# 의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.08.02.</td><td>접수번호</td><td>20210200748</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국팜비오</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">본시티펜주(테리파라타이드)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">테리파라타이드(유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 무색의 이물이 없는 주사액이 무색투명한 유리 카트리지에 충전되어, 펜 주입기에 조립되어 있는 주사제<br>함량 : 1 밀리리터 중 테리파라타이드(유전자재조합) 250 마이크로그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021.11.16.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 차광하여 냉장 (2 ~ 8℃) 보관, 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA 2019.10.04.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 정현철</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과<br>바이오의약품연구과<br>바이오의약품품질관리과<br>(접수번호 : 20200019846)</td><td>심사담당자</td><td>김진아, 김지원, 김은경, 정지원<br>박은혜, 전형옥, 이광문<br>황유리, 승호선, 김은주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*<br>평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과<br>(접수번호 : 20200019846)</td><td>GMP 담당자</td><td>이정희, 지영혜, 문은희</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

### 1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

| |
|---|
| 폐경기 이후 여성 및 골절의 위험이 높은 남성에 대한 골다공증의 치료<br>골절의 위험이 높은 여성 및 남성에 있어서 지속적인 글루코코르티코이드 요법과 관련된 골다공증의 치료 |

○ 용법·용량

| |
|---|
| 권장용량은 1일 1회 이 약 20㎍을 대퇴부 또는 복부에 피하주사 한다. 환자들은 올바른 주사방법에 대하여 교육을 받아야 한다. 환자에게 펜의 정확한 사용을 지도하기 위한 사용자 안내서(user manual)도 있다. 이 약의 투약기간은 최대 24개월이다. 한 환자의 일생에서 이 약의 24개월 과정을 반복해서는 안 된다.<br>만일 음식섭취가 불충분한 경우에는, 환자들은 칼슘과 비타민D 보조제를 추가적으로 섭취하여야 한다. 이 약의 치료가 끝난 후에는, 환자들은 다른 골다공증 치료를 계속할 수 있다. |

○ 사용상의 주의사항

| |
|---|
| 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것<br>- 테리파라타이드 또는 이 약의 부형제 성분에 대하여 과민반응<br>- 임부 및 수유부<br>- 기존의 고칼슘혈증<br>- 중증의 신장 기능손상<br>- 일차적인 골다공증 이외에 대사성 골 질환 (부갑상선 기능항진증 및 뼈의 Paget's disease 포함)<br>- 충분히 설명되지 않는 alkaline phosphatase 의 상승<br>- 이전에 골격에 방사선 치료를 한 경우<br>- 골격 악성종양 또는 골 전이가 있는 환자<br><br>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것<br>정상 칼슘 농도를 보이는 환자에서, 테리파라타이드를 주사한 후에 약간의 일시적인 혈청 칼슘농도의 증가가 관찰되었다. 혈청 칼슘 농도는 4~6 시간에 최고 농도에 도달하였으며, 각 투여 후 16~24 시간에 정상으로 회복되었다. 치료기간동안 정기적인 칼슘 모니터링은 요구되지 않는다. 따라서 만일 환자에게서 혈액검체를 채취하는 경우에는 가장 마지막으로 테리파라타이드를 주사한 시점에서 적어도 16 시간 후에 하여야 한다. 테리파라타이드는 뇨의 칼슘 배설을 약간 증가시킬 수 있다. 그러나 임상시험에서 고칼슘뇨증의 발현은 위약치료군 환자들과 다르지 않았다. 테리파라타이드는 |

활성 요로결석증 환자에서 연구되지 않았다. 테리파라타이드는 활성 또는 최근의 요로결석증 환자에서는 그 증상을 악화시킬 가능성이 있기 때문에 주의하여 사용하여야 한다. 테리파라타이드를 사용한 단기 임상시험에서 일시적인 기립성 저혈압 증상이 관찰되었다. 전형적으로 투여 후 4 시간 이내에 시작되었고 몇 분 내지 몇 시간 이내에 자발적으로 회복되었다. 일시적인 기립성 저혈압이 발생하는 경우 처음 몇 회 투여 후에 발생하였고 환자들을 눕힌 상태로 두면 회복되었으며 이는 지속적인 치료를 방해하지 않았다. 중등도의 신장 기능 손상 환자에 투여 시 주의하여야 한다. 랫드에서의 연구에서 테리파라타이드를 장기간 투여할 때 골육종의 발현이 증가하는 것으로 나타났다(사용상의 주의사항 10(3).항 참고). 추가적인 임상자료가 유용할 때까지 권장되는 치료기간은 24 개월을 넘어서는 안 된다. 손상된 간 기능 이상이 있는 환자에 대한 유용한 임상자료는 없다. 폐경 전 여성을 포함하여 젊은이에 대한 임상 경험은 제한적이다. 이러한 집단에 대한 치료는 임상적 이득이 위험보다 명백하게 클 때만 시작해야 한다.

3. 약물이상반응

임상시험에서 테리파라타이드 투여군의 환자 82.8%와 위약 투여군의 환자 84.5%에서 적어도 한 가지의 이상사례를 보고하였다.

테리파라타이드를 투여 받은 환자에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 오심, 사지의 통증, 두통 및 어지럼증이다.

다음 이상사례 표는 골다공증에 대한 임상시험에서 테리파라타이드와 관련되어 나타난 이상사례 및 시판 후 자발적 보고에 근거한 것이다.

이상사례의 분류를 위해 다음 기준을 이용하였다.

이상사례의 분류를 위해 다음 기준을 이용하였다.

매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100, <1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000, <1/100), 드묾(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드묾(<1/10,000), 알려지지 않음(입수된 자료로부터 평가할 수 없음)

| |
|---|
| 조사(Investigations)<br>흔하지 않음 : 체중 증가, 심장잡음, alkaline phosphatase 상승 |
| 심장장애<br>흔함 : 심계항진<br>흔하지 않음 : 빈맥 |
| 혈액 및 림프계 장애<br>흔함 : 빈혈 |
| 신경계 장애<br>흔함 : 어지럼증, 두통, 좌골신경통, 실신 |
| 귀 및 미로 장애<br>흔함 : 현기증 |
| 호흡기계, 흉부 및 종격 장애<br>흔함 : 호흡곤란<br>흔하지 않음 : 폐기종 |
| 위장관 장애<br>흔함 : 오심, 구토, 열공허니아(Hiatus Hernia), 위식도 역류 질환<br>흔하지 않음 : 치질 |
| 신장 및 요로계 장애<br>흔하지 않음 : 요실금, 다뇨증, 절박뇨(Micturition Urgency), 신장결석증<br>드묾 : 신부전/신장애 |

| |
|---|
| 피부 및 피하조직 장애<br>흔함 : 발한 증가 |
| 근골격 및 결합조직 장애<br>매우 흔함 : 사지의 통증<br>흔함 : 근육 경련<br>흔하지 않음 : 근육통, 관절통, 등의 경련 및 통증* |
| 대사 및 영양 장애<br>흔함 : 고콜레스테롤혈증<br>흔하지 않음 : 2.76mmol/L 를 초과하는 고칼슘혈증, 고요산혈증<br>드묾 : 3.25 mmol/L 를 초과하는 고칼슘혈증 |
| 혈관 장애<br>흔함 : 저혈압 |
| 전신장애 및 투여부위 상태<br>흔함 : 피로, 흉통, 무기력증, 주사부위 일시적인 경증반응들: 통증, 부종, 홍반, 국소 멍, 소양증 및 주사부위 경미한 출혈<br>흔하지 않음: 주사부위 홍반, 주사 부위 반응<br>드묾 : 주사 직후의 가능한 알레르기 반응들(급성 호흡곤란, 구순/안면 부종, 전신적인 두드러기, 흉통, 부종(주로 말초)) |
| 정신적 장애<br>흔함 : 우울증 |
| 면역체계 질환<br>드묾 : 아나필락시스 |

* 등의 경련 또는 통증의 중대한 증례가 주사 후 수분 내에 보고되었다.

임상시험에서 다음의 사례들이 위약투여군에서의 빈도와 상이하게, 1% 이상 보고되었다. : 현기증, 오심, 사지의 통증, 어지럼증, 우울증, 호흡곤란

테리파라타이드는 혈청 요산농도를 증가시킨다. 임상시험에서 위약군 0.7%에 비하여 테리파라타이드를 투여 받은 환자의 2.8%에서 혈청 요산 농도가 정상 상한치 이상으로 나타났다. 그러나 고요산혈증은 통풍, 관절통, 요로결석증 등을 증가시키지 않았다.

대규모 임상시험에서 테리파라타이드에 교차반응하는 항체가 테리파라타이드를 투여 받은 여성의 2.8%에서 나타났다. 일반적으로 항체는 투여시작 12 개월 후에 처음 나타나며 치료를 중단하면 감소하였다. 과민반응, 알레르기 반응, 혈청 칼슘 농도에 대한 영향 혹은 BMD 반응에 대한 영향의 증거는 없었다.

국내에서 6 년 동안 골다공증이 있는 폐경기 여성 797 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사(포스테오주(테리파라타이드) 결과, 이상사례 발현율은 8.53%(68 명/797 명, 125 건)이었고, 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 6.78%(54 명/797 명, 87 건)이며, 오심 2.38%(19 명/797 명, 19 건), 구토, 두통 각 0.88%(7 명/797 명, 각 7 건), 위장장애 0.63%(5 명/797 명, 5 건), 등 통증 0.50%(4 명/797 명, 5 건), 어지럼증, 통증 각 0.50%(4 명/797 명, 4 건) 이었으며 그 밖에 0.5% 미만의 약물이상반응으로는 근육통, 사지통증, 주사부위통증, 상기도감염, 열, 열감, 안면홍조, 소화불량, 복통, 관절통, 긴장형 두통, 졸림, 주사부위 가려움, 주사부위 혈종, 흉통, 방광염, 비인두염, 연조직염, 체중감소, 혈당증가, 혈압상승, 색소침착 이상, 소양증, 홍반, 기침, 우울증이 보고되었다. 이중 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다. 중대하지 않았으나 예상하지 못한 약물이상반응은 총 30 건으로 위장장애 5 건, 통증 4 건, 상기도감염, 열감 각 3 건, 열, 안면홍조 각 2 건, 소화불량, 복통, 졸림, 비인두염, 식욕부진, 혈당증가, 혈압상승, 색소침착 이상, 소양증, 홍반, 기침 각 1 건 이었다.

4. 일반적 주의
운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구되지 않았다. 그러나 몇몇 환자에서 일시적인 기립성 저혈압 또는 어지럼증이 관찰되었다. 이러한 환자들은 증상이 회복될 때까지 운전이나 기계의 사용을 삼가야 된다.

5. 상호작용
테리파라타이드와 hydrochlorothiazide와의 약력학적 상호작용 평가되었다. 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다. 테리파라타이드를 raloxifene 또는 호르몬 대체요법과 함께 투여 하였을 때 테리파라타이드가 혈청, 뇨 칼슘 또는 임상적 이상사례에 미치는 영향에는 변화가 없었다. 15명의 건강한 대상자에게 디곡신(digoxin)을 매일 항정상태(steady state)까지 투여한 연구에서 테리파라타이드 단회 용량은 디곡신의 심장에 미치는 영향을 변화시키지 않았다. 그러나 어떤 보고에서는 고칼슘혈증 환자에서의 디기탈리스 독성 발생의 소인을 줄 수 있다고 시사하였다. 테리파라타이드는 일시적으로 혈청 칼슘을 증가시키므로 디기탈리스를 복용하는 환자에게는 테리파라타이드를 주의하여 투여하여야 한다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 사용
(1) 토끼 연구에서 생식 독성이 나타났다(사용상의 주의사항 10. (3) 항 참고). 사람의 태아 발달에 대한 테리파라타이드의 영향은 연구되지 않았다. 사람에 대한 잠재적인 위험성은 알려지지 않았다. 테리파라타이드가 사람의 유즙으로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 테리파라타이드는 임신 중이거나 수유하는 여성에게는 투여해서는 안 된다. 가임 여성은 테리파라타이드를 사용하는 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 임신이 되는 경우 테리파라타이드의 투여를 중단해야 한다.
(2) 소아: 테리파라타이드는 소아군에 대하여 연구되지 않았다. 테리파라타이드는 소아 또는 골단이 열린 젊은 사람에게는 사용해서는 안 된다.
(3) 고령자 : 연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다(사용상의 주의사항 10. (2) 항 참고).

7. 과량투여시의 처치
(1) 증상 및 징후
임상시험 동안에 과량투여는 한 경우도 보고되지 않았다. 테리파라타이드는 단회용량으로 100 ㎍ 까지 투여되었고 반복 투여용량으로 1 일 60 ㎍이 6 주 동안 투여되었다. 예상되는 과량투여의 영향은 고칼슘혈증의 지연, 기립성 저혈압의 위험성 등이다. 오심, 구토, 어지럼증, 두통 등도 일어날 수 있다.
(2) 시판 후 자발적 보고서에 근거한 과량 투여 경험(포스테오주(테리파라타이드))
시판 후 자발적 보고에서 실수로 단일투여 용량으로 최대 800 ㎍까지 투여된 증례들이 보고되었다. 일시적인 반응으로는 메스꺼움, 무력감, 저혈압이 보고되었다. 일부에서는 과량투여로 인한 이상사례가 발현되지 않았다. 과량투여로 인한 사망은 보고되지 않았다.
(3) 처치

테리파라타이드에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량투여가 의심되면 일시적으로 테리파라타이드의 투여를 중지하고, 혈청칼슘을 모니터링하고 수분공급과 같은 적절한 조치를 취한다.

8. 사용 및 적용상의 주의사항
이 약은 프리필드 펜이며 사용하는 환자 및 간병인은 올바른 펜 사용 방법, 바늘 제거 방법에 대해서 설명하고 있는 사용자 안내서 (User Manual)의 지침에 따라야 하고 펜을 다른 환자와 공유하지 않아야한다. 펜에 있는 약물을 다른 주사기로 옮겨서는 안된다.

9. 보관 및 취급상의 주의 사항
이 약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
이 약은 2 ~ 8 °C 에서 냉장고에서 보관한다. 사용하는 동안, 냉장고 밖에서 약이 노출되는 시간을 최소화 해야 하며, 냉장고에서 꺼낸 즉시 주사 가능하다.
1 회용 주사침이 장착된 채로 펜 주입기를 보관하지 않는다.
카트리지의 손상과 빛으로부터 보호하기 위하여, 사용하지 않을 때는 항상 캡을 씌워 보관한다.
이 약은 냉동하지 않으며, 냉동된 약은 사용하지 않는다.
이 약의 포장과 주입기에 인쇄된 사용기한을 초과한 후 사용하지 않도록 주의한다.
이 약은 주입기에 이 약이 남아 있더라도 28 일 이후에는 폐기한다.

10. 전문가를 위한 정보
(1) 약력학적 특성
약물치료학적 그룹: 칼슘 항상성(calcium homeostasis), ATC code : H05 AA02
작용기전 : 내인성 84-아미노산 부갑상선 호르몬(PTH)은 골수와 신장에서 칼슘과 인산 대사의 주요한 조절자이다. 테리파라타이드는 내인성 인체 부갑상선 호르몬의 활성부분(1-34)이다. PTH 의 생리학적 작용은 조골세포에 직접 작용 하여 뼈의 생성을 자극하고, 간접적으로는 칼슘의 장내 흡수 및 세뇨관 재흡수를 증가시키고, 신장에서 인산의 배설을 촉진시킨다.
약력학적 효과 : 테리파라타이드는 골다공증을 치료하기 위하여 뼈를 생성하는 물질이다. 테리파라타이드의 골격계에 미치는 영향은 전신적인 노출의 양상에 달려있다. 테리파라타이드를 1 일 1 회 투여하면 파골작용 보다 조골 작용에 대한 자극이 우선적으로 나타나 소주(trabecular)와 피질성 골수 표면의 새로운 뼈를 증가시킨다.

임상시험 결과 :
- 위험 인자

치료를 통해 혜택을 받을 수 있는 골다공성 골절의 위험이 높은 여성 및 남성을 구분하기 위해 예를 들어 낮은 BMD, 연령, 과거 골절 경험, 힙 골절의 가족력, 높은 골전환율, 낮은 체질량 지수와 같은 독립적인 위험 인자들을 고려해야 한다.
글루코코르티코이드로 유도된 골다공증이 있는 폐경 전 여성은 잦은 골절을 나타내거나 골절 위험을 높이는 위험 인자들(예. 낮은 골밀도 [예. T score ≤-2], 지속적으로

고용량의 글루코코르티코이드 요법[예. 6 개월 이상 ≥7.5 mg/day], 높은 기존 질병의 활성, 낮은 성 호르몬 수준)이 복합적으로 존재하는 경우 골절의 위험이 높은 것으로 간주되어야 한다.

