

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2023.12.26.	접수번호	[2.5mg/0.5mL]20230209853 [5mg/0.5mL]20230209855 [7.5mg/0.5mL]20230209856 [10mg/0.5mL]20230209857 [12.5mg/0.5mL]20230209859 [15mg/0.5mL]20230209860
변경신청사항	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건		
신 청 인 (회사명)	크리스토퍼제이스투스 (한국틸리(유))		
제 품 명	마운자로프리필드펜주2.5밀리그램/0.5밀리리터(터제파타이드) 마운자로프리필드펜주5밀리그램/0.5밀리리터(터제파타이드) 마운자로프리필드펜주7.5밀리그램/0.5밀리리터(터제파타이드) 마운자로프리필드펜주10밀리그램/0.5밀리리터(터제파타이드) 마운자로프리필드펜주12.5밀리그램/0.5밀리리터(터제파타이드) 마운자로프리필드펜주15밀리그램/0.5밀리리터(터제파타이드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	터제파타이드(수253-11-ND)		
제 조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제 형/함량	[2.5mg/0.5ml] 1 프리필드펜(0.5mL) 중 터제파타이드 2.5mg [5mg/0.5ml] 1 프리필드펜(0.5mL) 중 터제파타이드 5mg [7.5mg/0.5ml] 1 프리필드펜(0.5mL) 중 터제파타이드 7.5mg [10mg/0.5ml] 1 프리필드펜(0.5mL) 중 터제파타이드 10mg [12.5mg/0.5ml] 1 프리필드펜(0.5mL) 중 터제파타이드 12.5mg [15mg/0.5ml] 1 프리필드펜(0.5mL) 중 터제파타이드 15mg		
기 허가 사항	허가일자	2023.6.28	
	효능·효과	이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법 과 운동 요법의 보조제로 투여한다. - 단독요법 - 병용요법	
	용법·용량	1. 용량 - 이 약의 권장 시작용량은 주 1 회 2.5 mg 피하주사이다. 2.5 mg 용량 은 치료 시작을 위한 것이며 혈당 조절을 목적으로 하지 않는다. - 4 주 이후, 주 1 회 5 mg 피하주사로 증량하여 유지한다. - 만약 추가적인 혈당 조절이 필요하다면 최소 4 주 동안 현 용량 투여 이후 2.5 mg씩 증량한다. - 이 약의 최대 용량은 주 1 회 15 mg 피하주사이다.	

		- 투여를 잊은 경우, 누락된 투여 이후 4 일 (96 시간) 이내에 가능한 빨리 이 약을 투여하도록 환자들에게 지시한다. 만약 4 일이 넘게 지났다면, 누락된 투여를 건너뛰고 정해진 날짜에 다음 투여분을 투여한다. 각 경우에, 환자들은 이후 정기적인 주 1 회 투여 일정을 재개할 수 있다. - 필요한 경우, 두 투여일 사이의 시간이 최소 3 일 (72 시간) 이상이라면, 주간 투여 요일은 변경될 수 있다. 투여하는 요일을 새로 정한 이후에는 주 1 회 투여가 지속되어야 한다. - 이 약을 기존의 설폰닐우레아 또는 인슐린 요법과 병용하여 사용하는 경우, 저혈당 위험 감소를 위해 설폰닐우레아 또는 인슐린의 용량 감량을 고려할 수 있다. 2. 투여 방법 - 이 약은 주 1 회 투여해야 하며, 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있다. - 이 약은 복부, 대퇴부 또는 상완부에 피하 주사한다. - 매 투여 때마다 주사 부위를 바꿔가며 투여한다. - 이 약을 투여하기 전 제품에 포함된 사용설명서를 주의 깊게 읽도록 환자에게 조언해야 한다. - 투여와 관련된 추가적인 정보는 '사용상의 주의사항 10. 적용상의 주의' 항목을 참고한다.		
변경 허가 사항	변경허가일자	2024.7.30.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	허윤정 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장	
심사부서	약효동등성과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 신보람 주무관, 안충열 연구관, 홍정희 과장 (RMP) 박예정 주무관, 박선임 사무관, 최희정 과장	

GMP* 평가부서	해당 없음	GMP 담당자	해당 없음
----------------------------	-------	--------------------------	-------

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여한다.
 - 단독요법
 - 병용요법
2. 이 약은 아래와 같은 성인 환자의 만성 체중 관리를 위해 저칼로리 식이요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.
 - 초기 체질량지수(BMI)가 30 kg/m^2 이상인 비만 환자, 또는
 - 한 가지 이상의 체중 관련 동반질환(예, 고혈압, 이상지질혈증, 제2형 당뇨병, 폐쇄성 수면 무호흡 또는 심혈관 질환)이 있으면서 초기 체질량지수(BMI)가 27 kg/m^2 이상 30 kg/m^2 미만인 과체중 환자

○ 용법·용량

1. 용량
제2형 당뇨병
 - 이 약의 권장 시작용량은 주 1 회 2.5 mg 피하주사이다. 2.5 mg 용량은 치료 시작을 위한 것이며 혈당 조절을 목적으로 하지 않는다.
 - 4 주 이후, 주 1 회 5 mg 피하주사로 증량하여 유지한다.
 - 만약 추가적인 혈당 조절이 필요하다면 최소 4 주 동안 현 용량 투여 이후 2.5 mg씩 증량한다.
 - 이 약의 최대 용량은 주 1 회 15 mg 피하주사이다.
 - 투여를 잊은 경우, 누락된 투여 이후 4 일 (96 시간) 이내에 가능한 한 빨리 이 약을 투여하도록 환자들에게 지시한다. 만약 4 일이 넘게 지났다면, 누락된 투여를 건너뛰고 정해진 날짜에 다음 투여분을 투여한다. 각 경우에, 환자들은 이후 정기적인 주 1 회 투여 일정을 재개할 수 있다.
 - 필요한 경우, 두 투여일 사이의 시간이 최소 3 일 (72 시간) 이상이라면, 주간 투여 요일은 변경될 수 있다. 투여하는 요일을 새로 정한 이후에는 주 1 회 투여가 지속되어야 한다.
 - 이 약을 기존의 설포닐우레아 또는 인슐린 요법과 병용하여 사용하는 경우, 저혈당 위험 감소를 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량 감량을 고려할 수 있다.
- 비만 또는 과체중
 - 이 약의 권장 시작 용량은 주 1 회 2.5 mg 피하주사이다. 2.5 mg 용량은 치료 시작을 위한 것

이며 체중관리를 목적으로 하지 않는다.

- 4 주 후 주 1 회 5 mg 피하주사로 증량하여 유지한다.
- 만약 추가 용량 조절이 필요하다면, 최소 4주 동안 현 용량 투여 이후 2.5 mg씩 증량한다.
- 치료 효과와 내약성을 고려하여 유지 용량을 선택한다. 만약 환자가 유지 용량에 내약성이 좋지 않으면 더 낮은 유지 용량을 고려한다.
- 이 약의 최대 용량은 주 1회 15 mg 피하주사이다.
- 투여를 잊은 경우, 누락된 투여 이후 4 일 (96시간) 이내에 가능한 한 빨리 이 약을 투여하도록 환자들에게 지시한다. 만약 4 일이 넘게 지났다면, 누락된 투여를 건너 뛰고 정해진 날짜에 다음 투여분을 투여한다. 각 경우에 환자들은 이후 정기적인 주 1회 투여 일정을 재개할 수 있다.
- 필요한 경우, 두 투여일 사이의 시간이 최소 3 일(72 시간) 이상이라면, 주간 투여 요일은 변경될 수 있다. 투여하는 요일을 새로 정한 이후에는 주 1회 투여가 지속되어야 한다.
- 제2형 당뇨병이 있는 환자가 이 약을 기존의 설폰닐우레아 또는 인슐린 요법과 병용하여 사용하는 경우 저혈당 위험 감소를 위해 설폰닐우레아 또는 인슐린의 용량 감량을 고려할 수 있다.

2. 신장에 환자에서의 투여

신장에 환자에서 신기능에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 다만, 중증 신장에 환자 및 말기 신장애(ESRD) 환자에 대한 임상경험이 제한적이므로, 투여시 주의해야 한다.(‘8. 특수 환자에 대한 투여’ 항 참조)

3. 간장애 환자에서의 투여

간장애 환자에서 간기능에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 다만, 중증 간장애 환자에 대한 임상경험은 제한적이므로, 투여시 주의해야 한다.(‘8. 특수 환자에 대한 투여’ 항 참조)

4. 투여 방법

- 이 약은 주 1 회 투여해야 하며, 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있다.
- 이 약은 복부, 대퇴부 또는 상완부에 피하 주사한다.
- 매 투여 시마다 주사 부위를 바꿔가며 투여한다.
- 이 약을 투여하기 전 제품에 포함된 사용설명서를 주의 깊게 읽도록 환자에게 조언해야 한다.
- 투여와 관련된 추가적인 정보는 ‘사용상의 주의사항, 10. 적용상의 주의’ 항을 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 갑상선 C 세포 종양의 위험

랫드를 사용한 2년간의 발암성 시험에서 임상적으로 유의미한 터제파타이드 노출에 대해 암수 랫드 모두에서 용량 의존적 및 치료 기간 의존적으로 갑상선 C-세포 종양(선종 및 암종) 발생률 증가가 나타났다. 터제파타이드에 의해 유도된 설치류의 갑상선 C-세포 종양과 인체에서의 관련 성이 밝혀져 있지 않기 때문에 이 약이 인체에서 갑상선 수질암(MTC)을 포함한 갑상선 C-세포 종양을 일으키는지 여부는 알려져 있지 않다.

이 약은 갑상선 수질암(MTC)의 개인력 또는 가족력이 있거나 다발성 내분비 종양증 II형(MEN2)에 있는 환자들에게 금기이다(다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 항 참조). 이 약 사용 시 갑상선 수질암(MTC)의 잠재적 위험에 대해 환자들에게 알리고, 갑상선 암의 증상에 대해서도 알려야 한다(예. 목의 종괴, 연하곤란, 호흡곤란, 지속적인 쉼 목소리).

이 약을 투여한 환자에서 갑상선 수질암(MTC)의 조기 진단을 위해 주기적으로 혈청 칼시토닌을 모니터링 하거나 갑상선 초음파를 실시하는 것의 진단학적 가치는 불분명하다. 혈청 칼시토닌 검사의 낮은

특이도와 갑상선 질환의 높은 배경 발생률로 인해 불필요한 검사를 많이 하게 하는 위험성을 증가시킬 수 있다. 의미 있게 상승된 혈청 칼시토닌 수치는 갑상선 수질암(MTC)을 시사할 수 있으며, 갑상선 수질암(MTC) 환자들은 일반적으로 칼시토닌 수치가 50ng/L 보다 높다. 혈청 칼시토닌을 측정한 결과 상승한 것으로 확인되면, 해당 환자는 추가적으로 평가되어야 한다. 신체검사 또는 목의 영상 검사에서 갑상선 결절이 있는 환자들은 추가적으로 평가되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 갑상선 수질암(MTC)의 개인력 또는 가족력이 있는 환자 또는 다발성 내분비 종양증 II 형(MEN2)이 있는 환자
- 2) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자. 터제파타이드나 이 약의 구성성분에 아나필락시스나 혈관부종과 같은 중대한 과민반응이 보고된 바 있다.
- 3) 제1형 당뇨병 환자

3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

- 1) 췌장염 병력이 있는 환자
- 2) GLP-1 수용체 효능제에 과민반응 병력이 있는 환자
- 3) 중증의 위장관 질환 환자 및 체액량 저하 환자
- 4) 당뇨병 망막병증 병력이 있는 환자

4. 약물이상반응

제 2형 당뇨병 임상시험에서 수집된 정보

1) 안전성 프로파일 요약

완료된 7건의 3상 시험에서 5,119명의 환자가 이 약에 단독 또는 다른 혈당 강하 약물과 병용하여 노출되었다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 오심(매우 흔하게), 설사(매우 흔하게) 및 구토(흔하게)를 포함한 위장관 장애였다. 일반적으로, 이러한 반응의 중증도는 경증 또는 중등증이었고, 용량 증량 중에 더 자주 발생하였으며 시간이 경과함에 따라 감소했다.

2) 이상반응 목록 표

다음은 임상시험에서 발생한 관련 이상반응을 기관계 분류 및 발생률이 감소하는 순서로 나열한 것이다(매우 흔하게: $\geq 1/10$; 흔하게: $\geq 1/100$ 에서 $<1/10$; 흔하지 않게: $\geq 1/1,000$ 에서 $<1/100$; 드물게: $\geq 1/10,000$ 에서 $<1/1,000$; 매우 드물게: $<1/10,000$). 각 발생률 그룹 내에서 이상반응은 빈도가 감소하는 순서로 나타났다.

표 1. 이상반응

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
면역계 장애		과민반응	
대사 및 영양 장애	저혈당증(설폰닐우레아 또는 인슐린과 병용 시)*	저혈당증(메트포르민 및 SGLT2 저해제와 병용 시)*, 식욕 감소	저혈당증(메트포르민과 병용 시)*, 체중 감소
위장관 장애	오심, 설사	복통, 구토, 소화불량, 변비, 복부 팽창, 트림, 고창, 위 식도 역류 질환	담석증, 급성 췌장염
전신 장애 및 투여 부위 병태		피로**, 주사 부위 반응	
임상 검사		심박수 증가, 리파아제 증가, 아밀라아제 증가	혈중 칼시토닌 증가

*저혈당증의 정의는 아래의 '3) 특정 이상반응에 대한 기술, (2) 저혈당증' 항을 참고한다.

**피로는 피로, 무력증, 병감(권태), 및 기면의 용어를 포함한다.

3) 특정 이상반응에 대한 기술

(1) 과민반응

이 약에 대한 과민반응이 위약 대조 시험 통합 자료에서 보고되었으며, 때때로 중증이였다(예. 두드러기 및 습진). 과민반응은 위약을 투여한 환자에서 1.7% 보고된 것에 비해 이 약을 투여한 환자에서 3.2% 보고되었다.

(2) 저혈당증

이 약을 설포닐우레아와 병용 시 임상적으로 명백한 저혈당증(혈당 <3.0mmol/L (<54mg/dL) 또는 중증 저혈당증(저혈당 상태 해결을 위해 외부의 도움이 필요한 수준)이 10% ~ 14% (0.14 ~ 0.16 건/환자-년)의 환자에서 발생하였고 기저 인슐린과 병용 시 14% ~ 19% (0.43 ~ 0.64건/환자-년)의 환자에서 발생하였다.

이 약을 단독요법으로 사용하거나 다른 경구 혈당 강하 약물과 병용하였을 때 임상적으로 명백한 저혈당증의 발생은 최대 0.04건/환자-년이였다.

3상 임상 시험에서 총 10명(0.2%)의 환자가 12건의 중증 저혈당증 에피소드를 보고했다. 이 10명의 환자 중, 5명(0.1%)은 배경요법으로 인슐린 글라진 또는 설포닐우레아를 투여하고 있었고 각각 1건의 에피소드가 보고되었다.

(3) 위장관 이상반응

위약 대조 3상 시험의 통합 분석에서 위약(20.4%)과 비교하여 이 약 5mg(37.1%), 10mg(39.6%) 및 15mg(43.6%)에서 위장관 장애가 용량 의존적으로 증가했다. 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 위약에서 오심은 각각 12.2%, 15.4%, 18.3% 및 4.3% 발생했고 설사는 각각 11.8%, 13.3%, 16.2% 및 8.9% 발생했다. 위장관 이상반응은 대부분 경증(74%) 또는 중등증(23.3%)이었다. 오심, 구토 및 설사의 발생률은 용량 증량 기간 동안 더 높았고 시간이 경과함에 따라 감소했다.

위장관 사건으로 인해 영구적으로 투여를 중단한 환자는 위약군(0.4%)에 비해 이 약 5mg(3.0%), 10mg(5.4%) 및 1 mg(6.6%) 군에서 더 많았다.

