사용상의주의사항

1. 경고

1) 갑상선 C 세포 종양의 위험

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

이 약은 갑상선 수질암(MTC)의 개인력 또는 가족력이 있거나 다발성 내분비 종양증 Ⅱ형(MEN2) 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 쉰 목소리).

이 약을 투여한 환자에서 갑상선 수질암(MTC)의 조기 진단을 위해 주기적으로 혈청 칼시토닌을 모니터링 하거나 갑상선 초음파를 실시하는 것의 진단학적 가치는 불분명하다. 혈청 칼시토닌 검사의 낮은 특이도와 갑상선 질환의 높은 배경 발생률로 인해 불필요한 검사를 많이 하게 하는 위험성을 증가시킬 수 있다. 의미 있게 상승된 혈청 칼시토닌 수치는 갑상선 수질암(MTC)을 시사할 수 있으며, 갑상선 수질암(MTC) 환자들은 일반적으로 칼시토닌 수치가 50ng/L 보다 높다. 혈청 칼시토닌을 측정한 결과 상승한 것으로 확인되면, 해당 환자는 추가적으로 평가되어야 한다. 신체검사 또는 목의 영상 검사에서 갑상선 결절이 있는 환자들은 추가적으로 평가되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 갑상선 수질암(MTC)의 개인력 또는 가족력이 있는 환자 또는 다발성 내분비 종양증Ⅱ형(MEN2)이 있는 환자

2) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자. 터제파타이드나 이 약의 구성성분에 아나필락시스나 혈관부종과 같은 중대한 과민반응이 보고된 바 있다.

3) 제1형 당뇨병 환자

3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

1) 췌장염 병력이 있는 환자

2) GLP-1 수용체 효능제에 과민반응 병력이 있는 환자

3) 중증의 위장관 질환 환자 및 체액량 저하 환자

4) 당뇨성 망막병증 병력이 있는 환자

4. 약물이상반응

제 2형 당뇨병 임상시험에서 수집된 정보

1) 안전성 프로파일 요약

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

2) 이상반응 목록 표

다음은 임상시험에서 발생한 관련 이상반응을 기관계 분류 및 발생률이 감소하는 순서로 나열한 것이다(매우 흔하게: ≥1/10; 흔하게: ≥1/100에서 <1/10; 흔하지 않게: ≥1/1,000에서 <1/100; 드물게: ≥1/10,000에서 <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(설포닐우레 아 또는 인슐린과 병용 시)*	저혈당증(메트포르민 및 SGLT2 저해제와 병용 시)*, 식욕 감소	저혈당증(메트포르민 과 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 <3.0mmol/L (<54mg/dL) 또는 중증 저혈당증(저혈당 상태 해결을 위해 외부의 도움이 필요한 수준)이 10% ~ 14% (0.14 ~ 0.16 건/환자-년)의 환자에서 발생하였고 기저 인슐린과 병용 시 14% ~ 19% (0.43 ~ 0.64건/환 자-년)의 환자에서 발생하였다.

이 약을 단독요법으로 사용하거나 다른 경구 혈당 강하 약물과 병용하였을 때 임상적으로 명백한 저혈당증의 발생은 최대 0.04건/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 5mg(37.1%), 10mg(39.6%) 및 15mg(43.6%)에서 위장관 장애가 용량 의존적으로 증가했다. 이 약 5mg, 10mg, 15mg 및 위약에서 오심은 각각 12.2%, 15.4%, 18.3% 및 4.3% 발생했고 설사는 각각 11.8%, 13.3%, 16.2% 및 8.9% 발생했다. 위장관 이상반응은 대부분 경증(74%) 또는 중등증(23.3%)이었다. 오심, 구토 및 설사의 발생률은 용량 증량 기간 동안 더 높았고 시간이 경과함에 따라 감소했다.

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

(4) 면역원성

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

(5) 심박수

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

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

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

(6) 주사 부위 반응

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

(7) 췌장 효소

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

비만 또는 과체중 임상시험에서 수집된 정보

1) 안전성 프로파일 요약

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

2) 이상반응 목록 표

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

표 2. 이상반응

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
위장관 장애	오심, 설사, 변비, 구토	복통, 소화불량, 복부 팽창, 트림, 고창, 위 식도 역류 질환	
전신 장애 및 투여 부위 병태		피로**, 주사 부위 반응	
면역계 장애		과민반응	
대사 및 영양 장애	저혈당증*(당뇨병 환자, 설포닐우레아와 병용시)		

		저혈당증*(당뇨병 환자, 설포닐우레아와 병용하지 않을시)	
신경계 장애		어지러움	미각이상
피부 및 피하 조직 장애		탈모	
혈관 장애		저혈압	

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

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

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

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

[a] 설사, 배변 잦음 포함

[b] 변비, 굳은 변 포함

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

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

[e] 무력증, 피로, 기면, 병감(권태) 포함

[f] 혈압 감소, 저혈압, 기립성 저혈압 포함

3) 특정 이상반응에 대한 기술

(1) 위장관 이상반응

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

(2) 저혈압

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

(3) 과민반응

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

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

(4) 주사 부위 반응

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

(5) 탈모

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

(6) 급성 신장 손상

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

(7) 급성 담낭 질환

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

(8) 저혈당증

BMI ≥27kg/m^2인 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 수행한 임상시험에서 저혈당증 (혈장 포도당<54mg/dL)은 이 약 투여 환자의 4.2%에서, 위약 투여 환자의 1.3%에서 보고되었다. 제2형 당뇨병이 없는 비만/과체중 환자를 대상으로 한 임상시험에서 저혈당증을 체계적으로 확인하지는 않았지만 혈장 포도당 54mg/dL 미만은 이 약 투여군 0.3%에서, 위약 투여 환자에서는 보고되지 않았다.