• 폐경 후 골다공증

Pivotal study 는 1637 명의 폐경기 이후의 여성을 포함하였다(평균연령 69.5 세). 베이스라인에서 환자의 90%가 1 회 이상의 척추 골절 경험이 있었고, 평균 척추 BMD 는 0.82 g/㎠ 였다(T-score = - 2.6 에 해당). 모든 환자들은 1000mg 의 칼슘과 적어도 비타민 D 400IU 를 매일 투여하였다. 이 약으로 24 개월(평균:19 개월)까지 치료한 결과에서는 통계적으로 유의성있게 골절의 감소를 보였다(표 4). 하나 이상의 새로운 척추골절을 방지하기 위하여 11 명의 여성은 평균적으로 19 개월 동안 치료를 받아야 했다.

| 폐경 후 여성에서의 골절 발생률: | | | |
|---|---|---|---|
| | 위약 (N=544)(%) | 포스테오 (N=541)(%) | 상대적 위험률 (95% CI)vs.위약 |
| 새로운 척추 골절(≥ 1)[a] | 14.3 | 5.0[b] | 0.35 (0.22, 0.55) |
| 복수 척추 골절(≥ 2)[a] | 4.9 | 1.1[b] | 0.23 (0.09, 0.60) |
| 비-척추 취약 골절[C] | 5.5 % | 2.6%[d] | 0.47 (0.25, 0.87) |
| 주요 비 척추 취약 골절[C] (힙, 요골, 상완골, 늑골, 골반) | 3.9% | 15%[d] | 0.38 (0.17, 0.86) |

약어: N = 각 투여군에 무작위 배정된 환자 수 CI = 신뢰 구간.

[a] 척추 골절의 발생률은 베이스라인 및 추적관찰 척추 방사선 사진이 있는 448 명의 위약군 및 444 명의 포스테오군 환자에 대하여 평가하였다.

[b] 위약과 비교하였을 때 $p \leq 0.001$

[c] 힙 골절 발생률의 유의한 감소가 입증되지 않았다

[d] 위약 대비 $p \leq 0.025$.

19 개월 (평균) 치료 후에, BMD(bone mineral density)는 요부 척추 및 전체 고관절부에서 위약과 비교하여 각각 9%, 4%씩 증가하였다 ($p<0.001$).

치료 후 관리 : 포스테오로 치료한 후에, pivotal trial 에 참여했던 1262 명의 폐경기 이후의 여성이 치료 후 follow-up study 에 등록되었다. 이 연구의 일차적인 목적은 포스테오주의 안전성 자료를 모으는 것이었다. 이 연구기간 동안, 다른 골다공증 치료제의 사용이 허용되었으며, 추가적으로 척추 골절의 평가도 시행하였다. 테리파라타이드를 중단한 후 평균 18 개월 동안에, 최소한 한 개의 새로운 척추골절을 가진 환자의 수는 위약군과 비교하여 41% 감소하였다($p=0.004$).

공개 라벨 연구에서 503 명의 중증의 골다공증 및 과거 3 년(83%가 이전 골다공증 치료를 받은 적이 있었음)동안 취약 골절이 있었던 폐경 후 여성이 테리파라타이드로 24 개월까지 치료를 받았다. 24 개월 시점에 요부 척추, 전체 고관절부 및 대퇴목 BMD 가 베이스라인에서 각각 평균 10.5%, 2.6% 및 3.9% 증가하였다. 18 개월에서 24 개월까지의 BMD 가 요부 척추, 전체 고관절 및 대퇴목에서 각각 평균 1.4%, 1.2% 및 1.6% 증가하였다.

• 남성의 골다공증

437 명의 환자들이(평균 연령 58.7 세) 성선저하증(morning free testosterone 수준이 낮거나 FSH 또는 LH 수준이 높은 것으로 정의) 또는 특발성 골다공증이 있는 남성에 대한 임상 시험에 등록하였다. 베이스라인에서 척추 및 대퇴 목 골무기질 밀도의 평

균 T 점수는 각각 -2.2 및 -2.1 이었다. 베이스라인에서 환자의 35%는 척추 골절의 경험이 있었고, 59%는 비 척추 골절의 경험이 있었다.
모든 환자는 칼슘 1000mg 과 적어도 비타민 D 400IU 를 매일 투여하였다. 요부 척추 BMD 는 3 개월 동안에 유의성 있게 증가하였다. 12 개월 후에, 요부척추와 전체 고관절부에서 BMD 는 위약군과 비교하여 각각 5%, 1% 씩 증가하였다. 그러나 골절률에 대한 유의한 효과는 입증되지 않았다.

- 글루코코르티코이드로 유도된 골다공증

지속적인 전신 글루코코르티코이드 요법(프레드니손의 경우 적어도 3 개월 이상 5mg 이상에 해당)을 받고 있는 남성 및 여성(N=428)에 대한 테리파라타이드의 유효성은 18 개월간-36 개월의 1 단계의 무작위 배정, 이중 맹검, 비교물질 대조시험(alendronate 10mg/day)에서 입증되었다. 환자의 28 %가 베이스라인에서 1 회 이상의 방사선적 척추 골절을 나타내었다. 모든 환자에게 1 일 1000mg 의 칼슘과 800IU 의 비타민 D 를 제공하였다.
이 시험에는 폐경 후 여성(N=277), 폐경 전 여성(N=67) 및 남성(N=83)이 포함되었다. 베이스라인에서 폐경 후 여성들의 평균 연령은 61 세, 평균 요추 BMD T 점수는 -2.7, 프레드니손 해당 용량 중앙값은 7.5mg/day 였고, 34%가 1 회 이상의 방사선적 척추 골절을 나타내었다. 폐경 전 여성들의 평균 연령은 37 세였고, 평균 요추 BMD T 점수는 -2.5 점, 프레드니손 해당 용량의 중앙값은 10mg/day 였고, 9%가 1 회 이상의 방사선적 척추 골절을 나타내었다. 남성들의 평균 연령은 57 세였고, 평균 요추 BMD T 점수는 -2.2 점, 프레드니손 해당 용량의 중앙값은 10mg/day 였으며, 24%가 1 회 이상의 방사선적 척추 골절을 나타내었다.
환자의 69%가 18 개월 1 단계를 종료하였다. 18 개월 종료점에서, 테리파라타이드는 요추의 BMD(7.2%)를 alendronate(3.4%)에 비해 유의하게 증가시켰다($p<0.001$). 이 약은 총 힙에서의 BMD(3.6%)도 alendronate(2.2%)에 비해 증가시켰고($p<0.01$), 대퇴목에서의 BMD(3.7%)도 alendronate (2.1%)에 비해 증가시켰다($p<0.05$).
테리파라타이드로 치료받은 환자에서의 요부 척추, 전체 고관절 및 대퇴목 BMD 는 18 에서 24 개월 사이에 각각 1.7%, 0.9% 및 0.4%만큼 추가로 증가하였다.
36 개월 시점에 169 명의 alendronate 환자와 173 명의 테리파라타이드 투여 환자로부터 척추 X ray 를 분석한 결과, alendronate 군에 속한 13 명(7.7%)이 새로운 척추 골절을 나타낸 반면, 테리파라타이드 투여군에서는 3 명(1.7%)이 새로운 척추 골절을 나타내었다($p=0.01$). 또한, alendronate 군에서는 214 명 중 15 명(7.0%)이 비척추 골절을 나타낸 반면, 테리파라타이드 투여군에서는 214 명 중 16 명(0.84)이 비척추 골절을 나타내었다.($p=0.84$)
폐경 전 여성에서, 베이스라인에서 18 개월 종료점까지 BMD 의 증가는 요추(4.2% vs -1.9%; $p<0.001$) 및 총 힙(3.8% vs 0.9%; $p=0.005$)에서 테리파라타이드 투여군에서 alendronate 군에 비해 유의하게 더 컸다. 하지만 골절률에 대한 유의한 효과는 입증되지 않았다.

2) 약동학적 특성

- 테리파라타이드는 간 및 간외 클리어런스를 통하여 제거된다 (여성에서 약 62 L/hr, 남성에서 약 94L/hr). 분포량은 약 1.7 L/kg 이다. 테리파라타이드의 반감기는 피하주사 시 약 1 시간으로, 이는 주사부위로부터 흡수되는 데 필요한 시간을 반영한

다. 테리파라타이드에 대한 대사 또는 배설에 대한 연구는 시행되지 않았으나 부갑상선 호르몬의 말초대사는 간과 신장에서 현저하게 일어나는 것으로 알려진다.

- 노인환자

테리파라타이드의 약동학은 나이(31-85 세)에 따른 차이가 없는 것으로 밝혀졌다. 나이에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

3) 비임상 안전성 자료

테리파라타이드는 일련의 표준 시험에서 유전독성이 없었다. 랫드, 마우스 및 토끼에서 최기형성도 나타나지 않았다. 1 일 30～1000 ㎍/kg 의 용량으로 이 약을 투여한 임신한 랫드 또는 마우스에서 중요한 영향은 관찰되지 않았다. 하지만, 3～100 ㎍/kg 을 매일 투여한 임신한 토끼에게서 태자 재흡수 및 한배자손 크기의 감소가 관찰되었다. 토끼에게서 관찰된 배아 독성은 설치류에 비해 혈중 이온화 칼슘에 대한 PTH 의 영향에 대한 감수성이 훨씬 더 큰 것과 관련이 있을 수 있다.

거의 일생동안 매일 이 약을 주사한 랫드에서 용량 의존적으로 골 형성이 증가하였고, 아마도 대부분 후생학적 기전에 기인하여 골육종의 발현도 증가하였다. 테리파라타이드는 랫드에서 다른 종류의 종양의 발현을 증가시키지는 않았다. 랫드와 사람의 골 생리학이 다르기 때문에, 이러한 사실들의 임상적인 관련성은 적은 것 같다. 난소가 적출된 원숭이에게 18 개월 동안 투여하였을 때와 치료 중단 후 3 년 추적기간 동안에서도 어떠한 골 종양도 관찰되지 않았다. 게다가 임상시험 및 치료 후 follow-up study 에서 어떠한 골육종도 관찰되지 않았다. 동물시험에서는 심각하게 감소된 간 혈류가 PTH 가 주요한 분할 시스템(Kupffer cells)에 노출되는 것을 감소시키고 결과적으로 PTH(1-84)의 클리어런스를 감소시키는 것으로 나타났다.

11. 비교 동등성 입증 정보

1) 대조약과의 동등성

이 약은 품질, 비임상, 임상시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

2) 이 약과 대조약을 2 x 2 교차 시험으로 70 명의 건강한 성인에게 1 회 용량을 단회 피하 주사 한 후 혈중 테리파라타이드 농도를 측정한 결과, 혈중 농도 곡선하면적($AUC_t$) 및 최대 혈청농도($C_{max}$)는 90% 신뢰구간에서 각 각 90.01 ～ 103.52 %, 88.41 ～ 102.12 %로 허용 기준인 80.00 ～ 125.00 % 이내를 만족했다.

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $AUC_t$ (pg·hr/mL) | $C_{max}$ (pg/mL) | $T_{max}$(hr) | $t_{1/2}$(hr) |
| 대조약 | 포르테오주(테리파라타이드)(릴리(유)) | 78.67(43.8) | 78.21(38.9) | 0.167<br>최소:0.083<br>최대:0.833 | 0.810 ± 0.291 |
| 시험약 | 본시티주(테리파라타이드)((주)한국팜비오) | 75.88(47.5) | 74.28(44.0) | 0.167<br>최소:0.083<br>최대:0.500 | 0.893 ± 0.476 |
| 90 % 신뢰구간 (기준: 80.00 ～ 125.00 %) | | 90.01 ～ 103.52 | 88.41 ～ 102.12 | - | - |

($AUC_t$, $C_{max}$, $T_{max}$, $t_{1/2}$ ; 기하평균값 (기하평균변동계수), n= 66)

$AUC_t$:투약시간부터 최종 혈중농도 정량시간 t 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

$C_{max}$:최고혈중농도

$T_{max}$:최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$:말단 소실 반감기

### 1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 4년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)** v 2.0 <붙임 3 참조>

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

### 1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

### 1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

### 1.6 사전검토

○ 해당

- 동등생물의약품의 임상 비교동등성에 관한 자료 : 바이오심사조정과-3059, 20.01.31.

### 1.7 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료 | 제조및품질관리기준 관련 자료 | 시험법 관련 자료 | RMP 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| **신청일자** | '21.08.02. | '21.08.02. | | '21.08.03 | |
| **보완요청일자** | - | - | | - | |
| **보완접수일자** | - | - | | - | |
| **최종처리일자** | '21.11.16. | '21.11.10. | | '21.11.03 | |

# <붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분 [별표1] II. 자료제출의약품. 2) 당해품목 허가 변경

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | 가 | | | 나 | | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 3) | 1) | 2) | 3) | | | | | | | | | | | | | | |
| 제조방법 변경 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | ○ | △ | △ | x | △ | x | x | x | x | ○ | x | △ | x | ○ | x | ○ | ○ |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | x | x | x | x | x | x | ○ | x | ○ | x | ○ | x | ○ | ○ |
| 면제사유 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

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

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청 품목은 한국릴리의 포스테오주(테리파라타이드)의 동등생물의약품임
- OVX 모델에서의 in vivo 효력시험과 랫드 4주 반복독성시험에서 대조약인 포스테오주와 유의한 차이는 없었음
- 신청 제품의 주성분인 테리파라타이드의 구조적 단순성(34개 아미노산 구조, glycosylation 또는 다른 post translational modification 없음. 낮은 분자량(4,118Da))을 고려하여 임상적 동등성 입증을 위한 임상시험으로서 1건의 약동학 시험(건강한 성인 대상, 단회투여) 실시하는 경우에도 타당성이 인정된 사례 있음(테로사, 대원제약).
- 비교약동학 임상시험 결과 1차 평가변수인 Cmax와 AUCinf에 있어 사전 정의된 동등성 한계인 시험약/대조약 비의 90 % CI 값은 모두 80.00~125.00% 이내에 포함되었음.
- 골감소증 성인 남녀를 대상으로 자가투여로 24주간 매일 20$\mu g$ 피하 투여한 3상 시험에서, 1차평가 변수인 면역원성을 측정한 6개월째 ADA 발생률은 시험군 PF708군에서 2명 발생하였음. 대조약물인 Forteo의 경우 대규모 3상에서 6개월에서 0명, 1년 평가시 2.8%에서 발생함. 6개월에서 ADA 발생율 차이는 통계적 유의성이 없었고(P value 0.4969), ADA 발생 환자(2명)의 PF708 투여 환자에 대한 혈청 칼슘과 인 수준은 정상 범위였으며, 해당 환자들의 24주 후 BMD, BTM, P1NP, CTX 값은 다른 negative 값을 갖는 환자들과 유사하게 나타났다는 고찰을 통해 안전성/유효성에 영향을 미치지 않았다고 판단됨. 오리지널(Forsteo) 임상시험 자료 결과 3개월 시점에서 유의한 치료효과가 관찰되면서 지속되는 것이 확인되었고, 이 약의 3상시험 6개월 시점에서 ADA 발생이 안전성 유효성에 영향을 미치지 않고, PK/PD로 동등성이 입증되는바 3상 시험의 시험기간 6개월은 타당함.
- 24주째 여성 환자에서 L1-L4의 BMD는 (0.8446 and 0.8453 for patients in the PF708 and Forteo groups, respectively), 남성환자(0.9570 and 0.9732 for patients in the PF708 and Forteo groups, respectively)로 유사했음. Cmax는 Forteo에 비해 17% 낮은 값을 보였으나 이는 성별, 주사부위, 몸무게 등 변수가 보정되지 않았고 1상 시험과는 달리 평행시험으로 수행하여 환자 개인 차 등으로 Cmax값 차이가 발생 가능하다고 판단됨. 약물이상반응의 경우도 포스테오주의 허가 시 알려진 내용이었으며 SAE의 발생률은 PF708 그룹(6명, 6.7%)과 Forteo 그룹(8명, 8.8%)이 유사함.

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 제품명 : 본시티펜주(테리파라타이드)
- 내인성 84-아미노산 부갑상선 호르몬(PTH)은 골수와 신장에서 칼슘과 인산 대사의 주요한 조절자이다. 테리파라타이드는 내인성 인체 부갑상선 호르몬의 활성부분(1-34)이다. PTH의 생리학적 작용은 조골세포에 직접 작용 하여 뼈의 생성을 자극하고, 간접적으로는 칼슘의 장내 흡수 및 세뇨관 재흡수를 증가시키고, 신장에서 인산의 배설을 촉진시킨다.

