의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.03.12</td><td>접수번호</td><td>20240221095</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">암젠코리아유한회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">테페자주(테프로투무맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">테프로투무맙</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">용액용동결건조분말주사제
1 바이알 중 테프로투무맙 500 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.04.30.</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>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</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">미국(FDA) : 2020.01.21. / 유럽(EMA) : 2025.06.19.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>박지혜(김미애) 주무관, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>신속심사과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 엄소영 주무관, 서지연 실무관, 임숙 연구관, 박재현 과장
(기시) 홍지희 주무관, 김용국 전문관, 박송희 연구관, 박재현 과장
(RMP) 신용관 주무관, 천세경 사무관(김영림 연구관), 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>인경실 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장</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 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

중등도에서 중증의 갑상선안병증 성인 환자(18세 이상)의 치료

○ 용법·용량

이 약은 갑상선안병증의 진단 또는 관리에 경험이 있는 의사의 감독하에 투여해야 한다. 이 약 투여 시 발생할 수 있는 주입 관련 반응을 관리하기 위하여 자격을 갖춘 의료전문가와 적절한 의료 장비 사용이 가능한 의료기관에서 투여되어야 한다. 용량은 환자의 실제 체중(kg)을 기준으로 한다. 권장 용량은 초기 용량으로 10 mg/kg이며, 이후 3주마다 1회 20 mg/kg씩 7회 추가 투여한다(총 8회 투여). 이 약은 정맥 점적 주입한다. 급속 정맥 주입(IV push 또는 bolus)으로 투여해서는 안 된다. 처음 두 번의 주입은 희석된 용액을 최소 90분에 걸쳐 정맥 주입한다. 내약성이 양호한 경우 세 번째 투여부터는 60분에 걸쳐 투여할 수 있으며, 그렇지 않은 경우에는 주입 시간을 이전과 동일하게 최소 90분으로 유지한다. 투여 전에 이 약의 재구성 및 희석에 대한 지침은 사용상의 주의사항 중 '12. 적용상의 주의사항'을 참조한다. 이 약을 처음 두 번 투여하는 동안 즉각적인 과민반응 또는 주입 관련 반응을 경험한 환자는 항히스타민제, 해열제, 코르티코스테로이드로 전처치한 후 이 약을 투여하는 것을 권장한다('4. 일반적 주의사항' 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자 2) 임부('6. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여' 참조) **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 청력 장애 이 약은 청력 소실을 포함한 중증의 청력 장애를 유발할 수 있으며, 경우에 따라 영

구적일 수 있다. 청력 소실을 포함한 청력 장애와 관련된 이상사례(난청, 감각신경성 청각 저하, 편측성 난청, 유스타키오관 기능 이상, 유스타키오관 개방증, 청각 과민증, 청각 저하, 자성강청(자신의 목소리가 비정상적으로 크게 들리는 증상), 이명 및 고막 장애)는 임상시험(13.8%) 및 이 약의 시판 후 경험에서 관찰되었다('3. 이상사례' 참조).
청력 변화 증상이 있을 경우 즉시 의료전문가에게 알리도록 권고해야 한다.
기존에 청력 장애가 있는 환자는 이 약 투여 중 또는 투여 완료 후에 청력 장애 증상이 악화될 수 있다. 이러한 환자는 치료의 유익성과 위해성을 고려해야 한다.
환자의 청력은 치료 시작 전(첫 번째 투여), 치료 중(세 번째 또는 네 번째 투여 시점) 및 투여 완료 후에 청력 검사를 시행하여 평가해야 한다. 치료 중 환자가 주관적인 청력 변화를 경험한 경우에는 필요에 따라 추가적인 청력 검사를 권장한다. 또한 투여 완료 후 최소 6개월 동안 청력 변화를 모니터링하는 것을 권장한다. 청력 변화가 발생한 환자는 담당 의사의 판단에 따라 장기간 추적관찰이 필요할 수 있다. 개입이 필요하거나, 자기돌봄 일상생활 수행 능력을 제한하거나, 극심한 중증으로 판단되는 청력 소실이 발생한 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
이독성(ototoxicity)을 유발하는 것으로 알려진 약물(예: 아미노글리코사이드, 반코마이신, 백금 함유 항암제, 루프 이뇨제)과 병용 투여 시에는 청력 장애 발생 위험이 증가할 수 있으므로 주의가 필요하다.

3. 이상사례

1) 임상시험

이 약의 안전성은 4건의 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림 임상시험(TED01RV, HZNP-TEP-301(OPTIC), HZNP-TEP-303(OPTIC-J) 및 HZNP-TEP-403)에서 갑상선안병증 환자 285명을 대상으로 한 안전성 통합 분석 자료에 근거한다. 이 약 투여군 152명은 첫 번째 주입 시 10 mg/kg, 이후 3주마다 20 mg/kg씩 7회 투여하여 총 8회 투여받았고, 위약 투여군 133명은 3주 간격으로 위약을 총 8회 투여받았다. 전체 투여를 완료한 환자 비율은 이 약 투여군 88%, 위약 투여군 90%이었다.
임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 근육연축(27.6%), 설사(14.5%), 청력 장애(13.8%), 탈모(13.2%), 고혈당증(13.2%), 피로(12.5%), 구역(10.5%), 두통(10.5%)이었다. 사망은 보고되지 않았다. 이중눈가림 기간 동안 중대한 이상사례는 이 약 투여군 9명(5.9%), 위약 투여군 2명(1.5%)에서 보고되었다. 투여 중단을 초래한 이상사례는 이 약 투여군 7명(4.6%), 위약 투여군 4명(3.0%)에서 보고되었다. 중대한 이상사례는 당뇨병(2.6%), 난청(1.3%), 당뇨성 케톤산증(0.7%), 전도성 난청(0.7%), 편측성 난청(0.7%), 설사(0.7%), 주입 관련 반응(0.7%) 및 염증성 장질환(0.7%)이었다.
이 약의 임상시험에서 보고된 이상사례는 국제의약용어(MedDRA)의 기관계 대분류(SOC)와 빈도에 따라 표 1에 제시되어 있다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔

하게(≥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).

표 1. 이 약 투여군에서 위약 대비 발생빈도가 높은 이상사례

기관계 대분류(SOC)	이상사례 (모든 등급)	빈도	전체 시험대상자 발생률	
			이 약 투여군 N=152 n(%)	위약 투여군 N=133 n(%)
감염 및 기생충 감염	COVID-19	흔하게	10 (6.6%)	5 (3.8%)
대사 및 영양 장애	고혈당증[1]	매우 흔하게	20 (13.2%)	4 (3.0%)
	당뇨성 케톤산증	흔하지 않게	1 (0.7%)[a]	0
각종 신경계 장애	두통	매우 흔하게	16 (10.5%)	10 (7.5%)
	미각 이상[2]	흔하게	13 (8.6%)	1 (0.8%)
귀 및 미로 장애	청력 장애[3]	매우 흔하게	21 (13.8%)	3 (2.3%)
	귀 불편감	흔하게	10 (6.6%)	2 (1.5%)
각종 위장관 장애	설사	매우 흔하게	22 (14.5%)	12 (9.0%)
	구역	매우 흔하게	16 (10.5%)	9 (6.8%)
	염증성 장질환	흔하지 않게	1 (0.7%)	0
피부 및 피하조직 장애	탈모	매우 흔하게	20 (13.2%)	7 (5.3%)
	피부 건조	흔하게	15 (9.9%)	0
	손발톱 장애[4]	흔하게	9 (5.9%)	1 (0.8%)
	눈썹 탈락증	흔하게	3 (2.0%)	0
근골격 및 결합조직 장애	근육연축	매우 흔하게	42 (27.6%)	8 (6.0%)
생식계 및 유방 장애	월경 장애[5]	매우 흔하게	7 (13.0%)	1 (2.2%)
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로[6]	매우 흔하게	19 (12.5%)	8 (6.0%)
임상 검사	체중 감소	흔하게	5 (3.3%)	0
손상, 중독 및 시술 합병증	주입 관련 반응[7]	흔하게	6 (3.9%)	4 (3.0%)

다음 용어는 단일 사례라기보다는 의학적 상태를 기술하는 관련된 사례들의 그룹을 나타낸다:

[1] 고혈당증은 혈당 증가, 당뇨병, 당부하 장애, 당화혈색소 증가, 고혈당증 포함

[2] 미각 이상은 미각 이상, 미각 장애 포함

[3] 청력 장애는 자성강청, 전도성 난청, 난청, 편측성 난청, 유스타키오관 기능 이상, 유스타키오관 개방증, 청각 과민증, 청각 저하, 감각신경성 청각 저하, 이명, 고막 장애 포함

[4] 손발톱 장애는 감입(내향성) 손발톱, 손발톱 바닥 장애, 손발톱 변색, 손발톱 장애, 손발톱 파손 포함

[5] 월경 장애는 무월경, 과소월경, 월경통, 불규칙 월경, 과다 월경 출혈을 포함하며, 분석 집단에는 월경하는 여성만 포함

[6] 피로는 무력증, 피로 포함

[7] 주입 관련 반응은 열감, 고혈압, 주입 관련 반응, 발진, 빈맥 포함

[a] 위약 투여군에 무작위 배정되었으나 첫 번째 주입 시 투약 오류로 이 약을 투여한 시험 대상자에서 당뇨성 케톤산증 사례가 보고되었다. 해당 시험 대상자는 진단되

지 않고 치료받지 않은 당뇨병이 있었다. 이후 모든 주입은 위약이었다.

2) 특정 이상사례

(1) 주입 관련 반응

무작위배정 임상시험 4건에서 주입 관련 반응은 이 약 투여군 3.9%에서 보고되었다. 대부분 경증 또는 중등도였으며, 항히스타민제 및/또는 코르티코스테로이드로 관리가 가능하였다.

(2) 청력 장애

무작위배정 임상시험 4건에서 청력 장애는 이 약 투여군 13.8%에서 보고되었다. 청력 장애는 청력 소실 관련 이상사례[청각 저하(5.3%), 이명(3.3%), 난청(1.3%), 감각신경성 청각 저하(1.3%), 편측성 난청(0.7%), 유스타키오관 기능 이상(1.3%), 유스타키오관 개방증(1.3%), 자성강청(1.3%), 청각 과민증(0.7%), 고막 장애(0.7%)]를 포함하였다. 기존 청력 장애가 있었던 환자에서 감각신경성 청각 저하 및 전도성 난청이 각각 1명(0.7%)씩 보고되었으며, 두 사례 모두 이 약의 투여가 중단되었다.

(3) 고혈당증

무작위배정 임상시험 4건에서 고혈당증은 이 약 투여군 13.2%에서 보고되었으며, 이 중 약 80%는 기존 당뇨병 또는 당부하 장애가 있는 환자였다. 고혈당증(5.3%) 및 고혈당증 관련 이상사례[혈당 증가(3.3%), 당뇨병(2.6%), 당부하 장애(1.3%), 당화혈색소 증가(2.0%)]는 모두 경증 또는 중등도였으며, 필요시 혈당 조절 치료로 적절히 관리되었다. 임상시험에서 이 약 투여군 1명(0.7%)에서 당뇨성 케톤산증이 보고되었다. 당뇨병 및 당뇨성 케톤산증과 같은 이상사례는 기존 당뇨병 또는 당뇨 전 단계인 환자에서 발생하였으며, 이러한 환자들은 기타 동반 질환을 가지고 있었다.

(4) 염증성 장질환

2상 TED01RV 시험에서 기존 염증성 장질환(IBD, inflammatory bowel disease)이 있는 이 약 투여군 1명(0.7%)에서 중증 설사가 발생하였다. 해당 사례는 중대한 이상사례로 보고되어 이 약의 투여가 중단되었다.

(5) 탈모 및 눈썹 탈락증

무작위배정 임상시험 4건에서 탈모는 이 약 투여군에서 13.2%, 눈썹 탈락증은 이 약 투여군에서 2.0% 보고되었다. 대부분의 사례는 경증이었다. 일부 환자에서는 이 약 투여 후 완전히 회복되지 않을 수 있다.

(6) 근육연축

무작위배정 임상시험 4건에서 근육연축이 이 약 투여군 27.6%에서 보고되었다. 일부 사례는 마지막 주입 후 최대 4개월 이후에 발생하였으며 3개월 이상 지속되었다. 대부분은 경증이었고 일시적이었으며, 특별한 치료 없이 회복되어 이 약 투여 중단 없이 관리 가능하였다.

(7) 손발톱 파손

무작위배정 임상시험 4건에서 손발톱 파손이 이 약 투여군 2.0%에서 보고되었으며,

일부 사례는 3개월 이상 지속되었다.

3) 시판 후 안전성 자료

국외 시판 후 수집된 안전성 자료에서 다음과 같은 이상사례가 확인되었다. 이러한 사례는 불특정 집단에서 자발적으로 보고된 것으로, 발생 빈도를 정확히 추정하거나 약물과의 인과관계를 명확히 평가하기 어렵다.

- 위장관계 장애: 장 천공(기존에 염증성 장질환(IBD) 진단이 없던 환자 포함), 염증성 장질환의 악화
- 대사 및 영양 장애: 당뇨성 케톤산증, 고삼투성 고혈당 상태
- 귀 및 미로 장애: 청력 소실을 포함한 중증 청력 장애(일부 사례는 영구적일 수 있음)

4) 면역원성

활동성 갑상선안병증 환자 대상으로 24주 동안 이 약을 정맥 투여한 무작위배정 위약 대조 임상시험(OPTIC)에서 4.9%(2/41명)가 베이스라인 후 방문에서 항약물 항체(ADA, anti-drug antibody)가 검출되었다. ADA는 유효성, 안전성 또는 약동학에 뚜렷한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

4. 일반적 주의사항

1) 주입 관련 반응

이 약은 투여 중 또는 투여 후 90분 이내에 주입 관련 반응을 일으킬 수 있다. 주입 관련 반응으로는 일시적인 혈압 상승, 열감, 빈맥, 호흡곤란, 두통 및 근육통을 포함한다. 주입 관련 반응을 경험한 환자는 다음 차수 투여 전에 항히스타민제, 해열제, 코르티코스테로이드로 전처치를 시행하거나 주입 속도를 늦추는 것을 고려해야 한다.

2) 고혈당증

이 약 투여 시 고혈당증 또는 혈당 증가가 발생할 수 있다. 이 약 투여 전에 혈당 상승 및 고혈당증 증상을 평가하고, 투여하는 동안 정기적으로 모니터링하여야 한다. 투여 완료 후 최소 6개월 동안 혈당 모니터링하는 것을 권장한다. 고혈당증이 발생한 경우 적절한 혈당 조절 약물을 사용하여 관리해야 한다. 고혈당증 또는 기존 당뇨병 환자는 이 약 투여 전 및 투여하는 동안 적절한 혈당 조절 관리가 되어야 한다. 인슐린 수용체와 IGF-1(인슐린 유사 성장인자-1) 수용체는 상동성을 가지며 공통된 신호전달 경로를 공유하기 때문에 당뇨병 또는 당뇨 전 단계 환자에서 혈당 변동이 증가할 수 있다.

3) 염증성 장질환

이 약은 염증성 장질환(IBD)을 악화시킬 수 있다. 이전에 염증성 장질환을 진단받지 않은 일부 환자에서 염증성 장질환(장천공 포함)이 보고되었다(‘3. 이상사례’ 참조). 이 약 투여 시 염증성 장질환의 징후 및 증상을 모니터링하여야 하며, 악화가

의심되는 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

5. 상호작용

이 약의 약물 상호작용 가능성을 평가한 시험은 수행되지 않았다.

6. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여

1) 임부 및 가임 여성

이 약은 임부에게 투여해서는 안 된다. 임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 시험은 수행되지 않았다. 동물시험 결과 및 작용기전에 근거할 때 임부에게 투여 시 태아 손실 및 기형을 유발할 수 있다.

가임 여성은 이 약 투여 시작 전에 임신 여부를 확인해야 한다. 또한, 투여 시작 전, 투여 중 및 마지막 투여 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 이 약 투여 중 임신이 확인된 경우에는 투여를 중단하고, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.

2) 수유부

이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 일반적으로 인간 IgG는 모유로 이행되는 것으로 알려져 있다. 동물시험에서 발생독성이 확인되었으므로 수유 중에는 영아에 대한 잠재적 위험을 고려하여 이 약을 투여해서는 안 된다.

3) 수태능

동물시험에서 수태능과 관련된 직접적 또는 간접적인 유해 영향은 관찰되지 않았다. 임상시험 중 가임 여성에서 월경 이상(무월경, 월경통, 과다 월경 출혈, 과소월경, 월경 불규칙)이 보고되었다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

무작위배정 위약대조 임상시험 4건에서 65세 이상 환자는 전체의 14%(40/285명)이었으며, 투여군 간 대상자 수는 유사하였다. 65세 이상 환자에서 유효성 또는 안전성에 대한 유의한 차이는 관찰되지 않았으며, 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 이 약에 대한 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 경증에서 중등도의 신기능 장애 환자(크레아티닌 청소율 30~89 mL/분, Cockcroft-Gault 방정식)에서 이 약의 임상적으로 유의한 약동학 차이는 관찰되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에서 이 약에 대한 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 간기능 장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 그러나 빌리루빈 수치가 높은 환자(2.7~24.3 μmol/L), 아스파르트산 아미노트랜스퍼라제(AST) 수치가 높은 환자(11~221 U/L) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수치가 높은 환자(7~174 U/L)에서 이 약의 임상적으로 유의한 약동학 차이는 관찰되지 않았다.

11. 과량투여 시의 처치

임상시험에서 과량투여 사례에 대한 정보는 없다. 이 약의 과량투여에 대해 알려진 해독제는 없다. 과량투여 시에는 이 약의 투여를 중단하고 지지요법을 실시하여야 한다.

12. 적용상의 주의사항

1) 이 약은 적절한 무균 방법을 사용하여 조제해야 한다.
2) 재구성 전에 바이알을 육안으로 검사하여 이물 및 변색 여부를 확인해야 한다. 이 약은 흰색 내지 회백색의 동결건조 분말이 무색투명한 바이알에 충전된 주사제이다.
3) 재구성된 용액은 투여 전에 이물 및 변색 여부를 확인해야 한다. 재구성된 용액은 눈에 띄는 입자가 없고, 투명 내지 유백광을 띠며 거의 무색 또는 연한 갈색의 액이다.
4) 이 약의 재구성 및 희석 방법

(1) 환자 체중에 따라 10 mg/kg 또는 20 mg/kg 용량에 필요한 바이알 수를 결정한다. 각 바이알에는 테프로투무맙 500 mg이 들어 있다.
(2) 각 바이알에 주사용수 10 mL를 가하여 재구성한다. 주사용수가 동결건조 분말에 직접 닿지 않도록 주의한다. 분말이 완전히 용해될 때까지 바이알을 부드럽게 돌려 섞는다. 흔들지 않는다. 재구성된 용액의 총 부피는 10.5 mL이며, 최종 농도는 47.6 mg/mL이다.
(3) 재구성된 용액은 투여 전에 0.9% 염화나트륨 주사액으로 추가 희석해야 한다.

- 0.9% 염화나트륨 주사액이 충전된 정맥주입용 백을 준비한다. 투여용량이 1,800 mg 미만인 경우 100 mL 주입백, 1,800 mg 이상인 경우 250 mL 주입백을 사용한다.
- 환자의 체중(kg)을 기준으로 투여용량에 해당하는 재구성 용액의 부피(mL)를 계산한다.
- 재구성 용액을 0.9% 염화나트륨 주입백에 넣기 전에 우선 추가할 재구성 용액과 동일한 용량(mL)만큼의 0.9% 염화나트륨 액을 주입백에서 멸균 주사기로 빼내어 폐기한다.
- 이 약의 재구성 용액을 필요한 양만큼 바이알에서 취하여 0.9% 염화나트륨 정맥

주입용 백에 옮겨 담는다.
- 희석된 용액은 부드럽게 뒤집어 섞는다. 흔들지 않는다.
- 냉장 보관한 경우 투여 전에 희석된 용액이 실온에 도달할 때까지 기다린다.
- 조제된 용액은 무균상태가 유지되도록 주의한다.

(4) 이 약은 보존제를 포함하지 않는다. 이 약의 재구성된 용액 및 희석된 용액의 총 보관 시간은 실온 20~25° C에서 최대 4시간 또는 차광된 냉장 조건 2~8° C에서 최대 48시간이다.
(5) 재구성 또는 희석된 용액을 냉동해서는 안 된다.
5) 이 약의 투여
(1) 투여 전에 주입백 내 용액을 육안으로 검사하여 이물 및 변색 여부를 확인한다.
(2) 이 약은 동일한 주입 라인을 통해 다른 의약품과 함께 투여해서는 안 된다.
(3) 이 약은 폴리에틸렌(PE) 또는 폴리염화비닐(PVC)로 구성된 주입용 백과 폴리에틸렌(PE), 폴리염화비닐(PVC), 폴리우레탄(PUR) 또는 폴리올레핀(PO)으로 구성된 정맥 투여 세트를 사용하여 투여하는 것이 권장된다.
6) 미사용된 이 약 또는 폐기물은 관련 규정에 따라 폐기해야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 빛이 닿지 않도록 사용 전까지 원래 상자에 넣어 2~8° C에서 냉장 보관한다.
3) 냉동해서는 안 된다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
(1) 작용기전
이 약은 인슐린유사성장인자-1 수용체(IGF-1R)에 결합하여 수용체의 활성화 및 신호 전달을 억제하는 인간 IgG1 단클론항체이다. 갑상선안병증 환자에서 이 약의 작용기전은 완전히 규명되지는 않았다.
(2) 약력학
이 약에 대한 별도의 약력학 시험은 수행되지 않았다.
2) 약동학적 정보
이 약의 약동학은 임상시험(TED01RV, HZNP-TEP-102, OPTIC, HZNP-TEP-302, OPTIC-J 및 HZNP-TEP-403)에서 확보한 데이터를 기반으로 한 2구획 집단 약동학 모델로 설명된다. 분석에는 건강한 시험대상자 10명(1,500 mg 단회 정맥투여)과 갑상선안병증 환자 176명(초회 10 mg/kg 투여 후 20 mg/kg을 3주 간격으로 7회 반복 투여)의 자료가 포함되었다.
(1) 흡수

권장 용법용량으로 투여 시 이 약의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC_{ss}), 최고혈중농도(C_{max}) 및 최저혈중농도(C_{trough})에 대한 평균(±표준편차) 추정치는 각각 139(±27) mg・hr/mL, 675(±147) μg/mL 및 159(±38) μg/mL였다.

(2) 분포

권장 용법용량으로 투여 후 이 약의 중심 분포용적 및 말초 분포용적의 집단 약동학 추정 평균(±표준편차)은 각각 3.01(±0.77) L 및 3.76(±0.60) L였다.

(3) 대사

이 약의 대사 특성은 완전히 규명되지는 않았으나 일반적인 단클론항체와 같이 단백질 분해 과정을 통해 대사될 것으로 예상된다.

(4) 소실

권장 용법용량으로 투여 후 이 약의 청소율에 대한 집단 약동학 추정 평균(±표준편차)은 0.27(±0.07) L/day였고, 소실 반감기는 22(±4)일이었다.

(5) 특수 집단

연령, 성별, 인종, 체중

연령, 성별, 인종 및 체중에 따른 이 약의 혈장 내 노출에 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

신장애

경증에서 중등도의 신장애 환자에서 이 약의 임상적으로 유의한 약동학 차이는 관찰되지 않았다.

간장애

이 약의 약동학에 대한 간장애의 영향은 알려져 있지 않다. 빌리루빈 수치가 상승한 환자에게 이 약 투여 후 임상적으로 유의한 약동학 차이는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 4건의 무작위배정, 위약대조, 이중눈가림 임상시험에서 갑상선안병증 환자 287명을 대상으로 평가되었다.

모든 임상시험에서 이 약은 초회 10 mg/kg을 투여하고 이후 3주 간격으로 20 mg/kg씩 총 7회 추가 정맥주입하여 총 8회 투여하였다.

시험대상자는 정상 갑상선 기능 상태이거나, 티록신 및 유리 트리요오드티로닌 수치가 정상 범위 대비 50% 이상 상승 또는 감소하지 않은 상태였다. 시신경 병증 환자, 스크리닝 전 3개월 이내에 면역억제요법(리툭시맙, 토실리주맙 또는 기타 비스테로이드성 면역억제제 포함)을 받은 환자, 스크리닝 전 4주 이내 경구 또는 정맥 스테로이드를 투여한 환자, 안와 방사선 치료 또는 갑상선안병증에 대한 외과적 치료를 받은 환자는 제외되었다.

(1) 활동성 갑상선안병증

활동성 갑상선안병증 환자를 대상으로 한 3건의 임상시험[TED01RV, HZNP-TEP-301(OPTIC), HZNP-TEP-303(OPTIC-J)]에 18세 이상의 환자 225명이 등록

되었다(이 약 투여군 111명, 위약 투여군 114명). 환자들은 갑상선안병증(TED) 진단 후 평균 5.74개월이 경과하였고, 연구안의 평균 안구돌출은 22.52 mm이었으며, 평균 임상 활동 점수(CAS, Clinical Activity Score)는 5.0이었다. 베이스라인 인구학적 특성은 연령 중앙값 52.0세(범위: 20~79세), 65세 이상 14.2%, 여성 72.4%, 비흡연자 76.0%이었다.

2상 TED01RV 시험의 1차 평가변수는 전체 반응자 비율로, 24주 시점에서 연구안의 CAS가 베이스라인 대비 2점 이상 감소하고 안구돌출이 2 mm 이상 감소하며, 반대안에서 이에 상응하는 악화(CAS 2점 이상 증가 또는 안구돌출 2 mm 이상 증가)가 없는 환자의 비율로 정의하였다.

TED01RV 시험의 유효성 결과는 표 2와 같다.

표 2. TED01RV 시험에서 24주 시점의 유효성 결과(ITT 모집단)

	이 약 (N = 42)	위약 (N = 45)	치료 차이 (95% 신뢰구간)	p-값
1차 평가변수				
전체 반응자 비율(%)	69.0	20.0	48.9 (30.2, 67.6)	< 0.001[a]
2차 평가변수				
베이스라인 대비 안구돌출 변화(mm), 최소제곱평균	-2.95	-0.30	-2.65 (-3.38, -1.92)	< 0.001[b]

[a] 분석 결과는 치료군 및 흡연 상태를 공변량으로 포함한 로지스틱 회귀 모형에서 산출되었다. 이 약의 위약 대비 오즈비는 8.86(95% CI: 3.29, 23.83)이다.

[b] 분석 결과는 비구조화 공분산 행렬을 사용하는 혼합모형 반복측정(MMRM)에서 산출되었으며, 종속변수는 베이스라인 값 대비 변화이고, 고정효과는 베이스라인 값, 치료군, 흡연 상태, 방문, 치료군×방문, 베이스라인 값×방문을 포함하였다.

투여 중단 후 48주간의 추적관찰기간(총 72주)에서 이 약 투여군의 안구돌출 반응자 중 48.3%(14/29명)는 반응을 유지하였고, 37.9%(11/29명)는 재발을 경험했다. 재발은 연구안에서 24주 시점 대비 안구돌출이 2 mm 이상 증가한 경우로 정의하였다.

3상 OPTIC 및 OPTIC-J 시험의 1차 평가변수는 24주차 안구돌출 반응자 비율이었다. 이는 연구안에서 베이스라인 대비 안구돌출이 2 mm 이상 감소하고, 반대안에서 안구돌출의 악화(2 mm 이상 증가)가 없는 환자의 비율로 정의하였다.

2차 평가변수인 전체 반응자 비율은 베이스라인 대비 CAS가 2점 이상 감소하고 안구돌출이 2 mm 이상 감소하며, 24주차에 반대안에서 이에 상응하는 악화(CAS 2점 이상 증가 또는 안구돌출 2 mm 이상 증가)가 없는 환자의 비율로 정의하였다. 복시 반응자 비율은 베이스라인 시점에 복시를 나타낸 대상자를 기준으로 평가하였고, 24주 시점에 연구안에서 복시 등급이 1등급 이상 감소하고 반대안에서 최소 1등급 이상의 악화가 없는 환자의 비율로 정의하였다.

OPTIC 및 OPTIC-J 연구의 유효성 결과는 각각 표 3과 4와 같다.

표 3. OPTIC 시험에서 24주 시점의 유효성 결과(ITT 모집단)

	이 약 (N = 41)	위약 (N = 42)	치료 차이 (95% 신뢰구간)	p-값
1차 평가변수				
안구돌출 반응자 비율(%)	82.9	9.5	73.5 (58.9, 88.0)	< 0.001[a]
2차 평가변수				
전체 반응자 비율(%)	78.0	7.1	70.8 (55.9, 85.8)	< 0.001[a]
베이스라인 대비 안구돌출 변화(mm), 최소제곱평균	-2.82	-0.54	-2.28 (-2.77, -1.80)	< 0.001[b]
복시 반응자 비율(%)	67.9	28.6	39.3 (15.6, 63.0)	< 0.001[a]

[a] 흡연 상태(흡연자 대 비흡연자)로 층화한 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 검정으로 산출되었다.

[b] 분석 결과는 비구조화 공분산 행렬을 사용하는 혼합모형 반복측정(MMRM)에서 산출되었으며, 종속변수는 베이스라인 값 대비 변화이고, 고정효과는 베이스라인 값, 치료군, 흡연상태, 방문, 치료군×방문, 베이스라인 값×방문을 포함하였다.

투여 중단 후 48주간의 추적관찰 기간(총 72주) 동안 24주 시점 안구돌출 반응자 중 29.4%(10/34명)에서 재발이 발생하였다. 72주 시점에서 평가가 가능한 환자 중 90.5%(19/21명)는 안구돌출 반응을 유지하였다.

표 4. OPTIC-J 시험에서 24주 시점의 유효성 결과(ITT 모집단)

	이 약 (N = 27)	위약 (N = 27)	치료 차이 (95% 신뢰구간)	p-값
1차 평가변수				
안구돌출 반응자 비율(%)	88.9	11.1	77.8 (60.7, 94.8)	< 0.0001[a]
2차 평가변수				
전체 반응자 비율(%)	77.8	3.7	74.1 (56.9, 91.3)	< 0.0001[a]
베이스라인 대비 안구돌출 변화(mm), 최소제곱평균	-2.36	-0.37	-1.99 (-2.75, -1.22)	< 0.0001[b]

[a] 흡연 상태(흡연자 대 비흡연자)로 층화한 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 검정으로 산출되었다.

[b] 분석 결과는 비구조화 공분산 행렬을 사용하는 혼합모형 반복측정(MMRM)에서 산출되었으며, 종속변수는 베이스라인 값 대비 변화이고, 고정효과는 베이스라인 값, 치료군, 흡연상태, 방문, 치료군×방문, 베이스라인 값×방문을 포함하였다.

(2) 비활동성 갑상선안병증

비활동성 갑상선안병증 환자를 대상으로 한 HZNP-TEP-403 4상 임상시험에는 총

62명이 등록되었다(이 약 투여군 42명, 위약 투여군 20명). 환자들은 갑상선안병증(TED) 진단 후 평균 5.18년이 경과하였고, 연구안의 평균 안구돌출은 24.40 mm였으며, 평균 임상활동점수(CAS)는 0.4였다. 베이스라인 인구학적 특성은 연령 중앙값 49세(범위: 18~75세), 65세 이상 14.5%, 여성 80.6%, 비흡연자 87.1%였다.

HZNP-TEP-403 시험의 1차 평가변수는 24주 시점에서 연구안의 안구돌출의 베이스라인 대비 평균 변화였다. 2차 평가변수인 안구돌출 반응자 비율은 24주 시점에서 연구안의 안구돌출이 베이스라인 대비 2 mm 이상 감소하고, 반대안에서 안구돌출의 악화(2 mm 이상 증가)가 없는 참가자의 비율로 정의하였다. 24주 평가가 누락된 대상자는 비-반응자로 간주하였다.

HZNP-TEP-403의 유효성 결과는 표 5와 같다.

