의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025-02-27</td><td>접수번호</td><td>20250037602</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">신풍제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">데노본프리필드시린지주(데노수맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">데노수맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 데노수맙 60 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.09.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA(26.01.08.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>박민지, 이재린, 박현정</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>바이오시밀러심사과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>최경민, 최유정, 최정윤, 윤경은, 오우용
신용관, 최찬웅, 안광수</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과
(바이오의약품품질인증TF)</td><td>GMP 담당자</td><td>김해인, 유상아, 천세경</td></tr>
</table>

* 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

1. 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료 2. 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료 3. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료 4. 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료 5. 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료

○ 용법·용량

이 약은 보건의료 전문가에 의해 투여되어야 한다. 이 약 1 시린지(데노수맙 60 mg)를 매 6개월마다 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다. 모든 환자는 칼슘 1000 mg과 비타민D 400 IU 이상을 매일 복용해야 한다. 정기 투여일에 이 약을 투여하지 못했을 경우, 가능한 빨리 투여한다. 그 후, 마지막 투여일자로부터 매 6개월마다 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다. **1. 경고** 1) 턱뼈 괴사 : 데노수맙을 투여한 환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다. 2) 진행성 만성 신장병이 있는 환자에서의 중증 저칼슘혈증 : • 투석 의존 환자를 포함하는 진행성 만성 신장병이 있는 환자(eGFR < 30 mL/min/1.73 m2)는 데노수맙의 투여 후 중증 저칼슘혈증 위험이 더 높다. 입원, 생명을 위협하는 사례 및 치명적인 사례를 야기하는 중증의 저칼슘혈증이 보고되었다. • 이러한 환자들에게 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder)의 존재는 저칼슘혈증의 위험을 현저하게 증가시킨다. • 진행성 만성 신장병이 있는 환자에게 데노수맙을 시작하기 전에 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD)의 존재 여부를 확인해야 한다. 이러한 환자들에게 데노수맙을 투여할 때는 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD) 진단 및 관리에 전문적 지식이 있는 보건의료전문가가 감독해야 한다. ('4. 일반적 주의' 참조) **2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

1) 저칼슘혈증 : 저칼슘혈증이 있는 환자는 데노수맙 투여를 시작하기 전에 저칼슘혈증을 치료해야 한다.
2) 임부 : 데노수맙은 임부에 투여 시 태아에 위험이 있을 수 있다. 임신 가능성이 있는 여성 환자에서, 데노수맙 치료를 시작하기에 앞서 임신 검사가 수행되어야 한다.
3) 과민반응 : 데노수맙의 주성분 및 다른 성분에 대한 전신성 과민반응의 병력이 있는 환자에게 금기이다. 아나필락시스, 얼굴 부종 및 두드러기 반응을 포함한다.

3. 이상사례

폐경 후 골다공증 환자에서 데노수맙 투여 후 보고된 가장 흔한(>5%이며 위약군보다 흔한) 약물이상반응은 등 통증, 팔다리 통증, 근골격통, 고콜레스테롤혈증 및 방광염이다. 췌장염도 임상시험에서 보고되었다.
남성 골다공증 환자에서 데노수맙 투여 후 보고된 가장 흔한(>5%이며 위약군보다 흔한) 약물이상반응은 등 통증, 관절통, 비인두염이다.
글루코코르티코이드 유발성 골다공증 환자에서 데노수맙 투여 후 보고된 가장 흔한(> 3%이며 활성대조군보다 흔한) 약물이상반응은 등 통증, 고혈압, 기관지염 및 두통이다.
안드로겐 차단요법을 받고 있는 전립선암 환자 또는 아로마타제 저해제 보조 요법을 받고 있는 유방암 환자의 골 소실에 대하여 데노수맙 투여 후 보고된 가장 흔한(≥10%) 약물이상반응은 관절통, 등 통증이다. 임상시험에서 팔다리 통증과 근골격통도 보고된 바 있다.
폐경 후 골다공증 환자에서 데노수맙의 투여를 중지하게 한 가장 흔한 약물이상반응은 등 통증과 변비였다.
1) 임상시험
① 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료
폐경 후 여성의 골다공증 치료에 대한 데노수맙의 안전성은 60~91세의 폐경 후 여성 7,808명을 대상으로 한 3년, 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 다국가 임상시험에서 평가되었다. 총 3,876명의 여성은 위약을, 3,886명은 데노수맙 60 mg을 매 6개월마다 1회 피하투여 받았다. 모든 여성은 매일 칼슘 1000 mg 과 비타민D 400 IU 이상을 보충하도록 하였다.
모든 원인에 의한 사망률은 위약군에서는 2.3% (n = 90), 시험군에서는 1.8% (n = 70)이었다. 치명적이지 않은 중대한 유해사례의 발생률은 위약군에서는 24.2%, 시험군에서는 25.0%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자의 비율은 위약군, 시험군 각각 2.1%, 2.4%였다. 폐경 후 골다공증 환자에서 데노수맙 투여 후 보고된 가장 흔한 약물이상반응은 등 통증, 팔다리 통증, 근골격통, 고콜레스테롤혈증 및 방광염이다.
폐경 후 골다공증 여성의 2% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 아래 표 1과 같다.
표 1. 폐경 후 골다공증 여성에 대한 임상시험 결과 2% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응

신체 기관계 분류	시험군 (N=3,886)	위약군 (N=3,876)

우선용어	n(%)	n(%)
혈액 및 림프계 장애 빈혈	129(3.3)	107(2.8)
심장 장애 협심증 심방세동	101(2.6) 79(2.0)	87(2.2) 77(2.0)
귀 및 내이 장애 현기증	195(5.0)	187(4.8)
위장관계 장애 상부 복통 위창자내공기참 위식도역류병	129(3.3) 84(2.2) 80(2.1)	111(2.9) 53(1.4) 66(1.7)
전신 질환 및 투여부위 상태 말초부종 무력증	189(4.9) 90(2.3)	155(4.0) 73(1.9)
감염 방광염 상기도 감염 폐렴 인두염 대상포진	228(5.9) 190(4.9) 152(3.9) 91(2.3) 79(2.0)	225(5.8) 167(4.3) 150(3.9) 78(2.0) 72(1.9)
대사 및 영양 장애 고콜레스테롤혈증	280(7.2)	236(6.1)
근골격 및 결합조직 장애 등 통증 팔다리 통증 근골격통 뼈 통증 근육통 척추골관절염	1347(34.7) 453(11.7) 297(7.6) 142(3.7) 114(2.9) 82(2.1)	1340(34.6) 430(11.1) 291(7.5) 117(3.0) 94(2.4) 64(1.7)
신경계 장애 좌골신경통	178(4.6)	149(3.8)
정신계 장애 불면증	126(3.2)	122(3.1)
피부 및 피하조직 장애 발진 가려움	96(2.5) 87(2.2)	79(2.0) 82(2.1)

저칼슘혈증

임상시험의 모든 방문 시점에서 혈청 칼슘치가 8.5 mg/dL 미만으로 감소하는 현상은 위약군에서는 0.4%, 시험군에서는 1.7%의 여성에서 나타났다. 혈청 칼슘치의 최저점은 신기능이 정상인 시험대상자의 경우, 데노수맙 투여 후 약 10일째에 나타났다.

