의약품 품목 허가보고서

접수일자		2023-09-18	접수번호	20230145850
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)대원제약		
제 품 명		테로사프리필드펜(테리파라타이드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		테리파라타이드(유전자재조합)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 밀리리터 중 테리파라타이드(유전자재조합) 250 마이크로그램		
최종 허가 사항	허가일자	2024.07.08.		
	효능·효과	- 폐경기 이후 여성 및 골절의 위험이 높은 남성에 대한 골다공증의 치료 - 골절의 위험이 높은 여성 및 남성에 있어서 지속적인 글루코코르티코이드 요법과 관련된 골다공증의 치료		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EMA : 2017.01.04., 일본 : 2019.09.20.		
허가부서		바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	강소영, 김영은, 진미령, 김호정 김성민, 김영림, 안광수
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	이광배, 문성은, 안광수

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 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. 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

이 약은 포스테오주(테리파라타이드)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다. **1. 다음 환자에는 투여하지 말 것** - 테리파라타이드 또는 이 약의 부형제 성분에 대하여 과민반응 - 임부 및 수유부 - 기존의 고칼슘혈증 - 중증의 신장 기능손상 - 일차적인 골다공증 이외에 대사성 골 질환 (부갑상선 기능항진증 및 뼈의 Paget's disease 포함) - 충분히 설명되지 않는 alkaline phosphatase의 상승 - 이전에 골격에 방사선 치료를 한 경우 - 골격 악성종양 또는 골 전이가 있는 환자 **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 정상 칼슘 농도를 보이는 환자에서, 테리파라타이드를 주사한 후에 약간의 일시적인 혈청 칼슘농도의 증가가 관찰되었다. 혈청 칼슘 농도는 4~6시간에 최고 농도에 도달하였으며, 각 투여 후 16~24시간에 정상으로 회복되었다. 치료기간동안 정기적인 칼슘 모니터링은 요구되지 않는다. 따라서 만일 환자에게서 혈액검체를 채취하는 경우에는 가장 마지막으로 테리파라타이드를 주사한 시점에서 적어도 16시간 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 4시간 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 24개월을 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.

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) 흔하지 않음 : 체중 증가, 심장잡음, alkaline phosphatase 상승
심장장애 흔함 : 심계항진 흔하지 않음 : 빈맥
혈액 및 림프계 장애 흔함 : 빈혈
신경계 장애 흔함 : 어지럼증, 두통, 좌골신경통, 실신
귀 및 미로 장애 흔함 : 현기증
호흡기계, 흉부 및 종격 장애 흔함 : 호흡곤란 흔하지 않음 : 폐기종
위장관 장애 흔함 : 오심, 구토, 열공허니아(Hiatus Hernia), 위식도 역류 질환 흔하지 않음 : 치질
신장 및 요로계 장애 흔하지 않음 : 요실금, 다뇨증, 절박뇨(Micturition Urgency), 신장결석증 드묾 : 신부전/신장애
피부 및 피하조직 장애 흔함 : 발한 증가
근골격 및 결합조직 장애 매우 흔함 : 사지의 통증 흔함 : 근육 경련 흔하지 않음 : 근육통, 관절통, 등의 경련 및 통증*
대사 및 영양 장애

흔함 : 고콜레스테롤혈증
흔하지 않음 : 2.76mmol/L를 초과하는 고칼슘혈증, 고요산혈증
드묾 : 3.25 mmol/L를 초과하는 고칼슘혈증

혈관 장애
흔함 : 저혈압

전신장애 및 투여부위 상태
흔함 : 피로, 흉통, 무기력증, 주사부위 일시적인 경증반응들: 통증, 부종, 홍반, 국소 멍, 소양증 및 주사부위 경미한 출혈
흔하지 않음: 주사부위 홍반, 주사 부위 반응
드묾 : 주사 직후의 가능한 알레르기 반응들(급성 호흡곤란, 구순/안면 부종, 전신적인 두드러기, 흉통, 부종(주로 말초))

정신적 장애
흔함 : 우울증

면역체계 질환
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 12개월 후에 처음 나타나며 치료를 중단하면 감소하였다. 과민반응, 알레르기 반응, 혈청 칼슘 농도에 대한 영향 혹은 BMD반응에 대한 영향의 증거는 없었다.

