의약품 품목 허가보고서

접수일자		2023-05-31	접수번호	20230072916
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)파마리서치		
제 품 명		테리멘트주(테리파라타이드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		테리파라타이드		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 프리필드펜(2.4 밀리리터) 중 테리파라타이드 0.60 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.07.17		
	효능·효과	붙임 참조		
	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		인도('10.11.01.), 유럽('22.03.24.), 영국(22.03.04.)		
허가부서		바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품연구과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	김효진, 김영은, 진미령, 김호정 김지화, 전형옥, 류승렬 김성민, 김영림, 안광수
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	윤아, 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

○ 효능·효과

폐경기 이후 여성 및 골절의 위험이 높은 남성에 대한 골다공증의 치료 골절의 위험이 높은 여성 및 남성에 있어서 글루코코르티코이드 요법과 관련된 골다공증의 치료

○ 용법·용량

권장용량은 1일 1회 이 약 20μg을 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 첨가제 성분에 대하여 과민반응이 있는 환자 - 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 phosphatase 의 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 칼슘 농도의 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 하

여야 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. 이상사례

임상시험에서 테리파라타이드 투여군의 환자 82.8%와 위약 투여군의 환자 84.5%에서 적어도 한 가지의 이상사례를 보고하였다. 테리파라타이드를 투여받은 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, 열공 헤르니아(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: 3.25mmol/L를 초과하는 고칼슘혈증
혈관 장애 흔함: 저혈압
전신장애 및 투여부위 상태 흔함: 피로, 흉통, 무기력증, 주사부위 일시적인 경증 반응들(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 수 분 내에 보고되었다.

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

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

대규모 임상시험에서 테리파라타이드에 교차 반응하는 항체가 테리파라타이드를 투여받은 여성의 2.8%에서 나타났다. 일반적으로 항체는 투여 시작 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 그밖에 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. 이 중 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 건이었다.

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 한다.

5. 상호작용

테리파라타이드와 hydrochlorothiazide 와의 약력학적 상호작용이 평가되었다. 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다. 테리파라타이드를 raloxifene 또는 호르몬 대체요법과 함께 투여하였을 때 테리파라타이드가 혈청, 뇨 칼슘 또는 임상적 이상사례에 미치는 영향에는 변화가 없었다. 15 명의 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 용량 조절은 필요하지 않다(사용상의 주의사항 10. (2) 항 참고).

7. 과량투여 시의 처치

(1) 증상 및 징후

임상시험 동안에 과량투여는 한 경우도 보고되지 않았다. 테리파라타이드는 단회 용량으로 100μg 까지 투여되었고 반복 투여 용량으로 1 일 60μg 이 6 주동안 투여되었다. 예상되는 과량투여의 영향은 고칼슘혈증의 지연, 기립성 저혈압의 위험성 등이다. 오심, 구토, 어지럼증, 두통 등도 일어날 수 있다.

(2) 시판 후 자발적 보고서에 근거한 과량투여 경험(포스테오주(테리파라타이드))

시판 후 자발적 보고에서 실수로 단일투여 용량으로 최대 800μg 까지 투여된 증례들이 보고되었다. 일시적인 반응으로는 메스꺼움, 무력감, 저혈압이 보고되었다. 일부에

서는 과량투여로 인한 이상사례가 발현되지 않았다. 과량투여로 인한 사망은 보고되지 않았다.
(3) 처치
테리파라타이드에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량투여가 의심되면 일시적으로 테리파라타이드의 투여를 중지하고, 혈청 칼슘을 모니터링하고 수분공급과 같은 적절한 조치를 취한다.

8. 사용 및 적용상의 주의사항
이 약은 카트리지에 담겨 프리필드펜에 장착되어 있다. 각 프리필드펜은 28회 분량의 약액 2.4mL가 들어 있다. 이 약은 무색투명한 액이다. 만약, 고형 입자가 나타나거나 혼탁 혹은 변색이 나타난 경우 사용하지 말아야 한다.
이 약 사용 전 프리필드펜의 사용 방법에 대한 설명서를 읽는다. 프리필드펜에 주사침은 포함되어 있지 않다. 굵기 31G 혹은 32G(길이: 4mm, 5mm, 8mm) 주사침과 함께 사용한다. 사용 설명서에 기재된 대로 냉장고에서 프리필드펜을 꺼낸 즉시 주사를 투여해야 하고, 주사한 후에는 즉시 냉장고에 다시 넣는다. 주사할 때마다 새 주사침을 사용하고 사용한 주사침은 폐기한다. 주사침이 부착된 상태로 펜을 보관하지 않는다. 이 약을 절대로 다른 사람과 공유하지 않는다. 약을 시린지에 옮겨 담지 않는다.
이 약의 초회 투여는 의료인의 직접 감독하에서 실시한다. 자가 투여에 대해 전문가의 교육을 받은 환자 또는 보호자는 자가 피하투여를 할 수 있다. 이 약의 권장 용량은 1일 1회 20μg(80μL)을 허벅지나 복부에 피하 주사이다. 이 약 투여를 잊지 않도록 매일 거의 같은 시간에 투여하며, 의사가 처방한 기간동안 매일 이 약을 투여한다. 이 약의 총 치료 기간은 24개월을 초과해서는 안 된다. 한 환자의 평생동안 24개월의 치료 과정을 반복하지 말아야 한다.
이 약을 평소 투여하는 시간에 투여하는 것을 잊어버리거나 투여할 수 없다면 당일 최대한 빨리 투여한다. 투여를 잊어버린 분량을 보충하기 위해 2회 분량을 투여하지 않는다. 같은 날에 한 번 이상의 주사를 투여하지 않는다. 이 약을 실수로 필요 이상 투여한 경우 의사나 약사에게 문의한다. 예상되는 과다 투여의 영향으로는 메스꺼움, 구토, 현기증 및 두통이 포함된다.
이 약 투여를 중단하는 경우 혹은 치료 중단을 고려하는 경우 담당 의사와 상의한다.
이 약은 음식과 함께 또는 음식 없이 복용할 수 있으며, 의사는 이 약을 칼슘 및 비타민D와 함께 복용하도록 조언할 수 있다. 이 약의 사용에 대해 더 궁금한 점은 의사나 약사에게 문의한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
이 약은 무색투명한 액이다. 만약, 고형 입자가 나타나거나 혼탁 혹은 변색이 나타난 경우 사용하지 말아야 한다. 상자와 펜에 적혀 있는 사용기한(표기된 월(month)의 마지막 날) 이후에는 이 약을 사용하지 않는다. 첫 주사 후 28일이 경과하면 프리필드펜에 약액이 남아 있더라도 폐기한다. 약을 시린지에 옮겨 담지 않는다.
이 약은 냉장고(2℃~8℃)에 보관해야 한다. 개봉 후 냉장보관이 불가능한 경우 25℃에서 최대 3일 동안 보관할 수 있으며, 이후에는 냉장고에 보관하여 첫 주사 후 28일 이내에 사용해야 한다. 최대 25℃에서 3일 이상 냉장고 밖에 보관된 이 약은 폐기한다.

