안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015년 8월 7일

담당자	연구관	과 장
김영은	정지원	최영주

① 회 사 명	(주)글락소스미스클라인	② 문서번호	접수번호: 20140224572 접수일자: 2014.12.23
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	1. 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. 2. 성인 및 골 성숙이 완료된 청소년에서 절제가 불가능하거나 수술적 절제가 중증의 이환을 일으킬 가능성이 있는 골거대세포종 치료		
⑧ 신청용법·용량	**1. 고형암의 골전이** 이 약 1 바이알(데노수맙 : 120 mg)을 매 4주 간격으로 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다. 필요시, 저칼슘혈증 치료 및 예방을 위해 칼슘과 비타민 D를 함께 복용한다. **2. 골거대세포종** 이 약 1 바이알(데노수맙 : 120mg)을 매 4주 간격으로 투여하되, 치료 첫 번째 달의 제8일째와 제15째에 120mg을 추가로 투여한다. 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다. 필요시, 저칼슘혈증 치료 및 예방을 위해 칼슘과 비타민 D를 함께 복용한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동일		

⑩ 기원 및 개발경위	효능·효과 추가, 용법용량 및 사용상의 주의사항 변경
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	국내품목허가 : 2014.09.29 • 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] Ⅱ. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 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] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나										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)	가	나	다	라	마	바								
자료범위 1. 새로운 효능·효과	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	5. 가. 효력시험자료 및 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료는 이전 허가 시 제출된 자료로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

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.
- 본 허가변경 신청건은 골거대세포종에 대한 적응증을 추가하기 위함이며 해당 적응증에 대한 2건의 임상시험자료(20040215, 20062004)를 제출하였음. 임상적 유효성을 나타냈으며 안전성에 있어서 새로운 보고사항은 없었음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 추가 임상시험을 근거로 골거대세포종에 대한 효능효과 추가 및 이에 따른 용법용량, 사용상의 주의사항 변경
- 해당 적응증은 미국 FDA로부터 2013년 6월 13일 허가, 유럽 EMA로부터 2014년 9월 1일자로 허가 받음.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 전이성 직결장암 환자를 대상으로 한 3건의 임상시험성적이 제출되었음(2상 1건, 3상 2건)
  - 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수 (N)	용법용량	결과
1	2	20040215	공개, 단일군	재발 또는 절제 불가능한 골거대세포종 환자	37	120mg을 Q4W 간격으로 피하투여 - 부하용량으로 첫 주기 8일과 15일에 120mg 투여 - 질병 진행시까지 투여	- 37명 중 유효성 평가대상자는 35명이었으며 이중 30명(86% [95% CI: 69.7, 95.2])에서 시험계획서에 정의된 치료반응을 나타내었음
2	2	20062004	공개, 단일군	- 코호트1 : 수술적 구제가 불가능한 골거대세포종 환자	총 500명	120mg을 Q4W 간격으로 피하투여 - 부하용량으로 첫 주기 8일과 15일에 120mg 투여 * 코호트 3의 경우 부하용량 없음	2011.3.25일자 중간분석 시 282명이 등록되었으며 코호트1 170명, 코호트2 101명, 코호트3 11명이 등록됨 코호트1 - 유효성 평가변수는 질병 진행까지의 시간이었으며, 170명 중 1회

				- 코호트2 : 수술 가능하나 수술이 중증의 이환(예: 관절 절제, 사지절단 또는 편측골반절제)과 관련된 환자 - 코호트3 : 연구 20040215에 참가한 대상자 중 일부		- 질병 진행시까지 투여	이상 시험약을 투여 받은 169명에서 6명(3.6%)만이 시험자 판단 질병진행을 나타냄. - 169명 중 18명이 조직병리검사를 하였으며 이 중 5명(27.8%)이 치료반응을 나타냄 코호트2 : - 유효성 평가변수는 6개월에 수술을 받지 않은 환자 비율이었으며, 시험약을 1회 이상 투여 받고 6개월 이상 임상시험에 참여한 환자는 71명이었으며 이중 64명(90%)은 수술을 받지 않음. - 중간분석 당시 코호트 2의 100명 중 74명이 수술을 받지 않았으며 수술을 받은 26명 중 16명은 기저치에 예정한 것보다 덜 이환적인 외과적 시술을 받음. - 100명 중 22명이 조직병리검사를 하였으며 이 중 19명(86.4%)이 치료반응을 나타냄

6.2.1. 검토의견

- 해당 적응증에 대한 임상자료에서 임상적 유효성을 나타냈으며 안전성에 있어서 새로운 보고사항은 없었음.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국 품목허가 2010.06.01.
- EMA 품목허가 2010.07.13.

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음