의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.09.19.</td><td>접수번호</td><td>20250163076</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과 추가(비용종을 동반한 만성 비부비동염) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국아스트라제네카(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">테즈파이어프리필드시린지주(테제펠루맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">테제펠루맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제
1 프리필드시린지(1.91 밀리리터) 중, 테제펠루맙 210 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.12.21.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 12세 이상 중증 천식 환자의 추가 유지 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">성인 및 청소년 (12세 이상)
권장 용량
이 약 210 mg을 4주마다 피하 주사한다. (이하생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2026.03.05.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA(미국) : 2021.12.17. (프리필드시린지) 최초허가 / 2025.10.17. 적응증 추가
유럽(EMA) : 2022.09.19. (프리필드시린지) 최초허가 / 2025.10.20. 적응증 추가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 민아름 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장
(RMP) 안새롬 심사원, 성윤선 사무관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 천식 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 12세 이상 중증 천식 환자의 추가 유지 치료 2. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 비용종을 동반한 만성 비부비동염의 추가 유지 치료

○ 용법·용량

1. 천식 성인 및 청소년 (12세 이상) 권장 용량 이 약 210 mg을 4주마다 피하 주사한다. 2. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 성인 권장용량 이 약 210 mg을 4주마다 피하 주사한다. 투여 누락 투여가 누락된 경우에는 가능한 빨리 해당 용량을 투여한다. 그 이후, 환자는 일반적인 투여일에 투여를 재개할 수 있다. 이미 다음 투여 시기가 된 경우에는 예정된 대로 투여한다. 투여 방법 이 약은 피하 주사로 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
테제펠루맙 또는 첨부문서에 기재된 이 약의 첨가제에 대해 과민증인 환자

2. 이상사례
1) 안전성 프로파일의 전반적인 요약
천식
중증 천식 환자에 대한 임상시험에서, 치료 중에 가장 흔하게 보고된 이상사례는 관절통과 인두염이었다.
비용종을 동반한 만성비부비동염
비용종을 동반한 만성비부비동염 환자에 대한 임상시험에서, 치료 중에 가장 흔하게 보고된 이상사례는 인두염이었다.
2) 약물이상반응
천식
총 665명의 중증 천식 환자가 2건의 52주 임상시험에서 이 약을 적어도 한 번 투여 받았다.
비용종을 동반한 만성 비부비동염
52주 기간의 무작위, 위약 대조, 다기관 시험(시험 4[WAYPOINT]) 동안 이 약을 투여 받은 총 203명의 비종용을 동반한 만성 비부비동염 환자의 안전성 프로파일은 일반적으로 이 약의 확립된 안전성 프로파일과 유사했다. 이상사례 발생률은 천식에서 보고된 것과 유사했고, 추가 이상반응은 확인되지 않았다.
약물이상반응 (ADR)은 MedDRA 기관계 대분류 (SOC)에 따라 정리되었다. 각 SOC 내에서, 대표 용어는 빈도가 감소하는 순에 이어 중대성이 감소하는 순으로 배열되어 있다. 이상사례 발생 빈도는 다음과 같이 정의된다: 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), 빈도불명 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 1 약물이상반응

MedDRA SOC	MedDRA 용어	테제펠루맙 빈도
감염 및 기생충 감염	인두염*	흔하게
피부 및 피하 조직 장애	발진†	흔하게
근골격 및 결합 조직 장애	관절통	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	주사 부위 반응	흔하게

* 인두염은 다음의 대표 용어군으로 정의되었다: 인두염, 세균성 인두염, 연쇄상 구균 인두염 및 바이러스 인두염.
† 발진은 다음의 대표 용어군으로 정의되었다: 발진, 소양성 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 반상 발진.

시판 후 자료 요약
이 약의 시판 후 사용 중에 다음과 같은 이상 반응이 확인되었다. 이러한 이상 반응은 불확실한 규모의 인구집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 일반적으로 빈도를 확실하게 결정하는 것은 불가능하다. 따라서 이러한 이상 반응의 빈도는 '알 수 없음'이다(이용 가능한 데이터로부터 추정할 수 없음).
각종 면역계 장애: 아나필락시스
3) 선택된 이상사례에 대한 설명
① 주사 부위 반응
천식 통합 안전성 분석군에서, 주사 부위 반응 (예, 주사 부위 홍반, 주사 부위 종창, 주사 부위 통증)은 테제펠루맙 210 mg 피하 주사를 4주마다 (Q4W) 투여 받은 환자에서 3.8% 비율로 발생한 것과 비교하여 위약을 투여 받은 환자에서는 3.1%였다.
② 장기 안전성
중증 천식 환자를 대상으로 한 장기 연장 시험(시험3[DESTINATION])에서 환자 839명에게 최대 104주 동안 테제펠루맙 210 mg 피하주사를 4주마다(Q4W) 투여했다. 장기 연장 시험 동안의 안전성 프로파일은 테제펠루맙의 알려진 안전성 프로파일과 대체로 유사했다

3. 일반적 주의
1) 이 약을 급성 천식 악화의 치료에 사용하지 않는다.
치료 시작 후 천식이 조절되지 않거나 악화되는 경우 의사와 상의하도록 환자에게 알려야 한다.
이 약으로 치료 시작 후 코르티코스테로이드를 갑자기 중단하는 것은 권장되지 않는다. 적절한 경우, 코르티코스테로이드 용량은 의사의 감독 하에 단계적으로 감량해야 한다.
2) 과민반응
이 약 투여 후 과민반응 (예, 아나필락시스, 발진)이 발생할 수 있다. 이러한 반응은 투여 후 수 시간 이내에 발생할 수 있으나, 일부 경우 발생이 지연될 수 있다 (즉, 수 일).
과민반응이 발생한 경우, 임상적으로 필요한 적절한 치료를 시작해야 한다.
3) 중대한 감염
흉선 간질 림프포이에틴(Thymic stromal lymphopoietin, TSLP)을 차단하면 이론적으로 중대한 감염의 위험이 증가할 수 있다. 위약 대조 연구에서 테제펠루맙 사용 시 중대한 감염의 증가는 관찰되지 않았다. 기존에 중대한 감염이 있었던 환자는 테제펠루맙 치료를 시작하기 전에 치료해야 한다. 환자가 테제펠루맙 치료를 받는 동안

중대한 감염이 발생한 경우, 중대한 감염이 치료될 때까지 테제펠루맙 치료를 중단해야 한다.

4) 중대한 심장 사건

장기 임상시험에서 위약과 비교하였을 때 테제펠루맙으로 치료받은 환자에서 중대한 심장 이상반응의 수치적 불균형이 관찰되었다. 테제펠루맙과 이러한 사건 사이의 인과 관계는 확립되지 않았고 이러한 사건의 위험이 있는 환자 집단도 확인되지 않았다.

환자에게 심장 질환을 암시하는 징후 또는 증상(예: 흉통, 호흡 곤란, 권태감, 현기증 또는 실신)에 대해 알려야 하며, 그러한 증상이 발생하는 경우 즉시 의료 조치를 받아야 한다. 환자가 테제펠루맙 치료를 받는 동안 중대한 심장 사건이 발생한 경우, 급성 사건이 안정화될 때까지 테제펠루맙 치료를 중단해야 한다.

중대한 심장 사건이나 중대한 감염이 발생한 환자의 재치료에 대한 데이터는 없다.

5) 기생충 (연충) 감염

TSLP는 일부 연충 감염에 대한 면역학적 반응에 관여할 수 있다. 연충 감염이 알려진 환자는 임상시험 참여에서 제외되었다. 이 약이 연충 감염에 대한 환자의 반응에 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다.

기존 연충 감염 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전에 연충 감염을 치료해야 한다. 환자가 이 약으로 치료를 받는 동안 연충에 감염되고 항연충 치료에 반응하지 않을 경우, 감염이 해결될 때까지 이 약 치료를 중단한다.

6) 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

이 약은 운전이나 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않거나 영향이 거의 없다.

4. 상호작용

공식적인 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다.

12세에서 21세 사이의 중등증 및 중증 천식 환자 70명을 대상으로 한 무작위배정, 이중 맹검, 병행 집단 연구에서 테제펠루맙의 치료는 4가 계절성 인플루엔자 백신접종으로 유도된 체액성 항체 반응에 영향을 끼치지 않는 것으로 나타났다.

이 약을 투여 받는 환자에서는 약독화 생백신 사용을 피해야 한다.

병용 투여되는 천식 약물의 약동학에 대한 테제펠루맙의 임상적으로 관련 있는 영향은 예상되지 않는다. 집단 약동학 분석에 근거할 때, 일반적으로 병용 투여되는 천식 약물 (류코트리엔 수용체 길항제, 테오필린/아미노필린 및 OCS 포함)은 테제펠루맙의 청소율에 영향을 미치지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신

임상 시험에서의 임신 중 노출에 대한 자료는 약물 관련 위해성 정보를 제공하기에 충분하지 않다.
사이노몰거스 원숭이에서 수행된 출생 전후 발달 시험에서, 최대 300 mg/kg/주의 테제펠루맙을 임신 초기부터 분만 시까지 정맥 내 (IV) 투여한 후, 모체 건강, 임신 결과, 배태자 발달 또는 신생자 발달에 대한 부정적인 영향은 관찰되지 않았다 (12.4) 비임상 정보 참조).
테제펠루맙과 같은 인간 IgG 항체는 태반 벽을 통과하므로, 이 약은 모체로부터 발달 중인 태아로 전달될 수 있다.
임부에 대하여 예상되는 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성보다 크지 않은 한 이 약을 임신 중에 사용하는 것은 권장되지 않는다.
2) 모유 수유
테제펠루맙이 사람의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 그러나 IgG 항체는 사람의 모유 중에 존재하는 것으로 알려져 있다. 모유 수유 중인 소아에 대한 위해성을 배제할 수 없다.
수유 중단 또는 이 약의 사용 중단은 소아에 대한 모유 수유의 유익성 및 유해성과 수유부에 대한 치료의 유익성을 고려하여 결정해야 한다.
3) 생식능력
사람에서의 생식능력 자료는 없다. 동물시험은 수태능에 대한 테제펠루맙 치료의 부정적인 영향을 보이지 않았다 (12.4) 비임상 정보 참조).

6. 소아에 대한 투여
12세 미만 소아의 천식 치료에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
18세 미만 소아청소년의 비용종을 동반한 만성 비부비동염 치료에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자 (65세 이상)에 대한 투여
65세 이상 고령 환자에 대하여 용량 조절은 필요하지 않다 (12.2) 약동학적 정보 참조).

8. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여
신장애 또는 간장애 환자에 대하여 용량 조절은 필요하지 않다 (12.2) 약동학적 정보 참조).

9. 과량투여시의 처치
임상시험에서, 천식 환자에게 280 mg까지의 용량을 2주마다 (Q2W) 피하 주사 또는

700 mg까지의 용량을 4주마다 (Q4W) 정맥 내 (IV) 투여했을 때 용량-관련 독성의 증거는 없었다.
테제펠루맙 과량 투여에 대한 특별한 치료법은 없다. 과량 투여 발생 시, 환자를 상황에 따라 적절히 모니터링하며 지지 요법으로 치료한다.

10. 적용상의 주의
1) 이 약은 단회 사용만을 위한 제품이다.
2) 이 약 주사액은 개별 사용을 위한 멸균 프리필드시린지/오토인젝터로 공급된다. 이 약은 흔들면 안 되고 얼리지 않는다. 차광한다.
3) 피하 주사 방법을 교육받은 후 환자가 이 약을 자가주사하거나 환자의 간병인이 이 약을 투여할 수 있다. 환자 및/또는 간병인은 이 약을 사용하기 전에 "사용 지침"에 따라 이 약의 준비 및 투여에 관하여 적절한 교육을 받아야 한다.
4) 이 약은 허벅지 또는 배꼽 주변 2인치 (5 cm)를 제외한 복부에 주사해야 한다. 의료인 또는 간병인이 주사를 투여하는 경우, 상완에도 투여할 수 있다. 환자가 팔에 자가주사해서는 안 된다. 이 약을 압통이 있거나, 멍들었거나, 홍반성이거나, 경화된 피부 부위에 주사하지 않는다. 각 주사 시마다 주사 부위를 바꾸는 것이 권장된다.
5) 투여 전에, 냉장에서 제품 상자포장 채로 꺼내어 실온이 되도록 둔다. 이는 일반적으로 60분이 소요된다.
6) 투여 전에 이 약을 이물 및 변색에 대하여 육안으로 확인한다. 이 약은 투명 내지 유백색인, 무색 내지 연한 노란색이다. 액체가 탁하거나 변색되었거나 큰 입자 또는 이물질이 포함된 경우 이 약을 사용해서는 안 된다.
7) 프리필드시린지/오토인젝터를 이용한 이 약의 준비 및 투여에 대한 추가정보 및 설명은 '사용 지침'을 참고한다.
8) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 관련 현지 요건에 따라 폐기되어야 한다.
9) 적합성 연구가 없는 경우, 이 약을 다른 의약품과 절대 혼합하지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 냉장 (2° C - 8° C) 보관한다. 이 약은 최대 30일 동안 실온 (20° C - 25° C)에서 보관할 수 있다. 냉장에서 꺼낸 후, 이 약은 30일 이내에 사용하거나 폐기한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않다. 프리필드시린지/오토인젝터는 차광을 위해 원래 포장상태로 보관한다.
4) 동결하지 않는다. 흔들지 않는다. 열에 노출하지 않는다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

① 작용 기전

테제펠루맙은 인간 TSLP에 높은 친화력으로 결합하여 이형이량체 TSLP 수용체와의 상호작용을 방지하는 항-TSLP, 인간 단클론 항체 (IgG2λ)이다. 상피 세포-유래 사이토카인인 TSLP는 염증 연쇄반응에서 상류 위치를 차지하며 천식 및 비용종을 동반한 만성 비부비동염에서 기도 및 점막 염증의 시작과 지속에 중추적인 역할을 한다.

