸중 중증도는 NIHSS 기준 7점이었다.

혈관 내 혈전제거술을 받을 예정이었던 환자는 연구에서 제외되지 않았으며, 계획서에 따라 테넥테플라제 또는 알테플라제를 투여 받을 수 있었다.

일차 유효성 평가변수는 90일차 mRS 점수 0 또는 1 이었다. 테넥테플라제군 732명 중 532명(72.7%)과 알테플라제군 733명 중 515명(70.3%)이 90일차에 양호한 결과(mRS 0-1)를 보였다. (조정된 RR=1.0278, 95% CI 0.9678, 1.0915). RR의 95% CI 하한은 0.9678로, 사전 정의된 비열등성 한계 0.937을 초과하여 테넥테플라제가 알테플라제보다 비열등함을 나타냈다.

치료 기간 동안 ECASS III 정의에 따른 판정된 sICH 사례의 빈도는 두 치료군 간에 유사했으며, 각 치료군에서 9명(1.2%)의 환자가 발생했다(RR=1.005, 95% CI 0.370, 2.701, nominal p=1.000). 90일차 사망 환자 비율은 테넥테플라제 투여군에서 732명 중 34명(4.6%), 알테플라제 투여군에서 736명 중 43명(5.8%)이었다(RR=0.795, 95% CI 0.513, 1.232, nominal p=0.303).

② AcT 연구

알테플라제와 테넥테플라제의 비교(Alteplase Compare to Tenecteplase, AcT)연구는 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 테넥테플라제가 알테플라제에 비열등하다는 증거를 제공하기 정맥 내 테넥테플라제와 정맥 내 알테플라제를 비교하는 실용적, 레지스트리 기반, 전향적, 무작위배정, 공개, 대조 시험으로 설계되었다. 최종적으로 정상이었던 시간으로부터 4.5시간 이내인 환자나 현행 가이드라인에 따라 정맥 혈전용해 요법을 받을 수 있는 환자에서 연구되었다. 이 연구에서 테넥테플라제군 802명 중 296명(36.9%)과 알테플라제군 765명 중 266명(34.8%)이 90~120일에 mRS 점수 0~1을 나타내어(비보정 위험 차이 2.1% [95% CI - 2.6~6.9]로, 사전에 명시된 비열등성 역치인 -5%를 충족함), 이 연구는 알테플라제 0.9 mg/kg(최대 90 mg)와 비교하여 테넥테플라제 0.25 mg/kg(최대 25 mg)의 임상적으로 유의한 비열등성을 입증하는 일차 평가변수를 달성하였다.

주요 안전성 결과는 혈전용해제 투여 후 24시간 이내에 발생한 증상성 뇌 내 출혈, 구설 혈관 부종, 수혈을 필요로 하는 두개 외 출혈과 90일의 모든 원인에 의한 사망이었다.

24시간 시점의 증상성 뇌 내 출혈 발생률에서는 의미 있는 차이가 없었다. 영상으로 정의된 두개 내 출혈의 발생률(증상 상태 및 투여 배정에 대한 눈가림 평가)에서는 두 군 간의 차이가 나타나지 않았으며, 영상으로 정의된 2형 실질 혈종(즉, 명백한 종괴 효과를 동반하여 경색의 ≥30%를 차지하는 혈종)의 발생률은 연구에서 관찰된 증상성 뇌 내 출혈의 발생률과 비슷하였다. 치료 90일 후의 90일 사망률에서 의미 있는 차이가 없었다. 구설 혈관 부종과 수혈을 필요로 하는 말초 출혈은 두 군 모두에서 드물고 유사했다(표 3 참조)

표3. 테넥테플라제군 및 알테플라제군에서 주요 안전성 결과의 발생률

	테넥테플라제군	알테플라제군	위험 차이 (95% CI)
24 시간 증상성 뇌 내 출혈	27/800 (3.4%)	24/763 (3.2%)	0.2 (-1.5 to 2.0)
영상으로 정의된 두개 내 출혈	154/800 (19.3%)	157/763 (20.6%)	-1.3 (-5.3 to 2.6)
수혈을 필요로 하는 두개 외 출혈	6/800 (0.8%)	6/763 (0.8%)	0.0 (-0.9 to 0.8)
무작위 배정 후 90일 이내 사망 (n=1554)	122/796 (15.3%)	117/758 (15.4%)	-0.1 (-3.7 to 3.5)
구설 혈관 부종	9/800 (1.1%)	9/763 (1.2%)	-0.1 (-1.1 to 1.0)
2형 실질 혈종(명백한 종괴 효과를 동반하여 경색의 ≥30%를 차지하는 혈종)	21/800 (2.6%)	18/763 (2.4%)	0.3 (-1.3 to 1.8)

4) 비임상 정보

독성시험

랫트, 토끼 및 개에게 정맥 내 단 회 투여한 결과, 주사 부위의 국소 출혈을 동반한 응고 파라미터의 용량 의존적이고, 가역적인 변화만 초래되었으며, 이는 테넥테플라제의 약력학적 효과로 인한 결과로 간주되었다. 랫트와 개를 대상으로 하는 반복 투여 독성시험에서, 위에 언급한 관찰사항이 확증되었지만, 인체 단백질인 테넥테플라제에 대한 항체 형성으로 아나필락시스가 초래되어, 시험 기간이 2주로 제한되었다.

게잡이 원숭이(cynomolgus monkeys)를 대상으로 한 안전성 약리 데이터에서 혈압 감소 후 ECG의 일시적인 변화가 나타났지만 이는 임상적 노출보다 상당히 더 높은 노출에서 발생한 것이었다.

적응증 및 인체에서의 단 회 투여와 관련하여, 생식독성 시험은 민감한 종인 토끼를 대상으로 한 배자 독성 연구가 수행되었다. 테넥테플라제는 배자 중기에 총 한 배자의 사망을 유발하였다. 배자 중기 또는 후기에 테넥테플라제를 투여했을 때, 어미는 첫 번째 투여 다음날 질 출혈을 보였다. 1~2일 후에 이차 사망이 관찰되었다. 태자 기간에 대한 자료는 없다. 이 클래스(class)의 재조합 단백질 약물군에서 돌연변이원성 및 발암성은 예상되지 않으며, 유전독성 및 발암성 평가가 필요하지 않았다.

테넥테플라제 최종 제형의 정맥 내, 동맥 내, 정맥 옆(paravenous) 투여 후에 혈관의 국소 자극은 관찰되지 않았다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	한국베링거인겔하임(주)	대한민국	서울특별시 중구 통일로 10, 16층 (남대문로5가, 연세재단세브란스빌딩) [영업소]
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	Boehringer Ingelheim International GmbH	독일	Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany
전공정위탁제조 (제조자)	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	독일	Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach an der Riss, Germany

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** 면제

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제23조의2제2항제2호

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료
신청일자	‘24.09.24.	‘24.09.24.	‘24.09.24.
보완요청일자	‘25.01.17.	‘25.01.09.	‘25.05.08.
보완접수일자	‘25.08.29.	‘25.09.01.	‘25.09.26.
최종처리일자	‘25.10.02.	‘25.09.30.	‘25.09.29.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 4. 새로운 효능군 의약품, 6. 유효성분의 함량만의 증감

제출자료 / 구분	자료번호 주1)																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출범위 4	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	X	△	X	X	X	X	○	△	△	X	○	X	○	○
제출범위 6	○	△	△	△	△	△	△	△	△	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	○	○
면제사유	- 제4호 가목, 나목, 바목의 자료는 기허가된 용량 보다 낮은 용량을 사용하므로 면제 - 제5호 가목, 나목, 다목의 자료는 동일기전의 적응증 추가이며, 기허가시 자료가 제출되어 면제																																			

○ 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
      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
나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 메탈라제주사25밀리그램(테넥테플라제)은 '성인 급성 허혈성 뇌졸중' 적응증으로 신청하였음.

* 메탈라제주사40mg, 메탈라제주사50mg이 급성 심근 경색에 대하여 허가되었으나 품목허가 취하함.

- 테넥테플라제는 재조합 피브린-특이적 플라스미노겐 활성화제로, 혈전의 피브린에 결합하여 혈전에 결합된 플라스미노겐을 플라스민으로 선택적으로 변환함으로써 혈전의 피브린 기질을 분해함.

<비임상시험자료>

- 동일한 혈전용해 기전을 이용한 적응증으로, 기허가된 투여 용량보다 낮음을 고려시 별도의 독성 및 약리에 관한 자료는 요구되지 않음.

<임상시험자료>

- 용량 설정의 타당성

- 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 용법용량 탐색 결과 0.4mg/kg의 용량은 0.25mg/kg 용량보다 유효성이 개선되지 않았으나 안전성(출혈)에서 불리한 결과를 나타내어, 저용량인 0.25mg/kg 용량으로 설정되었음.
- 연구자 주도 3상 임상시험인 Act 시험에서는 체중기반 고정 용량을 투여하였으나 저체중군에서의 노출이 증가하였음. 3상 임상시험인 Original 임상시험에 근거하여 용법용량은 0.25mg/kg 용량의 단회 볼루스 투여로 설정함.

- 제출된 3상 핵심 임상시험(Original)는 급성 허혈성 뇌졸중 환자를 대상으로 한 다기관, 전향적, 무작위 배정, 공개, 눈가림 평가, 대조군 비교 시험으로 총 1489명이 무작위배정되어 투여받았음.

- (유효성) 일차 평가변수인 90일에 mRS 점수가 0 - 1인 환자 비율은 테넥테플라제군 72.7%, 알테플라제군 70.3%였음. 보정된 상대위험도(RR)는 1.0278[95% CI: 0.9678, 1.0915]로 신뢰구간의 하한은 사전 명시된 비열등성 한계인 0.937보다 컸으며 테넥테플라제가 알테플라제 대비 비열등함을 확인함. 사전 명시된 모든 하위그룹 내에서 결과는 일관적이었음.
- (안전성) 안전성 결과는 전반적으로 시험약과 대조약간에 유사하였음. 시험약군과 대조약군에서 증상성 뇌내 출혈 및 90일 사망률은 유사하였음.

- 메탈라제주는 액티라제 대비 우월성을 입증하지는 못했으나 개선된 치료반응을 나타냈으며 안전성 프로파일은 유사하여 치료가 필요한 유증상 환자에게 선택가능한 옵션을 제공한다는 측면에서 위험보다 이익이 기대된다고 볼 수 있음.

[약어 및 정의]

AIS	Acute ischaemic stroke (급성 허혈성 뇌졸중)
ALT	Alteplase (알테플라제)
AMI	Acute myocardial infarction (급성 심근 경색)
CI	Confidence interval (신뢰구간)
mRS	modified Rankin Score (0-6점으로 이루어진 뇌졸중 평가 지표)
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale (뇌졸중 환자의 신경학적 이상 정도 측정 지표)
PT	Preferred Term (선호용어)
RR	Risk ratio (상대위험도)
sICH	Symptomatic intracerebral haemorrhage (증상성 뇌내 출혈)
SITS-MOST	Safety Implementation of Thrombolysis in Stroke: Monitoring Study
t-PA	Tissue plasminogen activator (조직 플라스미노겐 활성제)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 메탈라제주사25밀리그램(테넥테플라제)
- 약리작용 기전 : 테넥테플라제는 단백질 구조의 세 부위에서 변형을 통해 천연 t-PA에서 유래된 재조합 피브린 특이적 플라스미노겐 활성제이다. 혈전(혈전)의 피브린 성분에 결합하여 혈전 결합 플라스미노겐을 플라스민으로 선택적으로 전환하여 혈전의 피브린 매트릭스를 분해한다. 테넥테플라제는 천연 t-PA에 비해 피브린 특이성이 더 높고 내인성 억제제(PAI-1)에 의한 불활성화에 대한 저항성이 더 크다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 테넥테플라제는 알테플라제의 세가지 특이적 부위가 수정된 알테플라제 (인간 조직 플라스미노겐 활성화인자)의 유전자 조작 변이체이다. 이러한 치환의 결과, 알테플라제와 비교하여 테넥테플라제는 플라스미노겐 억제제 PAI-1에 대한 저항성 증가, 상대 피브린 특이성 증가, 그리고 더 느린 혈장 청소율을 나타낸다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 급성 허혈성 뇌졸중(AIS)

- 뇌졸중은 혈관 폐색(허혈성 뇌졸중) 또는 뇌혈관의 갑작스런 파열(출혈성 뇌졸중)으로 인한 뇌 조직 손상을 특징으로 하는 질환이다. 뇌졸중은 전 세계적으로 사망과 장애의 주요 원인 중 하나이다. 급성 허혈성 뇌졸중(AIS)은 뇌졸중의 가장 흔한 형태이며, 전체 증례의 87%를 차지하고 뇌동맥을 차단하는 혈전증 또는 색전증으로 인해 주로 발생한다.

- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법

- 알테플라제는 AIS에 대해 전 세계적으로 승인된 유일한 약물 치료이다. 긍정적인 개인별 유익성-위해성 비와 장애 상태(90일 시점의 mRS(수정 랭킨 점수)로 정의)의 개선 또는 방지를 통한 긍정적인 집단 결과로 인해, 알테플라제는 적합한 환자에서 증상 발생 후 ≤4.5시간에 해당하는 AIS의 표준 치료로 확립되었다.
- 알테플라제를 생명공학적으로 변형시킨 테넥테플라제는 개선된 약리학적 특성을 나타내며, ST 분절 상승 심근경색(STEMI) 적응증에서 확립된 것처럼 응급 치료에 적합한 간편한 투여에 걸맞도록 조정되어 있다. 이러한 변형의 결과로, 테넥테플라제는 알테플라제에 비해 섬유소 특이도가 14배 더 높고 플라스미노겐 활성화 억제제에 의한 비활성화에 대한 저항성이 80배 더 높으며 반감기가 더 길고 혈장 청소율은 더 느리기 때문에 단회 볼루스 투여가 가능하다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 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)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 테넥테플라제(Tenecteplase)
- 분자식 : $C_{2558}H_{3871}N_{738}O_{781}S_{40}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 순도, 이질성, 불순물, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아르기닌, 인산, 폴리소르베이트20

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■제제균일성) ■기타(삼투압, 수분, 순도, 이질성, 부형제)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -20±5℃, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5°C, 24개월	스테인리스스틸미니탱크	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3°C, 2개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 2개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2°C/60±5%, 6주		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6주 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 실온(1-30°C)보관, 빛을 피하여 보관, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30±2 ℃/75±5%, 36개월	유리바이알	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	40±2 ℃/75±5%, 12개월		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 12개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	60±3 ℃, 6개월		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용(유효)기간이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 중국 및 EMA 품목허가시 제출한 자료에 대한 제출자료 증명서를 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 3상 2건 및 연구자 주도 임상시험 자료
- 핵심임상시험은 1123-0040(Original)임

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	주요 평가항목	주요 결과
2b 상	Haley et al. (2010)	시험은 처음에 소규모의 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 대조, 제 2b 상	4.5 시간 이내의 급성 허혈성 뇌졸중 환자 전체: 112 명 테넥테플라제 0.1 mg/kg: 31 명 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 31 명 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 19 명 알테플라제 0.9 mg/kg: 31 명	<u>시험약</u> 테넥테플라제 0.1/0.25/0.4 mg/kg <u>대조약</u> 알테플라제 0.9 mg/kg	단회	안전성, 유효성	시험은 느린 등록으로 조기에 종료되었다. ·3 개월에 mRS 4-6 의 % (95%CI) 테넥테플라제 0.1 mg/kg: 22.6(9.6, 41.1) 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 35.5(19.2, 54.6) 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 31.6(12.6, 56.6) 알테플라제 0.9 mg/kg: 32.3(16.7, 51.4) ·3 개월에 mRS 0-1 의 % (95%CI) 테넥테플라제 0.1 mg/kg: 45.2%(27.3, 64.0) 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 48.4%(30.2, 66.9) 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 36.8%(16.3, 61.6) 알테플라제 0.9 mg/kg: 41.9%(24.6, 60.9)
2b 상	Parsons et al. (2012)	제 2b 상, 무작위배정, 공개, 눈가림 평가변수 평가 시험	4.5 시간 이내의 급성 허혈성 뇌졸중 환자 전체: 75 명	<u>시험약</u> 테넥테플라제 0.1/0.25 mg/kg <u>대조약</u> 알테플라제	단회	안전성, 유효성	이 시험은 공동 일차 평가변수가 있었으며 알테플라제에 대한 테넥테플라제 통합 용량의 우월성을 검정하도록 설계되었다. ·치료 후 24 시간에 재관류된 관류 병변의 %, 평균(SD)