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 신청인은 고위험 골다공증 환자를 위한 anabolic 치료에 대한 접근을 확대하기 위하여 EEA 공인 대조약인 Forsteo와 동등한 치료제로서 PF708을 개발하였다. PF708의 주성분은 teriparatide로 인간 PTH의 34-amino acid 재조합 유사체(rhPTH[1-34])이고, 84-amino acid 인간 PTH의 34 N-말단 amino acid(생물학적 활성 부분)과 동일한 서열을 가진다. 대조약인 Fersteo (Eli Lilly Nederland B.V.)는 2003년 6월부터 EU에서 승인되었다.
- PF078(Biosimilar Teriparatide)의 주성분은 Pseudomonas fluorescens에서 DNA 재조합 기술을 사용하여 생산된다. 그러나, 대조약인 Forsteo는 대장균에서 개발되었다. 하지만, P, fluorescens는 20년 이상 상업적으로 다양한 단백질을 생산 하는데 사용되었다. 그 외에도 PF708과 Forsteo간의 amino acid 서열의 차이는 없다.
- 유럽 대조약 forsteo(Teriparatide) 용액은 프리필드시린지에 미리 채워진 주사제이다. Forsteo(1주 당 20ug/80ul 용액)은 28회 용량이 담긴 프리필드시린지에 충전되어 공급된다. PF708(바이오시밀러 Teriparatide, 1주 당 20ug/80ul 용액)은 전용 다회 투여 주입기에 삽입된 카트리지로 공급된다.
  PF708 은 유리 카트리지에 멸균 용액으로 공급되며, 일회용 공급 장치(펜 주입기)에 미리 조립된다. PF708 펜 주입기는 수동으로 작동하는 고정 용량 펜 주입기로 28일 동안 하루에 한번 피하 주사로 20ug Teriparatide/80uL를 주입 할 수 있다. PF708 펜 주입기는 대조약에 사용되는 주입 시스템과 기능적인 면과 공정 측면에서 동등하다고 human factors engineers에 의해 동등한 것으로 평가 되었다.

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **골다공증**

- WHO에 의해 정의된 골다공증은 골밀도 (BMD)가 낮고 골절의 위험을 유발할 수 있는 골 취약성이 증가된 골 조직의 미세구조 악화를 특징으로 하는 골격의 전신 질환이다. 골 구조 약화의 증세 없는 진행에 의해 골다공증은 고통스러운 골절에 의해 종종 진단된다. 골다공증의 진단은 골절 취약성의 존재나 골 미네랄 함량과 밀도의 평균값에 의해 확립된다. 골절이 발생하기 쉬운 부위로는 근위 대퇴골(엉덩이), 척추(척추) 그리고 원위 팔뚝(손목)을 포함하지만 모든 뼈에서 영향을 받을 수 있다. 골다공증 골절은 통증뿐만 아니라 종종 장애를 유발한다. 더 중요한 부분은 골다공증은 사망률도 증가 시킨다. 골다공증 골절 중에서 3분의 1이 남자에게서 발생하고 남자에서 발생한 골절은 여성의 것보다 더 심한 경향이 있다.
- 골다공증은 전세계적으로 2억명이 넘는 사람에게 영향을 미쳤으며 이중 50세 이상의 여성의 비중이 1/3이 넘는다. 이것은 에스트로겐의 수치가 감소된 폐경기 이후 여성에게서 흔히 발생한다. 하지만, 골다공증은 glucocorticoid 약물에 의한 장기간 치료의 부작용으로 두 성별 모두에서 발생할 수 있다. 전 세계적으로 3명 중의 1명의 여성과 50세 이상의 남자 20%가 골다공증을 경험할 것이다. Glucocorticoid 유발성 골다공증은 전체 골다공증 발생 건수의 최대 20% 를 차지할 수 있다. 골절, 주로 고관절 골절은 통증, 치료비용, 이환율 및 사망률을 증가시켜서 환자의 삶의 질을 떨어뜨린다. 27개 유럽연합 국가에서 골다공증 유병률은 50세 이

상의 남자와 여자에서 각각 6.6%, 22.1% 였으며 전체 인구의 5.5% 로 추정되었다. 미국에서만 골다공증은 약 150만건의 취약성 골절, 40만건 이상의 입원, 4,400만건의 요양 간호 비용과 매년 140억 달러의 의료비가 소모된다. 미국 골다공증 재단에 따르면 50세 이상의 남자 중 최대 25 %에서 골다공증에 의한 골절을 경험 할 수 있으며 약 80,000명이 고관절 골절로 고통 받고 있다. 미국에서 50세 이상의 성인 1,200만명 이상이 골다공증을 겪고 있으며 4,000만명의 성인이 골밀도가 낮아서 골다공증의 발전 위험이 높았다.

- 골다공증 골절의 위험 요인에는 나이, 여성, 폐경기 후 여성, 생식선 기능 저하증 또는 조기 난소 부전, 저체중, 부모의 고관절 이력, 이전 임상적 혹은 형태적 척추 골절, 외상에 의한 이전 골절력, 류마티스 관절염, 현재 흡연자, 알코올 섭취, 낮은 골밀도, 비타민 D 결핍, 낮은 칼슘 섭취, 특정 약물의 만성적 사용 특히 glucocorticoids, 항응고제, 항경련제, 아로마타제 억제제, 암 화학 요법 약물, 생식선 자극 호르몬 방출 호르몬 작용제가 일반적으로 관련이 있다.

  골다공증의 다른 2차적인 요인은 내분비 (전립선암 호르몬치료(ADT), 갑상선 기능 항진증, 부갑상선 기능 항진증, 고프로락틴혈증, Cushing's 증후군, 당뇨병), 위장관(대장 질환, 염증성 장 질환, 만성 간 질환, 만성 췌장염, 흡수 장애의 다른 원인), 혈액학적, 호흡기 (예: 만성 폐쇄성 폐 질), 대사(호모시스틴뇨증), 및 만성 신장 질환이 있다.

- 골당공증의 치료법

- 골다공증 치료를 위한 현재 약리학적인 선택은 골 파쇄성을 억제하는 골 흡수 억제제(예: bisphosphonates, calcitonin, raloxifene) 을 포함한다. 승인된 골 흡수 억제제의 사용 가능성에도 불구하고 골다골증성 골절의 발생률을 안전하게 감소시키는 치료법에 대해서는 상당한 필요성이 존재합니다. 골 흡수 억제제는 척추 골절과 임상 징후를 예방하는 효과는 제한적이다. 또한, 골 흡수 억제제는 일반적으로 골절 위험성을 크게 줄이기 위해서 오랜 기간 동안 권장되기 때문에 많은 환자들이 임상적으로 중요한 이익을 충분히 얻을 수 있을 만큼 오랜 기간 동안 투약을 고수하거나 복용하지 않는다. 부갑상선호르몬(PTH)는 긍정적인 골 균형으로 골 회전율을 자극하여 골질량을 증가시킨다. Teriparatide는 합성과 유전자 조작으로 만들어진 버전 모두 존재하며, PTH 표면 수용체에 대해 동일한 친화성을 가질 뿐만 아니라 동일한 생물학적 활성을 보유한다. 칼슘 및 비타민 D 보충은 골다공증 관리에 있어서 필수적인 것으로 확인되었다.

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항을 참고

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 품목신청(20.2.3)후 2차보완 검토 중 자진취하(접수번호 : 20200019846)

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 테리파라타이드(유전자재조합)

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|---|
| ■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인<br>■기타(성상, 순도 및 불순물, 함량, 미생물한도)<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다* |

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

### 2.2.1. 첨가제의 종류

- 만니톨, m-크레솔, 아세트산무수물, 아세트산나트륨, 주사용수

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(m-크레솔)
■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 □불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(순도, 함량)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

## 2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

# 3. 안정성에 관한 자료

## 3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한 : -80±15℃ 이하, 제조일로부터 30개월

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | -80±15℃, 30개월 | 용기/폴리에틸렌(HDPE) | 기준에 적합함 |
| 가속시험 | 5±3, 12개월 | | |

## 3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 24개월

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 5±3℃, 24개월(상업용) | 카트리지/유리 | 기준에 적합함 |
| 가속시험 | 25℃/60%RH, 6개월(상업용) | | |
| 광안정성 | Q1B 조건(상업용) | | |
| 사용 중 안정성시험 | 투여상황 시뮬레이션(상업용) | | |

## 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라, 신청한 사용기간은 타당함

# 4. 독성에 관한 자료

## 4.1. 독성시험자료 개요

- 포스테오주와 시험약을 랫드에서 4주간 매일 피하 투여한 반복투여독성시험 자료 제출(국소 내성 평가 포함)
- 유전독성 및 발암성, 생식발달독성시험은 미실시
  - 포스테오주 기허가 자료: 유전독성 나타내지 않았음. 랫드에서 매일, 일생동안 주입시 농도의존적 골혈성과 골육종 발생 증가가 발생되었으나 사람과 랫드의 골 생리가 다르기 때문에 임상적 연관성은 약함. 쥐, 마

우스 또는 토끼에서 최기형성 유발하지 않았음. 임신한 랫드와 마우스에서 중요한 영향 관찰되지 않았으나, 토끼에서는 태아 재흡수와 크기 감소 발생(토끼의 혈중 감슘 이온 농도의 높은 감수성에 기인)

- 요약표

| 시험종류 | Study No. | 종 및 계통 | GLP 준수 | 투여기간 | 투여 경로 | 용량(mg/kg) | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 반복투여 독성시험 | PTLX-0011 | SD 랫드 10/성별/군 | O | 4주 QD | SC | 0, 30 μg/kg<br>Vehicle: 0.9% saline<br>PF708(batch No. 1614-003)<br>포스테오(batch No. C614002)<br><br>* 용량은 예상 사람 용량의 약 15배 | -임상 관찰, 안과학, 체중, 식이, 혈액응고, 소변검사, 병리학 파라미터에 약물 관련 영향 없음<br>-혈액학: 경미한 nonadverse effects (헤모글로빈, 헤마토크린, 적혈구 감소, 적혈구 분포, 혈소판 증가, 호중구 감소<br>-혈액화학: 경미한 nonadverse effects (알부민, 총 단백, 칼슘 증가)<br>-흉골 및 원위 대퇴골, 근위 경골에서 골질량 증가, 비장에서 골수외조혈 증가. 발생률 및 중증도는 두 군에서 유사(뼈 및 비장에서 부갑상선호르몬의 알려진 약리학적 효과 때문)<br>⇨두 군간에 독성학적으로 유의한 차이 없으며, 뼈에서의 예상되는 영향을 포함하여 유사한 반응을 보임 |

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약

### 4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 미실시

### 4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 요약표 참조

**<M 2.4> 2.4.4.1**

The 30-mcg/kg/day dose was evaluated for the following reasons:
(1) it was one of the dose levels investigated in the Forteo nonclinical safety assessment program, so historical data can be referenced for study interpretation; (2) it was not expected to result in significant toxicity issues (based on Forteo nonclinical findings); and (3) it provided a margin of approximately 15-fold over the proposed clinical dose as calculated by exposure(AUC).

**<Tox report> 2.2.1**

The rat was one of the toxicity species used for the development and approval of Forteo. As a result, a historical data base is available for comparative evaluation. Additionally, species selection was based on FDA advice received by the Sponsor.

### 4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

### 4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

### 4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

### 4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

## 4.3 독성에 대한 심사자 의견

- **동물 종**: 별도의 설정 근거 미제출이나, 포스테오주의 독성시험에 랫드 사용됨
- **투여경로**: 예상 치료 경로인 피하투여 적절함
- **반복 독성시험**에서 대조약과 시험약간 독성 프로파일에 대한 뚜렷한 차이는 확인되지 않았음.
  - ✓ **투여기간**: 동 시험은 테리파라타이드의 독성학적 프로파일 자체를 새로 평가하기 위한 것이 아닌, 비교동등성시험의 일부로서 수행되는 것이므로 약리학적 활성이 나타나는 최소 4주의 기간이면 인정 가능함
  - ✓ **투여용량**: 2개 이상의 용량을 설정하여 시험하는 것이 바람직하나, 임상 용량의 10배 이상의 용량으로 vehicle, 대조군과 비교하였으므로 인정 가능

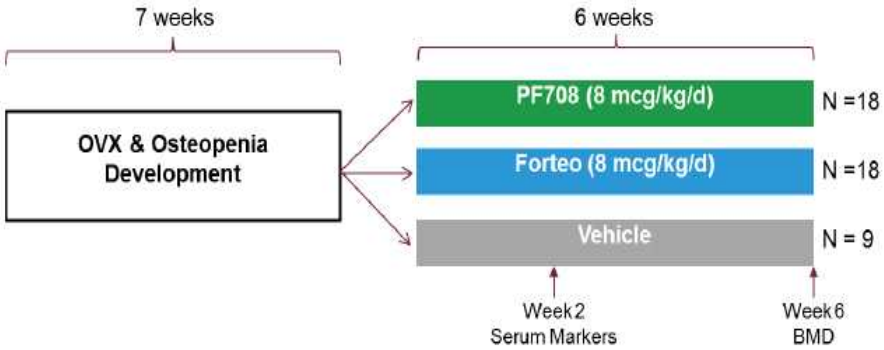
# 5. 약리작용에 관한 자료

## 5.1. 효력시험

| 시험항목 | Study # | 동물종 | 투여경로 | 투여기간 | 투여량, 농도 | 시험방법 및 시험결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1차 약력학** | | | | | | |
| **① In vitro study** | | | | | | |
| | | | | | | 미제출, 품질자료 참조 |
| **② In vivo study** | | | | | | |
| 치료 세팅인 랫드 난소 절제술(OVX) 모델에서 PF708과 Forteo의 뼈 영향(Bone Effects) 비교 | PF-01 | SD 랫드(f) N=18/군 | SC, QD, 6주 | 포스테오 또는 PF708 8 μg/kg | | 목적: 폐경 후 골다공증의 랫드 OVX 모델에서 6주 동안 매일 피하 주사 후 PF708과 RLD 인 Forteo의 효과를 비교<br>결과: PF708과 Forteo 치료를 받은 성인 암컷 OVX 랫드에서 체중, 상대적 자궁 무게, pQCT(말단골정량적 전산화단층촬영법, peripheral Quantitative Computed Tomography)로 측정한 골간단(metaphyseal), 해면골(trabecular), 골간(diaphyseal), 피질골(cortical bone) 변수들 및 혈청 BTM 레벨에 차이 없음<br>골간단 해면골(metaphyseal trabecular bone)에 영향 유사함 |

1) OVX control rats treated with vehicle (1 mL/kg, *s.c.*, *q.d.*)
2) OVX rats treated with Forteo (8 μg/kg, *s.c.*, *q.d.*)
3) OVX rats treated with PF708 (8 μg/kg, *s.c.*, *q.d.*)

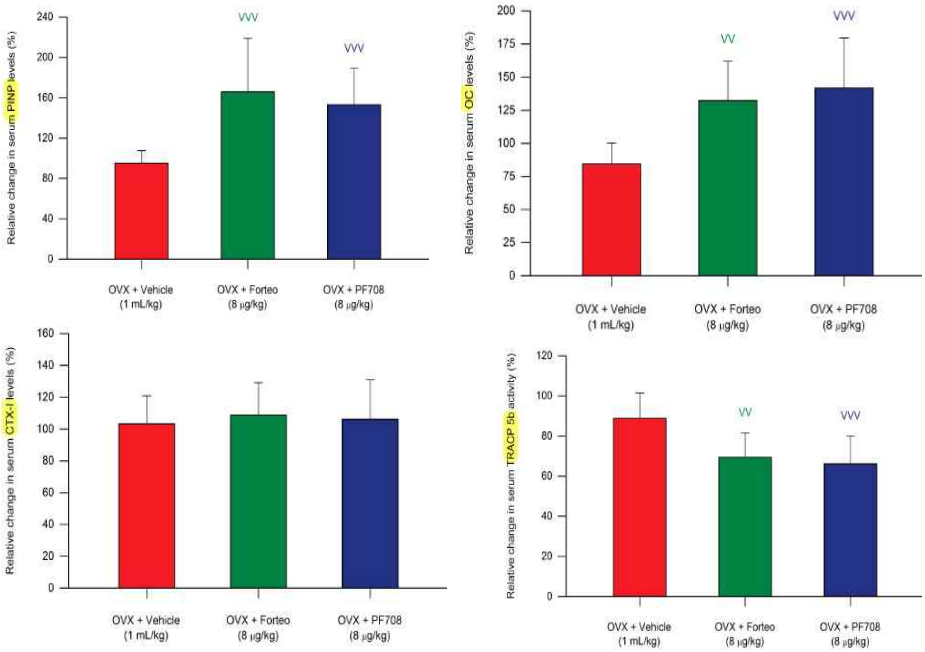
The study design is shown in Figure 1.