TSLP는 상피에서 면역을 조절하여, 수지상 세포 및 기타 선천적 및 후천적 면역 세포에 영향을 미치고, 하류 염증 과정과 기관지 과다 반응을 유도한다. TSLP는 또한 기도 구조 세포 (예, 섬유모세포 및 기도 평활근)에 간접적인 영향을 미치는 것으로도 나타났으며, TSLP mRNA 및 단백질 수치는 천식 환자의 기도뿐만 아니라 비강 용종 조직에서도 증가한 것으로 확인되었다. 천식 및 비용종을 동반한 만성 비부비동염에서 알레르기 및 비-알레르기 유발인자 모두가 TSLP 생산을 유도한다. 테제펠루맙으로 TSLP를 차단하면 염증과 관련된 광범위한 바이오마커 및 사이토카인 (예, 혈중 호산구, IgE, FeNO, IL-5, 및 IL-13)이 감소된다.

② 약력학

혈중 호산구, 염증성 바이오마커 및 사이토카인에 대한 효과

임상시험에서 테제펠루맙 210mg을 4주마다 피하 투여하면 위약에 비해 혈중 호산구 수, FeNO, IL-5 농도, IL-13 농도 및 혈청 IgE 농도가 기준치보다 감소했다. 이들 지표는 점진적으로 감소하는 IgE를 제외하고는 치료 2주 후 거의 최대 억제 수준에 도달하였다. 이러한 효과는 치료 전반에 걸쳐 지속되었다. 장기 연장 시험(시험 3[DESTINATION])에서 테제펠루맙으로 치료받은 환자는 위약에 비해 혈중 호산구와 FeNO의 경우 104주차까지 기준치로부터 감소한 정도가 유지되었고, 총 IgE의 경우 64주차까지 점진적으로 감소한 후 104주차까지 지속적으로 감소했다.

기도 점막하층의 호산구에 대한 영향

임상시험에서 테제펠루맙 210mg을 4주마다 피하 투여한 결과, 점막하 호산구 수치는 위약군에서 25% 감소한 데 비해 89% 감소한 것으로 나타났다. 이러한 감소 효과는 베이스라인 염증성 바이오마커와 관계없이 일관되게 나타났다.

시험 4[WAYPOINT]에서 테제펠루맙 210mg을 4주마다 피하 투여(n=203) 하면 염증성 바이오마커(혈중 호산구, FeNO(천식 동반 피험자) 및 혈청 IgE)가 감소했으며, 이는 시험 2에서 관찰된 감소와 일치했다.

③ 면역원성

시험 2에서, 52주 시험 기간 동안 테제펠루맙을 권장 투여 용법으로 투여 받은 천식

환자 527명 중 26명 (4.9%)에서 임의의 시점에서 항약물 항체 (ADA)가 검출되었다. 이러한 26명의 환자 중, 10명 (테제펠루맙으로 치료받은 환자의 1.9%)에서 치료 후 발생 항체가 발생했고 1명 (테제펠루맙으로 치료받은 환자의 0.2%)에서 중화 항체가 발생했다. ADA 역가는 전반적으로 낮았고 종종 일과성이었다. 약동학, 약력학, 유효성 또는 안전성에 대한 ADA의 영향에 관한 근거는 관찰되지 않았다. 또한 시험2에서 시험 3으로 연장되어 76주 이상 테제펠루맙 치료를 추가로 진행한 중증 천식 환자에서(n=415) 테제펠루맙의 면역원성 프로파일이 유지되는 것을 확인하였다.
시험4에서, 52주 시험 기간 동안 테제펠루맙 210mg을 4주마다 피하주사로 투여 받은 비용종을 동반한 만성 비부비동염 환자 164명 중 5명(3%)에서 치료로 인한 항약물 항체(ADA) 반응이 나타났다. 이러한 환자 중 1명에서 중화 항체가 발생했다. 약동학, 약력학, 유효성 또는 안전성에 대한 ADA의 영향에 관한 근거는 관찰되지 않았지만 비용종을 동반한 만성 비부비동염에 대한 공식적인 평가를 내리기에는 치료로 인해 ADA가 발생한 환자의 수가 충분하지 않았다.
2) 약동학적 정보
테제펠루맙의 약동학은 천식과 비용종을 동반한 만성 비부비동염 환자에서 유사하다.
2.1 mg ~ 420 mg 용량 범위에서 SC 투여 후 테제펠루맙의 약동학은 용량에 비례했다.
① 흡수
단회 SC 투여 후, 대략 3 ~ 10일 내에 최대 혈청 농도에 도달했다. 집단 약동학 분석에 근거하여 추정된 절대 생체이용률은 약 77%였다. 다른 주사 부위 (복부, 허벅지 또는 상완)에 투여 시 생체이용률에서 임상적으로 관련 있는 차이는 없었다.
② 분포
집단 약동학 분석에 근거할 때, 체중이 70 kg인 사람에 대한 테제펠루맙의 중앙 및 말초 분포 용적은 각각 3.9 L 및 2.2 L였다.
③ 대사
테제펠루맙은 신체에 널리 분포되어 있는 단백분해 효소에 의해 분해되고 간 효소에 의해 대사되지 않는 인간 단클론 항체 (IgG2λ)이다.
④ 배설
인간 단클론 항체로서, 테제펠루맙은 세포 내 이화작용에 의해 제거되며 표적-매개 제거에 대한 근거는 없다. 집단 약동학 분석에서, 테제펠루맙에 대하여 추정된 청소율은 체중이 70 kg인 사람의 경우 0.17 L/d였다. 소실 반감기는 대략 26일이었다.
⑤ 특수 집단
연령, 성별, 인종
집단 약동학 분석에 근거할 때, 연령, 성별 및 인종은 테제펠루맙의 약동학에 임상

적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

체중

집단 약동학 분석에 근거할 때, 체중이 많이 나갈수록 노출이 더 낮은 것과 관련이 있었다. 그러나 노출에 대한 체중의 영향은 유효성이나 안전성에 유의미한 영향을 미치지 않았으며 용량 조절은 필요하지 않다.

소아 환자

집단 약동학 분석에 근거할 때, 천식이 있는 성인과 12~17세 청소년 간에 테제펠루맙의 약동학에서 임상적으로 유의미한 연령-관련 차이는 없었다. 테제펠루맙은 12세 미만 소아의 천식 치료나, 18세 미만 소아청소년의 비용종을 동반한 만성 비부비동염 치료에 대해서는 연구되지 않았다.

고령 환자 (65세 이상)

집단 약동학 분석에 근거할 때, 65세 이상 환자와 그보다 젊은 환자 간에 테제펠루맙의 약동학에서 임상적으로 유의미한 차이는 없었다.

두 건의 52주 위약 대조 임상시험에서 이 약에 노출된 천식 환자 665명 중 총 119명이 65세 이상이었다. 이 연령군에서의 안전성은 전체 시험 집단과 유사했다.

시험 2에서 이 연령군에서의 유효성은 전체 시험 집단과 유사했다. 시험 1에는 이 연령군에서의 유효성을 결정하기에 충분한 수의 65세 이상 환자가 포함되지 않았다.

52주 기간의 위약 대조 임상 연구(시험 4)에서 이 약에 노출된 비용종을 동반한 만성 비부비동염 환자 203명 중 총 29명의 환자가 65세 이상이었다. 이 연령군의 안전성과 유효성은 시험 3의 전체 시험 집단과 유사했다.

신장애

테제펠루맙에 대한 신장애의 영향을 연구하기 위한 공식적인 임상시험은 수행되지 않았다. 집단 약동학 분석에 근거할 때, 테제펠루맙 청소율은 경증 신장애 (크레아티닌 청소율 60 ~ < 90 mL/min), 중등증 신장애 (크레아티닌 청소율 30 ~ < 60 mL/min) 및 정상 신기능 (크레아티닌 청소율 ≥ 90 mL/min) 환자에서 유사했다. 테제펠루맙은 중증 신장애 (크레아티닌 청소율 < 30 mL/min) 환자에서 연구되지 않았다; 그러나 테제펠루맙은 신장에서 제거되지 않는다.

간장애

테제펠루맙에 대한 간장애의 영향을 연구하기 위한 공식적인 임상시험은 수행되지 않았다. IgG 단클론 항체는 주로 간 경로를 통해 제거되지 않는다; 간 기능 변화가 테제펠루맙의 청소율에 영향을 미칠 것으로는 예상되지 않는다. 집단 약동학 분석에 근거할 때, 베이스라인 간 기능 바이오마커 (ALT, AST 및 빌리루빈)는 테제펠루맙의 청소율에 영향을 미치지 않았다.

3) 임상시험 정보

천식

이 약의 유효성은 12세 이상 환자를 대상으로 한 52주의 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 임상시험 두 건 (시험 1 [PATHWAY], 시험 2 [NAVIGATOR])에서 평가되었다. 두 건의 시험 모두에서, 환자들은 혈중 호산구 또는 기타 염증 바이오마커 (예, FeNO 또는 IgE)에 대한 최소 베이스라인 수치에 대한 요건 없이 등록되었다.

시험 1은 조절되지 않는 중증 천식 환자 (18세 이상) 총 550명을 테제펠루맙 70 mg SC Q4W, 테제펠루맙 210 mg SC Q4W, 테제펠루맙 280 mg SC Q2W 또는 위약 투여군에 무작위 배정한 52주 기간의 악화 시험이었다. 환자들은 이전 12개월 내에 경구용 또는 전신성 코르티코스테로이드 치료를 요하는 2회 이상의 천식 악화 또는 입원을 초래한 1회의 천식 악화 이력이 있어야 했다.

시험 2는 조절되지 않는 중증 천식 환자 (성인 및 12세 이상 청소년) 총 1061명을 테제펠루맙 210 mg SC Q4W 또는 위약 투여군에 무작위 배정한 52주 기간의 악화 시험이었다. 환자들은 이전 12개월 내에 경구용 또는 전신성 코르티코스테로이드 치료를 요하거나 입원을 초래한 2회 이상의 천식 악화 이력이 있어야 했다.

시험 1과 시험 2 모두에서, 환자들은 스크리닝 시 천식 조절 설문 6 (ACQ-6) 점수가 1.5점 이상이어야 했고, 베이스라인에서 폐 기능이 감소되어 있어야 했다 (기관지 확장제 이전 FEV_1이 성인의 경우 예상치의 80% 미만, 청소년의 경우 예상치의 90% 미만). 환자들은 경구용 코르티코스테로이드 (OCS)를 병용하거나 병용하지 않고 중간 용량 또는 고용량 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS)와 적어도 한 가지의 추가적인 천식 조절제로 정기적인 치료를 받고 있어야 했다. 환자들은 이 시험 기간 전반에 걸쳐 배경 천식 요법을 지속했다.

표 2 천식 임상시험의 인구 통계학 및 베이스라인 특성

	시험 1	시험 2
	N=550	N=1059
평균 연령 (세) (SD)	52 (12)	50 (16)
여성 (%)	66	64
백인 (%)	92	62
흑인 또는 아프리카계 미국인 (%)	3	6
아시아인 (%)	3	28
히스패닉 또는 라틴계 (%)	1	15
흡연 이력 없음 (%)	81	80
고용량 ICS 사용 (%)	49	75
OCS 사용 (%)	9	9
이전 일년 동안의 평균 악화 횟수 (SD)	2.4 (1.2)	2.8 (1.4)
평균 천식 유병 기간 (년) (SD)	17 (12)	22 (16)
평균 베이스라인 FEV_1 예측치 (%) (SD)	60 (13)	63 (18)
평균 기관지 확장제 후 FEV_1 가역성 (%) (SD)	23 (20)	15 (15)
평균 베이스라인 혈중 EOS 수 (cells/μL) (SD)	371 (353)	340 (403)
알레르기 양성 상태 (%)*	46	64

평균 FeNO (ppb) (SD)	35 (39)	44 (41)
평균 ACQ-6 (SD)	2.7 (0.8)	2.8 (0.8)

* 알레르기 양성 상태는 FEIA 패널에 있는 비계절 공기 알레르기 항원에 대한 특이적인 양성 혈청 IgE 결과를 이용하여 정의됨.

ACQ-6, Asthma Control Questionnaire 6 (천식 조절 설문 6); EOS, Eosinophils (호산구); FEIA, Fluorescent enzyme immunoassay (형광 효소 면역분석); FeNO, Fractional exhaled nitric oxide (분획 호기 산화 질소); FEV_1, Forced expiratory volume in one second (1초 강제 호기량); ICS, Inhaled corticosteroid (흡입용 코르티코스테로이드); IgE, Immunoglobulin E (면역글로불린 E); OCS, Oral corticosteroid (경구용 코르티코스테로이드); ppb, Parts per billion (10억분의 1); SD, Standard deviation (표준 편차).

아래에 요약되어 있는 결과는 권장 투여 용법인 테제펠루맙 210 mg SC Q4W에 대한 것이다.