			테넥테플라제 0.1 mg/kg: 25 명 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 25 명 알테플라제 0.9 mg/kg: 25 명	0.9 mg/kg			테넥테플라제 0.1 mg/kg: 69.3(31.2) 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 88.8(23.1) 테넥테플라제 통합: 79.3(28.8) 알테플라제 0.9 mg/kg: 55.4(38.7) 우월성에 대한 P-값: 0.004 ·24 시간에 임상 개선 정도(치료 후 NIHSS 점수의 변화), 평균(SD) 테넥테플라제 0.1 mg/kg: 6.3(5.1) 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 9.6(5.5) 테넥테플라제 통합: 8.0(5.5) 알테플라제 0.9 mg/kg: 3.0(6.3) 우월성에 대한 P-값: <0.001
2상	ATTEST (2015)	단일 기관, 제 2 상, 전향적, 무작위배정, 공개, 눈가림 평가변수 평가 시험	4.5 시간 이내의 급성 허혈성 뇌졸중 환자 전체: 96 명 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 47 명 알테플라제 0.9 mg/kg: 49 명	<u>시험약</u> 테넥테플라제 0.25mg/kg <u>대조약</u> 알테플라제 0.9 mg/kg	단회	안전성, 유효성	시험은 우월성에 대해 검정하도록 설계되었다. ·24-48 시간에 구제된 반음영의 비율, 평균(SD) 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 68% (28) 알테플라제 0.9 mg/kg: 68% (23) 평균 차이 1.3%, 95% CI -9.6, 12.1, p=0.81
3상	NOR-TEST (2017)	제 3 상, 무작위배정, 공개, 눈가림 평가변수, 우월성 시험	4.5 시간 이내의 급성 허혈성 뇌졸중 환자 전체: 1100 명 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 549 명 알테플라제 0.9mg/kg: 551 명	<u>시험약</u> 테넥테플라제 0.4 mg/kg <u>대조약</u> 알테플라제 0.9 mg/kg	단회	안전성, 유효성	시험은 우월성에 대해 검정하도록 설계되었다. ·3 개월에 mRS 점수 0-1 점을 달성한 환자의 비율 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 64% 알테플라제 0.9mg/kg: 63% OR (95% CI): 1.08 (0.84, 1.38), p=0.52
2상	EXTEND-IA TNK (2018) NCT02388061	연구자 주도, 다기관, 전향적, 무작위배정, 공개, 눈가림 평가	4.5 시간 이내의 급성 LVO 허혈성 뇌졸중 환자 전체: 202 명 -테넥테플라제 0.25 mg/kg: 101 명 -알테플라제 0.9mg/kg: 101 명	<u>시험약</u> 테넥테플라제 0.25mg/kg <u>대조약</u> 알테플라제 0.9 mg/kg	단회	안전성, 유효성	테넥테플라제의 비열등성은 -2.3%의 비열등성 한계로 검정되었고, 그 다음 우월성을 검정했다. ·초기 혈관조영술 평가 시 상당한 재관류를 보인 환자의 비율 테넥테플라제 0.25mg/kg: 22% 알테플라제 0.9mg/kg: 10% RD (95% CI): 12%(2, 21)(비열등성의 경우 p=0.002, 우월성의 경우 p=0.03)
2상	EXTEND-IA TNK 파트 2 (2020)	연구자 주도, 다기관, 무작위배정, 공개, 눈가림 평가	4.5 시간 이내의 급성 LVO 허혈성 뇌졸중 환자 전체: 300 명 -테넥테플라제 0.4 mg/kg: 150 명 -테넥테플라제 0.25mg/kg: 150 명	<u>시험약</u> 테넥테플라제 0.25/0.4 mg/kg	단회	안전성, 유효성	테넥테플라제의 비열등성은 RR 비열등성 한계 0.23%로 검정했다, ·초기 혈관조영술 평가 시 상당한 재관류를 보인 환자의 비율 테넥테플라제 0.25mg/kg: 19.3% 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 19.3% 보정되지 않은 위험 차이, 0.0%(95% CI -8.9%, 8.9%) 보정된 RR, 1.03(95% CI 0.66, 1.61)
2상	NOR-TEST 2	연구자 주도, 다기관,	4.5 시간 이내의 급성 허혈성	<u>시험약</u>	단회	안전성, 유효성	테넥테플라제의 비열등성은 -3%의 비열등성 한계로 검정되었다.

	파트 A (2022)	무작위배정, 공개, 눈가림 평가	뇌졸중 환자 전체: 216 명 -테넥테플라제 0.4 mg/kg: 100 명 -알테플라제 0.9mg/kg: 104 명	테넥테플라제 0.4 mg/kg 대조약 알테플라제 0.9 mg/kg			조기 중단되었다. ·3 개월에 mRS 점수 0-1 점을 달성한 환자의 비율 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 32% 알테플라제 0.9mg/kg: 51% OR (95% CI): 0.61 (0.32, 1.14), p=0.0064 RD (95% CI): -19%(-33%~ - 6%),

- EXTEND-IA TNK 시험에서는 0.25 mg/kg 용량이 선택된 한편 NOR-TEST 시험에서는 0.4 mg/kg 용량이 선택되었다. EXTEND-IA TNK 시험에서는 0.25 mg/kg의 양호한 유효성/안전성 프로필(알테플라제 0.9 mg/kg 대비)이 나타났으며, 용량을 늘리면 유효성이 훨씬 더 우수할 수 있을 것으로 기대되었다. 이 방안은 혈전제거술을 받는 LVO 집단을 대상으로 0.4 mg/kg과 0.25 mg/kg 용량을 비교한 EXTEND-IA TNK 파트 2에서 평가되었다. EXTEND-IA TNK 파트 2의 결과는 0.25 mg/kg에 비해 0.4 mg/kg의 유효성이 개선되었음을 보여주지 못했다. 또한 EXTEND-IA 파트 1과 2에 등록된 고령자 집단에 대한 안전성 평가는 0.25 mg/kg이 고령자 집단에서 더 안전했음을 보여주었다.
- 경증 뇌졸중 집단을 대상으로 한 우월성 시험으로 계획된 NOR-TEST 시험은 일차 평가변수에서 실패하였고 알테플라제 0.9 mg/kg 대비 테넥테플라제 0.4 mg/kg의 우월성을 나타내지 못했다. NOR-TEST 시험의 확실하지 않은 결과 이후에 2건의 임상시험에서 0.40 mg/kg의 용량을 추가로 평가하였다, 이들 시험은 EXTEND-IA TNK 파트 2와 NOR-TEST 2 시험 파트 A로 다음과 같이 실시되었다.
  - EXTEND-IA TNK 파트 2의 목적은 혈전제거술을 받는 LVO 허혈성 뇌졸중 환자에서 0.25 mg/kg 테넥테플라제(n=150)와 비교하여 0.40 mg/kg 테넥테플라제(n=150)가 혈관 내 혈전제거술 전에 재관류를 안전하게 개선하는지 확인하는 것이었다. 베이스라인 시점의 NIHSS 점수 중앙값(IQR)은 0.40 mg/kg 테넥테플라제군에서 17(11-21)이었고, 0.25 mg/kg 테넥테플라제군에서 16(9-20)이었다. EXTEND-IA TNK와 동일한 정의를 적용한 실질적 재관류의 일차 평가변수는 2가지 테넥테플라제 용량군 모두에서 29명(19.3%)의 환자에게 발생하였다(차이 0.0%, 95% CI -8.9, 8.9; 보정 위험비[RR] 1.03, 95% CI 0.66, 1.61; p = 0.89). 어떠한 이차 평가변수에서도 유의한 차이가 없었다. 따라서 LVO 허혈성 뇌졸중 환자에서 0.25 mg/kg의 테넥테플라제에 비해 0.4 mg/kg 용량은 혈관 내 혈전제거술 전에 뇌 재관류를 유의하게 개선하지 못했다. 저자들은 혈전제거술이 예정되어 있고 LVO가 있는 AIS 환자에서 0.4 mg/kg의 테넥테플라제 용량이 0.25 mg/kg에 비해 추가적인 유익을 제공하지 않는다는 결론을 내렸다.
  - NOR-TEST 2 파트 A 시험은 대규모 제3상 임상시험에서 증상 발생 후 4.5시간 내에 EU 가이드라인에 의거하여 혈전용해에 적합한 AIS(NIHSS = 6 이상) 환자를 모집함으로써 0.4 mg/kg의 용량을 평가하였다. NOR-TEST 2 파트 A 환자들은 NOR-TEST 시험의 환자들보다 NIHSS가 더 높았다(평균 AIS 집단을 더 잘 대변할 수 있음). 이 시험에서 테넥테플라제 0.4 mg/kg(최대 용량 40 mg)은 알테플라제보다 3개월 시점에 뇌내 출혈 및 사망률의 유의한 증가로 인하여 0.4 mg/kg 용량 투여를 중단하고 임상시험 계획서에 따라 0.25 mg/kg 용량으로 대체하게 되었다.
- 테넥테플라제 0.25 mg/kg(최대용량 25 mg)이 급성 허혈성 뇌졸중의 치료에 이용될 최적의 용량으로 간주되었으며 Act 및 Original 임상시험에서 사용되었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량 및	투여	평가	결과

	(번호/저널명)			방법	기간	항목	
뇌졸중 발병 후 4.5시간 내의 급성 허혈성 뇌졸중(acute ischaemic stroke) 중국인 환자에서 테넥테플라제를 알테플라제와 비교하여 안전성 유효성을 평가하기 위한 다기관, 전향적, 무작위배정, 공개, 눈가림된 평가변수, 활성 대조군 비교 3상 임상시험							
3상	Original (1123-0040)	다기관, 전향적, 무작위배정, 공개, 눈가림 평가, 활성 대조군	4.5 시간 이내의 급성 허혈성 뇌졸중 환자 전체: 1489 명 -테넥테플라제 0.25 mg/kg: 744 명 -알테플라제 0.9mg/kg: 745 명	시험약 테넥테플라제 0.25mg/kg 대조약 알테플라제 0.9mg/kg	단회	안전성, 유효성	·유효성 일차 평가변수인 '90 일에 mRS 점수 0-1 점을 달성한 환자의 비율'에 대하여 상대위험도(RR)의 95% CI 하한은 사전 정의된 비열등성 한계를 초과하여 테넥테플라제가 알테플라제 대비 비열등함을 입증하였음 - 테넥테플라제 0.25mg/kg: 72.7% - 알테플라제 0.9mg/kg: 70.3% 보정된 상대위험도(RR)는 1.0278 (95% CI: 0.9678, 1.0915) ·안전성 안전성(뇌내출혈, 사망)은 두 군간 유사하였음.
캐나다에서 급성 허혈성 뇌졸중에 대하여 정맥 테넥테플라제와 알테플라제를 비교한 다기관, 공개, 레지스트리 연결, 무작위배정, 비열등성 3상 임상시험							
3상	AcT NCT03889249	연구자 주도, 평행군, 공개, 레지스트리 관련, 무작위배정, 대조 시험 및 눈가림 평가	4.5 시간 이내의 급성 허혈성 뇌졸중 환자 전체: 1577 명 -테넥테플라제:806 명 -알테플라제: 771 명	시험약 테넥테플라제 0.25mg/kg 상당의 체중기반 고정용량 대조약 알테플라제 0.9mg/kg	단회	안전성, 유효성	·유효성 테넥테플라제의 비열등성은 -5%의 비열등성 한계로 검정되었음. -2.6%의 비열등성 한계에 대하여 추가적으로 분석하였음. 일차 평가변수인 '90-120 일에 mRS 점수 0-1 점을 달성한 환자의 비율'에 대하여 테넥테플라제가 알테플라제 대비 비열등함을 입증하였음. - 테넥테플라제 : 36.9% - 알테플라제 : 34.8% 보정되지 않은 위험 차이 2.1% (95% CI -2.6~6.9) ·안전성 안전성(뇌내출혈, 사망)은 두 군간 유사하였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- **[1123-0040] (ORIGINAL)**

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

뇌졸중 발병 후 4.5시간 내의 급성 허혈성 뇌졸중(acute ischaemic stroke) 중국인 환자에서 테넥테플라제를 알테플라제와 비교하여 안전성 유효성을 평가하기 위한 다기관, 전형적, 무작위배정, 공개, 눈가림된 평가변수, 활성 대조군 비교 3상 임상시험 (ORIGINAL)

(2) 시험방법

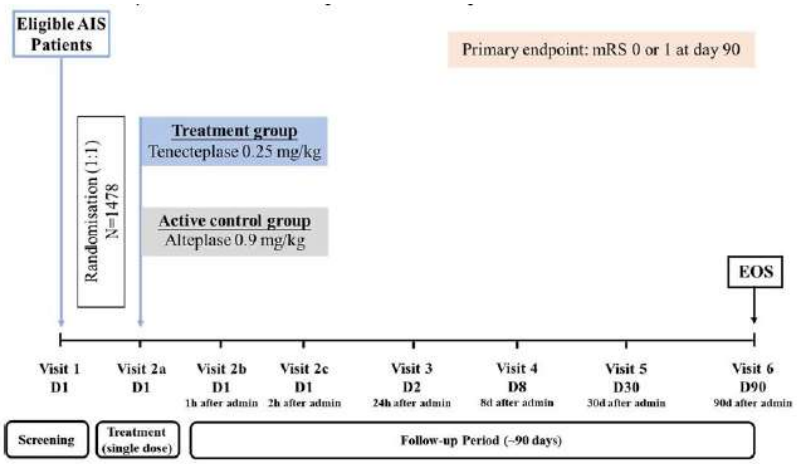


Figure 9: 1 Study design

* 층화인자 : NIHSS 점수(<6, 6~15, >15), 연령(≤80, >80)

- 테넥테플라제 : 0.25 mg/kg를 bolus로 5-10초 동안 단회 투여(최대 용량은 25 mg).
- 알테플라제 : 총 0.9 mg/kg 투여(최대 용량은 90mg), 총 용량의 10%는 bolus투여하고 나머지는 60분 동안 infusion

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험 대상자 수

- 1489명

Patients entered, treated, and analysed for the primary endpoint:

	Entered	Treated	Analysed
Tenecteplase 0.25 mg/kg	744	733	732
Alteplase 0.9 mg/kg	745	735	733

(2) 시험대상군

- 주요 선정기준

1. 연령 ≥18세
2. NIHSS에서 측정 가능한 신경학적 결손을 보이는 허혈성 뇌졸중 진단(0< NIHSS ≤25); 총 NIHSS <4인 경우 환자는 운동 기능(상지 또는 하지 ≥1)에서 측정 가능한 결손이 있어야 함.
3. 뇌졸중 증상은 스크리닝 전 의미있는 개선 없이 최소 30분 동안 나타나야 함
4. AIS 발병 후 4.5시간 이내에 혈전용해 치료를 시작할 수 있어야 함
5. 뇌졸중 발병 전 mRS 0 또는 1

- 주요 제외기준

1. CT 검사상 뇌내 출혈이 있거나 CT 결과가 정상이더라도 지주막하 출혈이 있는 것으로 짐작되는 경우
2. 금지된 병용약물을 사용한 경우
3. 급성 출혈성 체질
4. 세균석 심내막염, 심낭염
5. 급성 췌장염
6. 3개월 내의 중대한 외상 또는 주요 수술
7. 영상에서 다엽성 경색이 확인됨
8. 심각한 조절되지 않은 동맥 고혈압

9. 스크리닝시 혈당 <50 mg/dL

10. 뇌졸중 발병 시 발작(Seizure)

11. 활성 물질인 알테플라제 또는 테넥테플라제, 젠타마이신 또는 부형제에 대한 과민증이 있는 경우

12. 임신한 여성

(3) 인구학적/질병학적 특성

- 인구학적 특성

인구통계학적 자료 및 기타 베이스라인 특성은 FAS(1465명)에 기반하여 투여군 간에 전반적으로 유사했다. 3분의 2를 초과한 환자 (69.6%)는 남성이었다. 전체 환자의 평균 (SD) 연령은 65.0 (11.1) 세였고, 6.3% 환자는 >80세였다. 평균 (SD) 체중은 67.387 (12.346) kg이었다. 베이스라인 NIHSS점수 중앙값 (최소, 최대)은 6.0 (1, 25)점이었고, 약 절반의 환자 (53.4%)는 6-15점이었다.

