안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 9월 29일

연구관	연구관	과 장
김영은	정지원	최영주

① 회 사 명	㈜글락소스미스클라인	② 문서번호	접수번호 : 20130124328 접수일자 : 2013.07.25
③ 제 품 명	엑스지바주 (데노수맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 기타의 대사성 의약품(분류번호 : 390)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알 (1.7㎖) 중 데노수맙(별규) 120밀리그램		
⑥ 성 상	무색 내지 약간 노란색이고 투명 내지 약간 불투명하며 입자를 거의 포함하지 않는 액이 바이알에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	고형암의 골전이 환자에서 골격계 증상 발생 위험 감소		
⑧ 신청용법·용량	이 약 120 mg을 매 4주 간격으로 위팔, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다. 필요시, 저칼슘혈증 치료 및 방지를 위해 칼슘과 비타민 D를 함께 복용한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	동결을 피하여 냉장보관 (차광, 2~8℃) 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	골전이 환자에서 골격 관련 사건의 발생 지연 및 감소		
⑪ 약리작용기전	RANK 리간드에 결합하여 수용체인 RANK에 결합하는 것을 막아, 파골세포의 분화, 활성화 및 생존을 차단하여 골격계로의 부정적인 골흡수 효과를 교정하고 골소실을 방지		
⑫ 국내외 사용현황	외국사용현황 • 미국 품목허가 : Prolia 2010.06.01/Xgeva 2010.06.01 • 유럽 품목허가 : Prolia 2010.05.26/Xgeva 2011.07.13		
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] I. 신약		
⑭ 검토결과	시정적합		
<참고사항>			

1)「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품임.

붙임 1. 시정사항

2. 안전성·유효성 검토 요약 보고서

(붙임 1) 시정사항

□ 효능·효과

고형암의 골전이 환자에서 골격계 증상(skeletal-related events) 발생 위험 감소. 단 다발성 골수종 환자는 제외한다.

골격계 증상은 병리학적 골절, 뼈에 대한 방사선 조사, 척수압박, 뼈 수술을 말한다.

□ 용법·용량

이 약 120 mg을 매 4주 간격으로 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다.

필요시, 저칼슘혈증 치료 및 방지를 위해 칼슘과 비타민 D를 함께 복용한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약을 투여 받은 환자에서 턱뼈 괴사가 발생할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 및 다른 성분에 대해 과민반응이 있는 환자

2) 중증의, 치료받지 않은 저칼슘혈증 환자

3. 유해사례

이 약을 투여 받은 환자에서 나타난 가장 흔한 유해반응(환자들 중 25% 이상에서 발생)은 피로/무력증, 저인산혈증 및 구역이었다(표 1 참조).

이 약을 투여 받은 환자에서 나타난 가장 흔한 중대한 유해반응은 호흡곤란이었다.

이 약의 투여를 중단하게 한 가장 흔한 유해반응은 뼈괴사와 저칼슘혈증이었다.

1) 임상시험

이 약의 안전성은 전립선암, 유방암 또는 다른 고형암의 골전이 또는 다발성 골수종으로 인한 용해성 골 병변이 있고 이 약을 1회 이상 투여 받은 시험대상자 2841명을 대상으로 한 3건의 무작위, 이중눈가림 임상시험에서 평가되었다. 임상시험에서 시험대상자들은 이 약 120 mg을 매 4주 간격으로 피하 주사를 받거나 졸레드론산 4 mg(저하된 신기능에 대하여 조절된 용량)을 매 4주 간격으로 정맥 내 점적 투여 받도록 무작위 배정되었다. 시험대상자 등록 기준은 혈청 칼슘(보정 수치) 8~11.5 mg/dL (2~2.9 mmol/L) 및 크레아티닌 청소율 30 mL/min 이상이었다. 비스포스포네이트를 정맥 투여 받은 적이 있는 환자, 턱뼈 괴사 또는 턱의 골수염의 병력이 있는 환자, 치과 수술이 필요한 진행형 치아 또는 턱의 병태가 있는 환자, 치유되지 않는 치과/구강 수술을 받은 자, 또는 어떤 것이든지 침습적 치과 시술이 계획되어 있는 환자는 제외되었다. 임상시험 동안 매 4주 간격으로 칼슘과 인을 포함한 혈청 화학검사를 하였다. 칼슘과 비타민 D 보충이 권장되었다.