임상시험에서, 신기능 장애 시험대상자들이 정상 신기능 시험대상자보다 혈청 칼슘치가 더 많이 감소하는 경향을 보였다. 다양한 신기능 상태의 시험대상자 55명을 대상으로 한 임상시험에서, 혈청 칼슘치가 7.5 mg/dL 미만 또는 증상성 저칼슘혈증이 5명의 시험대상자에서 관찰되었다. 이들 시험대상자 중 정상 신기능 군의 시험대상자는 없었으며, 크레아티닌 청소율 50~80 mL/min 군의 10%, 크레아티닌 청소율 < 30 mL/min 군의 29%, 혈액투석군의 29%가 포함되었다. 이들 시험대상자들은 칼슘 및 비타민 D를 보충 받지 않았다. 폐경 후 골다공증 여성 4,550명을 대상으로 한 임상시험에서, 기저점으로부터 데노수맙 투여 후 10일까지의 평균 혈청 칼슘치 변화는 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 시험대상자에서는 -5.5%, 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 이상인 시험대상자에서는 -3.1%였다.

심각한 감염

RANKL(Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)은 활성화된 T 및 B 림프구 및 림프절에서 발현된다. 그러므로, 데노수맙과 같은 RANKL 저해제는 감염 위험성을 증가시킬 수 있다.

폐경 후 골다공증 여성 7,808명을 대상으로 한 임상시험에서, 사망을 야기한 감염 발생률은 위약군 및 시험군 모두 0.2%였다. 그러나, 치명적이지 않은 심각한 감염 발생률은 위약군에서는 3.3%, 시험군에서는 4.0%였다. 복부(위약군 0.7% vs. 시험군 0.9%), 요로(위약군 0.5% vs. 시험군 0.7%), 귀(위약군 0.0% vs. 시험군 0.1%)에서의 심각한 감염으로 인한 입원이 보고되었다. 심장내막염은 위약군에서는 0명, 시험군에서는 3명에서 보고되었다.

단독(얕은 연조직염) 및 봉와직염(연조직염)을 포함하여 입원을 야기한 피부 감염은 데노수맙을 투여한 환자에서 더 빈번하게 보고되었다(위약군 0.1% 미만, 시험군 0.4%).

기회 감염 발생률은 위약군과 시험군이 유사하였다.

피부 반응

데노수맙을 투여한 환자에서 표피 및 진피 유해사례(예. 피부염, 습진 및 발진)가 유의하게 더 많이 발생하였으며, 이들 증상은 위약군에서는 8.2%, 시험군에서는 10.8%가 발생하였다($p < 0.0001$). 이들 증상의 대부분은 투여 부위에 특이적이지 않았다.

턱뼈 괴사

골다공증 임상시험에서 데노수맙을 투여한 환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다.

비정형 전자하부(subtrochanteric) 및 골간(diaphyseal) 골절

골다공증 임상시험에서 데노수맙을 투여한 환자에서 비정형 대퇴골 골절이 보고되었다. 비정형 대퇴골 골절 진단 시점까지 데노수맙에 노출된 기간은 2.5년이었다.

데노수맙의 치료 중단 후 다발성 척추 골절

골다공증 임상시험에서 데노수맙을 중단 후 환자에서 다발성 척추 골절이 보고되었다. 폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 한 3상 시험에서, 데노수맙을 중단하고 시험에 남아있는 여성의 6%에서 새로운 척추 골절이 발생하였으며, 데노수맙을 중단하고 시험에 남아있는 여성의 3%에서 새로운 다발성 척추 골절이 발생하였다. 다발성 척추 골절 발생까지의 평균 시간은 데노수맙의 마지막 투여 후 17개월(범위 7-43개월)이었다. 과거의 척추 골절력은 데노수맙 중단 후 나타날 수 있는 다발성 척추 골절의 예측 인자이었다.

췌장염

췌장염은 위약군에서는 4명 (0.1%), 시험군에서는 8명 (0.2%)의 시험대상자에서 보고되었다. 이들 중 위약군의 1명 및 시험군의 8명은 중대한 이상반응을 보였으며 시험군의 1명은 사망하였다. 몇 명의 환자들은 췌장염 병력이 있었다. 약물 투여부터 질환 발생까지의 시간은 다양하였다.

새로운 악성 종양

새로운 악성 종양의 전체 발생률은 위약군에서는 4.3%, 시험군에서는 4.8%였다. 유방 (위약군 0.7% vs. 시험군 0.9%), 생식계통 (위약군 0.2% vs. 시험군 0.5%), 위장관계 (위약군 0.6% vs. 시험군 0.9%)와 관련된 새로운 악성 종양이 보고되었다. 약물 노출과의 인과관계는 확립되지 않았다.

② 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료

남성 골다공증 치료에 대한 데노수맙의 안전성은 1년, 무작위, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험에서 평가되었다. 총 120명의 남성은 위약을, 120명은 데노수맙 60 mg을 매 6개월마다 1회 피하투여 받았다. 모든 남성은 매일 칼슘 1000 mg과 비타민D 800 IU 이상을 보충하도록 하였다.

모든 원인에 의한 사망률은 위약군에서는 0.8% (n=1), 시험군에서는 0.8% (n=1)이었다. 치명적이지 않은 중대한 유해사례 발생률은 위약군에서는 7.5%, 시험군에서는 8.3%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 위약군, 시험군 각각 0%, 2.5%였다.

남성 골다공증 환자의 5% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 등 통증 (위약군 6.7%, 시험군 8.3%), 관절통 (위약군 5.8%, 시험군 6.7%), 비인두염 (위약군 5.8%, 시험군 6.7%)이었다.

<u>심각한 감염</u>

심각한 감염은 위약군에서 1명 (0.8%)의 시험대상자에서 보고되었고 시험군에서는 없었다.

<u>피부 반응</u>

표피 및 진피 유해사례 (예. 피부염, 습진 및 발진)는 위약군에서 4명 (3.3%), 시험군에서 5명 (4.2%)의 시험대상자에서 보고되었다.

<u>턱뼈 괴사</u>

턱뼈 괴사는 보고된 바 없다.

<u>췌장염</u>

췌장염은 위약군에서 1명 (0.8%), 시험군에서 1명 (0.8%)의 시험대상자에서 보고되었다.

<u>새로운 악성 종양</u>

새로운 악성 종양은 위약군에서는 발생하지 않았고 시험군에서는 4명 (3.3%)의 환자에서 보고되었다 (3명은 전립선암, 1명은 기저세포암종).

③ 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료

글루코코르티코이드 유발성 골다공증 치료에 대한 데노수맙의 안전성은 7.5 mg/일 이상의 경구 프레드니손(또는 동등)으로 치료받은 20 ~ 94세(평균 연령 63세)의 795명의 환자(남성 30%, 여성 70%)을 대상으로 한 2년, 무작위, 다기관, 이중 눈가림, 평행군, 활성 대조 임상시험의 1년차 1차 분석에서 평가되었다. 총 384명의 환자는 5 mg의 경구 비스포스포네이트(활성 대조군)를 매일 복용하였고 394명의 환자는 데노수맙 60mg을 매 6개월마다 1회 피하 투여 받았다. 모든 환자는 매일 칼슘 1000 mg과 비타민D 800 IU 이상을 보충하도록 하였다.

모든 원인에 의한 사망률은 활성 대조군에서는 0.5% (n = 2), 시험군에서는 1.5% (n = 6)이었다. 중대한 유해사례 발생률은 활성 대조군에서는 17%, 시험군에서는 16%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 활성 대조군, 시험군 각각 3.6%, 3.8%였다.

글루코코르티코이드 유발성 골다공증 환자의 2% 이상에서 보고되었으며, 활성 대조군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 아래 표에 기술되어 있다.