(9) 심박수 증가

임상시험에서 이 약 투여는 분당 1에서 3비트(beats)의 심박수 평균 증가를 야기한 것에 비해 위약 투여는 심박수 증가를 야기하지 않았다.

(10) 아밀라아제 및 리파아제 증가

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

4) 면역원성

관찰된 항-약물 항체 발생률은 검사의 민감도와 특이도에 크게 의존한다. 검사 방법의 차이로 인해 아래에 설명된 시험에서 항-약물 항체 발생률을 다른 시험에서의 항-약물 항체 발생률과 의미 있게 비교할 수 없다.

이 약에 대한 항-약물 항체(ADA) 발생률은 52주 이상 실시된 임상 시험에서 과체중 또는 비만인 성인 환자 또는 OSA가 있는 비만 환자를 대상으로 평가되었다. 항-터제파타이드 항체는 체중 감량 임상 시험 2건에서 이 약을 투여받은 환자의 64.5%(1591/2467)에서 검출되었고, OSA 임상 시험에서 이 약을 투여받은 환자의 60.6%(137/226)에서 검출되었다.

체중 감량 임상 시험에서 이 약을 투여받은 환자 중 40%와 16.5%에서 각각 native GIP 또는 native GLP-1에 교차 반응하는 항체가 생성되었다. OSA 임상 시험에서 이 약 투여를 받은 환자들 중 37.2%와 19.5%에서 각각 native GIP 또는 native GLP-1에 교차 반응하는 항체가 생성되었다.

체중 감량 임상 시험에서 이 약을 투여받은 환자들에서 GIP 또는 GLP-1 수용체에 대한 터제파타이드 활성과 native GIP 또는 GLP-1에 대한 중화 항체는 각각 2.8%와 2.7%, 0.8%와 0.1%에서 검출되었다.

OSA 임상 시험에서 이 약을 투여받은 환자들에서 GIP 또는 GLP-1 수용체에 대한 터제파타이드 활성과 native GIP 또는 native GLP-1에 대한 중화 항체가 생성된 환자는 없었다.

이 약의 약동학 또는 효능에 대한 항-터제파타이드 항체의 임상적으로 유의한 영향은 확인되지 않았다. 이 약을 투여받은 환자들에서 항-터제파타이드 항체가 생성된 환자들은 이러한 항체가 생성되지 않은 환자들에 비해 과민 반응 또는 주사부위 반응을 나타낸 환자가 더 많았다.

폐쇄성 수면 무호흡 임상시험에서 수집된 정보

1) 안전성 프로파일 요약

이 약은 총 467명의 중등도에서 중증의 폐쇄성수면 무호흡(OSA) 및 비만을 가진 성인 환자를 대상으로 한 2건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험(폐쇄성 수면 무호흡 연구 1과 폐쇄성 수면 무호흡 연구 2)에서 평가되었다. 폐쇄성 수면 무호흡 연구 1는 기도 양압 요법(PAP)을 사용할 수 없거나 원하지 않는 234명의 환자들을 등록하였고, 폐쇄성 수면 무호흡 연구 2은 PAP 요법을 받고 있는 235명의 환자들을 등록하였다. 이 약 10 mg 또는 15 mg을 주 1회 피하 투여하였을 때 관찰된 이상반응은 체중 감소에 대한 2건의 통합 위약 대조 임상시험에서 보고된 것과 유사하였다.

2) 이상반응 목록 표

기관계 분류 이상반응 용어	이 약 (%) N = 233	위약 (%) N = 234
위장관 장애		
설사a	24.0	11.5
오심	23.6	7.7

변비a	15.5	3.4
구토	13.3	2.6
복통a	10.3	5.1
트림	8.2	0.4
소화불량	6.9	1.3
위 식도 역류 질환	6.4	0.4
복부 팽창	3.9	1.3
고창	1.7	0.9
전신 장애 및 투여 부위 병태		
주사 부위 반응a	8.2	2.6
피로a	3.0	2.6
면역계 장애		
과민반응	3.0	2.1
신경계 장애		
어지러움	1.3	2.1
미각 이상	0.9	0
피부 및 피하 조직 장애		
탈모	4.3	0.9
혈관 장애		
저혈압a	1.7	0

[a] 다음을 포함한다:

설사: 설사, 배변 잦음

변비: 변비, 굳은 변

복통: 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통, 위장관 통증

피로: 무력증, 피로, 기면, 병감(권태)

주사 부위 반응: 주사 부위 타박상, 주사 부위 홍반, 주사 부위 소양증, 주사 부위 통증, 주사 부위 발진, 주사 부위 반응

저혈압: 혈압 감소, 저혈압, 기립성 저혈압

시판 후 수집된 정보

1) 이상반응 목록

(1) 과민 반응

아나필락시스와 혈관부종과 같은 중대한 과민반응이 보고되었다.

(2) 위장관 이상반응

장폐색증이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 급성 췌장염

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

당뇨병 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험에서 이 약을 투여한 환자 13명에서 14건의 급성 췌장염이 판정을 통해 확인되었고(100 노출-년 당 0.23명의 환자), 대조약을 투여한 환자 3명에서는 3건이 확인되었다(100노출-년 당 0.11명의 환자). 비만 또는 과체중에 대한 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험에서 이 약을 투여한 환자의 0.2%가 급성 췌장염이 판정을 통해 확인되었고(100노출-년 당 0.14명의 환자), 대조약을 투여한 환자에서는 0.2%가 확인되었다(100노출-년 당 0.15명의 환자). OSA에 대한 통합 임상시험(폐쇄성 수면 무호흡 연구 1과 2)에서 투여 후 발생한 판정-확인된 췌장염에 대한 노출-보정 발생률은 이 약의 경우 100년당 0.84명이었고, 위약 투여 환자의 경우 0이었다.

