의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.02.14.</td><td>접수번호</td><td>20180038134</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">동등생물의약품 (■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜대원제약</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">테로사카트리지주(테리파라타이드)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">테리파라타이드</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 : 무색투명한 액이 무색투명한 유리 카트리지에 든 주사제
함량 : 이 약 1mL 중 테리파라타이드 250 마이크로그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2019.10.29.</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"></td><td>허가조건</td><td colspan="2">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA : 2017.01.04.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단
허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>이지영, 남경탁, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과
첨단바이오제품과
의약품허가특허관리과</td><td>심사담당자</td><td>송현, 김진아, 김지현, 오호정
정유미, 지영혜, 최승진
김민정, 엄준호, 안치영
김해진, 이가영, 김현중</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>박동현, 지영혜, 채규한</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 골다골증의 치료 골절의 위험이 높은 여성 및 남성에 있어서 지속적인 글루코코르티코이드 요법과 관련된 골다골증의 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. 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 모니

터링은 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 30건으

로 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 카트리지로 구성되어 있으며, 재사용 가능한 Terrosa Pen 그리고 이와 호환 가능한 주사바늘과 함께 사용해야 한다. 이 약에는 Terrosa Pen과 주사바늘은 함께 제공되지 않는다. 사용하기 전 카트리지를 Terrosa Pen에 장착한다. 정확한 이 약의 사용을 위해 펜과 함께 동봉된 사용자 안내서를 반드시 참고한다. 매회 주사 시마다 멸균된 새 주사바늘을 사용한다. 펜에 주사바늘을 장착한 상태로 보관하지 않는다. 펜은 다른 사용자와 함께 사용하지 않는다. 카트리지에 약을 재충전하거나, 카트리지에 충진된 이 약을 다른 시린지로 옮겨 담지 않는다. 이 약은 냉장고에서 꺼낸 후, 짧은 시간 내에 펜에 장착하여 바로 사용한다. 이 약을 사용한 다음에는 펜에 카트리지가 장착된 상태로 냉장고에 보관한다. 매 사용시마다 카트리지를 펜에서 분리하지 않는다. Terrosa Pen은 재사용 가능하므로, 카트리지의 약을 모두 사용한 후에는 Terrosa Pen에서 빈 카트리지를 제거하고, 새 카트리지를 삽입하여 사용한다. Terrosa Pen은 아래와 같이 Becton Dickinson과 Ypsomed의 펜 주사바늘과 함께 사용하기에 적합하다.

제품(회사)	직경	길이
BD Micro-Fine UltraTM (Becton Dickinson)	29G ~ 31G (직경 0.25 ~ 0.33 mm)	12.7 mm, 8 mm, 5 mm
mylifeTM Clickfine (Ypsomed)	29G ~ 31G (직경 0.25 ~ 0.33 mm)	12 mm, 10 mm, 8 mm, 6 mm

9. 보관 및 취급상의 주의사항
어린이의 시야와 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 이 약의 카톤에 표시된 사용기한을 초과한 후 사용하지 않도록 주의한다. 사용기한은 카톤에 표기된 달(month)의 마지막 날짜를 의미한다. 냉장고(2~8° C)에서 보관하며 냉동하지 않는다. 카트리지는 차광을 위해 카톤에 넣어서 보관한다. 이 약은 카트리지와 펜이 결합된 상태로 냉장고(2~8° C)에서 보관되는 한, 처음 사용한 날로부터 28일까지 사용 가능하다. 카트리지가 얼지 않도록 카트리지는 냉장고의 찬 바람이 나오는 부위 가까이에 두지 않는다. 만약 얼었다면 사용하지 않는다. 각 카트리지는 처음 사용한 날로부터 28일동안 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 인산대사의 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 골 전환율, 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 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 400IU를 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 포스테오

주의 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 평균 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 나타

낸 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 반영한다. 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(AUC0-tlast) 및 최대 혈청농도(Cmax)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	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2, Tmax ; 기하평균값 (기하평균변동계수), n = 51)