이 약은 동결시키면 안 된다. 동결을 방지하기 위해 펜을 냉장고의 얼음 칸 가까이에 두지 않는다. 만약 이 약이 동결된 경우에는 사용하지 않는다.
주사침이 부착된 상태로 펜을 보관하지 않는다. 빛으로부터 보호하기 위해 최초 포장(외부 상자)에 보관한다. 이 약을 어린이의 시야와 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
이 약을 더 이상 사용하지 않는 경우 폐수나 생활 폐기물에 이 약을 버리지 말고, 약사에게 약을 버리는 방법을 문의한다. 이러한 조치는 환경을 보호하는 데 도움이 된다.

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 작용하여 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 파골작용보다 조골작용에 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≥7.5mg/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 1,637 명의 폐경기 이후의 여성을 포함하였다(평균연령 69.5 세). 베이스라인에서 환자의 90%가 1 회 이상의 척추 골절 경험이 있었고, 평균 척추 BMD 는 0.82g/cm^2 였다(T-score=-2.6 에 해당). 모든 환자들은 1,000mg 의 칼슘과 적어도 비타민 D 400IU 를 매일 투여하였다. 테리파라타이드로 24 개월(평균:19 개월)까지 치료한 결과에서는 통계적으로 유의성 있게 골절의 감소를 보였다. 하나 이상의 새로운 척추 골절을 방지하기 위하여 11 명의 여성은 평균적으로 19 개월 동안 치료를 받아야 했다.

폐경 후 여성에서의 골절 발생률			
구분	위약 (N=544) (%)	포스테오주 (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 $p \leq 0.025$

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: 테리파라타이드로 치료한 후에, pivotal trial 에 참여했던 1,262 명의 폐경기 이후의 여성이 치료 후 follow-up study 에 등록되었다. 이 연구의 일차적인 목적은 테리파라타이드의 안전성 자료를 모으는 것이었다. 이 연구기간동안, 다른 골다공증 치료제의 사용이 허용되었으며, 추가적으로 척추 골절의 평가도 시행하였다. 테리파라타이드를 중단한 후 평균 18 개월동안, 최소한 한 개의 새로운 척추 골절을 가진 환자의 수는 위약군과 비교하여 41% 감소하였다(p=0.004).

공개라벨연구에서 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.

24개월, 무작위 배정, 이중맹검, 비교군 대조 임상 4상 연구에는 총 1,360명의 확증된 골다공증이 있는 폐경 후 여성이 포함되었다. 680명의 피험자들은 테리파라타이드에, 680명의 피험자들은 경구용 리세드로네이트 35mg/week에 무작위 배정되었다. 베이스라인에서, 여성의 평균 연령은 72.1세였고 중앙값 2개의 척추 골절을 가지고 있었다; 환자들 중 57.9%는 과거에 비스포스포네이트 치료를 받은 경험이 있었고 18.8%는 연구기간동안 글루코코르티코이드를 병용 투여받았다. 1,013명(74.5%)의 환자들이 24개월 추적관찰을 완료했다. 글루코코르티코이드의 평균(중앙값) 누적 용량은 테리파라타이드 군에서 474.3(66.2)mg이었고 리세드로네이트 군에서 898.0(100.0)mg이었다. 평균(중앙값) 비타민D 복용량의 평균(중앙값)은 테리파라타이드 군에서 1,433IU/day(1,400IU/day)였고 리세드로네이트 군에서 1,191IU/day(900IU/day)였다. 베이스라인 및 추적관찰 동안의 척추 방사선 검사를 시행한 피험자들에서, 신규 척추 골절의 발생률은 테리파라타이드 군에서 28/516(5.4%)였고 리세드로네이트 치료군에서 64/533(12.0%)로, 상대 위험도(relative risk)(95% CI)는 0.44(0.29-0.68), P<0.0001이었

다. 통합된(pooled) 임상적 골절의 종합 누적 발생률(임상적 척추 골절과 비척추 골절)은 테리파라타이드 군에서 4.8%였고 리세드로네이트 치료군에서 9.8%로, 위험비(hazard ratio)(95% CI)는 0.48(0.32 - 0.74), P=0.0009였다.

- 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 임상시험에 등록하였다. 베이스라인에서 척추 및 대퇴목 골 무기질 밀도의 평균 T-score 는 각각 -2.2 및 -2.1 이었다. 베이스라인에서 환자의 35%는 척추 골절의 경험이 있었고, 59%는 비척추 골절의 경험이 있었다.

