의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.03.31.	접수번호	20170019599
신청구분		희귀, 신약(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		샤이어파마코리아(유)		
제 품 명		가텍스주(테두글루타이드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		테두글루타이드		
분류번호		239(기타의 소화기관용약)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액용 동결건조 분말주사 함량 : 1바이알 중 테두글루타이드 5밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2018.08.17.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(5±3℃)보관 사용기간 : 제조일로부터 48개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		EMA : 2012.08.30.(최초허가) FDA : 2012.12.21.(최초허가)		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	박지혜, 남경탁, 최영주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 송현, 오일웅, 오호정 (기시) 박혜원, 오일웅, 오호정
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	임나영, 김영림, 최승진

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

비경구 영양에 의존하고 있는 만1세 이상의 단장 증후군 환자의 치료

○ 용법·용량

단장 증후군의 치료에 경험이 있는 보건 의료 전문가의 지도하에 치료를 시작해야 한다.

일정 기간의 장 적응 후 환자가 안정되거나 또는 비경구 영양 요구량을 더 이상 감량할 수 없다고 판단하기 전까지는 치료를 시작해서는 안 된다. 이 약 치료 시작 후, 임상 평가에 기반하여 정맥 수액 및 비경구 영양 요법의 신중한 단계별 감량을 고려할 수 있다.

피하 주사 부위는 번갈아 가며 주사하는 것이 권장되며 허벅지, 팔, 및 복부 사분면에 주사할 수 있다. 이 약을 정맥 내 또는 근육 내 투여해서는 안 된다.
투여를 잊은 경우, 같은 날 되도록 신속히 해당 용량을 투여해야 한다. 하루에 2회 용량을 투여해서는 안 된다.
비경구 영양을 중단한 환자에서 치료를 지속하는 것이 권장된다.

<u>성인</u>
이 약의 일일 권장 용량은 0.05 mg/kg이며, 1일 1회 피하 주사한다(표 1 참조).
치료 효과는 6개월 이후에 지속적으로 평가되어야 한다. 임상시험에서의 제한적인 자료에 따르면, 일부 환자들은 치료에 반응을 나타내는 데 더 오래 걸리는 것으로 나타났다 (즉, 연속성 결장(colon-in-continuity) 또는 말단 회장이 있는 환자의 경우). 12개월 후 전반적 개선이 보이지 않는 경우, 치료 지속 필요성을 평가해야 한다. 의사의 임상 평가는 개별 치료 목적 및 환자의 선호도를 고려해야 한다.

표 1

몸무게	5 mg 용량 주사용량
38-41 kg	0.20 ml

42-45 kg	0.22 ml
46-49 kg	0.24 ml
50-53 kg	0.26 ml
54-57 kg	0.28 ml
58-61 kg	0.30 ml
62-65 kg	0.32 ml
66-69 kg	0.34 ml
70-73 kg	0.36 ml
74-77 kg	0.38 ml
78-81 kg	0.40 ml
82-85 kg	0.42 ml
86-89 kg	0.44 ml
90-93 kg	0.46 ml

소아 환자

소아 및 청소년 (만1세 이상, 10 kg 이상)에서 이 약의 일일 권장 용량은 성인(0.05 mg/kg)과 동일하며, 1일 1회 투여한다. 몸무게 당 주사용량은 아래와 같다(표 2).

12주 치료 기간이 권장되며, 이 기간이 지난 후에 치료 효과를 평가해야 한다. 소아 환자에서 이용 가능한 12주 이후의 자료는 없다.

표 2

몸무게	5 mg 용량 주사용량
10-11 kg	0.05 ml
12-13 kg	0.06 ml
14-17 kg	0.08 ml
18-21 kg	0.10 ml
22-25 kg	0.12 ml
26-29 kg	0.14 ml
30-33 kg	0.16 ml
34-37 kg	0.18 ml
38-41 kg	0.20 ml
42-45 kg	0.22 ml
46-49 kg	0.24 ml
≥50 kg	“성인” 항의 표 1 참조

신장애 환자

경증 신장애가 있는 성인 또는 소아 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도 및 중증 신장애 (크레아티닌 청소율 < 50 mL/min)가 있는 성인 또는 소아 환자, 말기 신질환 환자에서는 일일 용량을 50% 감량해야 한다.

투여 방법

1회 용량의 투여에 필요한 바이알 수는 개별 환자의 체중 및 권장 용량 0.05 mg/kg/day에 기반하여 결정해야 한다.
바이알에 들어있는 분말을 녹이기 위하여 프리필드 시린지의 용매 전체를 첨가해야 한다.

바이알을 흔들면 안되지만, 손바닥 사이에서 굴리고 조심스럽게 위아래로 1회 뒤집을 수 있다. 약물이 완전히 용해되면 처방된 용량의 용액을 1mL 주사기 또는 더 작은 주사기(눈금간격이 0.02mL 또는 더 작은 것)로 취한다. 소아의 경우 0.5mL 주사기 또는 더 작은 주사기(눈금간격이 0.01mL 또는 더 작은 것)를 사용한다.

바이알 2개가 필요한 경우, 두 번째 바이알에 대하여 절차를 반복하고, 첫 번째 바이알의 용액을 담고 있는 주사기 안으로 추가 용액을 취한다. 처방 용량을 초과하는 양은 배출 및 폐기해야 한다.

용액은 피하 주사용의 가는 주사침을 이용하여 깨끗이 닦은 복부 부위에 또는 허벅지에 (복부가 불가능한 경우) 피하 주사해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 활동성 위장 악성종양 (위장관, 간담도, 췌장)
2) 지난 5년 안에 췌장을 포함한 위장관 및/또는 간담도계에 악성종양 과거력이 있는 환자
3) 이 약의 구성성분 또는 테트라사이클린의 미량잔여물질에 과민반응이 있는 경우

2. 약물이상반응
1) 성인
이 약의 위약-대조 임상시험에 참여한 109명의 성인 단장증후군 환자 및 시판후 경험에서 확인된 약물이상반응 비율이 표 1에 요약되어 있다.
정보는 MedDRA SOC에 따라 높은 빈도 순으로 표로 나타내었다. (매우 흔함: ≥ 1/10; 흔함: ≥1/100 에서 <1/10; 흔하지 않음: ≥1/1,000 에서 <1/100; 알려지지 않

음: 이용가능한 자료로부터 추정 불가능). 시판후 경험으로 부터 확인된 약물이상반응은 *이탤릭체*로 표시하였다.

표 1

발생 빈도 기관계 분류	**매우 흔함**	**흔함**	**흔하지 않음**	**알려지지 않음**
감염	기도 감염*	*인플루엔자 유사 질환*		
면역계 장애				*과민증*
대사 및 영양 장애		식욕 감소 체액 과부하		
정신 장애		불안 불면증		
신경계 장애	두통			
심장 장애		울혈성 심부전		
혈관 장애			실신	
호흡, 흉부 및 종격 장애		기침 호흡곤란		
위장관 장애	복부 팽만 복통 오심 구토	결장 폴립 결장 협착 고창 장 폐쇄 췌장관 협착 췌장염† 소장 협착	십이지장 폴립	*위 폴립*
간담도 장애		담낭염 급성 담낭염		
전신 장애 및 투여 부위 상태	주사 부위 반응‡	말초 부종		*체액 정체*
상해, 중독, 및 시술 합병증	위장 기질 합병증			

*기도감염은 다음을 포함한다.: 비인두염, 인플루엔자, 상기도 감염 및 하기도 감염
†췌장염은 다음을 포함한다.: 췌장염, *급성 췌장염* 및 만성 췌장염
‡주사 부위 반응은 다음을 포함한다.: 주사 부위 혈종, 주사 부위 홍반, 주사 부위 통증, 주사 부위 부기 및 주사 부위 출혈

2) 소아

1건의 완료된 임상시험에 37명의 소아 시험대상자 (만1-만14세)가 등록되어 12주 동안 이 약으로 치료를 받았다. 이상사례로 인해 시험을 중단한 시험대상자는 없었다. 전체적으로, 소아 및 청소년(만1-만17세)에서 이 약의 안전성 프로파일은

성인에서와 유사하였다. 다음의 이상사례들이 성인에서보다 소아 환자에서 더 빈번하게 보고되었다: 피로(매우 흔함), 배변 통증(매우 흔함), 어지러움(흔함). 그러나, 소아 및 청소년에서 안전성 데이터베이스는 한정적이다.
이 소아 환자군에 대한 장기간의 안전성 자료는 아직 이용가능하지 않다. 만1세 미만의 소아에 대한 이용가능한 자료는 없다.

3) 선택된 이상 반응에 대한 설명
면역원성
펩티드를 포함하는 의약품의 잠재적 면역원성 특성과 일관되게, 이 약의 투여는 항체 발생을 유발할 가능성이 있다. 성인 단장증후군 환자에서 수행된 2건의 시험 (6개월 무작위배정 위약-대조 시험, 이후 24개월 공개 라벨 시험)에서의 통합 자료에 근거할 때, 0.05 mg/kg 테두글루타이드를 1일 1회 피하 투여 받은 시험대상자에서 항-테두글루타이드 항체 발생 비율이 3개월시에 3% (2/60), 6개월시에 17% (13/77), 12개월시에 24% (16/67), 24개월시에 33% (11/33), 30개월시에 48% (14/29)였다. 항체 형성은 임상적으로 관련이 있는 안전성 결과, 유효성 감소, 또는 이 약 약동학 변화와 관련이 없었다.

주사 부위 반응
위약-대조 시험 CL0600-020 및 CL0600-004에서, 주사 부위 반응을 경험한 환자는 이 약 군에서 26%였고, 이에 비해 위약 군에서 5%였다. 대다수의 반응에서 중증도가 중등증이었고 약물 중단으로 이어진 경우는 없었다.

C-반응단백질 (C-reactive protein)
이 약 투여 후 첫 7일 이내에 C-반응단백질이 약 25 mg/L정도 약간 증가되는 것이 관찰되었는데, 이는 매일 주사함에 따라 지속적으로 감소하였다. 이 약 투여 24주 후, 환자들에서 C-반응단백질이 전반적으로 소폭 증가되었다(평균 1.5 mg/L 가량). 이러한 변화는 기타 실험실적 파라미터의 변화 또는 보고된 임상증상과 관련이 없었다. 이 약으로 최대 30개월까지 장기간 치료 후에도, C-반응단백질은 베이스라인 수치와 비교하여 임상적으로 연관성 있는 평균값 증가를 나타내지 않았다.