AUCt:투약시간부터 최종 혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax:최고혈중농도

Tmax:최고혈중농도 도달시간

t1/2:말단 소실 반감기

94.12% 신뢰구간*: 비교평가 항목치를 로그변환한 평균치 차의 94.12% 신뢰구간

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃)보관, 제조일로부터 24 개월

1.3 허가조건

○ (재심사) 4년

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

○ (위해성관리계획) v2.0

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (특허관계)
신청일자	‘18.02.14.	‘18.02.14.	‘18.02.14.	‘18.02.28.	‘18.02.26.	‘18.02.14.
보완요청일자	‘18.12.05.	‘18.12.04.	‘19.12.11.	‘18.05.09.	‘18.08.01.	-
보완접수일자	‘19.09.02.	‘19.09.02.	‘19.09.16.	‘19.09.02.	‘19.09.03.	-
재보완요청일자	-	-	‘19.10.14.	-	-	-
재보완접수일자	-	-	‘19.10.24.	-	-	-
최종처리일자	‘19.10.29.	‘19.09.30.	‘19.10.28.	‘19.09.30.	‘19.09.11.	(1차 회신) ‘18.02.28. (재협의 요청*) ‘19.10.01. 최종 회신) ‘19.10.02.

* 본 품목은 품목허가 신청일 기준 대조약의 특허 만료기간이 남아있어 의약품특허관리과에 협의 의뢰를 보냈으나, 심사기간 중 대조약의 특허기간 만료로 인해 재협의 요청한 바 있음.

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식약처 고시)
[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 8. 동등생물의약품(유전자재조합의약품)

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)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	△	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	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 구성성분등에 관한 자료
      (2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      (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 자료
      (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

나. 반복투여독성시험자료

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]

- PTH(부갑상선 호르몬)는 뼈와 신장에서 칼슘과 인 대사의 1차 조절자로서, 테리파라타이드는 부갑상선의 생리적인 기능인 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 골다공증뿐만 아니라, 골절위험이 증가된 여성과 남성의 지속적인 전신 글루코코르티코이드 치료 관련 골다공증에 대하여 같은 약리학적 기전을 통해 영향을 미침.
- 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 여성 대상, 단회투여) 실시에 대한 타당성 인정됨. 비교약동학 임상시험 결과 1차 평가변수인 Cmax와 AUC에 있어 사전 정의된 동등성 한계인 시험약/대조약 비 의 94.12 % CIs 값은 모두 80.00~125.00% 이내에 포함되었음.

  이 약의 비교동등성 입증을 위한 핵심시험 자료로 환자 대상 3상 시험이 반드시 요구되지는 않으나, 만성질환에 대한 이 약의 장기 투여를 고려했을 때 신청사가 제출한 추가 자료인 골다공증 환자 대상 3상 시험(1년)결과는 장기간의 면역원성 평가와 관련된 긍정적인 결론을 내릴 수 있음.
- 골감소증 환자와 건강한 사람 간의 PTH 수용체 밀도의 차이를 확인한 자료는 없으며, 테리파라타이드의 PK는 고혈압, 심부전, 신장애와 같은 만성적 조건이 다양한 심각도로 나타나는 골감소증과 골다공증 환자들부터 건강한 자원자에 이르기까지 다양한 범위의 시험대상자에게서 유사한 것으로 확립되어 있음. 약동학적 측면에서 성별 간 차이로 인한 임상 결과의 연관성은 대조약의 동일한 허가 용량을 고려했을 때 고려사항 크지 않을 것으로 판단됨

  건강한 여성을 민감한 집단으로 한 임상 시험 결과로, 허가받은 적응증별 동일한 타겟 및 약리학적 작용 기전을 고려했을 때 대조약의 효능·효과 전체와 동일한 효능·효과로 허가 가능함.

[약어 및 정의]

- 테로사카트리지주 = RGB-10
- PTH(Parathyroid hormone) : 부갑상선 호르몬

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 테로사카트리지주(테리파라타이드)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 부갑상선호르몬(parathyroid horome, PTH) 유사체
  재조합 테리파라타이드는 glycosylation 혹은 다른 PTM(Post-transitional modifications)를 포함하지 않음.
- 약리작용 기전 : 부갑상선 자극 호르몬으로서 골형성 자극.
  84개의 아미노산으로 이루어진 내인성 부갑상선호르몬은 뼈와 신장의 칼슘, 인 대사에 관여함. 테리파라타이드(재조합 부갑상선호르몬)는 내인성 인체 부갑상선 호르몬의 활성부분(1-34)으로 조골세포에 직접 작용하여 뼈의 생성을 자극함. 간접적으로는 칼슘의 장내 흡수 및 세뇨관 재흡수를 증가시키고, 신장에서의 인산 배설을 촉진시킴.
- 이 약은 포스테오주(테리파라타이드)을 대조약으로 한 동등생물의약품임.