모든 환자는 칼슘 1,000mg 과 적어도 비타민 D 400IU 를 매일 투여하였다. 요부 척추 BMD 는 3 개월 동안 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 1,000mg 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-score 는 -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-score 는 -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-score 는 -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($p<0.001$). 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 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 간 외 클리어런스를 통하여 제거된다(여성에서 약 62L/hr, 남성에서 약 94L/hr). 분포량은 약 1.7L/kg 이다. 테리파라타이드의 반감기는 피하주사 시 약 1 시간으로, 이는 주사부위로부터 흡수되는 데 필요한 시간을 반영한다. 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 30～1,000μg/kg 의 용량으로 테리파라타이드를 투여한 임신한 랫드 또는 마우스에서 중요한 영향은 관찰되지 않았다. 하지만, 3～100 μg/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 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 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. 비교동등성 입증 정보

1) 대조약과의 동등성

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

2) 건강한 남성 및 폐경 후 여성을 대상으로 이 약과 유럽 포스테오, 미국 포스테오를 3 구간, 교차, 단회 피하 투여한 임상시험 결과 일차평가변수(C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$)에서 약동학적 동등성을 입증하였다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	(주)파마리서치	대한민국	강원특별자치도 강릉시 과학단지로 77-19, 1층
자사제조	Intas Pharmaceuticals Limited	인도	Plot No. 423/P/A, Sarkhej-Bavla Highway, Moraiya, Sanand, Ahmedabad 382 213, Gujarat, India

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** v2.1

* 「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	시험법 관련 자료
신청일자	‘23.05.31.	‘23.05.31.	‘23.05.31.	‘23.05.31.	‘23.06.02.
보완요청일자	‘23.09.14.	‘23.09.11.	‘24.04.16.	‘23.09.12.	‘23.09.01.
보완접수일자	‘24.07.31.	‘24.07.31.	‘24.12.06.	‘24.07.31.	‘24.08.01.
재보완요청일자	‘24.10.21.	‘24.09.13.	‘24.01.14.		‘24.08.13.
재보완접수일자	‘24.10.31.	‘24.11.01.	‘25.01.24.		‘24.11.04.
최종처리일자	‘25.07.17.	‘25.02.04.	‘25.07.10.	‘24.10.17.	‘24.12.04.

<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

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)														
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	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

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 테리멘트주(테리파라타이드)는 포스테오주(테리파라타이드)의 동등생물의약품으로 허가 신청되었음. 전반적으로 비임상, 임상시험에서 사용한 대조약인 EU-포스테오주는 국내 품목허가된 포스테오주와 동등성을 입증하여 대조약으로 타당성이 인정됨
- 테리파라타이드는 내인성 인간 PTH의 활성 단편(1-34)임. PTH는 뼈와 신장에서 칼슘과 인산염 대사의 주요 조절자로, 생리학적 작용에는 조골 세포에 대한 뼈 형성 자극등이 있음.
- 비임상 측면에서 품질 비교, in vitro 약력학 비교, 반복투여 독성시험을 수행하여 대조약과 차이가 없음을 확인하였음.
- 대조약과의 임상적 동등성 평가를 위하여 비교 약동학 시험 자료를 제출하였음.

- 신청 제품의 주성분인 테리파라타이드의 구조적 단순성(34개 아미노산 구조, 당화(glycosylation) 또는 다른 번역 후 변형(post translational modification) 없음, 낮은 분자량)을 고려하여 임상적 동등성 입증을 위한 임상시험으로서 1건의 비교 약동학 시험실시에 대한 타당성 인정됨.

- 건강한 남성 및 폐경 후 여성을 대상으로 한 비교 약동학 시험에서 일차 약동학 평가변수인 C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{inf}가 동등성 범위 이내였음. 약력학 평가변수인 혈청 칼슘농도의 통계적 분석 결과 대조약과의 동등성을 입증하여 임상적 유사성을 보였음.

- 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음

- 면역원성 측면에서 임상시험 설계상 군별 비교는 불가능하였으나 전체적으로 항약물항체 양성 비율은 낮았으며 중화항체는 발생되지 않았음.

- 테리파라타이드의 작용기전과 관련된 생물학적 특성에 대한 유사한 물리화학적, 생물학적 활성 비교동등성 결과 및 비교 약동학시험에서의 약동학/약력학 결과는 골다공증 적응증을 뒷받침함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 테리멘트주(테리파라타이드)
- 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 촉진한다. 이는 효능·효과 중 골절 위험이 증가된 폐경 후 여성과 남성의 골다공증뿐만 아니라, 골절위험이 증가된 여성과 남성의 지속적인 전신 글루코코르티코이드 치료 관련 골다공증에 대하여 같은 약리학적 기전을 통해 영향을 미친다.
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 부갑상선호르몬(parathyroid horome, PTH) 유사체

1.2. 기원 및 개발경위

- 테리멘트주는 테리파라타이드를 주성분으로 하는 포스테오주의 동등생물의약품으로 유럽에서 2022.3.24.자로 품목허가를 득하였다(제품명 : Sondelbay)

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**

- 골다공증의 치료 방법에는 골소실 정지, 골밀도 개선, 취약 골절 감소 등이 있다. 골 재형성에는 흡수 및 동화 과정이 모두 포함된다. 전통적으로 골다공증 치료에 사용되어 온 약물은 주로 골흡수 억제에 중점을 두었다. 그러나 최근 골 형성을 자극하거나 흡수를 억제하고 동화 과정을 자극하는 약물이 개발되었거나 연구 중이다. 유럽에서 골다공증 치료에 가장 일반적으로 사용되는 약리학적 제제는 랄록시펜, 비스포스포네이트(알렌드로네이트, 이반드로네이트, 리세드로네이트) 졸레드론산, 테리파라티드 및 데노수맙를 포함한다.

