

# 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022-04-29	접수번호	20220060363 20220062837 20220062871 20220062912 20220062940 20220062950
신청구분	신약(화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품)		
신청인 (회사명)	한국릴리(유)		
제품명	마운자로프리필드펜주2.5밀리그램/0.5밀리리터(터제파타이드), 마운자로프리필드펜주5밀리그램/0.5밀리리터(터제파타이드) 마운자로프리필드펜주7.5밀리그램/0.5밀리리터(터제파타이드), 마운자로프리필드펜주10밀리그램/0.5밀리리터(터제파타이드), 마운자로프리필드펜주12.5밀리그램/0.5밀리리터(터제파타이드), 마운자로프리필드펜주15밀리그램/0.5밀리리터(터제파타이드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	터제파타이드 (DMF 등록번호: 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	[2.5mg/0.5ml] 1 프리필드펜(0.5mL) 중 터제파타이드 2.5mg [5mg/0.5ml] 1 프리필드펜(0.5mL) 중 터제파타이드 5mg [7.5mg/0.5ml] 1 프리필드펜(0.5mL) 중 터제파타이드 7.5mg [10mg/0.5ml] 1 프리필드펜(0.5mL) 중 터제파타이드 10mg [12.5mg/0.5ml] 1 프리필드펜(0.5mL) 중 터제파타이드 12.5mg [15mg/0.5ml] 1 프리필드펜(0.5mL) 중 터제파타이드 15mg		
최종 허가 사항	허가일자	2023-06-28	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	제조원	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	

국외 허가현황	붙임 참조		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	허윤정 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장, 강석연 국장, 권오상 차장
심사부서	약효동등성과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과 제품화지원팀	심사담당자	(안유) 현양진 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장, 박윤주 부장 (기시) 김현지 주무관, 강나루 연구관, 박상애 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관 (임상통계) 정지원 심사원, 김문신 연구 관, 최영주 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이혜민 심사원, 정수경 주무관, 김춘래 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

이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여한다.

- 단독요법
- 병용요법

### ○ 용법·용량

#### 1. 용량

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

#### 2. 투여 방법

- 이 약은 주 1 회 투여해야 하며, 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있다.
- 이 약은 복부, 대퇴부 또는 상완부에 피하 주사한다.
- 매 투여 시마다 주사 부위를 바꿔가며 투여한다.
- 이 약을 투여하기 전 제품에 포함된 사용설명서를 주의 깊게 읽도록 환자에게 조언해야 한다.

- 투여와 관련된 추가적인 정보는 '사용상의 주의사항 10. 적용상의 주의' 항을 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

**1. 경고**

1) 갑상선 C 세포 종양의 위험

랫드를 사용한 2년간의 발암성 시험에서 임상적으로 유의미한 터제파타이드 노출에 대해 암수 랫드 모두에서 용량 의존적 및 치료 기간 의존적으로 갑상선 C-세포 종양(선종 및 암종) 발생률 증가가 나타났다. 터제파타이드에 의해 유도된 설치류의 갑상선 C-세포 종양과 인체에서의 관련성이 밝혀져 있지 않기 때문에 이 약이 인체에서 갑상선 수질암(MTC)을 포함한 갑상선 C -세포 종양을 일으키는 지 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 50 ng/L 보다 높다. 혈청 칼시토닌을 측정된 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
- 3) 제1형 당뇨병 환자

**3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것**

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

4) 당뇨병 망막병증 병력이 있는 환자

#### 4. 약물이상반응

##### 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(설포닐우레아 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 활성화에 대한 중화 항체를 갖고 있었고, 0.9% 및 0.4%는 각각 내인성 GIP 및 GLP-1에 대한 중화 항체를 갖고 있었다. ADA의 발생과 관련하여 이 약의 약동학적 프로파일 변경 또는 유효성 및 안전성 영향에 대한 증거는 없었다.

#### (5) 심박수

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

베이스라인 심박수 변화가 2회 이상의 연속 방문에서 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.

### 5. 일반적 주의

#### 1) 체장염

치명적이거나 치명적이지 않은 출혈성 또는 괴사성 체장염을 포함한 급성 체장염이 GLP-1 수용체 효능제를 투여한 환자에서 관찰되었다.

임상시험에서 이 약을 투여한 환자 13명에서 14건의 급성 체장염이 판정을 통해 확인되었고(100 노출-년당 0.23명의 환자), 대조약을 투여한 환자 3명에서는 3건이 확인되었다(100 노출-년당 0.11명의 환자). 이 약은 과거 체장염의 병력이 있는 환자에서 연구된 바 없다. 체장염의 병력이 있는 환자가 이 약으로 인해 체장염 발병 위험이 더 높아지는지는 알려져 있지 않다.

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

#### 2) 저혈당증

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

이러한 저혈당증의 위험은 설프닐우레아(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.

#### 3) 체액량 고갈 및 급성 신장 손상

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

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

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

중증의 위장관 이상 반응을 보고한 신장애 환자에서 이 약의 투여를 시작하거나 용량을 증가시킬 때 신기능을 모니터링해야 한다.

#### 4) 중증의 위장관 장애

이 약의 사용으로 인해 위장관 이상 반응이 나타났으며, 때때로 중증이었다. 이 약은 중증의 위 마비를 포함한 중증의 위장관 질환이 있는 환자들을 대상으로 연구되지 않았으므로 이러한 환자에게는 권장되지 않는다.

#### 5) 당뇨병 망막병증의 악화

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 GLP-1 수용체 효능제 임상시험 및 시판 후에 보고된 바 있다.

이 약의 위약 대조 임상시험에서 급성 담낭질환(담석증, 담도 급통증 및 담낭절제술)이 이 약을 투여한 환자에서 0.6%, 위약을 투여한 환자에서 0% 보고되었다. 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 약물이거나 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) 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.

9) 이 약을 투여한 후 식욕 감소 및 과도한 체중 감소가 나타날 수 있다.

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

11) 운전 및 기계조작 능력 등에 미치는 영향

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

## 6. 상호작용

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

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

### (1) 아세트아미노펜

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

### (2) 경구용 피임약

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

터제파타이드가 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

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

이러한 환자들과 연령이 더 낮은 환자 간에 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 없었으나, 일부 고령자에서의 더 큰 민감성을 배제할 수 없다.

만 85세 이상의 환자에 대한 투여 경험은 매우 제한적이다.

## 8. 특수 환자에 대한 투여

### 1) 신장애 환자

신장애 환자에서 신기능에 따른 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 말기 신장병(ESRD)을 포함한 신장애 환자에서 터제파타이드 약동학(PK)의 변화는 관찰되지 않았다. 중증의 위장관 이상 반응을 보고한 신장애 환자에서 이 약의 투여를 시작하거나 용량을 증가시킬 때 신기능을 모니터링해야 한다. 중증 신장애 환자 및 말기 신장애(ESRD) 환자에 대한 임상경험이 제한적이므로, 이러한 환자에게 투여 시 주의한다.

### 2) 간장애 환자

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

## 9. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량투여 시, 환자의 임상 징후와 증상에 따라 적절한 대증 치료가 시작되어야 한다. 이 약 과량 투여 시 특별한 해독제는 없다. 이 약의 간 반감기(약 5일)를 고려하여, 장기간의 관찰 및 치료가 필요할 수 있다.

## 10. 적용상의 주의

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

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

## 12. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용

#### (1) 작용기전

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

#### (2) 약력학

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

#### 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 베이스 라인으로부터 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 위약군에서는 변화가 없었으나, 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 mg은 공복 글루카곤 농도 및 혼합 식사 후 글루카곤 농도 곡선하 면적(글루카곤 AUC)을 각각 28% 및 43% 감소시켰다.

#### ④ 위배출 지연

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

### 2) 약동학적 정보

터제파타이드의 약동학은 건강한 시험 대상자와 제2형 당뇨병 환자 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 ~ 72시간에 나타났고, 절대 생체이용률은 80%였다. 피하 투여 시 복부, 허벅지 또는 상완에서의 노출은 유사하였다.

#### (2) 분포

제2형 당뇨병 환자에서 터제파타이드 피하 투여 시 항정상태에서 평균 겉보기 분포용적은 약 10.3 L였다. 터제파타이드는 혈장 알부민과 강하게 결합한다(99%).

#### (3) 대사

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

#### (4) 제거

터제파타이드의 길보기 집단 평균 청소율은 0.061 L/h 이었고 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

(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 설펜올우레아 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, 10 mg 및 15 mg 의 유효성은 위약, 인슐린 글라진, 인슐린 데글루텍 및 세마글루티드 1 mg과 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 15 mg 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 32 kg/m<sup>2</sup>이었다. 전반적으로 36%는 백인이었고, 35%는 아시아인, 25%는 아메리칸인디안/알래스카 원주민이었으며 5%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 43%는 히스패닉 또는 라틴계 민족으로 확인되었다.

40주간 이 약 5 mg, 10 mg 및 15 mg을 단독으로 주 1회 피하 투여하였을 때 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다(표 2).

표 2. 식이요법과 운동요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 성인 제2형 당뇨병 환자에서 이 약 단독

요법의 유효성 및 안전성을 위약과 비교한 시험의 40주 결과

	위약	이 약 5 mg	이 약 10 mg	이 약 15 mg
mITT Population(N) <sup>a</sup>	113	121	121	120
HbA1c (%)				
베이스라인(평균)	8.1	8.0	7.9	7.9
40주 시점의 베이스라인 으로부터의 변화 <sup>b</sup>	-0.1	-1.8	-1.7	-1.7
위약과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)	-	-1.7 <sup>c</sup> (-2.0, -1.4)	-1.6 <sup>c</sup> (-1.9, -1.3)	-1.6 <sup>c</sup> (-1.9, -1.3)
HbA1c <7%를 달성한 환자 <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 베이스라인 으로부터의 변화 <sup>b</sup>	4	-40	-40	-39
위약과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)	-	-43 <sup>c</sup> (-55, -32)	-43 <sup>c</sup> (-55, -32)	-42 <sup>c</sup> (-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> (-6.8, -3.9)	-6.0 <sup>c</sup> (-7.4, -4.6)	-6.8 <sup>c</sup> (-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 5 mg, 10 mg, 15 mg 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 5 mg, 10 mg, 15 mg 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 층화 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 층화 인자에 대해 보정된 로지스틱 회귀분석

(3) 제2형 당뇨병 환자에서 이 약 병용 요법

메트포르민에 추가 병용

SURPASS-2는 안정적인 용량의 메트포르민 단독요법으로 혈당 조절이 충분하지 않은 1879 명의 성인 제2형 당뇨병 환자를 모두 메트포르민과 병용하게 하여 이 약 5 mg, 10 mg, 15 mg 주1회 투여군 또는 세마글루티드 1 mg 주 1회 투여군에 무작위 배정한 40주 공개 시험이었다 (이 약 용량 배정에 대해 이중 눈가림).

환자들의 평균 연령은 만 57 세였고, 47%는 남성이었다. 베이스라인에서 제2형 당뇨병 평균 유병 기간은 8.6년이었고 평균 BMI는 34 kg/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 5 mg, 10 mg 또는 15 mg을 주 1회 피하 투여하였을 때 세마글루티드 1 mg 주 1회 피하 투여 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다(표 3).

표 3. 제2형 당뇨병 성인 환자에서 메트포르민과 병용한 이 약의 유효성 및 안전성을 세마글루티드 1 mg과 비교한 시험의 40주 결과

	이 약 5 mg	이 약 10 mg	이 약 15 mg	세마글루티드 1 mg
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> (-0.3, -0.0)	-0.4 <sup>d</sup> (-0.5, -0.3)	-0.5 <sup>d</sup> (-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> (-2.8, -1.0)	-3.6 <sup>d</sup> (-4.5, -2.7)	-5.5 <sup>d</sup> (-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 5 mg, 10 mg, 15 mg 및 세마글루티드 1 mg에 무작위 배정된 환자의 각각 2%, 1%, 1%, 및 3%에서 시작되었다. 부주의한 등록으로 시험 치료를 중단한 환자는 제외되었다. 40 주에 HbA1c 평가변수는 이 약 5 mg, 10 mg, 15 mg 및 세마글루티드 1 mg에 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 층화 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 층화 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-3 는 SGLT2 저해제를 병용하거나 병용하지 않고 안정적인 용량의 메트포르민 투여로 혈당 조절이 충분하지 않은 1444명의 성인 제2형 당뇨병 환자를 이 약 5 mg, 10 mg, 15 mg 주 1회 투여군 또는 목표 공복혈당에 따라 적정된 인슐린 데글루텍(100 U/mL) 1일 1회 투여군에 무작위 배정한 52주 공개 시험이었다. 환자의 32%는 SGLT2 저해제를 투여 받았다. 인슐린 데글루텍에 무작위 배정된 환자는 처음에는 10 U을 1일 1회 투여받았으며, 이후 인슐린 데글루텍의 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 데글루텍 평균 투여 용량은 49 U(킬로그램당 0.5 U)이었다.

환자들의 평균 연령은 만 57세였고, 56%는 남성이었다. 베이스라인에서의 제2형 당뇨병 평균 유병 기간은 8.4년이었고 평균 BMI는 34 kg/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 10 mg 또는 15 mg을 주 1회 피하 투여하였을 때 인슐린 데글루텍 1일 1회 투여 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다(표 4).

표 4. 제2형 당뇨병 성인 환자에서 메트포르민(+/- SGLT2 저해제)과 병용한 이 약의 유효성 및 안전성을 인슐린 데글루텍과 비교한 시험의 52주 결과

	이 약 5 mg	이 약 10 mg	이 약 15 mg	인슐린 데글루텍
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 데글루텍과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)	-0.6 <sup>c</sup> (-0.7, -0.5)	-0.8 <sup>c</sup> (-0.9, -0.6)	-0.9 <sup>c</sup> (-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 데글루텍과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)	-8.9 <sup>c</sup> (-10.0, -7.8)	-11.5 <sup>c</sup> (-12.6, -10.4)	-13.2 <sup>c</sup> (-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 5 mg, 10 mg, 15 mg 및 인슐린 데글루텍에 무작위 배정된 환자의 각각 1%, 1%, 2% 및 1%에서 시작되었다. 52주에 HbA1c 평가변수는 이 약 5 mg, 10 mg, 15 mg 및 인슐린 데글루텍에 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 층화 인자에 대해 보정된 ANCOVA의 최소 제곱 평균

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

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

1개-3개 경구 혈당강하제(메트포르민 및/또는 설프닐우레아 및/또는 SGLT2 저해제)에 추가 병용

SURPASS-4는 메트포르민(95%) 및/또는 설프닐우레아(54%) 및/또는 SGLT2 저해제(25%)를 배경요법으로 하고 증가된 심혈관계 위험을 보이는 성인 제 2형 당뇨병 환자 2002 명을 이 약 5 mg, 10 mg, 15 mg 주 1회 투여군 또는 목표 혈당에 따라 적정된 인슐린 글라진(100 U/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 ≥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 10 U 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 44 U(킬로그램당 0.5 U)이었다.

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

표 5. 제2형 당뇨병 성인 환자에서 메트포르민 및/또는 설프닐우레아 및/또는 SGLT2 저해제에 추가 병용한 이 약의 유효성 및 안전성을 인슐린 글라진과 비교한 시험의 52주 결과

	이 약 5 mg	이 약 10 mg	이 약 15 mg	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 베이스라인으로 부터의 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> (-0.9, -0.6)	-0.9 <sup>c</sup> (-1.1, -0.8)	-1.0 <sup>c</sup> (-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 베이스라인으로 부터의 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> (-8.9, -7.3)	-10.6 <sup>c</sup> (-11.4, -9.8)	-12.2 <sup>c</sup> (-13.0, -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 5 mg, 10 mg, 15 mg 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 5 mg, 10 mg, 15 mg 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(100 U/mL) 투여로 혈당 조절이 충분하지 않은 475명의 성인 제2형 당뇨병 환자를 이 약 5 mg, 10 mg, 15 mg 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 33 kg/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 5 mg, 10 mg, 15 mg 및 위약을 투여 받는

환자에 대해 각각 34, 32, 35, 및 33 U/일이었다. 무작위 배정 시, HbA1c ≤8.0%인 환자에서 첫 인슐린 글라진의 용량은 20%까지 감량되었다. 40 주에, 인슐린 글라진의 평균 용량은 이 약 5 mg, 10 mg, 15 mg, 및 위약을 투여 받은 환자에 대해 각각 38, 36, 29, 및 59 U/일이었다. 40주간 이 약 5 mg, 10 mg, 또는 15 mg을 주 1회 투여하였을 때 위약군 대비 통계학적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다(표 6).

표 6. 제2형 당뇨병 성인 환자에서 메트포르민을 병용하거나 병용하지 않는 기저 인슐린에 추가 병용한 이 약의 유효성 및 안전성을 위약과 비교한 시험의 40주 결과

	이 약 5 mg	이 약 10 mg	이 약 15 mg	위약
mITT Population(N) <sup>a</sup>	116	118	118	119
HbA1c(%)				
베이스라인(평균)	8.3	8.4	8.2	8.4
40주 시점의 베이스라인으로 부터의 변화 <sup>b</sup>	-2.1	-2.4	-2.3	-0.9
위약과의 차이 <sup>b</sup> (95% CI)	-1.2 <sup>c</sup> (-1.5, -1.0)	-1.5 <sup>c</sup> (-1.8, -1.3)	-1.5 <sup>c</sup> (-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> (-27, -11)	-25 <sup>c</sup> (-32, -17)	-23 <sup>c</sup> (-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> (-8.7, -5.4)	-9.1 <sup>c</sup> (-10.7, -7.5)	-10.5 <sup>c</sup> (-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 5 mg, 10 mg, 15 mg 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 5 mg, 10 mg, 15 mg 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 증화 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 증화 인자에 대해 보정된 로지스틱 회귀분석

#### 4) 독성시험 정보

##### (1) 발암성

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

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

##### (2) 돌연변이원성

터제파타이드는 랫드 골수 소핵 분석에서 유전독성을 나타내지 않았다.

##### (3) 생식발생 독성

생식능력 및 조기 배아 발달 시험에서, 수컷 및 암컷 랫드에게 0.5, 1.5, 또는 3 mg/kg(인체최대권장투여용량인 주 1회 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 2회 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 사료섭취량과 체중에 미치는 약리학적 작용과 관련된 이차적인 영향으로 간주되었다.

기관 형성기간에 0.02, 0.1, 및 0.5mg/kg의 터제파타이드(인체최대권장투여용량인 주 1회 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 체중 감소 및 사료 섭취량 감소와 함께 나타났다.

기관 형성 기간에 0.01, 0.03, 또는 0.1mg/kg의 터제파타이드(인체최대권장투여용량인 주 1회 15 mg 투여 시의 노출도(AUC) 대비 0.01, 0.06, 및 0.2배)를 주1회 피하 투여한 임신한 토끼에서 모체 사망 또는 일부 토끼에서 유산을 야기한 약리작용과 관련된 위장관계 영향이 모든 용량 수준에서 발생하였다. 0.1mg/kg에서 모체 사료 소비 및 체중 감소와 관련된 태아 체중 감소가 관찰되었다.

0.02, 0.10, 또는 0.25 mg/kg의 터제파타이드를 착상 시점부터 수유기까지 주2회 피하투여한 랫드에 대한 주산기 및 수유기 시험에서, 0.25 mg/kg의 터제파타이드를 투여한 F0 모체 랫드의 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

1. 수입(수입자), 한국릴리(유), 대한민국, 서울특별시 중구 후암로 98
2. 일부공정위탁제조(제조의뢰자), Eli Lilly and Company, 미국, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285
3. 일부공정위탁제조(제조자), Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, 독일, Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg
4. 일부공정위탁제조(제조자), Eli Lilly Italia S.p.A., 이탈리아, Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino(FI)

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 터제파타이드
- 등록번호 : 수253-11-ND
- 제조소 명칭 : Corden Pharma Colorado, Inc.
- 소재지 : 2075 55th Street, Boulder, Colorado 80301, 미국

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 6년

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

- 재심사기간 : 2023.06.28.~2029.06.27.(6년)

- 재심사신청기간: 2029.06.28.~2029.09.27.

- (위해성 관리계획) v1.2 <붙임 2 참조>

위해성관리계획(v1.2)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것

\* 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호

### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

### 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질 관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	원료의약품 등록 관련 자료
신청일자	2022.04.29.					2022.04.29.
보완요청 일자	2022.07.26.	2022.07.26.	2022.07.26.	2022.03.06.	2022.07.26.	2022.07.26.
보완접수 일자	2023.02.02.	2023.02.02.	2023.02.02.	2023.06.14.	2023.02.02.	2023.02.02.
최종처리 일자	2023.06.28.					2023.06.28.

[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·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1] I. 신약, 1. 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분	제출자료	자료 번호 <sup>주1)</sup>																								비고		
		2								3				4				5				6		7	8			
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라				가	나
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	가	나	7	8		
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유		ICH M3(R2) 및 S6(R1)																										

- 제출자료 목록
  1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
  2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
  3. 안정성에 관한 자료
  4. 독성에 관한 자료
    - 나. 반복투여독성시험자료
    - 다. 유전독성시험자료
    - 라. 생식발생독성시험자료
    - 마. 발암성시험자료
    - 바. 기타독성시험자료
  - 6) 불순물
  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
- 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료



## [심사자 종합의견]

- 신청품목[마운자로2.5mg/0.5mL프리필드펜주(터제파타이드) 외 5품목]은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절 개선을 위해 식이요법 및 운동요법의 보조제로 개발된 신약이다. 주성분인 터제파타이드는 내인성 GIP와 유사한 구조의 39개의 아미노산으로 구성된 변형 합성 펩타이드로 GIP 수용체(Glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor, 포도당 의존형 인슐린 분비자극 폴리펩타이드 수용체) 및 GLP-1 수용체(Glucagon-like peptide-1 receptor, 글루카곤 유사 펩타이드-1 수용체)에 이중 효능제(agonist)로 작용하여 췌장 베타 세포로부터 인슐린 분비를 촉진하고, 인슐린 저항성을 개선하며, 포도당 의존적으로 글루카곤 분비를 감소시켜 식전 및 식후 혈당 감소를 일으킨다. 펩타이드 골격에 링커(linker)를 통해 연결된 C20 지방산 측쇄는 혈장 알부민과 결합하여 생체 내 반감기를 연장시켜 피하주사로서 주 1회 투여를 가능하게 하였다.
- 안전성·유효성에 관한 자료로 독성에 관한 자료(반복투여독성, 유전독성, 생식발생 독성, 발암성시험, 기타), 약리작용에 관한 자료(효력, 안전성약리, 흡수·분포·대사·배설, in vitro 약물상호작용), 임상시험성적에 관한 자료(19건) 및 가교자료를 제출하였다.
- (독성) 반복투여독성시험에서 관찰된 소견은 대부분 과도한 약리작용으로 인한 체중, 증체율 및 먹이 섭취량 감소로 인한 이차적인 것으로 표적 장기 독성은 관찰되지 않았다. 랫드 및 원숭이 6개월 반복투여독성시험 결과 무독성량(NOEL)은 각각 3 mg/kg 및 0.5mg/kg 로 인체투여용량(15mg)에서의 노출도 대비 안전역은 약 1.96배 및 1.35배였다. 유전독성시험(체내소핵) 결과 음성이었다. 생식발생독성시험 결과 모체에 대한 유해한 영향(랫드 암컷의 생식주기 교란, 황체수 감소, 착상부위, 생존배자수 감소, 임신 토끼에서 유산 및 사망)이 관찰되었으나, 체중 및 먹이 섭취량 감소 및 위장 운동성 변화 등에 의한 영향으로 생식력에 대한 직접적인 독성 영향은 아닌 것으로 판단되었다. 랫드 태자에서 기형 및 발생 변이 증가가 관찰되었다. 랫드를 사용한 2년 발암성 시험 결과 약물 투여와 관련한 갑상선 C-세포 신생물 발생률의 용량 및 기간 비례적으로 증가가 관찰되었는데, 이는 GLP-1 수용체 효능제에서 알려진 소견과 일치한다.
- (약리) 터제파타이드는 GIP 수용체 및 GLP-1 수용체에 선택적인 이중 효능제로 확인되었으며 GIP 수용체에 대한 친화력이 더 높은 불균형적 활성이 관찰되었다. 생체 내 시험 결과 인슐린 분비 증가, 전신 인슐린 감수성 개선 및 용량 의존적 체중 감소가 관찰되었다. 위배출 지연 효과는 속성내성이 관찰되었다. 원숭이에게 단회 피하투여 시 혈압, 심박수 증가 및 이와 관련된 심장 수축력 감소가 나타났으나, 심박수로 보정한 QTc에 대한 영향은 관찰되지 않았다.
- 임상자료는 임상 1상 10건, 2상 2건 및 3상 7건(글로벌 5건, 지역 2건)이 제출되었으며, 이 중 핵심임상시험은 글로벌 임상 3상 5건이었고, 이 중 [GPGH(SURPASS-3)] 임상에 한국인이 포함되어 있었다. 핵심 임상3상에서 주 1회 피하주사하는 터제파타이드 5, 10, 15 mg 각각은 단독 투여, 또는 다른 혈당강하제와 병용 투여 시 베이스라인 대비 40주 또는 52주 시점의 HbA1c 평균 변화량에 대하여 대조약(위약 또는 활성대조약)과 비교하여 통계적으로 유의한 혈당강하 효과를 나타내었다. [GPGM(SURPASS-4)]시험에서는 최대 104주까지 혈당에 대한 효과가 유지되는 것이 관찰되었다.
- 터제파타이드 5, 10, 15mg의 안전성 프로파일은 전반적으로 GLP-1 수용체 효능제와 유사하였다. 투약 중단을 야기할 가장 흔한 이상반응은 위장관 장애(오심, 구토, 설사)였다. 심박수 증가가 용량 의존적으로 나타났으며, 일본인을 대상으로 한 임상시험에서 더 큰 증가가 나타났으나, GLP-1 RA에서 알려져 있는 변화이며, 부정맥 및 심장전도 장애 증가 및 심혈관계 위험 증가로 이어지는 않았다. 아나필락시스 등 중대한 약물과민반응은 발생하지 않았고, 갑상선 C-세포암 사례는 보고되지 않았다. 터제파타이드로 인한 저혈당 위험은 높지 않았으나, 인슐린 글라진 또는 설포닐우레아와 병용 시 저혈당 위험은 높아졌다. 급성췌장염은 위약 대비 발생률이

높았다(100환자-년 당 발생률 0.23 VS 0.11).