3. 일반적 주의
1) 결장직장 폴립
성인
결장직장 폴립이 임상시험 중에 확인되었다. 이 약의 치료를 시작하기 전 6개월 이내에 전체 결장에 대한 결장경 검사와 폴립 제거가 실시되어야 한다. 이 약의 투여 후 첫 2년간은 매년 추적관찰 결장경 검사(또는 이를 대신할 영상 검사)가 권장된다. 이후 결장경 검사는 최소 5년마다 권장되며, 고위험 환자에서는 필요

에 따라 더 자주 실시할 것이 권장된다. 폴립이 발견되면 현행 폴립 추적관찰 가이드라인을 따르는 것이 권장된다. 결장직장암이 진단되는 경우 이 약의 치료를 중단해야 한다.

소아 환자

이 약의 치료 시작 전에 모든 소아에서 대변 잠혈 검사를 실시해야 한다. 이후, 이 약을 투여 받는 동안 소아에서 매년 검사를 실시해야 한다.

이 약의 치료를 시작하기 전에, 만12세 이상의 소아는 최근 1년 이내에 결장경 검사/S자 결장경 검사를 받지 않은 경우 이를 받아야 한다.

대변에 설명할 수 없는 혈액이 있는 만12세 미만의 소아에 대해서도 이 검사를 해야 한다. 모든 소아에서 1년 치료 후에, 그리고 이후 이 약 치료 지속 시 적어도 5년마다 결장경 검사를 실시할 것이 권장된다.

2) 간담관을 포함한 위장 신생물

약리학적 활성 및 동물 실험 결과에 비추어 볼 때, 이 약은 소장 및 간담관에서 신생물을 포함한 과형성 변화를 유발할 가능성이 있다.

소장 및 간담도 신생물에 대하여 환자를 임상적으로 모니터링 해야 한다. 양성 신생물이 발견되는 경우, 이를 제거해야 한다. 활동성 위장관 악성종양 (위장관, 간담도, 췌장)이 있는 환자에서는 이 약의 치료를 중단해야 한다. 활동성 비-위장관 악성종양이 있거나 악성종양 위험이 증가한 환자에서는 위해성-유익성을 고려하여 이 약 지속 여부에 대한 임상적 결정을 내려야 한다.

3) 담낭 및 담관 질환

담낭염, 담관염, 및 담석증이 임상시험에서 보고되었다. 담낭/담관 질환의 발현 또는 악화를 확인하기 위하여 환자들은 이 약을 시작하기 전 및 투여 받는 도중 빌리루빈 및 알칼리성 인산분해효소에 대한 실험실 평가를 받아야 한다. 임상적으로 의미있는 변화가 관찰된 경우, 담낭 및/또는 담관 영상검사를 비롯한 추가적 평가가 권장되며 이 약의 지속적인 치료의 필요성이 재평가되어야 한다.

4) 췌장 질환

만성 및 급성 췌장염, 췌장관 협착, 췌장 감염, 그리고 혈액 아밀라아제 및 리파아제 증가와 같은 췌장 이상사례가 임상시험에서 보고되었다.

췌장 질환의 발현 또는 악화를 확인하기 위하여 환자들은 이 약을 시작하기 전 및 투여 받는 도중 리파아제 및 아밀라아제에 대한 실험실 평가를 받아야 한다. 임상적으로 의미있는 변화가 관찰된 경우, 췌장 영상검사와 같은 추가적 평가가 권장되며 이 약의 지속적인 치료의 필요성을 재평가하여야 한다.

5) 장 폐쇄

장 폐쇄가 임상시험에서 보고되었다. 장 또는 기질(stomal) 폐쇄가 발생한 환자는 임상적으로 관리되는 동안 이 약을 일시적으로 중단해야 한다. 폐쇄 증상이 해소되었을 때, 임상적으로 바람직한 경우 이 약을 다시 시작할 수 있다.

6) 체액 과부하

체액 과부하가 임상시험에서 관찰되었다. 체액 과부하 이상사례는 치료 첫 4주 중에 가장 빈번히 발생하였고 시간에 따라 감소하였다.

환자로 하여금 갑작스러운 체중 증가, 발목 붓기, 및/또는 호흡곤란을 경험하는 경우 의사에게 연락하도록 권고해야 한다. 체액 흡수 증가로 인하여 울혈성 심부전의 위험이 증가할 수 있으므로, 심혈관 질환 (심장 기능부전 및 고혈압 등) 과거력이 있는 환자는 특히 치료 초기에 체액 과부하와 관련하여 모니터링해야 한다. 일반적으로, 체액 과부하는 올바르고 시기 적절한 평가 및 비경구 영양 요구량 조절을 통해 예방할 수 있다. 이러한 평가는 치료 첫 달에 더욱 빈번히 실시해야 하며, 이후 면밀한 모니터링을 실시해야 한다.

울혈성 심부전이 임상시험에서 관찰되었다. 심혈관 질환이 유의하게 악화되는 경우, 이 약의 지속적인 치료의 필요성을 재평가하여야 한다.

7) 병용 약물

적정이 필요하거나 치료 지수가 좁은 경구용 의약품을 병용 투여 받는 환자는 흡수 증가 가능성이 있으므로 면밀히 모니터링해야 하며, 이 약 치료 도중 이들 약물의 용량 조절이 필요할 수 있다. 흡수를 증가시킬 가능성이 있는 이와 같은 약물의 예로는 벤조다이아제핀, 오피오이드, 디곡신, 항고혈압제들이 있으나 이에 국한되지 않는다.

8) 약물 상호작용

이 약의 약력학적 효과에 근거할 때, 병용 경구 약물의 흡수가 증가할 가능성이 있다. 병용 약물이 적정을 필요로 하거나 치료 지수가 좁은 경우 이를 고려해야 한다. 임상 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 생체 내 환경과 시험관 내 시험의 관련성이 알려져 있지 않지만, 시험관 내 시험에 비추어 볼 때, 사이토크롬 P450 효소계의 저해 또는 유도가 관찰되지 않았다.

9) 치료 중단

이 약의 치료 중단 시 체액 및 전해질 불균형으로 인해 탈수가 발생할 가능성이 있다. 따라서, 환자의 체액 및 전해질 상태를 주의 깊게 모니터링해야 한다.

4. 상호작용

임상 약물간 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 시험관 내 시험에 의하면, 이 약은 사이토크롬 P450 약물 대사 효소를 저해하지 않는다. 이 약의 약력학적 효과를 미루어 볼 때, 병용 경구 의약품의 흡수가 증가할 가능성이 있다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다. 임부 또는 태아 발생에 대한 위해성을 배제할 수 없다. 치료의 위해성/유익성을 고려하여 이 약 치료를 시작할지 또는 중단할지 결정해야 한다.

임신한 랫드 또는 임신한 토끼에 대한 동물 시험에서 배태자 발생에 대한 영향은 나타나지 않았다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 이행하는 지의 여부는 알려져 있지 않다. 신생아/영아에 대한 위해성을 배제할 수 없다. 수유 중인 영아에서 이 약으로 인해 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있고 비임상 시험에서 위장 및 간담도 신생물 발생 가능성이 관찰되었기 때문에, 수유부에서 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 치료를 중단할지 결정해야 한다.

수유 랫드에서 입수된 약동학 자료에 의하면, 25 mg/kg 단회 피하 주사 후 이 약의 유즙 분비는 최고 2.9% 농도로 측정되었다.

3) 생식능

이 약이 사람의 생식능력에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 자료에서 수태능 장애는 나타내지 않았다.

6. 소아 환자에 대한 투여

만1세 미만의 소아 환자에서 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

7. 노인 환자에 대한 투여

만65세 이상 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

임상시험에서 이 약 치료를 받은 595명의 시험대상자 중 43명이 만65세 이상이었고, 6명이 만75세 이상이었다. 단장증후군 임상시험에서, 이들 시험대상자와 젊은 시험대상자 사이에 안전성 또는 유효성에서 전체적으로 차이가 관찰되지 않았고, 기타 보고된 임상 경험에서 노인 및 젊은 환자 사이에 반응 차이가 확인되지 않았다. 그러나, 이들 환자에서 신장 또는 심장 기능 예비능이 감소할 가능성이 있으므로, 일부 고령자가 이 약에 대한 높은 민감성을 보일 가능성을 배제할 수 없다.

8. 과량 투여시의 처치
임상 개발 중에 연구된 이 약의 최고 용량은 8일간 80 mg/day였다. 예상하지 못한 전신 이상사례는 관찰되지 않았다. 과량 투여 시 의료 전문가가 환자를 주의 깊게 모니터링해야 한다.

9. 간장애
Child-Pugh grade B 시험대상자에서 수행된 시험에 근거할 때, 경증 및 중등증 간장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 간장애 환자를 대상으로 공식적으로 수행된 임상 시험은 없다.

10. 신장애
중등증 및 중증 신장애 (크레아티닌 청소율 < 50 mL/min), 및 말기 신질환 환자에서는 용량을 50% 감량한다. 경증 신장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다.