표 5. HZNP-TEP-403 시험에서 24주 시점의 유효성 결과(ITT 모집단)

	이 약 (N = 42)	위약 (N = 20)	치료 차이 (95% 신뢰구간)	p-값
1차 평가변수				
베이스라인 대비 안구돌출 변화(mm), 최소제곱평균	-2.41	-0.92	-1.48 (-2.28, -0.69)	0.0004[a]
2차 평가변수				
안구돌출 반응자 비율(%)	61.9	25.0	36.9 (5.4, 59.2)	0.0134[b]

[a] 분석 결과는 비구조화 공분산 행렬을 사용하는 혼합모형 반복측정(MMRM)에서 산출되었으며, 종속변수는 베이스라인 값 대비 변화이고, 고정효과는 베이스라인 값, 치료군, 방문, 치료군×방문, 베이스라인 값×방문을 포함하였다.

[b] 분석 결과는 Fisher의 정확 검정에서 도출되었으며, 위약 투여군을 기준으로 분석하였다.

4) 독성시험 정보

이 약에 대한 발암성 및 유전독성은 수행되지 않았다.

시노몰구스 원숭이에서 실시한 반복투여 독성시험에서 수컷 및 암컷 모두에서 생식독성 또는 조직병리학적 이상 소견은 관찰되지 않았다.

배태자 독성시험에서 임신한 시노몰구스 원숭이 7마리에게 이 약을 단일 용량 수준(노출면적(AUC) 기준, 사람에서 권장되는 최대 용량 대비 8.3배)으로 임신 20일차부터 임신 종료까지 주 1회 정맥 투여한 결과, 유산 발생률은 대조군 16.7%(1/6개체) 대비 이 약 투여군 28.6%(2/7개체)로 더 높았다. 이 약은 태아 성장 감소, 제왕절개 시 태아의 크기 및 체중 감소, 태반의 무게 및 크기 감소, 양수량 감소를 유발하였다. 또한 노출된 태아에서 두개골 변형, 안구 간격 감소, 소하악증, 코의 뾰족화 및 협착, 두개골・흉골・수근골・족근골・치아의 골화 이상 등 다양한 외부 및 골격 기형이 관찰되었다. 해당 시험 용량은 모체에 대한 무독성량 수준이었다.

미성숙(생후 11~14개월령) 시노몰구스 원숭이에 이 약을 13주간 투여한 결과, 골무

기질함량 및 골밀도 감소, 골막 확장 감소에 따른 골 폭 및 피질골 두께 감소, 체중 증가 감소가 관찰되었다. 13주 회복기간 후 일부 소견에서 가역성이 관찰되었다. 이러한 변화는 제안된 임상 용량에서 성인의 노출과 유사한 노출에서 관찰되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

○ 저장방법 : 밀봉 용기. 얼리지 말 것. 차광하여 냉장 보관(2~8°C)
○ 사용(유효) 기간 : 제조일로부터 48개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	암젠코리아유한회사	대한민국	서울특별시 중구 을지로5길 19 20층
전공정위탁제조(제조자)	Amgen Inc.	미국	One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, USA
일부공정위탁제조(제조자)	AGC Biologics A/S	덴마크	Vandraarnsvej 83B DK-2860 Soeborg Copenhagen, Denmark
일부공정위탁제조(제조자)	Patheon Italia S.p.A	이탈리아	Via Morolense 5, Ferentino, 03013, Italy

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

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

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 품목허가 신청을 위한 안전성유효성 제출자료의 타당성 여부에 대한 사전검토(접수번호 20240200150, 2024.10.30) 건에 대해 임상시험에 관한 자료 및 허가사항(효능효과, 용법용량, 사용상주의사항)에 대한 검토 결과 통지(2025.2.5, 유전자재조합의약품과)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)
신청일자	2025.03.12.	2025.03.13.	2025.03.13.	-	2025.03.13.	-
보완요청 일자	2025.06.16. 2026.04.14.	2025.06.11.	2025.12.19.	-	2025.06.13. 2026.04.13.	-
보완접수 일자	2026.02.13. 2026.04.23.	2026.02.20.	2026.03.16.	-	2026.02.20. 2026.04.23.	-
최종처리 일자	2026.04.30.	2026.04.02.	2026.04.08.	-	2026.04.24.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시)

-제2조제5호 희귀의약품

별표1 >제2부 > II.자료제출의약품 10.기타 따로 분류되지 않은 품목

-제24조, 제41조

-신약 미신청, 희귀의약품 지정, 신속심사대상 지정

-제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

3) 항원성 및 면역독성

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 질환은 '중등도에서 중증의 갑상선안병증 성인 환자(18세 이상)의 치료'임
- 갑상선 안병증(thyroid eye disease, TED)은 실명으로 이어질 수 있는 주요 동반 질환과 관련된 환자를 쇠약하게 하고 고통스러운 희귀 중증 자가면역질환임. 현재 TED에 대한 병태생리학적 이해는 IGF-1R과 갑상선 자극 호르몬 수용체를 통한 신호전달에 의한 안와 섬유모세포의 활성화 및 증식과 관련이 있으며, 이러한 수용체는 자가항체에 의해 구성적으로 활성화되는 것으로 여겨지는 자가항원임. 현재 TED의 치료법으로는 코르티코스테로이드 치료를 권장하고 있으나 본 신청품목이 해외에서 허가된 후 미국과 유럽에서 테프로투무맙이 가능한 경우, 유의한 안구돌출증 및/또는 복시를 동반한 활동성 중등도에서 중증 TED 환자에게 선호되는 TED 요법이라고 명시하고 있음. 스테로이드 및 리툭시맙, 토실리주맙과 같은 기타 약물요법은 TED 치료제로 승인되지 않았으며 임상적 유효성을 입증할 수 있는 근거가 부족하거나 일관성이 없음. 따라서 TED 치료제에 대해 미충족 수요가 있음
- 신청품목은 인슐린 유사 성장인자-1 수용체(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) 억제제인 단클론항체로 IGF-1R에 결합하여 그 활성화와 신호전달을 차단함(완전히 규명되지 않음)
- 신청품목은 희귀의약품 지정 및 신속심사 대상 지정 받았음
- 비임상시험에서 갑상선 안병증 동물모델이 없어 주로 시험관 내 시험으로 테프로투무맙의 결합력, 특이성, 길항작용(리간드 결합 차단), 항증식 활성 및 IGF-1R의 세포 내재화 평가 수행이 적절함
- 반응성이 있는 시노몰구스 원숭이를 이용해서 임상과 동일한 정맥 투여경로로 반복투여독성시험(7주, 13주, 39주)을 수행함. 반복투여독성시험 결과, 테프로투무맙 투여군에서 용량과 관계 없이 흉선 위축과 흉선에서의 림프구 결핍이 일관되게 관찰되어 NOAEL 값을 도출할 수 없음. 흉선 위축과 흉선의 림프구 결핍 정도가 테프로투무맙 투여 용량 의존적이지 않았고 회복기에 가역적인 변화가 관찰되었으며 기회감염 등이 발생하지는 않았음. 39주 반복투여독성시험에서 최대용량 75mg/kg/week의 노출은 임상 투여 용량의 노출과 비교해서 8배 수준임
- 조직면역염색 결과 IGF-1R이 여러 기관의 상피세포에서 발현되나 반복투여독성시험의 일환으로 평가된 안전성 약리시험 결과 인체에 우려할 만한 결과는 없었음
- 독성동태시험 결과, 원숭이에 테프로투무맙 단회 정맥투여 시 AUC가 용량 비례보다 약간 더 크거나 용량 비례 수준으로 증가하였고 반감기는 최소 81시간에서 최대 397시간으로 투여량이 증가할수록 길게 나타남. 반복 정맥투여 시 전신 노출에서 경미한 수준의 축적이 관찰되었고 성별에 따른 차이는 뚜렷하지 않았음
- 전반적으로 테프로투무맙의 비임상 약리학 및 안전성 약리학 평가 결과는 갑상선 안병증 치료에서 테프로투무맙의 사용을 뒷받침함
- 임상시험에서 체중, 성별, 인종, 건강상태, CRCL, ALT는 테프로투무맙 노출량에 영향을 주었으나, 그 변동성이 전체 모집단의 노출 변동성 범위 내로 임상적으로 유의미하지 않았음. 따라서 용법용량 조정은 필요하지 않음.
- 갑상선안병증 환자 176명 대상 베이지안 사후 추정치에 따르면, 제안된 투여 요법의 첫 번째 IV 주입 후 테프로투무맙의 예측된 최소 최저 농도는 20.37μg/mL, 항정상태에서는 68.71μg/mL로 전체 투여기간 동안 최저 농도가 지속적으로 20μg/mL를 초과하는 농도로 이는 90% 이상의 IGF-1R 포화도를 달성하는데 필요한 충분한 용량으로 확인됨.
- 통합 임상시험 자료를 기반으로 한 노출-반응 평가 결과 제24주 시점에 테프로투무맙 노출(AUCss 및 Cmin,ss)과 주요 유효성 평가변수(안구돌출증 반응률, 양안 및 완전 복시 반응자 비율) 및 안전성 평가변수(고혈당증, 청력장애, 주입반응, 근육연축)의 결과 사이에 의미 있는 상관관계가 없었음. 이는 제안된 투여 요법이 우수한 내약성을 보이며 E-R 곡선의 안정기 단계에 속하는 노출로 모든 환자에게 동등한 유익성을 보이기에 적합한 용량임이 확인됨
- 활동성 및 비활동성 갑상선 안병증 환자에서의 테프로투무맙 유효성은 OPTIC 임상시험과 TED01RV, OPTIC-J 및 HZNP-TEP-403 시험을 통해 입증되었음. 평가변수는 PRO 평가로 GO-QoL. 객관적 1차 평가변수는 CAS 점

수와 안구돌출증 측정이 선택되어 객관적이며 환자 중심 척도에 따라 임상적 반응을 평가하기에 적절히 잘 설정되었음. 특히 안구돌출증 반응률은 갑상선 안병증의 주요 증상이며 객관적 평가가 가능한 지표로 24주차의 안구돌출증 반응률을 근거로 유효성을 평가하는 것은 적절함

- 활동성 갑상선 안병증 대상자에서 테프로투무맙의 유효성은 3상 임상시험인 OPTIC(HZNP-TEP-301) 및 2상 임상시험인 TED01RV 및 일본인 대상 3상 임상시험인 OPTIC-J에서 위약 대비 24주차 안구돌출증 반응자 비율에서 통계적 및 임상적으로 유의함을 입증하였으며, 핵심 임상시험에서 2차 평가변수에 대해 위약 대비 통계적으로 유의한 유효성을 보였음
- 활동성 및 비활동성 갑상선 안병증 대상자에서 테프로투무맙은 내약성이 양호하였으며 일관된 안전성 프로파일을 보였음. 활동성 및 비활동성 갑상선 안병증 대상 임상시험에서 전반적으로 위약 대비 테프로투무맙 투여군에서 TEAE의 발생 빈도는 높았으나 중대하지 않고 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 활동성 및 비활동성 갑상선 안병증 TEAE 프로파일은 전반적으로 유사하였음
- 테프로투무맙의 특별관심 이상사례는 주입관련 반응, 고혈당증, 청각장애, 새로운 염증성 장질환 발병 및 악화로 설정되었으며 보고된 특별관심이상사례는 대부분 경증 또는 중등증으로 약물 등으로 관리 가능한 수준이었음
- 신청품목은 희귀의약품으로 신청되어 가교 면제 대상임
- 신청품목의 안전성 및 유효성은 인정 가능할 것으로 사료됨

[약어 및 정의]

용어	정의	
3T3-IGF-1R	mouse NIH3T3 fibroblasts overexpressing human IGF-1R	인간 IGF-1R 을 과발현하는 마우스 NIH3T3 섬유모세포
ATA-ETA	American Thyroid Association and European Thyroid Association	미국갑상선협회 및 유럽갑상선협회
CAS	Clinical Activity Score	임상 활성 점수
DXA	dual energy X-ray absorptiometry	이중 에너지 X 선 흡수계측법
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy	유럽그레이브스안와병증그룹
GO-QoL	Graves' Ophthalmopathy Quality of Life	그레이브스 안병증 삶의 질
IBD	inflammatory bowel disease	염증성 장질환
IRR	infusion-related reaction	주입 관련 반응
MAPK	mitogen-activated protein kinase	미토겐 활성화 단백질 키나제
pQCT	peripheral quantitative computed tomography	말초 정량적 컴퓨터 단층촬영
TED	thyroid eye disease	갑상선 안병증
TSH(R)	thyroid stimulating hormone (receptor)	갑상선 자극 호르몬(수용체)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 04390 기타의 조직세포의 치료 및 진단
- 약리작용 기전 : 인슐린 유사 성장인자-1 수용체(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) 억제제인 단클론항체로 IGF-1R에 결합하여 그 활성화와 신호전달을 차단함(완전히 규명되지 않음)

1.2. 기원 및 개발경위

- TED 적응증에 대한 테프로투무맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 5건의 임상시험이 수행되었음. 활동성 TED 치료에 대한 테프로투무맙의 유효성과 안전성을 평가한 3건의 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 임상시험(미국과 유럽에서 실시된 2상 임상시험 TED01RV, 3상 임상시험 HZNP-TEP-301(OPTIC), 일본에서 실시된 3상 임상시험 HZNP-TEP-303(OPTIC-J))과 OPTIC의 공개 연장 3상 시험인 HZNP-TEP-302(OPTIC-X), 그리고 비활동성 TED 시험대상자에서 테프로투무맙의 유효성과 안전성을 평가한 미국에서 실시된 4상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 임상시험인 HZNP-TEP-403가 수행됨. 또한 활동성 TED 환자를 대상으로 미국에서 3b상, 공개, 단일군, 다기관 동정적 사용승인 프로그램(expanded access program, EAP) 임상시험(HZNP-TEP-401)이 실시되었으며, 이 임상시험의 자료는 TED 치료에서 테프로투무맙의 안전성을 뒷받침함. 활동성 및 비활동성 TED 에 대한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험의 적합성 기준은 활동성 또는 비활동성 TED 를 나타내는 기준을 제외하고 일반적으로 유사했음. 활동성 TED에 대한 테프로투무맙 임상시험은 미국, 유럽(독일, 이탈리아, 영국) 및 일본에서 진행되었으며 비활동성 TED에 대한 임상시험은 미국에서 진행되었음
- 테프로투무맙은 원래 다양한 고형 종양 치료를 위해 F. Hoffman-La Roche Ltd.에서 개발되었으나 유효성 부족으로 프로그램이 종료되었음. River Vision Development Corporation은 당뇨성 황반부종 치료에 대해 테프로투무맙의 임상시험을 시작했으나, 시험대상자 등록이 어려워 종료되었음. 안전성 문제는 없었음
- 현재 미국, 유럽, 호주 등에서 허가되어 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (질병 개요) 갑상선 안병증(thyroid eye disease, TED)은 갑상선 관련 안병증(thyroid-associated ophthalmopathy), 그레이브스 안병증(Graves' ophthalmopathy) 또는 그레이브스 안와병증(Graves' orbitopathy)으로도 알려져 있으며 일본에서는 바제도병(Basedow's disease)으로 더 많이 알려져 있음. TED는 실명으로 이어질 수 있는 주요 동반 질환과 관련된 환자를 쇠약하게 하고 고통스러운 희귀 중증 자가면역질환임. 현재 TED에 대한 병태생리학적 이해는 IGF-1R과 갑상선 자극 호르몬 수용체를 통한 신호전달에 의한 안와 섬유모세포의 활성화 및 증식과 관련이 있으며, 이러한 수용체는 자가항체에 의해 구성적으로 활성화되는 것으로 여겨지는 자가항원임

- TED는 남성보다 여성에서 더 흔하며(100,000 명당 16명 대 100,000 명당 3명), 유의한 인종적 소인은 없음. 진단 시 평균 연령은 43세이며, 위험 인자로 여성, 중년 및 흡연이 포함됨. 흡연자에서 7~8배 증가하며, 환자의 61%에서 TED의 양성 가족력이 관찰됨
- TED의 자연 경과에는 활동기(급성기)라고 알려진 눈에 보이는 염증 징후와 함께 징후 및 증상이 초기에 점진적으로 악화되다가 일부 증상이 남을 수 있는 비활동기(만성기)로 구분됨. 급성기에는 안와 통증, 안와 주위 염증, 안구돌출증, 눈꺼풀 후퇴, 사시 및 복시가 나타날 수 있으며, 시간이 지남에 따라 TED의 중증도는 점진적으로 증가하고 안구돌출증 및 복시 증가, 눈꺼풀 개구 증가, 안구 운동성 저하, 심한 경우 갑상선 시신경병증이 나타남. 시력을 위협하는 질병은 TED 환자의 6%에 영향을 미침. 안구돌출증 또는 안구 돌출은 눈 뒤 안와 지방과 근육이 팽창하여 눈꺼풀이 눈을 완전히 가리지 못하는 눈꺼풀 후퇴와 관련이 있으며, 이는 안구 건조를 유발할

수 있음. 눈 건조는 주로 안구 표면이 외부 환경에 장시간 노출되어 발생하는 노출성 각막병증(궤양 및 흉터를 포함한 각막 손상)으로 이어질 수 있음

- 미국갑상선협회 및 유럽갑상선협회에서 채택한 합의 성명서(ATA-ETA 합의 성명서)에서는 염증 활성 측면에서 TED 를 평가하기 위한 임상적으로 관련된 매개변수로 안구돌출증을 고려하고 있음. 또한 구조적 변화와 관련하여 TED 의 임상 평가의 일부이기도 함. 복시는 안구외 근육의 부종과 염증으로 인해 발생하며 일반적으로 눈의 움직임을 제한하여 복시가 유발됨
- 임상증상의 심각도를 확인하기 위해 각 증상과 징후에 대해 갑상선기능항진증 관리에 대한 EUGOGO 및 ATA 임상진료지침에서 채택한 임상 활성화 점수(CAS)로 점수화하여 평가함. 현재 임상평가에 통증, 홍반 및 부종을 포함한 7점 CAS가 선호되며, 10점 버전은 안구돌출증, 운동성 또는 시력 악화에 대한 3가지 추가 점수를 사용하여 시간 경과에 따른 변화를 평가하며 7점 CAS의 경우 0점에서 2점까지를 안정기, 3점에서 7점까지를 활성기로 나눔
- 비활동성기에는 염증이 가라앉고 질병이 정체되지만 안와 조직이 유의하게 재형성되어 베이스라인으로 돌아가지 않음. 대부분의 환자에서 활동성 TED는 1~3년 동안 지속되며, 이후 염증이 가라앉으면서 비활동성 TED의 영구적인 후유증으로 여겨졌던 증상이 남게 됨. 활동성 TED 가 진행되어 비활동성 질환으로 전환됨에 따라 조직병리가 특성상 점점 더 섬유화됨. 섬유증은 안구 운동성 또는 안구 움직임의 추가적인 감소로 이어져 비대칭이 되고 복시가 악화될 수 있음. 이러한 후유증은 개입 없이는 정상화되지 않으며 최대 50%의 환자에서 지속될 수 있음
- 시각 기능 장애, 신체적 불편함, 안면 변형과 같은 TED 의 임상 증상은 환자의 삶의 질에 해를 끼칠 수 있는 유의한 심리적 이환을 초래할 수 있음. 시각 장애는 기능 상태에 유의한 영향을 미쳐 업무 생산성과 같은 일상 활동의 제한을 초래할 수 있음. TED 로 인한 안면 변형은 표정, 의사소통, 자기 인식 및 사회적 상호작용에 부정적인 영향을 미치게 되며, TED 환자는 불안과 우울증 발생 위험이 높음

- (진단) 갑상선 기능 장애 병력이 있는 환자가 특징적인 안구 소견으로 내분비내과 전문의나 안과전문의에게 내원하면 일반적으로 TED 진단은 간단하나, 일차 진료 환경이거나 정상 갑상선 기능이나 편측성 질환이 있는 환자의 경우 진단이 지연될 수 있으며, 다른 가능한 안와 이상을 배제하기 위해 종종 컴퓨터 단층촬영 스캔(MRI)이 필요함
- (현재 치료법) TED 관리에 대한/유럽그레이브스안와병증그룹(European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO)의 합의 성명서(Bartalena et al, 2016)에서는 코르티코스테로이드 치료를 권장하였음. 최근에는 미국에서 테프로투무맙이 승인된 후 2022년에 미국과 유럽에서 TED 환자 치료에 대한 합의된 견해를 나타내는 ATA-ETA 합의 성명서가 발표되었음. 이 합의 성명서에서는 테프로투무맙이 가능한 경우, 유의한 안구돌출증 및/또는 복시를 동반한 활동성 중등도에서 중증 TED 환자에게 선호되는 TED 요법이라고 명시하고 있음. 스테로이드 및 리툭시맙, 토실리주맙과 같은 기타 약물요법은 TED 치료제로 승인되지 않았으며 임상적 유효성을 입증할 수 있는 근거가 부족하거나 일관성이 없음. ATA-ETA 합의 성명서에서는 스테로이드가 활동성 중등도에서 중증의 TED에 광범위하게 사용 및 시험되어 왔으며, 질병 비활성화에 대한 유효성이 있지만 안구운동성에는 유익성이 적고 안구돌출증에 대한 유익성은 미미하다고 함. 탐색적 치료법에는 미코페놀레이트 모페틸, 시클로스포린, 토실리주맙 및 아자티오프린이 포함됨. TED를 치료하는 가장 일반적인 비의학적 방법은 안와 방사선 조사이며, TED에 대한 잠재적인 새로운 치료법에 대한 지속적인 탐색은 치료 의사가 특히 안구돌출증과 복시에 대해 효과적이고 내약성이 우수한 치료법에 대한 지속적인 필요성을 인식하고 있음을 보여줌

- 코르티코스테로이드: 활동성 TED 치료에는 경구용 또는 정맥내 코르티코스테로이드가 사용됨. 염증을 줄이는 데 단기 유효성이 있을 수 있지만 안구돌출증이나 복시에는 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않으나 위약 대조 임상시험이 부족하고 유효성의 수준과 위해성/유익성 비율의 수용 가능성에 대해 의료진 간에 광범위한 의견 불일치가 존재하기 때문에 코르티코스테로이드의 유효성에 대한 명확한 평가는 어려움

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 고혈당증, 기존 염증성 장질환 악화, 주입 관련 반응, 청력 장애가 확인되었으며, 잠재적으로 새로 발병한 염증성 장질환과 배태아 독성이 나타날 수 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신속심사 대상 지정(2025.2.11)
- 희귀의약품 지정(2024.7.25.)
- 안전성 유효성 사전검토 신청(20240200150)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분: 테프로투무맙(숙주: CHO 유래 세포주(CHO-DG44), 벡터: 4855-pUC-Hyg-DHFR-HeavyCH3korr-light-IR18)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 삼투압, 순도, 폴리소르베이트20)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, 트레할로스이수화물, 폴리소르베이트20

2.2.2. 완제의약품 시험항목

[동결건조 제품] ■성상 ■잔류수분 ■재구성 시간
[재구성 후 제품] ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 ■제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 폴리소르베이트20)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : -60℃ 이하, 60개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-80±10℃	PC	적합
가속	5±3℃		제출
가혹	25±2℃/60±5%RH		제출
	광가혹 (ICH)		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉 용기, 얼리지 말 것, 차광하여 냉장 보관(2~8° C), 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3℃	바이알/유리	적합
가속	25±2℃/60±5%RH		제출
가혹	40±2℃/75±5%RH		제출
	광안정성 (ICH)		제출

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 저장방법과 사용기한이 근거자료에 따라 적절히 제출되었음

4. 독성에 관한 자료

- 테프로투무맙(HZN-001, RV001, R1507, RO4858696)은 갑상선 안병증 치료를 위한 인슐린 유사 성장인자-1 수용체(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)를 표적으로 하는 인간 단클론항체임.
- 테프로투무맙이 인간 IGF-1R과 유사한 친화성으로 시노몰구스 원숭이 IGF-1R에 교차 반응한다는 점과 일반적으로 사용되는 다른 독성시험 종에서는 교차 반응이 없다는 점에 근거하여 시노몰구스 원숭이가 테프로투무맙의 관련 독성학 종으로 확인되었음.
- 정맥내(intravenous, IV) 주입이 인체 투여경로로 의도되어, 테프로투무맙의 생체내 독성시험(국소 안구 내약성 시험 제외)은 원숭이 대상 최대 39주까지 IV 반복투여 독성시험이 수행되었고, 국소 안구 내 내약성 시험을 제외한 모든 독성시험에서 독성동태학 자료가 수집되었음. 또한 정상 인간 및 시노몰구스 원숭이 조직 대상 non-GLP 국소 안구 내약성 시험, GLP 준수 교차 반응성 시험, 용혈성 및 혈액 적합성 시험, Non-GLP 준수 항체 의존 세포 독성(antibody-dependent cellular toxicity, ADCC) 시험도 수행되었음.
- 독성시험 및 독성동태학 시험은 ICH 및 GLP 지침에 따라 수행되었음.

4.1. 독성시험자료 개요

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	개체수 /성별/군	GLP 준수	결과
시험물질 : 테프로투무맙 (HZN-001, RV001, R1507, RO4858696라는 명칭으로도 사용되었음)							
단회투여	미수행						
반복투여 독성시험	(비핵심) 원숭이	IV 볼루스	13일	15 (주2회)	1M/1F	X	- 시노몰구스 원숭이 대상 테프로투무맙 15mg/kg/dose를 주2회 IV 볼루스 투여 시, 내약성이 우수했음.

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	개체수 /성별/군	GLP 준수	결과
	/시노몰구스						- 사망, 임상적 관찰, 해부학적 또는 조직병리학적 변화는 관찰되지 않았음. - NOAEL(mg/kg) 결정되지 않음
	원숭이 /시노몰구스	IV 볼루스	7주	1일차: 0, 15, 50, 150 이후 0, 7.5, 25, 75 (주2회)	5/성별/군	0	- 시노몰구스 원숭이 대상 테프로투무맙 7.5, 25, 75mg/kg/dose을 주2회 IV 볼루스 투여 시, 내약성이 우수했음. - NOAEL은 이 시험에서 < 7.5mg/kg/dose로 결정되었음; 모든 투여군에서 관찰된 흉선 림프구 결핍에 근거함
	원숭이 /시노몰구스	IV 볼루스	13주	0, 3, 15, 75 (주1회)	5/성별/군	0	- 13주 동안 3, 15, 75mg/kg/week 용량의 테프로투무맙을 성체 및 발육기 시노몰구스 원숭이에 주1회 IV 볼루스 투여한 결과, 내약성이 우수했음. - NOAEL은 성체 기준 75mg/kg/week로 결정됨 (AUC10-168hr 248,000μg • hr/mL,Cmax 3105μg/mL)
	원숭이 /시노몰구스	IV 볼루스	39주	0, 3, 15, 75 (주1회)	6/성별/군	0	- 시노몰구스 원숭이 대상 테프로투무맙을 3, 15, 75mg/kg/week 용량으로 39주 동안 주1회 IV 볼루스 투여한 결과, 내약성이 우수했음 - NOAEL 은 평가된 최고 용량인 75mg/kg/week로 결정되었음. · AUC0-168hr 356,500μg • hr/mL, Cmax 3210μg/mL
유전독성	시험관내 / 생체내 유전독성 시험: 미수행						
발암성	미수행						
생식·발생 독성 시험	수태능 및 초기 배 발생(FEED): 미수행						
	배·태자 발생 영향(EFD)						
	원숭이 /시노몰구스	IV 볼루스	GD20~GD142 주 1회(최대 18 회 투여)	0, 75 (주1회)	F	0	- 명백한 모체 독성이 없는 상태에서 태자의 성장과 발달에 미치는 테프로투무맙 관련 영향이 관찰되었음; 75mg/kg/week 투여군의 태자는 재태 연령에 비해 훨씬 작고, 기형 두개골, 소악증, 여러 골과 치아의 골화 이상을 포함하여 머리의 여러 외부 이상과 골격 이상을 보였음. - 관찰된 영향은 태자 성장 및 발달 조절에 관여하는 것으로 알려진 IGF 신호 전달 경로의 억제제로서 테프로투무맙의 약리학과 일치함. - NOAEL은 F0 암컷은 75mg/kg/week로, F1은 <75mg/kg/week로 결정되었음.
	산전 및 산후 발달 영향(PPND): 미수행						
	발육기 동물 시험 (10~14개월)						
	원숭이 /시노몰구스	IV 볼루스	13주	0, 3, 15, 75 (주1회)	-5/성별/시험군 -2/성별/회복군	0	- 테프로투무맙 3, 15, 75mg/kg/week을 13주 간 발육기 시노몰구스 원숭이에 주1회 IV 볼루스로 투여한 결과, 일반적으로 내약성이 우수했음 - NOAEL은 <3mg/kg/week로 결정되었음 (제85일 AUC 7220μg • hr/mL, Cmax 65.7μg/mL)
국소내약성	원숭이 /시노몰구스	유리체내	43일	0, 1.25, 2.5 mg/eye	3F	X	- 1.25mg/eye의 첫 투여 후 초기에 발병한 비교적 경미하고 일시적인 염증이 관찰되었으며, 1.25 및/또는 2.5mg/eye 투여 후 지연되고 다양하게 나타난 현저하고 지속적인 염증이 관찰되었음. - 초기에 발병한 일시적인 염증반응은 항약물 항체에 의해 매개되지 않는 시험 물질에 대한 보다 직접적인 반응일 가능성이 높았으며, 이전에 설명한 항체의 유리체 내 투여 후의 염증과 일치함. - 나중에 발병한 현저한 안구 염증은 동물이 시험 물질에 대한 항체를 형성하

시험 종류	종/ 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	개체수 /성별/군	GLP 준수	결과
							는 면역 매개 염증 반응에 의한 이차적인 것으로 간주되었음. - NOAEL: 결정되지 않음
기타독성 시험	ADCC						
	인간/ DU145	시험관 내	NA	0.64, 3.2, 16, 80, 400, 2000, 10,000 ng/mL	수컷 세포주	X	- 테프로투무맙은 유의한 ADCC를 유도하지 않음
	조직 교차 반응성						
	원숭이/시노몰구스	시험관 내	NA	2, 10 μg/mL	1~2명의 기증자/조직	0	- 테프로투무맙은 정상 시노몰구스 원숭이 조직과 교차 반응을 보였음. - 교차 반응을 보인 세포와 조직 유형은 인간 조직과 유사했음
	인간				1~3명의 기증자/조직		- 테프로투무맙 특이적 반응성은 상피, 내피, 평활근, 축색 돌기(말초 신경 및 신경근), 신경절 세포, 적혈구, 단핵세포, 중성구(신경교세포 및 신경세포질 포함), 망막, 안구 수정체 섬유, 기질, 심근 세포, 콜로이드, 내분비 세포, 신경미세섬유, 망상 내피, 라이딕 세포, 정자 형성 세포 및 정자 세포에서 존재했음. - 모든 시험 물질 특이적 염색은 IGF-1R 발현에 대해 발표된 보고서와 일치했음.
	용혈 잠재력 및 혈액 적합성						
	원숭이 및 인간	시험관 내	NA	12.5, 25 mg/mL	NR	0	- NR 용혈 잠재력에 대해 음성. 인간 혈청 및 혈장뿐만 아니라 원숭이 혈청 및 혈장과도 적합함.
	전혈 용혈 및 혈장 응집						
	원숭이 및 인간	시험관 내	NA	6.25, 12.5 mg/mL	1/성별/종	0	- 테프로투무맙은 용혈이나 응집을 일으키지 않았음.