이 약의 투여를 시작한 후 환자에게서 췌장염의 징후 및 증상이 있는지 신중하게 관찰해야 한다 (때로는 등 통증으로 확산이 되기도 하고 구토를 동반하기도 하는 지속적인 중증의 복통을 포함). 췌장염이 의심되면 이 약의 투여를 중단하고 적절한 관리를 시작한다. 췌장염 확진 후 이 약을 계속 투여할지 여부는 환자의 담당 의료인의 임상 판단에 따라 개별적으로 결정되어야 한다.

2) 저혈당증

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

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

비만 또는 과체중에 대한 치료효과를 확인하기 위한 임상시험에서 제 2형 당뇨병 및 BMI가 27kg/m^2이상인 환자에서 저혈당(혈당<54mg/dL)은 이 약을 투여한 환자에서 4.2%, 위약을 투여한 환자에서 1.3%에서 확인되었다. 이 임상시험에서 이 약과 인슐린 분비 촉진제(예. 설포닐우레아)를 병용하여 투여할 경우(10.3%), 이 약과 설포닐우레아를 병용하지 않는 경우(2.1%)보다 저혈당증의 위험을 증가시켰다. 제 2형 당뇨병이 없는 환자에서도 이 약 및 GLP-1 수용체 효능제는 저혈당과 관련이 있다. 체중관리 목적으로 이 약을 사용하는 당뇨병 환자는 치료시작 전 및 치료 기간 동안 혈당을 모니터링해야 한다.

3) 급성 신장 손상

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

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

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

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

4) 중증의 위장관 장애

이 약의 사용으로 인해 위장관 이상 반응이 나타났으며, 때때로 중증이었다. 비만 또는 과체중에 대한 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험에서 위약(1%)보다 이 약(5mg: 1.7%, 10mg: 2.5%, 15mg: 3.1%)을 투여받은 환자군에서 더 빈번한 중증의 위장관장애가 보고되었다. 체중 감소에 대한 임상시험과 OSA에 대한 임상시험에서 중증 위장관 이상반응의 발생률은 유사하게 관찰되었다. 이 약은 중증의 위 마비를 포함한 중증의 위장관 질병이 있는 환자들을 대상으로 연구되지 않았으므로 이러한 환자에게는 권장되지 않는다.

5) 제2형 당뇨병 환자에서 당뇨성 망막병증

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

6) 급성 담낭질환

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

이 약의 당뇨병 치료 효과를 확인하기 위한 위약 대조 임상시험에서 급성 담낭질환(담석증, 담도 급통증 및 담낭절제술)이 이 약을 투여한 환자에서 0.6%, 위약을 투여한 환자에서 0% 보고되었으며 비만 또는 과체중에 대한 치료 효과를 확인하기 위한 위약 대조 임상시험에서 담석증이 이 약을 투여한 환자에서 1.1%, 위약을 투여한 환자에서 1%, 담낭염이 이 약을 투여한 환자에서 0.7%, 위약을 투여한 환자에서 0.2%, 담낭절제술이 이 약을 투여한 환자에서 0.2%, 위약에서는 보고되지 않았다. 급성 담낭 사례는 체중 감소와 관련이 있었다. 체중 감소에 대한 임상시험과 OSA에 대한 임상시험에서 담석증의 발생률은 유사하게 보고되었다. 담낭염이 의심되면 담낭에 대한 진단검사와 적절한 임상 추적이 필요하다.

7) 위 배출 지연

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

8) 과민반응

비만 또는 과체중에 대한 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험에서 중증의 과민반응은 이 약을 투여받은 환자에서 0.1%, 위약에서는 보고되지 않았다. 체중 감소에 대한 임상시험과 OSA에 대한 임상시험에서 중증 과민 반응의 발생률은 유사하게 관찰되었다. 만약 과민반응이 발생할 경우 즉시 의사의 처치를 받고 투약을 중단한다. 터제파타이드나 이 약의 구성성분에 중대한 과민반응 이력이 있는 환자에게는 이 약을 사용하지 않는다.

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

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

9) 자살행동 및 자살생각

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

10) 전신 마취 또는 깊은 진정 중 폐 흡인

이 약은 위 배출을 지연시킨다. GLP-1 수용체 효능제를 투여한 환자들이 전신 마취 또는 깊은 진정이 필요한 선택적 수술이나 시술을 받는 동안, 수술 전 금식 권고사항을 준수했음에도 불구하고 위 내용물이 남아 있는 경우 폐 흡인의 드문 시판 후 사례가 보고되었다.

이 약을 복용하는 환자에서 전신 마취 또는 깊은 진정 동안 폐 흡인의 위험을 완화하기 위한 권고사항을 알리기에는 사용 가능한 데이터가 불충분하다. 여기에는 수술 전 금식 권고사항을 수정하거나 이 약을 일시적으로 중단하는 것이 위 내용물의 잔류 발생률을 줄일 수 있는지 여부도 포함된다. 환자에게 이 약을 복용 중인 경우 계획된 수술이나 시술 전에 의료인에게 알리도록 지시한다.

11) 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.

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

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

14) 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 5mg을 처음 단회 투여했을 때 가장 컸으며, 이후의 후속 투여에서 약화되었다.

(1) 아세트아미노펜

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

(2) 경구용 피임약

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

7. 임부, 수유부, 가임기, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부 및 가임기 여성

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

2) 수유부

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

3) 수태능(생식력)

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

4) 소아에 대한 투여

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

5) 고령자에 대한 투여

당뇨병 치료 효과를 확인하기 위한 7건의 3상 임상시험 통합 자료에서, 베이스라인에서 이 약을 투여한 환자 1,539명(30.1%)이 만 65세 이상이었고, 212명(4.1%)이 만 75세 이상이었다. 비만 또는 과체중에 대한 치

료 효과를 확인하기 위한 임상시험에서 베이스라인에서 이 약을 투여한 환자 226명(9%)이 만 65세 이상이었고, 13명(0.5%)이 만 75세 이상이었다.