1.2. 기원 및 개발경위

- 테로사카트리지는 한국릴리의 '포스테오주'의 동등생물의약품으로 개발되었으며, 포스테오주와 테로사카트리지주의 주성분, 함량, 투여경로, 원약 분량, 직접용기 재질 모두 동일함. 단, 포스테오주의 제형은 프리필드펜 주입기인 반면, 테로사카트리지주는 카트리지임.
- 신청한 효능·효과, 용법·용량, 투여 경로는 대조약인 포스테오주와 동일.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 골다공증

- 골다공증은 WHO에서 낮은 골밀도(BMD)와 골조직 미세구조의 퇴화로 인해 골 취약성이 증가되어 골절 위험이 증가된 골 전신 질환으로 규정됨. 골 구조의 퇴화 과정은 자각하기 어렵기 때문에, 골다공증은 종종 골절 발생 이후 진단되어 확인됨.
- 골다공증은 골 densiometry 혹은 취성 골절(fragility fracture)의 존재 유무를 통해 진단됨. 근위 대퇴부(엉덩이), 척추, 팔뚝 말단(손목)의 뼈 부위가 가장 골절되기 쉬우나, 모든 뼈가 영향을 받을 수 있음.
  골다공증성 골절은 통증을 유발하며, 종종 장애를 초래함. 더 중요한 사실은, 이들이 사망률을 증가시킨다는 것임. 골다공증은 주로 폐경 여성에서 발생되며 이는 에스트로겐 농도의 감소에 기인함.
  그러나 골다공증은 글루코코르티코이드의 장기 치료에 의한 부작용으로도 양 성별에서 발생할 수 있음. 글루코코르티코이드에 의한 골다공증은 전체 골다공증 중 20 %를 차지함. 골절 중 특히 엉덩이 골절은 통증, 치료 비용, 질병률과 사망률을 증가시켜 환자의 삶의 질을 감소시킴.
- 골다공증성 골절의 위험 요인들은 연령 증가, 여성, 폐경, 성선 기능 저하증, 조기 폐경, 저체중, 부모의 엉덩이 뼈 골절 이력, 임상적 혹은 형태학적 척추 골절, 작은 외상으로 인한 과거 골절 이력, 류마티스성 골관절염, 흡연, 음주, 낮은 골밀도, 비타민 D 결핍, 낮은 칼슘 섭취, 글루코코르티코이드, 항응고제, 항경련제, 아로마타제 저해제, 항암 화학요법제, 성선 자극 호르몬 효능제와 같은 약물의 만성적 복용이 있음.
  골다공증의 다른 이차적 요인들은 내분비계(안드로겐 차단 요법, 갑상선기능 항진증, 부갑상선기능 항진증, 프락틴 과다 분비, 쿠싱 증후군, 당뇨병), 소화기계(만성 소화 장애증, 염증성 장질환, 만성 간질환, 만성 췌장염, 흡수장애를 일으키는 다른 원인들), 혈액학적, 호흡기(만성 폐쇄성 폐질환), 대사성(호모 시스틴뇨증) 그리고 만성 신질환임.
- 유병률 : 27 개의 유럽 연합 국가들에서 골다공증의 유병률은 남성과 여성에게서 각각 6.6 %, 22.1 %로 추정되며, 50 세 이상의 5.5 % 인구에서 발병하는 것으로 예상됨. National (US) Osteoporosis Foundation 에 따

르면, 50 세 이상의 25 % 남자들이 골다공증 때문에 골절을 경험하는 것으로 알려져 있으며, 80,000 여명이 엉덩이 골절로 고통받고 있음.