ALP = alkaline phosphatase, 알칼리 인산분해효소; CTD = Common Technical Document, 국제공통기술문서; F = female, 암컷; Hb = hemoglobin, 헤모글로빈; Hct = hematocrit, 적혈구용적률; IV = intravenous, 정맥내; M = male, 수컷; ND = not determined, 결정되지 않음; No. = number, 수; NOAEL = no observed adverse effect level, 무독성량; RBC = red blood cell, 적혈구 ADCC = antibody-dependent cellular cytotoxicity, 항체 의존 세포 독성; CTD = Common Technical Document, 국제공통기술문서; IGF-1R = insulin-like growth factor-1 receptor, 인슐린 유사 성장인자-1 수용체; NA = not applicable, 해당 없음; No. = number, 수; NR = not reported, 보고되지 않음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 테프로투무맙에 대한 표준 단회 투여 독성 시험은 수행되지 않았음
- 원숭이 대상 7주 독성시험에서 제1일차 최대 150mg/kg 볼루스 투여 시, (2배) 부하 용량의 내약성은 우수하였으며, 제1주에 최대 투여용량에서 도달한 최대 농도(Cmax 3,390μg/mL)에서 유해한 임상 징후가 나타나지 않아 별도의 단회 투여 독성 시험은 필요하지 않은 것으로 간주되었음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

(1) 원숭이 대상 13일간 주2회 IV 반복투여 독성시험

- (시험방법) 시노몰구스 원숭이 대상(1마리/성별) 테프로투무맙(15mg/kg)을 13일간 주2회 IV 볼루스로 제1, 4, 7, 11일에 투여함. 독성동태학 분석 혈청 검체는 투여 전 제1, 4, 11일과 제1일 및 제11일의 투여 후 10분, 2, 8, 24, 48시간에 채취했음.
- (시험결과)
  - 사망, 유해한 임상적 관찰, 해부학적 또는 조직병리학적 변화는 관찰되지 않았음
  - (임상 화학적 변화) ALP 감소, 리파아제 약간 증가
  - (혈액학적 변화) 적혈구(RBC), 헤모글로빈, 적혈구 용적률의 감소 및 망상적혈구 수 증가가 관찰됨. 시험기간동안 관찰된 혈액학적 변화는 반복적인 채혈로 인한 결과일 가능성이 높음.

- (결론) 이러한 소견을 바탕으로 15mg/kg 용량의 테프로투무맙을 13일 동안 주2회 투여 시, 내약성이 우수했으며, 무독성량(no-observed-adverse-effect level, NOAEL)은 결정되지 않았음.

(2) 원숭이 대상 7주간 주2회 IV 반복 투여 후, 8주 회복기 독성시험

- (시험방법) 시노몰구스 원숭이 대상(5마리/성별/군) 테프로투무맙 0[위약], 7.5, 25, 75mg/kg/dose로 주2회 7주 동안 IV 볼루스로 투여하고 8주간 회복 기간을 두었음. 시험의 첫 번째 용량(제1일)은 투여량을 부하 용량을 제공하기 위해 0, 15, 50, 150mg/kg으로 두 배로 늘렸음. 투여량은 각 투여군에 대해 각각 3, 0.3, 1, 3mL/kg 이었음. 혈액 검체는 1, 22, 43일의 투여 전 0시간과 투여 후 24, 72(해당 주의 두 번째 투여 전), 76, 96, 144시간(다음 투여 전)에 채취하여 테프로투무맙과 ADA의 혈청 농도를 측정했음. 회복기 동안 57, 64, 71, 78, 85, 92, 99, 106일에 추가 혈액 검체를 채취했음.
- (결론)
  - 시노몰구스 원숭이 대상 테프로투무맙 7.5, 25, 75mg/kg/dose을 13일 동안 주2회 IV 볼루스 투여한 결과, 내약성이 우수했음.
  - AUC 및 Cmax는 용량 비례보다 약간 더 크거나 대략 용량 비례적 증가가 관찰되었음. 투여 제1일에 비해 제22일/제43일에 경미~중간 정도의 약물 축적이 발생했음.
  - 75mg/kg/dose 군의 암컷에서 약간의 먹이 섭취량 감소로 인한 약간의 체중 감소가 관찰됨.
  - 흉선 무게 감소와 흉선 림프구 결핍은 용량 의존적 중증도 증가 없이 모든 용량에서 관찰되었음. 회복 부검 시, 모든 투여군에서 흉선 무게 감소가 관찰되었지만, 용량 의존적인 방식으로 가역적인 경향을 보였음; 저용량군과 중간 용량군의 회복 암컷 각각 1 마리에서는 흉선 내 림프구 결핍이 나타나지 않았고, 일부 회복 개체에서 림프구 과형성 병소가 관찰되어, 림프구의 완전 또는 부분적 재증식을 나타냈음.
  - (NOAEL) <7.5mg/kg/dose로 결정되었음; 모든 투여군에서 관찰된 흉선 림프구 결핍에 근거함

(3) 원숭이 대상 13주 주1회 IV 반복 투여 후, 12주 회복기 독성시험

- (시험방법) 시노몰구스 원숭이 대상(5마리/성별/군) 13주간 주1회 테프로투무맙(성숙한 원숭이 0, 3, 15, 75mg/kg/dose; 발육기 원숭이 0, 15mg/kg/dose)을 IV 볼루스 투여하고, 12주간 회복 기간을 가짐. 투여량은 성숙한 원숭이의 경우, 각 투여군에 각각 3, 0.12, 0.6, 3mL/kg, 발육기 원숭이의 경우, 투여군 당 0.6mL/kg이었음. 혈액 검체는 제1일, 제85일 투여 전후, 제2주와 제12주 매주 투여 전 다양한 시점에 채취하여 독성동태 및 ADA 분석을 실시했으며, 회복 기간 동안에도 매주 검체를 채취했다.
- (결론)
  - 성체 및 발육기 시노몰구스 원숭이에 테프로투무맙을 3, 15, 75mg/kg/week 용량으로 13주 동안 주1회 IV 볼루스 투여한 결과, 내약성이 우수했음.
  - 이 시험에서 테프로투무맙 관련 변화는 경미하거나 조직학적 상관관계가 없거나 임상적으로 유해한 결과를 초래하지 않았음.
  - 테프로투무맙 관련 변화에는 연령에 따른 차이가 없었으나, 발육기 투여군에서 더 두드러진 흉선 위축(림프구 결핍)을 제외하고는, 일반적으로 발육기 투여군에서 변화가 덜 심각했음
  - (NOAEL) 성체에서 75mg/kg/week로 결정되었음.
    · AUC10-168hr 248,000μg • hr/mL, Cmax 3105μg/mL

(4) 원숭이에서 39주간 주1회 IV 반복 투여 후, 24주 회복기 독성시험

- (시험방법) 시노몰구스 원숭이 대상(6마리/성별/군) 39주 동안 테프로투무맙(0[대조군], 3, 15, 75mg/ kg/dose)을 주1회 IV 볼루스 투여하고 24주간의 회복 기간을 가짐. 혈액 검체는 독성동태학 분석을 위해 제-1일 0시간; 제1, 85, 267일차에 투여 후 24, 72, 120, 168시간; 제84일차, 266일차; 제4, 8, 16, 20, 24, 28, 32, 36주 동안 투여 전; 제44, 48, 52, 56, 60, 62주 종료 직전(회복)에 채취했음.

- (결론)
  - 시노몰구스 원숭이 대상 테프로투무맙 3, 15, 75mg/kg/week을 39주 동안 주1회 IV 볼루스 투여한 결과, 내약성이 우수했음
  - 이 시험에서 테프로투무맙 관련 몇 가지 변화가 관찰되었지만, 변화가 경미하거나 조직학적 상관관계가 없거나 임상적으로 유해한 결과를 초래하지 않았음.
  - (NOAEL) 75mg/kg/week로 결정되었음.
    · AUC0-168hr 356,500μg • hr/mL, Cmax 3210μg/mL

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 일반적으로 치료용 mAb에는 돌연변이 유발성에 대한 표준 평가가 필요하지 않음. 생명공학 제품, 특히 mAb와 같은 고분자량 생명공학 제품이 체세포 또는 생식세포의 핵에서 DNA와 친전자성 반응을 유도할 가능성은 거의 없음.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 수태능 및 초기 배 발생시험, 모체기능 포함 산전/산후 발달에 미치는 영향 시험은 수행하지 않았음

(1) 배태자 발생 시험

- (시험방법) 임신한 시노몰구스 원숭이(6마리/대조군, 7마리/투여군)에 대략 GD20부터 GD142±1의 제왕절개까지(최대 18회 투여) 테프로투무맙(0[대조군] 또는 75mg/kg/dose)을 주1회 IV 볼루스로 투여했음. 투여량은 3mL/kg이었음.
- (결론)
  - 명백한 모체 독성이 없는 상태에서 태자의 성장과 발달에 미치는 테프로투무맙 관련 영향이 관찰되었음; 75mg/kg/week 투여군의 태자는 재태 연령에 비해 훨씬 작고, 기형 두개골, 소악증, 여러 골과 치아의 골화 이상을 포함하여 머리의 여러 외부 이상과 골격 이상을 보였음.
  - 관찰된 영향은 태자 성장 및 발달 조절에 관여하는 것으로 알려진 IGF 신호전달 경로의 억제제로서 테프로투무맙의 약리학과 일치함.
  - NOAEL은 F0 암컷은 75mg/kg/week로, F1은 <75mg/kg/week로 결정되었음.

(2) 발육기 동물 시험; 13주 발육기 독성 시험

- (시험방법) 발육기 시노몰구스 원숭이 대상(5마리/성별/군) 13주간 주1회 테프로투무맙(0[대조군], 3, 15, 75mg/kg)을 IV 볼루스 투여 후, 13주 회복 기간을 두었음. 독성동태학적 평가, 면역학적 평가(열쇠구멍 삿갓조개 헤모시아닌[keyhole limpet hemocyanin, KLH] 투여에 대한 항체 반응), ADA 분석을 위해 다양한 시점에 혈액을 채취하여 분석했음.
- (결론)
  - 테프로투무맙 3, 15, 75mg/kg/week을 13주 간 발육기 원숭이에 주1회 IV 볼루스로 투여한 결과, 내약성이 우수했음
  - 발육기 원숭이에서 테프로투무맙 관련 이상 변화는 모든 테프로투무맙 투여군에서 체중 증가 감소, 골량 감소, 더 얇은 피질을 가진 더 좁은 뼈로 제한되었음
  - NOAEL은 <3mg/kg/week로 결정되었음 (제85일 AUC 7,220μg • hr/mL, Cmax 65.7μg/mL).

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 테프로투무맙을 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았음.

- ICH S6(R1) 지침에 따르면 표준 발암성 시험은 일반적으로 생명공학 유래 의약품에 적합하지 않음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

(1) 국소 내약성

- 시노몰구스 원숭이 대상 최대 150mg/kg의 용량으로 7주 동안 주2회 또는 최대 39주 동안 주1회 IV 반복투여한 결과, 주사 부위 반응이 관찰되지 않았음.

(2) 원숭이 대상 유리체내 투여에 대한 안구 내약성 시험

- (시험방법) 시노몰구스 원숭이 대상 (3마리/F/군) 테프로투무맙 0, 1.25, 2.5mg/eye을 유리체내 투여(intravitreal administration)하여 안구 내약성 시험을 실시했음.
- (결론)
  - 테프로투무맙의 유리체내 주사 결과, 1.25mg/eye의 첫 투여 후 초기에 비교적 경미하고 일시적인 염증이 관찰되었고, 1.25 및/또는 2.5mg/eye 투여 후 지연되고 다양하게 나타난 현저하고 지속적인 염증이 관찰되었음.
  - 모든 용량은 유해한 것으로 간주되어 NOAEL은 결정되지 않았음.

(3) 항체 의존 세포 독성 시험

- (시험방법) 건강한 기증자의 전혈(PBMC)에서 분리한 면역 효과기 세포와 인간 IGF-1R 발현 인간 종양 세포 DU145를 함께 배양 시, 용해를 유도하는 테프로투무맙의 능력 시험(Jones et al. 2004)
- (결론) 테프로투무맙은 유의한 ADCC를 유도하지 않음.

(3) 정상 인간 및 시노몰구스 원숭이 조직과의 교차 반응성 시험

- (시험방법) 면역조직화학 시험에서 테프로투무맙(2 및 10μg/mL 농도)과 정상 인간 조직의 동결절편과의 교차 반응성을 평가함.
- (결론) 테프로투무맙 특이적 반응성은 인간 상피, 내피, 평활근, 축색 돌기, 신경절 세포, 적혈구, 단핵 세포, 중성구, 망막, 안구 수정체 섬유, 기질, 심근 세포, 콜로이드, 내분비 세포, 신경미세섬유, 망상 내피, 간질(라이딕) 세포, 정자 형성 세포, 정자 세포에 존재하는 것으로 나타났음. 이 시험에서 다른 반응성 또는 교차 반응성은 관찰되지 않아 정상 시노몰구스 원숭이 조직과 인간 조직에서의 소견이 유사하여 시노몰구스 원숭이가 테프로투무맙의 독성시험에 적합한 종임을 확인했음.

(4) 용혈 잠재력 및 혈액 적합성 시험

- (시험결과) 테프로투무맙의 용혈 잠재력과 혈액 적합성을 평가한 결과,
  - 시험관내에서 운반제 또는 12.5 또는 25mg/mL 테프로투무맙을 함유한 운반제 모두 시노몰구스 원숭이 또는 인간 적혈구의 용혈을 유발하지 않았음
  - 테프로투무맙은 인간 및 시노몰구스 원숭이 혈청 및 혈장에 적합했음(즉, 침전 또는 응고를 일으키지 않음)
- (시험결과) 별도의 시험에서 인간 및 시노몰구스 원숭이 전혈을 6.25 및 12.5mg/mL의 최종 전혈 농도에서 테프로투무맙으로 시험관내 처리한 결과, 유의한 용혈 또는 응집이 관찰되지 않았음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 테프로투무맙은 IGF-1R의 발현이 보고된 정상 인간 조직의 다양한 세포 및 조직에서 교차 반응성을 보였고, 시노몰구스 원숭이 조직에서도 유사한 조직 교차 반응성이 관찰되어, 테프로투무맙 독성학 시험종으로 시노몰

구스 원숭이의 사용은 적합함

- 시노몰구스 원숭이 대상 GLP 준수 테프로투무맙 IV 반복투여 독성시험(13일간 또는 7주간 주2회, 13주간 또는 39주간 주1회)을 실시한 결과, 일반적으로 내약성이 우수하고, 임상 징후, 혈액학, 혈청 화학, 심전도(ECG), 안과 검사에서 투여 관련 사망 또는 이상 변화가 없으며, 주사 부위 반응의 육안적 또는 현미경적 증거는 관찰되지 않았음. 반복 투여 후 모든 용량 수준에서 관찰된 유일한 투여 관련 조직병리학적 변화는 흉선 림프구 결핍(흉선 퇴화, 흉선 저세포성)으로, 중증도 측면에서 용량과 관련이 없었으나, 성체 및 발육기 연령군 모두에 영향을 미쳤음. 흉선 크기의 감소는 림프구 아집단 수의 변화, 순환 백혈구 수의 감소, 말초 림프 조직(림프절 또는 비장)의 변화를 초래하지 않았음. 이러한 흉선의 뚜렷한 변화에도 불구하고 기회감염이 관찰되지 않았고, 가역적인 현미경적 증거에 흉선의 정상적인 모양 및/또는 흉선의 국소 림프구 과형성(재증식)이 포함되었으며, 동물의 임상상태에 영향을 미치지 않아 유해하지 않은 소견으로 간주되었음. 또한 흉선의 위축 또는 림프구의 결핍은 노화의 정상적인 결과이며, 흉선의 제거가 인체의 면역 기능에 부정적인 영향을 미치지 않는다는 참고문헌(Sempowski et al., 2001)을 근거로 유해하지 않은 소견으로 간주하였음
- 테프로투무맙은 생명공학의약품이자 희귀의약품으로, 신청사는 유전독성 시험, 발암성 시험은 ICH S6(R1) 가이드라인에 따라 수행하지 않았으며, 이러한 시험자료는 「생물학적 제제의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시)」 제24조에 따라 면제가 가능함
- 배태자 발생 독성 시험에서 임신한 시노몰구스 원숭이에 GD20~GD142까지 테프로투무맙(0 또는 75mg/kg)을 주1회로 최대 18회 투여한 결과, 태자 노출이 확인되어 테프로투무맙이 혈액-태반 장벽을 통과했으며, 태자-모체 농도 비율이 0.10~0.17이었음. 투여군의 태자는 재태 연령에 비해 훨씬 작았고 기형 두개골, 소악증, 여러 골과 치아의 골화 이상을 포함하여 머리의 여러 외부 이상과 골격 이상을 보여, 태자 성장 및 발달 조절에 관여하는 것으로 알려진 인슐린 유사 성장인자(insulin-like growth factor, IGF) 신호전달 경로를 억제하는 테프로투무맙의 약리학과 일치함이 확인되었음.
- 발육기 독성시험에서 발육기 시노몰구스 원숭이에 테프로투무맙 3, 15, 75mg/kg/week 용량을 13주 간 주1회 IV 투여한 결과, 관련된 이상 변화는 모든 투여군에서 체중 증가 감소, 골량 감소, 더 얇은 피질을 가진 더 좁은 뼈가 관찰되었음.
- 시노몰구스 원숭이 대상 테프로투무맙 1.25 또는 2.5mg/eye 용량으로 유리체내에 주사한 결과, 안구 염증이 나타났으며, 내약성이 좋지 않았음.
- 또한 생체외 최대 25mg/mL 농도에서 테프로투무맙은 인간 및 시노몰구스 원숭이 혈액에서 용혈을 일으키지 않아, 인간 및 시노몰구스 원숭이 혈청 및 혈장에 적합했음.
- 기존 연구에 의하면, 단일클론 항체(mAb)는 Fcɣ 수용체(FcɣR)의 상호작용을 통해 항체 의존성 세포독성(ADCC), 식세포작용을 매개할 수 있는데, 테프로투무맙은 인간 IgG1 항체로, 생체외에서 최대 10μg/mL의 항체 농도에서 유의한 ADCC를 유도하지 않았음.
- 최종적으로 테프로투무맙은 시험된 모든 용량 수준(~75mg/kg)에서 흉선 림프구 결핍(흉선 퇴화, 흉선 저세포성), 낮은 용량 수준(3mg/kg/week)에서도 발육기 동물의 골량 감소, 배태자 발생 시험에서 관찰된 높은 태자 손실, 재태연령에 비해 훨씬 작으며, 적은 체중, 외부 및 골 관련 기형 등의 독성 관련 결과들을 나타내었는데, 이는 임상적으로 관리할 수 있고 모니터링이 가능하여, 이러한 비임상 안전성 프로파일은 TED 치료를 위한 테프로투무맙의 사용을 뒷받침할 수 있다고 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

5.2.1 일차 약리학

시험항목	시험계	시험결과	
인슐린 유사 성장인자-1 수용체 발현 프로파일	정상 인간 및 시노몰구스 원숭이 조직	(시험결과) - 정상 인간과 원숭이의 일부 기관에서 염색 강도에 약간의 편차가 있으나, 두 종의 조직에서 유사한 IGF-1R 발현 프로파일이 나타났음 - IGF-1R의 막 관련 발현(대부분 경미~중간 정도)이 많은 상피에서 관찰되었음	
(시험관내 테프로투무맙의 선택성 및 활성 -결합 선택성	인간 IGF- 1R이 과발현된 마우스 섬유모세포 (3T3-IGF-1R 세포)	(시험결과) 테프로투무맙이 IGF-1R에 선택적으로 결합함	
(시험관내 테프로투무맙의 선택성 및 활성 -결합 친화도	테프로투무맙 의 CHO 유래 GMP 배치 및 SP2/0 유래)	(시험결과) - 테프로투무맙은 인간 IGF-1R의 세포 외 부분에 높은 친화성으로 결합함	
(시험관내 테프로투무맙의 선택성 및 활성 -길항 작용	IGF -1R 발현 인간 HT29 종양 세포 / 3T3- IGF-1R 세포	(시험결과) - HT29 세포주보다 IGF-1R의 발현이 더 높은 3T3-IGF-1R 세포주에서 테프로투무맙은 IGF-1와 IGF-2 두 리간드를 모두 대체했음. - 테프로투무맙은 IGF-1R 발현 인간 HT29 종양 세포에서 IGF-1와 IGF-2 결합을 모두 억제했음.	
(시험관내 테프로투무맙의 선택성 및 활성 -작용 기전	H322M 인간 폐암 세포주	(시험결과) - H322M 세포를 테프로투무맙으로 처리하면 세포 표면 IGF-1R의 급격한 감소가 유도되었음.	
	3T3- IGF-1R 세포	(시험결과) - 테프로투무맙이 IGF-1 리간드에 의한 IGF-1R의 자가인산화를 억제함.	
(2-5) 항증식 활성 (억제)	인간 IGF-1R 발현 3T3 섬유아 세포주	(시험결과) - 테프로투무맙이 선택적이고 특이적으로 IGF-1 매개 증식을 억제함이 확인되었음	
생체내 테프로투무맙의 활성	확립된 H322M 종양을 가진 이종이식 암컷 B/c Bom 누드 마우스	(시험결과) - 투여 2주 후 테프로투무맙 투여군의 종양 용해물에서 IGF-1R 단백질이 최대로 하향조절되었고, 4주 후에도 IGF-1R 단백질 발현이 하향조절된 상태로 유지되었음	
테프로투무맙에 대한 인슐린 유사 성장인자-1 수용체 교차 반응 종	랫드 및 마우스의 뇌와 심장 조직의 세포 용해액	(시험결과) 테프로투무맙은 마우스 및 랫드의 IGF-1R을 인식하지 못함	
	시노 몰구스	(시험결과) 시노몰구스 원숭이 뇌 조직의 세포분해물(lysate)에서	

	원숭이의 뇌 조직의 세포 용해물 (lysate)	IGF-1R이 테프로투무맙과 면역침강법(immunoprecipitation)되어, 시노몰구스 원숭이가 교차 반응 종으로 확인됨	
	수용성 재조합 인간 IGF-1R 및 시노몰구스 원숭이 IGF-1R	(시험 결과) SPR 분석 분석 결과, CHO 유래 테프로투무맙은 시노몰구스 원숭이의 IGF-1R에 높은 친화성를 나타내었고, 인간 IGF-1R에는 Kd 2.2 nmol/L)를 나타내었음	
IGF-1R 인산화, 유비 퀴 틴 화 (Ubiquitination) 및 내재화 -참고문헌 내용 요약	-	(결론) 리간드 매개 인산화, 유비퀴틴화 및 내재화에 대한 현재 자료는, Y1131, Y1135 및 Y1136의 인산화가 유비퀴틴화(K1138 및 K1141)된 후 내재화에 선행함을 시사함(Girnita et al. 2016, Mao et al. 2011).	

5.2.2 이차 약리학

- IGF-1R과 IR(인슐린 수용체; insulin receptor)은 전체 아미노산 서열 상동성의 60%, 티로신 키나제 영역의 84%의 상동성을 공유함(Wu, Zhu and Robertson 2012)

시험항목	시험계	시험결과	
면역세포화학 및 공초점 레이저 스캔 현미경에 따른 인슐린 수용체(IR)와의 교차 반응성	3T3 I24 (인간 IGF-1R 과발현) 및 3T3 IR (인간 IR 과발현) 섬유아세포	(시험결과) 3T3-IR 세포에서는 테프로투무맙은 인간 IR과 면역반응성이 검출되지 않았음.	
경쟁 및 하향 조절 분석에 의한 인슐린 수용체와의 교차 반응성	-	(시험결과) 3T3-IR 세포에서 테프로투무맙 1μmol/L(IGF-1 결합 억제 IC50의 2,000배)은 인슐린(과 인슐린 수용체의) 결합을 유의하게 억제하지 않았음. 항 인간 IR mAb(83-14)가 처리된 3T3-IR 세포에서 IR 신호를 크게 감소시킨 반면, 테프로투무맙은 음성 대조군에 비해 유의한 (IR 신호) 손실이 유발되지 않았음	

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 테프로투무맙은 생명공학 유래 제품으로, IGF-1R 인간 수용체에 특이적인 분자량 148kDa의 인간 단클론 항체로, 안전성 약리학 평가는 ICH S6(R1) 및 S7A에 따라 핵심 반복투여 독성시험에 통합하여 수행하였음. 모두 GLP 준수함

시험항목	시험종/마리수	투여 경로	투여 기간	투여량 (mg/kg)	시험결과
시노몰구스 원숭이에서 7주 반복투여독성시험(8주 회복 기간 포함)	원숭이/5마리/성별/군	IV 볼루스	7주간 주2회	제1일 150 투여 후 7.5, 25, 75	• 심박수, 호흡수, 체온, ECG(QT 간격 및 보정된 QT 간격)를 포함한 신체검사 결과에서 주목할 만한 소견 없음

시험항목	시험종/마리수	투여경로	투여기간	투여량 (mg/kg)	시험결과
시노몰구스 원숭이에서 13주 반복투여독성 시험 (12주 회복 기간 포함)	원숭이/5마리/성별/군	IV 볼루스	13주간 주1회	0, 15, 75	• 심박수, 호흡수, 체온과 같은 활력징후, ECG 검사 결과에서 중추신경계, 호흡기 또는 심혈관계의 잠재적인 영향을 미칠 수 있음을 시사하는 결과는 없었음
시노몰구스 원숭이에서 39주 반복투여독성 시험 (24주 회복기간 포함)	원숭이/6마리/성별/군	IV 볼루스	39주간 주1회	0, 3, 15, 75	• 심박수, 호흡수, 체온과 같은 활력징후, ECG 검사 결과에서 중추신경계, 호흡기 또는 심혈관계의 잠재적인 영향을 미칠 수 있음을 시사하는 결과는 없었음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 혈청에서 테프로투무맙과 항테프로투무맙 항체 분석에 ELISA(효소-결합 면역흡착 분석; enzyme- linked immunosorbent assay)와 ECLIA(전기화학발광 면역분석법; electrochemiluminescence immunoassay)가 사용되었으며, 밸리데이션 보고서가 제출되었음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

시험항목	시험종/마리수	투여경로	투여기간	투여량 (mg/kg)	시험결과
단회 정맥내 용량 투여 후 약동학(GLP 미준수)	랫드/3마리/수컷/ 군	꼬리 IV 볼루스 투여	단회	SP2/0 유래 테프로투무맙 3, 15, 50	(시험결과) - 테프로투무맙의 전신 노출(AUC0.33h-t 및 Cmax)은 대략 용량 비례적이었음. - 낮은 전신 청소율과 긴 말단 반감기를 나타냈음 - 항정상태 분포 용적(Vss)은 82~128mL/kg 범위였음.
단회 정맥내 용량 투여 후 약동학(GLP 미준수)	원숭이/3마리/성별/ 군	IV	단회	SP2/0 유래 테프로투무맙 3, 15, 50, 150	(시험결과) - 테프로투무맙의 평균 Cmax는 대략 용량 비례적이었음. - 평균 전신 청소율은 낮고 용량 의존적이었음; - 평균 말단 반감기는 모든 용량에서 길었고, 용량 증가에 따라 증가함 - 성별 간의 노출에는 뚜렷한 차이가 없었음
단회 정맥내 용량 투여 후 약동학 (GLP 미준수)	원숭이 ① 2마리/수컷/용량 ② 6마리/용량	IV	단회	① CHO 유래 테프로투무맙 3, 50 ② SP2/0 유래 테프로투무맙 및 CHO 유래 테프로투무맙 각각 15	(시험결과) - (CHO 유래 테프로투무맙의 PK 결과) · 테프로투무맙(SP2/0 유래)의 결과와 전반적으로 일치했음 · 테프로투무맙의 평균 Cmax는 3~15mg/kg까지 용량 비례보다 약간 더 컸지만, 15~50mg/kg 사이에서는 대략 용량 비례적이었음. 평균 AUC10-840hr는 3~50mg/kg 용량 범위에서 용량 비례보다 컸음. · 평균 전신 청소율은 용량의존적으로 감소했음 · 말단 반감기는 3mg/kg에서 85.6시간, 50mg/kg에서 397시간으로 길어졌음. · 일부 검체에서 ADA 형성이 확인되었음. [검토의견] CHO 세포 유래 테프로투무맙과 SP2/0 세포(뮤린 골수) 유래 테프로투무맙의 원숭이 IGF-1R에 대한 서로 유사한 친화도를 나타냄. 따라서 두 배치는 유사한 PK 프로파일뿐만 아니라,

					생물학적 활성도 유사한 것으로 확인되었음
시노몰구스 원숭이에서 13일 반복투여독성시험 (GLP 미준수)	원숭이/1마리/성별/군	IV 볼루스	주2회	15	(시험결과) - 테프로투무맙은 긴 말단 반감기와, 전신 노출에서 투여 후 10분 농도(C10min)는 약 1.5배, 0~48시간 농도-시간 곡선하 면적(AUC0-48hr)은 약 7.7 배로 약물 축적이 증가했음. - 성별에 따른 뚜렷한 차이는 없었음
시노몰구스 원숭이에서 7주 반복투여독성시험 (8주 회복기간 포함) (GLP 준수)	원숭이/5마리/성별/ 군	IV 볼루스	7주간 주2회	제1일 15, 50, 150 투여 후, 0, 7.5, 25, 75 mg/kg	(시험결과) - 테프로투무맙의 전신 노출(AUC 및 Cmax)이 대략 용량 비례적으로 증가하였음. - 제22일과 제43일에 25mg/kg/dose을 반복투여한 경우, 용량 비례보다 약간 더 큰 증가가 관찰되었음. - 제1일에 비해 제22일과 제43일에는 경미~중간 정도의 약물 축적(1.4~3.1)이 관찰되었음. - 성별에 따른 뚜렷한 차이는 없었음
시노몰구스 원숭이에서 13주 반복투여독성시험 (12주 회복기간 포함)(GLP 준수)	원숭이/5마리/성별/ 군	IV 볼루스	13주간 주1회	① 성숙한 원숭이 0, 3, 15, 75 ② 발육기 원숭이 0, 15 mg/kg	(시험결과) - 제1일과 제85일에 용량 비례보다 약간 더 높거나 용량 비례적인 전신 노출 증가가 관찰되었음 - 두 성별 모두에서 모든 용량 수준에서 경미~중간 정도의 축적이 관찰되었음. - 성별에 따른 차이는 뚜렷하지 않았음. - 노출은 일반적으로 성체 동물과 발육기 동물이 유사했음 - 투여군의 대부분 검체에서 ADA 형성이 확인되었음
시노몰구스 원숭이에서 39주 반복투여독성시험 (24주 회복기간 포함)(GLP 준수)	원숭이/6마리/성별/ 군	IV 볼루스	39주간 주1회	0, 3, 15, 75 mg/kg	(시험결과) - 제1일, 제85일, 제267일의 용량 비례 비율의 차이가 미미했기 때문에 전반적인 용량 비례성이 있는 것으로 결론내렸음. - 3mg/kg 군의 1M을 제외하고 제85일과 제267일의 모든 용량 수준에서 축적 비율은 경미~중간 정도(1.3~3.3배 범위)로 높았음. 이는 테프로투무맙의 긴 반감기 특성과 일치했음 - 어떤 용량 수준에서도 성별 차이는 나타나지 않았음 - 회복 단계가 끝날 때 전신 노출이 모든 용량군에 대한 정량 한계 미만이었음. - 일부 검체에서 ADA의 존재가 확인되었고, 그 결과 청소율이 증가하였음.
배태자 발생독성시험 (GLP 준수)	원숭이/6~7마리/F/군	IV 볼루스	GD20~GD142±1 제왕절개까지 최대 18회 투여	0, 75	(시험결과) - 반복투여 후 약간의 축적이 관찰되었음 - 테프로투무맙은 태반을 통과하여 GD142±1에 모체 농도의 8.5~16%의 태자 농도가 관찰되었음 - 모체의 ADA: 투여군의 임신 암컷에서 ADA 양성 검체는 확인되지 않았음.
시노몰구스 원숭이에서 13주 발육기	발육기 원숭이/5마리/성	IV 볼루스	13주간 주1회	0, 3, 15, 75	(시험결과) - 테프로투무맙의 전신노출은 제1일에 대략 용량비례적으로 증가했고, 제85일에는 용량비례보다 더 크게 증가했음