① 악화

시험 1과 시험 2에 대한 일차 결과변수는 52주 동안 측정된 임상적으로 유의한 천식 악화 비율이었다. 임상적으로 유의한 천식 악화는 적어도 3일 동안 경구용 또는 전신성 코르티코스테로이드의 사용 또는 증량, 또는 1회의 코르티코스테로이드 데포 주사 및/또는 경구용 또는 전신성 코르티코스테로이드 사용을 요하는 응급실 방문 및/또는 입원이 필요한 천식 악화로 정의되었다.

시험 1과 시험 2 모두에서, 이 약을 투여받은 환자는 연간 천식 악화 비율이 위약에 비해 유의하게 감소했다 (표 3). 위약에 비해 이 약으로 치료받은 환자에서 응급실 방문 및/또는 입원을 요하는 악화의 횟수도 더 적었다. 또한, 위약에 비해 이 약을 투여 받은 환자 중 더 많은 비율이 치료 기간 52주 동안 천식 악화를 경험하지 않았다.

표 3 시험 1과 시험 2에서 52주 동안 임상적으로 유의한 천식 악화 비율

	시험 1		시험 2	
	이 약	위약	이 약	위약
	N=137	N=138	N=528	N=531
연간 천식 악화 비율				
비율	0.20	0.72	0.93	2.10
비율 비 (95% CI)	0.29 (0.16, 0.51)		0.44 (0.37, 0.53)	
p-값	<0.001		<0.001	
입원/응급실 방문을 요하는 악화				
비율	0.03	0.18	0.06	0.28
비율 비 (95% CI)	0.15 (0.04, 0.58)		0.21 (0.12, 0.37)	
p-값	0.005*		<0.001*	
입원을 요하는 악화				
비율	0.02	0.14	0.03	0.19
비율 비 (95% CI)	0.14 (0.03, 0.71)		0.15 (0.07, 0.33)	
p-값	0.017*		<0.001*	

* 명목 p-값

시험 2에서 최초 악화까지의 시간은 위약에 비해 이 약을 투여 받는 환자에 대하여 더 길었다. 시험 1에서 유사한 결과가 관찰되었다. 시험 2에 참여한 시험대상자를 대상으로 이 약의 장기 유효성과 안전성이 시험 3에서 평가되었다(DESTINATION). 시험 3의 결과 시험 2의 유효성 프로파일이 104주까지 지속되었다.

② 폐 기능

베이스라인 대비 FEV_1 변화가 시험 1과 시험 2에서 이차 결과변수로 평가되었다. 이 약은 시험 1과 시험 2 모두에서 베이스라인 대비 평균 FEV_1 변화에서 위약에 비해 임상적으로 유의미한 개선을 제공했다 (표 4).

표 4 시험 1과 시험 2의 52주에서 기관지 확장제 전 FEV_1의 베이스라인 대비 평균 변화

	시험 1		시험 2	
	이 약	위약	이 약	위약
	N=133*	N=138*	N=527*	N=531*
베이스라인 대비 LS 평균 변화 (L)	0.08	-0.06	0.23	0.10
위약 대비 LS 평균 차이 (L) (95% CI)	0.13 (0.03, 0.23)		0.13 (0.08, 0.18)	
p-값	0.009†		<0.001	

* 적어도 1개의 베이스라인 수치 대비 변화가 있는 전체 분석 (FA)에 기여한 환자의 수

† 명목 p-값

시험 2에서, FEV_1 개선은 빠르면 치료 시작 후 2주부터 관찰되었고 개선 효과는 52주까지 지속되었다.

③ 환자 보고 결과

천식 조절 설문 6 (ACQ-6) 및 12세 이상에 대한 표준화된 천식 삶의 질 설문 [AQLQ(S)+12]에서 베이스라인 대비 변화가 시험 1과 시험 2에서 이차 결과변수로 평가되었다. 시험 2에 대한 결과는 표 5와 같다. ACQ-6 및 AQLQ(S)+12 개선은 이 약 투여 후 각각 빠르면 2주 및 4주부터 관찰되었고 두 시험 모두에서 52주까지 지속되었다.

시험 2에서는 주간 평균 천식 증상 일지 (ASD) 점수도 이차 결과변수로 평가되었다.

표 5 시험 2의 52주차에서 AQLQ(s)+12, ACQ-6 및 ASD 결과

	N*	베이스라인 대비 LS 평균 변화	위약 대비 차이 (95% CI)	p-값
AQLQ(S)+12 총점				
이 약	525	1.48	0.33	<0.001

위약	526	1.14	(0.20, 0.47)	
ACQ-6 점수				
이 약	527	-1.53	-0.33 (-0.46, -0.20)	<0.001
위약	531	-1.20		
ASD				
이 약	525	-0.70	-0.11 (-0.19, -0.04)	0.004
위약	531	-0.59		

* 적어도 1개의 베이스라인 수치 대비 변화가 있는 전체 분석 (FA)에 기여한 환자의 수

④ 비용종을 동반한 만성 비부비동염

이 약의 유효성은 18세 이상의 환자 408명을 대상으로 한 52주의 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 다기관, 위약 대조 임상시험(시험 4 [WAYPOINT])에서 평가되었다. WAYPOINT 시험에서 환자는 비용종을 동반한 만성 비부비동염 치료를 위해 기존 비강 코르티코스테로이드 치료 외에도 52주 동안 이 약 210mg 또는 위약을 4주마다 피하 주사로 투여 받도록 무작위 배정되었다. 이 시험에는 지난 12개월 이내에 비용종 악화에 대해 전신 코르티코스테로이드(SCS)로 치료(최소 3일 연속 SCS 또는 1회의 근육 내 데포 주사 투여로 정의) 및/또는 비강 수술 병력이 있거나 둘 다에 대한 금기/불내성이 있음에도 불구하고 비강 수술이 필요한 중증도(총 비용종점수 5점 이상[각 비강 당 최소 2점 이상])가 지속된, 최소 12개월 동안 증상이 있는 진단된 비용종을 동반한 만성 비부비동염이 있는 환자가 포함되었다. 환자는 또한 코막힘 점수가 2 이상, SNOT-22 총 점수가 30 이상이어야 했다. 임상 유효성 결과 해석에 혼선을 주는 동반 질환이 있는 환자는 제외되었다.

표 6 시험 4의 인구 통계학 및 베이스라인 특성

	시험 4 N=408[a]
평균 연령 (세) (SD)	50 (14)
남성 (%)	65
평균 비용종을 동반한 만성 비부비동염 유병 기간 (년) (SD)	13 (10)
과거 1회 이상 수술을 받은 환자(%)	71
지난 1년 동안 만성 비부비동염에 대한 전신 코르티코스테로이드를 사용한 환자 (%)	58
평균 총 NPS[b] (SD), 범위 0-8	6.1 (1.2)
평균 격주 NCS[b], [c] (SD), 범위 0-3	2.6 (0.5)
평균 LMK 부비동 CT 총 점수[b] (SD), range 0-24	19 (4)
평균 격주 후각상실[b], [d] (SD), range 0-3	2.9 (0.4)
평균 SNOT-22 총 점수[b] (SD), range 0-110	69 (18)
평균 혈중 호산구(cells/μL) (SD)	358 (238)
평균 총 IgE IU/mL (SD)	176 (285)
천식[e] (%)	61

NSAID-ERD/AERD (%)	17
알레르기성 비염(%)	14

[a] 평균 총 NPS 평가에 포함된 환자 수 N=407; 평균 격주 NCS 및 평균 격주 후각상실 평가에 포함된 환자 수 N=406; 평균 LMK 부비동 CT 총 점수 및 평균 혈중 호산구 평가에 포함된 환자 수 N=404; 평균 총 IgE 평가에 포함된 환자수 N=389

[b] 점수가 높을수록 질병의 심각도나 증상의 심각도가 더 높음을 나타냄.

[c] 비용종 증상 일지의 일부로 평가됨 (NPSD).

[d] NPSD의 후각 어려움 점수를 통해 평가됨.

[e] 천식 또는 AERD 또는 NSAID-ERD가 있는 환자를 포함. 이 하위 그룹에 포함된 AERD 또는 NSAID-ERD가 있는 환자 3명을 제외한 모든 환자는 천식 진단을 보고함.

AERD, 아스피린 과민성 호흡기 질환; CRSwNP, 비용종을 동반한 만성 비부비동염; CT, 컴퓨터 단층촬영; IgE, Immunoglobulin E(면역글로불린 E); IU, 국제 단위; LMK, Lund-Mackay; NCS, 코막힘 점수; NPS, 비용종점수; NSAID-ERD, 비스테로이드성 항염증제 과민성 호흡기질환; SD, 표준 편차; SNOT-22, 비강결과검사

공동 일차 유효성 평가변수는 52주차에 비강 내시경으로 평가한 총 비용종 점수(NPS)의 베이스라인 대비 변화와 독립적인 맹검 평가자가 평가한 점수와 52주차에 비용종 증상 일지(NPSD)의 일부로 평가한 격주 평균 코막힘 점수(NCS)의 베이스라인 대비 변화였다. 총 NPS는 범주형 척도(0~8)로 평가되었다. 코막힘은 환자가 0~3의 범주형 심각도 척도로 매일 평가했다.

시험 4에서 52주차에 총 NPS와 격주 평균 NCS의 개선과 관련하여 통계적으로 유의미한 유효성이 관찰되었다(표 7 참조).

표 7 시험 4에서 52주에서의 공동 일차 평가변수 결과

	이 약 (N=203)		위약 (N=205)		위약 대비 LS 평균 차이 (95% CI)
점수	베이스라인 평균	LS 평균 변화	베이스라인 평균	LS 평균 변화	
NPS	6.1	-2.46	6.1	-0.38	-2.08 (-2.40, -1.76) p<0.0001[a]
NCS	2.59	-1.74	2.55	-0.70	-1.04 (-1.21, -0.87) p<0.0001[a]

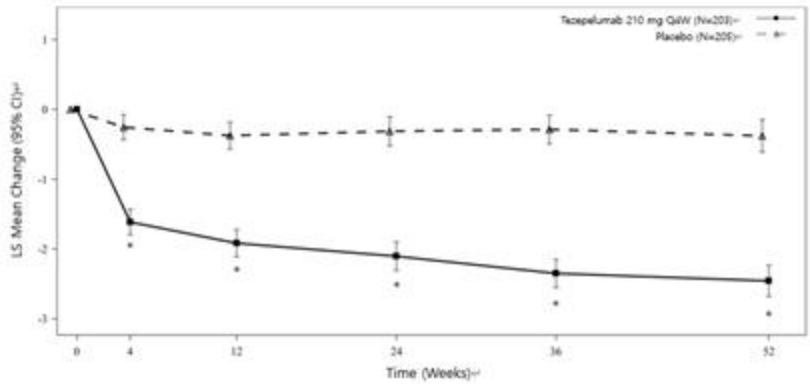
[a] 조정되지 않은 p값이 나타남

LS 평균변화, 기준선으로부터 최소 제곱 평균 변화; 점수 감소는 개선을 나타냄;

NCS, 코막힘 점수; NPS, 비용종 점수

위약으로 치료한 환자와 비교하여 이 약으로 치료한 환자에서 총 NPS의 개선은 4주차 첫 평가부터 나타났다(LS 평균 차이 -1.36 [95% CI: -1.61, -1.10])(그림 1 참조).

그림 1 52주까지 총 NPS의 베이스라인 대비 LS평균 변화

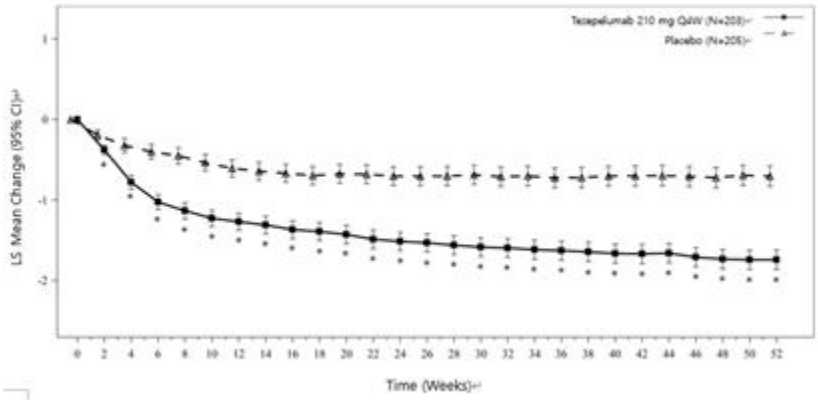


* 이 약 210mg Q4W 투여군과 위약 투여군 비교 시 조정되지 않은 p value <0.01을 보임

52주차에 일차 평가변수인 총 NPS의 위약 대비 개선은 이전에 비강 수술을 받은 환자와 받지 않은 환자, 그리고 천식이 동반된 환자와 동반되지 않은 환자에서 일관되게 나타났다.

격주 평균 NCS에서 2주차 첫 평가부터 상당한 개선이 관찰되었다. 이 약 그룹과 위약 투여군의 격주NCS에 대한 LS 평균 차이는 0.19[95% CI: -0.27, -0.10]이었다(그림 2 참조).