Table 10: 4 Demographic and baseline characteristics – FAS

	Alteplase	Tenecteplase	Total
Number of patients, N (%)	733 (100.0)	732 (100.0)	1465 (100.0)
Gender, N (%)			
Male	502 (68.5)	517 (70.6)	1019 (69.6)
Female	231 (31.5)	215 (29.4)	446 (30.4)
Ethnicity, N (%)			
Not Hispanic or Latino	733 (100.0)	732 (100.0)	1465 (100.0)
Hispanic or Latino	0	0	0
Age [years], mean (SD)	65.0 (11.1)	65.1 (11.1)	65.0 (11.1)
Age class 1 [years], N (%)			
<65	340 (46.4)	325 (44.4)	665 (45.4)
≥65	393 (53.6)	407 (55.6)	800 (54.6)
Age class 2 [years], N (%)			
≤80	687 (93.7)	685 (93.6)	1372 (93.7)
>80	46 (6.3)	47 (6.4)	93 (6.3)
Baseline weight [kg], mean (SD)	67.104 (11.981)	67.669 (12.702)	67.387 (12.346)
Baseline BMI [kg/m^2], mean (SD)	24.164 (3.586)	24.278 (3.767)	24.221 (3.677)
Smoking status, N (%)			
Never	387 (52.8)	384 (52.5)	771 (52.6)
Current	269 (36.7)	274 (37.4)	543 (37.1)
Former	77 (10.5)	73 (10.0)	150 (10.2)
Missing	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Baseline NIHSS total score			
mean (SD)	7.3 (4.1)	7.2 (4.2)	7.2 (4.1)
median (min, max)	6.0 (1, 25)	6.0 (1, 24)	6.0 (1, 25)
median (P25, P75)	6.0 (5.0, 9.0)	6.0 (5.0, 8.5)	6.0 (5.0, 9.0)
Baseline NIHSS total score class 1, N (%)			
<6	297 (40.5)	299 (40.8)	596 (40.7)
6-15	393 (53.6)	390 (53.3)	783 (53.4)
>15	43 (5.9)	43 (5.9)	86 (5.9)
Baseline NIHSS total score class 2, N (%)			
<4	78 (10.6)	79 (10.8)	157 (10.7)
≥4	655 (89.4)	653 (89.2)	1308 (89.3)
SBP [mmHg], mean (SD)	148.6 (17.7)	148.0 (18.4)	148.3 (18.1)
DBP [mmHg], mean (SD)	85.3 (11.8)	85.6 (11.5)	85.4 (11.7)

N was the number of non-missing data for continuous parameters.

- 질병학적 특성

테넥테플라제군 환자 2명과 알테플라제군 환자 1명을 제외한 모든 환자가 뇌졸중 발현 후 4.5시간 이내에 투여받았으며, 이 중 약 절반의 환자 (53.0%)는 3시간 허용 시간 이내에 투여받았다. 테넥테플라제군 환자 2명과 알테플라제군 환자 1명은 iPD로 정의된 4.5-5시간의 허용 시간 이내에 투여받았다.

총 373명의 환자가 베이스라인에 CTA/MRA를 수행했으며, 이 중 130명의 환자는 폐색이 있었다. 폐색이 있었던 이러한 환자들 중, 약 절반의 환자 (130명 중 61명, 46.9%)는 M1 부위 폐색이 있었다.

총 1,438명의 환자 (98.2%)가 <3개월에 이전 뇌졸중을 경험했으며, 26명의 환자에서 이전 뇌졸중은 허혈성이었다. 당뇨병은 403명의 환자 (27.5%)에서 보고되었으며, 고혈압은 1,084명 (74.0%), 심방 세동은 205명 (14.0%) 그리고 관상 동맥 질환은 278명 (19.0%)에서 보고되었다.

Table 10: 5 Study disease diagnosis and specific medical history – FAS

	Alteplase	Tenecteplase	Total
Number of patients, N (%)	733 (100.0)	732 (100.0)	1465 (100.0)
Time to drug administration since onset of stroke of symptoms by class			
≤3H	375 (51.2)	402 (54.9)	777 (53.0)
(3H-3H30]	145 (19.8)	136 (18.6)	281 (19.2)
(3H30-4H]	112 (15.3)	115 (15.7)	227 (15.5)
(4H-4H30]	100 (13.6)	77 (10.5)	177 (12.1)
(4H30-5H]	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.2)
>5H	0	0	0
Baseline CTA/MRA performed			
Yes	186 (25.4)	187 (25.5)	373 (25.5)
No	546 (74.5)	545 (74.5)	1091 (74.5)
Missing	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Occlusion, if yes for CTA/MRA performed			
No	122 (16.6)	121 (16.5)	243 (16.6)
Yes	64 (8.7)	66 (9.0)	130 (8.9)
Occlusion site, if yes for Occlusion			
Tandem	4 (0.5)	3 (0.4)	7 (0.5)
ICA	9 (1.2)	7 (1.0)	16 (1.1)
M1	23 (3.1)	38 (5.2)	61 (4.2)
M2	7 (1.0)	8 (1.1)	15 (1.0)
M3	2 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.3)
ACA	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)
PCA	5 (0.7)	0	5 (0.3)
Other	12 (1.6)	5 (0.7)	17 (1.2)
Diabetes			
No	529 (72.2)	533 (72.8)	1062 (72.5)
Yes	204 (27.8)	199 (27.2)	403 (27.5)
Hypertension			
No	187 (25.5)	194 (26.5)	381 (26.0)
Yes	546 (74.5)	538 (73.5)	1084 (74.0)
Atrial fibrillation			
No	636 (86.8)	624 (85.2)	1260 (86.0)
Yes	97 (13.2)	108 (14.8)	205 (14.0)
Coronary Artery Disease			
No	594 (81.0)	593 (81.0)	1187 (81.0)
Yes	139 (19.0)	139 (19.0)	278 (19.0)

3) 시험목적

- 일차 목적은 증상 발현 4.5시간 이내에 i.v. 혈전 용해에 적합한 AIS가 있는 중국인 환자에서 긍정적인 결과, 즉, mRS가 0 또는 1을 달성함 (mRS 0 또는 1)에 있어 테넥테플라제가 알테플라제 보다 비열등했는지 여부를 평가
- AIS가 있는 중국인 환자에서 테넥테플라제의 안전성을 평가
- 기타 기능적 결과(other key functional outcomes)에서 테넥테플라제의 유효성을 평가

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

일차 유효성 평가변수

- 제90일에 mRS 점수 0 또는 1

이차 유효성 평가변수

- 24시간에 주요 신경학적 개선 (NIHSS 점수 0 또는 베이스라인 대비 4점 이상 개선)
- 제90일에 mRS 점수 0-2

- 제90일에 NIHSS 점수의 베이스라인 대비 변화
- 제90일에 mRS 분포
- 제90일에 바델 지수 점수 ≥ 95

추가 평가변수 (탐색적) : 추가 평가변수 (탐색적)에는 바델 지수 점수 ≥85 (제90일에) 및 ≥95 (제30일에), 글라스고우 결과 척도 점수 1 (제90일에), mRS 점수 0 또는 1 (제30일에) 및 0-2 (제30일에), NIHSS의 베이스라인 대비 8점 개선 또는 0-1 (제30일에), NIHSS 점수(2시간, 24시간, 제8일 및 제30일에), 그리고 NIHSS의 베이스라인 대비 4점 개선 또는 0-1 (제8일에)이 포함된다.

(2) 안전성 평가변수
- 투여 중 기간 동안 ECASS Ⅲ 정의에 따른 sICH(증상성 두 개내 출혈)
- 90일 사망률
- 제90일에 mRS 점수 5 또는 6
- 추가 안전성 평가변수 :
  · 투여 중 기간 동안 SITS-MOST 정의에 따른 sICH의 발생
  · 투여 중 기간 동안 ECASS II 정의에 따른 sICH의 발생
  · AE의 빈도 및 중증도

The definitions of sICH used in the study list below:

Definition	Clinical criteria	Radiographic criteria	Causality of Neurological Deterioration	Time Frame
ECASS[1] II	Clinical deterioration or AEs indicating clinical worsening (e.g., drowsiness, increase of hemiparesis) or causing an increase in NIHSS score of ≥4 points	Any haemorrhage on CT	Regardless of causal relationship	CT done at 22-36 h and 7 days after stroke onset
ECASS III	Clinical deterioration defined by an increase of ≥4 points in NIHSS score or that lead to death	Any haemorrhage	Haemorrhage as the predominant cause of the neurological deterioration	CT/MRI required at 22-36 h after stroke onset
SITS-MOST[2]	Neurological deterioration indicated by an NIHSS score that was ≥4 points higher than the baseline value or the lowest value between baseline and 24 h or haemorrhage leading to death	Local or remote parenchymal hematoma -2 (PH-2)	Regardless of causal relationship	CT/MRI required at 22-36 h after stroke onset

[1] ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study
[2] SITS-MOST: Safety Implementation of Thrombolysis in Stroke: Monitoring Study

* sICH 사례는 EAC에 의해 판정되었으며, EAC는 임상시험 계획서에 따라 기술된 시험 기간 동안 발생한 모든 잠재적 sICH 사례에 대해 일관된 독립적인 판단을 제공할 책임이 있었다. sICH 사례에 대한 결론은 최종적으로 EAC의 눈가림 판정 결과를 따랐다.

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정
- 일차평가변수에 대한 예상 반응률을 테넥테플라제군에서 65.8%, 알테플라제군에서 63%로 가정시, 총 1478명의 대상자 수는 type I error 0.025(단측), 비열등성 마진 0.937에서 80%의 검정력을 가진다.

(2) 통계적 방법(일차 유효성 평가)
- 일차 평가변수에 대한 일차 분석은 무작위배정되어 어떤 용량이든 투여받은 모든 환자가 포함된 전체 분석군(FAS)에 대해 수행되었다. 로그 이항 회귀 모델 (로그 이항 회귀 모델이 수렴하지 않을 경우 수정된 포아송 회

귀 모델을 대신 사용함)을 기반으로, 베이스라인 NIHSS, 연령 및 약물 투여까지의 시간이라는 연속형 공변량에 대해 보정된 해당 95% CI와 위험비(RR)를 일차 분석으로 계산했다. 투여 정책을 사용해 병발성 사례를 처리했다. 결측 자료는 3가지 단계가 포함된 다중 대체 (MI) 접근법을 이용해 대체되었다.

- 테넥테플라제와 알테플라제 간의 비열등성은 제90일에 mRS 0-1인 환자의 비율에 있어 위험비(RR)에 대한 관련 신뢰 구간(CI)이 사전 정의된 구역인 (0.937, +∞) 내에 포함될 경우 선언되었다. 비열등성이 입증된 후, 테넥테플라제와 알테플라제 간의 우월성은 제90일에 mRS 0-1인 환자 비율에서 RR에 대한 관련 CI가 사전 정의된 구역인 (1, +∞) 내에 포함될 경우 전체 제1종 오류 통제 하에 계층적 방식으로 선언된다.

6) 유효성 결과

<일차 유효성 평가변수>

- 전체 테넥테플라제군 환자 732명 중 532명(72.7%) 그리고 알테플라제군 환자 733명 중 515명 (70.3%)이 제90일에 긍정적인 결과 (mRS 0-1)를 보였다 (보정된 RR=1.0278, 95% CI: 0.9678, 1.0915). RR의 95% CI 하한은 비열등성 한계 0.937을 초과하는 0.9678이었으므로, 이는 테넥테플라제가 알테플라제 대비 비열등했음을 나타낸다. 보정된 RR의 95% CI 하한은 1을 초과하지 않았으며, 우월성 검정에 대한 귀무 가설을 기각하지 못했다. 일차 평가변수의 민감도 및 보충 분석을 통해 얻은 결과는 일차 분석을 통해 얻은 결과와 일치했으며 이는 유효성 결과가 충분히 강력했음을 나타낸다.

Table 11: 3 Risk ratio for mRS 0-1 at day 90 – FAS (MI)

		Number of mRS 0-1		95% CI[1]	Comparison vs Alteplase[2]		
Treatment	N	outcomes	Proportion (%)	(Lower, Upper)	Risk Ratio	95% CI (Lower[3], Upper)	p[4]
Alteplase	733	515	70.3	(66.9, 73.5)			
Tenecteplase	732	532	72.7	(69.3, 75.8)	1.0278	(0.9678 1.0915)	0.3713

[1] MI-Wilson CI
[2] Modified Poisson regression model was used, including treatment as the main effect and baseline NHISS, age and time to drug administration since onset of stroke symptoms as continuous covariates.
[3] The pre-specified non-inferiority margin for risk ratio was 0.937.
[4] p-value was for superiority testing.

- 민감도 분석

· 일차 평가변수의 민감도 및 보충 분석을 통해 얻은 결과는 일차 분석을 통해 얻은 결과와 일치했으며 이는 유효성 결과가 충분히 강력했음을 나타낸다.

· 일차 평가변수의 결측 자료를 처리하기 위해 LOCF를 활용한 민감도 분석은 수정된 포아송 회귀 모델을 이용해 FAS에 대해 수행되었다. 전체 테넥테플라제군 환자 732명 중 519명(70.9%) 그리고 알테플라제군 환자 733명 중 507명 (69.2%)이 mRS 0-1을 달성했다 (보정된 RR=1.0194, 95% CI: 0.9582, 1.0844, 명목 p=0.5432).

· 치료만을 포함하여 로그 이항 회귀 모델을 활용한 민감도 분석은 FAS (OC)에 대해 수행되었다. 전체 테넥테플라제군 환자 704명 중 515명(73.2%) 그리고 알테플라제군 환자 716명 중 504명 (70.4%)이 mRS 0-1을 달성했다 (보정된 RR=1.0392, 95% CI: 0.9736, 1.1093; 명목 p=0.2477).

· 수정된 포아송 회귀 모델을 활용한 민감도 분석은 FAS (OC)에 대해 수행되었다. 전체 테넥테플라제군 환자 704명 중 515명(73.2%) 그리고 알테플라제군 환자 716명 중 504명 (70.4%)이 mRS 0-1을 달성했다 (보정된 RR=1.0330, 95% CI: 0.9731, 1.0966; 명목 p=0.2866).

Table 11: 4 Risk ratio for mRS 0-1 at day 90 – FAS

Treatment	N	Number of mRS 0-1 outcomes	Proportion (%)	95% CI[1] (Lower, Upper)	Comparison vs Alteplase Risk Ratio	95% CI (Lower[2], Upper)	p[3]
Imputation approaches: LOCF (adjusted)[4]							
Alteplase	733	507	69.2	(65.8, 72.5)			
Tenecteplase	732	519	70.9	(67.6, 74.2)	1.0194	(0.9582, 1.0844)	0.5432
Imputation approaches: OC (unadjusted)[5]							
Alteplase	716	504	70.4	(67.0, 73.7)			
Tenecteplase	704	515	73.2	(69.9, 76.4)	1.0392	(0.9736, 1.1093)	0.2477
Imputation approaches: OC (adjusted)[4]							
Alteplase	716	504	70.4	(67.0, 73.7)			
Tenecteplase	704	515	73.2	(69.9, 76.4)	1.0330	(0.9731, 1.0966)	0.2866

[1] Wald type CI
[2] The pre-specified non-inferiority margin for risk ratio was 0.937.
[3] p-value was for superiority testing.
[4] Modified Poisson regression model was used, including treatment as the main effect and baseline NHISS, age and time to drug administration since onset of stroke symptoms as continuous covariates.
[5] Log-binomial regression model was used only including treatment as the main effect.