(4) 면역원성

3상 임상시험에서 5,025명의 이 약 치료 환자를 대상으로 항-약물 항체(ADA)를 평가했다. 이 중 51.1%는 치료 기간 동안 치료 유발(Treatment-emergent, TE) ADA가 발생했다. 평가된 환자의 38.3%에서 TE ADA가 지속되었다(ADA가 16주 이상 존재). 1.9%와 2.1%는 각각 이 약의 GIP 및 GLP-1 수용체 활성화에 대한 중화 항체를 갖고 있었고, 0.9% 및 0.4%는 각각 내인성 GIP 및 GLP-1에 대한 중화 항체를 갖고 있었다. ADA의 발생과 관련하여 이 약의 약동학적 프로파일 변경 또는 유효성 및 안전성 영향에 대한 증거는 없었다.

(5) 심박수

위약 대조 3상 시험에서 이 약 치료는 분당 3에서 5비트(beats)의 심박수 최대 평균 증가를 야기하였다. 위약으로 치료한 환자의 심박수 최대 평균 증가는 분당 1비트였다.

베이스라인 심박수 변화가 2회 이상의 연속 방문에서 20bpm을 넘는 환자의 발생률은 위약 2.1%에 비해 이 약 5mg, 10mg 및 15mg의 경우 각각 2.1%, 3.8% 및 2.9%였다.

위약과 비교할 때 이 약에서 PR 간격의 작은 평균 증가가 관찰되었다(이 약 평균 1.4에서 3.2msec 증가 및 위약 평균 1.4msec 감소). 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 위약 간에 부정맥 및 심장 전도 장애 치료 유발 사건의 차이가 관찰되지 않았다(각각 3.8%, 2.1%, 3.7% 및 3%).

(6) 주사 부위 반응

위약 대조 3상 시험에서 주사 부위 반응은 위약(0.4%)에 비해 이 약(3.2%)에서 증가하였다. 전반적으로, 3상 시험에서 주사 부위 반응의 가장 흔한 징후와 증상은 홍반과 가려움증이었다. 환자의 주사 부위 반응 최대 중증도는 경증(90%) 또는 중등증(10%)이었다. 중대한 주사 부위 반응은 없었다.

(7) 체장 효소

위약 대조 3상 시험에서 이 약 치료는 체장 아밀라아제를 베이스라인으로부터 평균 33% ~ 38% 증가시켰고 리파아제는 평균 31% ~ 42% 증가시켰다. 위약 투여군에서는 베이스라인으로부터 아밀라아제가 4% 증가하였으며 리파아제의 변화는 관찰되지 않았다.

비만 또는 과체중 임상시험에서 수집된 정보

1) 안전성 프로파일 요약

2건의 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 2,519명의 환자가 노출되었다. 임상시험 기간은 72주였다. 가장 빈번하게 보고된 이상 반응은 오심, 설사, 변비 구토를 포함한 위장관 장애 및 설포닐우레아와 메트포르민 및/또는 SGLT-2를 병용하거나 병용하지 않는 제 2형 당뇨병 환자의 저혈당증이였다.

2) 이상반응 목록 표

다음은 임상시험에서 발생한 관련 이상반응을 기관계 분류 및 발생률이 감소하는 순서로 나열한 것이다(매우 흔하게: $\geq 1/10$; 흔하게: $\geq 1/100$ 에서 $<1/10$; 흔하지 않게: $\geq 1/1,000$ 에서 $<1/100$; 드물게: $\geq 1/10,000$ 에서 $<1/1,000$; 매우 드물게: $<1/10,000$).

표 2. 이상반응

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
위장관 장애	오심, 설사, 변비, 구토	복통, 소화불량, 복부 팽창, 트림, 고창, 위식도 역류 질환	
전신 장애 및 투여 부위 병태		피로**, 주사 부위 반응	
면역계 장애		과민반응	
대사 및 영양 장애	저혈당증*(당뇨병 환자, 설폰닐우레아와 병용시)	저혈당증*(당뇨병 환자, 설폰닐우레아와 병용하지 않을시)	
신경계 장애		어지러움	미각이상
피부 및 피하 조직 장애		탈모	
혈관 장애		저혈압	

*저혈당증의 정의는 아래의 '3) 특정 이상반응에 대한 기술, (8) 저혈당증' 항을 참고한다.

**피로는 피로, 무력증, 병감(권태), 및 기면의 용어를 포함한다.

※ 참고로, 이 약 투여시 2% 이상 발생한 이상반응은 투여군별 다음과 같으며, 위약보다 이 약 투여군에서 더 빈번하게 발생하였다.

이상반응	위약 (N=958) %	이 약 5mg (N=630) %	이 약 10mg (N=948) %	이 약 15mg (N=941) %
오심	8	25	29	28
설사 ^a	8	19	21	23
구토	2	8	11	13
변비 ^b	5	17	14	11
복통 ^c	5	9	9	10
소화 불량	4	9	9	10
주사 부위 반응 ^d	2	6	8	8
피로 ^e	3	5	6	7
과민반응	3	5	5	5
트림	1	4	5	5
탈모	1	5	4	5
위 식도 역류 질환	2	4	4	5
고창	2	3	3	4
복부 팽창	2	3	3	4
어지러움	2	4	5	4
저혈압 ^f	0	1	1	2

^a설사, 배변 잦음 포함

^b변비, 굳은 변 포함

^c복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통 포함

^d주사 부위 타박상, 주사 부위 홍반, 주사 부위 소양증, 주사 부위 통증, 주사 부위 발진, 주사 부위 반응과 같은 다양한 관련 부작용 용어 포함

^e무력증, 피로, 기면, 병감(권태) 포함

^f혈압 감소, 저혈압, 기립성 저혈압 포함

3) 특정 이상반응에 대한 기술

(1) 위장관 이상반응

임상시험에서 위장관 이상 반응은 위약(30%)과 비교하여 이 약 5mg(56%), 10mg(56%), 15mg(56%)에서 더 빈번하게 발생했다. 위장관 이상 반응으로 인해 투여를 중단한 환자는 위약군(0.5%)에 비해 이 약 5mg(1.9%), 10mg(3.3%), 15mg(4.3%) 군에서 더 많았다. 오심, 구토 및/또는 설사의 발생률은 용량 증량 기간 동안 더 높았고 시간이 경과함에 따라 감소했다.

(2) 저혈압

임상시험에서 저혈압은 위약(0.1%)과 비교하여 이 약(1.6%)에서 더 빈번하게 발생했다. 저혈압은 항고혈압제를 투여받지 않은 환자(1.2%)에 비해 항고혈압약제를 투여받고 있는 환자(2.2%)에서 더 빈번하게 발생했다. 저혈압은 위장관 이상반응 및 탈수와 관련하여 발생하는 경우도 있었다.

(3) 과민반응

임상시험에서 즉시형 과민 반응(약물 투여 후 1일 이내)은 위약을 투여한 환자에서 0.4% 보고된 것에 비해 이 약을 투여한 환자에서 2.1% 발생하였으며 비-즉시형 과민 반응은 위약을 투여한 환자에서 2.7% 보고된 것에 비해 이 약을 투여한 환자에서 3.5% 발생하였다.

이 약을 투여받은 환자에서 항 터제파타이드 항체가 발생하지 않은 환자(3%)에 비해 항 터제파타이드 항체가 발생한 환자(6.2%)에서 과민반응이 더 빈번하게 발생했다. 임상시험에서 과민반응은 대부분 피부반응(발진, 가려움)이었다.

(4) 주사 부위 반응

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 64.5%에서 항 터제파타이드 항체가 발생하였으며, 주사 부위 반응은 항 터제파타이드 항체가 발생하지 않은 환자(1%)에 비해 항 터제파타이드 항체가 발생한 환자(11.3%)에서 더 빈번하게 발생했다.

(5) 탈모

이 약을 투여한 환자의 탈모 이상 반응은 체중 감소와 관련이 있었다. 임상시험에서 이 약 투여 환자 4.7% 위약 투여 환자 0.8%에서 보고되었으며, 이 약(여성 7.1% 대 남성 0.5%) 및 위약(여성 1.3% 대 남성 0%) 투여군에서 탈모는 여성 환자에서 남성 환자보다 더 빈번하게 보고되었다. 탈모로 인해 이 약 투여군에서 투여를 중단한 환자는 없었고 위약군에서 1명이 탈모로 인해 투여를 중단했다.

(6) 급성 신장 손상

임상시험에서 급성 신장 손상은 위약을 투여한 환자에서 0.2% 보고된 것에 비해 이 약을 투여한 환자의 0.5%에서 보고되었다.

(7) 급성 담낭 질환

임상시험에서 담석증은 이 약 투여 환자의 1.1%에서, 위약 투여 환자의 1%에서 보고되었으며, 담낭염은 이 약 투여 환자의 0.7%에서, 위약 투여 환자의 0.2%에서 보고되었으며, 담낭절제술은 이 약 투여 환자의 0.2%에서, 위약 투여 환자에서는 보고되지 않았다.

(8) 저혈당증

BMI $\geq 27\text{kg/m}^2$ 인 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 수행한 임상시험에서 저혈당증 (혈장 포도당 $<54\text{mg/dL}$)은 이 약 투여 환자의 4.2%에서, 위약 투여 환자의 1.3%에서 보고되었다.

제2형 당뇨병이 없는 비만/과체중 환자를 대상으로 한 임상시험에서 저혈당증을 체계적으로 확인하지는 않았지만 혈장 포도당 54mg/dL 미만은 이 약 투여군 0.3%에서, 위약 투여 환자에서는 보고되지 않았다.

(9) 심박수 증가

임상시험에서 이 약 투여는 분당 1에서 3회의 심박수 평균 증가를 야기한 것에 비해 위약 투여는 심박수 증가를 야기하지 않았다.

(10) 아밀라아제 및 리파아제 증가

임상시험에서 이 약 투여는 혈청 췌장 아밀라아제를 베이스라인으로부터 평균 20%~25%, 혈청 리파아제를 28%~35% 증가시킨것에 비해 위약 투여군에서는 베이스라인으로부터 평균 혈청 췌장 아밀라아제 농도를 2.1%, 혈청 리파아제는 5.8% 증가시켰다. 췌장염의 징후나 증상이 없는 한 이 약 투여시의 아밀라아제나 리파아제의 증가의 임상적 의미는 알려져 있지 않다.

5. 일반적 주의

1) 급성 췌장염

치명적이거나 치명적이지 않은 출혈성 또는 괴사성 췌장염을 포함한 급성 췌장염이 GLP-1 수용체 효능제를 투여한 환자에게서 관찰되었다.

당뇨병 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험에서, 이 약을 투여한 환자 13명에서 14건의 급성 췌장염이 판정을 통해 확인되었고(100 노출-년당 0.23명의 환자), 대조약을 투여한 환자 3명에서는 3건이 확

인되었다(100 노출-년당 0.11명의 환자).

비만 또는 과체중에 대한 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험에서 이 약을 투여한 환자의 0.2%가 급성 췌장염이 판정을 통해 확인되었고(100노출-년 당 0.14명의 환자), 대조약을 투여한 환자에서는 0.2%가 확인되었다(100노출-년 당 0.15명의 환자).

이 약은 과거 췌장염의 병력이 있는 환자에서 연구된 바 없다. 췌장염의 병력이 있는 환자가 이 약으로 인해 췌장염 발병 위험이 더 높아지는지는 알려져 있지 않다.

이 약의 투여를 시작한 후 환자에게서 췌장염의 징후 및 증상이 있는지 신중하게 관찰해야 한다(때로는 등 통증으로 확산이 되기도 하고 구토를 동반하기도 하는 지속적인 중증의 복통을 포함). 췌장염이 의심되면 이 약의 투여를 중단하고 적절한 관리를 시작한다.

췌장염이 확인되면 이 약을 다시 시작해서는 안된다.

2) 저혈당증

인슐린 분비 촉진제(예. 설폰닐우레아) 또는 인슐린과 병용하여 이 약을 투여하는 환자들에서 중증의 저혈당증을 포함한 저혈당증의 위험이 증가할 수 있다.

이러한 저혈당증의 위험은 설폰닐우레아(또는 다른 병용 인슐린 분비 촉진제) 또는 인슐린의 용량 감소로 줄일 수 있다. 이러한 병용약물을 사용 중인 환자에게 저혈당증의 위험을 알리고 저혈당증의 징후 및 증상을 교육한다.

비만 또는 과체중에 대한 치료효과를 확인하기 위한 임상시험에서 제 2형 당뇨병 및 BMI가 27kg/m² 이상인 환자에서 저혈당(혈당<54mg/dL)은 이 약을 투여한 환자에서 4.2%, 위약을 투여한 환자에서 1.3%에서 확인되었다.

이 임상시험에서 이 약과 인슐린 분비 촉진제(예. 설폰닐우레아)를 병용하여 투여할 경우(10.3%), 이 약과 설폰닐우레아를 병용하지 않는 경우(2.1%)보다 저혈당증의 위험을 증가시켰다.

제 2형 당뇨병이 없는 환자에서도 이 약 및 GLP-1 수용체 효능제는 저혈당과 관련이 있다. 체중관리 목적으로 이 약을 사용하는 당뇨병 환자는 치료시작 전 및 치료 기간 동안 혈당을 모니터링해야 한다.

3) 급성 신장 손상

이 약은 오심, 구토, 및 설사를 포함한 위장관 이상 반응과 관련이 있다. 이러한 이상 사례들은 탈수로 이어질 수 있고, 이는 심각한 경우 급성 신장 손상을 유발할 수 있다.

GLP-1 수용체 효능제를 투여한 환자들에서 시판 후 급성 신장 손상 및 만성신부전의 악화가 보고되었으며, 이로 인해 혈액 투석을 필요로 했던 경우도 있었다. 이러한 이상 사례의 일부는 기존에 알려진 신장병이 없는 환자들에게서도 보고되었다. 보고된 이상 사례의 대부분은 오심, 구토, 설사, 또는 탈수를 나타낸 환자들에게서 발생하였다.

이 약으로 치료를 시작하는 환자에게 위장 이상 반응으로 인한 탈수의 잠재적 위험에 대해 알려야 하며, 체액 고갈 및 전해질 교란을 피하기 위한 예방조치를 취해야 한다. 특히, 이러한 합병증에 더욱 취약할 수 있는 고령자에게서 더욱 고려되어야 한다.

중증의 위장관 이상 반응을 보고한 신장에 환자에서 이 약의 투여를 시작하거나 용량을 증가시킬 때 신기능을 모니터링해야 하며 비만 또는 과체중에 대한 치료 목적으로 투여받는 환자 중 체액 고갈을 야기할 수 있는 이상반응을 보고하는 환자의 경우 신기능을 모니터링해야 한다.(8. 특수 환자에 대한 투여 항 참조)

4) 중증의 위장관 장애

이 약의 사용으로 인해 위장관 이상 반응이 나타났으며, 때때로 중증이었다.

비만 또는 과체중에 대한 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험에서 위약(1%)보다 이 약(5mg: 1.7%, 10mg: 2.5%, 15mg: 3.1%)을 투여받은 환자군에서 더 빈번한 중증의 위장관장애가 보고되었다.

이 약은 중증의 위 마비를 포함한 중증의 위장관 질병이 있는 환자들을 대상으로 연구되지 않았으므로 이러한 환자에게는 권장되지 않는다.

5) 제2형 당뇨병 환자에서 당뇨병 망막병증

혈당 조절의 급격한 개선은 당뇨병 망막병증의 일시적 악화와 관련이 있다. 이 약은 급성 치료를 요구하는 비증식성 당뇨병 망막병증, 증식성 당뇨병 망막병증 또는 당뇨병 황반 부종 환자들을 대상으로 연구되지 않았다. 당뇨병 망막병증 병력이 있는 환자에 대해서는 당뇨병 망막병증 진행 여부를 모니터링해야 한다.

6) 급성 당뇨병

담석증 또는 당뇨병 등의 급성 당뇨병 사례가 이 약 및 GLP-1 수용체 효능제 임상시험 및 시판 후에 보고된 바 있다.

이 약의 당뇨병 치료 효과를 확인하기 위한 위약 대조 임상시험에서, 급성 당뇨병(담석증, 담도 급통증 및 담낭절제술)이 이 약을 투여한 환자에서 0.6%, 위약을 투여한 환자에서 0% 보고되었으며 비만 또는 과체중에 대한 치료 효과를 확인하기 위한 위약 대조 임상시험에서 담석증이 이 약을 투여한 환자에서 1.1%, 위약을 투여한 환자에서 1%, 당뇨병이 이 약을 투여한 환자에서 0.7%, 위약을 투여한 환자에서 0.2%, 담낭절제술이 이 약을 투여한 환자에서 0.2%, 위약에서는 보고되지 않았다. 담석증이 의심되면, 담낭에 대한 진단검사와 적절한 임상 추적이 필요하다.

