의약품 품목허가 보고서

접수일자		2014.12.30.	접수번호	20140229118
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		동아에스티(주)		
제 품 명		테리본피하주사56.5마이크로그램(테리파라타이드아세트산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		테리파라타이드아세트산염[DMF등록번호:수1290-10-ND]		
제조/수입 품목		수입품목		
제형/함량		1 바이알 중 테리파라타이드아세트산염 60.6 마이크로그램(테리파라타이드로서 56.5㎍)		
신청 사항	효능효과	골절의 위험이 높은 폐경 후 여성의 골다공증 치료		
	용법용량	통상 성인에는 테리파라타이드로서 56.5 μg를 1주에 1회 피하 주사한다. 이 약의 투여는 72주간까지로 한다. 이 약의 투여 기간의 상한을 초과하여 투여했을 때의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여 기간의 상한을 지킨다. 이 약의 투여를 부득이 일시 중단한 후 다시 투여하는 경우에도 투여기간의 합계가 72주를 넘지 않아야 한다. 또한 72주간 투여 종료 후, 다시 72주간 투여를 반복하지 않는다. 다른 테리파라타이드 제제에서 이 약으로 전환한 경험은 없고, 그 안전성은 확립되어 있지 않다. 또한 다른 테리파라타이드 제제에서 이 약으로 전환 시 투여기간의 상한은 검토되어 있지 않다. <주사액의 조제법> 1 바이알을 생리식염주사액 1mL에 사용시 용해하여 조제한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2015.11.13.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의	붙임 참조		

	주의사항			
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- 일본: 일본의약품집 수재(2011.09.26.)		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	구민지, 고용석, 최영주
심사부서		소화계약품과	심사담당자	(안유) 안충열, 오우용, 박인숙 (기시) 정재원, 송영미, 박인숙
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 황혜령, 우선욱, 김상봉

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ **효능·효과**

골절의 위험이 높은 폐경 후 여성의 골다공증 치료

○ **용법·용량**

테리파라타이드로서 56.5 μg를 1주에 1회 피하 주사한다. 이 약의 최대 투약 기간은 72주이다. 이 약의 최대 투약 기간을 초과하여 투여했을 때의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 최대 투약 기간을 넘지 않도록 한다. 이 약의 투여를 부득이 하게 일시 중단한 후 다시 투여하는 경우에도 투여 기간의 합계가 72주를 넘지 않도록 한다. 또한 72주간 투여 종료 후, 다시 72주간 투여를 반복하지 않는다. 다른 테리파라타이드 제제에서 이 약으로 전환한 경험은 없고, 그 안전성은 확립되어 있지 않다. 또한 다른 테리파라타이드 제제에서 이 약으로 전환 시 최대 투약 기간은 검토되어 있지 않다. 만일 음식섭취가 불충분한 경우 환자들은 칼슘과 비타민 D보조제를 추가적으로 섭취한다. **<주사액의 조제법>** 1 바이알을 생리식염주사액 1mL에 투여 직전에 용해하여 조제한다.

○ **사용상의 주의사항**

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 다음의 골육종 발생의 위험이 높다고 생각되는 환자 (1) 뼈파제트병 (2) 원인불명으로 높은 수치의 Alkaline phosphatase를 나타내는 환자 (3) 소아 및 청년에서 골단선이 닫히지 않은 환자

(4) 이전에 뼈에 영향을 미칠 수 있는 방사선 치료를 받은 환자
2) 고칼슘혈증의 환자
3) 원발성의 악성 골종양 혹은 전이성 골종양이 있는 환자
4) 골다공증 이외의 대사성 골질환의 환자(부갑상선 기능 항진증 등)

5) 이 약의 성분 또는 다른 테리파라타이드 제제에 대해 과민증의 병력이 있는 환자
6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
7) 수유부

2. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것
1) 저혈압 환자
2) 신장애 환자
3) 중증의 심질환이 있는 환자
4) 중증의 간장애 환자
5) 요로 결석이 있는 환자 및 과거 병력이 있는 환자

3. 이상반응
치료적 확증 임상시험에서 이 약을 투여 받은 290례 중 127례(43.8%)에서 이상반응이 나타났다. 주요 이상반응은 오심 54례(18.6%), 구토 25례(8.6%), 두통 22례(7.6%), 권태감 18례(6.2%), 복부 불쾌감 12례(4.1%), 현기증 12례(4.1%) 등이었다.

1) 중대한 이상반응
쇼크, 아나필락시스(0.3%) : 쇼크, 아나필락시스를 일으킬 수 있으므로, 관찰을 충분히 하여 이상이 인정되었을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
2) 그 외의 이상반응

기관	5% 이상	0.1~5% 미만	빈도 불명 주1)
소화기계 주2)	오심, 구토	복부 불쾌감, 식욕 감퇴, 위염, 소화불량, 복통, 설사, 역류성 식도염, 구갈, 변비, 위궤양, 복부 팽만, 침 과다 분비, 열공헤르니아	트림, 구강내 불쾌감
정신·신경계	두통	현기증, 불면증, 의식 소실, 졸림, 감각저하(사지, 얼굴, 입 저림감 등), 진전, 머리 불쾌감	기억장애, 이명, 작열감
비뇨생식기		BUN 상승, 신기능 장애, 요	만성 신장염, 빈뇨

계		중 혈액 양성, 뇨중 단백양성, 혈중 크레아티닌 증가	
심장계		혈압 상승, 두근거림, 혈압 저하, 상실성 빈맥, 심실성 기외수축	협심증통, 서맥, 심전도 이상, 홍조
면역계[주 3)]		발진, 두드러기, 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염	가려움증
대사 및 영양계		ALP 상승, ALT(GPT) 상승, AST(GOT) 상승, γ-GTP의 상승	간기능 장애
혈관계		호산구 증가, 호중구 감소, 빈혈, 림프구 증가	혈소판 감소, 호염구 증가, 호산구 감소, 호중구 증가, 적혈구 감소, 단핵구감소, 백혈구 감소, 백혈구 증가, 헤마토크릿 감소, 헤모글로빈 감소, 림프구 감소
호흡기계		숨막히는 느낌, 기침, 천식, 비루, 부비강염	
근골격계		근골격 경직, 어깨의 석회화 건염, 등통	관절통, 근긴장, 근력 저하, 사지통, 경부통, 근육통, 뼈통증
전신 및 투여 부위 이상		주사 부위 출혈	주사 부위 홍반, 주사 부위 통증
기타	권태감	이상감(전신위화감, 기분불량 등), 발열, 흉부 불쾌감, 오한, 흉통, 다한증, 부종, CK(CPK) 상승, 열감, 혈중 인산 감소, 갑상선종, 자기면역성 갑상선염, 쇠약감, 림프절염	하품, 알부민·글로블린비 감소, 혈중 칼륨 감소, 혈중 칼륨 증가, 혈중 칼슘 증가, 혈중 염소 감소, 혈중 염소 증가, 혈중 콜레스테롤 증가, 혈중 나트륨 감소, 혈중 포도당 증가, 결막 충혈, 담석증, 피하 결절, 피하 출혈, 요중 우로빌린 양성, 뇨중 빌리루빈 증가, 말초냉감, 탈모, 통증

주 1) 치료적 확증 임상시험 이외의 시험에서만 발현한 이상반응은 빈도 불명으로 했다.

주 2) 이러한 이상반응이 인정되는 경우에는 필요에 따라 휴약 또는 중지 등의 적절한 처치를 한다.
주 3) 이러한 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지한다.