표 2. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증 환자에 대한 임상시험 결과 2% 이상에서 보고되었으며, 활성 대조군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응

약물이상반응	시험군 (N = 394) n(%)	경구 일일 비스포스포네이트 약물(활성대조군) (N = 384) n(%)
등 통증	18 (4.6)	17 (4.4)
고혈압	15 (3.8)	13 (3.4)
기관지염	15 (3.8)	11 (2.9)
두통	14 (3.6)	7 (1.8)
소화 불량	12 (3.0)	10 (2.6)
요로 감염	12 (3.0)	8 (2.1)
상부 복통	12 (3.0)	7 (1.8)
상기도 감염	11 (2.8)	10 (2.6)
변비	11 (2.8)	6 (1.6)
구토	10 (2.5)	6 (1.6)
현기증	9 (2.3)	8 (2.1)
낙상	8 (2.0)	7 (1.8)
류마티스성다발성 근육통*	8 (2.0)	1 (0.3)

* 기저 류마티스성 다발성 근육통의 악화 사례

<u>턱뼈 괴사</u>

턱뼈 괴사는 보고된 바 없다.

<u>비정형 전자하부(subtrochanteric) 및 골간(diaphyseal) 골절</u>

데노수맙을 투여한 환자 1명에서 비정형 대퇴골 골절이 보고되었다. 비정형 대퇴골 골절 진단 시점까지 데노수맙에 노출된 기간은 8.0개월이었다.

<u>심각한 감염</u>

심각한 감염은 활성 대조군에서 15명 (3.9%), 시험군에서 17명 (4.3%) 보고되었다.

<u>피부 반응</u>

표피 및 진피 이상사례 (예. 피부염, 습진 및 발진)는 활성 대조군에서 16명 (4.2%), 시험군에서 15명 (3.8%)의 시험대상자에서 보고되었다.

④ 안드로겐 차단요법(Androgen Deprivation Therapy)을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자 또는 아로마타제 저해제(Aromatase Inhibitor) 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료

안드로겐 차단요법을 받고 있는 남성 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료에 대한 데노수맙의 안전성은 48~97세의 남성 1,468명을 대상으로 한 3년, 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 다국가 임상시험에서 평가되었다. 총 725명의 남성은 위약, 731명은 데노수맙 60 mg을 매 6개월마다 1회 피하 투여받았다. 모든 남성은 매일 칼슘 1000 mg 과 비타민D 400 IU 이상을 보충하도록 하였다.

중대한 유해사례의 발생률은 위약군에서 30.6%, 시험군에서 34.6%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 위약군, 시험군에서 각각 6.1%, 7.0%였다.

아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 비전이성 유방암 여성 환자의 골 소실 치료에 대한 데노수맙의 안전성은 35~84세의 폐경 후 여성 252명을 대상으로 한 2년, 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 다국가 임상시험에서 평가되었다. 총 120명의 여성은 위약, 129명은 데노수맙 60 mg을 매 6개월마다 1회 피하 투여받았다. 모든 여성은 매일 칼슘

1000 mg 과 비타민D 400 IU 이상을 보충하도록 하였다.
중대한 유해사례의 발생률은 위약군에서 9.2%, 시험군에서 14.7%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 위약군, 시험군에서 각각 4.2%, 0.8%였다.
안드로겐 차단요법을 받고 있는 전립선암 환자 또는 아로마타제 저해제 보조 요법을 받고 있는 유방암 환자에서 데노수맙 투여 후 10% 이상에서 보고되고, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 관절통 (위약군 13.0%, 시험군 14.3%)과 등 통증 (위약군 10.5%, 시험군 11.5%)이었다. 팔다리 통증 (위약군 7.7%, 시험군 9.9%)과 근골격통 (위약군 3.8%, 시험군 6.0%)도 보고되었다. 안드로겐 차단요법을 받고 있는 남성 비전이성 전립선암 환자에서 높은 빈도로 백내장이 관찰되었다 (위약군 1.2%, 시험군 4.7%). 저칼슘혈증 (혈청 칼슘 < 8.4 mg/dL)은 시험군 시험대상자에서만 1개월 시점 방문에서 보고되었다 (위약군 0%, 시험군 2.4%).
2) 시판 후 사용경험
데노수맙 시판 후 다음과 같은 약물유해반응이 보고되었다.
• 약물 관련 과민반응 : 아나필락시스, 발진, 두드러기, 얼굴부종, 홍반
• 저칼슘혈증 : 입원, 생명을 위협하는 사례 및 치명적인 사례를 야기하는 중증 증상성 저칼슘혈증
• 중증 사례를 포함한 근골격통
• 부갑상선 호르몬(PTH) : 중증 신 손상 환자 (크레아티닌 청소율 < 30 mL/min) 또는 투석을 받고 있는 환자에서 혈청 PTH의 뚜렷한 상승
• 데노수맙 중단 후 다발성 척추 골절
• 피부 및 점막의 태선모양 약물 발진 (예, 편평태선 유사반응)
• 탈모
• 과민성 혈관염
• DRESS 증후군
3) 면역원성
항약물항체의 관찰된 발생률은 해당 분석법의 민감도와 특이도에 크게 좌우된다.
분석법의 차이는 여기에 기술된 시험과 데노수맙 또는 데노수맙 제품을 포함한 다른 시험 간 항약물항체 발생율의 유의미한 비교를 어렵게 한다.
전기화학발광 가교 면역측정법을 이용하여, 데노수맙을 5 년까지 투여한 시험대상자의 1% 미만 (8,113 명 중 55 명)에서 결합 항체 양성 결과를 얻었다(기존, 일시적 및 발생 항체 포함).
화학발광 세포 기반 시험관 내 생물학적 분석법으로 분석 결과, 이들 중 중화항체에 대하여 양성을 보인 시험대상자는 없었다.
항약물항체가 데노수맙의 약동학, 약력학, 안전성 또는 유효성에 미치는 임상적으로 유의한 효과는 확인되지 않았다.
4) 국내 시판 후 조사결과 (프롤리아프리필드시린지(데노수맙))
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,221명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 19.25% (613/3,221, 총 1,057건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는

예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 0.09%(3 명/3,221 명, 4 건)	예상하지 못한 약물이상반응 0.65%(21 명/3,221 명, 26 건)
때때로(0.1~5%미만)	전신장애 및 투여부위 병태		통증
드물게 (0.1% 미만)	중독 및 시술 합병증		대퇴골 골절, 척추 압박 골절
	각종 위장관 장애		설사
	감염 및 기생충 감염	폐렴	치주염
	전신 장애 및 투여부위 병태		발열, 흉통, 주사부위 타박상
	손상, 중독 및 시술 합병증	척추 압박 골절	
	근골격 및 결합 조직 장애		근육 연축, 턱통증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애		호흡곤란
	대사 및 영양 장애		섭식저하, 식욕 감소, 고지혈증

4. 일반적 주의

1) 중증 저칼슘혈증 및 무기질 대사 변화

데노수맙은 중증의 저칼슘혈증을 야기할 수 있고 치명적인 사례가 보고되었다. 저칼슘혈증이 있는 환자는 데노수맙의 투여를 시작하기 전에 저칼슘혈증을 치료해야 한다. 모든 환자는 칼슘 및 비타민 D 를 적절하게 보충해야 한다.

진행성 만성 신장병이 없는 저칼슘혈증 및 무기질 대사 장애가 되기 쉬운 환자(예. 부갑상선 기능저하증의 병력, 갑상선 수술, 부갑상선 수술, 흡수장애 증후군, 소장 절제, 기타 칼슘 저하 약물 투여)의 경우, 데노수맙의 투여 후 10~14 일에 칼슘 및 무기질 수치(인 및 마그네슘)를 평가한다.

몇몇의 시판 후 사례에서, 저칼슘혈증은 몇 주 혹은 몇 달동안 지속되었으며 빈번한 모니터링과 정맥투여 및/또는 경구 칼슘 보충(비타민 D와 함께 또는 비타민 D 없이)을 필요로 하였다.