이 약 노출 기간의 중앙값은 12개월(범위 0.1 - 41)이었고, 임상시험 참여 기간의 중앙값은 13개월(범위 0.1 - 41)이었다. 이 약을 투여 받은 환자의 46%는 여성이었다. 85%는 백인, 5%는 스페인계/라틴계, 6%는 아시아인, 3%는 흑인이었다. 연령의 중앙값은 63세(범위 18 - 93)였다. 이 약을 투여 받은

환자의 75%는 화학요법을 병용하였다.

표 1. 선별된[a] 모든 중증도의 유해반응 발생률(per-patient incidence)

발현 부위	이 약(n=2841) (%)	졸레드론산(n=2836) (%)
위장관계		
구역	31	32
설사	20	19
전신		
피로/무력증	45	46
검사		
저칼슘혈증[b]	18	9
저인산혈증[b]	32	20
신경계		
두통	13	14
호흡기계		
호흡곤란	21	18
기침	15	15

a 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 중 10% 이상에서 보고되고 다음의 기준 중 한 가지를 만족하는 유해반응

• 이 약을 투여 받은 환자에서 1% 이상 더 많은 발생률, 또는

• 군간 차이가 1% 미만이지만 졸레드론산을 투여한 환자에서 위약투여 환자들보다 5% 이상 높은 발생률(이 약의 임상시험이 아닌 졸레드론산과 위약을 비교한 임상시험)

b 실험실-유래 및 중앙 실험실적 정상 하한치 이하[칼슘 : 8.3 - 8.5 mg/dL(2.075 - 2.125 mmol/L), 인 : 2.2 - 2.8 mg/dL(0.71 - 0.9 mmol/L)]

중증 무기질/전해질 불균형

• 중증 저칼슘혈증(보정 혈청 칼슘 7 mg/dL 미만 또는 1.75 mmol/L 미만)이 이 약을 투여 받은 환자의 3.1%, 졸레드론산을 투여 받은 환자의 1.3%에서 나타났다. 중증 저칼슘혈증을 경험한 환자 중 33%는 2회 이상, 16%는 3회 이상의 중증 저칼슘혈증을 경험하였다.

• 중증 저인산혈증(혈청 인 2 mg/dL 미만 또는 0.6 mmol/L 미만)은 이 약을 투여 받은 환자의 15.4%, 졸레드론산을 투여 받은 환자의 7.4%에서 나타났다.

턱뼈 괴사

임상시험의 1차 치료 단계에서, 턱뼈 괴사는 이 약 투여군 중 1.8%, 졸레드론산 투여군 중 1.3%에서 확인되었다. 각 임상시험의 약 4개월간 연장 치료 단계에 발생한 반응을 포함하면, 이 약을 투여 받은 환자에서 확인된 턱뼈 괴사는 2.2%였다. 턱뼈 괴사 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 14개월이었다(범위 4 - 25).

2) 시판 후 유해사례

이 약 시판 후 다음과 같은 유해사례가 보고되었다.

• 저칼슘혈증 : 치명적 사례를 포함한, 중증 증상성 저칼슘혈증

3) 면역원성
이 약은 다른 치료용 단백질처럼 면역원성이 나타날 가능성이 있다. 이 약 30 – 180 mg을 매 4주 또는 12주마다 3년까지 투여 받은 골전이 환자의 1% 미만(2758명 중 7명)에서 이 약에 대한 항체가 생성되었다. 이들 중 중화항체에 대하여 양성을 보인 시험대상자는 없었다. 항체 생성이 변화된 약동학 프로파일, 독성 프로파일 또는 임상반응과 연관이 있다는 증거는 없었다.

4. 일반적 주의
1) 이 약은 프롤리아주와 동일한 주성분(데노수맙)을 함유한다. 이 약을 투여 중인 환자는 프롤리아주를 투여해서는 안된다.