4. 일반적 주의

1) 일과성의 혈압 저하, 의식 소실(투여 직후부터 수 시간 후까지)이 나타날 수 있으므로, 투여 후 혈압 저하, 현기증, 어지러움, 두근거림이 생겼을 경우에는 증상이 안정될 때까지 앉아있거나 누워있도록 환자에게 지도한다.
2) 일과성의 혈압 저하에 따른 현기증이나 어지러움, 의식소실 등이 나타날 수 있으므로, 높은 곳에서의 작업, 자동차 운전 등 위험한 작업에 종사하는 경우에는 주의시킨다.
3) 이 약의 약리 작용에 의해 투여 약 4 ~ 6시간 후에 최대로 일과성의 혈청 칼슘치 상승이 나타난다. 이 약 투여 중에 혈청 칼슘치 상승이 의심되는 증상(변비, 오심, 구토, 복통, 식욕 감퇴 등)이 투여 다음날 이후에도 계속 인정되는 경우에는 혈청 칼슘치를 측정하고, 지속성 고칼슘혈증으로 판단될 때에는 투여를 중지한다. 또한 혈청 칼슘치 상승에 의해 디기탈리스 제제의 작용이 증강될 수 있으므로 디기탈리스 제제와 병용할 때는 주의한다.
4) 부갑상선 호르몬은 혈관 평활근의 이완 작용과 심근의 박동수 증가·수축력 증가 작용을 나타내는 것이 보고되고 있다. 심질환이 있는 환자에게는 환자 상태를 관찰해 병태의 악화가 없는지 주의하면서 이 약을 투여한다.

5) 신장애가 있는 환자에 대해서는 정기적으로 신장 기능 검사를 수행한다.
6) 폐경 전 골다공증 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

5. 상호작용

1) 디기탈리스제제(디곡신 등)와 이 약의 병용투여 시 고칼슘혈증에 수반하는 부정맥이 나타날 수 있다.
2) 활성형 비타민 D제제(alphacalcidol, calcitriol, eldecalcidol, maxacalcidol, falecalcitriol)와 이 약의 병용 투여 시 혈청 칼슘치가 상승할 우려가 있으므로, 병용은 피하는 것이 바람직하다.

6. 임부에 대한 투여

임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는다. 임신이 인정되었을 경우에는 이 약의 투여를 중지한다. (토끼를 이용한 정맥 내 투여에 의한 기관 형성기 투여 시험에서 태아독성(태아 사망)이 인정되었다.)

7. 소아에 대한 투여

소아 및 청년에서 골단선이 닫히지 않은 환자에게는 투여하지 않는다. (사용경험이 없다.

이러한 환자들에서는 일반적으로 골육종 발현의 위험이 높다고 생각된다.)

8. 고령자에 대한 투여
일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되는 경우가 많기 때문에 환자 상태를 관찰하고 충분히 주의하면서 이 약을 투여한다.

9. 과량 투여시의 처치
징후·증상 : 혈압 저하, 맥박수 증가, 혈청 칼슘치 상승이 발현할 가능성이 있다.
조치 : 이 약의 투여를 중지하고 혈압, 맥박, 혈청 칼슘치의 측정하여 적절한 조치를 한다.

10. 적용상의 주의
용해 후 신속히 사용한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타
1) 자웅 래트에게 이 약을 피하 투여한 발암성 시험에서 투여량 및 투여 기간에 따라 골육종을 포함한 골종양성 병변의 발생 빈도가 증가했다. 또한 래트에게 무발암량(4.5 μg/kg/일)을 투여했을 때의 주 당 노출량 (AUC)은 사람의 임상 권장 용량(56.5 μg/주)을 투여했을 때의 노출량 (AUC)의 3.9~11.6 배에 해당한다.
2) 남성 환자에 대한 사용 경험은 적다.

○ **저장방법 및 사용기간**

밀봉용기, 차광·실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 테리파라타이드아세트산염

* 주성분 제조원 : Asahi Kasei Pharma Corporation Pharmaceuticals Production & Technology Center

- 주소 : 632-1 Mifuku, Izunokuni-shi, Shizuoka, Japan
- DMF 등록번호 : 수1290-10-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 1. 새로운 염 3. 유효성분의 함량 증감 4. 새로운 용법·용량

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 치료적확증 임상시험 시험(일명 '골절시험 (2)')를 통해 골절의 위험이 높은 폐경기 여성에서의 골다공증 치료에 대한 안전성 및 유효성을 입증하였음
  - 아울러, 안전성유효성은 72주까지만 확립되어 허가사항(용법용량)에 명시
- 일본의 허가사항을 근거로 사용상의 주의사항을 작성. 일부 문구 수정함

[약어 및 정의]

- BMD: 골밀도
- DXA: Dual energy X-ray absorptiometry, 이중 에너지 X선 촬영술

생체표지자	
골흡수표지자	피리디놀린(pyridinoline) 데옥시피리디놀린(deoxypyridinoline) 아미노말단 텔로펩타이드(N-telopeptide of collagen cross-links, NTX) 카르복시말단 텔로펩타이드(C-telopeptide of collagen cross-links, CTX)
골형성표지자	오스테오칼신(osteocalcin) 골특이 알칼리성 인산분해효소(bone-specific alkaline phosphatase, BSAP) 제1형 전구콜라겐 카르복시말단 프로펩타이드(carboxyterminal propeptide of type I procollagen, PICP) 제1형 전구콜라겐 아미노말단 프로펩타이드(aminoterminal propeptide of type I procollagen, PINP)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 테리본주56.5마이크로그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 부갑상선 호르몬 analogue
- 신청 효능효과: 골절의 위험성이 높은 골다공증
- 통상 성인에게 테리파라타이드로서 56.5 μg를 1주간에 1회 피하 주사한다.
  이 약의 투여는 72주간까지로 한다.
  〈주사액의 조제법〉
  1 바이알을 생리식염수 1 mL에 용시 용해한다.
- 약리작용 기전: **부갑상상선호르몬(PTH)와 동등한 생물활성**을 갖는 **골형성 촉진 작용**
  - 전구세포의 분화촉진작용 등에 의해 조골세포의 수를 증가시키고 골형성을 촉진함
- 특징: 1) 총 84개의 아미노산으로 이루어진 인체 부갑상선 호르몬 중 N-말단 부분의 활성이 있는 34개의 아미노산을 화학적으로 합성
  2) 기존 제품(“포스테오주”)은 유전자재조합을 통해 얻은 염이 없는 펩타이드인데 반하여 본 제품은 화학적으로 합성한 아세트산염에 해당함
  아울러, 기존 포스테오주는 1일 1회 20마이크로씩 피하주사하는 프리필드에 해당하나, 본 제품은 1주 1회 56.5 μg를 피하주사함

1.2. 기원 및 개발경위

- 부갑상선호르몬(PTH)은 부갑상선에서 분비되는 84개의 아미노산으로 이루어진 폴리펩타이드며, 혈청칼슘 농도 조절 역할을 하고 있음. 테리파라타이드는 PTH의 N 말단 1~34개의 아미노산의 구조를 갖는 펩타이드로 PTH와 동등의 생물활성을 가짐으로서 골형성 촉진 작용을 가짐
  - 국내는 이미 유전자재조합을 통해 얻어진 테리파라타이드 (염이 없음) 제품(‘포스테오주’)가 2002년 허가되어 있음(의약품등의 품목허가 신고 심사규정 [별표1] II.자료제출의약품 중 “1. 새로운 염 3. 유효성분의 함량 증감 4. 새로운 용법·용량)”에 해당

	신청품목	기허가품목
항목	**테리본주(테리파라타이드아세트산염)**	**포스테오주(테리파라타이드)**
회사명	AsahiKasei Pharma Corporation	한국릴리(유)
허가일자	-	2002-07-12
효능효과	골절의 위험성이 높은 골다공증	폐경기 이후 여성 및 골절의 위험이 높은 남성에 대한 골다공증의 치료 골절의 위험이 높은 여성 및 남성에 있어서 지속적인 글루코코르티코이드 요법과 관련된 골다골증의 치료
용법용량	일반적으로 성인에게 테리파라타이드로서 56.5 μg를 1주간에 1회 피하 주사한다. 이 약의 투여는 72주간까지로 한다. 〈주사액의 조제법〉 1 바이알을 생리 식염수 1 mL에 용시 용해한다.	권장용량은 1일 1회 이 약 20마이크로그람을 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 안된다.