독성 시험(13주 회복기 포함) (GLP 준수)	별/군				- 반복투여 후 축적비는 AUC0-168hr 1.85~2.79, Cmax 1.34~ 1.84 범위였음 - 모든 용량 수준 및 투여기간 동안 성별 간의 차이는 뚜렷하지 않았음 - ADA는 투여 및 회복단계에서 몇몇 동물에서 관찰되었음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 테프로투무맙의 항체 특성으로 인해 약물 분포 시험은 수행되지 않음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 항체의 대사는 일반적으로 더 작은 펩티드와 아미노산으로 분해되는 것으로 알려져있어 전형적인 생체내 변환 시험은 수행되지 않음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 테프로투무맙의 항체 특성으로 인해 약물 배설 시험은 수행되지 않음

5.4.6. 약동학적 약물상호작용

- 시토크롬 P450 시스템은 항체의 대사 과정에 관여하지 않으므로, PK 약물 상호작용 시험은 관련성이 없는 것으로 간주되었음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- (테프로투무맙의 효력 시험)
  - IGF-1R의 막 관련 발현(경미~중간 정도)은 많은 상피에서 관찰되었음(인간과 원숭이 모두):
  - 테프로투무맙은 인간 IGF-1R 의 α-아단위 세포외 영역에 높은 친화성과 선택성으로 결합하고 자연 리간드인 IGF-1과 IGF-2에 의한 활성화를 억제했음. 테프로투무맙은 IGF-1R에서 부분적 작용제 활성이 없으며 IR에 대한 친화성이 없음. 테프로투무맙과 IGF-1R의 결합은 증식 촉진 키나제 경로를 통한 신호전달 및 관련 다운스트림 신호전달을 억제하는 것으로 나타났음. 또한 테프로투무맙은 내재화 및 분해를 통해 세포 표면 IGF-1R의 감소를 매개함.
- (테프로투무맙의 안전성 약리 시험)
  - 심박수, 호흡수, 체온과 같은 활력징후, ECG 검사 결과에서 중추신경계, 호흡기 또는 심혈관계의 잠재적인 영향을 미칠 수 있음을 시사하는 결과는 없었음
- (테프로투무맙의 ADME)
  - SP2/0 및 CHO 유래 테프로투무맙을 투여한 원숭이에서 두 배치의 PK 프로파일이 유사함을 확인하였음
  - 테프로투무맙은 랫트와 원숭이 모두에서 IV 투여 후 낮은 전신 청소율과 긴 말단 반감기를 보였으며, 이는 단클론 항체의 PK 특성과 일치함. 두 종 모두에서 시험된 용량 수준에서 성별 간의 차이는 뚜렷하지 않았음
  - 랫드 대상 IV 단회투여 시, 전신노출은 대략 용량 비례적이었고, 낮은 전신 청소율과 긴 반감기, 82~128mL/kg 범위의 항정상태 분포 용적을 보였음
  - 성체 원숭이에서는 전신노출은 3~15mg/kg까지 용량비례보다 약간 더 증가하였고, 15~150mg/kg는 대략 용량비례적으로 증가하여 표적 매개 약물처리가 포화 상태임을 시사하였음. 경미~중간 정도의 약물 축적이 관찰되었음. 발육기 원숭이의 테프로투무맙의 PK는 성체 원숭이와 일치하였음. 성체 및 발육기 원숭이의 일부에서 ADA 형성이 확인되었음

- 항체의 대사는 일반적으로 더 작은 펩티드와 아미노산으로 분해되는 것으로 알려져 있어, 전형적인 생체내 변환 시험은 수행되지 않았음

- 테프로투무맙의 비임상 약리학, 안전성 약리학 평가는 TED 치료에서 테프로투무맙의 사용을 뒷받침함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출(호주 ToC 제출)
- 미국, 유럽, 호주 허가 있음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료
  - (활동성 갑상선안병증) 3건의 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 임상시험
  : 미국과 유럽에서 실시된 2상(TED01RV), 3상(HZNP-TEP-301(OPTIC), 일본에서 실시된 3상(HZNP-TEP-303(OPTIC-J) : 핵심임상시험
  : OPTIC의 공개 연장 3상(HZNP-TEP-302(OPTIC-X)), 미국 3b상, 공개, 단일군, 다기관 동정적 사용승인 프로그램(expanded access program, EAP) 임상 HZNP-TEP-401
  - (비활동성 갑상선안병증) 미국에서 실시된 4상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 임상시험 HZNP-TEP-403 : 핵심임상시험
  - 기타 적응증에 대한 근거 임상시험: 진행성 고형암, 비호지킨 림프종 및 호지킨 림프종 환자 대상 제 1상 임상시험(BO19373)의 PK 자료가 본 허가신청 시 사용되었음. 그 외 당뇨병성 황반부종 및 다양한 종양 치료에 대한 임상시험은 시험대상자 등록 과정에서 종료하였음.
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 TED01RV, HZNP-TEP-301(OPTIC), HZNP-TEP-303(OPTIC-J), HZNP-TEP-403임

6.3. 생물약제학시험

6.3.1. 생물약제학시험

- 테프로투무맙은 정맥내 주입으로 전달되는 mAb 약물이기 때문에 생물약제학 임상시험은 수행되지 않았음

6.4. 임상약리시험

- 총 6건(1상 1건, 2상 1건, 3상 2건, 3b EAP 1건, 4상 1건)

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [HZNP-TEP-102] 건강한 성인 시험대상자에서 테페자 피하 투여의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 제1상 공개, 단일 상승 용량 시험				
1상	(미국) 건강한 성인 37명 (21 M/16 F)	Open-label, single-center SAD study Cohort 1: teprotumumab 750 mg (N=6), administered SC Cohort 2: teprotumumab 1500 mg (N=10), administered SC Cohort 3: teprotumumab	PK, 안전성	<PK> TEPEZZA 단회 SubQ 투여 후, 노출(Cmax 및 AUC)은 750 mg에서 1,500mg 으로 용량 비례하여 증가하였음.

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
		1500 mg (N=10), administered IV Cohort 4: teprotumumab 1500 mg and 31500 U of rHuPH20 (N=10), coadministered SC		
2. [TED01RV] 활동성 갑상선 안병증(TED)을 앓고 있는 환자를 대상으로 3주마다(Q3W) 정맥내(IV) 주입으로 투여하는 인슐린 유사 성장인자-1 수용체(IGF-1R) 길항제 항체(완전 인간) 테프로투무맙(HZN-001)의 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조, 유효성 및 안전성 시험				
2상	(미국 11개 기관, 유럽 4개 기관) 활동성 갑상선 안병증(TED) 환자 87명 (23 M/64 F)	<투여용량> · 테프로투무맙 : 10mg/kg 시작용량 투여 3주 후 20mg/kg로 Q3W 7회 투여(총 8회투여) · 위약 : Q3W <기간> 투여기간: 24주 관찰기간: 투여기간 종료 후 48주 (24주) Double-masked Treatment Period Teprotumumab 43명 참여, 37명 완료 Placebo 44명 참여, 39명 완료 (48주) Follow-up Period Teprotumumab 36명 완료 Placebo 38명 완료	유효성, 안전성, PK	<PK> 테프로투무맙 10mg/kg 시작용량 투여 후 20mg/kg로 Q3W 7회 투여(총 8회투여) 시 혈액 검체에서의 테프로투무맙 농도를 평가함.
3. [HZNP-TEP-301] 활동성 갑상선 안병증이 있는 시험대상자를 대상으로 테프로투무맙(HZN-001) 투여를 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험(OPTIC)				
3상	(미국 8개 기관, 유럽 5개 기관) 활동성 갑상선 안병증(TED) 환자 M: 23 F: 60	<투여용량> · 테프로투무맙 : 10mg/kg 시작용량 투여 3주 후 20mg/kg로 Q3W 7회 투여(총 8회투여) · 위약 : Q3W <기간> 투여기간: 24주 관찰기간: 투여기간 종료 후 48주 (24주) Double-masked Treatment Period Teprotumumab 41명 참여, 39명 완료 Placebo 42명 참여, 40명 완료 (48주) Follow-up Period Teprotumumab 36명 참여, 20명	유효성, 안전성, PK	<PK> 테프로투무맙 투여 후 9주차에 관찰된 중앙값 최고 농도를 평가함. .

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
		완료 Placebo 4명 참여, 3명 완료		
4. [HZNP-TEP-302] 갑상선 안병증이 있는 시험대상자에서 테프로투무맙(HZN-001) 투여를 평가하는 다기관, 안전성 및 유효성, 공개 연장 시험(OPTIC-X)				
3상	(미국 8개 기관, 유럽 5개 기관) 활동성 갑상선 안병증(TED) 환자 M: 13 F: 38	<투여용량> · 테프로투무맙 : 10mg/kg 시작용량 투여 3주 후 20mg/kg로 Q3W 7회 투여(총 8회투여) · 위약 : Q3W <기간> 투여기간: 24주 관찰기간: 투여기간 종료 후 24주(48주까지) *OPTIC 시험에서 안구돌출증 비반응자에서 투여기간 종료 후 24주간 관찰 기간을 가짐 (24주) Treatment Period Teprotumumab 14명 참여, 12명 완료 Placebo 37명 참여, 36명 완료	유효성, 안전성, PK	<PK> OPTIC 임상시험에 참여했으며 24주에 안구돌출증 무반응자 또는 24주에 안구돌출증 반응자였으나 추적관찰기간 동안 재발로 인해 재투여 기준을 충족한 활동성 갑상선안병증이 있는 시험대상자에서 테프로투무맙 10mg/kg 시작용량 투여 후 20mg/kg로 Q3W 7회 투여 연구에서 제9주 투여 후 테프로투무맙의 관찰된 피크 농도 중앙값을 평가함. .
5. [HZNP-TEP-303] 활동성 갑상선 안병증이 있는 일본인 환자를 대상으로 HZN-001(테프로투무맙) 투여를 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 임상시험(OPTIC-J)				
3상	(일본 20개 기관) 활동성 갑상선 안병증(TED) 환자 M: 16 F: 38	<투여용량> · 테프로투무맙 : 10mg/kg 시작용량 투여 3주 후 20mg/kg로 Q3W 7회 투여(총 8회투여) · 위약 : Q3W <기간> 투여기간: 24주 관찰기간: 투여기간 종료 후 48주 (24주) Double-masked Treatment Period Teprotumumab 27명 참여, 26명 완료 Placebo 27명 참여, 25명 완료 (48주) OL Treatment Period Teprotumumab 26명 진행 Placebo 23명	유효성, 안전성, PK	<PK> 일본인 대상자에서 이중 눈가림 투여 기간의 제1일 및 제3, 12주(모든 시험대상자), 공개 연장 투여 기간의 제24, 27, 36주(공개 테프로투무맙을 투여받기로 선택한 안구돌출증 무반응자)에 IV 주입 전과 종료 시점에 약동학 검체를 채취하였음. 테프로투무맙 투여 후 피크 농도 중앙값을 평가함.
6. [HZNP-TEP-403] 비활동성 갑상선 안병증 환자 치료에서 테페자®의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제4상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험				
4상	(다기관: 미국 11개 기관)	<투여용량> · 테프로투무맙 : 10mg/kg	유효성, 안전성, PK	<PK> 테프로투무맙 투여 후 관찰된 피크 농도 중앙값을 평가함. .

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	비활동성 갑상선 안병증 환자 M: 12 F: 49	시작용량 투여 3주 후 20mg/kg로 Q3W 7회 투여(총 8회투여) · 위약 : Q3W <기간> 투여기간: 24주 관찰기간: 투여기간 종료 후 48주 (24주) Double-masked Treatment Period Teprotumumab 41명 참여, 39명 완료 Placebo 20명 참여, 19명 완료		

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 건강한 참여자의 PK는 HZNP-TEP-102 연구에서, 활동성 갑상선 안병증 환자에서의 PK는 TED01RV, OPTIC(HZNP-TEP-301), OPTIC-X(HZNP-TEP-302), OPTIC-J(HZNP-TEP-303) 연구에서, 비활동성 갑상선 안병증 환자에서의 PK는 HZNP-TEP-403 연구에서 확인함
- 건강한 시험대상자 10명(1500mg 단회 IV 투여)과 갑상선안병증 시험대상자 176명(10mg/kg로 첫 번째 주입 후 20mg/kg Q3W로 7회 반복투여)에서 규명된 테프로투무맙 PK 특성은 낮은 전신 청소율, 낮은 분포용적, 긴 소실 반감기로 일반적인 단클론항체와 일치함. 건강한 시험대상자와 갑상선안병증 환자 사이에 PK 차이가 없었음. 10mg/kg 첫 번째 주입 후 20mg/kg Q3W 7회 반복 투여 시 테프로투무맙의 AUCss 추정치는 139(±27)mg*hr/mL, Cmax 675(±147)μg/mL, Ctrough 159(±38)μg/mL였음.
- (흡수) 테프로투무맙은 IV 주입용이므로 투여 경로에 따른 테프로투무맙의 흡수를 평가하지 않았음
- (분포) 권장 테프로투무맙 투여 요법에 따라 테프로투무맙의 중앙 및 말초 분포 용적에 대한 PopPK 추정 평균은 각각 2.91L 및 3.67L였음
- (대사) IgG 항체가 대부분 비특이적 유체상 세포내섭취를 말하는 세포흡수작용 또는 수용체 매개 세포내섭취 과정에 의해 흡수된 후 리소좀에 의해 아미노산으로 분해되는 세포내 분해대사를 통해 제거되기 때문에 테프로투무맙의 대사는 직접적으로 연구되지 않았음
- (배설) 3~20mg/kg의 용량 범위에서 테프로투무맙은 선형 PK를 나타냈음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[인구학적 인자]

- (질병상태) PopPK 모델링 결과, 건강 상태는 테프로투무맙 PK의 유의한 공변량으로 확인되지 않았음.
- (연령) PopPK 모델링 결과, 연령은 테프로투무맙 CL 및 Vc에 대한 유의한 공변량으로 확인되지 않았음.
- (성별) PopPK 모델링 결과, 성별은 테프로투무맙 PK에 유의한 공변량으로 확인되지 않았음.
- (체중) PopPK 모델링 결과, 체중은 테프로투무맙의 CL과 Vc 모두에 유의한 공변량으로 확인되었으며, 체중 증가는 CL과 Vc의 약간의 증가와 관련이 있었음.
- (인종) PopPK 모델링 결과, 민족성은 테프로투무맙 PK의 유의한 공변량으로 확인되지 않았음.
- (민족) PopPK 모델링 결과 인종은 테프로투무맙 PK의 유의한 공변량으로 확인되지 않았음. 백
- (지역) popPK 모델링 결과 지역은 테프로투무맙 PK에 유의한 공변량으로 확인되지 않았음.

- (흡연상태) PopPK 모델링 결과 흡연 상태는 테프로투무맙 PK에 유의한 공변량으로 확인되지 않았음.

[신장애]

- 테프로투무맙의 분자량은 >69kDa으로 신장애 환자 대상으로 테프로투무맙의 PK 시험은 수행되거나 계획되지 않음.
- PopPK 분석에서 통계적으로 유의한 공변량으로 확인되지 않았음.

[간장애]

- 항체의 대사는 일반적으로 더 작은 펩티드로 분해되고 간 대사와 관련이 없는 것으로 알려져 있기 때문에 간장애가 있는 환자를 대상으로 테프로투무맙에 대한 공식적인 PK 시험이 수행되었거나 계획된 적이 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[약물상호작용]

- 테프로투무맙과 저분자 약물은 공통되거나 중복되는 제거 경로를 공유하지 않기 때문에 테프로투무맙과 갑상선 안병증 시험대상자가 일반적으로 복용하는 갑상선 약물(예: 레보티록신, 프로필티오우라실) 사이의 약물-약물 상호작용은 예상되지 않음.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 테프로투무맙의 PK 프로파일은 건강한 시험대상자 10명(HZNP-TEP-102), 활동성 TED 시험대상자 135명(TED01RV, HZNP-TEP-301, HZNP-TEP-302, HZNP-TEP-303), 비활동성 TED 시험대상자 41명 (HZNP-TEP-403)를 대상으로 테프로투무맙에 대한 PopPK 모델이 개발되었음
- PopPK 모델은 중심 구획에서 1차적으로 소실되고 말초 구획에서 재분포되는 2구획 모델로, 체중이 73kg인 일반적인 시험대상자의 경우, 추정 중앙 청소율(clearance, CL)은 0.255L/day, 중앙 구획(Vc)의 분포 용적은 2.91L, 구획 간 청소율(Q)은 0.478L/day, 말초 구획[Vp]의 분포 용적은 3.67L였음. 테프로투무맙의 기하평균 소실 반감기는 21.4일이었으며 TED 시험대상자에서 CV는 16.9%였음.
- 최종 PopPK 모델을 사용한 176명의 TED가 있는 시험대상자의 사후 개별 CL, Vc, Vp, t1/2의 기하평균(%CV)은 각각 0.257L/day(27.3%), 2.91L(25.6%), 3.71L/day(16.1%), 21.4일(16.9%)이었으며, 사후 개별 CL, Vc, Vp, t1/2의 평균±SD는 각각 0.266±0.0725L/day, 3.01±0.771L, 3.76±0.603L, 21.7±3.67일이었음.
- 이 모델에서 테프로투무맙의 PK에 대한 잠재적 공변량 영향 평가 결과, 체중만이 테프로투무맙의 CL과 Vc 모두에서 통계적으로 유의한 공변량으로 나타났음.
- 테프로투무맙 농도-시간 프로파일은 최초 IV 주입(10mg/kg) 후 최소 최저 농도는 20.37㎍/mL이고 항정상태에서는 68.71㎍/mL로 전체 투여기간동안 모든 대상자에서 최저 농도는 지속적으로 20㎍/mL를 초과하였음. 이는 >90% IGF-1R 점유와 관련이 있는 것으로 예측된 농도였음.
- 테프로투무맙의 AUCss 추정치는 139(±27)mg*hr/mL, Cmax 675(±147)μg/mL, Ctrough 159(±38)μg/mL였음.

[노출-반응 분석]

- 테프로투무맙 노출-반응(유효성 및 안전성 포함) 간의 잠재적 관계를 탐색하기 위해 TED01RV, HZNP-TEP-301, HZNP-TEP-302, HZNP-TEP-303, HZNP-TEP-403을 포함한 TED가 있는 시험대상자 대상 시험에서 수집한 자료를 사용하여 로지스틱 회귀 모델을 이용하여 E-R 분석을 수행함.
- E-R 분석에서 검토된 주요 유효성 평가변수는 24주의 각 안구돌출증 반응자 비율, 완전복시 반응자 비율, 양안복시 반응자 비율임. 테프로투무맙 노출과 TED 시험대상자의 안구돌출증 반응, 양안 복시 반응, 완전 복시 반응을 포함한 임상 유효성 평가변수 결과 사이에는 의미 있는 상관관계가 없었음
- E-R 분석에서 검토된 주요 안전성 평가변수는 고혈당증(당화헤모글로빈[HbA1c] ≥6.1%로 정의), 근육 연축, 청각 장애 및 주입 반응의 발생률임
- 테프로투무맙 노출과 평가된 유효성 및 안전성 평가변수 간에 의미 있는 E-R 관계가 없었기 때문에 추가적인

공변량 분석은 수행하지 않았음

[용량 설정 근거]

- 테프로투무맙 혈청 농도가 20μg/mL이면 표적 매개 청소율이 90% 포화보다 더 커진다(IGF-1R의 90% 포화보다 커진다는 의미)는 이전 시험 결과에 기반함. 또한 이 농도는 시험관내 시험에서 0.15μg/mL(1nM에 해당)~1μg/mL 테프로투무맙이 IGF-1R과 그 리간드의 상호작용을 50% 차단하는 약리학적으로 유효한 테프로투무맙의 농도)보다 높았음.
- 176명의 TED 환자를 대상으로 한 베이지안 사후 추정치에 따르면, 테프로투무맙의 예측된 최소 최저 농도는 첫 번째 IV 주입 후 20.37μg/mL, 항정상태에서는 68.71μg/mL로, 전체 투여 기간 동안 최저 농도가 지속적으로 20μg/mL를 초과했음이 확인되었음. 베이지안 사후 추정치에 따라 대부분의 TED 환자에서 20μg/mL를 초과한 최저 농도가 유지될 것으로 예상되었기 때문에 최초 용량 10mg/kg에 이어 20mg/kg Q3W 7회 투여 요법이 선택되었음. 평균 최저 농도는 최초 용량 10mg/kg 투여 후 제3주에 39.3μg/mL(SD: 8.44μg/mL), 20mg/kg Q3W 투여 후 제24주에 159μg/mL(SD: 38.3μg/mL)였음.
- 통합 시험 자료를 기반으로 한 E-R 분석에서 제24주 시점에 테프로투무맙 노출(AUCss 및 Cmin,ss)과 주요 유효성 평가변수(안구돌출증 반응률, 양안 및 완전 복시 반응자 비율)의 결과 사이에 의미 있는 상관관계가 없는 것으로 나타났으며, 이는 제안된 투여 요법이 E-R 곡선의 안정기 단계에 속하는 노출을 산출하여 모든 환자에게 동등한 혜택이 있음을 나타냄. 테프로투무맙은 TED 모집단의 안전성 정보를 토대로 조사한 용량에서 일반적으로 내약성이 우수했으며, E-R 분석 결과 TED 환자에서 제안된 투여 요법의 유효성을 뒷받침함

[면역원성 분석]

- 테프로투무맙 투여를 받은 시험대상자의 항테프로투무맙 항체 발생률은 전반적으로 낮았음. 테프로투무맙 투여를 받은 111명의 활동성 TED 시험대상자 중 4명이 베이스라인 이후 방문 시 ADA 양성으로 확인되었음. 전체적으로 임상적으로 관련된 면역원성은 없었음

[심혈관 안전성]

- 비임상 및 임상 ECG 자료 모두에서 테프로투무맙과 관련된 부정맥 유발 위험의 증거는 나타나지 않았음.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- (HZNP-TEP-102) 건강한 대상자에서 테프로투무맙 1500mg을 단회 정맥 내 투여한 후 IGF-1 혈청 농도가 증가했으며, 투여 후 70일 동안 증가 상태가 유지되었음. 최대 변화율은 투여 후 21일에 관찰.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
§ 활동성 갑상선 안병증(TED)				
1. [TED01RV] 활동성 갑상선 안병증(TED)을 앓고 있는 환자를 대상으로 3주마다(Q3W) 정맥내(IV) 주입으로 투여하는 인슐린 유사 성장인자-1 수용체(IGF-1R) 길항제 항체(완전 인간) 테프로투무맙(HZN-001)의 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조, 유효성 및 안전성 시험				
2상	(미국 11개 기관, 유럽 4개 기관)	<투여용량> · 테프로투무맙 : 10mg/kg 시작용량 투여 3주 후 20mg/kg로 Q3W 7회	유효성, 안전성, PK	<유효성> 1차 평가변수에 대해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 결과가 관찰되었음. 24주 시점에 HZN-001 군의

	활동성 갑상선 안병증(TED) 환자 M: 23 F: 64	투여(총 8회투여) · 위약 : Q3W <기간> 투여기간: 24주 관찰기간: 투여기간 종료 후 48주 (24주) Double-masked Treatment Period Teprotumumab 43명 참여, 37명 완료 Placebo 44명 참여, 39명 완료 (48주) Follow-up Period Teprotumumab 36명 완료 Placebo 38명 완료		반응자 비율은 69%(29/42명)였고, 위약군의 반응자 비율은 20%(9/45명)였음(P<0.001; OR 8.86, 95% CI: 3.293, 23.825). 2차 평가변수는 계층적 검정 절차를 토대로, 위약군 대비 HZN-001군에서 GO-QOL 전체 점수, 시험 눈의 안구돌출 측정, 시험 눈의 CAS, 및 GO-QOL 시각 기능 하위척도 점수에 있어 통계적으로 그리고 임상적으로 유의한 개선이 관찰되었음. 또한 위약군 대비 HZN-001 군에서 GOQOL 외관 하위척도 점수에 있어 더 큰 개선이 관찰되었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 안구돌출의 시간 경과 분석을 통해, 6주 시점에 유효성이 확인됨. CAS의 시간 경과 분석을 통해서도, 6주 시점에 유효성이 확인됨. 특히 이후 시점에 수치상의 CAS 감소는 CAS 징후와 증상이 완전히 해결됨에 따라 제한됨 <안전성> 전반적으로 테프로투무맙은 안전하고 내약성이 우수했음. 이상반응(AE)을 보인 대상자의 비율은 테프로투무맙군과 위약군에서 각각 32명(74.4%)과 32명(72.7%)으로 유사했음. 테프로투무맙군에서 가장 흔한 이상반응(5% 이상 및 위약군보다 높음)은 메스꺼움(18.6%), 근육 경련(18.6%), 설사(14.0%), 고혈당증(11.6%), 탈모(7.0%), 피부 건조증(7.0%), 미각 이상(7.0%), 두통(7.0%), 청력 소실/청력 장애(7.0%), 감각 이상(7.0%), 체중 감소(7.0%)였습니다. 대부분의 이상반응은 경증이었음
2. [HZNP-TEP-301] 활동성 갑상선 안병증이 있는 시험대상자를 대상으로 테프로투무맙(HZN-001) 투여를 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험(OPTIC)				
3상	(미국 8개 기관, 유럽 5개 기관) 활동성 갑상선 안병증(TED) 환자 M: 23 F: 60	<투여용량> · 테프로투무맙 : 10mg/kg 시작용량 투여 3주 후 20mg/kg로 Q3W 7회 투여(총 8회투여) · 위약 : Q3W <기간> 투여기간: 24주 관찰기간: 투여기간 종료 후 48주 (24주) Double-masked Treatment Period Teprotumumab 41명 참여, 39명 완료 Placebo 42명 참여, 40명 완료 (48주) Follow-up Period Teprotumumab 36명 참여, 20명 완료 Placebo 4명 참여, 3명 완료	유효성, 안전성, PK	<유효성> 1차 평가변수: 24주차에 안구돌출증 반응자 비율은 위약군(9.5%) 대비 테프로투무맙 투여군(82.9%)에서 통계적 및 임상적으로 유의하게 높았음. 6주에서 24주차까지 시간경과에 따른 안구돌출증 반응자는 테프로투무맙 투여군에서 시간 경과에 따라 6주차에 51.6%에서 24주차에 82.9%로 점진적으로 증가하였으며, 모든 시점에서 통계적으로 유의하게 위약보다 높은 비율의 안구돌출증 반응자 비율을 달성하였음. 안구돌출증 반응까지의 시간의 중간값은 테프로투무맙 군에서는 45일(베이스라인 이후 첫 효능 평가일인 42일±3일)이었으며, 위약군에서는 추정되지 않았음. 2차 평가변수 : 전체 반응자 비율, 시험눈의 CAS, 안구돌출 측정, 복시 반응자 비율, GO-QOL 전체 점수를 포함한 모든 2차 평가변수에 대해 테프로투무맙은 위약보다 통계적으로 유의하게 유효성을 보였음($p \leq 0.001$) <안전성> 이중눈가림 투여기간과 추적관찰기간 간의 유의한 차이를 보이는 TEAE는 없었으며, 가장 흔하게 발생한 이상사례는 근육연축, 탈모증, 구역, 피로, 미각이상, 피부건조증, 어지럼증 등으로 위약 대비 전반적인 이상사례의 발생빈도는 높았으나 중대하지 않고 대부분 경증 또는 중등증이었음. 이중눈가림 투여기간 동안 가임 여성 시험대상자에서 월경장애가 보고되었으며, 추적 관찰기간 동안에는 손발톱 파손이 위약군 대비 높은 빈도로 보고되었음. 이중눈가림 투여기간 동안 시험약 관련 이상사례를 경험한 대상자 비율은 위약군 26.2% 테프로투무맙 투여군 56.1%이었으며, 가장 흔하게 보고된 시험약 관련 TEAE는 근육 연축(위약(4.8%), 테프로투무맙(26.8%)) 및 탈모증(위약(7.1%), 테프로투무맙(26.8%))였으며 모든 시험약 관련 TEAE는 경증 또는 중등증이었음.
3. [HZNP-TEP-303] 활동성 갑상선 안병증이 있는 일본인 환자를 대상으로 HZN-001(테프로투무맙) 투여를 평가하는 제3상, 무				

작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 임상시험(OPTIC-J)				
3상	(일본 20개 기관) 활동성 갑상선 안병증(TED) 환자 M: 16 F: 38	<투여용량> · 테프로투무맙 : 10mg/kg 시작용량 투여 3주 후 20mg/kg로 Q3W 7회 투여(총 8회투여) · 위약 : Q3W <기간> 투여기간: 24주 관찰기간: 투여기간 종료 후 48주 (24주) Double-masked Treatment Period Teprotumumab 27명 참여, 26명 완료 Placebo 27명 참여, 25명 완료 (48주) OL Treatment Period Teprotumumab 26명 진행 Placebo 23명	유효성, 안전성, PK	<유효성> 활성 TED 가 있는 일본인 시험대상자를 대상으로 한 본 시험에서 1차 유효성 평가변수(24주 안구돌출 반응자 비율)와 처음 3개의 이차 유효성 평가변수 (24주 시점의 전체 반응자 비율, 24주 시점의 CAS 범주 반응자 비율 및 24주 시점의 베이스라인 대비 안구돌출 변화)에서 HZN-001 과 위약 간에 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되었음. 복시 반응자 비율은 투여군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았지만 HZN-001이 우세하였음. 이후 이차 평가변수 (완전 양안 복시 반응자 비율 및 GO-QoL 전체 점수 및 외관과 시각 기능 하위척도 점수)의 경우에는, 명목 p 값 0.05 미만으로 수치적 차이가 커 HZN-001이 우세하였으나, 계층 분석에서 통계적 유의성이 있다고 할 수는 없었음 <안전성> 활성 TED 가 있는 일본인 시험대상자에서 HZN-001은 그 내약성이 양호하였으며 이중 눈가림 투여 기간 동안 중대하거나, 중증 또는 IP 중단을 유발한 사건은 거의 없었음. 이중 눈가림 투여 기간 동안 사망은 없었음. HZN-001 을 투여 받은 시험대상자에서 관찰된 가장 흔한 TEAE 는 탈모 (18.5% vs. 위약의 경우 0%), 계절성 알레르기 (14.8% vs. 위약의 경우 0%), COVID-19 (14.8% vs. 위약의 경우 11.1%), 이명 (11.1% vs. 위약의 경우 0%), 설사 (11.1% vs. 위약의 경우 3.7%) 및 근육 경련 (11.1% vs. 위약의 경우 0%)이었음. 이중 눈가림 투여 기간 동안 아나필락시스 사건은 보고되지 않았음. HZN-001 군 6명(22.2%)과 위약군 1명 (3.7%)에서 고혈당과 관련된 TEAE 가 발생함. 모두 1 등급 또는 2 등급이었음. HZN-001군 4명(14.8%)과 위약군 1명(3.7%)이 청각장애와 관련된 TEAE 를 경험함. 이중 눈가림 투여 기간 동안 시험대상자 중 새로 발현된 IBD 나 IBD 악화를 경험한 시험대상자는 없었음
§ 비활동성 갑상선 안병증(TED)				
4. [HZNP-TEP-403] 비활동성 갑상선 안병증 환자 치료에서 테페자의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제4상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험				
4상	(다기관: 미국 11개 기관) 비활동성 갑상선 안병증 환자 M: 12 F: 49	<투여용량> · 테프로투무맙 : 10mg/kg 시작용량 투여 3주 후 20mg/kg로 Q3W 7회 투여(총 8회투여) · 위약 : Q3W <기간> 투여기간: 24주 관찰기간: 투여기간 종료 후 48주 (24주) Double-masked Treatment Period Teprotumumab 41명 참여, 39명 완료 Placebo 20명 참여, 19명 완료	유효성, 안전성, PK	<유효성> 1차 유효성 평가변수(시험 눈에서 24주 시점에 안구돌출의 베이스라인 대비 변화) 및 기타 첫 번째 유효성 평가변수 (24주 시점의 안구돌출 반응자 비율)의 경우, 테프로투무맙은 cTED 가 있는 시험대상자에서 위약보다 통계적으로 유의하게 우월하였음(각각 $p < 0.0004$ 및 $p = 0.0134$). 12주까지 1차 유효성 평가변수(24주 시점에 안구돌출의 베이스라인 대비 평균 변화)와 첫 번째 기타 유효성 평가변수 (제 24 주 시점에 안구돌출 반응자 비율) 모두에서 테프로투무맙과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었고, 24주 이중 눈가림 투여 기간 동안 지속적인 개선이 관찰되었음 GO-QoL 시각 기능 하위척도 점수의 경우, 24주 시점에 베이스라인 대비 LS 평균 변화에 있어 두 투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었음 <안전성> TED 집단에서 테프로투무맙은 그 내약성이 양호하였으며 중대하거나, 중증 또는 IP 중단을 유발한 사건은 없었음. 테프로투무맙의 안전성 프로파일은 활성 TED 에 대한 제 2상 및 제 3 상 시험의 결과와 일치하였음. 이중 눈가림 투여 기간 동안 사망한 시험대상자는 없었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 활동성 갑상선 안병증

- [TED01RV] 활동성 갑상선안병증을 앓고 있는 환자를 대상으로 3주마다 IV 주입으로 투여하는 인슐린 유사 성장인자-1 수용체 길항제 항체(완전 인간) 테프로투무맙(HZN-001)의 제2상, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조, 유효성 및 안전성 시험

- 대상질환 및 시험대상자 수

- 주요 선정 기준

• 시험 눈에 4점 이상의 CAS 점수(7점 척도)를 보이는 활동성 갑상선안병증을 동반한 그레이브스병을 진단받은 경우

• 활동성 갑상선안병증 발병 후 9개월 미만 경과한 경우

• 마지막 투여부터 무작위배정까지 최소 6주 이상 경과한 국소적 지지조치, 경구용 스테로이드(최대 누적 용량 1000mg 미만의 메틸프레트니솔 또는 이와 동등한 경우)를 제외한 갑상선 안병증을 위한 선행 치료 또는 수술적 치료를 받지 않은 경우

- 주요 제외 기준

• 지난 6개월 이내에 Snellen 차트에서 2줄의 시력 감소, 새로운 시야 결손 또는 시신경 침범으로 인한 이차적인 색 결손으로 정의되는 시신경병증으로 인한 최상의 교정 시력 감소가 있는 대상자

• 의학적 치료에 반응하지 않는 각막 부전이 있는 대상자

• 스크리닝 시점과 베이스라인 사이에 시험눈에 CAS 점수 ≥2점 감소가 있는 대상자

• 시험 무작위배정 전 3개월 이내에 경구 또는 정맥주사용 스테로이드 치료를 받은 경우. 단, 갑상선안병증 치료를 위한 경구 스테로이드의 누적 투여량이 메틸프레드니솔론 1,000 mg 미만 또는 그 동등용량이고, 마지막 투여 후 시험 무작위배정 전까지 6주의 휴약기간을 둔 경우는 허용되었다. 어떠한 적응증으로든 시험 무작위배정 전 3개월 이내에 다른 면역억제제를 투여받은 경우. 피부질환에 대한 국소 스테로이드 사용은 제외기준에 해당하지 않았다.