2) 저칼슘혈증
이 약은 중증 저칼슘혈증을 일으킬 수 있으며, 치명적 사례가 보고되었다. 저칼슘혈증이 있는 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전에 저칼슘혈증을 치료한다. 칼슘 수치를 모니터링하고 필요시 칼슘, 마그네슘, 비타민 D를 투여한다. 칼슘 수치를 저하시키는 약과 이 약을 병용투여시, 칼슘 수치를 더 자주 모니터링한다. 환자에게 저칼슘혈증 증상이 나타나면 의사에게 문의하도록 한다.

데노수맙을 저용량으로 투여한 임상시험에 따르면, 신기능이 정상인 환자와 비교하여 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 환자 또는 투석을 받고 있는 환자에서 중증 저칼슘혈증 위험이 높다. 데노수맙 60 mg을 투여받은, 신장애 정도가 다른 55명의 비암환자를 대상으로 한 임상시험에서 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 받고 있는 환자 17명 중 8명이, 신기능이 정상인 환자 12명 중 0명이 8.0 mg/dL 미만의 보정 혈청 칼슘치를 경험하였다. 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만이거나 투석을 받고 있는 환자에서 이 약의 권장 요법인 매 4주마다 120 mg 투여에 대하여 저칼슘혈증 위험은 평가되지 않았다.

3) 턱뼈 괴사
이 약을 투여 받은 환자에서 턱뼈 괴사가 발생할 수 있으며, 턱 통증, 골수염, 골염, 뼈 침식, 치아 또는 치주 감염, 치통, 잇몸 궤양 또는 잇몸 침식과 같은 징후를 보인다. 지속되는 통증이나 치과 수술 후 구강 또는 턱의 느린 치유 또한 턱뼈 괴사의 징후일 수 있다. 골전이 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 중 2.2%가 13회 용량의 노출 중앙값 이후에 턱뼈 괴사를 보였으며 이 중 79%는 발치, 구강 위생 불량, 치과 보철 장치 사용 등의 병력을 갖고 있었다. 골전이 위험이 높은 전립선암 환자를 대상으로 한 임상시험에서 환자 중 5.4%가 20회 용량의 노출 중앙값 이후에 턱뼈 괴사를 보였다.

이 약의 투여를 시작하기 전과 이 약으로 치료하는 동안 정기적으로 구강 검사 및 적절한 예방적 치과 검진을 한다. 환자에게 구강위생 관련 조언을 하고 이 약으로 치료하는 동안 구강위생을 양호하게 관리하도록 하여야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 침습성 치과 시술을 피한다.

이 약으로 치료하는 중에 턱뼈 괴사가 나타나거나 의심되는 환자의 경우, 치과 의사나 구강외과의사의 치료를 받아야 한다. 이들 환자의 경우, 턱뼈 괴사를 치료하기 위한 광범위한 치과적 수술은 상태를 악화시킬 수 있다.

4) 다발성 골수종 환자에서 골격계 증상 발생 위험 감소를 위한 사용은 제한되어 있다.

4. 상호작용

1) 이 약에 대한 약물 상호작용은 평가되지 않았다.

2) 유방암의 골전이 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약은 표준 항암 치료제와 병용 투여되었다. 이 약 투여 전에 비스포스포네이트를 정맥으로 투여 받았거나 그렇지 않은 환자에서 1개월 및 3개월째의 데노수맙 혈청 농도와 3개월째의 골 교체 표지자 uNTx/Cr(크레아티닌에 대하여 보정된 urinary N-terminal telopeptide)의 감소는 유사하였다.

3) 다양한 항암 치료가 데노수맙의 전신 노출 및 약력학적 효과에 영향을 미친다는 증거는 없다. 1개월 및 3개월째 혈청 데노수맙 농도는 병행된 화학요법 및/또는 호르몬 요법에 의해 변하지 않았다. 기저치로부터 3개월까지 uNTx/Cr 감소의 중앙값은 화학요법 및/또는 호르몬 요법을 병행한 환자간에 유사하였다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

동물 시험 결과에 근거하여 이 약은 임부에게 투여시 태아 손상을 일으킬 수 있다. 사이노몰거스 원숭이에서 자궁 내 데노수맙의 노출은 림프절 결여, 비정상적 뼈 성장 및 신생아 성장 저하의 증거와 함께 유산, 사산 또는 출생 후 사망을 증가시켰다. 이 약과 관련하여 임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없다. 이 약 투여 중에는 임신하지 않도록 해야 한다. 만약 임신 중에 이 약을 투여하거나 이 약 투여 중에 임신을 한다면, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다.