*PF708: 미국 Pfenex 제조(로트 번호 1544-045A001)
포스테오: 일본 Eli Lilly Japan K.K. 제조(로트 번호 C503508CC)

*투여량: 출판된 보고서에 따르면 8 μg/kg/일 용량은 이전 Forteo 약리 연구(5-40 μg/kg/일)에서 일반적으로 사용된 중간 수준의 투여량이며, 용량-반응 곡선의 steep 부분에 있는 것으로 나타남 (Sato et al, 1997; Ma et al, 2011). maximum, plateau pharmacological response를 유발하지 않으므로 (동등성의 잘못된 결론으로 이어짐) 비교 연구에 적절히 활용될 수 있음
*투여기간: BTM(PINP, OC 등)에 대한 영향은 투여 후 2주, BMD에 대한 영향은 투여 후 4주 째 관찰 가능하다고 알려져 있으므로, 6주의 기간이 충분하다고 판단
*BTM(Bone Turnover Markers) : PINP (procollagen type I N-terminal propeptide, marker of bone formation), OC (N-terminal mid-fragment of osteocalcin, marker of bone turnover), CTX-I (C-terminal crosslinked telopeptides of type I collagen, marker of bone resorption), TRACP 5b (tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b, marker of osteoclast number)

**[시험결과]**
*BTM
- 혈청 PINP, OC 증가, 혈청 TRACP 5b 활성 감소
- 혈청 CTX-1 에 영향 없음




*pQCT로 측정한 BMD(d42: start of treatment period, d91: end of the in-life phase)

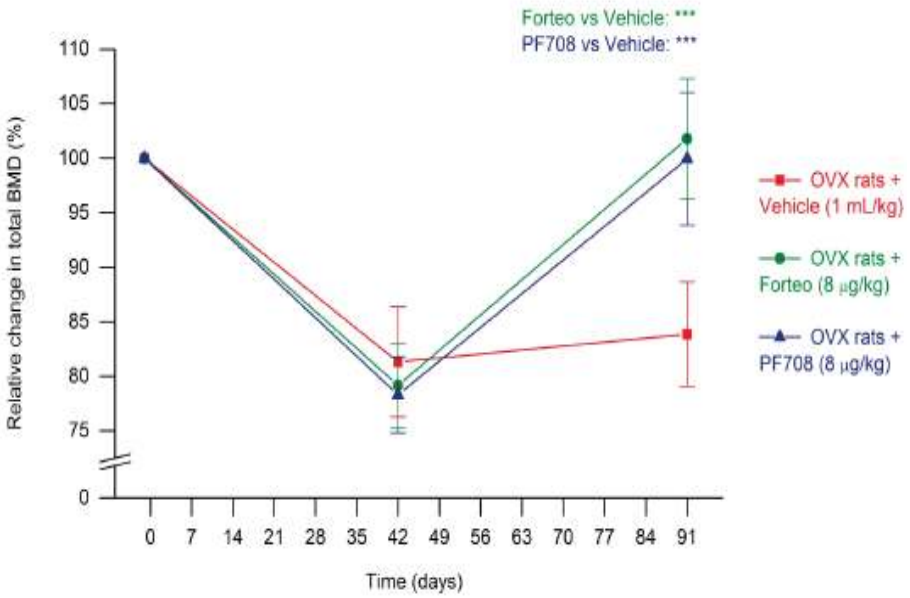



Figure 6: Relative change (%) in total BMD in tibial metaphysis over the in-life phase of the

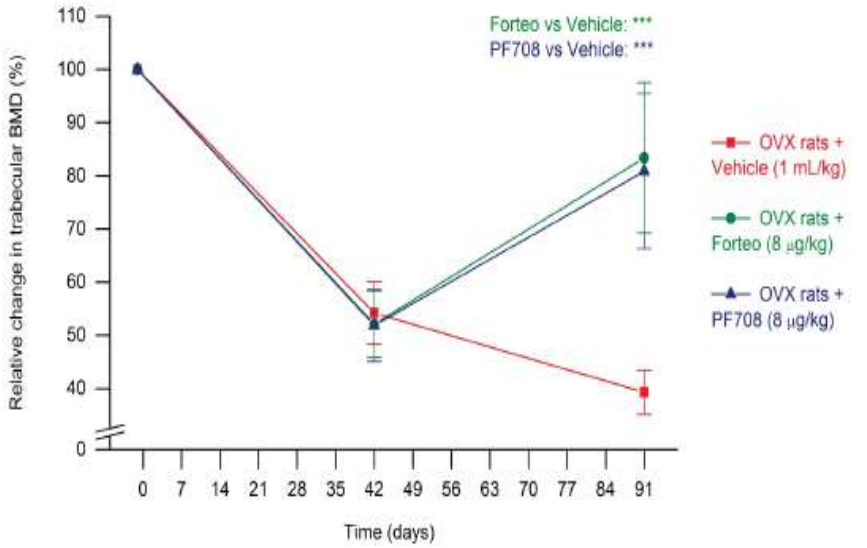



Figure 8: Relative change (%) in trabecular BMD in tibial metaphysis over the in-life phase of

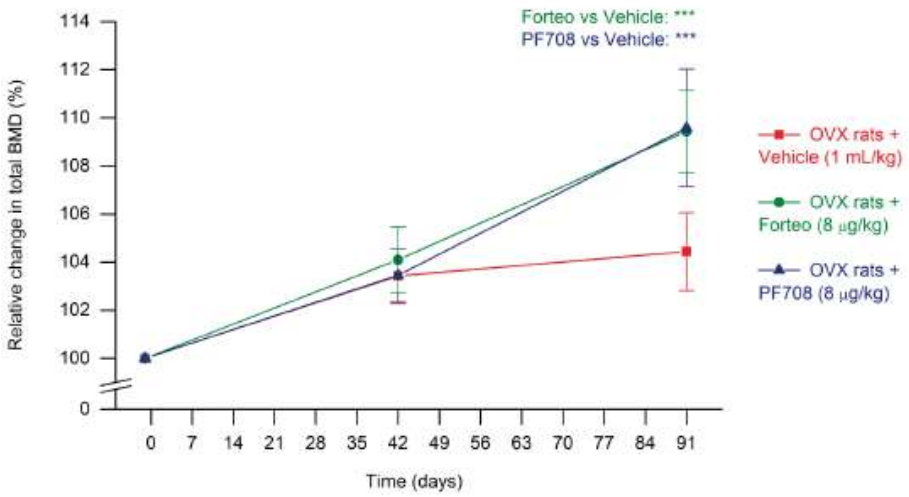



Figure 11: Relative change (%) in total BMD in tibial diaphysis over the in-life phase of the

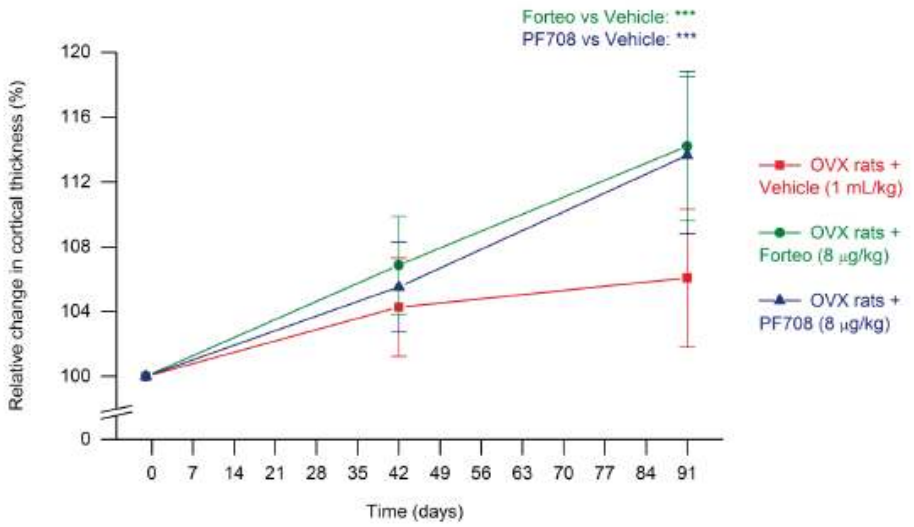
<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">

Figure 13: Relative change (%) in cortical thickness in tibial diaphysis over the in-life phase of Three asterisks (***) indicate a statistically significant difference from OVX control group treated with vehicle with a p-value < 0.001.</td></tr>
<tr><td colspan="5">2차 약력학</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

## 5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 해당사항없음

## 5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- Bioanalytical validation report 제출(ELISA)
- 4주 반복독성의 TK 제출

### 5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 4주 반복투여 독성시험의 일부로서 독성동태 평가

- SD rats(10/sex/group). 0, 30µg/kg, sc, 4주 반복투여. TK 분석용으로는 n=3 추가
- 혈중농도는 두 군 모두 변동성이 큼(coefficient of variance for overall sex: 63.7- 99.8% (PF708 day 1), 26.4-50.6% (PF708 day 28), 44.8-80.9% (Forteo day 1), 29.0-77.6% (Forteo day 28).
- 두 군에 대해 D1과 D28 사이에 전반적인 평균 농도는 유사하였으며, 성별 차이는 관찰되지 않았다. D1에 PF708의 Cmax, AUC0-t, AUC0-◎, t1/2는 Forteo 보다 높았으나, 높은 변동성으로 인해 명확한 군간 차이는 확인되지 않았다. D28에 PF708의 TK 파라미터는 Forteo와 유사하였다. 높은 변동성과 적은 n수로 인해, 노출에서 성별 차이는 명확하지 않았다.

**Table 2.4-6. Mean Toxicokinetic Parameters for Teriparatide in Sprague Dawley Rats Following Once Daily Subcutaneous Bolus Administration of PF708 or Forteo for 4 Weeks**

| Dose | $C_{max}$ (ng/mL) | | $T_{max}$ (h) | | $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL) | | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | | $t_{1/2}$ (h) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (mcg/kg/day) | Day 1 | Day 28 | Day 1 | Day 28 | Day 1 | Day 28 | Day 1 | Day 28 | Day 1 | Day 28 |
| **30 PF708** | | | | | | | | | | |
| Male | 14.69 | 10.75 | 0.25 | 0.25 | 5.58 | 5.13 | 5.80 | 5.67 | 0.19 | 0.25 |
| Female | 5.82 | 8.62 | 0.25 | 0.25 | 2.20 | 3.60 | 2.26 | 3.80 | 0.16 | 0.20 |
| **30 Forteo** | | | | | | | | | | |
| Male | 7.47 | 8.96 | 0.25 | 0.25 | 2.64 | 4.83 | 2.71 | 5.69 | 0.17 | 0.31 |
| Female | 6.27 | 9.46 | 0.25 | 0.25 | 2.59 | 3.75 | 2.65 | 3.85 | 0.14 | 0.16 |

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated through infinity; $AUC_{0-t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable plasma concentration; $C_{max}$ = maximum observed concentration; h = hours; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; $T_{max}$ = time maximum observed concentration.
Note: Values are the mean of 3 animals/sex/time point.
Source: *Annex 4, Report PTLX-0011 [RPTX-0236].*

- 면역원성 평가

  - D1과 D28에 두 군에서 검출가능한 ADA는 없었다.

### 5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 해당사항 없음

### 5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 해당사항 없음

### 5.4.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 해당사항 없음

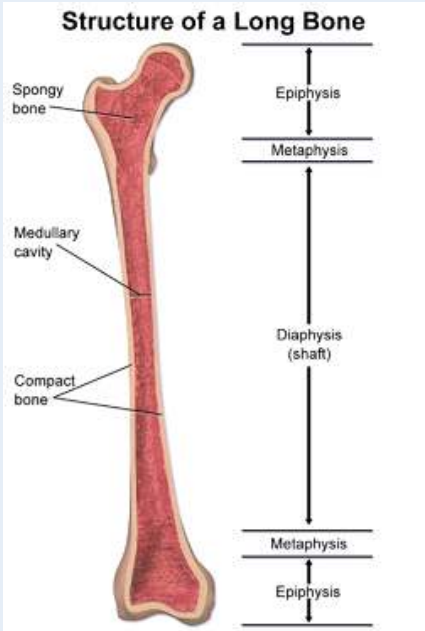
## 5.5. 약리에 대한 심사자의견

- **효력시험:**

- in vitro 시험: 테리파라타이드의 기전과 관련있는 PTH 수용체에 대한 결합능, 수용체 결합이후 세포 내 cAMP 활성 비교를 통해 대조약과 시험약간의 유사성 입증 (품질자료 참조)
- in vivo 시험: 폐경 후 골다공증의 랫드 OVX 모델에서 pQCT로 측정한 경골의 골간단, 해면골, 골간, 피질골 변수들 및 혈청 BTM 레벨에 대해 두 군간의 생물학적 유사성 입증

BMD(골밀도)= BMC(골질량)(g)/Area($cm^2$)

| | |
|---|---|
| *** Long bone : 장골**<br><br>**1)epiphysis(골단)** : 장골의 둥근 끝. 인접한 뼈들과의 관절이 있고 적혈구를 생산하는 적골수(red bone marrow)로 채워져 있음.<br><br>**2) metaphysis(골간단)** : 장골에서 epiphysis(골단)과 diaphysis(골간) 사이의 좁은 부분을 말하며 성장판을 포함하고 있음.<br><br>**3) diaphysis(골간, 골본체)** : 골간은 장골의 main이며, | |

| | |
|---|---|
| 중간부분. 골간부위를 단면으로 절단하면, 중심에는 골수와 지방조직이 있고, 주변은 단단하고 치밀한 피질골로 이루어져 있음. |  |
| **사람 골조직**<br>: 대부분의 골은 치밀골과 소주골 조직 두가지 모두 가지며, 두 가지 조직 비율은 골마다 다름<br>1) 피질골(cortical bone, 치밀골)<br>2) 소주골(trabecular bone, 망상골) | |

- **ADME**

- 건강한 랫드에게 4주간 매일 피하투여하여 약동학(독성동태학)적 특성을 비교한 결과, 테리파라타이드는 높은 변동성을 보였음(n=3/time point). 노출은 male이 female보다 약간 높은 경향이 있으나, 높은 변동성을 고려하면 명확한 차이로 보이지는 않음. 전반적으로 시험약과 대조약간 노출은 유사하였음
  일부 결과 차이가 관찰되었으나 이는 동물에서 관찰할 수 있는 높은 개체차로 인한 것으로 보임

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 허가신청 시 제출자료임을 공증받은 TOC 자료 제출함

### 6.2 임상시험자료집 개요

- 건강한 성인 대상(70명)의 약동학 비교시험(Study PF708-101) 1건
- 골다공증 환자(90명)에서 forteo와 PF708의 유효성(면역원성) 비교시험(Study PF708-301) 1건

※ 테로사의 경우 건강한 폐경 전 성인 여성 대상(54명)의 약동학 비교 시험 자료(RGB-10-001) 1건 제출

| 시험 종류 | 연구 번호<br>시험 장소<br>보고서 | 시험 목적 | 시험 디자인 및 대조 종류 | 투약 방법<br>투약 경로<br>기간<br>시험약 | 시험군 수 | 시험 상태<br>보고서 종류 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PK | PF708-101:<br>이중 맹검, 무작위, 2군 교차 시험, Forteo와 PF708의 PK 비교<br>성인 환자에서 피하 주입으로 투여 | Primary: PF708 20ug 과 Forteo 20ug의 PK 평가<br><br>Secondary: Forteo와 PF708의 평가<br><br>Safety: 단회 피하 | 1상, 이중 맹검, 무작위, 2군 교차 시험, 단일 기관, 건강한 성인에서 Forteo와 PF708 단회 피하 주입<br><br>활성 대조군 | PF708 20ug 과 Forteo 20ug 단회 피하 주입 (각 투약간 3일의 washout) | 18세에서 55세 사이의 건강한 성인 남녀, 여성 대상자는 연구 대상자의 약 40%를 구성<br><br>70명 | 완료;<br>Full report |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 초기 내약성 연구<br>Section 5.3.3.2 | 주사 투여 후 Forteo와 PF708의 이상반응 profile 비교 | | | | |
| 면역원성 | PF708-301:<br>골다공증 환자에서 Forteo와 PF708의 유효성에 대한 무작위 시험<br>Section 5.3.5.1 | Primary: 매일 투약을 24주 지속한 후 Forteo와 PF708의 면역원성 비교<br><br>Secondary: PF708과 Forteo의 PD와 PK의 비교<br><br>Safety: 골다공증 환자에서 Forteo와 PF708의 이상반응 profile 비교 | 3상, 무작위 평행군 시험, 공개, 다기관 임상, PF708과 Forteo 투약 24주 후 효과 비교 | 24주 동안 1일 1회 Forteo 20ug 혹은 PF708 20ug을 피하 주사 | 폐경기 골다공증이 있는 여성 혹은 30~85세의 1차성 골다공증이 있는 남성 환자<br><br>182명[a]<br><br>91명 PF708 투약<br><br>91명 Fortes 투약 | 완료;<br>Full report |
| Human factor | RPT-00149:<br>RF708 Human Factors Evaluation과 유용성 요약 보고서<br><br>Section 5.3.5.4 | 환자, 간병인, 의료 전문가에서 PF708 펜 주입기의 사용 안전성에 대한 평가 | 모의 사용 연구 | PF708 펜 주입기와 동등하게 작성된 주입 가이드, 투약 정보 | N/A | 완료;<br>요약 보고서 |
| a: 총 182명에 대해 무작위 배정(각 군당 91명 씩), 하지만, PF708 대상 환자 1명이 시험 시작 전 철회 | | | | | | |