<u>진행성 만성 신장병 환자</u>

투석 의존 환자를 포함하는 진행성 만성 신장병이 있는 환자[즉, eGFR < 30 mL/min/1.73 m2]는 데노수맙의 투여 후 중증 저칼슘혈증의 위험이 더 높다.

입원, 생명을 위협하는 사례 및 치명적인 사례를 야기하는 중증의 저칼슘혈증이 보고되었다. 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD, 신장성 골이영양증)의 존재는 저칼슘혈증의 위험을 현저하게 증가시켰다. 칼슘 유사제와 병용 시 저칼슘혈증의 위험을 악화시킬 수도 있다.

이러한 환자들은 또한 혈청 부갑상선호르몬 (PTH)의 뚜렷한 상승을 보일 수 있다.

진행성 만성 신장병 환자에서 저칼슘혈증의 위험을 최소화하기 위해, 데노수맙의 투여를 결정하기 전에 무손상 부갑상선 호르몬(iPTH), 혈청 칼슘, 25(OH) 비타민 D 및 1,25(OH)2 비타민 D 를 통해 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD)의 여부를 평가한다. 존재할 수 있는 기저 골 질환을 평가하기 위해 골 교체 상태 평가(골 교체 혈청 표지자 또는 골

생검)를 고려한다. 데노수맙 투여 후 첫 한 달은 매주 혈중 칼슘 모니터링을 실시하고 이후에는 한 달 간격으로 모니터링한다.
투석을 받고 있는 환자를 포함한 진행성 만성 신장병 환자에게 저칼슘혈증의 증상과 적절한 칼슘 및 비타민 D 보충을 통해 칼슘 수치를 유지하는 것이 중요함을 알린다.
이러한 환자들에게 데노수맙을 투여할 때는 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD) 진단 및 관리에 전문적 지식이 있는 보건의료전문가가 감독해야 한다.
2) 동일 주성분을 함유하는 의약품
데노수맙을 투여 중인 환자는 데노수맙을 포함하는 다른 약제를 동시에 투여해서는 안 된다.
3) 과민반응
데노수맙을 투여한 후 아나필락시스를 포함한 임상적으로 유의한 과민반응이 보고되었다. 해당 증상은 저혈압, 호흡 곤란, 목이 조이는 현상, 얼굴 및 상기도 부종, 가려움, 두드러기를 포함한다. 아나필락시스 또는 기타 임상적으로 유의한 알레르기 반응이 발생하는 경우, 적절한 치료를 시작하고 데노수맙의 추가 투여를 중단해야 한다.
4) 턱뼈 괴사
턱뼈 괴사는 자연적으로 일어날 수 있으며, 일반적으로 발치 및/또는 치유가 지연된 국소 감염과 연관성이 있다. 데노수맙을 투여한 환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다. 데노수맙으로 치료를 시작하기 전에, 정기적인 구강검사를 실시해야 하며, 환자의 턱뼈 괴사 위험인자를 평가 하는 것이 중요하다. 침습성 치과 시술 (예. 발치, 치아 임플란트, 구강 수술), 암 진단, 병용투여 약물 (예. 화학요법제, 코르티코스테로이드제, 혈관생성 억제제), 구강 위생 불량, 동반질환(예. 치주질환 및/또는 기타 기존에 있었던 치과 질환, 빈혈, 응고병증, 감염, 부적합 의치)과 같은 턱뼈 괴사 위험인자가 있는 환자에게 데노수맙을 투여하기 전에, 적절한 예방치과학적 검사가 고려되어야 한다. 데노수맙으로 치료하는 동안 구강위생을 양호하게 관리하도록 하여야 한다. 턱뼈 괴사와 관련이 있는 약물을 병용투여 하는 경우, 턱뼈 괴사 발생의 위험을 높일 수 있다. 턱뼈 괴사의 위험은 데노수맙에 노출되었던 기간에 따라 증가한다.
데노수맙을 투여하는 동안 침습성 치과 시술을 피한다. 침습성 치과 시술이 불가피한 환자의 경우, 의사 및/또는 구강외과 의사의 임상적 판단으로 개별적 유익성/위험성 평가에 근거하여 각 환자에 대한 관리 계획을 세워야 한다.
데노수맙으로 치료하는 중에 턱뼈 괴사가 있는 것으로 의심되거나 턱뼈 괴사가 나타난 환자의 경우, 치과 의사나 구강외과 의사의 치료를 받아야 한다. 이들 환자의 경우, 턱뼈 괴사를 치료하기 위한 광범위한 치과적 수술은 상태를 악화시킬 수 있다. 데노수맙으로 치료하는 동안 턱뼈 괴사가 발생한 환자에게는 상태가 회복될 때까지 개인의 유익성-위험성 평가에 근거하여 치료의 일시적 중단을 고려해야 한다.
5) 비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절
데노수맙을 투여 받은 환자에서 골간부의 비정형 저강도(low-energy) 골절 또는 저외상(low trauma) 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골 소전자(lesser trochanter) 바로 아래부터 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분까지 대퇴골 골간부 어느 부위에서나 발생할 수 있으며, 분쇄에 대한 증거 없이 가로 또는 짧은 사선 방향으로

나타난다. 항재흡수 약물 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하므로 인과 관계는 확립되지 않았다.
비정형 대퇴골 골절은 가장 흔히, 영향 받은 부위에 외상이 경미하거나 전혀 없이 발생한다. 이는 양쪽 모두 발생할 수 있으며 다수의 환자들이 완전 골절(complete fracture)이 발생하기 수주에서 수개월 전에 영향 받은 부위에서 보통 둔하면서 아린 허벅지 통증과 같은 전구 통증을 보고하였다. 일부에서 골절이 발생했을 때 글루코코르티코이드 제제(예. 프레드니손) 치료를 병행하였다고 보고되었다.
환자에게 데노수맙을 투여하는 동안 새롭거나 특이한 허벅지, 엉덩이, 또는 서혜부 통증을 보고할 것을 권고한다. 허벅지 또는 서혜부 통증이 나타난 환자는 비정형 골절을 의심해야 하며 불완전 대퇴골 골절을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 대퇴골 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지의 여부 또한 평가해야 한다.
유익성-위험성 평가 기간 동안, 데노수맙의 투여 중단은 환자 개별적으로 고려되어야 한다.
6) 데노수맙의 치료 중단 후 다발성 척추 골절
데노수맙의 치료를 중단할 경우 다발성 척추 골절을 포함한 골절 위험이 증가한다. 데노수맙은 골전환(bone turnover)을 크게 억제하는데, 데노수맙 치료를 중단하면 투여 중단 후 9개월 째 골전환율이 치료전 보다 증가하고, 중단 후 24개월 째 치료 전 수준으로 다시 돌아오는 것으로 보고되었다. 또한 골밀도는 데노수맙 투여 중단 후 18개월 이내에 치료 전 수준으로 돌아간다.
새로운 척추 골절은 데노수맙의 마지막 투여 후 빠르게는 7개월째에(평균 19개월) 발생하였다. 과거의 척추 골절력은 데노수맙 중단 후 나타날 수 있는 다발성 척추 골절의 예측인자이다. 데노수맙의 치료 시작 전 개개인의 이익-위험도를 평가해야 한다.
만약 데노수맙의 치료를 중단한다면, 환자는 대체 골흡수 억제제 치료로 전환해야 한다.
7) 심각한 감염
폐경 후 골다공증 여성 7,800명 이상을 대상으로 한 임상시험에서, 입원을 야기한 심각한 감염이 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고되었다. 데노수맙을 투여한 환자에서, 복부 감염, 요로 감염, 귀 감염, 심각한 피부 감염이 더 빈번하게 나타났다. 데노수맙을 투여한 환자들에서 심장내막염도 더 빈번하게 보고되었다. 기회 감염 발생률은 위약군과 시험군이 유사하였으며, 전체 감염 발생률도 두 군에서 유사하였다. 만약 환자들이 봉와직염(연조직염)을 포함한 중증의 감염 징후나 증상을 보이면, 신속히 진료를 받을 것을 권고한다.
면역억제제를 병용 투여하거나 면역계가 손상된 환자의 경우, 심각한 감염의 위험이 증가할 수 있다. 데노수맙을 투여하기 전에, 이런 환자에 대하여 유익성-위험성 프로파일을 고려한다. 데노수맙으로 치료하는 동안 심각한 감염이 나타난 환자의 경우, 의사는 데노수맙의 투여 지속에 대한 필요성을 평가해야 한다.
8) 피부 유해사례
폐경 후 골다공증 여성 7,800명 이상을 대상으로 한 대규모 임상시험에서, 피부염, 습진, 발진 같은 표피 및 진피에 대한 유해사례가 위약군보다 시험군에서 유의하게 더 높은 비율로 발생하였다. 이들 증상의 대부분은 투여 부위에 특이적이지 않았다. 중증의 증상이