이 약의 영향은 임신 중기 및 후기 동안 더 커질 수 있다. 임신이 진행되면서 단클론항체는 선형적으로 태반을 통과하여 임신 후기 동안에 가장 많은 양이 전달된다. 만약 환자가 이 약 투여 중에 임신을 한다면, 이 약 투여의 지속 및 중단에 대한 위험과 이익을 고려해야 한다.

출생 전 발달에 대한 데노수맙의 영향은 사이노몰거스 원숭이와 유전자 제거로 RANK 리간드(RANKL)를 없앤 유전자 결손 마우스에서 연구되었다. 임신 전체 기간 동안 데노수맙을 약리학적 활성 용량으로 피하 투여받은 사이노몰거스 원숭이에서 유산, 사산, 출생 후 사망이 증가하였다. 새끼에서 겨드랑이, 서혜부, 아래 턱, 장간막 림프절 결여, 비정상적 뼈 성장, 골강도 감소, 조혈 감소, 치아 형성이상, 치열 부정, 신생자 성장 감소가 발견되었다. 출생부터 1개월까지의 영아는 측정 가능한 데노수맙 혈중 농도를 보였다(모체 농도의 22-621%).

출생부터 6개월까지 회복 기간 후, 골질(quality)과 골강도는 정상으로 돌아왔다. 치아 형성이상은 분명하였으나 치아 맹출(이돋이)에 대한 이상 영향은 없었다. 아래 턱과 장간막 림프절은 작지만 존재하였으나 겨드랑이와 서혜부 림프절 결여는 남아있었다. 회복된 동물 한 마리의 여러 조직에서 아주 적은 정도에서 중등도의 무기질 침착이 관찰되었다. 출산 전 모체 손상의 증거는 없었다. 출산하는 동안 드물게 모체에 이상 영향이 발생하였다. 모체 유선 발달은 정상이었다. 50 mg/kg 용량만 평가되어 이 시험에 대하여 태자 최대무독성량(NOAEL)은 확립되지 않았다.

RANKL 결손 마우스에서 RANKL(데노수맙의 표적)이 없으면 태아 림프절 무발생을 일으켰고, 출생 후의 치아 상태 및 뼈 성장에 장애를 야기하였다. 임신한 RANKL 결손 마우스는 모체 유선의 변형성숙을 보였고 이는 수유장애를 야기하였다.

2) 수유부
이 약이 사람의 모유 중으로 분비되는지는 알려지지 않았다. 데노수맙 최종 투여 후 1개월까지 사이노몰거스 원숭이의 모유에서 데노수맙이 측정 가능한 농도로 존재하였다(모유 : 혈청 비 0.5% 이하). 많은 약물들이 사람의 모유 중으로 분비되며, 수유 중 아기에게 이 약으로 인해 중대한 유해사례가 나타날 가능성이 있으므로, 이 약이 수유부에게 미치는 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 이 약 투여를 중단할지 결정하여야 한다.
동물 실험에서 RANK/RANKL 신호전달경로가 없는 임신한 마우스가 모체 유선의 변형 성숙을 보였으며 이로 인해 수유 장애를 보였음을 고려할 때, 임신 중에 이 약에 모체가 노출되면, 유선 발달 및 수유에 장애를 끼칠 수 있다. 그러나 수태 중에 데노수맙을 투여 받은 사이노몰거스 원숭이에서 모체의 유선 발달은 정상이었고 수유 장애도 없었다. 자궁에서 데노수맙에 노출되었던 6개월령의 새끼 암컷의 유선의 조직병리는 정상이었다. 그러나 유선 발달 및 수유가 완전히 평가된 것은 아니다.