		만일, 음식섭취가 불충분한 경우에는, 환자들은 칼슘과 비타민D 보조제를 추가적으로 섭취하여야 한다. 이 약의 치료가 끝난 후에는, 환자들은 다른 골다공증 치료를 계속할 수 있다.

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

2.1. 원료의약품

2.1.1. 일반정보

·주성분 명칭(일반명) : 테리파라타이드아세트산염

·분자식: $C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2 \cdot 5CH_3OOH$ (MW 4417.97)

·구조식: H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu
-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-OH·$5CH_3COOH$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

.* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

2.2. 완제의약품

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

- 첨가제의 종류 : 정제백당, 염화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
□ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	유리바이알, 고무마개, 알루미늄캡	- 장기보존, 가속시험 설정 기준내 적합함. → 순도시험 및 수분의 경우 가속시험에서 증가 경향이 있으나, 설정 기준내 적합 → 가속시험에서 유의한 변화 없음.
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 제출된 안정성시험자료(장기보존시험)을 근거로 신청 저장방법(차광 실온보관) 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (단위/kg)
단회투여 독성시험		비글견	피하	단회	500, 1,000, 2,000
반복투여 독성시험		랫드	피하	3개월(매일)	0, 3.2, 16, 80, 400
		랫드	피하	12개월(매일)	0, 3.2, 16, 80
		비글견	피하	3개월(매일)	0, 2.5, 10, 40
		비글견	피하	12개월(매일)	0, 0.6, 2.5, 10
		비글견	피하	9개월	0, 2.5, 10(매일) 4.4, 17.5, 70(주1회)
유전독성 시험	복귀돌연변이	CHO cell	*in vitro*	-	0, 50, 500, 5,000 (ng/mL)
	염색체 이상	마우스 림포마	*in vitro*	-	0, 50, 500, 5,000 (ng/mL)
	소핵	랫트	피하	단회	0, 500, 1,000, 2,000
발암성시험		랫트	피하	2년	0, 5.4, 16, 48(매일) 144(주1회)
		랫트	피하	2년	0, 5.4, 16, 48(매일)
		랫트	피하	18개월	0, 48(매일)
		랫트	피하	6개월	0, 48(매일)
기타독성		비글	피하	단회	0, 2.5, 10, 40
		비글	피하	12개월	0, 0.6, 2.5, 10(매일)
		원숭이	피하	18개월	0, 4, 20

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험에서 랫트에서는 약리작용에 기인한 이차적 변화인 빈혈 증상(적혈구수, 적혈구 용적률, 헤모글로빈등의 감소) 관찰되었고, 비글에서는 신장장애가 관찰되었음. 위 독성은 휴약에 의해

회복되는 경향이 보임

- 랫트의 과도한 작용은 종간 감수성 차이로 인체에서 빈혈에 이를 정도의 뼈형성은 일어나기 어려울 것으로 판단
- 비글의 신장 독성에서 추산된 NOAEL에서의 노출량은 인체 권장 용량대비 Cmax 2.9~3.6 배, AUC 2.3~3.2 배의 안전역 확인

• 발암성 시험에서 관찰된 골육종은 매일 투여 시, 랫트에 존재하는 뼈의 생리적 감수성으로 판단

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

[표 1] 테리파라타이드 효력시험성적 요약

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	결과
수용체 결합 시험	인체PTH1형 수용체 발현세포(골육종 세포 SAOS-2)에 결합	in vitro	-	0.1~100 nmol/L	테리파라타이드와 인체 PTH의 결합 저해 정도 유사
cAMP 생산 시험	인간PTH1형 수용체 발현세포(골육종 세포 SAOS-2)에서cAMP 상승작용	in vitro	-	0.1~100 nmol/L	cAMP의 상승에 대한 EC_{50}은 테리파라타이드 0.372, 인체 PTH 1.28 nmol/L
골아세포 ALP활성시험	랫트의 초대배양 골아세포의 ALP 활성에 미치는 작용	in vitro	-	0.1~100 nmol/L	농도의존적으로 ALP 활성 및 ALP 양성 골아세포 수 증가
쥐의 단회투여 뼈형성 마커 시험	랫트의 폐경 후 골다공증모델(난소절제랫트)에서 골형성 마커에 대한 단회투여의 작용	in vivo, 피하	단회 (난소절제 후 2주 뒤)	20, 100 단위/kg	혈청 오스테오칼신 농도의 일시적 감소 후 투여 뒤 재상승 유지
쥐의 단회투여 골흡수 마커 시험	랫트의 폐경 후 골다공증모델(난소절제랫트)에서 골흡수 마커에 대한 단회투여의 작용	in vivo, 피하	단회 (난소절제 후 3주 뒤)	100 단위/kg	뇨 중 CTX 량의 일시적 증가
쥐의 골형성 작용시험	랫트의 폐경 후 골다공증모델(난소절제 랫트)에서 골형태계측학적 파라미터에 대한 반복 투여의 작용	in vivo, 피하	난소 절제 2주 뒤부터 주 3회 4주간 반복	20, 100 단위/kg	두 용량에서 요추추체 해면뼈 골량 및 뼈석회화면 증가 ·혈청 오스테오칼신 농도와 요추추체 해면뼈의 골아세포면과 양의 상관관계
골량, 골질, 골강도 측정	폐경 후 골다공증 랫트 모델(난소절제랫트)에서 12개월간 투여 작용	in vivo, 피하	난소 절제 3개월 후부터 주 3회, 12개월간 반복 투여	4, 20, 100 단위/kg	4단위/kg이상으로, 요추추체골밀도의 증가, 요추추체 해면뼈의 골량 및 골량수의 증가, 및 골량구조 파라미터 (TBPf)의 개선, 대퇴 골 골격부의 뼈밀도 및 3점휨 뼈강도(최대 하중 및 강성)의 증가, 대퇴골 골격부 피질뼈의 피질골율 및 평균 피질골폭의 증가, 및 피질뼈내둘레의 저하 ·20단위/kg이상으로 투여 3, 6 및 12개월째의 생체에서의 경골근 근위부뼈밀도의 증가,요추추체의 압축뼈강도(최대 하중, 강성 및 흡수 에너지)의 증가, 요추추