• 리툭시맙을 투여받는 경우

- 시험대상자 수

• 계획: 84명(테프로투무맙 42명, 위약 42명)

• 무작위배정: 88명

• ITT군(무작위배정되어 최소 1회 이상 시험약을 투여받은 대상자; 유효성 분석대상자): 87명
(테프로투무맙 42명, 위약 45명)

• 안전성 분석군(무작위대정되어 최소 1회 이상 시험약을 투여받은 대상자): 87명

• 산출근거: 군당 42명의 대상자 수는 24주차 전체 반응률에 있어 위약 30%, 테프로투무맙 60%의 반응률을 80% 검정력으로 확인할 수 있는 수준임. 최대 10% 중도탈락률을 고려하여 최대 93명의 대상자를 등록함.

- 시험 내용

- 시험기간은 4주간의 스크리닝 기간, 24주의 이중눈가림 투여기간, 48주의 투여중단 추적관찰 기간으로 구성

- 테프로투무맙과 위약 투여군에 1:1 비율로 무작위배정되어 Q3W로 총 8회 투여받았음.

- 시험약물 및 투여 방법

• 테프로투무맙: 첫 번째 투여 시 10mg/kg, 나머지 7회는 20mg/kg로 Q3W로 투여받았음.

• 위약: Q3W로 투여받음

- 평가변수

- 1차 평가변수: 24주차 전체 반응자 비율

- 2차 평가변수

• 24주까지 베이스라인 대비 GO-QoL 전체 점수 평균 변화량
• 베이스라인 대비 24주차까지 안구돌출증 측정치 평균 변화량
• 베이스라인 대비 24주차까지 CAS 평균 변화량
• 베이스라인 대비 24주차까지 GO-QoL 시각 기능의 평균 변화량
• 베이스라인 대비 24주차까지 GO-QoL 외모 점수의 평균 변화량

• 통계분석

- 유효성 분석

• 유효성 분석 집단은 ITT군으로 달리 명시되지 않는 한 양측 0.05 유의수준에서 수행되었음. 연속적 평가변수에 대해서는 누락되지 않은 값이 있는 피험자 수, 평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값이 포함되며, 범주형 평가변수에는 피험자 빈도와 백분율이 포함되었음.

• 유효성 결과

- 인구학적 특성

• ITT 군의 전체 평균(SD) 연령은 52.91(11.90)세이며 성별, 연구 눈, 흡연 상태를 제외하고 두 그룹은 인구 통계학적 및 기준 특성과 관련하여 일반적으로 유사했음. 위약군의 54.5%의 시험눈이 왼쪽눈이었으나 테프로투무맙 투여군은 62.8%에서 오른쪽 눈이 시험눈이었으며, 비흡연가 비율은 위약군 59.1% 테프로투무맙 투여군 74.4%였음. 그레이브스병 평균 유병기간은 3.09년이며 92.0%의 대상자가 활동성 질환을 가지고 있으며 모든 대상자가 갑상선 안병증을 진단받았고 평균 유병기간은 4.98개월이었음.

• 질병의 활성과 중증도는 베이스라인에서 모두 측정되었으며, 위약군의 86.4%, 테프로투무맙 투여군의 74.4%가 CAS 5점 이상이었으며, 위약군의 평균 안구돌출증(SD)은 22.91(2.670)mm, 테프로투무맙 투여군은 23.57(3.359)mm로 유사하였음.

• 98.9% 대상자가 선행 복용 약물이 있었으며 가장 흔한 것은 갑상선 호르몬(55.2%), 유황함유 아미다졸 유도체(40.2%)였음.

① 24주 투여기간

- 일차 평가변수

• ITT 집단의 1차 유효성 평가변수인 24주차 전체 반응자 비율에서 위약군은 20% 테프로투무맙 투여군은 69%로 통계적 및 임상적으로 유의미하게 테프로투무맙 투여군에서 위약군 대비 높은 전제 반응자 비율을 보였음. 전체 반응률은 6주차에 위약군 4.8% 테프로투무맙 투여군 46.2%로 통계적으로 유의미한 차이를 보였으며 시간 경과에 따라 지속적으로 증가하였음.

• 반응정도를 계층화하여 분석한 결과 고반응자 비율은 테프로투무맙 투여군에서 50%였고, 위약군에서는 9%, 반응자 비율은 테프로투무맙 투여군 19% 위약군 11%였으며, 비반응자(결과 누락자 포함) 비율은 테프로투무맙 투여군 10%, 위약군 62%로 테프로투무맙 투여군에서 위약군 대비 높은 반응을 보였음.

- 이차 평가변수

• 베이스라인대비 GO-QoL 전체 점수의 평균 변화량은 6주, 12주, 24주에 테프로투무맙 투여군에서 각각 21.08(26.175), 22.43(25.876), 26.15(28.388)였고, 위약군은 2.93(23.439), 6.14(26.830), 8.42(28.948)로 위약군 대비 테프로투무맙 투여군에서 현저히 높았으며 베이스라인 대비 변화량의 LS 평균 치료차이는 10.97(3.221)로 통계적으로 유의미하였음.

• 테프로투무맙 투여군과 위약군의 베이스라인에서의 안구돌출증은 각 23.38 및 23.10으로 유사하였으며, 베이스라인 대비 안구돌출증 평균 변화량은 6주, 12주, 24주에 테프로투무맙 투여군에서 각 -1.80(0.227), -2.11(0.227), -2.95(0.266)으로 위약군의 -0.05(0.215), -0.13(0.216), -0.30(0.256) 보다 현저히 높았고 두 군의 LS 평균 치료차이는 -2.31(0.269)로 테프로투무맙 투여군에서 통계적으로 유의미한 개선을 보였음.

• 베이스라인의 CAS 평균 점수는 위약군에서 5.2, 테프로투무맙 투여군에서 5.1로 유사하였으나, 6주차에 테프로투무맙 투여군에서 베이스라인 대비 현저히 CAS 점수가 감소되어 24주까지 감소를 유지하였음. 베이스

라인 대비 24주까지의 CAS 평균 변화량은 테프로투무맙 투여군에서 -3.43(0.181), 위약군에서 -1.85(0.172)로 테프로투무맙 투여군에서 통계적으로 유의미한 개선을 보였으며, 이러한 치료차이는 6주차 -1.48(0.301), 12주 -1.62(0.316), 24주 -1.55(0.308)로 모든 시점에서 통계적으로 유의미하게 위약군 대비 테프로투무맙 투여군에서 CAS 반응을 보였음.

- 탐색적 평가변수
  - 복시에 대한 임상 중증도 평가에서 테프로투무맙 투여군은 6주차에 반응을 보인 대상자가 42.5%, 위약군은 21.4%로 통계적으로 유의하게 테프로투무맙이 복시에 대한 임상중증도 개선을 보였으며, 24주차에 테프로투무맙 투여군에서 반응률이 68.4% 위약군에서 25.6%로 테프로투무맙 투여군에서 24주차까지 지속적으로 위약 대비 높은 반응률을 보였음. 유사하게 눈꺼풀 틈새, 눈꺼풀 부기, 결막발적, 결막 부종에 대한 임상중증도 평가 결과에서도 테프로투무맙이 위약대비 6주차부터 통계적으로 유의한 개선을 보였음. 다만, 눈꺼풀 발적 및 동공 결손에 대한 임상 중증도 평가결과에서는 통계적으로 유의한 차이가 발견되지 않았음.
  - 눈 움직임의 제한 정도를 추정하여 24주차에 베이스라인 대비 운동성을 평가한 결과, 위약과 테프로투무맙 투여군의 베이스라인 대비 변화량 LS 평균 치료차이는 -0.17(2.222)로 통계적으로 유의하지 않았음.
  - 첫 번째 반응까지의 시간은 테프로투무맙 투여군에서 11.2(6.56)주로 위약군의 18.7(7.62)주보다 더 빨리 반응을 보였음.

② 48주 추적관찰기간
- 일차 평가변수
  - 이중눈가림 투여기간에 임상적 유의성을 달성한 대상자는 28주에도 지속적인 유효성을 보였음. 24주차에 테프로투무맙 투여군에서 전체 반응을 보인 대상자는 69.0%였으며 28주에는 73.8%였고, 위약군에서는 24주차에 20%, 28주차에 13.3%로 24주차에 두 군의 치료차이가 49.0%였던 것이 28주에는 60.5%로 더 증가하였음.
- 이차 평가변수
  - 24주차에 안구돌출증 반응률은 위약 20% 테프로투무맙 투여군 71.4%였으며 28주차에는 위약 13.3%, 테프로투무맙 투여군에서는 73.8%로 28주차까지 지속적으로 테프로투무맙에서 위약 대비 효과를 보였음.
  - 24주차에 안구돌출증 반응자 중 24주에서 72주 사이 재발한 대상자 비율은 테프로투무맙 투여군에서 36.7%(11명/30명), 위약군에서 33%(3명/9명)였음.
  - 베이스라인 대비 CAS 점수의 평균 변화량은 24주차, 28주차, 72주차에 각 테프로투무맙 투여군에서 -4.0(1.19), -4.2(1.12), -3.8(1.72)였으며 위약군에서는 -2.6(1.63), -2.5(1.61), -3.8(1.34)로 테프로투무맙 투여군에서 위약 대비 더 높은 개선을 보였고 28주차까지 이어졌으며 72주차에도 유사한 수준으로 개선을 보였으나 위약군에서 72주차에 현저한 감소를 보여 72주차에 CAS 점수 변화에 대한 두 군의 차이는 유의하지 않았음.

- 안전성 결과
- 안전성 분석은 무작위배정 후 1회 이상 시험약 투여를 받은 대상자(테프로투무맙 43명, 위약 44명)를 대상으로 수행되었으며, 이중눈가림 투여기간동안 1개 이상의 TEAE를 경험한 대상자 비율은 위약군의 72.7%, 테프로투무맙 투여군 74.4%였고, 사망은 보고되지 않았으며 1개 이상 SAE를 경험한 대상자는 위약군에서 1명(2.3%), 테프로투무맙 투여군 5명(11.6%)였음. 또한 시험약 관련 TEAE를 경험한 대상자는 위약군의 18명(40.9%), 테프로투무맙 투여군 24명(55.8%)로 전체적인 TEAE 발생률은 두 군간에 유사하였으나 중증의 TEAE는 테프로투무맙 투여군에서 더 높았음
  - 중대한 이상사례는 위약군에서 1명(시신경병증), 테프로투무맙 투여군에서 5명에서 설사, 염증성장질환, 대장균 패혈증, 하시모토 뇌병증 의심, 소변 정체가 보고되었음. 이 중 위약군에서 보고된 시신경병증과 테프로투무맙 투여군에서 보고된 소변 정체, 대장균 패혈증, 염증성 장질환은 시험약과의 관련성이 없는 것으로 확인되었음.

• 6명에서 보고된 14개의 TEAE는 시험약물 조정 또는 중단을 초래하였음.

- 전체 시험기간 동안 4 또는 5등급의 TEAE는 보고되지 않았으며 4명의 테프로투무맙 투여군의 대상자에서 중증의 TEAE를 경험하였고 이 외의 TEAE는 모두 경증 또는 중등증이었음.
- 테프로투무맙 투여군에서 가장 흔한 AE(>5% 및 위약보다 높음)는 메스꺼움(18.6%), 근육 경련(18.6%), 설사(14.0%), 고혈당(11.6%), 탈모(7.0%), 건조 피부(7.0%), 미각 이상(7.0%), 두통(7.0%), 청력 상실/청력 장애(7.0%), 이상 감각(7.0%) 및 체중 감소(7.0%)이었음.
- 주입관련 사건, 고혈당증, 혈소판 감소증 및 빈혈이 특별관심 이상사례로 정의되었으며, 전체 87명 중 9명(10.3%)의 대상자(위약 1명(2.3%), 테프로투무맙 8명(18.6%))에서 특별관심이상사례가 보고되었음.
- 실험실적 결과, 생체 신호 또는 안과학적 검사 결과에서 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았음

• [OPTIC] 활동성 갑상선안병증 시험대상자를 대상으로 테프로투무맙(HZN-001) 투여를 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험(HZNP-TEP-301)

• 시험목적

- 중등도에서 중증의 활성 갑상선안병증 대상자의 치료에서 위약과 비교하여 테프로투무맙의 유효성 및 안전성, 내약성 평가

• 대상질환 및 시험대상자 수

- 18세 이상 활동성 갑상선안병증을 동반한 그레이브스병의 임상적 진단을 받은 환자
- 주요 선정기준

• 베이스라인 및 스크리닝 시점에 4점 이상의 CAS 점수(7점 척도)를 보이는 활동성 갑상선안병증을 동반한 그레이브스병

• 2mm 이상의 눈꺼풀 수축, 중등도 또는 중증의 연조직 침범 또는 인종 및 성별에 따라 안구돌출증이 정상보다 3mm 이상 및/또는 불규칙적이거나 지속적인 복시 중 하나 이상의 증상을 지니는 중등도에서 중증의 활동성 갑상선안병증(시력을 위협하지는 않지만 일상생활에 상당한 영향을 미침)

• 활동성 갑상선안병증 발병 후 9개월 미만 경과한 경우

• 당뇨병 환자는 잘 조절되는 안정적인 질병(새로운 당뇨병 약물[경구 또는 인슐린]이 없거나 스크리닝 전 60일 이내에 현재 처방된 당뇨병 약물의 용량이 10% 이상 변경된 경우 HbA1c <9.0%로 정의됨)이어야 함.

- 주요 제외 기준

• 지난 6개월 이내에 Snellen 차트에서 2줄의 시력 감소, 새로운 시야 결손 또는 시신경 침범으로 인한 이차적인 색 결손으로 정의되는 시신경병증으로 인한 최상의 교정시력 감소가 있는 대상자

• 의학적 치료에 반응하지 않는 각막 부전이 있는 대상자

• 스크리닝 시점과 베이스라인 사이에 시험눈에 CAS 점수 ≥2점 감소가 있는 대상자

• 스크리닝 시점과 베이스라인 사이에 시험눈에 안구돌출증 ≥2mm 감소가 있는 대상자

• 국소적 지지조치, 단순 진통제 및 스크리닝 4주 전에 중단한 IV 또는 경구용 스테로이드(최대 누적 용량 1000mg 미만의 메틸프레트니솔 또는 이와 동등한 경우)는 허용되지만, 그 외 갑상선안병증 치료를 위한 안와 방사선 또는 외과적 요법을 받은 경우

• 셀레늄과 비오틴은 스크리닝 3주전부터 끊어야 함. 다만 세레늄 및/또는 비오틴을 포함하는 종합비타민의 복용은 허용됨

• 리툭시맙 또는 토실리주맙를 투여받는 경우 및 스크리닝 3개월 전 비스테로이드성 면역억제제 투여를 받은 경우

- 시험대상자 수

• 무작위배정 : 83명(위약 42명, 테프로투무맙 41명)

• 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

- 시험기간은 4주간의 스크리닝 기간, 24주의 이중눈가림 투여기간, 48주의 투여중단 추적관찰 기간으로 구성
- 테프로투무맙과 위약 투여군에 1:1 비율로 무작위배정되어 Q3W로 총 8회 투여받았음.
- 시험약물 및 투여 방법
  • 테프로투무맙: 첫 번째 투여 시 10mg/kg, 나머지 7회는 20mg/kg로 Q3W로 투여받았음.
  • 위약: Q3W로 투여받음

• 평가변수

- 1차 평가변수
  • 24주차의 위약 대비 테프로투무맙의 안구돌출증 반응자* 비율
    * 반대 눈의 돌출부≥2mm 증가 없이 시험눈의 돌출부에서 베이스라인 대비 ≥2mm 감소한 대상자
- 2차 평가변수 (계층적 검정)
  • 24주차에 위약대비 테프로투무맙의 전체 반응자* 비율
    * 반대눈에 안구돌출증(≥2mm 증가) 또는 CAS ≥2점 이상 증가 없이 시험눈에서 베이스라인 대비 안구돌출증이 ≥2mm 감소하고 CAS 점수가 ≥2점 이상 감소한 대상자
  • 24주차 위약 대비 시험눈에서 CAS 점수가 0 또는 1점(염증 증상 없음 또는 최소)인 대상자 비율
  • 베이스라인에서 24주차까지 위약 대비 안구돌출증 측정치의 평균 변화
  • 24주차 복시 반응자 비율*
    * 연구안의 베이스라인 복시 등급이 0보다 큰 대상자 중 24주차에 반대안의 복시 등급이 1등급 이상 악화되지 않고 연구안에서 1등급 이상 감소한 환자 비율
  • GO-QoL 설문지의 전체 점수에서 위약 대비 베이스라인에서 24주차까지 평균 변화
- 탐색적 평가 변수
  • 베이스라인에서 24주까지 위약 대비 임상적 중증도의 각 구성 요소에 대한 중증도의 임상적 측정, 개별 반응 상태 빈도 및 반응자 비율
  • 위약 대비 베이스라인부터 24주차까지 CAS 점수의 평균 변화량
  • 24주차에 전체 반응률에 대한 위약 대비 효과를 반응 수준(높은 반응자, 반응률, 낮은 반응자 및 무반응자)에 따라 계층화하여 평가
  • 테프로투무맙의 PK 파라미터 평가를 통한 노출을 추정하고 PK-PD 관계 이해
  • GO-QoL 설문지의 시각 기능 과 외모 하위점수에서 위약 대비 베이스라인부터 24주차까지의 평균 변화
  • 베이스라인부터 24주차까지 테프로투무맙에 의한 혈액과 혈청 바이오마커의 변화
  • 베이스라인에서 24주차까지의 위약 대비 중증도의 임상적 측정의 운동성 구성요소의 평균 변화

• 통계분석

- 유효성 분석
  • 유효성 분석 집단은 ITT군으로 무작위배정된 모든 대상자(위약 42명, 테프로투무맙 41명)으며 주요 결과는 전체 추정 LS 평균, SE 및 SE와의 차이, 95% CI 및 p-값으로 구성되었으며 p-값은 2차 평가변수의 계층적 테스트에 사용되었음.

• 결과

- 인구학적 특성
  • 테프로투무맙 투여군에서 ≥65세 대상자 비율(위약 9.5%, 테프로투무맙 22.0%)이 더 높았으나 전반적으로 위약군과 테프로투무맙 군에서 유사한 인구학적 특성을 보였음.
    - 위약군에서의 평균 연락은 48.9세, 테프로투무맙 투여군에서는 51.6세였으며, 두 군 모두 여성이 남성보다 많았고 대상자의 대다수는 백인이었음.
    - 베이스라인 신장, 체중, 체징량 지수 및 HbA1c의 평균값은 두 투여군간에 유사하였으며 각 투여군 의 50%

이상이 비흡연자였으며 음주자였음.

- 시험눈의 경우 위약군에서는 52.4%가 왼쪽 눈이었고 테프로투무맙은 53.7%가 오른쪽 눈이었으며, 그레이브스병 진단 후 기간과 활동성 갑상선안병증 진단 후 기간은 두 투여군간에 유사했음. 모든 대상자는 스크리닝 시 경미한 갑상선 기능저하증 또는 갑상선 기능항진증이 있었으며 베이스라인에서 FT3, FT4 및 TSH 평균값이 두 군간에 유사하였음.
- 위약군의 16.7%, 테프로투무맙 군의 17.1%에서 갑상선 기능 저하증, 이차성 갑상선 기능 저하증 또는 시술 후 갑상선 기능 저하증의 병력이 보고되었으며, 각 치료군에서 5명의 대상자가 갑상선 절제술 수술 이력이 있었음. 갑상선 기능저하증은 위약군(31.0%) 대비 테프로투무맙 투여군(14.6%)에서 낮게 보고되었으며, 관절통과 계절성 알레르기도 위약군에서 더 높은 빈도로 보고되었음.
- 선행 사용 약물은 두 치료군간에 임상적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았으며 두 군 모두에서 글루코코르티코이드를 투여받은 대상자는 없었음. 병용약물로는 위약군의 61.9%, 테프로투무맙 투여군의 56.1%에서 황 함유 이미다졸 유도제를 그레이브스병 치료를 위해 선행요법으로 받은 기록이 있었으며, 갑상선 호르몬 사용은 위약투여군의 31.0%, 테프로투무맙 투여군의 39.0%에서 보고되었음. 자주 사용되는 다른 병용 약물로는 비타민 D와 유사체, 기타 안과제(일반적으로 인공 눈물), 베타 차단제(고혈압 또는 그레이브스병 증상 치료에 사용) 및 종합비타민이 있었음.
- 이중눈가림 투여기간동안 테프로투무맙 투여군의 5명에서 글루코코르티코이드 사용이 보고되었음(기침, 구역감, 알레르기, 고혈압(주입반응), 주입반응 치료 목적).

- 유효성 결과

• 1차 및 모든 2차 평가변수에서 테프로투무맙은 위약대비 통계적으로 유의하게 유효성을 보였음($p \leq 0.001$).

① 1차 평가변수: 24주차에 안구돌출증 반응자 비율은 위약군(9.5%) 대비 테프로투무맙 투여군(82.9%)에서 통계적 및 임상적으로 유의하게 높았음.

- 6개의 민감도 분석 모두에서 위약 대비 테프로투무맙 투여군에서 24주차의 안구돌출증 반응자 비율은 통계적으로 유의하게 높았음.
- 6주에서 24주차까지 시간경과에 따른 안구돌출증 반응자는 테프로투무맙 투여군에서 시간 경과에 따라 6주차에 51.6%에서 24주차에 82.9%로 점진적으로 증가하였으며, 모든 시점에서 통계적으로 유의하게 위약보다 높은 비율의 안구돌출증 반응자 비율을 달성하였음.
- 안구돌출증 반응까지의 시간의 중간값은 테프로투무맙 군에서는 45일(베이스라인 이후 첫 효능 평가일인 42일±3일)이었으며, 위약군에서는 추정되지 않았음.
- 흡연 여부, 지역, 연령, 성별, 인종에 따른 하위군 분석 결과에서도 모두 일관되게 테프로투무맙은 위약 대비 24주차 안구돌출증 반응자 비율이 더 높았음.

② 2차 평가변수 : 모든 2차 평가변수에 대해 테프로투무맙은 위약보다 통계적으로 유의하게 유효성을 보였음 ($p \leq 0.001$)

- 24주차 전체 반응자 비율은 테프로투무맙(78.0%)이 위약군(7.1%) 대비 유의하게 높았으며, 6주차부터 24주차까지 점차적으로 반응자 비율은 증가하였음. 또한 첫 평가시점인 6주차에 위약군(4.8%) 대비 테프로투무맙(43.9%)로 통계적으로 유의한 차이를 보였음.
- 24주차 CAS 반응자 비율은 6주차에 위약 0%, 테프로투무맙 22%, 12주 위약 9%, 테프로투무맙 36.6%, 18주 위약 19.0%, 테프로투무맙 512.% 및 24주차 위약 21.4%, 테프로투무맙 58.5%로 모든 평가시점에서 위약대비 통계적으로 유의한 수준의 높은 반응자 비율을 보였음.
- 24주차 베이스라인 대비 안구돌출증 변화량은 테프로투무맙으로 치료한 대상자에서 위약을 투여받은 대상자에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 LS 평균 전체 감소를 보였음(테프로투무맙 -2.82mm, 위약 -0.54mm, $p<0.001$).

- 24주차 복시 반응자 비율은 위약군에서 28.6%, 테프로투무맙 투여군에서 67.9%로 테프로투무맙 투여군에서 현저히 더 높았음. 또한 복시 반응자 비율은 처서 평가시점인 6주차에 50%(위약군 3.6%)였으며 12주부터 테프로투무맙 투여군은 67.9%로 24주차까지 일정하게 유지되었음(위약군은 17.9%에서 28.6%로 점진적으로 증가함).
- 24주차 베이스라인 대비 GO-QoL 설문지의 전체점수 변화량은 테프로투무맙 투여군에서 13.79점으로 위약군에서의 4.43점 대비 통계적으로 유의하게 개선되었음. GO-QoL 설문지의 전체 점수의 베이스라인 대비 LS 평균 변화량은 6주차에 10.18에서 24주차 17.28로 시간이 경과함에 따라 더 증가되었으며 모든 시점에서 테프로투무맙 투여군이 위약군보다 더 컸음.

③ 탐색적 평가변수

- 테프로투무맙 투여군에서는 위약군 대비 24주차에 눈꺼풀 부기, 발적, 결막부종, 눈꺼풀 또는 주름 염증에 대한 개선도가 통계적으로 유의하게 더 높았으나, 눈꺼풀 틈새, 눈 근육 및 각막 침범에 대해서는 위약과의 유의한 차이가 확인되지 않았음. 이는 테프로투무맙의 항염증 기전에 의한 효과를 뒷받침하며, 2차 평가변수에서의 유효성을 뒷받침함.
- CAS 반응자 비율에 대한 결과와 일관되게, 베이스라인에서 24주차까지 위약 대비 테프로투무맙 투여군에서 더 큰 LS 평균 감소가 확인되었음. 위약군 대비 테프로투무맙 투여군에서의 CAS 점수 감소 정도는 모든 시점에서 유의하게 더 높았으며 시간이 지남에 따라 더 큰 차이가 났음.
- 24주차에 전체 반응률에 대해 반응 수준에 따라 계층화하여 분석한 결과, 테프로투무맙 투여군의 53.7%는 high responder였으며, 위약군의 경우 66.7%가 비반응자, 7.1%만이 반응자였으며 high responder는 없었음.
- GO-QoL 설문지의 시각기능 및 외모 하위척도에서의 베이스라인 대비 점수 변화량에서도, 테프로투무맙 투여군에서 위약 투여군 대비 시간 기능 및 외모 하위척도에 대한 베이스라인 대비 점수의 평균 증가량이 더 컸으며, 6주차부터 24주차까지 시간이 지남에 따라 더 증가하였음.
- 베이스라인에서 24주차까지의 위약 대비 중증도의 임상적 평가의 운동성 구성요소의 평균 변화량은 위약군 대비 테프로투무맙 투여군에서 더 컸으며, 내전, 외전, 상내전, 하내전 운동성은 상내전에서는 통계적으로 유의한 차이를 보였으나 내전, 외전 및 하내전에서는 수치적 차이는 있었지만 통계적으로 유의하지는 않았음.
- 테프로투무맙 투여군에서 위약군 대비 베이스라인에서 더 큰 안구돌출증 측정치의 LS 평균 감소가 확인되었으며, 이는 모든 방문 시점에서 통계적으로 유의하게 차이가 났으며 시간이 지남에 따라 더 증가하였음. 또한 반대쪽 눈에서도 유사하게 관찰되었음.

④ 추적관찰기간(48주) 동안의 유효성

- 추적관찰기간 동안의 안구돌출증 반응자 비율은 테프로투무맙 투여군에서 84.8%(48주)에서 90.9%(36주) 범위였으며, 72주에 평가된 테프로투무맙 투여군 21명 중 19명(90.5%)이 안구돌출증 반응자였음. 24주차에 안구돌출증 반응자였던 대상자에서 안구돌출증 반응 유지 비율은 테프로투무맙 투여군에서 28주차에 91.2%였고 72주차에 55.9%로 테프로투무맙 투여군의 15명은 지속적 효과를 유지하지 못하였음. 이 중 8명은 추적 관찰 기간 중 재발하여 OPTIC-X에 등록하였으며, 3명은 72주차에 평가가 누락되었으며, 2명은 지속적 반응자 기준은 충족되지 않았지만 재발로 분류되지는 않았음.
- 이차 평가변수인 24주차 전체 반응자였던 대상자에서의 반응 유지 비율 또한 28주에 90.6%에서 72주차에 56.3%(위약군 66.7%)이었으며, CAS 반응자 비율(0 또는 1점)은 72주차에 위약 및 테프로투무맙 투여군에서 66.7%였으며 CAS 반응 유지 비율은 테프로투무맙 투여군에서 28주에 91.7%, 72주에 50.0%로 시간 경과에 따라 감소하는 경향을 보임.
- 복시 반응자 비율은 28주 62.5%에서 72주 80.0%로 테프로투무맙 투여군에서 시간이 지남에 따라 지속적으로 증가하는 경향을 보이며, 복시 반응의 유지 비율은 28주에 73.7%에서 60주에 57.9%로 감소 후 72주까지 유지되었음.

- 베이스라인 대비 추적관찰기간동안 GO-QoL 전체 점수의 평균이 테프로투무맙 투여군에서는 증가하였으나 위약군에서는 감소하였음.
- 24주차에 안구돌출증 반응자였고 추적 관찰기관에 들어간 33명의 테프로투무맙 투여군의 대상자 중 10명(30.3%)이 추적관찰 기간 동안 재발하였음(48주차에 7명, 60주차에 2명, 72주차 이후에 1명의 대상자). 위약군에서는 1명/4명 이 38주에 재발하였음.