- 치료법

현재 골다공증 치료를 위한 약리적 선택은 파골세포의 활동을 줄여주는 골흡수 억제제(비스포네이트, 칼시토닌, 라록시펜), 파골세포의 활동을 줄여주고 골동화작용이 있을 것으로 알려진 스트론튬 라넬레이트, 뼈의 턴오버를 양성적으로 촉진하여 골량을 증가시켜주는 최초의 순수 골동화제인 테리파라타이드를 포함한 부갑상선호르몬 유사체들이 있음. 칼슘과 비타민 D 의 섭취는 골다공증 관리에 필수적임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 과민반응, 고칼슘혈증 등

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)
- 일반명 : 테리파라타이드(Teriparatide)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물 한도, 순도, 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아세트산무수물, 아세트산나트륨삼수화물, 만니톨, 메타크레졸, 염산(10%), 수산화나트륨(10%용액), 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(□불용성미립자 불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 함량, 메타크레졸 함량)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 이 약은 국내에서 허가되어 판매 중인 ‘포스테오주(테리파라타이드)(한국릴리(유))’의 바이오시밀러로 개발된 제품으로, 대조약과 제형, 투여경로, 효능효과 및 용법용량이 동일하며 유사한 E.coli 세포를 숙주세포로 사용하였으며, 조성 및 일차 용기 재질도 일치함.
  - 다회용 용액 주사제 (28일 투여 용량)
- 다만 대조약 포스테오주는 일회용 펜 형태로 허가되어 있으나, 이 약의 경우 카트리지주로 허가되며 함께 사용되는 전용 펜은 의료기기로 별도 허가되었음
- 대조약과의 비교동등성 평가는 아래의 표와 같이 수행되었으며, 합리적인 동등성 평가 기준의 설정과 함께 단백질의 구조, 물리화학적 특성, 생물학적 활성 및 분해 특성에 대한 최신의 광범위한 분석 결과를 토대로 대조약과의 동등성이 입증되었다고 인정되었음. 또한 국내 대조약 3배치와의 비교동등성 평가도 수행하여 제출되었으며, 한국/유럽 대조약 간 또한 개발약과의 비교동등성 평가가 인정되었음.
- 전체 품질심사자료(국제공통기술문서 모듈 3)를 제출하였으며, 원료의약품·완제의약품의 제조 공정 및 그 관리, 품질특성을 고려한 출하·안정성 규격, 안정성 프로파일에 대한 규명이 적절히 이루어졌으며, 의도된 적응증 및 제형에 적합한 품질이 유지되고 있는 것으로 판단됨

	대조약과의 비교동등성 평가 : 사용한 분석법
구조	일차구조(Pep Map, UV/MS), CD, NMR, 분자량(ESI-HR/MS)
물리화학적 성질	IEF, IEX-HPLC, RP-HPLC, SE-HPLC, SDS-PAGE
생물학적 활성	cell-based assay (UMR-106, Saos-2), 수용체 결합 시험 (ELISA), 면역학적 특성(ELISA)
완제의약품 특성	성상, pH, 주성분 함량, 메타크로졸 함량 fill volume
분해 특성	Temperature stresses (25℃), Photostability, 동결-해동 반복, 장기간 동결, 기계적 스트레스

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70℃, 36개월	시판용 제품과 동일 재질	상업용 규모 PV 3배치 36개월 결과 제출 : 안정
가속시험	5±3℃, 6개월		상업용 규모 PV 3배치 완료 : 일관성 있는 프로파일 확인
가혹시험	25℃, 6개월		상업용 규모 PV 1배치 완료 : 프로파일 확인
광안정성	ICH Q1B		상업용 규모 PV 1배치 완료 : 프로파일 확인
동결-해동시험	-70℃/5±3℃, 3회		상업용 규모 PV 1배치 완료 : 프로파일 확인

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 24개월	시판용 제품과 동일	상업용 규모 PV 4배치 완료 : 규격 이내 적합 상업용 규모 공정 개발 3배치 완료
가속시험	25±2℃/60±5% RH, 3~6개월		상업용 규모 PV 4배치 완료 : 프로파일 확인 상업용 규모 공정 개발 3배치 완료 : 프로파일 확인
광안정성시험	ICH Q1B		상업용 1배치 완료 : 분해 프로파일 관찰되나, 2차 포장 상태에서는 안정함
사용 중 안정성시험	투여 상황 시뮬레이션 (28일)		상업용 3배치 자료 : 인정