나타나면, 데노수맙의 투여 중단을 고려한다.
9) 골격근 통증
시판 후 조사 결과, 데노수맙을 투여한 환자에서 뼈, 관절의 불능 및/또는 근육 통증이 중증으로, 때때로 발생하였다. 증상 발현 시기는 데노수맙 투여 시작 후 하루에서 수개월까지 다양하였다. 중증의 증상이 발생할 경우 데노수맙 투여 중단을 고려해야 한다.
10) 골 교체 억제
폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 한 임상시험에서, 골 표지자 측정 및 골조직 형태계측으로 입증되었듯이 데노수맙 투여는 골 재형성을 유의하게 억제하였다. 이런 발견의 유의성과 데노수맙의 장기 투여가 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 데노수맙에서 관찰된 골 재형성 억제 정도와 관련된 장기적인 결과는 턱뼈 괴사, 비정형 골절, 골절의 치료 지연 같은 유해사례의 원인이 될 수 있다. 이런 결과에 대하여 환자들을 모니터링한다.
11) 골형성 부전증 소아 환자의 고칼슘혈증
데노수맙은 소아에 대한 사용이 허가되지 않았다. 데노수맙을 포함한 데노수맙 제제를 투여받은 골형성 부전증 소아 환자에서 고칼슘혈증이 보고되었고, 일부 사례는 입원이 필요하였다.
12) 데노수맙을 투여한 환자를 대상으로 운전 또는 중장비 사용 능력에 대한 영향 연구는 수행되지 않았다.

5. 상호작용
에타너셉트(주 1회 50 mg 피하 주사)로 치료받은 낮은 골밀도와 류마티스 관절염을 가진 폐경 후 여성환자 19명을 대상으로 한 임상시험에서 데노수맙 1회 용량(60 mg 피하 주사)이 이전 에타너셉트 투약 7일 후에 투여되었다. 에타너셉트 약물동태학의 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
사이토크롬 P450 기질
폐경 후 골다공증 여성 17명을 대상으로 한 임상시험에서 미다졸람(경구 2 mg)을 데노수맙 1회 용량(60 mg 피하 주사) 투약 2주(데노수맙의 Tmax의 근사치) 후에 투여하였다. 데노수맙은 사이토크롬 P450(CYP3A4)로 대사되는 미다졸람의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 이는 데노수맙이 폐경 후 골다공증 여성에서 CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 약물동태학을 변화시키지 않음을 나타낸다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
위험성 요약
데노수맙은 태아 손상을 일으킬 수 있기 때문에 임신한 여성에서의 사용이 금기이다. 임신한 여성에게서 어떤 종류든 이상 발달에 대한 약물 관련 위해성에 대한 정보를 제공할 수 있는 데노수맙의 임부 사용 정보는 충분하지 않다. 사이노몰거스 원숭이에서 임신 기간 동안 매달 체중에 근거한 사람에서의 추천 용량의 50배 높은 용량으로의 데노수맙의 자궁 내 노출은 유산, 사산, 출생 후 사망의 증가 및 림프절 결여, 비정상적 뼈 성장, 그리고 신생아 성장 저하를 증가시켰다.

데이터

동물시험 데이터

출생 전 발달에 대한 데노수맙의 영향은 사이노몰거스 원숭이와 유전자 제거로 RANK 리간드(RANKL)를 없앤 유전자 결손 마우스에서 연구되었다. 임신 20일째에서 시작해서 임신 전체 기간 동안 데노수맙을 체중에 근거한 사람에서의 추천 용량의 50배 높은 용량에 해당하는 약리학적 활성 용량으로 피하 투여한 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 영아기 동물은 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 대한 이상 영향이 발생하였다. 모체 유선 발달은 정상이었다. 50 mg/kg 용량만 평가되어 이 시험에 대하여 태자 최대무독성량(NOAEL)은 확립되지 않았다. 자궁에서 데노수맙에 노출되었던 6개월령의 새끼 암컷의 유선 조직병리는 정상이었다; 그러나, 발달 및 수유에 대해 완전히 평가되지 않았다.

RANKL 결손 마우스에서 RANKL (데노수맙의 표적)이 없으면 태자 림프절 무발생(agenesis)을 일으켰고, 출생 후의 치아 상태 및 뼈 성장에 장애를 야기하였다. 임신한 RANKL 결손 마우스는 모체 유선의 변형 성숙을 보였고 이는 수유 장애를 야기하였다.

데노수맙에 의한 최기형성을 일으키지 않는 용량은 알려지지 않았다. 하지만, 사이노몰거스 원숭이에서 22.9 ng/mL의 Cmax가 데노수맙의 NOEL(RANKL을 저해하지 않음)로 확인되었다.

2) 수유부

위험성 요약

사람의 모유에서의 데노수맙의 존재 여부, 수유 받은 영아에의 영향, 또는 모유 생성에 대한 영향과 관련된 정보는 없다. 사이노몰거스 원숭이의 모유에서 데노수맙 마지막 용량 투여 후 1개월까지 데노수맙이 검출되었으며(모유 : 혈청 비 0.5% 이하) 모체 유선 발달은 정상이었고 수유 장애도 없었다. 그러나, RANKL 결손 마우스가 모체 유선의 변형성숙을 보였으며 이로 인해 수유 장애를 보였다.

3) 생식 능력이 있는 여성 및 남성

동물 시험 결과에 근거하여, 데노수맙은 임부에게 투여 시 태아 손상을 일으킬수 있다.

임신 검사

데노수맙의 치료를 시작하기에 앞서, 임신 가능성이 있는 여성의 임신 상태를 확인한다.

피임

여성
가임 여성에게 치료 기간 동안과 데노수맙을 마지막으로 투여한 후 최소 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권장한다.
남성
데노수맙은 데노수맙을 투여 받은 남성의 정액 중 낮은 농도(혈청 노출의 약 2%)로 존재하였다. 성관계를 통해 여성 배우자에게 전달될 수 있는 데노수맙의 최대량은 처방량인 60 mg을 피하주사 하였을때 보다 11,000배, 원숭이에서의 NOEL보다 최소 38배 낮다.
따라서, 여성 배우자 혹은 태아가 정액으로 인하여 약물학적으로 의미있는 농도의 데노수맙에 노출될 것으로는 보이지 않으므로 남성의 콘돔 사용은 필요하지 않다.

7. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
데노수맙은 소아에 대한 사용이 허가되지 않았다.
데노수맙을 포함한 데노수맙 제제를 투여받은 골형성 부전증 소아 환자에서 고칼슘혈증이 보고되었다. 일부 사례는 입원이 필요하였고, 급성 신 손상 합병증이 동반되었다.
2 세~17 세 사이의 153 명의 골형성 부전증 소아 환자를 대상으로 골절 위험 감소를 평가한 1 건의 다기관 공개 라벨 임상시험에서는 유효성이 확립되지 않았으며 고칼슘혈증에 의한 생명을 위협하는 사례 및 입원의 발생으로 인해 조기 종료되었다.
동물 시험 결과에 따르면, 데노수맙은 4 세 미만 소아 환자에서 장골 성장과 생치에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.
어린 동물 독성 데이터
데노수맙은 성장판이 열려 있는 소아의 장골 성장 장애를 일으킬 수 있으며, 치아 맹출(이돋이)을 저해할 수 있다. 신생자기의 랫드에 Fc와 결합한 osteoprotegerin (OPG-Fc)을 10 mg/kg 용량 이하로 투여하여 RANKL(데노수맙 치료의 표적)을 저해하는 것은 뼈 성장 및 치아 맹출(이돋이) 저해와 관련이 있었다. 체중(mg/kg)에 기초하여, 청소년기의 영장류에 데노수맙을 사람 권장용량(60 mg을 매 6개월마다 투여) 보다 10배 및 50배 (10, 50 mg/kg 용량) 투여하였을 때, 비정상적 성장판이 나타났고, 이는 데노수맙의 약리학적 활성과 일치하는 것으로 간주된다. 자궁 내에서 데노수맙에 노출되었던 사이노몰거스 원숭이는 골이상, 겨드랑이, 서혜부, 아래 턱, 및 장간막의 림프절 결여, 조혈 감소, 치열 부정(malalignment), 신생자 성장 감소를 보였다. 출생 후 노출이 중단되었을 때 골이상은 회복되었지만, 겨드랑이와 서혜부의 림프절은 출생 후 6개월에도 결여되어 있었다.

8. 고령자에 대한 투여
고령 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.
데노수맙의 임상시험에 참여한 총 시험대상자 중, 9,943명(76%)은 65세 이상이었으며, 3,576명(27%)은 75세 이상이었다. 남성 골다공증 시험대상자 중 133명(55%)은 65세 이상이었으며 39명(16%)은 75세 이상이었다. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증

시험대상자 중, 355명(47%)은 65세 이상이었으며 132명(17%)는 75세 이상이었다.
고령 환자와 젊은 환자 사이에서 데노수맙의 안전성 및 유효성은 전반적인 차이를 보이지 않았으며, 다른 임상적 경험의 보고 결과 고령 환자와 젊은 환자 사이의 반응 차이가 없었으나, 일부 고령 환자에서 데노수맙에 대해 더 큰 감수성을 보였다.

9. 신 장애 환자에 대한 투여

신 장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.
입원, 생명을 위협하는 사례 및 치명적인 사례를 야기하는 중증의 저칼슘혈증이 시판 후에 보고되었다.
임상시험에서 투석 의존 환자를 포함하는 진행성 만성 신장병 환자(즉, eGFR < 30 mL/min/1.73 m2) 에서 저칼슘혈증의 위험이 더 높았다.
만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD, 신장성 골이영양증)의 존재는 저칼슘혈증의 위험을 현저하게 증가시켰다. 칼슘 유사제와 병용 시 저칼슘혈증의 위험을 악화시킬 수도 있다.
데노수맙을 진행성 만성 신장병 환자에게 투여하였을 때의 환자에 대한 유익성 및 위험성을 고려해야 한다. 칼슘 및 무기질 수치(인 및 마그네슘)를 모니터링한다.
투석 의존 환자를 포함하는 진행성 만성 신장병 환자는 적절한 양의 칼슘 및 비타민 D 를 복용하는 것이 중요하다.

10. 간 장애 환자에 대한 투여

데노수맙의 약동학에 대한 간 장애의 영향을 평가한 임상시험은 없다.

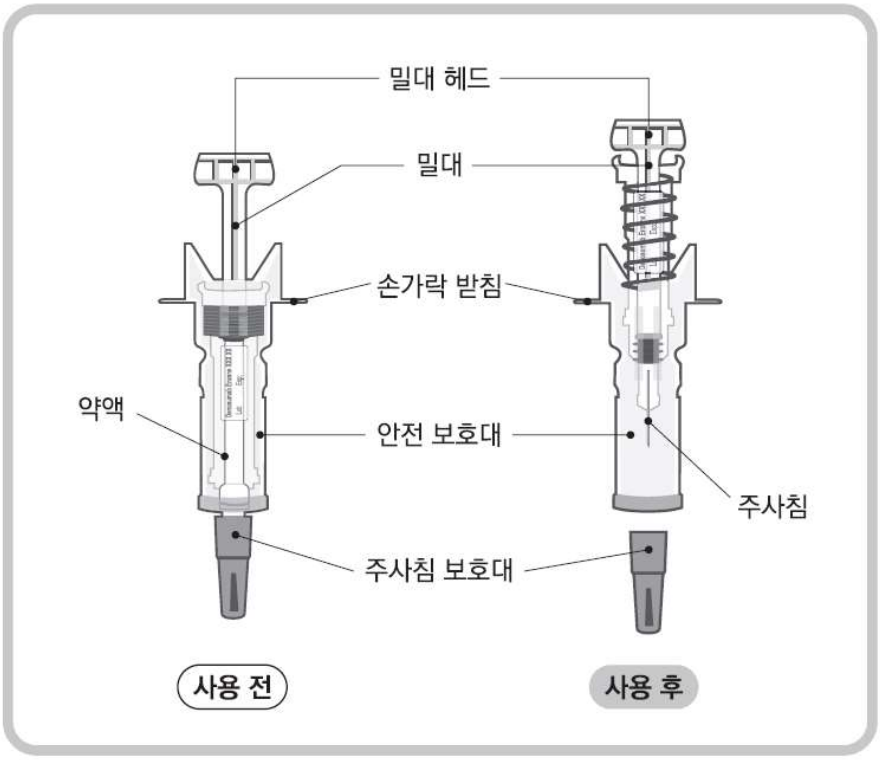
11. 과량 투여시의 처치

데노수맙을 과량 투여한 경험은 없다. 임상시험에서 데노수맙은 매 4주마다 180 mg까지 투여된 바 있다 (6개월 이상 누적 용량 1,080 mg 까지).