- 안전성 결과

• 안전성 분석 대상

- 무작위배정된 시험대상자는 모두 1회 이상 시험약을 투여받았으며 안전성 분석군에 포함되었음.

• 약물의 노출도

- 이중눈가림 투약기간 동안 시험약 평균 투여 횟수은 위약군 7.8회, 테프로투무맙군 7.7회로 두 투여군이 유사하였으며, 위약군 144.4일 테프로투무맙 투여군 142.7일간 약물에 노출되었음. 위약군과 테프로투무맙 투여군 각 2명에서 이중눈가림 투여 기간 내에 일시적으로 약물 투여를 중단하였다가 3명은 투여를 완료하였으나 테프로투무맙 투여군의 1명은 약물 투여를 완료하지 못하였음.
- 추적관찰 기간동안 추가적인 약물 투여는 없었으며 평균 271.9일간 추적 관찰되었음.

- 결과

• 전체기간(투여기간 및 추적관찰 기간) 동안 사망사건은 없었으며, 이중눈가림 투여기간 동안 테프로투무맙 투여군에서 주입관련 반응, 위약군에서 시야결손에 의해 연구 중단을 하였으며, 그 외는 전체 기간 동안 시험약물 중단 또는 연구 중단으로 이어진 TEAE는 보고되지 않았음.

• 이중눈가림 투여기간 동안 1개 이상의 TEAE를 경험한 대상자가 테프로투무맙 투여군 85.4%, 위약군 69.0%였으며 약물관련 TEAE는 테프로투무맙 투여군 56.1%, 위약군 26.2%였음.

- 이중눈가림 투여기간 동안 중대한 TEAE로 위약군에서 시야 결손 1건, 테프로투무맙 투여군에서 2건(주입관련 반응 및 기흉 각 1건)이 보고되었음. 특히 시야결손(3등급)과 기흉(4등급)은 유일하게 보고된 중증 이상의 TEAE였으며 모두 약물과의 연관성을 확인되지 않았음.

• 추적관찰 기간동안 10명의 테프로투무맙 투여군 대상자에서 이중눈가림 기간동안 발생한 TEAE를 지속적으로 경험하였으나 심각하거나 강도가 높지 않았으며 시험약물 중단 또는 연구 중단으로 이어진 TEAE는 없었음.

- 추적관찰 기간동안 늑간 신경통 1건 및 시신경병증 1건은 각 1명의 테프로투무맙 투여군 대상자에서 중증 TEAE로 보고되었으나 시험약과의 연관성은 확인되지 않았음.

• 이중눈가림 투여기간과 추적관찰기간 간의 유의한 차이를 보이는 TEAE는 없었으며, 가장 흔하게 발생한 이상사례는 근육연축, 탈모증, 구역, 피로, 미각이상, 피부건조증, 어지럼증 등으로 위약 대비 전반적인 이상사례의 발생빈도는 높았으나 중대하지 않고 대부분 경증 또는 중등증이었음. 이중눈가림 투여기간 동안 가임 여성 시험대상자에서 월경장애가 보고되었으며, 추적 관찰기간 동안에는 손발톱 파손이 위약군 대비 높은 빈도로 보고되었음.

- 이중눈가림 투여기간 동안 시험약 관련 이상사례를 경험한 대상자 비율은 위약군 26.2% 테프로투무맙 투여군 56.1%이었으며, 가장 흔하게 보고된 시험약 관련 TEAE는 근육 연축(위약(4.8%), 테프로투무맙(26.8%)) 및 탈모증(위약(7.1%), 테프로투무맙(26.8%))였으며 모든 시험약 관련 TEAE는 경증 또는 중등증이었음.

• 특별관심이상사례*는 이중눈가림 투여기간 동안 주입관련 반응은 테프로투무맙 투여군에서 6명(14.6%), 설사 4명(9.8%), 고혈당증 2명(4.9%), 근육연축 13명(31.7%) 및 청력저하 4명(9.8%) 보고되었으며 아나필락시스 반응은 보고되지 않았음. 특히 주입관련 반응 중 2명의 대상자는 시험약을 중단하였고, 1명은 투약을 지속하였으나 1명의 대상자에서는 시험 중단으로 이어졌음. 또한, 고혈당증은 당뇨병 진단을 받지 않은 두명의 대상자에서 약물과 인과성이 있다고 판단되어진 경미한 고혈당증이 확인되었으며, 시험약 중단 또는 투약 일정 조정 등이 요구되지 않았음.

추적기간 동안 특별관심이상사례는 당뇨병, 근육연축, 청력저하가 각 1명의 테프로투무맙 투여군 대상자에서 보고되었으며 위약군에서는 한 건도 보고되지 않았음.

*주입반응(구역, 구토, 얼굴 홍조, 열감, 호흡곤란, 어지럼증, 고혈압, 저혈압, 가려움증), 고혈당증, 근육연축, 설사

- 활력, 실험실적 검사, Vital, ECG, 신체검사(전경골 점액종) 또는 안과 검사에서 위약군과 비교하여 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았음.
- 이중눈가림 투여기간동안 테프로투무맙 투여군에서 ADA 양성 대상자는 보고되지 않았으며, 추적관찰기간 동안 테프로투무맙 투여군의 2명에서 72주차에 정량적 평가를 하기에 낮은 농도의 ADA 양성이 보고되었음.

- [OPTIC-J] 활동성 갑상선안병증이 있는 일본인 환자를 대상으로 테프로투무맙(HZN-001) 투여를 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 임상시험(HZNP-TEP-303)

- 대상질환 및 시험대상자 수

- 주요 선정 기준
  - 스크리닝 및 베이스라인에서 7점 척도 CAS ≥3을 가진 활성 갑상선안병증과 관련된 그레이브스병의 임상적 진단을 받은 20세에서 80세 사이의 일본 남성 및 여성 대상자
  - 눈꺼풀 수축 ≥2mm, 중등중 또는 중증의 연조직 침범 및/또는 복시 중 하나 이상과 관련된 중등증 내지 중증 활성 갑상선안병증(시력에 위협이 되지는 않지만 일상 생활에 상당한 영향을 미침)
  - 베이스라인에서 안구돌출증 ≥3mm 증가 및/또는 안구돌출증 ≥18mm 인 경우
  - 베이스라인으로부터 9개월 이내 활성 갑상선안병증 증상이 시작된 경우
  - 통제된 정상 갑상선 기능이 있거나 경미한 갑상선기능항진증 또는 갑상선기능저하증이 있으며 교정가능한 대상자
- 주요 제외 기준
  - Snellen 차트 또는 이와 동등한 차트에서 시력이 2줄 감소하는 것으로 정의되는 시신경병증으로 인해 BCVA 감소하거나, 최근 6개월 이내에 시신경 손상으로 인한 새로운 시야 결손 또는 색채 결손이 있는 경우
  - 의학적 관리가 되지 않는 각막 부전
  - 스크리닝과 베이스라인 사이에 시험눈의 CAS ≥2점 감소 또는 안구돌출증이 ≥2mm 감소
  - 국소적 지지조치, 단순 진통제 및 스크리닝 4주 전에 중단한 IV 또는 경구용 스테로이드(최대 누적 용량 1000mg 미만의 메틸프레트니솔 또는 이와 동등한 경우)는 허용되지만, 그 외 갑상선안병증 치료를 위한 안와 방사선 또는 외과적 요법을 받은 경우
- 시험대상자 수
  - 무작위배정: 54명(테프로투무맙 27명, 위약 27명)

- 시험 내용

- 각 시험의 대상자는 1:1 비율로 무작위배정되어 각각 테프로투무맙 또는 위약을 투여받았음
- 시험기간은 4주간의 스크리닝 기간, 24주의 이중눈가림 투여기간, 공개 투여기간/30일 추적기간으로 구성
  - 이중눈가림 투여기간
    - 테프로투무맙 : 첫 번째 투여 시 10mg/kg, 나머지 7회는 20mg/kg로 Q3W로 투여받았음.
    - 위약 : Q3W로 총 8회 투여
  - 공개 투여기간
    - 이중눈가림 투여기간 후 안구돌출증 비반응자(안구돌출증 감소가 2mm 미만)는 테프로투무맙 Q3W로 총 8회 주입(첫번째 투여 시 10mg/kg, 나머지 7회 20mg/kg)
  - 30일 추적기간
    - 이중눈가림 투여기간이 끝날 때 안구돌출증 반응자 및 공개 투여기간에 참여하지 않는 비반응자는 약물 투

여 없이 30일간 추적관찰 진행

- 평가변수

- 1차 평가변수: 24주차 위약 대비 안구돌출증 반응률
- 2차 평가변수
  - 24주차 전체 반응자 비율
  - 24주차 CAS 점수가 0 또는 1점인 대상자 비율
  - 베이스라인 대비 24주차까지 안구돌출증 측정치 평균 변화량
  - 24주차 양안 복시 반응자 비율
  - 24주차 완전 양안 복시 반응자 비율
  - 24주까지 베이스라인 대비 GO-QoL 전체 점수 평균 변화량
  - 24주까지 베이스라인 대비 GO-QoL 시각 기능 및 외모 하위척도 점수의 평균 변화량

- 통계분석

- 1차 평가변수는 유의수준 0.05 양측 검정을 통해 수행하며, 1차 평가변수에서 테프로투무맙이 통계적으로 유의한 결과가 도출 시 2차 평가변수에 대해 계층적 방식으로 분석하여 다중성을 통제함. 2차 평가변수는 선행 평가변수에서 통계적으로 유의한 경우에만 0.05 유의수준에서 위약과 비교하여 검정함.

- 유효성 결과

- 유효성 평가는 ITT 분석군에서 수행되었으며, 위약군과 테프로투무맙 투여군에서 인구학적 특성 및 흡연여부, 질병 특성 등에서 유의미한 차이는 없었음.
  - 테프로투무맙 투여군의 66.7%, 위약군의 74.1%는 여성이며, 두 군 모두에서 비흡연자의 비율은 85.2%였음.
  - 갑상선안병증 진단 후 기간은 테프로투무맙 투여군에서 4.3개월, 위약군에서 5.2개월이었으며, 베이스라인에서의 시험눈의 평균 안구돌출증 정도는 테프로투무맙 투여군에서 21.07mm, 위약군에서 20.39mm, 시험눈의 CAS 평균 점수는 각각 4.5와 4.0였으며, 불안정하거나 지속적인 양안복시 비율은 62.9%, 70.3%로 전반적으로 유사하였으며, 활동성 갑상선안병증 증상을 대표하였음.
  - 전체 대상자 중에서 갑상선기능저하증, 갑상선기능항진증 또는 시술 후 갑상선기능저하증의 병력은 없었으며, 갑상선 절제술을 받은 대상자는 테프로투무맙 투여군의 3.7%(1명), 위약군의 7.4%(2명)이었음.
  - 선행약물과 병용약물 사용 이력과 관련하여 두 군간의 뚜렷한 차이는 없었으며, 모든 대상자에서 글루코코르티코이드를 사용한 이력은 없었고, 위약군의 85.2%, 테프로투무맙 투여군의 81.5%가 이중눈가림 투여기간 내에 티아마졸 사용이력이 있음. 테프로투무맙 투여군의 1명과 위약군 3명의 대상자는 이중눈가림 투여기간 내에 금지약물을 사용하였으며 이 중 위약군 2명은 PP군 분석에서 제외되었음.
- 테프로투무맙과 위약간의 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미있는 차이는 1차 평가변수인 24주차 안구돌출증 반응률과 2차 평가변수 중 24주차 전체 반응자 비율, 24주차 CAS 점수가 0 또는 1점인 대상자 비율, 베이스라인 대비 24주차까지 안구돌출증 변화량에서 확인되었음.
- 테프로투무맙 투여에 따른 안구돌출증 반응, 전체 반응, CAS 반응, 양안 복시, 완전 복시 반응은 3주차에 급격히 개선되어 24주차까지 지속적으로 증가하는 경향을 보임.
- 24주차 안구돌출증 반응률에 대한 하위군 분석 결과, 모든 하위군에서 일관되게 테프로투무맙 투여군에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 더 높은 반응을 보였음. • 안전성 결과
- 무작위배정 후 최소 한번이라도 시험약을 투여받은 대상자에서의 안전성 분석을 수행하였으며, 테프로투무맙 투여군의 88.9%(24/27명)와 위약군의 85.2%(23/27명)이 8번 투여를 완료하였으며, 테프로투무맙 투여군 3명과 위약군 4명은 최소 한번 이상의 투여를 받지 못하였음. 또한 각 군 당 1명은 8번의 투여는 받았으나 주입관련반응 TEAE 와 약품에 대한 알러지 반응으로 인해 정해진 용량을 다 투여받지 못하였음. 테프로투무맙 투여군에서의 평균 노출은 147.2일이며 위약군은 144.1일로 유사하였으며, 체중에 따라 조정된 총 투여받은 용

량의 평균은 테프로투무맙 투여군에서 147mg/kg, 위약군에서 144.5mg/kg로 유사한 수준으로 노출되었음.

- 이중눈가림 투여기간동안 최소 1개 이상의 TEAE를 경험한 대상자는 테프로투무맙 투여군의92.6%, 위약군의 77.8%였으며, 사망 및 4등급의 TEAE는 보고되지 않았음. 이중눈가림 투여기간 동안 보고된 3등급(중증) TEAE는 COVID-19과 r-GGT로 모두 테프로투무맙 투여군에서 보고되었음. 그 외의 TEAE는 모두 경증 또는 중등증이었으며, 각 치료군에 1명씩 신경감각 저하의 TEAE로 인해 시험 중단을 초래하였음.
- 위약군 대비 테프로투무맙 투여군에서 높은 빈도로 보고된 TEAE는 탈모증, 이명, 설사, 근육연축, 고혈당증, 계절성 알레르기 등이였으며, 테프로투무맙 투여군의 가임기 여성에서 생리불순(1명(9.1%))이 보고되었음.
- 시험약 관련 TEAE는 테프로투무맙 투여군에서 51.9%로 위약군(7.4%) 보다 훨씬 높게 보고되었으나 대다수 경증 또는 중등증이었음. 흔하게 보고된 시험약 관련 TEAE는 탈모증, 이명, 설사, 당뇨병 등 특별관심이상사례가 대다수였음.
- 이중눈가림 투여기간 동안 아나필락시스 반응은 보고되지 않았으며, 각 투여군에서 1건씩 경증의 주입관련 반응이 보고되었으며 그 중 테프로투무맙 투여군에서 보고된 주입관련 반응은 약물과의 인과성이 확인되었음.
- 테프로투무맙 투여군의 22.2%(6명)과 위약군의 3.7%(1명)에서 1~2등급의 고혈당증이 보고되었으며, 테프로투무맙 투여군의 4명(14.8%)와 위약군 1명(3.7%)에서 청력저하 TEAE가 보고되었음. 새로운 염증성장질환 발병 또는 염증성 장질환의 악화는 보고되지 않았음.
- 테프로투무맙 투여군 대상자 1명에서 GGT 수치의 증가가 관찰되었으나, 해당 환자에서의 시험약 투여 조정은 없었으며 다른 간 기능관련 수치에서 정상 또는 경미한 증가였으며 해당 환자의 음주 기록등을 근거로 약물과의 관련성이 없는 것으로 판단되었음. 그 외 실험실적 결과, 생체 신호 또는 BCVA에서 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았음
- 공개 투여기간에 들어간 대상자 중 초기 테프로투무맙 투여군이었던 대상자의 66.7%, 위약군이었던 대상자의 69.6%가 공개 투여기간 중 최소 1회 이상의 TEAE를 경험하였으며, 총 3명의 대상자가 1개 이상의 특별관심이상사례를 경험하였음(고혈당증, 청력저하, 주입관련반응). 중대한 TEAE로는 요로결석이 1건 보고되었고 약물과의 연관성은 확인되지 않았음. 또한 청력저하 TEAE를 경험한 대상자 1명은 시험중단으로 이어졌음. 전반적으로 공개 투여기간 동안 보고된 TEAE는 이중눈가림 투여기간에 보고된 TEAE와 일치하였음.

- 면역원성 결과

- 테프로투무맙 투여군의 2명의 대상자에서 베이스라인에 ADA가 양성으로 나왔으나, 투여 후 양성으로 전환된 대상자는 없었음.

2) 비활동성 갑상선 안병증

- [HZNP-TEP-403] 비활동성 갑상선안병증 환자 치료에서 테페자주의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제4상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험

- 시험목적
- (1차) 비활동성 갑상선안병증 대상자에서 위약 대비 테프로투무맙의 베이스라인부터 24주까지의 안구도출증 수치 변화량 평가
- (2차) 비활동성 갑상선안병증 대상자에서 위약 대비 테프로투무맙의 유효성, 안전성 및 내약성, 면역원성 평가

- 대상질환 및 시험대상자 수
- 스크리닝 전 갑상선안병증 진단 후 2년 이상 10년 미관된 18세 이상 비활동성 갑상선안병증 환자(스크리닝 전 최소 1년 동안 양쪽 눈에서 CAS ≤1의 안정적 상태로, 스크리닝 전 최소 1년동안 안구돌출증 진행 없음, 복시 병력이 있는 대상자의 경우 스크리닝 전 최소 1년 동안 복시 진행이 없으며, 스크리닝 전 최소 1년 동안 새로운 염증성 갑상선안병증 증상 없음)
- 주요 선정기준
  - 스크리닝 및 베이스라인 CAS ≤1
  - 베이스라인에서 안구돌출증 ≥3mm 증가된 경우
  - 베이스라인에서 통제가능한 갑상선 기능이거나 경미한 갑상선기능저하증 또는 갑상선 기능 항진증
  - 당뇨병 대상자의 경우 스크리닝 시 HbA1c ≤8.0%
  - 궤양성 대장염 또는 크론병 병력이 있는 참가자는 최소 3개월 동안 임상적 완화 상태에 있어야 하며, 스크리닝 전 6개월 이내에 장 수술 병력이 없고, 시험 기간 동안 계획된 수술이 없는 대상자
- 주요 제외 기준
  - 지난 6개월 이내에 시신경병증으로 인해 Snellen 차트에서 시력이 2줄 감소로 정의된 BCVA 감소가 있거나, 새로운 시야 결손 또는 시신경 침범으로 인한 이차적인 색 결손이 발생한 경우
  - 의학적 치료에 반응하지 않는 각막 부전이 있는 대상자
  - 스크리닝 시점과 베이스라인 사이에 시험눈에 안구돌출증 ≥2mm 감소가 있는 대상자
  - 시험 눈에 이전에 안와 방사선조사 또는 안와 감압술을 받은 경우, 이전에 사시 수술을 받은 경우,
  - 스크리닝 3주전에 갑상선안병증 또는 기타 질환 치료를 위해 스테로이드(IV, 경구, 점안제)를 사용한 경우(국소 및 흡입 스테로이드와 주입반응을 치료하는데 사용되는 스테로이는드 예외)
  - 임상시험용 의약품 첫 번째 주입전 12개월 이내에 리툭시맙을 사용한 경우 또는 첫 번째 주입 전 6개월 이내에 토실리주맙을 사용한 경우, IP 첫 주입 전 3개월 이내에 다른 비스테로이드성 면역억제제 투여를 받은 경우
  - 스크리닝 전 3개월 이내에 단일클론 항체로 치료한 경우
- 시험대상자 수
  - 무작위 배정 : 62명(위약 20명, 테프로투무맙 42명)

- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)
- 각 시험의 대상자는 2:1 비율로 무작위배정되어 각각 테프로투무맙 또는 위약을 투여받았음
- 시험기간은 4주간의 스크리닝 기간, 24주의 이중눈가림 투여기간, 공개 투여기간/30일 추적관찰기간으로 구성
  - 이중눈가림 투여기간
    - 테프로투무맙 : 첫 번째 투여 시 10mg/kg, 나머지 7회는 20mg/kg로 Q3W로 투여받았음.
    - 위약 : Q3W로 총 8회 투여

• 공개 투여기간

- 이중눈가림 투여기간 후 안구돌출증 비반응자(안구돌출증 감소가 2mm 미만)는 테프로투무맙 Q3W로 총 8회 주입

• 30일 추적기간

- 이중눈가림 투여기간이 끝날 때 안구돌출증 반응자 및 공개 투여기간에 참여하지 않는 비반응자는 약물 투여 없이 30일간 추적관찰 진행

● 평가변수

- 1차 평가변수

• 베이스라인 대비 24주의 안구돌출증 변화량

- 기타 평가변수

• 24주차 안구돌출증 반응률(반대쪽 눈의 안구돌출증이 ≥2mm 증가로 정의되는 악화 없이 시험눈에서 베이스라인 대비 안구돌출증인 ≥2mm 감소가 있는 대상자의 비율)

• 24주까지 베이스라인 대비 GO-QoL 시각기능 및 외모 점수 평균 변화량

• 베이스라인에서 24주차까지의 복시 반응 변화량

• 24주차 양안 복시 반응자 비율(베이스라인에서 양안 복시 >0이며 ≥1등급 감소한 대상자의 비율)

• 24주차에 완전 양안 복시 반응자 비율(베이스라인에서 양안 복시 >0이며 24주차에 점수가 0인 대상자의 백분율)

● 유효성 분석 대상자군 : ITT

- 무작위배정되어 임상시험약을 1회 이상 투여받은 대상자(테프로투무맙 42명, 위약 20명)

● 통계분석

- 유효성 평가

• 유효성 분석은 이중눈가림 기간과 공개 기간을 구분하여 ITT 분석대상군에서 수행하였음

• 전체 제1종 오류를 통제하기 위해 계층적 방식으로 일차 및 이차 유효성 평가변수를 분석하여 다중성을 통제함

- 일차 유효성 평가변수에 대해 0.05 유의 수준에서 테프로투무맙에 유리하게 통계적으로 유의한 결과가 달성된 경우, 이차 유효성 평가변수를 계층적 방식으로 분석하여 전체 제1종 오류를 통제하였으며, 각 이차 결과 측정 값에 대해 선향 결과 측정값이 통계적으로 유의한 경우에만 0.05 유의수준에서 위약과 비교하였음.

● 결과

- 인구학적 특성

• 위약과 테프로투무맙 투여군 간의 인구통계 및 베이스라인 특성은 일반적으로 유사하였음.

- 이중눈가림 투여기간에 테프로투무맙 투여군의 76.2%, 위약군의 90%가 여성이었으며, 전체 54.8%가 백인으로 구성되었음. 평균 연령은 테프로투무맙 투여군 48.6세, 위약군이 49.0세로 유사하였으며 비흡연자가 59.5%(테프로투무맙), 60.0%(위약)으로 구성되었음.

- 갑상선안병증 진단 후 평균 기간은 위약군이 5.380년, 테프로투무맙 투여군이 5.091년이며, 시험눈의 안구돌출 정도는 위약군 24.00mm, 테프로투무맙 투여군 24.60mm였음. 시험눈의 평균 CAS(위약군 0.5, 테프로투무맙 0.3)로 유사하였으며 비활동성 갑상선안병증 환자 기준에 적합하였음. 시험 눈의 평균 안와통증 정도는 위약군에서 15.9, 테프로투무맙 투여군에서 6.8로 위약군에서 더 높게 관찰되었으며, 양안 복시 점수는 테프로투무맙 투여군에서 지속적 복시 상태인 대상자의 비율이 더 높게 관찰되었음.

- 42.6% 대상자가 갑상선 기능저하증, 32.8% 갑상선 기능항진증, 8.2% 시술 후 갑상선 기능저하증 병력이 있었으며, 갑상선 절제술을 받은 대상자 비율은 23.0%였음. 기저 병력 및 선행 요법에서는 두 군간의 임상적으로 유의미한 차이가 확인되지 않았음. 모든 대상자는 시험 전에 정맥 글루코코르티코이드를 투여받지 낭았음. 테프로투무맙 투여군의 61.0%, 위약군의 55.0%가 이전에 갑상선 호르몬을 사용한 적이 있음.

- 이중눈가림 치료기간 동안 테프로투무맙 투여군의 61.0%, 위약군의 55.0%는 갑상선 호르몬을 병용투여 중이며, 테프로투무맙 투여군의 22% 위약군의 40%가 티아마졸을 복용하며 비타민(종합비타민, 비타민 D 및 유사체)가 자주 사용되는 병용약물로 확인되었음. - 유효성 결과

• 테프로투무맙은 시험눈에서 베이스라인 대비 24주차의 안구돌출 변화량에 있어서 통계적으로 유의하게 위약보다 개선되었으며, 2차 평가변수인 24주차의 안구돌출증 반응자 비율에서도 위약 대비 통계적으로 유의하게 높았음.

• 24주차 베이스라인 대비 GO-QoL 시각 기능 하위척도의 점수 변화량은 통계적으로 유의하게 테프로투무맙 투여군에서 높았으나(p=0.0318), 외모 하위척도 점수 변화량 및 복시 반응 변화량, 양안 복시 반응자 비율 및 완전 양안 복시 반응자 비율에서는 통계적 유의성이 확인되지 않았음.

• 1차 평가변수: 시험안에서 제24주 안구돌출증의 베이스라인 대비 변화량은 테프로투무맙 투여군에서 -2.41mm, 위약군에서 -0.92mm로 두 군간의 차이는 -1.48mm였음.

- 12주차부터 테프로투무맙 투여군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 안구돌출증의 LS 평균 감소가 확인되어 24주 이중눈가림 투여기간동안 지속적으로 유지되었으며, 테프로투무맙 투여군에서 임상적으로 의미있는 베이스라인 대비 ≥ 2mm 감소는 18주차부터 확인되었음.

- 반대쪽 눈에서도 12주부터 통계적으로 유의하게 더 큰 LS 평균 감소가 테프로투무맙 투여군에서 관찰되었으며, 갑상선안병증 투병기간과 프로투무맙의 24주차의 안구돌출증 감소에 대한 치료 효과 간의 상관관계는 확인되지 않았음.

- 흡연여부, 지역, 연령, 성별, 인종에 따른 하위군 분석 결과에서도 모두 일관되게 24주차 안구돌출증의 베이스라인 대비 변화량은 테프로투무맙 투여군에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 더 높았음.

• 기타 평가변수 :

- 24주차 안구돌출증 반응자 비율은 테프로투무맙 투여군에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 우월하였으며, GO-QoL 시각 기능 하위척도 점수는 24주에 베이스라이 대비 테프로투무맙 투여군에서 위약군과 비교하여 통계적으로 유의한 개선이 있었음.

- GO-QoL 외모 하위척도 점수의 변화는 테프로투무맙 투여군에서 임상적으로 의미있는 개선(베이스라인 대비 최소 6점의 변화)가 확인되었으나 투여군 간에 통계적 유의함이 확인되지 않았음.

- 24주차의 복시 반응 변화량, 양안 복시 반응자, 완전 양안 복시 반응자 비율의 평가변수로 확인한 복시에 대한 테프로투무맙의 치료 효과는 확인되지 않았음.

- 안전성 결과

• 안전성 분석 대상

- 임상시험약을 1회 이상 투여받은 대상자(테프로투무맙 41명, 위약 20명)

• 약물의 노출도

- 이중눈가림 투여기간동안 테프로투무맙 투여군의 82.9%와 위약군 85.0%가 임상시험용 의약품은 8회 모두 주입받았으며, 노출 기간 테프로투무맙 투여군 141.1(28.36)일, 위약군 141.2(20.41)일로 두 군이 유사하였음.

- 결과

• 테프로투무맙 투여군의 80.5%, 위약군의 80.0% 대상자가 최소 1개 이상의 TEAE를 경험하였으며, 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었고, 사망한 대상자는 없었음.

- 이중눈가림 투여기간 동안 유일한 3등급 또는 4등급 TEAE는 위약 대상자에서 IP 주입 실수로 테프로투무맙을 투여받은 후 발생한 당뇨병 케톤산증(3등급)과 테프로투무맙 투여군의 전도성 난청(3등급)이었으며 둘다 치료약과 관련성이 인정되었음.

- 시험약 중단으로 이어진 TEAE는 테프로투무맙 투여군의 전도성 난청 1건과 위약군의 주입관련 반응 1건이었으며, 테프로투무맙 투여군의 9명(22.0%)과 위약군 2명(10.0%)에서 청력장애와 관련된 TEAE가 보고되었음.

- 테프로투무맙 투여군에서 위약군 대비 더 흔하게 발생한 TEAE는 근육 경련(41.5% 대 10.0%), 피로(22.0% 대 10.0%), 두통(17.1% 대 10.0%), 건조 피부(12.2% 대 0%), 눈 통증(12.2% 대 5.0%), 눈 가려움증(7.3% 대 0%), 당화 헤모글로빈 증가(7.3% 대 0%) 및 고혈압(7.3% 대 0%)이었으며 해당 TEAE는 시험약 중단으로 이어지지 않았음.
- 이중눈가림 투여기간동안 보고된 특별관심 이상사례로는 테프로투무맙 투여군 2명(4.9%)와 위약군 3명(15.0%)에서 주입 관련 반응이 보고되었으며, 테프로투무맙 투여군의 6명(14.6%), 위약군 2명(10.0%)에서 경미한 고혈당증(1~2등급)이 보고되었음. 테프로투무맙 투여군의 9명(22.0%), 위약군 2명(10.0%)에서 청력 관련 TEAE가 보고되었으며 테프로투무맙 투여군 1명에서 보고된 전도성 청각장애를 제외하고는 경미한 TEAE였음. 전도성 청각장애는 중대한 이상사례로 공개 치료기간동안 조기에 시험중단으로 이어졌음. 새로운 염증성 장질환 발명 또는 악화는 모든 대상자에서 보고되지 않았음.
- 실험실적 결과, 생체 신호 또는 BCVA에서 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았음
- 공개 치료기간의 안전성 결과는 이중눈가림 투여기간의 안전성 프로파일과 대체로 일치하였음. 공개 치료기간 동안 총 7명의 대상자가 최소 1개 이상의 특별관심 이상사례를 경험하였으며, 1명의 대상자는 주입 관련 반응을, 4명의 대상자는 고혈당증을 2명의 대상자는 청각장애를 경험하였음. 이중눈가림 투여기간 동안 위약을 투여받고 공개 치료기간에 테프로투무맙을 투여받은 대상자 1명은 COVID-19으로 인해 시험 조기 중단으로 이어졌음.
- 흡연여부, 지역, 연령, 성별, 인종에 따른 하위군 분석 결과에서도 모두 일관되는 안전성 프로파일이 확인되었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 보조 임상시험				
1. [HZNP-TEP-302] 갑상선 안병증이 있는 시험대상자에서 테프로투무맙(HZN-001) 투여를 평가하는 다기관, 안전성 및 유효성, 공개 연장 시험(OPTIC-X)				
3상	(미국 8개 기관, 유럽 5개 기관) 활동성 갑상선 안병증(TED) 환자 M: 13 F: 38	<투여용량> · 테프로투무맙 : 10mg/kg 시작용량 투여 3주 후 20mg/kg로 Q3W 7회 투여(총 8회투여) · 위약 : Q3W <기간> 투여기간: 24주 관찰기간: 투여기간 종료 후 24주(48주까지) *OPTIC 시험에서 안구돌출증 비반응자에서 투여기간 종료 후 24주간 관찰 기간을 가짐 (24주) Treatment Period Teprotumumab 14명 참여, 12명 완료 Placebo 37명 참여, 36명 완료	유효성, 안전성, PK	<유효성> 1차 평가변수인 베이스라인 대비 24주의 안구돌출증 반응률에서 첫 번째 투여군의 경우 89.7%(33/37명)으로 OPTIC 임상시험에서 24주차 테프로투무맙 투여군의 반응률인 82.9%와 유사하였음. 또한 두 번째 투여군의 경우 53.8%(7/13명)이었음. 두 번째 투여군에서 테프로투무맙 베이스라인 대비(테프로투무맙 첫 번째 투여 전) 24주의 반응률은 76.9%(10/13명)로 테프로투무맙 투여 전과 비교하였을 때 OPTIC 임상시험에서의 반응률과 유사하였음. 반대쪽 눈에서도 유사하게 베이스라인 대비 첫 번째 투여군에서는 78.4%의 반응률이 두 번째 투여군에서는 베이스라인 대비 38.5%, 테프로투무맙 베이스라인 대비 69.2%로 OPTIC 임상시험에서의 65.9% 반응률과 유사한 수준이었음. <안전성> 92.2%의 대상자는 테프로투무맙을 8회 모두 투여받았으며 노출 기간은 두 투여군에서 유사하였음. 84.3% 대상자가 최소 1개 이상의 TEAE를 경험하였으며 64.7%는 시험약과 관련된 TEAE를 경험하였음. 두 번째 투여군의 1명에서 보고된 시험중단으로 이어진 뇌출혈 TEAE를 제외하고는 모든 TEAE는 경증 또는 중등증이었음. TEAE의 발생률이 가장 높은 SOC(대상자의 ≥20.0%)는 근골격계 및 결합조직 장애(대상자 26명, 51.0%), 피부 및 피하 조직 장애(대상자 22명, 43.1%), 귀 및 미로 장애(대상자 12명, 23.5%), 감염 및 기생충 감염(대상자 11명, 21.6%), 위장 장애(대상자 11명, 21.6%)였음. 첫 번째 투여군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 근육 연축, 설사, 피로, 미각이상,

				탈모, 피부건조, 손발톱 깨짐이었으며, 두 번째 투여군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 근육 연축, 관절통, 허리 통증, 비강 건조증, 탈모증, 피부 건조였음. 전체 시험기간동안 사망은 보고되지 않았으며, 두 번째 투여군의 2명과 첫 번째 투여군의 1명에서 시험 중단으로 이어진 TEAE가 보고되었음. 첫 번째 투여군의 1명은 OPTIC 시험에서 근육 연축을 경험하였고 이후 중증도가 증가하여 시험 중단으로 이어졌음.