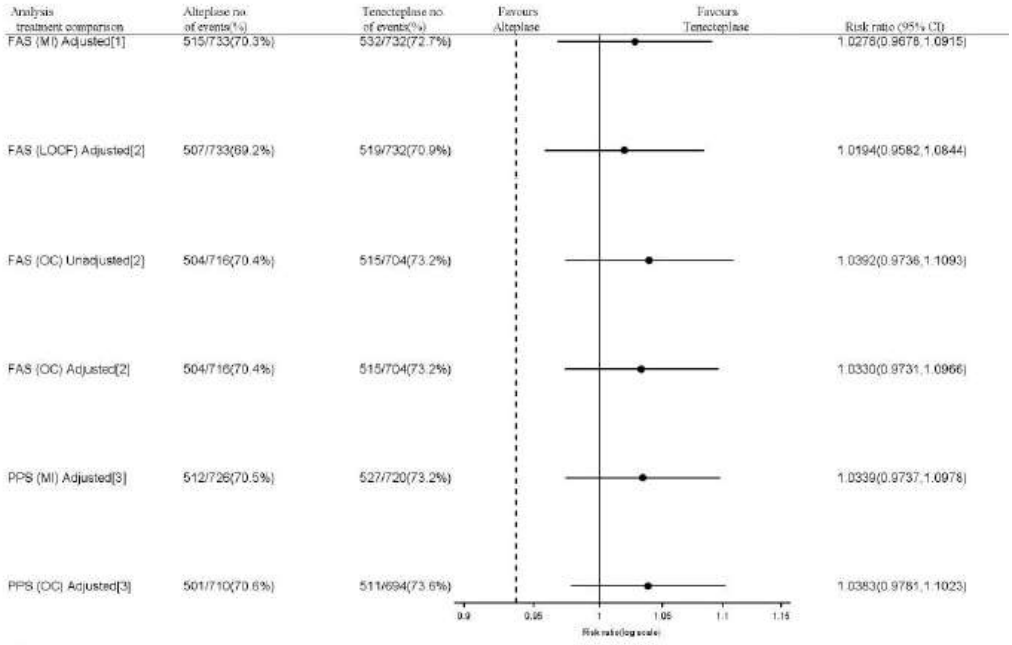


Figure 11: 1 Forest plot for primary analysis, sensitivity analyses and supplementary analyses of the primary endpoint

- 하위군 분석

· 하위군 분석은 베이스라인에 NIHSS 층 (<6; 6-15; >15), 연령층 (≤ 80; >80), 약물 투여까지의 시간 (≤ 3시간; >3시간), 성별 (남성; 여성), 베이스라인에 NIHSS (<4; ≥ 4), 심방 세동 (있음; 없음), 당뇨병 (있음; 없음) 및 수행된 혈전 제거술 (있음; 없음)을 포함하는 하위군에 대해 수행되었다. 결과는 거의 모든 사전 명시된 하위군에서, RR의 점 추정치가 1을 초과했음을 보여주었으며, 이는 투여 효과가 일관되게 테넥테플라제에 유리했음을 나타냈다.

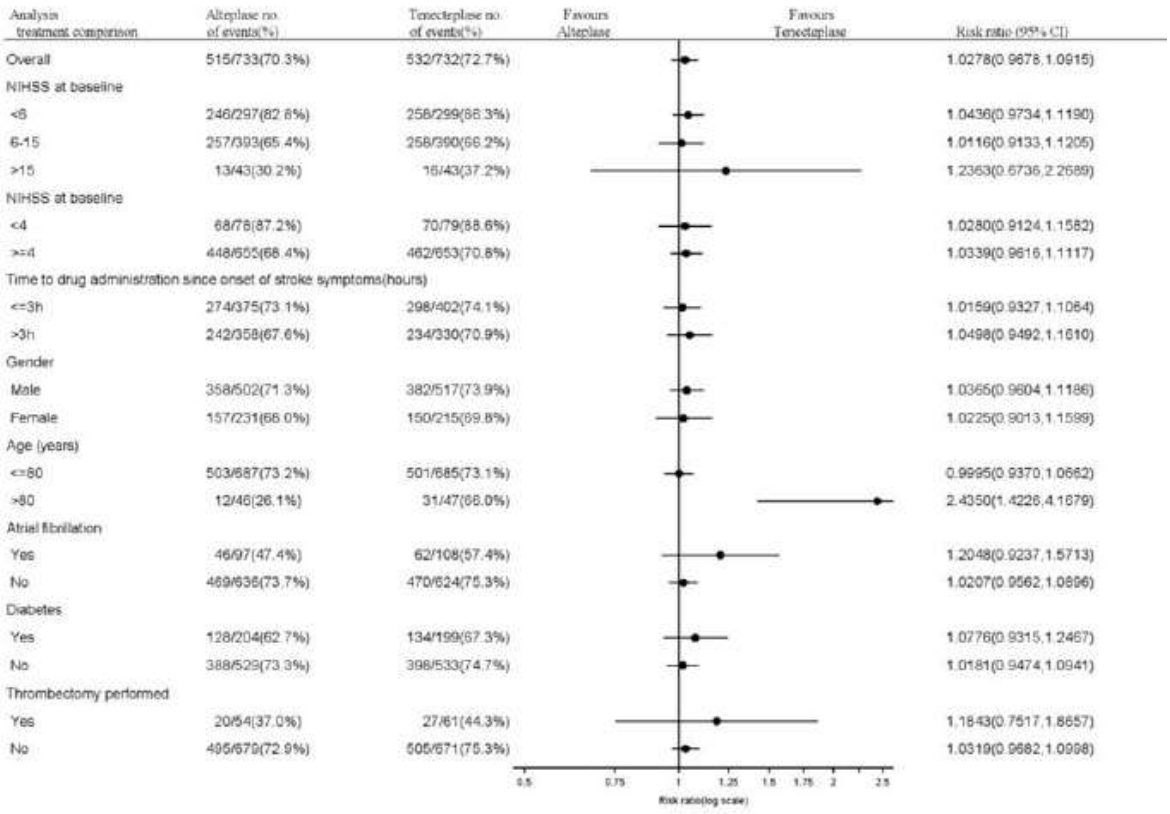


Figure 11: 3 Forest plot for subgroup analysis of the primary endpoint – FAS (MI)

- 일차평가변수 보충 분석

· iPD의 영향을 평가하기 위해, 일차 분석과 동일한 통계 모델을 이용해 PPS (MI)에 대하여 보충 분석이 수행되었다. 전체 테넥테플라제군 환자 720명 중 527명(73.2%) 그리고 알테플라제군 환자 726명 중 512명 (70.5%)이 제90일에 mRS 0-1을 달성했다 (RR=1.0339, 95% CI: 0.9737, 1.0978, 명목 p=0.2763).

Table 11: 5 Risk ratio for mRS 0-1 at day 90 – PPS (MI)

		Number of mRS 0-1		95% CI[1]	Comparison vs Alteplase[2]		
						95% CI	
Treatment	N	outcomes	Proportion (%)	(Lower, Upper)	Risk Ratio	(Lower[3], Upper)	p[4]
Alteplase	726	512	70.5	(67.0, 73.7)			
Tenecteplase	720	527	73.2	(69.9, 76.4)	1.0339	(0.9737, 1.0978)	0.2763

[1] MI-Wilson CI
[2] Modified Poisson regression model was used, including treatment as the main effect and baseline NHISS, age and time to drug administration since onset of stroke symptoms as continuous covariates.
[3] The pre-specified non-inferiority margin for risk ratio was 0.937.
[4] p-value was for superiority testing.

· 또 다른 보충 분석은 iPD의 영향을 평가하기 위해 OC 접근법을 이용해 PPS에 대해 수행되었다. 전체 테넥테플라제군 환자 694명 중 511명(73.6%) 그리고 알테플라제군 환자 710명 중 501명 (70.6%)이 mRS 0-1을 달성했다 (RR=1.0383, 95% CI 0.9781, 1.1023, 명목 p=0.2177).

Table 11: 6 Risk ratio for mRS 0-1 at day 90 – PPS (OC)

		Number of mRS 0-1		95% CI[1]	Comparison vs Alteplase[2]		
						95% CI	
Treatment	N	outcomes	Proportion (%)	(Lower, Upper)	Risk Ratio	(Lower[3], Upper)	P[4]
Alteplase	710	501	70.6	(67.2, 73.9)			
Tenecteplase	694	511	73.6	(70.4, 76.9)	1.0383	(0.9781, 1.1023)	0.2177

[1] Wald type CI
[2] Modified Poisson regression model including treatment as the main effect and baseline NHISS, age and time to drug administration since onset of stroke symptoms as continuous covariates.
[3] The pre-specified non-inferiority margin for risk ratio was 0.937.
[4] p-value was for superiority testing.

· 두 투여군 간 한계 위험 차이를 추정하기 위해 FAS에 대하여 로지스틱 회귀 모델을 활용한 보충 분석을 수행했다. 전체 테넥테플라제군 환자 732명 중 532명(72.7%) 그리고 알테플라제군 환자 733명 중 515명 (70.3%)이 mRS 0-1을 달성했다 (위험 차이=2.12, 95% CI -2.17, 6.40, 명목 p=0.3326).

Table 11: 7 Risk difference for mRS 0-1 at day 90 – FAS (MI)

					Comparison vs Alteplase[2]		
Treatment	N	Number of mRS 0-1 outcomes	Proportion (%)	95% CI[1] (Lower, Upper)	Risk difference	95% CI[3] (Lower, Upper)	P[4]
Alteplase	733	515	70.3	(66.9, 73.5)			
Tenecteplase	732	532	72.7	(69.3, 75.8)	2.12	(-2.17, 6.40)	0.3326

[1] MI-Wilson CI
[2] Logistic regression model for calculating average marginal effects between two treatment groups including treatment as categorical fixed effects and baseline NHISS, age and time to drug administration since onset of stroke symptoms as continuous covariates.
[3] Delta method
[4] p-value was for superiority testing.

<이차 유효성 평가변수>

- 24시간에 주요 신경학적 개선

· 전체 테넥테플라제군 환자 711명 중 341명 (48.0%)이 NIHSS 점수 0 또는 베이스라인 대비 24시간에 4점 이상의 개선을 달성했으며, 이는 알테플라제군 환자 716명 중 322명(45.0%)보다 수적으로 더 높았다 (RR=1.0671, 95% CI 0.9573, 1.1895, 명목 p=0.2412)

Table 11: 8 Risk ratio for major neurological improvement – FAS (OC)

					Comparison vs Alteplase[2]		
Treatment	N	n	Proportion (%)	95% CI[1] (Lower, Upper)	Risk Ratio	95% CI (Lower, Upper)	p[3]
Alteplase	716	322	45.0	(41.3, 48.6)			
Tenecteplase	711	341	48.0	(44.3, 51.6)	1.0671	(0.9573, 1.1895)	0.2412

[1] Wald type CI
[2] Log-binomial regression model was used, including treatment as the main effect and baseline NHISS, age and time to drug administration since onset of stroke symptoms as covariates.
[3] p-value was for superiority testing.

- 제90일에 mRS 점수 0-2

· 전체 테넥테플라제군 환자 732명 중 592명(80.9%) 그리고 알테플라제군 환자 733명 중 586명(79.9%)이 제90일에 mRS 점수 0-2를 달성했다 (RR=1.0078, 95% CI 0.9614, 1.0564, 명목 p=0.7480).

Table 11: 9 Risk ratio for mRS score of 0-2 at day 90 – FAS (MI)

					Comparison vs Alteplase[2]		
Treatment	N	n	Proportion (%)	95% CI[1] (Lower, Upper)	Risk Ratio	95% CI (Lower, Upper)	p[3]
Alteplase	733	586	79.9	(76.9, 82.7)			
Tenecteplase	732	592	80.9	(77.8, 83.6)	1.0078	(0.9614, 1.0564)	0.7480

[1] MI-Wilson CI
[2] Modified Poisson regression model was used, including treatment as the main effect and baseline NHISS, age and time to drug administration since onset of stroke symptoms as continuous covariates.
[3] p-value was for superiority testing.

- 제90일에 NIHSS 점수의 베이스라인 대비 변화

· 제90일에 NIHSS 점수의 베이스라인 대비 보정된 평균 (SE) 변화는 테넥테플라제군에서 -3.47 (0.34) 그리고 알테플라제군에서 -3.02 (0.34)였다 (표 15). 제90일에 NIHSS 점수의 베이스라인 대비 변화에서 테넥테플라제군의 알테플라제군 대비 보정된 평균 (SE) 차이는 -0.45였다 (0.48; 95% CI -1.40, 0.50, 명목 p=0.3511).

Table 11: 10 NIHSS score change from baseline MMRM results at day 90 – FAS (OC)

	Alteplase	Tenecteplase
Number of patients in analysis set (N)	733	732
Number of analysed patients (N)	733	732
NIHSS score at baseline, mean (SE)	7.26 (0.15)	7.23 (0.15)
NIHSS score at day 90, mean (SE)		
Value at visit		
Mean (SE)	4.21 (0.40)	3.41 (0.36)
Adjusted mean (SE)[1]	4.12 (0.34)	3.67 (0.34)
Change from baseline		
Mean (SE)	-3.02 (0.37)	-3.70 (0.34)
Adjusted mean (SE)[1]	-3.02 (0.34)	-3.47 (0.34)
Comparison vs. Alteplase		
Adjusted mean (SE)[1]		-0.45 (0.48)
95% CI		(-1.40, 0.50)
p-value		0.3511

[1] Model includes baseline NIHSS (p<0.0001), age (p=0.0022) and time to administration since onset of stroke symptoms (p=0.0004) as linear covariates and treatment (p=0.5109) as fixed effects, treatment by visit interaction (p=0.7400) and baseline NIHSS by visit interaction (p=0.1506).

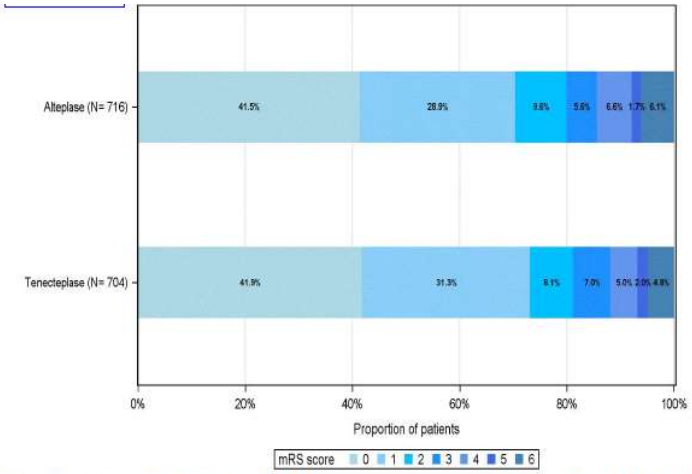
- 제90일에 mRS 분포

· mRS는 6점 장애 척도로, 제90일에 mRS 점수 분포는 표 11.11에 요약되어 있다. 추가 분석 결과 테넥테플라제와 알테플라제군 간에 순차적 mRS를 비교하는 오즈비에 대한 점 추정치는 1.0418 (명목 p=0.4806)로 나타났으며, 이는 테넥테플라제 투여 시 알테플라제보다 1.04배 더 나은 mRS 점수를 얻을 가능성을 나타낸다. 제90일에 mRS 분포는 그림 6에 제시되어 있다. "우수한" 결과의 각 대체 정의에 대한 테넥테플라제 및 알테플라제 투여 시 우수한 뇌졸중 결과의 오즈비는 그림 11.4에 제시되어 있다.

Table 11: 11 Distribution of mRS at day 90 – FAS (OC)

	Alteplase	Tenecteplase
Number of patients, N (%)	733 (100%)	732 (100%)
mRS score at day 90, N (%)		
0	297 (40.5%)	295 (40.3%)
1	207 (28.2%)	220 (30.1%)
2	69 (9.4%)	57 (7.8%)
3	40 (5.5%)	49 (6.7%)
4	47 (6.4%)	35 (4.8%)
5	12 (1.6%)	14 (1.9%)
6	44 (6.0%)	34 (4.6%)
Missing	17 (2.3%)	28 (3.8%)
Comparison vs. Alteplase[1]		
Odds ratio		1.0418
p value		0.4806

[1] Assumption–free ordinal analysis was used.



The denominator excluded patients with missing mRS score at day90 when calculating the proportions for each mRS score.

Figure 11: 4 Distribution of mRS at day 90 – FAS (OC)

- 제90일에 바델 지수 점수 ≥95

· 전체 테넥테플라제군 환자 699명 중 529명(75.7%) 그리고 알테플라제군 환자 708명 중 523명 (73.9%)이 제90일에 바델 지수 점수 ≥95를 달성했다 (RR=1.0189, 95% CI: 0.9635, 1.0774, 명목 p=0.5116).

Table 11: 12 Risk ratio for Barthel Index score ≥95 at day 90 – FAS (OC)

					Comparison vs Alteplase[2]		
				95% CI[1]		95% CI	
Treatment	N	n	Proportion (%)	(Lower, Upper)	Risk Ratio	(Lower, Upper)	p[3]
Alteplase	708	523	73.9	(70.6, 77.1)			
Tenecteplase	699	529	75.7	(72.5 78.9)	1.0189	(0.9635, 1.0774)	0.5116

[1] Wald type CI
[2] Modified Poisson regression model was used, including treatment as the main effect and baseline NHISS, age and time to drug administration since onset of stroke symptoms as covariates.
[3] p-value was for superiority testing.

- 추가 평가변수

· 모든 추가 유효성 평가변수는 탐색적 방식으로 제시되어 있다. 바델 지수 점수 ≥85 (제90일에), 글라스고우 결과 척도 점수 1 (제90일에), NIHSS의 베이스라인 대비 8점 개선 또는 0-1 (제30일에), NIHSS 점수(2시간, 24시간, 제8일 및 제30일에), mRS 점수 0 또는 1 (제30일에), mRS 점수 0-2 (제30일에), 바델 지수 점수 ≥95 (제30일에), 그리고 NIHSS의 베이스라인 대비 4점 개선 또는 0-1 (제8일에)에서 테넥테플라제와 알테플라제 간에 관찰된 차이는 없었다.

