

의약품 품목허가 보고서

|                     |                                                                                                                                                                                                       |             |                                                                                                                                                                   |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 접수일자                | 2023.12.26.                                                                                                                                                                                           | 접수번호        | 20230209861(2.5mg/0.6mL)<br>20230209863(5mg/0.6mL)<br>20230209864(7.5mg/0.6mL)<br>20230209865(10mg/0.6mL)<br>20230209866(12.5mg/0.6mL)<br>20230209867(15mg/0.6mL) |
| 신청구분                | 자료제출의약품                                                                                                                                                                                               |             |                                                                                                                                                                   |
| 신청인(회사명)            | 한국릴리(유)                                                                                                                                                                                               |             |                                                                                                                                                                   |
| 제품명                 | 마운자로킵펜주2.5밀리그램/0.6밀리리터(터제파타이드)<br>마운자로킵펜주5밀리그램/0.6밀리리터(터제파타이드)<br>마운자로킵펜주7.5밀리그램/0.6밀리리터(터제파타이드)<br>마운자로킵펜주10밀리그램/0.6밀리리터(터제파타이드)<br>마운자로킵펜주12.5밀리그램/0.6밀리리터(터제파타이드)<br>마운자로킵펜주15밀리그램/0.6밀리리터(터제파타이드) |             |                                                                                                                                                                   |
| 주성분명<br>(원료의약품등록번호) | 터제파타이드(수253-11-ND)                                                                                                                                                                                    |             |                                                                                                                                                                   |
| 제조/수입 품목            | <input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입                                                                                                                                    | 전문/일반       | <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반                                                                                                |
| 제형/함량               | 용액주사제<br>1밀리리터 중 터제파타이드 4.17mg, 8.33mg, 12.5mg, 16.7mg, 20.8mg, 25.0mg                                                                                                                                |             |                                                                                                                                                                   |
| 최종<br>허가<br>사항      | 허가일자                                                                                                                                                                                                  | 2025.09.05. |                                                                                                                                                                   |
|                     | 효능·효과                                                                                                                                                                                                 | 불임 참조       |                                                                                                                                                                   |
|                     | 용법·용량                                                                                                                                                                                                 | 불임 참조       |                                                                                                                                                                   |
|                     | 사용상의<br>주의사항                                                                                                                                                                                          | 불임 참조       |                                                                                                                                                                   |
|                     | 저장방법 및<br>사용기간                                                                                                                                                                                        | 불임 참조       |                                                                                                                                                                   |
|                     | 제조원                                                                                                                                                                                                   | 불임 참조       |                                                                                                                                                                   |
|                     | 허가조건                                                                                                                                                                                                  | 불임 참조       |                                                                                                                                                                   |
| 국외 허가현황             | 불임 참조                                                                                                                                                                                                 |             |                                                                                                                                                                   |
| 허가부서                | 의약품허가총괄과                                                                                                                                                                                              | 허가담당자       | 이은희 주무관, 전보명 사무관,<br>김영주 과장                                                                                                                                       |

|                      |                                  |                    |                                                                                                             |
|----------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>심사부서</b>          | 약효동등성과<br>첨단의약품품질심사과<br>의약품안전평가과 | <b>심사담당자</b>       | (안유) 신보람 주무관, 안충열<br>연구관, 홍정희 과장<br>(기시) 김현정 주무관, 이찬미<br>심사전문관, 고용석 과장<br>(RMP) 이종훈 주무관, 김지애<br>사무관, 최희정 과장 |
| <b>GMP*<br/>평가부서</b> | 의약품품질과                           | <b>GMP<br/>담당자</b> | 이해민 심사원, 조정진 사무관,<br>김정연 과장                                                                                 |

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

### 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

### 1.2 최종 허가사항

#### ○ 효능·효과

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  $30 \text{ kg/m}^2$  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  $27 \text{ kg/m}^2$  이상  $30 \text{ kg/m}^2$  미만인 과체중 환자

#### ○ 용법·용량

1. 용량  
제2형 당뇨병
  - 이 약의 권장 시작 용량은 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 4주 동안 현 용량 투여 이후 2.5 mg씩 증량한다.
  - 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.
  - 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 것이며 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 설포닐우레아 또는 인슐린 요법과 병용하여 사용하는 경우 저혈당 위험 감소를 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량 감량을 고려할 수 있다.

## 2. 신장장애 환자에서의 투여

- 신장장애 환자에서 신기능에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 다만, 중증 환자 및 말기 신장장애(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 동봉된 사용설명서를 주의 깊게 읽도록 환자에게 설명한다.
- 투여방법과 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 관련성이 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)이 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 II형(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 신중히 투여할 것

- 1) 체장염 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 5119명의 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 나타냈다.

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 중증이었다(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 < 3.0 mmol/L (< 54 mg/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 ~ 0.64 건/환자-년)의 환자에서 발생하였다.

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

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 5 mg(37.1%), 10 mg(39.6%) 및 15 mg(43.6%)에서 위장관 장애가 용량 의존적으로 증가했다. 이 약 5 mg, 10 mg, 15 mg 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 5 mg(3.0%), 10 mg(5.4%) 및 15 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 활성에 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 20 bpm 을 넘는 환자의 발생률은 위약 2.1%에 비해 이 약 5 mg, 10 mg 및 15 mg의 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 3.2 msec 증가 및 위약 평균 1.4 msec 감소). 이 약 5 mg, 10 mg, 15 mg 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 가려움증이였다. 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 설폰닐우레아와 메트포르민 및/또는 SGLT-2를 병용하거나 병용하지 않는 제 2형 당뇨병 환자의 저혈당증이었다.

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

a 설사, 배변 잦음 포함

b 변비, 굳은 변 포함

c 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통 포함

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

e 무력증, 피로, 기면, 병감(권태) 포함

f 혈압 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 자주 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 항체 발생한 환자(6.2%)에서 과민반응이 더 빈번하게 발생했다. 임상시험에서 과민반응은 대부분 피부반응(발진, 가려움)이었다.

#### (4) 주사 부위 반응

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자64.5%에서 항 터제파타이드 항체가 발생하였으며, 주사부위 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  $54\text{mg/dL}$  미만은 이 약 투여군 0.3%에서, 위약 투여 환자에서는 보고되지 않았다.

#### (9) 심박수 증가

임상시험에서 이 약 투여는 분당 1에서 3비트(beats)의 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 확인되었다(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 확진되면 이 약을 다시 시작해서는 안 된다.

## 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  $27\text{kg/m}^2$  이상인 환자에서 저혈당(혈당 $<54\text{mg/dL}$ )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 약화가 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 신장애 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 위장관 장애가 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 담낭질환

담석증 또는 담낭염 등의 급성 담낭질환 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 담낭질환(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%, 담낭염이 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 경구 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 당뇨병성 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.