7) 위 배출 지연

이 약은 위 배출 속도를 지연시키므로 병용 투여하는 경구 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있다. 경구 약물을 이 약과 병용 투여할 때 주의를 기울여야 한다. 유효성이 역치 농도에 의존적인 경 구 약물이나 좁은 치료 영역을 가지는 경구 약물(예. 와파린)을 이 약과 병용 투여하는 환자는 모니터링해야 한다. 경구 호르몬 피임약을 사용하는 환자에 대해 비경구 피임법으로 바꾸거나, 이 약 투여 시작 후 4주 동안 그리고 이 약을 증량할 때마다 4주 동안 차단 피임법을 추가하도록 조언한다(사용상의 주의사항 6. 상호작용 항 참조).

8) 과민반응

비만 또는 과체중에 대한 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험에서 중대한 과민반응은 이 약을 투여받은 환자에서 0.1%, 위약에서는 보고되지 않았다. 만약 과민반응이 발생할 경우 즉시 의사의 처치를 받고 투약을 중단한다. 터제파타이드나 이 약의 구성성분에 중대한 과민반응 이력이 있는 환자에게는 이 약을 사용하지 않는다.

아나필락시스와 혈관부종을 포함한 중대한 과민 반응은 GLP-1 수용체 작용제에서 보고된 바 있다. GLP-1 수용체 작용제에 혈관부종이나 아나필락시스 병력이 있는 환자의 경우 이 약 투여시에도 이러한 반응을 보일 수 있는지 여부가 알려지지 않았으므로 주의하여 투여한다.

외국의 시판 후 이 약을 투여받은 환자에서 아나필락시스와 혈관부종과 같은 중대한 과민반응이 보고되었다.

9) 자살행동 및 자살생각

다른 비만 또는 과체중의 치료를 위한 제품의 임상시험에서 자살행동 및 자살생각이 보고되었다. 만성 체중관리 목적으로 이 약을 투여받는 환자의 우울증, 자살 충동이나 행동 그리고/또는 기분이나 행동의 비정상적인 변화가 발견되거나 악화되는지 모니터링이 필요하다. 자살생각이나 자살행동을 경험한 환자에게는 이 약의 사용을 중단해야한다. 자살행동이나 적극적인 자살생각의 이력이 있는 환자에게는 이 약을 사용해서는 안된다.(만성 체중 관리 효능 효과에 한함)

10) 이 약은 주 1회 투여하는 지속형 제제이다. 이 약 투여를 중지한 이후에도 이 약에 의한 영향이 지속될 가능성이 있으므로 장기간의 관찰 및 치료가 필요할 수 있다.

11) 이 약을 투여한 후 식욕 감소 및 과도한 체중 감소가 나타날 수 있다.(당뇨병 효능 효과에 한함)

12) 이 약은 인슐린의 대체제가 아니다. GLP-1 수용체 효능제 투여를 시작할 때 단기간 내에 인슐린을 중단하거나 용량을 감량한 경우 급격한 고혈당 발생 및 당뇨병 케톤산증 증례가 있다. 인슐린을 투여하는 환자에서 이 약 투여를 결정할 때 환자의 인슐린 의존 상태의 확인이 필요하다. 인슐린 용량 조절이 필요한 경우 환자의 상태를 확인하며 단계적으로 진행한다.(제2형 당뇨병 환자에 한함)

13) 운전 및 기계조작 능력 등에 미치는 영향

운전 및 기계조작 능력 등에 미치는 영향을 평가한 시험은 없다. 이 약을 설포닐우레아 또는 인슐린과 병용하여 사용할 때 저혈당증 위험이 높아지므로, 환자들에게 운전, 기계조작 또는 고소 작업 중에는 저혈당증을 피하기 위한 예방조치를 취하도록 조언해야 한다.

6. 상호작용

1) In vitro 시험 결과 이 약이 CYP 효소를 유도 또는 저해하거나, 약물 수송체를 저해할 가능성은 낮

은 것으로 보였다.

2) 이 약은 위 배출 지연을 일으키므로, 병용투여하는 경구 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 아세트아미노펜을 사용한 위 배출 지연 시험에서 이 약의 위 배출 지연에 대한 영향은 5mg을 처음 단회 투여했을 때 가장 컸으며, 이후의 후속 투여에서 약화되었다.

(1) 아세트아미노펜

이 약 5mg을 초회 투여한 후 아세트아미노펜의 C_{max} 는 50% 감소하였으며, T_{max} 는 1시간 지연되었다. 4주간의 반복 투여 후에는 아세트아미노펜의 C_{max} 및 T_{max} 에 대한 유의미한 영향은 관찰되지 않았다. 전반적으로 아세트아미노펜의 노출(AUC_{0-24h})은 영향받지 않았다.

(2) 경구용 피임약

이 약 5mg 투여 후 경구용 피임 복합제(에티닐에스트라디올 0.035mg/노르게스티메이트 0.25mg)를 투여했을 때 에티닐에스트라디올, 노르게스티메이트 및 노렐게스트로민의 평균 C_{max} 는 각각 59%, 66% 및 55% 감소하였으며, AUC는 각각 20%, 21% 및 23% 감소하였다. T_{max} 지연이 2.5~4.5시간 관찰되었다.

7. 임부, 수유부, 가임기, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부 및 가임기 여성

임신한 여성에서 이 약의 사용에 대한 자료는 매우 제한적이다. 터제파타이드는 동물시험에서 생식 독성을 나타내었다(12. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보 항 참조) 이 약은 임신 기간 동안 사용해서는 안 되며, 투여 중 임신을 확인하였거나, 환자가 임신을 원하는 경우 이 약의 투여를 중단한다. 가임기 여성은 이 약으로 치료를 시작할 때 피임법을 사용하는 것을 권장한다.

2) 수유부

터제파타이드 및 그 대사체가 모유를 통해 분비되는지는 알려져 있지 않다. 신생아 및 유아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로, 이 약은 수유 중에 사용해서는 안된다.

3) 수태능(생식력)

터제파타이드가 인간의 수태능에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 동물시험에서 터제파타이드는 수태능에 직접적으로 해로운 영향을 미치지 않았다.

4) 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

5) 고령자에 대한 투여

당뇨병 치료 효과를 확인하기 위한 7건의 3상 임상시험 통합 자료에서, 베이스라인에서 이 약을 투여한 환자 1539명(30.1%)이 만 65세 이상이었고, 212명(4.1%)이 만 75세 이상이었다.

비만 또는 과체중에 대한 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험에서 베이스라인에서 이 약을 투여한 환자 229명(9%)이 만 65세 이상이었고, 13명(0.5%)이 만 75세 이상이었다.

이러한 환자들과 연령이 더 낮은 환자 간에 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 없었으나, 당뇨병 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험 통합 자료 결과에서는 일부 고령자에서의 더 큰 민감성을 배제할 수 없다.

만 85세 이상의 환자에 대한 투여 경험은 매우 제한적이다.

8. 특수 환자에 대한 투여

1) 신장애 환자

신장애 환자에서 신기능에 따른 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 말기 신장병(ESRD)을 포함한 신장애 환자에서 터제파타이드 약동학(PK)의 변화는 관찰되지 않았다. 중증의 위장관 이상 반응을 보고한 신장애 환자에서 이 약의 투여를 시작하거나 용량을 증가시킬 때 신기능을 모니터링해야 한다. 체중관리 치료 목적으로 투여받는 환자 중 체액 고갈을 야기할 수 있는 이상반응을 보고하는 환자의 경우 신기능을 모니터링해야 한다. 중증 신장애 환자 및 말기 신장애(ESRD) 환자에 대한 임상경험이 제한적이므로, 이러한 환자에게 투여 시 주의한다.

2) 간장애 환자

간장애 환자에서 간기능에 따른 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 간장애 환자를 대상으로 한 임상 약리 시험에서, 터제파타이드 약동학(PK)의 변화는 관찰되지 않았다. 중증 간장애 환자에 대한 임상경험은 제한적이므로 이러한 환자에게 투여 시 주의한다.

9. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량투여 시, 환자의 임상 징후와 증상에 따라 적절한 대증 치료가 시작되어야 한다. 이 약 과

량 투여 시 특별한 해독제는 없다. 이 약의 간 반감기(약 5일)를 고려하여, 장기간의 관찰 및 치료가 필요할 수 있다.

10. 적용상의 주의

- 1) 사용 전에 이 약을 육안으로 관찰한다. 투명하고 무색에서 약간 노란색으로 보여야 한다. 입자나 변색이 보이면 이 약을 사용하면 안 된다.
- 2) 이 약을 인슐린과 함께 사용할 때, 별도의 주사로 투여하고 절대 혼합하면 안 된다. 이 약과 인슐린을 동일한 신체 부위에 주사하는 것은 허용되지만, 주사하는 위치가 서로 인접해서는 안 된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 이 약은 2~8°C에 냉장 보관해야 한다.
- 4) 필요한 경우, 각각의 1회용 펜은 냉장 보관하지 않고 30°C를 넘지 않는 온도에서 21일까지 보관할 수 있다.
- 5) 냉동하지 않는다. 냉동된 경우 이 약을 사용하지 않는다.
- 6) 차광을 위해 원래의 상자에 담아 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

터제파타이드는 GLP-1 수용체 및 GIP 수용체에 대한 이중 효능제(agonist)이다. 39개 아미노산의 합성 펩타이드로서 C20 지방 이산이 알부민 결합을 가능하게 하여 혈중 반감기를 연장시킨다. 터제파타이드는 내인성 GIP 및 GLP-1의 표적인 GIP 수용체 및 GLP-1 수용체 모두에 선택적으로 결합하여 활성화시킨다. 터제파타이드는 포도당 의존적으로 인슐린의 1차 및 2차 분비를 촉진하고, 글루카곤을 감소시킨다.

GLP-1은 식욕 및 칼로리 섭취의 생리적 조절인자이다. 비임상연구에서 GIP의 추가는 음식 섭취 조절에 추가적으로 기여할 수 있음을 시사한다.

(2) 약력학

터제파타이드는 제2형 당뇨병 환자에서 식전 및 식후 혈당을 낮추고, 음식물 섭취를 줄이며, 체중을 감소시킨다.

터제파타이드는 체지방(체지방을 뺀 체중)보다 체지방량을 더 감소시킨다. 터제파타이드는 칼로리 섭취를 감소시키며 이는 식욕에 영향을 미침으로써 효과를 미치는 것으로 판단된다.

① 인슐린 분비

터제파타이드는 1차 및 2차 인슐린 분비를 촉진한다. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 터제파타이드를 28주간 투여 후 고혈당 클램프를 한 결과 터제파타이드 15mg은 1차 및 2차 인슐린 분비를 베이스라인으로부터 각각 466%, 302% 만큼 높였다. 위약군에서 1차 및 2차 인슐린 분비율의 변화는 없었다.

② 인슐린 민감도

터제파타이드는 인슐린 민감도를 개선시킨다. 터제파타이드를 28주 투여 후 고인슐린혈증 정상 혈당 클램프(Hyperinsulinemic euglycemic clamp)를 한 결과 위약군에서는 변화가 없었으나, 터제파타이드 15mg은 조직 글루코스 흡수 속도인 M 값을 63% 증가시켰다. 위약군에서 M값의 변화는 없었다.

③ 글루카곤 분비

터제파타이드는 공복 및 식후 글루카곤 농도를 감소시킨다. 28주 투여 후 위약군에서는 변화가 없었으나, 터제파타이드 15mg은 공복 글루카곤 농도 및 혼합 식사 후 글루카곤 농도 곡선하면적(글루카곤 AUC)을 각각 28% 및 43% 감소시켰다.

④ 위배출 지연

터제파타이드는 위 배출을 지연시킨다. 위배출 지연 효과는 첫 투여 후 가장 크며, 시간이 경과하면서 줄어든다. 터제파타이드는 식후 당 흡수 속도를 낮춰 식후 혈당을 감소시킨다.

2) 약동학적 정보

터제파타이드의 약동학은 건강한 시험 대상자와 제2형 당뇨병 환자, 건강한 시험 대상자와 비만 혹은 과체중 환자 간에 유사하다. 혈장 중 터제파타이드의 항정상태는 주 1회 4주간의 투여 후 달성되었다.

터제파타이드 노출은 용량 비례적으로 증가한다.

(1) 흡수

피하 투여 후 터제파타이드의 최대 혈장 농도는 8 ~ 72시간(중간값 24시간)에 나타났고, 절대 생체이용률은 80%였다. 피하 투여 시 복부, 허벅지 또는 상완에서의 노출은 유사하였다.

(2) 분포

제2형 당뇨병 환자에서 터제파타이드 피하 투여 시 항정상태에서 평균 겉보기 분포용적은 약 10.3 L, 비만 혹은 과체중환자에서는 약 9.7L(변동계수 27.5%)였다. 터제파타이드는 혈장 알부민과 강하게 결합한다(99%).

(3) 대사

터제파타이드는 펩타이드 골격의 단백질 가수분해, C20 지방 이산에 대한 베타-산화 및 아마이드 가수분해에 의해 대사된다.

(4) 제거

제2형 당뇨병 환자에서 터제파타이드의 겉보기 집단 평균 청소율은 0.061 L/h 이었고, 비만 혹은 과체중 환자에서는 0.056L/h(변동계수 20.9%)였다. 소실반감기는 약 5일로 주1회 투여가 가능하다.

(5) 배설

터제파타이드는 대사를 통해 제거된다. 터제파타이드의 대사체는 주로 소변 및 대변을 통해 제거된다. 터제파타이드 모체는 소변 및 대변에서 확인되지 않는다.

(6) 특수집단

연령, 성별, 인종, 민족, 체중, 신기능 또는 간기능은 터제파타이드의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는다.

3) 임상시험 정보

당뇨병 임상시험

(1) 임상시험 개요

이 약의 제2형 당뇨병 환자에서 혈당조절을 개선시키기 위한 식사 및 운동요법에 대한 보조제로서의 유효성은 이 약의 단독요법 임상시험(SURPASS-1), 메트포르민에 추가 병용한 임상시험(SURPASS-2), SGLT2 저해제를 병용하거나 병용하지 않는 메트포르민에 추가 병용한 임상시험(SURPASS-3), 메트포르민 및/또는 설폰닐우레아 및/또는 SGLT2 저해제에 추가 병용한 임상시험(SURPASS-4) 및 메트포르민을 병용하거나 병용하지 않은 기저 인슐린 요법에 추가 병용한 임상시험(SURPASS-5)을 통해 연구되었다. 이 시험들에서 이 약 5mg, 10mg 및 15mg의 유효성은 위약, 인슐린 글라진, 인슐린 데글루덱 및 세마글루티드 1mg과 비교 평가되었다.

성인 제2형 당뇨병 환자에서 이 약은 위약 대비 통계적으로 유의하게 베이스라인 대비 HbA1c를 감소시켰다.

이 약의 유효성은 연령, 성별, 인종, 민족, 지역, 또는 베이스라인 BMI, HbA1c, 당뇨병 유병 기간, 및 신기능에 따른 영향을 받지 않았다.

(2) 단독요법

SURPASS-1은 식이요법과 운동요법으로 혈당조절이 충분하지 않은 478명의 성인 제2형 당뇨병 환자를 이 약 5mg, 10mg 또는 15mg 주1회 투여군과 위약 군에 무작위 배정한 40주 이중눈가림 시험이었다.

환자의 평균 연령은 만 54세였고, 52%가 남성이었다. 베이스라인에서 제2형 당뇨병 평균 유병 기간은 4.7년이었고, 평균 BMI 는 32kg/m²이었다. 전반적으로 36%는 백인이었고, 35%는 아시아인, 25%는 아메리칸인디안/알래스카 원주민이었으며 5%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 43%는 히스패닉 또는 라틴계 민족으로 확인되었다.

40주간 이 약 5mg, 10mg 및 15mg을 단독으로 주 1회 피하 투여하였을 때 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다(표 3).