- [OPTIC-X] 갑상선안병증이 있는 시험대상자에서 테프로투무맙(HZN-001) 투여를 평가하는 다기관, 안전성 및 유효성 공개 연장 시험(HZNP-TEP-302)

- 대상질환 및 시험대상자 수

- 주요 선정 기준
  - HZNP-TEP-301(OPTIC)에서 24주간 이중눈가림 투여기간 완료 시 비반응자(시험 눈의 안구돌출증이 <2mm 감소)이거나 24주차에 반응자였으나 OPTIC 추적관찰기간 동안 재발한 대상자
  - 통제된 정상 갑상선 기능이 있거나 경미한 갑상선기능항진증 또는 갑상선기능저하증이 있으며 교정가능한 대상자
  - 당뇨병 대상자는 최근 방문시점의 HbA1c <9.0%로 잘 통제되어야 함.
- 시험대상자 수 : 51명(첫번째 투여군(OPTIC 위약군) 37명, 두 번째 투여군(OPTIC 테프로투무맙군) 14명)

- 시험 내용

- OPTIC 24주 이중눈가림 투여기간에 비반응자는 24주차, OPTIC 추적관찰기간에 재발한 대상자는 최대 72주차의 OPTIC 연구의 마지막 방문 이후 14일 이내 테프로투무맙 Q3W로 총 8회 투여받음(첫 투여 10mg/kg 이후 20mg/kg로 7회)

- 평가변수

- 1차 평가변수: 24주차 위약 대비 안구돌출증 반응률
- 2차 평가변수
  - 24주차 CAS 0 또는 1점인 대상자 비율
  - 베이스라인 대비 24주차까지 안구돌출증 측정치 평균 변화량
  - 24주차 복시 반응자 비율
  - 24주까지 베이스라인 대비 GO-QoL 전체 점수 평균 변화량

- 유효성 결과

- 베이스라인 특성
  - 유효성 분석은 ITT 군에서 수행되었으며, 평균 연령은 50.6세(21~80세 범위), 평균 베이스라인 체중은 77.21kg 이었음. 대상자의 74.5%는 여성이었으며 52.9%가 비흡연자 또는 최근에 음주를 하지 않은 대상자였음. 첫 번째 투여군과 두 번째 투여군에서의 인구학적 특성은 유사하였음.
  - 그레이브스병 진단 이후의 기간(4.726년 대 2.702년)과 갑상선안병증 진단 후 기간(16.521개월 대 12.263개월)은 OPTIC-X에서 첫 번째 투여 대상자에 비해 두 번째 투여 대상자에서 더 길었으며, 갑상선 자극 호르몬 평균 농도도 두 번째 투여 대상자에서 더 길었음. 베이스라인에서 갑상선기능항진증 병력은 첫 번째 투여 대상자(32.4%)가 두 번째 투여 대상자(14.3%)에서 더 많았으며 두 번째 투여 대상자에서 약물 과민반응이 21.4%로 첫 번째 투여대상자(8.1%)에 비해 더 많았음.
- 1차 평가변수

· 베이스라인 대비 24주의 안구돌출증 반응률에서 첫 번째 투여군의 경우 89.7%(33/37명)으로 OPTIC 임상시험에서 24주차 테프로투무맙 투여군의 반응률인 82.9%와 유사하였음. 또한 두 번째 투여군의 경우 53.8%(7/13명)이었음. 두 번째 투여군에서 테프로투무맙 베이스라인 대비(테프로투무맙 첫 번째 투여 전) 24주의 반응률은 76.9%(10/13명)로 테프로투무맙 투여 전과 비교하였을 때 OPTIC 임상시험에서의 반응률과 유사하였음. 반대쪽 눈에서도 유사하게 베이스라인 대비 첫 번째 투여군에서는 78.4%의 반응률이 두 번째 투여군에서는 베이스라인 대비 38.5%, 테프로투무맙 베이스라인 대비 69.2%로 OPTIC 임상시험에서의 65.9% 반응률과 유사한 수준이었음.

· 두 번째 투여군의 14명 중 5명은 OPTIC 임상시험의 24주차에서 비반응자였으며, 해당 대상자의 40%는 OPTIC-X 임상시험의 24주차에 안구돌출증 반응을 보였음. OPTIC 임상시험의 추적관찰 기간 중 재발한 대상자 8명 중 5명(62.5%)은 OPTIC-X 임상시험의 24주차에 안구돌출증 반응을 보였음. 두 번째 투여군 중 OPTIC 임상시험의 추적관찰 기간 중 재발한 대상자 중 37.5%(3/8명)가 OPTIC-X 24주차에서 안구돌출증 반응을 보였으며, 각 하위군의 결과는 전체 ITT 결과와 유사하였음.

· 안구돌출증 반응까지 시간의 중간값은 시험눈의 경우 47.0일(첫번째 투여군 45.0일, 두 번째 투여군 169.0일)이었고 반대쪽 눈의 경우 86.0일(첫번째 투여군 83.0일, 두 번째 투여군 169.0일)이었음. OPTIC 임상시험에서의 안구돌출증 반응까지의 시간의 중간값은 45.0일로 OPTIC-X 시험 결과는 OPTIC 시험 결과와 유사하였음.

· 추적관찰기간인 28주차에 안구돌출증 반응률은 첫 번째 투여군에서 91.7%(33/36명)으로 OPTIC 시험의 88.6%와 유사하였으며, OPTIC 시험에서 24주차 비반응자였고 OPTIC-X 첫 번째 투여군의 반응자였던 32명 중 28주차까지 지속적 안구돌출증 반응을 보인 대상자는 100%, 36주차 96.9%, 48주차 90.6%였으며, OPTIC 24주차 비반응자였고 OPTIC-X 두 번째 투여군의 반응자였던 2명 대상자는 28주차에 모두 반응을 유지하였고 1명은 36주차와 48주차에 지속적 반응을 유지하였음.

- 2차 평가변수

· 24주차에 CAS 0 또는 1점인 대상자 비율은 첫 번째 투여군에서 65.6%이며, 두 번째 투여군에서 베이스라인 대비 36.4%, 테프로투무맙 베이스라인 대비 38.5%로 두 투여군의 베이스라인 CAS 점수는 유사하였으나 24주차에서 CAS 반응자 비율은 두 번째 투여군 보다 첫 번째 투여군에서 더 높게 나왔으며 첫 번째 투여군에서의 반응률은 OPTIC 임상시험의 비율과 유사하였음. OPTIC 테프로투무맙 투여군에서 비반응자였던 4명의 대상자는 OPTIC-X 투여군에서 모두 반응을 보이지 않았으며, 재발한 대상자에서는 57.1%가 반응을 보였음.

· 추적관찰기간인 28주에 CAS 반응자 비율은 첫 번째 투여군에서 71.0%로 OPTIC 시험에서의 65.7%와 유사하였음. OPTIC 비반응자였고 첫 번째 투여군에서 24주차에 CAS 반응을 보인 21명에서 28주, 36주, 48주 지속적 반응을 보인 대상자는 95.2%, 100%, 95.2%였으며, 두 번째 투여군에서 24주차에 CAS 반응을 보인 4명의 대상자 중 지속적 반응을 보인 대상자는 없었음.

· OPTIC-X의 베이스라인 및 테프로투무맙 베이스라인에서의 시험눈의 안구돌출증 평균 수치는 첫 번째 투여군과 두 번째 투여군의 대상자에서 유사하였으며, 시험 눈의 베이스라인 대비 24주차의 안구돌출증 측정치의 평균 변화량은 첫 번째 투여군에서 -3.47mm, 두 번째 투여군에서 -1.77mm(테프로투무맙 베이스라인 대비 -3.05mm)로 두 군 모두에서 안구돌출증의 개선 효과를 보였음. OPTIC 시험에서 24주차에 비반응자였고 OPTIC-X 두 번째 투여군 중 3명의 평균 변화량은 -1.50mm이고, OPTIC 시험의 추적관찰기간에 재발하고 OPTIC-X 두 번째 투여군 대상자 8명의 평균 변화량은 -1.88mm였음.

· 24주차 복시 반응자 비율은 첫 번째 투여군에서 60.9%, 두 번째 투여군에서 75.0%로 OPTIC 시험의 24주 복시 반응률이 67.9%와 유사하였음. 28주차에 첫 번째 투여군에서의 복시 반응자 비율은 63.6%로 OPTIC 시험의 62.5%와 유사하였음. OPTIC 비반응자였던 OPTIC-X 첫 번째 투여군 중 24주차에 복시 반응을 보인 14명의 대상자에서 복시 반응 유지율은 28주차 100%, 36주차 100%, 48주차에 85.7%였음. 24주차에 복시 점수가 0점인 대상자 중 지속적 반응을 유지한 비율은 28주 92.3%, 36주 100%, 48주에 76.9%였음. OPTIC 비반응자였던 OPTIC-X 첫 번째 투여군에서 28, 36, 48주에 복시가 없는 경우는 최소 50%였으며, OPTIC 비반응자였고 베이스라인에서 복시가 있었던 OPTIC-X 두 번째 투여군에서는 28주, 36주, 48주에 복시는 아무도 없었음.

· 베이스라인에서 GO-QoL 전체점수의 평균 증가는 첫 번째 투여군(13.39)과 두 번째 투여군 대상자(14.73)에

서 유사했음.

- 탐색적 평가변수
  · 24주차의 전체 반응률은 첫 번째 투여군에서 78.1%, 두 번째 투여군 45.5%였으며 OPTIC 시험에서는 78.0%였음. OPTIC 시험에서 비반응자였던 대상자 중 첫 번째 투여군에서의 전체 반응률은 77.4%이고 두 번째 투여군에는 25.0%였으며, OPTIC 추적관찰 기간 중 재발한 대상자 중 첫 번째 투여군인 1명은 OPTIC-X 24주차에 반응을 보였으며, 두 번째 투여군 중 베이스라인과 24주 결과가 있는 7명 대상자 중 57.1%는 OPTIC-X 24주차에 반응을 보였음. 추적관찰 기간동안 전체 반응률은 28주차에 첫 번째 투여군에서 93.5%로 OPTIC 시험에서의 85.7%와 유사하였으며, OPTIC 시험에서 비반응자였던 첫 번째 투여군 대상자 중 24주차에 전체 반응자였던 24명 중 지속적 전체 반응을 유지한 대상자는 28주차에 100%, 36주차 100%, 48주차에 91.7%로 지속적으로 반응이 유지되었음.
  · 24주의 베이스라인 대비 중증도의 임상평가에서 첫 번째 투여군에서는 눈꺼풀 발적, 눈꺼풀 또는 주름 염증, 결막 부종, 눈꺼풀 붓기, 결막 발적 및 각막 침범에 대한 반응률이 ≥70.0%였으며, 두 번째 투여군에서는 결막 부종 및 눈꺼풀 또는 주름 염증에 대한 반응률이 ≥70.0%였음. 전체적인 중증도 임상평가 결과는 OPTIC 임상시험의 테프로투무맙 투여군의 24주차 결과와 유사하였으며, 첫 번째 투여군에서 두 번째 투여군보다 높은 반응률을 보였음.
  · 24주의 베이스라인 대비 중증도 임상평가의 운동 요소 평균 증가는 두 투여군에서 유사하게 관찰되었음.
  · 베이스라인에서의 평균 CAS 는 두 투여군에서 유사하였으나 OPTIC 시험의 베이스라인보다는 높았음. 24주의 베이스라인 대비 CAS 평균 감소는 첫 번째 투여군(-2.4)과 두 번째 투여군(-2.1)에서 유사하였음.
  · 계층적 전체 반응에서 high responder는 첫 번째 투여군의 35.1%, 두번째 투여군의 7.7%였으며 OPTIC 시험에서는 53.7%로 OPTIC 시험에서 더 높았음. 또한 비반응자는 첫 번째 투여군에서 13.5%, 두번째 투여군에서 38.5%였고 OPTIC 시험에서는 7.3% 대상자가 비반응자였음.
  · 베이스라인부터 24주차까지의 GO-QoL 시각 기능 및 외모 하위척도 점수의 평균 변화는 외모 하위척도 점수에서 두 번째 투여군이 6.25로 OPTIC 시험(20.00) 및 첫 번째 투여군(15.10)보다 낮았으며, 시각 기능 하위척도에서는 모두 20점 이상으로 개선되었음(임상적으로 유의미한 변화 정도는 6점 이상임).

- 안전성 결과
- 92.2%의 대상자는 테프로투무맙을 8회 모두 투여받았으며 노출 기간은 두 투여군에서 유사하였음.
- 84.3% 대상자가 최소 1개 이상의 TEAE를 경험하였으며 64.7%는 시험약과 관련된 TEAE를 경험하였음. 두 번째 투여군의 1명에서 보고된 시험중단으로 이어진 뇌출혈 TEAE를 제외하고는 모든 TEAE는 경증 또는 중등증이었음.
- 전체 시험기간동안 사망은 보고되지 않았으며, 두 번째 투여군의 2명과 첫 번째 투여군의 1명에서 시험 중단으로 이어진 TEAE가 보고되었음.
- 특별관심 이상사례 중 시험중단으로 이어진 근육연축 1건을 제외하고는 모두 경증 또는 중등증이었으며 투여기간 동안 아나필락시스 반응은 보고되지 않았음.
- 실험실적 결과, 생체 신호 또는 안과검사에서 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았음

- 면역원성 결과
- 전체 시험기간동안 ADA 양성인 대상자는 없었음.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- [HZNP-TEP-401] 테프로투무맙(HZN-001)의 제3b상, 다기관, 공개, 단일군 동정적 사용승인 프로토콜(EAP)
  - (진단 및 주요 선정 기준) 임상적 진단이 중등증에서 중증의 활성 TED 이고 임상 활동도 (Clinical Activity Score (CAS)) (7개 항목 척도)가 4 이상인 18세 이상의 환자. 환자는 적합성 검토 전 약 12개월 이내에 활성

TED 가 발현되었어야 함. 환자는 갑상선 기능이 정상이거나 경증 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증이 있었음

- (용법용량) 3주마다 정맥(IV)으로 테프로투무맙을 총 8회 주입. 첫 번째 용량은 10 mg/kg, 이후 용량은 20 mg/kg 이었음. 첫 번째 주입과 두 번째 주입은 90분에 걸쳐 투여되었고, 내약성이 양호한 경우 이후 주입은 60분에 걸쳐 투여되었음
- (유효성 평가) 시각 기능, 외관 및 전반적인 결합 점수에 대한 그레이브스 안병증 삶의 질 (GO-QoL) 변환 점수를 평가함. 중등증에서 중증의 활성 TED 환자 22명에게 테프로투무갑을 투여한 결과, 삶의 질이 임상적으로 의미 있게 개선되었음. GO-QoL 시각 기능과 외관 하위점수 모두에서, 베이스라인 대비 증가함
- (안전성 평가) EAP 동안 수집된 안전성 데이터는 테프로투무맙의 알려져 있는 안전성 프로파일과 일치하였음. 새로운 안전성 실마리정보는 확인되지 않았음. 전반적으로, 테프로투무맙의 내약성이 양호하였으며, 거의 모든 환자가 24주 투여 기간을 완료함. 대부분 경증의 TEAE 를 경험함. 시험 기간 동안 발생한 사망은 없었음.

- [HZNP-TEP-403, 공개 치료기간] A Phase 4, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TEPEZZA® in Treating Patients with Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease
  - (진단 및 주요 선정 기준) 이중맹검 치료 기간 종료 시, 이중맹검 치료 기간을 완료한 안구돌출증 무반응 환자는 24주 공개 치료 기간에 진입할 수 있었음
  - (용법용량) 테프로투무맙은 공개 치료기간 동안 총 8회 3주 간격으로 정맥 주입으로 투여됨. 첫 번째 용량은 10mg/kg이었고 이후 용량은 20mg/kg이었음
  - (유효성 평가) 안구돌출증(측정 일관성을 위해 후원사에서 제공한 Hertel 기기를 사용하여 임상적 중증도 측정의 안구돌출증 평가로 측정), 삶의 질(그레이브스 안병증 삶의 질[GO-QoL] 설문지 사용), 양안 복시(임상적 중증도 측정의 일부로 측정) 및 안와 통증(10cm 시각 상사 척도[VAS] 사용). GO-QoL 설문지와 복시 평가를 제외하고, 각 평가 시점에 연구 대상 눈과 반대쪽 눈에 대한 효능 평가가 수행되었음
  - (안전성 평가) 이상반응(AE) 및 병용약물 사용 모니터링, 면역원성 검사(ADA 및 중화항체), 최대 교정 시력(BCVA), 활력 징후, 임상 안전성 검사실 평가 및 임신 검사(해당되는 경우) 평가
  - (시험대상자) 24주차에 안구돌출증에 반응하지 않은 24명이 공개 치료 기간에 진입하여 공개 치료 기간의 ITT 분석 세트에 포함되었음. 이중맹검 치료기간 동안 12명은 위약을, 12명은 테프로투무맙을 투여받았음. 이들은 "1차 치료"(이중맹검 치료 기간 동안 위약을 투여받음) 및 "2차 치료"(이중맹검 치료 기간 동안 테프로투무맙을 투여받음)로 지칭됨.
  - (유효성 결과) 공개 치료기간 동안의 유효성 결과
    - (1차 치료 참가자) 48주차에 테프로투무맙 기준치 대비 안구돌출이 임상적으로 의미 있는 평균 2.00mm 감소한 것으로 관찰되었으며, 이는 테프로투무맙 치료 참가자의 이중맹검 치료 기간 24주차에 관찰된 결과(평균 2.46mm 감소)와 유사했음. 1차 치료 참가자의 48주차 안구돌출 반응률은 58.3%였으며, 이는 테프로투무맙 치료 참가자의 이중맹검 치료 기간 24주차에 관찰된 결과(61.9%)와 유사했음. 48주차에, 1차 치료 참가자의 50.0%(5/10)가 GO-QoL 외모 하위 척도에서 테프로투무맙 베이스라인 대비 임상적으로 중요한 최소한의 변화를 달성했고, 20.0%(2/10)가 GO-QoL 시각 기능 하위 척도에서 베이스라인 대비 임상적으로 중요한 최소한의 변화를 달성했음. 전반적으로 1차 치료 참가자의 테프로투무맙 베이스라인 대비 복시 발생률은 낮았음(16.7%, 2/12명). 따라서 본 임상시험의 공개 치료기간 동안 복시 치료에 있어 테프로투무맙의 이점에 대해 결정적인 평가를 내릴 수 없었음
    - (2차 치료 참가자) 48주차에 테프로투무맙 기준치 대비 안구돌출이 평균 1.60mm 감소했으며, 24주차 이후 증가 평균은 0.9mm였음. 2차 치료 참가자의 경우 48주차 안구돌출 반응률은 41.7%였음. 48주차에 2차 치료 참가자의 80.0%(8/10)가 GO-QoL 외모 하위 척도에서 테프로투무맙 기준치 대비 임상적으로 중요한 최소 변화를 달성했고, 30.0%(3/10)가 GO-QoL 시각 기능 하위 척도에서 테프로투무맙 기준치 대비 임상적으로 중요한 최소 변화를 달성했음. 전반적으로 2차 치료 참가자의 경우 테프로투무맙 기준치 대비 복시 발생률은 낮

았음(33.3%, 4/12명). 따라서 본 임상시험의 공개 치료 기간 동안 복시 치료에 있어 테프로투무맙의 이점에 대한 결정적인 평가는 불가함

- (안전성 결과) 공개 치료 기간 동안 관찰된 테프로투무맙의 안전성 프로파일은 본 시험의 이중맹검 치료 기간 및 활동성 TED에 대한 2상 및 3상 시험 결과와 일치했음. 테프로투무맙은 공개 치료 기간 동안 비활동성 TED 환자군에서 양호한 내약성을 보였으며, 이중맹검 치료 기간 동안 테프로투무맙을 투여받은 후 테프로투무맙으로 재치료받은 환자도 포함되었음. 공개 치료기간 동안 사망하거나 발병한 심각한 이상반응(TEAE)을 경험한 참가자는 없었음.
- (면역원성) 테프로투무맙 기준선에서 ADA 음성이었던 참여자 중 항테프로투무맙 항체를 생성한 참여자는 없었음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 유효성과 안전성 각각 통합 분석을 실시함
- 활동성 TED 시험대상자를 대상으로 한 3건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험의 유효성 자료를 통합 분석함. 활동성 TED 임상시험의 통합 유효성 자료 및 비활동성 TED 시험대상자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험의 자료가 TED 치료를 위한 테프로투무맙 임상 프로그램 전반의 유효성 결과를 특성 규명함. GO-QoL 자료는 통합되지 않았음
- 비활동성 TED 시험대상자를 대상으로 미국에서 실시중인 4상 임상시험 HZNP-TEP-403은 현재 공개 투여 기간이 진행 중임. 임상시험 설계에는 24주 이중눈가림 투여 기간(완료됨)과 이중눈가림 투여 기간을 완료하였고 공개 테프로투무맙을 투여받기로 선택한 안구돌출증 무반응자를 위한 선택적 24주 공개 투여 기간이 포함되었음. 안구돌출증 반응자와 공개 투여 기간에 테프로투무맙을 투여받지 않기로 선택한 무반응자가 30일의 추적관찰 기간에 들어갔고, 이 기간에는 IP를 투여하지 않았음. 24주 이중 눈가림 투여 기간은 무작위배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 평행군 방식으로 진행되었으며, 활동성 TED 임상시험과 동일한 용법용량으로 투여되었음. 적합성 기준을 충족한 시험대상자는 2:1의 비율로 무작위배정되어 24주 이중눈가림 투여 기간 중 테프로투무맙(제1일에 10mg/kg, 이후 나머지 7회 주입에 20mg/kg) 또는 위약(8회 주입) 중 한 가지를 Q3W로 정맥내 주입을 받았음.

(유효성 통합 분석)

- 활동성 및 비활동성 TED에 대한 임상시험의 24주 이중눈가림 투여 기간의 결과는 TED 활성도 또는 기간에 관계없이 TED의 치료에 대한 테프로투무맙의 효과를 입증함. 활동성 TED 임상시험(ED01RV, OPTIC, OPTIC-J)이 1개 그룹으로 통합되고 비활동성 TED 임상시험이 다른 그룹으로 통합됨.

- (분석군) IP(테프로투무맙 또는 위약)에 무작위배정된 모든 시험대상자로 구성된 ITT 분석군이 통합 분석에 사용되었음. ITT 분석군은 OPTIC, OPTIC-J, HZNP-TEP-403에서 사용된 것과 동일함. TED01RV는 ITT 모집단에는 투여에 무작위배정되어 최소 1회 IP를 투여받은 모든 시험대상자가 포함되었으며, 테프로투무맙에 무작위배정되었으나 투여를 받은 적이 없는 1명은 통합 분석에서 ITT 분석군에 포함되었음
- (평가변수)

: (1차 유효성 평가변수) 통합 유효성 분석의 1차 유효성 평가변수는 24주차 안구돌출증 반응자 비율이었으며, 개별 임상시험에서는 1차 유효성 평가변수 또는 주요 관심대상 평가변수였음. OPTIC, OPTIC-J, HZNP-TEP-403의 경우 24주 안구돌출증 반응자 비율이 1차 평가변수였으며, TED01RV은 24주 전체 반응자 비율(CAS 및 안구돌출증 기준)이 1차 유효성 평가변수였음. 24주 안구돌출증 반응자 비율은 제24주에 반대쪽 눈의 안구돌출증이 악화(≥2mm 증가)되지 않고 시험 대상 눈의 안구돌출증이 베이스라인 대비 ≥2mm 감소한 시험대상자의 백분율로 정의되었음. 임상시험 및 담배 사용 상태(사용자 대 비사용자)에 따라 조정한 코크란-맨텔-헨젤 검사를 사용해 통합 분석의 1차 평가변수를 분석하고 제24주에 안구돌출증 반응자 비율이 테프로투무맙과 위약 투여군 간에 차이가 있다는 가설을 검정함. 통합 분석의 1차 유효성 평가변수 결과는 하위분석을 실시함[담배 사용 상태

(사용자, 비사용자), 지역(유럽, 비유럽), 연령(<65세, ≥65세), 성별(남성, 여성), 인종(백인, 비백인), 민족(히스패닉계 또는 라틴계, 히스패닉계 또는 라틴계 이외)]

* 1차 유효성 평가 반응자: 반대 눈의 돌출부≥2mm 증가 없이 시험눈의 돌출부에서 베이스라인 대비 ≥2mm 감소한 대상자

: (2차 유효성 평가변수) 24주차에 시험 대상 눈 안구돌출증 측정치의 베이스라인 대비 평균 변화, 전체 반응자 비율, CAS 범주별 반응자 비율, 순차적 반응 범주로서 복시의 베이스라인 대비 변화, 완전 양안 복시 반응자 비율, 양안 복시 반응자 비율

* 전체 반응자 비율: 24주차에 시험 대상 눈에서 베이스라인 대비 CAS가 ≥2점 감소하고 안구돌출증 측정치가 ≥2mm 감소한 시험대상자의 백분율로 정의(이에 상응하는 악화(반대쪽 눈에서 CAS가 ≥2점 증가 또는 안구돌출증이 ≥2mm 증가)가 없는 경우에 한함)(활동성 TED 임상시험에만 해당)

* CAS 범주별 반응자 비율: 시험 대상 눈에서 CAS 값이 0 또는 1인 시험대상자의 백분율(활동성 TED 임상시험에만 해당)

* 완전 양안 복시 반응자 비율: 베이스라인 양안 복시 >0이고 24주차에 0점인 시험대상자의 백분율로 정의

* 양안 복시 반응자 비율: 베이스라인 복시 등급 >0이고 24주차에 ≥1등급 감소한 시험대상자의 백분율로 정의

: 비활동성 TED 임상시험에서 CAS에 대한 임상시험 적합성 기준은 스크리닝 및 베이스라인 방문 시 0 또는 1의 값으로, 임상시험의 모든 비활동성 TED 시험대상자를 효과적으로 반응자로 분류함

- (선정제외기준)

: (활동성 TED) 3건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험의 선정기준은 유사했음. 모든 시험대상자는 더 심하게 영향을 받은 눈에 대해 7점 척도(활동성 TED를 나타내는 점수 ≥3점)에서 CAS ≥4(OPTIC-J의 경우 ≥3)로 그레이브스병의 임상 진단을 받았음. 활동성 TED 증상의 발병은 베이스라인 전 9개월 이내였음. 또한 OPTIC 및 OPTIC-J의 경우 시험대상자는 추가로 중등도에서 중증의 TED가 있어야 했음. 시험대상자는 경구 스테로이드(누적용량 <1g의 메틸프레드니솔론 또는 이와 동등한 용량, 휴약 기간 4주[OPTIC 및 OPTIC-J] 또는 6주[TED01RV])를 제외하고 수술 또는 의학적 치료를 받은 적이 없어야 했음. 시험대상자는 스크리닝 시 베이스라인 질환이 조절되고 있는 정상 갑상선 기능 상태이거나 경증 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증(유리 티록신[free thyroxine, FT4] 및 유리 삼요오드티로닌[free triiodothyronine, FT3] 수치가 정상한계보다 <50% 초과 또는 미만으로 정의됨)이 있어야 했음. 경증 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증을 즉시 보정하고 임상시험 기간 내내 정상 갑상선 기능 상태를 유지하기 위해 모든 노력을 기울였음. 당뇨병 시험대상자는 잘 조절된 안정 병변이 있어야 했음.

: (비활동성 TED) 모든 시험대상자는 스크리닝 전 ≥2년 그러나 <10년의 TED 초기 진단, 안정적인 비활동성 TED의 임상 진단(스크리닝 및 스크리닝 전 최소 1년 동안 베이스라인 방문에서 CAS ≤1 또는스크리닝 전 최소 1년 동안 안구돌출증의 진행이 없고, 스크리닝 전 최소 1년 동안 복시의 진행이 없고[시험대상자가 TED로 인한 복시 병력이 있는 경우], 스크리닝 전 최소 1년 동안 새로운 염증성 TED 증상이 없음)을 받았음. 이전에 안와 방사선 조사, 안와 감압 또는 사시 수술을 받은 적이 있거나 이 임상시험 기간 중 안와 방사선 조사 또는 TED 수술을 계획하고 있던 시험대상자는 임상시험에 적합하지 않았음. 시험대상자는 스크리닝 시 베이스라인 질환이 조절되고 있는 정상 갑상선 기능 상태이거나 경증 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증(FT4 및 FT3 수치가 정상 한도보다 <50% 초과 또는 미만으로 정의됨)이 있어야 했음. 경증 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증을 즉시 보정하고 임상시험 기간 내내 정상 갑상선 기능 상태를 유지하기 위해 모든 노력을 기울였음. 당뇨병이 있는 시험대상자는 스크리닝 시 당화 헤모글로빈(HbA1c)≤8.0%여야 했음.