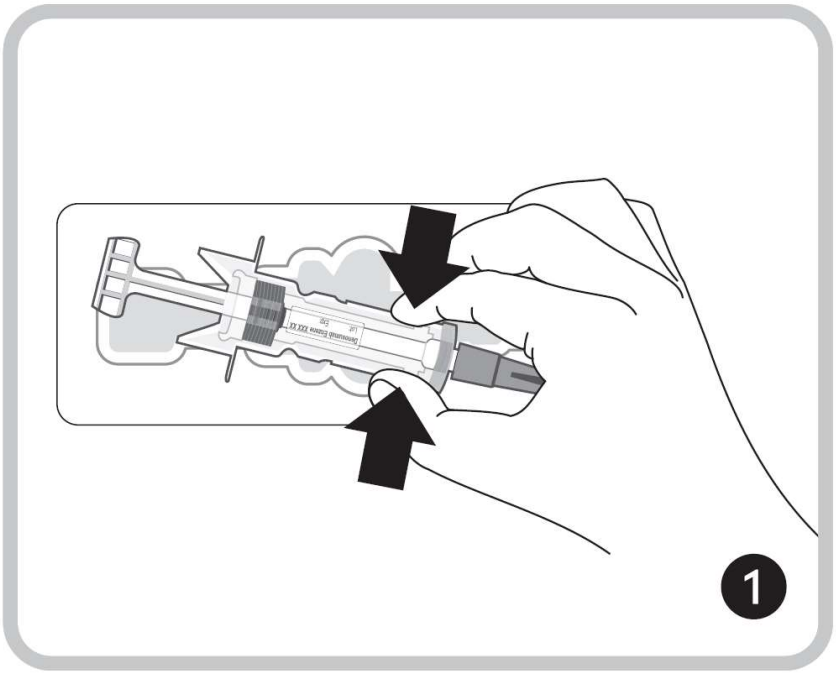
12. 적용상의 주의

1) 투여하기 전에, 약액과 용기 내에 이 약에 이물이나 변색이 있는지 육안으로 확인해야 한다. 이 약은 미량의 반투명 또는 흰색의 단백질성 입자를 함유할 수 있는 투명하고 무색 내지 연한 노란색의 액체이다. 이 약이 변색되거나 탁한 경우, 또는 이 약에 많은 입자나 이물이 관찰될 경우에는 사용하지 않는다.
2) 투여하기 전에 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장상태로 방치하여 실온(최대 25℃까지)이 되도록 할 수 있다. 이 과정은 일반적으로 약 30분 정도 걸린다. 이 약을 다른 방법으로 따뜻하게 하면 안 되며, 직사광선에 노출시키거나 흔들면 안 된다.
3) 주사침 보호대가 장착된 시린지의 사용법은 아래와 같다.

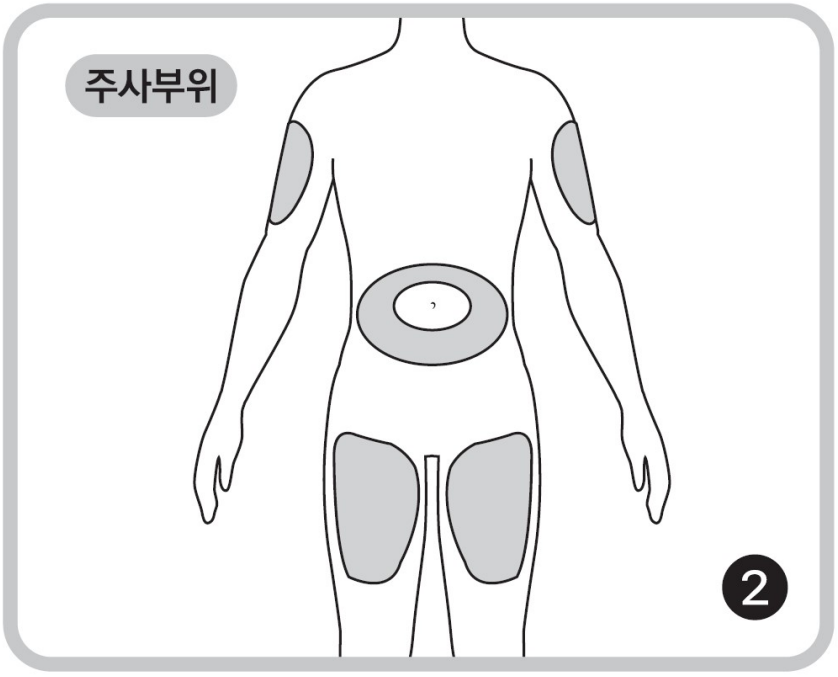
중요 : 우발적으로 주사침에 찔리는 것을 최소화하기 위하여, 이 시린지에는 안전 보호대가 장착되어 있으며, 이는 투여가 끝난 후 자동으로 작동하여 주사침을 덮을 것이다.



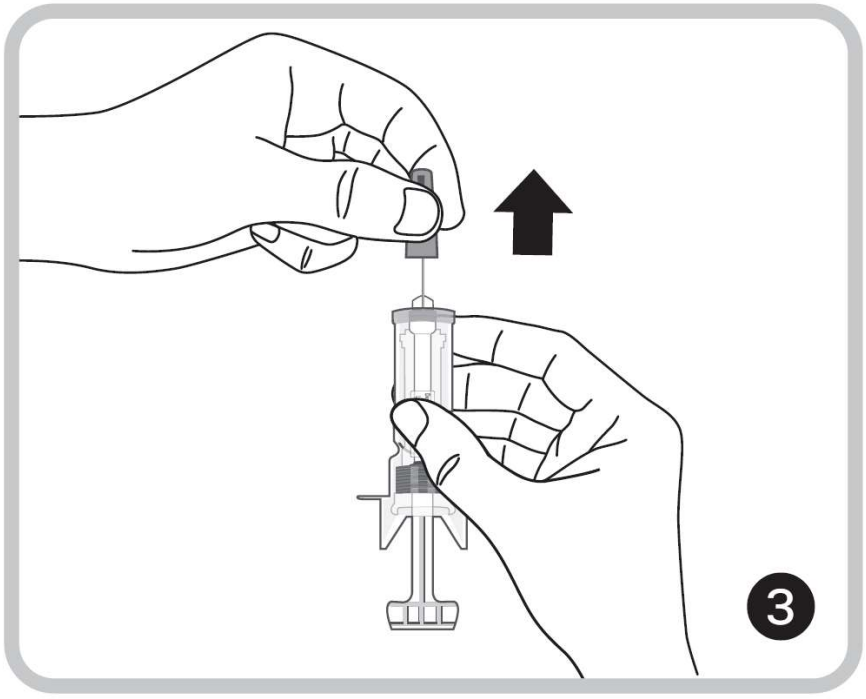
●포장에서 트레이를 꺼내고 알코올 솜, 면봉 또는 거즈 패드, 반창고, 폐기처리함을 준비한다.



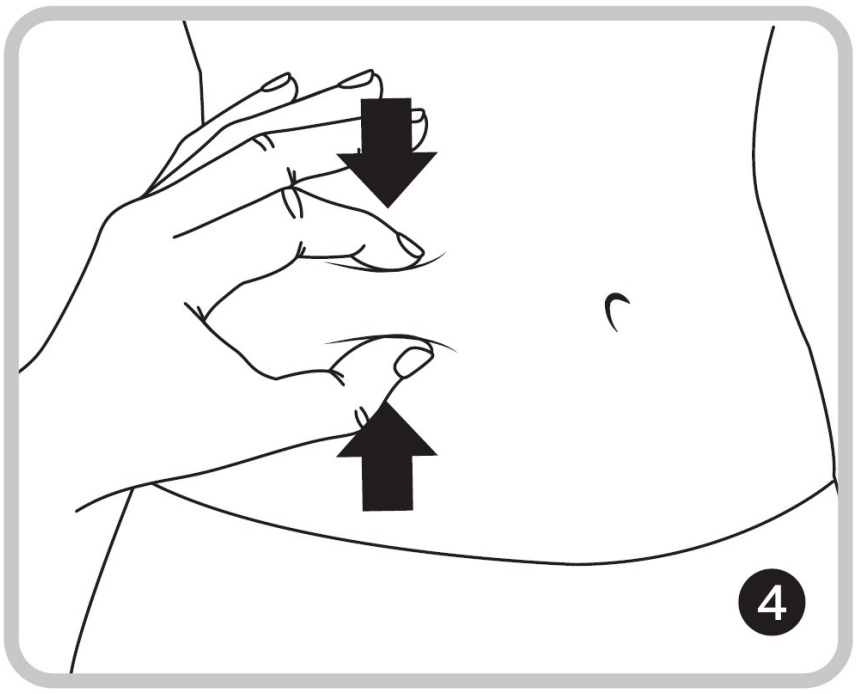
●트레이에서 시린지를 꺼낸다.
이때 밀대와 주사침 보호대를 잡지 않는다.