7) 안전성 결과

- 노출

· 테넥테플라제는 단회 정맥 내 볼루스 0.25 mg/kg (최대 25 mg)으로 투여되었다. 투여된 평균 (SD) 실제 용량은 0.251 (0.012) mg/kg이었다. 알테플라제는 전체 단회 용량 0.9 mg/kg (최대 90 mg)으로 투여되었으며, 이는 1-2분에 걸쳐 전체 용량의 10%를 볼루스 주사한 후 임상시험 계획서에 따라 60분 주입을 진행했다. 평균 (SD) 투여 기간은 59.9 (6.1)분이었으며, 투여된 평균 실제 용량은 알테플라제군에서 0.895 (0.047) mg/kg이었다.

- 이상사례

· 이상사례 개요

AE를 보고한 환자 비율은 투여군 간에 비슷했다 (테넥테플라제 543명 (74.2%), 알테플라제 548명 (74.5%)). 중증 AE, SAE 및 시험자가 정의한 약물 관련 AE에 대한 환자 비율 또한 투여군 간에 비슷했다.

테넥테플라제군에서 SAE는 치명적인 사례를 경험한 24명(3.3%)을 포함한 116명 (15.8%)에서 보고되었으며, 반면 알테플라제군에서 SAE는 치명적인 사례를 경험한 22명 (3.0%)을 포함한 115명 (15.6%)에서 보고되었다. 약물 관련 생명을 위협한 SAE는 테넥테플라제군 환자 732명 중 9명 그리고 알테플라제군 환자 736명 중 8명에서 보고되었으며, PT 수준에서 가장 많이 보고되는 사례는 뇌 출혈, 기저핵 출혈 및 출혈성 변형 뇌졸중이었다.

Table 12: 1 Adverse event overall summary – SS (on-treatment period)

Category of AEs	Alteplase N (%)	Tenecteplase N (%)	Total N (%)
Number of patients	736 (100.0)	732 (100.0)	1468 (100.0)
Patients with any AEs	548 (74.5)	543 (74.2)	1091 (74.3)
Patients with severe AEs	56 (7.6)	54 (7.4)	110 (7.5)
Patients with investigator defined drug-related AEs	198 (26.9)	190 (26.0)	388 (26.4)
Patients with AEs leading to discontinuation of study medication	8 (1.1)	0	8 (0.5)
Patients with SAEs	115 (15.6)	116 (15.8)	231 (15.7)
Resulting in death	22 (3.0)	24 (3.3)	46 (3.1)
Immediately life threatening	17 (2.3)	22 (3.0)	39 (2.7)
Persistent or significant disability/incapacity	1 (0.1)	4 (0.5)	5 (0.3)
Required/prolonged hospitalisation	21 (2.9)	22 (3.0)	43 (2.9)
Congenital anomaly/birth defect	0	0	0
Other comparable medical criteria	97 (13.2)	101 (13.8)	198 (13.5)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	6 (0.8)	0	6 (0.4)

A patient may have SAE(s) with multiple seriousness criteria.
Percentages were calculated using the number of patients as the denominator.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

- 둘 중 하나의 군에서 PT 수준으로 >5% 빈도를 보인 이상사례는 표 12.2에 제공되어 있다. SOC 수준에서 가장 흔히 보고된 AE는 각종 위장관 장애였으며 (테넥테플라제 256명 (35.0%), 알테플라제 253명 (34.4%)), 그 다음은 대사 및 영양 장애 (테넥테플라제 216명 (29.5%), 알테플라제 213명 (28.9%)), 및 임상 검사 (테넥테플라제 160명 (21.9%), 알테플라제 157명 (21.3%))였다. PT 수준에서 가장 흔히 보고된 AE는 변비였고 (테넥테플라제 131명 (17.9%), 알테플라제 123명 (16.7%)), 그 다음은 치은 출혈 (테넥테플라제 79명 (10.8%), 알테플라제 78명 (10.6%)) 및 저칼륨 혈증 (테넥테플라제 70명 (9.6%), 알테플라제 77명 (10.5%))이었다.

Table 12: 2 Patients with AEs with an incidence in PT of >5% by treatment, primary system organ classes and preferred terms – SS (on-treatment period)

SOC PT	Alteplase N (%)	Tenecteplase N (%)	Total N (%)
Number of patients	736 (100.0)	732 (100.0)	1468 (100.0)
Number of patients with at least one AE	548 (74.5)	543 (74.2)	1091 (74.3)
Gastrointestinal disorders	253 (34.4)	256 (35.0)	509 (34.7)
Constipation	123 (16.7)	131 (17.9)	254 (17.3)
Gingival bleeding	78 (10.6)	79 (10.8)	157 (10.7)
Metabolism and nutrition disorders	213 (28.9)	216 (29.5)	429 (29.2)
Hypokalaemia	77 (10.5)	70 (9.6)	147 (10.0)
Hyperhomocysteinaemia	45 (6.1)	44 (6.0)	89 (6.1)
Hypoproteinaemia	41 (5.6)	32 (4.4)	73 (5.0)
Infections and infestations	136 (18.5)	125 (17.1)	261 (17.8)
Pneumonia	71 (9.6)	60 (8.2)	131 (8.9)
Urinary tract infection	49 (6.7)	45 (6.1)	94 (6.4)
General disorders and administration site conditions	59 (8.0)	54 (7.4)	113 (7.7)
Pyrexia	43 (5.8)	33 (4.5)	76 (5.2)

Percentages were calculated using the number of patients as the denominator.
If frequencies of all the PTs presented under a specific SOC are ≤5%, then such SOCs were not included in this table.

- 이상사례의 중증도

· 투여 중 기간 동안, 대부분의 AE는 경증 (테넥테플라제 361명 (49.3%), 알테플라제 375명 (51.0%)) 또는 중등증 중증도 (테넥테플라제 128명 (17.5%), 알테플라제 117명 (15.9%))였다. 중증 AE는 테넥테플라제군 환자 54명 (7.4%) 및 알테플라제군 환자 56명 (7.6%)에서 보고되었다. PT 수준에서 가장 흔히 보고된 중증 AE는 테넥테플라제군에서 뇌 출혈, 그 다음 뇌 경색 및 폐렴이었으며, 알테플라제군에서는 뇌 경색, 그 다음 폐렴 및 뇌 탈출

이었다.

- 임상시험약과의 연관성

· 투여 중 기간 동안, 약물 관련 AE를 경험한 환자 비율은 투여군 간에 비슷했다 (테넥테플라제 190명 (26.0%), 알테플라제 198명 (26.9%)). 두 투여군 모두, 약물 관련 AE는 대부분 경증 또는 중등증이었다. PT 수준에서 가장 흔히 보고된 약물 관련 AE는 치은 출혈이었으며 (테넥테플라제 65명 (8.9%), 알테플라제 72명 (9.8%)), 그 다음은 뇌 출혈 (테넥테플라제 22명 (3.0%), 알테플라제 14명 (1.9%))이었다.

- 사망

· 사망은 테넥테플라제군 환자 732명 중 34명(4.6%) 그리고 알테플라제군 환자 736명 중 44명(6.0%)에서 보고되었으며, 사망의 주요 원인은 뇌 탈출, 뇌 경색 및 뇌 출혈과 같이 두 투여군 모두에서 유사했다.

- 중대한 이상사례

· 투여 중 기간 동안, SAE 빈도는 투여군 간에 비슷했다. 흔히 보고된 SAE (둘 중 하나의 군 환자의 >1%에서 보고된 PT)는 표 12.12에 요약되어 있다. SOC 수준에서 가장 흔히 보고된 SAE는 두 군 모두 각종 신경계 장애였으며, PT 수준에서는 뇌출혈이었고 (테넥테플라제 25명 (3.4%) vs. 알테플라제 21명 (2.9%)), 그 다음은 뇌경색 (16명 (2.2%) vs. 14명 (1.9%)) 및 출혈성 변형 뇌졸중 (10명 (1.4%) vs. 16명 (2.2%))이었다.

· 시험자에 의해 평가된 약물 관련 SAE 빈도에서 두 투여군 간에 관련된 차이는 관찰되지 않았다 (테넥테플라제 50명 (6.8%), 알테플라제 49명 (6.7%)). PT 수준에서 가장 흔히 보고된 약물 관련 SAE는 두 군 모두 뇌 출혈이었다. 약물 관련 치명적인 SAE를 경험한 환자 14명 중, 테넥테플라제 및 알테플라제군에서 각각 6명 및 8명의 환자가 보고되었다. 대부분의 기타 SAE는 후유증을 동반하거나 동반하지 않고 회복/해결되었다.

Table 12: 12 Frequency of patients with SAEs (frequency >1%) in either treatment group, on the PT level - SS (on-treatment period)

SOC PT	Alteplase N (%)	Tenecteplase N (%)	Total N (%)
Number of patients	736 (100.0)	732 (100.0)	1468 (100.0)
Number of patients with at least one SAE	115 (15.6)	116 (15.8)	231 (15.7)
Nervous system disorders	89 (12.1)	87 (11.9)	176 (12.0)
Cerebral haemorrhage	21 (2.9)	25 (3.4)	46 (3.1)
Cerebral infarction	14 (1.9)	16 (2.2)	30 (2.0)
Haemorrhagic transformation stroke	16 (2.2)	10 (1.4)	26 (1.8)
Haemorrhage intracranial	7 (1.0)	5 (0.7)	12 (0.8)
Haemorrhagic cerebral infarction	7 (1.0)	3 (0.4)	10 (0.7)
Vascular disorders	17 (2.3)	12 (1.6)	29 (2.0)
Deep vein thrombosis	13 (1.8)	8 (1.1)	21 (1.4)
Cardiac disorders	13 (1.8)	13 (1.8)	26 (1.8)
Cardiac failure	8 (1.1)	8 (1.1)	16 (1.1)
Infections and infestations	15 (2.0)	11 (1.5)	26 (1.8)
Pneumonia	7 (1.0)	7 (1.0)	14 (1.0)
Injury, poisoning and procedural complications	9 (1.2)	9 (1.2)	18 (1.2)
Brain herniation	8 (1.1)	7 (1.0)	15 (1.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (0.5)	10 (1.4)	14 (1.0)
Respiratory failure	3 (0.4)	7 (1.0)	10 (0.7)
Number of patients With investigator-defined drug-related SAEs	49 (6.7)	50 (6.8)	99 (6.7)

Percentages were calculated using the number of patients as the denominator.

- 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

· 테넥테플라제는 단회 정맥 내 볼루스 0.25 mg/kg (최대 25 mg)으로 투여되었으므로, 테넥테플라제군에서 시험약 중단을 초래한 AE를 보고한 테넥테플라제군 환자는 없었다.

· 알테플라제군에서 시험약 중단을 초래한 AE를 경험한 환자는 8명 (1.1%)이었다. 즉, PT 위장관 출혈, 치은 출혈, 혀 출혈, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장, 뇌간 출혈, 출혈성 변형 뇌졸중, 두통, 및 비출혈 (각각 환

자 1명에서 발생함).

- 신체검사 및 활력징후

· 전체 기간 동안 두 투여군 모두에서 보고된 실험실 이상과 관련된 약물 관련 AE는 적었으며 (테넥테플라제 36명 (4.9%); 알테플라제 51명 (6.9%)), 이러한 사례 대부분에 대한 결과는 회복됨/해결됨이었다. 시험기간 내내 Hy의 법칙에 대한 기준을 충족하는 간 가례를 보고한 환자는 없었다.

· 두 투여군 환자에서 시험기간 내내 활력징후(혈압, 맥박 수, 호흡 수, 체온)에서 베이스라인 대비 유의한 이동은 관찰되지 않았다.

- 투여 중 기간 동안 ECASS Ⅲ 정의에 따른 sICH(증상성 두개내 출혈)

· ECASS Ⅲ 정의에 따른 sICH 발생에 관한 투여군 간 비교는 SS에 대하여 Suissa-Shuster 검정을 이용해 수행되었다. 투여 중 기간 동안, ECASS Ⅲ 정의에 따른 판정된 sICH 사례 빈도는 두 투여군 간에 비슷했으며 각각 9명 (1.2%)이었다 (RR 1.005, 95% CI 0.370, 2.701, 명목 p=1.000). 모든 판정된 sICH 사례는 시험자에 의해 보고된 두개내 출혈 사례로 평가되었으며 약물 볼루스 투여 시작으로부터 36시간 이내에 보고되었다. 이러한 sICH 사례는 투여 중 기간 동안 테넥테플라제 및 알테플라제군에서 각각 3명 (0.4%) 및 5명 (0.7%)의 사망을 초래했다.

Table 12: 3 Frequency of patients with occurrence of adjudicated sICH event per EACSS III definition by EAC – SS (on-treatment period)

					Tenecteplase vs Alteplase[3]		
				95% CI[1]		95% CI[2]	
Treatment	N	n	Frequency (%)	(Lower, Upper)	Risk Ratio	(Lower, Upper)	p
Alteplase	736	9	1.2	0.6, 2.3			
Tenecteplase	732	9	1.2	0.6, 2.3	1.005	0.370, 2.701	1.000

[1] Wilson method
[2] Chan and Zhang method
[3] Suissa-Shuster test

Table 12: 4 Number of patients with adjudicated sICH events by EAC – SS (on treatment period)

	Alteplase N (%)	Tenecteplase N (%)
Number of patients	736 (100.0)	732 (100.0)
Patients with sICH per ECASS III		
0-36h	9 (1.2)	9 (1.2)
0-7d	9 (1.2)	9 (1.2)
Patients with sICH per ECASS III leading to death	5 (0.7)	3 (0.4)

Same event could be adjudicated as sICH per different definitions.

- 90일 사망률

· 제90일까지 사망한 환자 비율은 테넥테플라제군에서 알테플라제군에 비해 수적으로 더 적었다(34/732명(4.6%) vs. 43/736명(5.8%), RR=0.795, 95% CI 0.513, 1.232, 명목 p=0.303). 이들 중 테넥테플라제군에서 14명(1.9%)은 투여 중 기간 동안 제0-7일 이내에 사망했고 10명(1.4%)은 제8-30일 이내에, 그리고 10명(1.4%)은 제31-90일 이내에 사망했으며 이와 유사하게 알테플라제군에서 12명(1.6%)은 제0-7일 이내에 사망했고 22명(3.0%)은 제8-30일 이내에, 그리고 9명(1.2%)은 제31-90일 이내에 사망했다. 제90일까지 사망까지의 시간에 대한 로그 순위 검정과 사망까지의 시간에 대한 해당 카플란 마이어 그림은 각각 표 15.3.1.4: 3 및 그림 15.3.1.4: 3]에 제공되어 있다. 사망의 주요 원인은 뇌 탈출, 뇌 경색 및 뇌 출혈과 같이 두 투여군 모두에서 유사했으며, 이는 두 치료 모두에서 잘 규명된 출혈 위험을 대표하거나 기저 질환과 관련이 있을 수 있다.

· 보고된 모든 치명적인 AE 중에서, 약물 관련 치명적인 AE는 테넥테플라제군 환자 732명 중 6명 그리고 알테플라제군 환자 736명 중 8명에서 보고되었다. 사망의 주요 원인은 두 투여군 모두 뇌 출혈이었다 (테넥테플라제군 환자 732명 중 4명 그리고 알테플라제군 환자 736명 중 2명).

· 제90일을 초과하여 사망 1건이 보고되었으며 (#1156058027은 호흡 부전 AE로 인해 제92일에 사망함), 이는 90일 사망률에 대한 두 군 간의 분석에 포함되지 않았다.

Table 12: 5 Proportion of patients who died by day 90 – SS

					Tenecteplase vs Alteplase[3]		
				95% CI[1]		95% CI[2]	
Treatment	N	n	Frequency (%)	(Lower, Upper)	Risk Ratio	(Lower, Upper)	p
Alteplase	736	43	5.8	4.4, 7.8			
Tenecteplase	732	34	4.6	3.3, 6.4	0.795	0.513, 1.232	0.303

[1] Wilson method
[2] Wald method
[3] X^2 test

Table 12: 6 Frequency of death until day 7, day 30, day 90 and over day 90 by treatment - SS

	Alteplase N (%)	Tenecteplase N (%)
Number of patients	736 (100.0)	732 (100.0)
Number of patients who died	44 (6.0)	34 (4.6)
Day 0-7	12 (1.6)	14 (1.9)
Day 8-30	22 (3.0)	10 (1.4)
Day 31-90	9 (1.2)	10 (1.4)
Day >90	1 (0.1)	0

- 제90일에 mRS 점수 5 또는 6

· 제90일에 mRS 점수 5 (중증 장애) 또는 6 (사망)은 안전성 평가변수 중 하나였다. 제90일에 mRS가 5점 또는 6점인 환자 비율은 테넥테플라제군에서 알테플라제군에 비해 수적으로 더 적게 관찰되었다 (50/732명 (6.8%) vs. 57/733명 (7.8%), RR=0.9215, 95% CI 0.6578, 1.2908, 명목 p=0.6345).