11. 적용상의 주의
이 약은 1회용으로만 사용하며 남은 약은 폐기해야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(5±3℃) 보관
사용기간 : 제조일로부터 48개월

1.3 허가조건

1. 「희귀질환관리법」 제19조제4호 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제22조제3항에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
- 재심사기간 : 2018.8.17 ~ 2029.8.16 (11년)
- 재심사신청기간 : 2029.8.17 ~ 2029.11.16

2.「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.2)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 : 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당사항 없음

1.6 사전검토 : 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2017.03.31.	2017.03.31. 2018.07.16.	2017.03.31.	2017.04.03.	2017.04.03. 2018.07.17.	-
보완요청 일자	2017.08.14.	2017.08.10.	-	-	2017.08.04.	-
보완접수 일자	2017.07.16.	-	-	-		-
최종처리 일자	2018.08.17.	2018.08.09.	2018.03.08.	-	2018.08.01.	-

1.8 기타(참고사항)

- 재심사 관련 의견 조회 : 2018.08.10. ~ 2018.08.14.
- 「생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정」 제22조제3항에 근거하여,
  '적절한 치료방법과 의약품이 개발되지 않은 질환에 사용하는 의약품'에 해당함이 명확한 경우
  별도의 **중앙약사심의위원회 개최 없이** 허가처리(의약품심사조정과와 동일방법)
- 아래의 검토결과 및 의견 반영하여 재심사 10년(희귀) + 1년(소아) = **11년 부여**
  - 희귀의약품 지정검토(접수번호 : 201060121627)
  - 유전자재조합의약품 심사부 의견(송현 주무관)

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1]

Ⅰ. 신약 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2																	3						4						5				6		7	8
		가								나									가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○
면제사유	제3호 가목 (3)가혹자료, 제6호 나목 가교자료 : 희귀의약품에 해당하므로 면제																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 비경구 영양에 의존하고 있는 성인 및 소아 단장증후군 환자의 치료를 목적으로 허가신청한 희귀의약품으로서 GLP-2 유사체인 주성분은 테두글루타이드는 의 소장 중량의 증가, 융모 높이와 crypt depth의 증가 등의 생물학적 활성을 시험관내 및 생체내 시험을 통해 확인하였음. 독성시험 결과 전반적으로 양호한 내약성을 보이며, GLP-2로 인한 신생물의 성장과 관련된 내용은 사용상의 주의사항 중 경고항에 반영되었음.
- 건강한 성인 및 단장증후군 환자 등에 대한 17건의 임상시험 자료 및 소아 임상시험자료를 제출하였음. 핵심임상시험으로서 성인 및 소아 단장증후군 환자를 대상으로 한 5건의 임상시험자료를 제출하였으며, 성인과 소아의 질병 특성상의 유사성, 이 약 투여 후 유사한 유효성 및 안전성 결과를 입증하였음.
- 신청사항 중 용법·용량에 관해, 유럽의 경우 저체중(10kg 미만) 소아 환자에게 투여가능한 1.25 mg strength와 성인 환자 대상의 5mg strength가 허가되어 있으며, 국내 허가 신청시에는 5 mg strength만 신청하고 저체중 소아에 대한 용법용량은 시뮬레이션 등을 통해 적용하고자 하였음. 그러나 환자당 투여 용량이 미량이므로, 이를 고려하여 실제 보호자 등에 의한 정확한 투여를 위하여, 회사가 제안한 10 kg 미만 투여 용량은 실제 임상 경험이나, 투여 volume 설정의 근거가 부족하여 실제 임상시험에서 적용된 내용만 인정함. 5mg strength를 이용하여 실제 투여한 1세 이상의 소아 SBS 환자에 대한 임상 경험을 기반으로 하여 10kg 이상 소아 환자에서의 regimen을 용법·용량으로 기술하였음.

[약어 및 정의]

- DPP-IV(dipeptidyl peptidase-IV) : 효소 디펩티딜 펩티다아제
- GLP-2(glucagon-like peptide-2) : 사람 글루카곤 유사 펩티드-2
- SBS(short bowel syndrome) : 단장증후군

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 피하 (subcutaneous, SC) 주사용 테두글루타이드 (Teduglutide, rDNA 기원)

: 사람 글루카곤 유사 펩티드-2 (glucagon-like peptide-2, GLP-2)의 새로운 재조합 유사체단장증후군 (Short Bowel Syndrome, SBS) 환자 치료

GLP-2는 주로 하부 위장관에서 분비되며, 체액과 영양분의 장 흡수를 향상시키는 데 이용됨.

: 테두글루타이드는 재조합 DNA 기술로 변형된 종의 대장균 (Escherichia coli)을 이용해 생산된 33개 아미노산의 GLP-2 유사체임. 테두글루타이드는 단일 사슬형 폴리펩티드로, 이황화 결합, 당화 부위, 번역후 변형을 갖지 않음.

- 분자식 및 분자량: [C164H252N44O55S]; 3752 달톤
- GLP-2의 생리학
  - 천연 GLP-2는 관강내 (luminal) 내용물에 대한 반응으로 장관 (intestinal tract)에 위치한 내분비 L-세포에 의해 분비되며, 효율적인 영양분 흡수를 촉진시킴. 주로 장 상피의 증식 및 apoptosis 조절을 통한 위장관 점막의 표면적 유지 및 회복에 관여.
  - 뿐만 아니라, GLP-2는 탄수화물, 아미노산, 및 지질 흡수 능력 향상, 솔가장자리 (brush border) 소화 효소의 활성 및 발현 증가, 그리고 6탄당 및 영양분의 수송 증가를 포함한 많은 기전을 통해 에너지의 흡수를 촉진. 또한 위 운동의 감소, 위산 분비의 억제, 점막 장벽의 기능 향상, 장내 및 문맥 혈류의 급속한 증가 등의 작용을 함.
- 테두글루타이드의 작용 기전

  테두글루타이드는 사람의 자연 발생 GLP-2의 유사체로, 이 GLP-2는 장 말단의 L-세포에서 분비되는 펩티드임. GLP-2와 유사하게, 테두글루타이드는 33개 아미노산 길이를 가지며 N-말단 두 번째

위치에 알라닌 → 글리신으로의 아미노산 치환이 있음. 자연 발생 GLP-2에 대한 단일 아미노산 치환은 디펩티딜 펩티다아제 (dipeptidyl peptidase-IV, DPP-IV)에 의한 생체내 분해에 대해 저항성을 갖게 하는데, 이는 천연 펩티드의 t1/2(7분)에 비해 연장된 평균 최종 반감기 (t1/2)[건강한 시험대상자에서 약 2시간, 및 SBS 시험대상자에서 약 1.3시간]를 야기함.

주로 소장의 말단부나 우결장의 근위부에 위치한 장 L-세포에서 음식물 섭취 후에 분비되는 펩티드인 GLP-2는 장의 잔유부 (remnant bowel)의 적응을 향상시키는 자극에 관여하는 주 요인임. GLP-2는 탄수화물, 아미노산, 및 지질 흡수 능력 향상, 솔가장자리 (brush border) 소화 효소의 활성 및 발현 증가, 그리고 포도당 수송체 2 (glucose transporter 2, GLUT2)와 나트륨 의존성 포도당 수송체 (sodium-dependent glucose transporter, SGLT-1)의 상향조절을 통한 점막의 6탄당 및 영양분의 수송 증가를 포함한 많은 기전을 통해 에너지의 흡수를 촉진함.

GLP-2의 반복 투여는 선와 세포 (crypt cell)의 증식 자극 및 장세포의 세포자멸사 (apoptosis) 감소를 통해 장 점막의 확장을 촉진함. 외인성 GLP-2의 투여는 위산 분비 및 위 배출 억제 , 장내 혈류 촉진, 장내 장벽 (barrier) 기능 증가, 그리고 영양분 및 체액 흡수 향상 등의 작용을 함.

테두글루타이드는 장내분비세포, 상피하 근섬유모세포, 그리고 점막하 및 근육층 신경총의 장신경세포 등 장의 하위군 (subpopulation)에 위치한 글루카곤 유사 펩티드-2 수용체에 결합함. 이 수용체의 활성화는 인슐린 유사 성장 인자 (insulin-like growth factor, IGF)-1, 일산화 질소 및 케라틴세포 성장 인자 (keratinocyte growth factor, KGF)를 포함한 여러 전달물질의 국소적 방출을 야기함. 테두글루타이드는 융모의 높이 및 선와 (crypt)의 깊이 증가를 통해 장의 수복 및 정상 성장을 촉진함으로써 점막의 완전성을 유지함을 보였음. 또한 테두글루타이드는 장 절제술 후의 장 적응을 가속화하고, 영양분 수송체의 활성을 증가시키며, 소장의 소화 활성과 선택적 장벽 기능을 향상시켰음.

1.2. 기원 및 개발경위

- 가텍스주는 소장의 말단부나 우결장의 근위부에 위치한 장 L-세포에서 음식물 섭취 후에 분비되는 펩티드인 GLP-2는 GLP-2의 유사체로 불충분한 흡수 능력에 의한 단장 증후군에 대한 치료제로 개발되었음.
- 다케다 제약 A/S 에 의해 2012.8.30. ‘Revestive’ 라는 상품명으로 유럽에서 희귀의약품으로 허가를 득하였고 미국에서는 2012.12.21. ‘Gattex’ 라는 상품명으로 희귀의약품 허가를 득하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **SBS(단장 증후군)**

- 불충분한 흡수 능력에 대한 질병인 단장증후군은 중증의, 장애를 초래하고, 사회적으로 정상적인 생활을 불가하게 만들며, 생명을 위협할 가능성이 있는 질환임. SBS는 수술적 절제, 선천성 결함, 또는 질병-관련 흡수 손실로부터 야기되며, 통상적으로 허용되는 정상적인 식사 시 단백질-에너지, 체액, 전해질, 또는 미량 영양소의 균형을 유지할 능력이 없는 것으로 규정됨. 심각한 영양실조는 심기능 및 신기능의 손상, 체액의 정체, 장 점막의 위축, 세포내 무기물 (아연, 마그네슘, 인)의 손실, 세포-매개성 면역 기능의 약화, 염증의 위험성 증가 및 마침내는 사망에 이르게 됨.
- 일부 환자들은 경구 섭취를 통해 이들의 체액, 전해질, 미량 원소, 비타민 또는 영양소 흡수장애를 보완하고 대사적으로 적응할 수 있지만, 이외 환자들은 체액 및 영양소의 상태를 유지하기 위해 비경구 영양소 / 정맥 수분 (PN/IV) 공급에 의존함. 이는 생명을 구할 수는 있지만 복잡하고 침습적이며, 드물지만 잠재적으로 간 질환, 주요 혈관의 응고 등과 같은 생명을 위협하는 합병증 및 장부전, 장 이식의 필요 등과 같은 중증의 사례와 관련이 있을 수 있음. 주로 지지요법 (supportive therapies) 또는 주된 이환율 (morbidity) 및 사망률 (mortality)이 동반되는 외과적 수술이 가능함. 결과적으로 SBS는 상당한 이환율, 수명 단축, 및 삶의 질 약화와 관련이 있음.
- SBS 발병률 및 유병률 추정치는 드묾. 대부분의 추정치는 SBS에 대해 가정에서 실시하는 장기 비경

구 영양 (PN)을 필요로 하는 환자에 대한 자료를 근거로 함. 미국에서 PN-의존성 SBS 성인 환자의 유병률 추정치는 약 15,000명이며, 연간 새로운 환자의 발병률은 약 2,500명이다. 유럽에서 안정된 SBS 환자의 평균 유병률은 인구 백만명당 4명보다 낮음. 일부 보고서에는 영국의 이와 같은 치료를 필요로 하는 SBS 발병률이 인구 백만명당 환자 2명인 것으로 추정하고 있음. 2004년~2006년 캐나다에서, 가정에서 실시하는 장기 PN을 받는 환자 수를 약 400명으로 추정되었음. 이러한 표본의 60%에 대한 주요 적응증은 SBS로, 이는 인구 백만명당 환자 7-8명의 유병률을 보였음.