표 3. 식이요법과 운동요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 성인 제2형 당뇨병 환자에서 이 약 단독요법의 유효성 및 안전성을 위약과 비교한 시험의 40주 결과

	위약	이 약 5mg	이 약 10mg	이 약 15mg
mITT Population(N) ^a	113	121	121	120
HbA1c (%)				
베이스라인(평균)	8.1	8.0	7.9	7.9
40주 시점의 베이스라인으로부터	-0.1	-1.8	-1.7	-1.7

터의 변화 ^b				
위약과의 차이 ^b (95% CI)	-	-1.7 ^c (-2.0, -1.4)	-1.6 ^c (-1.9, -1.3)	-1.6 ^c (-1.9, -1.3)
HbA1c<7%를 달성한 환자 d(%)	23	82 ^c	85 ^c	78 ^c
FSG(mg/dL)				
베이스라인(평균)	155	154	153	154
40주 시점의 베이스라인으로부터 터의 변화 ^b	4	-40	-40	-39
위약과의 차이 ^b (95% CI)	-	-43 ^c (-55, -32)	-43 ^c (-55, -32)	-42 ^c (-54, -30)
체중 (kg)				
베이스라인(평균)	84.5	87.0	86.2	85.5
베이스라인으로부터의 변화 ^b	-1.0	-6.3	-7.0	-7.8
위약과의 차이 ^b (95% CI)	-	-5.3 ^c (-6.8, -3.9)	-6.0 ^c (-7.4, -4.6)	-6.8 ^c (-8.3, -5.4)

^aModified Intent-to-Treat(mITT) Population(변형 치료 의향 집단)은 적어도 시험약에 1회 이상 노출된 무작위 배정된 모든 참가자로 구성된다. 시험 기간 동안 구제약물(추가적인 혈당강하 약물)이 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 위약에 무작위 배정된 환자의 각각 2%, 3%, 2%, 및 25%에서 시작되었다. 부주의한 등록으로 시험 치료를 중단한 환자는 제외되었다. 40주에 HbA1c 자료는 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 위약에 무작위 배정된 환자의 각각 6%, 7%, 14%, 및 12%에 대해 누락되었다. 누락된 40주 자료는 다중 대체법을 사용하여 대체되었다.

^b베이스라인 수치 및 그 밖의 층화 인자에 대해 보정된 ANCOVA의 최소 제곱 평균.

^c다중성에 대해 보정된, 위약 대비 우월성에 대한 p<0.001(양측).

^d베이스라인 수치 및 그 밖의 층화 인자에 대해 보정된 로지스틱 회귀분석.

(3) 제2형 당뇨병 환자에서 이 약 병용 요법

메트포르민에 추가 병용

SURPASS-2는 안정적인 용량의 메트포르민 단독요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 1,879명의 성인 제2형 당뇨병 환자를 모두 메트포르민과 병용하게 하여 이 약 5mg, 10mg, 15mg 주1회 투여군 또는 세마글루티드 1mg 주 1회 투여군에 무작위 배정한 40주 공개 시험이었다(이 약 용량 배정에 대해 이중 눈가림).

환자들의 평균 연령은 만 57세였고, 47%는 남성이었다. 베이스라인에서 제2형 당뇨병 평균 유병 기간은 8.6년이었고 평균 BMI는 34kg/m²이었다. 전반적으로, 83%는 백인이었고, 4%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었으며, 1%는 아시아인이었다. 70%는 히스패닉 또는 라틴계 민족으로 확인되었다.

40주간 이 약 5mg, 10mg 또는 15mg을 주 1회 피하 투여하였을 때 세마글루티드 1mg 주 1회 피하 투여 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다(표 4).

표 4. 제2형 당뇨병 성인 환자에서 메트포르민과 병용한 이 약의 유효성 및 안전성을 세마글루티드 1mg과 비교한 시험의 40주 결과

	이 약 5mg	이 약 10mg	이 약 15mg	세마글루티드 1mg
mITT Population(N) ^a	470	469	469	468
HbA1c(%)				
베이스라인(평균)	8.3	8.3	8.3	8.3
40주 시점의 베이스라인 으로부터의 변화 ^b	-2.0	-2.2	-2.3	-1.9
세마글루티드와의 차이 ^b (95% CI)	-0.2 ^c (-0.3, -0.0)	-0.4 ^d (-0.5, -0.3)	-0.5 ^d (-0.6, -0.3)	-
HbA1c <7%를 달성한 환자 ^e (%)	82	86 ^f	86 ^f	79
FSG(mg/dL)				
베이스라인(평균)	174	174	172	171
40주 시점의 베이스라인	-55	-59	-60	-49

으로부터의 변화 ^b				
체중(kg)				
베이스라인(평균)	92.5	94.8	93.8	93.7
40주 시점의 베이스라인	-7.6	-9.3	-11.2	-5.7
으로부터의 변화 ^b				
세마글루티드와의 차이	-1.9 ^c	-3.6 ^d	-5.5 ^d	-
^b (95% CI)	(-2.8, -1.0)	(-4.5, -2.7)	(-6.4, -4.6)	

^aModified Intent-to-Treat(mITT) Population(변형 치료 의향 집단)은 적어도 시험약에 1회 이상 노출된 무작위 배정된 모든 참가자로 구성된다. 시험 기간 동안 구제 약물(추가적인 혈당강하 약물)이 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 세마글루티드 1mg에 무작위 배정된 환자의 각각 2%, 1%, 1%, 및 3%에서 시작되었다. 부주의한 등록으로 시험 치료를 중단한 환자는 제외되었다. 40주에 HbA1c 평가변수는 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 세마글루티드 1mg에 무작위 배정된 환자의 각각 4%, 5%, 5% 및 5%에 대해 누락되었다. 누락된 40주 자료는 다중 대체법을 사용하여 대체되었다.

^b베이스라인 수치 및 그 밖의 총화 인자에 대해 보정된 ANCOVA의 최소 제곱 평균

^c다중성에 대해 보정된, 세마글루티드 대비 우월성에 대한 $p < 0.05$ (양측)

^d다중성에 대해 보정된, 세마글루티드 대비 우월성에 대한 $p < 0.001$ (양측)

^e베이스라인 수치 및 그 밖의 총화 인자에 대해 보정된 로지스틱 회귀분석

^f다중성에 대해 보정된, 세마글루티드 대비 우월성에 대한 $p < 0.01$ (양측)

SGLT2 저해제를 병용하거나 병용하지 않는 메트포르민에 추가 병용

SURPASS-3는 SGLT2 저해제를 병용하거나 병용하지 않고 안정적인 용량의 메트포르민 투여로 혈당 조절이 충분하지 않은 1,444명의 성인 제2형 당뇨병 환자를 이 약 5mg, 10mg, 15mg 주 1회 투여군 또는 목표 공복혈당에 따라 적정된 인슐린 데글루덱(100U/mL) 1일 1회 투여군에 무작위 배정한 52주 공개 시험이었다. 환자의 32%는 SGLT2 저해제를 투여 받았다. 인슐린 데글루덱에 무작위 배정된 환자는 처음에는 10U를 1일 1회 투여받았으며, 이후 인슐린 데글루덱의 투여용량은 자가 측정된 공복 혈당 90 mg/dL 미만을 목표로, 목표지향적 치료 (treat-to-target) 알고리즘에 따라 시험 전반에 걸쳐 매주 조절되었다. 1차 유효성 평가 시점인 52주의 1일 인슐린 데글루덱 평균 투여 용량은 49U(킬로그램당 0.5 U)이었다.

환자들의 평균 연령은 만 57세였고, 56%는 남성이었다. 베이스라인에서의 제2형 당뇨병 평균 유병 기간은 8.4년이었고 평균 BMI는 34kg/m^2 이었다. 전반적으로 91%는 백인이었고, 3%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었으며, 5%는 아시아인이었다. 29%가 히스패닉 또는 라틴계 민족으로 확인되었다.

52주간 이 약 10mg 또는 15mg을 주 1회 피하 투여하였을 때 인슐린 데글루덱 1일 1회 투여 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다(표 5).

표 5. 제2형 당뇨병 성인 환자에서 메트포르민(+/- SGLT2 저해제)과 병용한 이 약의 유효성 및 안전성을 인슐린 데글루덱과 비교한 시험의 52주 결과

	이 약 5mg	이 약 10mg	이 약 15mg	인슐린 데글루덱
mITT Population(N) ^a	358	360	358	359
HbA1c(%)				
베이스라인(평균)	8.2	8.2	8.2	8.1
52주 시점의 베이스라인	-1.9	-2.0	-2.1	-1.3
로부터 변화 ^b				
인슐린 데글루덱과의 차이	-0.6 ^c	-0.8 ^c	-0.9 ^c	-
^b (95% CI)	(-0.7, -0.5)	(-0.9, -0.6)	(-1.0, -0.7)	
HbA1c <7%를 달성한 환자	79 ^c	82 ^c	84 ^c	58
^d (%)				
FSG(mg/dL)				
베이스라인(평균)	172	170	168	167
52주 시점의 베이스라인	-47	-50	-54	-51
로부터 변화 ^b				
체중(kg)				
베이스라인(평균)	94.4	93.8	94.9	94.0

52주 시점의 베이스라인으	-7.0	-9.6	-11.3	1.9
로부터의 변화 ^b				
인슐린 데글루텍과의 차이	-8.9 ^c	-11.5 ^c	-13.2 ^c	-
^b (95% CI)	(-10.0, -7.8)	(-12.6, -10.4)	(-14.3, -2.1)	

^aModified Intent-to-Treat(mITT) Population(변형 치료 의향 집단)은 적어도 시험약에 1회 이상 노출된 무작위 배정된 모든 참가자로 구성된다. 부주의한 등록으로 시험 치료를 중단한 환자는 제외되었다. 시험 기간 동안 구제 약물(추가적인 혈당강하 약물)이 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 인슐린 데글루텍에 무작위 배정된 환자의 각각 1%, 1%, 2% 및 1%에서 시작되었다. 52주에 HbA1c 평가변수는 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 인슐린 데글루텍에 무작위 배정된 환자의 각각 6%, 10%, 5% 및 9%에 대해 누락되었다. 누락된 52 주 자료는 다중 대체법을 사용하여 대체되었다.

^b베이스라인 수치 및 그 밖의 증화 인자에 대해 보정된 ANCOVA의 최소 제곱 평균

^c다중성에 대해 보정된, 인슐린 데글루텍 대비 우월성에 대한 $p < 0.001$ (양측)

^d베이스라인 수치 및 그 밖의 증화 인자에 대해 보정된 로지스틱 회귀분석

1개-3개 경구 혈당강하제(메트포르민 및/또는 설폰일우레아 및/또는 SGLT2 저해제)에 추가 병용 SURPASS-4는 메트포르민(95%) 및/또는 설폰일우레아(54%) 및/또는 SGLT2 저해제(25%)를 배경요법으로 하고 증가된 심혈관계 위험을 보이는 성인 제 2형 당뇨병 환자 2002명을 이 약 5mg, 10mg, 15mg 주 1회 투여군 또는 목표 혈당에 따라 적정된 인슐린 글라진(100U/mL) 1일 1회 투여군에 무작위 배정한(1:1:1:3 비율) 104주 공개 시험이었다(1차 유효성 평가 시점은 52주).

환자들의 평균 연령은 만 64세였고 63%는 남성이었다. 베이스라인에서 제2형 당뇨병 평균 유병 기간은 11.8년이었고 평균 BMI는 33 kg/m²이었다. 전반적으로 82%는 백인이었고, 4%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었으며, 4%는 아시아인이었다. 48%는 히스패닉 또는 라틴계 민족으로 확인되었다. 모든 치료군 전반에 걸쳐, 환자의 87%는 심혈관계 질환 병력이 있었다. 베이스라인에서 eGFR은 환자의 43%에서 ≥ 90 mL/min/1.73m²이었고, 40%에서 60 ~ 90 mL/min/1.73m², 10%에서 45 ~ 60 mL/min/1.73m², 그리고 6%에서 30 ~ 45 mL/min/1.73m²이었다.

인슐린 글라진에 배정된 환자에게 인슐린 글라진 투여는 10U 1일 1회로 시작하였으며 이후 인슐린 글라진 투여 용량은 자가 측정 공복 혈당 <100 mg/dL을 목표로, 목표지향적 치료(treat-to-target) 알고리즘에 따라 시험 전반에 걸쳐 매주 조절되었다. 1차 유효성 평가 시점인 52주의 1일 인슐린 글라진 평균 투여 용량은 44U(킬로그램당 0.5U)이었다.

52주간 이 약 10mg 또는 15mg을 주 1회 투여하였을 때 인슐린 글라진 1일 1회 투여 대비 통계학적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다(표 6).

표 6. 제2형 당뇨병 성인 환자에서 메트포르민 및/또는 설폰일우레아 및/또는 SGLT2 저해제에 추가 병용한 이 약의 유효성 및 안전성을 인슐린 글라진과 비교한 시험의 52주 결과

	이 약 5mg	이 약 10mg	이 약 15mg	인슐린 글라진
mITT Population(N) ^a	328	326	337	998
HbA1c(%)				
베이스라인(평균)	8.5	8.6	8.5	8.5
52주 시점의 베이스라인으	-2.1	-2.3	-2.4	-1.4
로부터의 변화 ^b				
인슐린 글라진과의 차이	-0.7 ^c	-0.9 ^c	-1.0 ^c	-
^b (95% CI)	(-0.9, -0.6)	(-1.1, -0.8)	(-1.2, -0.9)	
HbA1c <7 %를 달성한 환	75 ^c	83 ^c	85 ^c	49
자 ^d (%)				
FSG(mg/dL)				
베이스라인(평균)	172	176	174	168
52주 시점의 베이스라인으	-44	-50	-55	-49
로부터의 변화 ^b				
체중 (kg)				
베이스라인(평균)	90.3	90.6	90.0	90.2
52주 시점의 베이스라인으	-6.4	-8.9	-10.6	1.7
로부터의 변화 ^b				

인슐린 글라진과의 차이 ^b (95% CI)	-8.1 ^c (-8.9, -7.3)	-10.6 ^c (-11.4, -9.8)	-12.2 ^c (-13.0, -11.5)	-
---------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------	---

^aModified Intent-to-Treat(mITT) Population(변형 치료 의향 집단)은 적어도 시험약에 1회 이상 노출된 무작위 배정된 모든 참가자로 구성된다. 시험 기간 동안 구제 약물(추가적인 혈당강하 약물)이 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 인슐린 글라진에 무작위 배정된 환자의 각각 0%, 0%, 1%, 및 1%에서 시작되었다. 부주의한 등록으로 시험 치료를 중단한 환자는 제외되었다. 52주에 HbA1c 평가변수는 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 인슐린 글라진에 무작위 배정된 환자의 각각 9%, 6%, 4% 및 9%에 대해 누락되었다. 누락된 52주 자료는 다중 대체법을 사용하여 대체되었다.

^b베이스라인 수치 및 그 밖의 층화 인자에 대해 보정된 ANCOVA의 최소 제곱 평균

^c다중성에 대해 보정된, 인슐린 글라진 대비 우월성에 대한 $p < 0.001$ (양측)

^d베이스라인 수치 및 그 밖의 층화 인자에 대해 보정된 로지스틱 회귀분석

메트포르민을 병용하거나 병용하지 않는 기저 인슐린에 추가 병용

SURPASS-5는 메트포르민을 병용하거나 병용하지 않고 인슐린 글라진(100U/mL) 투여로 혈당 조절이 충분하지 않은 475명의 성인 제2형 당뇨병 환자를 이 약 5mg, 10mg, 15mg 주 1회 투여군 또는 위약군에 무작위 배정한 40주, 이중 눈가림 시험이었다. 인슐린 글라진의 배경 용량은 자가 측정 공복 혈당 < 100 mg/dL을 목표로 목표지향적 치료 (treat-to-target) 알고리즘에 따라 조절되었다.

환자들의 평균 연령은 만 61세였고 56%는 남성이었다. 베이스라인에서 제2형 당뇨병 평균 유병 기간은 13.3년이었고 평균 BMI는 33kg/m^2 이었다. 전반적으로, 80%는 백인이었고, 1%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었으며, 18%는 아시아인이었다. 5%는 히스패닉 또는 라틴계 민족으로 확인되었다.