14) 펜 주사침을 교체한 경우에도 이 약을 환자간 공유해서는 안된다. 펜을 공유할 경우 혈액 매개 병원체가 전염될 위험이 있다.

15) 이 약은 벤질알코올을 함유하고 있으며, 벤질알코올은 알레르기 반응을 일으킬 수 있다. 또한, 간장애 또는 신장애 환자에서 시간이 지남에 따라 벤질알코올 축적으로 인한 대사성 산증의 잠재적인 위험이 있을 수 있다.

### 6. 상호작용

1) In vitro 시험 결과 이 약이 CYP 효소를 유도 또는 저해하거나, 약물 수송체를 저해할 가능성은 낮은 것으로 보였다.

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

#### (1) 아세트아미노펜

이 약 5 mg을 초회 투여한 후 아세트아미노펜의 Cmax는 50% 감소하였으며, Tmax는 1시간 지연되었다. 4주간의 반복 투여 후에는 아세트아미노펜의 Cmax 및 Tmax에 대한 유의미한 영향은 관찰되지 않았다. 전반적으로 아세트아미노펜의 노출(AUC0-24h)은 영향받지 않았다.

#### (2) 경구용 피임약

이 약 5 mg 투여 후 경구용 피임 복합제(에티닐에스트라디올 0.035 mg/노르게스티메이트 0.25 mg) 을 투여했을 때 에티닐에스트라디올, 노르게스티메이트 및 노렐게스트로민의 평균 Cmax 는 각각 59%, 66% 및 55% 감소하였으며, AUC는 각각 20%, 21% 및 23% 감소하였다. Tmax 지연이 2.5~4.5 시간 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) 신장장애 환자

신장장애 환자에서 신기능에 따른 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 말기 신장병(ESRD)을 포함한 신장장애 환자에서 터제파타이드 약동학(PK)의 변화는 관찰되지 않았다. 중증의 위장관 이상 반응을 보고한 신장장애 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 신장장애 환자 및 말기 신장장애(ESRD) 환자에 대한 임상경험이 제한적이므로, 이러한 환자에게 투여 시 주의한다.

#### 2) 간장장애 환자

간장장애 환자에서 간기능에 따른 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 간장장애 환자를 대상으로 한 임상 약리 시험에서, 터제파타이드 약동학(PK)의 변화는 관찰되지 않았다. 중증 간장장애 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 과량 투여 시 특별한 해독제는 없다. 이 약의 간 반감기(약 5일)를 고려하여, 장기간의 관찰 및 치료가 필요할 수 있다.

### 10. 적응상의 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 주사기로 투여하고 절대 혼합하면 안 된다. 이 약과 인슐린을 동일한 신체 부위에 주사하는 것은 허용되지만, 주사하는 위치가 서로 인접해서는 안 된다.

3) 주사할 때마다 항상 새로운 펜 주사침을 사용해야 하며, 적절한 일회용 피하용 펜 주사침(32게이지(ISO 규격))으로 투여한다.

4) 주사침을 교환하더라도 이 약을 다른 사람과 함께 사용하지 않는다.

5) 이 약은 다회용으로, 4주 동안 주 1회씩 4회 투여 후 남아있는 약물이 있더라도 주사하지 않고 폐기해야 한다.

- 6) 용량조절버튼을 멈출때까지 돌려 용량 표시창에 1 표시가 나타나면 피부 안으로 주사침을 삽입하고, 용량조절버튼을 멈출때까지 눌러서 약을 주사한 뒤, 누른채로 5초를 센다. 주사침을 제거하기 전 용량 표시창에 0 표시가 나타나야 한다.
- 7) 피부에서 주사침을 빼낸 후 피가 보이면 거즈 또는 솜(탈지면)으로 주사 부위를 누른다. 해당 부위를 문지르지 않는다.
- 8) 의사로부터 주사방법에 대한 교육을 충분히 받아야 한다. 주사방법은 동봉된 사용설명서를 따른다.

## 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℃에 냉장 보관해야 한다.
- 4) 이 약은 처음 개봉 후 냉장 보관하지 않고 30℃를 넘지 않는 실온에서 30일까지 보관할 수 있다. 처음 개봉 후 30일이 지나면 폐기해야 한다.
- 5) 냉동하지 않는다. 냉동된 경우 이 약을 사용하지 않는다.
- 6) 차광을 위해 원래의 상자에 담아 보관한다.
- 7) 그 외 이 약 보관 및 취급상의 주의사항은 별도 첨부된 사용설명서를 참고한다.

## 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 15 mg은 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 정상혈당 클램프(Hyperinsulinemic euglycemic clamp)를 한 결과 터제파타이드 15 mg은 조직 글루코스 흡수 속도인 M 값을 63% 증가시켰다. 위약군에서 M 값의 변화는 없었다.

#### ③ 글루카곤 분비

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

#### ④ 위배출 지연

터제파타이드는 위배출을 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.

이 약과 기허가된 의약품(프리필드펜주)을 건강한 성인에게 터제파타이드 각 5mg씩 단회 피하 투여 후 혈중 터제파타이드를 측정된 결과, 약동학적 프로파일은 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 아미드 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/m<sup>2</sup>이었다. 전반적으로 36%는 백인이었고, 35%는 아시아인, 25%는 아메리칸인디언/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<br>5mg                        | 이 약<br>10mg                       | 이 약<br>15mg                       |
|--------------------------------------|------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| mITT Population(N) <sup>a</sup>      | 113  | 121                               | 121                               | 120                               |
| HbA1c (%)                            |      |                                   |                                   |                                   |
| 베이스라인(평균)                            | 8.1  | 8.0                               | 7.9                               | 7.9                               |
| 40주 시점의 베이스라인으로부터의 변화 <sup>b</sup>   | -0.1 | -1.8                              | -1.7                              | -1.7                              |
| 위약과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)        | -    | -1.7 <sup>c</sup><br>(-2.0, -1.4) | -1.6 <sup>c</sup><br>(-1.9, -1.3) | -1.6 <sup>c</sup><br>(-1.9, -1.3) |
| HbA1c<7%를 달성한 환자<br><sup>d</sup> (%) | 23   | 82 <sup>c</sup>                   | 85 <sup>c</sup>                   | 78 <sup>c</sup>                   |
| FSG(mg/dL)                           |      |                                   |                                   |                                   |
| 베이스라인(평균)                            | 155  | 154                               | 153                               | 154                               |
| 40주 시점의 베이스라인으로부터의 변화 <sup>b</sup>   | 4    | -40                               | -40                               | -39                               |
| 위약과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)        | -    | -43 <sup>c</sup><br>(-55, -32)    | -43 <sup>c</sup><br>(-55, -32)    | -42 <sup>c</sup><br>(-54, -30)    |
| 체중 (kg)                              |      |                                   |                                   |                                   |
| 베이스라인(평균)                            | 84.5 | 87.0                              | 86.2                              | 85.5                              |
| 베이스라인으로부터의 변화 <sup>b</sup>           | -1.0 | -6.3                              | -7.0                              | -7.8                              |
| 위약과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)        | -    | -5.3 <sup>c</sup><br>(-6.8, -3.9) | -6.0 <sup>c</sup><br>(-7.4, -4.6) | -6.8 <sup>c</sup><br>(-8.3, -5.4) |

a Modified 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.