					체 해면뼈의 골량폭의 증가, 대퇴골 골격부의 3점휨뼈강도(흡수 에너지)의 증가, 대퇴골근 정도부의 뼈밀도의 증가, 대퇴골 경부 파단뼈강도(최대 하중 및 강성)의 증가, 대퇴골 경부 해면 뼈의 골량 및 골량폭의 증가, 및 골량구조 파라미터 (TBPf)의 개선, 대퇴골 경부 피질뼈의 평균 피질골폭의 증가, 혈청 오스테오칼신 농도의 증가 ·100단위/kg로, 대퇴골 경부 해면뼈의 골량수의 증가, 대퇴골 경부 피질뼈의 피질골율의 증가 및 피질뼈내둘레의 저하 ·요추추체, 대퇴골 골격부 및 대퇴골근 정도부(경부)에 있어, 뼈밀도와 뼈강도(최대 하중)에 양의 상관
	폐경 후 골다공증 원숭이 모델(난소절제원숭이)	in vivo, 피하	난소 절제 2주 이내부터 주 1회 18개월간 반복	4, 20 단위/kg, 주 1회	·4단위/kg이상으로, 투여 9, 12 및 18개월째의 생체에서의 요추 골밀도 변화율의 증가 공분산 분석에서 대퇴골 골격부 3점휨뼈강도(질긴 성질) 및 대퇴골 경부 파단뼈강도(최대 하중)의 증가 ·4단위/kg로, 투여 12 및 18개월째의 생체에서의 대퇴골근 정도부뼈밀도 변화율의 증가, 대퇴골 경부 파단뼈강도(최대 하중)의 증가, 공분산 분석에서 대퇴골 골격부 3점휨 뼈강도(응력) 및 대퇴골 경부 파단뼈강도(흡수 에너지)의 증가 ·20단위/kg로, 투여 12 및 18개월째의 생체에서의 전신골골밀도 변화율의 증가, 요추추체 압축뼈강도(흡수 에너지 및 질긴 성질)의 증가, 공분산 분석에서 요추추체 압축뼈강도 (흡수 에너지 및 질긴 성질)의 증가 ·요추추체, 대퇴골 골격부 및 대퇴골근 정도부(경부)에 있어, 뼈밀도와 뼈강도(최대 하중)에 양의 상관 ·4단위/kg이상으로, 요추추체 해면뼈의 압축뼈강도(최대 하중, 강성 및 흡수 에너지)의 증가, 요추추체 해면뼈의 골량폭의 증가, 콜라겐의 총생리적 가교량의 증가 및 펜토시딘 가교량의 저하

					·4단위/kg로, 요추추체 해면뼈의 골량의 증가, 골량구조 파라미터(TBPf 및 SMI)의 개선, 콜라겐 함량의 증가
	속발성골다공증 모델(스테로이드 유도)	in vivo, 피하	프레드니손론 투여 개시와 동시에 주 5회 4주간 반복 투여	5, 20 단위/kg	·20단위/kg로 대퇴골의 건조 중량/체적 및 회분 중량/체적의 증가
	속발성골다공증 모델(부동성)	in vivo, 피하	꼬리 부분 현수 후부터 연일 15일간 반복 투여	264 단위/kg	·경골근 근위부의 뼈밀도의 증가, 경골근 근위부의 해면뼈의 골량, 뼈석회화면 및 뼈형성 속도의 증가
			좌골 신경 절제 후부터 연일 15일간 반복 투여	264 단위/kg	·경골근 근위부 및 골격부의 뼈밀도의 증가, 경골근 근위부의 해면뼈의 골량, 뼈석회화면 및 뼈형성 속도의 증가
	당뇨병성 골다공증 모델	in vivo, 피하	STZ 투여 후 4, 6, 8주부터 주 6회 8주간 반복 투여	20 단위/kg	·경골근 근위부의 해면뼈의 골량, 골량폭 및 뼈형성 속도의 증가
골절치료	마우스 골절 모델	in vivo, 피하	골절 수술 후부터 주 3회 8주간 반복 투여	20, 100 단위/kg	·골절부의 3점휨뼈강도(최대 하중) 및 골절선의 소실에 영향 없음

※추가로 2상 임상용량을 결정하기 위한 개에서의 효력시험 실시

시험항목	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도
골량, 다공율, 골질	개, 피하	15주간 1일 1회	1.25, 5, 20 단위/kg, 각 군당 3마리
골량, 다공율, 골질	개, 피하	주기투여(4주간 연일 투여 후 8주간 휴약을 2cycle), 주 1회 투여 혹은 주 3회 투여로 24주간 반복	1.24 단위/kg, 각 군당 4마리
골량, 다공율, 골질	개, 피하	주1회 투여 또는 주2회 투여로 12개월간 반복	20, 40 단위/kg

※ 개에서 혈청 Ca 농도에 대한 알파칼시돌과의 상호작용 시험 실시(테리파라타이드 피하, 알파칼시돌 경구)

시험항목	동물종,투여경로	투여기간	투여량, 농도
혈청 Ca 농도에 대한 알파칼시돌과 상호작용	개, 피하	테리파라타이드 5주간 주1회	10 단위/kg, 각 군당 4마리
		알파칼시돌 경구 29일간 1일 1회 반복	0.1 μg/kg, 각 군당 4마리

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 혈압 및 심박수에 대한 작용에 대해 랫트를 이용한 정맥 내 투여와 피하 투여의 비교 시험을 GLP 비 적용하에 실시
- 핵심 배터리 시험 항목 및 hERG 시험에 대해 GLP를 준수하여 실시

[표 2]

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(단위/kg)	시험결과
중추신경계	FOB	SD 랫트	피하	6, 30, 150	30단위/kg이상으로 일과성의 피부의 발적

					150단위/kg로 일과성의 뇨량 증가적
호흡기계	동물시험	SD 랫트	피하	6, 30, 150	영향없음
순환기계	in vivo (Telemetry)	게잡이원숭이	피하	4, 20, 60	4 및 20단위/kg로 일과성의 심박수의 증가 경향, 60단위/kg로 일과성의 혈압의 저하 및 심박수 증가. 심전도에 영향 없음
		Wistar 랫트	정맥	1, 10, 100	1단위/kg이상으로 일과성의 혈압 저하, 10단위/kg이상으로 일과성의 심박수 증가
			피하	1, 10, 100, 1000	100단위/kg이상으로 일과성의 혈압저하, 1000단위/kg로 일과성의 심박수 증가
	in vitro (HERG assay)	-	in vitro	50, 150 단위/mL	영향 없음

※ 1 단위 = 0.3 μg, 4 단위 = 1.1 μg, 6 단위 = 1.7 μg, 10 단위 = 2.8 μg, 20 단위 = 5.6 μg, 30 단위 = 8.5 μg, 50 단위 = 14.1 μg, 60 단위 = 16.9 μg, 100 단위 = 28.2 μg, 150 단위 = 42.4 μg, 1,000 단위 = 282.4 μg에 해당

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 랫트 단회 피하 투여 시 Cmax 및 AUC는 용량(4~100단위/kg)에 따라 선형성이 관찰되었고, 정상 랫트와 난소절제 랫트간 차이가 없었음
- 비글 단회 피하 투여 시 Cmax 및 AUC는 용량(2.5~70단위/kg)에 따라 선형성이 관찰되었음. 암수간의 차이는 없었음
- 암컷 원숭이에서의 정맥대비 피하투여 시 BA는 81.3%
- 임상단계에서 첨가제가 D-만니톨에서 정제백당, 염화나트륨으로 변경되어 변경 전·후간 비글에서의 Tmax를 제외한 약동학 변수가 유사하였음
- 암컷랫트에서는 반복투여에 의한 축적은 관찰되지 않았으나, 비글에서는 매일 투여 시 주1회 투여보다 반복 투여에 의한 변동이 증가하였음