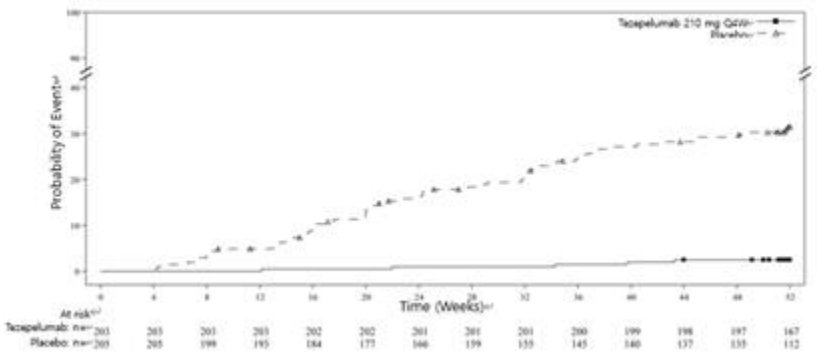
그림 2 52주까지 격주 평균 NCS의 베이스라인 대비 LS평균 변화



52주차에 일차 평가변수인 NCS의 위약 대비 개선은 이전에 비강 수술을 받은 환자와 받지 않은 환자, 그리고 천식이 동반된 환자와 동반되지 않은 환자에서 일관되게 나타났다.

이 약은 위약 대비 후각 상실을 상당히 개선했다. 이 약과 위약의 52주차 후각 상실에 대한 LS 평균 차이(후각 점수로 나타내는 격주 평균 NPSD 어려움으로 평가)는 -1.01 [95% CI: -1.18, -0.83; p<0.0001]이었다. 위약으로 치료한 환자와 비교하여 이

약으로 치료한 환자의 후각 상실이 2주차 첫 번째 평가부터 상당히 개선된 것이 확인되었다.
이 약은 52주차에 SNOT-22 점수로 측정한 비강 증상에서 위약대비 상당한 개선을 보였다(LS 평균 차이 -27.44 [95% CI: -32.51, -22.37; p<0.0001]).
이 약은 52주차에 측정한LMK 부비동 CT 스캔 점수에서 위약대비 상당한 감소가 관찰되었다(LS 평균 차이 -5.70 [95% CI: -6.37, -5.03; p<0.0001]).
이 약은 52주 동안 비강 수술 또는 전신 코르티코스테로이드가 필요한 환자의 비율을 위약대비 92% 감소시켰다(위험 비율: 0.08; 95% CI: 0.03, 0.16; p<0.0001)(그림 3 참조).
그림 3 52주 동안의 첫 전신 코르티코스테로이드 사용 및/또는 비강 수술 결정까지의 시간에 대한 Kaplan Meier 곡선



이 약은 52주 동안 위약 대비 비강 수술이 필요한 환자의 비율을 98%나 크게 감소시켰고(위험 비율: 0.02; 95% CI: 0.00, 0.09; p<0.0001), 만성 비부비동염에 대해 전신 코르티코스테로이드가 필요한 환자의 비율을 89%나 크게 감소시켰다(위험 비율: 0.11; 95% CI: 0.04, 0.25; p<0.0001). 만성 비부비동염에 대한 연간 전신 코르티코스테로이드 과정의 총 횟수는 89%나 감소했다(비율 비0.11 [95% CI: 0.05, 0.27]).
이 약은 52주차에 위약 대비 총 증상 점수 NPSD를 상당히 개선했다(LS 평균 차이 -6.96 [95% CI: -8.09, -5.83; p<0.0001]).
⑤ 소아 집단
조절되지 않는 중증 천식이 있는 12세~17세 청소년 총 82명이 시험 2에 등록되었고 이 약 (n=41) 또는 위약 (n=41)으로 치료를 받았다. 위약에 비해 이 약으로 치료받은 청소년에서 임상적으로 유의미한 연간 천식 악화 (비율 비 0.70; 95% CI 0.34, 1.46) 및 FEV_1 (위약 대비 LS 평균 변화 0.17 L; 95% CI -0.01, 0.35) 개선이 관찰되었다. 청소년에서의 안전성 프로파일과 약력학적 반응은 전반적으로 전체 시험 집단과 유사했다. 중증천식을 동반한 12~17세 청소년 총 72명이 장기 시험(시험 3)에 등록되었다. 청소년 환자에서 이 약의 유효성 프로파일은 104주까지 지속되었다. 안전성은 일반적으로 이 약의 알려진 안전성 프로파일과 유사했다.
4) 비임상 정보

사이노몰거스 원숭이에서의 전통적인 안전성 약리학 및 반복 투여 독성시험에 근거할 때 비임상 자료에서 사람에 대한 특별한 위험성은 없었다.
① 돌연변이원성 및 발암성
테제펠루맙은 단클론 항체이므로, 유전독성 및 발암성 시험이 수행되지 않았다.
② 생식 독성
발생 독성
사이노몰거스 원숭이에서 수행된 출생 전후 발달 시험에서, 최대 300 mg/kg/주의 테제펠루맙을 임신 초기부터 분만 시까지 IV 투여한 후, 모체 건강, 임신 결과, 배태자 발달 또는 신생자 성장 및 6.5개월까지의 발달에 대한 부정적인 영향은 관찰되지 않았다. 모유 중 테제펠루맙 농도는 혈청 농도의 <1%였다. 모체와 새끼의 혈청 비 비교는 새끼로의 테제펠루맙 이행 중 대부분이 자궁 내 (in utero)에서 발생했으나 모유를 통한 이행을 배제할 수 없음을 시사했다. 모체 건강 또는 신생자 건강 및 발달에 대한 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.
③ 수태능
동물 시험에서 수컷 및 암컷의 수태능에 대한 영향은 직접적으로 평가되지 않았다. 6개월 반복 투여 독성시험의 일부로서 성적으로 성숙한 수컷 및 암컷 사이노몰거스 원숭이에서 대리 수태능 매개변수 (월경 주기, 정액 분석, 장기 중량 및 현미경학적 병리학)에 대한 검사가 수행되었다. 300 mg/kg/주까지의 용량을 SC 투여한 경우 이러한 매개변수에 대하여 테제펠루맙과 관련된 영향은 없었다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당(관련 : 유전자재조합의약품과-1069호, 2025.07.16)

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2025.09.19.	2025.09.19.	2025.09.19.
보완요청일자	2025.11.07.	2025.10.30.	2025.11.04.
보완접수일자	2026.01.22.	2026.01.22.	2026.01.22.
최종처리일자	2026.03.05.	2026.01.27.	2026.02.03.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

구분 \ 제출자료	자료번호																																				
	1	2															3						4						5				6		7	8	비고
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	약리자료(ADME)의 경우, 신청한 적응증의 투여방법 및 용법용량이 동일하여 기허가 제출자료로 갈음함.																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 비용종을 동반한 만성 비부비동염(CRSwNP)의 추가 유지 치료에 대한 효능·효과를 추가하고자 변경 신청되었음.
- 신청 효능·효과인 CRSwNP에서의 테제펠루맙 작용기전 및 용법·용량이 기허가 적응증인 천식과 동일하여 최초 허가 시 제출된 독성시험 및 약리시험 자료로 갈음가능함.
- 천식과 CRSwNP의 병태생리가 유사함을 고려하여 중증 천식 환자 대상의 2b상 임상시험의 노출-반응 분석에 근거하여 210mg Q4W 용법·용량이 선택되었으며, 해당 용량은 CRSwNP 환자 대상의 잘 대조된 핵심 3상 임상시험(WAYPOINT)에서 테제펠루맙의 유효성 및 안전성이 입증되어 용법·용량은 타당하게 설정되었음.
- 전신 코르티코스테로이드 및/또는 수술 요법을 받았음에도 불구하고 질병이 충분히 조절되지 않은 중증 CRSwNP 성인을 대상으로 52주간 평가한 핵심 3상 임상시험(WAYPOINT)에서 위약 대비 공동 일차 평가변수인 베이스라인 대비 NPS 총점 변화(95% CI)는 -2.065(-2.389, -1.742)이고 격주 평균 NCS의 베이스라인 대비 변화(95% CI)는 -1.028(-1.201, -0.855)로 임상적·통계적 유의성을 입증하였으며 대부분의 주요 이차 평가변수에서도 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈음.
- CRSwNP 환자에 대한 테제펠루맙 투여는 내약성이 우수하였으며 기허가 안전성 프로파일과 비교 시 새로운 안전성 우려가 없었으며, 보고된 이상반응은 일시적이거나 관리 가능하였음.
- 위해성관리계획은 기허가 적응증인 천식과 신청 적응증인 CRSwNP을 통합하여 하나로 관리하고자 하며, 신규 적응증 추가에 따른 안전성 중점검토 항목 내 중요한 잠재적 위해성, 중요한 규명된 위해성, 부족 정보 내 변경사항은 없음. 신청 적응증에 대한 추가적인 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 시판 후 조사 계획은 신청 적응증의 역학, 신청 품목의 시장점유율을 고려하여 수행하는 것으로 계획하였으며 이는 신청 적응증의 안전성 정보를 고려 시 중대한 특별관심 이상사례를 충분히 평가할 수 있는 것으로 타당함.

[약어 및 정의]

- Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) : 비용종을 동반한 만성 비부비동염

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명**: 테즈파이어프리필드시린지주(테제펠루맙)/테즈파이어오토인젝터주(테제펠루맙)
- **약리작용에 따른 분류**: 면역억제제
- **신청 효능효과**
  - **(기존)** 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 12세 이상 중증 천식 환자의 추가 유지 치료
  - **(신규 신청)** 성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 비용종을 동반한 만성 비부비동염의 추가 유지 치료
- **작용기전**: 테제펠루맙은 인간 TSLP에 높은 친화력으로 결합하여 이형이량체 TSLP 수용체와의 상호작용을 방지하는 항-TSLP, 인간 단클론 항체 (IgG2λ)이며, 테제펠루맙으로 TSLP를 차단하면 염증과

관련된 하위 인자 (예, 혈액 호산구, IgE, FeNO, IL-5, 및 IL-13) 감소시킴.

1.2. 기원 및 개발경위

- 테제펠루맙은 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 12세 이상 중증 천식 환자의 추가 유지 치료를 위해 210mg을 4주마다 피하투여하는 것으로 2023년 12월 21일에 국내 허가되었으며, 미국(2021.12.17.)과 유럽(2022.09.19.) 등 약 60개국에서 허가받았음.
- 제3상 임상시험 WAYPOINT(D5242C00001)를 근거로 '성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 비용종을 동반한 만성 비부비동염(Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis, CRSwNP)의 추가 유지 치료' 효능·효과를 추가하고자 하며 신청 용법·용량은 210mg 씩 Q4W 피하주사로 투여하고자 함.
- 테제펠루맙은 신청 적응증인 CRSwNP에 대해 미국(2025.10.17.)과 유럽(2025.10.20.)에서 허가승인되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **질환 개요**
  - CRSwNP은 비용종을 동반한 코 점막과 부비동의 염증을 특징으로 함. 염증 프로파일은 1형, 2형, 3형 염증을 포함할 수 있으며 종종 유의한 비폐쇄와 비충혈, 콧물, 안면 통증 또는 압박감, 후각 장애를 경험함.
  - CRSwNP은 Th2 면역반응 활성화 및 TGF-β의 감소가 주요한 면역학적 병태생리로 알려져있으며, 진단은 비강 내시경 검사를 통한 비강 용종의 존재로 결정함.
  - CRSwNP은 일반 인구의 최대 4% 유병률을 보이며 여성보다 남성에서 더 흔하며 연령이 높을수록 증가하여 발병 연령은 일반적으로 40~60세임. 천식은 CRSwNP 환자의 40~67%에 영향을 미치는 흔한 염증성 동반 질환이며 동반 질환 중 중증 천식은 57~62%로 가장 흔함. 중증 천식 환자의 약 41%가 비용종을 동반함. CRSwNP은 상당한 이환 및 삶의 질 감소와 관련이 있으며, 천식을 동반한 경우 높은 비강 용종 재발률, 코르티코스테로이드 의존성, 불량한 천식 조절을 특징으로하는 중증의 질환을 보임.
- **현재 치료법**
  - **(표준치료)** 비강내 코르티코스테로이드 만성 사용, 증상 악화 시 단기 전신 코르티코스테로이드, 내과 치료 실패 시 수술로 국한되며, 이는 비강 내 국소 증상의 완화에 초점을 두며 기저의 부비동염증 질환은 해결하지 못함.
  - **(코르티코스테로이드)** 비강내 코르티코스테로이드 사용은 비출혈과 연관되며, 점막 비후, 섬모 기능 장애 등 질병 부위로의 활성성분의 전달에 지장이 있을 수 있음. 더 중증인 경우 전신 코르티코스테로이드를 사용할 수 있지만 골다골증, 당뇨병, 고혈압 같은 중대한 부작용 위험이 있음.
  - **(외과적 시술)** 전신 코르티코스테로이드에 반응하지 않거나 내약성이 있는 환자에서 외과적 시술이 권장될 수 있으나 수술 후 수년 내 40% 이상에서 재발함.
  - **(표적 생물제제)** 두필루맙, 오말리주맙은 기존 치료로 증상이 충분히 조절되지 않는 CRSwNP의 추가 요법으로 이용될 수 있으나, 30~60% 환자는 지속적인 조직 섬유화 및 비-2형 매개 질환으로 인해 이러한 생물학적제제에 반응하지 않음.