- 테두글루타이드는 SBS의 장기 치료를 목적으로 하며, 장의 구조 및 기능을 개선하고 장기 치료 중 PN/IV의 필요성을 완화함으로써 SBS 관리에 대한 패러다임의 전환을 제시하고, SBS 집단의 일부에 대해서는 PN/IV에 비의존적이 되도록 하여 SBS에 대한 상당한 부담을 덜어줄 가능성을 가짐.

- **소아 단장 증후군**

- 현재 아동에 대해 동일한 치료 선택사항이 이용 가능하고 동일한 관련 위험이 있음. 소아 및 성인 환자 모두의 치료는 PN/IV 지지치료의 최소화 또는 중단을 가능하게 하는 적절한 장 흡수 달성에 중점을 둠. 이는 신생아기 동안 SBS가 발생하고 첫 수술적 손상으로부터 6-12 개월 이내에 빈번하게 PN/IV를 감소시키거나 중단한 영아에서 더 성공적으로 달성되는데, 그렇게 이들은 1 세까지 장관 자율성을 달성함. 최근의 자료는 환자의 최대 85 %가 1 세까지 자발적 적응을 보인다는 것을 제시함. 그러나 소아 SBS 환자의 작은 하위군은 연령이 1 세를 초과했을 때 SBS가 발생하거나 이들이 초기 영아기 동안 SBS가 발생했다 1 세까지 PN/IV에서 독립하는데 실패할 수 있음. 이러한 환자는 불충분한 흡수 능력을 지속적으로 보여주며 중심 라인을 통해 전달되는 지속적 PN/IV를 필요로 함.
- 그러므로 현재 충족되지 않는 의학적 필요의 가장 큰 영역은 자연적 적응이 상당히 둔화되었고 장 연장술을 실행할 수 없는 연령이 1 세를 초과하는 소아 SBS 환자의 경우임. 소아 환자가 자신의 손상 이후 12 개월에 걸쳐 장관 영양에서 진전을 보이지 않았을 때, 매년 약 1 %만이 장관 기능에서의 자발적 개선을 보임

- **주요 치료 방법**

- 과거에는 단장증후군 환자의 임상적 관리를 식이요법 중재, 경구 수분보충, 지사제, 분비억제제들을 통해 남은 장의 기능을 최적화하는 데에 집중하고 있음.

  현재의 단장증후군 치료 방법은 보조 치료로 간주되며 비경구 영양 공급을 가장 흔히 사용한다. 비경구 영양 공급 환자들은 카테터를 늘 착용하고 있기 때문에, 카테터 관련 감염과 패혈증의 내인적 위험 및 비경구 영양 관련 간질환의 위험이 높음. 카테터 관련 혈관 내 혈액 감염이 가장 흔한 비경구 영양 관련 급성 이환이며 발생률은 카테터 사용일 1000 일 당 감염 0.33-20.06 건임. 장기간 비경구 영양 공급을 실시한 환자에게 말기 간질환이 약 15%의 발생률로 발생하며 이환율과 사망률이 높은 것으로 보고되었음.

  비경구 영양 공급을 장기간 유지하면 담낭염과 담석 생성등 담도 합병증의 위험도 더 높다. 논문에 의하면 3 개월 이상 비경구 영양 공급을 지속한 환자의 약 4%에서 무결석 담낭염이 보고됨. 비경구 영양은 또한 비싸고, 삶의 질을 유의하게 악화시키며, 큰 경제적 부담을 지운다. 외과적 치료법도 존재함. 실행 가능하면 장 문합술을 실시하는 것이 권장됨. 장 이식수술과 함께 장 길이 연장수술과 같은 외과적 수술도 함께 도입되어 있음. 하지만 두 방법 모두 이환율과 사망률이 상당하므로 특정 환자에게만 고려되어야 함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- GLP-2 의 세포 증식 관련 작용으로 인한 결장직장 폴립, 위장 신생물 발생 등이 있으며, 이와 관련한 주기적인 결장경 검사 등을 필요로 하고 있음(허가사항 반영)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 : 희귀의약품 지정에 관한 규정 식약처 고시 2016-128호, 2016.11.29.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 테두글루타이드
- 일반명 : 테두글루타이드(Teduglutide)

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, 만니톨, 인산이수소나트륨일수화물, 인산일수소나트륨칠수화물, 수산화나트륨, 염산

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(삼투압)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 제품명, 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 포장단위, 저장방법 및 사용(유효)기간, 기준 및 시험방법, 제조원 등 품질에 관한 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존시험과 가속시험 결과를 제출함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존시험, 가속 및 가혹시험과 광안정성시험 결과를 제출함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 - 공정 밸리데이션을 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험 자료를 토대로, -20℃에서 제조일로부터 60개월의 사용기간을 인정함
- 완제의약품 - 공정 밸리데이션을 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 48개월의 사용기간을 인정함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (1일 2회)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험		CD-1 마우스 (5/성/군)	SC	단회	200mg/kg/day (=100mg/kg, 1일 2회)	Y	88614
반복투여 독성시험		CD-1 마우스 (10M/군)	SC	14일	0~10mg/kg, 1일 2회	Y	88617
		CD-1 마우스 (21/성/군)	SC	28일	0~2mg/kg /day 1일 2회	Y	88730
		CD-1 마우스 (20/성/군)	SC	90일	0~50 mg/kg/day	Y	0470MN12.001
		CD-1 마우스 (31/성/군)	SC	26주	0,2,10mg/kg/day	Y	7203-112
		SD 랫드 (10/성/군)	SC	14일	10~50mg/kg/day	Y	02-2776
		SD/Wistar/Fischer-344 랫드 (10/성/군)	SC	14일	SD 50mg/kg/day Wistar 10~50 Fischer 10~50	Y	800869
		SD 랫드 (15/성/군)	SC	13주	0~,50 mg/kg/day	Y	800069
		C.monkey 1M, 1F	SC	3일	0,50mg/kg/day	Y	88616
		C.monkey (3M/군)	SC	14일	0~20mg/kg/day	Y	88619
		C.monkey (5/성/군)	SC	28일	0~2 mg/kg/day (액상)	Y	88729
		C.monkey (6/성/군)	SC	13주	0~25mg/kg/day	Y	7203-100
		C.monkey (10/성/군)	SC	12개월	0~25 mg/kg/day	Y	1368-100
유전독성 시험	복귀돌연변이	Salmonella typhymurium E. coli	*in vitro*	-	0~5000 ug/plate	Y	88665
	염색체 이상	CHO	*in vitro*	-	0~3000 ug/plate	Y	88666
	소핵	CD-1 마우스 골수세포 (5/성/시점)	SC	-	0,177,400,800 mg/kg/day	Y	AA65WK.123. BTL
생식・발생 독성시험	seg. Ⅰ	SD 랫드 (22/성/군)	SC	수컷 : 교미 전 최소 28일, 교미 중, 및 교미 기간 종료 후 약 3주에 말단 안락사 암컷 : 교미 전 최소 14일, 교미 중, 및 수태 제7일	2,10,50 mg/kg/day	Y	98357
	seg. Ⅱ	SD 랫드 (25/군)	SC	GD6~17	2,10,50 mg/kg/day	Y	7203-117
		뉴질랜드 흰토끼	SC	GD7~20	10,50 mg/kg/day	Y	WIL-487001

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (1일 2회)	GLP 준수	study #
		(22F/군)					
	seg. III	SD 랫드 (22F/군)	SC	GD7~20	10~50 mg/kg/day	Y	XGW00008
Juvenile study		발육기 Goettingen 미니피그 (4/성/군)	SC	LD7~20	5,25 mg/kg/day	Y	51153
		발육기 Goettingen 미니피그 (6~8/성/군)	SC	LD7 시작, 90일간 +13주 회복기	1~,25 mg/kg/day	Y	66585
발암성시험		CD-1 마우스 (32,64/성/군)	SC	104주	0~12.5 mg/kg/day (1일 1회)	Y	8214171
		Wistar 랫드 50/성/군	SC	104주	0,3,10,35 mg/kg/day	Y	800070
국소내성시험		뉴질랜드 흰토끼 (6M/군)	IV bolus 정맥주위, IA	단회	25 mg/kg(정맥) 0.84 mg/kg(정맥 주위) 25 mg/kg(동맥)	Y	7203-101
		Goettingen 미니피그 (4F/군)	SC	매일(13일간) 또는 day1,5,9,13	0~50mg/mL	Y	6852-175
항원성		BALB/c 마우스 (10F/군)	Intra dermal	주1회, 3주	0.1, 1.0mg/kg	Y	0711XA27.001
		뉴질랜드 흰토끼 (3/성/군)	SC IM	day1, 4주, 6주째	0.25 mg/ml	Y	47063
용혈성		마우스, 미니피그, 원숭이, 인간 전혈	in vitro	-	0.2~20 mg/ml	Y	7203-102
기전 독성		C. moneky (6F)	SC	day1,8,15,22 (각 배치 당 1회)	10 mg/kg	N	519157