5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- ^{125}I-표지체([^{125}I]-[Nle^{8,18}, Tyr^{34}]-Parathyroid Hormone 1-34)를 랫트에 피하 투여시 간 및 신장의 방사능 농도 분포를 검토(간에 비해 신장에 3~4배 높은 방사능 분포)
- 혈장과는 거의 결합하지 않는 것으로 추정(혈장 겔 여과 크로마토그램에서 미변화체보다 큰 분자량의 피크는 미발견)
- in vitro 혈구 이행률 37.0%
- in vitro 혈액/혈장 농도비 1.0

5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 간 및 신장에 ^{125}I-표지체를 첨가하여 그 homogenate 상층액의 대사물을 HPLC 분석한 결과 신속하게 저분자 분해산물로 분해
- ^{125}I-표지체를 랫트에 투여하고, 혈장중 대사물을 HPLC 분석을 통해 관찰한 결과 혈장 중미변화체 비율은 투여 후 15분에서 36.0%, 투여 2시간에는 0.6%로 신속하게 대사
- 혈장 내에서는 미변화체 비율이 94.9%로 혈장 내에서는 안정

• in vitro에서 인간 CYP 대사 효소 억제 및 유도 시험을 실시한 결과 3ng/mL 까지 유도작용 (CYP1A2 및 CYP3A4) 및 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4)을 나타내지 않음

5.4.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)

• 랫트, 비글, 원숭이 단회 피하 투여 시 신속히 소실(반감기 1시간 이내)
• 랫트에 단회 피하 투여했을 때의 0~8hr동안 채취한 뇨중 미변화체 농도는 정량 하한 미만이었고, 투여 량의 0.01%만이 신장으로 배설
• ^{125}I-표지체를 이용한 유즙 배설 시험에서는 유즙 이행은 관찰되지 않음

5.4.6. 기타 약동학 시험

• 신장애 동물모델 시험
글리세롤 또는 신장 절제 랫트에 단회피하 시 노출이 각각 3.2, 5.9배 증가되는 양상
• 간장애 동물모델 시험
사염화탄소 유발 간장애 모델 랫트에 단회피하 시 약동학적 변화는 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

• 효력시험
- 주성분의 인체 PTH1형 수용체 결합친화성은 인체 PTH (1-84)와 동일한 수준. 2차 메신저인 상승 지표는 인체 PTH 대비 동등 이상 활성으로 판단됨
- 농도의존적으로 랫트 골아세포를 증가시킴
- 랫트 및 원숭이 골다공증 모델에 장기간 반복 투약시 골밀도가 증가
• 일반약리시험 또는 안전성약리시험
- PTH는 혈관평활근 이완 작용이 있는 것으로 보고되어 일시적 혈압저하 및 심박수 증가는 PTH 고유 활성에 따른 것으로 판단됨
• ADME
- 약동학적프로파일은 적절하게 규명되었으며, 피하 투여 후 빠르게 전신순환혈에 도달하여, 주로 조직(간, 신장, 주로 신장)에서 분포되어 분해되는 것으로 추정

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

6.2. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

• 첨가제를 임상개발 단계에서 변경함(안정성 개선)
- 변경 전 제제로 실시한 임상은 마커예비 시험, 마커시험, 전기 II상 주간격 투여, 전기 II상 매일 투여 시험으로 그 외 모든 임상시험은 변경 후 시판 제품과 동일한 처방으로 실시
• 건강 성인 남성에서 50 단위(14.1 μg)을 정맥과 피하 투여 시 AUC_{inf}를 비교하였을 때 거의 100%

로 예측됨

6.3. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목 및
결과</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">임상약리시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강성인 PK</td><td>건강한 성인남자에서의 단회피하 투여에 의한 약동학 및 안전성 검토</td><td>단일맹검, 단회투여, 3×3 교차시험</td><td>건강한 남성 9명</td><td>50, 100, 200 단위(14.1μg, 28.2μg, 56.5μg)</td><td>단회</td><td><약동학>
<table><tr><th></th><th></th><th>50 단위</th><th>100 단위</th><th>200 단위</th></tr><tr><td>Cmax</td><td>(pg/mL)</td><td>99.1 ± 34.3</td><td>181.1 ± 71.6</td><td>405.4 ± 124.5</td></tr><tr><td>tmax</td><td>(min)</td><td>47 ± 19</td><td>38 ± 15</td><td>40 ± 13</td></tr><tr><td>t1/2</td><td>(min)</td><td>70.7 ± 31.1</td><td>76.6 ± 40.8</td><td>66.9 ± 18.4</td></tr><tr><td>AUCinf</td><td>(ng·min/mL)</td><td>11.8 ± 3.2</td><td>24.1 ± 5.4</td><td>50.8 ± 10.3</td></tr></table>·투여 용량 범위에서 약동학 선형성 관찰
<안전성>
경도의 두통, 위부불쾌감, 식욕부진, 구토, 현기증, 권태감, 오심 관찰</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>환자 PK</td><td>골절 리스크가 높은 원발성 골다공증 환자를 대상으로 200단위를 주 1회 24주간 반복 투여 시 약동학 및 유효성, 안전성 검토</td><td>공개, 반복투여</td><td>원발성 골다공증 환자 30명</td><td>·200 단위 주 1회 피하주사
·병용약: 칼슘 610mg, 비타민 D3 400단위 및 마그네슘 30mg 함유제제 BID</td><td>단독: 8일
병용: 24주</td><td><약동학>
·모든 주기에서 투여 후 0.5시간에 최고 농도 도달 후 6~8시간 후 정량한계 미만(축적 경향 미관찰)
·약동학적 수치는 건강대상자의 결과와 유사
<유효성>
요추골밀도: 베이스라인 대비 12주 및 24주에 1.39% 및 2.60% 증가
기타 골마커: 골형성, 골흡수 마커 측정 결과, 뼈형성 억제 및 일과성의 뼈흡수 항진은 관찰되었으나, 투여 전체 기간 동안 뼈형성 촉진이 우세
<안전성>
오심이 가장 발현율이 높았고(46.4%, 13/28명) 구토, 혈압저하 등의 이상반응이 관찰.</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>고령 PK</td><td>건강한 고령 대상자에서의 단회 투여후 약동학 및 안전성 검토</td><td>단일맹검, 단회투여, 2×2 교차투여</td><td>65세이상 건강 여성 6명</td><td>·50, 100 단위 (14.1μg, 28.2μg) 단회 피하 투여</td><td>단회</td><td><약동학>
<table><tr><th>변수</th><th>50단위
n=6</th><th>100단위
n=5</th></tr><tr><td>Cmax(pg/mL)</td><td>94.9±29.9</td><td>223.0±46.4</td></tr><tr><td>Tmax(min)</td><td>42.5±14.7</td><td>48.0±16.4</td></tr><tr><td>$t_{1/2}$(min)</td><td>75.0±30.1</td><td>71.4±17.1</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·min/mL)</td><td>12.4±2.6</td><td>30.4±3.3</td></tr></table>
<안전성>
·이상반응: 구역(50단위군), 구토(100단위군)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>신장애 PK</td><td>신장애 환자에서의 약동학 및 안전성 검토</td><td>공개, 단회투여</td><td>중증, 중등증, 경증~정상의 신기능 환자 각각 6명 목표로 모집</td><td>· 200단위(56.5μg) 단회 투여</td><td>단회</td><td><약동학>
<table><tr><th>변수</th><th>정상~경증
n=5</th><th>중등증
n=5</th><th>중증
n=8</th></tr><tr><td>Cmax(pg/mL)</td><td>362±103</td><td>499±259</td><td>425±268</td></tr><tr><td>Tmax(min)</td><td>50.6±26.5</td><td>48.0±19.6</td><td>54.0±25.1</td></tr><tr><td>$t_{1/2}$(min)</td><td>90.6±29.5</td><td>71.8±10.6</td><td>298±240</td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·min/mL)</td><td>56.5±9.59</td><td>56.4±13.3</td><td>63.4±23.0</td></tr></table>대부분의 약동학 변수가 정상~경증에 대한 비가 1을 크게 벗어 나지 않았음. $t_{1/2}$에 대해서는 중증 신</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목 및 결과
							장애 환자에서 길어졌음 <안전성> ·이상반응은 모두 경증이었으며, 유해사례 발현율은 차이가 없었음 ·결론: 신장애 환자에서 용법용량의 조정은 필요하지 않는 것으로 사료