제품명(기전)	비용종을 동반한 만성 비부비동염 관련 적응증(용법용량)
듀피젠트 (IL-4 수용체α에 대한 항체, IL4 및 IL-13 모두 억제)	성인(18세 이상)에서 기존치료에 적절하게 조절되지 않는 비용종을 동반한 만성 비부비동염의 추가 유지 치료(300mg Q2W SC 투여)
졸레어 (항 IgE 항체)	○ 성인 (만 18세 이상) 기존 치료(비강용 코르티코스테로이드)에 적절하게 조절되지 않는 비용종을 동반한 만성 비부비동염의 추가 유지 치료(면역글로불린 E 기저치에 따라, 1회 75~600mg을 Q2W 또는 Q4W SC 투여)

- 테제펠루맙은 인간 TSLP에 높은 친화력으로 결합하여 이형이량체 TSLP 수용체와의 상호작용을 방지하는 항-TSLP, 인간 단클론 항체 (IgG2λ)이며, 테제펠루맙으로 TSLP를 차단하면 염증과 관련된 하위 인자 (예, 혈액 호산구, IgE, FeNO, IL-5, 및 IL-13) 감소하며, 이들 혈중 농도에 관계없이 사용이 가능한 유일한 약제임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청 적응증과 관련한 임상시험 승인 등 민원 이력 없음

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

- 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음(새로 수행된 독성시험 자료는 없음)
  - 신청 효능·효과에 대한 테제펠루맙 용법·용량은 기허가 적응증과 동일하며, 최초 허가 시 수행된 사이노몰거스 원숭이에서의 반복투여독성시험에서 확인된 NOAEL은 300mg/kg로 임상 투여용량인 210mg Q4W SC 투여에 대해 AUC에 대한 134배, C_{max}에 대한 128배의 안전력이 확인되었음. 또한 생식발생독성시험에서도 최대 300mg/kg까지 테제펠루맙 관련 모체, 태아 또는 영아에 대한 영향이 확인되지 않았음. 따라서 신청 용법·용량에 대한 안전성은 최초 허가 시 제출된 자료로 충분히 확인가능하며 추가적인 독성시험자료는 요구되지 않음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 최초 허가 제출 시 약리 기전 확인을 위해, 이종이량 TSLP 수용체 (IL-7Rα 및 TSLPR 사슬)를 발현하는 세포에 대한 테제펠루맙의 결합 친화도, 특이성, 역가, 약력학적 효과 등을 확인하였음.

- 테제펠루맙이 이종이량 TSLP 수용체에 대한 TSLP 결합을 억제하며, TSLP 유도 신호전달을 차단하였음(STAT5 인산화 억제).
- 최초 허가 시 마우스 천식모델 및 피부염증모델, TSLP 점적주입으로 유발한 폐염증 모델 및 유전형변형 마우스 모델에서의 염증 징후의 감소를 야기함을 확인하였음.
- 테제펠루맙은 인간 TSLP에 높은 친화도로 결합하고 이종이량 TSLP 수용체와의 상호작용을 방지하여, 염증과 관련된 광범위한 생체표지자 및 사이토카인(예, 혈액 호산구, IgE, FeNO, IL-5, IL-13)의 감소를 유도하였음.

- 제출된 문헌과 임상시험 자료는 TSLP가 CRSwNP의 치료적 타겟이 될 수 있으며 TSLP 억제가 CRSwNP 치료의 주요 기전이 될 수 있으며 CRSwNP에서의 테제펠루맙 작용기전은 기허가 적응증인 천식과 동일함을 뒷받침함. 또한, 테제펠루맙에 감수성을 가진 CRSwNP의 적절한 동물모델이 없음을 고려 시 약리시험자료 미제출은 인정가능함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 신청 효능·효과인 비용종을 동반한 만성 비부비동염은 2025년 10월 17일 FDA, 2025년 10월 20일 EMA 허가 승인되었으며, EMA 허가 승인 시 제출한 공인 자료제출증명서를 제출하였음.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 신청 적응증에 대한 임상시험성적자료 : 3상 1건
  - 핵심임상시험 자료 : WAYPOINT(D5242C00001)

6.3. 생물약제학시험

- 신청 적응증을 뒷받침하는 핵심 임상시험에 사용된 제형 및 장치는 상용 제형 및 장치와 동일하며 관련 자료는 최초 허가시 제출된 CTD 2.7.2 참조 필요.
  - APFS 또는 AI로 투여하는 테제펠루맙의 동등성 및 내약성은 2건의 임상시험은 CRSwNP 환자에서 APFS와 AI 사용의 적절성을 뒷받침함.
  - 제1상 PATH-hBRIDGE 시험(D5180C00012)에서 바이알-시린지, APFS, AI로 각각 210mg SC 투여 시 C_{max}와 AUC로 평가한 PK 동등성이 입증되었음.
  - 제3상 PATH-HOME 시험(D5180C00011)에서 중증 성인 천식 청소년 및 성인 환자 대상에서 AI와 APFS가 기능적이고 신뢰할 수 있음을 입증하였음.
- 혈청 내 테제펠루맙 농도 및 ADA 평가를 위한 생체시료분석방법은 최초 허가 시 제출 및 검토된 것과 동일하며(최초 허가 시 제출된 CTD 2.7.1), CRSwNP 환자 대상으로 한 제3상 임상시험(WAYPOINT)에서 테제펠루맙 혈청농도, 항약물항체(ADA), 중화항체(Nab) 분석에 대한 검증보고서가 제출되었음(8397-596, 8697-598, 8397-600).

6.4. 임상약리시험

- CRSwNP 환자를 대상으로 한 하나의 핵심 임상시험의 52주 이중눈가림 기간에 얻은 PK, PD 및 면역원성 데이터를 기반으로 평가하였음.

  ※ 신청 적응증을 뒷받침하는 새로운 비임상 약리학 시험은 수행되지 않았음.

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
환자에서 PK					
3상	D5242C00001 (WAYPOINT)	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조군	CRSwNP(총 NPS ≥ 5, NCS ≥ 2, SNOT-22 총점 ≥ 30)가 있고 지난 12개월 이내 문서화된 비용종에 대한 SCS 치료 및/또는 일체의 NP 수술력(또는 둘 중 하나에 대한 금기/불내성)이 있는 성인(18세 이상) 대상자	시험약: 테제펠루맙 210mg Q4W SC 투여 (52주 투여)(N=203) 대조약: 위약	테제펠루맙 210 mg Q4W 투여 후 평균 혈청 최저 농도는 시간 경과에 따라 증가하여 제12주에 항정상태에 도달했고 제52주까지 유지

- 시험대상자 약동학(WAYPOINT 임상시험에 참여한 CRSwNP 환자의 PK 분석)
  - WAYPOINT 임상시험에서 테제펠루맙을 투여받고 첫 번째 투여 후 테제펠루맙의 정량가능한 혈청 농도를 포함한 PK 샘플이 있는 203명의 CRSwNP 대상자 모두에서 치료기간 동안 테제펠루맙 혈청 최저농도는 LLOQ 보다 높았으며, 테제펠루맙 210mg Q4W 투여 후 평균 혈청 최저 농도는 시간 경과에 따라 증가하여 제12주에 항정상태에 도달했고 제52주까지 유지되었음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 신청 적응증인 CRSwNP에 대해서 단일 제 3상 핵심 임상시험 수행(6.5.2.에 내용 기재)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 시험명 : 비용종을 동반한 중증 만성 비부비동염 대상자에 대한 테제펠루맙의 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 제3상 유효성 및 안전성 시험(A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Participants with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis (WAYPOINT))
- 시험 기관
  - 10개국 112개 기관
- 시험목적
  - CRSwNP 대상자에서 테제펠루맙 유효성 및 안전성 평가
    · (1차 목적) 비용종점수(NPS) 및 비충혈 점수에 대한 테제펠루맙 유효성 평가
    * 공동 일차 평가변수 : ① 52주차에 베이스라인 대비 비내시경으로 평가한 NPS 총점 변화, ② 52주차에 베이스라인 대비 비용종증상 일지의 일부로 평가한 격주 평균 비충혈 점수 변화
- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 스크리닝 방문 1로부터 최소 12개월 전에 의사로부터 CRSwNP를 진단받은 경우, NCS≥2, 수술 필

요성에 부합하는 NPS(NPS 총점≥5, 각 콧구멍당 최소 2점씩), 스크리닝 전 8주 이상 비강 및/또는 후각 감소 또는 상실과 같은 NP 증상이 지속적으로 문서화되어있는 18세 이상 성인

- 주요 선정기준
  - 스크리닝 시 SNOT-22 총점≥30
  - 스크리닝 전 최소 30일 동안 CRSwNP 표준치료를 안정적으로 받은 경우
  - 스크리닝 전 12개월 이내 최소 3일 연속으로 SCS를 사용하여 NP 악화를 치료한 기록이 있거나 근육 내 주사 가능한 용량을 1회 투여(또는 금기/내성) 기록이 있으나, 스크리닝 3개월 이내에서 치료를 받지 않은 경우 및/또는 NP 수술(또는 금기/내성) 병력이 있는 경우
  - 방문2에서 중앙 판독 확인된 NPS 총점 ≥5(각 콧구멍 당 최소 2점씩)(무작위배정 시 기준)
  - 무작위배정 시 격주 평균 NCS ≥2으로 무작위배정 시 NCS≥2에서 변경
  - 무작위배정 시 SNOT-22 점수 ≥30
- 주요 제외 기준
  - 천식 외에 임상적으로 중요한 동반 질환(예: 활성 폐 감염, 기관지확장증, 폐 섬유증, 낭포성 섬유증, 원발성 섬모 운동 이상증, 알레르기성 기관지폐 진균증, 과호산구증가증후군 등)이 임상 효능 결과 해석에 혼란을 줄 수 있는 경우
  - 심혈관, 위장관, 간, 신장, 신경, 근골격, 감염, 내분비, 대사, 혈액학, 정신 또는 주요 신체 장애를 포함하되 이에 국한되지 않는 모든 장애
  - 검진 방문 6개월 이내에 부비동 수술을 받았거나 과거에 부비동 수술을 받아 NPS 평가가 불가능한 경우
  - 1차 효능 평가 기준에 대해 평가할 수 없는 상태 또는 동반 질환이 있는 참가자(후비공비용, 최소한 한쪽 콧구멍을 막은 비중격편위, 스크리닝 시 또는 스크리닝 2주 전 급성 부비동염, 비강 감염, 천식 악화 또는 상기도 감염; 또는 처그-스트라우스증후군, 카르타게너증후군 등)
  - 스크리닝 이전 8주 이내에 대수술을 받았거나 연구 수행 중에 계획된 NP 수술을 받은 경우
  - 내시경 시술에 사용하지 않는 한 충혈완화제(국소 또는 전신)을 정기적으로 사용하는 경우
  - 스크리닝 이전 6개월 이내와 연구 기간 동안 코르티코스테로이드 용출 비강 스텐트 사용
  - 등록 6개월 이내에 최근 아스피린 탈감작
- 시험대상자 수
  - 계획 : 400명(군당 200명)
  - 무작위 배정 : 410명(테제펠루맙 204명, 위약군 206명)

Table 9 Analysis Sets

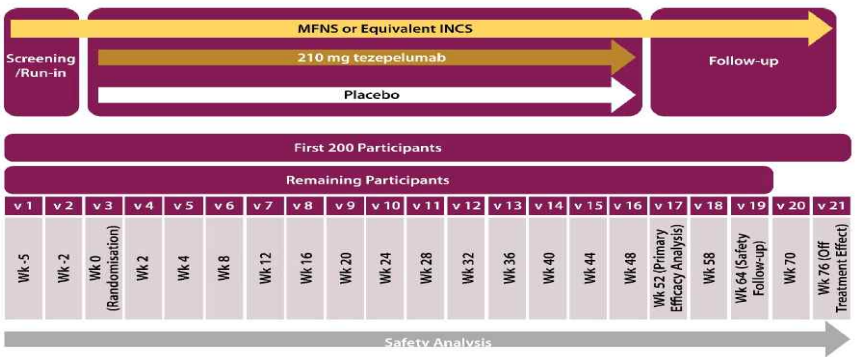
Analysis set	Teze 210 mg Q4W	Placebo	Total
Randomised analysis set	204	206	410
Safety set	203	205	408
Excluded from Safety set	1	1	2
Did not receive at least one dose of investigational product	1 [a]	1	2
Full analysis set	203	205	408
Excluded from Full analysis set	1	1	2
Randomised without at least one dose of investigational product	1 [a]	1	2
PK analysis set	203	0	203
Excluded from PK analysis set	1	206	207
Did not have at least one detectable tezepelumab serum concentration from a sample collected post-treatment	1 [a]	206	207
Additional FU analysis set	90	73	163
Excluded from additional FU analysis set	114	133	247
Randomised but not follow-up	31	72	103
Did not complete week 64 visit	83	61	144
Co-morbid Asthma/AERD/NSAID-ERD subset	122	126	248
Excluded from Co-morbid Asthma/AERD/NSAID-ERD subset	82	80	162
Participants who do not have comorbid asthma/AERD/NSAID-ERD at baseline	82	80	162

• 대상자 수 산정 근거: 베이스라인부터 제52주까지 총 NPS 변화에 대한 집단 SD가 2.25, NCS 변화에 대해 1.22라고 가정할 때, 치료군당 200명 대상자의 표본 크기는 두 공동 일차 평가변수에서 테제펠루맙의 실제 효과가 총 NPS 및 NCS의 베이스라인 대비 변화가 각각 -1.8 및 -0.87인 경우 양측 1% 수준에서 통계적으로 유의한 차이를 관찰하는 데 95% 이상의 총 검정력을 제공할 수 있음. 집단 SD 및 실제 효과에 대한 가정은 두필루맙 제3상 비용종 시험에서 보고된 해당 평가변수에 대한 관심모수 및 CI를 기반으로 했다(Bachert et al 2019). 대상자의 50~70%에서 천식 동반 질환이 있다고 가정할 때, 이 표본 크기는 천식/AERD/NSAID-ERD의 동반 질환 하위군에서 양측 5% 유의 수준으로 공동 일차 평가변수에 대해 > 80%의 검정력을 제공할 수 있음.