## 6.3. 생물약제학시험

- 해당 사항 없음

## 6.4. 임상약리시험

- 건강한 성인 남녀 시험대상자에서 PF708과 포스테오(forteo)주의 약동학을 비교하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 단회 투여, 20㎍ 고정용량, 교차투여 시험(PF708-101)
- 시험방법 밸리데이션 : Bioanalytical Report CA17791-01
- 용량 설정의 타당성 : 대조약인 포스테오주 허가사항 중 권장 용량 1일 1회 허벅지 혹은 복부 피하주사로 20㎍ 고정용량 투여
- 단회투여의 타당성 : 포스테오주 허가 시 매일 투여로 인한 약물 축적은 발생하지 않았으며, 2년까지 약물 투여한 환자에서의 전신 노출 정도는 약물을 단회 투여한 건강한 시험대상자에서의 노출 정도와 유사하다는 보고가 있음.
- 시험대상자 집단의 선정(건강한 성인)

: 대조약인 포스테오주는 성인 남성과 여성 모두에서 사용가능, 임상시험에서도 성별이 모두 모집되도록 설계

※ 테로사의 경우 건강한 성인 여성만을 대상으로 실시

남성을 제외하고 여성만 실시한 이유는 시험 집단의 동질성을 확보하고 자료의 다양성을 줄이기 위해서임. 테리파라타이드의 약동학적 특성은 전신노출의 경우 여성보다 남성이 약 20~30% 낮은 특성이 있음. 약동학적인 측면에서 성별간 차이로 인한 임상 결과의 연관성은, 포스테오주의 허가된 용량이 20㎍으로 성별간 차이가 없어 고려사항이 크지 않을 것임. 한편 건강한 폐경이후의 여성을 제외한 이유 또한 자료의 이질성을 줄이기 위함임.

- 교차 시험 설계의 타당성 : 대부분의 생명공학적 제품들과 달리 테리파라타이드는 약 1 시간의 짧은 소실 반감기로 잘 규명되어 있음. 이는 교차 시험 설계의 틀에서 PK 측면에서 유사성을 평가하기 적절. 따라서 휴약기 3일로 정하였음.

• 샘플 사이즈 설정의 타당성 : 교차시험을 통한 생물학적동등성 평가를 위한 샘플 사이즈 계산

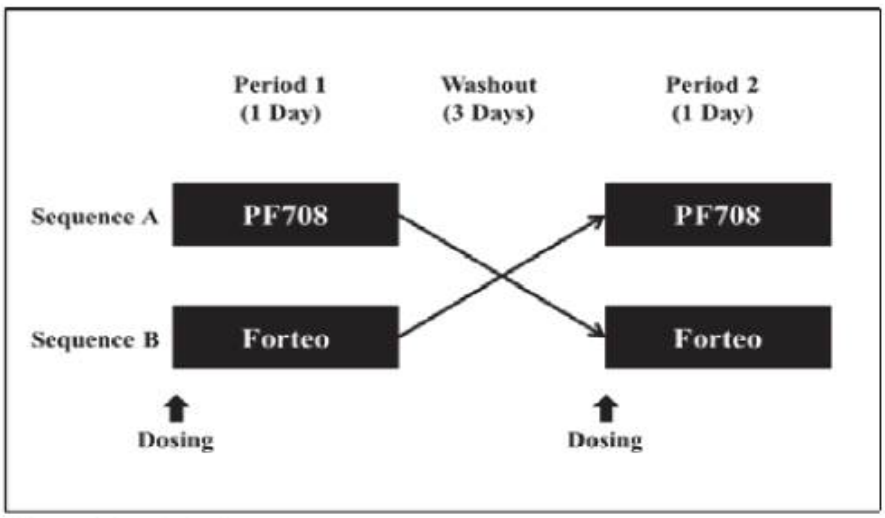
- 검정력 90% 이상, BE 동등성 마진 80.00-125.00%

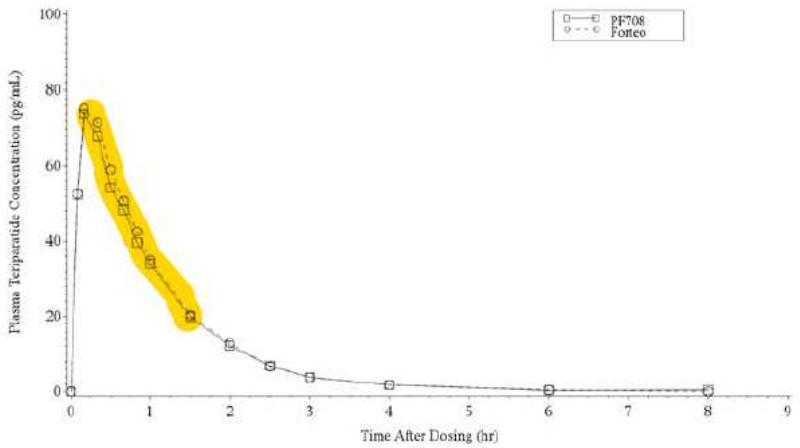
⇒ 10% 탈락률 고려하여 군당 35명

**8. SAMPLE SIZE JUSTIFICATION**

Assuming a coefficient of variation (CV%) = ~40% in $C_{max}$ and AUC, a sample size of 31 in each sequence group of a crossover design will have 90% power to reject the null hypothesis that the ratio of the test mean to the reference mean is below 80% or above 125%. Allowing a 10% drop-out and/or non-evaluable data, a sample size of 35 in each sequence, or a total of 70, is planned for the study.

• **PF708-101**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 시 험 명 | 건강한 성인 남녀 시험대상자에서 PF708과 포스테오(forteo)주의 약동학을 비교하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 단회 투여, 20㎍ 고정용량, 교차투여 시험(계획서 번호 : PF708-101) | | | |
| 임상단계 | 1상 | | | |
| 자료의 적합성 | ☑ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관 | | | |
| | 학회지명 | | | |
| 시험기관 | 기관명 | 의뢰자 : Pfenex Inc.<br>San Diego, CA 92121 USA | 연구책임자<br>시험기간 | Hubert C. Chen, M.D. |
| 시험목적 | 1차 목적 : PF708과 대조약간의 약동학적 동등성을 입증<br>2차 목적 : PF708과 대조약의 안전성(이상반응) 평가 | | | |
| 대상질환 및 피험자수 | | ·건강한 성인 남여<br>·70명 계획, 70명 등록, 70명 완료, PK 분석세트 70명 | | |
| 시험약물 | 대상약물 | PF708 20 μg/80 μL, single dose; s.c. injection(Lot No. 1542-200A001) | | |
| | 대조약물 | Forteo® 20 μg/80 μL, single dose; s.c. injection(Lot No. C467022H) | | |
| 시험내용 | 투여군<br>투여방법<br>(투여경로)<br>투여기간<br>기타 | • 무작위배정, 활성 대조, 이중 눈가림, 단회투여, two-period, 순차적 교차투여시험<br>• 투여군 A : PF708 , 투여군 B : Forteo<br><br><br>Figure 1: Study Schema<br>• 단회 복부 피하투여(20㎍/80㎕),<br>교차 투여(3일간 휴약, 반감기가 1일로 충분한 기간임)<br>• 단일 기관 | | |
| 평가변수 | 약동학 | • 1차 평가변수<br>: 자연로그변환된 **AUC0-t, AUC0-inf, Cmax**에서 얻은 least-squares means (LSMs) | | |

<table>
<tr><td></td><td></td><td>비율의 90% CI<br>2차 평가변수 : AUC%extrap, tmax, kel, t1/2, CL/F, 이온화된 칼슘농도<br>PK sample timepoints: within 30 min predose and postdose at 5, 10, 20, 30, 40, and 50 minutes (±1 min) and at 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, and 8 hours (±5 min).<br>PD sample timepoints: within 30 min predose and postdose at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours (±5 min).</td></tr>
<tr><td></td><td>안전성</td><td>• 실험실 수치, 신체 검사, 활력징후, 12-lead ECGs, AEs, 주사부위반응</td></tr>
<tr><td>통계 분석</td><td colspan="2">11.2.3 Statistical Comparisons of Plasma Teriparatide Pharmacokinetics<br>Plasma teriparatide treatment ratios (test/reference) for AUC0-t, AUC0-inf, and Cmax, and statistical comparisons, including geometric means ratio (GMR) and 90% CI, are presented in the PK Report in Appendix 16.2.5.3. The statistical comparisons, including GMR and 90% CI, are presented in Table 11–2. Documentation of the statistical procedures is located in the PK Report in Appendix 16.2.5.3. The GMR values were all near 100% with CIs contained in the target range of 80.00% to 125.00%, indicating no significant differences between the 2 treatments.</td></tr>
<tr><td>결과<br>(도표화 자료 등)</td><td>인구학적 특성</td><td>70명 등록, 70명 완료(4명은 cmax 5%를 초과하는 값이라 분석에서 제외)</td></tr>
<tr><td></td><td>약동학</td><td>• 시험약과 대조약 단회 SC 투여 후 테리파라타이드의 노출 범위, 전체 노출(AUC0-inf), 최고 노출(Cmax)는 유사하였음<br>Figure 11–1: Arithmetic Mean Plasma Teriparatide Concentrations Versus Time Profiles (Linear Scale)<br>

Subjects 110, 111, 147, and 148 are excluded due to positive predose concentrations that exceeded 5% of their respective Cmax values.<br>Program: /CA18469/sas_prg/pksas/meangraph-intext.sas 19MAY2016 14:40<br><br>Table 11–1: Summary of Plasma Teriparatide Pharmacokinetic Parameters Following Administration of PF708 Versus Forteo<br>
<table>
<tr><th>Pharmacokinetic Parameters</th><th>Statistic</th><th>PF708</th><th>n</th><th>Forteo</th><th>n</th></tr>
<tr><td>AUC0-t (pg*hr/mL)</td><td>GM (GCV%)</td><td>75.88 (47.5)</td><td>66</td><td>78.67 (43.8)</td><td>66</td></tr>
<tr><td>AUC0-inf (pg*hr/mL)</td><td>GM (GCV%)</td><td>85.83 (38.7)</td><td>54</td><td>87.22 (39.6)</td><td>61</td></tr>
<tr><td>AUC%extrap (%)</td><td>Mean ± SD</td><td>11.70 ± 6.4680</td><td>54</td><td>10.89 ± 5.7344</td><td>61</td></tr>
<tr><td>Cmax (pg/mL)</td><td>GM (GCV%)</td><td>74.28 (44.0)</td><td>66</td><td>78.21 (38.9)</td><td>66</td></tr>
<tr><td>Tmax (hr)</td><td>Median (Min, Max)</td><td>0.1667 (0.0833, 0.500)</td><td>66</td><td>0.1667 (0.0833, 0.833)</td><td>66</td></tr>
<tr><td>Kel (1/hr)</td><td>Mean ± SD</td><td>0.9093 ± 0.30578</td><td>54</td><td>0.9696 ± 0.34566</td><td>61</td></tr>
<tr><td>T1/2 (hr)</td><td>Mean ± SD</td><td>0.8933 ± 0.47564</td><td>54</td><td>0.8103 ± 0.29094</td><td>61</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/hr)</td><td>Mean ± SD</td><td>250.1 ± 100.74</td><td>54</td><td>246.3 ± 98.107</td><td>61</td></tr>
<tr><td colspan="6">PF708: A single 20 µg SC dose of teriparatide (Test)<br>Forteo: A single 20 µg SC dose of teriparatide (Reference)<br>Source: Tables 14.2.1.3 and 14.2.1.4<br>Program: /CA18469/sas_prg/pksas/intext-pk-tables.sas 14JUN2016 17:42</td></tr>
</table>
- T1/2와 CL/F, Tmax 중앙값도 두 군에서 유사 및 동일한 경향</td></tr>
</table>

- 주사 후 혈장에서는 teriparatide가 빠르게 검출되었으며 평균 농도-시간 곡선이 **0.33 시간에서 최고점**에 도달하였으며, 빠르게 소실되었고 두 시험군에 대한 평균 **농도-시간 profile은 거의 일치**함

**Table 11–2: Summary of Statistical Comparisons of Plasma Teriparatide Pharmacokinetic Parameters AUC0-t, AUC0-inf, and Cmax for PF708 Versus Forteo**

| | PF708 (Test) | | Forteo (Reference) | | | Confidence Intervals | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pharmacokinetic Parameter | Geometric LSMs | n | Geometric LSMs | n | GMR (%) | 90% Confidence | Intra-subject CV% |
| AUC0-t (pg*hr/mL) | 75.71 | 66 | 78.43 | 66 | 96.53 | 90.01 - 103.52 | 24.41 |
| AUC0-inf (pg*hr/mL) | 86.67 | 54 | 87.56 | 61 | 98.99 | 92.54 - 105.89 | 21.03 |
| Cmax (pg/mL) | 74.15 | 66 | 78.04 | 66 | 95.02 | 88.41 - 102.12 | 25.19 |

PF708: A single 20 µg SC dose of teriparatide (Test)
Forteo: A single 20 µg SC dose of teriparatide (Reference)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
n = Number of observations used in the analysis.
Source: Table 14.2.1.7
Program: /CA18469/sas_prg/pksas/intext-stats-tables-mixed.sas 19MAY2016 14:33

Source: PK Report, Appendix 16.2.5.3

※참고, 테로사 1상 약동시험 수치

| 평가변수 | 투여군 A 테로사 (n=51) | 투여군 B 포스테오 (n=51) | GMR(%) | 94.12% CI | 환 자 내 CV% |
|---|---|---|---|---|---|
| Cmax (pg/mL) | 83.192 | 90.179 | 92.25 | 85.51-99.52 | 19.37 |
| AUC0-tlast(pg*hr/mL) | 92.443 | 100.857 | 91.66 | 85.20-98.60 | 18.63 |
| AUC0-inf (pg*hr/mL) | 103.886 | 115.657 | 89.82 | 83.75-96.33 | 17.48 |

Treatment A: A single 20 µg/80 µL sc injection of RGB-10
Treatment B: A single 20 µg/80 µL sc injection of Forsteo®
Subjects 2, 22, and 54 were excluded from statistical analyses.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the treatment LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject CV was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
CI = Confidence Interval

- 바이오시밀러 PK 동등성 평가와 관련한 가이드라인에 따르면 단회 SC 투여시 1차 평가변수로 AUCinf와 Cmax를 공동평가변수로 설정하며, 시험결과 동등성 마진은 90% CI of the ratio of geometric LSMean 시험약/대조약 각각 98.99, 95.02로 80~125%의 기준을 만족하였음.
- Tmax : 중간값이 0.1667로 두군값이 일치
- 반감기의 중간값(PF708 : 포스테오 =53분: 48분)
- CL/F 중간값은 250.1, 246.3로 두 약물이 유사

약력학

- PF708 혹은 Forteo의 단회 SC 투여 후 기준치로부터 혈청 칼슘 농도와 변화에 대해 분석
- 투여시 혈청 이온화 Ca2+의 약간 증가가 초기에 관찰되었으며 최대 농도는 투약 후 약 6시간에 발생. 혈청 이온화 Ca2+는 투약 후 12시간에 기준치 아래로 감소하였고 투여 후 24시간까지 기준치 부근으로 회귀
- PF708 (시험약) 및 Forteo(대조약)에 대한 LSM과 90 %CI의 차이는 각 각 지정된 시점에서 계산되었고, 알파 수준 =0.1에서의 p-value는 연구 동안 각 각 지정된 시점에서 혈청 이온화 Ca2+ 기준치로부터의 변화 값이 PF708과 Forteo 사이에 유의한 차이가 없음

- PF708 drug product pen injector와 Forteo가 건강한 지원자에서 단회 20ug SC 투여 후 혈청 이온화 Ca2+의 농도에 유사한 효과를 가진다는 것을 입증

**Table 11-4: Statistical Analysis of Change From Baseline in Serum Ionized $Ca^{2+}$ (unadjusted for pH) After Treatment With PF708 or Forteo**