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, 순도, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아세트산무수물, 무수아세트산나트륨, 만니톨, m-크레솔, 염산, 수산화나트륨, 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(삼투압, 순도, 용량정확도, 기능)

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

- -80±10 ℃, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-80±10 ℃, 24개월	용기/PETG	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3 ℃, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8 ℃, 24개월	PFS/ 완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃, 6개월		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음
사용중 안정성	25℃, 3일 개봉 후 2~8℃, 28일		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 사용중 안정성 자료를 제출하였음

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

4.1. 독성시험자료 개요

- 포스테오주와 시험약을 랫드에서 4주간 매일 피하투여한 반복투여독성시험 자료 제출(국소 내성 평가 포함)

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg)	결과
반복투여 독성시험	G17027	SD 랫드	O	28일 투여 14일 회복	SC	-INTG8 : 10, 30, 100μg/kg - Forsteo : 10, 30, 100μg/kg	- 임상 징후, 사망률 및 안과 검사에서 실험 기간 동안 어떤 그룹에서도 임상 징후가 관찰되지 않았음. - INTG8 및 Forsteo 그룹의 두 해면 부위(대퇴골 골간단 및 요추)에서 남녀 모두에서 BMD 및 BMC의 증가가 관찰되었음. - 혈액학: 암컷 랫드에서 30 및 100μg/kg/일에서 RBC 수의 통계적으로 유의한 감소는 vehicle 대조군과 비교하여 헤모글로빈, 헤마토크릿의 통계적으로 유의한 감소 및 RDW%의 증가가 나타났고, 이러한 사항은 INTG8 및 Forsteo 그룹 간에 유사하였음. - 조직병리학: INTG8 및 Forsteo로 처리된 수컷 및 암컷 모두에서 10μg/kg/일 이상의 골량 증가(섬유주 비대)가 최소에서 경미하게 관찰되었음. 이 병변의 심각도는 용량 의존적이었고 INTG8과 Forsteo 치료 그룹 간에 유사하였음.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- **[시험번호 : G17027]**

목적 : SD랫드에서 INTG8 및 EU-Forsteo의 28일 독성, 독성 동태(TK) 및 면역원성 프로파일의 유사성을 평가하였다.

방법 : 수컷 및 암컷 SD랫드를 vehicle 대조군(테리파라타이드 제제 완충제) 그룹 또는 INTG8(10, 30 또는 100μg/kg) 그룹 또는 EU-Forsteo(10, 30 또는 100μg/kg)에 무작위로 할당했다(20마리/그룹). 쥐에게 28일 동안 하루에 한 번 피하(SC) 주사하였다. 28일 치료 기간 종료 후 추가 14일 회복기간 동안 vehicle 대조군 및 고용량 INTG8 및 EU-Forsteo 그룹의 쥐를 관찰하였다.

결과

· 임상징후, 사망률 및 안과 검사에서 시험기간 동안 어떤 그룹에서도 이상징후가 관찰되지 않았다. vehicle 대조군과 비교하여 INTG8 또는 Forsteo 독성 주요 그룹에서 체중, 먹이섭취량 등에 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

· 골 PD 매개변수: 골밀도(BMD) 및 골 미네랄 함량(BMC): INTG8 및 Forsteo 그룹 모두 암컷 및 수컷에서 BMD 및 BMC의 증가가 관찰되었다.

· 혈액학: 암컷 랫드에서 30 및 100μg/kg/일에서 RBC 수의 통계적으로 유의한 감소는 vehicle 대조군과 비교하여 헤모글로빈, 헤마토크릿의 통계적으로 유의한 감소 및 RDW%의 증가가 나타났다.
회복 기간이 끝날 때 관찰된 혈액학적 변화는 치료 그룹 간에 일치하지 않았다. vehicle 대조군과 비교하여 INTG8 및 Forsteo 그룹의 수컷 쥐에서 통계적으로 유의한 헤모글로빈 감소 및 망상적혈구 수, RDW% 및 HDW 증가가 나타났다. 그러나 이러한 변화는 INTG8 및 Forsteo 그룹 간에 유사하였다.

· 임상화학: 모든 용량 수준에서 INTG8과 Forsteo 간의 비교에서 임상 화학 매개변수의 의미 있는 변화는 관찰되지 않았으며 변화는 수컷 및 암컷 모두에서 비슷하였다.
총 ALP 및 골 특이적 ALP의 변화에 대해 29일과 43일에 모든 용량 수준에서 INTG8과 EU-Forsteo 간의 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 14일 회복 기간이 끝날 때 총 ALP의 증가 골 특이적 ALP는 정상화되었다.

· 조직병리학: INTG8 및 Forsteo로 처리된 수컷 및 암컷 모두에서 10μg/kg/일 이상의 골량 증가(섬유주 비대)가 최소에서 경미하게 관찰되었다. 이 병변의 심각도는 용량 의존적이었고 INTG8과 Forsteo 치료 그룹 간에 유사하였다. 증가된 골량은 INTG8과 Forsteo로 치료한 회복군에서도 수컷과 암컷 쥐 모두에서 관찰되었다.

· 주사부위: INTG8을 100μg/kg/일로 처리한 암컷 쥐의 주사 부위에서 관찰된 경미한 출혈은 주사 절차에 의해 유발된 국소 반응에 기인했으며 INTG8 처리와 관련이 없었다. INTG8 처리군과 Forsteo 처리군에서 관찰된 국소 효과는 모든 군에서 유사하였다. 관찰된 다른 모든 현미경적 변화는 자발적/부수적 발견으로 간주되었으며 고용량 그룹에서의 발생률은 대조군의 경우와 유사하였다.

· 면역원성: 140마리 중 고용량 INTG8 그룹(100μg/kg/day) 1마리에서 ADA 양성으로 확인되었다. EU-Forsteo 그룹의 샘플 중 ADA 양성으로 확인된 샘플은 없었다.