b 베이스라인 수치 및 그 밖의 총화 인자에 대해 보정된 ANCOVA의 최소 제곱 평균.

c 다중성에 대해 보정된, 위약 대비 우월성에 대한 p<0.001(양측).

d 베이스라인 수치 및 그 밖의 총화 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/m<sup>2</sup>이었다. 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<br>5mg                        | 이 약<br>10mg                       | 이 약<br>15mg                       | 세마글루티드<br>1mg |
|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| mITT Population(N) <sup>a</sup>    | 470                               | 469                               | 469                               | 468           |
| HbA1c(%)                           |                                   |                                   |                                   |               |
| 베이스라인(평균)                          | 8.3                               | 8.3                               | 8.3                               | 8.3           |
| 40주 시점의 베이스라인으로부터의 변화 <sup>b</sup> | -2.0                              | -2.2                              | -2.3                              | -1.9          |
| 세마글루티드와의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)  | -0.2 <sup>c</sup><br>(-0.3, -0.0) | -0.4 <sup>d</sup><br>(-0.5, -0.3) | -0.5 <sup>d</sup><br>(-0.6, -0.3) | -             |
| HbA1c <7%를 달성한 환자 <sup>e</sup> (%) | 82                                | 86 <sup>f</sup>                   | 86 <sup>f</sup>                   | 79            |
| FSG(mg/dL)                         |                                   |                                   |                                   |               |
| 베이스라인(평균)                          | 174                               | 174                               | 172                               | 171           |
| 40주 시점의 베이스라인으로부터의 변화 <sup>b</sup> | -55                               | -59                               | -60                               | -49           |
| 체중(kg)                             |                                   |                                   |                                   |               |
| 베이스라인(평균)                          | 92.5                              | 94.8                              | 93.8                              | 93.7          |
| 40주 시점의 베이스라인으로부터의 변화 <sup>b</sup> | -7.6                              | -9.3                              | -11.2                             | -5.7          |
| 세마글루티드와의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)  | -1.9 <sup>c</sup><br>(-2.8, -1.0) | -3.6 <sup>d</sup><br>(-4.5, -2.7) | -5.5 <sup>d</sup><br>(-6.4, -4.6) | -             |

a Modified 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.

b 베이스라인 수치 및 그 밖의 총화 인자에 대해 보정된 ANCOVA의 최소 제곱 평균

c 다중성에 대해 보정된, 세마글루티드 대비 우월성에 대한 p<0.05(양측)

d 다중성에 대해 보정된, 세마글루티드 대비 우월성에 대한 p<0.001(양측)

e 베이스라인 수치 및 그 밖의 총화 인자에 대해 보정된 로지스틱 회귀분석

f 다중성에 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 10U을 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<sup>2</sup>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<br>5mg                         | 이 약<br>10mg                          | 이 약<br>15mg                          | 인슐린 데글루덱 |
|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| mITT Population(N) <sup>a</sup>     | 358                                | 360                                  | 358                                  | 359      |
| HbA1c (%)                           |                                    |                                      |                                      |          |
| 베이스라인(평균)                           | 8.2                                | 8.2                                  | 8.2                                  | 8.1      |
| 52주 시점의 베이스라인으로부터 변화 <sup>b</sup>   | -1.9                               | -2.0                                 | -2.1                                 | -1.3     |
| 인슐린 데글루덱과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI) | -0.6 <sup>c</sup><br>(-0.7, -0.5)  | -0.8 <sup>c</sup><br>(-0.9, -0.6)    | -0.9 <sup>c</sup><br>(-1.0, -0.7)    | -        |
| HbA1c <7%를 달성한 환자 <sup>d</sup> (%)  | 79 <sup>c</sup>                    | 82 <sup>c</sup>                      | 84 <sup>c</sup>                      | 58       |
| FSG(mg/dL)                          |                                    |                                      |                                      |          |
| 베이스라인(평균)                           | 172                                | 170                                  | 168                                  | 167      |
| 52주 시점의 베이스라인으로부터 변화 <sup>b</sup>   | -47                                | -50                                  | -54                                  | -51      |
| 체중(kg)                              |                                    |                                      |                                      |          |
| 베이스라인(평균)                           | 94.4                               | 93.8                                 | 94.9                                 | 94.0     |
| 52주 시점의 베이스라인으로부터의 변화 <sup>b</sup>  | -7.0                               | -9.6                                 | -11.3                                | 1.9      |
| 인슐린 데글루덱과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI) | -8.9 <sup>c</sup><br>(-10.0, -7.8) | -11.5 <sup>c</sup><br>(-12.6, -10.4) | -13.2 <sup>c</sup><br>(-14.3, -12.1) | -        |

a Modified 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 데글루덱에 무작위 배정된 환자의 각각 1%, 1%, 2% 및 1%에서 시작되었다. 52주에 HbA1c 평가변수는 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 인슐린 데글루덱에 무작위 배정된 환자의 각각 6%, 10%, 5% 및 9%에 대해 누락되었다. 누락된 52 주 자료는 다중 대체법을 사용하여 대체되었다.

b 베이스라인 수치 및 그 밖의 총화 인자에 대해 보정된 ANCOVA의 최소 제곱 평균

c 다중성에 대해 보정된, 인슐린 데글루덱 대비 우월성에 대한 p<0.001(양측)

d 베이스라인 수치 및 그 밖의 총화 인자에 대해 보정된 로지스틱 회귀분석

1개-3개 경구 혈당강하제(메트포르민 및/또는 설폰닐우레아 및/또는 SGLT2 저해제)에 추가 병용 SURPASS-4는 메트포르민(95%) 및/또는 설폰닐우레아(54%) 및/또는 SGLT2 저해제(25%)를 배경 요법으로 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/m<sup>2</sup>이었다. 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  $\geq 90$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>이었고, 40%에서 60 ~ 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 10%에서 45 ~ 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 그리고 6%에서 30 ~ 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>이었다.