국내에서 6년 동안 골다공증이 있는 폐경기 여성 797명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사(포스테오주(테리파라타이드) 결과, 이상사례 발현율은 8.53%(68명/797명, 125건)이었고, 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 6.78%(54명/797명, 87건)이며, 오심 2.38%(19명/797명, 19건), 구토, 두통 각 0.88%(7명/797명, 각 7건), 위장장애 0.63%(5명/797명, 5건), 등 통증 0.50%(4명/797명, 5건), 어지럼증, 통증 각 0.50%(4명/797명, 4건) 이었으며 그 밖에 0.5% 미만의 약물이상반응으로는 근육통, 사지통증, 주사부위통증, 상기도감염, 열, 열감, 안면 홍조, 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 30건으로 위장장애 5건, 통증 4건, 상기도감염, 열감 각 3건, 열, 안면홍조 각 2건, 소화불량, 복통, 졸림, 비인두염, 식욕부진, 혈당증가, 혈압상승, 색소침착 이상, 소양증, 홍반, 기침 각 1건 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 1일 60㎍이 6주 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 프리필드펜이며, 이와 호환가능한 주사바늘과 함께 사용해야 한다. 이 제품에는 주사바늘은 함께 제공되지 않는다. 프리필드펜과 호환가능한 주사바늘은 29 G ~

31 G(직경: 0.25 ~ 0.33 mm), 길이 5 ~ 12.7 mm의 피하주사용 주사바늘이다. 정확한 사용을 위해 프리필드펜과 함께 동봉된 사용자 안내서를 반드시 참고한다. 매회 주사 시마다 멸균된 새 주사바늘을 사용한다. 프리필드펜에 주사바늘을 장착한 상태로 보관하지 않는다. 프리필드펜의 약을 다른 시린지로 옮겨 닮지 않는다. 냉장고에서 프리필드펜을 꺼낸 후, 짧은 시간 내에 바로 사용한다. 사용한 다음에는 펜 뚜껑을 닫은 상태로 냉장고에 보관한다. 프리필드펜을 처음 사용하기 전과 사용하는 기간 동안에 냉장고에 보관한다. 프리필드펜을 사용하는 방법에 대해서는 사용자 안내서를 참고한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

어린이의 시야와 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 이 약의 카톤과 프리필드펜에 표시된 사용기한을 초과한 후 사용하지 않도록 주의한다. 사용기한은 표시된 달(month)의 마지막 날짜를 의미한다. 냉장고(2~8℃)에서 보관한다. 프리필드펜을 사용한 후에는 즉시 냉장고에 보관하여야 한다. 냉동해서는 안 된다. 프리필드펜은 차광을 위해 펜 뚜껑을 닫아서 보관한다. 각 프리필드펜은 냉장고에 보관할 경우에만 처음 사용한 날로부터 28일 동안 사용할 수 있다. 프리필드펜이 얼지 않도록 냉장고의 찬 바람이 나오는 부위 가까이에 두지 않는다. 만약 얼었다면 사용하지 않는다. 각 프리필드펜은 처음 사용한 날로부터 28일 동안 사용되었다면, 잔량이 남았더라도 폐기한다. 이 약은 무색 투명한 액이다. 만약 주사액에 입자가 보이거나 뿌옇거나 변색이 확인되면 사용하지 않는다.

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. PTH의 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 1일 1회 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 $\leq$-2], 지속적으로 고용량의 글루코코르티코이드 요법[예. 6 개월 이상 $\geq$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 study는 1637명의 폐경기 이후의 여성을 포함하였다(평균연령 69.5세). 베이스라인에서 환자의 90%가 1회 이상의 척추 골절 경험이 있었고, 평균 척추 BMD는 0.82 g/㎠ 였다(T-score = - 2.6에 해당). 모든 환자들은 1000mg 의 칼슘과 적어도 비타민D 400IU 를 매일 투여하였다. 테리파라타이드로 24개월(평균:19개월)까지 치료한 결과에서는 통계적으로 유의성있게 골절의 감소를 보였다. 하나 이상의 새로운 척추골절을 방지하기 위하여 11명의 여성은 평균적으로 19개월 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%	1.5% [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 448명의 위약군 및 444명의 포스테오군 환자에 대하여 평가하였다.

[b]위약과 비교하였을 때 $p \leq 0.001$

[c]힙 골절 발생률의 유의한 감소가 입증되지 않았다

[d]위약 대비 $p \leq 0.025$.

19개월(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 trial에 참여했던 1262명의 폐경기 이후의 여성이 치료 후 follow-up study에 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 18개월 동안에, 최소한 한 개의 새로운 척추골절을 가진 환자의 수는 위약군과 비교하여 41% 감소하였다($p=0.004$).