각 군당 200명의 대상자는 후각 상실, LMK 및 SNOT-22의 베이스라인 대비 변화의 주요 이차 평가변수에서 양측 1% 수준에서 통계적으로 유의한 차이를 감지할 수 있는 최소 95% 검정력을 제공함(각각 평균[SD]을 -1[1.3], -5[5.45] 및 -17.4[26.8]로 가정함). 또한, NP의 SCS 및/또는 수술까지의 주요 2차 종료점 시간에 양측 1% 수준에서 통계적으로 유의한 차이를 감지할 수 있는 최소 95%의 검정력을 제공하며, 52주차의 위약 비율이 35%인 경우(위약 데이터는 dupilumab SINUS52에서 추정) 실제 위험 감소가 67%(위험 비율[HR] 0.33)라고 가정함. 두필루맙 통합연구에서 추정된 위약 데이터에 따라 52주차의 위약률이 11%이고 HR이 0.33라고 가정하였을 때, 주요 이차 평가변수인 수술까지의 시간차이를 검출할 수 있는 최소 80%의 검정력을 제공함.

● 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

그림 1 WAYPOINT 시험 설계 흐름도



- 베이스라인 시점에 약 400명의 대상자가 테제펠루맙 210mg Q4W 또는 위약을 투여받도록 1:1 무작위배정되었음. 52주 투여기간(48주 시점에 최종 투여)과 이후 24주(처음 200명의 무작위배정 대상자에서 계획) 또는 12주(기타 모든 대상자)의 안전성 추적 관찰 기간을 포함함.
- 모든 대상자는 무작위배정 시점 전 최소 4주동안 INCS(모메타손푸로에이트 비강 분부액 또는 등가 INCS)를 사용해야 하며 연구기간 내내 계속 안정적인 용량으로 유지해야 했으며 용종 재발을 예방하기 위한 다른 약물은 사용하지 않았음.
- 시험약물
  • 대상약물: 테제펠루맙 210mg Q4W
  • 대조약물: 위약
- 투여방법: APFS를 이용하여 4주 간격으로 시험군은 테제펠루맙 210mg 또는 위약을 피하주사함.

● 평가변수

- 공동 1차 유효성 평가변수

  - 제52주에 비강 내시경으로 평가한 총 NPS의 베이스라인 대비 변화
  - 제52주에 NPSD의 일환으로 평가한 격주 평균 NCS의 베이스라인 대비 변화

- 2차 유효성 평가변수
  - 제52주에 NPSD의 일환으로 평가한 격주 평균 후각 상실의 베이스라인 대비 변화
  - 제52주에 SNOT-22 점수의 베이스라인 대비 변화
  - 제52주에 CT로 평가한 LMK 점수의 베이스라인 대비 변화
  - 최대 제52주까지 NP에 대한 수술 결정 및/또는 SCS 사용까지 걸린 시간
  - 최대 제52주까지 NP 수술 결정까지 걸린 시간
  - 최대 제52주까지 NP에 대한 SCS 사용까지 걸린 시간
  - 제52주에 격주 평균 NPSD TSS의 베이스라인 대비 변화
  - 천식/AERD/NSAID-ERD의 동반 질환이 있는 대상자에서 제52주에 pre-BD FEV1의 베이스라인 대비 변화

- 기타 이차 평가변수
  - 제52주까지 비강 내시경으로 평가한 NPS의 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 변화
  - 제52주에 NPS 총점 ≥1점 감소 대상자 비율 및 ≥2점 감소 대상자 비율
  - 제52주까지 NPSD의 일환으로 평가한 격주 평균 NCS의 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 변화
  - 52주에 UPSIT test로 평가한 베이스라인 대비 후각 상실 변화
  - 52주차에 CT로 평가한 수정된 LMK 점수의 베이스라인 대비 변화
  - 52주차에 정량적 CT 평가에 의한 부비동 중증 점수
  - 52주동안 SCS 노출(SCS의 1회 과정은 NP 치료를 위해 최소 3일 연속 사용으로 정의되었으며, 시작일이 NP 경과 중 마지막 SCS 사용 종료일로부터 7일이상 지난 경우 새로운 과정으로 간주)
  - 제52주까지 베이스라인 대비 NPSD 도메인 변화
  - 제52주까지 베이스라인 대비 비강최대흡입유량(NPIF) 변화
  - 천식/AERD/NSAID-ERD의 동반 질환이 있는 대상자에서 제52주에 ACQ-6의 베이스라인 대비 변화

- 안전성 평가 변수
  - AEs/SAEs/임상화학/혈액학/소변검사/활력징후/심전도

- 약리 평가 변수
  - 혈청 테제펠루맙 농도
  - 항-테제펠루맙 항체

- 탐색적 평가변수
  - 테제펠루맙 치료 중단 후 비강 용종의 비치료 효과 및 재발률 평가 목적: 베이스라인 대비 NPS 변화, 베이스라인 대비 격주 평균 NCS, NP 치료를 위한 SCS와 수술이 요구되는 대상자 수
  - 염증 및 비강 용종증 질환의 탐색적 바이오마커에 대한 테제펠루맙의 효과를 알아보고 테제펠루맙에 대한 반응을 예측하기 위한 바이오마커 조사 목적
  - 비상 상피 점막액에서 테제펠루맙 PK 탐색 등

- 유효성 분석 대상자군 : 1회 이상 IP를 투여받은 모든 분석 대상자군(테제펠루맙 투여군 203명, 위약군 205명)

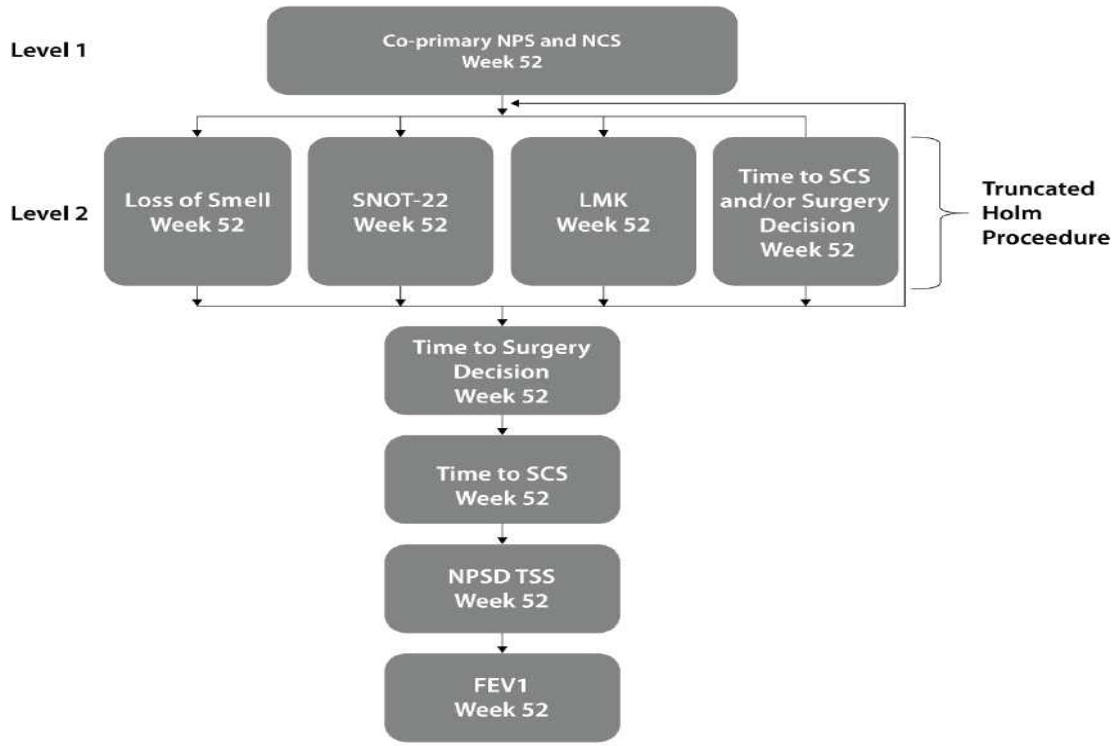
- 시험대상자 2명(각 군당 1명)은 임상시험용 의약품은 1회도 투여받지 않아 제외되었음.

• 통계분석

- 다중검정절차

  • 일차 및 주요 이차 평가변수 전반에서 전체 1종 오류율은 5% 수준으로 통제되었으며, 공동 일차 평가변수인 NPS 및 NCS는 모두 5% 수준에서 검정되었음. 두 평가변수가 모두 5%에서 유의하면 5%에서 주요 이차 평가변수에 대한 검정이 진행되었음. 3상 임상시험의 통계적 유의성 입증을 위해 공동 일차 및 주요 이차 평가변수는 1% 수준에서 검정되었음.

그림 2 공동 일차 및 주요 이차 평가변수에 대한 다중 검정 절차(테제펠루맙 210 mg Q4W vs 위약)



- 공동 일차 평가변수

  • 공동 일차 평가변수 분석에는 베이스라인 값을 공변량으로, 그리고 치료군, 베이스라인 천식/AERD/NSAID-ERD 동반 질환 상태, 이전 NP 수술 상태, 지역을 인자로 하는 ANCOVA 모델을 사용했음. NP 수술 또는 NP에 대한 SCS/생물학적제제 사용 없이 시험을 중단한 대상자의 경우, 임의 결측을 가정하여 제52주 결측값을 대체하는 데 다중 대체 방법을 사용하였음.

- 주요 이차 평가변수

  • 베이스라인 대비 변화는 ANOCOVA 모델을 사용하여 분석되었으며, 시간과 같은 연속형 변수에 대해서는 치료, 베이스라인 천식/AERD/NSAID-ERD의 동반 질환 상태, 이전 수술상태, 지역에 대해 보정한 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 분석하였음.

• **결과**

- 시험대상자 분포

  • 10개국의 112개 기관에서 총 410명이 무작위배정되었음. 무작위배정된 대상자 수와 치료를 투여받은 대상자 수는 치료군 간 균형적이었으며, 치료를 완료한 대상자 비율은 테제펠루맙 투여군

(96.1%)에서 위약군(69.3%)에 비해 더 높았음. 시험 참여를 중단한 비율은 테제펠루맙 군이 4.9%로 위약군의 15.1%에 비해 더 낮았음.

- 인구학적 특성

• 인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 일반적으로 치료군 간에 균형적이었고, 시험 집단은 대상 환자 집단을 대표했음.

- 평균 연령은 49.7세(범위 18~81세)였고 평균 BMI는 26.956 kg/m^2(범위 16.85~42.46 kg/m^2)이었으며, 대다수의 대상자는 남성(65.2%), 백인(73.3%)이었고 비-히스패닉계 또는 비-라틴계(94.6%)이었음. 테제펠루맙 투여군의 평균 체중(SD)은 77.55kg(16.162)였고 위약군은 80.97kg(16.446)으로 테제펠루맙 투여군에서 약간 낮았으며, BMI <30kg/m^2인 대상자 비율이 테제펠루맙 투여군이 80.3%, 위약군이 73.7%로 테제펠루맙 투여군이 더 낮았음.
- NP 진단 이후 평균 시간은 12.75년이었고 베이스라인 시 대상자의 60.8%가 천식/AERD/NSAID-ERD (천식 또는 AERD 또는 NSAID-ERD)의 동반 질환이 있었고 17.4%는 AERD/NSAID-ERD가 있음. 총 71.3%가 이전 NP 수술력이 있었고 65.4%가 NP에 대한 이전 SCS 사용 경험이 있었으며, 지난 12개월 이내에 SCS 과정 횟수 중앙값은 1.0회였음.

- 유효성 결과 : 테제펠루맙은 두 공동 일차 평가변수(제52주에 NPS 및 NCS의 베이스라인 대비 변화)와 대부분의 주요 이차 평가변수에서 위약 대비 통계적으로 유의한 개선(0.01 수준에서)을 입증하였음.