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)

- **국소내성**

- 국소내성은 SD랫드에서 28일 반복투여 독성시험(G17027)의 일부로 평가되었다. NTG8 및 EU-Forsteo 관련 치료 기간 종료 시 수컷 및 암컷 쥐의 주사 부위에서 발견되지 않았다. INTG8을 100μg/kg/일로 처리한 암컷 쥐의 주사 부위에서 관찰된 경미한 출혈은 주사 절차에 의해 유발된 국소 반응에 기인했으며 INTG8 투여와 관련이 없었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

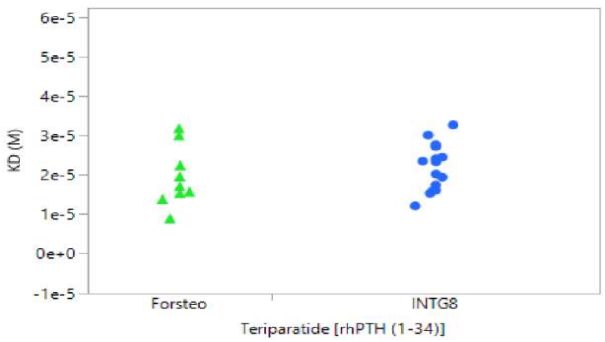
- 반복투여 독성시험에서 대조약과 시험약 간 독성 프로파일에 대한 뚜렷한 차이는 확인되지 않았음. 대조약과 시험약 간에 유의한 독성학적으로 차이는 없었으며, 예상되는 작용기전에 따라 bone mass가 증가함을 확인하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- INTG8와 포스테오 간의 생물학적 활성의 비교를 위하여 rhPTH1R에 대한 결합 및 UMR-106(쥐 골육종 세포주) 및 Saos-2(인간 골육종 세포주)를 사용한 시험관 내 연구를 수행하였다.
- 반복투여 독성시험에서 랫드에게 투여 시 INTG8와 포스테오의 약력학적 작용을 평가하였다.

5.2. 효력시험

시험항목	Study #	동물종	투여 경로	투여 기간	투여 량, 농도	시험방법 및 시험결과
1차 약력학						
① In vitro study						
	33899					**수용체 결합(SPR)** · PTH1R에 대한 Teriparatide[rhPTH(1-34)]의 결합은 특성 분석인 자격을 갖춘 SPR 기반 분석에 의해 평가되었다.  그림 1: SPR 에 의한 평형 해리 상수의 도트 플롯 표시 · Forsteo(N=20) 에 대한 결합 동역학은 (N=16)와 함께 측정되었다. 모든 INTG8 및 Forsteo의 KD 값은 각각 1.21E-05 ~ 3.27E-05 및 8.90E-06 ~ 3.18E-05이다. INTG8에서 관찰된 KD 값의

범위는 Forsteo의 데이터 범위와 겹치므로 정의된 평가기준이 충족되었다. 따라서 Forsteo와 INTG8의 결합 역학의 유사성이 확립되었다.

UMR-106 세포주를 이용한 시험관내 생물검정

PTH 수용체에 대한 PTH(1-34)의 결합은 세포 내부의 cAMP 수준을 증가시키므로 생성된 신호의 양은 세포의 cAMP 양에 정비례한다.

Comparison	Total number of lots used for analysis	Equivalence margin, %	Difference in Mean	90% Confidence interval for mean difference, %	Equivalent
Intas INTG8 Teriparatide [rhPTH(1-34)] and EU-approved Forsteo®	(19, 12)	(-12.29, +12.29)	-2.7	(-6.907, 1.495)	Yes

표 3: UMR 106 세포주를 사용한 시험관 내 생물학적 검정에 의한 상대효능에 대한 동등성 테스트 결과

Saos-2 세포주를 이용한 시험관내 생물검정

· 인간 기원의 골육종 세포주 Saos 2를 사용하여 Teriparatide[rh PTH(1 3 4)] 유도 cAMP 를 측정하였다.

INTG8		Forsteo®		Forteo®*	
Batch Number	**% Relative Potency**	**Batch Number**	**% Relative Potency**	**Batch Number**	**% Relative Potency**
N	**19**	**N**	**12**	**N**	**12**
Mean	**91**	**Mean**	**96**	**Mean**	**95**
SD	**10.58**	**SD**	**11.05**	**SD**	**9.05**
3 SD	**31.73**	**3 SD**	**33.16**	**3 SD**	**27.16**
Min-Max Range	**74 - 113**	**Min-Max Range**	**75 - 115**	**Min-Max Range**	**75 - 107**

표4: Saos 2 세포주를 사용한 시험관 내 생물학적 분석에서 INTG8, 미국 허가 Forteo 및 EU 승인 Forsteo 의 상대적 효능

· 분석적 유사성에 대해 INTG8(N= 19), Forsteo(N= 12) 및 Forteo(N= 12) 샘플은 Saos 2 세포 기반 분석에 의해 기능적 특성에 대해 평가되었다. Saos 2 세포를 사용하여 모든 INTG8 및 Forsteo 로트의 % 상대 효능 값은 각각 74% ~ 113% 및 75% ~ 115% 범위였다. INTG8 에 대해 관찰된 상대 효능의 범위는 Forsteo 의 데이터 범위와 겹치므로 INTG8이 상대 효능 % 측면에서 Forsteo와 매우 유사함을 보여주었다.

② In vivo study

반복투여 독성시험	G17027	SD랫드	sc	28일	10, 30, 100㎍/kg	vehicle군에 비하여 INTG8 및 EU-Forsteo®의 두 해면부위(대퇴골 골간단 및 요추)에서 암수 모두에서 BMD 및 BMC의 증가가 관찰되었다.