Table 12: 7 Risk ratio for mRS score of 5 or 6 at day 90 – FAS (MI)

					Tenecteplase vs Alteplase[2]		
		Number of mRS 5-6		95% CI[1]		95% CI	
Treatment	N	outcomes	Frequency (%)	(Lower, Upper)	Risk Ratio	(Lower, Upper)	p[3]
Alteplase	733	57	7.8	6.1, 10.0			
Tenecteplase	732	50	6.8	5.2, 9.0	0.9215	0.6578, 1.2908	0.6345

[1] MI-Wilson CI
[2] Modified Poisson was used including treatment as the main effect and baseline NHISS, age and time to drug administration since onset of stroke symptoms as continuous covariates.
[3] p-value was for superiority testing.

- 추가 안전성 평가변수 :

· 투여 중 기간 동안 SITS-MOST 정의에 따른 sICH의 발생

투여 중 기간 동안 SITS-MOST 정의에 따른 판정된 sICH 사례의 빈도는 두 투여군 간에 비슷했으며 테넥테플라제군 환자는 10명(1.4%) 및 알테플라제군 환자는 8명 (1.1%)이었다(RR 1.257, 95% CI 0.478, 3.364, 명목 p=0.686). SITS-MOST 정의에 따라 사망을 초래한 sICH는 테넥테플라제 및 알테플라제군에서 각각 3명 (0.4%) 및 5명 (0.7%)에서 발생했다.

· 투여 중 기간 동안 ECASS II 정의에 따른 sICH의 발생

투여 중 기간 동안 ECASS II 정의에 따른 판정된 sICH 사례의 빈도는 두 투여군 간에 비슷했으며 테넥테플라제군 환자는 19명 (2.6%) 및 알테플라제군 환자는 22명 (3.0%)이었다 (RR 0.868, 95% CI 0.460, 1.622, 명목 p=0.686). 사망을 초래한ECASS II 정의에 따른 sICH는 테넥테플라제군 환자 5명 (0.7%) 및 알테플라제군 환자 8명 (1.1%)에서 발생했다. 총 3명의 환자는 볼루스 시작 후 36시간 이후에 ECASS II 정의에 따른 sICH를 경험했다 (테넥테플라제 1명, 알테플라제 2명).

Table 12: 8 Frequency of patients with occurrence of adjudicated sICH event by EAC – SS (on-treatment period)

					Tenecteplase vs Alteplase[3]		
				95% CI[1]		95% CI[2]	
Treatment	N	n	Frequency (%)	(Lower, Upper)	Risk Ratio	(Lower, Upper)	p
SITS-MOST definition							
Alteplase	736	8	1.1	0.6, 2.1			
Tenecteplase	732	10	1.4	0.7, 2.5	1.257	0.478, 3.364	0.686
ECASS II definition							
Alteplase	736	22	3.0	2.0, 4.5			
Tenecteplase	732	19	2.6	1.7, 4.0	0.868	0.460, 1.622	0.686

[1] Wilson method
[2] Chan and Zhang method
[3] Suissa-Shuster test

Table 12: 9 Number of patients with adjudicated sICH events by EAC – SS (on treatment period)

	Alteplase N (%)	Tenecteplase N (%)
Number of patients	736 (100.0)	732 (100.0)
Patients with sICH per SITS-MOST		
0-36h	8 (1.1)	10 (1.4)
0-7d	8 (1.1)	10 (1.4)
Patients with sICH per SITS-MOST leading to death	5 (0.7)	3 (0.4)
Patients with sICH per ECASS II		
0-36h	20 (2.7)	18 (2.5)
0-7d	22 (3.0)	19 (2.6)
Patients with sICH per ECASS II leading to death	8 (1.1)	5 (0.7)

Same event could be adjudicated as sICH per different definitions.

- 영상검사상 두개내 출혈

· 전체 테넥테플라제군 환자 59명 (8.1%) 및 알테플라제군 환자 63명 (8.6%)은 뇌 영상검사를 통해 확인된 두개내 출혈을 보고했다. 이들 중, 실질 출혈 2형 (PH2)은 테넥테플라제군 환자 13명 (1.8%) 및 알테플라제군 환자 12명 (1.6%)에서 발생했다 (RR= 1.089, 95% CI 0.478, 2.624, 명목 p= 0.891).

Table 12: 10 Proportion of patients with intracranial haemorrhage confirmed by cerebral imaging - on treatment period - SS

	Alteplase		Tenecteplase	
	N (%)	95% CI[1]	N (%)	95% CI[1]
Number of patients	736 (100.0)		732 (100.0)	
Patients with ICH by cerebral imaging[4]	63 (8.6)	(6.7, 10.8)	59 (8.1)	(6.3, 10.3)
Hemorrhagic infarction type 1 (HI1)	40 (5.4)	(4.0, 7.3)	33 (4.5)	(3.2, 6.3)
Hemorrhagic infarction type 2 (HI2)	7 (1.0)	(0.5, 2.0)	11 (1.5)	(0.8, 2.7)
Parenchymal hemorrhage type 1 (PH1)	5 (0.7)	(0.3, 1.6)	9 (1.2)	(0.6, 2.3)
Parenchymal hemorrhage type 2 (PH2)	12 (1.6)	(0.9, 2.8)	13 (1.8)	(1.0, 3.0)
Missing	2 (0.3)		1 (0.1)	
Comparison vs. Alteplase[2] for PH2				
Risk ratio			1.089	
95% CI[3]			(0.478, 2.624)	
p value			0.891	

[1] Wilson method
[2] Suissa-Shuster test
[3] Chan and Zhang method
[4] Patients might have several cerebral imaging recorded in different visits with different results.

· 영상검사를 이용해 시험자에 의해 규명된 모든 두개 내 출혈 사례는 AE로 보고되어야 했으므로, 뇌 영상검사를 통해 두개 내 출혈이 확인된 환자 수는 시험자가 보고한 두개 내 출혈이 있는 환자 수와 동일했다. 전체 테넥테플라제군 환자 59명 (8.1%) 그리고 알테플라제군 환자 63명 (8.6%)이 두개 내 출혈을 보고했다 (RR=0.942,

95% CI 0.661, 1.338, 명목 p=0.799). 사전 정의된 MedDRA PT에 따른 시험자가 보고한 두개 내 출혈 사례는 표 12.11에 제시되어 있다. PT 수준에서 가장 흔히 보고된 두개 내 출혈 사례는 두 군 모두 뇌 출혈이었다.

Table 12: 11 Frequency of patients with investigator reported intracranial haemorrhage events by MedDRA PT – SS (on-treatment period)

	Alteplase		Tenecteplase	
	N (%)	95% CI[1]	N (%)	95% CI[1]
Number of patients	736 (100.0)		732 (100.0)	
Patients with ICH by MedDRA PT	63 (8.6)	(6.75, 10.80)	59 (8.1)	(6.30, 10.26)
Cerebral haemorrhage	21 (2.9)		25 (3.4)	
Haemorrhagic transformation stroke	16 (2.2)		10 (1.4)	
Haemorrhage intracranial	7 (1.0)		5 (0.7)	
Basal ganglia haemorrhage	4 (0.5)		6 (0.8)	
Haemorrhagic cerebral infarction	7 (1.0)		3 (0.4)	
Subarachnoid haemorrhage	2 (0.3)		5 (0.7)	
Brain stem haemorrhage	3 (0.4)		1 (0.1)	
Cerebellar haemorrhage	2 (0.3)		1 (0.1)	
Haemorrhagic infarction	1 (0.1)		2 (0.3)	
Cerebral haematoma	1 (0.1)		1 (0.1)	
Subdural haematoma	1 (0.1)		1 (0.1)	
Thalamus haemorrhage	1 (0.1)		1 (0.1)	
Intraventricular haemorrhage	0		1 (0.1)	
Post procedural haemorrhage	0		1 (0.1)	
Tenecteplase vs. Alteplase[2]				
Risk ratio			0.942	
95% CI[3]			(0.661, 1.338)	
p value			0.799	

[1] Wilson method
[2] Suissa-Shuster test
[3] Chan and Zhang method

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- AIS 환자에서 임상적으로 테넥테플라제를 조사한 8건의 완료된, 무작위배정, 연구자 주도 임상시험 자료를 제출하였음(3상 임상시험 AcT에 대한 상세 내용은 6.5.4. 기타임상시험 참조).

연번	시험 문서 번호	시험 센터 수 /위치 시작 및 완료	디자인	투여용량	시험 목적	대상환자	치료 가능 시간	일차 평가변수 결과
1	Haley *et al.* (2010) [P10-04112]	8 개/US 2006 년 3 월-2008 년 12 월	시험은 처음에 소규모의 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 대조, 제 2B 상으로 설계되었고, 이후 제 3 상 유효성 시험으로 시험을 지속했다.	시험약 테넥테플라제 0.1/0.25/0.4 mg/kg 대조약 알테플라제 0.9 mg/kg	제 2B 상 진행할 테넥테플라제의 최적 용량을 선택한다. 테넥테플라제 vs 알테플라제 제 3 상의 추가 검정 가능성 또는 무용성에 대한 증거를 제공한다. 선정된 테넥테플라제 용량을 표준 알테플라제와 비교한다.	중증 신경학적 결함이 있는 비영상 선택적 AIS 일차 분석 시 등록된 환자 전체: 112 명 테넥테플라제 0.1 mg/kg: 31 명 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 31 명 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 19 명 알테플라제 0.9 mg/kg: 31 명	≤3 시간	시험은 제 2B 상 동안 느린 등록으로 조기에 종료되었다. 3 개월에 mRS 4-6 의 % (95%CI) 테넥테플라제 0.1 mg/kg: 22.6 (9.6, 41.1) 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 35.5 (19.2, 54.6) 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 31.6 (12.6, 56.6) 알테플라제 0.9 mg/kg: 32.3 (16.7, 51.4) 3 개월에 mRS 0-1 의 % (95%CI) 테넥테플라제 0.1 mg/kg: 45.2% (27.3, 64.0) 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 48.4% (30.2, 66.9) 테넥테플라제 0.4 mg/kg:

								36.8% (16.3, 61.6) 알테플라제 0.9 mg/kg: 41.9% (24.6, 60.9)
2	Parsons *et al.* (2012) [P12-03304]	3 개/호주 2008 년-2011 년	제 2B 상, 무작위배정, 공개, 눈가림 평가변수 평가 시험	시험약 테넥테플라제 0.1/0.25 mg/kg 대조약 알테플라제 0.9 mg/kg	표준 용량의 알테플라제를 두 가지 다른 용량의 테넥테플라제와 비교한다	CT 관류 영상검사에 따라 스크리닝된 AIS 집단 일차 분석 시 등록된 환자 전체: 75 명 테넥테플라제 0.1 mg/kg: 25 명 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 25 명 알테플라제 0.9 mg/kg: 25 명	<6 시간	이 시험은 공동 일차 평가변수가 있었으며 알테플라제에 대한 테넥테플라제 통합 용량의 우월성을 검정하도록 설계되었다. 치료 후 24 시간에 재관류된 관류 병변의 %, 평균(SD) 테넥테플라제 0.1 mg/kg: 69.3(31.2) 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 88.8(23.1) 테넥테플라제 통합: 79.3(28.8) 알테플라제 0.9 mg/kg: 55.4(38.7) 우월성에 대한 P-값: 0.004 24 시간에 임상 개선 정도 (즉, 치료 후 24 시간까지 치료 전 대비 NIHSS 점수의 변화), 평균(SD) 테넥테플라제 0.1 mg/kg: 6.3 (5.1) 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 9.6 (5.5) 테넥테플라제 통합: 8.0 (5.5) 알테플라제 0.9 mg/kg: 3.0 (6.3) 우월성에 대한 P-값: <0.001
3	ATTEST (2015) [P15-02640]	1 개/UK 2012 년 1 월 - 2013 년 9 월	단일 기관, 제 2 상, 전향적, 무작위배정, 공개, 눈가림 평가변수 평가 시험	시험약 테넥테플라제 0.25mg/kg 대조약 알테플라제 0.9 mg/kg	첨단 신경영상검사를 기준으로 선택되지 않은 집단에서 뇌졸중 발현 4.5 시간 이내에 테넥테플라제 vs 알테플라제의 유효성 및 안전성을 평가한다	비영상 선택적 확장 AIS 일차 분석 시 등록된 환자 전체: 96 명 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 47 명 알테플라제 0.9 mg/kg: 49 명	≤4.5 시간	시험은 우월성에 대해 검정하도록 설계되었다. 24-48 시간에 구제된 반음영의 %, 평균(SD) 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 68% (28) 알테플라제 0.9 mg/kg: 68% (23) 평균 차이 1.3%, 95% CI -9.6, 12.1, p=0.81
4	NOR-TEST (2017) [P17-08885]	13 개/노르웨이 2012 년 9 월- 2016 년 9 월	제 3 상, 무작위배정, 공개, 눈가림 평가변수, 우월성 시험	시험약 테넥테플라제 0.4 mg/kg 대조약 알테플라제 0.9 mg/kg	iv 혈전용해에 적합한 급성 뇌졸중 환자에서 테넥테플라제 vs 알테플라제의 안전성 및 유효성을 조사한다	비영상 선택적 확장 AIS 일차 분석 시 등록된 환자 전체: 1100 명 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 549 명 알테플라제 0.9mg/kg: 551 명	증상 발현 ≤4.5 시간 또는 증상이 있는 상태에서 깨어난 후 ≤4.5 시간	시험은 우월성에 대해 검정하도록 설계되었다. 3 개월에 mRS 점수 0-1 점을 달성한 환자의 % 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 64% 알테플라제 0.9mg/kg: 63% OR (95% CI): 1.08 (0.84, 1.38), p=0.52
5	EXTEND-IA	13 개/ 호주 및	연구자 주도, 다기관,	시험약	혈관내 혈전제거술 전	LVO 허혈성 뇌졸중 환자.	≤4.5 시간	테넥테플라제의 비열등성은 -2.3%의 비열등성 한계로