※ 제52주에 유효성 변수별 통계적 유효성 입증 여부(전체 분석군)

				치료군 비교		
	치료군	추정값	95% CI	추정값	95% CI	p 값 [b]
공동 일차 평가변수						
총 NPS 의 베이스라인 대비 변화	Teze 210 mg Q4W N=203	-2.458	(-2.681, -2.234)	-2.065	(-2.389, -1.742)	<.0001**
	위약 N=205	-0.392	(-0.624, -0.161)			
격주 평균 NCS 의 베이스라인 대비 변화	Teze 210 mg Q4W N=203	-1.743	(-1.864, -1.622)	-1.028	(-1.201, -0.855)	<.0001**
	위약 N=205	-0.715	(-0.840, -0.589)			
주요 이차 평가변수						
격주 평균 후각 상실의 베이스라인 대비 변화	Teze 210 mg Q4W N=203	-1.261	(-1.382, -1.139)	-1.004	(-1.176, -0.832)	<.0001**
	위약 N=205	-0.257	(-0.380, -0.134)			

SNOT-22 총점의 베이스라인 대비 변화	Teze 210 mg Q4W N=203	-45.021	(-48.564, -41.477)	-27.263	(-32.317, -22.209)	<.0001**
	위약 N=205	-17.758	(-21.355, -14.161)			
LMK 의 베이스라인 대비 변화	Teze 210 mg Q4W N=203	-6.269	(-6.740, -5.799)	-5.724	(-6.391, -5.057)	<.0001**
	위약 N=205	-0.545	(-1.017, -0.074)			
첫 NP 수술 결정 및/또는 NP 에 대한 SCS 사용까지 걸린 시간	Teze 210 mg Q4W N=203	5.7	(1.3, 15.0)	0.08	(0.03, 0.17)	<.0001**
	위약 N=205	30.6	(24.2, 37.1)			
첫 NP 수술 결정까지 걸린 시간	Teze 210 mg Q4W N=203	0.5	(0.0, 2.5)	0.02	(0.00, 0.09)	<.0001**
	위약 N=205	22.1	(16.4, 28.2)			
NP 에 대한 첫 SCS 사용까지 걸린 시간	Teze 210 mg Q4W N=203	5.2	(1.1, 14.7)	0.12	(0.04, 0.27)	<.0001**
	위약 N=205	18.3	(13.3, 24.1)			
격주 평균 NPSD TSS 의 베이스라인 대비 변화	Teze 210 mg Q4W N=203	-10.388	(-11.175, -9.600)	-6.889	(-8.015, -5.762)	<.0001**
	위약 N=205	-3.499	(-4.309, -2.689)			
pre-BD FEV1(L)의 베이스라인 대비 변화[a]	Teze 210 mg Q4W N=122	0.022	(-0.065, 0.108)	-0.005	(-0.121, 0.111)	0.9362
	위약 N=126	0.027	(-0.055, 0.108)			

• **공동 일차 유효성 평가변수 :제52주에 NPS(총 비용종 점수) 및 NCS의 베이스라인 대비 변화**

① 제52주에 총 NPS의 베이스라인 대비 변화

- 제52주에 총 NPS의 베이스라인 대비 변화는 테제펠루맙군에서 -2.458로 위약군에서의 -0.392 대비 통계적으로 유의하게 개선되었음(LS 평균 차이 -2.065[95% CI: -2.389 ~ -1.742], $p < 0.0001$). 위약 대비 테제펠루맙군에서의 개선은 제4주부터 관찰되어 52주까지 유지되었음.
- 대조 기반 대체 및 티핑 포인트 분석을 사용한 민감도 분석 결과 통계적으로 유의하게 위약대비 테제펠루맙 군에서 개선이 관찰되었음.
- NP 수술 유무, 천식/AERD/NSAID-ERD 동반 질환 유무 하위군을 포함하여 인구통계 변수와 베이스라인 질병 특성에 따라 사전 지정된 모든 하위군에서 52주에 총 NPS의 베이스라인 대비 변화는 위약군 대비 테제펠루맙투여군에서 일관되게 높게 나타났음.

② 제52주에 격주 평균 NCS의 베이스라인 대비 변화

- 제52주에 격주 평균 NCS의 베이스라인 대비 변화는 테제펠루맙군에서 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었음(LS 평균 차이 -1.028 [95% CI: -1.201 ~ -0.855], $p < 0.0001$). 격주 평균 NCS의 개선은 제2주에 관찰되어 52주까지 유지되었으며 민감도 분석에서도 일관되게 확인되었음.
- NP 수술 유무, 천식/AERD/NSAID-ERD 동반 질환 유무 하위군을 포함하여 인구통계 변수와 베이스라인 질병 특성에 따라 사전 지정된 모든 하위군에서 52주에 격주 평균 NCS의 베이스라인 대비 변

화는 위약군 대비 테제펠루맙투여군에서 일관되게 높게 나타났음.

- **주요 이차 평가변수**: 테제펠루맙은 천식/AERD/NSAID-ERD 동반 질환이 있는 대상자에서 주요 이차 평가변수 전반에서 위약에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타냈음.

① NPSD 일환으로 평가한 격주 평균 후각 상실의 베이스라인 대비 변화는 제52주에 위약군 대비 테제펠루맙군에서 LS평균 차이 -1.004[95% CI: -1.176~-0.832, p<0.0001]로 통계적으로 유의하게 개선되었으며, 개선은 빠르면 제2주에 관찰되어 치료기간 내내 유지되었음.

② 제52주에 SNOT-22 점수의 베이스라인 대비 변화는 테제펠루맙군에서 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었으며(LS 평균 차이 -27.263 [95% CI: -32.317 ~ -22.209], p < 0.0001), 개선은 제4주에 관찰되어 치료기간 내내 유지되었음.

- 보조분석으로 평가된 SNOT-22 점수를 기준으로 반응자(베이스라인 대비≥8.9점 감소로 정의) 비율은 테제펠루맙 군에서 위약군 대비 4주차부터 통계적으로 유의하게 높았음.

③ 제52주 CT로 평가하고 LMK 점수로 측정한 부비동 혼탁도의 베이스라인 대비 변화는 테제펠루맙군에서 위약군에 비해 LS 평균 차이 -5.724([95% CI:-6.391~-5.057], p<0.0001)로 통계적으로 유의한 개선을 보였음.

④ 최대 52주까지 비용종에 대한 수술 결정 및/또는 NP에 대한 전신 코르티코스테로이드 사용이 필요한 대상자 비율은 위약군에서 30.6%, 테제펠루맙 투여군에서 5.7%로 테제펠루맙군에서 위약 대비 92% 감소시켰으며(HR 0.08[95% CI: 0.03 ~ 0.17], p < 0.0001), Kaplan-Maier 발생률 곡선의 분리가 조기에 관찰되었고 치료 기간 내내 증가했음.

- NP 수술이 필요한 대상자 비율은 테제펠루맙군에서 0.5%, 위약군에서 22.1%로 테제펠루맙은 52주 동안 NP 수술이 필요한 대상자 비율을 위약군 대비 98% 감소시켰음(HR 0.02[95% CI: 0.00 ~ 0.09, p < 0.0001])
- NP에 대한 SCS 사용이 필요한 대상자 비율은 테제펠루맙군에서 5.2%이고 위약군에서 18.3%로 52주 동안 NP에 대한 SCS 사용이 필요한 대상자 비율을 테데펠루맙은 위약 대비 88% 감소시켰음(HR 0.12[95% CI: 0.04 ~ 0.27, p < 0.0001]).

⑤ 제52주에 격주 평균 NPSD TSS의 베이스라인 대비 변화는 테제펠루맙군에서 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었음(LS 평균 차이 -6.889 [95% CI: -8.015 ~ -5.762], p < 0.0001). 테제펠루맙군에서 NPSD TSS 개선은 제2주부터 관찰되어 52주까지 유지되었음.

⑥ 천식/AERD/NSAID-ERD의 동반 질환이 있는 대상자의 경우 제52주에 pre-BD FEV1의 베이스라인 대비 변화는 위약군에서 0.027L, 테제펠루맙군에서 0.022L로 위약대비 차이가 관찰되지 않았음(LS 평균 차이 -0.005 L[95% CI: -0.121 ~ 0.111], p = 0.9362).

- 평균 베이스라인 pre-BD FEV1은 테제펠루맙군에서 2.865L(SD:0.933)이였고 위약군에서 2.915L(SD:0.845)로 베이스라인의 평균 예측 pre-BD FEV1 백분율은 테제펠루맙군에서 87.246%(SD: 16.713) 및 위약군에서 84.374%(SD: 16.064)였음.

- **기타 이차 유효성 평가변수**

- 테제펠루맙은 위약군 대비 이차 평가변수 전반에서 통계적으로 유의한 개선을 보였으며, 시간 경과의 따른 변화의 경우 대체로 4주차부터 개선을 보여 치료기간(52주차)까지 유지되었음.

① 52주차까지 비강내시경으로 평가한 비강 용종 점수 및 NPS 반응자: 52주차에 베이스라인 대비 NPS ≥2점 감소한 대상자 비율은 테제펠루맙군의 63.5%, 위약군 19.0%로 오즈비 8.19 [95% CI: 5.04~13.32], 반응률 차이 45.23 [95% CI: 36.61~53.84]였으며, ≥1점 감소한 대상자 비율은 테제펠루맙군에서 79.3%, 위약군에서 31.7%로 반응률 차이는 44.55(오즈비는 8.67(95% CI: 5.25~14.32))였음.

② NPSD가 평가한 52주차까지의 격주 평균 NCS와 NCS 반응자의 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 변화: 52주차에 테제펠루맙군의 73.4%, 위약군의 33.2%가 베이스라인 대비 NCS ≥ 1점 감소했음(오즈비 6.79 [95% 신뢰구간: 4.19~11.00], 반응자 비율 차이 39.81 [95% 신뢰구간: 31.18~48.45]).

③ 52주차에 UPSIT test로 평가한 베이스라인 대비 후각 상실 평균변화: 테제펠루맙군에서 9.309, 위약군에서는 -0.151로 치료군 간 차이는 9.459(95% CI: 7.818~11.100)였음.

④ 52주차에 CT로 평가한 수정된 LMK 점수의 베이스라인 대비 변화: 52주차에 수정된 LMK 점수(진라이히 점수)로 평가한 CT 소견상 부비동 혼탁도의 평균 변화는 테제펠루맙군에서 -17.518, 위약군에서 -1.062였으며, 치료군 간 차이는 -16.456(95% 신뢰구간: -18.132~-14.780)였음.

⑤ 52주동안 SCS 노출: 테제펠루맙군에서 NP 연간 SCS 치료 횟수는 9번이고 위약군에서는 52번으로 위약군 대비 감소하였음(비율비 0.1087[95% CI:0.0454~0.2605])

⑥ 52주까지 베이스라인 대비 NPSD 구성 변화: 베이스라인 대비 52주차까지 전체적으로 NPSD 항목들은 테제펠루맙군에서 위약군 대비 치료기간 내내 개선이 관찰되었음.

⑦ 52주까지 베이스라인 대비 비강최대흡입유량(NPIF) 변화: 52주차에 베이스라인 대비 NPIF 평균 변화는 테제펠루맙군에서 22.852였고, 위약군에서 1.185로 치료 차이 21.667(95% 신뢰구간: 5.259~38.076)로 위약군 대비 테제펠루맙군에서 개선되었음.

⑥ 천식/AERD/NSAID-ERD 동반 질환이 있는 대상자에서 제52주에 ACQ-6의 베이스라인 대비 변화: 천식/AERD/NSAID-ERD 동반 질환을 가진 대상자에서 테제펠루맙 투여군은 위약군 대비 52주차에 ACQ-6 점수가 개선되었음(LS 평균 차이 -0.388 [95% CI: -0.585~-0.190]). 52주차에 0.5점 ≥ ACQ-6 점수가 개선된 반응자의 비율은 테제펠루맙 투여군이 67.2%, 위약군이 41.3%로 통계적 유의성은 확보되지 않았으나(p=0.0137) 테제펠루맙 투여군에서 더 높은 반응을 보였으며, 24주차에서는 테제펠루맙 투여군 71.3%, 위약군 48.4%로 통계적으로 유의한 차이를 보였음(오즈비 3.26[95% CI: 1.61, 6.58]. p=0.0010).

• **탐색적 유효성 평가변수**

① 치료 후 효과: 치료기간 후 NPS 및 격주 NCS 평균 변화로 평가한 치료효과는 위약군 대비 테제펠루맙군의 개선은 76주차까지 지속되었지만, 치료 중단 기간 동안 점진적으로 감소하였음.

② 환자 보고 삶의 질 평가: 52주차에 테제펠루맙 투여군에서 EQ-5D-5L 총점의 기준선 대비 평균 변화량은 -2.5(표준편차: 3.40), 위약군에서는 -2.2(표준편차: 3.97)로 테제펠루맙 투여군에서 52주차에 EQ-5D-5L에서 '문제없음'을 보고한 비율이 위약군보다 더 높았음.

③ 테제펠루맙 투여군에서 증상이 경증 또는 전혀 없다고 인지한 비율(PGI-S)은 시간이 지남에 따라 증가되었으며 52주차에 76.5%로 위약군(41.6%)보다 더 높았음.

- 안전성 결과

• **안전성 분석 대상**: 본 임상시험에 참여한 대상자 중 1회 이상 임상시험용 의약품을 투여받은 대상자를 대상으로 일차 분석 자료 마감일(2024년 10월29일)의 안전성 정보로 마지막 대상자가 52주를 완료한 시점임.

• **약물의 노출도**

- 무작위배정된 410명의 환자 중 모두 최소 1회 용량의 임상시험용 의약품을 투여받았으며 안전성 분석군에 포함되었음. 이중 눈가림기간 동안 203명의 대상자는 테제펠루맙을 205명의 대상자는 위약을 투여받았고 총 195명의 대상자가 최소 52주동안 테제펠루맙 210mg Q4W로 투여받았음.
- IP에 대한 평균 노출 기간은 테제펠루맙군에서 위약군 대비 더 길었으며, 계획된 13회의 IP를 모두 투여받은 대상자 비율은 테제펠루맙군에서 76.8%(156/203명), 위약군 56.6%(116/205명)이었음.

• **이상사례(AE)**: CRSwNP 대상자에서 테제펠루맙의 안전성 프로파일은 기허가 천식 적응증에서 테제펠루맙에 대해 알려진 안전성 프로파일과 일치하였으며 추가 약물 이상반응은 식별되지 않고 우수한 내약성을 보였음.

- 이상사례, 중대한 이상사례, 시험약 중단을 초래한 이상사례 발생률은 전반적으로 테제펠루맙과 위약군 간에 유사하였음.