이러한 환자들과 연령이 더 낮은 환자 간에 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 없었으나, 당뇨병 치료 효과를 확인하기 위한 임상시험 통합 자료 결과에서는 일부 고령자에서의 더 큰 민감성을 배제할 수 없다. 만 85세 이상의 환자에 대한 투여 경험은 매우 제한적이다.

폐쇄성 수면 무호흡(OSA)에 대한 이 약의 임상시험(폐쇄성 수면 무호흡 연구 1과 폐쇄성 수면 무호흡 연구 2)에서 충분한 수의 65세 이상 환자가 포함되지 않았으므로, 65세 이상의 환자들이 연령이 더 낮은 환자들과 다르게 반응하는지 여부를 확인할 수 없었다. 이 약에 대한 기타 보고된 임상 경험에서 고령자와 더 젊은 환자 간에 반응에 있어서의 차이가 확인되지 않았다.

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 이상반응을 보고한 신장애 환자에서 이 약의 투여를 시작하거나 용량을 증가시킬 때 신기능을 모니터링해야 한다. 체중관리 치료 목적으로 투여받는 환자 중 체액 고갈을 야기할 수 있는 이상반응을 보고하는 환자의 경우 신기능을 모니터링해야 한다. 중증 신장애 환자 및 말기 신장애(ESRD) 환자에 대한 임상경험이 제한적이므로, 이러한 환자에게 투여 시 주의한다.

2) 간장애 환자

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

9. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량투여 시, 환자의 임상 징후와 증상에 따라 적절한 대증 치료가 시작되어야 한다. 이 약 과량 투여 시 특별한 해독제는 없다. 이 약의 간 반감기(약 5일)을 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. 아미노산의 합성 펩타이드로서 C20 지방 이산이 알부민 결합을 가능하게 하여 혈중 반감기를 연장시킨다.

터제파타이드는 내인성 GIP 및 GLP-1의 표적인 GIP 수용체 및 GLP-1 수용체 모두에 선택적으로 결합하여 활성화시킨다. 터제파타이드는 포도당 의존적으로 인슐린의 1차 및 2차 분비를 촉진하고, 글루카곤을 감소시킨다. GLP-1은 식욕 및 칼로리 섭취의 생리적 조절인자이다. 비임상연구에서 GIP의 추가는 음식 섭취 조절에 추가적으로 기여할 수 있음을 시사한다.

(2) 약력학

터제파타이드는 제2형 당뇨병 환자에서 식전 및 식후 혈당을 낮추고, 음식물 섭취를 줄이며, 체중을 감소시킨다. 터제파타이드는 제지방(체지방을 뺀 체중)보다 체지방량을 더 감소시킨다. 터제파타이드는 칼로리 섭취를 감소시키며 이는 식욕에 영향을 미침으로써 효과를 미치는 것으로 판단된다.

① 인슐린 분비

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

② 인슐린 민감도

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

③ 글루카곤 분비

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

④ 위배출 지연

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

2) 약동학적 정보

터제파타이드의 약동학은 건강한 시험 대상자와 제2형 당뇨병 환자, 건강한 시험 대상자와 비만 혹은 과체중 환자 및 비만을 동반한 폐쇄성 수면 무호흡 환자 간에 유사하다. 혈장 중 터제파타이드의 항정상태는 주 1회 4주간의 투여 후 달성되었다. 터제파타이드 노출은 용량 비례적으로 증가한다.

(1) 흡수

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

(2) 분포

제2형 당뇨병 환자에서 터제파타이드 피하 투여 시 항정상태에서 평균 겉보기 분포용적은 약 10.3L, 비만 혹은 과체중환자 및 비만을 동반한 폐쇄성 수면 무호흡 환자에서는 각각 약 9.7L(29%) 및 11.8 L(37%)였다. 터제파타이드는 혈장 알부민과 강하게 결합한다(99%).

(3) 대사

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

(4) 제거

제2형 당뇨병 환자에서 터제파타이드의 겉보기 집단 평균 청소율은 0.061L/h 이었고, 비만 혹은 과체중 환자와 비만을 동반한 폐쇄성 수면 무호흡 환자에서는 약 0.06L/h(변동계수 ~20%)였다. 소실반감기는 과체중 혹은 비만 환자, 비만을 동반한 폐쇄성 수면 무호흡 환자에서 약 5-6일로 주1회 투여가 가능하다 .

(5) 배설

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

(6) 특수집단

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

3) 임상시험 정보

당뇨병 임상시험

(1) 임상시험 개요

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

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

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

(2) 단독요법

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

환자의 평균 연령은 만 54세였고, 52%가 남성이었다. 베이스라인에서 제2형 당뇨병 평균 유병 기간은 4.7년이었고, 평균 BMI 는 32kg/m^2이었다. 전반적으로 36%는 백인이었고, 35%는 아시아인, 25%는 아메리칸인디안/알래스카 원주민이었으며 5%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 43%는 히스패닉 또는 라틴계 민족으로 확인되었다.

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

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

	위약	이 약 5mg	이 약 10mg	이 약 15mg
mITT Population(N)[a]	113	121	121	120
HbA1c (%)				
베이스라인(평균)	8.1	8.0	7.9	7.9
40주 시점의 베이스라인으로부터의 변화[b]	-0.1	-1.8	-1.7	-1.7
	-	-1.7[c]	-1.6[c]	-1.6[c]

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

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

[b] 베이스라인 수치 및 그 밖의 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 1,879명의 성인 제2형 당뇨병 환자를 모두 메트포르민과 병용하게 하여 이 약 5mg, 10mg, 15mg 주1회 투여군 또는 세마글루티드 1mg 주 1회 투여군에 무작위 배정한 40주 공개 시험이었다(이 약 용량 배정에 대해 이중 눈가림).