베이스라인에서 인슐린 글라진의 평균 투여 용량은 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 위약을 투여받는 환자에 대해 각각 34, 32, 35, 및 33U/일이었다. 무작위 배정 시, HbA1c $\leq 8.0\%$ 인 환자에서 첫 인슐린 글라진의 용량은 20%까지 감량되었다. 40주에, 인슐린 글라진의 평균 용량은 이 약 5mg, 10mg, 15mg, 및 위약을 투여 받은 환자에 대해 각각 38, 36, 29, 및 59U/일이었다. 40주간 이 약 5mg, 10mg, 또는 15mg을 주 1회 투여하였을 때 위약군 대비 통계학적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다(표 7).

표 7. 제2형 당뇨병 성인 환자에서 메트포르민을 병용하거나 병용하지 않는 기저 인슐린에 추가 병용한 이 약의 유효성 및 안전성을 위약과 비교한 시험의 40주 결과

	이 약 5mg	이 약 10mg	이 약 15mg	위약
mITT Population(N) ^a	116	118	118	119
HbA1c(%)				
베이스라인(평균)	8.3	8.4	8.2	8.4
40주 시점의 베이스라인 으로부터의 변화 ^b	-2.1	-2.4	-2.3	-0.9
위약과의 차이 ^b (95% CI)	-1.2 ^c (-1.5, -1.0)	-1.5 ^c (-1.8, -1.3)	-1.5 ^c (-1.7, -1.2)	-
HbA1c < 7 %를 달성한 환자 ^d (%)	87 ^c	90 ^c	85 ^c	35
FSG(mg/dL)				
베이스라인(평균)	163	163	160	164
40주 시점의 베이스라인 으로부터의 변화 ^b	-58	-64	-63	-39
위약과의 차이 ^b (95% CI)	-19 ^c (-27, -11)	-25 ^c (-32, -17)	-23 ^c (-31, -16)	-
체중 (kg)				
베이스라인(평균)	95.8	94.6	96.0	94.2
40주 시점의 베이스라인 으로부터의 변화 ^b	-5.4	-7.5	-8.8	1.6
위약과의 차이 ^b (95% CI)	-7.1 ^c	-9.1 ^c	-10.5 ^c	-

CI)	(-8.7, -5.4)	(-10.7, -7.5)	(-12.1, -8.8)	
-----	--------------	---------------	---------------	--

^aModified Intent-to-Treat(mITT) Population(변형 치료 의향 집단)은 적어도 시험약에 1회 이상 노출된 무작위 배정된 모든 참가자로 구성된다. 시험 기간 동안 구제 약물(추가적인 혈당강하 약물)이 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 위약에 무작위 배정된 환자의 각각 1%, 0%, 1% 및 4%에서 시작되었다. 부주의한 등록으로 시험 치료를 중단한 환자는 제외되었다. 40주에 HbA1c 평가 변수는 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 위약에 무작위 배정된 환자의 각각 6%, 3%, 7% 및 2%에 대해 누락되었다. 누락된 40주 자료는 다중 대체법을 사용하여 대체되었다.

^b베이스라인 수치 및 그 밖의 층화 인자에 대해 보정된 ANCOVA의 최소 제곱 평균.

^c다중성에 대해 보정된, 위약 대비 우월성에 대한 $p < 0.001$ (양측).

^d베이스라인 수치 및 그 밖의 층화 인자에 대해 보정된 로지스틱 회귀분석

비만 또는 과체중 임상시험

(1) 임상시험 개요

저칼로리 식이요법 및 운동요법의 보조제로서, 이 약의 만성 체중 관리(체중 감량 및 체중 유지)에 대한 유효성은 2개의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험(연구 1 및 연구 2)을 통해 72주의 치료 후 (유지용량으로 최소 52주)의 체중 감소를 평가함으로써 연구되었다. 연구 1에서 이 약 및 이에 상응하는 위약은 20주간의 용량 적정 기간동안 주 1회 피하 투여로 5mg, 10mg 또는 15mg 용량으로 증량하였고 이어 유지기를 가졌다. 연구 2에서 이 약과 이에 상응하는 위약은 20주간의 용량 적정 기간 동안 주 1회 피하 투여로 10mg 또는 15mg 용량으로 증량하였고 이어 유지기를 가졌다.

연구 1 및 연구 2에서 모든 환자는 저칼로리 식이요법(하루당 약 500kcal 저감) 및 운동 요법 상담(주당 최소 150분 권장)을 연구 약물 혹은 위약의 첫번째 투여일부터 임상시험 기간 동안 교육받았다.

연구 1(SURMOUNT-1)은 비만($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) 혹은 과체중 ($27 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) 및 이상지질혈증, 고혈압, 폐쇄성 수면 무호흡 또는 심혈관질환과 같은 한 가지 이상의 체중 관련 동반 질환이 있는 2,539명의 성인 환자를 등록한 72주간의 임상시험으로, 제 2형 당뇨병 환자는 제외하였다.

환자들은 주 1회 투여로 이 약 5mg, 10mg, 15mg군 혹은 위약군에 1:1:1로 무작위 배정되었다.

베이스라인에서 평균 연령은 45세(18~84세), 68%는 여성, 71%는 백인, 11%는 아시아인, 9%는 아메리칸 인디언/알래스카 원주민, 8%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다.

총 48%가 히스패닉 또는 라틴계 민족이었다. 베이스라인 평균 체중은 104.8kg, 평균 BMI는 38 kg/m^2 였다. 베이스라인에서 32%가 고혈압을, 30%가 이상지질혈증, 8%가 폐쇄성 수면 무호흡증, 3%가 심혈관 질환을 동반하였다.

연구 2 (SURMOUNT-2)는 BMI 27 kg/m^2 이상 및 제2형 당뇨병이 있는 938명의 성인 환자를 등록한 72주간의 임상시험이다. 시험참가자들은 HbA1c 수치가 7-10%였으며 식이요법 및 운동요법만으로 치료받고 있거나 DPP-4억제제 혹은 GLP-1 수용체 작용제를 제외한 경구 혈당 강하제를 투여 받고 있었다.

제2형 당뇨병 치료를 위해 인슐린이나 GLP-1 수용체 작용제 주사제를 투여 받는 환자는 제외하였다. 환자들은 주 1회 투여로 이 약 10mg, 15mg군 혹은 위약군에 1:1:1로 배정되었다.

베이스라인에서 평균 연령은 54세(18~85세), 51%는 여성, 76%는 백인, 13%는 아시아인, 8%는 흑인 혹은 아프리카계 미국인이었다. 총 60%가 히스패닉 또는 라틴계 민족이었다.

베이스라인 평균 체중은 100.7kg, 평균 BMI는 36.1 kg/m^2 였다. 베이스라인에서 66%가 고혈압을, 61%가 이상지질혈증, 8%가 폐쇄성 수면 무호흡증, 10%가 심혈관 질환을 동반하였다.

(2) 임상시험 결과

연구 1에서 시험약을 중단한 환자의 비율은 이 약 5mg, 10mg, 15mg투여군에서 각 14.3%, 16.4%, 15.1%였고 위약 투여군에서는 26.4%였다. 연구 2에서 시험약을 중단한 환자의 비율은 이 약 10mg, 15mg 투여군에서 각 9.3%, 13.8%였고 위약 투여군에서는 14.9%였다.

연구 1과 2의 일차 효과 평가 변수는 베이스라인 대비 72주차의 평균 체중의 % 변화와 5%이상의 체중 감량을 달성한 환자의 비율이다.(표 8참조)

72주간의 치료 이후 이 약은 위약 대비 통계적으로 유의한 체중 감량 결과를 보였고, 위약 대비 이 약 5mg, 10mg, 15mg을 투여받은 환자에서 더 높은 비율의 환자가 최소 5%의 체중 감량을 보였다. 또한 위약대비 이 약 10mg, 15mg을 투여받은 환자에서 더 높은 비율의 환자가 최소 10%, 15%, 20%의 체중 감량을 보였다.(표 8참조) 이 약은 연령, 성별, 인종, 민족, 베이스라인 BMI, 혈당 상태와 관계 없이 체중 감량 효과를 보였다.

표 8. 연구 1 및 연구 2의 72주차 체중 변화

	연구 1				연구 2		
Intention-to-Treat (ITT) Population ^a	위약 N = 643	이 약 5 mg N = 630	이 약 10 mg N = 636	이 약 15 mg N = 630	위약 N = 315	이 약 10 mg N = 312	이 약 15 mg N = 311
체중							
베이스라인 평균(kg)	104.8	102.9	105.8	105.6	101.7	100.9	99.6
베이스라인 대비 % 변화 ^b	-3.1	-15.0	-19.5	-20.9	-3.2	-12.8	-14.7
위약과의 % 차이 ^b (95% CI)		-11.9 (-13.4, -10.4) ^d	-16.4 (-17.9, -14.8) ^d	-17.8 (-19.3, -16.3) ^d		-9.6 (-11.1, -8.1) ^d	-11.6 (-13.0, -10.1) ^d
5%이상 체중 감소를 달성한 환자%	34.5	85.1	88.9	90.9	32.5	79.2	82.8
위약과의 % 차이 (95% CI)		50.3 (44.3, 56.2) ^{c,d}	54.6 (49.1, 60.0) ^{c,d}	56.4 (50.9, 62.0) ^{c,d}		46.8 (39.5, 54.1) ^{c,d}	50.4 (43.1, 57.8) ^{c,d}
10%이상 체중 감소를 달성한 환자%	18.8	68.5	78.1	83.5	9.5	60.5	64.8
위약과의 % 차이 (95% CI)		49.3 (43.6, 54.9) ^{c,e}	59.5 (54.2, 64.9) ^{c,d}	64.8 (59.6, 70.1) ^{c,d}		51.0 (44.4, 57.7) ^{c,d}	55.3 (48.6, 62.0) ^{c,d}
15%이상 체중 감소를 달성한 환자%	8.8	48.0	66.6	70.6	2.7	39.7	48.0
위약과의 % 차이 (95% CI)		38.7 (33.6, 43.7) ^{c,e}	58.1 (53.2, 63.0) ^{c,d}	62.0 (57.2, 66.8) ^{c,d}		37.0 (31.1, 42.9) ^{c,d}	45.4 (39.4, 51.4) ^{c,d}
20%이상 체중 감소를 달성한 환자%	3.1	30.0	50.1	56.7	1.0	21.5	30.8
위약과의 % 차이 (95% CI)		26.6 (22.4, 30.7) ^{c,e}	47.3 (42.7, 51.9) ^{c,d}	53.8 (49.3, 58.3) ^{c,d}		20.5 (15.7, 25.4) ^{c,d}	29.7 (24.3, 35.0) ^{c,d}

ANCOVA = 공분산분석(analysis of covariance); CI = 신뢰구간(confidence interval); N = 시험약에 무작위 배정된 환자 수

^aintention-to-treat(ITT) 시험군은 무작위 배정된 모든 환자를 포함한다. 연구1의 72주차에서 위약, 이 약 5mg, 10mg, 15mg에 무작위 배정된 피험자 중 각 21.6%, 10.2%, 10.5%, 9.4%의 체중이 누락되었다. 연구2의 72주차에서 위약, 이 약 10mg, 15mg에 무작위 배정된 피험자 중 각 11.1%, 4.8%, 8.4%의 체중이 누락되었다. 결측치는 같은 치료군의 탈락자의 값을 사용하거나(COVID-19이외 사유로 누락된 경우) 무작위로 탈락한 것으로 가정한 누락되지 않은 데이터를 사용하는 방법(COVID-19로 인해 누락된 경우)으로 hybrid approach를 통해 대체했다.

^b베이스라인 수치 및 그 밖의 증화 인자에 대해 보정된 ANCOVA의 최소 제곱 평균

^c로지스틱 회귀분석을 통해 보정된 베이스라인 수치.

^d우월성에 대한 p-<0.001 (양측 비보정), 제 1종 오류 조절됨

^e제 1종 오류 조절되지 않음

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

수컷 및 암컷 랫드에게 터제파타이드를 0.15, 0.50, 및 1.5 mg/kg (인체최대권장투여용량인 주 1 회 15 mg 투여 시의 노출도(AUC) 대비 0.12, 0.36, 및 1.02배) 용량으로 주 2회 피하주사로 투여한 2년 발암성 시험이 수행되었다. 터제파타이드는 대조군과 비교하였을 때 모든 용량 수준에서 갑상선 C-세포 종양(선종 및 암종)의 증가를 유발했다.

rasH2 형질전환 마우스 대상의 6개월 발암성 시험에서, 터제파타이드 1, 3, 및 10 mg/kg 용량을 주 2회 피하주사로 투여했을 때 어느 용량에서도 갑상선 C-세포 증식 또는 신생물의 발생률 증가를 야기하지 않았다.

(2) 돌연변이원성

터제파타이드는 랫드 골수 소핵 분석에서 유전독성을 나타내지 않았다.

(3) 생식발생 독성

생식능력 및 조기 배아 발달 시험에서, 수컷 및 암컷 랫드에게 0.5, 1.5, 또는 3 mg/kg(인체최대권장투여용량인 주 1 회 15 mg 투여 시의 노출도(AUC) 대비 각각 0.30, 1.03, 및 1.72배 그리고 0.29, 0.90, 및 1.88배) 용량으로 주 2 회 피하주사 투여하였다. 터제파타이드가 정자 형태, 교미, 생식능력, 및 수태에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 암컷 랫드에서, 장기간의 발정 휴지기 (diestrus)를 보인 암컷 수의 증가 그리고 평균 착상 부위와 생존 가능한 배아 수 감소를 야기한 평균 황체 수의 감소가 모든 용량 수준에서 관찰되었다. 이러한 영향은 터제파타이드가 사료 소비와 체중에 미치는 약리학적 효과와 관련된 이차적인 영향으로 간주되었다.

기관 형성기간에 0.02, 0.1, 및 0.5mg/kg의 터제파타이드(인체최대권장투여용량인 주 1 회 15 mg 투여 시의 노출도(AUC) 대비 0.03, 0.07, 및 0.5배)를 주 2회 피하 투여한 임신한 랫드에서 0.5mg/kg에서 태아의 외부, 내장, 및 골격기형 발생률의 증가, 내장 및 골격 발달 변동 발생률의 증가 및 체중 감소가 약리작용과 매개된 모체의 체중감소 및 사료섭취량 감소와 함께 나타났다.

기관 형성 기간에 0.01, 0.03, 또는 0.1mg/kg의 터제파타이드(인체최대권장투여용량인 주 1 회 15 mg 투여 시의 노출도(AUC) 대비 0.01, 0.06, 및 0.2배)를 주1 회 피하투여한 임신한 토끼에서 모체 사망 또는 일부 토끼에서 유산을 야기한 약리작용과 관련된 위장관계 영향이 모든 용량 수준에서 발생하였다. 0.1mg/kg에서 모체 사료 소비 및 체중감소와 관련된 태아 체중감소가 관찰되었다.

0.02, 0.10, 또는 0.25mg/kg의 터제파타이드를 착상 시점부터 수유기까지 주2회 피하투여한 랫드에 대한 주산기 및 수유기 시험에서, 0.25mg/kg의 터제파타이드를 투여한 F0 모체랫드의 F1 자손은 생후 7일부터 126일까지의 수컷 및 생후 56일까지의 암컷 대조군과 비교할 때 통계학적으로 유의하게 더 낮은 평균 체중을 나타냈다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

- (재심사) 「약사법」 제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품

① 대상 효능효과: 제2형 당뇨병

- 재심사기간: 2023.06.28.~2029.06.27.(6년)

② 대상 효능효과: 비만 또는 과체중

- 재심사기간: 2024.07.30. ~ 2029.06.27.(6년잔여)

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2023.12.26.	
보완요청일자	2024.3.15.	2024.3.15.
보완접수일자	2024.7.15.	2024.7.15.
최종처리일자	2024.7.30.	