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 설포닐우레아 및/또는 SGLT2 저해제에 추가 병용한 이 약의 유효성 및 안전성을 인슐린 글라진과 비교한 시험의 52주 결과

|                                     | 이 약<br>5mg                             | 이 약<br>10mg                               | 이 약<br>15mg                                | 인슐린 글라진 |
|-------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|---------|
| mITT Population(N) <sup>a</sup>     | 328                                    | 326                                       | 337                                        | 998     |
| HbA1c(%)                            |                                        |                                           |                                            |         |
| 베이스라인(평균)                           | 8.5                                    | 8.6                                       | 8.5                                        | 8.5     |
| 52주 시점의 베이스라인으로부터의 변화 <sup>b</sup>  | -2.1                                   | -2.3                                      | -2.4                                       | -1.4    |
| 인슐린 글라진과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)  | -0.7 <sup>c</sup><br>( - 0 . 9 , -0.6) | -0.9 <sup>c</sup><br>(-1.1, -0.8)         | -1.0 <sup>c</sup><br>(-1.2, -0.9)          | -       |
| HbA1c <7 %를 달성한 환자 <sup>d</sup> (%) | 75 <sup>c</sup>                        | 83 <sup>c</sup>                           | 85 <sup>c</sup>                            | 49      |
| FSG(mg/dL)                          |                                        |                                           |                                            |         |
| 베이스라인(평균)                           | 172                                    | 176                                       | 174                                        | 168     |
| 52주 시점의 베이스라인으로부터의 변화 <sup>b</sup>  | -44                                    | -50                                       | -55                                        | -49     |
| 체중 (kg)                             |                                        |                                           |                                            |         |
| 베이스라인(평균)                           | 90.3                                   | 90.6                                      | 90.0                                       | 90.2    |
| 52주 시점의 베이스라인으로부터의 변화 <sup>b</sup>  | -6.4                                   | -8.9                                      | -10.6                                      | 1.7     |
| 인슐린 글라진과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)  | -8.1 <sup>c</sup><br>( - 8 . 9 , -7.3) | -10.6 <sup>c</sup><br>( - 1 1 . 4 , -9.8) | -12.2 <sup>c</sup><br>( - 1 3 . 0 , -11.5) | -       |

a Modified 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.

b 베이스라인 수치 및 그 밖의 층화 인자에 대해 보정된 ANCOVA의 최소 제곱 평균

c 다중성에 대해 보정된, 인슐린 글라진 대비 우월성에 대한 p<0.001(양측)

d 베이스라인 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<sup>2</sup>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 ≤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<br>5mg                        | 이 약<br>10mg                        | 이 약<br>15mg                         | 위약   |
|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------|
| mITT Population(N) <sup>a</sup>     | 116                               | 118                                | 118                                 | 119  |
| HbA1c(%)                            |                                   |                                    |                                     |      |
| 베이스라인(평균)                           | 8.3                               | 8.4                                | 8.2                                 | 8.4  |
| 40주 시점의 베이스라인으로부터의 변화 <sup>b</sup>  | -2.1                              | -2.4                               | -2.3                                | -0.9 |
| 위약과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)       | -1.2 <sup>c</sup><br>(-1.5, -1.0) | -1.5 <sup>c</sup><br>(-1.8, -1.3)  | -1.5 <sup>c</sup><br>(-1.7, -1.2)   | -    |
| HbA1c <7 %를 달성한 환자 <sup>d</sup> (%) | 87 <sup>c</sup>                   | 90 <sup>c</sup>                    | 85 <sup>c</sup>                     | 35   |
| FSG(mg/dL)                          |                                   |                                    |                                     |      |
| 베이스라인(평균)                           | 163                               | 163                                | 160                                 | 164  |
| 40주 시점의 베이스라인으로부터의 변화 <sup>b</sup>  | -58                               | -64                                | -63                                 | -39  |
| 위약과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)       | -19 <sup>c</sup><br>(-27, -11)    | -25 <sup>c</sup><br>(-32, -17)     | -23 <sup>c</sup><br>(-31, -16)      | -    |
| 체중 (kg)                             |                                   |                                    |                                     |      |
| 베이스라인(평균)                           | 95.8                              | 94.6                               | 96.0                                | 94.2 |
| 40주 시점의 베이스라인으로부터의 변화 <sup>b</sup>  | -5.4                              | -7.5                               | -8.8                                | 1.6  |
| 위약과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)       | -7.1 <sup>c</sup><br>(-8.7, -5.4) | -9.1 <sup>c</sup><br>(-10.7, -7.5) | -10.5 <sup>c</sup><br>(-12.1, -8.8) | -    |

a Modified 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.

b 베이스라인 수치 및 그 밖의 총화 인자에 대해 보정된 ANCOVA의 최소 제곱 평균.

c 다중성에 대해 보정된, 위약 대비 우월성에 대한 p<0.001(양측).

## 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 운동요법 상담(주당 최소 150분 권장)을 연구 약물 혹은 위약의 첫번째 투여일부터 임상시험 기간 동안 교육받았다.

연구 1(SURMOUNT-1)은 비만(BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) 혹은 과체중 ( $27$  kg/m<sup>2</sup>  $\leq$  BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) 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 1:1:1:1로 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 38kg/m<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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 36.1kg/m<sup>2</sup>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.

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

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

<sup>a</sup> intention-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-19 이외 사유로 누락된 경우) 무작위로 탈락한 것으로 가정한 누락되지 않은 데이터를 사용하는 방법(COVID-19로 인해 누락된 경우)으로 hybrid approach를 통해 대체했다.

<sup>b</sup> 베이스라인 수치 및 그 밖의 총화 인자에 대해 보정된 ANCOVA의 최소 제곱 평균

<sup>c</sup> 로지스틱 회귀분석을 통해 보정된 베이스라인 수치.

<sup>d</sup> 우월성에 대한  $p < 0.001$  (양측 비보정), 제 1종 오류 조절됨

<sup>e</sup> 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 피하 주사로 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.

#### ○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 차광보관, 제조일로부터 24개월

#### ○ 제조원

| 구분  | 제조원     | 제조국  | 소재지                | 수행공정 |
|-----|---------|------|--------------------|------|
| 수입자 | 한국릴리(유) | 대한민국 | 서울특별시 중구<br>후암로 98 |      |

|                 |                         |      |                                                       |                |
|-----------------|-------------------------|------|-------------------------------------------------------|----------------|
| 전공정위탁제조(제조의뢰자)  | Eli Lilly and Company   | 미국   | Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285   |                |
| 일부공정위탁제조(제조의뢰자) | Eli Lilly and Company   | 미국   | Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285   | 조립, 라벨 및 2차포장  |
| 전공정위탁제조(제조자)    | Eli Lilly Italia S.p.A. | 이탈리아 | Via Antonio Gramsci 731/733 Sesto Fiorentino FI 50019 |                |
| 일부공정위탁제조(제조자)   | Eli Lilly Italia S.p.A. | 이탈리아 | Via Antonio Gramsci 731/733 Sesto Fiorentino FI 50019 | 원료칭량~무균충전 및 밀봉 |

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 터제파타이드

- DMF 등록번호 : 수253-11-ND

- 제조소명 : Corden Pharma Colorado, Inc.