- 가교시험평가 결과 민족적 감수성 차이로 인한 영향은 예상되지 않으며, 한국인 하위집단의 유효성 및 안전성은 전체 집단과 유사하여 한국인에서 별도의 용법용량 설정 필요성은 인정되지 않았다.

## [약어 및 정의]

- ADA : Anti-drug antibody, 항약물항체
- eGFR : estimated glomerular filtration rate, 추정 사구체 여과율
- FGS : Fasting serum glucose, 공복 혈당
- GIP : Glucose-dependent insulintropic polypeptide, 포도당 의존형 인슐린 분비자극 폴리펩타이드
- GLP-1 : Glucagon-like peptide-1, 글루카곤 유사 펩타이드-1
- GLP-1 RA : Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, 글루카곤 유사 펩티드-1 수용체 효능제
- HbA1c : Glycosylated hemoglobin A1c, 당화혈색소
- OAM : Oral antihyperglycemic medication, 경구 혈당강하제
- SMBG : Self-monitored blood glucose, 자가혈당 측정
- T2DM : Type 2 Diabetes Mellitus, 제2형 당뇨병
- TTT : Treat-to target
- TZP : Tirzepatide, 티제파타이드

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : GIP/GLP-1 수용체 이중 효능제
- 약리작용 기전
  - 췌장의 GIP 및 GLP-1 수용체에 선택적으로 결합하여 췌장 베타 세포로부터 인슐린 분비를 증가시키고, 전신 인슐린 민감성을 개선시키며, 글루카곤 분비를 억제함

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 티제파타이드(LY3298176)은 이중 작용성 인크레틴 유사체로서 높은 친화도로 GIP 및 GLP-1 수용체에 결합하여 기능하도록 설계된 39개 변형 합성 펩타이드이다.
- 성인 제2형 당뇨병(T2DM) 환자의 혈당조절을 개선하기 위해 식이 및 운동요법의 보조요법으로서 피하에 주 1회 투여하는 프리필드 일회용펜 형태의 6가지 용량(2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15mg/0.5mL)의 프리필드 일회용펜으로 개발되었으며, 품목허가를 위해 건강한 시험대상자 또는 T2DM 환자를 대상으로 19건의 임상시험을 수행·완료하였다.
- 국외 품목허가 현황 : 국내 심사 중 미국(2022.05.13. 허가), 유럽(2022.09.15.) 및 일본(2022.09.26.) 등에서 제2형 당뇨병약으로 허가를 득하였다.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 티제파타이드는 성인 제2형 당뇨병(T2DM) 환자의 혈당 조절을 개선하기 위해 식이 및 운동의 보조 요법으로

신청되었다.

- 제2형 당뇨병(T2DM)의 병태생리

- 제2형 당뇨병은 만성 고혈당증을 유발하는 복잡한 병태생리를 특징으로 하는 대사 질환으로, 치료하지 않거나 부적절하게 관리하면 다양한 장기의 장기적 손상, 기능 장애 및 부전을 초래할 수 있다.
- T2DM 환자의 고혈당증은 부적절한 인슐린 분비를 초래하는 췌장 베타 세포의 점진적인 기능 결핍에 기인한 것으로, 종종 말초 조직의 인슐린 저항성과 결합된다. 인슐린 결핍과 인슐린 저항성은 당뇨병성 이상지질혈증의 발병 기전에서 역할도 수행하는데, 이 당뇨병성 이상지질혈증은 고중성지방혈증에서의 지단백질 농도 증가, 작고 조밀한 LDL(저밀도 지단백질) 입자의 농도 증가, HDL(고밀도 지단백질)-C 농도 감소 등으로 인해 고중성지방혈증을 특징으로 한다. 고혈당증 및 고지혈증 외에도, T2DM 환자는 흔히 치료가 필요한 다른 동반 질환이 있다. T2DM을 앓고 있는 100만 명 이상의 성인을 대상으로 한 후향적 시험에서는 환자 중 82.1%가 고혈압, 78.2%가 비만 또는 과체중, 24.1%가 CKD(만성 신질환), 21.6%가 CV(심혈관) 질환을 앓고 있는 것으로 나타났다. 또한 T2DM 환자의 88.5%는 2가지 이상의 동반 질환을 가지고 있었다.
- 당뇨병 발병에는 유전적 요소가 있다. 그러나 생활 방식 요인도 임상적으로 중요하다. 비만(BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)은 T2DM 질병의 가장 강력한 위험요인으로, T2DM 환자의 인슐린 저항성에 대한 주요 기여인자이며, 고혈압과 이상지질혈증의 병태생리에 관여한다.
- HbA1c와 체중을 유의하게 감소시키는 T2DM 치료는 이러한 환자에서의 경과 개선을 위해 임상적으로 중요하다.

- 제2형 당뇨병(T2DM)의 치료

- T2DM에 대한 모든 치료법의 목표는 만성적인 미세혈관 및 대혈관 합병증을 예방하기 위해 질병 경과 중 가능한 한 빨리 혈당 조절을 달성하고 유지하는 것이다. EASD/ADA 합의 가이드라인을 포함한 국제적 가이드라인에서는 모든 T2DM 환자는 영양, 운동 및 체중(즉, 생활 방식 변화)의 자가 관리에 대해 표준화된 교육을 받아야 한다고 명시하고 있다. T2DM 질환의 진행적 특성으로 인해, 시간이 경과할수록 혈당 조절 유지를 위해 보다 강화된 치료가 요구된다. 추가 요법은 과체중 또는 비만, CV 질환, 심부전 또는 CKD의 유무를 포함한 임상적 특성, 환자의 선호도, 치료 목표에 따라 개별화하여 선택한다.
- EASD/ADA 합의 가이드라인을 포함한 국제적 가이드라인에서는 많은 T2DM 환자가 HbA1c 목표를 7.0%(53 mmol/mol) 이하로 할 것을 제안하고 있으며, AACE/ACE 합의 선언문에서는 만약 안전하게 달성할 수만 있다면 대부분 환자에서 HbA1c 목표를 6.5% 이하로 하는 것이 최적이라고 제시하고 있다. BMI가 비만 또는 과체중 범위에 해당하는 환자라면, 건강을 더욱 개선하기 위해서는 체중 감소가 쉽고 안전하게 달성 가능하다면 5% 이상(예: >7% 또는 >15%)의 체중 감소를 목표로 해야 한다. 모든 환자의 혈압과 지질 농도가 적절하게 관리되어야 한다. 혈당을 낮추는 요법이 체중, 혈압 또는 지질에서 항상 임상적으로 의미 있는 개선을 가져오는 것은 아니다. 일부 요법은 체중 증가를 유발하고 다른 요법은 저혈당 위험 증가나 심부전 위험 증가의 가능성으로 인해 사용이 제한될 수 있다. 저혈당 위험을 증가시키지 않으면서 포도당 농도를 근접 정상화(HbA1c <5.7%)하면 합병증의 위험이 추가로 감소할 것으로 예상된다. United Kingdom Prospective Diabetes Study(영국의 전향적 당뇨병 연구) 데이터를 이용한 역학 분석에서는 미세혈관 및 대혈관 당뇨병 합병증 뿐만 아니라 사망률이 HbA1c 농도와 지속적 연관성을 가지며 이 때 혈당 농도의 역치는 존재하지 않음이 밝혀졌다. 이 분석에 따르면 HbA1c 수치가 <6.0%인 환자에서 이러한 위험이 가장 낮은 것이 입증되었다. 이 데이터에 따르면 HbA1c의 특정 목표치는 없지만, 안전하게 달성할 수 있다면 HbA1c가 정상 농도에 가까울수록 위험 감소에 더 좋다는 것이 시사된다.
- T2DM과 관련된 병태생리학적 결핍과 동반 질환을 표적으로 하여 단독요법 또는 병용요법으로 처방 가능한 여러 계열의 항고혈당제가 존재함에도 불구하고, 연구에 따르면 상당한 수의 T2DM 환자가 혈당 조절, 체중

감량, 혈압 조절 또는 지질 조절을 위한 목표에 도달하지 못하고 있음이 여전히 확인된다. 실제 임상 조건에서 이러한 목표에 도달하지 못하는 이유는 1차 요법의 과소사용, 필요한 경우에도 의사가 치료 강화를 주저하는 것, 또는 낮은 치료 순응도 등이다. T2DM은 진행성 질환이기 때문에 치료를 강화하고 복약 순응도를 높이는 것이 시간이 흘러도 혈당 조절을 유지하는 데 핵심적으로 중요하다.

- 질병 진행 과정에서 여전히 안전하고 강화된 치료법을 제공하면서도, 더 많은 T2DM 환자가 현재 사용 가능한 약물로 달성할 수 있는 것보다 우수한 치료 목표 (HbA1c와 체중 감소 등)를 달성할 수 있도록 하기 위해서는 더욱 효과적인 치료적 대안이 요구된다.
- 국내 허가된 제2형 당뇨병 약물 종류(인슐린 제외)

계열	약리 기전	국내 허가된 약물 종류
Biguanide	간에서 포도당 신생 억제	metformin
Meglitinide	췌장에서 인슐린 분비 촉진	repaglinide, mitiglinide, nateglinide
DPP-4 inhibitor	인크레틴 작용 지속을 통한 인슐린 분비 촉진, 글루카곤 분비 억제	sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, gemigliptin, teneligliptin, alogliptin, evogliptin, anagliptin
SGLT2 inhibitor	신장 포도당 재흡수 억제	dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin
Sulfonylurea	췌장에서 인슐린 분비 촉진	glimepiride, gliclazide, glipizide, glibenclamide
$\alpha$ -Glucosidase inhibitor	소장에서 포도당 흡수 지연	acarbose, voglibose
Thiazolidinediones	간, 근육, 지방세포에서 인슐린 감수성 증가	pioglitazone, rosiglitazone
GLP-1 receptor agonist	글루카곤 분비 억제, 췌장 인슐린 분비 촉진, 인슐린 감수성 증가, 위배출 지연	liraglutide, dulaglutide, semaglutide

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 갑상선 C- 세포암, 급성췌장염, 급성신부전, 당뇨병성 망막병증의 악화 등

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인 현황

연번	임상시험 제목
1	[I8F-MC-GPGH], 3상 제 2형 당뇨병 환자들의 혈당조절에 대한 LY3298176 의 효과와 적정 인슐린 디글루텍을 비교하는 무작위배정, 제 3상, 공개시험 (SURPASS-3)
2	[I8F-MC-GPHO], 3상 설포닐유레아와 병용하거나 병용하지 않는 조건으로 메트포르민을 투여하고 있는 제 2형 당뇨병 환자들의 혈당 조절에 대한 터치파타이드 주 1회 투여와 적정 인슐린 글라진의 영향을 비교하는 무작위 배정, 제 3상, 공개 시험 (SURPASS-AP-Combo)
3	[I8F-MC-GPGN], 3상 제 2형 당뇨병 환자들의 주요 심혈관계 반응에 대한 둘라글루타이드와 비교한 터치파타이드의 영향 (SURPASS-CVOT)

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

### 2.1.1. 일반정보

일반명	분자식	구조식
터제파타이드	C <sub>225</sub> H <sub>348</sub> N <sub>48</sub> O <sub>68</sub>	

### 2.1.2. 원료의약품 시험항목

터제파타이드	<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상    <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH   <input type="checkbox"/> 비선광도   <input type="checkbox"/> 굴절률   <input type="checkbox"/> 융점   <input type="checkbox"/> 기타 )            순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질(유연물질, 고분자량 불순물)   <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험   <input type="checkbox"/> 중금속   <input type="checkbox"/> 기타 )  <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분    <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분  <input type="checkbox"/> 특수시험    <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(미생물한도, 엔도톡신)   <input checked="" type="checkbox"/> 정량법    <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액  <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i> </p>
--------	---

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상    <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시성치 ( <input checked="" type="checkbox"/> pH   <input type="checkbox"/> 비중   <input checked="" type="checkbox"/> 기타(삼투압) )            순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질(유연물질)   <input type="checkbox"/> 기타 )    <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분  <input type="checkbox"/> 특수시험   <input type="checkbox"/> 기타시험    <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험    <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액  <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>
<p> <b>제제시험</b>  <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험   <input type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험   <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험  <input type="checkbox"/> 금속성이물시험   <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험  <input checked="" type="checkbox"/> 무균시험    <input type="checkbox"/> 미생물한도시험   <input checked="" type="checkbox"/> 불용성미립자시험   <input checked="" type="checkbox"/> 불용성이물시험  <input type="checkbox"/> 알코올수시험   <input checked="" type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험   <input type="checkbox"/> 점착력시험   <input type="checkbox"/> 형상시험    <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(실용량시험, 용량 정확도)  <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성 :

- 기밀용기, 냉동보관(-25 ~ -10°C), 재심사기간 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
------	------	---------	----

장기보존시험	-20℃	LLDPE Liner foil overwrap	기준 내 적합함
가속시험	5℃RH		

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	프리필드펜/유리시린지, 고무마개	기준 내 적합함
가속시험	30℃/65% RH		

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 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

### 4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과	
단회투여 독성시험	미 실시(반복투여독성시험 자료로 같음)						
반복투여 독성시험	Mouse / RasH2	SC	4 주 (주2회, 총 8회)	0, 1, 3, <b>30</b>	○	NOAEL : 30 mg/kg (x 36.16)	
	Rat/SD	SC	1 개월 (주2회, 총 9회)	0, 0.15, 0.5, <b>1.5</b>	○	NOAEL : 1.5 mg/kg (x 0.93)	
	Rat/SD	SC	6 개월 (주2회) + 회복 4개월	0, 0.5, 1.5, <b>3</b>	○	NOAEL : 3 mg/kg (x 1.96)	
	Monkey / cynomolgus	SC	1 개월 (주1회)	0, 0.05, <b>0.15</b> , 0.5	○	NOAEL : 0.15 mg/kg (x 0.46) 탈수로 인해 0.5 mg/kg 암컷 1마리에서 보조적 수액투여 표적장기 독성은 관찰되지 않았음	
	Monkey / cynomolgus	SC	6 개월 + 회복 4 개월 (주1회)	0, 0.05, 0.15, <b>0.5</b>	○	NOAEL : 0.5 mg/kg (x 1.35)	
유전 독성	체내 소핵	Rat/SD	SC	단회	0, 0.75, 1.5, 3	○	음성
생식발생 독성시험	Seg I (FEED)	Rat/SD	SC	4주전~ 주2회, 총 19 회	0, 0.5, 1.5, <b>3</b>	○	수컷 수태능 NOAEL : 3 mg/kg (x 1.72)
		Rat/SD	SC	2주전~ GD6 주2회	0, 0.5, 1.5, 3	○	암컷 수태능 NOAEL : 미결정 전 용량에서 체중감소, 사료섭취량 감소 발생주기 연장, 발정사이기 지속/연장, 황체수, 착상부위, 생존배자수 감소 교배, 수정 및 수태능 지표, 교미 전 기간 또는 착상 소실에 대한 효과는 없었음

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과	
	Rat/SD	SC	GD 6, 10, 13, 17	0, 0.1, 0.5, 1.5, 3	X	MTD : 0.5 mg/kg	
	Rat/SD	SC	GD 6, 10, 13, 17	0, <u>0.02, 0.1</u> , 0.5	○	모체 NOAEL : 0.02 mg/kg (x 0.03) 체중감소, 먹이섭취량 감소, 배변 감소 배태자 NOAEL : 0.1 mg/kg(x 0.07) 0.5mg/kg에서 낮은 체중, 기형 및 발생변이 발생을 증가	
	Rabbit /NZW	SC	GD7, 14	0, 0.01, 0.03, 0.1, 0.5	X	MTD > 0.1 mg/kg	
	Rabbit /NZW	SC	GD7, 14	0, 0.01, <u>0.03</u> , 0.1	○	모체 NOAEL: 미결정 모든용량에서 모체독성(사망률, 유산, 체중감소, 증체량 감소, 사료섭취량 감소, 위장관장애) 배태자 NOAEL : 0.03 mg/kg(x 0.06) 0.1 mg/kg 체중감소	
	SegIII (PPND)	Rat/SD	SC	GD6, 10, 13, 17, 20 LD4, 7, 11, 14, 18	0.02, <u>0.1, 0.25</u>	○	모체 NOAEL : 0.1 mg/kg 0.25 mg/kg :체중감소, 증체량 감소, 사료섭취량 감소 F1 신생자/발생, F1 수컷 부모 NOAEL : 0.1 mg/kg 낮은 체중 및 낮은 체중증가 F1 암컷 부모, F1 생식독성, F2 신생자 독성 NOAEL : 0.25 mg/kg
	발육기	Rat/SD	SC	4일마다, PND 21-41	0.15, 0.5, 1.5	X	용량결을 위한 예비시험 1.5 mg/kg에서 첫주동안 평균체중 최대 25% 감소
		Rat/SD	SC	3일마다, PND 21-84 (총 22회)	0.15, 0.5, <u>1.5</u>	○	발육기 전신독성 NOAEL : 0.15 mg/kg 생식, 신경행동, 발생독성 NOAEL 1.5 mg/kg
발암성 시험	mouse /RasH2	SC	26주 (주2회)	0, 1, 3, <u>10</u>	○	NOAEL : 10 mg/kg (x 10.64)	
	Rat/SD	SC	2년 (주2회)	0, 0.15, 0.5, 1.5	○	NOAEL : 미결정 대조군 사망증가로 조기종료(84주) 약물관련 갑상선 신생물 증가 C-cell adenoma, C-cell carcinoma	
국소내성	별도 시험 미실시. 반복투여, 발암성, 발육기, 생식 및 발생 독성학 시험의 일부로 평가한 결과 중요한 주사 부위반응이나 염증을 일으키지 않았다.						

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 마우스, 랫드, 원숭이에서의 반복투여독성시험으로 같음하였다.

### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

#### 4.2.2.1. 마우스에서 4주 시험

- 최대 용량 30 mg/kg 에서 RasH2 마우스에 터제파타이드의 주 2회 SC 투여는 4 주 동안 내약성이 있었다. 모든 용량수준에서 터제파타이드와 관련된 소견은 암수 모두에서 DietGel을 이용한 완화에도 불구하고 나타난 체중 감소와 암컷의 생식 장기(황체수 감소, 자궁 및 자궁경부 위축, 질벽 위축)와 부신 피질(X-zone의 퇴행 및 공포성 퇴화) 하악 침샘(과립관에서 분비 고갈), 수컷에서 간(글리코겐 감소) 및 췌장(효소원과립 감소)에서의

현미경적 소견이었다. 체중 감소 및 약리학적 대사 변화로 인한 이차적인 변화로 판단되었으며, 암컷 생식 장기와 부신 피질의 현미경적 소견은 발정주기의 부재와 일치하여 성호르몬 변화의 결과일 수 있으며, 간에서의 변화도 간 중량과 상관성이 있었다.

- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] (업체 요청으로 비공개)

#### 4.4.2.2. 랫드에서 1개월 시험

- 랫드에 1개월 동안 주 2회 피하주사로 터제파타이드 0, 0.15, 0.5 및 1.5mg/kg를 투여하였을 때 내약성이 있었다. 체중과 먹이 섭취량에 대해 유해하지 않은 수준의 용량 반응성 있는 감소가 모든 용량수준에서 관찰되었으나, GLP-1 RA로서의 과장된 약리학적 작용에 의한 것으로 판단되었으며, 표적 장기 독성은 관찰되지 않았다.
- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] (업체 요청으로 비공개)

#### 4.4.2.3. 랫드에서 6개월 시험

- 랫드에 6개월 동안 주 2회 피하주사로 터제파타이드를 0, 0.5, 1.5 또는 3mg/kg를 투여하였을 때 내약성이 있었다. 대조군과 비교하여 용량 의존적으로 유의한 증체율 감소 및 먹이 섭취량 감소가 나타났는데 이는 체장, 비장, 피부/피하, 대퇴골 골수(암컷) 및 부신 피질(수컷)의 임상 병리학적 변화 및 현미경적 소견과 연관되어 있었다. GLP-1 RA를 포함하는 인크레틴의 과장된 약리학적 작용과 관련된 소견들이었으며 수의과적 중재는 요구되지 않았다. 표적 장기 독성은 확인되지 않았다.
- [REDACTED]  
[REDACTED] (업체 요청으로 비공개)

#### 4.4.2.4. 원숭이에서 1개월 시험

- 시노몰구스 원숭이에 1개월 동안 최대 용량 0.5mg/kg 터제파타이드 주 1회 피하주사는 내약성이 있었다. 표적 장기 독성은 관찰되지 않았다. 체중 감소와 낮은 먹이 섭취량은  $\geq 0.15\text{mg/kg}$  투여 동물에서 관찰되었다. 먹이 섭취량과 체중에 대한 효과는 과장된 약리학적 작용에 의한 것으로 예상되는 변화였으나, 0.5mg/kg 투여 암컷 1마리에서 보조적 피하 수액 투여가 필요하였기 때문에, 독성으로 평가되었다. 용량 의존적인 심박수 증가가 관찰되었으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었고, 심전도에 대한 유의미한 영향은 없었다.
- [REDACTED]  
[REDACTED] (업체 요청으로 비공개)

#### 4.4.2.5. 원숭이에서 6개월 시험

- 시노몰구스 원숭이에 6개월 동안 최대 용량 0.5mg/kg에서 터제파타이드의 주 1회 피하주사는 내약성이 있었다. 직접적인 표적장기 독성은 관찰되지 않았다. 대조군과 비교하여 터제파타이드에서 증체율 감소 및 이와 관



련한 먹이 섭취량 감소가 나타났다. 체중 감소는 0.5mg/kg에서 초기 12일간 나타났으나, 이후 산발적 체중 감소 형태를 보였으며, 전반적으로 체중 감소가  $\geq 0.05\text{mg/kg}$  수컷(통계적으로 유의) 및  $\geq 0.5\text{mg/kg}$  암컷(통계적 유의성 없음)에서 나타났다. 0.15mg/kg 및 0.5mg/kg에서 탈수가 34일까지 나타났으나, 중재는 없었다. 회복기 중 대조군 대비 유의미한 임상적 소견 및 체중 변화는 없었다. 심박수 증가가 나타났으며 QT 간격 변화가 관찰되었으나, PR 또는 보정 QT (QTc) 간격 또는 QRS 기간 변화는 관찰되지 않았으며, 터제파타이드로 인한 리듬의 비정상이나 정성적 ECG 변화는 관찰되지 않았다. 소변량 증가가 있었으나, 신장손상 또는 기능 이상을 의미하는 임상 또는 해부병리학적 소견을 동반하지 않았다. 현미경적 소견은 암컷 0.5mg/kg에서의 효소원 과립 감소에 국한되어 나타났으며 임상병리학적 상관성이 확인되지 않아 독성학적 변화로 판단하지 않았다.

• [Redacted]  
[Redacted] (업체 요청으로 비공개)

#### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- ICH S6 [R1]에 따라, 터제파타이드의 돌연변이원성 평가는 수행하지 않았다.
- 랫드의 골수의 다염성 적혈구(PCE)에서 터제파타이드의 소핵(MN) 유도 가능성을 평가한 결과 최대 3mg/kg (최대내약 용량) 투여 시 수컷 랫드의 다염성 적혈구(PCE)에서 소핵을 유도하지 않았다.

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

##### 4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드에서 수컷 수태능
  - 모든 용량군에서 중증의 더 낮은 체중, 증체율 및/또는 먹이 섭취량 감소에 기반하여 수컷 전신 독성에 대한 최대 무독성량(NOEL)은 결정할 수 없었다.
  - 모든 용량군에서 생식 능력 또는 자궁 내 생존에 대한 효과는 없었으며, 수컷 생식 독성 및 초기 배자 독성에 대한 [Redacted]

[Redacted] (업체 요청으로 비공개)

- 랫드에서 암컷 수태능 및 초기 배자 발생시험
  - 모든 용량수준에서 나타난 증체율 감소, 먹이 섭취량 감소, 발정주기, 그리고 황체, 착상 부위와 생존 배자의 수에 대한 유해한 효과에 기반하여, 랫드에 주 2회 피하주사 투여하는 터제파타이드의 암컷 전신 및 생식 독성과 초기 배자 독성에 대한 NOEL은 결정할 수 없었다. 그러나, 교배, 수정 및 수태능 지표, 교미 전 기간 또는 착상 소실에 대한 영향은 없었다.