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험에서 사람 노출(AUC)대비 9.8~248.5배까지 동물에 노출하여 독성을 평가하였으며 전반적으로 좋은 내약성을 보였음.
- 마우스를 대상으로 한 단회 투여 독성시험에서는 우수한 내약성을 보였음.
  마우스(14일~26주), 랫드(14일~13주), 원숭이(3일~52주)를 대상으로 1일 2회, 피하주사한 반복투여독성시험에서 확인된 모든 변화는 경미한 수준이었음.
- 테두글루타이드의 약리학적 활성과 관련된 소장 및 대장에 대한 영향이 평가한 모든 종에서 확인되었고 이는 소장 및/또는 대장의 중량, 길이의 증가와 이들 장기에서의 점막 과형성 및/또는 비대 등이 관찰되었음. 장 내 융모 길이 및 선와(crypt) 깊이의 증가도 관찰되었음. 모든 투여군 전반적으로 이러한 현상이 관찰되었으며 용량-반응 관계를 보이지 않았음. 이는 평가한 모든 용량 군이 용량-반응 곡선의 plateu phase 이내이기 때문.
- 비표적장기인 담관, 담낭, 위, 췌장에서의 테두글루타이드의 약리학적 효과가 관찰되었으며 이는 가역적이었고 이상 임상징후나 임상 병리학 파라미터의 유의한 변화와 관련이 없었음.
- 주사 부위의 염증이 흔하게 관찰되었음.
- 독성동태분석시 테두글루타이드는 피하 주사 후 신속히 흡수되며 노출은 축적없이 용량 비례 방식으로 증가했음.
- 유전독성시험 결과 음성이었고 발암성 시험 결과 담관 선종, 공장의 선암종 증가가 관찰되었음. 담낭 선종은 양성이었고 테두글루타이드의 약리학적 활성과 관련된 것으로 생각됨. GLP-2를 이용한

신생물의 성장을 촉진할 수 있음을 보고한 문헌들이 보고되고 있어 테두글루타이드도 내인성 GLP-2와 유사한 활성을 가지고 있다고 생각됨.
사용상의 주의사항 내에 GLP-2 투여와 관련한 결장직장 폴립 및 위장신생물에 대한 내용 포함되었음

- 생식발생독성시험 결과 테두글루타이드의 NOAEL은 평가한 최고용량인 50mg/kg/day 였음. 생식능력, 초기 배발생, 정자 파라미터에 영향을 주거나 발생 독성이나 출생전후 발달에 영향을 미치지 않았음.
- 발육기 미니피그를 대상으로 90일간 투여한 시험에서 성숙한 동물(마우스, 랫드, 원숭이)에서 확인된 사항과 일치하였음.
- 토끼와 미니피그를 대상으로 한 국소내성 평가 시 토끼에서 정맥주위와 동맥내 주사시 혈종과 홍반이 관찰되었고 미니피그에서는 농도 및 투여 의존적 자극 반응이 관찰되었음.
- 마우스, 랫드, 토끼에서 노출 후 면역원성이 관찰되고 중화항체도 생성되었으나 전신노출이나 약리학적 활성에 대한 영향은 없었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험 중 GLP-2 유사체로서의 시험관 및 생체 내에서 이 약의 작용기전 확인
  - 장관 내피세포 증식 및 장샘과 융모 높이 증가, 점막 중량 증가, 장 흡수 표면적 증가
  - 동물에서의 소장 중량 증가, 장샘과 장샘 깊이 증가 등. 질환 모델에서의 이 약의 생물학적 활성 확인
- 안전성 약리 평가 결과 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계에 대한 위해성 확인하지 못했음.

5.2. 효력시험

시험종류
1차 약력학
소장 표피세포에서 GLP-2와 테두글루타이드의 증식 효과
테두글루타이드의 결장 수축 억제 평가
개 위장관의 운동성에 대한 테두글루타이드의 효과
마우스에서 테두글루타이드의 약력학 시험
GLP-2와 유사체의 기전 시험
암컷 랫드에 14일간 지속적으로 테두글루타이드 정맥주입 또는 피하 주사 시 약리학 비교 평가
암컷 랫드에게 14일간 연속적으로 피하 주입 또는 피사 주사 시 위장관에 대한 활성 비교
페렛에서 테두글루타이드의 소장성장촉진효과 평가
비글견에서 테두글루타이드의 장친화적 효과 평가
CD-1 마우스에서 내피세포에 대한 GLP-2와 테두글루타이드의 직접적인 효과 평가
랫드에서 장친화성 및 D-xylose 흡수에 대한 테두글루타이드 효과
비글견에 14일간 피하 주사 시 테두글루타이드의 약리학 평가

사이노몰구스 원숭이에서 테두글루타이드의 14일간 피하 주사 시 약리학 평가
랫드에서 경정맥 영양요법(TPN) 유도의 형성저하증에 대한 GLP-2와 테두글루타이드의 예방 효과
랫드에서 경정맥 영양요법(TPN) 유도의 형성저하증에 대한 테두글루타이드의 용량반응 시험
TPN 유도 형성 저하증에 대한 GLP-2와 테두글루타이드의 회복 효과
종양 랫드에서 TPN 유도 형성 저하증에 대한 GLP-2와 테두글루타이드의 예방 효과
랫드의 대량 소장 절제 후 적응 및 회복에 대한 테두글루타이드 효과
단장증후군을 가진 신생돈에서의 소장 및 대장 적응에 대한 테두글루타이드 효과
장 절제 돼지에서 장관 기능 및 형태에 대한 테두글루타이드의 효과 평가
돼지 GLP2 수용체 transfection 시킨 CHO 세포의 확립 및, 기능, 결합 활성 결정
랫드에서 NSAID 유도 장관 손상에 대한 테두글루타이드의 효과
TNBS(Trinitrobenzene sulfonic acid: 대장염 유발) 유도 회장염 기니아 픽 모델에서 장관 투과성에 대한 테두글루타이드의 효과
IL-10 결핍 마우스에서 테두글루타이드의 장관 투과성 감소 및 소장대장염 개선 효과 평가
랫드에서 방사선 조사로 유도된 장관 손상에 대한 테두글루타이드의 효과
소장 내피세포에 방사선 조사 후 테두글루타이드의 영향
2차 약력학
GPCR(G-protein coupled receptor)에 대한 테두글루타이드의 교차반응성 스크리닝
랫드 성장 및 신체 조성에 대한 테두글루타이드의 영향

- GLP-2는 장관 내피세포의 증식을 유도하고, crypt(장샘)과 융모의 높이를 증가시키고, 점막 중량 및 장의 흡수 표면적을 증가시키는 것으로 알려져 있음. 테두글루타이드 또한 GLP-2 유사체로서 유사한 생물학적 활성을 보임.
- 설치류(마우스, 랫드)와 비설치류(페럿, 기니픽, 개, 돼지, 원숭이)를 대상으로 하여 GLP-2 유사체인 테두글루타이드의 생물학적 활성(소장 중량의 증가, 융모 높이와 crypt depth의 증가)을 공통적으로 확인하였음. 대장 중량 및 장길이에 대한 효과는 시험계에 따라 다양하였음.
  - 마우스에서 테두글루타이드를 14일간 1일 1회 또는 1일 2회 피하 투여했을 때 EC50 각각 0.065mg/kg, 0.05mg/kg으로 용량간 유의한 차이 없었고 시간에 따른 소장 성장 촉진 효과를 입증하였음. 랫드에게 14일간 피하로 연속 주입 투여한 테두글루타이드는 0.5, 2.0, 또는 10 mg/kg/day 용량에서 소장 중량 및 길이의 증가 및 대장 중량 증가를 유도하였음. 비설치류인 페렛에서도 0.1 또는 0.5mg/kg을 10일간 또는 20일간 1일 2회 피하 투여 시 intestinotrophy 효과를 보였음. 비글견에서도 0.3 또는 1.0 mg/kg/day 1일 1회, 10일간 SC 투여시 소장 중량을 증가시켰음.
- 경정맥 영양요법(TPN) 유도 장 저형성증 랫드 모델에서 테두글루티드 정맥 투여는 TPN만 받은 군에 비해 소장 중량, 단백질 함량, 융모 높이 등을 증가시켰음.
- 장 절제술을 실시한 랫드, 돼지에서 테드글루타이드는 장의 crypt, 융모 높이를 증가시키는 등 구

조적, 기능성 개선을 보였음.

- 테두글루타이드 세로토닌, 도파민, α1-아드레날린 및 무스카린성 수용체를 포함하는 대표적 GPCR과의 유의한 상호작용을 나타내지 않았음.

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 랫드에서 테두글루타이드의 신경약리학적 프로파일 (GLP)
  - 단회 SC. 테두글루타이드는 모든 평가 용량에서 뚜렷한 신경약리학적 또는 독성학적 징후를 유발하지 않았음
- 포유류 세포에서 hERG channel에 대한 테두글루타이드의 영향(GLP)
  - 대조군에 비해 테두글루티드는 유사한 hERG 억제 보임.
- 인간 배아 신장세포에 발현된 hERG channel에 대한 테두글루타이드의 영향(GLP)
  - 대조군에 비해 테두글루티드는 유사한 hERG 억제 보임.
- 개 심장의 Purkinje fibers에서 테두글루타이드의 심장 활동 전위에 대한 영향 평가
  - 적출한 개의 푸르킨예 섬유에서 심장 활동 전위 평가한 결과 모든 평가 농도에서 통계적으로 유의한 활동 전위 변화 유발하지 않았음. 활동전위의 유지시간 또는 추가적 활동 전위 파라미터에 영향 미치지 않았음.
- 테두글루타이드 정맥 투여 후 심혈관계 및 호흡기계에 대한 영향 평가
  - 비글견에 테두글루타이드 IV 투여한 결과 저용량의 테두글루타이드는 시적인 심박수 증가, 최대 심실 수축력 증가가 관찰되었으며 이는 대퇴 동맥 혈류의 일시적 감소와 관련된 것임. 분당 호흡량과 호흡수도 저용량군에서 증가했으나, 중간용량 및 고용량에서는 그러한 효과가 관찰되지 않아 용량 관련성은 없음.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수

- 마우스, 랫드, 토끼, 미니 돼지, 원숭이에서 테두글루타이드 단회 IV, SC 및 반복 SC 투여를 통해 약동학 및 독성동태를 평가

- 마우스 단회 IV, SC 투여 후 약동학 평가
  - 정맥 투여 후 테두글루타이드의 혈장 농도는 급격히 감소. 반감기는 성별간 유사
  - 피하투여 후 전신 순환으로 신속 흡수 및 (Tmax 0.33 시간) 소실. 절대생체이용률 평균 81%로 성별 또는 용량군에 따른 뚜렷한 차이 없었음.