Table 19 Overall Summary of Adverse Events - On-treatment (Safety Set)

	Teze 210 mg Q4W N = 203			Placebo N = 205			
AE Category	n (%)	Exposure years	EAIR (Per 100 PY)	n (%)	Exposure years	EAIR (Per 100 PY)	EAIR difference to Placebo (95% CI)
Any AE	159 (78.3)	88.4	179.9	158 (77.1)	76.1	207.5	-27.6 (-71.1, 14.9)
Any SAE (including events with outcome = death)	10 (4.9)	200.5	5.0	12 (5.9)	169.3	7.1	-2.1 (-7.9, 3.0)
Any AE with outcome of death	0	204.2	0	1 (0.5)	175.9	0.6	-0.6 (-3.2, 1.3)
Any AE leading to discontinuation of IP (DAE)	1 (0.5)	204.2	0.5	3 (1.5)	175.7	1.7	-1.2 (-4.6, 1.2)

- 치료 중 기간 동안 테제펠루맙군에서 SOC별 가장 흔하게 보고된 AE는 감염 및 기생충 감염 SOC(61.1%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 SOC(19.7%), 근골격 및 결합 조직 장애 SOC(15.8%)였으며, 위약군에서는 감염 및 기생충 감염 SOC(51.7%), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 SOC(33.7%), 각종 위장관 장애 SOC/각종 신경계 장애 SOC(모두 12.2%)가 가장 흔하게 보고되었음.
- 치료 중 기간 동안 테제펠루맙군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 COVID-19, 비인두염, 상기도 감염, 두통이었으며, 위약군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 비용종을 동반한 만성 비부비동염, COVID-19, 비인두염, 두통이었음. 치료 중 기간 동안 가장 흔한 AE의 발생률은 위약군에 비해 테제펠루맙군에서 더 낮은 발생률로 보고된 비용종을 동반한 만성 비부비동염 및 천식 사건과 위약군에 비해 테제펠루맙군에서 더 높은 발생률로 보고된 인두염 사건(테제펠루맙에 대해 알려진 ADR)을 제외하고, 일반적으로 두 치료군에서 유사했음.

Table 20 **Most Common AEs (> 3%) by Decreasing Frequency on Preferred Term Level – On-treatment (Safety Set)**

	Teze 210 mg Q4W (N=203)			Placebo (N=205)			
Preferred Term (MedDRA Version 27.0)	n (%)	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%)	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	EAIR difference to placebo (95% CI)
Any AE	159 (78.3)	88.4	179.9	158 (77.1)	76.1	207.5	-27.6 (-71.1, 14.9)
COVID-19	47 (23.2)	178.0	26.4	40 (19.5)	153.8	26.0	0.4 (-11.0, 11.5)
Nasopharyngitis	36 (17.7)	183.5	19.6	20 (9.8)	165.0	12.1	7.5 (-1.0, 16.2)
Upper respiratory tract infection	19 (9.4)	194.4	9.8	11 (5.4)	170.2	6.5	3.3 (-2.8, 9.6)
Headache	17 (8.4)	189.7	9.0	15 (7.3)	167.0	9.0	-0.0 (-6.8, 6.4)
Epistaxis	12 (5.9)	195.4	6.1	7 (3.4)	171.5	4.1	2.1 (-3.0, 7.2)
Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	11 (5.4)	200.1	5.5	47 (22.9)	156.8	30.0	-24.5 (-34.7, -16.1)
Back pain	10 (4.9)	199.8	5.0	5 (2.4)	172.8	2.9	2.1 (-2.3, 6.7)
Pharyngitis	9 (4.4)	197.9	4.5	1 (0.5)	174.9	0.6	4.0 (0.9, 8.1)
Influenza	8 (3.9)	200.2	4.0	2 (1.0)	175.0	1.1	2.9 (-0.6, 6.9)
Viral upper respiratory tract infection	8 (3.9)	198.4	4.0	6 (2.9)	173.1	3.5	0.6 (-4.0, 4.9)
Arthralgia	7 (3.4)	199.9	3.5	3 (1.5)	174.1	1.7	1.8 (-1.9, 5.7)
Injection site pain	7 (3.4)	198.4	3.5	3 (1.5)	173.7	1.7	1.8 (-1.9, 5.8)
Hypertension	6 (3.0)	201.2	3.0	7 (3.4)	171.9	4.1	-1.1 (-5.7, 3.0)
Asthma	1 (0.5)	204.2	0.5	12 (5.9)	170.3	7.0	-6.6 (-11.9, -3.1)

- 테제펠루맙군 및 위약군에서 보고된 대부분의 AE는 경증 또는 중등증이었으며, 중증 AE는 테제펠루맙군 16명(7.9%), 위약군 15명(7.3%)이었음.
- IP와 관련된 이상사례는 테제펠루맙군 13.8%(28명)과 위약군 10.2%(21명)에서 보고되었으며 테제펠루맙군에서 가장 빈번하게 보고된 IP 관련 이상사례는 두통(3.0%) 및 주사부위통증(3.0%)였음.

• **사망**: 치료기간동안 테제펠루맙 투여군에서 사망으로 이어진 이상사례는 없었으나 위약군에서 세균성 패혈증에 의한 사망으로 이어진 이상사례가 1건 보고되었으며 IP와의 인과관계는 없는 것으로 간주되었음.

• **중대한 이상사례(SAE)**: SAE의 전체 발생률은 테제펠루맙군과 위약군 간에 유사하였으며, 한명 이상 보고된 SAE는 없었음.

- 테제펠루맙군에서 SAE 중 1건(폐결핵)이 IP와의 인과관계가 있는 것으로 간주되었고, 위약군에서는 3건의 SAE(PT 심방세동, PT 심근 심장막염, PT 아나필락시스성 쇼크)가 치료와 인과관계가 있는 것으로 간주되었음.

• **치료 중단을 초래한 이상사례**: 치료중단을 초래한 이상사례 발생률은 테제펠루맙군(1명)과 위약군(3명)에서 낮고 유사하였으며, SAE 중 약물과의 인과성이 확인되는 치료중단으로 이어진 이상사례는 테제펠루맙군의 폐결핵 SAE 1건과 위약군 아나필락시스성 쇼크 1건이었음.

• **특별관심 이상사례**:

① 중대한 감염: 치료 중 기간 동안 중대한 감염 발생률은 테제펠루맙군(2.5%)과 위약군(2.0%) 간에 유사하였음.

② 중대한 심장 사건: 치료 중 기간 동안 중대한 심장 사건 발생률은 테제펠루맙군(1.0%)과 위약군(1.5%) 간에 유사하였으며, 중대한 심장 사건 중 2건은 시험자에 의해 IP와 인과관계가 있는 것으로 간주되었으며 모두 위약군에서 보고되었음(PT 심방세동, PT 심근 심장막염)

③ 악성종양: 치료 중 기간 동안 테제펠루맙군에서 2건의 악성종양(PT 침습성 소엽 유방 암종, PT 악성 흑색종)이 발생했으며 위약군에서는 없었음. 어느 악성종양 사건도 IP와의 인과관계는 확

인되지 않았음.

④ 중대한 과민반응: 시험기간 중 테제펠루맙 투여군에서 중대한 과민반응은 보고되지 않았으며, 위약군에서 2명(1.0%)의 대상자가 중대한 과민반응을 경험하였음.

⑤ 연충성 감염: 시험 기간 중 보고된 연충성감염은 없었음.

⑥ 길랭-바레 증후군: 시험 기간 중 보고된 길랭-바레 증후군 사건은 없었음.

- 테제펠루맙의 활력 징후, 심전도, 신체 소견 또는 기타 안전성 관련 관찰 결과에 대한 새로운 안전성 문제가 확인되지 않았으며, 치료군 간에 유의미한 차이는 관찰되지 않았음.
- **하위군에 따른 안전성**: 연령, 성별, 인종 등 인구특성에 따른 하위군에서 안전성 프로파일은 차이가 없었음.

• 결론

- CRSwNP 대상자에서 테제펠루맙은 위약 대비 총 NPS alc 격주 NCS에서 통계적으로 유의한 개선을 보였으며, 주요 이차 평가변수인 후각 개선, SNOT-22로 평가한 부비동 증상, LMK 점수로 평가한 부비동 혼탁, NP 수술 및/또는 SCS 치료 필요성 감소 등 전반적인 유효성 평가변수에서 유의한 개선을 보였음. 다만, 천식/AERD/NSAID-ERD 동반 질환이 있는 대상자에서 52주에 pre-BD FEV1의 베이스라인 대비 변화에서 통계적 유의성을 확보하지 못하였음.
- 테제펠루맙 210mg Q4W는 CRSwNP 환자에서 양호한 내약성을 보였으며 기허가 시 보고된 안전성 프로파일에서 새로 추가된 소견이 없었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 테제펠루맙은 CRSwNP 환자에서 공동 일차 평가변수인 제52주의 NPS 및 NCS의 베이스라인 대비 변화와 대부분의 주요 이차 평가변수에서 위약 대비 통계적 및 임상적 유의성을 입증하였음.
- 공동 일차 평가변수에 대해 위약과 비교한 테제펠루맙 210 mg Q4W의 유효성은 사전에 명시된 모든 대상자 하위군 간에 일관성 있게 확인되었음.
- 테제펠루맙은 위약군 대비 이차 평가변수 전반에서 통계적으로 유의한 개선을 보였으며, 시간 경과의 따

른 변화의 경우 대체로 4주차부터 개선을 보여 치료기간(52주차)까지 유지되었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 테제펠루맙은 CRSwNP 환자에서 내약성이 우수했으며 천식에서 알려진 안전성 프로필과 일치하였으며 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았음.
- 이상사례, 중대한 이상사례, 시험약 중단을 초래한 이상사례 발생률은 전반적으로 테제펠루맙과 위약군 간에 유사하였음으며, 테제펠루맙 투여군에서 사망으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- **용량 설정의 타당성**
  - PATHWAY 임상시험에서 중증 천식 환자에서 테제펠루맙 210mg Q4W 투여가 시험된 용량 중 유사한 안전성 범위 내에 가장 높은 유효성을 보였으며, 천식과 CRSwNP에서의 테제펠루맙 기전의 유사성을 고려하여 210mg Q4W 용량을 선정하였음.
  - CRSwNP 대상자에서 210mg Q4W 테제펠루맙 투여는 핵심임상시험인 WAYPOINT 에서의 공동 일차 평가변수 및 주요 이차 평가변수에서 위약 대비 충분한 유효성을 보이며 우수한 내약성을 보였음. 따라서 해당 용량은 CRSwNP 환자에서 유효성 및 안전성을 확보하기에 적절한 용법·용량으로 판단됨.
  - 체중, ICS 용량수준, 인종, 제형, 연령이 통계적으로 유의한 공변량으로 확인되었으나, 그 변동성이 전체 모집단의 노출 변동성 범위 내로 임상적으로 유의미하지 않았음. 따라서 특수 인구집단에 대한 용량 조정은 요구되지 않음.
- **유효성의 타당성**
  - CRSwNP 환자에서의 테제펠루맙 유효성은 WAYPOINT 임상시험을 통해 입증되었으며, 유효성 평가변수는 FDA 가이던스 ‘chronic Rhinosinusitis with nasal polyps: developing drugs for treatment’의 권고사항에 따라 CRSwNP 환자들이 가장 흔하게 경험하는 증상인 비충혈(NP)의 개선 정도와 질병 부담의 객관적 척도인 비용종 점수(NPS) 개선 정도로 적절히 설정되었음.
  - 테제펠루맙은 CRSwNP 환자에서 공동 일차 평가변수인 제52주의 NPS 및 NCS의 베이스라인 대비 변화에 있어서 통계적 및 임상적으로 유의한 개선을 보였으며, 주요 이차 평가변수인 후각 상실, SNOT-22 점수 변화, 부비동 혼탁(LMK 점수), NP 수술 결정 및/또는 NP로 인한 SCS 치료까지 걸린 시간에서도 통계적으로 유의한 유효성을 확보하였음.
  - 공동 일차 평가변수에 대해 위약과 비교한 테제펠루맙 210 mg Q4W의 유효성은 사전에 명시된 모든 대상자 하위군 간에 일관성 있게 유익성이 확인되었음.
- **안전성의 타당성**
  - 테제펠루맙 210mg Q4W은 CRSwNP 환자에서 내약성이 우수했으며 천식 시험에서 알려진 안전성 프로필과 비교하여 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았음.
  - 이상사례, 중대한 이상사례, 시험약 중단을 초래한 이상사례 발생률 및 특별관심이상사례 발생률은 테제

펠루맙 투여군에서 위약군과 유의한 차이를 보이지 않았음. 테제펠루맙 투여군에서만 악성종양 2건이 보고되었으나 연구자에 의해 IP와의 인과성이 없는 것으로 판단되었으며 악성종양은 테제펠루맙의 RMP의 중요한 잠재적 위해성 항목으로 관리하고 있음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 테제펠루맙은 CRSwNP에 대해 미국(2025.10.17.)과 유럽(2025.10.20.)에서 허가승인되었음.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	2026.03.05.
제품명	테즈파이어프리필드시린지주(테제펠루맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v3s2
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(1.91 밀리리터) 중, 테제펠루맙 210 밀리그램		
효능·효과	1. 천식 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 12세 이상 중증 천식 환자의 추가 유지 치료 2. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 비용종을 동반한 만성 비부비동염의 추가 유지 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 중대한 감염	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서(사용지침 포함)
• 중대한 심장 사례	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서(사용지침 포함)
• 악성종양	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	-
3. 중요한 부족정보		
• 임부 및 수유부에서의 사용	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서(사용지침 포함)

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)