##### 4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드에서 배태자 발생시험
- [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted] (업체 요청으로 비공개)

- 본시험에서 0.1 및 0.5mg/kg에서 더 낮은 모체 체중 및 상응하는 먹이 섭취량 감소와 배변 감소가 관찰되었다. 따라서 모체 독성에 대한 NOAEL은 0.02mg/kg이었다(MRHD 대비 안전역 x 0.03).
- 0.5mg/kg에서 더 낮은 평균 태자 체중과 외부기형(전신 부종, 코주부원숭이(proboscis)와 유사한 코, 소구증과 무안구증), 내장(역위, 이중 대동맥, 심실간 중격 결손, 그리고 폐의 소엽 이상발생), 골격 기형(늑골 및 늑연골 이상 및 굽은 사지골) 및 내장, 골격 발생변이(5번 및/또는 6번 흉골 미골화; 1, 2, 3번 및/또는 4번 흉골 미골화; 13번 늑골, 두개 및 척추골 골화 감소; 그리고 설골 미골화 증가, 1번 경부 추체 골화 변이의 더 낮은 발생)가 관찰되었으며 이러한 관찰 결과에 기인하여 배태자 발생에 대한 NOAEL은 0.1mg/kg으로 결정되었다. 이는 임신 제17일에 각각  $AUC_{last}$  및  $C_{max}$  값 4010ng • hr/mL 및 174ng/mL에 상응한다(MRHD 대비 안전역 x 0.07)

- 토끼에서 배태자 발생시험

- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] (업체 요청으로 비공개)

- 본시험에서 모든 용량 수준에서 모체 독성이 관찰되었다(사망, 유산, 체중 감소, 더 낮은 평균 체중 증가 및/또는 감소한 평균 먹이 섭취량 및 위장관 장애). 생존에 대한 효과는 터제파타이드의 약리학과 관련된 체중/먹이 섭취량의 감소 및 위장관 병변과 이후에 유산 및 사망을 초래한 위 운동성 변화에 대한 토끼의 고유한 감수성에 대한 이차적인 것으로 생각되었다. 이러한 결과에 기반하여, 모체 독성에 대한 NOAEL은 설정되지 않았다.
- 0.1mg/kg에서의 더 낮은 평균 태자 중량에 기반하여, 토끼에서 배태자 발생 독성에 대한 NOAEL은 0.03mg/kg으로 결정되었다. 0.03mg/kg 용량은 임신 제7일과 14일에 각각 노출( $AUC_{0-168hr}$ ) 14,000 및 14,700ng • hr/mL에 상응하였다(MRDH 노출도 대비 안전역 x 0.06).

#### 4.2.4.3. 출생전후 발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 랫드에서 출생전후 발생 및 모체 기능 시험

- 0.25mg/kg에서 체중, 체중 증가 및 먹이 섭취량에 대한 효과에 기반하여, 0.10mg/kg의 용량수준이 임신 제6, 10, 13, 17일 및 20일 및 수유 제4, 7, 11, 14일 및 18일에 랫드에 피하주사 투여한 터제파타이드의 F0 모체 전신 독성에 대한 NOAEL로 생각되었다.
- 0.25mg/kg에서 F1 수컷에 대한 자손 체중 및 체중 증가에 대한 효과로 인해, 0.10mg/kg의 용량수준이 F1 신생자/발생 독성에 대한 NOAEL로 생각되었다.
- 전체 시험기간 동안 0.25mg/kg에서 F1 수컷에 대한 체중 및 체중 증가에 대한 효과로 인해, 0.10mg/kg의 용량수준이 F1 수컷 부모 전신 독성에 대한 NOAEL로 생각되었다.

#### 4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 랫드에서 유년기 독성시험

- 예비시험에서 체중효과(최대 25%)를 고려하여 본시험에서의 고용량은 1.5mg/kg로 결정되었다.
- 본시험에서 [REDACTED]  
[REDACTED]

(업체 요청으로 비공개)

- 모든 용량수준에서 생식, 신경행동 또는 발생 평가변수에 대한 유해한 효과가 없었음에 기반하여, 생식, 신경행동 및 발생 독성에 대한 NOAEL은 1.5mg/kg으로 결정되었다.

#### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- RasH2 마우스에서 26주 시험
  - 26 주 동안 반접합체 RasH2 마우스에 최대 10mg/kg 터제파타이드의 주 2회 피하주사는 발암 효과를 일으키지 않았다. 터제파타이드와 관련된 감소한 체중 증가 또는 체중 감소 및 감소한 먹이 섭취량은 모든 용량 수준에서 관찰되었다. 제26주 동안, 10mg/kg 투여한 야생형 RasH2 마우스의  $C_{max}$  및  $AUC_{0-96hr}$  값은 수컷에서 각각  $45.7\mu\text{g/mL}$  및  $1520\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ , 암컷에서 각각  $53.1\mu\text{g/mL}$  및  $1530\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 였다(MRHD 노출도 대비 안전역 x 10.64).
- 랫드에서 2년 시험
  - 수컷과 암컷 랫드에 최소한 84주 동안 주 2회 피하주사를 통해 터제파타이드 0.15, 0.50 또는 1.5mg/kg 투여 시 모든 용량수준에서 갑상선에서의 C-세포 신생물 발생이 증가하였다. 최대 용량인 1.5mg/kg를 투여한 랫드에서 어떠한 용량수준에서도 다른 신생물성 소견은 없었다. 갑상선 C-세포 신생물성 소견의 증가한 발생률에 기반하여, NOAEL은 결정되지 않았다. 터제파타이드에 대해 갑상선 C-세포에서 관찰된 과증식 및 신생물성 반응은 지속성 GLP-1 RA 계열에 대하여 갑상선에서 보고된 결과와 일치하였다.

#### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 면역독성 시험
  - 비임상 단계에서 별도의 면역독성시험을 실시하지 않았다. 임상시험에서 면역원성 평가를 실시하였으며, ADA의 형성 및 역가와 이상반응 발생률과 상관성은 인정되지 않았다.
- 국소 내성
  - 터제파타이드에 대하여 국소 내약성을 평가하는 별도의 시험은 수행되지 않았으나, 반복투여, 발암성, 발육기, 생식 및 발생 독성학 시험의 일부로서 평가되었다.
  - 터제파타이드는 주사 부위의 임상적 관찰과 육안적 및 현미경적 검사에 기반하여 중요한 국소 주사 부위 반응이나 염증을 일으키지 않는 것으로 평가되었다.
- 광독성
  - 펩타이드 의약품으로 실시되지 않았다.

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청사는 독성시험 자료로 반복투여 독성시험(랫드 6개월, 원숭이 6개월), 발암성(설치류 2년) 및 유전독성시험(체내 소핵), 생식발생독성시험 및 발육기 독성시험 자료를 제출하였다.
- 반복투여독성시험 자료로서 동물 2종(랫드, 원숭이)에서의 최대 시험기간 6개월은 만성독성시험을 평가하기 위한 자료로서 인정되었다. 수용체 선택적으로 작용하는 장시간 작용 합성 펩타이드 효능제로 표적 기관 독성 및 중 특이적 소견이 없었으며, 독성시험에서 확인된 대부분의 소견이 GLP-1RA에서 알려진 과도한 약리효과와 일치하여 더 긴 기간의 시험에서 추가 독성 규명 가능성은 낮을 것으로 예상되었다(ICH S6(R1)).
- 최대 6개월 반복투여독성시험에서 확인된 소견은 대부분 약리작용(체중감소, 증체율 감소, 먹이 섭취량 감소)에

의한 이차적인 것이었으며, 직접적인 표적장기 독성은 관찰되지 않았다.

- 췌장 선포세포 효소원 고갈 등은 사료섭취량 및 체중효과 및 과도한 약리작용에 의한 것으로 유해한 영향으로 간주되지 않았으며, 췌장염에 대한 명백한 근거는 관찰되지 않았다. 다만, GLP-1 RA에서 급성 췌장염 위험 증가가 보고되었음을 고려할 필요가 있다.
- 원숭이에서 심박수 증가 및 QTc 간격 변화가 확인되었으나, QTc 간격, PR 간격, QRS 기간, 리듬 비정상 및 정성적 ECG 변화는 관찰되지 않았다. GLP-1 RA에서 알려진 영향이다.
- 전신노출은 모든 종에서 용량 비례적으로 증가하였으며, 반복투여 시 축적 경향 및 성차는 없었다. NOAEL에 대한 인체투여최고용량(15 mg)에서의 노출도 대비 안전역은 랫드 6개월 x1.96, 원숭이 6개월 x1.35 이었다.
- 유전독성시험자료로 랫드를 이용한 체내 소핵시험자료가 제출되었으며 음성이었다. 펩타이드 의약품으로 in vitro 유전독성시험 미실시는 인정되었다.
- 다만 non-aminoacid linker에 대한 돌연변이원성 평가 결과를 제출하였으며, 돌연변이원성은 관찰되지 않았다. 대사체 시험 결과 10% 이상의 순환 대사체는 없었고, 전반적인 독성시험의 소견이 알려진 인크레틴 약리학 또는 이차적 효과와 일치하였으므로 링커로 인한 추가적인 안전성 우려는 없을 것으로 판단되었다.
- 생식발생독성시험에서 암컷의 발정주기 교란, 황체수 감소, 착상부위, 생존배자 수 감소는 감소된 체중, 먹이 섭취량으로 인한 이차적인 것으로 인정되었다. 교배, 수정 및 수태능 지표, 교미전 기간, 착상 소실에 대한 효과는 없었으나 배태자 발생 시험에서 모체 독성과 함께 발생 독성(랫드 및 토끼에서 태자 중량 감소, 랫드 F1 중량 감소 및 기형(외부, 내장, 골격) 및 발생 변이(내장, 골격))이 나타났다. 수컷 수태능에 대해 정자 파라미터, 생식 능력, 생식 장기, 초기 배자 생존에 대한 영향은 없었다. 가임기 여성에서 투여 시 피임이 권장되며 임신할 예정이거나, 임신중인 여성, 수유 중인 여성에서 투여를 중지하거나, 투여를 중지하도록 할 필요가 있음
- 2년 발암성 시험에서 약물 관련 신생물은 갑상선 C-세포에 국한하여 발생하였으며, GLP-1 RA 계열 약물과 일치하는 정보였다(→ 사용상의 주의사항 경고항 및 금기항에 반영).
- 국소내성시험은 별도의 시험으로 실시되지 않았다. 개별 독성시험에서 주사부위에 대한 영향이 평가되었으며 과도한 약리작용과 관련된 지방조직 위축 외 유의미한 독성은 발현되지 않았다.
- 비임상 단계에서 별도의 면역독성시험은 실시되지 않았다. 랫드 및 원숭이에 대한 반복임상시험에서 림프계에 대한 특별한 영향 없었다. 각 임상시험에서 면역원성 평가를 실시하였으며, ADA의 형성 및 역가와 이상반응 발생율과 상관성이 인정되지 않았다.
- 펩타이드 의약품으로 광안전성 시험 미실시는 인정된다(ICH S6(R1))

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

### 5.2. 효력시험

시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험성적
<b>§ 생체 외 시험</b>					
Receptor binding affinity	in vitro /HEK-293 cell cloned mouse, rat, monkey				- 터제파타이드는 마우스, 랫드, 원숭이 GIPR, GLP-1R 에 결합함 - GIPR 에 대해 사람, 원숭이 수용체에서 랫드, 마우스 수용체에 비해 결합력이 높았으나, GLP-1R 에 대해서는 랫드, 마우스 수용체에 대한 결합력이 더 높았음

	and human GIPR or GLP-1R	- 0.1% BSA 존재 시 결합친화력(Ki)은 약해짐
	in vitro (HEK-293 cells Expressing GIPR or GLP-1R )	- 수용체 특이적 막결합분석에서 각각 인간 GIPR 및 GLP-1R 에 대한 Ki는 각각 0.16 nM, 2.94 nM 으로 결합하였음
Receptor radioligand binding and induced intracellular cAMP accumulation	in vitro (HEK-293 cells Expressing GIPR or GLP-1R )	- 터제파타이드는 hGIPR 및 hGLP-1R 에 대한 이중 작용제이며 GIPR 에서 GLP-1R 에 비해 더 강력한 활성을 보였음
	in vitro (HEK-293 cells Expressing GIPR, GLP-1R, GLP-2R, or GCGR )	- HSA 존재 시 GIPR 및 GLP-1R 에 대한 활성이 감소하였음 - GCGR 및 GLP-2R 에 대한 활성은 없거나 매우 약하였음
Functionla GTP recruitment	in vitro (HEK-293 cells Expressing GIPR or GLP-1R)	- [ <sup>35</sup> S]GTP $\gamma$ S 의 결합분석 결과 두 수용체에 대한 터제파타이드와 native 리간드의 활성은 유사하였으며, GLP-1R 에 대한 강력한 partial agonist, GIPR 에 대한 full agonist 였음
$\beta$ -arrestin-2 recruitment	in vitro (CHO-K1 cells)	- $\beta$ -arrestin-2 recruitment 에 대해 터제파타이드는 GIPR을 native 리간드와 유사한 역가 및 효능을 보였으나(full agonist) GLP-1R 활성화는 유도하지 않았음
Receptor internalization	in vitro (CHO-K1 cells) 93 cells Expressing GIP or GLP-1 receptors	- 터제파타이드는 hGIPR 및 hGLP-1R 의 내재화(internalization)을 유도하였음
Insulin secretion	in vitro (Rat and mouse pancreatic islets)	- 터제파타이드는 랫드 및 마우스 췌장 소도의 인슐린 분비를 용량의존적으로 촉진하였으며, GIPR 또는 GLP-1R Knockout 마우스 모두에서 인슐린 분비를 촉진하였음
Human adipocyte cAMP and lipolysis assay	in vitro (Adipocytes Expressing GIPR)	- 내인성 GIP 수용체를 발현한 인간 지방세포에서 터제파타이드의 cAMP 유도 및 지방분해 자극에 대한 역가는 인간 GIP 대비 각각 40배, 18배 높았음
<b>§ 생체 내 시험</b>		
Intraperitoneal glucose tolerance test (ipGTT)	in vivo (C57Bl/16 mice)	- 0.01, 0.1, 1, 10, 100nmol/kg, 단회, SC) - 복강내 내당능 평가에서 터제파타이드는 정상 또는 형질전환 마우스(GIPR null 또는 GLP-1R nul)의 내당능을 개선하였으며, 이는 GIPR와 GLP-1R 에 모두 작용하는 이중 작용약임을 의미함 정상마우스에서 ED <sub>50</sub> 0.22 nmol/kg
Insulin secretion-IV glucose tolerance	in vivo (Wistar Rat)	- 0.1, 0.3, 1, 3, 10nmol/kg, 단회, SC - 랫드 정맥 내당능 시험에서 터제파타이드(0.1~10nmol/kg) 는 포도당 의존적으로 인슐린 분비를 촉진함. 최대 증가는 3nmol/kg에서 나타났으며, 부형제 군 대비 198배 증가하였음. 인슐린 분비 증가에 대한 EC <sub>50</sub> 는 0.87nmol/kg
Insulin sensitization-hyperinsulinemic euglycemic clamp study	in vivo (Long-Evans Rat)	- 10nmol/kg, 14일, qd, SC - 인슐린 저항성 랫드의 고인슐린 정상혈당 클램프 시험에서 14일 동안 매일 터제파타이드(10nmol/kg) 투여는 인슐린 저항성을 개선시켰음
	In vivo (C57/Bl6 DIO mice)	- 3, 10nmol/kg, 14일, qd, SC - 비만 인슐린 저항 마우스를 사용한 클램프 모델에서 터제파타이드는 인슐린 저항성을 개선시켰음 - 식이급여를 조절한 추가시험에서 터제파타이드(3nmol/kg)의 체중비의존적 인슐린 저항성 개선이 확인됨
Plasma and BAT levels of BCAAs after chronic treatment	In vivo (C57/Bl6 DIO mice)	- 3, 10nmol/kg, 14일, QD, SC - 기전적 연구. 터제파타이드의 전신 인슐린 감작 효과는 적어도 어느정도는 갈색 지방조직의 BCAAs 이화작용과 관련된 대사 경로의 활성화에 의한 것임
Effect on	in vivo	- 3, 10, 30, 100nmol/kg, 단회, SC

Gastic emptying	(C57/B16)	- 터제파타이드 단회 투여는 강제 경구투여한 반유동식의 위배출을 지연시켰으며, 위배출 최대 억제는 10nmol/kg에서 나타났음 - 0.3, 1, 3, 10, 30 nmol/kg 단회, SC 또는 1, 3, 10nmol/kg, 14일, QD, SC - 위배출 지연은 GIP-1R 에 매개하여 일어나며, 급성(1회 투여)에서 나타난 위배출 지연은 만성(2주) 투여 시 확인되지 않았음(위배출 지연에 대한 속성내성)
Body weight management	in vivo (C57/B16)	- 10-100nmol/kg, Q3D, 15일 - DIO 마우스에서 대부분 지방량 감소과 함께 터제파타이드에 의한 용량 의존적으로 체중감소가 유의하게 나타났음. ED <sub>50</sub> 5nmol/kg - 용량 의존적으로 혈중 콜레스테롤 감소(>50%) 및 간 지방 감소(> 65%)가 나타남

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험 항목	세부항목	동물종,계통, 암수, 군당 수	투여 경로	투여량(mg/kg) /적용농도	시험결과	GLP 여부
중추신경계	in vivo	시노몰구스 원숭이 (3마리/성별/군)	피하	0, 0.05, 0.15, 0.5 1개월	터제파타이드 관련 신경학적 관찰이나 체온변화는 없었음 NOAEL 0.15mg/kg	GLP
호흡기계	in vivo	시노몰구스 원숭이 (3마리/성별/군)	피하	0, 0.05, 0.15, 0.5 1개월	호흡관련 소견 없음 NOAEL 0.15 mg/kg	GLP
심혈관계	in vivo (Telemetry))	시노몰구스 원숭이 6마리/수컷/군	피하	0, 0.05, 0.15, 단회	≥0.05 mg/kg : 심박수↑, dP/dtmax ↓ 0.15 mg/kg : DBP ↑, 평균 동맥압↑ 맥박압↓ NOAEL ≤ 0.05 mg/kg	GLP
	in vivo (JET)	시노몰구스 원숭이 3마리/성별/군	피하	0, 0.05, 0.15, 0.5, 1개월	≥0.15 mg/kg , male Heart rate ↑ NOAEL 0.15 mg/kg	GLP
	in vivo (JET)	시노몰구스 원숭이 4마리/성별/군 또는 7마리/성별/군 (대조군, 고용량)	피하	0, 0.05, 0.15, 0.5, 6개월	≥0.15 mg/kg , male Heart rate ↑ NOAEL 0.5 mg/kg	GLP
	in vitro hERG assay	HEK-293 cell transfected with hERG clone (3 cells/group)	in vitro	0, 30, 300 μM	IC50 ≥ 300 μM	GLP

### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

#### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 단회투여 약물동태
  - [<sup>14</sup>C] 터제파타이드를 수컷 SD 랫드에 단회 3 mg/kg 피하 투여 또는 수컷 시노몰구스 원숭이에 단회 0.5 mg/kg 피하투여하였을 때 터제파타이드의 평균 전신 노출(AUC<sub>0-∞</sub>)은 각각 총 혈장 방사능 노출의 약 87% 및 84%로 순환 방사능의 대부분이 모화합물이었으며, 대사체가 존재하였다.
  - 0.2 mg/kg 터제파타이드를 수컷 시노몰구스원숭이에 단회 IV 또는 SC 로 투여하였을 때 피하주사 경로에 대한 터제파타이드의 생체이용률은 약 83% 였다.
  - 0.3mg/kg 터제파타이드를 암컷 뉴질랜드 흰토끼에 단회 피하주사로 투여 시 터제파타이드의 T<sub>max</sub>는 24시간,

$t_{1/2}$ 는 44.9 시간이었으며, 방사능은 168~336시간까지 검출되었다.

- 반복투여 약물동태

- 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이에서 반복투여독성, 발암성, 생식발생 독성시험에서 약동학 평가 결과  $T_{max}$ 는 4~48시간, 전신노출(AUC,  $C_{max}$ )은 랫드 배태자 발생시험을 제외하고 대체적으로 용량비례적이었으며, 반복투여로 인한 축적(>2배)은 없었다.

#### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 조직 분포

- 3mg/kg의 [ $^{14}$ C]터제파타이드 단회 피하주사 후 랫드에서 방사능 최고 농도는 투여부위, 신장, 추간인대, 방광, 간, 동맥벽, 폐 순으로 관찰되었으며 방사능의  $T_{max}$ 는 투여 후 12~48시간이었고, 투여 후 672시간에 투여부위 동맥벽과 추간 인대를 제외하고 정량한계 미만으로 검출되었다. 터제파타이드 또는 터제파타이드 관련 방사능은 랫드 뇌에서 검출되었고, 멜라닌 포함 조직인 눈 및 피부로의 분포가 확인되었으나, 시간에 따라 감소하여 결합은 가역적이었다.

- 단백질 결합

- 터제파타이드의 혈장 중 단백질 결합은 알부민에 의한 것으로 원숭이, 랫드 및 사슴 혈장에 대해 결합율을 각각 99.15%, 97.70%, 99.06% 였다.

#### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 동물매질을 사용한 in vitro 대사 시험은 수행되지 않았다.

- 생체 내 대사

- [ $^{14}$ C] 터제파타이드를 무손상 랫드 및 닭도삼관 랫드에 3mg/kg 을 단회 피하투여 또는 무손상 원숭이에 0.5mg/kg을 단회 피하투여하였을 때 주요 순환체는 터제파타이드 미변화체였다. 랫드 및 원숭이 혈장에서 각각 단백질 가수분해로 절단으로 생성되는 5개의 대사체(M1~M4 및 M13) 및 6개의 대사체(M1~4, M13, M14)가 확인되었으나 총 순환 방사능량의 10% 초과한 대사체는 없었다.
- 터제파타이드 미변화체는 대변, 담즙 및 소변에서 검출되지 않았고, 배설물에서 확인된 대사체는 펩타이드 골격의 단백질 가수분해, 링커 부위의 타우린 포함, 아마이드 가수분해를 포함하거나 포함하지 않는 C20 지방산 부분의 베타 산화를 통해 생성된 것이었다.

#### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- [ $^{14}$ C] 터제파타이드를 무손상 랫드 및 닭도삼관 랫드에 3mg/kg 를 단회 피하투여하였때 방사능은 느리게 배설되어 336시간까지 회수되었으나, 약 92% 0-120시간에 회수되었다. 무손상 랫드에서 소변과 대변간 회수율 및 소변과 담즙간 회수율은 유사하였다.
- 무손상 원숭이에서 방사능은 느리게 배설되어 672까지 회수되었으며, 약 80%가 0-240시간 중 회수되었다. 일차 배설 경로는 소변이었고(49.4%), 그 다음이 대변이었다(35.0%)

#### 5.4.5. 약물상호작용

- 인간 생체시료를 사용한 in vitro 약물상호작용시험에서 터제파타이드는 CYPs를 억제하거나, 유도하지 않았으며, 약물수송체 MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 및 OAT3, BCRP, p-gp 를 억

제하거나, 유의하게 억제하지 않았다.

## 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 터제파타이드의 효력시험 결과 터제파타이드가 GIP 및 GLP-1 수용체의 선택적 이중 효능제로 확인되었다. 생체 내 시험 결과 인슐린 분비 증가, 전신 인슐린 감수성 개선 및 용량의존적 체중 감소가 관찰되어 사람에게서의 혈당 개선 효과를 기대할 수 있었다. GLP-1 수용체에 대한 약리작용과 관련한 위배출 지연이 관찰되었으나 속성내성이 있는 것으로 확인되었다.
- 중추신경계 및 호흡기계에 대한 안전성 약리 시험은 원숭이 1개월 반복 투여시험에서 확인하였으며, 터제파타이드로 신경학적 조건, 체온 변화는 없었고, 호흡질, 호흡수에 대한 현저한 영향은 없었다. 다만, 심혈관계 시험 결과 단회 피하주사 시 원숭이에서 혈압 및 심박수 증가 및 이와 관련된 심장 수축력 감소가 나타났으나(dP/dtmax 감소) 단회 또는 반복투여 용량에서 심박수로 보정 QTc에는 영향을 주지 않았다.
- 터제파타이드의 노출은 대체적으로 용량 비례적으로 증가하였고, 중별 일관성 있게 성별 차이 및 축적은 관찰되지 않았음. 터제파타이드의 약물동태는 중간 유사한 경향성을 보였다. 동물에서 터제파타이드의 약물상호작용 시험은 수행되지 않았으며, 인간 생체 시료를 이용한 in vitro 약물상호작용 시험에서 터제파타이드는 CYP450를 억제하거나 유도하지 않았으며, 약물수송체(MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 및 OAT3, BCRP, p-gp)를 억제하거나 유도하지 않았다.

구분	주요 내용
흡수	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 마우스, 랫드와 원숭이에서 피하투여 후 <math>T_{max}</math>는 약 24시간</li> <li>• 피하투여 시 절대 생체 이용률은 원숭이에서 약 83%, <math>t_{1/2}</math>는 약 55시간</li> <li>• 마우스, 랫드, 토끼 및 원숭이에서 전신 노출(AUC, <math>C_{max}</math>)은 대략 용량 비례적으로 증가</li> <li>• 축적 및 성별차이는 없었음</li> </ul>
분포	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 전신순환 우세물질은 미변화체(랫드 87%, 원숭이 84%)</li> <li>• 원숭이 혈장 단백결합률은 99.15%, 랫드 혈장 단백 결합력 97.70%</li> <li>• 투여 후 6~48시간에 방사능이 조직 중 나타났고 투여부위, 신장 순임</li> </ul>
대사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 랫드, 원숭이에서 일차대사경로는 단백질의 가수분해 절단, C20 지방 이산부분의 <math>\beta</math>-산화, 아마이드 가수분해</li> <li>• 총 순환 방사능의 &gt;10% 차지하는 대사체는 관찰되지 않았음</li> </ul>
배설	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 터제파타이드(미변화체)는 랫드, 원숭이 배설물에서 미발견</li> <li>• 배설물을 통한 방사능은 최대 랫드 336시간, 원숭이 672시간까지 검출</li> <li>• 소변, 간담도 경로를 통해 제거되며, 랫드에서 소변과 대변에서 동등, 원숭이에서는 소변에서 우세(49.4% vs 35.0%)</li> </ul>
약물상호작용 *in vitro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 터제파타이드는 CYPs를 억제하거나, 유도하지 않았음</li> <li>• 터제파타이드는 약물수송체 MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 및 OAT3, BCRP, p-gp 를 억제하거나, 유의하게 억제하지 않았음</li> </ul>

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 외국 임상자료로 자료제출증명서 제출(FDA, EMA)
  - FDA 2022.05.13. 품목 승인 EMA 2022.09.15. 품목 승인
- [GPGH(SURPASS-3)] 시험은 일부 국내 임상시험 실시기관에서 수행(GCP)



## 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적 자료 : 총 19건, 1상 10건, 2상 2건, 3상 7건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심임상시험은 단독요법 임상시험인 [GPGK(SURPASS-1)], 경구혈당강하제와의 병용 임상시험인 [GPGI(SURPASS-2)], [GPGH(SURPASS-3)], [GPGM(SURPASS-4)] 및 기저인슐린과의 병용임상인 [GPGI(SURPASS-5)] 으로 글로벌 임상시험이었으며, 기타 임상시험은 일본 지역 임상으로 [GPGO] 및 [GPGP] 시험이었다.