- (모집단) 전체적으로 총 287명(위약 134명, 테프로투무맙 153명)이 활동성 및 비활동성 TED 임상시험에서 이중눈가림 투여 기간에 참여했음. 활동성 TED 임상시험에서는 총 225명이 무작위배정되었음. 88명(위약 45명, 테프로투무맙 43명)은 2상 TED01RV에 무작위배정되었고, 83명(위약 42명, 테프로투무맙 41명)은 3상 OPTIC에 무작

위배정되었으며, 54명(위약 27명, 테프로투무맙 27명)은 3상 OPTIC-J에 무작위배정되었음. 비활동성 TED 임상시험에서는 총 62명(위약 20명, 테프로투무맙 42명)이 무작위배정되었음

- (인구학적 정보) 베이스라인의 인구통계 특성은 각 임상시험의 투여군 간에 전반적으로 유사했음. 임상시험 전반에서 시험대상자 연령은 18~79세였으며, 투여군 전반의 평균 연령은 46.6~53.7세였음. 각 임상시험에서 두 투여군 모두 TED 모집단에서 남성보다 여성이 더 많았음. TED01RV와 OPTIC에서 대부분은 백인이었고 OPTIC-J는 일본인이었음. 평균 베이스라인 체중 값은 다른 임상시험보다 OPTIC-J에서 더 낮았으며, 각 임상시험의 투여군 간 평균 체중은 유사했음. 비활동성 TED 임상시험에서 TED 진단 후 평균 시간(테프로투무맙 61.09개월, 위약 64.57개월)은 튜여군 간에 유사했음. 시험 대상 눈의 평균 CAS는 테프로투무맙 투여군에서 0.3, 위약 투여군에서 0.5로 비활동성 TED의 전형적인 수치였음. 시험 대상 눈의 평균 안구돌출증은 활동성 TED 임상시험에서 22.52mm, 비활동성 TED 임상시험에서 24.40mm였으며 각 임상시험 내 투여군 간에 유사했음
- (유효성 결과) 활동성 TED 및 비활동성 TED에 대한 임상시험의 24주 이중눈가림 투여 기간의 결과는 TED 활성도 또는 기간에 관계없이 TED의 치료에 대한 테프로투무맙의 유효성을 나타냄

: (1차 유효성 평가변수 - 제24주 안구돌출증 반응자 비율) 각 활동성 TED 임상시험, 활동성 TED 임상시험의 통합 분석 및 비활동성 TED 임상시험에서 위약을 투여받은 시험대상자에 비해 테프로투무맙을 투여받은 시험대상자가 제24주에 더 높은 비율로 안구돌출증 반응자였음. 활동성 TED 임상시험 자료의 통합 분석에서 제24주 안구돌출증 반응자 비율은 통합 위약 투여군의 14.0%에 비해 통합 테프로투무맙 투여군에서 80.2%로, 층화된 요법 차이가 66.40%로 나타났음($p < 0.0001$, 95% CI: 56.44, 76.36). 비활동성 TED 임상시험에서 제24주 안구돌출증 반응자 비율은 위약 투여군의 25.0%에 비해 테프로투무맙 투여군에서 61.9%로, 층화된 요법 차이가 36.42%로 나타났음($p = 0.0030$, 95% CI: 12.34, 60.50).

: (2차 유효성 평가변수 - 제24주 시험 대상 눈 안구돌출증의 베이스라인 대비 평균 변화) 각 활동성 TED 임상시험에서 활동성 TED 임상시험과 비활동성 TED 임상시험의 통합 분석 결과, 위약을 투여받은 시험대상자에 비해 테프로투무맙을 투여받은 시험대상자에서 제24주에 안구돌출증의 베이스라인 대비 평균 LS 감소가 더 큰 것으로 나타남. 활동성 TED 임상시험 자료의 통합 분석에서 제24주 안구돌출증의 베이스라인 대비 평균 감소는 통합 테프로투무맙 투여군에서 -2.96mm, 통합 위약 투여군에서 -0.38mm이었으며, 요법 차이 -2.58mm($p < 0.0001$)에 대한 95% CI는 -2.98~-2.19mm였음. 비활동성 TED 임상시험에서 제24주 안구돌출증의 베이스라인 대비 평균 감소는 테프로투무맙 투여군에서 -2.24mm, 위약 투여군에서 -0.75mm이었으며, 요법 차이 -1.50mm($p = 0.0004$)에 대한 95% CI는 -2.30~-0.70mm였음. 비활동성 TED 임상시험에서 테프로투무맙 투여군 시험대상자 중 제24주 안구돌출증의 베이스라인 대비 평균 감소는 베이스라인 안구돌출증이 ≤ 25mm였던 시험대상자에 비해 베이스라인 안구돌출증이 ≥25.5mm였던 시험대상자에서 더 컸음(2.73mm 대 2.29mm).

: (2차 유효성 평가변수 - 제24주 전체 반응자 비율) 각 활동성 TED 임상시험과 통합 분석에서 테프로투무맙을 투여받은 시험대상자의 제24주 전체 반응자 비율이 위약을 투여받은 시험대상자에 비해 더 높았음($p < 0.0001$). 통합 분석에서 제24주 전체 반응자의 비율은 통합 위약 투여군의 11.4%에 비해 통합 테프로투무맙 투여군에서 74.8%로, 층화된 요법 차이가 63.70%로 나타났음($p<0.0001$, 95% CI: 53.63, 73.77).

: (2차 유효성 평가변수 - 제24주 CAS 범주별 반응자 비율) 각 활동성 TED 임상시험과 통합 분석에서 테프로투무맙을 투여받은 시험대상자의 제24주 CAS 범주별 반응자 비율이 위약을 투여받은 시험대상자에 비해 더 높았음($p \leq 0.0031$)

: (2차 유효성 평가변수 - 제24주에 순차적 반응 범주로서 양안 복시의 베이스라인 대비 변화) 베이스라인 시점의 복시 유무에 관계없이 모든 시험대상자의 베이스라인 대비 복시 악화및 개선 정도를 조사한 분석에서 테프로투무맙을 투여받은 시험대상자의 제24주 복시 반응 개선 확률은 각 활동성 TED 임상시험, 활동성 TED 임상시험의 통합 분석 및 비활동성 TED 임상시험에서 위약을 투여받은 시험대상자보다 더 높았음. 활동성 TED 임상시험의 통합 분석에서 제24주에 복시가 베이스라인 대비 개선되거나 유의하게 개선된 시험대상자의 백분율은 테프로투무맙 투여군에서 56.6%, 위약 투여군에서 25.2%였음. 복시가 제24주에 베이스라인 대비 악화된 시험대상자의 백분율은 테프로투무맙 투여군에서 2.8%, 위약 투여군에서 13.1%였음. 테프로투무맙을 투여받은 시험대상

자의 복시 반응 개선 확률은 위약을 투여받은 시험대상자의 4.43배였음(p <0.0001). 베이스라인 시점에 양안 복시가 없었고 제24주에 결과가 나타난 테프로투무맙 투여군의 21명 중 제24주에 양안 복시가 발생한 사람은 없었으나, 위약 투여군 8/33명(24.2%)은 제24주에 양안 복시가 발생했음. 비활동성 TED 임상시험에서 제24주에 복시가 베이스라인 대비 개선되거나 유의하게 개선된 시험대상자의 백분율은 테프로투무맙 15.4%, 위약 10.0%였음. 복시가 제24주에 베이스라인 대비 악화된 시험대상자의 백분율은 테프로투무맙 0%, 위약 5.0%였음. 테프로투무맙을 투여받은 시험대상자의 복시 반응 개선 확률은 위약 투여군의 2.41배였음(p = 0.3098). 베이스라인 시점에 양안 복시가 없었고 제24주에 결과가 나타난 테프로투무맙 투여군의 27명 중 제24주에 양안 복시가 발생한 사람은 없었으나, 위약 투여군의 1/16명(6.3%)은 제24주에 양안 복시가 발생했음

: (2차 유효성 평가변수 - 제24주 완전 양안 복시 반응자 비율) 각 활동성 TED 임상시험과 통합 분석에서 베이스라인 시점에 양안 복시가 있는 시험대상자 중 테프로투무맙을 투여받은 시험대상자가 위약을 투여받은 시험대상자에 비해 제24주에 완전 양안 복시 반응자 비율이 더 높았음. 통합 분석에서 제24주 완전 양안 복시 반응자의 비율은 통합 위약 투여군의 24.1%에 비해 통합 테프로투무맙 투여군에서 52.3%로, 층화된 요법 차이가 28.41%로 나타났음(p<0.0001, 95% CI: 14.31, 42.52). 비활동성 TED 임상시험에서는 투여군 간에 의미 있는 차이가 관찰되지 않았음

: (2차 유효성 평가변수 - 제24주 양안 복시 반응자 비율) 각 활동성 TED 임상시험 및 통합 분석에서, 베이스라인 시점에 양안 복시가 있는 시험대상자 중 테프로투무맙을 투여받은 시험대상자가 위약을 투여받은 시험대상자에 비해 제24주에 양안 복시 반응자 비율이 더 높았음. 활동성 TED 임상시험 자료의 통합 분석에서 제24주 양안 복시 반응자 비율은 통합 위약 투여군의 34.2%에 비해 통합 테프로투무맙 투여군에서 68.2%로, 층화된 요법 차이가 33.72%로 나타났음(p < 0.0001, 95% CI: 19.60, 47.83). 비활동성 TED 임상시험에서는 투여군 간에 의미 있는 차이가 관찰되지 않았음

: (하위군 분석) 활동성 TED 임상시험의 통합 분석에서 모든 하위군에서 위약보다 테프로투무맙에 유리했음. 비활동성 TED 임상시험 하위분석 결과 “기타” 인종을 제외한 모든 하위군에서 위약보다 테프로투무맙에 유리했으며, 남성 및 담배 사용자의 경우 위약보다 테프로투무맙이 더 유리했지만, 표본 크기가 작아 CI가 넓게 관찰되었음

(안전성 통합 분석)

- 전체 테프로투무맙 모집단(TED01RV, OPTIC, OPTIC-X, OPTIC-J, EAP 임상시험, HZNP-TEP-403)과 이중 눈가림 모집단(TED01RV, OPTIC, OPTIC-J, HZNP-TEP-403)으로 안전성 통합 분석을 실시함. 전체 테프로투무맙 모집단은 이중 눈가림 및 공개 자료의 조합으로 구성되어 있음. 임상시험 데이터베이스 잠금일 기준으로 26명(테프로투무맙 투여군 3명, 위약 투여군 23명)의 시험대상자가 OPTIC-J의 공개 투여 기간을, 14명(테프로투무맙 투여군 7명, 위약 투여군 7명)의 시험대상자가 HZNP-TEP-403의 공개 투여 기간을 진행 중이었음

- (모집단)

: (전체 테프로투무맙 모집단) TED01RV, OPTIC, OPTIC-X, OPTIC-J, EAP 임상시험또는 HZNP-TEP-403에서 테프로투무맙을 투여받은 모든 시험대상자. OPTIC과 OPTIC-X 모두에서 테프로투무맙을 투여받은 시험대상자는 동일한 시험대상자이므로, 이 경우 한번만 계산되었음. OPTIC에서는 위약을, OPTIC-X에서는 테프로투무맙을 투여받은 시험대상자의 경우 OPTIC-X의 자료만 포함되었음. 이중 눈가림 투여기간 동안 위약을, OPTIC-J 또는 HZNP-TEP-403의 공개 투여기간 동안 테프로투무맙을 투여받은 시험대상자의 경우, 공개 투여 기간 동안의 자료만 포함되었음

: (이중 눈가림 모집단) TED01RV, OPTIC, OPTIC-J 또는 HZNP-TEP-403의 이중눈가림 투여 기간 동안 최소 1회 IP(위약 또는 테프로투무맙)를 투여받은 모든시험대상자

- (노출) 총 246명이 6건의 임상시험에서 테프로투무맙 투여를 받았음
- (분포) 90%가 넘는 테프로투무맙 투여군 및 위약 투여군 시험대상자가 이중 눈가림 투여 기간을 완료함(각각

93.4% 및 94.0%). 6명(3.9%)의 테프로투무맙 시험대상자 및 3명(2.3%)의 위약 시험대상자가 이중 눈가림 투여 기간 중 TEAE가 발생하여 이중 눈가림 투여 기간을 조기에 중단함. 이 중 2건의 TEAE는 IP와 관련된 것으로 간주되었음.

- (노출 범위) 테프로투무맙 투여군 및 위약 투여군 시험대상자 대부분은 8회 모두 IP를 주입했음(각각 87.5% 및 90.2%). IP 투여 일수의 평균과 중앙값은 투여군 간에 유사했음.
- (인구학적 정보) 이중 눈가림 모집단에 대한 베이스라인의 인구통계 특성에서 테프로투무맙 투여군의 연령은 18~79세, 위약 투여군의 연령은 20~77세였으며, 평균 연령은 각각 49.7세와 50.8세였음. 시험대상자의 대다수는 여성(테프로투무맙 69.7%, 위약 78.9%)으로, TED 성별 분포와 일치했음. 시험대상자의 대부분은 백인(테프로투무맙 61.8%, 위약 65.4%)이었으며 히스패닉계 또는 라틴계 인종이 아니었음(테프로투무맙 93.4%, 위약 92.5%). 평균 베이스라인 체중은 투여군 간에 유사했음

- (TEAE) 투여 후 최대 21일까지 포함된 투여 기간 동안 발생한 이상사례(TEAE)와 추적관찰 기간 동안 발생한 이상사례(AE)가 포함됨. 이중 눈가림 투여 기간 동안 대다수가 최소 1건의 TEAE를 경험했으며(테프로투무맙 83.6%, 위약 72.9%), 시험자가 투여와 관련이 있다고 간주한 TEAE를 경험한 백분율은 테프로투무맙 시험대상자가 위약 시험대상자보다 더 높았음(62.5% 대 32.3%). 활동성 및 비활동성 TED 임상시험 모집단 간에 전체 TEAE 프로파일에서 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았음.
- : (추적관찰 기간 AE) 추적관찰 기간 동안 전체 AE 발생률은 테프로투무맙을 투여받은 시험대상자 중 29.8%, 위약을 투여받은 시험대상자 중 18.2%였음.
- : (ADR) 위약보다 테프로투무맙 투여군 시험대상자의 ≥5.0% 발생하고 발생률이 높았던(즉, ADR) 가장 흔하게 보고된 TEAE로 PT는 그룹화되어 평가되었음. 청각 장애(자성강청, 전도성 난청, 난청, 편측성 난청, 유스타키오관 기능 장애, 유스타키오관 개방증, 청각 과민증, 청각 저하증, 감각 신경성 청각 저하, 이명, 고막 장애), 고혈당증(혈당 증가, 당뇨병, 당뇨성 케톤산증, 당부하 장애, 당화혈색소 증가, 고혈당증), 미각 이상(미각 이상, 미각 장애), 피로(피로, 무력증), 손발톱 장애(감입 손발톱, 손발톱바닥 장애, 손발톱 변색, 손발톱 장애, 손발톱 파손)이 포함되었음. 위약 또는 테프로투무맙 투여 시험대상자에게서 흔하게 보고된 다른 모든 ADR은 중대하지 않았고, 경증 또는 중등도였으며 IP 투여 중단으로 이어지지 않았음. IRR, 고혈당증, 청각 장애, 신규 발병 IBD 및 IBD 악화와 관련된 TEAE는 특별 관심대상 TEAE로 전향적으로 확인되었음.

- (사망) TED에 대한 테프로투무맙 임상 프로그램을 수행하는 동안 사망은 없었음

- (SAE) 이중 눈가림 투여 기간 동안 이중 눈가림 모집단에서 테프로투무맙 시험대상자 9명(5.9%)과 위약 2명(1.5%)이 SAE를 경험했음. 테프로투무맙 투여군에서 보고된 중대한 TEAE 중 5건은 중증(설사, 대장균 패혈증, 염증성 장질환, COVID-19, 전도성 난청)으로 간주되었고 1건은 생명을 위협하는 것으로 간주되었음(기흉).

- (투여 중단으로 이어진 ADR) 이중 눈가림 투여 기간 등안 이중 눈가림 모집단에서 테프로투무맙 시험대상자 7명(4.6%)과 위약군 4명(3.0%)이 TEAE로 인해 IP 투여를 중단했음. 추가로 1명의 테프로투무맙 시험대상자가 6번째 IP 투여 후 21일 넘게 경과 후 보고된 혼돈 상태의 SAE로 인해 IP 투여를 중단했음. 이중 눈가림 투여 기간 동안 발병하여 테프로투무맙 투여군에서 IP 투여 중단으로 이어진 TEAE 중 중증 및/또는 IP와 관련된 것으로 간주된 사례로는 설사, 전도성 난청, 주입 관련 반응, 감각 신경성 청각 저하(양쪽 귀에 유스타키오관 협착증 및 감각 신경성 청각 저하 병력이 있었음)이 있었음.

- (AESI) 테프로투무맙 임상시험의 AESI는 IRR, 고혈당증, 청각 장애, 새로운 IBD 발병 및 IBD 악화임. EAP 임상시험에 대해 AESI가 정의되지 않았으나, 이 임상시험에서 혈당 증가 및 청각 장애가 보고되었음

- (면역원성 ADA) 이중 눈가림 모집단에 대한 ADA 결과의 테프로투무맙 투여 후 임상적으로 관련된 면역원성

반응은 관찰되지 않았음. 테프로투무맙 투여 시험대상자 4명(TED01RV에서 2명, OPTIC에서 2명)이 ADA에 대해 양성으로 확인되었음.

- (심전도) 심전도 자료는 TED01RV, OPTIC 및 OPTIC-X에서만 수집되었음. 이 3건의 임상시험 어디에서도 심전도 매개변수의 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음
- (고령자) 이중 눈가림 투여 기간 동안 각 투여군 전체 시험대상자의 ≥5.0%에서 발생한 TEAE의 연령별 분석 결과 임상적으로 관련된 차이는 없었음. 대부분은 <65세이었음
- (임신 및 수유 중 사용) 임산부 또는 수유부에 대한 테프로투무맙의 사용은 임상시험에서 평가되지 않았음. 테프로투무맙 임상 프로그램에서 임신한 시험대상자는 없었음. 모유 내 테프로투무맙 함유, 수유 중인 유아에 미치는 영향 또는 모유 생산에 관한 정보는 없음

- (과량투여) 테프로투무맙 임상 프로그램에서 알려진 과량투여는 관찰되지 않았음. 테프로투무맙에 대한 해독제는 없음. 테프로투무맙 과량투여의 결과로 AE가 발생하면 환자는 증상에 대한 치료를 받아야 함

- (운전, 기계 작동 능력 또는 정신기능장애에 대한 영향) 임상 개발 기간 동안 테프로투무맙이 운전 또는 기계 작동 능력이나 정신기능장애에 미치는 영향을 평가하기 위한 구체적인 자료는 수집되지 않았음.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 국제 판매 허가일부터 2023년 7월 20일까지의 기타 누적 자료에서 테페자의 시판 후 안전성 프로파일은 임상시험 경험과 일관되게 나타났음.
- 현재 신청품목은 미국, 일본, 호주 등에서 허가되어 사용중임.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 질환은 '중등도에서 중증의 갑상선안병증 성인 환자(18세 이상)의 치료'임.
- 국내 신청 적응증에 해당하는 핵심임상시험에 대해 회사 확인 결과, 활동성 갑상선안병증에 대한 TED01RV, OPTIC, OPTIC-J, 비활동성 갑상선안병증에 대한 HZNP-TEP-403으로 확인됨. 참고로 TED01RV는 2상 연구이긴 하나 3상 OPTIC(HZNP-TEP-301)과 유사한 디자인으로 활동성 갑상선안병증에 대한 유효성 핵심연구에 포함되었고, HZNP-TEP-403 임상은 4상이긴 하나 이는 HZNP-TEP-302(OPTIC-X)인 공개 연장 3상 시험에서 비활동성 갑상선안병증 환자 대상 유효성 증거가 확인되어 추가로 실시하게 된 임상으로 3상의 디자인과 동일하다고 함.
- 활동성 및 비활동성 갑상선 안병증 환자에서의 테프로투무맙 유효성은 OPTIC 임상시험과 TED01RV, OPTIC-J 및 HZNP-TEP-403 시험을 통해 입증되었음.
  - 평가변수는 PRO 평가로 GO-QoL. 객관적 1차 평가변수는 CAS 점수와 안구돌출증 측정이 선택되어 객관적이며 환자 중심 척도에 따라 임상적 반응을 평가하기에 적절히 잘 설정되었음. 특히 안구돌출증 반응률은 갑상선 안병증의 주요 증상이며 객관적 평가가 가능한 지표로 24주차의 안구돌출증 반응률을 근거로 유효성을 평가하는 것은 적절함.
- 활동성 갑상선 안병증 대상자에서 테프로투무맙의 유효성은 3상 임상시험인 OPTIC(HZNP-TEP-301) 및 2상 임상시험인 TED01RV 및 일본인 대상 3상 임상시험인 OPTIC-J에서 위약 대비 24주차 안구돌출증 반응률에서 통계적 및 임상적으로 유의함을 입증하였음.
  - 24주차의 베이스라인 대비 안구돌출증 반응자 비율 및 24주까지의 안구돌출증의 베이스라인 대비 평균 변화 결과 모든 임상시험에서 위약 대비 유의하고 임상적으로 관련된 개선을 입증하였음.
  - 테프로투무맙 투여군에서 위약군 대비 CAS로 측정한 염증, 복시 및 삶의 질의 수준을 측정한 평가 변수에서도 전반적으로 6주차부터 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 보여 24주까지 이어졌음.

- 핵심임상시험에서 모든 2차 평가변수에 대해 테프로투무맙은 위약보다 통계적으로 유의하게 유효성을 보였으며, 투약 없이 48주까지 50% 이상의 대상자에서 반응이 유지되었음.

- 비활동성 갑상선 안병증 대상자에서 테프로투무맙의 우효성은 위약대조 4상 임상시험 HZNP-TEP-403에서 규명하였음. 샘플사이즈 산정 시 위약 대비 최소 2mm의 평균 차이를 검출하는 기준으로 대상자 수 산정하였으나, 위약에 비해서 ≥2mm 감소는 나타나지 않았음. EUGOGO 권고안에 따르면 안구돌출 ≥2mm 감소라는 반응 기준은 임상적으로 의미있는 개선으로 볼 수 있고, 시험약 투여군에서 베이스라인 대비 2mm 이상 감소됨이 확인되고 비활동성 TED에서는 수술이 유일한 치료법이므로 해당 시험 결과는 임상적으로 유의미한 개선이라고 판단됨.
- 따라서 신청 적응증으로 동일하게 허가된 기존 치료제가 없고 해당 환자에서 의학적 미충족 의료 요구를 충족시키기에 타당하다고 사료됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 활동성 및 비활동성 갑상선 안병증 대상자에서 테프로투무맙은 내약성이 양호하였으며 일관된 안전성 프로파일을 보였음.
  - 활동성 및 비활동성 갑상선 안병증 대상 임상시험에서 전반적으로 위약 대비 테프로투무맙 투여군에서 TEAE의 발생 빈도는 높았으나 중대하지 않고 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 활동성 및 비활동성 갑상선안병증 TEAE 프로파일은 전반적으로 유사하였음.
  - 이중눈가림 투여기간 동안 위약 또는 테프로투무맙 투여군에서 흔하게 보고된 ADR은 근육 연축, 설사, 청력장애, 탈모증, 고혈당증, 피로, 구역감, 두통 등이 있었으며 모두 중대하지 않은 경증 또는 중등도의 강도로 시험약 중단으로 이어지지 않았음.
- 테프로투무맙의 특별관심 이상사례는 주입관련 반응, 고혈당증, 청각장애, 새로운 염증성 장질환 발병 및 악화로 보고된 특별관심이상사례는 대부분 경증 또는 중등증이었음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 활동성 TED는 안와 결합 조직의 염증, 안구외 근육의 염증 및 섬유화, 안와 내 지방 형성이 특징으로 눈 뒤의 염증과 조직 부피의 팽창으로 인해 가장 흔하고 널리 알려진 TED 의 징후 중 하나인 안구돌출증이 발생함. 안구돌출증은 복시, 사시, 각막 궤양 및 시신경 압박으로 이어질 수 있으며, 이는 시력을 위협할 수 있음. 비활동기에는 염증이 가라앉고 질병이 정체되지만 안와 조직이 유의하게 재형성되어 베이스라인으로 돌아가지 않음. 대부분의 환자에서 활동성 TED는 1~3년 동안 지속되며, 이후 염증이 가라앉으면서 비활동성 TED의 영구적인 후유증으로 여겨졌던 증상이 남게 됨. 활동성 TED가 진행되어 비활동성(만성)으로 전환됨에 따라 조직병리가 특성상 점점 더 섬유화됨. 시각 기능 장애, 신체적 불편함, 안면 변형과 같은 TED의 임상 증상은 환자의 삶의 질에 해를 끼칠 수 있는 유의한 심리적 이환을 초래할 수 있으며 TED 환자는 자살로 인한 사망 위험이 높음.
- (유익성) 유효성 자료에 따르면 테프로투무맙 투여는 현재 권장되는 1차 요법인 글루코코르티코이드로는 달성할 수 없는 TED의 여러 측정치를 개선하는 것으로 나타났음. 활동성 TED를 대상으로 한 3건의 임상시험에서 염증/자가면역 과정과 관련된 증상에 대한 유효성이 입증되어 영구적인 구조적 손상을 예방하고 궁극적으로 외과적 감압의 필요성을 줄일 수 있는 것으로 나타났음. 또한 비활동성 TED 임상시험에서는 테프로투무맙이 염증 활성도가 낮고 질병 지속 기간이 긴 시험대상자의 안구돌출증 감소에 유효성이 있음을 입증했음.
- (위해성) 4건의 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 TED 임상시험에서 내약성이 우수했으며, 각 임상시험에서 90%가 넘는 시험대상자가 24주 이중 눈가림 투여 기간을 완료했음. 테프로투무맙의 최소 1회 투여에 노출된 TED 시험대상자 246명에서 전반적인 안전성 프로파일이 입증되었으며, 이 중 174명(70.7%)이 최소 1회의 전체 투여 과정(8회 투여)을 완료했음. 테프로투무맙에 노출된 246명의 시험대상자 중 12명(4.9%)이 중대한 TEAE 를 경험했으며, 12명(4.9%)은 TEAE로 인해 IP를 중단했음. TED 의 테프로투무맙 임상 프로그램에서 사망은 발생하지 않았음. 활동성 및 비활동성 TED 임상시험 모집단 간에 TEAE 프로파일에서 임상적으로 의미 있는 차이는

관찰되지 않았음. 이중 눈가림 모집단에서 테프로투무맙을 투여받은 시험대상자들 사이에서 가장 흔하게 보고된 ADR(위약 대비 발생률이 ≥ 5.0% 높음)은 근육 경련(27.6%), 설사(14.5%), 청각 장애(13.8%), 탈모(13.2%), 고혈당증(13.2%), 피로(12.5%), 오심(10.5%), 두통(10.5%), 건성 피부(9.9%), 미각 이상(8.6%), COVID-19(6.6%), 귀 불편감(6.6%) 및 손발톱 장애(5.9%)였음. 흔히 보고된 대부분의 ADR은 중대하지 않거나 경증 또는 중등도의 강도였으며 IP 투여 중단으로 이어지지 않았음. 테프로투무맙의 확인된 위해성에는 일반적으로 mAb와 연관된 IRR, 고혈당증, 청각 장애, IBD 악화가 포함되며, 이는 IGF-1R 신호전달 경로의 변화와 관련이 있을 수 있음. 동물 생식 시험 및 작용 기전을 근거로 테프로투무맙은 임산부에게 투여 시 태자에게 해로울 수 있음. 테프로투무맙은 임신 중에 투여해서는 안 되며, 투여 시작 전, 투여 중 및 투여 중단 후 6개월 동안 적절한 형태의 피임법을 시행해야 함. 테프로투무맙의 알려진 안전성 프로파일과 일치하는 테프로투무맙 투여 시험대상자의 공복 혈당 및 HbA1c 상승을 제외하고는, 테프로투무맙 투여 시험대상자의 실험실 수치, 활력징후 또는 ECG에 임상적으로 의미 있는 영향은 나타나지 않았음.

- (유익성-위해성 평가) TED는 안구돌출증, 복시, 시야 흐림, 통증, 염증 및 안면 변형과 관련된 중대하고 진행성이며 시력을 위협하는 자가면역 질환으로 알려져 있음. 이 질환에 대해 승인된 치료법은 없으며, 스테로이드는 TED 에 대해 승인되지 않았고 염증을 줄이기 위한 목적으로만 사용됨. 테프로투무맙은 TED 활성도나 기간에 관계없이 질병의 근본적인 병태생리를 표적으로 하는 TED 치료를 위한 새로운 약물 요법임. 테프로투무맙 투여에 대한 현저한 반응은 외모를 손상시키고 시력을 변화시키는 이 질환에서 전례가 없음. 안전성 프로파일은 쉽게 관리할 수 있는 전반적으로 경미한 영향을 특징으로 함. 따라서, TED 환자 치료에서 테프로투무맙은 유리한 유익성-위해성 프로파일을 나타냄.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환은 '중등도에서 중증의 갑상선안병증 성인 환자(18세 이상)의 치료'임.
- 갑상선 안병증(thyroid eye disease, TED)은 실명으로 이어질 수 있는 주요 동반 질환과 관련된 환자를 쇠약하게 하고 고통스러운 희귀 중증 자가면역질환임. 현재 TED에 대한 병태생리학적 이해는 IGF-1R과 갑상선 자극 호르몬 수용체를 통한 신호전달에 의한 안와 섬유모세포의 활성화 및 증식과 관련이 있으며, 이러한 수용체는 자가항체에 의해 구성적으로 활성화되는 것으로 여겨지는 자가항원임. 현재 TED의 치료법으로는 코르티코스테로이드 치료를 권장하고 있으나 본 신청품목이 해외에서 허가된 후 미국과 유럽에서 테프로투무맙이 가능한 경우, 유의한 안구돌출증 및/또는 복시를 동반한 활동성 중등도에서 중증 TED 환자에게 선호되는 TED 요법이라고 명시하고 있음. 스테로이드 및 리툭시맙, 토실리주맙과 같은 기타 약물요법은 TED 치료제로 승인되지 않았으며 임상적 유효성을 입증할 수 있는 근거가 부족하거나 일관성이 없음. 따라서 TED 치료제에 대해 미충족 수요가 있음.
- 활동성 및 비활동성 갑상선 안병증 환자에서의 테프로투무맙 유효성은 OPTIC 임상시험과 TED01RV, OPTIC-J 및 HZNP-TEP-403 시험을 통해 입증되었음. 평가변수는 PRO 평가로 GO-QoL. 객관적 1차 평가변수는 CAS 점수와 안구돌출증 측정이 선택되어 객관적이며 환자 중심 척도에 따라 임상적 반응을 평가하기에 적절히 잘 설정되었음. 특히 안구돌출증 반응률은 갑상선 안병증의 주요 증상이며 객관적 평가가 가능한 지표로 24주차의 안구돌출증 반응률을 근거로 유효성을 평가하는 것은 적절함.
- 활동성 갑상선 안병증 대상자에서 테프로투무맙의 유효성은 3상 임상시험인 OPTIC(HZNP-TEP-301) 및 2상 임상시험인 TED01RV 및 일본인 대상 3상 임상시험인 OPTIC-J에서 위약 대비 24주차 안구돌출증 반응률에서 통계적 및 임상적으로 유의함을 입증하였으며, 핵심 임상시험에서 2차 평가변수에 대해 위약 대비 통계적으로 유의한 유효성을 보였음.

- 활동성 및 비활동성 갑상선 안병증 대상자에서 테프로투무맙은 내약성이 양호하였으며 일관된 안전성 프로파일을 보였음. 활동성 및 비활동성 갑상선 안병증 대상 임상시험에서 전반적으로 위약 대비 테프로투무맙 투여군에서 TEAE의 발생 빈도는 높았으나 중대하지 않고 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 활동성 및 비활동성 갑상선 안병증 TEAE 프로파일은 전반적으로 유사하였음.
- 테프로투무맙의 특별관심 이상사례는 주입관련 반응, 고혈당증, 청각장애, 새로운 염증성 장질환 발병 및 악화로 설정되었으며 보고된 특별관심이상사례는 대부분 경증 또는 중등증으로 약물 등으로 관리 가능한 수준이었음.
- 신청품목은 희귀의약품으로 신청되어 가교 면제 대상임.
- 신청품목의 안전성 및 유효성은 인정 가능할 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 붙임. 국내외 허가사항 비교 참조

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	암젠코리아유한회사	**허가일**	2026.04.30.
제품명	테페자주(테프로투무맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v3.0
주성분 및 함량	이 약 1 바이알 중, 테프로투무맙 500 mg		
효능·효과	중등도에서 중증의 갑상선안병증 성인 환자(18세 이상)의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 고혈당증	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 사용설명서 ·의료 전문가용 가이드
· 염증성 장질환 악화	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 사용설명서 ·의료 전문가용 가이드
· 주입 관련 반응	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 사용설명서 ·의료 전문가용 가이드
· 청력 장애	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 사용설명서 ·의료 전문가용 가이드
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 새로 발병한 염증성 장 질환	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 사용설명서 ·의료 전문가용 가이드
· 배태아 독성	·일반적인 의약품 감시활동	·첨부문서 ·환자용 사용설명서 ·의료 전문가용 가이드
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

* 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)