환자들의 평균 연령은 만 57세였고, 47%는 남성이었다. 베이스라인에서 제2형 당뇨병 평균 유병 기간은 8.6년이었고 평균 BMI는 34kg/m^2이었다. 전반적으로, 83%는 백인이었고, 4%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었으며, 1%는 아시아인이었다. 70%는 히스패닉 또는 라틴계 민족으로 확인되었다.

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

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

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

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

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

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

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

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

	이 약 5mg	이 약 10mg	이 약 15mg	인슐린 데글루덱
mITT Population(N)[a]	358	360	358	359
HbA1[c] (%)				
베이스라인(평균)	8.2	8.2	8.2	8.1
52주 시점의 베이스라인으로부터 변화[b]	-1.9	-2.0	-2.1	-1.3
				-

인슐린 데글루덱과의 차이[b] (95% CI)	-0.6[c] (-0.7, -0.5)	-0.8[c] (-0.9, -0.6)	-0.9[c] (-1.0, -0.7)	
HbA1c <7%를 달성한 환자[d] (%)	79[c]	82[c]	84[c]	58
FSG(mg/dL)				
베이스라인(평균)	172	170	168	167
52주 시점의 베이스라인으로부터 변화[b]	-47	-50	-54	-51
체중(kg)				
베이스라인(평균)	94.4	93.8	94.9	94.0
52주 시점의 베이스라인으로부터의 변화[b]	-7.0	-9.6	-11.3	1.9
인슐린 데글루덱과의 차이[b] (95% CI)	-8.9[c] (-10.0, -7.8)	-11.5[c] (-12.6, -10.4)	-13.2[c] (-14.3, -2.1)	-

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

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

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

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

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

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

환자들의 평균 연령은 만 64세였고 63%는 남성이었다. 베이스라인에서 제2형 당뇨병 평균 유병 기간은 11.8년이었고 평균 BMI는 33 kg/m^2이었다. 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^{2}이었고, 40%에서 60 ~ 90 mL/min/1.73m^2, 10%에서 45 ~ 60 mL/min/1.73m^2, 그리고 6%에서 30 ~ 45 mL/min/1.73m^{2}이었다.

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

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

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

	이 약 5mg	이 약 10mg	이 약 15mg	인슐린 글라진
mITT Population(N)[a]	328	326	337	998
HbA1[c](%)				
베이스라인(평균)	8.5	8.6	8.5	8.5
52주 시점의 베이스라인으로부터의 변화[b]	-2.1	-2.3	-2.4	-1.4
인슐린 글라진과의 차이[b](95% CI)	-0.7[c] (-0.9, -0.6)	-0.9[c] (-1.1, -0.8)	-1.0[c] (-1.2, -0.9)	-
HbA1c <7 %를 달성한 환자[d](%)	75[c]	83[c]	85[c]	49
FSG(mg/dL)				
베이스라인(평균)	172	176	174	168
52주 시점의 베이스라인으로부터의 변화[b]	-44	-50	-55	-49
체중 (kg)				
베이스라인(평균)	90.3	90.6	90.0	90.2
52주 시점의 베이스라인으로부터의 변화[b]	-6.4	-8.9	-10.6	1.7
인슐린 글라진과의 차이[b] (95% CI)	-8.1[c] (-8.9, -7.3)	-10.6[c] (-11.4, -9.8)	-12.2[c] (-13.0, -11.5)	-

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

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

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

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

메트포르민을 병용하거나 병용하지 않는 기저 인슐린에 추가 병용

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

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

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

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

	이 약 5mg	이 약 10mg	이 약 15mg	위약
mITT Population(N)[a]	116	118	118	119
HbA1[c](%)				

베이스라인(평균)	8.3	8.4	8.2	8.4
40주 시점의 베이스라인으로부터의 변화[b]	-2.1	-2.4	-2.3	-0.9
위약과의 차이[b](95% CI)	-1.2[c] (-1.5, -1.0)	-1.5[c] (-1.8, -1.3)	-1.5[c] (-1.7, -1.2)	-
HbA1c <7 %를 달성한 환자[d] (%)	87[c]	90[c]	85[c]	35
FSG(mg/dL)				
베이스라인(평균)	163	163	160	164
40주 시점의 베이스라인으로부터의 변화[b]	-58	-64	-63	-39
위약과의 차이[b](95% CI)	-19[c] (-27, -11)	-25[c] (-32, -17)	-23[c] (-31, -16)	-
체중 (kg)				
베이스라인(평균)	95.8	94.6	96.0	94.2
40주 시점의 베이스라인으로부터의 변화[b]	-5.4	-7.5	-8.8	1.6
위약과의 차이[b](95% CI)	-7.1[c] (-8.7, -5.4)	-9.1[c] (-10.7, -7.5)	-10.5[c] (-12.1, -8.8)	-

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

[b] 베이스라인 수치 및 그 밖의 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

비만 또는 과체중 임상시험

(1) 임상시험 개요

저칼로리 식이요법 및 운동요법의 보조제로서, 이 약의 만성 체중 관리(체중 감량 및 체중 유지)에 대한 유효성은 2개의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험(연구 1 및 연구 2)을 통해 72주의 치료 후(유지용량으로

최소 52주)의 체중 감소를 평가함으로써 연구되었다. 연구 1에서 이 약 및 이에 상응하는 위약은 20주간의 용량 적정 기간동안 주 1회 피하 투여로 5mg, 10mg 또는 15mg 용량으로 증량하였고 이어 유지기를 가졌다. 연구 2에서 이 약과 이에 상응하는 위약은 20주간의 용량 적정 기간 동안 주 1회 피하 투여로 10mg 또는 15mg용량으로 증량하였고 이어 유지기를 가졌다.