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식품의약품안전처고시) 제2조제8호 및 5조제2항

[별표 1] II. 자료제출의약품, 2. 새로운 효능군 의약품

구분 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																				
		1	2		3		4						5			6		7	8	비고		
			가	나	가	나	가	나	다 ^{주9} 의2	라 ^{주9} 의2	마	바			가	나	다				가	나
												(1)	(2)	(3)								
II.자료제출의약품																						
2. 새로운 효능군 의약품		○	해당 없음		해당 없음	×	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○		
제출여부		○	-		-	×	×	×	×	×	×	×	×	○*	×	×	○	×	○	○		

* 품목허가시 기재출 완료(DIO 마우스 모델(비만) 효력시험(시험번호: DBT206))

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 '성인 환자의 체중 감량 및 체중 유지를 포함한 만성 체중 관리를 위해 저칼로리 식이요법 및 신체 활동 증대의 보조제'로 개발한 의약품으로, 2건의 치료적확증임상시험(GPHK, GPHL)에서 체중 감소에 대한 효과를 입증하였음
- 2건의 치료적확증임상시험(GPHK, GPHL)에서 터제파타이드(최대 15mg) 1주 1회 피하투여 시, 체중을 유의하게 감소시켰으며, 1차 평가 변수인 '기저치 대비 72주 시점 체중 변화율(%)' 및 '기저치 대비 72주 시점 5% 이상 체중 감소 달성 시험대상자 비율(%)'에서 위약 대비 우월성을 입증하였음
- 비만 또는 한가지 이상의 동반질환이 있는 과체중 환자에서 터제파타이드(최대 15 mg)의 안전성 프로파일은 기 실시한 제2형 당뇨병 환자 대상 임상시험 결과와 유사하였음. 투약 중단을 야기한 가장 흔한 이상반응은 위장관 장애(오심, 구토, 설사)였음

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 마운자로프리필드펜주2.5밀리그램/0.5밀리리터, 5밀리그램/0.5밀리리터, 7.5밀리그램/0.5밀리리터, 10밀리그램/0.5밀리리터, 12.5밀리그램/0.5밀리리터, 15밀리그램/0.5밀리리터(터제파타이드)
- 회사명: 한국테리(유)
- 약리작용에 따른 분류: 399(따로 분류되지 않는 대사성 의약품) / GIP/GLP-1 수용체 이중 효능제(dual agonist)
- 체장의 GIP(포도당-의존형 인슐린 분비자극 폴리펩티드)/GLP-1(글루카곤 유사 펩티드-1) 수용체에 선택적으로 결합하여 식이 및 칼로리 섭취를 조절하여 체중을 감소시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 신약에 해당하며, 본 신청은 비만 또는 체중 관련 동반 질환이 있는 과체중 성인에서 만성 체중 관리를 위한 저칼로리 식단 및 신체 활동 증가에 대한 보조 요법으로 터제파타이드를 사용하기 위한 적응증 추가 신청 건임
- 터제파타이드(LY3298176)는 이중 작용성 인크레틴 유사체로서 높은 친화도로 GIP(포도당-의존형 인슐린 분비자극 펩티드) 또는 GLP-1(글루카곤 유사 펩티드-1)수용체 중 하나와 결합하여 기능을 발휘하도록 설계된 39개 변형 합성 펩타이드이며, 분자량은 4.8kDa임
- 터제파타이드의 평균 반감기는 약 5일로, 주 1회 투여가 가능함
- 해외 허가현황(2024.7. 기준)
- 미국: 제2형 당뇨병 치료제(Mounjaro(2022.5.13. 허가)) 및 체중조절용의약품(Zepbound(2023.11.8. 허가))
- 유럽: 제2형 당뇨병 치료제(Mounjaro) 허가 이후 만성체중관리에 대한 적응증 추가 완료(2023.12.11.)
- 품목 허가의 기반이 된 임상시험
- 비만 또는 T2DM을 포함한 체중 관련 동반 질환이 있는 과체중 성인을 대상으로 실시한 제3상 시험에 근거하여

- 만성 체중 관리를 위한 티제파타이드의 유효성 및 안전성에 대한 근거를 제시하였음(체중 조절 관련 임상 3상 2건 (18-F-MC-GPHK, 18F-MC-GPHL) 추가 제출, 그 외 임상시험자료는 당뇨병 치료제 허가시 제출자료 동일)
- 핵심임상시험(18-F-MC-GPHK(당뇨병이 없는 비만 또는 당뇨병 이외 동반질환이 있는 과체중 환자) 및 18F-MC-GPHL(제2형 당뇨병이 있는 과체중 또는 비만환자))을 통해 일차 평가변수(기저치 대비 제72주까지 체중 변화율(%) 및 $\geq 5\%$ 체중 감량을 달성한 대상자 비율(%)) 에서 유의한 개선이 입증되었음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청적응증: 비만 또는 한가지 이상의 동반질환이 있는 과체중
- 유병률: 전 세계 비만 유병률은 1975년에서 2016년 사이에 거의 세 배 증가했다. 2016년 세계보건기구는 18세 이상의 19억 명이 넘는 성인(성인 인구의 39%)이 비만 또는 과체중 상태라고 보고했다. 이 중 6억 5천만 명이 넘는 성인은 비만 상태이다(WHO 2021).
- 기존 치료옵션
- 행동 및 영양 중재
 - 칼로리 제한, 신체 활동, 행동 요법을 기반으로 한 생활습관 접근법은 평균 5%~10%의 체중 감량
- 비만 치료(대사) 수술: 실질적이고 지속적인 체중 감량에 효과적인 옵션으로, 평균 25%~30%의 체중을 감량함
 - BMI 35 kg/m² 이상, BMI 30 kg/m² 이상 + T2DM, 및 BMI 30~34.9 kg/m²이면서 비수술적 방법으로 실질적이거나 지속적인 체중 감량 또는 동반 질환 개선을 달성하지 못한 경우
- 약물
 - 현재 국내외 가이드라인에서는 다음의 BMI가 있는 환자를 치료할 때 AOM(antiobesity medication) 및 생활 습관 중재 접근법을 모두 사용하도록 권장
 - 30 kg/m² 이상 또는
 - 27 kg/m² 이상이면서 한 가지 이상의 체중 관련 동반 질환이 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 갑상선 C-세포암, 급성 췌장염, 급성 신부전, 당뇨병성 망막병증의 악화 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료): 해당 사항 없음

3. 안정성에 관한 자료: 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음
- 본 신청 건은 새로운 적응증 추가를 위해 변경허가 신청한 건으로, 기허가된 용법·용량 범위 내 신청에 따라

당뇨병 치료제 품목허가시 제출한 자료와 동일한 자료를 제출하였으며, 추가로 독성시험에 관한 자료는 제출되지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음
- 본 신청 건에서 추가 제출한 자료는 없으며, 품목 허가시 제출자료 참고하였을 때, 비만 마우스 모델에서 용량 의존적 체중 감소가 관찰되었으며, 세마글루티드 대비 더 큰 감소가 관찰되었음(시험번호: DBT206)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 FDA 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 제출자료: 총 6건(1상 4건, 3상 2건*)
- * 만성 체중 관리 관련 치료적확증임상시험 제출
- 임상약리시험 4건*, 치료적 확증 임상시험 2건
- * T2DM 관련: 1건은 기제출자료이며, 신규 제출자료 중 2건은 이번 변경사항과 관련성 없어 작성 제외
- 신청 적응증 '만성 체중 관리'을 입증하는 핵심 임상시험은 I8F-MC-GPHL, I8F-MC-GPHK 2건임

단계	임상시험번호; 시험목적	시험디자인	투여용법	시험대상자 수
1상				
PK/PD	I8F-MC-GPHU: 과체중/비만 비당뇨병 시험대상자 및 과체중/비만 제2형 당뇨병 시험대상자에서 터제파타이드가 위 배출(GE)에 미치는 영향	공개, 고정 순서시험, 비당뇨병 이거나 T2DM 진단을 받은 비만 또는 과체중 시험대상자	6주간 QW/SC TZP / 프리필드시린지 용량증량 5mg(1,8일)→10mg(15, 22, 29일)→15mg(36일) 아세트아미노펜 -1, 2, 37일 1g 경구 투여	36명 (군당 18명)
PD - 품 목 허 가 시 제 출 자 료	I8F-MC-GPGT: 제2형 당뇨병 환자에서 터제파타이드가 췌장 α 및 β 세포 기능과 인슐린 민감도, 음식 섭취, 식욕에 미치는 영향 평가	다기관, 무작위배정, 의뢰자, 시험자 및 환자-눈가림, 평행군 시험, 반복투여, T2DM 환자	28주간 QW/SC TZP / 동결건조바이알 4주간격 용량증량 2.5(4주)→5(4주)→7.5(4주)→10(4주)→12.5(4주)→15(8주)mg 세마글루티드 1 mg 위약	117명 등록, 108명 완료 3:2:2 무작위배정
3상				
3상 (Pivotal)	I8F-MC-GPHK: 비만 또는 체중 관련 동반질환이 있는 과체중인 제2형 당뇨병이 없는 시험대상자에서 터제파타이드의 유효성 및 안전성: 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(SURMOUNT-1)	다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 비만 또는 체중 관련 동반질환이 있는 과체중인 제2형 당뇨병이 없는 시험대상자(미국, 브라질, 일본, 대만, 중국, 인도 등)	72주간 QW/SC TZP 5, 10, 15mg 또는 이에 상응하는 위약 / 일회용펜 시작용량 2.5mg, 유지용량 도달까지 4주마다 2.5mg씩 증량 시험약 증량기간은 최대 20주동안 지속	2400명 계획, 2539명 무작위 배정, 2184명 완료
3상	I8F-MC-GPHL: 비만 또는 체중 관련 동반질환이 있	다기관, 무작위배정, 이중	72주간 QW/SC	900명 계획, 938명 무

(Pivotal)	는 과체중인 제2형 당뇨병 시험대상자에서 터제파타이드의 유효성 및 안전성: 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(SURMOUNT-2)	눈가림, 위약대조, 비만 또는 체중 관련 동반질환이 있는 과체중인 제2형 당뇨병 시험대상자(미국, 브라질, 일본, 대만, 중국, 인도 등)	TZP 10, 15mg 또는 이에 상응하는 위약, 일회용펜 시작용량 2.5mg, 유지용량 도달까지 4주마다 2.5mg씩 증량 시험약 증량기간은 최대 20주동안 지속	작위 배정, 859명 완료
-----------	---	---	---	----------------

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

단계	임상시험제목 (번외/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ 임상약리시험							
1상	[8F-MC-GPHU] 과체중/비만 비당뇨병 시험대상자 및 과체중/비만 제2형당뇨병 시험대상자에서 터제파 타이드가 위배출(GE)에 미치는 영향 평가 공개, 고정순서 시험 (2020.9.17. ~ 2021.1.29.) 미국		과체중 또는 비만 환자 (T2DM +/-) 등록 36명 (군당 18명) 완료 30명 1:1 비율			<시험목적> 위배출에 대한 표지자인 아세트아미노펜의 약동학 프로파일에 미치는 터제파타이드의 영향 평가 - 1차: 위배출에 대한 표지자인 아세트아미노펜의 PK 프로파일에 미치는 터제파 타이드의 영향 평가 - 2차: 과체중/비만 비당뇨병 시험대상자 및 과체중/비만 T2DM 시험대상자에서 SC 터제파타이드 다중 용량 투여 후 터제파타이드 PK, PD 영향 및 안전성, 내약성 평가 <용량, 투여기간> · 터제파타이드 5~15mg/0.5mL, QW S.C, 총 6회(1, 8, 15, 22, 29, 36일) / 단계적 증량 (5mg(제1, 8일)→10mg(제15, 22, 29일)→15mg(제36일)) · 아세트아미노펜 1g, QD, 총 3회(터제파타이드 투여 -1, 2, 37일) * 시험대상자별 스크리닝 기간 포함 약 13주 <평가항목> (1차) 아세트아미노펜 AUC(0-t _{last}), AUC(0-24), t _{max} , C _{max} (2차) 혈당 조절(혈장 포도당, HbA1c) 및 터제파타이드 AUC(0-∞), AUC(0-t _{last}), AUC(0-24), t _{max} , C _{max} (안전성) 이상사례 및 저혈당 사례 <1차 평가결과> (약동학) ● 아세트아미노펜 C _{max} : 제2일 5mg 터제파타이드와 함께 투여시, 단독으로 투여와 비교해 약 55% 감소, 제37일에 15mg 터제파타이드와 함께 투여시 단독 투여 대 비 약 32% 감소하였음 ● 아세트아미노펜 t _{max} : 아세트아미노펜을 각각 5mg 및 15mg의 터제파타이드와 함께 투여시, 단독으로 투여시보다 각각 1.00, 0.50시간 지연 - 이 결과는 위배출 지연을 시사하고, 시간 경과에 따라 반복 투여할수록 효과는 줄어들며, 이는 GLP-1 수용체 작용제의 약리학과 일치함 ● AUC(0-t _{last}) 및 AUC(0-24)로 측정된 전체 노출은 제2일에 아세트아미노펜을 5mg의 터제파타이드와 함께 투여했을 때, 단독으로 투여했을 때와 비교해 각각 약 12%~14% 감소했고, 제37일에 15mg의 터제파타이드와 함께 투여시, 단독 투 여시보다 각각 16% 및 10% 증가 <2차 평가결과> (약동학) ● 아세트아미노펜 C _{max} : 제2일에 비당뇨병 시험대상자와 T2DM 시험대상자 간에 아세트아미노펜을 5mg의 터제파타이드와 함께 투여했을 때 단독으로 투여했을 때와 비교해 유사한 정도로 감소했음 하지만, 제37일에 아세트아미노펜을 15mg의 터제파타이드와 함께 투여했을 때	

단계	임상시험제목 (번외/자발명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
				에는 단독으로 투여했을 때와 비교해 T2DM 시험대상자의 경우 비당뇨병 시험대상자보다 감소가 더 컸음(비당뇨병 시험대상자의 경우 약 20% 감소 대 T2DM 시험대상자의 경우 43%) - AUC(0-t_{last})로 측정된 전체 노출은 비당뇨병 시험대상자와 T2DM 시험대상자에 대해 유사하게 변화했음 - Tmax: 비당뇨병 시험대상자와 T2DM 시험대상자에 대해 유사하게 변화했음 (약력학) - 평균 혈장 포도당 수치: 제3일 및 제37일 식사 전과 모든 식사 후에 베이스라인(제-1일) 대비 감소했으며 감소 정도는 모든 시점에서 비당뇨병 시험대상자보다 T2DM 시험대상자에서 훨씬 더 뚜렷했음 - 체중: 모든 시험대상자에서 베이스라인 대비 각 시점 평균 체중 감소했으며, 최대 평균 감소는 제43일에 관찰되었고, 비당뇨병 시험대상자(-6.47kg)에서 T2DM 시험대상자(-3.49kg)에 비해 컸음 - 허리둘레: 모든 시험대상자에서 평균 허리 둘레는 베이스라인에 비해 각 시점에 감소했으며, 허리 둘레의 최대 평균 감소는 제43일에 관찰되었고 T2DM 시험대상자(-7.87 cm)에서 비당뇨병 시험대상자(-4.80 cm)에 비해 더 컸음 - 식욕 시각 아날로그 척도 - 배고픔: T2DM 시험대상자 및 비당뇨병 시험대상자 모두에서 제2일에 터제파타이드 투여 후 감소했고, 시험기간 동안 낮게 유지되었음 - 만족감이 증가했으며, T2DM 시험대상자에서 더 뚜렷했음(식각 아날로그 척도의 증가는 이 군의 비당뇨병 시험대상자보다 거의 두 배였음) - 포만감: T2DM 시험대상자에서 증가, 비당뇨병 시험대상자에서는 감소 관찰 - 예상 식품소비량: T2DM 시험대상자와 비당뇨병 시험대상자 간 유사했으며, 전반적으로 감소했음 - 전반적인 식욕점수: T2DM 시험대상자 및 비당뇨병 시험대상자에서 증가했으며, T2DM 시험대상자에서 더 뚜렷했음 <안전성 결과> - 시험기간 내내 총 32명(88.9%)의 시험대상자가 135건의 TEAE를 보고했으며, 모든 TEAE의 중증도는 경증이었음 - 전반적으로 가장 흔히 보고된 TEAE는 오심, 복부 팽만, 및 구토를 포함한 위장관 장애였음 - TEAE를 보고했던 시험대상자의 전체 비율은 비당뇨병 시험대상자(88.9%)와 T2DM 시험대상자(88.9%) 간에 동일했음 - 비당뇨병 시험대상자가 T2DM 시험대상자에 비해 더 높은 비율로 식욕감소 TEAE 보고했음(16명(88.9%) vs 4명(22.2%)) - 저혈당 사례는 보고되지 않았음 6명(비당뇨 3명, 당뇨 3명)의 시험대상자가 TEAE로 인해 시험 중단(구토 2명, 위식도역류질환, 식욕감소, 오한 및 빈맥 각 1명) - 시험기간 동안 사망 또는 SAE는 발생하지 않았음 - 임상실험실, 혈액학 또는 소변검사 매개변수에서 임상적으로 의미있는 변화는 없었으며, 활력징후 또는 ECG에서도 임상적으로 의미있는 소견은 없었음 - 주사부위반응은 보고되지 않았음			
1상	* 허가시 검토 완료 [J8F-MC-GPGT] 제2형 당뇨병 환자들에서 알파 및 베타 세포 기능 및 인슐린 민감성에 대한 터제파타이드의 영향 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 시험 (2019.1.28.		T2DM 환자	<시험목적> - 메트포르민을 투여하고 있는 T2DM 환자들에서 용량 증가 기간을 포함하여 28주의 투여기간 후 총 cDI(clamp disposition index)에 대한 터제파타이드 15mg 및 위약과 비교 28주 투여 후 위약 및 활성 대조(세마글루티드 1mg)와 비교한 터제파타이드 15mg 의 영향 비교 평가 * 인슐린 분비 및 인슐린 민감성 통합결과, 혈당조절, 인슐린 분비, 인슐린 민감성, 글루카곤 분비, 식욕 및 음식 섭취 <용량, 투여기간> 동결건조 바이알 사용 터제파타이드 최대 15 mg(3상과 동일한 용량증량법), QW, 총 28주			