- 제조소 소재지 : 2075 55th Street, Boulder, Colorado (CO) 80301, United States (USA)

### 1.4 허가조건

○ 위해성 관리계획 <붙임 2 참조>

○ 특허관계 3호

### 1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

### 1.7 사전검토

○ 해당없음

### 1.8 검토이력



| 구 분        | 품목허가        | 기준및시험방법<br>관련자료 | 안전성·유효성<br>관련 자료 | 제조및품질관리<br>기준 관련 자료 | 위해성 관리계획<br>관련자료 | 특허관계 관련<br>자료 |
|------------|-------------|-----------------|------------------|---------------------|------------------|---------------|
| 접수일자       | 2023.12.26. | 2023.12.26.     | 2023.12.26.      | 2023.12.26.         | 2023.12.26.      |               |
| 보완요청<br>일자 | 2024.03.27. | 2024.03.27.     | 2024.03.27.      | 2024.03.27.         | 2024.03.27.      |               |
| 보완접수<br>일자 | 2024.09.30  | 2024.09.30      | 2024.09.30       | 2024.09.30          | 2024.09.30       |               |
| 최종처리<br>일자 | 2025.09.05. | 2025.09.05.     | 2025.09.05.      | 2025.09.05.         | 2025.09.05.      | 2025.09.05.   |

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

## [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

### 【제출자료 목록】

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

[별표 1] II. 자료제출의약품, 2. 새로운 효능군 의약품, 7. 새로운 제형(동일투여경로)

| 구분 \ 제출자료         |  | 자 료 번 호 <sup>주1)</sup> |       |     |       |   |     |   |                       |                       |   |   |   |                 |   |   |                 |   |    |   |   |   |
|-------------------|--|------------------------|-------|-----|-------|---|-----|---|-----------------------|-----------------------|---|---|---|-----------------|---|---|-----------------|---|----|---|---|---|
|                   |  | 2                      |       | 3   |       | 4 |     |   |                       |                       |   | 5 |   |                 | 6 |   | 7               | 8 | 비고 |   |   |   |
|                   |  | 1                      | 가 나   |     | 가 나   |   | 가 나 |   | 다 <sup>주9</sup><br>의2 | 라 <sup>주9</sup><br>의2 | 마 | 바 |   |                 | 가 | 나 |                 |   |    | 다 | 가 | 나 |
|                   |  |                        | (1)   | (2) | (3)   |   |     |   |                       |                       |   |   |   |                 |   |   |                 |   |    |   |   |   |
| II. 자료제출의약품       |  |                        |       |     |       |   |     |   |                       |                       |   |   |   |                 |   |   |                 |   |    |   |   |   |
| 2. 새로운 효능군 의약품    |  | ○                      | 해당 없음 |     | 해당 없음 | × | ×   | × | ×                     | ×                     | △ | △ | △ | ○               | △ | △ | ○               | × | ○  | ○ |   |   |
| 7. 새로운 제형(동일투여경로) |  | ○                      | 해당 없음 |     | 해당 없음 | × | ×   | × | ×                     | ×                     | △ | × | × | ×               | × | △ | △ <sup>주9</sup> | × | ○  | ○ |   |   |
| 제출여부              |  | ○                      | -     |     | -     | × | ×   | × | ×                     | ×                     | × | × | × | ○ <sup>1)</sup> | × | × | ○ <sup>2)</sup> | × | ○  | ○ |   |   |

1) 마운자로프리필드펜주 품목허가시 기제출 완료(DIO 마우스 모델(비만) 효력시험(시험번호: DBT206))

2) 마운자로프리필드펜주로 실시한 만성체중관리 관련 치료적확증임상시험 2건(GPHK, GPHL) 및 마운자로프리필드 펜주와의 생물약제학시험자료 1건(GPIP) 제출

- 2. 가 : DMF 등록자료로 같음

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

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

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청품목은 일회용 주사제인 마운자로프리필드펜주를 다회용 주사제로 개발하기 위하여 보존제를 추가하고 다회용 주사제로 제형 변경하여 개발한 품목임
- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조제6항에 따라 [별표 1] 제1부 II. 자료제출의약품, 7. 새로운 제형 (동일투여경로) 의약품에 따른 비임상시험성적에 관한 자료는 임상시험 성적에 관한 자료로서 같음 가능함
  - 1건의 생물약제학시험(GPIP)에서 마운자로프리필드펜주5밀리그램/0.5밀리리터와 마운자로퀵펜주5밀리그램/0.6밀리리터간의 생물학적동등성을 입증하기 위해 건강한 성인에서 터제파타이드의 약동학을 평가하였음. 일회용 펜과 다회용 프리 필드펜 간 약동학 결과는 유사하였음
  - 대조약과 시험약 투여 간 이상사례 발생률이 유사하게 관찰되었으며, 가장 흔한 이상사례는 오심, 식욕 감소, 소화불량 등으로, 글루카곤 유사 펩타이드 1 수용체 작용제 계열의 알려진 안전성 프로파일과 일치하는 위장 장애였음
- 그 외 함량(마운자로퀵펜주2.5밀리그램/0.6밀리리터, 7.5밀리그램/0.6밀리리터, 10밀리그램/0.6밀리리터, 12.5밀리그램 /0.6밀리리터, 15밀리그램/0.6밀리리터)은 물리화학적 특성에 관한 자료로서, 마운자로퀵펜주5밀리그램/0.6밀리리터와의 동등성을 입증하였음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명: 마운자로퀵펜주2.5밀리그램/0.6밀리리터, 5밀리그램/0.6밀리리터, 7.5밀리그램/0.6밀리리터, 10밀리그램 /0.6밀리리터, 12.5밀리그램/0.6밀리리터, 15밀리그램/0.6밀리리터(터제파타이드)
- 회사명: 한국릴리(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(글루카곤유사 펩티드-1) 수용체에 선택적으로 결합하여 식이 및 칼로리 섭취를 조절하여 체중을 감소시킴

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 터제파타이드를 주성분으로 함유하는 다회용 주사제(카트리지가 포함된 프리필드 펜 1개 당 1주 1회씩 총 4회 투여 가능) 개발을 목적으로 품목허가 신청 건임
- 유효성분 및 투여경로는 기허가 의약품(마운자로프리필드펜주2.5밀리그램/0.5밀리리터 외 5품목, 한국릴리(유))과 동일하나, 다회용(4회) 프리필드펜 제제로 개발된 제품으로, 기허가 단회용 제제와 비교하였을 때, 다회용 제제는 보존제(벤질알코올 및 페놀)가 함유된 새로운 원약분량의 제제임
  - 마운자로프리필드펜주2.5밀리그램/0.5밀리리터(단회용 제제)와 마운자로퀵펜주2.5밀리그램/0.6밀리리터(다회용 제제) 투여간 생체이용률 평가자료 제출
- 터제파타이드(LY3298176)는 이중 작용성 인크레틴 유사체로서 높은 친화도로 GIP(포도당-의존형 인슐린 분비 자극 펩티드) 또는 GLP-1(글루카곤 유사 펩티드-1)수용체 중 하나와 결합하여 기능을 발휘하도록 설계된 39개 변형 합성 펩타이드이며, 분자량은 4.8kDa임