- 랫드에서 단회 IV, SC 투여 후 약동학 평가
  - 정맥투여 후 전신노출(AUC)은 용량 의존적으로 증가했고 반감기는 32~40분으로 1~10 mg/kg 용량군간 유사
  - 피하투여 후 1 mg/kg SC 투여시 수컷 Cmax 0.66 ug/ml(0.7 시간), 암컷은 수컷과 유사한 약동학 결과. 절대생체이용률은 84%.

- 토끼에서 단회 IV, SC 투여 후 약동학 평가
  - 정맥 투여 후 혈장 테두글루타이드 농도가 급격히 감소하여 8~24시간 내에 기저 수준에 도달. 피하 투여 후 Tmax 0.5~1시간. 피하 투여 후 반감기 0.9~1.7시간. 전반적으로 Cmax, T1/2, AUC에 대해 뚜렷한 성별간 차이 없었음. AUC는 대체적으로 용량 비례했으나, Cmax는 용량 비례 정도보다 증가가 적었음.
  - 피하투여의 생체이용률 80~99%.

- 미니 돼지 단회 또는 반복 IV, SC 투여 후 약동학 평가
  - 발육기의 미니픽에 1일 2회 또는 단회 투여
  - 단회 피하 투여 후 테두글루타이드 Tmax 0.83~1.63시간, 반감기 0.8~2.0 시간으로 급격히 감소

AUC는 투여 경로 모두에서 대체로 용량 비례, 약동학 파라미터에 성별간 차이 없었음.
- 피하투여의 생체이용율 75~81%
- 다회 IV 또는 SC 투여 후 약동학은 단회 투여 약동학과 유사. AUC, Cmax 는 대체로 용량 비례하였으며, 이는 반복 투여 후 축적 없음을 의미

• 원숭이에서 단회 IV, SC 투여 후 약동학 평가
- 정맥 투여 후 AUC는 용량 비례정도보다 약간 낮았고 약동학 파라미터간 성별 차이 없었음
- 피하 투여 후 AUC는 대체로 용량 비례, Cmax는 용량 비례 보다 약간 더 낮았음. 생체이용률은 81%.

• 마우스 14일, 1개월, 90일, 26주, 104주 반복투여 독성동태 평가
- 14일, 28일, 90일, 6개월 등 모든 시험에서 테두글루타이드는 신속히 흡수되어 Cmax는 1시간 내에 도달. 용량 수준과 혈장 노출 사이에 관련성이 높았고 대체로 용량 비례. 단회 및 다회 투여 후 모든 반감기 값은 0.3~0.8 시간이었음. 다회 투여 후 축적 없었음.

• 랫드 14일, 13주, 104주 반복투여 독성동태 평가
- 랫드에 대한 1일 2회 반복투여후 독성동태를 평가한 결과, 테두글루타이드는 신속하게 흡수되고 피하 투여 후 1시간 미만 이내 Cmax 도달. 마우스 결과와 유사하게 용량과 혈장 노출(AUC) 간 관련성이 높았고 용량에 대체적으로 비례하는 노출 보임. 랫드 계통간 유의한 차이 없었음. 반감기는 단회, 반복 투여 후 모두 약 1시간. 다회 투여 시 명백한 혈장 내 약물 축적은 없었음. 13주 반복투여 독성시험에서 항약물항체는 관찰되지 않았음.

• 토끼에서 1회/일 (GD7~GD20) 피하 투여 후 독성동태 평가
- 수태한 토끼에서 테두글루타이드는 신속하게 흡수 및 전신 순환에서의 소실을 보였음. Tmax 0.5~1.5 시간으로 용량 수준 또는 치료 기간과 무관하였음. 약물의 노출은 전반적으로 2~50 mg/kg/day 범위에서 용량 비례적으로 증가. 최고 용량 50 mg/kg/day 반복투여 시 노출 증가 보이지 않았음.

• 미니돼지 14일 14일, 90일 반복 피하투여 독성동태 평가
- 테두글루타이드는 신속하게 흡수되어 피하 투여 후 0.3~2시간에 최대 농도 도달. AUC는 거의 용량 비례. 반감기는 최저 용량 0.5시간, 최고 용량 거의 3시간. 반복 투여 후 약물의 명백한 축적은 없었음.

• 원숭이에서 14일, 28일, 13주, 12개월 반복 피하투여 독성동태 평가
- C.monkey에 대한 반복투여 독성시험에서 다른 종과 유사하게 테두글루타이드는 신속하게 흡수되었음. Tmax는 모든 용량 수준에서 2시간 이내 도달. 용량과 약물 노출 간 관련성 있었고 Cmax, AUC 값은 용량에 비례하거나 약간 낮았음. 반복 투여 시 약물이 축적되지 않았음.

5.4.2. 분포
• 랫드 계통별 단회 SC 투여 후 조직분포 평가
- 두 가지 계통간 조직분포의 유의한 차이 없었음. 랫드 투여 후 방사능은 대부분의 조직으로 광범위하게 분포되어, Tmax 4시간.
• 마우스, 랫드, 토끼, 미니 돼지, 원숭이, 인간 조직 내에서의 단백 결합, 혈장 구획 평가
• 수태한 랫드 및 토끼에서 단회 SC 투여 후 GD6~GD18 반복투여 독성동태(유즙으로 분비, 태반 통과 시험
- 피하 투여 후 랫드 및 토끼 어미에 비해 태자 약물 농도는 매우 낮아, 테두글루타이드의 토끼 태반 이행 및 랫드 유즙으로의 배설은 매우 낮음.
• 랫드에서 단회 SC 투여 후 뇌척수액 및 혈장의 약동학 평가 결과, 랫드 뇌척수액의 테두글루타이드 혈장 Cmax의 5%를 초과하지 않았음.

5.4.3. 대사 및 배설
• 인간 간세포와 테두글루타이드 배양, 분석한 결과, 테두글루타이드의 대사물은 관찰되지 않았으며 이는 이 약물이 인간 간세포에서 안정함을 의미

- SD 랫드 단회 투여 후 혈장과 소변의 방사능 프로파일 분석 결과 테두글루타이드 모 펩타이드에서 radiolabeled glycine으로 빨리 분해됨. 투여 후 168시간에 약물-유래 방사능 잔류.

5.4.4. 기타(약물 상호작용)

- CYP 억제 및 유도에 대한 테두글루타이드의 영향을 평가한 결과, 시험관 내 시험에 비추어 볼 때, 사이토크롬 P450 효소계의 저해 또는 유도가 관찰되지 않았음
- 테두글루타이드에서 디곡신 유출에 대한 억제가 관찰되지 않았음
- 테두글루타이드가 BCRP, OATP1B1, OATP1B3(아토르바스타틴), OAT1(PAH), OAT3(푸로세마이드), OCT2(MPP+), MATE1(메트포르민) 및 MATE2K(메트포르민)의 기질 및/또는 억제제로 작용할 가능성을 평가. 테두글루타이드는 치료 Cmax보다 높은 시험 농도에서 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2K 또는 BCRP를 억제하지 않았음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- CD-1 마우스, SD 랫드, Wistar 랫드, 뉴질랜드 흰토끼, 미니픽, C. 원숭이에 대해 피하 또는 정맥 단회, 반복 투여 후 약동학 평가하였음. 설치류 및 비설치류에서 단회 투여 약동학 평가 결과 테두글루타이드 피하 투여는 Tmax가 대체로 1시간으로 신속한 흡수와 전신 순환을 나타냈으며 0.36~1시간의 반감기를 가지고 급격히 소실되었음.
- 노출(Cmax, AUC)은 용량 비례 또는 용량 비례 방식보다 약간 더 낮게 증가되었고 피하 투여의 생체이용률은 모든 종에서 75%를 초과하였음. 테두글루타이드의 흡수와 관련하여 뚜렷한 성별간, 종, 계통 차이는 없었음. 반복 투여 후 축적이 없었음.
- 독성동태 프로파일은 발육기 동물과 성숙한 동물 사이에 유사하였음.
- 테두글루타이드의 유즙으로의 분포, 태반 통과는 제한적이었고, 척수액에서의 약물 농도 평가 결과 테두글루타이드는 미량이 혈액-뇌 장벽을 통과함.
- 테두글루타이드는 신장을 통해 주요 제거되며 주요 CYP450 효소 및 약물 수송체의 기질이나 억제제로 작용하지 않음을 확인

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- **성인에 대한 임상 17건 완료(1건은 14명에 대한 장기간 연장 시험)**

  - 건강한 자원자를 대상으로 한 임상시험 7건
    건강한 사람 및 중등도의 간손상, 신장 손상 환자 대상 2건
    SB 환자 대상 6건
    크론병 환자 대상 2건

- **소아에 대한 임상시험 및 PK 모델링 각 1건 수행하여 3상 시험 완료**

  - (완료)TED-C13-003

6.2. 생물약제학 시험

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	결과
1	CL0600-006	생체이용율 평가	무작위배정, 2-way, 교차,	18~45세 건강한 남녀	0.12 mg/kg (n=14)	단회SC IV 주입	• 생체이용률 87%(±14%) • 안전성 AE, 임상화학, 혈액학, 뇨분석, 활력징후, 12-ECG, 신체 검사 결과 0.12mg/kg IV, SC 투여는 안전하고 좋은 내약성 보였음
1	CL0600-015	투여부위별 비교 생체이용율 평가	무작위배정, 3-way, 공개 라벨		10mg SC (복부 vs. 허벅지, 팔) (n=18)	단회 x3 (각 기간은 3일씩)	• 펩티드는 주사부위별로 생체이용률에 차이가 있어 주사부위의 적절성 연구 - 테두글루타이드의 혈장 농도 -시간 프로파일은 세 주사부위에서 유사했음. - 복부와 비교 시 허벅지, 팔의 생체이용률 : 89%, 92%