Parameter: Change from Baseline in Ionized Serum $Ca^{2+}$ (mmol/L)

| Timepoint | 20 mcg PF708 (Test) n[a] | 20 mcg PF708 (Test) LS Mean[b] | 20 mcg Forteo (Reference) n[a] | 20 mcg Forteo (Reference) LS Mean[b] | Test-Reference[c] | 90% Confidence Interval[d] | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 h | 70 | 0.0126 | 70 | 0.0143 | -0.00171 | (-0.00969, 0.00626) | 0.7232 |
| 2 h | 70 | 0.0154 | 70 | 0.0150 | 0.000429 | (-0.00754, 0.00840) | 0.9294 |
| 3 h | 70 | 0.0199 | 70 | 0.0191 | 0.000714 | (-0.00726, 0.00869) | 0.8827 |
| 4 h | 70 | 0.00371 | 70 | 0.00914 | -0.00543 | (-0.0134, 0.00254) | 0.2624 |
| 6 h | 70 | 0.0154 | 70 | 0.0199 | -0.00443 | (-0.0124, 0.00354) | 0.3604 |
| 8 h | 70 | 0.00643 | 70 | 0.00843 | -0.00200 | (-0.00997, 0.00597) | 0.6795 |
| 12 h | 70 | -0.0217 | 70 | -0.0181 | -0.00357 | (-0.0115, 0.00440) | 0.4607 |
| 24 h | 70 | -0.00343 | 70 | 0.00114 | -0.00457 | (-0.0125, 0.00340) | 0.3452 |

[a] n was the number of observations for each treatment used in the model.
[b] Least squares means from mixed model with sequence, period, treatment, time, treatment by time interaction as fixed effects and subject within sequence as a random effect with the autoregressive(1) covariance structure.
[c] Difference of least squares means for parameter between test and reference(ie, test - reference).
[d] The 90% confidence interval for difference of least squares means.
Reference: Table 14.2.2-1
Program Location: /cvn/projects/prj/development/000000146883/dev/tables/t_pd_stat.sas
Program Run: 12MAY16 cvn_x1chen Program Status: FINAL

**Table 11-5: Statistical Analysis of Change From Baseline in Serum Ionized $Ca^{2+}$ (normalized to pH 7.4) After Treatment With PF708 or Forteo**

Parameter: Change from Baseline in Ionized Serum $Ca^{2+}$ at pH 7.4 (mmol/L)

| Timepoint | 20 mcg PF708 (Test) n[a] | 20 mcg PF708 (Test) LS Mean[b] | 20 mcg Forteo (Reference) n[a] | 20 mcg Forteo (Reference) LS Mean[b] | Test-Reference[c] | 90% Confidence Interval[d] | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 h | 70 | 0.00729 | 70 | 0.00814 | -0.000857 | (-0.00861, 0.00690) | 0.8556 |
| 2 h | 70 | 0.0131 | 70 | 0.00657 | 0.00657 | (-0.00119, 0.0143) | 0.1633 |
| 3 h | 70 | 0.0136 | 70 | 0.0133 | 0.000286 | (-0.00747, 0.00804) | 0.9516 |
| 4 h | 70 | -0.00186 | 70 | -0.00157 | -0.000286 | (-0.00804, 0.00747) | 0.9516 |
| 6 h | 70 | 0.0216 | 70 | 0.0204 | 0.00114 | (-0.00661, 0.00890) | 0.8083 |
| 8 h | 70 | 0.00529 | 70 | 0.00229 | 0.00300 | (-0.00476, 0.0108) | 0.5243 |
| 12 h | 70 | -0.0173 | 70 | -0.0179 | 0.000571 | (-0.00719, 0.00833) | 0.9035 |
| 24 h | 70 | -0.00500 | 70 | -0.00857 | 0.00357 | (-0.00419, 0.0113) | 0.4485 |

[a] n was the number of observations for each treatment used in the model.
[b] Least squares means from mixed model with sequence, period, treatment, time, treatment by time interaction as fixed effects and subject within sequence as a random effect with the autoregressive(1) covariance structure.
[c] Difference of least squares means for parameter between test and reference(ie, test - reference).
[d] The 90% confidence interval for difference of least squares means.
Reference: Table 14.2.2-1
Program Location: /cvn/projects/prj/development/000000146883/dev/tables/t_pd_stat.sas
Program Run: 12MAY16 cvn_x1chen Program Status: FINAL

안전성

- 사망, SAE는 보고되지 않았으며, TEAE로 인해 연구에서 탈락한 환자는 없었음
- 전체적으로, 49명 (70.0%)의 피험자들에서 총 115건의 치료 중 이상 사례(TEAE)가 보고, TEAE의 발생 수는 PF708과 Forteo 치료 그룹간에 유사함
  - PF708 치료군의 피험자 중 45명(64.3 %)에서 총 54개의 TEAE가 보고되었으며 Forteo 치료군의 피험자 중 44명(62.6%)에서 61개의 TEAE가 보고
  - 115개의 TEAE 중 114개가 연구자에 의해 1등급 (가벼움)으로 평가 되었고 1건이 2등급(보통)으로 평가

    115건의 TEAE 중 110건이 연구자에 의해서 약물과의 연관성이 의심되었으며, 5건은 시험 약물과 관련이 없는 것으로 간주

Table 2.5.5-3 Summary of overall incidence of TEAEs

| Particulars | 20 mcg PF708 (N = 70) | 20 mcg Forteo (N = 70) | Overall (N = 70) |
|---|---|---|---|
| Subjects with TEAEs | 45 (64.3%) | 44 (62.9%) | 49 (70.0%) |
| Number of TEAEs | 54 | 61 | 115 |
| Subjects with serious TEAEs | --- | --- | --- |
| Subjects discontinued due to TEAEs | --- | --- | --- |
| Severity (all TEAEs) | | | |
| Grade 1: Mild | 45 (64.3%) [53] | 44 (62.9%) [61] | 49 (70.0%) [114] |
| Grade 2: Moderate | 1 (1.4%) [1] | --- | 1 (1.4%) [1] |
| Grade 3: Severe | --- | --- | --- |
| Grade 4: Potentially Life-threatening | --- | --- | --- |
| Total | 45 (64.3%) [54] | 44 (62.9%) [61] | 49 (70.0%) [115] |
| Severity (relationship) | | | |
| Grade 1: Mild | 45 (64.3%) [53] | 43 (61.4%) [56] | 49 (70.0%) [114] |
| Grade 2: Moderate | 1 (1.4%) [1] | --- | 1 (1.4%) [1] |
| Grade 3: Severe | --- | --- | --- |
| Grade 4: Potentially Life-threatening | --- | --- | --- |
| Total | 45 (64.3%) [54] | 43 (61.4%) [56] | 49 (70.0%) [115] |
| Relationship to study drug | | | |
| Unrelated | --- | 4 (5.7%) [5] | 4 (5.7%) [5] |

| | |
|---|---|
| 결론 | • 건강한 성인에게 PF708과 포스테오를 20㎍/80㎕ 단회 피하 투여 후 테리파라타이드의 약동학 프로파일은 약물간 유사하였음.<br>- 1차 평가변수인 혈장 AUC0-inf과 Cmax에 대한 RGB-10/포스테오의 기하평균비 90% CI는 동등성 마진(80.00~125.00%) 이내에 포함되었음.<br>- 반감기, tmax, 분포용적(CL/F)도 RGB-10과 포스테오주의 단회 피하 투여 후에 유사한 값을 보였음.<br>- 약력학적 지표로 설정한 혈중 Ca 이온농도도 채혈시점에 따라 유사한 프로파일로 존재함<br>• 전체적으로 PF708과 포스테오주의 20㎍/80㎕ 단회 피하 투여는 여성 시험대상자에서 유사한 안전성 프로파일 및 양호한 내약성을 보였음. |
| 선정제외기준 | • 18-55세의 건강한 성인<br>• <선정기준><br>1. Male or female aged 18-55 years at the time of informed consent.<br>2. All females of childbearing potential must have a negative serum beta-human chorionic gonadotropin (β-hCG) pregnancy test during Screening and Day -1.<br>3. Females of childbearing potential (i.e., not postmenopausal or surgically sterile) must agree to one of the following from start of Screening through the end of study:<br>a. use of two effective methods of birth control, including hormonal prescription oral contraceptives, contraceptive injections, contraceptive patch, contraceptive ring, intrauterine device, or barrier method (eg, condoms, diaphragm, or cervical cap)<br>b. practice complete abstinence<br>c. confirmed sterilization of monogamous male partner<br>4. Females of non-childbearing potential may be enrolled if they are postmenopausal (i.e., documented by increased level of follicle-stimulating hormone [FSH]), or have undergone surgical sterilization, including hysterectomy, bilateral oophorectomy, bilateral salpingectomy, tubal ligation or tubal Essure procedure. Subjects must have FSH levels >40 IU/L or within the postmenopausal range of the local laboratory to be eligible for the study. |

| | |
|---|---|
| | 5. Males must have had a documented vasectomy, practice complete abstinence, or use a condom plus spermicide and refrain from sperm donation from Day -1 through 90 days post-study.<br>6. Body Mass Index (BMI) of 18.0 to 30.0 kg/m2.<br>7. Participant is free from clinically significant illness or disease as determined by medical and surgical history, physical examination, 12-lead electrocardiogram (ECG) and clinical laboratory assessments conducted at Screening and Day -1.<br>8. Able to understand and sign the written ICF.<br>9. Willing to follow the protocol requirements and comply with protocol restrictions.<br><제외기준><br>1. History of or positive test result for human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus (test for hepatitis C virus antibody [HCV Ab]) or hepatitis B virus (test for hepatitis B surface antigen [HBsAg]).<br>2. History of severe allergic reactions to any drug or anaphylactic reactions.<br>3. Known allergy to teriparatide or any other components of the product (both PF708 and Forteo).<br>4. History of malignant disease, including solid tumors and hematologic malignancies (except basal cell and squamous cell carcinomas of the skin that have been completely excised and were considered cured).<br>5. Has undergone major surgery within the previous 12 months from Screening visit or is planning to undergo a major surgery within 12 weeks of Screening.<br>6. Female subjects who are pregnant or have a positive pregnancy test result, currently breastfeeding, or planning to become pregnant during the course of the study.<br>7. Blood donation (greater than or equal to 500 mL) within 30 days prior to Screening.<br>8. History of any clinically significant cardiac, endocrinologic, hematologic, hepatic, immunologic, metabolic, urologic, pulmonary, neurologic, dermatologic, psychiatric, renal, or other major disease, as determined by the Investigator.<br>9. History of Paget's disease of bone.<br>10. History of prior external beam or implant radiation therapy involving the skeleton.<br>11. Active urolithiasis or primary hyperparathyroidism.<br>12. History of alcohol or substance abuse within 3 years prior to Screening.<br>13. Positive result for drugs of abuse at Screening or on admission to the study center including amphetamines, barbiturates, benzodiazepines, cocaine, cotinine, ethanol, marijuana (tetrahydrocannabinol), methadone, opiates, and phencyclidine.<br>14. Use of any tobacco product or other nicotine-containing products (eg, patches, gums, alternate nicotine inhalation products) within 30 days prior to Screening.<br>15. Positive testing for alcohol at Screening or Check-in.<br>16. Any alcohol use from 72 hours prior to admission through the end of study.<br>17. Clinically significant abnormal clinical laboratory test values, as determined by the Investigator, or any out-of-normal range values for serum calcium.<br>18. Clinically significant abnormalities in 12-lead ECG.<br>19. Previous treatment, including for investigational purposes, with any parathyroid hormone-derived products (eg, Forteo, Natpara).<br>20. Prior treatment with any investigational drug within the 30 days prior to Day 1, or within 5 half-lives of the drug, whichever is longer. |

| | |
|---|---|
| | 21. Treatment with any medication prescribed (with the exception of contraceptives) or over-the-counter products including analgesics, herbal remedies, vitamin therapy (vitamins, minerals, and nutrition supplements may be taken at the discretion of the Investigator) within 7 days prior to Day 1 or longer if the medication has a long halflife, unless agreed as not clinically significant by the Investigator and Sponsor.<br>22. Inability to comply with study requirements.<br>23. Other unspecified reasons that, in the opinion of the Investigator or Sponsor, make the subject unsuitable for enrollment. |

## 6.5. 유효성 및 안전성

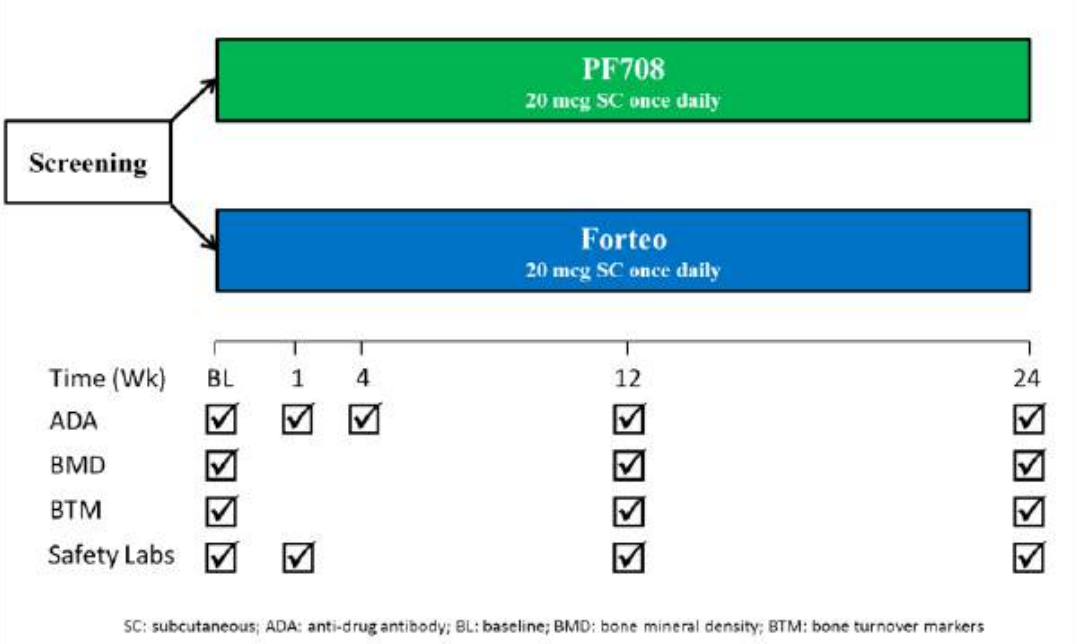
### 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- Study PF708-301은 PF708 drug product pen injector와 미국에서 시판중인 Forteo의 면역원성, PK, PD 그리고 안전성을 비교하기 위해 디자인

- PF708 또는 Forteo 투약 후 PD, 칼슘, 인, serum alkaline phosphatase 수준, 요추(L1-L4) BMD의 변화율 그리고 P1NP(골 형성 반영)과 CTX(골 흡수 반영)의 혈청 BTM 농도의 변화율을 측정

- 본 신청 건의 경우 골절에 대한 고위험을 가진 골다공증 환자에서 PF708과 포스테오주의 유사성을 평가한 3상 시험 임상시험계획서 및 보고서 1건 제출

- 설계 : 다기관, 무작위배정, 활성대조, 평가자 눈가림, 평행군, 비교 시험(2016.3~2018.5)
- 투여방법 : PF708 vs. Forteo(미국)를 자가투여로 24주간 매일 20㎍ 피하 투여.
  기본 요법으로 경구 칼슘 1,000mg/day. 비타민 D 400 IU/day 복용.
- 1차 평가변수 : ADA 발생(ADA after 24 week, 면역원성)
- 2차 평가변수 : ADA 양성 환자, 24주째 요추(L2-L4) BMD 변화 퍼센트, PK parameters (AUC0-last, AUC0-inf, percent of AUC0-inf extrapolated [AUC%extrap], Cmax, Tmax, Kel, t1/2, and CL/F), PD parameter(median percentage change in serum(BTM, P1NP, CTX)
- 유효성 결과에 대한 동등성 마진(3%) : 요추(L2-L4) BMD의 퍼센트 변화 95% CI ±3%




- 시험대상자 수 : 181명(PF708 90명, Forteo 91명)

For the primary endpoint of immunogenicity, ADAs were detected in 2.8% of postmenopausal women after at least 12 months of treatment with Forteo at 20 mcg/day (Neer et al, 2001; Orwoll et al, 2003; Lilly, 2001). It is likely that current ADA detection methods, such as ELISA, are more sensitive than the indirect, immunoprecipitation assays used 15-20 years ago, when Forteo studies were conducted. It is projected that ~1-1.5% of patients will develop a positive ADA finding after 24 weeks of treatment. A sample size of 70 in each treatment group will rule out, with 95% confidence, an absolute incidence rate of greater than ~4% if zero positive subjects are observed and greater than ~6.5% if one positive subject is observed (exact binomial calculation).