- 티제파타이드의 평균 반감기는 약 5일로, 주 1회 투여가 가능함
- 해외 허가현황(2025.8. 기준)
  - 유럽 EMA: 2024.4.19. 허가
  - 영국 MHRA: 2024.1.25. 허가
- 품목 허가의 기반이 된 임상시험
  - 건강한 성인을 대상으로 실시한 제1상 임상시험(생물학적동등성) 1건 (18-F-MC-GPIP) 제출

### 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/m<sup>2</sup> 이상, BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 이상 + T2DM, 및 BMI 30~34.9 kg/m<sup>2</sup>이면서 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/m<sup>2</sup> 이상 또는
    - 27 kg/m<sup>2</sup> 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

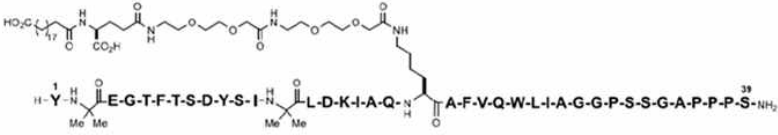
- 해당사항 없음

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

티제파타이드  
Tirzepatide



C<sub>225</sub>H<sub>348</sub>N<sub>48</sub>O<sub>68</sub> : 4810.52 Da (monoisotopic mass)  
4813.45 Da (average mass IUPAC 2007)

- 주성분(터제파타이드)은 DMF 등록원료를 사용하며, 제3부 자료는 DMF 등록번호로 같음함.
- 원료의약품 등록에 관한 규정 제2조1호 ‘신물질 원료의약품’에 해당

| 주성분    | DMF 등록번호   | 문서번호        | 연계심사문서번호    |
|--------|------------|-------------|-------------|
| 터제파타이드 | 수253-11-ND | v1.0.0/2023 | v1.0.0/2023 |

- **터제파타이드**
- GIP(glucose-dependent insulintropic polypeptide) 및 GLP-1(glucagon-like-peptide-1) 수용체 모두에서 작용제 활성을 나타내는 39개 아미노산으로 구성된 합성 펩티드임.
- 일반적으로 고체상 펩타이드 합성(solid phase peptide synthesis, SPPS)은 고체상의 Resin에 아미노산을 1개씩 순차적으로 합성하고 정제 단계를 거쳐 원료의약품을 합성함. Fmoc으로 보호된 아미노산(출발물질)이 39번의 합성경로를 반복하여 펩타이드가 제조되고 20번 위치의 아미노산에 LSN3464020 chain(lipid moiety)을 치환하여 최종 원료가 합성됨.

### 2.1.2 원료의약품 시험항목

☒ 성상      ☒ 확인시험    시성치 ( ☐ pH    ☐ 비선광도    ☐ 굴절률    ☐ 융점    ☒ 기타 )  
 순도시험 ( ☒ 유연물질    ☒ 잔류용매시험    ☐ 중금속    ☒ 기타 )  
☒ 건조감량/강열감량/수분      ☐ 강열잔분/회분/산불용성회분  
☐ 특수시험      ☒ 기타시험      ☒ 정량법      ☐ 표준품/시약·시액  
*\*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다*

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 인산수소나트륨칠수화물, 염화나트륨, 글리세린, 벤질알코올, 페놀, 염산, 수산화나트륨, 주사용수

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

☐ 성상    ☐ 확인시험    시성치 ( ☐ pH   ☐ 비중   ☐ 기타 )  
 순도시험 ( ☐ 유연물질   ☐ 기타 )   ☐ 건조감량/수분  
☐ 특수시험   ☐ 기타시험   ☐ 함량시험   ☐ 표준품/시약·시액

\*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

#### 제제시험

- ☐ 봉해/용출시험   ☐ 질량(용량)편차/제제균일성시험   ☐ 입도시험/입자도시험  
☐ 금속성이물시험   ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험  
☒ 무균시험   ☐ 미생물한도시험   ☒ 불용성미립자시험   ☒ 불용성이물시험  
☐ 알코올수시험   ☒ 엔도독신/발열성물질시험   ☐ 점착력시험   ☐ 형상시험   ☒ 기타시험

\*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

#### 3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류   | 시험조건          | (1차)용기형태/재질     | 결과               |
|--------|---------------|-----------------|------------------|
| 장기보존시험 | 2~8℃          | 카트리지, 플런저, 디스크셀 | 기준 내 적합          |
| 가속시험   | 25℃/60% RH    | 카트리지, 플런저, 디스크셀 | 기준 내 적합          |
| 가혹시험   | 1,200,000 lux | 카트리지, 플런저, 디스크셀 | 차광보관 필요(대조약과 유사) |

#### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 차광보관, 제조일로부터 24개월

#### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

### 4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

### 5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

### 6. 임상시험성적에 관한 자료

#### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 EMA 자료제출증명서 제출

#### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 제출자료: 총 1건(1상 1건)
- 핵심 임상시험은 생물약제학시험 1건(I8F-MC-GPIP)임

### 6.3. 생물약제학시험

- 건강한 시험대상자에서 고정 용량 다회용 프리필드 펜(마운자로퀵펜주)과 1회용 펜(마운자로프리필드펜주)으로 피하 투여한 터제파타이드의 약동학을 비교하기 위한 생물학적동등성시험(I8F-MC-GPIP)

| 단계                 | 시험<br>(번호/서<br>널명) | 시험목적                      | 디자인                                                                      | 대상<br>환자                            | 투여용량 및<br>방법                                                                                                                                                                                                                                        | 투여<br>기간 | 평가항목                                                                                                                                                               | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>[시험번호] 시험제목</b> |                    |                           |                                                                          |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                     |          |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1상<br>(BE)         | I8F-MC<br>-GPIP    | 안전성 및<br>약동학적 특성<br>비교 평가 | 다기관,<br>공개,<br>무작위<br>배정,<br>공복,<br>단회,<br>피하<br>투여<br>2군 2기<br>교차<br>시험 | 건강한<br>성인<br>총 65명<br>참여,<br>62명 완료 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험군:<br/>터제파타이드<br/>보존제 함유<br/>제형을 다회용<br/>프리필드 펜을<br/>통해 투여; 5<br/>mg/0.6mL;<br/>피하투여</li> <li>• 대조군:<br/>터제파타이드<br/>보존제<br/>함유되지 않은<br/>제형을 1회용<br/>프리필드펜으<br/>로 투여; 5<br/>mg/0.5mL;<br/>피하투여</li> </ul> | 단회       | <p>&lt;약동학&gt;<br/>터제파타이드의 <math>AUC_{(0-t)}</math>, <math>AUC_{(0-\infty)}</math>, <math>C_{max}</math></p> <p>&lt;안전성&gt;<br/>이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사, ECG</p> | <p>&lt;약동학&gt;<br/>• 건강한 성인에게 터제파타이드<br/>각 5mg씩 단회 피하 투여 후<br/>혈중 터제파타이드를 측정된 결과,<br/>약동학적 프로파일은 유사하였음</p> <p>&lt;안전성&gt;<br/>• 투여 후 이상반응은 총 65명 중<br/>51명(대조군: 41/65명(63.1%),<br/>시험군 35/62명(56.5%))에서 보고<br/>되었고, 대부분의 이상반응은<br/>경증이었음.</p> <p>• 투여 후 15% 이상 발생한 이<br/>상반응은 오심, 식욕 감소, 소화<br/>불량, 구토, 두통 순이었고, 대부분<br/>GLP-1 수용체 작용제 계열의 알<br/>려진 안전성 프로파일과 일치하는<br/>위장 장애였음</p> <p>• 이상반응으로 인해 시험 참여<br/>중지한 시험대상자는 2명으로,<br/>COVID-19(1명), 불안(1명)이었고,<br/>약물과의 관련성은 없는 것으로<br/>간주되었음</p> <p>• 중대한 이상반응은 발생하지<br/>않았음</p> |