6.3. 임상약리시험

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	결과
1상	1621/13	안전성, 내약성, 약동학, 용량 증가 단회 피하투여	단일 눈가림, 위약 대조	건강한 18-45세 남성	위약(n=8) 2.5mg(n=6) 5 mg(n=6) 7 mg(n=6) 10 mg(n=6)	단회 SC	• 약동학 - 테두글루타드의 흡수는 빠르고 용량의존적이었음(AUC0-∞, AUC0-tz, Cmax) • 안전성 - 2.5~10mg 범위에서 좋은 내약성 보였음.
1상	CL0600-022	다회 투여 내약성, 약동학 평가	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조		위약(n=24) 20mg(20mg/mL) 20mg(50mg/mL) 25mg(50mg/mL)) 10mg(50mg/mL) 15mg(50mg/mL) 30mg(50mg/mL) 50mg(50mg/mL) 80mg(50mg/mL) (n=9/군)	8일간 SC(복부)	• 약동학 5 및 20 mg 테두글루타이드 군 Tmax 각각 4.16 및 5.09시간 t½ : 각각 1.81 및 1.87시간 50mg/ml 제형은 혈장 농도-시간 프로파일에서 선형 스케일 보여줌. 반복투여에 따른 축적은 없었음. • 안전성 - 좋은 내약성 보임. 20mg/ml에 비해 50mg/ml 제형은 주사부위 AE 감소.
1상	C09-001	심장재분극 및 전도에 대한 영향 평가	무작위배정, 4-period, 위약 및 활성약 대조,	18~45세 건강한 남녀 (n=72)	테두글루타이드 5,20mg 양성대조군 moxifloxacin 400 mg, 경구 위약	SC 1일1회 (복부) 각 period day1에 단회 투여 moxifloxacin (경구)	* 임상 용량 0.05mg/kg, 100kg 가정 시 20mg은 임상 용량의 4배 이상 용량 • 약동학 5 및 20 mg 테두글루타이드 군 Tmax 각각 4.16 및 5.09시간 t½ : 각각 1.81 및 1.87시간 테두글루타이드 10mg/mL 제형은 건강한 시험대상자에서 5~20mg 범위에서 용량 비례성 보임. • 안전성 테두글루타이드가 심장 재분극 (QTcF 간격)에 미치는 영향은 위약과 유사했던 반면, 양성 대조인 목시플록사신은 예상대로 QTcF 연장을 보였다. 추가로, 다른 심혈관 파라미터에 대하여 투여 효과가 관찰되지 않았음.
1상	C10-003	아세트아미노펜 흡수 동태를 통해 측정한 위 배출에 대한 테두글루타	무작위배정 이중눈가림 위약대조 반복투여,	18-45세 건강한 남녀 (n=36)	10일간 테두글루타이드 4.0mg SC(n=23) 위약(n=13)	SC 1일1회 (복부) 10일간	• 약동학 연속 10일간 4 mg SC 투여 후 테두글루타이드의 PK 프로파일)은 Tmax및 t½값이 각각 3.78 및 1.72시간으로, 시험 C09-001에

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	결과
		이드의 영향	평행군				서 확인된 값과 일치. 건강한 자원에서 위 배출에 대한 유의한 효과는 없었음. 인슐린, 글루카곤, 혈당에 대한 테두글루타이드의 영향 평가시 식전 또는 식후 인슐린 노출 파라미터의 임상적으로 유의한 변화 없었음.
1상	TED-C10-004	식사후 담낭 운동성 및 담관 내강 직경에 대한 영향 평가	무작위배정 이중눈가림 반복투여 위약대조 평행군 단일기관	18-45세 건강한 남녀 (n=60)	5일간 테두글루타이드 4.0mg SC(n=29) 위약(n=31)	SC 1일1회 (복부) 5일	• 약력학 5일째 식사후 담낭의 최대 배출능 평가 (자극 전 담낭 vol. - 자극 후 최소 vol) - 담낭 최대 배출능은 위약군에 비해 유의하게 낮아졌음. 테두글루타이드 투여는 담낭 운동성을 저하시킴. • 약동학 - 기하 평균 Cmax, AUC0-tlast 66.2ng/ml, 227ng・h/ml. 반감기 2.02h. • 안전성 - 위약군과 테두글루타이드 군의 AE 프로파일은 유하샜으나, 위장관 특이적 사례가 테두글루타이드 군에서 약간 높았음.
1상	CL0600-017	중등도 간손상 환자에서 테두글루타이드의 약동학	무작위배정, 공개라벨,	건강인 (n=12) 간손상 환자 (n=12)	20mg(20mg/ml)	SC 1일1회 (복부) 단회	• 약동학 - 20 mg의 테두글루타이드를 단회 피하 투여 후 중등증의 간장애가 있는 시험대상자는 대응되는 건강한 대조 시험대상자와 비교했을 때 더 낮은 테두글루타이드 Cmax 및 AUC (10~15%)를 보였음 • 안전성 - 남녀 시험대상자 모두에서 좋은 내약성 보였음.
1상	CL0600-018	정상 신기능 가진 시험대상자에 비해 신손상이 있는 환자에서 테두글루타이드의 약동학	약동학 평가	중등도에서 중증 신장손상, 말기 신장질환 (n=18) 건강인 (n=18)	10mg(10mg/ml)	SC 1일1회 (복부) 단회	• 약동학 - 건강한 시험대상자에서 연령의 영향 없었음. - 건강한 시험대상자와 비교했을 때 ESRD 시험대상자에 대한 테두글루타이드 노출이 2.1 (Cmax) 및 2.6 (AUC0-inf)의 계수로 증가 • 안전성 - 중등도, 중증의 신손상 또는 말기신장질환 환자에서 테두글루타이드는 좋은 내약성 보였음. 사망, SAE 없었고, AE로 인한 탈락 없었음.

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험 No.	디자인	대상환자	투여용량	투여방법 투여기간	결과
2	ALX-0600-92001	공개라벨, 다기관, 용량범위 예비2상 안전성, 내약성,	단장 증후군 (n=17)	0.03,0.10,0.15 mg/kg (n=3,10,4) 5명은 1일 2회 투여 0.10,0.15 mg/kg/day	SC(복부), 1일 1회 또는 1일 2회 21일간	테두글루타이드는 결장의 존재여부와는 상관없이 수액 및 에너지 흡수 증가 등 유효성을 보였음.

		21일, 용량 증량 다회 투여				
3	CL0600-020	정맥영양요법(PS) 의존적인 SBS 환자에서 테두글루타이드의 유효성 및 안전성 평가	단장 증후군 (n=85)	위약(n=42) 0.05 mg/kg/day(n=43)	SC(복부 또는 허벅지), 1일 1회 24주	베이스라인 대비 주당정맥영양요법 부피 20% 이상 감소로 정의되는 반응자의 비율은 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 높았음:: 27/43명(62.8%) vs. 13/43명 (30.2%), p=0.002
3	CL0600-021	CL0600-020 완료 환자의 장기, 공개라벨시험	단장 증후군 (n=88)	0.05 mg/kg/day	SC(복부 또는 허벅지), 1일 1회 24개월까지	테두글루타이드 투여한 모든 군에서 정맥영양요법 부피와 주당 정맥영양요법 중단 일 수, 완전 중단이 증가하였음. CL0600-020 시험부터 테두들루타이드를 지속투여한 군에서 가장 유의한 감소를 보였음.
3	TED-C11-001	PS 의존적 SBS 환자에 대한 테두글루타이드의 1년, 공개라벨 시험	단장 증후군 (n=14)	0.05 mg/kg/day	SC(복부 또는 허벅지 또는 팔), 1일 1회 1년까지	CL0600-021 시험 완료한 환자 대상으로 1년 추가 투여한 결과, 테두글루타이드의 임상적 유익성(PN/I.V 부피의 감소, 주당 추가 영양요법 일수, 정맥영양요법 중단 달성 등)은 지속되었음.
3	CL0600-004	PS 의존적 SBS환자에 대한 테두글루타이드의 유효성 및 안전성 평가, 위약 대조 시험	단장 증후군 (n=85)	0.05, 0.10 mg/kg/day (n=35,32,16)	SC(복부 또는 허벅지), 1일 1회 24주	24주째 시험 종료시 정맥영양요법의 부피 20% 이상 감소 정도로 정의되는 반응 및 반응기간을 1차 유효성 평가변수로 평가한 결과, 0.01mg/kg/day군은 위약 대비 유의성을 보이지 않았으나, 0.05mg/kg/day 군이 위약 대비 유의한 결과를 보였음 :0.05mg/kg/day 군의 분석을 실시한 결과, 위약 대비 유의하게 높은 반응 점수 보였음(p=0.007)
3	CL0600-005	CL0600-004 시험 확장 시험: 장기 안전성 및 유효성 평가	단장 증후군 (n=65)	0.05 or 0.10 mg/kg/day(n=31,34)	SC(복부 또는 허벅지), 1일 1회 28주	1년간 활성약 투여군에서 28주째 PN 20% 이상 감소 달성 환자의 수는 0.05mg/kg/day 군이 17/25명(68.0%), 0.10mg/kg/day 군은 14/27명(51.9%)으로 더 높았음.
3	TED-C13-003	소아 단장 증후군 환자에서 표준요법 대시 테두글루타이드의 약동학 프로파일, 안전성, 내약성 및 약력학 효과평가, 공개라벨	1-17세 소아 단장증후군 표준요법(n=5)	0.0125mg/kg/day(n=8) 0.025mg/kg/day(n=14) 0.05mg/kg/day(n=15)	SC(복부, 허벅지 또는 팔) 12주	표준 치료 및 0.0125 mg/kg/day 용량과 비교하였을 때 0.025 및 0.05 mg/kg/day 용량에서 테두글루타이드에 대한 분명한 용량-의존적 효과가 관찰되었고, 가장 임상적으로 유의한 변화는 0.05 mg/kg/day 코호트에서 관찰되었음(PN 부피 감소, 완전 중단 환자 수 등).
크론병						
2	CL0600-008	중등도의 활성 크론병 환자에서 테두글루타이ㄷ의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 위약 대조 예비2상시험	크론병 (n=100)	위약(n=24) 0.05,0.10,0.20 mg/kg/day(n=26,25,25)	SC(복부 또는 허벅지) 1일 1회 8주	반응(CDAI 점수 <150 또는 베이스라인 CDAI 점수에서 100점 이상 감소로 정의) 임상관해(CDAI 점수<150), 감소(베이스라인 CDAI 점수에서 100점 이상 감소)로 평가하였을 때 테두글루타이드 투여군 간반응률은 전반적으로 유사. 0.20mg/kg/day 군은 임상 관해 비율이 위약군보다 증가했으나 통계적 유의성은 보이지 못함.
2	CL0600-009	CL0600-008 시험 완료 환자들에서 공개라벨 확장 시험	크론병 (n=67)	0.10mg/kg/day	SC(복부 또는 허벅지) 1일 1회 12주	1차 평가변수인 12주째 관해(CDAI점수 <150) 평가 결과, 임상 관해율은 21.1(PBO/0.10)~43.8%(0.05/0.10mg/kg/day) 였음. 테두글루타이드의 내약성은 전반적으로 좋았음.