2차 약력학

해당사항 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- INTG8 및 Forsteo의 약동학 및 독성 동태 프로파일은 10, 30 및 100μg/kg/일 용량을 투여한 28일 반복투여 독성시험(G17027)의 일부로 평가될 계획이었으나 용혈로 인해 독성 동태학적 샘플을 분석할 수 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:
- 시험관 내(in vitro) 효력시험에서 테리파라타이드의 기전과 관련있는 PTH 수용체에 대한 결합능, 세포 내 cAMP 활성 비교 시 대조약과 시험약 간의 동등성을 확인함.
- 반복투여 독성시험(G17027)에서 랫드에 INTG8 또는 포스테오 10, 30 또는 100μg/kg를 피하로 28일 동안 투여 시 약리학적 활성에 따른 골밀도의 증가를 확인하였음.
- ADME
- 약동학 및 독성 동태 프로파일을 위한 샘플의 용혈로 인해 독성 동태학적 샘플을 분석할 수 없었음. 이 후 사람을 대상으로 한 임상시험에서 시험약과 대조약간의 약동적 동등성을 확인함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 1건(1상 1건)
- 1상 임상시험(0258-20)이 핵심 임상시험임

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 핵심 1상 임상시험(0258-20) (6.5.1. 참고)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험 번호	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	결과
1상	0258-20	INTG8, Forsteo 및 Forteo에	건강한 남성(18-45세)	INTG8, Forsteo, Forteo	3회 투여 (각	- INTG8는 Forsteo 및 Forteo에 대해 C_{max}, AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$에 대한 기하 LSM의 비

		대한 무작위, 이중눈가림, 3구간, 교차, 단일 용량 연구	과 폐경 후 여성(45-65세) 총 105명	모두 20μg 피하 투여	24시간의 휴약기)	율의 90% CI가 80%~125% 동등성 한계 내에 포함되었음

* Forsteo: 유럽 유래 포스테오, Forteo: 미국 유래 포스테오

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[0258-20] 건강한 남성과 폐경 후 여성을 대상으로 INTG8, Forsteo 및 Forteo에 대한 무작위, 이중눈가림, 3구간, 교차, 단일 용량 연구

1) 임상시험 설계

(1) 시험방법

각 그룹에서 투여 스케줄에 따라 첫 번째 약물투여 후 24시간의 휴약 기간을 가지고 두 번째 약물투여 후 또 다시 24시간의 휴약기를 가진 후에, 세 번째 약물투여를 마치고 28일 후까지의 이상사례 발생을 관찰하였다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군

18~45세의 건강한 성인 남성 및 25~65세의 폐경 후 여성

(2) 대상자 수

총 105명 무작위배정(남성 62명, 여성 43명)

인구학적 특성/기저질환 특성은 세 군간 유사하였다.

3) 시험목적

건강한 남성 및 폐경 후 여성을 대상으로 INTG8과 포스테오(유럽, 미국)을 20μg을 단회 피하투여시 약동학적 동등성을 입증하고자 함.

4) 평가변수

- 약동학 평가변수
  - 일차 평가변수 : C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$
  - 이차 평가변수 : T_{max}, $T_{1/2}$, CL, λz, Vd
- 약력학 평가변수
  - $AUEC_{0-t}$ 혈청 칼슘 농도의 AUC_{0-t}
  - E_{max} : 최대 혈청 칼슘 농도
- 안전성 평가변수
  - 이상사례, 중대한 이상사례, 면역원성 평가

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

최대 개체 내 변동 계수(CV)는 시간 0에서 시간 t(AUC_{0-t})까지 농도-시간 곡선 아래 영역에 대해 ~29%인 것으로 나타났다. 따라서 다음과 같은 가정을 바탕으로 SAS를 사용하여 표본 크기를 결정하였다.

a. T/R 비율 = 90.0-110.0%

b. 피험자 내CV(%) ~ 29%(AUC_{0-t})

c. 유의 수준 = 5%

d. 검정력 = 80%

e. 생물학적 동등성 한계 = 80.00-125.00%

(2) 통계적 방법

[약동학 분석 방법]

INTG8과 유럽 포스테오(Forsteo) 및 미국 포스테오(Forteo)의 생물학적 동등성은 PK 매개변수 C_{max}, AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$에 대한 기하 LSM의 비율에 대한 90% CI가 80%에서 125% 동등성 한계 내에 포함되는 경우 동등성이 결론지었다. 생물학적 동등성은 INTG8 대 Forsteo 및 INTG8 대 Forteo의 비교를 기반으로 하였다. 자연로그(ln) 변환된 PK 매개변수 C_{max}, AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$를 분산분석(ANOVA)을 사용하여 분석하였다. 각 ANOVA에는 LSM (최소 제곱 평균) 계산, 조정 공식 평균 간의 차이, 이 차이와 관련된 표준 오차가 포함되었다. F-검정은 5%의 유의 수준(알파=0.05)에서 모델과 관련된 효과의 통계적 유의성을 결정하기 위해 수행되었다.

[약력학 분석 방법]

log(ln) 변환된 PD 매개변수 E_{max} 및 $AUEC_{0-t}$(모든 그룹에서)는 기준선 조정 및 조정되지 않은 수정된 총 혈청 칼슘 수준에 대한 분산 분석 (ANOVA)을 사용하여 분석되었다. INTG8 대 Forsteo 및 Forteo 대 Forsteo의 경우 ANOVA 모델에는 그룹, 시퀀스, 시퀀스 *그룹, 주제(시퀀스*그룹), 제형 및 기간(그룹) 효과가 포함되었다. 각 ANOVA에는 LSM(최소 제곱 평균)계산, 조정 공식 평균 간의 차이 및 이 차이와 관련된 표준 오차가 포함되었다. F-검정은 5%의 유의 수준(알파=0.05)에서 모델과 관련된 효과의 통계적 유의성을 결정하기 위해 수행되었다. 기준선 조정 및 조정되지 않은 보정된 총 혈청 칼슘 수준에 대한 PD 매개변수 E_{max} 및 $AUEC_{0-t}$ 의 경우 기하 LSM 비율에 대한 90% CI 및 95% CI가 계산 및 보고되었다.

6) 약동학 결과

· Forsteo에 대한 INTG8 및 Forteo에 대한 INTG8 의 ln 변환된 C_{max}, AUC_{0-t} $AUC_{0-\infty}$에 대한 분석에서 파생된 기하학적 LSM 비율의 90% CI는 80%에서 125%의 동등성 한계 내였다.