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

연구 1(SURMOUNT-1)은 비만(BMI ≥30 kg/m^2) 혹은 과체중 (27 kg/m^2≤BMI<30 kg/m^2) 및 이상지질혈증, 고혈압, 폐쇄성 수면 무호흡 또는 심혈관질환과 같은 한 가지 이상의 체중 관련 동반 질환이 있는 2,539명의 성인 환자를 등록한 72주간의 임상시험으로, 제 2형 당뇨병 환자는 제외하였다. 환자들은 주 1회 투여로 이 약 5mg, 10mg, 15mg군 혹은 위약군에 1:1:1:1로 무작위 배정되었다. 베이스라인에서 평균 연령은 45세(18~84세), 68%는 여성, 71%는 백인, 11%는 아시아인, 9%는 아메리칸 인디안/알래스카 원주민, 8%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 총 48%가 히스패닉 또는 라틴계 민족이었다. 베이스라인 평균 체중은 104.8kg, 평균 BMI는 38kg/m^2였다. 베이스라인에서 32%가 고혈압을, 30%가 이상지질혈증, 8%가 폐쇄성 수면 무호흡증, 3%가 심혈관 질환을 동반하였다.

연구2 (SURMOUNT-2)는 BMI 27 kg/m^2이상 및 제2형 당뇨병이 있는 938명의 성인 환자를 등록한 72주간의 임상시험이다. 시험참가자들은 HbA1c 수치가 7-10%였으며 식이요법 및 운동요법만으로 치료받고 있거나 DPP-4억제제 혹은 GLP-1 수용체 작용제를 제외한 경구 혈당 강하제를 투여 받고 있었다. 제2형 당뇨병 치료를 위해 인슐린이나 GLP-1 수용체 작용제 주사제를 투여 받는 환자는 제외하였다. 환자들은 주 1회 투여로 이 약 10mg, 15mg군 혹은 위약군에 1:1:1로 배정되었다. 베이스라인에서 평균 연령은 54세 (18~85세), 51%는 여성, 76%는 백인, 13%는 아시아인, 8%는 흑인 혹은 아프리카계 미국인이었다. 총 60%가 히스패닉 또는 라틴계 민족이었다. 베이스라인 평균 체중은 100.7kg, 평균 BMI는 36.1kg/m^2였다. 베이스라인에서 66%가 고혈압을, 61%가 이상지질혈증, 8%가 폐쇄성 수면 무호흡증, 10%가 심혈관 질환을 동반하였다

(2) 임상시험 결과

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

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

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

표 8. 연구 1 및 연구 2의 72주차 체중 변화

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

위약과의 % 차이 (95% CI)		26.6 (22.4, 30.7)[c,e]	47.3 (42.7, 51.9)[c,d]	53.8 (49.3, 58.3)[c,d]		20.5 (15.7, 25.4)[c,d]	29.7 (24.3, 35.0)[c,d]

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

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

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

[c] 로지스틱 회귀분석을 통해 보정된 베이스라인 수치.

[d] 우월성에 대한 p-<0.001 (양측 비보정), 제 1종 오류 조절됨

[e] 제 1종 오류 조절되지 않음

비만을 동반한 성인에서의 폐쇄성 수면 무호흡증에 대한 임상시험

폐쇄성 수면 무호흡 연구 1 및 2의 개요

비만(BMI ≥30 kg/m^2) 환자들에서 중등도에서 중증의 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)(무호흡-저호흡 지수 [AHI] ≥15)에 대한 이 약의 유효성은 52주간 실시된 2건의 무작위배정 이중 눈가림 위약 대조 시험(폐쇄성 수면 무호흡 연구 1 및 2)을 포함하는 마스터 프로토콜 임상시험(NCT05412004)에서 평가되었다. 두 임상시험에는 총 469명의 성인 환자가 등록되었다.

폐쇄성 수면 무호흡 연구 1 및 2에서 환자는 1:1의 비율로 무작위 배정되어 52주간 이 약 또는 위약을 투여받았다. 이 약의 용량은 최대 20주간 최대 내약량(MTD)인 10mg 또는 15mg 주 1회 피하 주사로 증량되었다. 제2형 당뇨병 환자는 제외되었으며, 모든 환자는 전체 임상시험 기간동안 열량 감소 식단과 신체 활동 증가를 위한 상담을 통해 교육을 받았다.

폐쇄성 수면 무호흡 연구 1에는 기도 양압 요법(Positive Airway Pressure, PAP)을 사용할 수 없거나 사용을 원하지 않는 중등도에서 중증 OSA를 나타내는 성인 비만 환자 234명이 등록되었다. 환자의 평균 연령은

48세(범위: 20~76세)였으며, 67%는 남성, 66%는 백인, 20%는 아시아인, 8%는 아메리카 인디언/알래스카 원주민, 6%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 총 42%는 히스패닉 또는 라틴계 민족이었다.

폐쇄성 수면 무호흡 연구 2에는 PAP 요법을 받고 있는 중등도에서 중증의 OSA와 비만이 있는 성인 환자 235명이 등록되었다. 환자들의 평균 연령은 52세(범위: 26~79세)였으며, 72%가 남성, 73%가 백인, 14%가 아시아인, 8%가 아메리카 인디언/알래스카 원주민, 5%가 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 총 32%가 히스패닉 또는 라틴계 민족이었다.

표 10에 폐쇄성 수면 무호흡 연구 1과 2에 참여한 환자들의 베이스라인 질병 특성을 기술하였다.