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- CL0600-020

정맥영양요법(PN) 의존적인 성인 단장증후군 환자 68명에서 위약 대비 테두글루타이드 0.05mg/kg/day

의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주 시험 결과 베이스라인 대비 주당정맥영양요법 부피 20% 이상 감소로 정의되는 반응자(20주째 반응을 보인 후 24주째까지 유지한 환자)의 비율은 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 높았음: 27/43명(62.8%) vs. 13/43명(30.2%), p=0.002

- CL0600-021

CL0600-020 완료 시험대상자 또는 무작위배정되었으나 약물 투여 못한 시험대상자 총88명에게 추가적으로 테두글루타이드 0.05 mg/kg/day를 피하로 24주 투여한 후 장기 안전성 및 유효성을 평가한 결과, 테두글루타이드 투여한 모든 군에서 정맥영양요법 부피와 주당 정맥영양요법 중단일 수, 완전 중단이 증가하였음. CL0600-020 시험부터 테두들루타이드를 지속투여한 군에서 가장 유의한 감소를 보였음. 장기 투여에 따른 새로운 안전성 문제도 발견되지 않았음.

- CL0600-004)

정맥영양요법 의존적인 성인 단장증후군 환자 84명에서 위약 대비 테두글루타이드 2가지 용량(0.05 mg/kg, 0.10 mg/kg/day)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주 시험을 실시하였음. 24주째 시험 종료시 정맥영양요법의 부피 20% 이상 감소 정도로 정의되는 반응 및 반응기간을 1차 유효성 평가변수로 평가한 결과, 0.01mg/kg/day군은 위약 대비 유의성을 보이지 않았으나, 0.05 mg/kg/day군이 위약 대비 유의한 결과를 보였음 :0.05 mg/kg/day 군의 분석을 실시한 결과, 위약 대비 유의하게 높은 반응 점수 보였음(p=0.007) 0.05mg/kg/day 군에서는 2명이 24주째까지 정맥영양요법을 완전히 중단하였음.

- CL0600-005

CL0600-004 시험을 완료한 시험대상자 중 65명이 등록하여 테두글루타이드 0.10 mg/kg/day 또는 0.05mg/kg/day를 28주간 투여하여 장기 안전성 및 유효성을 평가하였음. CL0600-004 시험에서 테두글루타이드를 투여하고 CL0600-005 시험에서도 테두글루타이드를 투여한 1년간 활성약 투여군에서 28주째 PN 20% 이상 감소 달성 환자의 수는 0.05 mg/kg/day 군이 17/25명(68.0%), 0.10 mg/kg/day 군은 14/27명(51.9%)으로 더 높았음.

2건의 SBS 위약 대조 시험(CL060-004 및 CL0600-020)에서 테두글루타이드를 투여받은 환자 109명 중 99명(91%)이 778건의 TEAE를 경험하였고 위약을 투여받은 59명의 환자 중 49명(83%)이 369건의 TEAE를 경험하였음. 0.05 mg/kg/day 테두글루타이드 투여군의 TEAE 발생 환자 비율과 위약군의 TEAE 발생 환자 비율은 각각 88%, 83%로 유사하였음.

- TED-C13-003(소아 환자)

정맥영양요법 의존적인 1~17세 단장증후군 환자 45명을 대상으로 12주간 0.0125 mg/kg/day, 0.025 mg/kg/day, 0.05 mg/kg/day를 피하 투여한 후 약동학 및 약력학, 안전성을 평가한 결과, 중간용량과 고용량인 0.025 mg/kg/day, 0.05 mg/kg/day군에서 정맥영양(PN) 요법의 부피와 경장영양(EN) 요법을 유의하게 감소시켰음. 특히 0.05 mg/kg/day에서는 PN 부피는 39%, 경장영양은 58% 감소시켰음. 또한 0.05 mg/kg/day군은 4주째부터 PN 요법을 완전중단한 1명을 포함하여 3명이 12주째 PN을 중단하였으며 이 용량군의 4명은 3일이상 PN을 중단하였음. 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았음. 질병의 특성, 질병 진행, 비임상시험 및 임상시험 자료들에 근거하여 소아에서도 성인에서 관찰한 임상적 유효성을 보일 것으로 판단하였음.

6.4.3. 유효성 및 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 건강한 성인 및 단장증후군 환자 등에 대한 17건의 임상시험 자료 및 소아 임상시험자료를 제출하였음. 핵심임상시험으로서 성인 및 소아 단장증후군 환자를 대상으로 한 5건의 임상시험자료를 제

출하였으며, 성인과 소아의 질병 특성상의 유사성, 이 약 투여후 유사한 유효성 및 안전성 결과를 입증하였음. GLP-2로 인한 신생물의 성장과 관련된 내용(임상시험 중 결장직장 폴립, 위장관 신생물 등)은 사용상의 주의사항 중 경고항에 반영되었음.

6.5. 가교자료 : 해당사항 없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 제한된 환자 수이기는 하나 1세 이상의 소아 및 성인 단장증후군 환자에서 테두글루타이드의 임상적 유익성을 입증하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EU 허가(2012.8.30. 상품명 Revestive®)
- 미국 허가(2012.12.21.상품명 Gattex®)
- 이스라엘 허가(2014.8.13. 상품명 Gattex®)
- 캐나다 허가(2015.9.4.상품명 Revestive®)
- 스위스 허가(2016.9.1 상품명 Revestive®)
- 오스트레일리아, 아르헨티나 2016.8에 허가신청

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교 : 국내 허가 기존 치료제 없음.

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	샤이어파마코리아(유)	허가일	2018.08.17.
제품명	가텍스주(테두글루타이드)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위 해 성 관 리 계 획 (v1.2, 2018.04.23.)
주성분 및 함량	1바이알 중 테두글루타이드 5밀리그램		
효능·효과 (요약)	비경구 영양에 의존하고 있는 만1세 이상의 단장 증후군 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
담낭염 등의 담도 이상사례	• 일반적인 의약품 감시 • 추가적인 의약품 감시 - 전향적, 다기관 레지스트리 연구 (TED-R13-002) - 시판 후 조사 연구 (한국, SHP633-402)	첨부문서「사용상의 주의사항」 환자용 사용설명서 전문가용 설명자료
급성 및 만성 췌장염, 췌장관 협착, 췌장 감염, 혈중 아밀라아제와 리파아제 상승 등 췌장 이상사례	• 일반적인 의약품 감시 • 추가적인 의약품 감시 - 전향적, 다기관 레지스트리 연구 (TED-R13-002) - 시판 후 조사 연구 (한국, SHP633-402)	첨부문서「사용상의 주의사항」 환자용 사용설명서 전문가용 설명자료
체액 과부하와 관련된 심혈관계 이상사례	• 일반적인 의약품 감시 • 추가적인 의약품 감시 - 전향적, 다기관 레지스트리 연구 (TED-R13-002) - 시판 후 조사 연구 (한국, SHP633-402)	첨부문서「사용상의 주의사항」 환자용 사용설명서 전문가용 설명자료
위장관 협착과 위장관 폐쇄	• 일반적인 의약품 감시 • 추가적인 의약품 감시 - 전향적, 다기관 레지스트리 연구 (TED-R13-002) - 시판 후 조사 연구 (한국, SHP633-402)	첨부문서「사용상의 주의사항」 환자용 사용설명서 전문가용 설명자료
위장관 구멍 합병증	• 일반적인 의약품 감시	첨부문서「사용상의 주의사항」

	• 추가적인 의약품 감시 - 시판 후 조사 연구 (한국, SHP633-402)	환자용 사용설명서 전문가용 설명자료
기존 결장 폴립의 성장	• 일반적인 의약품 감시 • 추가적인 의약품 감시 - 전향적, 다기관 레지스트리 연구 (TED-R13-002) - 시판 후 조사 연구 (한국, SHP633-402)	첨부문서「사용상의 주의사항」 환자용 사용설명서 전문가용 설명자료
간담도계를 포함한 위장관의 양성 신생물	• 일반적인 의약품 감시 • 추가적인 의약품 감시 - 전향적, 다기관 레지스트리 연구 (TED-R13-002) - 시판 후 조사 연구 (한국, SHP633-402)	환자용 사용설명서 전문가용 설명자료
종양성장 촉진	• 일반적인 의약품 감시 • 추가적인 의약품 감시 - 전향적, 다기관 레지스트리 연구 (TED-R13-002) - 시판 후 조사 연구 (한국, SHP633-402)	첨부문서「사용상의 주의사항」 환자용 사용설명서 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
경구 투여하는 병용약물의 흡수 증가와 관련된 이상사례	• 일반적인 의약품 감시 • 추가적인 의약품 감시 - 전향적, 다기관 레지스트리 연구 (TED-R13-002) - 시판 후 조사 연구 (한국, SHP633-402)	첨부문서「사용상의 주의사항」
투약 오류	• 일반적인 의약품 감시	첨부문서「용법・용량」
3. 중요한 부족정보		
임부 또는 수유부에서의 경험 부족	• 일반적인 의약품 감시 • 추가적인 의약품 감시 - 전향적, 다기관 레지스트리 연구 (TED-R13-002) - 시판 후 조사 연구 (한국, SHP633-402)	첨부문서「사용상의 주의사항」
소아 환자 집단에서의 경험 부족	• 일반적인 의약품 감시 • 추가적인 의약품 감시 - 전향적, 다기관 레지스트리 연구 (TED-R13-002) - 시판 후 조사 연구 (한국, SHP633-402)	첨부문서「사용상의 주의사항」