6. 소아에 대한 투여
소아에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
이 약은 성장판이 열려 있는 소아의 뼈 성장을 손상시킬 수 있으며, 치아 맹출을 저해할 수 있다. 신생 자기의 랫드에 Fc에 결합된 osteoprotegerin(OPG-Fc)을 10 mg/kg 이하의 용량으로 투여하여 RANKL을 저해하는 것은 뼈 성장 및 치아 맹출 저해와 관련이 있었다. 체중(mg/kg)에 기초하여, 청소년기의 영장류에 데노수맙을 인체 권장용량인 120 mg의 5배 및 25배(10, 50 mg/kg) 용량으로 매 4주 간격으로 투여하였을 때, 비정상 성장판이 나타났고, 이는 이약의 약리학적 활성과 일치하는 것으로 간주된다. 자궁에서 데노수맙에 노출되었던 사이노몰거스 원숭이는 뼈 이상, 조혈 감소, 치아 비정렬, 신생기 성장 저하, 그리고 겨드랑이, 서혜부, 아래턱뼈 및 장간막 림프절 결여를 보였다. 출생 후 노출이 중단되었을 때 골이상은 회복되었지만, 겨드랑이와 서혜부의 림프절은 출생 후 6개월에도 결여 되어 있었다.

7. 고령자에 대한 투여
이 약의 임상시험에 참여한 시험대상자 중 1260명의 ~~피험자~~(44%)이 65세 이상이었다. 이들 고령 환자와 젊은 환자 사이에서 이 약의 안전성 및 유효성은 전반적으로 차이를 보이지 않았다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
다양한 신기능 상태의 비암환자 55명을 대상으로 데노수맙 60mg을 단회 투여한 임상시험에서, 크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만 또는 투석을 받고 있는 환자에서 신기능이 정상인 환자에서보다 중증의 저칼슘혈증의 위험이 더 높았다. 크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만 또는 투석을 받고 있는 환자에서 이 약의 투여 경험은 제한적이다.

9. 과량투여시의 처치
이 약을 과량 투여한 경험은 없다.

10. 적용상의 주의

1) 투여하기 전에, 이 약에 이물이나 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 투명하고 무색 또는 미황색의 액상으로, 반투명에서 흰색의 단백질성 입자를 미량 함유할 수 있다. 이 약이 변색되거나 흐릴 경우, 또는 이 약에 많은 수의 입자나 이물이 관찰될 경우에는 사용하지 않는다.
2) 투여하기 전에, 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장 상태에 두고 실온에 도달하도록 한다. 이 과정은 15~30분 정도 걸린다. 이 약을 다른 방법으로 따뜻하게 하면 안 된다.
3) 27 게이지 주사침을 사용하여 바이알의 약액을 모두 취하여 피하 주사한다. 바이알에 주사침을 재삽입하지 않는다. 한번 사용되었거나 주사침이 삽입된 바이알은 폐기한다.
4) 이 약 1 바이알은 1회 투여분이다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 원래 포장상태에서 냉장(2~8℃) 보관한다. 이 약은 동결하여서는 안된다.
2) 냉장고에서 꺼낸 이후에는, 이 약을 25℃ 이상 또는 직사광선에 노출시켜서는 안 되며, 14일 이내에 사용하여야 한다. 14일 이내에 사용하지 않은 것은 폐기한다.
3) 직사광선 및 열을 피해 보관한다.
4) 이 약을 과도하게 흔들지 말아야 한다. 끝.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [**별표 1] I. 신약 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품**

자료번호 / 구분	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																	
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○
면제사유	4. 가. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험으로 갈음 4. 다. 유전독성시험, 라. 발암성시험은 유전자재조합의약품임을 고려하여 관련 가이드라인에 따라 미실시 인정 5. 라. 기타 약리작용에 관한 자료는 해당사항 없음																																			

○ 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(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 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

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약)>

[심사자 종합 검토의견]