표 10: 폐쇄성 수면 무호흡 연구 1과 2에 참여한 비만을 동반한 OSA 환자들의 베이스라인 질병 특성

	폐쇄성 수면 무호흡 연구 1 (N=234)	폐쇄성 수면 무호흡 연구 2 (N=235)
베이스라인 AHI (사건/시간), 평균 (SD)	51.5 (31)	49.5 (26.7)
중등도 OSA, %[a]	35.2	30.9
중증 OSA, %[b]	63.1	68.2
총 ESS, 평균 (SD)	10.5 (5.2)	10 (4.6)
총 저산소 부담 (% min/hour), 평균 (SD)	208.4 (189.1)	193 (174.6)
BMI (kg/m^2), 평균 (SD)	39.1 (7)	38.7 (6)
당뇨병 전단계(Pre-diabetes), %	65	56.6
고혈압, %	75.6	77.4
심장 질환, %	10.3	11.1
이상지질혈증, %	80.8	83.8

약어: AHI = Apnea-Hypopnea Index(무호흡-저호흡 지수); BMI = body-mass index(체질량 지수); ESS = Epworth Sleepiness Score(엡워스 졸림 점수); OSA = obstructive sleep apnea(폐쇄성 수면 무호흡증); SD = standard deviation(표준 편차).

[a] 중등도 OSA는 베이스라인에 수면다원검사에서 AHI ≥15 - 30 events/hour로 정의된다.

[b] 중증 OSA는 베이스라인에 수면다원검사에서 AHI ≥30 events/hour로 정의된다.

폐쇄성 수면 무호흡 연구 1 및 2에 대한 결과

폐쇄성 수면 무호흡 연구 1과 2에 대한 1차 평가변수는 52주에 무호흡-저호흡 지수(AHI)의 베이스라인 대비 변화였다. 폐쇄성 수면 무호흡 연구 1의 환자는 PAP 요법을 사용할 수 없거나 사용을 원하지 않았으며, 폐

쇄성 수면 무호흡 연구 2의 환자는 PAP 요법을 받고 1차 평가변수 평가 전 7일간 PAP를 중단하도록 지시받았다. OSA에 대한 임상 시험에서 이전에 PAP 요법을 준수했던 환자들에 대한 PAP 중단의 시기나 적절성은 평가하지 않았다.

폐쇄성 수면 무호흡 연구 1과 2에서 이 약을 52주 투여한 결과 위약에 비해 AHI가 통계적으로 유의하게 감소했으며, 이 약을 투여한 환자들은 위약을 투여한 환자들에 비해 OSA의 관해 또는 경도의 무증상 OSA를 달성한 비율이 더 높았다. 표 11에 폐쇄성 수면 무호흡 연구 1과 2의 유효성 결과를 제시하였다. 이 약 투여시 AHI의 감소는 연령, 성별, 민족, 베이스라인 BMI 또는 베이스라인 OSA 중증도와 관계없이 관찰되었다. 폐쇄성 수면 무호흡 연구 1과 2 모두 이 약을 투여한 환자들에서 위약을 투여한 환자들에 비해 수축기 혈압과 고감도 C-반응성 단백질 수치가 더 크게 감소하였다.

표 11: 폐쇄성 수면 무호흡 연구 1과 2에서 52주에 무호흡-저호흡 지수(AHI), 저산소 부담, 및 체중의 변화

Modified Intent-to-Treat (mITT) 집단[a]	폐쇄성 수면 무호흡 연구 1		폐쇄성 수면 무호흡 연구 2	
	위약 N = 120	이 약 MTD (10 mg 또는 15 mg) N = 114	위약 N = 114	이 약 MTD (10 mg 또는 15 mg) N = 119
AHI (events/hr)				
베이스라인 평균	50.1	52.9	53.1	46.1
베이스라인 대비 변화[b]	-5.3	-25.3	-5.5	-29.3
위약과의 차이[b] (95% CI)	-20 (-25.8, -14.2)[e]		-23.8 (-29.6, -17.9)[e]	
AHI의 변화 %				
베이스라인 대비 변화 %[b]	-3	-50.7	-2.5	-58.7
위약과의 차이 %[b] (95% CI)	-47.7 (-65.8, -29.6)[e]		-56.2 (-73.7, -38.7)[e]	
AHI가 ≥50% 감소한 환자의 %[d]	19	61.2	23.3	72.4
위약과의 차이 %(95% CI)	42.8 (30.8, 54.8)[e]		48.6 (36.6, 60.7)[e]	
관해 또는 경도의 무증상 OSA				
AHI <5 또는 AHI 5-14이고 ESS≤10인 환자의 %[d]	15.9	42.2	14.3	50.2
위약과의 차이 %(95% CI)	28.7 (18.3, 39.2)[e]		33.2 (22.1, 44.3)[e]	
수면 무호흡-특이적 저산소 부담(% min/h)				
베이스라인 평균[f]	137.8	153.6	142.1	132.2
베이스라인 대비 변화[b]	-25.1	-95.2	-41.7	-103
위약과의 차이[b] (95% CI)	-70.1 (-90.9, -49.3)[c,e]		-61.3 (-84.7, -37.9)[c,e]	
체중 (kg)				
베이스라인 평균	112.8	116.7	115.1	115.8

% 베이스라인 대비 변화[b]	-1.6	-17.7	-2.3	-19.6
% 위약과의 차이[b] (95% CI)	-16.1 (-18, -14.2)[e]		-17.3 (-19.3, -15.3)[e]	

약어: AHI = Apnea-Hypopnea Index(무호흡-저호흡 지수); ANCOVA = analysis of covariance(공분산 분석); CI = confidence interval(신뢰 구간); ESS = Epworth Sleepiness Scale(엡워스 졸림 척도); h = hour(시간); MTD = maximum tolerated dose(최대 내약량); N = 무작위 배정되어 최소 1회 용량 이상의 시험약을 투여받은 시험대상자 수.

[a] 분석은 시험 중재 1회 용량 이상에 노출된 무작위 배정된 시험대상자로 정의된 modified intent-to-treat 집단을 대상으로 하였다; 폐쇄성 수면 무호흡 연구 2에서 2명의 시험대상자는 무작위 배정되었으나, 시험약을 투여받지 않았다.

[b] 52주에 누락자료에 대한 다중 대체가 적용된 베이스라인 수치 및 층화 인자에 대하여 보정한 ANCOVA로부터의 최소자승 평균.