6.3.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 건강 성인 남성에 14.1, 28.2, 56.5μg 피하 단회 투여 시 약동학적 선형성 관찰
  - 피하 투여 시 약 40분에 최고 혈중 농도 도달 후 빠르게 소실(반감기 약 70분)

6.3.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 건강 성인 남성과 건강 고령 여성간 약동학은 유사하였으며, 중증 신장애 환자에서 반감기가 증가하는 양상이 관찰되었으나, 노출량(AUC)는 정상인과 유사한 경향을 보임
  - 주 1회 투약을 고려하였을 때, 중증 신장애 환자에서도 투여 24시간 후 정량 하한 미만으로 농도가 감소되므로 용량조절은 불필요할 것으로 예상

6.3.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 별도의 약물상호작용 시험은 실시하지 않음

6.3.4. 집단 약동학시험

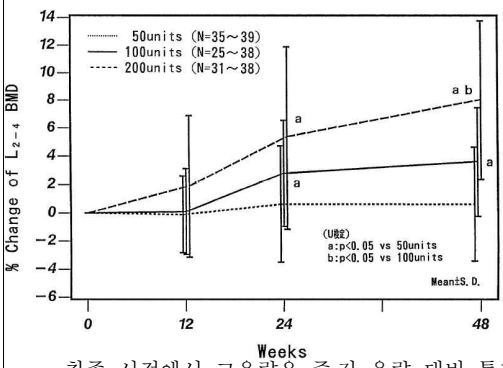
6.3.5. 약력학시험(PD)

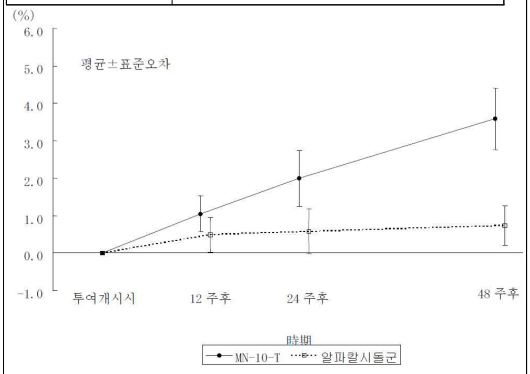
- 건강 고령 여성에서 뼈형성 마커(혈청 오스테오칼신, 혈청PICP, 혈청 PINP)는 투여 직 후 감소하고, 뼈흡수 마커(뇨중 NTX 및 CTX, 디옥시피리디노린)은 24시간 후까지 상승함. 그 후 위약과 비교 시 오스테오칼신 및 PICP, PINP는 14일 까지 상승경향이 유지되고, NTX, CTX는 14일 까지는 저하 경향 나타내고, 디옥시피리디노린은 위약과 동일한 변화 양상 나타냄
- QT 시험
  - 56.5 μg을 단회투여 시 QTcF 연장 경향이 보였으나 일과성에 해당하고, 유의한 수치를 보이지는 않음

6.4. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.4.1. 유효성・안전성시험 개요

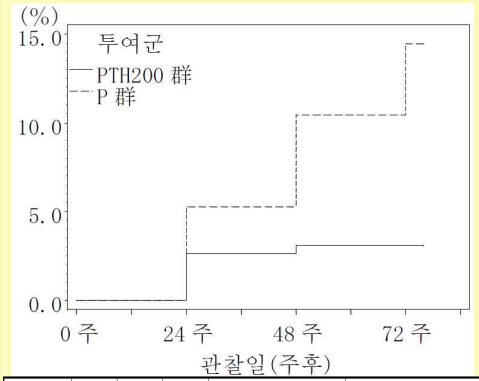
단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목 및 결과
	임상약리시험						
2상	마커 예비 시험	건강한 고령자에서의 단회 투여 시험 시 바이오마커 디자인 확정을 위한 예비시험	공개, 비대조, 단일 용량, 단회투여	건강한 고령 여성 (골다공증 환자 포함) 10례	200 단위(56.5μg) 피하 주사	단회	**<유효성>** 골대사 마커 ·혈중마커: 오스테오칼신, PICP, BAP, 칼슘, 무기인 - 투여 직 후 오스테오칼신 및 PICP는 감소 후 상승하였고, 1주일간 지속 ·뇨중마커: NTX, CTX, 데옥시피리지노린, 칼슘, 무기인 - NTX 및 CTX는 투여 직후 일시적으로 상승 후 저하되어 12시간 또는 3일 후 억제됨 ·결론 : 뼈형성 마커인 오스테오칼신 및 PICP의 상승이 1주일 지속되는 것으로부터 약물의 뼈형성 촉진이 1주간 지속되는 것으로 예측 **<안전성>** 경증의 이상반응(주사부위홍반, 두통, 권태감 등)이 관찰되었으며, 내약성은 양호하였음
2상	마커 시험	건강한 고령자에서의 용량별로 단회 투여 시험 시 골대사 마커의 변화 비교	무작위배정, 이중맹검, 단회투여, 위약대조, 평행설계	건강한 고령 여성 (골다공증 환자 포함) 30례	·위약군 ·200 단위(56.5μg) ·100 단위(28.2μg)	단회 피하 주사	**<유효성>** 골대사 마커 ·혈중마커: 오스테오칼신, PICP, PINP, BAP, 칼슘, 무기인, NTX, PTH, 비타민 D ·뇨중마커: NTX, CTX, 데옥시피리지노린, 피리지노린, 칼슘, 무기인 - 골형성 마커인 오스테오칼신, PICP, PINP는 15일까지 위약 대비 시험약에서 높은 경향 지속 - 골흡수 마커인 NTX, CTX는 15일까지 저하되는 양상 지속 **<안전성>** 경증의 이상반응(주사부위홍반, 두통, 경면, 홍조 등)이 관찰되었으며, 내약성은 양호하였음
1상	QT시험	건강한 고령 여성 대상자에서의 단회 투여후 QT/QTc 간격에 미치는 영향 검토	무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 단일용량, 단회투여, 2×2 교차투여	65세이상 폐경 후 여성 16명	·200 단위(156.4μg) ·위약	단회 7일 휴약기	**<QT/QTc 간격>** ·QT간격: 위약군에서는 거의 변동하지 않았으나, 시험약군에서는 투여 6시간 후 가장많이 단축되었음(32.1 msec) ·QTcF간격: 위약군 변동 없었으나, 시험군에서는 투여 1시간 후 연장(6.6msec) 후 4~8시간 후 단축(12.1~9.6msec), 12hr 후 위약군 수준으로 회복양상 ·범주형 분석에서 현저한 QTc 연장(450msec 이상)을 나타낸 례는 없었음 **<심전도 변수>** ·시험군에서 심박수 증가(최대 13.7 bpm), RR 및 PR 간격 단축 관찰되었으며 12시간 후 회복 양상 **<안전성>** ·이상반응: 오심, 구토, 식욕부진, 주사 부위 반점 관찰
2상	후기 2상	퇴행성 골다공증에 대한 테리파라타이드의	무작위배정, 이중맹검, 3	일본 후생성 골다공증 진단기	· 200단위(56.5μg) · 100단위(28.2μg) · 50단위(14.1μg)	48주	**<유효성>** ·자각증상 개선도 각 저, 중, 고용량에서의 중등도 이상의 개선은 각