- 이 약은 뼈 재흡수에 중요한 파골 세포의 형성, 기능, 생존에 필수적인 단백질인 RANK의 ligand인 RANKL와 결합함으로써 RANK/RANKL의 상호작용을 방해하여 파골세포 형성, 기능, 생존을 억제함으로써 뼈의 재흡수를 줄이고, 골량, 골 피질 및 해면골의 강도를 증가시킴.
- 골전이된 유방암 환자, 골전이된 전립선암 환자, 골전이된 고형암 환자(유방암, 전립선암 이외)에서 시험약 투여시 첫 골 관련 사건 발생까지의 시간을 유의하게 감소시켰으며 골 관련 사건의 발생을 감소시켰음. 전체 생존기간, 질병의 진행까지의 시간 등은 시험군 대조군 간에 유사하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 골전이는 세계적으로 150 만명 이상의 암환자에게서 발생하고 전립선암, 유방암, 폐암과 가장 많이 연관되어 있어 전이성 질환 환자의 75%라는 발생률을 나타냄.
- 골전이는 정상적인 생활을 저해하는 임상적 후유증을 일으키며, 이러한 합병증에는 종종 방사선요법과 마약성 진통제를 사용한 적극적 치료를 요하는 쇠약성 통증, 보행장애를 일으키기도 하는 병리적 골절, 병리적 골절을 예방 또는 치료하거나 통증을 관리하기 위한 수술, 무감각이나 쇠약을 일으킬 수 있는 척수압박, 요실금 또는 변실금, 마비 등이 있음.
- 골전이와 관련된 골격이환을 관리하는 핵심 목적은 과도한 골용해를 억제하고 골파괴의 악성 주기, 종양성장, 추후의 골파괴를 차단하여 골전이로부터 발생하는 합병증을 예방하거나 지연시키는 것이며, 현재의 약물적 방법은 주로 IV bisphosphonate 를 사용하는데, 이는 항암치료를 받는 진행 암 및 골전이 환자에서 SREs 의 발생률을 감소시키고 성숙 파골세포의 활성을 저해함으로써 골흡수를 감소시켜 작용을 나타내는 것으로 알려짐

1.2. 약리작용기전

- 데노수맙은 NFκB(nuclear factor kappa B)(RANK)리간드와 결합하여 RANK/RANKL 상호작용에 의한 활성을 억제하는 완전한 인간 단클론항체(IgG2 class)이며 파골세포의 분화, 활성, 생존을 차단함으로써 골 흡수를 억제함.

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

3 안정성에 관한 자료

- 원료의약품은 -30±10℃에서 사용기간 36개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 36개월 장기보존시험 자료를 근거로 인정
- 완제의약품은 2~8℃에서 사용기간 36개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 36개월 장기보존시험 자료를 근거로 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

- 원숭이에 주1회 간격으로 4주 투여, 월 1회 간격으로 12개월 투여시 각각 최고 용량에서도 독성이 확인되지 않았으며 약리작용에 의한 골밀도, 골 미네랄 증가 관찰 (NOAEL = 10, 50 mg/kg)
- 원숭이를 대상으로 수태능, 배·태자 발생시험 결과 각각 최고용량에서도 독성이 확인되지 않음

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	원숭이 (Cynomolgus monkey)	피하 또는 정맥	4주	0(SC), 0.1 (SC), 1.0 (SC), 10.0 (SC), 10.0 (IV) mg/kg 주 1회 투여	O	• NOAEL : 10 mg/kg • 주요독성반응 : ALP 및 Ca 감소, 골 형성 및 흡수 표지자(NTx 및 osteocalcin) 감소
반복투여 독성시험	원숭이 (Cynomolgus monkey)	피하	6, 12개월	0, 1, 10, 50 mg/kg 월 1회 투여	O	• NOAEL : 50 mg/kg • 주요독성반응 : 골 밀도 증가, 골 형성 및 흡수(NTx 및 osteocalcin) 표지자 감소
생식발생 독성시험-수태능	원숭이 (Cynomolgus monkey)	피하	교미 전 2 월경주기 이상 + 교미 후 4주	0, 2.5, 5, 12.5 mg/kg 주 1회 투여	O	• 독성이 확인되지 않음
생식발생 독성시험-배태자 발생독성	원숭이 (Cynomolgus monkey)	피하	임신 20~50일	0, 2.5, 5, 12.5 주 1회 투여	O	• 독성이 확인되지 않음
조직교차 반응	정상 사람 조직	-	-	-	O	• 사람 조직에서 데노수맙의 교차반응성 확인 결과 림프절(paracortical 및 medullary cord lymphocytes)에만 염색 관찰
조직교차 반응	정상 원숭이(C. monkey) 및 사람 조직	-	-	-	O	• 정상 원숭이 및 사람 조직간 데노수맙의 교차반응성 확인 결과 림프절(peripheral paracortical lymphocytes)에만 염색 관찰
조직교차 반응	정상 원숭이(C. monkey), 랫드 및 토끼 조직	-	-	-	O	• 원숭이, 랫드, 토끼 조직간 데노수맙의 결합 패턴에 유의한 차이 없음