단계	임상시험제목 (번회/자발명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
	~ 2021.4.8.) 독일			세마글루타이드 최대 1 mg, QW, 총 28주 위약, QW, 총 28주 * 시험대상자별 스크리닝 기간 포함 약 40주			<평가항목> (1차) cDI의 베이스라인으로부터의 변화 (2차) - 인슐린 분비 및 민감성 통합 결과: 총 cDI변화량(세마글루타이드와 비교) - 혈당 조절: sMMTT 중 베이스라인 대비 공복 및 식후 혈당(total and incremental AUC0-240min) 변화량, 베이스라인 대비 HbA1c 변화량 - 인슐린 분비 : 고혈당 클램프로부터 1st phase incremental ICR0-8min 변화량, 2nd phase total ICR20-120min 변화량, ICR0-120min 변화량, 인슐린-아르기닌 부하, sMMTT로부터 β cell GS 변화, 베이스라인 대비 ISRg 변화 - 인슐린 민감성 : 베이스라인 대비 고인슐린 정상혈당 클램프 M-value 변화 - 글루카곤 분비 : sMMTT ,중 공복, 식후 베이스라인 대비 글루카곤 농도 변화 - 식욕 및 음식섭취 : 베이스라인 대비 식사 섭취량 변화 <결과> - 베이스라인 대비 cDI 변화량은 위약군 및 세마글루타이드 1mg 대비 유의하게 컸음 - 고혈당 클램프 결과 터제파타이드는 1기 및 2기 인슐린 분비율을 466% 및 302% 증가시켰음 - 고인슐린 정상혈당 클램프 결과 M값 63% 증가 - 터제파타이드는 표준식사 부하 검사 중 공복 혈당을 39% 감소시켰고, 식후 혈당을 약 41% 감소시켰음 - 터제파타이드는 공복 글루카곤을 28% 감소시켰고, 식후 글루카곤을 43% 감소시켰음 - 터제파타이드는 위약 및 세마글루타이드에 비해 체중, 체지방량을 유의하게 감소시켰음 - 터제파타이드는 위약에 비해 음식 섭취가 유의하게 감소하였고, 세마글루타이드와는 유의한 차이가 없었음

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

- 터제파타이드 PK는 건강한 참여자와 T2DM이 동반되거나 동반되지 않은 비만 또는 과체중 참여자 간에 대체로 유사하였음
- 터제파타이드에 대한 노출은 0.25~15 mg 용량 범위에서 용량 증량에 따라 비례적으로 증가했고, 다회 투여 후 축적은 약 1.75배였음
- 흡수
 - 터제파타이드 피하 투여 후, tmax 중앙값은 투여 후 약 24시간(범위 8~72시간)에 도달했음
 - 건강한 참여자에서 터제파타이드 5 mg 피하 투여의 절대 생체이용률은 80%였음
 - 상대 생체이용률 시험 자료에 따르면 터제파타이드는 복부, 상완 또는 허벅지에 피하 주사할 수 있으며 용량 조절이 필요하지 않음
- 분포
 - 비만 또는 과체중 참여자에서 다회 투여 후 평균 겉보기 분포용적은 9.7 L였고, 인체 혈장에서 평균 결합률 99.06%로 높은 혈장 단백 결합율을 보였음
- 대사
 - 인체 ^{14}C -터제파타이드 시험에서 터제파타이드가 순환 방사능 활성 중 약 80%로, 혈장 내 주요 성분이었음. 혈장에 존재한 소량의 대사산물(M1, M3, M4, M13)은 각각 개별적으로 전체 순환 방사능의 5.7% 미만이었음. 터제파

타이드 제거에 기여한 주요 대사 경로는 펩타이드 골격의 단백질 가수분해, C20 지방 이산의 베타-산화 및 아마이드 가수분해임

- 제거

- 비만 또는 과체중 참여자에서 다회 투여 후 CL/F 0.0564 L/hour, 평균 말단 반감기는 5.7일이었으며, 터제파타이드를 주1회 빈도로 4회 투여 후 항정상 농도에 도달했음
- 인체 ^{14}C -터제파타이드 시험에서 투여된 용량의 약 70%가 회수되었고, 투여된 방사능의 약 50%가 소변, 약 21%가 대변으로 배설되었음
- 터제파타이드는 대사를 통해 제거되었으며, 소변이나 대변에서 미변화된 터제파타이드는 관찰되지 않았음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 체중, 연령, 성별, 인종, 민족, 신장에 또는 간장애에 따른 터제파타이드의 용량 조절은 필요하지 않음
- 체중이 PK에 영향을 미치는 공변량인 것으로, 즉 체중 1kg 증가시 터제파타이드 노출(1회 투여 간격 동안의 AUC[AUC_{0-τ}])이 1.1% 감소하는 것으로 나타났으나, 그 영향의 정도는 용량 조절을 필요로 하지 않음
- 내인성 인자가 PK 매개변수(AUC 및 C_{max})에 미치는 평균 영향은 일반적으로 터제파타이드의 개인 간 PK 변동성 범위 내에 있었음
- 노출-반응 분석과 안전성 및 내약성 정보에 근거하여 이러한 내인성 인자는 터제파타이드의 노출(AUC 및 C_{max})에 임상적으로 관련성이 있는 정도로 영향을 미치지 않았음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음
- 품목허가 시 제출

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- SURMOUNT-1에서 터제파타이드 PK와 체중 감량 사이의 노출-반응 관계를 조사하기 위해 체중에 대한 모델 예측 결과, 터제파타이드 5, 10, 15 mg QW 용량에서 체중 감량에 대한 용량 관련 반응이 명확하게 나타났음.
 - 체중 변화의 시간 경과에 대한 시뮬레이션에서는 체중이 시간 경과에 따라 감소한 것으로 나타났으며 10 mg 및 15 mg 용량의 경우 최소 72주까지 지속적으로 감소했음
 - SURMOUNT-2에서는 T2DM이 동반된 비만 또는 과체중 참여자에게 터제파타이드 10 및 15 mg의 QW 용량 투여 시 체중 감량에 대한 용량 관련 반응이 명확하게 나타났다(GPHL CSR 섹션 5.4). SURMOUNT-2에서 관찰된 체중 감량에 대한 노출-반응 관계는 최초 T2DM 에서 확립된 것과 일치하였음
 - 비만 또는 과체중 참여자에서 오심, 구토, 설사 AE 발생에 대해 개별 참여자의 PK 시간 경과에 맞추기 위해 순차적 모델링 접근 방식을 취했고, 이 모델을 기반으로 한 단계적 용량 증량 계획을 구현했을 때 임상 프로그램에서 GI AE가 완화되는 것으로 확인되었음
- ⇒ 비만 또는 과체중인 대상자의 만성 체중 관리를 위해 터제파타이드의 주1회 피하투여에 대한 약동학과 유효성, 내약성 및 안전성에 대한 관계에 대하여 집단약동학 결과, 최대 15mg QW까지 유효성, 안전성 및 내약성을 확인하였으며, 내인성 인자 및 외인성 인자에 대한 약동학 농도와 관련하여 용량조절이 필요하지 않은 것을 확인하였음. 또한, 만성체중관리에 대한 터제파타이드의 치료를 위해 2.5mg QW씩 4주 간격으로 증량하여 최대 15mg QW투여에 대한 용량증량계획도 변화가 요구되지 않음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 제2형 당뇨병 환자들에서 알파 및 베타 세포 기능 및 인슐린 민감성에 대한 터제파타이드의 영향(I8F-MC-GPGT)
 - T2DM이 있는 참여자를 대상으로 위약 및 선택적 GLP-1 수용체 작용제 세마글루티드 1mg과 비교하여 터제파타이드가 체중과 체성분, 음식과 칼로리 섭취, 식욕에 미치는 영향 조사(2차 평가변수)하였음
 - 터제파타이드는 위약보다 식욕 및 칼로리 섭취를 유의하게 더 많이 감소시켰으며, 체중, 체지방량, 허리 둘레를 유의하게 더 많이 감소시키는 것으로 관찰되었으며, 터제파타이드와 세마글루티드 치료 비교시 효과는 유사하였음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 2건의 3상 임상시험을 실시하였으며, 2건 모두 핵심임상시험임
 - I8F-MC-GPHK(SURMOUNT-1: 당뇨병이 없는 비만 또는 당뇨병을 제외한 동반질환이 있는 과체중 환자 대상, 72주간 터제파타이드 피하주사 주 1회 투여를 위약대조로 실시한 이중눈가림 임상시험
 - I8F-MC-GPHL(SURMOUNT-2): 제2형 당뇨병이 있는 비만 또는 과체중 환자를 대상으로 72주간 터제파타이드 피하주사 주 1회 투여를 위약대조로 실시한 이중눈가림 임상시험

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ 유효성 · 안전성							
효능효과, 용법용량 근거: 당뇨병이 없는 비만(BMI≥30kg/m ²) 또는 당뇨병 이외 동반질환이 있는 과체중(BMI≥27kg/m ²) 환자							
3상	I8F-MC-GPHK (SURMOUNT-1) 2019.12.4. ~ 2022.4.1.	다기관, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조, 무작위 배정	18세 이상의 당뇨병이 없는 비만 또는 과체중 환자 2539명 무작위 배정 비율= 1:1:1:1	시험약: 주1회 SC, 일회용펜 5mg(2.5→5) 10mg(2.5→5→10) 15mg(2.5→5→10→15) * 4주 간격 25 mg 씩 증량요법 * 마지막 3주간 용량 복용한 경우, 1회 용량을 생략하고 연구약물을 일시적으로 중단할 수 있으며, 일시중단 후, PI 재량에 따라 단독 또는 증상약물과 함께 동일 용량으로 다시 시작함. 다만, 상기 조치에도 불구 하고 견딜 수 없는 GI 증상이 지속되는 경우, 더 낮은 내약성 유지 용량으로 감량 가능 - 2.5 또는 5mg: 위약 - 7.5 또는 10mg: 5mg - 12.5 또는 15 mg: 10mg 위약: 주1회 SC, 일회용펜	72주	[유효성] (1차) 체중의 백분율 변화 및 최소 5%의 체중 감소를 달성한 시험대상자의 백분율에 대하여 위약 대비 주1회 TZP 10mg 및/또는 TZP 15mg 우월성 입증 (2차) - 통합 TZP 10, 15mg의 기저치 대비 제20주 평균 체중 변화 - 5mg 투여시, 체중 백분율 변화 및 최소 5% 체중 감소 달성 시험대상자의 백분율 - 10mg 또는/및 15mg 72주 투여시 최소 10, 15, 20% 체 중 감소 달성 시험대 상자 백분율 - 10mg 또는/및 15mg 투여시 베이스 라인 대비 72주 허 리둘레 평균 변화	[유효성: mITT] (1차) • 72주에 체중의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화 * 위약 대비 차이(치료요법 관심모수 기준) - 10mg: -16.4%(-17.9, -14.8) - 15mg: -17.8%(-19.3, -16.3) • 72주에 베이스라인 대비 5% 이상 체중 감소를 달성 시험대상자의 백분율(치료 요법 관심모수 기준) - 위약: 34.5% - 10mg: 88.9% - 15mg: 90.9% * 위약 대비 차이(치료요법 관심모수 기준) - 10mg: 54.6%(49.1, 60.6) - 15mg: 56.4%(50.9, 62.0) (2차) TZP는 모든 주요 이차 목적에 대해 위약 대비 우월성 달성 • 통합 TZP 10 mg 및 15 mg은 20주 체중의 평균 변화에 대해 위약 대비 우월성 달성 (-10.7 kg)

					- 5, 10, 15mg의 지질매개변수, 수축기혈압, 공복 인슐린의 베이스라인 대비 72주 평균 변화 - 10, 15mg의 Short-Form 36, 버전 2, 급성형 신체 기능 영역 점수 베이스라인 대비 72주 평균 변화 - 5, 10, 15mg의 HbA1c 베이스라인 대비 72주 평균 변화	• TZP 10 mg 및 15 mg은 각각 허리 둘레의 베이스라인 대비 평균 변화 - 각각 -16.0cm, -16.5cm • 5mg투여시 72주에 체중의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화: -11.9%(-13.4, -10.4) * 위약 대비 차이(치료요법 관심모수 기준) • 72주에 TZP에 무작위 배정된 시험대상자의 최대 90.1%, 78.2%, 및 62.9%가 각각 체중 감소 목표의 $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, 및 $\geq 20\%$ 달성 • 지질매개변수, 수축기혈압, 공복 인슐린의 베이스라인 대비 72주 평균 변화: 위약 대비 유의한 차이 ($p < 0.001$) 관찰 • TZP 5, 10, 15mg은 위약에 비해 HbA1c의 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 평균 감소 관찰: 각각 -0.3%[-3.6 mmol/mol], -0.4%[-4.6 mmol/mol], -0.4%[-4.8 mmol/mol] [안전성] • 가장 흔한 TEAE는 위장관 장애로, 대부분 경증 내지 중등증이었으며, 주로 용량 증량동안 발생 • 양성으로 판정된 cheating 증례는 4가지 치료군 모두 고르게 분포, 중증 보고 없음 • 담석증 발생률은 위약군과 유사 • 만성 담낭염 및 급성 담낭염 발생률이 위약군 대비 더 흔하게 발생($\leq 0.6\%$)
--	--	--	--	--	--	---

효능효과, 용법용량 근거: 당뇨병이 있는 비만(BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$) 또는 과체중(BMI $\geq 27\text{kg/m}^2$) 환자

3상	I8F-MC-GPHL (SURMOUNT-2) 2021.3.29. ~ 2023.4.10.	다기관, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조, 무작위 배정	18세 이상의 제2형당뇨병이 있는 비만 또는 과체중 환자 938명 무작위 배정 비율= 1:1:1	시험약: 주1회 SC, 일회용펜 10mg(2.5→5→10) 15mg(2.5→5→10→15) * 4주 간격 25 mg 씩 증량요법 * 마지막 3주간 용량 복용한 경우, 1회 용량을 생략하고 연구약물을 일시적으로 중단할 수 있으며, 일시중단 후, PI 재량에 따라 단독 또는 증상약물과 함께 동일 용량으로 다시 시작함. 다만, 상기 조치에도 불구하고 견딜 수 없는 GI 증상이 지속되는 경우, 더 낮은	72주 (최대 20주 용량 증량, 52주 유지기)	[유효성] (1차) 체중의 백분율 변화 및 최소 5%의 체중 감소를 달성한 시험대상자의 백분율에 대하여 위약 대비 주1회 TZP 10mg 및/또는 TZP 15mg 우월성 입증 (2차) - 10mg, 15mg 72주 투여시 최소 10, 15, 20% 체중 감소 달성 시험대상자 백분율	[유효성(mITT)] (1차) • 72주에 체중의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화 - 위약: -3.17% - 10mg: -12.77% - 15mg: -14.71% * 위약 대비 차이 - 10mg: -9.6%(-11.1, -8.1) - 15mg: -11.6%(-13.0, -10.1) • 72주에 베이스라인 대비 5% 이상 체중 감소를 달성 시험대상자의 백분율(치료 요법 관심모수 기준)
----	--	---------------------------------	--	---	-----------------------------	---	---