[c] 로그 변환 자료를 이용하여 분석.

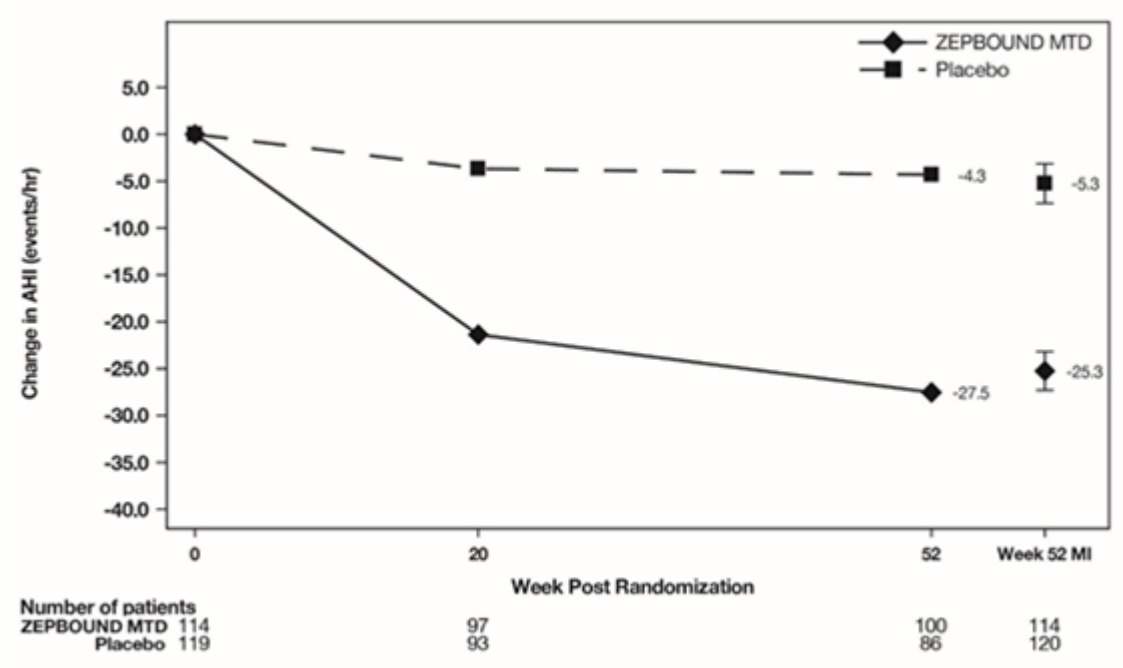
[d] 대체 데이터셋트에서 목표를 달성한 시험대상자 통합 비율에 의해 계산.

[e] 다중도에 대하여 조절된, 우월성에 대한 p-값 <0.001 (보정되지 않은 양측 p값).

[f] 베이스라인 수치는 기하 평균.

폐쇄성 수면 무호흡 연구 1에 대한 베이스라인에서 52주까지 이 약 및 위약 투여군에서의 AHI 변화의 시간 과정을 그림 1에 제시하였다. 폐쇄성 수면 무호흡 연구 2에서 유사한 결과가 입증되었다.

그림 1: 52주까지 무호흡-저호흡 지수(AHI)의 베이스라인 대비 변화(폐쇄성 수면 무호흡 연구 1)



약어: AHI = Apnea-Hypopnea Index(무호흡-저호흡 지수); ANCOVA = analysis of covariance(공분산 분석); MI = multiple imputation(다중 대체); MTD = maximum tolerated dose(최대 내약량)

주: 제시된 결과는 modified Intent-to-Treat 집단을 대상으로 한 결과이다. (1) 0주부터 52주까지 관찰된 평균값, 및 (2) 누락 자료의 다중 대체가 포함된 베이스라인 수치 및 층화 인자에 대하여 보정된 ANCOVA로부터 52주에 최소 자승 평균 ± 표준 오차.

수면과 관련된 장애

OSA 임상 시험(폐쇄성 수면 무호흡 연구 1 및 2)에서, 이 약을 투여받은 환자들은 위약을 투여받은 환자들에 비해 수면 관련 장애의 개선을 나타내었다. 수면과 관련된 장애는 환자 보고 결과 평가 정보 시스템 (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System® [PROMIS]) 약식 수면 관련 장애 8a를 이용하여 평가되었다.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

수컷 및 암컷 랫드에게 터제파타이드를 0.15, 0.50, 및 1.5mg/kg (인체 최대 권장투여용량인 주 1회 15mg 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 10mg/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 3mg/kg(인체 최대 권장투여용량인 주 1회 15mg 투여 시의 노출도(AUC) 대비 각각 0.30, 1.03, 및 1.72배 그리고 0.29, 0.90, 및 1.88배) 용량으로 주 2 회 피하주사 투여하였다. 터제파타이드가 정자 형태, 교미, 생식능력, 및 수태에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 암컷 랫드에서, 장기간의 발정 휴지기(diestrus)를 보인 암컷 수의 증가 그리고 평균 착상 부위와 생존 가능한 배아 수 감소를 야기한 평균 황체 수의 감소가 모든 용량 수준에서 관찰되었다. 이러한 영향은 터제파타이드가 사료섭취량과 체중에 미치는 약리학적 작용과 관련된 이차적인 영향으로 간주되었다.

기관 형성기간에 0.02, 0.1, 및 0.5mg/kg의 터제파타이드(인체 최대 권장투여용량인 주 1회 15mg 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(인체 최대 권장투여용량인 주 1회 15mg 투여 시의 노출도(AUC) 대비 0.01, 0.06, 및 0.2배)를 주1 회 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 0.25mg/kg의 터제파타이드를 착상 시점부터 수유기까지 주2회 피하투여한 랫드에 대한 주산기 및 수유기 시험에서, 0.25mg/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.