공개라벨연구에서 503명의 중증의 골다공증 및 과거 3년(83%가 이전 골다공증 치료를 받은 적이 있었음)동안 취약 골절이 있었던 폐경 후 여성이 테리파라타이드로 24개월까지 치료를 받았다. 24개월 시점에 요부 척추, 전체 고관절부 및 대퇴목 BMD가 베이스라인에서 각각 평균 10.5%, 2.6% 및 3.9% 증가하였다. 18개월에서 24개월까지의 BMD가 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. 베이스라인 에서 척추 및 대퇴 목 골무기질 밀도의 평

균 T 점수는 각각 -2.2 및 -2.1이었다. 베이스라인에서 환자의 35%는 척추 골절의 경험이 있었고, 59%는 비 척추 골절의 경험이 있었다.
모든 환자는 칼슘 1000mg과 적어도 비타민D 400IU를 매일 투여하였다. 요부 척추 BMD는 3개월 동안에 유의성있게 증가하였다. 12개월 후에, 요부척추와 전체 고관절부에서 BMD는 위약군과 비교하여 각각 5%, 1% 씩 증가하였다. 그러나 골절률에 대한 유의한 효과는 입증되지 않았다.

- 글루코코르티코이드로 유도된 골다공증

지속적인 전신 글루코코르티코이드 요법(프레드니손의 경우 적어도 3개월 이상 5mg 이상에 해당)을 받고 있는 남성 및 여성(N=428)에 대한 테리파라타이드의 유효성은 18개월간-36개월의 1단계의 무작위 배정, 이중 맹검, 비교물질 대조시험(alendronate 10mg/day)에서 입증되었다. 환자의 28 %가 베이스라인에서 1회 이상의 방사선적 척추 골절을 나타내었다. 모든 환자에게 1일 1000mg 의 칼슘과 800IU 의 비타민 D를 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 61세, 평균 요추 BMD T 점수는 -2.7, 프레드니손 해당 용량 중앙값은 7.5mg/day 였고, 34%가 1회 이상의 방사선적 척추 골절을 나타내었다. 폐경 전 여성들의 평균 연령은 37세였고, 평균 요추 BMD T 점수는 -2.5점, 프레드니손 해당 용량의 중앙값은 10mg/day 였고, 9%가 1회 이상의 방사선적 척추 골절을 나타내었다. 남성들의 평균 연령은 57세였고, 평균 요추 BMD T 점수는 -2.2점, 프레드니손 해당 용량의 중앙값은 10mg/day 였으며, 24%가 1회 이상의 방사선적 척추 골절을 나타내었다.
환자의 69%가 18개월 1단계를 종료하였다. 18개월 종료점에서, 테리파라타이드는 요추의 BMD(7.2%)를 alendronate(3.4%)에 비해 유의하게 증가시켰다($p<0.001$). 테리파라타이드는 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 BMD는 18에서 24개월 사이에 각각 1.7%, 0.9% 및 0.4%만큼 추가로 증가하였다.
36개월 시점에 169명의 alendronate 환자와 173명의 테리파라타이드 투여 환자로부터 척추 X ray를 분석한 결과, alendronate 군에 속한 13명(7.7%)이 새로운 척추 골절을 나타낸 반면, 테리파라타이드 투여군에서는 3명(1.7%)이 새로운 척추 골절을 나타내었다($p=0.01$). 또한, alendronate 군에서는 214명 중 15명(7.0%)이 비척추 골절을 나타낸 반면, 테리파라타이드 투여군에서는 214명 중 16명(0.84)이 비척추 골절을 나타내었다.($p=0.84$)
폐경 전 여성에서, 베이스라인에서 18개월 종료점까지 BMD의 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/kg이다. 테리파라타이드의 반감기는 피하주사 시 약 1시간으로, 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(31-85세)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. 1일 30~1000㎍/kg의 용량으로 테리파라타이드를 투여한 임신한 랫드 또는 마우스에서 중요한 영향은 관찰되지 않았다. 하지만, 3~100㎍/kg을 매일 투여한 임신한 토끼에게서 태자 재흡수 및 한배자손 크기의 감소가 관찰되었다. 토끼에게서 관찰된 배아 독성은 설치류에 비해 혈중 이온화 칼슘에 대한 PTH의 영향에 대한 감수성이 훨씬 더 큰 것과 관련이 있을 수 있다.

거의 일생동안 매일 테리파라타이드를 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 18개월 동안 투여하였을 때와 치료 중단 후 3년 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 PTH가 주요한 분할 시스템(Kupffer cells)에 노출되는 것을 감소시키고 결과적으로 PTH(1-84)의 클리어런스를 감소시키는 것으로 나타났다.