4.2. 검토의견

- 데노수맙은 6개월 원숭이 반복투여 독성시험 및 생식발생독성 시험에서 독성이 확인되지 않음. 제출된 독성시험 구성 및 내용은 전반적으로 타당함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 데노수맙은 사람 및 영장류의 RANKL에 결합하여 그 활성을 중화시키나 설치류 RANKL에는 결합하지 않음
- 성숙 및 난소를 절제한 원숭이에 데노수맙을 투여하였을 때, 가골 및 뼈의 질량, 밀도 및 강도가 신속하고 유의하게 증가하였으며, 이는 예상되는 약력학적 효과와 일치
- huRANKL Knock-in 마우스의 닫힌 대퇴 골절을 대상으로 한 데노수맙의 투여는 가골의 파골세포 수 감소를 수반한 가골 면적 및 사이토카인의 증가를 유도하였으며, 골절 부위의 물리적 완전성을 감소시키지 않고 가골의 재형성(remodeling)을 지연
- 신생아 랫트에서 RANKL를 억제하면, 뼈 질량과 강도가 증가하고 치아 돌출이 억제되며 뼈의 종단 성장이 억제됨. 이는 RANKL 억제를 중단 후, 부분적으로 가역적임

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 원숭이를 대상으로 심혈관계 및 호흡기계에 미치는 영향을 평가한 결과 30mg/kg까지 시험물질 관련 영향 없음

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

- 랫드에 정맥 또는 피하로 단회투여 시 반감기는 각각 270 및 106 시간이었음
- 원숭이에 정맥 또는 피하로 단회투여시 비선형적인 약동학적 양상을 나타내었으며 반감기는 용량에 따라 정맥투여 시 8.37~36.9시간, 피하투여시 28.9~41.9 시간을 나타내었음
- 마우스에 정맥 또는 피하 단회투여시 반감기는 각각 17.5~19.2, 18.5 시간이었음
- 방사성동위원소(I^{125}) 결합 데노수맙은 조직 전반에 걸쳐 분포
- huRANKL 유전자도입 마우스(34.2 시간)와 FcRn 유전자제거 마우스(18.1~20.2 시간)의 반감기는 야생형(248~506시간)에 비해 짧음

5.4. 검토의견

- 데노수맙은 사람 RANKL에 높은 특이성으로 결합하여 파골세포 생성 억제를 통해 골 강도 증가 및 골 성장 지연 유발

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 정상인, 골다공증, 호르몬차단요법과 관련된 골소실 환자, 류마티스 관절염, 진행성 암환자 대상 임상시험 자료 제출.