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '-70℃ 이하, 제조일로부터 36개월' 인정
- 완제의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 냉장(2-8℃) 보관, 차광보관, 제조일로부터 24개월' 인정
  - 사용 중 안정성 : 신청한 사용상의 주의사항 인정

4. 독성시험에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

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

시험 종류	시험 번호	GLP	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (μg/kg/일)	결과
반복 투여 독성 시험	670675	Y	암컷 랫드 (10/성/군)	피하	매일, 4주간	0,30,100,300	- 조직병리학적 평가 결과, 모든 투여 농도에서 뼈, 뼈형성 증가, 성장판 변화가 관찰됨. 같은 용량의 RGB-10, 포스테오주 투여 동물에서 발생률, 중증도, 특성변화 유사하게 나타났음. - 골간단, 골질량 증가와 골기하구조의 변화는 두 약물간 유사하였음 - 두 약물 간 유사한 수준의 적혈구 세포수, 적혈구 용적, 헤모글로빈의 농도의존적 감소 - 테리파라타이드의 골동화작용에 의한 alkaline phosphate 증가가 관찰됨. - 전반적으로 기존에 보고된 테리파라타이드의 효과와 일관되며, 알려진 약리기전 외의 것과 관련된 것은 없었음. 매일 SC 투여 시 시험약과 대조약 모두 내약성 있었음. 두 약물간 의미 있는 차이는 발견되지 않았음. - 면역원성 : 효과 크기에 대한 관찰가능한 수준의 영향을 미치지 않았음. 혈장 농도에 대한 ADA의 뚜렷한 영향 없었음. NAb 검출되지 않았음. - 국소 내성 평가 : 모든 군에서 유사한 특성과 발생률 확인되었으며, 이는 시험절차 및/또는 부형제와 관련한 것으로 판단됨.

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드에서의 4주 반복 피하 투여(매일) 결과 테리파라타이드의 과도한 약리학적 기전에 의한 영향을 평가하였으며, 대조약과 시험약간 독성 프로파일에 대한 뚜렷한 차이는 확인되지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- (*in* vitro) 테리파라타이드의 기전과 관련있는 PTH 수용체에 대한 결합능, 수용체 결합이후 세포 내 cAMP 활성 비교를 통해 대조약과 시험약간의 유사성을 입증하였음.
- (*in vivo*) 4주 PK/PD 시험 및 4주 반복 TK 시험

- 건강한 암컷 랫드에 RGB-10 및 대조약 포스테오를 4주간 10, 40 ㎍/kg/day로 피하 투여한 PK/PD 시험에서 대퇴부 원위 골간단과 대퇴부 골간에서 유사한 수준의 농도 의존적 골질량 그리고/혹은 골 기하구조의 증가가 관찰되었음.
- 건강한 암컷 랫드에 RGB-10 및 대조약 포스테오를 4주간 10, 30, 300㎍/kg/day로 투여한 독성시험에서 대퇴부 원위 골간단과 대퇴부 골간에서 골질량 및/또는 골 기하구조의 증가가 두 군간에 거의 차이가 없었음.
- 시험약과 대조약의 노출값 간 차이가 발생하는 경향이 없었으므로, 약동학 프로파일의 유사성 보임

5.2. 효력시험

- 테리파라타이드는 PTH(1-84)가 부갑상선호르몬수용체- 1(PTHR-1)에 갖는 친화성과 유사한 친화성을 나타냈음.
- 비교시험 : EU 포스테오 3배치 vs. RGB-10 완제의약품 3배치 각각 비교하였음
- *in vitro* 시험에서 테리파라타이드의 기전과 관련있는 PTH 수용체에 대한 결합능, 수용체 결합이후 세포 내 cAMP 활성 비교를 통해 대조약과 시험약간의 유사성을 입증하였음.
  in vivo 시험에서 암컷 랫드에서 매일 피하투여, 총 4주간 투여한 뒤 대퇴부 원위 골간단과, 대퇴부 골간에서 골질량(골함량 BMC)과 골기하구조의 용향을 평가한 결과, 두 물질 모두 용량 의존적 증가를 나타냈고, 10 ㎍/kg/day에서는 대조약과 시험약간 골밀도 지표들에 대한 통계적으로 유의미한 차이는 나타내지 않았음. 40㎍/kg/day에서는 BMC(골무기질 함량)에서 차이 보였으나 BMD에서는 통계적으로 유의한 차이 없었음.
- 테리파라타이드의 N- 혹은 C- 불완전한 형태는 cell-based bioassay 에서 거의 활성이 없거나 아예 없었으며, deamidated 형태의 역가는 완전체와 대비했을 때 감소되었음