Table 11-3: Summary of Statistical Comparisons of Pharmacokinetic Parameters (INTG8 vs. Forsteo) (N=105)

Parameters	Geometric Least Squares Means			90% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)	Power (%)
	INTG8 (T)	Forteo (R1)	Ratio (T/R1)%			
lnC_{max}	106.634	94.875	112.4	107.78 - 117.20	18.4	100.0
$lnAUC_{0-t}$	126.363	115.958	109.0	103.74 - 114.48	21.7	100.0
$lnAUC_{0-\infty}$	144.851	137.245	105.5	100.92 - 110.38	19.5	100.0

이차 평가변수를 포함한 약동학적 결과는 다음과 같았다.

Table 11-2: Summary of Serum Teriparatide Pharmacokinetic Parameters

Parameter	Statistics	INTG8	Forsteo	Forteo
C_{max} (pg/mL)	N	105	105	105
	Mean	116.703	105.684	107.019
	SD	44.8492	43.8711	45.9865
	CV%	38.4	41.5	43.0
	Min	29.589	25.546	40.039
	Median	109.114	99.591	102.880
	Max	262.179	213.003	296.542
$AUC_{0-\infty}$ (pg.h/mL)	N	104	104	104

	Mean	154.118	148.023	160.372
	SD	65.5887	64.0065	178.9181
	CV%	42.6	43.2	111.6
	Min	37.217	48.827	36.592
	Median	140.526	137.827	132.451
	Max	321.003	379.308	1860.446
AUC_{0-t} (pg.h/mL)	N	105	105	105
	Mean	139.868	128.957	126.513
	SD	67.4246	64.8885	60.3965
	CV%	48.2	50.3	47.7
	Min	22.534	21.398	24.554
	Median	131.804	121.174	111.227
	Max	309.789	363.027	334.834
AUC_%Extrap_obs (%)	N	104	104	104
	Mean	12.371	14.463	14.568
	SD	8.5318	11.2934	12.0314
	CV%	69.0	78.1	82.6
	Min	2.725	2.648	3.714
	Median	10.261	10.665	11.153
	Max	44.341	70.863	96.270
T_{max} (h)	N	105	105	105
	Mean	0.270	0.275	0.309
	SD	0.4442	0.1684	0.3655
	CV%	164.6	61.1	118.5
	Min	0.083	0.083	0.083
	Median	0.167	0.250	0.250
	Max	4.500	1.000	3.500
$t_{1/2}$ (h)	N	104	104	104
	Mean	0.779	0.868	1.129
	SD	0.2820	0.6832	2.8841
	CV%	36.2	78.7	255.5
	Min	0.345	0.349	0.279
	Median	0.750	0.736	0.769
	Max	1.855	6.950	30.030
λ_z (1/h)	N	104	104	104
	Mean	0.999	0.961	0.939
	SD	0.3428	0.3376	0.3646
	CV%	34.3	35.1	38.8
	Min	0.374	0.100	0.023

Parameter	Statistics	INTG8	Forsteo	Forteo
	Median	0.924	0.942	0.901
	Max	2.011	1.988	2.483
V_d (L)	N	104	104	104
	Mean	181.107	201.030	204.181
	SD	128.4001	153.2457	127.6071
	CV%	70.9	76.2	62.5
	Min	40.852	48.522	60.667
	Median	145.149	145.646	167.612
	Max	770.347	1009.296	742.391
Cl (L/h)	N	104	104	104
	Mean	156.198	160.884	164.039
	SD	73.7876	70.4043	78.5273
	CV%	47.2	43.8	47.9
	Min	62.305	52.728	10.750
	Median	142.328	145.148	151.134
	Max	537.389	409.609	546.570

7) 약력학 결과

· log(ln)변환된 PD 매개변수 E_{max} 및 $AUEC_{0-t}$(모든 그룹에서)는 기준선 조정(정량화 하한 미만의 모든 농도 값은 PD 계산을 위해 0으로 설정) 및 조정되지 않은 수정된 총 혈청 칼슘 수준에 대한 분산 분석을 사용하여 분석되었다.

· INTG8, Forsteo 또는 Forteo에 따른 평균 교정된 총 혈청 칼슘 수준 시간 프로파일은 INTG8, Forsteo 또는 Forteo의 단일 SC 투여 후 유사하였다

· 각 군간 교정된 총 혈청 칼슘 수준 매개변수의 통계적 비교 결과는 다음과 같았다.

Table 11-9: Summary of Statistical Comparisons of Corrected Total Serum Calcium Levels Parameters (INTG8 vs. Forsteo)

Parameters	Geometric Least Squares Means			90% Confidence Interval	95% Confidence Interval	Intra Subject CV (%)	Power (%)
	INTG8 (T)	Forsteo (R1)	Ratio (T/R1)%				
Baseline-adjusted (N=96*)							
lnE_{max}	0.307	0.300	102.4	87.33 - 119.99	84.66 - 123.78	71.5	74.9
$lnAUEC_{0-t}$	1.664	1.696	98.1	72.54 - 132.66	68.39 - 140.72	185.6	33.3
Baseline non-adjusted (N=105)							
lnE_{max}	9.831	9.845	99.9	99.59 - 100.12	99.54 - 100.17	1.2	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	227.007	226.687	100.1	99.01 - 101.28	98.79 - 101.51	4.9	100.0

· 약력학적 반응은 교정된 및 교정되지 않은 총 혈청 칼슘 수준의 $AUEC_{0-t}$ 및 E_{max}에 대한 기하학적 LSM 비율로 표시되는 바와 같이 INTG8 과 Forteo, INTG8과 Forsteo 간에 유사하였다.

8) 안전성 결과

(1) 노출

INTG8, Forsteo 및 Forteo는 20μg의 SC 용량으로 투여되었다. 총 105명의 건강한 대상에게 INTG8, Forsteo 및 Forteo(각 35명)의 단회 20μg 용량을 3일에 걸쳐 정해진 순서에 따라 투여하였다.

(2) 이상사례

연구기간 동안 105명의 대상자 중 13명(12.38%)이 총 19개의 AE를 보고하였다. 19건의 이상사례 중 시험약 투여 후 11건, 유럽 대조약 투여후 5건, 미국 대조약 투여 후 3건이 보고되었다.