### 6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

#### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

#### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

#### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)



- 해당사항 없음

#### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

#### 6.5. 유효성 및 안전성

- 해당사항 없음

#### 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

#### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 마운자로프리필드펜주5밀리그램/0.5밀리리터와의 임상1상(공복 조건)시험자료를 제출하였으며, 건강한 성인을 대상으로 한 터제파타이드 5mg 단회 피하투여 임상1상(공복 조건)시험 결과, 신청 품목과 기허가된 품목 간 약동학적 프로파일은 유사하였음
- 시험약(터제파타이드 5mg/0.6mL 다회용 프리필드 펜 주사제)과 대조약인 기허가 품목(터제파타이드 5mg/0.5mL 일회용 프리필드 펜 주사제)을 2×2 교차시험으로 각 1회씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 피하투여하여 62명의 혈중 터제파타이드 측정된 결과, 약동학적 프로파일은 유사하였음
- 그 외 함량(2.5mg, 7.5mg, 10mg, 12.5mg, 15mg)은 물리화학적 특성에 관한 자료로서, 임상시험실시제제와의 동등성을 입증하였음
- 신청 품목의 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료됨

|      | 신청사항                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 시정사항                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 시정근거  |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 효능효과 | <p>1. 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>- 단독요법</p> <p>- 병용요법</p> <p>2. 이 약은 아래와 같은 성인 환자의 <del>체중 감량 및 체중 유지를 포함한</del> 만성 체중 관리(chronic <del>weight management</del>)를 위해 <del>칼로리 저감 식이요법 및 신체 활동 증대</del> <del>저칼로리 식이요법 및</del> 운동요법의 보조제로서 투여한다.</p> <p>- 초기 체질량지수(BMI)가 30 kg/m<sup>2</sup> 이상인 비만 환자, 또는</p> <p>- 한 가지 이상의 체중 관련 동반질환 (예, 고혈압, 이상지질혈증, <del>당뇨병 전단계(pre-diabetes)</del>, 제2형 당뇨병), 폐쇄성 수면 무호흡 또는 심혈관 질환)이 있으면서 초기 체질량지수(BMI)가 27 kg/m<sup>2</sup> 이상 30 kg/m<sup>2</sup> 미만인 과체중 환자</p> | <p>1. 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여한다.</p> <p>- 단독요법</p> <p>- 병용요법</p> <p>2. 이 약은 아래와 같은 성인 환자의 만성 체중 관리를 위해 <u>저칼로리 식이요법</u> 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.</p> <p>- 초기 체질량지수(BMI)가 30 kg/m<sup>2</sup> 이상인 비만 환자, 또는</p> <p>- 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<sup>2</sup> 이상 30 kg/m<sup>2</sup> 미만인 과체중 환자</p> | 문구 수정 |

|      | 신청사항                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 시정사항                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 시정근거 |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 용법용량 | <p>1. 용량<br/>제2형당뇨병</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 이 약의 권장 시작 용량은 주 1 회 2.5 mg 피하주사이다. 2.5 mg 용량은 치료 시작을 위한 것이며 혈당 조절을 목적으로 하지 않는다.</li> <li>- 4 주 이후 주 1 회 5 mg 피하주사로 증량하여 유지한다.</li> <li>- 만약 추가적인 혈당 조절이 필요하다면, 최소 4주 동안 현 용량 투여 이후 2.5 mg씩 증량한다.</li> <li>- 이 약의 최대 용량은 주 1회 15 mg 피하주사이다.</li> <li>- 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.</li> <li>- 필요한 경우, 두 투여일 사이의 시간 이 최소 3 일(72 시간) 이상이라면, 주간 투여 요일은 변경될 수 있다. 투여하는 요일을 새로 정한 이후에는 주 1회 투여가 지속되어야 한다.</li> <li>- 이 약을 기존의 설폰닐우레아 또는 인슐린 요법과 병용하여 사용하는 경우 저혈당 위험 감소를 위해 설폰닐우레아 또는 인슐린의 용량 감량을 고려할 수 있다.</li> </ul> <p><del>만성체중관리</del> 비만 또는 과체중</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 이 약의 권장 시작 용량은 주 1 회 2.5 mg 피하주사이다. 2.5 mg 용량은 치료 시작을 위한 것이며 체중관리를 목적으로 하지 않는다.</li> <li>- 4 주 후 주 1 회 5 mg 피하주사로 증량하여 유지한다.</li> <li>- 만약 추가 용량 조절이 필요하다면, 최소 4주 동안 현 용량 투여 이후 2.5 mg씩 증량한다.</li> <li>- 치료 효과와 내약성을 고려하여 유지 용량을 선택한다. 만약 환자가 유지 용량에 내약성이 좋지 않으면 더 낮은 유지 용량을 고려한다.</li> <li>- 이 약의 최대 용량은 주 1회 15 mg 피하주사이다.</li> <li>- 투여를 잊은 경우, 누락된 투여 이후 4 일 (96시간) 이내에 가능한 한 빨리</li> </ul> | <p>1. 용량<br/>제2형당뇨병</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 이 약의 권장 시작 용량은 주 1 회 2.5 mg 피하주사이다. 2.5 mg 용량은 치료 시작을 위한 것이며 혈당 조절을 목적으로 하지 않는다.</li> <li>- 4 주 이후 주 1 회 5 mg 피하주사로 증량하여 유지한다.</li> <li>- 만약 추가적인 혈당 조절이 필요하다면, 최소 4주 동안 현 용량 투여 이후 2.5 mg씩 증량한다.</li> <li>- 이 약의 최대 용량은 주 1회 15 mg 피하주사이다.</li> <li>- 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.</li> <li>- 필요한 경우, 두 투여일 사이의 시간 이 최소 3 일(72 시간) 이상이라면, 주간 투여 요일은 변경될 수 있다. 투여하는 요일을 새로 정한 이후에는 주 1회 투여가 지속되어야 한다.</li> <li>- 이 약을 기존의 설폰닐우레아 또는 인슐린 요법과 병용하여 사용하는 경우 저혈당 위험 감소를 위해 설폰닐우레아 또는 인슐린의 용량 감량을 고려할 수 있다.</li> </ul> <p>비만 또는 과체중</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 이 약의 권장 시작 용량은 주 1 회 2.5 mg 피하주사이다. 2.5 mg 용량은 치료 시작을 위한 것이며 체중관리를 목적으로 하지 않는다.</li> <li>- 4 주 후 주 1 회 5 mg 피하주사로 증량하여 유지한다.</li> <li>- 만약 추가 용량 조절이 필요하다면, 최소 4주 동안 현 용량 투여 이후 2.5 mg씩 증량한다.</li> <li>- 치료 효과와 내약성을 고려하여 유지 용량을 선택한다. 만약 환자가 유지 용량에 내약성이 좋지 않으면 더 낮은 유지 용량을 고려한다.</li> <li>- 이 약의 최대 용량은 주 1회 15 mg 피하주사이다.</li> <li>- 투여를 잊은 경우, 누락된 투여 이후 4 일 (96시간) 이내에 가능한 한 빨리</li> </ul> |      |