11. 비교동등성 입증 정보

1) 대조약과의 동등성

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

2) 시험약과 대조약을 2×2 교차시험으로 폐경 이전의 건강한 여성 성인 54명에게 1회 용량을 단회 피하주사 투여하여 혈중 테리파라타이드 농도를 측정한 결과, 혈중농도 곡선하면적($AUC_{0\text{-}tlast}$) 및 최대 혈청농도(C_{max})는 평균치 차의 94.12% 신뢰구간이 각 각 85.20 ~ 98.60 %, 85.51 ~ 99.52 %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	포스테오주(테리파라타이드) (릴리(유))	99.00(35.0)	89.2(37.1)	0.417 최소: 0.167 최대: 0.667	0.757 ± 0.285
시험약	테로사카트리지주(테리파라타이드) (대원제약㈜)	91.8(40.9)	82.4(40.1)	0.334 최소: 0.166 최대: 0.585	0.701 ± 0.287
94.12% 신뢰구간* (기준: 80.00 ~ 125.00%)		85.20 ~ 98.60	85.51 ~ 99.52	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$, T_{max}; 기하평균값 (기하평균변동계수), n = 51)

AUC_t:투약시간부터 최종 혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max}:최고혈중농도 T_{max}:최고혈중농도 도달시간 $t_{1/2}$:말단 소실 반감기 94.12% 신뢰구간*: 비교평가 항목치를 로그변환한 평균치 차의 94.12% 신뢰구간

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	대원제약(주)	대한민국	경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 24
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	Gedeon Richter Plc.	헝가리	H-4031 Debrecen, Richter Gedeon u. 20. HUNGARY
일부공정위탁제조(제조자)	Richter-Helm BioLogics GmbH & Co. KG	독일	Dengelsberg 24796 Bovenau Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Gedeon Richter Plc.	헝가리	H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21 Hungary

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 면제

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제3항제3호 및 제4호

○ **(위해성 관리계획)** v3.0

* 「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

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘23.09.18.	‘23.09.18.	‘23.09.18.	‘23.09.18.

보완요청일자	‘24.01.09.	‘24.01.03.	‘24.04.17.	‘24.01.05.
보완접수일자	‘24.03.08.	‘24.03.08	‘24.06.17.	‘24.03.08.
최종처리일자	‘24.07.08.	‘24.06.26.	‘24.06.24.	‘24.05.03.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분

[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품, 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 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)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	X	△	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
	○	X	X	X	X	X	X	X	X	△	○	○	○	○	△	○	X	X	X	○	△	△	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	4.나, 5.가, 5.라 : 기허가된 '테로사카트리지주(테리파라타이드)'와 동일한 카트리지를 사용하므로 대조약과의 동등성을 입증하기 위한 별도의 비임상 및 임상시험 자료는 요구되지 않음																																			

○ 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

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]

- 테로사프리필드펜(테리파라타이드)은 포스테오주(테리파라타이드)의 동등생물의약품으로 품목허가 신청하였음.
- 테리파라타이드는 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH) 유사체로 인간 PTH의 활성 단편(1-34)을 유전자 재조합으로 제조한 의약품으로, 부갑상선호르몬의 생리학적 작용과 같이 뼈 형성 세포(조골세포)에 대한 직접적인 영향에 의한 뼈 형성 자극이 포함됨.
- 신청제품은 기허가된 테로사카트리지(테리파라타이드)에 펜이 결합된 프리필드펜임. 기허가된 '테로사카트리지주(테리파라타이드)'(허가일자: 2019.10.29.)와 동일한 카트리지를 사용하므로 대조약과의 동등성을 입증하기 위한 별도의 비임상 및 임상시험 자료는 요구되지 않음.
- 기허가된 테로사카트리지(테리파라타이드)와 효능효과, 용법용량이 동일하며, 사용상의 주의사항 중 '사용 및 적용상의 주의사항'만 제품의 특성에 따라 설정하였음.
- 이상의 결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 품목의 허가는 타당함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 테로사프리필드펜(테리파라타이드)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 부갑상선호르몬(parathyroid horome, PTH) 유사체
- 약리작용 기전 : PTH는 뼈와 신장에서 칼슘과 인 대사의 1차 조절자로서 테리파라타이드는 부갑상선의 생리적인 기능힌 조골세포의 작용을 직접적으로 조절하고, 칼슘의 장관흡수와 신장에서의 칼슘 재흡수 촉진, 인배설의 조절을 통해 골 형성을 촉진함. 이는 효능·효과 중 골절 위험이 증가된 폐경 후 여성과 남성의 골다공증 뿐만 아니라, 골절위험이 증가된 여성과 남성의 지속적인 전신 글루코코르티코이드 치료 관련 골다공증에 대하여 같은 약리학적 기전을 통해 영향을 미침.
  - 테로사카트리지주(테리파라타이드)의 주성분은 테리파라타이드로 재조합 DNA 기술을 이용해 E.coli에서 생산된 내인성 PTH 의 1-34 N 말단이다. 테리파라타이드는 인간 내인성 PTH 의 생물학적 활성 부위(34 N 말단 아미노산 배열)와 동일하다. 재조합 테리파라타이드는 glycosylation 혹은 다른 PTM(Post-transitional modifications)를 포함하지 않는다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청제품인 '테로사프리필드펜(테리파라타이드)'은 카트리지가 펜에 결합되어있는 제품이다. 동일회사의 동일성분 카트리지 제품인 '테로사카트리지주(테리파라타이드)'(허가일자: 2019.10.29.)가 품목허가 되어있음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **골다공증**