			내약성 유지 용량으로 감량 가능(1회), 용량 감량 후 GI 증상 지속 시 시험약물 투여 중단 - ≤10mg: 위약 - 12.5 또는 15 mg: 10mg 위약: 주1회 SC, 일회용펜	- 10, 15mg의 HbA1c, 공복 혈당, 허리둘레, 지질매개 변수, 수축기혈압의 베이스라인 대비 72 주 평균 변화 - 10, 15mg의 HbA1c <7%, ≤6.5%, <5.7% 달성 시험대상자 비율	- 위약: 32.45% - 10mg: 79.20% - 15mg: 82.75% * 위약 대비 차이 - 10mg: 46.8%(39.5, 54.1) - 15mg: 50.4%(43.1, 57.8) (2차) TZP는 모든 주요 이차 목적에 대해 위약 대비 우월성 달성 • 기저치 대비 72주 시점 체중 ≥10%, ≥15%, ≥20% 감소 달성 시험대상자 비율(%) - ≥10%: 9.5.60.5.64.8% - ≥15%: 2.7, 39.7, 48.0% - ≥20%: 1.0, 21.5, 30.8% • 기저치 대비 72주 시점 HbA1c 평균 변화율(%) - 위약: -0.51 - 10mg: -2.07 - 15mg: -2.08 • 기저치 대비 72주 시점 HbA1c 평균 변화(mmol/L) - 위약: -5.60 - 10mg: -22.57 - 15mg: -22.71 • 기저치 대비 72주 시점 공복혈당 평균 변화(mg/dL) - 위약: -10.97 - 10mg: -48.90 - 15mg: -48.85 • 기저치 대비 72주 시점 공복혈당 평균 변화(mmol/L) - 위약: -0.61 - 10mg: -2.71 - 15mg: -2.71 • 위약, TZP 10, 15 mg 각허리 둘레의 베이스라인 대비 평균 변화 - 각각 -3.33, -10.77, -13.10cm • 지질매개변수, 수축기혈압의 베이스라인 대비 72주 평균 변화: 위약 대비 유의한 차이(p<0.001) 관찰 • HbA1c <7%, ≤6.5%, <5.7% 달성 시험대상자 비율(위약, 10mg, 15mg 순) - <7%: 36.2, 86.9, 84.2% - ≤6.5%: 20.0, 79.7, 79.4% - <5.7%: 3.9, 46.0, 48.6% [안전성] • 가장 흔한 TEAE는 위장관 장애로, 대부분 경증 내지 중등증이었으며, 주로 용량 증량동안 발생
--	--	--	--	---	--

						• SAE는 위약군과 치료군 유사하게 발생 - 급성췌장염, 담낭염, 급성 담낭염, 위장염, 허혈성 뇌졸중, 급성신손상 등이었음 • AE로 시험중단 또는 사망 사례는 총 13명(1.4%)로, 모든 투여군이 유사하였음
--	--	--	--	--	--	---

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 터제파타이드는 2022.5.13. 미국에서 제2형 당뇨병이 있는 성인의 혈당 조절을 개선하기 위한 식이요법 및 운동의 보조제로 처음 승인되었고, 미국, 유럽, 일본을 포함한 3~4개국에서 제2형 당뇨병에 대해 승인되었음
- 전체적인 시판 후 안전성 프로파일은 완료된 임상시험 프로그램에서 관찰된 안전성과 일치함

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 총 2건의 핵심임상시험(3상)에서 1차 유효성 평가변수 및 주요 2차 유효성 평가변수를 모두 만족하였음
- GPHK시험에서 비만(BMI ≥ 30 kg/m²) 또는 1가지 이상의 체중 관련 동반 질환(예, 고혈압, 이상지질혈증, 심혈관 질환, 폐쇄성 수면 무호흡증)이 있는 과체중(BMI ≥ 27 kg/m²)환자에게 터제파타이드 1주 1회 5, 10, 15mg 투여 시, 체중을 유의하게 감소시켰으며, 1차 평가변수인 기저치 대비 72주 시점 체중 변화율 및 기저치 대비 72주 시점의 체중 5% 이상 감소를 달성한 시험대상자의 비율(%)의 위약 대비 우월성을 입증하였음
- GPHL시험에서 제2형 당뇨병이 있는 과체중(BMI ≥ 27 kg/m²) 또는 비만(BMI ≥ 30 kg/m²) 환자에게 터제파타이드 1주 1회 10, 15mg 투여 시, 체중을 유의하게 감소시켰으며, 1차 평가변수인 기저치 대비 72주 시점 체중 변화율 및 기저치 대비 72주 시점의 체중 5% 이상 감소를 달성한 시험대상자의 비율(%)의 위약 대비 우월성을 입증하였음
- 체중 감소에 대한 효과는 대체로 용량 의존적이었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 비만 또는 과체중 환자를 대상으로 실시한 위약대조 치료적확증 3상 임상시험 2건의 안전성 결과를 검토하였을 때, 최대 15mg 용량에 대하여 72주간 투여시 양호한 내약성을 보였으며, 안전성 분석 결과, 기존에 완료된 T2DM 임상시험과 비교하여 새로운 이상반응은 관찰되지 않았고, 양호한 내약성을 보였음
- 최대 72주간 투여 시, 가장 흔하게 관찰된 이상반응은 위장관계 이상반응(오심, 구토, 설사 등)이었으며, 시험약물과 관련된 이상반응임. 이는 GLP-1 수용체 작용제 계열과 유사하며, 임상시험약 개시 후의 오심, 구토, 설사의 통합 발생률과 개별 발생률은 고용량군에서 증가하였음

- 오심, 구토, 설사 발생률은 터제파타이드 증량기간 중에 더 높았으며, 정상 상태에 도달한 후에 감소하였음. 터제파타이드 투여시, 저용량 (2.5 mg)으로 개시하여 4주 간격으로 2.5 mg씩 단계적으로 증량하는 투여법을 이용하여 GI 내약성을 개선할 수 있다는 결론을 뒷받침함
- 만성 체중 관리 핵심임상시험에서 관찰된 안전성 결과는 제2형 당뇨병 핵심임상시험 결과와 일치하였음
- 특별 관심대상 이상반응(AESI) 중 당뇨병성 망막병증과 갑상선 C-종양과 관련하여 터제파타이드 투여시 위험이 증가하지 않았음
- 당뇨병성 망막병증: 터제파타이드를 T2DM 환자에게 투여시, 망막병증 악화 위험은 증가하지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성
 - SURMOUNT-1 및 SURMOUNT-2는 모두 체중의 베이스라인 대비 평균 체중 변화 비율 및 $\geq 5\%$ 체중 감량을 달성한 참여자 비율에서 위약 대비 우월하다는 공동 일차 목적을 충족했으며, 두 시험 모두에서 임상적으로 의미 있는 체중 감량이 치료 초기에 시작되어 시험 치료 종료 시까지 지속되었음.
 - SURMOUNT-1에서 터제파타이드에 무작위 배정된 참여자의 최대 91%가 5% 이상의 체중 감량을 달성했고, SURMOUNT-2에서는 제2형 당뇨병이 동반된 비만 또는 과체중 참여자의 최대 83%가 5% 이상의 체중 감량을 달성했음
 - SURMOUNT-1 및 SURMOUNT-2에서 터제파타이드를 사용한 체중 감량은 허리둘레, 지질 매개변수, 혈압, HbA1c, 공복 인슐린, 심장대사 매개변수에 대해 실질적이고 임상적 관련성이 있는 개선을 동반했음
 - 제2형 당뇨병이 있는 참여자의 경우(SURMOUNT-2), 터제파타이드 투여 참여자에서 임상적으로 의미 있는 HbA1c 감소가 관찰되었으며, 체중 감량과 더불어 이 집단에서 중요한 유익성임
- 위해성
 - 안전성 프로파일이 GLP-1 수용체 작용제 계열에 대해 알려진 안전성 프로파일과 일치하거나 유사하였음. 임상 시험 또는 비임상시험을 통해 확인된 바람직하지 않은 영향으로 급성 췌장염, 갑상선 C 세포 종양, 위장관계 이상반응이 있었음
 - 급성 췌장염: SURMOUNT-1 및 SURMOUNT-2에서 급성 췌장염 사례 빈도는 낮았으며, 노출 보정 발생률은 터제파타이드의 경우 100 환자-년당 0.14명 및 위약의 경우 100 환자-년당 0.15명이었다. 모든 사건의 중증도는 경증 내지 중등증이었음. 급성 췌장염의 위해성은 GLP-1 수용체 작용제 계열에서 보고된 바와 유사하였음. 터제파타이드 치료 시 췌장 아밀라아제가 베이스라인 대비 평균 20~25%, 리파아제가 28~35% 증가했으나, 급성 췌장염의 다른 징후와 증상이 없는 경우 췌장 효소 수치 상승만으로는 급성 췌장염을 예측할 수 없었음
 - GI 사건: 가장 빈번하게 보고된 AE는 각종 위장관 장애 SOC에 속했으며, 용량 증량기간 동안 보다 빈번하게 발생했고, 대부분의 중증도는 경증 내지 중등증이었음. GI AE로 인한 시험약 중단은 5% 미만으로, SURMOUNT-1 및 SURMOUNT-2에서 탈수를 보고한 터제파타이드 투여 참여자 비율은 낮았으며(0.60%), 중대하거나 중증 사례는 3건 보고되었음. 탈수 사례의 약 절반은 GI TEAE와 시간적 관련이 없었으며, 일부는 관련 없는 다른 위험 인자가 있는 환경에서 발생했음. 임상시험에서 GI 증상은 점진적인 용량 증량, 식단 지침, 용량 변경, 증상 완화 약물을 사용하여 효과적으로 관리할 수 있음. 실제 임상 환경에서도 이러한 완화 조치를 적용할 수 있음
 - 갑상선 C세포 종양: 갑상선 C세포 종양은 터제파타이드 및 기타 선택적 지속형 GLP-1 수용체 작용제를 투여한 설치류에 대한 장기(near-lifetime) 발암성 시험에서 관찰된 효과를 단독 근거로 한 위해성관리계획에서 중요한 잠재적 위해성으로 간주됨. SURMOUNT-1 및 SURMOUNT-2에서는 MTC 사례가 관찰되지 않았고, 다른 GLP-1 수용체 작용제를 사용한 현재까지 임상 자료에 따르면 설치류에서 관찰된 효과가 사람에게 적용된다는 사실은

입증되지 않았음. 현재로서는 GLP-1 수용체 작용제 계열의 임상 자료를 고려할 때, 터제파타이드가 갑상선 C세포 질환의 원인이 된다는 증거는 불충분함

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
 - 터제파타이드는 체중 감량에 우월한 유효성을 보였을 뿐만 아니라 장기적인 심장대사 합병증과 관련된 다양한 지표에 의미 있는 영향을 미치는 것으로 나타났음
 - 터제파타이드의 안전성 및 내약성 프로파일의 특성은 최대 72주 동안 대상 적응증 집단에 해당하는 참여자 집단에서 규명되었고, 예상대로 GLP-1 수용체 작용제 계열과 마찬가지로 가장 빈번하게 보고된 AE는 GI 관련 AE였음
 - 유익성-위해성 균형에 영향을 미칠 가능성이 가장 큰 위해성인 급성 췌장염의 경우, 판정 확인된 사례는 빈도가 낮았으며 터제파타이드 투여 참여자와 위약 투여 참여자 간에 균형적이었음. 보건의료 집단에서 이 위해성에 대해 잘 알고 있으며, 이는 제안된 표시기재 문구, 위해성 관리계획 및 정기적인 약물감시 모니터링을 통해 관리될 수 있을 것으로 보임
 - 전반적으로 터제파타이드는 광범위하고 다양한 비만 또는 과체중 참여자 집단에게 비만 치료로 승인된 인크레틴 기반 요법과 유사한 안전성 프로파일을 보이면서 실질적이고 임상적 관련성이 있는 체중 감량을 제공하며, 모든 안전성 사건에 대한 종합 분석에 따르면, 터제파타이드의 주요 유익성과 이에 대해 부가적인 보조 유익성은 위해성을 상회함. 따라서 긍정적인 유익성-위해성 프로파일은 비만 또는 1가지 이상의 체중 관련 동반 질환이 있는 과체중 성인에 대한 의미 있는 치료 옵션으로 터제파타이드의 허가를 뒷받침함

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심임상시험(GPHK, GPHL) 2건에서 신청 적응증(성인 환자의 만성 체중 관리를 위한 저칼로리 식이요법 및 운동 요법 보조제)에 대한 효과를 입증하였음
- 신청 품목의 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료됨
(최초 신청사항/최종 시정사항 표는 업체 요청으로 비공개)정보공개

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: ZEPBOUND™ (tirzepatide) Injection, for subcutaneous use, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg / 0.5 mL(single-dose pen), 2023.11.8. 허가
- 유럽: Mounjaro 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg solution for injection in pre-filled pen, 2022.9.15. 허가(2023.12.11. 비만 적응증 추가)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 동일 기전(GIP 및 GLP-1 수용체 이중 작용제)의 국내 허가된 의약품 없음
 - 터제파타이드는 인간 GIP 및 GLP-1 수용체 선택적 작용제로, GIP 및 GLP-1 수용체에 모두 높은 친화력으로 활성도를 갖는 비슷한 약리기전을 가진 국내 허가된 다른 의약품은 없음
 - GLP-1 수용체 작용제로는 리라글루티드, 둘라글루티드, 세마글루티드가 국내 허가되어 있음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국윌리(유)	허가일	2023.6.28.
제품명	·마운자로프리필드펜주2.5 밀리그램/0.5밀리리터(터 제파타이드) ·마운자로프리필드펜주5밀 리그램/0.5밀리리터(터제 파타이드) ·마운자로프리필드펜주7.5 밀리그램/0.5밀리리터(터 제파타이드) ·마운자로프리필드펜주10밀 리그램/0.5밀리리터(터제 파타이드) ·마운자로프리필드펜주12.5 밀리그램/0.5밀리리터(터 제파타이드) ·마운자로프리필드펜주15밀 리그램/0.5밀리리터(터제 파타이드)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver.3.1
주성분 및 함량	1 프리필드펜 0.5 밀리리터 중 터제파타이드 2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg, 12.5mg, 15mg		
효능·효과	1. 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여한다. - 단독요법 - 병용요법 2. 이 약은 아래와 같은 성인 환자의 만성 체중 관리를 위해 저칼로리 식이요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다. - 초기 체질량지수(BMI)가 30 kg/m ² 이상인 비만 환자, 또는 - 한 가지 이상의 체중 관련 동반질환(예, 고혈압, 이상지질혈증, 제2형 당뇨병, 폐쇄성 수면 무호흡 또는 심혈관 질환)이 있으면서 초기 체질량지수(BMI)가 27 kg/m ² 이상 30 kg/m ² 미만인 과체중 환자		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 위장관 이상사례	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부분서(안) ·환자용 사용설명서 ·전문가용 설명자료 ·안전사용보장조치(고객센터 운영, 홈페이지 개선)
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 갑상선 C-세포 종양 · 급성 췌장염 · 당뇨병성 망막박증 · 급성 담낭질환 · 심혈관계 위험에 대한 영향	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부분서(안) ·환자용 사용설명서 ·전문가용 설명자료 ·안전사용보장조치(고객센터 운영, 홈페이지 개선)
· 췌장 악성종양	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사)	해당사항 없음
3. 중요한 부족정보		
· 임신 및 수유 중 사용	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부분서(안) ·환자용 사용설명서 ·전문가용 설명자료 ·안전사용보장조치(고객센터 운영, 홈페이지 개선)

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