## 6.3. 생물약제학시험

- 최초 개발 제형은 동결건조제형(5mL 유리바이알)으로 최초 내약성 시험 및 임상 2상에서 사용되었고, 용액제 형은 프리필드 시린지 또는 1회용 펜(autoinjector, 시판제제)이 임상 3상 및 일부 임상 1상에서 사용되었다.
- 동결건조 제형과 용액제형과 생물학적 동등성을 입증하였다.[GPGE]
- 프리필드시린지(일부 임상1상 및 [GPGM] 시험에서 사용)와 1회용펜([GPGM])을 제외한 임상3상에서 사용)간 생물학적 동등성을 입증하였다.[GPGS]
- 건강한 시험대상자에서 티제파타이드 5mg을 피하 주사 시 절대 생체이용률은 약 80% 였다.[GPGE]
- 피하 주사부위(상완, 대퇴부, 복부)에 따른 전신노출(AUC, C<sub>max</sub>) 의 차이는 없었다.[GPGI]

단계	시험 (번호/서널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[I8F-MC-GPHI] 낮은 및 높은 체질량지수를 가진 시험대상자들에서 티제파타이드 단회 투여의 상대적 생체 이용률에 대한 주사부위의 영향								
1상	[I8F-MC-GPHI]	• 주사부위 상 대적 생체이 율 평가 • BMI(저, 고) 별 상대적 생 체이용률 등 평가	무작위배 정, 공개, 단 일 기 관, 3기 3 순 서 군 교차	건강한 성 인(고, 저 BMI 1:1) 54명 등록 53명 완료 * 고BMI 27.1 ~ 45 kg/m <sup>2</sup> *저BMI 18.5~27.0kg /m <sup>2</sup>	TZP 5mg/0.5mL, 상완, 대퇴부, 복부 단회, 피하주사	단회	<약동학> 혈장 중 TZP 의 AUC <sub>0-∞</sub> and C <sub>max</sub> <안전성> AE 발생률 등	• 상완 vs 복부 대퇴부 vs 복부 AUC <sub>0-∞</sub> and C <sub>max</sub> 의 GLSM 비의 90% CI 가 0.8-1.25 범위를 만족하였음 • 저BMI의 전신노출이 고 BMI 보다 높았음 • 가장 흔하게 발생한 이 상반응은 위장관 장애 (SOC)
[I8F-MC-GPGS] 건강한 시험대상자들에서 오토인젝터와 프리필드 시린지로 피하 투여한 티제파타이드의 약동학을 비교하기 위한 시험								
1상	[I8F-MC-GPGS]	• 투여 device 간 생물학적 동등성 입증	무작위배 정, 공개, 2군 2기 교차	건강한 성 인 47명 등록 41명 완료	시험군 : TZP 5mg/0.5mL, AI, 단회, 피하주사 대조군 : TZP 5mg/0.5mL, PFS, 단회, 피하주사	단회	<약동학> 혈장 중 TZP AUC <sub>0-∞</sub> , C <sub>max</sub> <안전성> AE 발생률 등	• AI 와 PFS 간 AUC, C <sub>max</sub> 에 대해 동등성 입증 • 위장관 장애(SOC) 가 가장 흔하게 보고되었으며, 모두 경증이었음
[I8F-MC-GPGE] 건강한 시험대상자들에서 티제파타이드 용액 제형의 약동학, 안전성 및 내약성								
1상	[I8F-MC-GPGE]	• 제형 간 생물 학적 동등성 입증(PartA) • 절대 생체이 율률 평가 (PartB, D)	PartA : 무작위배 정, 단회, 2 군 2 기 교차	건강한 성 인 52명 등록 48명 완료	Part A: 시험군 : 용액제형 5mg/0.5ml 단회, 피하주사	단회 반 복 (4주)	<약동학> 혈장 중 TZP AUC <sub>0-∞</sub> , AUC <sub>last</sub> , C <sub>max</sub> PartC TZP AUC <sub>0-τ</sub> , C <sub>max</sub>	• 용액제형과 동결건조간 동등성 입증 • 파트 D에서 동결건조 제형의 절대 생체이용률은 80% • 주사부위 반응이 가장

단계	시험 (번호/서널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		· 용액 제형의 반복투여 안전성 내약성 및 약동학 평가(PartC)	Part B, D: 단회 투여, 고정, 단일군 PartC : 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 용량증량		대조군: 동결건조 5mg/0.5ml 단회, 피하 PartB 용액제형 0.5mg/0.5ml IV로 투여 PartC 용액제형 주1회 4주간 용량증량 5mg/0.5ml → 5mg/0.25ml → 7.5mg/0.25ml → 10mg/0.33ml PartD 동결건조 0.5 mg을 bolus IV투여		<안전성> AE 발생률 등	많이 발생하였고, 위장관 장애(오심, 복통, 설사, 식욕감소) 발생 · 면역원성 : PartA 및 C에서 각 1명에서 TE-ADA가 관찰되었으나 과민반응을 나타내지 않았다.

#### 6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/서널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[18F-MC-GPGA]제 2형 당뇨병 환자들에서 LY3298176 및 반복 투여의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 연구하기 위한 건강한 시험대상자에 대한 단회 및 반복 증가 용량 시험								
1상 (PK./PD)	[18F-MC-GPGA] A]	사람 최초 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 연구	다기관, 이중눈가림, 위약 또는 활성 대조, 단회/반복 (용량증량)	건강한 성인(Part A, B) 및 T2DM환자(Part C) 총146명 *제2형 당뇨병환자 OAM 0~1개(Met 또는 SU)	PartA 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5.0, 8 mg 및 위약, 피하, 단회 PartB, 4주 qw, 피하 0.5mg 1.5mg 4.5mg, 5/5/8/10mg 둘라글루타이드 1.5mg 위약 PartC, 4주 qw 0.5mg 5mg 5/5/10/10 mg 5/5/10/15 mg 위약 * 위배출 평가를 위해 Part B, C	단회 반복(4주)	<안전성 내약성> AE 발생률 등 <약동학> 터제파타이드 PK 파라미터 <약력학> 공복 혈당/인슐린 변화, SMBG, HbA1c, 위배출, 체중, 지질, BUN, cortisol, adiponectin, 골표지자(P1NP, CTX-1)	· 가장 흔하게 보고된 이상반응은 위장관 장애(오심, 구토, 설사, 식욕감소, 복부 팽만) 용량 관련성 있음 제2형 당뇨병환자에서 건강한 대비 AE 발생이 적었고, 용량 적정으로 내약성이 높아짐 · 단회투여 시 최대 내약용량은 5mg 이었고, 용량 제한 AE 는 위장관 장애 (오심) · T <sub>max</sub> : 24~48h t <sub>1/2</sub> 약 5일 · 추적비 건강한 1.8, T2DM 환자 1.6 · 0.25~8mg 범위에서 노출의 용량 비례성 있음 · 건강한과 T2DM환

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
					d-1 및 1주차, 4차 투여 후 24시간 아세트아미노펜 1g 투여			<p>자 간 PK 유사 위배출 지연 관련 아세트아미노펜 Tmax 1시간 지연, Cmax 를 약 50% 감소. 속성내성을 보임</p> <p>· T2DM환자에서 공복혈당, 식후 포도당, HbA1c 및 체중감소</p>
[I8F-MC-GPGC]일본인 제 2형 당뇨병 환자들에서 LY3298176의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 연구하기 위한 반복 증가 용량 시험								
1상 (PK/ PD)	[I8F-MC-GPGC]	일본인 제2형 당뇨병 환자에서 반복 투여 시 안전성 내약성 약동학 및 약력학 평가	다기관, 이중눈가림, 위약대조, 무작위 배정, 평행군, 반복 투여 용량증가	일본인 T2DM 환자 48명 등록 46명 완료	TZP 5, 10, 15 mg qw, 피하, 각 군별 8주, 용량 적정 코호트1 : 2.5(2w) →5(2w) →10(4w) mg 코호트2 :5(2w)→10(4w)→15mg 코호트3 : 5mg vs 위약	반복(8주)	<p>&lt;안전성 및 내약성&gt; AE 발생률 등 &lt;약동학&gt; 혈장 터제파타이드 AUC, Cmax &lt;약력학&gt; 공복혈당, 체중, OGTT, 7-점 SMBG, HbA1c, 지질, 글루카곤, 식욕</p>	<p>· 식욕 감소 및 위장관(GI) AE가 가장 흔하게 보고되었고 대체로 용량의존적이고 경도였음. GI AE는 투약 시작 및 용량 증량기에 더 흔하게 발생함 중증 저혈당은 발생하지 않았고 저혈당은 5명에서 8건 발생함</p> <p>· T2DM 일본인 시험대상자들에서 터제파타이드 PK, PD는 시험 GPGA 결과와 일치하였음 - T<sub>max</sub> 24-48h - (t<sub>1/2</sub>)는 약 5일 - 축적비 : 2 - 식후 및 공복 혈당 감소, 체중의 용량의존적 감소, HbA1c 유의한 감소</p>
[I8F-MC-GPHX]건강한 남성 시험대상자들에서 피하 투여 후 [14C] 터제파타이드의 약물동태								
1상 (약물 동태)	[I8F-MC-GPHX]	단회 투여 시 약동학 평가 (Mass balance)	단일 기관, 단회 투여 공개	건강한 성인 남성 6명	[ <sup>14</sup> C]-TZP 목표용량 : 100 μCi의 [ <sup>14</sup> C]-터제파타이드를 함유한 약 2.9 mg 터제파타이드 (100 μCi), 단회, SC	단회	<p>&lt;약동학&gt; 혈장 내 TZP 및 혈장 및 전혈 내 방사능에 대한 AUC0-t, AUC0-∞, Cmax, 대사체 분석, 시간 경과에 따른 소변, 분변, 호기에서 측정 회수 총 방사능(%) &lt;안전성&gt; AE 발생률 등</p>	<p>· 터제파타이드의 T<sub>max</sub>는 24시간, t<sub>1/2</sub>는 약 178시간, 주요 순환체는 터제파타이드 모체임</p> <p>· 터제파타이드는 대사(펩타이드 골격의 단백질 가수분해, C20 지방산의 베타산화 및 아마이드 가수분해)로 제거되며, 소변 및 분변에서 터제파타이드는</p>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								<ul style="list-style-type: none"> <li>관찰되지 않았음</li> <li>혈장 중 대사체는 M1, M3, M4 및 M13으로 단백질 가수분해로 생성되었으며, 각각 총 순환 방사능의 5.7% 미만이었음</li> <li>소변배설 우세</li> </ul>
[I8F-MC-GPGG] 신기능 장애 시험대상자에게 투여 후 LY3298176의 약동학								
1상 신장 에)	[I8F-MC-GPGG]	신장애 환자에 서 약동학 및 내약성 평가	공개, 다 기관, 단 회 투여, 단일기간 평행디자인	정상 신기 능 또는 신장애 환 자 (T2DM 환자) 58명 등록 45명 투약 44명 완료 *정상14명 경증 8명 중등증 8명 중증 7명 ESRD 8명	TZP 5mg, 단회, 단회 피하주사		<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;약동학&gt; 혈장 터제파타이드 AUC<sub>0-∞</sub>, C<sub>max</sub></li> <li>&lt;안전성&gt; AE 발생률 등</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>경증, 중등증, 중증, ESRD 환자의 PK는 정상 신기능의 PK와 임상적으로 유의한 차이는 없었음</li> <li>가장 흔한 투여 관련 AE는 위장관 장애 대부분 경도였음. 신기능 장애 정도에 따른 내약성의 차이는 없었음</li> </ul>
[I8F-MC-GPGQ] 다양한 간장애 수준의 시험대상자들에 대한 터제파타이드의 단회 투여 약동학 시험								
1상 (간장 에)	[I8F-MC-GPGQ]	간장애 환자에 서 약동학 및 내약성 평가	공개, 다 기관, 단 일 기간, 평행	정상 간기 능 또는 Child-Pugh 분류에 따 른 간장애 환자 (T2DM환 자 포함) 32명 등록 31명 완료 * 정상 13명 경증 6명 중등증 6명 중증 7명	TZP 5mg, 단회, 단회 피하주사		<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;약동학&gt; 혈장 터제파타이드 AUC<sub>0-∞</sub>, C<sub>max</sub></li> <li>&lt;안전성&gt; AE 발생률 등</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>노출은 대조군 및 간장애 환자에서 전반적으로 유사하였음</li> <li>보고된 TEAE의 대부분은 위장관 이상 SOC에 해당하였으며, 오심 및 구토를 포함</li> <li>1명에서 1건의 중대한 간 뇌병증 악화의 이상반응이 발생하였음. 이상반응으로 인한 중단은 없었음.</li> </ul>
[I8F-MC-GPGR] 건강한 여성에서 경구 피임약 약동학에 대한 터제파타이드의 영향								
1상 (약물 동태)	[I8F-MC-GPGR]	경구용 피임약 병용 시 약물상 호작용	단 일 기 관, 공개, 2 - 기 간 고정 순 서	건강한 여 성 (19-45세) 40명 등록 38명 투여 28명 완료	<ul style="list-style-type: none"> <li>TZP 5mg/0.5 mL, 기간-2 20 일 차에 단회, 피하주사</li> <li>OC(0.035 mg ethinyl estradiol (EE) /0.25 mg norgestimate (NGM))</li> <li>* 3 도입기간, 기</li> </ul>	단회/반복	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;약동학&gt; Ethinyl Estradiol, Norelgestromin Norgestimate의 AUC(0-τ), AUC(0-tlast) 및 C<sub>max</sub></li> <li>&lt;안전성&gt; AE 발생률 등</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OC의 AUC<sub>0-τ</sub> 및 AUC<sub>0-tlast</sub>는 16~23% 감소하였고 C<sub>max</sub>는 55~66% 감소하였음. T<sub>max</sub>는 2.5~4.5 시간 지연되었음</li> <li>병용투여 시 TEAE 발생률은 OC 단독투여와 유사하였음.</li> </ul>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
					간-1 및 기간-2 각 28일(21일+7 일 위약)			OC 단독투여 군 대 비 오심, 구토, 식욕 감소가 더 높게 발생
[I8F-MC-GPGT] 제2형 당뇨병 환자들에서 알파 및 베타 세포 기능 및 인슐린 민감성에 대한 터제파타이드의 영향								
1상 (PD)	[I8F-MC -GPGT]	췌장 α 세포 및 β 세포기능에 대한 영향 및 인슐린 민감도	다 기관, 무작위배 정, 이중 눈 가림, 평행군	T2DM 117명 등록 108명 완료	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TZP 최대 15 mg(3상과 동일한 용량증량법), QW, 총 28주, PFS</li> <li>• 세마글루타이드 최대 1 mg, QW, 총 28주</li> <li>• 위약, QW, 총 28주</li> </ul>	28주	<약력학> 인슐린 분비 인슐린 민감도 글루카곤 분비 식욕 및 음식섭취 량 평가 등	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 베이스라인 대비 cDI 변화량은 위약군 및 세마글루타이드 1mg 대비 유의하게 컸음</li> <li>• 고혈당 클램프 결과 터제파타이드는 1기 및 2기 인슐린 분비율을 466% 및 302% 증가시켰음</li> <li>• 고인슐린 정상혈당 클램프 결과 M값 63% 증가</li> <li>• 터제파타이드는 표준식사 부하 검사 중 공복 혈당을 39% 감소시켰고, 식후 혈당을 약 41% 감소시켰음</li> <li>• 터제파타이드는 공복 글루카곤을 28% 감소시켰고, 식후 글루카곤을 43% 감소시켰음</li> </ul>

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

- 건강한 시험대상자와 T2DM 환자에서 측정된 터제파타이드의 PK는 대체로 서로 유사하였다. 터제파타이드에 대한 노출량은 용량 범위 0.25 - 15mg에서 용량 증가와 함께 비례적으로 증가하였다. 반복 투여 후의 축적은 대략 1.7배였다.
- (흡수) 터제파타이드 피하 투여 후, 최고 농도까지의 시간(t<sub>max</sub>) 중앙값은 투여 후 약 24시간 (범위 8-72 시간)이었다. 건강한 시험대상자에서 터제파타이드 5 mg 피하 투여 후의 절대 생체이용률은 80%였다.
- (분포) T2DM 환자에 다회 투여된 터제파타이드의 평균 겉보기 분포용적(V<sub>d</sub>/F)은 10.3 L였다. 터제파타이드 0.5 mg 정맥 급속주사 후의 평균 분포용적(V<sub>z</sub>)은 5.52 L였는데 이는 터제파타이드가 주로 혈액에 분포함을 의미하였다. 사람 혈장 내에서 터제파타이드의 평균 혈장 단백 결합율은 99.06%로서 높은 혈장 단백 결합율을 보였다.
- (대사) 인간 <sup>14</sup>C-TZP 시험에서는 터제파타이드가 순환 방사능활성 중 약 80%를 차지하여, 터제파타이드가 혈장 내에서 우세한 성분임이 밝혀졌다. 혈장에 존재한 경미한 대사체 4종(M1, 3, M4, M13)은 각각 총 순환 방사능활성의 5.7% 미만을 차지하였다. 터제파타이드의 제거를 책임지는 일차 대사경로는 펩티드 backbone의 단백질 분해성 제거, C20 지방 diacid 분획의 베타-산화, 및 아미드(amide) 가수분해였다.
- (제거/배설) T2DM 환자에 다회 투여된 터제파타이드의 겉보기 청소율(CL/F)은 0.0606L/hr이었다. 평균 말단반

감기( $t_{1/2}$ )는 약 5일이었다. 터제파타이드를 주 1회 빈도로 4회 투여한 후에 정상 상태 농도에 도달하였다. 사람에서 [ $^{14}\text{C}$ ]-TZP를 단회 투여하였을 때 투여량의 약 70%가 회수되었고 투여된 방사능활성량의 약 50%는 소변에, 약 21%는 대변에 배설된 것으로 확인되었다. 터제파타이드는 대사를 통해 제거되었으며 소변이나 대변에서 미변화 터제파타이드는 관찰되지 않았다.

#### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 체중, 연령, 성별, 인종, 민족성 또는 신기능 및 간기능에 따른 터제파타이드의 용량 조정은 필요하지 않다.
- 체중이 PK에 영향을 미치는 공변량이나, 체중 1kg 증가로 인해 터제파타이드 노출 (투여간격 1회 동안의 AUC인  $[AUC_{0-\tau}]$ )은 1.1%만이 감소하기 때문에 이러한 수준의 영향은 용량 조정의 타당한 근거가 되지 않는다.
- 내인성 요인들이 PK 파라미터 ( $AUC$ ,  $C_{max}$ )에 미치는 평균 효과는 대체로 터제파타이드의 환자-간 PK 변동성 범위 내에 포함되었다. 노출-반응 분석과 안전성 및 내약성 프로파일에 따르면 이러한 내인성 요인들은 터제파타이드의 노출( $AUC$ ,  $C_{max}$ )에 임상적으로 관련성이 있는 수준의 어떠한 효과도 미치지 않았다.

#### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 병용투여 약물이 터제파타이드의 PK에 미치는 영향
    - 병용투여된 약물들이 터제파타이드 PK에 영향을 미칠 것으로 예상되지는 않는다. 터제파타이드는 합성 펩티드로서 펩티드 고격의 단백분해성 제거, C20 지방 이염기산(diacid) 분획의 베타-산화, 아마이드 가수분해를 통해 대사된다. 터제파타이드의 제거는 흔히 약물 대사와 분포에 관여하는 CYP450 효소계나 약물 수송체를 매개로 하지 않으므로 터제파타이드 노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 미칠 수 있을 것으로 알려진 외인성 요인들은 없다.
  - 터제파타이드가 경구 병용약물의 PK에 미치는 영향 : 위배출 지연으로 인해 경구로 병용투여된 약물의 전체 흡수 정도( $AUC$ )에는 크게 영향을 미치지 않으나 흡수 속도( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ )에는 영향을 미칠 수 있다. 위배출 지연은 속성내성으로 인해 장기 투여 시 영향은 적을 것으로 예상된다.
    - 건강한 시험대상자와 T2DM 환자에서 아세트아미노펜의  $C_{max}$ 는 터제파타이드 5mg (시작 용량으로 투여할 수 있는 최대 용량) 첫 투여 후에 약 50% 감소하였고  $T_{max}$ 는 약 1시간 지연되었으나,  $AUC$ 에 대해서는 임상적으로 유의미한 수준의 영향은 없었다. 위배출 지연이 아세트아미노펜 약동학에 미치는 영향은 터제파타이드 첫 투여 후 가장 컸고, 이후 주 1회 후속 투여 시 그 영향이 점차 감소하였다. 신속 증량 코호트(5/5/10/15mg)에서 15mg이 위배출 지연에 미친 영향은 5mg과 유사하였다.
    - 경구용 피임약(ethinyl estradiol 0.035 mg+norgestromate 0.25 mg)과의 약물상호작용 연구에서 경구용 피임약 단독투여에 비해 터제파타이드 5 mg와 함께 투여 시 ethinyl estradiol, norgestromin, norelgestromin의  $AUC$ 는 16% - 23% 감소하나,  $C_{max}$ 는 55% - 66% 감소하였다. 경구용 피임약 단독투여에 비해 터제파타이드 5mg와 병용투여된 OC의  $T_{max}$ 는 2.5 - 4.5시간 지연되었다.
  - 생리학-기반 약물동태학(PBPK) 모델링
    - 터제파타이드의 위배출 지연이 경구용 잠재적 병용약물의 노출량에 미치는 영향을 평가하기 위해 semi-mechanistic GE acetaminophen 집단 PK 모델을 터제파타이드 PK model과 연결시켜 위배출지연에 대한 터제파타이드의 영향을 시뮬레이션하였다.
- \* Acetaminophen, atorvastatin, digoxin, ethinylestradiol, lisinopril, metformin, metoprolol, norgestimate,

sitagliptin, 및 S-warfarin을 포함한 여러 경구 투여 약물에 대해 PBPK modelling 시뮬레이션

- 항-약물 항체(ADA)

- 면역원성과 항-약물 항체가 터제파타이드의 PK에 미치는 잠재적 영향을 시험하였다. 항-약물 항체가 형성된 환자의 터제파타이드 농도를 항-약물 항체가 없는 환자와 비교하여 그래프로 나타낸 결과, 명확한 양상이나 경향은 관찰되지 않았다. 항-약물 항체가 있거나 없는 환자에서 관찰된 터제파타이드 농도 범위는 서로 유사하였고 명백한 시간-의존적 경향도 발견되지 않았다. 항-약물 항체의 상태 또는 항-약물 항체의 역가를 공변량으로 하여 분석한 결과, 항-약물 항체와 CL/F 사이의 상관관계는 검출되지 않았다. 관찰된 항-약물 항체의 역가 범위 전체에 걸쳐, 터제파타이드 CL/F에서는 차이가 발견되지 않았다. 중화항체(NAb)와 터제파타이드 청소율(CL) 사이에서도 상관관계는 검출되지 않았다.

#### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 총 19개(터제파타이드 전체 임상프로그램) 6,248명의 시험대상자의 데이터를 이용하여 집단 약동학 분석과 노출-반응 분석 수행하였다.
- 선택된 집단 PK 모델은 first-order absorption과 흡수율( $k_a$ ), 청소율 (CL), 중심 분포 용적 ( $V_c$ ), 및 proportion residual error에 대해 개인간 변동성(IIV)을 가지는 2-compartment model이었다.
- 집단 PK 분석으로부터의 사후 PK 파라미터는 개별시험의 결과와 전반적으로 일치하였다.
- 집단 PK 모델 분석 결과
  - 체중은 터제파타이드의 PK에 유의한 영향을 미치는 것으로 확인되었으며 터제파타이드가 체중 감소에 관련되므로, 체중의 영향은 시간-가변적인 것으로 평가되었음. 대략 체중 1kg 증가는 터제파타이드 노출 ( $AUC_{0-t}$ ) 의 1.1% 감소와 관련이 있음
  - 체중을 고려하였을 때 질병상태(T2DM 유무)와 관계 없이 유사하였으며, 내인적 인자(연령, 성별, 인종, 민족, 신기능, 간기능)에 대해 PK에서 유의한 차이는 확인되지 않았음.
  - 항약물항체(ADA) 상태나 역가는 터제파타이드의 결보기 클리어런스(CL/F) 유의한 영향을 미치지 않으며, ADA 유무에 상관없이 유사한 노출을 보였음
  - 계획된 투여일 후 4일(96시간) 까지 투여 시 후속 투여로 인한 노출 증가는 20% 미만이었음

#### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 위배출 지연
  - 터제파타이드 투여는 위 배출을 약 1시간 지연시킨다. 이 효과는 터제파타이드 첫 투여 후에 가장 크고 이후 투여할 때마다 감소한다. 또한 터제파타이드의 첫 투여가 위 배출 지연에 미치는 효과는 1.5mg 이상으로 용량이 증가함에 따라 더 커진다. 아세트아미노펜을 터제파타이드 5 mg와 동시투여한 결과, 아세트아미노펜  $C_{max}$  는 최대 50%까지 감소하였고  $T_{max}$ 는 약 1시간 지연되었으나 AUC에는 주목할 만한 영향이 발견되지 않았다. 터제파타이드 5/5/10/15mg 증량 계획에 따라 15mg을 투여한 후에도 유사한 위 배출 지연 효과가 발견되었다.
- 공복 및 식후 혈당에 대한 영향
  - 터제파타이드는 일일 혈당 프로파일의 두 가지 구성요소인 FG(공복 혈당)와 PPG(식후 혈당) 농도를 둘 다 낮춤으로써 전반적 혈당 조절을 개선한다.
  - 4주 동안 터제파타이드를 주 1회 투여한 결과, 위약과 비교하여 FG가 감소하였다.
  - 7개 시점에 측정된 SMBG(자가혈당모니터링) 데이터에 따르면 T2DM 환자를 위한 4주 간 다회 증량투여 파트

에서 터제파타이드를 주 1회 투여한 후에 PPG가 감소하였다 (GPGA 시험). 증량 코호트인 5/5/10/10 mg 코호트와 5/5/10/15mg 코호트의 환자들에서 PPG는 평균 약 20% 감소하였다. 건강한 시험대상자의 PPG도 감소하였다. SMBG 데이터 분석에 의하면 터제파타이드 주 1회 투여 후의 FG와 PPG 감소는 전체 투약간격인 7일 동안 유지됨을 시사한다.