- 골다공증은 낮은 골량, 미세 구조적 파괴 및 골격 취약성을 특징으로 하며, 그 결과 골 강도가 감소하고 골절 위험이 증가한다. 골다공증 골절의 일반적인 부위는 척추, 고관절, 원위 팔뚝 및 근위 상완골이다. 감소된 뼈 강도는 골밀도(BMD), 골 형성 및 흡수율(회전율), 골 기하구조(골의 크기 및 모양), 미세구조를 비롯한 많은 요인과 관련이 있다.

  * 골밀도 수준에 따른 WHO 정의

Level	Definition
Normal	Bone density is within 1 SD of the young adult mean.
Low bone mass	Bone density is between 1 and 2.5 SD below the young adult mean (−1 to −2.5 SD).
Osteoporosis	Bone density is 2.5 SD or more below the young adult mean (−2.5 SD or lower).
Severe osteoporosis	Bone density is more than 2.5 SD below the young adult mean, and there have been one or more osteoporotic fractures.

SD: standard deviation.

- 골다공증의 치료법

· 현재 골다공증 치료를 위한 약리적 선택은 파골세포의 활동을 줄여주는 골흡수억제제(비스포네이트, 칼시토닌, 랄록시펜), 파골세포의 활동을 줄여주고 골동화작용이 있을 것으로 알려진 스트론튬 라넬레이트, 뼈의 턴오버를 양성적으로 촉진하여 골량을 증가시켜주는 골동화제인 테리파라타이드를 포함한 부갑상선호르몬 유사체 및 데노수맙 등이 있다. 칼슘과 비타민 D의 섭취는 골다공증 관리에 필수적이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 테리파라타이드(Teriparatide)
- 분자식 : $C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH □ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 미생물한도, 순도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아세트산무수물, 아세트산나트륨삼수화물, 만니톨, 메타크레졸, 염산, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ pH ■ 성상 □ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 ■ 보존제(메타크레졸) ■ 엔도톡신 ■ 역가 □ 이상독성부정 □ 함습도 ■ 확인 ■ 주사제 관련 시험(■ 불용성미립자 ■ 불용성이물 ■ 실용량 □ 제제균일성) ■ 기타(순도, 함량, 용량정확성)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 기허가 '테로사카트리지주(테리파라타이드)'와 동일

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	펜	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존시험 결과 제출
가속시험	25±2℃, 60±5%		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료 제출
광안정성	ICH Q1B	카트리지	품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 자료 제출 (테로사카트리지주의 시험 결과 제출)

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 테로사카트리지주(테리파라타이드) 품목허가 시 제출한 임상시험성적에 관한 자료를 제출함
- 임상시험성적자료 : 1상 1건, 3상 1건

- [RGB-10-001] 건강한 성인 여성 시험대상자에서 RGB-10과 포스테오주의 약동학을 비교하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 단회 투여, 20㎍ 고정용량, 교차투여 시험
- [RGB1023O31] 골절에 대한 고위험을 가진 골다공증 환자에서 RGB-10과 포스테오주의 유사성을 평가한 3상 시험

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA : 2017.01.04., 일본 : 2019.09.20.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)대원제약	허가일	24.07.08.
제품명	테로사프리필드펜 (테리파라타이드)	위해성관리계획 번호	v3.0
주성분 및 함량	테리파라타이드 250 마이크로그램		
효능·효과	- 폐경기 이후 여성 및 골절의 위험이 높은 남성에 대한 골다공증의 치료 - 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		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
간장애 또는 신기능 장애를 가진 환자에서의 안전성 프로파일	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서