Table 12-2: Overall Summary of Adverse Events

	INTG8 (N=105) n (%) e	Forsteo (N=105) n (%) e	Forteo (N=105) n (%) e	Total (N=105) n (%) e
At least one post-dose AE	8 (7.62%) 11	4 (3.81%) 5	3 (2.86%) 3	13 (12.38%) 19
At least one AE leading to discontinuation	0 (0.00%) 0	0 (0.00%) 0	0 (0.00%) 0	0 (0.00%) 0
At least one related AE	4 (3.81%) 4	4 (3.81%) 5	3 (2.86%) 3	9 (8.57%) 12
AE Severity				
At least one mild AE	8 (7.62%) 11	4 (3.81%) 5	3 (2.86%) 3	13 (12.38%) 19
At least one moderate AE	0 (0.00%) 0	0 (0.00%) 0	0 (0.00%) 0	0 (0.00%) 0
At least one severe AE	0 (0.00%) 0	0 (0.00%) 0	0 (0.00%) 0	0 (0.00%) 0
AE Toxicity Grading				
At least one Grade 1 AE	8 (7.62%) 11	4 (3.81%) 5	3 (2.86%) 3	13 (12.38%) 19
At least one Grade 2 AE	0 (0.00%) 0	0 (0.00%) 0	0 (0.00%) 0	0 (0.00%) 0

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

가장 빈번하게(≥ 5% 피험자) 보고된 AE는 105명의 피험자 중 5명(4.76%)에서 보고된 메스꺼움이었다.

(4) 이상사례의 중증도

19건의 모든 이상사례는 모두 중증도가 경증이었으며 CTCAE Grade 1이었다.

(5) 임상시험약과의 연관성

이상사례는 시험약에서 건수가 높게 나타났으나, 19건 중 12건이 약물과 관련된 이상사례였으며 약물과 관련된 이상사례의 비율은 세 군간 유사하였다(약 3%).

(6) 사망 및 중대한 이상사례

연구 기간 동안 사망, 중대한 이상반응 및 중단으로 이어지는 이상 반응은 없었다.

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

AE로 인해 연구를 중단 한 대상자는 없었다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

(9) 임상실험실적 평가 등

연구를 수행하는 동안 임상적으로 유의한 실험실 이상이 없었다.

활력 징후, 심전도 등 신체검사 결과 임상적으로 유의한 이상이 없었다.

9) 면역원성 결과

총 105명의 대상자 중 5명의 대상자가 시험약 투여 전 ADA 양성으로 확인되었다. 이 중 2명은 연구 종료 시점에서도 ADA 양성이었다. ADA 양성이었던 2명에서 항체 역가는 투여 전과 투여 후에 동일하였다.

투여 전 또는 연구 종료 시점 모두에서 중화항체는 보고되지 않았다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 2014년 10월까지의 PSUR을 제출하였음(해당 시점에는 인도에서만 시판됨)
  안전성 관련 특이사항은 없었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- INTG8, Forsteo 및 Forteo는 유사한 약동학 및 약력학 프로파일을 나타내어 INTG8과 Forsteo 및 Forteo의 생물학적 유사성을 입증하였음.
- INTG8과 Forsteo 및 Forteo의 생물학적 동등성은 PK 매개변수 C_{max}, AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$에 대한 기하 LSM의 비율에 대한 90% CI가 80%에서 125% 동등성 한계 내에 포함되었음.
- 건강한 남성과 폐경기 여성에게 단일 20μg 용량을 SC 투여한 후 INTG8, Forsteo 및 Forteo의 약력학 프로파일에는 유의한 차이가 없었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- INTG8는 Forsteo 및 Forteo와 유사한 INTG8의 안전성 프로파일을 나타냈다.

- 시험약과 유럽 대조약, 미국 대조약을 모든 대상자가 모두 투여받도록 설계되어 있어 장기적 안전성, 면역원성을 파악하는데에는 한계가 있으나 시험약과 대조약에 있어 유사한 안전성 프로파일을 나타냈으며 전반적으로 포스테오주에 대하여 알려진 바와 같이 내약성이 양호하였음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 건강한 남성과 폐경후 여성 대상으로 한 연구 0258-20에서 INTG8, Forsteo 및 Forteo는 단회 20μg 용량을 SC 투여한 후 약동학 지표에서 사전에 정의된 동등성 기준을 만족하였으며 약력학적으로도 유사한 결과를 나타냈음.
- 0258-20 임상시험에서 INTG8 이 Forsteo 및 Forteo는 전반적으로 내약성이 있었음.
- 0258-20 임상시험은 INTG8, Forsteo 및 Forteo의 단회 3구간 교차 투여 설계로, 약동학을 비교하는 일차 목표를 위하여서는 타당하나 면역원성을 확인하는데는 한계가 있었음. 그러나 총 105명의 대상자에서 투여 전 또는 투여 후 시점 모두에서 중화항체는 보고되지 않았으며, 투여 후 ADA 양성을 나타낸 대상자 2명은 투여 전부터 ADA 양성이었음. 테리파라타이드는 기존 포스테오주의 정보에 근거할 때 면역원성은 낮은 것으로 알려져 있으며 0258-20 임상시험의 결과에서도 이를 확인할 수 있었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 인도: 2010.11.01.
- 유럽: 2022.03.24. (제품명 : Sondelbay)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(포스테오주(테리파라타이드), 한국릴리(유))과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)파마리서치	허가일	25.07.17
제품명	테리멘트주(테리파라타이드)	위해성관리계획 번호	v2.1
주성분 및 함량	테리파라타이드(유전자재조합) 0.60 밀리그램		
효능·효과	- 폐경기 이후 여성 및 골절의 위험이 높은 남성에 대한 골다공증의 치료 - 골절의 위험이 높은 여성 및 남성에 있어서 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 - 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 사용설명서
고칼슘혈증		
3. 중요한 부족정보		
간 장애 환자	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 사용설명서