- 경구 포도당 부하 검사의 경우, 터제파타이드 용량>0.5mg을 투여한 T2DM 환자 (GPGA 시험)의 터제파타이드 단회 투여 후의 포도당 섭취 후 혈당은 위약 투여 환자에 비해 감소하였다. 4주 기간 동안, 이 효과는 주 1회 투여 후의 투약기간 동안 유지되었다.
  - PK/PD 모델링에 따르면 시작용량인 터제파타이드 2.5mg을 4주 간 투여하면 (허가 신청된 임상적 증량법의 일부로서) 터제파타이드 투여 시작 후 첫 1개월 내에 혈당 조절 유효성이 관찰될 것으로 예상되며, 유지 용량 수준인 5 mg에 도달하기 전에도 FG 농도는 약 40mg/dL (2.22mmol/L) 만큼 감소할 것으로 예측된다. 이 모델에 따르면 투여 40주의 PK/PD 모델-추산 FG 중앙값의 베이스라인 대비 변화는 (베이스라인 FG 중앙값: 170mg/dL [9.43mmol/L]) 터제파타이드 5mg, 10mg, 15mg 용량군에서 각각 55.6, -63.0, -65.1mg/dL (-3.09, -3.50, -3.62mmol/L)였고 52주 시점의 변화는 각각 -53.4, -61.0, -63.2mg/dL (-2.97, -3.39, -3.51mmol/L)였다.
- HbA1c에 대한 영향
    - 임상약리학 시험에서 T2DM 환자에 주 1회 빈도로 터제파타이드를 다회 투여한 후의 HbA1c 농도는 위약 투여 환자에 비해 유의하게 감소하였다.
    - 투여 40주 시점의 PK/PD 모델-추산 HbA1c 중앙값의 베이스라인 대비 변화 (베이스라인 HbA1c 중앙값: 8.30% [67.2mmol/mol])는 터제파타이드 5 mg, 10 mg, 15 mg 유지용량의 경우 각각 -2.29%, -2.59%, -2.68% (-25.1, -28.3, -29.3mmol/mol)였고 52주 시점의 추산 변화는 각각 -2.21%, -2.52%, -2.62% (-24.3, -27.6, -28.6mmol/mol)였다
  - 체중에 대한 영향
    - 임상약리학 시험에서 T2DM 환자에 터제파타이드를 투여한 결과, 투여 4주 내에 체중 감소가 관찰되었다.
    - 투여 40주 시점의 PK/PD 모델-추산된 체중의 베이스라인 대비 백분율 변화는 터제파타이드 5mg, 10mg, 15mg 용량군에서 각각 -6.92%, -9.94%, -12.5%였다. 52주 시점의 체중의 베이스라인 대비 백분율 변화는 5mg, 10mg, 15mg 용량군에서 각각 -7.37%, -10.6%, -13.6%였다.
  - 작용기전 : 인슐린 분비, 인슐린 민감도, 글루카곤 분비에 대한 영향
    - GPGT 시험에서 터제파타이드 15 mg는 위약과 비교 및 선택적 GLP-1 수용체 효능제인 semaglutide 1mg과 비교할 때 첫 단계와 두 번째 단계, 그리고 전체 포도당-의존성 인슐린 분비를 유의하게 증가시켰다. 또한 위약과 semaglutide 1mg에 비해 터제파타이드 15mg 투여 후에 전신 인슐린 민감성이 유의하게 높아졌다. 위약과 semaglutide 1mg과 비교하여, 터제파타이드 15mg 투여 후 인슐린 분비와 인슐린 민감성의 개선이 관찰되었으며 이로 인해 신체가 인슐린 민감성에 따라 보정하여 인슐린을 분비하는 능력의 척도인 포도당 클램프-유도 분포지수(glucose clamp-derived disposition index)가 개선되었다.
    - GPGT 시험에서 터제파타이드와 위약을 이용하여 임의 방식 음식 섭취 검사를 수행한 결과, 터제파타이드군의 음식 섭취가 감소하였다.
    - 생리학적 자극 조건 하에서 수행된 표준화 혼합식이 부하검사에서 터제파타이드 15mg은 위약과 semaglutide 1mg에 비해 PPG 총 AUC<sub>0-240min</sub>을 유의하게 감소시켰으며, 터제파타이드 15mg은 위약과 semaglutide 1mg에 비해 식후 인슐린 총 AUC<sub>0-240min</sub>과 증가분 AUC<sub>0-240min</sub>을 유의하게 감소시켰다. 터제파타이드 15mg은 위약에 비해 공복 글루카곤 농도를 유의하게 감소시켰고 위약과 semaglutide 1mg에 비해 식후 글루카곤 총 AUC<sub>0-240min</sub>를 유의하게 감소시켰다. Semaglutide 투여 환자에 비해 터제파타이드 투여 환자의 인슐린 농도 (총



AUC 및 증가분 AUC<sub>0-240min</sub>)와 혈당 농도가 감소한 것은, 선택적 GLP-1 RA에 비해 이중 효능제를 투여한 환자의 췌장 베타세포가 인슐린을 분비할 필요성이 감소했음을 의미한다.

- QT 간격 연장 위험 평가
  - 누적 임상 제 1상 및 제 2상 자료에 근거한 농도-QTc 분석 및 농도-PR 간격 분석은 터제파타이드(15 mg) 가 QTc 연장 위험과 관련이 있거나, PR 간격에 영향을 미쳤다는 것을 시사하지 않았다.
- 집단 Pk/PD
  - 반-기계적(semi-mechanistic) 모델을 토대로, 7건의 제3상 시험 (글로벌 시험 5건, 지역별 일본 내 시험 2건)으로부터 도출된 핵심적 유효성 평가변수 (FG, HbA1c, 체중)와 내약성 평가변수 (N/V/D, 오심/구토/설사)의 시간 경과에 대한 노출-반응 상관관계를 평가하였다.

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 안전성 유효성 임상시험 일람표
  - 2상 2건, 3상 7건

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
2상	I8F-MC-GPGB	다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약활성약대조	T2DM 환자 * HbA1c 7.0-10.5% 318명	시험약 : 주1회 SC 1mg 5mg 10mg[5(2주)→10] 15mg[5(2주)→10(4주)→15]  위약  둘라글루타이드 1.5 mg : 주 1회 SC	26주	배경요법 : +/-메트포르민	터제파타이드 5, 10, 15 mg 의 용량반응 및 성 탐색 둘라글루타이드 1.5 mg 대비 안전성 및 유효성 자료 수집	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 모든 용량에서 위약 대비 베이스라인에서 26주까지 HbA1c 가 용량의존적으로 감소 * diff. : -0.8% ~ -2.5%</li> <li>• 터제파타이드 5, 10, 15 mg은 둘라글루타이드 1.5 mg에 대해 비열등성 만족 * diff.: -0.5 ~ -1.3%</li> <li>• mITT 집단에 대해 26주 경과 시점에 위약과 비교하여 5, 10, 15 mg은 HbA1c 목표(7.0% 미만 및 6.5% 이하)를 달성한 환자 비율, FBG 평균 변화 및 체중 평균변화가 위약 대비 유의하게 더 컸음</li> <li>• mITT 집단에 대해 26주 경과 시점에 위약과 비교하여 10, 15 mg 용량은 HbA1c 목표(5.7% 미만)를 달성한 환자 비율이 유의하게 컸음</li> </ul>
<b>[시험번호] 시험제목</b>								
2상	I8F-MC-GPGF	다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조	T2DM 환자 * HbA1c 7.0-10.5% 111명	시험약 : 주1회 SC 12mg * 4(4주)→8(4주)→12 15mg-1 * 2.5(2주)→5(2주)→10(4주)→15 15mg-2	12주	배경요법 : +/-메트포르민	단계적 용량 증량 계획 위약 대비 월성 입증	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12주 시점에 위약 대비 3개 용량군에서 HbA1c, 체중 및 FBG 의 통계적으로 유의한 감소 확인 * 위약대비 차이, HbA1c 12mg :-1.9%, 15mg-1 : - 2.2%, 15mg-2 : -2.0%</li> <li>• 더 낮은 용량으로 치료를 시작하고, 더 적은 증가분으로 단계적으로</li> </ul>

				*2.5(4주)→7.5(4주)→15 위약 : 주1회 SC			증량하는 것이 GI 사건 발생률과 중증도를 감소시키고 치료 순응도 개선
18F-MC-GPGK(SURPASS-1) : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Three Tirzepatide Doses versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes, Inadequately Controlled with Diet and Exercise Alone							
3상	18F-MC-GPGK (SURPASS-1)	다기관, 이중눈가림, 평행군, 위약대조, 무작위배정	T2DM 환자 478명 (1:1:1:1) HbA1c 7.0-9.5%	시험약 : 주1회 SC 5mg 10mg 15mg * 4주 간격 2.5mg 씩 증량요법 * 10 및 15mg: 내약성(GI)을 고려하여 증량기간 중 감량 1회 가능(재증량 금지) 위약 : 주1회 SC	40주	-	(1차) 5, 10, 15 mg 투여 시 베이스라인 대비 40주 시점의 HbA1c 변화량에 대해 위약 대비 우월성 입증 (2차) - 평균 체중 변화 - HbA1c <7.0% 도달 환자 비율 - 평균FSG 변화량 - HbA1c <5.7% 도달 환자 비율 [유효성] (1차) 5, 10, 15 mg 은 위약 대비 HbA1c 변화량에 대해 우월성 입증 * 위약 대비 차이(치료요법 관심모수 기준) 5mg : -1.66%(-1.96, -1.36) 10mg : -1.62%(-1.92, -1.32) 15mg : -1.60%(-1.91, -1.30) (2차) - 체중 : 5, 10, 15 mg 은 위약에 비해 베이스라인 대비 체중의 평균감소가 더 컸음 - FSG : 5, 10, 15 mg 은 위약에 비해 베이스라인에서 40주 경과시험까지 통계적으로 유의한 FSG 감소를 보였음 - HbA1c 반응자 비율이 위약 대비 유의하게 높았다.
A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes							
3상	18F-MC-GPGL (SURPASS-2)	다기관, 공개, 활성약대조, 무작위배정	T2DM 환자 1879명 (1:1:1:1) HbA1c 7.0-10.5%	시험약 : 주1회 SC 5mg 10mg 15mg * 4주 간격 2.5mg 씩 증량요법 세마글루타이드 1mg : 주1회 SC * [0.25(4주)→0.5(4주) → 1]	40주	메트포르민(≥1500 mg/일)	(1차) 10, 15 mg 투여 시 베이스라인 대비 40주 시점의 HbA1c 변화량에 대해 세마글루타이드 1 mg 대비 비열등성 입증 (2차) - 5 mg 의 베이스라인 대비 40주 HbA1c 변화량에 대해 세마글루타이드 1 mg 대비 비열등성 입증 - 5, 10, 15 mg 투여 시 베이스라인 대비 평균 체중 변화량, 평균 HbA1c 변화량, HbA1c <7% 도달 [유효성] (1차) 10, 15 mg 는 HbA1c 변화량에 대해 세마글루타이드 1 mg 대비 비열등성 입증 * 세마글루타이드 대비 차이(치료요법 관심모수 기준) 5mg : -0.15%(-0.28, -0.03) 10mg : -0.39%(-0.51, -0.26) 15mg : -0.45%(-0.57, -0.32) (2차) - 티제파타이드 5 mg 은 HbA1c 변화량에 대해 세마글루타이드에 대비 비열등 - 5, 10, 15 mg 은 체중 및 HbA1c 변화량에 대해 세마글루타이드 대비 우월 - 10 및 15 mg 은 목표 <7%, <5.7% 달성 환자 비율에 대해 세마글루타이드 대비 우월

							환자 비율에 대해 세마글루타이드 1 mg 대비 우월 입증	
							- 10, 15 mg 투여 시 HbA1c <5.7% 도달 환자 비율에 대해 세마글루타이드 1 mg 대비 우월성 입증	

A Randomized, Phase 3, Open-Label Trial Comparing the Effect of LY3298176 versus Titrated Insulin Degludec on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes

3상	I8F-MC-GPGH (SURPASS-3)	다기관, 공개, 평행군, 활성약 대조, 무작위배정	T2DM 1444명 * HbA1c 7.0-10.5% 무작위배정 비율= 1:1:1:1	시험약 : 주1회 SC 투여 5mg 10mg 15mg * 4주 간격 2.5 mg 씩 증량요법 * 10 및 15 mg 은 내약성(GI) 을 고려하여 증량기간 중 감량 1회 가능 (재증량 금지) 인슐린 데글루텍 * 시작용량 : 자기전 10IU/day FBG < 90 mg/dL 까지 TTT 알고리즘에 따라 적정 * 제52주에 1일 평균 인슐린 용량 48.8U	52주	메트포르민 +/- SGLT2i	[유효성] (1차) 10, 15 mg 투여 시 베이스라인 대비 40주 시점 HbA1c 변화량에 대해 인슐린 데글루텍 대비 비열등성 입증 (2차) - 5 mg 의 베이스라인 대비 40 주 HbA1c 변화량에 대해 인슐린 데글루텍 대비 비열등성 - 5, 10, 15 mg 투여 시 베이스라인 대비 평균 체중 변화량, 평균 HbA1c 변화량, H b A 1 c <7% 도달 환자 비율에 대해 인슐린 데글루텍 대비 우월성 입증	[유효성] (1차) 10, 15 mg 는 HbA1c 변화량에 대해 인슐린 데글루텍 대비 비열등성 입증 * 인슐린 데글루텍 대비 차이(치료요법 관심모수 기준) 5mg : -0.60%(-0.70, -0.45) 10mg : -0.76%(-0.90, -0.61) 15mg : -0.89%(-1.03, -0.74) (2차) - 5 mg 은 HbA1c 변화량에 대해 세마글루타이드에 대비 비열등성 입증 - 5, 10, 15 mg 은 체중 및 HbA1c 변화량 및 HbA1c <7.0% 도달 환자 비율에 대해 인슐린 데글루텍 대비 우월
----	-------------------------	-----------------------------	--	--	-----	------------------	--	--

Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk

3상	I8F-MC-GPGM (SURPASS-4)	다기관, 공개, 활성약 대조, 무작위배정	T2DM 2002명 * HbA1c 7.5-10.5% * CV 위험인자를 가진 환자 110명 포함	시험약 : 주1회 SC 투여 5mg 10mg 15mg * 4주 간격 2.5mg 씩 증량요법 * 10 및 15mg	52주 (u p t o 104주)	배경 OAM* : 1~3 개 *메트포르민, SGLT2i, SU 포함	[유효성] (1차) 52주 시점에 10, 15 mg 투여 시 베이스라인 대비 HbA1c 변화량에 대해 인슐린 글라	[유효성] (1차) 10, 15 mg 은 HbA1c 변화량에 대해 인슐린 글라진 대비 비열등성 입증 * 인슐린 글라진 대비 차이(치료요법 관심모수 기준) 5mg : -0.72%(-0.86, -0.58) 10mg : -0.91%(-1.05,
----	-------------------------	------------------------	---	---	--------------------	---------------------------------------	--	---

			무작위배정 비율 = 1:1:1:3*	은 내약성(GI)을 고려하여 증량기간 중 감량 1회 가능(재증량 금지)  인슐린 글라진 * 시작용량 : 자기전 10IU/day FBG < 100 mg/dL 까지 TTT 알고리즘에 따라 적정 * 제52주 시점에 평균 인슐린글라진 용량 43.5 U		진 대비 비열등성 입증  (2차) - 5 mg 의 베이스라인 대비 40 주 HbA1c 변화량에 대해 인슐린 대비 비열등성 - 5, 10, 15 mg 투여 시 베이스라인 대비 평균 체중 변화량, 평균 HbA1c 변화량, HbA1c < 7% 도달 환자 비율에 대해 인슐린 대비 우월성 입증	-0.77) 15mg : -1.02%(-1.15, -0.89)  (2차) - 5 mg 은 HbA1c 변화량에 대해 세마글루타이드에 대비 비열등성 입증 - 5, 10, 15 mg 은 체중 및 HbA1c 변화량 및 HbA1c <7.0% 도달 환자 비율에 대해 인슐린 데글루텍 대비 우월
--	--	--	---------------------	--	--	---	--

A Randomized, Phase 3, Double-blind Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine with or without Metformin

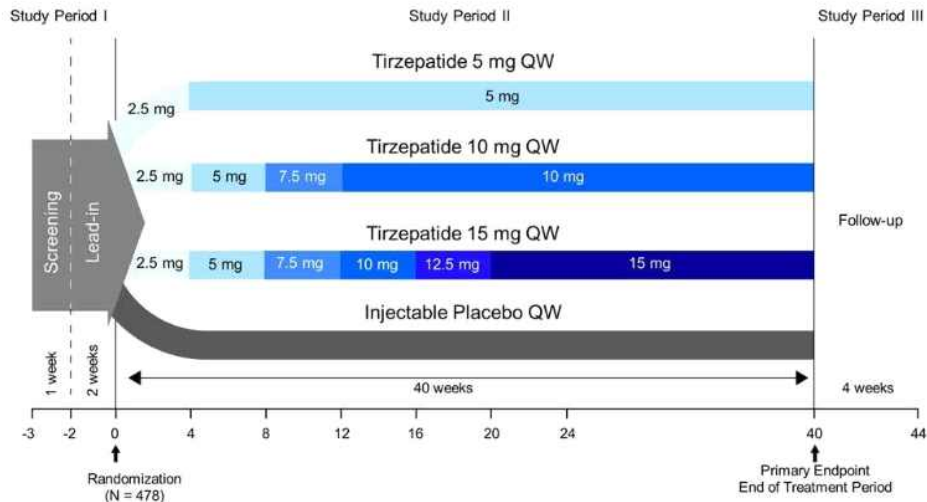
3상	I8F-MC-GPGI (SURPASS-5)	다기관, 이중눈가림, 평행군, 위약대조	T2DM 475명 * HbA1c 7.0-10.5% 무작위배정 비율= 1:1:1:1	시험약 : 주1회 SC 투여 5mg 10mg 15mg * 4주 간격 2.5 mg 씩 증량요법 위약 : 주1회 SC 투여	40주 인슐린 글라진 (100 U/ml) +/- 메트포르민(≥ 1500mg/일) * FBG < 100 mg/dL 까지 TTT 알고리즘에 따라 적정	[유효성] (1차) 10, 15 mg 투여 시 베이스라인 대비 HbA1c 변화량에 대해 위약 대비 우월성 입증 (2차) - 5 mg 의 베이스라인 대비 40 주 HbA1c 변화량에 대해 위약 대비 우월성 - 5, 10, 15 mg 투여 시 베이스라인 대비 평균 체중 변화량, HbA1c < 7% 도달 환자 비율, 베이스라인 대비 평균 FSG 변화량에 대해 위약 대비 우월성 입증 - 10, 15 mg 투여 시 HbA1c < 5.7% 도달 환자 비율에 대해 위약 대비 우	[유효성] (1차) 10, 15 mg 은 HbA1c 변화량에 대해 위약 대비 우월성 입증 * 위약 대비 차이(치료요법 관심모수 기준) 5mg : -1.24%(-1.48, -1.01) 10mg : -1.53%(-1.77, -1.30) 15mg : -1.47%(-1.71, -1.23)  (2차) - 5 mg 은 HbA1c 변화량에 대해 위약 대비 우월성 입증 - 5, 10, 15 mg 은 베이스라인 대비 평균 체중 변화량, HbA1c < 7.0% 도달 환자 비율, 베이스라인 대비 FSG 변화량에 대해 위약 대비 우월성 입증 - 10, 15 mg 은 HbA1c < 5.7% 도달 환자 비율에 대해 위약 대비 우월성 입증
----	-------------------------	-----------------------	---	---	---	---	--

							월성 입증
Long-Term Safety Study of Tirzepatide in Combination with Monotherapy of Oral Antihyperglycemic Medications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus							
3상	18F-JE-G PGP	공개-라벨, 무작위배, 장기, 비교 (no comparator),	일본인 T2DM 443명 무작위배정 비율= 1:1:1	시험약 : 주1회 SC 투여 5mg 10mg 15mg * 4주 간격 2.5mg 씩 증량요법  배경요법: OAM 단독요법 (SUs, biguanide, TZDs, α-GI, Glinides, SGLT2i)	52주	배경요법 : OAM 단독요법 (SUs, biguanide, TZDs, α-GI, Glinides, SGLT2i)	OAM 단독요법에 티제파타이드를 병용하였을 때 52주 안전성 및 내약성 (TEAE) 평가 [안전성] - 통합 사망은 없었음 TEAE, 77%, SAE 5.4%, AE 로 인한 투여중단 4.1% 가장 빈번한 TEAE 는 위장관 장애(오심(16.7%)) - 군간 비교 TEAE : 15 mg에서 가장 높았으며, 10, 5 mg 은 유사 SAE : 10, 15 mg은 유사하였으며 5 mg에서 낮았음 - OAM 간 비교 TEAE : gliinide에서 가장 높았음 SAE : α-GI에서 가장 높았음
제 2형 당뇨병 환자들에서 둘라글루타이드 0.75mg과 비교한 티제파타이드 단독 요법의 제 3상 시험							
3상	18F-JE-G PGO	다기관, 이중눈가림, 활성대조, 무작위배정, 평행군	일본인 T2DM 636명 무작위배정 비율 = 1 : 1 : 1	시험약 : 주1회 SC 투여 5mg 10mg 15mg * 4주 간격 2.5mg 씩 증량요법  둘라글루타이드 0.75 mg : 주1회 SC 투여  배경요법 : OAM naive 또는 단독요법(TZD 제외)	52주	배경요법 : OAM naive 또는 단독요법(TZD 제외)	[유효성] (1차) 5, 10, 15 mg 투여 시 52주 시점에 베이스라인 대비 HbA1c 변화량에 대해 둘라글루타이드 0.75 mg 대비 우월하였음(p<0.001) 성 입증  (2차) 52주 시점에 둘라글루타이드 0.75 mg 대비 티제파타이드 주1회 요법의 베이스라인 대비 체중 변화량에 대한 유효성 [유효성] (1차) 52주 시점에 베이스라인 대비 HbA1c 평균 변화량에 대해 5, 10, 15 mg 둘라글루타이드 대비 우월하였음(p<0.001) * 둘라글루타이드 대비 차이 (치료요법 관심모수 기준) 5mg -0.97%(-1.16, -0.78) 10mg -1.10%(-1.29, -0.90) 15mg -1.30%(-1.49, -1.11)  (2차) 52주 시점에 베이스라인 대비 체중 평균 변화량에 대해 5, 10, 15 mg 둘라글루타이드 대비 우월하였음(p<0.001) * 둘라글루타이드 대비 차이 (치료요법 관심모수 기준) 5mg -4.9kg(-6.1, -3.8) 10mg -6.8%(-8.0, -5.6) 15mg -8.9%(-10.1, -7.8)

## 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

### 6.5.2.1. 18F-MC-GPGK(SURPASS-1)

- 식이요법 및 운동요법으로 혈당조절이 불충분한 성인 제2형 당뇨병 환자(HbA1c  $\geq$  7.0%)를 대상으로 티제파타이드 5mg, 10mg, 15 mg 주 1회 40주간 피하 투여 시의 유효성 및 안전성을 위약과 비교하여 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험



Abbreviations: N; number of patients randomized; QW = once-weekly.