<table>
<tr><th colspan="4">1차 약력학</th></tr>
<tr><td colspan="4">in vitro</td></tr>
<tr><td colspan="4">■ 수용체 결합 시험(competitive ELISA)
- PTHR-1 결합 활성 및 상대역가에 있어 포스테오주와 시험약 간유사성 입증.</td></tr>
<tr><td colspan="4">■ RGB-10의 완제의약품 유래 유연물질의 수용체 결합 활성 시험
- PTH(1-34)의 높은 결합력은 PTH(1-34)의 C-말단 부위와 수용체의 세포외 도메인과의 상호작용에 기인. 테리파라타이드의 N- 혹은 C- 분절체는 세포 기반 생분석에서 역가가 없거나 매우 낮은 역가를 나타냈으며, 디아미드화 된 형태는 모체에 비해 낮은 역가를 보였음.</td></tr>
<tr><td colspan="4">■ Cell-based Bioassay
- PTHR-1 활성에 의한 cAMP 농도 증가. 랫드 골육종 세포주인 UMR-106, 인간 골육종 세포주인 Saos-2 세포에서 PTHR-1에 테리파라타이드가 결합해 활성화되어 발생하는 cAMP 분비 측정 : 대조약과 시험약간 상대적 역가 및 활성 차이가 발견되지 않았음.</td></tr>
<tr><td colspan="4">in vivo</td></tr>
<tr><th>동물종</th><th>투여경로 및 기간</th><th>투여량</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>랫드</td><td>매일, 4주
SC</td><td>RGG-10,
포스테오주
0, 10, 40
㎍/kg/day</td><td>■ PK/PD 비교 시험(non-GLP)
■ 약력학 결과
- 대조약과 시험약 모두에서 대퇴부 원위골 골간단과 중간 골간에서의 골질량과 골기하구조에 대한 농도 의존적인 변화가 관</td></tr>
</table>

			찰되었음. ·10㎍/kg/day : 골 밀도 지표에 대해 시험약과 대조약간의 통계적으로 유의한 차이는 발견되지 않았음. ·40㎍/kg/day : 골무기질 함량(BMC)는 일부 차이 보였으나, 골밀도(BMD)는 시험약과 대조약간 통계적으로 유의한 차이 없었음. - pQCT 를 이용한 골밀도 평가 결과 RGB-10 과 포스테오 군 간의 BMD 값에는 유의미한 차이가 없었음.

5.3. 안전성약리시험 : 해당 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

동물종, 투여경로	투여기간	투여량 (㎍/kg/day)	GLP	시험결과
랫드 (약동학)	매일, 4주	0,10,40 SC	N	■4주 반복 PK/PD 시험 ■결과 - 약동학 비교 결과 : 유의수준 5%에서 통계적으로 대조약과 시험약간의 차이는 없었으며, Cmax, AUC 두 노출 지표에서 약동학적 프로파일의 유사성 입증 - 약력학 : 효력시험 중 약력학 내용 참조
랫드 (독성동태)	매일, 4주 피하투여	0,30, 100,300 SC	Y	■ 4주 반복투여독성시험 중 독성동태 평가 ■ 결과 - 테리파라타이드 혈장 농도는 모든 치료군에서 높은 동물간 편차, TK 평가지표도 높은 편차 보였음. 두 약물의 전신 노출(Cmax, AUC)은 농도 증가에 따라 증가되었으나, 농도 비례적이지는 않았음. 두 약물의 성별에 따른 전신 노출 차이 확인되지 않았음. 대조약과 시험약의 소실 양상은 유사했고, 반감기는 포스테오 12~22분, RGB-10에서 11~21분 모든 투여 용량에서 항 포스테오 항체, 항 RGB-10 항체 발현은 모두 유사하게 낮았고, 큰 차이 없었으며, 두 약물간 ADA 역가 유사. : 두 약물 모두 NAb 양성 확인되지 않았음. : 혈장 농도에 대한 ADA의 뚜렷한 영향 없었음. - AUC0-t, Cmax에 대한 두 약물 비교 : 대체적으로 약물 노출에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 테리파라타이드의 약리학적 기전과 관련하여 수용체 결합, PTHR1 에 의한 cAMP 방출을 비교한 시험, 건강한 암컷 랫드에서의 대퇴부 원위골 골간단과 중간 골간에서의 골질량과 골기하구조 변화 등 비교 시험에