	TNK (2018) [P18-03928] (2 상) NCT02388061	뉴질랜드 2015 년 3 월-2017 년 10 월	전향적, 무작위배정, 공개, 눈가림 결과 시험.	테넥테플라제 0.25mg/kg 대조약 알테플라제 0.9 mg/kg	환자의 재관류 확립에 있어 증상 발현 후 4.5 시간 이내에 투여했을 때 테넥테플라제를 알테플라제와 비교한다.	일차 분석 시 등록된 환자 전체: 202 명 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 101 명 알테플라제 0.9mg/kg: 101 명		검정되었고, 그 다음 우월성을 검정했다. 초기 혈관조영술 평가 시 상당한 재관류를 보인 환자의 % 테넥테플라제 0.25mg/kg: 22% 알테플라제 0.9mg/kg: 10% RD (95% CI): 12%(2, 21) (비열등성의 경우 p=0.002, 우월성의 경우 p=0.03)
6	EXTEND-IA TNK 파트 2 (2020) [P20-01928] (	28 개/호주 및 뉴질랜드 2017 년 12 월-2019 년 7 월 및 2019 년 10 월까지 추적관찰	연구자 주도, 다기관, 무작위배정, 공개, 눈가림 평가변수 시험.	시험약 테넥테플라제 0.25/0.4 mg/kg	LVO 허혈성 뇌졸중 환자에서 테넥테플라제 0.25 mg/kg 대비 테넥테플라제 0.4 mg/kg 이 혈관내 혈전 제거술 전에 재관류를 안전하게 개선시키는지 여부를 확인한다.	LVO 허혈성 뇌졸중 환자. 일차 분석 시 등록된 환자 전체: 300 명 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 150 명 테넥테플라제 0.25mg/kg: 150 명	≤4.5 시간	테넥테플라제의 비열등성은 RR 비열등성 한계 0.23%로 검정했다 초기 혈관조영술 평가 시 상당한 재관류를 보인 환자의 % 테넥테플라제 0.25mg/kg: 19.3% 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 19.3% 보정되지 않은 위험 차이, 0.0% 95% CI -8.9%, 8.9% 보정된 RR, 1.03 95% CI 0.66, 1.61
7	NOR-TEST 2 파트 A (2022) [P22-03558]	11 개/노르웨이 2019 년 10 월-2021 년 9 월 및 2021 년 12 월까지 추적관찰	연구자 주도, 다기관, 무작위배정, 공개, 눈가림 평가변수 비열등성 시험	시험약 테넥테플라제 0.4 mg/kg 대조약 알테플라제 0.9 mg/kg	정맥 내 혈전용해에 대해 적합한 중등증 또는 중증 허혈성 뇌졸중 환자에서 표준 용량의 0.9mg/kg 알테플라제 대비 0.4 mg/kg 테넥테플라제의 비열등성을 확인한다	MRI 영상검사로 스크리닝된 임상적으로 의심되는 AIS 일차 분석 시 등록된 환자 전체: 216 명 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 100 명 알테플라제 0.9mg/kg: 104 명	≤4.5 시간	테넥테플라제의 비열등성은 -3%의 비열등성 한계로 검정되었다. 3 개월에 mRS 점수 0-1 점을 달성한 환자의 % 테넥테플라제 0.4 mg/kg: 32% 알테플라제 0.9mg/kg: 51% OR (95% CI): 0.61 (0.32, 1.14), p=0.0064 RD (95% CI): -19%(-33%~ - 6%),
8	AcT (2022) [P22-05053] (3 상) NCT03889249	22 개/캐나다 2019 년 12 월-2022 년 1 월 및 2022 년 5 월까지 추적관찰	연구자 주도, 평행군, 공개, 레지스트리 관련, 무작위배정, 대조 시험 및 눈가림 결과 평가	시험약 테넥테플라제 0.25mg/kg 대조약 알테플라제 0.9mg/kg	그 외 정맥내 혈전용해에 적합한 AIS 환자에서 i.v. 0.25 mg/kg 테넥테플라제가 i.v. 0.9mg/kg 알테플라제에 대해 비열등한지 확인한다	장애를 초래하는 신경학적 결손을 동반한 비영상 선택적 AIS 일차 분석 시 등록된 환자 전체: 1577 명 테넥테플라제 0.25 mg/kg: 806 명 알테플라제 0.9mg/kg: 771 명	≤4.5 시간	테넥테플라제의 비열등성은 -5%의 비열등성 한계로 검정되었고, 그 다음 우월성을 검정했다. 90-120 일에 mRS 점수 0-1 점을 달성한 환자의 % 테넥테플라제 0.25mg/kg: 36.9% 알테플라제 0.9mg/kg: 34.8% 보정되지 않은 위험 차이 2.1%[95% CI - 2.6~6.9]

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- **[ACT 시험(NCT03889249)] 문서번호: c42704352**

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

- 캐나다에서 급성 허혈성 뇌졸중에 대하여 정맥 테넥테플라제와 알테플라제를 비교한 다기관, 공개, 레지스트리 연결, 무작위배정, 비열등성 3상 임상시험

(2) 시험방법

- 등록 연계, 전향적, 무작위 배정(1:1), 대조, 공개 임상시험
  · 무작위배정 후 시험군은 가능한 한 빨리 5-10초 동안 단일 볼러스로 정맥 내 테넥테플라제를 투여받았다. 대조군은 표준 치료에 따라 60분 동안 10% 볼러스와 90% 주입으로 정맥 내 알테플라제를 투여받았다.
  · 1차 임상 결과 자료(수정된 랭킨 척도를 사용하여 평가)는 랭킨 집중 평가(RFA) 방법[R23-0805]을 사용하여 결정되었으며, 치료 배정에 대해 알지 못하는 중앙 시험 인력에 의한 전화 인터뷰로 수행되었다.

* 테넥테플라제 투여용량

Table 2 Intravenous tenecteplase (TNK) dosing regimen used in the AcT trial.

Patient Weight (Kg)	TNK dose (mg) based on 0.25 mg/kg for the maximum weight at each level	Volume of TNK to be administered (ml) of a 5mg/mL solution*
<60	15.0 mg	3.0 ml
≥60 to <70	17.5 mg	3.5 ml
≥70 to <80	20.0 mg	4.0 ml
≥80 to <90	22.5 mg	4.5 ml
≥90	25.0 mg	5.0 ml

*50 mg TNK, vial diluted with 10 ml sterile water

2) 등록된 환자군 정보

(1) 대상자 수

- 2019년 12월 10일부터 2022년 1월 25일까지 1600명의 환자가 등록되어 테넥테플라제(n=816) 또는 알테플라제(n=784)에 무작위로 배정되었으며, 그 중 1577명이 ITT 집단(n=806 테넥테플라제; n=771 알테플라제)에 포함되었다. 23명의 환자가 연구에 대한 동의를 철회했다.

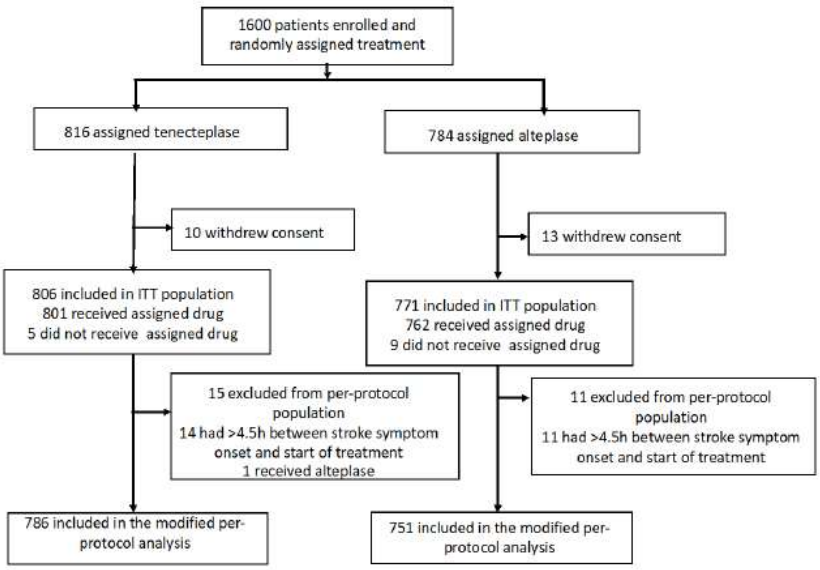


Figure 6 Trial profile

(2) 주요 선정기준

- 포함 기준은 실용적이었으며, 급성 허혈성 뇌졸중을 앓고 있는 모든 환자를 포함했으며 캐나다 뇌졸중 모범 사

례 권장 사항(CSBPR 2018, [P23-04929])에 따라 정맥 알테플라제로 혈전 용해술을 받을 자격이 있는 환자를 포함했다. 정맥 혈전 용해술 외에 혈관 내 혈전 제거술을 받을 자격이 있는 환자는 등록 자격이 있었다.

(3) 주요 제외기준

- CSBPR에서 적용된 정맥 내 혈전 용해에 대한 표준 금기 사항.
  · 18세 미만의 환자는 제외되었다. 조사자가 임신을 알고 있는 여성은 전문 뇌졸중 의사와 상담한 후에만 등록할 수 있었다.

(4) 베이스라인 특성

- 중앙 연령은 74세(63 - 83)였고, 1577명의 환자 중 755명(47.9%)이 여성이고 822명(52.1%)이 남성이었다. 인종 및 민족에 대한 데이터는 수집되지 않았다.
  환자의 베이스라인 인구 통계 및 임상적 특성은 두 군 간에 유사했다.

Table 6 Baseline Characteristics in the ITT population.

	Tenecteplase group (N=806)	Alteplase group (N=771)
Age in years	74 (63-83)	73 (62-83)
Female sex	382/806 (47.4)	373/771 (48.4)
Baseline NIHSS score (n=1570) *	9 (6-16)	10 (6-17)
Baseline NIHSS score categories (n=1570) *		
< 8	325/804 (40.4)	294/766 (38.4)
8-15	248/804 (30.9)	256/766 (33.4)
> 15	231/804 (28.7)	216/766 (28.2)
Occlusion site on baseline CT Angiography (n=1558) †		
Intracranial Internal Carotid Artery (ICA)	69/801 (8.6)	66/757 (8.7)
M1 segment Middle Cerebral Artery	118/801 (14.7)	119/757 (15.7)
M2 segment Middle Cerebral Artery	174/801 (21.7)	141/757 (18.6)
Other distal occlusions (MCA, ACA, PCA)	130/801 (16.2)	138/757 (18.2)
Vertebrobasilar Arterial system	26/801 (3.3)	38/757 (5.0)
Cervical ICA	17/801 (2.1)	9/757 (1.2)
No Visible Occlusions	267/801 (33.3)	246/757 (32.5)
Presence of large vessel occlusion on baseline CT Angiography (n=1558)	196/801 (24.5)	193/757 (25.5)
Type of enrolling centre		
Primary stroke centre	56/806 (6.9)	43/771 (5.6)
Comprehensive stroke centre	750/806 (93.1)	728/771 (94.4)
Source Registry		
QuiCR	346/806 (42.9)	342/771 (44.4)
OPTIMISE	460/806 (57.1)	429/771 (55.6)
Workflow times in min		
Stroke symptom onset to hospital arrival (n=1562)	82 (54-140)	84 (55-138)
Stroke symptom onset to randomization (n=1571)	121 (85-178.5)	123 (88-179)
Door (hospital arrival) to baseline CT (n=1527)	15 (12-21)	16 (12-21)
Stroke symptom onset to needle (intravenous thrombolysis start) (n=1563)	128 (93-185)	131 (95-188)
Door (hospital arrival) to needle (intravenous thrombolysis start) (n=1522)	36 (27-47.5)	36 (29-50)
Baseline CT to arterial puncture (in patients undergoing EVT) (n=505)	59.5 (43-87)	58 (41-85)
Arterial puncture to successful reperfusion (in patients undergoing EVT) (n=446)	31 (19-47)	27 (17-45)
Door-to-groin puncture time in patients undergoing EVT (n=503)	76 (57-104)	75 (56-104)

3) 시험목적

이 시험의 목적은 표준 치료에 따라 정맥 주사 혈전 용해술을 받을 수 있는 급성 허혈성 뇌졸중 환자를 대상으로

수정된 랭킨 점수를 사용하여 평가한 90일 기능적 결과에서 테넥테플라제가 알테플라제보다 열등하지 않은지 확인하는 것이다.
이 연구의 2차 목적은 정맥 주사 테넥테플라제의 안전성을 알테플라제와 비교하는 것이다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

일차 유효성 평가변수

- 90일-120일에 Modified Rankin Scale (mRS) 0-1 (freedom from disability)

이차 유효성 평가변수

- 퇴원 목적지(집, 조기 지원 퇴원, 재활 시설, 장기 요양, 사망)
- 집 시간(지표 뇌졸중 사건 후 피험자가 집에서 보낸 일수로 정의)
- 실제 90-120일 mRS 점수
- 문에서 바늘로 가는 시간
- 1차 뇌졸중 센터에서 문에서 문으로 가는 시간(DIDO)
- EVT를 투여하기 위해 혈관 조영술실로 이송된 환자의 첫 혈관 조영술 획득 시 재관류 상태(mTICI 점수)
- EVT를 투여받은 환자의 비율
- EVT를 받는 환자의 문에서 사타구니로 가는 천자 시간
- EVT를 받는 환자의 CT에서 천자까지 시간
- 90-120일에서 기준 기능 수준으로 복귀
- 90-120일에서 EQ-5D-5L
- 90-120일에서 EQ-VAS
- 간단한 온라인 인지 평가 도구를 통해 평가한 인지(실현 가능성 하위 연구에만 해당)

(2) 안전성 평가변수

- 모든 사유의 사망률(사망)
- CT/MRI로 급성 뇌졸중 치료 후 증상이 있는 ICH로 진단받은 환자 수 (시간 범위: 기준선(무작위배정)으로부터 24시간)

* AcT는 증상이 있는 ICH를 연구자의 의견에 따라 시간적으로 관련이 있고 신경학적 상태 악화에 직접 책임이 있는 뇌내 출혈로 정의한다.

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

- 표본 크기는 이전 연구의 mRS 분포와 비열등성 한계를 사용하여 계산했다[P14-16838, R23-0804, P20-09086, R23-0807]. 5%가 비열등성 한계로 선택되었다. 이 선택은 알테플라제 대 대조군의 효과에 대한 점 추정치의 최소 절반이 보존됨을 의미한다[P14-16838]. 이 비열등성 한계는 또한 Emberson 및 동료의 데이터에서 알테플라제 대 대조군(위약) 효과 크기에 대한 점 추정치의 95% CI 하위 경계인 약 6%보다 작다[P14-16838]. 알테플라제 그룹의 환자 35%와 테넥테플라제 그룹의 환자 38%가 90일 mRS 점수가 0-1이고, 단측 비열등성 한계가 5%, 단측 유의성 α가 0.025라고 가정하면 총 표본 크기가 1600명인 경우 테넥테플라제와 알테플라제의 비열등성을 테스트할 수 있는 최소 90%의 검정력이 보장되고 추적 조사에서 최대 5%의 철회 또는 손실이 발생한다[R23-0804, P20-09086, R23-0807]. 특히, 이 표본 크기에서, 시험 종료 시 알테플라제 그룹에서 우수한 기능적 결과(즉, mRS 점수 0-1) 비율이 실제로 가정한 대로 35%라면, 비열등성 검정을 충족하는 테넥테플라제 그룹에서 최악의 해당

우수한 결과 비율은 34.7%가 될 것이며, 이 경우 차이에 대한 하위 95% CI 경계는 -4.96%입니다. 중간 비열등성 분석은 수행되지 않았으므로 알파 지출은 발생하지 않았다.

(2) 통계적 방법

- 1차 유효성 결과는 치료의도(ITT) 집단에서 분석되었으며, 이는 모든 환자가 무작위로 치료 그룹에 배정되었고 참여에 대한 동의를 철회하지 않은 것으로 정의되었다. 비열등성은 테넥테플라제와 알테플라제 그룹에서 1차 결과(mRS 점수 0-1)를 얻은 환자의 조정되지 않은 백분율 차이의 95% CI의 하한이 -5%보다 큰 경우 확립된다.
- 테넥테플라제와 알테플라제의 우월성은 비열등성이 충족되는 경우에만 Z 검정을 사용하여 2차 분석으로 검정된다.

6) 유효성 결과

일차 유효성 평가변수

- 90일-120일에 Modified Rankin Scale (mRS) 0-1 (freedom from disability)
  · 1차 결과와 다른 모든 90~120일 평가의 경우 중간 추적 기간은 97일이었다(IQR 91~111). 1차 결과(90~120일 mRS 점수 0~1)는 테넥테플라제에 배정된 802명의 환자 중 296명(36.9%)과 알테플라제에 배정된 765명의 환자 중 266명(34.8%)에서 발생했으며, 조정되지 않은 위험 차이는 2.1% [95% CI -2.6~6.9]([P22-05053] 표9)였다. 1차 평가변수 결과 비율 차이의 하한 95% CI(-2.6%)는 -5%보다 컸으므로 사전 지정된 비열등성 임계값을 충족했다.

  효과 방향은 테넥테플라제를 선호했지만 2차 분석에서 테넥테플라제는 알테플라제보다 우월하지 않았다(p=0.19)(그림 7).

Table 9 Efficacy outcomes in the intention-to-treat population

	Tenecteplase group (n=806)	Alteplase group (n=771)	Unadjusted difference in proportion	Adjusted risk ratio*	Difference in medians	Adjusted common odds ratio*†	Adjusted β coefficient*
Primary outcome							
mRS score 0–1 at 90–120 days (n=1567)	296/802 (36·9%)	266/765 (34·8%)	2·1 (−2·6 to 6·9)	..	..	..	..
Secondary outcomes‡							
mRS score 0–1 at 90–120 days (n=1567)	296/802 (36·9%)	266/765 (34·8%)	..	1·1 (1·0 to 1·2)	..	..	..
mRS score 0–2 at 90–120 days (n=1567)	452/802 (56·4%)	425/765 (55·6%)	0·8 (−4·1 to 5·7)	1·0 (1·0 to 1·1)	..	..	..
Actual mRS score at 90–120 days (n=1567)	2 (1 to 4)	2 (1 to 4)	..	..	0	0·9 (0·8 to 1·1)	..
Return to baseline function (n=1454)	219/740 (29·6%)	199/714 (27·9%)	1·7 (−2·9 to 6·4)	1·1 (0·9 to 1·2)	..	..	..
EQ-VAS at 90–120 days (n=1262)	70·5 (21·3)	68·1 (22·6)	2·4 (−0·1 to 4·8)	..	..	..	2·1 (−0·3 to 4·5)
Endovascular thrombectomy use (n=1577)	258/806 (32·0%)	248/771 (32·2%)	−0·2 (−4·8 to 4·5)	1·0 (0·8 to 1·2)	..	..	..
eTICI score of ≥2b on initial angiography of EVT (n=502)‡	26/256 (10·2%)	27/256 (10·5%)	−0·8 (−6·3 to 4·6)	0·9 (0·6 to 1·6)	..	..	..
rAOL score of ≥2b on initial angiography of EVT (n=499; post hoc)§¶	48/253 (19·0%)	40/246 (16·3%)	2·7 (−4·0 to 9·4)	1·1 (0·7 to 1·7)	..	..	..
Length of hospital stay (n=1479; post hoc)	5 (2 to 11)	5 (3 to 11)	..	1·0 (0·9 to 1·1)	0	..	..