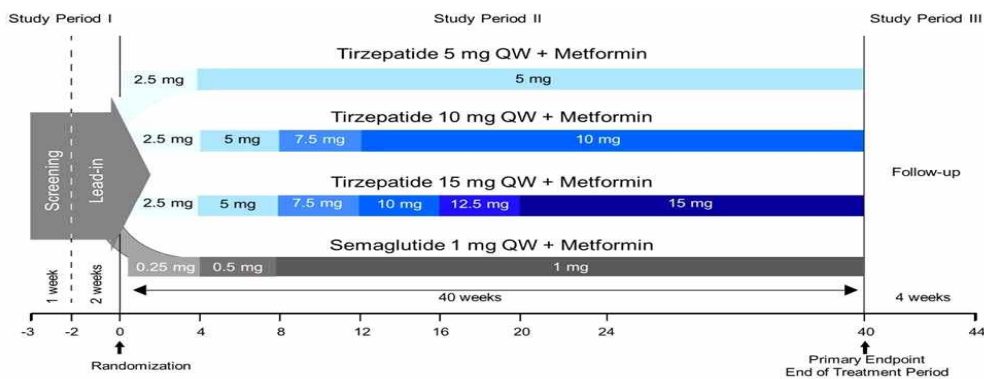
- 인구학적 정보 : 베이스라인 인구통계학 및 임상적 특성은 치료군 전체에 걸쳐 균형을 이루었다(남성 51.7%, 연령 54.1세, HbA1c 7.94%, FSG 153.6 mg/dL, BMI 31.9kg/m<sup>2</sup>, 체중 85.9kg, 이전 당뇨약 사용 경험 45.8% 등)
- 유효성 평가 결과 : 티제파타이드 5, 10, 15 mg 은 위약 대비 치료요법 관심모수 및 유효성 관심 모수 모두 일차 평가변수 및 4가지 이차 평가 변수 모두에 대한 우월성을 입증하였다(다중검정).
  - (HbA1c) 티제파타이드 5, 10, 15 mg 은 위약과 비교했을 때 베이스라인에서 40주까지 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 입증하였음[위약 대비 차이 : (치료요법 관심모수)-1.66 %, -1.62%, -1.60% ; (유효성 관심모수) -1.91%, -1.93%, -2.11%]. 베이스라인 대비 HbA1c 평균 감소는 세 용량군에서 모두 제4주부터 위약군에 비해 더 컸음. 40주 시점에 HbA1c 목표(< 7.0%, ≤ 6.5%, <5.7%)를 달성한 환자 비율은 세 군 모두에서 위약군 대비 높았음
  - (FSG) 티제파타이드 5, 10, 15 mg 은 위약에 비해 베이스라인에서 40주 경과 시점까지 통계적으로 유의한 FSG 감소를 보였음
  - (체중) 티제파타이드 5, 10 및 15 mg 은 위약과 비교했을 때 베이스라인에서 40주까지 통계적으로 유의한 체중 감소를 입증하였음. 위약과 비교했을 때, 티제파타이드 세 가지 용량 모두 ≥5%, ≥10% 및 ≥15% 의 체중 감소를 달성한 환자 비율이 유의하게 더 높았음. 체중감소는 용량 비례적이었음
  - (7-point SMBG) 티제파타이드 5, 10 및 15 mg은 위약에 비해 베이스라인에서 40주 경과 시점까지 SMBG 의 전체 일일 평균, 식전 일일 평균 및 식후 일일 평균, 7-point SMBG 을 통계적으로 유의하게 감소시켰음
  - (기타) 티제파타이드 5, 10 및 15 mg 모두 위약에 비해 40주 경과 시점에 중성지방과 총 콜레스테롤, VLDL-C 를 유의하게 감소시켰고 HDL-C 를 유의하게 증가시켰음. 티제파타이드 15 mg 은 위약에 비해 LDL-C 도 유의하게 감소시켰음.
- 안전성 평가 결과
  - 치료 노출기간은 평균 35.0~37.8주로 전반적으로 균간 유사하였으나, 시험약 투약 중단으로 인해 시간 경과에 따라 15 mg 과 위약군에서 누적 노출은 낮았음
  - 사망은 위약군에서 1명 발생(급성심근경색)하였고. 중대한 이상반응(SAE) 11명 중 13건 발생하였으며, 조기 종료 또는 조기 투약 중료를 야기한 AE 발생율은 낮았으며(총 21명, 0.8% vs 2.5%) 균간 유사하였으나, 수치적으로는 15 mg에서 높았음. 티제파타이드군에서 투약 중단을 야기한 가장 흔한 AE 는 위장관 장애였으며(오심, 설사, 복부불편함, 소화불량, 허혈성 대장염), 혈중 칼시토닌 증가(중등도)가 1건 있었음(5mg). TEAE 발생율은

티제파타이드군과 위약군간 유사하였음(63.6% ~ 68.6% vs 66.1%) 대부분 경도 또는 중등도였음

- 티제파타이드 군에서 환자의 5% 이상에서 발생한 가장 흔한 TEAEs는 오심, 설사, 소화불량, 변비 및 구토를 포함한 위장관(GI) 관련 이상반응이었음. 위약군에서 가장 흔한 TEAEs는 고혈당, 비인두염, 두통이었음.
- 티제파타이드는 5mg에서 15mg QW 용량 범위에서 HbA1c 및 체중에 대한 명백한 노출-반응 관계를 나타내었음. 티제파타이드 농도는 투여 기간 중 정상 상태 노출까지 용량 증가 기간 중 증가하였으나, 각 티제파타이드 군에서 오심, 구토 및 설사의 발생률은 대체로 감소하였음 모든 투여군에서 정상 상태 티제파타이드 노출에 도달하였을 때(>24주), 이러한 TEAEs의 발생률은 모든 티제파타이드 투여군에서 낮았으며, 투여 기간 종료시까지 낮은 상태를 유지하였음
- 약동학/약력학 : 각 투여군에서 관찰된 티제파타이드 농도는 용량 증가 기간 중 정상 상태 노출까지 증가하였음. 정상 상태 시험주에 농도는(제 24주 및 이후) 5-, 10-, 및 15-mg 군 간에 노출 범위에서 구분되는 중앙값 및 적절한 분리를 나타내었음. 티제파타이드 농도의 시각적 비교는 검출 가능한 ADA 발현 여부와 관련된 명백한 양상을 나타내지 않았음. 티제파타이드는 5mg에서 15mg QW 용량 범위에서 HbA1c 및 체중에 대한 명백한 노출-반응 관계를 나타내었음. 티제파타이드 투여 환자들은 위약군에 비해 오심, 구토 및 설사를 보고한 환자 비율이 더 높았음. 티제파타이드 농도는 투여 기간 중 정상 상태 노출까지 용량 증가 기간 중 증가하였으나, 각 티제파타이드 군에서 오심, 구토 및 설사의 발생률은 대체로 감소하였음. 모든 투여군에서 정상 상태 티제파타이드 노출에 도달하였을 때(>24주), 이러한 TEAEs의 발생률은 모든 티제파타이드 투여군에서 낮았으며, 투여 기간 종료시까지 낮은 상태를 유지하였음
- 면역원성 : ADA가 검출된 검체들은 ADA가 검출되지 않은 검체와 유사한 약동학을 나타내었으며, TE-ADA-양성 집단은 TE-ADA- 음성 집단과 유사한 안전성 및 유효성을 나타내었음.

### 6.5.2.2. I8F-MC-GPGL(SURPASS-2)

- 메트포르민 단독요법( $\geq 1500$  mg/일)으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.0~10.5%)에서 티제파타이드 5mg, 10mg 15 mg 주1회 40주간 피하 투여 시의 유효성 및 안전성을 세마글루티드 1 mg 주1회 투여와 비교하여 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 활성 대조 임상시험



- 인구학적 정보 : 베이스라인 인구통계학 및 임상적 특성은 치료군 전체에 걸쳐 균형을 이루었다(남성 47%, 나이 56.6세, HbA1c 8.28%, FSG 172.9mg/dL, BMI 34.2 kg/m<sup>2</sup> 체중 93.7 kg, 유병기간 8.6년 등).
- 유효성 평가 결과 : 일차 평가변수인 40주 시점에 베이스라인 대비 HbA1c 변화량에 대해 티제파타이드 10 mg 과 15 mg 은 세마글루티드 1 mg 대비 비열등성을 입증하였다. 핵심 2차 평가변수였던 40주 시점에 베이스라인 대비 HbA1c 변화량에 대해 티제파타이드 5 mg 은 세마글루티드 1 mg 대비 비열등성을 입증하였다. 티제파타이드 5mg, 10 mg 및 15 mg 은 40주 시점의 베이스라인 대비 체중의 평균 변화 및 HbA1c 변화량에 대해 세마

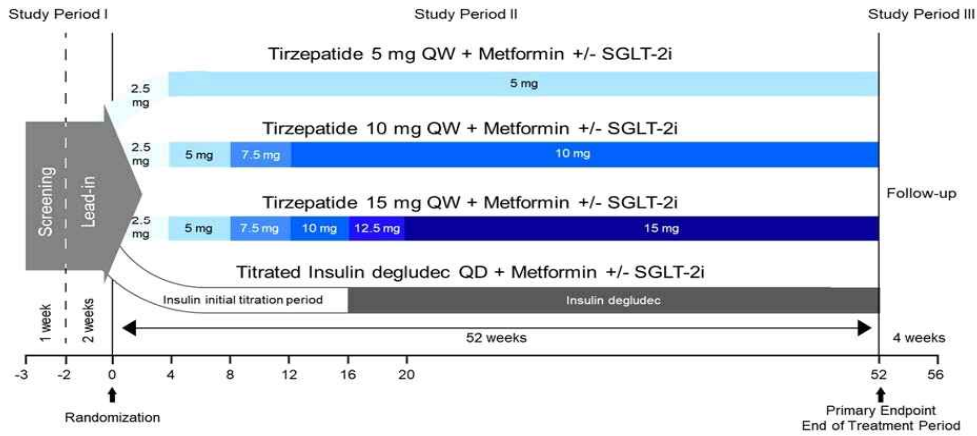
글루티드 대비 우월성을 입증하였다. 또한 터제파타이드 10, 15 mg 은 HbA1c 목표 < 7% 및 <5.7% 도달율에 대해 세마글루티드 대비 우월성을 입증하였다. 다만, 5 mg 의 HbA1c 목표 < 7% 도달률에 대해서는 유효성 관심모수에 대해서만 우월성이 입증되었고, 치료요법 관심모수에 대해서는 입증되지 않았다.

- (HbA1c) 40주 경과 시점에서, 터제파타이드 5, 10 및 15 mg 은 세마글루타이드 1 mg 과 비교했을 때 베이스라인 대비 HbA1c 변화량에 대한 세마글루티드 1mg 대비 차이 : (치료요법 관심모수)-0.15 %, -0.39%, -0.45% ; (유효성 관심모수) -0.23%, -0.51%, -0.60%]
- (체중)터제파타이드 5, 10 및 15 mg 은 세마글루타이드와 비교했을 때 베이스라인에서 40주까지 통계적으로 유의한 체중 감소를 입증하였음. 체중 감소가 모든 치료군에 대해 40주 동안 계속되었음.
- (FSG) 40주 경과 시점에서, 터제파타이드 5, 10 및 15 mg 은 세마글루타이드 1 mg 과 비교했을 때 통계적으로 유의한 베이스라인 대비 FSG 감소를 입증하였음
- (7-point SMBG) 터제파타이드 5, 10 및 15 mg 은 세마글루티드 1mg에 비해 베이스라인에서 40주 경과 시점까지 SMBG 의 전체 일일 평균, 식전 일일 평균 및 식후 일일 평균, 7-point SMBG 을 통계적으로 유의하게 감소시켰음
- (기타) 40주 경과 시점에, 모든 치료군에서 베이스라인 대비 중성지방, 총 콜레스테롤, LDL-C 및 VLDL-C 가 유의하게 감소했고 HDL-C 가 증가하였음 터제파타이드 세 가지 용량 모두에서 40주 경과 시점에 세마글루타이드 1 mg 에 비해 중성지방 및 VLDL-C 가 유의하게 감소했고 HDL-C 가 유의하게 증가하였음
- 안전성 평가 결과
  - 임상기간 중 13건의 사망이 보고되었으나(5 mg군 4명, 10 mg군 4명, 15 mg군 4명, 세마글루타이드 1 mg군 1명) 시험약과의 인과관계가 인정된 사례는 없었음. SAE 는 총 98명(5.2%) 에서 보고되었으며, 가장 흔하게 보고된 SAE 는 COVID-19 폐렴이었음. AE 로 인한 투여 중단은 127명(6.8%) 로 터제파타이드군에서 높았으며, 투여 중단을 야기한 가장 흔한 AE 는 위장관 장애(오심, 설사, 구토)였음
  - 전반적인 TEAE 발생률은 군간 유사하였으며, 환자의 5% 이상에서 발생한 가장 흔한 TEAE 는 오심, 설사, 구토, 식욕감소, 변비, 복통을 포함한 위장관 장애(43.0%) 였고, 감염 및 기생충감염(17.8%), 대사 및 영양계 장애 15.0%) 순서였음. TEAE 는 대부분 경증 및 중등도였고, 중증 비율은 모든 투여군에서 높지 않았음
- 약동학/약력학 : 각 투여군에서 관찰된 터제파타이드 농도는 용량 증가 기간 중 정상 상태 노출까지 증가하였음. 정상 상태 시험주에 농도는(제 24주 및 이후) 5-, 10-, 및 15-mg 군 간에 노출 범위에서 구분되는 중앙값 및 적절한 분리를 나타내었음. 터제파타이드 농도의 시각적 비교는 검출 가능한 ADA 발현 여부와 관련된 명백한 양상을 나타내지 않았음. 터제파타이드는 5mg에서 15mg QW 용량 범위에서 HbA1c 및 체중에 대한 명백한 노출-반응 관계를 나타내었음. 터제파타이드 투여군과 세마글루타이드 투여군 간에 오심, 구토 및 설사를 보고한 환자 비율은 유사하였음. 터제파타이드 농도는 투여 기간 중 정상 상태 노출까지 용량 증가 기간 중 증가하였으나, 각 터제파타이드 군에서 오심, 구토 및 설사의 발생률은 감소하였음. 모든 투여군에서 정상 상태 터제파타이드 노출에 도달하였을 때(>24주), 이러한 TEAEs의 발생률은 모든 터제파타이드 투여군에서 낮았으며(환자의 <4%), 투여 기간 종료시까지 낮은 상태를 유지하였음.
- 면역원성 : ADA 양성집단과 ADA 음성집단간 유사한 약동학은 나타내었으며, HbA1c 와 ADA 상태와의 명백한 경향성은 없었으며, 높은 ADA 역가를 나타낸 환자에서 HbA1c 에 근거한 유효성 감소는 관찰되지 않았음. 과민반응 및 주사부위 반응(TEAE)는 총 67명에서 발생하였고, 이 중 49명이 ADA 양성이었음 주사부위 반응 또는 과민반응으로 인해 투여를 중단한 4명이 환자는 모두 ADA 양성이었음. HbA1c 감소의 시각적 비교 결과 TE-ADA 상태와 관련된 명백한 경향성은 없었음. 높은 ADA 역가( $\geq 1:5120$ )를 나타낸 20명에서 유효성 (HbA1c 감소에 근거)의 감소는 관찰되지 않았음



### 6.5.2.3. I8F-MC-GPGH(SURPASS-3)

- 메트포르민 단독( $\geq 1500$  mg/일) 또는 메트포르민( $\geq 1500$  mg/일)과 SGLT2 저해제 병용요법으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.0~10.5%)에서 터제파타이드 5mg, 10mg 15 mg 주1회 52주간 피하 투여 시의 유효성 및 안전성을 인슐린 데글루텍 적정 투여와 비교 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 활성 대조 임상시험
  - \* 인슐린 데글루텍은 전체 시험 기간 동안 FSG <90 mg/dL (<5 mmol/L)를 달성하도록 TTT 알고리즘에 따라 적정함 52주의 일일 평균 인슐린 용량은 48.8U(0.5U/kg/day) 였음



- 인구학적 정보 : 베이스라인 인구통계학 및 임상적 특성은 치료군 전체에 걸쳐 균형을 이루었다(남성 55.8%, 나이 57.4세, HbA1c 8.17%, FSG 169.3mg/dL, BMI 33.5 kg/m<sup>2</sup> 체중 94.3kg, 유병기간 8.4년 SGLT2i 병용율 31.9%, 메트포르민 용량 2054.1mg 등)
- 유효성 평가 결과 : 일차 평가변수인 52주 시점에 베이스라인 대비 HbA1c 변화량에 대해 터제파타이드 10 mg 과 15 mg 은 인슐린데글루텍 대비 비열등성을 입증하였다. 핵심 2차 평가변수였던 52주 시점에 베이스라인 대비 HbA1c 변화량에 대해 터제파타이드 5 mg 은 인슐린데글루텍 대비 비열등성을 입증하였다. 터제파타이드 5mg, 10 mg 및 15 mg 은 52주 시점의 베이스라인 대비 체중의 평균 변화 및 HbA1c 변화량에 대해 인슐린데글루텍 대비 우월성을 입증하였다. 또한 터제파타이드 5, 10, 15 mg 은 HbA1c 목표 < 7% 도달율에 대해 인슐린데글루텍 대비 우월성을 입증하였다.
- (HbA1c) 터제파타이드 5, 10 및 15 mg 은 인슐린 데글루텍과 비교했을 때 베이스라인에서 52주까지 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 입증하였음[인슐린 데글루텍 대비 차이 : (치료요법 관심모수)-0.60 %, -0.76%, -0.89% ; (유효성 관심모수) -0.59%, -0.86%, -1.04%].인슐린 데글루텍에 비해 세 가지 터제파타이드 용량 모두 다음의 HbA1c 목표 값(<7.0%, ≤6.5%, <5.7%)을 달성한 환자 비율이 유의하게 더 높았음 세 가지 터제파타이드 용량 군 모두 제4주부터 인슐린 데글루텍에 비해 베이스라인 대비 HbA1c 의 평균 감소가 유의하게 더 컸으며. 약 24주 부근에서 베이스라인 대비 거의 최대 감소에 도달하여 52주까지 유지
- (체중) 터제파타이드 5, 10 및 15 mg 은 베이스라인에서 52주까지 유의한 체중 감소를 보였으나, 인슐린 데글루텍군의 환자는 평균 체중의 증가를 보였음
- (FSG) 인슐린 데글루텍에서 터제파타이드 5 mg 에 비해 유의하게 더 큰 FSG 평균 감소가 있었으며 터제파타이드 10 및 15 mg 은 인슐린 데글루텍과 비교했을 때 유사한 FSG 평균 감소를 보였음
- (7-point SMBG) 52 주 시점에 터제파타이드는 인슐린데글루텍과 비교하여 SMBG 의 전반적인 일일 평균 및 2 시간 시험의 일일 평균을 유의하게 감소시켰다. 10mg 및 15 mg 은 식전 일일 평균도 유의하게 감소시켰음. 7-point 중 점심식후, 저녁식전, 저녁식후 및 취침 시 전용량에서 SMBG 가 감소하였음. 10 mg 및 15 mg 옛 아

침 식후 및 점심식전에서도 인슐린 데글루텍 대비 유의한 SMBG 감소가 나타옴

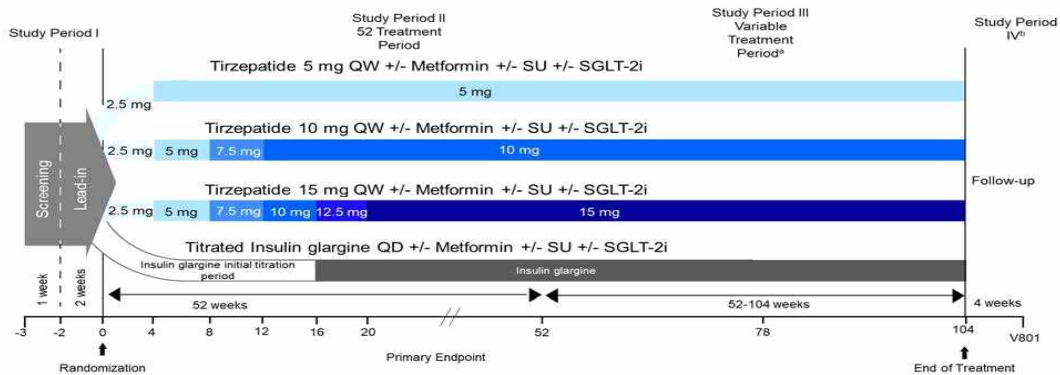
- (기타) 52주 경과 시점에, 모든 터제파타이드군에서 베이스라인 대비 중성지방, 총 콜레스테롤, LDL-C 및 VLDL-C 가 유의하게 감소했고 HDL-C 가 증가하였옴 터제파타이드 10 및 15 mg 은 인슐린 데글루텍에 비해 중성지방 및 VLDL-C 를 유의하게 감소시켰옴 세 가지 터제파타이드 용량 모두가 52주 경과 시점에 인슐린 데글루텍에 비해 HDL-C 를 유의하게 증가시켰옴. 어떤 터제파타이드군과 인슐린 데글루텍군 사이에서도 LDL-C 및 중성지방에서 차이는 없었옴
- 안전성 평가 결과
  - 임상기간 중 5건의 사망이 보고되었으나(5 mg군 1명, 10 mg군 2명, 15 mg군 1명, 인슐린 데글루텍군 1명) 시험약과의 인과관계가 인정된 사례는 없었옴. SAE 는 총 97명에서 보고되었으며, 투여군간 발생률은 유사하였옴, 가장 흔하게 보고된 SAE 는 감염 및 기생충 감염이었옴. 터제파타이드 5 mg(5명, 14%) 및 10 mg(6명, 17%)에서 위장관 장애 SAE가 보고되었으나, 15 mg 및 인슐린데글루텍에서는 보고되지 않았옴, 최소 1개 이상의 투여군에서 2명 이상의 환자의해 보고된 SAE 는 폐렴, 급성심근경색, 일과성 허혈발작 및 비심장성 흉통이었옴.
  - TEAEs는 터제파타이드 용량군들에서(61.2% ~ 73.3%) 인슐린 디글루텍 군에 비해(53.6%) 더 높았옴. 터제파타이드 투여 환자들에서 가장 흔한 ( $\geq 5\%$ ) TEAEs는 오심 및 설사를 포함하여 GI와 관련이 있었던 반면, 인슐린 디글루텍-투여 환자들에서 가장 흔한 TEAE는 표에 제시된 바와 같이 비인두염 및 고혈압이었다. 터제파타이드군(감염이 가장 COVID-19 폐렴이었옴. AE 로 인한 투여 중단은 127명(6.8%) 로 터제파타이드군에서 높았옴, 투여 중단을 야기한 가장 흔한 AE 는 위장관 장애(오심, 설사, 구토)였옴
  - 전반적인 TEAE 발생률은 군간 유사하였옴, 환자의 5% 이상에서 발생한 가장 흔한 TEAE 는 오심, 설사, 구토, 식욕감소, 변비, 복통을 포함한 위장관 장애(43.0%) 였고, 감염 및 기생충감염(17.8%), 대사 및 영양계 장애 15.0%) 순서였옴. TEAE 는 대부분 경증 및 중등도였옴
- 약동학/약력학 : 각 투여군에서 관찰된 터제파타이드 농도는 용량 증가 기간 중 정상 상태 노출까지 증가하였옴. 정상 상태 주에서(제 24주 및 그 이후) 농도는 중앙값 수치가 뚜렷한 차이를 나타내었고, 5-, 10-, 및 15-mg 군 간에 노출 범위의 적절한 분리를 나타내었옴. 터제파타이드 농도에 대한 시각적 비교 결과 항-약물 항체(ADA) 검출을 나타낸 환자와 나타내지 않은 환자와 관련하여 뚜렷한 패턴은 확인되지 않았옴. 터제파타이드는 주 1회 5-15mg의 용량 범위에서 HbA1c 및 체중에 대해 명백한 노출-반응 관계를 나타내었옴.터제파타이드 투여 환자들에서 인슐린 데글루텍 군에 비해 오심, 구토 및 설사를 보고한 비율이 더 높았옴. 터제파타이드 농도는 용량 증가 기간 중 정상 상태 노출까지 증가한 반면, 각 터제파타이드 군 내에서 오심, 구토 및 설사의 발생률은 용량 증가 기간 중 감소하였옴. 모든 투여군에서 정상 상태 터제파타이드 노출(>24 주)을 나타내었을 때, 이러한 TEAEs의 발생률은 모든 터제파타이드 투여군에서 낮았옴(환자의 <6%), 투여 기간 종료시까지 낮은 수준을 유지하였옴.
- 면역원성 : ADA 양성 집단과 ADA 음성 집단간 유사한 약동학은 나타내었옴, HbA1c 와 ADA 상태와의 명백한 경향성은 없었옴, 높은 ADA 역가를 나타낸 환자에서 HbA1c 에 근거한 유효성 감소는 관찰되지 않았옴. 과민반응 및 주사부위 반응(TEAE)는 총 44명에서 발생하였고, 이 중 24명이 ADA 양성이었옴 중증 또는 중대한 과민반응 또는 주사부위 반응 없었옴, 시험약 투여 중단으로 이어진 것으로 없었옴.