서 대조약인 포스테오주와 RGB-10 간의 생물학적 유사성을 입증하였음. 테리파라타이드의 간단한 구조적 특성(34개 아미노산 등)을 고려했을 때 *in vitro*에서 평가한 수용체 결합 평가 및 기능 평가 시험을 통해 약리학적 유사성에 대한 평가가 적절히 이루어졌으며, 대조약과의 동등성을 입증했다고 판단됨.

- 또한 건강한 암컷 랫드에게 4주간 매일 피하 투여하여 약동학적(독성동태 포함) 특성을 비교한 결과, 전반적으로 시험약과 대조약간 노출의 유사성을 확인하였음. 일부 결과 차이가 관찰되었으나 이는 동물에서 관찰할 수 있는 높은 개체차로 인한 것으로 보임

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 건강한 폐경 전 성인 여성 대상의 약동학 비교 시험 자료(RGB-10-001) 1건 제출
- (추가 자료) 일본인 골다공증 여성 환자 대상 3상 시험(RGB1023031) 1건 제출

6.2. 임상약리시험 및 핵심임상시험

- 비교 PK 시험(RGB-10-001) 건강한 폐경 전 여성 피험자 54 명을 대상으로 한, 무작위배정, 활성대조군, 단일기관, 1 회 20 ㎍ 고정용량, 2-way 교차, RGB-10과 대조약 Forsteo(유럽)의 PK 비교 시험

- 대조약인 포스테오주 허가사항 중 테리파라타이드는 20 ㎍~ 80 ㎍의 시험된 용량 범위에서 선형의 PK 를 나타내므로 권장 용량 1일 1회 허벅지 혹은 복부 피하주사로 20 ㎍ 고정용량 투여하여 평가. 또한 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 있어 단회 투여 평가

- 시험대상자 집단의 선정(건강한 성인 여성)

: 골감소증 환자와 건강한 사람 간의 PTH 수용체 밀도의 차이를 확인한 자료는 없으며, 테리파라타이드의 PK는 고혈압, 심부전, 신장애와 같은 만성적 조건이 다양한 심각도로 나타나는 골감소증과 골다공증 환자들부터 건강한 자원자에 이르기까지 다양한 범위의 피험자에게서 유사한 것으로 확립되어 있음.

: 테리파라타이드는 일반적으로 다수의 시험에서 장기 투여 후에 경증에서 중등도의 AE가 발생하는 정도의 양호한 내약성을 가진 것으로 보고되었음. 토끼에서의 배아 독성이 있었으나, 이는 PTH로 유도된 칼슘 이온의 증가에 토끼가 더 민감한 것으로, 수태능이나 배태자 독성에는 잠재적 영향이 적을 것으로 간주되어, 가임여성에서 시험 참여 전 임신 테스트 및 효율적 피임법을 통해 안전한 대상자 모집 실시.

: 남성을 제외하고 여성만 실시한 이유는 시험 집단의 동질성을 확보하고 자료의 다양성을 줄이기 위해서임. 테리파라타이드의 약동학적 특성은 전신노출의 경우 여성보다 남성이 약20~30% 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.

- 1차 평가변수

: 자연로그변환된 AUC0-tlast, Cmax에서 얻은 least-squares means (LSMs) 비율의 94.12% CI

- 약동학 결과

- RGB-10 과 포스테오를 단회 피하 투여 후, 시험약과 대조약 단회 SC 투여 후 테리파라타이드의 노출(AUC0-last, AUC0-inf, Cmax)은 유사하였음.