|  | 신청사항                                                                                                                                                                                                                                       | 시정사항                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 시정근거                                                                                                                                     |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>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.</p> <p>- 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.</p> | <p>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.</p> <p>- 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.</p> <p><u>- 제2형 당뇨병이 있는 환자가 이 약을 기존의 설포닐우레아 또는 인슐린 요법과 병용하여 사용하는 경우 저혈당 위험 감소를 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량 감량을 고려할 수 있다.</u></p> <p><u>2. 신장에 환자에서의 투여</u><br/> <u>신장에 환자에서 신기능에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 다만, 중증 신장에 환자 및 말기 신장에(ESRD) 환자에 대한 임상경험이 제한적이므로, 투여시 주의해야 한다.(‘8. 특수 환자에 대한 투여’ 항 참조)</u></p> <p><u>3. 간장에 환자에서의 투여</u><br/> <u>간장에 환자에서 간기능에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 다만, 중증 간장에 환자에 대한 임상경험은 제한적이므로, 투여시 주의해야 한다.(‘8. 특수 환자에 대한 투여’ 항 참조)</u></p> <p><u>4. 투여 방법</u><br/> - 이 약은 주 1 회 투여해야 하며, 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있다.<br/> - 이 약은 복부, 대퇴부 또는 상완부에 피하 주사한다.<br/> - 매 투여 시마다 주사 부위를 바꿔가며 투여한다.<br/> - 이 약을 투여하기 전 <del>제품에</del> 포함된 사용설명서를 주의 깊게 읽도록 환자에게 조언해야 한다.<br/> - <del>투여와</del> 관련된 추가적인 정보는 ‘사용상의 주의사항, 10. 적용상의 주의’ 항을 참고한다.</p> | <p>- 만성 체중 관리에서 설포닐우레아 및 인슐린 병용 시 설포닐우레아 및 인슐린의 용량 조절 고려 정보 제공</p> <p>- 특수 환자군(간장에 신장에)에서의 용량 조절에 관한 내용 추가</p> <p>- 의미 명확화를 위한 문구 수정</p> |

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽: Mounjaro 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg/dose KwikPen solution for injection in pre-filled pen, 2024.4.19. 허가

- 영국: Mounjaro 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg KwikPen solution for injection in pre-filled pen, 2024.1.25. 허가

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 동일 성분의 한국릴리(유), 마운자로프리필드펜주2.5밀리리터/0.5밀리리터(터제파타이드) 외 5품목과의 비교자료 제출하였음
- 터제파타이드와 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      | 한국틸리(유)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 허가일                    | 2025.09.05 |
| 제품명      | ·마운자로퀵펜주2.5밀리그램/0.6밀리리터(터제파타이드)<br>·마운자로퀵펜주5밀리그램/0.6밀리리터(터제파타이드)<br>·마운자로퀵펜주7.5밀리그램/0.6밀리리터(터제파타이드)<br>·마운자로퀵펜주10밀리그램/0.6밀리리터(터제파타이드)<br>·마운자로퀵펜주12.5밀리그램/0.6밀리리터(터제파타이드)<br>·마운자로퀵펜주15밀리그램/0.6밀리리터(터제파타이드)                                                                                                                                                          | 위해성관리계획 번호<br>(버전, 날짜) | Ver.4.6.1  |
| 주성분 및 함량 | 1밀리리터 중<br>터제파타이드 4.17mg, 8.33mg, 12.5mg, 16.7mg, 20.8mg, 25.0mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                        |            |
| 효능·효과    | 1. 이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여한다.<br>- 단독요법<br>- 병용요법<br><br>2. 이 약은 아래와 같은 성인 환자의 만성 체중 관리를 위해 저칼로리 식이요법 및 운동요법의 보조제로서 투여한다.<br>- 초기 체질량지수(BMI)가 30 kg/m <sup>2</sup> 이상인 비만 환자, 또는<br>- 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 <sup>2</sup> 이상 30 kg/m <sup>2</sup> 미만인 과체중 환자 |                        |            |

□ 중요 안전성 검토항목 및 조치계획 요약(ver 4.6.1)

| 중요한 규명된 위해성                                                           | 의약품 감시계획                 | 위해성 완화 조치방법                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------|
| - 위장관 이상사례                                                            | - 일반적인 약물감시<br>- 시판 후 조사 | 첨부문서<br>만성 체중 관리에 대한<br>환자용/전문가용 설명서<br>고객센터 운영<br>홈페이지 안내 |
| 중요한 잠재적 위해성                                                           | 의약품 감시계획                 | 위해성 완화 조치방법                                                |
| - 갑상선 수질암<br>- 급성 췌장염<br>- 당뇨병 망막 병증<br>- 급성 담낭질환<br>- 심혈관계 위험에 대한 영향 | - 일반적인 약물감시<br>- 시판 후 조사 | 첨부문서<br>만성 체중 관리에 대한<br>환자용/전문가용 설명서<br>고객센터 운영<br>홈페이지 안내 |
| - 췌장 악성종양                                                             |                          | 고객센터 운영<br>홈페이지 안내                                         |
| 부족정보                                                                  | 의약품 감시계획                 | 위해성 완화 조치방법                                                |
| - 임신 및 수유 중 사용<br>- 투약 오류                                             | - 일반적인 약물감시<br>- 시판 후 조사 | 첨부문서<br>만성 체중 관리에 대한<br>환자용/전문가용 설명서<br>고객센터 운영<br>홈페이지 안내 |