For the secondary endpoint of lumbar-spine (L1-L4) BMD, the equivalence margin is 3%. This value is based on the least significant change (LSC), or the smallest change that cannot be attributed to precision error, of DXA measurements (Wilson and Smith, 2016; Baim et al, 2005). Coincidentally, 6 months of teriparatide treatment increases lumbar-spine BMD by ~6% in female patients, and as a result the proposed equivalence margin will be ~50% of the effect size of the reference product, which is consistent with the practice of previous noninferiority trials with bisphosphonates (Cooper et al, 2003; Reginster et al, 2006). Additionally, a SD of ~4% has been reported for the change in lumbar-spine BMD after 24 weeks of treatment with Forteo (Neer et al, 2001; Miyauchi et al, 2008; McClurg et al, 2014; Leder et al, 2015). Assuming a two-sided confidence interval of 95%, an equivalence margin of 3% and a SD of 4%, a sample size of 47 in each treatment group will provide 90% power for a two-group t-test of equivalence in means.

Allowing a ~15% rate for drop-out and/or non-evaluable data, a sample size of 84 in each treatment group is planned, and the total subjects for Part 2 of the study will be 168.

- **PF708-301**

<table>
<tr><td>시 험 명</td><td colspan="4">골다공증 성인 남녀 환자에서 PF708과 포스테오(forteo)주의 면역원성(ADA)과 유효성(24주째 요추(L2-L4) BMD 변화 퍼센트)을 비교하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 다회 투여, 20㎍ 고정용량, 교차투여 시험(계획서 번호 : PF708-301)</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td colspan="4">3상</td></tr>
<tr><td rowspan="2">자료의<br>적합성</td><td colspan="4">☑ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☐ 국내외기관</td></tr>
<tr><td>학회지명</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>시험기관</td><td>기관명</td><td>의뢰자 : Pfenex Inc.<br>San Diego, CA 92121 USA</td><td>연구책임자<br>시험기간</td><td>Hubert C. Chen, M.D.</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="4">1차 목적 :(1) Incidence of anti-drug antibodies (ADA) and (2) mean percentage change in lumbar-spine BMD after 24 weeks of treatment with PF708 or Forteo.<br>2차 목적 : PF708과 대조약의 PD, PK 및 안전성(이상반응) 평가</td></tr>
<tr><td colspan="2">대상질환 및 피험자수</td><td colspan="3">·골다공증환자<br>·182명 계획, 182명 등록, 181명 투여(PF708=90, 포스테오=91)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">시험약물</td><td>대상약물</td><td colspan="3">PF708 20 µg/80 µL, single dose; s.c. injection (batch No. 1628-018A001)</td></tr>
<tr><td>대조약물</td><td colspan="3">Forteo® 20 µg/80 µL, single dose; s.c. injection (batch No. C614002C)</td></tr>
<tr><td>시험내용</td><td>투여군<br>투여방법<br>(투여경로)<br>투여기간<br>기타</td><td colspan="3">• 무작위배정, 활성 대조, 이중 눈가림, 단회투여<br>• 투여군 A : PF708 , 투여군 B : Forteo<br>• 24주간 매일 복부 피하투여(20㎍/80㎕),</td></tr>
<tr><td>평가변수</td><td>유효성 및<br>약동력학</td><td colspan="3">• 1차 평가변수<br>: 24주째 ADA 발생<br>2차 평가변수 : ADA 양성 환자, 24주째 요추(L2-L4) BMD 변화 퍼센트, PK parameters (AUC0-last, AUC0-inf, percent of AUC0-inf extrapolated [AUC%extrap], Cmax, Tmax, Kel, t1/2, and CL/F), median percentage change in</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>serum(BTM, P1NP, CTX)</td></tr>
<tr><td></td><td>안전성</td><td>• AEs, SAE</td></tr>
<tr><td>통계 분석</td><td colspan="2">시험대상자 수 산출식 참조</td></tr>
<tr><td rowspan="3">결과<br>(도표화 자료 등)</td><td>인구학적 특성</td><td>182명 등록, 181명 완료</td></tr>
<tr><td>유효성<br>면역원성<br>약동학</td><td><u>ADA</u><br>Table 6-1 Summary of Positive Serum Antibody Incidence to Teriparatide Detection and Statistical Comparisons<br><table><tr><th></th><th colspan="4">Serum Antibody to Teriparatide Detection</th></tr><tr><th>Treatment</th><th>Week 1</th><th>Week 4</th><th>Week 12</th><th>Week 24</th></tr><tr><td>PF708, n/N (%)</td><td>1/87 (1.15)</td><td>1/86 (1.16)</td><td>2/82 (2.44)</td><td>2/81 (2.47)</td></tr><tr><td>Forteo, n/N (%)</td><td>0/90 (0.00)</td><td>0/89 (0.00)</td><td>2/86 (2.33)</td><td>0/81 (0.00)</td></tr><tr><td></td><td colspan="4">P value</td></tr><tr><td></td><td>0.4915</td><td>0.4914</td><td>1.0000</td><td>0.4969</td></tr></table>Treatments are considered statistically significantly different if the observed P value is <0.05.<br>Source: Table 14.2.1.14, Appendix 16.5.<br><br>For PF708, 1 patient (124012) had detectable levels of ADA at Weeks 1, 4, 12, and 24. An additional patient (108012) had detectable levels of ADA at Weeks 12 and 24. Overall, these 2 patients accounted for approximately 2.3% of the PF708 patients (n=87) that were measured at Week 1. For Forteo, 2 patients (123013 and 113102) had detectable levels at Week 12 only. Overall, these 2 patients account for approximately 2.2% of the Forteo patients (n=90) that were measured at Week 1. For the frequency of ADA-positive and -negative patients at Weeks 1, 4, 12, and 24, all P values were >0.05, indicating no statistical difference of ADA incidence between PF708 and Forteo.<br>- ADA 발생률은 통계적으로 차이가 없었음<br>- 연구 기간 동안 관찰이 가능한 ADA를 가지는 2명의 PF708 투여 환자에 대한 혈청 칼슘과 인 수준은 정상 범위였으며, 해당 환자들의 24주 후 BMD, BTM, P1NP, CTX 값은 다른 negative 값을 갖는 환자들과 유사하게 나타났음<br><br>참고: 테로사 ADA 발생결과<br>[일본 3상 임상시험 결과]<br>일본에서 실시한 3 상 임상시험 2) 에서 베이스라인, 52 주(또는 중도탈락) 시 측정된 면역원성 결과, 최소 1 건 이상의 anti-teriparatide antibody 발현이 확인된 대상자는 테로사(RGB-10) 투약군에서는 0.0 %(0/125), Forsteo 군에서는 1.6 %(2/125)로 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(P=0.498).<br><br><u>Bone mineral density</u><br>- 여성환자: BMD were observed at Week 24 (<u>0.8446 and 0.8453</u> for patients in the PF708 and Forteo groups, respectively)<br>- 남성환자: mean baseline corrected L1-L4 total spine BMD values were similar, at <u>0.9570 and 0.9732</u> for patients in the PF708 and Forteo groups, respectively,<br><br><u>약동학</u></td></tr>
</table>

**Table 6-6 Summary of Plasma Teriparatide Pharmacokinetic Parameters Following Administration of PF708 Versus Forteo**

| Pharmacokinetic Parameters | PF708 | n | Forteo | n |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-last}}$ (pg*hr/mL) | 111.4 (75.3) | 83 | 122.0 (60.0) | 84 |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (pg*hr/mL) | 133.6 (54.6) | 72 | 141.5 (51.8) | 76 |
| AUC%extrap (%) | 10.18 ± 6.4743 | 72 | 9.822 ± 5.9313 | 76 |
| $C_{max}$ (pg/mL) | 92.45 (67.8) | 83 | 111.8 (47.4) | 84 |
| $T_{max}$ (hr) | 0.25 (0.12, 1.08) | 83 | 0.25 (0.12, 1.00) | 84 |
| $K_{el}$ (1/hr) | 1.02 ± 0.37 | 72 | 1.16 ± 0.43 | 76 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 0.79 ± 0.35 | 72 | 0.70 ± 0.30 | 76 |
| CL/F (L/hr) | 173.2 ± 112.26 | 72 | 160.5 ± 91.940 | 76 |

PF708: PF708 20 mcg subcutaneously (SC), once daily (QD) for 24 weeks
Forteo: Forteo 20 mcg SC QD for 24 weeks
$AUC_{0\text{-last}}$, $AUC_{0\text{-inf}}$, and $C_{max}$ are presented as geometric mean (geometric coefficient of variation).
$T_{max}$ is presented as median (minimum, maximum).
AUC%extrap, $K_{el}$, $t_{1/2}$, and CL/F are presented as arithmetic mean ± SD.
n = Number of observations used in the analysis
Source: Tables 14.2.1.3 through 14.2.1.4 in the Celerion ADA/BTM/PK report, Appendix 16.5

| | PF708 | | Forteo | | | Confidence Intervals | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Geometric LSM | n | Geometric LSM | n | GMR (%) | 90% Confidence | Inter-subject CV% |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (pg*hr/mL) | 111.4 | 83 | 122.0 | 84 | 91.33 | 78.03 - 106.90 | 67.76 |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (pg*hr/mL) | 133.6 | 72 | 141.5 | 76 | 94.39 | 82.40 - 108.12 | 53.16 |
| $C_{max}$ (pg/mL) | 92.45 | 83 | 111.8 | 84 | 82.67 | 72.02 - 94.88 | 57.98 |

PF708: PF708 20 mcg SC QD for 24 weeks
Forteo: Forteo 20 mcg SC QD for 24 weeks
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the analysis of variance (ANOVA).
Geometric mean ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Inter-subject CV% = 100 x square root(exp[MSE]-1); MSE = Residual variance from ANOVA
n = Number of observations used in the analysis
Source: Table 14.2.1.6 in the Celerion ADA/BTM/PK report, Appendix 16.5

PF708 AUC and Forteo AUC values were similar (GMR values of 91% and 94%) and $AUC_{0\text{-inf}}$ comparisons resulted in a 90% CI within the 80% to 125% limit. PF708 $C_{max}$ was approximately 17% lower than that of Forteo and resulted in 90% CIs that were outside of the 80% to 125% limit.

- AUCinf 및 AUCtlast는 GMR 값이 각각 91%, 94%로 90% CI가 80%~125%에 포함되나 Cmax는 Forteo에 비해 17% 낮은 값으로 90% CI가 80~125%의 기준을 벗어났음.
- Tmax : 중간값이 0.25로 두군값이 일치
- 반감기의 중간값(PF708 : 포스테오 =0.79시간: 0.70시간)
- CL/F 중간값은 173.2, 160.5로 두 약물이 유사

안전성

**Table 7-1 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)**

| Description | PF708 (N = 90) n (%) | Forteo (N = 91) n (%) | Total (N = 181) n (%) |
|---|---|---|---|
| Any TEAE | 75 (83.3) | 73 (80.2) | 148 (81.8) |
| Any serious TEAE | 6 (6.7) | 8 (8.8) | 14 (7.7) |
| Any treatment-related TEAE | 48 (53.3) | 45 (49.5) | 93 (51.4) |
| Any treatment-related treatment-emergent SAE | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.6) |
| Any TEAE leading to treatment discontinuation | 3 (3.3) | 5 (5.5) | 8 (4.4) |
| Any AE leading to death | 0 | 0 | 0 |

| | | |
|---|---|---|
| | | - TEAE와 치료 연관 TEAE의 환자 발생률은 Forteo 그룹과 PF708그룹에서 유사<br>- SAE의 발생률은 PF708 그룹(6명, 6.7%)과 Forteo 그룹(8명, 8.8%)이 유사<br>·한 건의 SAE(아나필락시스 반응)은 치료와 연관된 것으로 간주<br>·TEAE로 인하여 8명의 환자(4.4%)가 시험을 중단하였으며 10명의 환자 (5.5%)가 TEAE 이력으로 치료를 중단 |
| 결론 | • 건강한 성인에게 PF708과 포스테오를 20㎍/80㎕ 단회 피하 투여 후 테리파라타이드의 약동학 프로파일은 약물간 유사하였음.<br>- 1차 평가변수인 혈장 AUC0-inf과 Cmax에 대한 RGB-10/포스테오의 기하평균비 90% CI는 동등성 마진(80.00~125.00%) 이내에 포함되었음.<br>- 반감기, tmax, 분포용적(CL/F)도 RGB-10과 포스테오주의 단회 피하 투여 후에 유사한 값을 보였음.<br>- 약력학적 지표로 설정한 혈중 Ca 이온농도도 채혈시점에 따라 유사한 프로파일로 존재함<br>• 전체적으로 PF708과 포스테오주의 20㎍/80㎕ 단회 피하 투여는 여성 시험대상자에서 유사한 안전성 프로파일 및 양호한 내약성을 보였음. | |
| 선정제외기준 | • 30-85세의 골다공증 성인 남녀환자<br>• <선정기준><br>1. 30-85 years old at the time of informed consent.<br>2. If female:<br>a. ≥5 years postmenopausal at the time of screening, with postmenopausal status defined by 1 of the following 3 conditions:<br>i. 12 consecutive months with no menses and without an alternative medical cause;<br>ii. 6 months of spontaneous amenorrhea with follicle-stimulating hormone (FSH) levels >40 mIU/mL;<br>iii. 6 weeks postsurgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy.<br>b. Met 1 of the following 2 imaging/fracture requirements at the time of screening:<br>i. if DXA-derived BMD value (in g/cm2) of intact, nonfractured vertebrae or of the hip was 1.0 to 2.5 standard deviation (SD) below the average of young, healthy women, then documentation of osteoporotic fracture (atraumatic vertebral or other) was required.<br>For documentation of atraumatic vertebral fractures (a minimum of 1 moderate or 2 mild), historical spinal x-rays reviewed and confirmed by the central reader were acceptable. If no historical x-ray was available, one was taken at screening. Confirmation of other osteoporotic fractures was conducted by the Principal Investigator and documented by medical records or x-ray report.<br>ii. if DXA-derived BMD value (in g/cm2) of intact, nonfractured vertebrae or of the hip was more than 2.5 SD below the average of young, healthy women, then documentation of osteoporotic fracture was not required.<br>3. If male, at the time of screening, had a DXA-derived BMD value (in g/cm2) of intact, nonfractured vertebrae or of the hip that was at least 2 SD below the average of young, healthy men.<br>4. Able to use the pen injection device correctly.<br>5. Able to understand and sign the written ICF.<br>6. Willing to follow the protocol requirements and comply with protocol restrictionsa<br><제외기준><br><br>A patient with any of the following criteria was not eligible for participation: | |

| | |
|---|---|
| | 1. Treatment with any of the following osteoporosis therapies:<br>a. Oral bisphosphonates (once daily or once weekly) within 6 months of screening;<br>b. Oral bisphosphonates (once monthly) within 12 months of screening;<br>c. Intravenous (IV) bisphosphonates within 24 months of screening;<br>d. Injectable or nasal calcitonin within 3 months of screening;<br>e. Oral, vaginal, transdermal, or injectable estrogen/progestin-based products (eg, estrogens, progestins, raloxifene) within 3 months of screening. Topical applications were not exclusionary;<br>f. Subcutaneous denosumab within 6 months of screening;<br>g. Any current or prior use of products derived from human PTH or PTH-related peptide (eg, Forteo, Teribone, Natpara, Tymlos), including for investigational purposes;<br>h. Activated vitamin D analogs (ie, calcifediol, calcitriol) within 3 months of screening.<br>2. Immobility due to severe or chronically disabling conditions (eg, stroke, Parkinson's disease, multiple sclerosis).<br>3. History of fractures caused by diseases other than PMO for women or primary osteoporosis for men.<br>4. History of metabolic bone diseases other than osteoporosis.<br>5. History of malignant disease (solid or hematological) defined as:<br>a. Any malignancy (except basal cell and squamous cell carcinoma of the skin and osteosarcoma), unless considered resolved or cured for >5 years at screening;<br>b. Basal cell and squamous cell carcinomas of the skin that had been completely excised and considered cured were exempt from the 5-year time requirement;<br>c. Any history of osteosarcoma was exclusionary, regardless of duration of cure or remission.<br>6. Major surgery (eg, open surgery that required general anesthesia) within 12 months of screening, or planned to undergo a major surgery within 12 weeks of screening.<br>7. History of Paget's disease of bone.<br>8. Unexplained, clinically significant elevation of serum alkaline phosphatase as determined by the Investigator.<br>9. History of prior external beam or implant radiation therapy involving the skeleton.<br>10. History of nephrolithiasis or urolithiasis within 2 years of screening.<br>11. History of more than 1 attack of gout arthritis within 2 years of screening.<br>12. Active primary hyperparathyroidism.<br>13. Currently used digitalis.<br>14. History of gastrointestinal disorders, such as sprue or inflammatory bowel disease, that could have led to malabsorption syndrome.<br>15. History of receiving major organ or bone marrow transplantation.<br>16. History of systemic corticosteroids therapy, defined as any dose level of IV, intramuscular (IM), or oral therapy, for >10 total cumulative days within 2 years of screening. Intraarticular and epidural corticosteroids were not exclusionary.<br>17. Clinically significant abnormal clinical laboratory test values, as determined by the Investigator.<br>18. Any out-of-normal range values for serum calcium during screening.<br>19. Clinically significant abnormal serum values of TSH, free thyroxine (T4), and intact PTH as determined by the Investigator, or 25-hydroxyvitamin D $\leq$25 nmol/L during screening. |

| | |
|---|---|
| | 20. An estimated creatinine clearance of ≤30 mL/min according to the Cockcroft-Gault equation.<br>21. Known allergy to any components of the investigational products (either PF708 or Forteo).<br>22. History of substance or alcohol abuse within 2 years of screening as determined by the Investigator.<br>23. Prior treatment with any investigational drug within the 30 days prior to Day 1, or within 5 half-lives of the drug, whichever was longer.<br>24. Other unspecified reasons that, in the opinion of the Investigator or sponsor, made the patient unsuitable for enrollment. |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 테리파라타이드의 단순한 구조 특성, 당화의 부재 등에 근거하여 환자 대상의 유효성 및 안전성 평가 시험 대신 약동학적 동등성을 평가한 "건강한 성인 여성 시험대상자에서 RGB-10과 포스테오주의 약동학을 비교하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 단회 투여, 20㎍ 고정용량, 교차투여 시험(계획서 번호 : AA99812)"이 동등성 입증을 위한 핵심 임상시험임