#### 6.5.2.4. I8F-MC-GPGM(SURPASS-4)

- 경구 혈당강하제 1개~3개(메트포르민( $\geq 1500$  mg/일) +/- SGLT2 저해제 +/- SU )로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.0~10.5%)에서 터제파타이드 5mg, 10mg 15 mg 주1회 52주간(104주까지 연장) 피하 투여

시의 유효성 및 안전성을 인슐린글라진적정 투여와 비교 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 활성 대조 임상시험

\* 인슐린 글라진 용량은 TTT 알고리즘에 따라 FBG<100 mg/dL (<5.6 mmol/L)을 목표로 적정되었음 , 52주 시점의 인슐린 글라진 평균 용량은 43.5U 이었음



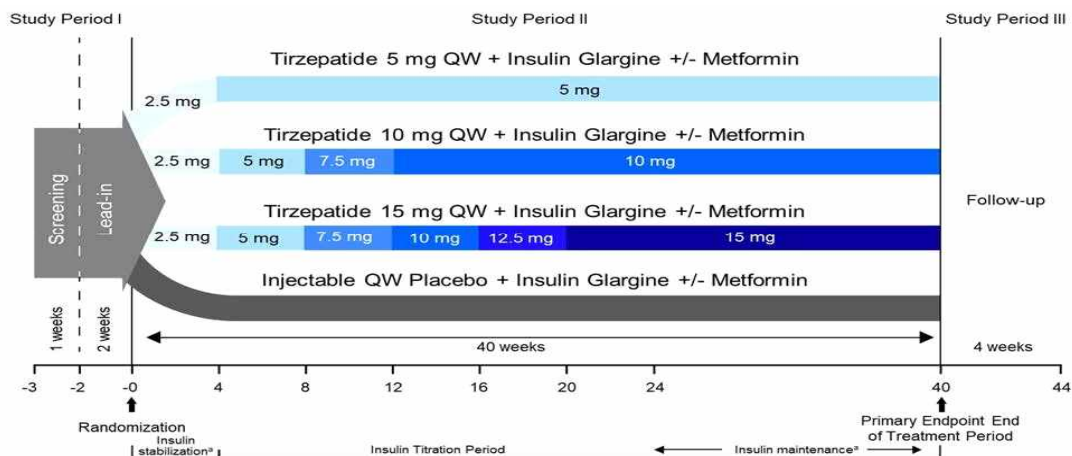
- 인구학적 정보 : 베이스라인 인구통계학 및 임상적 특성은 치료군 전체에 걸쳐 균형을 이루었다(남성 62.5%, 나이 63.6세, HbA1c 8.52%, FSG 171.17mg/dL, BMI 32.6 kg/m<sup>2</sup> 체중 90.26 kg, 유병기간 11.78년, 메트포르민 투여비율 94.9%, SU 사용비율 54.4%, SGLT2i 사용비율 25.1%, CV 병력 86.8%, CKD 비율 17%등)
- 유효성 평가 결과 : 일차 평가변수인 52주 시점에 베이스라인 대비 HbA1c 변화량에 대해 터제파타이드 10 mg 과 15 mg 은 인슐린글라진 대비 비열등성을 입증하였다. 핵심 2차 평가변수였던 52주 시점에 베이스라인 대비 HbA1c 변화량에 대해 터제파타이드 5 mg 은 인슐린글라진대비 비열등성을 입증하였다. 터제파타이드 5mg, 10 mg 및 15 mg 은 52주 시점의 베이스라인 대비 체중의 평균 변화 및 HbA1c 변화량에 대해 인슐린글라진 대비 우월성을 입증하였다. 또한 터제파타이드 5, 10, 15 mg 은 HbA1c 목표 < 7% 도달율에 대해 인슐린글라진 대비 우월성을 입증하였다.
  - (HbA1c) 터제파타이드 5, 10 및 15 mg 은 인슐린 글라진과 비교했을 때 베이스라인에서 52주까지 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 입증하였음[인슐린 글라진 대비 차이 : (치료요법 관심모수)-0.72 %, -0.91%, -1.02% ; (유효성 관심모수) -0.80%, -0.99%, -1.14%].인슐린 글라진에 비해 터제파타이드의 3가지 용량 모두에서 다음의 HbA1c 목표값(<7%, ≤6.7%, <5.7%)을 달성했던 환자 비율이 유의하게 더 높았음 세 가지 터제파타이드 용량군 모두 제4주부터 인슐린 글라진에 비해 베이스라인 대비 HbA1c 감소가 유의하게 더 컸고, 24주 부근에서 베이스라인 대비 거의 최대 감소에 도달하여 52주까지 유지
  - (체중) 터제파타이드 5, 10 및 15 mg 은 베이스라인에서 52주까지 유의한 체중 감소를 보였음. 반대로, 인슐린 글라진군은 평균 체중 증가를 보였음.
  - (FSG) 터제파타이드 5 및 10 mg 은 인슐린 글라진과 비교했을 때 유사한 FSG 평균 감소를 보인 반면, 터제파타이드 15 mg 은 평균 인슐린 글라진에 비해 평균 감소가 유의하게 더 컸음
  - (7-point SMBG) 52주 시점에 인슐린글라진 대비 SMBG 의 전반적인 일일 평균, 식전 일일 평균 및 식후 2시간 시점의 일일 평균을 모두 유의하게 감소시켰으며, 7-point 에서의 SMBG를 모두 유의하게 감소시켰음.
  - (기타) 52주 경과 시점에, 터제파타이드 세 가지 용량 모두 중성지방, 총 콜레스테롤, LDL-C 및 VLDL-C 를 유의하게 감소시켰고 베이스라인 및 인슐린 글라진과 비교 둘 다에 대해 HDL-C 를 증가시켰음
- 안전성 평가 결과
  - 임상기간 중 60건의 사망이 보고되었으나(5 mg군 15명(4.6%), 10 mg군 2명(0.6%), 15 mg군 8명(2.4%), 인슐린글라진군 35명(3.5%)) 시험약과의 인과관계가 인정된 사례는 없었음. 터제파타이드군에서 이상반응으로 인해 투여 중단한 환자가 더 많았으며, 주로 위장관 장애로 인한 것으로 가장 흔한 AE 는 설사, 구토, 오심이었음. SAE

는 총 336명에서 보고되었으며, 가장 흔하게 보고된 SAE 는 심장 장애였으며 군간 유사한 수준이었음. 티제파타이드 5 mg(1.2%) 및 10 mg(1.5%)에서 위장관 장애 SAE가 보고되었으나, 15 mg군에서는 보고되지 않았고 인슐린글라진군에서 0.6% 였음. SAE 와 투여군 간 명백한 상관성은 없었음

- TEAE는 티제파타이드 용량군들에서(70.5% ~76.6%) 인슐린 글라진 군에 비해(67.9%) 더 높았음. 티제파타이드 투여 환자들에서 가장 흔한 ( $\geq 5\%$ ) TEAEs는 오심 및 설사를 포함하여 GI와 관련이 있었던 반면, 인슐린 글라진 투여 환자들에서 가장 흔한 TEAE는 감염 및 기생충감염(비인두염, COVID-19)이었음.
- 약동학/약력학 : 관찰된 티제파타이드 농도는 각 투여군에서 용량 증가 기간 중 정상 상태 노출까지 증가하였음. 정상 상태 시험주에 농도는(제 24주 및 이후) 5-, 10-, 및 15-mg 군 간에 노출 범위에서 구분되는 중앙값 및 적절한 분리를 나타내었음. 티제파타이드 농도의 시각적 비교는 검출 가능한 ADA 발현 여부와 관련된 명백한 양상을 나타내지 않았음. 제 52주에 티제파타이드는 5mg에서 15mg QW 용량 범위에서 HbA1c 및 체중에 대한 명백한 노출-반응 관계를 나타내었음. 티제파타이드 투여 환자들은 인슐린 글라진 군에 비해 오심, 구토 및 설사를 보고한 환자 비율이 더 높았음. 티제파타이드 농도는 투여 기간 중 정상 상태 노출까지 용량 증가 기간 중 증가하였으나, 각 티제파타이드 군에서 오심, 구토 및 설사의 발생률은 용량 증가 기간 중 대체로 감소하였음. 모든 투여군에서 정상 상태 티제파타이드 노출에 도달하였을 때(>24주), 이러한 TEAEs의 발생률은 모든 티제파타이드 투여군에서 낮았으며(환자의 <9%), 52주까지 <3%로 감소하였으며, 투여 기간 종료시까지 낮은 상태를 유지하였음
- 면역원성 : ADA 양성집단과 ADA 음성집단간 유사한 약동학은 나타내었으며, HbA1c 와 ADA 상태와의 명백한 경향성은 없었으며, 높은 ADA 역가를 나타낸 환자에서 HbA1c 에 근거한 유효성 감소는 관찰되지 않았음. 과민반응 및 주사부위 반응(TEAE)는 총 47명에서 발생하였고, 이 중 23명이 ADA 양성이었음. 중증 또는 중대한 과민반응 또는 주사부위 반응은 없었으며, 시험약 투여 중단으로 이어진 것으로 없었음.

### 6.5.2.5. I8F-MC-GPGI(SURPASS-5)

- 인슐린글라진 또는 인슐린글라진과 메트포르민( $\geq 1500$  mg/일) 병용투여로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자(HbA1c 7.0~10.5%)에서 티제파타이드 5mg, 10mg 15 mg 주1회 40주간 피하 투여 시의 유효성 및 안전성을 위약군과 비교 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 활성 대조 임상시험
- \* TTT 알고리즘에 따라 인슐린 글라진 용량을 FBG<100 mg/dL (<5.6 mmol/L)가 되도록 적정함. 40주 시점의 인슐린글라진 용량 : 5 mg: 37.6 U (0.43 IU/kg/day) ; 10 mg: 35.7 U (0.43 IU/kg/day); 15 mg: 29.4 U (0.36 IU/kg/day); 위약: 58.8 U (0.62 IU/kg/day)



- 인구학적 정보 : 베이스라인 시점의 인구통계학 및 임상적 특성은 치료군 전체에 걸쳐 균형적이었다(남성 55.6%,

연령 60.6세, HbA1c 8.31%, FSG 162.4 mg/dL, BMI 33.4 kg/m<sup>2</sup>, 체중 95.2 kg, 제2형 당뇨병 유병기간 13.3년, 메트포르민 병용투여율 82.9%, 메트포르민 투여용량 2047.8 mg 등)

- 유효성 평가 결과 : 터제파타이드 5, 10, 15 mg 은 치료요법 관심모수 및 유효성 관심모수 모두 일차 목적 및 핵심 이차 목적 모두에 대해 위약 대비 우월성을 입증하였다.
  - (HbA1c) 터제파타이드 5, 10 및 15 mg 은 위약과 비교했을 때 베이스라인에서 40주까지 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 입증하였음(위약 대비 차이 (치료요법 관심모수) -1.24% -1.53%, -1.47% ; (유효성 관심모수) -1.30% , -1.66% -1.65%). 위약과 비교했을 때, 세 가지 터제파타이드 용량 모두 다음의 HbA1c 목표 값(<7%, ≤6.7%, <5.7%)을 달성한 환자 비율이 유의하게 더 높았음 모든 터제파타이드 용량에 의한 HbA1c 최대 감소는 24주 부근에서 도달하여 40주까지 유지되었음
  - (체중) 터제파타이드 5, 10 및 15 mg 은 위약과 비교했을 때 베이스라인에서 40주까지 통계적으로 유의한 체중 감소를 입증하였으나, 위약군은 베이스라인 대비 평균 체중 증가를 보였음.
  - (FSG) 터제파타이드 5, 10 및 15 mg 은 위약에 비해 베이스라인에서 40주 경과 시점까지 통계적으로 유의한 FSG 평균 감소를 보였음 인슐린 글라진은 전체 시험 기간 동안 FSG <100 mg/dL (5.6 mmol/L)를 달성하도록 적정되었음. 제40주에, 모든 터제파타이드 용량군에서 위약군에 비해 FSG 목표 <100 mg/dL (5.6 mmol/L)를 달성한 환자 비율이 유의하게 더 높았음 (5mg, 54.8% ; 10mg, 61.1% ; 15mg, 64.1% ; Pla., 29.1%)
  - (7-point SMBG) 터제파타이드 5, 10 및 15 mg 은 위약에 비해 베이스라인에서 40주 경과 시점까지 통계적으로 유의한 SMBG의 일일 평균, 식전 일일 평균 및 식후 일일평균을 유의하게 감소시켰으며, 7-point 시점 모두에서 SMBG 를 유의하게 감소시켰음
  - (기타) 베이스라인에서, 일일 평균 인슐린 글라진 용량은 터제파타이드군과 위약군에 걸쳐 유사했음. 터제파타이드 세 가지 용량 모두 위약에 비해 일일 인슐린 글라진 용량의 유의한 감소를 보였음. 0주 경과 시점에, 모든 터제파타이드군에서 베이스라인 대비 중성지방, 총 콜레스테롤, LDL-C 및 VLDL-C 가 유의하게 감소했다. 베이스라인과 비교했을 때 어떤 치료군에서도 HDL-C 에 대한 유의한 차이는 관찰되지 않음. 터제파타이드 세 가지 용량 모두 위약에 비해 40주 경과 시점에서 중성지방과 총 콜레스테롤, LDL-C 및 VLDL-C 를 유의하게 감소시켰음. 세 가지 터제파타이드군 중 어느 군에서도 위약과 비교했을 때 HDL-C 에 대한 유의한 차이는 관찰되지 않았음
- 안전성 평가 결과
  - 임상기간 중 사망은 보고되지 않았음. 터제파타이드군에서 이상반응으로 인해 투여 중단한 환자가 더 많았으며, 주로 위장관 장애로 인한 것으로 가장 흔한 AE 는 오심, 구토, 식욕감소 및 위장관 감염이었음. SAE 는 총 41 명에서 56건이 보고되었으며, SOC 에 대해 군간 불균형은 없었음.
  - TEAE는 터제파타이드 용량군들에서(68.1~78.3%)에서 위약군(67.5%)에 비해 높거나 유사했음. 터제파타이드 투여 환자들에서 가장 흔한 (≥5%) TEAEs는 설사, 오심, 구토 소화불량, 변비가 가장 흔하였고, 식욕감소, 및 비인두염은 모든 터제파타이드군에서 가장 흔한 비 GI 관련 TEAE 였음. 위약군에서 가장 흔한 TEAE 는 비인두염, 고혈당, 설사였음.
- 약동학/약력학 : 각 투여군에서 관찰된 터제파타이드 농도는 용량 증가 기간 중 정상 상태 노출까지 증가하였고 정상 상태 시험주에 농도는(제 24주 및 이후) 5-, 10-, 및 15-mg 군 간에 노출 범위에서 구분되는 중앙값 및 적절한 분리를 나타내었음. 터제파타이드 농도의 시각적 비교는 검출 가능한 ADA 발현 여부와 관련된 명백한 양상을 나타내지 않았음. 터제파타이드는 5mg에서 15mg QW 용량 범위에서 HbA1c 및 체중 감소에 대한 명백한 노출-반응 관계를 나타내었으며, 터제파타이드 투여 환자들은 위약군에 비해 오심, 구토 및 설사를 보고한 환자 비율이 더 높았음 터제파타이드 농도는 투여 기간 중 정상 상태 노출까지 용량 증가 기간 중 증가하였으나, 각

터제파타이드 군에서 오심, 구토 및 설사의 발생률은 대체로 감소하였음. 모든 투여군에서 정상 상태 터제파타이드 노출에 도달하였을 때(>24주), 이러한 TEAEs의 발생률은 모든 터제파타이드 투여군 환자의 <5%였으며, 투여 기간 종료시까지 낮은 상태를 유지하였음

- 면역원성 : ADA 양성집단과 ADA 음성집단간 유사한 약동학은 나타내었으며, HbA1c 와 ADA 상태와의 명백한 경향성은 없었음. 과민반응 및 주사부위 반응(TEAE)는 총 25명에서 발생하였고, 이 중 23명이 ADA 양성이었음 중증 또는 중대한 과민반응 또는 주사부위 반응은 없었으며, 시험약 투여 중단으로 이어진 것으로 없었음.

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

- 해당사항 없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

#### 6.5.2.5. I8F-JE-GPGO

- 일본인 제2형 당뇨병 환자들에서 둘라글루타이드 0.75mg과 비교한 터제파타이드 단독 요법의 제 3상 시험

#### 6.5.2.5. I8F-JE-GPGP

- 일본인 제2형 당뇨병환자를 대상으로 터제파타이드를 52주간 SU, biguanides, TZD, α-GI, glinides 또는 SGLT-2 와 병용 시 안전성 및 내약성 평가를 일차 목적으로 하는 무작위 배정, non-comparator 임상 3상

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

- 하위집단 결과 비교
  - 1차 유효성 평가변수에 대해 성별, 연령(65세 이상, 미만), 인종, 민족, 지역(미국, 미국외), 베이스라인 HbA1c(8.5% 미만, 초과), eGFR(60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 미만 및 이상) 베이스라인 BMI(30미만, 30이상 35 미만, 35 kg/m<sup>2</sup> 초과) 당뇨유병기간 (5년 이하, 5년 초과 10년 이하, 10년 초과) 에 대해 유의한 하위군별 치료 상호작용은 확인되지 않았다.
- 안전성 통합 분석
  - 2상 및 3상에서 총 9건에서 5415명의 환자가 터제파타이드를 투여받았다(4833.1 환자-년(patient-years) )동안 제 총 2375명의 환자가 제2상과 3상 시험에서 적어도 52주 동안 터제파타이드를 투여받았고, 535명은 적어도 78 주 동안 치료를 받았다.
  - 3상 시험 7개에서 터제파타이드는 총 5119명에게 투여되었다. 전체 3상 시험에서 전체적으로, 모든 환자의 93.7%가 시험을 완료하였고 모든 환자의 86.7%가 시험 치료를 완료하였다. 터제파타이드 용량군에 걸쳐 전반적인 시험 중단 비율은 유사했지만, 높은 터제파타이드 용량군일수록 시험 치료 중단 비율이 점진적으로 증가하였다. 3상시험에서 이상반응으로 인해 터제파타이드를 중단한 환자 비율은 터제파타이드 고용량군에서 더 증가하였다: 터제파타이드 5mg 7.11% 10 mg, 8.52% 15 mg 9.85%
  - 3상에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE 는 위장관 장애였으며, 용량 의존적이었 : 5 mg, 38.04%; 10 mg, 43.83%; 15 mg, 48.78%, 기타 빈번하게 보고된 TEAE(SOC) 는 감염 및 기생충감염 (5 mg, 25.28%; 10 mg, 23.03%; 15 mg, 23.37%), 대사 및 영양장애(5 mg, 13.87%; 10 mg, 15.86%; 15 mg, 16.96%)였다.
  - TEAE(PT) 는 위약 대조 시험의 결과와 유사하였고(오심, 설사, 식욕감소, 구토, 소화불량, 변비, 비인두염, 리파아제 증가), 용량 증가와 함께 빈도가 증가한 TEAE 는 오심, 식욕감소, 구토였다. 그 외 TEAE 발생률과 용량 간 상관성이 관찰된 TEAE는 임상검사(5 mg, 10.64%; 10 mg, 11.93%; 15 mg, 13.58%, 주로 리파아제 증가, 체

증감소), 전신 장애 및 투여 부위 병태 (5 mg, 8.29%; 10 mg, 9.81%; 15 mg, 13.00%; 주로 무력증, 피로, 주사 부위 반응), 신경계 장애(5 mg, 8.58%; 10 mg, 10.34%; 15 mg, 11.19%, 주로 어지러움)이 있었으며, 추가로, 복부통증, 트림, 위식도 역류질환에서도 발생률과 용량간 상관성이 관찰되었다. TEAE 의 중증도는 대부분 경증(54.1%), 중등증(35.2%)이었으며 용량군간 유사하였다.

- 저혈당증 : 3상 시험에서 중증저혈당증 발생률은 낮았다 : 10명/5119명(0.20%), 12 에피소드. 배경요법 하위분석 결과 인슐린 글라진 또는 설포닐우레아와 병용할 때 발생률이 특히 높았다(단독투여 시 0%, SU 제외 경구용 혈당강하제 병용 시 0.85~2.68%, 인슐린글라진 병용 시 14.17~19.33%, SU 병용 시 6.10~13.76%)
- 위장관 장애 : 위장관 사건은 티제파타이드에서 보고된 가장 흔한 TEAE였으며, 중증도가 대부분 경증 또는 중등증이었고, 3가지 티제파타이드 용량군에 걸쳐 3%~7%의 환자에서 치료의 영구 중단을 초래하였다. 2상 보다 저용량(2.5 mg 티제파타이드)으로 개시하여 4주마다 2.5 mg씩 용량을 증량한 제3상 시험에서 제2상 시험(GPGB)에 비해 GI 내약성이 개선되었음. 오심, 구토 및 설사 발생률은 용량 증량기간 중 발생률이 높았고, 각 유지용량에 대해 항정상태 도달 후 발생률이 감소하였다.
- 신장 안전성 : 7개의 3상에서 급성신부전 및 만성신부전은 43명(0.84%) 및 32명(0.63%) 발생하였다. [GPGM] 시험에서 티제파타이드의 신장 안전성은 신장에 환자에서 인슐린 글라진과 유사하였다.
- 췌장 안전성 : 총 61명(1.13%)의 티제파타이드 투여 환자에서 64건의 췌장염 의심 사건이 있었으며, 판정된 급성 췌장염은 13명(0.24%)의 환자에서 14건이었다. 만성 췌장염 또는 알 수 없음(unknown)으로 판정된 사례는 없었으며, 용량군간 판정된 급성췌장염 사건 발생률간 불균형은 없었고, 중증도는 모두 경증 또는 중등증이였다. p-아밀라제, 리파아제는 베이스라인에서 정상수준이었고( $\leq 1 \times \text{ULN}$ ) 티제파타이드 투여 후 유의하게 증가한 환자 비율이 티제파타이드군에서 더 높았으나, 용량간 불균형은 없었으며, 췌장 효소 증가가 췌장염으로 판정된 사례는 없었다.

\* 판정된 사건의 치료후 노출-보정 발생률(100환자-년당 환자수) : 티제파타이드 0.23명, 대조군 0.14명

- 갑상선 안전성 : 전체 임상에서 갑상선 악성종양, MTC, C-세포 과형성증은 보고되지 않았다. 치료 후 칼시토닌  $\geq 50\%$  증가 및 절대치  $\geq 35 \text{ ng/L}$ 를 동시에 만족한 환자 16명으로 흡연력, PPI 병용 등을 동반하고 있었고, 안전성 추적 관찰 기간 중 혈중 칼시토닌 감소가 확인되었다. 16 명 중 4명에 대해 갑상선 초음파 검사가 수행되었고, 1명에서 양성 결절이 보고되었다.
- 심혈관계 안전성(메타분석) : MACE-4(CV 사망 또는 원인불명 사망/심근경색/뇌졸중/불안정협심증)의 구성 요소 중 적어도 1개를 경험한 환자를 대상으로 한 중간 분석(116명 대상, 티제파타이드 60명/4410명,, 통합대조군 56명/2169명) 및 완결 분석(142명 대상, 티제파타이드 72명 통합대조군 70명)에서 추정 위험비는 각각 0.81(97.85 % CI, 0.52, 1.26) 및 0.80(95% CI, 0.57, 1.11) 로 CV 이상반응 위험 증가와 연관성이 확인되지 않았다. 또한 복합 평가변수인 MACE-4의 개별 요소들은 1차 분석과도 일치하였으며 이들 요소는 과도한 CV 위험과 연관성이 보이지 않았다. 위약 대조 시험에서 베이스라인 대비 평균 맥박수는 투여기간 내내 위약군 보다 높았으며(최대 변화값 3.3 ~ 5.2 bpm) 3상에서 평균 맥박수는 증량기간 내내 증가하여 용량의존적으로 보였고 정상상태 도달 시 평균 최대 4.3~5.7 bpm 높았으나 맥박수 증가는 시간이 경과함에 따라 감소하는 경향을 보였다. 혈압과 관련하여 위약대조 시험에서 위약군 대비 SBP(-6.5~-9.2 mmHg vs -2.9mmHg), DBP가 감소하였으나(-3.6~-4.1 mmHg vs -2.1mmHg), SBP 는 안전성 추적관찰 시 회복 경향을 보였다. 3상 통합분석 결과 베이스라인 대비 DBP 및 SBP를 감소시켰다(SBP : -5.5~-7.8 mmHg ; DBP : -2.3~-2.9 mmHg) 세마글루티드 1 mg 대비 SBP(-4 mmHg)는 더 감소했고, DBP 는 유사하였다. 심전도 모니터링 결과 PR 간격에 대해 위약군과



터제파타이드 군에서 약간의 차이가 있었으나(2.7~4.5 msec) 임상적으로 유의한 차이는 아니었으며, 3상 전반에서 용량간 차이는 없었다. ECG QT 연장 AE 는 2명에서 보고되었고(5mg, 15 mg 각 1명), 5명(5mg 2명, 10mg 1명, 15 mg 2명)에서 심실빈맥이 보고되었는데 15 mg 1건을 제외하고 SAE 는 아니었으며, SAE 1건은 회복되었다. 염전성 심실빈맥(torsades de pointes) 증례는 보고되지 않았으며, 부정맥과 심장 전도장애 이상반응의 경우, 터제파타이드군과 위약군 간에 (AS1) 또는 터제파타이드 용량군들 간에 (AS2), 주목할 만한 차이는 발견되지 않았다.

- 과민반응 : 임상시험에서 아나필락시스는 보고되지 않았으며, 3상 전체에서의 과민반응 발생율은 용량군간 유사하였다.
- 주사부위 반응 : 3상에서 투여 후-발현 주사 부위 반응을 보고한 환자 및 사건 발생 비율은 터제파타이드 고용량군에서 증가하였다. 터제파타이드 투여환자에서 보고된 반응 중 다수는 경증 또는 중등증이었고 첫 주사 부위 반응의 발현은 터제파타이드 10 mg 또는 15 mg 유지용량에 도달하기 전에 관찰되었다. 주사 부위 반응 중 다수는 터제파타이드 주사 후 6시간이 경과한 시점부터 발생하였고(78.35%) 최대 14일까지 보고되었으며 가장 흔한 증상은 홍반과 가려움증이였다 중증 및 심각한 AE 는 없었으며, 주사 부위 반응으로 인해 임상시험약을 중단한 터제파타이드군 환자는 4명 (0.08%)이었고, 임상시험약 투여와 관련이 있었다.
- 면역원성 : TE ADA 발생률은 터제파타이드군에서 51.1%이고 고용량에서 더 많이 발생하였으나, 군간 차이는 크지 않았다. 이전 GLP-1RA 노출이 있었던 환자에서의 TE ADA+ , 교차반응 항체, 중화항체, 최대 역가 분포 (중앙값 1:160)는 전체 집단과 유사하였다. 과민반응, 주사부위 반응은 TE ADA+ 환자에서 수치상으로 더 많이 발생하였음대다수 투여 16주에 처음 발생하고, 대부분 ADA 상태 또는 역가와 상관성이 없이 해소되었다.
- 당뇨병성 망막병증 제3상 시험 전반에 걸쳐, 안저검사 상 악화 소견이 관찰된 환자는 터제파타이드군 중 18명 (0.35%), 대조군 중 5명 (0.22%)이었으나, 안과 장애(Eye Disorders) SOC에 속하는 SAE는 보고되지 않았다. 제3상 시험에서 잠재적인 당뇨병성 망막병증 합병증을 TEAE로 적어도 1회 이상 경험한 환자는 터제파타이드군의 37명 (0.7%)과 대조군의 22명 (1.0%)이었으며, 중대한 또는 중증 이상반응은 총 4명(5mg 3명(망막 정맥 폐쇄 2명, 망막 박리 1명), 10 mg (망막 박리 1명) ) 발생하였다.
- 간담도 안전성 : 간담즙 AE를 보고한 환자의 비율은 터제파타이드군과 위약군에서 비슷하였다 (각각 1.7%와 1.3%) (AS1). 제3상 시험 전체적으로 간담즙 TEAE를 보고한 환자의 비율은 터제파타이드군에서 1.1%-4.2% 범위였고 대조군에서 0.8% (위약)-3.9% (인슐린 글라진) 범위였다. ALT 또는 AST  $\geq 3 \times \text{ULN}$ 인 환자의 비율은 터제파타이드군과 위약군 간에 유사하였고 터제파타이드 3가지 용량군에서도 차이가 없었다 (AS2). 제2상 또는 제3상 시험의 터제파타이드 투여 환자 중 Hy 법칙 기준에 해당하는 환자는 없었다
- 담낭 장애 : 위약 대조 시험에서 4명(0.6%)에서 담낭 관련 이상반응이 보고되었다. 모든 담낭-관련 AE는 터제파타이드 5 mg 용량군에서 발생하였다. 이 중 SAE나 중증 AE 또는 임상시험약 중단을 초래한 경우는 없었다. 제3상 시험의 터제파타이드 투여 환자 (AS2)에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 또는 중증 담낭-관련 장애는 담석증 (0.14%)과 급성 담낭염 (0.12%)이었다. 제2상 및 제3상 시험에서 터제파타이드를 투여한 환자 (AS3) 중 체중 감량을 TEAE로 보고한 환자와 담석증 간의 연관성은 관찰되지 않았다.
- 악성 종양 : 제2상과 제3상 시험의 터제파타이드 투여 환자에서의 악성 종양 발생률은 대조군에서 관찰된 범위 내에 속하였다. 갑상선 악성 종양 또는 C세포 과형성증은 보고되지 않았으며, 시험물질과 인과성이 인정된 신장관련 악성 종양 또는 췌장암은 보고되지 않았다.