1차 평가변수인 혈장 AUC0-tlast과 Cmax에 대한 RGB-10/포스테오의 기하평균비 94.12% CI는 80.00~125.00% 이내에 포함되었음.

평가변수	RBG-10(n=51)	포스테오(n=51)	GMR(%)	94.12% CI	환자내 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

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 단순한 구조, 당화 등의 부재 시 PK 나 PD 시험 외에 추가적인 3상 시험이 반드시 요구되지는 않음. 다만, 분석 또는 약동학 시험의 검출되지 않은 차이점을 평가하거나, 그러한 시험들에서 확인된 어떤 차이점들에 대한 특이성을 설명하기 위한 목적으로 유효성 시험이 필요할 수 있음.

- 신청사는 골절에 대한 고위험을 가진 골다공증 환자에서 RGB-10과 포스테오주의 유사성을 평가한 3상 시험 임상시험 자료를 추가로 제출하였음(참고 자료로 검토)

- 설계 : 다기관, 무작위배정, 활성대조, 평가자 눈가림, 평행군, 비교 시험
- 투여방법 : RGB-10 vs. 포스테오(일본)를 자가투여로 52주간 매일 20㎍ 피하 투여.
  기본 요법으로 경구 칼슘 610mg/day. 비타민 D 400 IU/day 복용.
- 1차 평가변수 : 52주째 요추(L2-L4) BMD 변화 퍼센트
- 유효성 결과에 대한 동등성 한계 : 요추(L2-L4) BMD의 퍼센트 변화 95% CI ±2.8%
- 시험대상자 수 : 236명(RGB-10 118명, 포스테오 118명)
- 결과

: 1차 평가변수인 52주째 요추(L2-L4) BMD의 퍼센트 변화는 시험약 8.94±6.19%, 대조약 9.65±6.22%로 두 약물간 (adjusted) difference (two-sided 95% confidence interval [CI])는 −0.65% [−2.17% - 0.87%]로서 사전 정의된 동등성 한계 95% CI ±2.8% 이내에 포함되었음.

: 52주간 측정된 면역원성 결과 최소 1 건 이상의 anti-teriparatide antibody 발현이 확인된 대상자는 테로사(RGB-10) 투약군에서는 0.0 %(0/125), 포스테오 군에서는 1.6 %(2/125)로 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.498).

6.3.2. 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 임상시험으로 판단하였음

6.4. 가교자료 : 해당 사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 테리파라타이드의 단순한 구조 특성, 당화의 부재 등을 고려하여 환자에서의 유효성 비교 평가 없이 건강한 여성 시험대상자에 대한 약동학적 동등성을 평가한 설계가 대조약과 시험약간의 동등성을 평가하는데 타당한 접근이라고 판단됨. 1상 시험 결과 사전 정의된 1차 약동학적 평가변수인 Cmax, AUC의 비교값이 동등성 마진 이내에 포함되었음. 임상시험에서중 시험약 군과 대조약 군에서 보고된 AE의 종류들은 기 허가된 포스테오주의 알려진 것과 유사하였음. 안전성 측면에서 비교 분석한 시험대상자 수(54명)가 적었기 때문에 광범위한 수준의 안전성 프로파일 비교에는 제한이 있음.
- 약동학 비교 임상시험 중 별도의 면역원성 평가는 실시하지 않았음. 다만 약물 특성상 작은 분자량, 당화의 부재 또는 부족 등의 특성으로 테리파라타이드가 다른 복잡한 생물의약품에 비해 면역원성 발생 가능성이 낮을 것으로 예상되며, 신청사가 추가적으로 제출한 골다공증 환자에 대한 3상 시험 결과 테로사의 장기 투여 후 관찰한 면역원성은 대조약과 유사한 결과(낮은 면역원성 및 안전성에 대한 영향이 없음)를 확인하였음.
- 국내에서 테리파라타이드의 허가를 위한 임상시험성적 자료(1상) 외의 추가자료로 제시된 장기간 면역원성 평가를 분석한 해당 결과를 기반으로, 면역원성 평가와 관련한 긍정적인 결론에 대한 타당성 인정되며 중요한 위해성으로 별도 구분할 필요는 없다고 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가 2017.01.04.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

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