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

- 해당사항 없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 미국에서 판매되는 대조약 Forteo와 PF708 의약품 펜 주입기 간의 가교를 확립하기 위하여, 1차 골다공증을 가지는 남자와 폐경기 골다공증의 여성에서 Forteo와 PF708 의약품 펜 주입기의 효과를 비교한 임상 연구 (PF708-901) 수행

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- PF708은 유럽의 대조약인 Forsteo와 동일한 작용 기전, 투여 경로, 투여 형태, 용량, 제형 및 전달 장치 기능성을 가집니다. 신청인은 환자의 접근성을 확대하기 위해 Forsteo 와 치료적 동등 약물(동일하게 안전하고 순수하며 강력한)인 PF708을 개발하고 있습니다.

  이와 관련하여, 신청인은 Study PF708-301을 수행하였습니다. Study PF708-301은 PF708 drug product pen injector와 미국에서 시판중인 Forteo의 면역원성, PK, PD 그리고 안전성을 비교하기 위해 디자인되었습니다. PF708 또는 Forteo 투약 후 PD, 칼슘, 인, serum alkaline phosphatase 수준, 요추(L1-L4) BMD의 변화율 그리고 P1NP(골 형성 반영)과 CTX(골 흡수 반영)의 혈청 BTM 농도의 변화율을 측정하였습니다. 신청인에 의해 PF708의 유효성을 입증하기 위한 다른 임상 연구는 실시되지 않았습니다.

  Study PF708-301 이전에 PF708과 Forteo는 1상 시험(Study PF708-101)에서 건강한 지원자에서 PK 및 PD 변수를 입증하였습니다. 두 연구 모두 대조약으로 미국에서 사용 중인 Forteo로 수행되었습니다. Forteo &

Forsteo는 미국과 유럽에서 각각 판매되는 제품으로 E.coli에서 Eli Lilly가 개발했습니다. EEA의 허용된 대조약인 Forsteo와의 허용 가능한 가교를 설정하기 위해서 신청인은 3가지 제품을 비교하기 위한 분석 연구를 실시하였습니다. (제안된 바이오시밀러 PF708, EEA 인증 대조약 Forsteo, EEA 승인되지 않은 비교군 Forteo). [참조 Three-Way Comparability Study]

또한, Forteo와 PF708의 생물학적 동등성은 이미 Study PF708-101에서 신청인에 의해 입증되었습니다. 따라서 건강한 지원자에서 불필요한 약물 노출을 최소화하기 위해 PF708과 Forsteo 간의 반복적인 동등성 연구는 피해야합니다. 신청인에 의해 골다공증이 있는 남성 및 여성 환자에서 PF708 및 Forteo의 유사한 PD 효과가 입증 되었습니다 (Study PF708-301).

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- PF7087 및 Forsteo의 유사한 안전성 profile에 대한 측면에 대한 추론은 품질 및 비임상 비교 시험 결과와 두 개의 임상 결과: PF708-101 및 PF708-301로부터 비교가능한 안전성 profile과 유사한 노출 근거에 따라 추론 될 수 있습니다.
- 화합물의 구조적 단순성 (glycosylation및 translation 후 변형 결핍) 및 분석 부준에서의 완전한 특성화의 가능성으로 인하여 PF708과 Forsteo 사이의 높은 유사성이 확립 될 수 있습니다. 또한, Forsteo의 잠재적 면역원성은 허가를 목적으로 한 임상에서 무시할만한 수준이었으며 지난 10년 동안 시장에서 출시되었습니다. PF708과 미국 시판 제폼(Forteo)간의 잠재적 면역원성의 차이를 평가아기 위하여, 골다공증 성인 환자(남성과 여성)의 비교 안전성 연구 (Study PF708-301)가 신청인에 의해 실시되었습니다.

[Study PF708-101]

- 건강한 성인 대상자에 대해 미국 시판 제품 Forteo와 PF708로서 teriparatide 20ug를 단회 투여한 2차 교차 연구 PF708-101을 진행하였습니다.

  2기, 2군 교차 연구에 70명의 피험자가 등록되었습니다. 연구 기간 동안, 각 피험자는 Forteo와 PF708 20ug을 단회 SC로 투여 받았습니다. 피험자의 절반은 Period 1에서 PF708를, Period 2에서 Forteo를 받았으며 (sequence 1) 나머지 절반은 Period 1에서 Forteo를, Period 2에서 PF708를 받았습니다 (sequence 2). 투약은 3일의 washout 기간으로 분리하였습니다.

  전체적으로, 49명 (70.0%)의 피험자들에서 총 115건의 치료 중 이상 사례(TEAE)가 보고되었습니다. TEAE의 발생 수는 PF708과 Forteo 치료 그룹간에 유사하였습니다. PF708 치료군의 피험자 중 45명(64.3 %)에서 총 54개의 TEAE가 보고되었으며 Forteo 치료군의 피험자 중 44명(62.6%)에서 61개의 TEAE가 보고되었습니다. 115개의 TEAE 중 114개가 연구자에 의해 1등급 (가벼움)으로 평가 되었고 1건이 2등급(보통)으로 평가 되었습니다. 115건의 TEAE 중 110건이 연구자에 의해서 약물과의 연관성이 의심되었으며, 5건은 시험 약물과 관련이 없는 것으로 간주되었습니다. SAE는 보고되지 않았으며, TEAE로 인해 연구에서 탈락한 환자는 없었습니다.

  TEAE의 전체 발생률에 대한 요약은 Table 2.5.5-3.에서 확인 할 수 있습니다.

Table 2.5.5-3 Summary of overall incidence of TEAEs

| Particulars | 20 mcg PF708 (N = 70) | 20 mcg Forteo (N = 70) | Overall (N = 70) |
|---|---|---|---|
| Subjects with TEAEs | 45 (64.3%) | 44 (62.9%) | 49 (70.0%) |
| Number of TEAEs | 54 | 61 | 115 |
| Subjects with serious TEAEs | --- | --- | --- |
| Subjects discontinued due to TEAEs | --- | --- | --- |
| Severity (all TEAEs) | | | |
| Grade 1: Mild | 45 (64.3%) [53] | 44 (62.9%) [61] | 49 (70.0%) [114] |
| Grade 2: Moderate | 1 (1.4%) [1] | --- | 1 (1.4%) [1] |
| Grade 3: Severe | --- | --- | --- |
| Grade 4: Potentially Life-threatening | --- | --- | --- |
| Total | 45 (64.3%) [54] | 44 (62.9%) [61] | 49 (70.0%) [115] |
| Severity (relationship) | | | |
| Grade 1: Mild | 45 (64.3%) [53] | 43 (61.4%) [56] | 49 (70.0%) [114] |
| Grade 2: Moderate | 1 (1.4%) [1] | --- | 1 (1.4%) [1] |
| Grade 3: Severe | --- | --- | --- |
| Grade 4: Potentially Life-threatening | --- | --- | --- |
| Total | 45 (64.3%) [54] | 43 (61.4%) [56] | 49 (70.0%) [115] |
| Relationship to study drug | | | |
| Unrelated | --- | 4 (5.7%) [5] | 4 (5.7%) [5] |

[Study PF708-301]

- Study PF708-301에서 182명의 성인 골다공증 환자(남성 또는 여성)을 PF708 그룹 또는 Forteo 그룹(각 각 91명)으로 무작위 배정하였습니다. PF708 그룹 중 1명의 환자가 투약 전 탈락했습니다. PF708 그룹에서 82명(90.1%) 그리고 Forteo 그룹에서 81명(89.0%) 환자가 임상 연구 치료를 완료하였습니다. 치료 중 이상 사례(TEAE)는 PF708 그룹(6명, 6.6%)과 Forteo 그룹(4명, 4.4%)에서 시험 치료 중단의 가장 평범한 이유였습니다.
  TEAE와 치료 연관 TEAE의 환자 발생률은 Forteo 그룹과 PF708그룹에서 유사하였습니다. 시험 기간 동안 사망은 보고된바 없습니다. 연구 기간동안 13명(7.7%)의 환자에서 SAE가 발생했습니다. SAE의 발생률은 PF708 그룹(6명, 6.7%)과 Forteo 그룹(8명, 8.8%)이 유사하였습니다. 한 건의 SAE(아나필락시스 반응)은 치료와 연관된 것으로 간주되었습니다. TEAE로 인하여 8명의 환자(4.4%)가 시험을 중단하였으며 10명의 환자(5.5%)가 TEAE 이력으로 치료를 중단하였습니다.
  임상화학 및 혈액학적 파라미터의 변과는 일반적으로 PF708 및 Forteo 그룹에서 유사하였습니다. 비록 임상화학적 및 혈액학적 이상에 있었어도 치료 그룹간의 차이는 있었지만 실험실적 시험의 파라미터에 대한 잠재적인 임상적 문제는 보고되지 않았습니다.
  PF708 및 Forteo 그룹에 대해서 생체 징후 또는 심전도(ECG) 결과에서 임상적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았습니다.

  TEAE 환자 발생률은 두 치료 그룹 사이에서 유사합니다. (Table 2.5.5.-4)

Table 2.5.5-4 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events

| Description | PF708 (N = 90) n (%) | Forteo (N = 91) n (%) | Total (N = 181) n (%) |
|---|---|---|---|
| Any TEAE | 75 (83.3) | 73 (80.2) | 148 (81.8) |
| Any serious TEAE | 6 (6.7) | 8 (8.8) | 14 (7.7) |
| Any treatment-related TEAE | 48 (53.3) | 45 (49.5) | 93 (51.4) |
| Any treatment-related treatment-emergent SAE | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.6) |
| Any TEAE leading to treatment discontinuation | 3 (3.3) | 5 (5.5) | 8 (4.4) |
| Any AE leading to death | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: AE, adverse event; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event

PF78과 Forteo 사이에서 안전성 및 내약성의 유의한 차이는 없었습니다.

혈청 화학적, 혈액학적, 뇨분석에 대한 평균 결과는 기준 결과로부터 변화에 대한 현저한 변화 없이 연구 전체에 걸쳐서 예상된 기준 범위 내에서 유지되었습니다. 시험실적 AE는 없었습니다. 나머지 안전성 평가에서 특이할만한 결과는 없었습니다. (생체징후, ECG, 신체 검사)

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- PF708 (Terparatide 20ug/80ul 주사액)은 Human teriparatide(rhPTH[1-34]) 유전자 재조합을 주성분으로 포함한 Forsteo 의 바이오시밀러로서 개발되었습니다.

  이 신청은 Directive 2001/83/EC Article 10(4), 바이오시밀러 신청에 따라 승인된 의약품인 Forsteo(Eli Lilly Nederland B.V.; MA No.: EU/1/03/247/001-002)를 참조하여 신청되었습니다.

  대조약은 Section 2.5.6.1.1에 언급된 적응증으로 승인되었습니다.

  권장 용량은 20ug으로 1일 1회 복부 또는 허벅지에 SC 투여합니다.

  제출된 PF708의 치료 적응증, 용량, 투여 경로는 Forsteo와 동일합니다. Directive 2001/83/EC (개정본)의 10(4)조에 따라 PF708에 대한 CTD는 적절한 경우 대조약인 Forsteo의 문서를 필요로 합니다.

  신청자는 대조약인 Forsteo와 같은 회사(Eli Lilly and companies)의 미국 시판 제품 Forsteo, 그리고 PF708 간 유사성을 분석 수준에서 증명하였습니다. (Three-Way comparability study). 신청자는 PK 연구에서 Forteo와 PF708의 생물학적 동등성을 일찍이 증명하였습니다(Study PF708-101). 골다공증 환자에서의 안전성 연구의 유사성 또한 대조약으로 Forsteo를 사용하여 증명하였습니다.(Study PF708-301). 이것은 소분자와 생물학적 제제 사이의 teriparatide의 경계선 위치와 구조적 단순성을 참조하여 유사 생물학적 의약품에 대한 지침에 따릅니다. 그러므로, 이 임상, 비임상, 분석 시험을 기초로 PF708은 권장대로 사용될 때 신청된 적응증으로서 대조약인 Forsteo의 대체제로 간주할 수 있습니다.

## 6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

## 6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 테리파라타이드의 단순한 구조 특성, 당화의 부재 등을 고려하여 건강한 시험대상자에 대한 약동학적 동등성을 평가한 설계만으로도 대조약과 시험약간의 동등성을 평가할 수 있는 디자인이라 판단됨.

  사전 정의된 1차 약동학적 평가변수인 Cmax, AUC의 비교값이 동등성 마진 이내에 포함되었으며, 이를 포함한 기타 약동학 평가변수 또한 두 약물이 유사했음.

환자를 대상으로한 6개월간의 3상 시험에서 면역원성을 평가할 수 있는 ADA와 요추의 BMD는 비슷했으나, 약동학적 평가변수였던 Cmax에서 17% 대조군 대비 낮는 값을 보였음 (테리파라타이드의 일반적인 면역원성은 낮은 것으로 간주됨(저분자, 당화 부재, posttranslational moditication 부재, 포스테오 투여 12개월 후에 항체 생성율 2.8% 정도)

- 대조약과 시험약간 보고된 AE의 종류들은 기허가된 포스테오주의 알려진 것과 유사하였음.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: BONSITY (teriparatide injection), for subcutaneous use (허가일: 2019.10.04.)

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 대조약인 포스테오주(테리파라타이드)(한국릴리(유))와의 비교표 제출

# 위해성 관리 계획 요약

## □ 품목 개요

| 회사명 | (주)한국팜비오 | 허가일 | 2021-11-16 |
|---|---|---|---|
| 제품명 | 본시티펜주(테리파라타이드) | 위해성관리계획 번호 (버전, 날짜) | v 2.0 |
| 주성분 및 함량 | 테리파라타이드(유전자재조합) 250 마이크로그램 | | |
| 효능·효과 | 폐경기 이후 여성 및 골절의 위험이 높은 남성에 대한 골다공증의 치료<br>골절의 위험이 높은 여성 및 남성에 있어서 지속적인 글루코코르티코이드 요법과 관련된 골다공증의 치료 | | |

## □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---|---|
| 1. 중요한 규명된 위해성 | | |
| - | - | - |
| 2. 중요한 잠재적 위해성 | | |
| 골육종 | 일반적인 의약품 감시활동<br>- 안전성 정보의 수집, 새로운 안전성 정보의 보고(정기 및 신속보고 포함), 실마리 정보 분석 등<br>추가적인 의약품 감시활동<br>- 사용성적조사(4년, 600명) | 첨부문서(안)<br>환자용 설명서 |
| 3. 중요한 부족정보 | | |
| 간장애 환자 | 일반적인 의약품 감시활동<br>- 안전성 정보의 수집, 새로운 안전성 정보의 보고(정기 및 신속보고 포함), 실마리 정보 분석 등<br>추가적인 의약품 감시활동<br>- 사용성적조사(4년, 600명) | 첨부문서(안)<br>환자용 설명서 |

* 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)