#### 6.5.6. 시관후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당 없음



6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 터제파타이드의 투여는 HbA1c에 대해 강건하고 임상적으로 의미 있는 감소 효과를 입증하였고 터제파타이드에 의한 이 감소의 정도는 대조약인 위약, semaglutide 1 mg, 인슐린 데글루텍 적정투여, 인슐린 글라진 적정투여에 비해 더 컸다. GPGM 시험에서 보고된 대로, 이 효과는 시간이 흘러도 최대 104주까지 지속되었다. 터제파타이드는 연령, 성별, 인종, 민족성, 베이스라인 BMI, 베이스라인 HbA1c, 당뇨병 유병기간, 배경요법, 동반질환, 합병증의 측면에서 다양한 특성을 가진 광범위한 환자들에서 유효성을 입증하였으며 이러한 광범위한 특성은 실제 임상 진료 시에 관찰되는 환자들의 스펙트럼과 유사하다.

<핵심 임상별 유효성 평가 변수>

시험	요법	대조약	1차 평가변수	주요 2차 평가변수
GPGK	단독	위약	5, 10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 HbA1c 변화량/우월성	5, 10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 체중 변화량/우월성
				5, 10, 15 mg HbA1c < 7.0% 달성 환자비율/우월성
				5, 10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 FSG 변화/우월성
				5, 10, 15 mg HbA1c < 5.7% 달성 환자비율/우월성
GKGL	Met 병용	세마글루 티드mg	10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 HbA1c 변화량/비열등성	5 mg 베이스라인 대비 평균 HbA1c 변화량/비열등성
				5, 10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 체중 변화량/우월성
				5, 10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 HbA1c 변화량/우월성
				5, 10, 15 mg HbA1c < 7.0% 달성 환자비율/우월성
				5, 10, 15 mg HbA1c < 5.7% 달성 환자비율/우월성
GPGH	Met ±SGLT2i 병용	인슐린 데글루텍	10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 HbA1c 변화량/비열등성	5 mg 베이스라인 대비 평균 HbA1c 변화량/비열등성
				5, 10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 체중 변화량/우월성
				5, 10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 HbA1c 변화량/우월성
				5, 10, 15 mg HbA1c < 7.0% 달성 환자비율/우월성
				5, 10, 15 mg HbA1c < 5.7% 달성 환자비율/우월성
GPGM	Met ±SGLT2i ±SU 병용	인슐린글 라진	10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 HbA1c 변화량/비열등성	5 mg 베이스라인 대비 평균 HbA1c 변화량/비열등성
				5, 10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 체중 변화량/우월성
				5, 10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 HbA1c 변화량/우월성
				5, 10, 15 mg HbA1c < 7.0% 달성 환자비율/우월성
				5, 10, 15 mg HbA1c < 5.7% 달성 환자비율/우월성
GPGI	Ins±Met 병용	위약	10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 HbA1c 변화량/우월성	5 mg 베이스라인 대비 평균 HbA1c 변화량/우월성
				5, 10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 체중 변화량/우월성
				5, 10, 15 mg HbA1c < 7.0% 달성 환자비율/우월성
				5, 10, 15 mg 베이스라인 대비 평균 FSG 변화/우월성
				10, 15 mg HbA1c ≤6.5% 달성 환자비율/우월성
				10, 15 mg HbA1c ≤5.7% 달성 환자비율/우월성

<유효성 결과 요약>

- 1차 유효성 평가변수(treatment-regimen estimand)

	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	Comparator
<b>HbA1c (%)</b>				
<b>GPGK</b>	<b>N=121</b>	<b>N=121</b>	<b>N=120</b>	<b>N=113</b>
Baseline → Week 40	7.97	7.90	7.85	8.07
LS mean change from baseline	-1.75	-1.71	-1.69	-0.09
Difference from placebo(95% CI)	-1.66*** (-1.96, -1.36)	-1.62*** (-1.92, -1.32)	-1.60*** (-1.91, -1.30)	-
<b>GPGL</b>	<b>N=470</b>	<b>N=469</b>	<b>N=469</b>	<b>N=468</b>
Baseline → Week 40	8.32	8.30	8.26	8.25
LS mean change from baseline	-2.01	-2.24	-2.30	-1.86
Difference from semaglutide 1mg(95% CI)	-0.15* (-0.28, -0.03)	-0.39*** (-0.51, -0.26)	-0.45*** (-0.57, -0.32)	-
<b>GPGH</b>	<b>N=358</b>	<b>N=360</b>	<b>N=358</b>	<b>N=359</b>
Baseline → Week 52	8.17 → 6.32	8.18 → 6.16	8.21 → 6.03	8.11 → 6.92
LS mean change	-1.85	-2.01	-2.14	-1.25

	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	Comparator
from baseline				
Difference from Ins. Degludec(95% CI)	-0.60*** (-0.74, -0.45)	-0.76*** (-0.90, -0.61)	-0.89*** (-1.03, -0.74)	-
<b>GPGM</b>	<b>N=328</b>	<b>N=326</b>	<b>N=337</b>	<b>N=998</b>
Baseline → Week 52	8.52 → 6.41	8.60 → 6.22	8.52 → 6.11	8.50 → 7.13
LS mean change from baseline	-2.11	-2.30	-2.41	-1.39
Difference from Ins. glargine (95% CI)	-0.72*** (-0.86, -0.58)	-0.91*** (-1.05, -0.77)	-1.02*** (-1.15, -0.89)	-
<b>GPGI</b>	<b>N=116</b>	<b>N=118</b>	<b>N=118</b>	<b>N=119</b>
Baseline → Week 40	8.30 → 6.21	8.36 → 5.92	8.22 → 5.98	8.38 → 7.45
LS mean change from baseline	-2.11	-2.40	-2.34	-0.86
Difference from placebo (95% CI)	-1.24*** (-1.48, -1.01)	-1.53*** (-1.77, -1.30)	-1.47*** (-1.71, -1.23)	-

\* p<0.05, \*\*\* p<0.001 vs placebo or active comparator

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제2상과 제3상 시험에서 티제파타이드를 투여한 환자 5415명으로 구성되어 있으며 이에 따른 티제파타이드에 대한 노출량은 4833.1 환자-년이었다. 제1상 시험에서 티제파타이드를 투여한 시험대상자는 406명이었다.
- 전체적으로 가장 흔한 AE이자 임상시험약 조기 중단을 초래한 가장 흔한 AE는 오심, 구토, 설사였다. 이는 GLP-1 수용체 효능제 계열과 유사하다. 임상시험약 개시 후의 오심, 구토, 설사의 통합 발생률과 개별 발생률은 고용량군에서 증가하였다. 오심, 구토, 설사 발생률은 티제파타이드 증량기간 중에 더 높았으며 정상 상태에 도달한 후에 감소하였는데 이는 티제파타이드 투여를 저용량 (2.5 mg)으로 개시하여 4주 간격으로 2.5 mg씩 단계적으로 증량하는 투여법을 이용하여 GI 내약성을 개선할 수 있다는 결론을 뒷받침한다.
- 티제파타이드 치료가 혈당에 미치는 효과의 정도가 큼에도 불구하고 티제파타이드로 인한 중증 저혈당증의 전체 발생률은 낮았다. 다른 GLP-1 수용체 효능제 계열에서 관찰된 바와 같이, 임상적으로 유의한 저혈당증 또는 중증 저혈당증 발생 위험은 티제파타이드가 인슐린 글라진 또는 설포닐우레아와 병용투여되는 경우에 더 높았다.
- 티제파타이드의 임상시험에서 독립적 판정위원회를 통해 판정받은 급성췌장염은 티제파타이드 투여 환자 중 13명 (0.24%)이었다. 임상시험에서 보고된 급성 췌장염의 노출-보정 발생률 (100 환자-년 당)은 티제파타이드군에서 0.23이고 통합 대조군에서 0.11이었다. 티제파타이드 투여 환자의 췌장 효소 평균 농도는 베이스라인 대비 상승하였다. 급성 췌장염의 다른 징후와 증상이 없는 조건에서, 췌장 효소의 상승 하나만으로 급성 췌장염을 시사하지는 않는다.
- 현재 확보된 증거들은 특수 환자 집단에서 티제파타이드의 특별한 안전성 고려의 필요성을 뒷받침하지는 않는다. 연령, 성별, 인종, 민족성, 체중, 간 장애 또는 신 장애 (말기 신 질환 포함)를 토대로 한 권장 용법용량의 조정은 필요하지 않다.

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성 : 티제파타이드의 위약, GLP-1 수용체 효능제 (semaglutide), 기저 인슐린 (인슐린 데글루텍, 인슐린 글라진)과 비교하여 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있으며, 임상시험 전반에서 강건하고 일관성 있는 혈당 강하 효과를 보였다. 추가로 제2형 당뇨병 환자에서 체중감소 효과도 보였다. 다만, 글로벌 3상에서 85세 이상 환자 집단의 비율이 낮으며(총 13명, 이 중 티제파타이드군은 6명), 18세 미만의 환자에 대한 데이터가 없고, 임부 및 수유부는 임상시험에서 제외되어 이들 환자에 대한 데이터가 제한적이며, 2년 기간을 초과한 유효성 데이터는 없다.

- 위해성 : 임상 2상 및 3상 시험은 제2형 당뇨병환자 5415명을 대상으로 하였으며 노출량은 4833.1 환자-년이였다. 안전성 프로파일이 GLP-1 수용체 효능제 계열에 대해 알려진 안전성 프로파일과 일치하거나 유사하였다. 임상 시험 또는 비임상시험을 통해 확인된 바람직하지 않은 영향으로 췌장(급성췌장염, 췌장암) 갑상선 C 세포암, 위장관계 이상반응이 있었다. 당뇨병 망막병증 병력 환자 및 중증 위장관 장애 질환을 동반한 환자에 대한 데이터가 없으며 중증신장에 이상 환자에서의 임상데이터가 제한적이며, 잠복기가 긴 이상반응(갑상선암 등)에 대해 평가하기에 임상시험 기간이 불충분하다.
- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
  - 티제파타이드는 제2형 당뇨병환자에서 혈당 조절 및 체중 감소에 대해 유효성을 입증하였다. HbA1c 및 체중 감소의 핵심적 유익성에 있어 티제파타이드는 위약 및 GLP-1 수용체 효능제인 semaglutide를 포함한 모든 활성 대조약보다 우월하였으며, 전통적인 치료 목표 및 보다 공격적인 개별 치료 목표에 대해서는 의미있는 결과를 도출하였다. 모든 티제파타이드 용량수준에서 혈당 조절 및 체중 감소에서 임상적으로 의미 있는 개선을 달성함과 동시에, 저혈당증의 위험 증가를 최소화하였다. 추가적으로 장기적 심장대사 합병증의 위험 증가와 관련된 다양한 척도에도 의미 있는 결과를 보였다.
  - 가장 흔한 AE는 GI 관련이었고, 활성 대조약인 semaglutide와 유사한 빈도를 보였다. 핵심 위험인 판정된 급성 췌장염의 빈도는 낮았으며 중요한 잠재적 위험인 갑상선 C-세포암 급성 췌장염에 대해서는 임상증례 보고가 없었고, 유사계열에서도 관련성이 규명되지 않았다. 이와 관련하여 첨부문서, 위해성 관리계획 및 통상적인 약물감시를 통하여 모니터링 및 관리될 수 있을 것으로 보인다.
  - 상기 사항 등을 전반적으로 고려할 때 제2형 당뇨병환자의 혈당조절을 위한 식이 및 운동의 보조제로서 신청품목의 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료된다.

## 6.6. 가교자료

### 6.6.1 가교시험

- GPGH(SURPASS-3) 연구에서 전체 1437명(백인 1307명, 91% ; 아시아인 76명, 5.3 % 아프리카인 44명, 3.1%) 중 한국인 시험대상자 36명이 포함된 자료를 비교분석하여 제출하였다.

### 6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	· 0.25 ~ 15 mg 용량범위에서 약동학은 선형적이다..
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	· 5, 10, 15 mg 용량에서 유효성(FG, HbA1c, 체중) 및 내약성(오심, 구토, 설사) 안전성의 노출 반응 관계는 완만하다.
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	· 5~15mg이 사용 가능한 용량이며, 나이, 성별, 신기능, 간기능에 따른 용량 조절은 필요없다
Metabolism	<u>Minimal Multiple pathways</u>	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	· 티제파타이드는 대사에 의해 소실되었으며, 소변 또는 분변에서 완전한 티제파타이드는 관찰되지 않는다 · 티제파타이드의 대사 경로는 단백분해 계열, β-산화, 아마이드 가수분해로 CYP450s, sulfation, 또는 glucuronidation 효소와 관련된 경로를 통해 대사되지 않는다. · 티제파타이드는 약물 동태와 일반적으로 관련된 신장 또는 간 수송체에 대한 기질이 아니다.
Bioavailability	<u>High</u>	Low	· 시험 I8F-MC-GPGE에서, 건강한 시험대상자들에게 5-mg SC 티제파타이드 투여 후 절대 생체이용률은 약 80%였다 · 티제파타이드는 피하 주사로 투여하므로, 식이 차이로 인한 인종적 차이와는 관련이 없다.

	Less	More likely	Comments
			· 집단 PK ,결과 인종(아시아인, 흑인 및 백인)은 PK 파라미터에 대한 유의한 공변량으로 확인되지 않았다
Protein binding	Low	High	· 인간 혈장 단백질 결합률 : 99.06%
Drug interaction	Little	High	1) 약물-약물 · 터제파타이드는 일반적으로 약물동태에 영향을 주는 대사효소계(CYP450 등) 및 약물수송체의 기질이 아니다. · 터제파타이드로 인한 위배출 지연이 다른 약물의 약동학에 영향을 미칠 수 있으나, 위배출 지연은 속성내성으로 터제파타이드 반복 투여 시 완화될 것이다., · PBPk 모델 시뮬레이션 결과, 터제파타이드 투여는 경구 투여 약물에 대한 임상적으로 의미있는 영향을 나타낼 것으로 예상되지 않는다. 2) 약물-식이 · 피하주사 약물로 식이의 차이는 터제파타이드의 흡수에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다. 3) 약물-질병 · 집단 PK 모델의 개발 중, AST, ALT, 빌리루빈, 알부민 또는 eGFR의 터제파타이드 PK에 대한 관련성은 확인되지 않았다. 건강한 상태 대 T2DM 질병 상태는 집단 PK 모델에서 유의한 공변량으로 확인되지 않았다.
Mode of action	Non-systemic	Systemic	· 전신작용을 나타낸다
Inappropriate use	Little potential	High	· 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용하는 약물이다. · 신체 또는 정신 의존성을 나타낸다는 결과가 없으며 오용 및 남용의 가능성은 낮다 · 임상프로그램 중 과다투여(72시간 이내 15 mg을 넘게 투여)는 총 31명 발생하였으며, 심각한 안전성 우려는 유발하지 않았다
Multiple co-medication	Little	High	· 다른 약물과 병용 투여될 가능성 높다.

### 6.6.3. 가교자료평가

- 1차 유효성 평가변수인 제52주에 HbA1c 의 베이스라인으로부터의 변화 2차 유효성 평가변수인 HbA1c 목표 (<7%, ≤ 6.5%, < 7.5%)에 도달한 환자 비율, 베이스라인으로부터의 체중, FSG, HbA1c, 7-point SMBG 변화, 체중감소 목표(≥5%, 10%, 15%)에 도달한 환자 비율에 대해서 한국인 하위 분석을 한 결과 한국인과 전체 집단 간 일부 유효성 결과변수의 차이가 있었으나, 이는 한국인 집단의 환자 수가 제한적이었기 때문으로 판단되며, 터제파타이드 각 군의 베이스라인 대비 변화량 및 치료반응률에 대한 경향성은 전체 집단의 결과와 유사하였다.
- 한국인 집단에서 터제파타이드에 대한 안전성 프로파일은 전체 환자 집단과 일치하였다.
- 한국인 하위집단과 전체 환자 집단 간 약동학은 유사하였으며, 민족적 차이는 없었다.
  - 한국인 하위집단으로부터의 CL/F 및 Vss/F 파라미터 분포는 전체 환자 집단에서 개별 파라미터 및 범위 내에서 유사하였고, 용량군 간 영향이 없었음
  - 터제파타이드 노출(AUC<sub>(0-168),SS</sub>, C<sub>max,ss</sub>, 및 C<sub>avg,ss</sub>)은 한국인 하위집단 및 전체 환자 집단 모두에서 5, 10, 및 15-mg 용량군에서 비례적으로 증가하였으며, 한국인에서 노출 중앙값이 전체 환자 대비 약 18% 높았으나 이는 베이스라인 체중 중앙값의 차이(한국인 77kg, 전체 집단 92kg) 와 관련이 있음. 실질적으로 체중 관련 노출 차이가 크지 않았고, 개체간 변이의 예상되었던 크기 범위에 해당함

### 6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인과 전체 모집단간 유효성 평가결과 비교 시 한국인과 전체 집단간 일부 유효성 결과변수의 차이가 있었

으나, 한국인 집단의 환자수가 제한적이었기 때문에 판단된다. 터제파타이드 각 군의 베이스라인 대비 변화량 및 치료반응률에 대한 경향성은 전체 집단의 결과와 유사하였으며, 안전성 평가결과 심박수 증가에서 한국인에서 더 높게 나타났으나, 심혈관계 사건 증가를 시사하지는 않았고 전반적인 이상반응 발현율이 유사한 수준이었다. 따라서, 한국인 대상 별도의 용량조절은 필요하지 않을 것으로 판단된다.

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 터제파타이드 5, 10, 15 mg 주1회 투여는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 5개의 글로벌 임상에서 베이스라인 대비 1차 유효성 평가 시점(40주 또는 52주)에서의 HbA1c 변화량에 대해 위약 및 활성 대조약(세마글루티드 1 mg, 인슐린데글루텍, 인슐린글라진, TTT 알고리즘에 따라 용량 적정) 대비 우월성을 입증하였음 혈당유효성은 GPGM 시험에서 최대 104주까지 유지되었다.
  - 2차 주요 유효성 평가 변수인 HbA1c 7% 미만에 도달한 환자 비율에서도 대부분 위약 또는 활성 대조약 대비 우월성을 입증하여 임상적 의미있는 혈당 개선이 인정된다.
  - 베이스라인 대비 체중 변화에 대해서도 대조약(위약 또는 활성약) 대비 우월성을 입증하였으며, 베이스라인 대비 FSG 변화량에 대해 위약 대비 우월성을 입증하였다(인슐린을 대조약으로 한 시험에서는 FG에 따라 인슐린 용량 적정을 실시하였으므로, 터제파타이드 대비 대조약에서 더 큰 감소가 나타났음)
  - 기타 지질 프로파일 대한 전반적인 개선효과를 보였다.
  - 1차 유효성 평가변수에 대한 하위분석 결과 성별, 연령, 인종, 민족, 지역, 베이스라인 HbA1c, 신기능, BMI, 당뇨병 유병기간과 관련한 유의한 치료 상호작용은 확인되지 않았다.
- 터제파타이드 5, 10, 15 mg 의 안전성 프로파일은 전반적으로 GLP-1RA와 일치하였으며 내약성은 용량증가에 따라 감소하는 경향이 확인되었다. 전반적인 시험 완료 비율은 높은 편이었으나, 이상반응으로 인한 투약 중단 비율이 위약 대비 높았으며, 용량 의존적으로 증가하였다. 투약 중단을 야기한 가장 흔한 TEAE는 위장관 장애(오심, 설사, 구토, 소화불량 등)였다.
- 한국인에 대한 하위분석을 전체 집단과 비교한 결과 한국인에서 유효성 및 안전성의 유의한 차이는 예상되지 않아 별도의 용법용량 설정은 요구되지 않는다.

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여한다. - 단독요법 - 병용요법	이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여한다. - 단독요법 - 병용요법	적합
용법용량	1. 용량 - 이 약의 권장 시작 용량은 주 1회 2.5 mg 피하주사이다. 2.5 mg 용량은 치료 시작을 위한 것이며 혈당 조절을 목적으로 하지 않는다. - 4주 이후 주 1회 5 mg 피하주사로 증량하여 유지한다. - 만약 추가적인 혈당조절이	1. 용량 - 이 약의 권장 시작 용량은 주 1회 2.5 mg 피하주사이다. 2.5 mg 용량은 치료 시작을 위한 것이며 혈당 조절을 목적으로 하지 않는다. - 4주 이후 주 1회 5 mg 피하주사로 증량하여 유지한다. - 만약 추가적인 혈당조절이	

	<p>필요하다면, 최소 4주 동안 현 용량 투여 이후 2.5 mg씩 증량한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 이 약의 최대 용량은 주 1회 15 mg 피하주사이다.</li> <li>- 투여를 잊은 경우, 누락된 투여 이후 4일 (96시간) 이내에 가능한 한 빨리 이 약을 투여하도록 환자들에게 지시한다. 만약 4일이 넘게 지났다면, 누락된 투여를 건너뛰고 정해진 날짜에 다음 투여분을 투여한다. 각 경우에 환자들은 이후 정기적인 주 1회 투여 일정을 재개할 수 있다.</li> <li>- 필요한 경우, 두 투여일 사이의 시간이 최소 3일 (72시간) 이상이라면, 주간 투여 요일은 변경될 수 있다. 투여하는 요일을 새로 정한 이후에는 주 1회 투여가 지속되어야 한다.</li> <li>- 이 약을 기존의 설포닐우레아 또는 인슐린 요법과 병용하여 사용하는 경우 저혈당 위험 감소를 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량 감량을 고려할 수 있다.</li> </ul> <p>2. 투여 방법</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 이 약은 주 1회 투여해야 하며, 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있다.</li> <li>2) 이 약은 복부, 대퇴부 또는 상완부에 피하 주사한다.</li> <li>3) 매 투여 시마다 주사 부위를 바꿔가며 투여한다.</li> </ol>	<p>필요하다면, 최소 4주 동안 현 용량 투여 이후 2.5 mg씩 증량한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 이 약의 최대 용량은 주 1회 15 mg 피하주사이다.</li> <li>- 투여를 잊은 경우, 누락된 투여 이후 4일 (96시간) 이내에 가능한 한 빨리 이 약을 투여하도록 환자들에게 지시한다. 만약 4일이 넘게 지났다면, 누락된 투여를 건너뛰고 정해진 날짜에 다음 투여분을 투여한다. 각 경우에 환자들은 이후 정기적인 주 1회 투여 일정을 재개할 수 있다.</li> <li>- 필요한 경우, 두 투여일 사이의 시간이 최소 3일 (72시간) 이상이라면, 주간 투여 요일은 변경될 수 있다. 투여하는 요일을 새로 정한 이후에는 주 1회 투여가 지속되어야 한다.</li> <li>- 이 약을 기존의 설포닐우레아 또는 인슐린 요법과 병용하여 사용하는 경우 저혈당 위험 감소를 위해 설포닐우레아 또는 인슐린의 용량 감량을 고려할 수 있다.</li> </ul> <p>2. 투여 방법</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 이 약은 주 1회 투여해야 하며, 식사와 관계없이 하루 중 언제라도 투여할 수 있다.</li> <li>- 이 약은 복부, 대퇴부 또는 상완부에 피하 주사한다.</li> <li>- 매 투여 시마다 주사 부위를 바꿔가며 투여한다.</li> <li>- <u>이 약을 투여하기 전 제품에 포함된 사용설명서를 주의 깊게 읽도록 환자에게 조언해야 한다.</u></li> <li>- <u>투여와 관련된 추가적인 정보는 ‘사용상의 주의사항 10. 적용상의 주의’ 항</u></li> </ul>	<p>시정 : 정확한 투여 방법을 환자에게 알리기 위한 용법 상의 조언 및 참고사항을 추가 기재</p>
--	---	--	---

		을 참고한다.	
--	--	---------	--

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: MOUNJARO™(tirzepatide) Injection 25, 5, 7.5, 10, 12.5, 15 mg/0.5 mL(SDP), 2022.05.13. 허가
- EMA: Mounjaro 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg solution for injection in pre-filled pen, 2022.09.15. 허가

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

- 트루리시티0.75밀리그램/0.5밀리리터(둘라글루타이드, 유전자재조합) 일회용펜 외 1품목, 한국릴리(유) 와 비교 자료 제출

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	한국릴리(유)	허가일	2023.06.28.
제품명	마운자로2.5밀리그램/0.5밀리리터 프리필드펜주(터제과타이드) 외 5품목	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.2
주성분 및 함량	1 프리필드펜 0.5 밀리리터 중 터제과타이드 2.5 mg, 5mg, 7.5 mg, 10mg, 12.5 mg, 15 mg		
효능·효과	이 약은 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이요법과 운동 요법의 보조제로 투여한다. - 단독요법 - 병용요법		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
위장관 이상사례	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서(안)
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
갑상선 C-세포 종양 급성 췌장염 당뇨병성 망막병증 급성 담낭질환 심혈관계 위험에 대한 영향	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서(안)
췌장 악성종양	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(사용성적조사)	해당없음
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
임신 및 수유 중 사용	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서(안)



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