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목 및
결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>최적용량 검토</td><td>군비교</td><td>준에 따른 4점 이상 환자</td><td>주1회 간격으로 투약</td><td></td><td>각 40%, 29%, 38%로 군간 차이는 관찰되지 않음
·골평가
1) 요추뼈밀도
- 용량의존적으로 베이스라인대비 증가


- 최종 시점에서 고용량은 중·저 용량 대비 통계적으로 유의성 보임(p<0.05)
<안전성>
·이상반응 발현율은 고용량이 높았으며(42%), 저·중용량은 19%발생하였음
·오심의 경우 용량 의존적으로 증가경향
·오심, 두통, 구토, 전신 권태감, 발열, 현기증, 열기 순으로 관찰</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>골 량 시험</td><td>골다공증에 대한 테리파라타이드 100단위의 유효성 및 안전성을 알파칼시돌을 대조로 BMD 비교</td><td>다 기 관 , 이 중 맹검, 무작위 배 정 , 평행설계</td><td>골 다 공 증 환자(2~4 요추 평균 B M D 가 -2.5 SD 이하)
100명 목표로 모집</td><td>시험약: 테리파라타이드 100단위 주1회
대조약: 알파칼시돌 1μg QD</td><td>48주</td><td><유효성>
·제2~4 요추골밀도(DXA 법) 변화율
<table><tr><td></td><td>시험약
100단위
(n=47)</td><td>알파칼시돌
(n=61)</td></tr><tr><td>변화율</td><td>3.213</td><td>0.570</td></tr><tr><td>95% 신뢰구간</td><td colspan="2">0.886~4.398, p<0.0036</td></tr></table>

<안전성>
·이상반응 발현율은 시험약 약 49.3%, 알파군은 41.6%로 관찰. 이 중 이상약물반응은 시험약 30.4%, 알파군 13.0%로 관찰
·시험약의 주요 이상반응은 구역질, 오심, 구토, 식욕부진, 변비, 감기증 상 등으로 중증도는 대부분이</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목 및
결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>경도 또는 중등도였음</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>골절시험(2)</td><td>골절리스크가 높은 골다공증 환자에서 테라파라타이드 200단위의 추체골절 억제 효과 확인</td><td>다기관, 위약대조, 무작위, 이중맹검</td><td>골절리스크가 높은 원발성 골다공증[2] 500명 목표로 모집</td><td>시험약: 테리파라타이드 200단위 주1회 피하주사
대조약: 위약

표준병용약:2정 중 칼슘 610mg, 비타민 D3 400단위 및 마그네슘 30mg 함유제제 1일 1회 2정 투약</td><td>72주</td><td><유효성>
·신규 추체 골절[3] 발생율


<table>
<tr><th rowspan="2">FAS</th><th rowspan="2">평가례수</th><th rowspan="2">도중중단례수</th><th rowspan="2">골절발생례수</th><th colspan="3">신규추체 골절 발생율(%)</th><th colspan="3">72주 후의 PTH200 군과 P 군의 차이(%)</th><th rowspan="2">logrank 검정</th></tr>
<tr><th>24주 후</th><th>48주 후</th><th>72주 후</th><th>차</th><th>90%신뢰 구간 하한</th><th>90%신뢰 구간 상한</th></tr>
<tr><td>PTH200 군</td><td>261</td><td>58</td><td>7</td><td>2.6</td><td>3.1</td><td>3.1</td><td>11.4</td><td>7.3</td><td>15.4</td><td><.0001</td></tr>
<tr><td>P 군</td><td>281</td><td>31</td><td>37</td><td>5.3</td><td>10.4</td><td>14.5</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td></tr>
</table>
그 외 유효성 평가변수 인 임상골절발생율, 취약성 임상골절, 요추 및 대퇴부 골밀도에서 72주 시점에서 위약대비 시험약이 개선
<안전성>
인과관계를 부정할 수 없는 부작용은 시험군 43.8, 위약군 18.1% 발생
주요 부작용은 오심, 구토, 두통, 권태감, 복부 불쾌감이었고, 대부분이 경도에 해당</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>전기 2상 주1회</td><td>퇴행기 골다공증에 대한 테리파라타이드의 주1회 투여의 유효성 및 안전성 검토</td><td>공개, 용량반응(3개)</td><td>일본 후생성 골다공증 진단기준에 따른 4점 이상 환자[1]
60명</td><td>테리파라타이드
·L: 5 단위
·M: 100 단위
·H: 200 단위</td><td>6개월</td><td><유효성>
·휴식시 자발통 및 운동 시 통증에 대한 자각증상(5단계: 분명한 개선, 중등도 개선, 경도 개선, 불변, 악화)
- 중등도 개선 이상 비율에서 L, M, H 군간 차이는 관찰되지 았았음(각각 24%, 47%, 47%)
·요추뼈밀도(DXA 법)
- L,M,H 군간 차이는 인정되지 않았으나, 용량 의존적 증가 경향 인정(0.9%, 2.7%, 3.8%)
<안전성>
·내약성은 양호하였음</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>전기 II상 매일 투여 시험</td><td>퇴행기 골다공증에 대한 테리파라타이드의 매일 투여의 유효성 및 안전성 검토</td><td>공개, 단일용량, 비대조</td><td>일본 후생성 골다공증 진단기준에 따른 4점 이상 환자
16명</td><td>테리파라타이드 매일 200 단위 (56.5μg)투약</td><td>6개월</td><td><유효성>
·휴식시 자발통 및 운동 시 통증에 대한 자각증상(5단계: 분명한 개선, 중등도 개선, 경도 개선, 불변, 악화)
- 중등도 이상의 개선은 18.8%(3/16명) 관찰
·요추골밀도(DXA 법)
- 투여기간 6개월간 베이스라인 대비 증가 경향 보이다, 종료 후 3개월 시점에서 다시 감소 경향
<안전성>
·내약성은 양호하였음</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목 및 결과
2상	골 질 시험	골다공증에 대한 테리파라타이드 100 단위의 안전성 및 유효성 검토	공개, 단일 용 량, 비대조	원발성 공다공증 환자 10명	테리파라타이드 매일 100 단위(28.2 μg) 투약	4 8 주간	**<유효성>** ·골생검(6명) - 석회화 장해 및 섬유성 골염 등 골조직 이상 미관찰, 골대사 turn over 속도 증가 경향 ·요추골밀도(DXA 법) - 베이스라인 대비 12주, 24주, 48주 후 각각 1.8, 3.4, 4.6% 증가 **<안전성>** ·내약성은 양호하였음
1상	내 약 성 시험-1	건강 성인 남자에서의 테리파라타이드 단회 및 3일간 연속 피하 투여 시 안전성 검토	공개, 비대조	건 강 성 인 남성 7명	·75 단위 단회 ·150 단위 단회 ·150 단위 매일 3 일간	단회, 반복 (3일)	**<안전성>** ·단회: 투여 부위 통증만 보고 ·반복: 뇨중 칼슘 배설 증가, 투여 부위 통증 내약성은 양호하였음
1상	내 약 성 시험-2	건강 성인 남자에서의 테리파라타이드 200 단위를 단회 및 3일간 연속 피하 투여 시 안전성 검토	공개, 비대조	건 강 성 인 남성 6명	·200 단위 단회 ·200 단위 매일 3 일간	단회, 반 복 (3일)	**<안전성>** ·단회: 투여 부위 통증 보고, 혈압/맥박 상승 ·반복: 뇨중 칼슘 배설 증가, 투여 부위 통증/발적, 두통, 현기증, 구역질 내약성은 양호하였음
2상	전 기 II 상 (주기시험)	골다공증에 대한 테리파라타이스의 주기적 퉁에 대한 안전성·유효성 검토	공개, 3 군비교	흉추, 요추 X선 소 견 으 로 자대식 골위 축 증 도 분류로 I 도 이상 환자 30명	M: 30 단위 3회/주 H: 150 단위 3회/주	2주간 투 약 후 8 주 휴약 총 5 회 를 반복	**<유효성>** ·휴식시 자발통 및 운동 시 통증에 대한 자각증상(6단계: 현저한 개선, 개선, 약간 개선, 불변, 악화, 전기간 아픔없음) - 두용량 모두 약간 개선 또는 불변만 관찰 ·요추골밀도(DPA 법, QCT법) - 증가 경향 **<안전성>** ·내약성은 양호하였음
3상	골 절 시 험-1	골다공증 환자에 대한 테리파라타이드 100단위의 유효성을 추체 골절 발생 빈도를 평가 항목으로 관찰	다 기 관, 이 중 맹검, 무작위 배 정, 평행 설계	원 발 성 골 다공증 환자 310명 (1996년도 일본골대사 학회 문헌에 따른 추체 골절 1개~5개)	·5 단위 ·100 단위 병용약: 칼슘 200mg 정제 BID	3 6 개월	**<유효성>** ·추체 골절(신규×1 + 악화×2 + 2번째×3) 발생 빈도 - 최종시점에서 5 단위 대비 골절 발생을 약 50% 억제하였으나, 통계적 유의성있는 차이는 보이지 않음(p=0.10526) ·요추골밀도(DXA법) - 52주 이상 투약한 환자 대상으로, 100 단위에서 4.0% 증가, 5 단위에서는 0.4% 증가 **<안전성>** ·100 단위에서 주요 이상반응은 구역질, 구토, 두통 등