- 임상시험성적자료
  : 총 18건(초기 유효성 및 내약성에 대한 임상 8건, 신청 효능효과 관련 임상 7건, 허가신청 적응증 외 암환자군 임상 3건)
- 대표적인 치료적 확증 임상시험 결과 제출 목록은 아래와 같음.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자 수 (N)	용법용량	결과
1	3	20050103	무작위배정, 이중눈가림, 활성대조	골전이된 호르몬 불응성 전립선암 남성환자	1901 시험군 950명 대조군 951명	데노수맙 120mg SC, Q4W	- 유효성 결과 • 데노수맙은 유의하게 SRE 발생의 위험을 18% 감소시켰음(비열등성 우월성 모두 만족). SRE발생까지의 시간의 중앙값은 시험군 20.7개월, 대조군(졸레드로닉산) 17.1 개월 이었음 • 전체생존기간은 두 군간 유사하였음 • 질병 진행까지의 시간은 두 군간 유사하였음 • 시험군에서 Bone turnover marker인 uNTX/Cr, BSAP가 유의하게 감소 - 안전성 결과 • 흔한 이상반응은 빈혈, 등통증, 식욕감소, 오심, 피로, 변비, 등통증, 무력 등이었음 • 데노수맙군이 시험군보다 높았던 이상반응은 hypocalemia(12.8%, 5.8%), infection(42.6%, 39.7%), ONJ(2.3%, 1.3%) 등이었음
2	3	20050136	무작위배정, 이중맹검, 활성대조 이중위약 평행군	골전이된 유방암 환자	2046 시험군 1026명 대조군 1020명	데노수맙 120mg SC, Q4W	- 유효성 결과 • 데노수맙은 대조군보다 첫SRE 발생 위험을 18% 낮췄으며 이는 통계적으로 유의함(비열등성 p<0.0001, 우월성 p=0.01) • 데노수맙은 시험군보다 모든 SRE 발생 위험을 23% 낮췄음 - 안전성 결과 • 흔한 이상반응은 오심, 피로, 관절통, 등통증, 설사, 호흡곤란, 통증, 두통, 빈혈, 뼈통증, 변비, 열 이었음 • 저칼슘혈증(시험군 5.6%, 대조군 3.5%), 감염(시험군 46.4%, 대조군 48.8%), 턱뼈괴사(ONJ)(시험군 2.0%, 대조군 1.4%)
3	3	20050244	무작위배정, 이중눈가림,	유방암, 전립선암 제외한	1776명 시험군 886명	데노수맙 120mg	- 유효성 결과 • 시험군(19.0개월)에서 대조군(15.9개월)보다 SRE 발생까지의 시간이 16% 감소(비

			활성대조군	골전이 암환자 또는 다발성 골수종 환자	대조군 890명	SC, Q4W	열등성 p=0.0007, 우월성 p=0.0619) ・시험군 31.4%, 대조군 36.3%에서 맹검 기간중에 첫 SRE 발생함 - 안전성 결과 ・흔한 이상반응은 오심, 빈혈, 호흡곤란, 피로, 변비, 구토, 등통증, 무력증, 거식증, 열이었음 ・저칼슘혈증(시험군 10.8%, 대조군 5.8%), 감염(시험군 40.8%, 대조군 39.7%), 턱뼈 괴사(ONJ)(시험군 1.1%, 대조군 1.3%)

6.1.2. 검토의견

• 다발성 골수종 하위군 분석에서 데노수맙 치료군에서 대조군에 비해 높은 사망 양상을 보임에 따라 다발성 골수종은 효능효과에서 제외함.

6.2. 가교자료

6.2.1. 가교시험(가교자료)

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	용법용량	결과
1	3상	DPH114163	무작위배정, 이중 눈가림, 다기관,	폐경 후 골다공증	위약 데노수맙 60 mg SC, Q6M	- 1차 유효성 평가변수였던 베이스라인 대비 6개월 째 요추 BMD의 증가를 만족하였고, 이 변화 크기는 모임상시험인 20030216의 크기와 유사하였음. 추가 연장 6개월(제12개월)의 유효성 평가결과에서도 모임상인 시험 결과의 베이스라인 대비 요추 BMD에 있어 변화 정도가 유사하였음.

6.2.2. 검토의견

• 가교자료로서 데노수맙에 대한 서양인과 한국인의 차이가 없음을 분석한 프롤리아프리필드시린지주의 자료로 갈음함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 2013.05. 현재 전세계 허가 현황 제출

• 미국 품목허가 2010.06.01.

• EMA 품목허가 2010.07.13.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 조메타주사 및 본드로나트주와 허가사항 비교표 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 9월 29일

담당자	연구관	과 장
박혜원	정지원	최영주

회 사	㈜글락소스미스클라인	제품명	엑스지바주(데노수맙)
성분명	데노수맙	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	390
신 청	■ 1) 신약 □ 2) 자료제출의약품(신규 품목) □ 3) 당해품목 허가변경		

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호														
	1	2													
		가								나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고	-															

주성분에 대한 정보	주성분(원료약품 및 그 분량)
	데노수맙 120밀리그램
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 □ 기타
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(주사제의 실용량시험)
종합 검토의견	적합