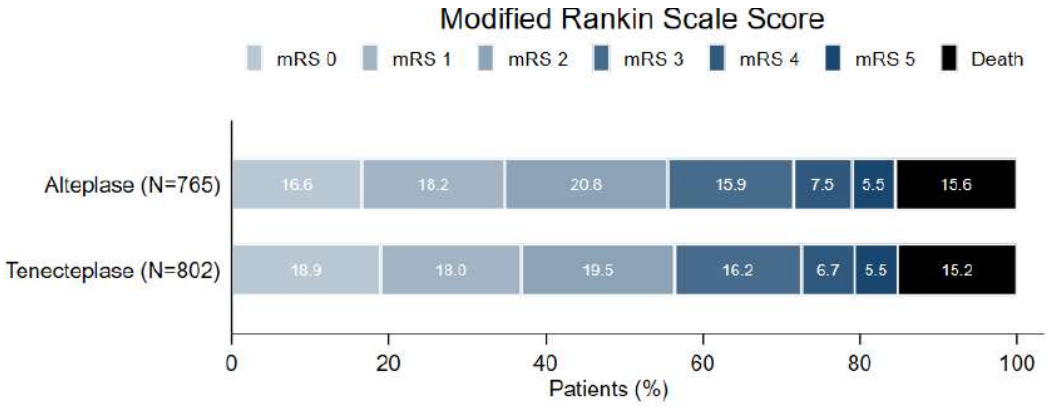


Figure 7 Distribution of the Modified Rankin Scale at 90 days in the Intention-to-Treat Population.

이차 유효성 평가변수

- 퇴원 목적지(집, 조기 지원 퇴원, 재활 시설, 장기 요양, 사망)

Table 22 Discharge disposition by treatment allocation in the ITT population.

Protocol deviations	Tenecteplase group (N=803)	Alteplase group (N=764)
Death/Hospice	76/803 (9.5)	77/764 (10.1)
Home	308/803 (38.4)	307/764 (40.2)
Home with ESD	21/803 (2.6)	12/764 (1.6)
Home with home care	23/803 (2.9)	10/764 (1.3)
Long-term care	29/803 (3.6)	35/764 (4.6)
Rehab Hospital	129/803 (16.1)	124/764 (16.2)
Rehab within Hospital	42/803 (5.2)	33/764 (4.3)
Transfer to another Hospital	175/803 (21.8)	166/764 (21.7)

- 집 시간(지표 뇌졸중 사건 후 피험자가 집에서 보낸 일수로 정의)
- 실제 90-120일 mRS 점수
- 문에서 바늘로 가는 시간
- 1차 뇌졸중 센터에서 문에서 문으로 가는 시간(DIDO)
- EVT를 투여하기 위해 혈관 조영술실로 이송된 환자의 첫 혈관 조영술 획득 시 재관류 상태(mTICI 점수)
- EVT를 투여받은 환자의 비율
- EVT를 받는 환자의 문에서 사타구니로 가는 천자 시간
- EVT를 받는 환자의 CT에서 천자까지 시간
- 90-120일에서 기준 기능 수준으로 복귀
- 90-120일에서 EQ-5D-5L
- 90-120일에서 EQ-VAS
- 간단한 온라인 인지 평가 도구를 통해 평가한 인지(실현 가능성 하위 연구에만 해당)

- 모집단의 모든 결과(1차 및 2차)에 대한 두 그룹 간의 차이는 아래 표에 나와 있다. 다양한 분석은 프로토콜과 SAP에서 정의한 대로 분석한 것이다. "사이트"를 임의 효과로 고정 효과 변수로 "레지스트리"를 사용하여 조정된 분석을 보고합니다. 또한 "레지스트리"를 임의 효과 변수로 사용하고 "레지스트리"를 고정 및 "임의 효과 변수"로 사용하여 조정된 분석도 수행하였다. 마지막으로 SAP에 명시된 모든 2차 결과가 포함된 추가 표가 포함되었으며 주요 논문에 보고된 결과만은 아니다. 이러한 추가 분석은 초기 프로토콜에서 제안된 내용과 SAP에서

이루어진 후속 개정 사항, 그리고 주요 논문에서 보고된 내용을 다루기 위한 것이다. 이러한 다양한 분석의 결과에는 실질적인 변화가 없었다.

- 사전 지정된 하위 그룹에서 치료 효과의 이질성은 관찰되지 않았다(그림 8).

Table 10 Efficacy Outcomes in the ITT population. In any adjusted analysis, "registry" is used as a fixed effects variable. This analysis structure was what was reported in the primary manuscript.

	Tenecteplase group (N=806)	Alteplase group (N=771)	Measure of Effect	Estimate (95% CI)
Primary outcome				
modified Rankin Score 0-1 at 90 days (n=1567)	296/802 (36.9)	266/765 (34.8)	Difference in proportion (unadjusted)	2.1 (-2.6, +6.9)
Secondary outcomes*				
modified Rankin Score 0-1 at 90 days (n=1567)	296/802 (36.9)	266/765 (34.8)	Risk ratio (adjusted*)	1.1 (1.0, 1.2)
modified Rankin Score 0-2 at 90 days (n=1567)	452/802 (56.4)	425/765 (55.6)	Difference in proportion (unadjusted)	0.8 (-4.1, +5.7)
			Risk ratio (adjusted*)	1.0 (1.0, 1.1)
modified Rankin Score at 90 days (n=1567)	3 (2 - 5)	3 (2 - 5)	Difference in medians	0
			Common odds ratio† (adjusted*)	0.9 (0.8, 1.1)
Return to baseline function (n=1454)	219/740 (29.6)	199/714 (27.9)	Difference in proportion (unadjusted)	1.7 (-2.9, +6.4)
			Risk ratio (adjusted*)	1.1 (0.9, 1.2)
Euro-QOL Visual Analogue Scale (EQ-VAS) at 90 days (n=1262)	70.5 (21.3)	68.1 (22.6)	Difference in proportion (unadjusted)	2.4 (-0.1, +4.8)
			beta-coefficient (adjusted*)	2.1 (-0.3, +4.5)
Endovascular Thrombectomy Utilisation (n=1577)	258/806 (32.0)	248/771 (32.2)	Difference in proportion (unadjusted)	-0.2 (-4.8, +4.5)
			Risk ratio (adjusted*)	1.0 (0.9, +1.1)
eTICI score ≥ 2b on initial angiography of EVT (n=502)	26/256 (10.2)	26/246 (10.6)	Difference in proportion (unadjusted)	-0.4 (-5.7, +4.9)
			Risk ratio (adjusted*)	1.0 (0.5, +2.1)
rAOL score ≥ 2b on initial angiography of EVT (n=500)	49/254 (19.3)	39/246 (15.9)	Difference in proportion (unadjusted)	3.4 (-3.2, +10.1)
			Risk ratio (adjusted*)	1.2 (0.7, 1.9)
Length of hospital stay# (n=1481)	5 (2 - 11)	5 (3 - 11)	Difference in medians	0
			Risk ratio (adjusted*)	1.0 (0.8, 1.1)

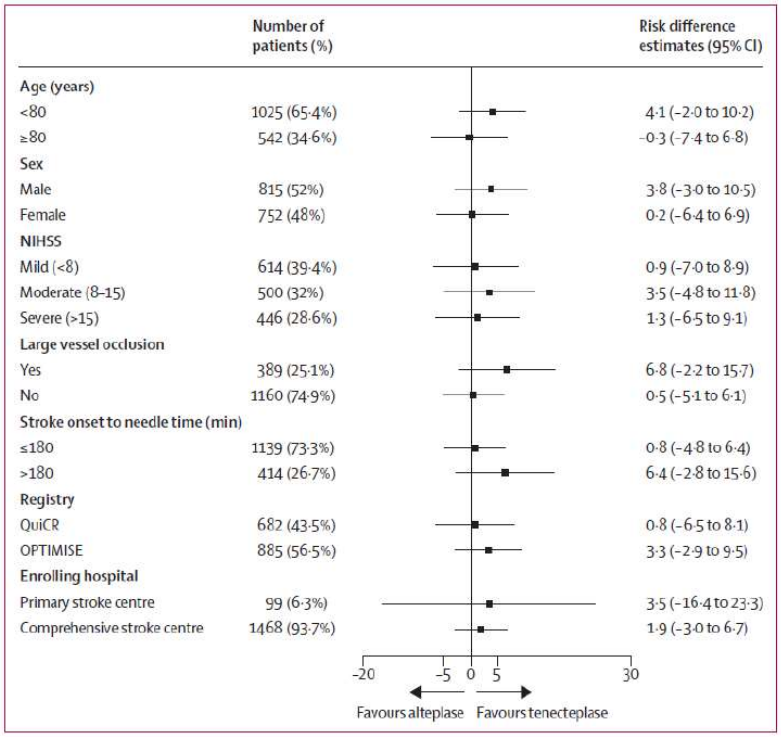


Figure 8 Forest plot of unadjusted risk difference estimates for the primary outcome (modified Rankin Scale score of 0–1) stratified by prespecified subgroups, intention-to-treat population as reported in the primary manuscript.

7) 안전성 결과

- 안전성 평가(표 25)에는 무작위로 배정되고 동의를 철회하지 않고 약물을 투여받은 1563명의 환자가 포함되었다. 24시간 증상성 뇌내출혈 또는 사망률(90일 및 전체)에 의미 있는 차이는 없었다. 구개 혀 혈관 부종 및 혈액 수혈이 필요한 말초 출혈은 드물었고 그룹 간에 차이가 없었다. 추적 영상에서 뇌내 출혈 유형에 대한 유의한 차이는 없었다. 완전 사례 분석 및 다중 추정 데이터 세트에 대한 매개변수 추정치의 크기에는 무시할 만한 차이가 있었지만, 누락된 데이터를 추정할 때 민감도 분석에서 결과는 유사했다.

Table 25 Safety outcomes in patients who received at least some dose of either thrombolytic agent and reported "as treated".

	Tenecteplase group (N=800)	Alteplase group (N=763)	Risk Difference (95% CI)
Death - All (n=1554)	122/796 (15.3)	117/758 (15.4)	-0.1 (-3.7, +3.5)
Death within 90 days (n=1554)	112/796 (14.1)	110/758 (14.5)	0.0 (-3.9, +3.0)
Symptomatic intracerebral haemorrhage	27/800 (3.4)	24/763 (3.2)	0.2 (-1.5, +2.0)
Extracranial bleeding requiring blood transfusions	6/800 (0.8)	6/763 (0.8)	0.0 (-0.9, +0.8)
Orolingual angioedema	9/800 (1.1)	8/763 (1.1)	-0.1 (-1.1, +1.0)
Other SAEs	81/800 (10.1)	69/763 (9.0)	1.1 (-1.8, +4.0)
Imaging identified intracranial haemorrhage	154/795 (19.4)	157/754j (20.8)	-1.5 (-5.4, +2.5)
Subarachnoid haemorrhage (SAH)	53/795 (6.7)	52/754 (6.9)	-0.2 (-2.7, +2.3)
Subdural haemorrhage (SDH)	2/795 (0.3)	5/754 (0.7)	-0.4 (-1.1, +0.3)
Intraventricular haemorrhage (IVH)	24/795 (3.0)	17/754 (2.3)	0.8 (-0.8, +2.4)
HI1 (scattered small petechiae)	18/795 (2.3)	24/754 (3.2)	-0.9 (-2.5, +0.7)
HI2 (confluent petechiae)	62/795 (7.8)	67/754 (8.8)	-1.0 (-3.8, +1.7)
PH1 (haematoma occupying <30% of infarct with no substantive mass effect)	28/795 (3.5)	20/754 (2.6)	0.9 (-0.8, +2.6)
PH2 (haematoma occupying ≥30% of infarct with obvious mass effect)	21/795 (2.6)	18/754 (2.4)	0.3 (-1.3, +1.8)
remote PH-1†	6/795 (0.8)	9/754 (1.2)	-0.4 (-1.4, +0.5)
remote PH-2†	2/795 (0.3)	3/754 (0.4)	-0.1 (-0.7, +0.4)

Data are n/N (%) or risk difference with 95% CI in parentheses. Imaging-identified intracranial haemorrhages were assessed in a central core laboratory in a blinded manner and classified using the Heidelberg classification.

†Remote parenchymal haematoma type 1 was defined as haematoma outside the infarcted tissue with no substantive mass effect.

‡Remote parenchymal haematoma type 2 was defined as haematoma outside the infarcted tissue, with obvious mass effect.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 정맥 내 혈전 용해에 대한 표준 지표를 충족하는 급성 허혈성 뇌졸중 환자 중 정맥 내 테넥테플라제는 90일의 기능적 결과(mRS 점수 0~1로 정의)의 주요 결과에 대해 알테플라제보다 열등하지 않았다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 증상성 뇌내 출혈, 두개외 출혈 또는 90일 사망률과 같은 안전성 결과나 2차 기능적 또는 삶의 질 결과에 대해 테넥테플라제와 알테플라제 사이에는 차이가 없었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성 위해성에 대한 고찰

- 메탈라제주는 액티라제 대비 비열등한 치료반응을 나타냈으며 안전성 프로파일은 유사하여 치료가 필요한 유증상 환자에게 선택가능한 옵션을 제공한다는 측면에서 위험보다 이익이 기대된다고 볼 수 있음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 용량 설정의 타당성

- 테넥테플라제에 대해 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 용법용량 탐색 결과 0.25mg/kg 용량은 0.4mg/kg 보다 안전하였으며 비슷한 유효성 결과를 나타냈음. 0.25mg/kg의 용량은 액티라제와 유사한 유효성을 나타내어 급성 허혈성 뇌졸중의 용량으로 타당함.

  * 급성심근경색에 의한 혈전용해의 용법용량과 차이 있음.

- 유효성의 타당성

- 핵심 임상시험(Original)에서 일차 평가변수인 '90일에 mRS 점수 0-1점을 달성한 환자의 비율'은 테넥테플라제 72.7%, 알테플라제 70.3%였음. 보정된 상대위험도(RR)는 1.0278 (95% CI: 0.9678, 1.0915)로 95% CI 하한은 사전 정의된 비열등성 한계 0.937을 초과하여 테넥테플라제가 알테플라제 대비 비열등함을 입증하였음. 테넥테플라제는 알테플라제에 대해 우월하지 않았음.

  일차평가변수의 결과는 하위그룹 분석에서도 일관되었으며, 90일의 NIHSS 점수 변화, mRS 분포, 바델지수 점수 등의 이차 평가변수에서도 일차평가변수와 일관된 결과를 나타냈음.

- Act 임상시험에서 일차평가변수인'90-120일에 mRS 점수 0-1점을 달성한 환자의 비율'은 테넥테플라제 36.9%, 알테플라제 34.8%로 Original 임상시험 결과와 차이가 있었음. Act 임상시험과 비교 시 Original 임상시험의 낮은 평균연령과 낮은 NIHSS 기저 수치가 1차 평가변수(mRS 0,1) 결과 차이의 원인으로 분석되었으며, Original 임상시험과 유사한 기저 특성을 보인 NORTEST 임상시험 결과를 통하여 분석의 타당성을 추가 뒷받침하였으며 타당함.

- 안전성의 타당성

- 급성 허혈성 뇌경색 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험(Original)에서 테넥테플라제는 알테플라제와 유사한 이상사례 발생률(각 74.2%, 74.5%), 중대한 이상사례 발생률(각 15.8%, 15.6%)을 나타냈음. 테넥테플라제와 알테플라제 군에서 주요 이상사례인 뇌내출혈(각 1.2%, 1.2%), 90일 사망률(각 4.6%, 5.8%), 제90일에 mRS 점수 5 또는 6인 환자의 비율(각 6.8%, 7.8%)은 두 군 간 유사하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- (급성 허혈성 뇌졸중) 유럽 2024.01.12., 미국 2025.03.03., 중국 2025.05.13.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(액티라제)과의 허가사항 비교