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• “골절시험(2)”는 골절 위험성이 큰 원발성 골다공증 환자를 대상으로 실시한 핵심임상시험으로, 위

약 대비 시험약의 56.5μg 주1회 72주간 피하투여로 신규추체 골절율을 감소시켰음(위약 14.5%, 시험약 3.1%)

- 대상환자군: 65세 이상, 기존 추체골절 有, 골밀도 청년 성인 평균치(YAM) 80% 미만 모두 만족하는 환자

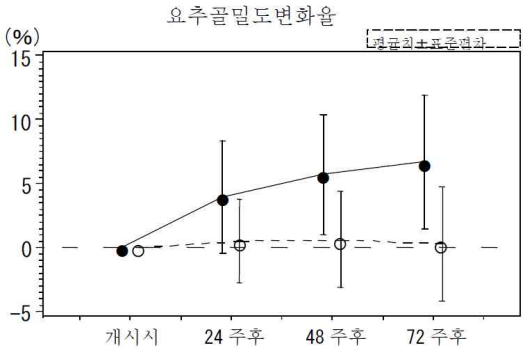
검토의견: 국내 폐경 후 여성 골다공증 임상시험 지침에 따르면 최소 2년 투여를 권장함, 투여 중단 후 2년간 추적 조사 실시한 것으로 기술되어 있으나, 제출되지 않음. 이 에 허가사항에 최대투약기간을 72주 이내로 제한

- 남자의 비율이 위약, 시험약 각각 3%, 5%로 대부분 65세 이상 여성을 대상으로 실시함

검토의견: 신청 효능효과에 남/녀 구분이 없어 남성에 대한 효능효과도 신청한 것으로 판단되나, 남성 신청자가 극히 적어서 남성에 대한 안전성·유효성 평가자료를 보완요구하였음. 이에, 신청자는 효능효과에 대상 환자군을 폐경기 여성으로 한정하여 신청함

			평가 례수	중단 례수	골절 발생 례수	신규추체 골절 발생율(%)		
						24 주 후	48 주 후	72 주 후
성별	남	PTH200 군	13	2	1	8.3	8.3	8.3
		P 군	10	1	2	0.0	0.0	22.2
	녀	PTH200 군	248	56	6	2.3	2.8	2.8
		P 군	271	30	35	5.5	10.8	14.1

- DXA법으로 측정한 요추골밀도 또한 모든 측정 시점(24, 48, 72주 후)에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 높았음



비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 용량 탐색을 위한 후기 2상시험에서 추체골절 발생률은 28.2ug 군이 6.7%로 관찰되었으나, 56.5ug 군에서는 0%로 관찰됨(48주간 관찰)
  - 아울러, 요추골밀도 변화율 또한 용량 의존적으로 증가하는 경향 보였음

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험인 '골절시험(2)'에서 골절위험이 높은 골다공증 환자(폐경기 여성)에서 72주 후 신규 추체 골절 발생율을 위약대비 시험약 56.5μg 투약 시 통계적으로 유의하게 억제하였음
  - 요추 골밀도 또한 개선되는 양상을 보임

	요추뼈밀도 변화율(%)						
	PTH50 군		PTH100 군		PTH200 군		
	례수	평균±SD	례수	평균±SD	례수	평균±SD	U 검정
48 주 후	37	0.6±4.0	25	3.6±3.9	31	8.1±5.7	100<200 P=0.004
							50 <200 P=0.000
							50 <100 P=0.013
최종 시	39	0.8±4.1	38	2.7±3.7	38	7.2±5.9	100<200 P=0.001
							50 <200 P=0.000

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험에서 이상반응에 의한 중단률이 위약대비 시험군에서 높았음(7.6%, 17.9%)
  - 72주간의 투약기간 동안 위약 및 시험군 모두 이상반응이 대부분 보고되었으며(92.4, 93.4%), 이상약물반응은 위약 보다 시험군에서 발현율이 높았음(18.1%, 43.8%)
  - 중대한 이상반응은 위약군에서 15.3%, 시험군에서 11.7% 보고되었고, 이 중 중대한 이상약물반응은 시험군에서 발생한 발진, 소화불량, 의식소실 이었고, 처치 후 회복되었음
  - 시험군에서 가장 흔하게 발생한 이상반응은 비인두염(35.2%), 오심(20.3%), 좌상(14.8%), 두통, 구토 등이었고, 이 중 오심, 구토, 두통은 시험약과의 인과관계가 부정되지 않았고, 대부분 경도였으며, 회복되었음
  - 비임상에서 관찰된 골육종 발암성과 관련하여, 시험약을 투여한 환자에 대해 골육종 발현을 추적 조사한 결과, 골율종이 발현은 보고되지 않았음
- 혈청 칼슘치 변화
  - 시험약 투약 후 보정 혈청 칼슘치는 투여 후 상승하여 4~6시간 후 최대치에 도달 후 24시간 후 기저치로 회복됨
  - 반복투여에 의한 양상은 단회와 별반차이는 인정되지 않았음

6.5. 가교자료

- 해당없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심임상시험의 유효성 및 안전성 평가를 위한 시험약 투약은 72주까지 실시되었음. 투여를 72주로 제한
- 핵심임상시험의 대상환자는 대부분 65세 이상 여성으로 남성의 참여 비율이 적어 보완 후 폐경기 여성으로 한정함