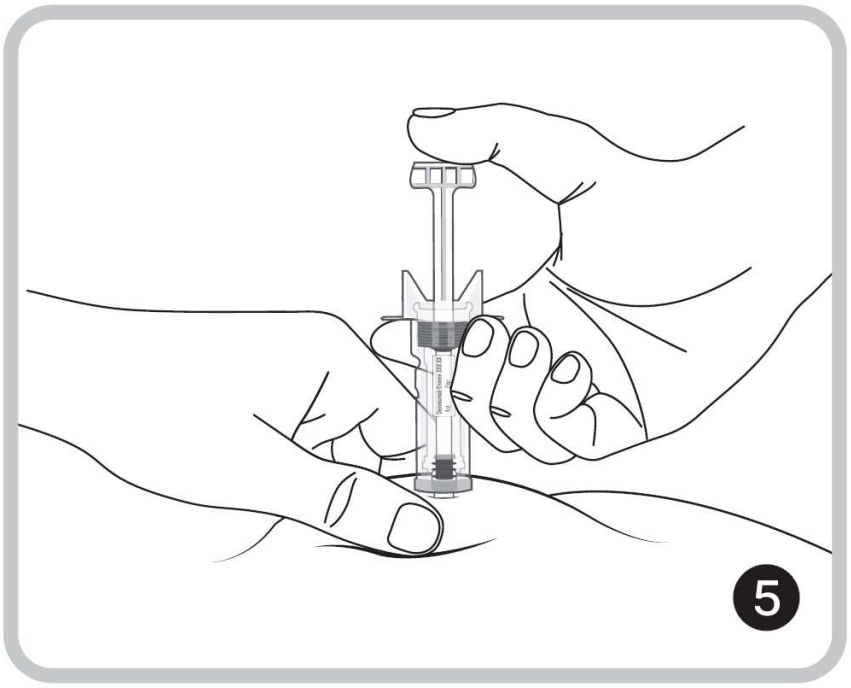
●주사부위를 소독한다.



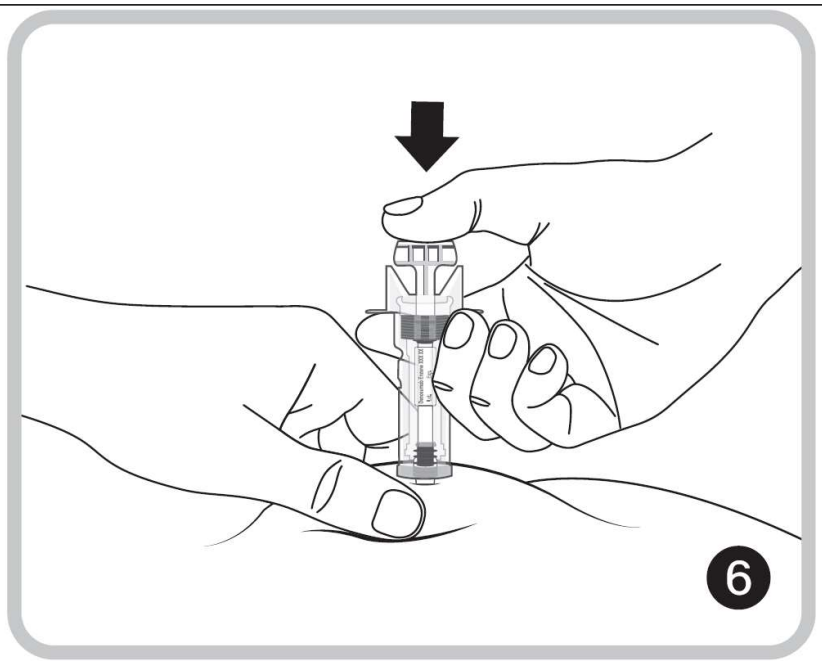
●주사침 보호대를 당겨 제거한다.



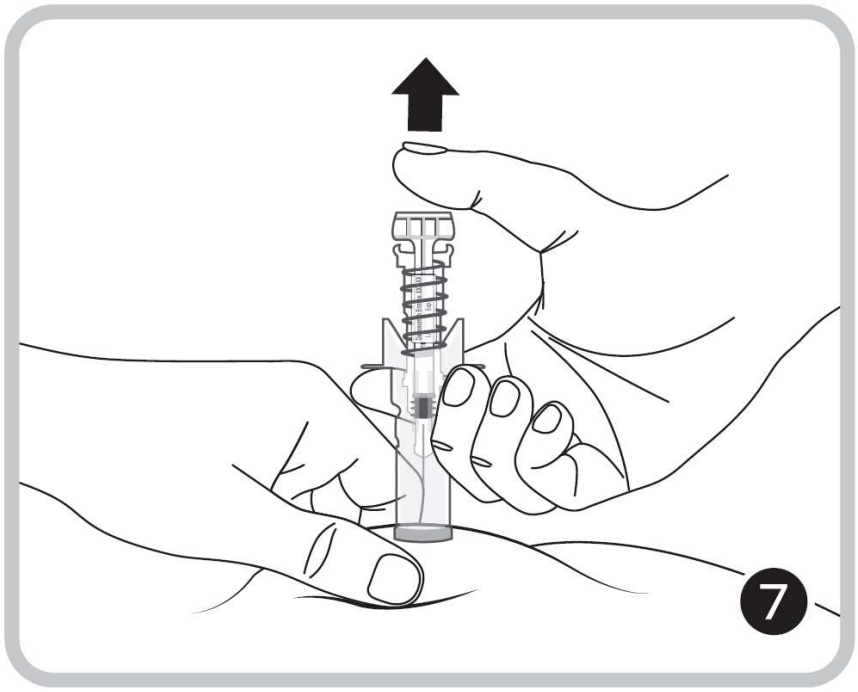
●주사 부위를 꼬집어 단단한 표면을 만든다.
●주사 중에는 피부를 계속 잡고 있어야 한다.



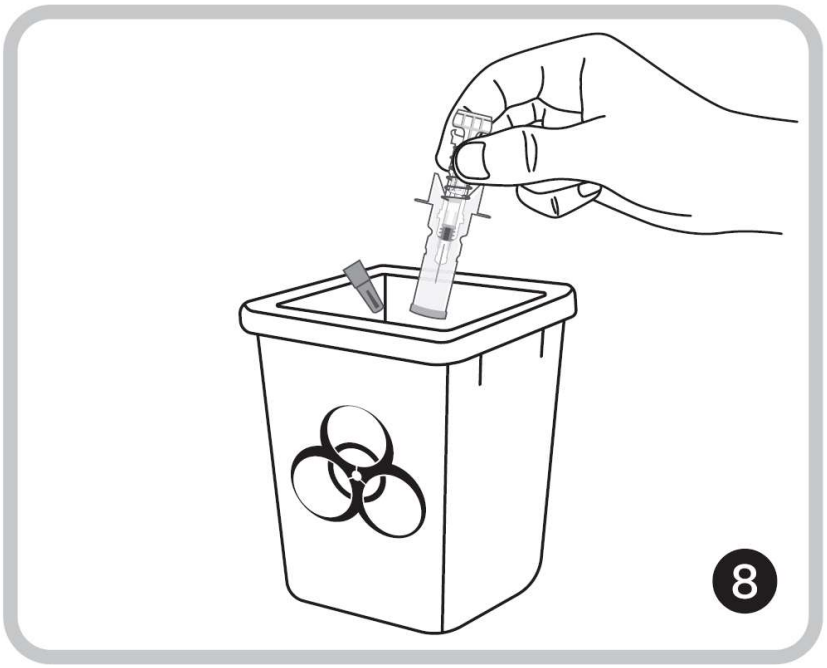
●주사부위를 잡은 상태로 주사침을 피부에 삽입한다.



●밀대 헤드를 천천히 일정한 압력으로 눌러 “딸깍” 소리가 날 때까지 밀어 넣는다.
●그 후 끝까지 누른다.



●엄지손가락을 떼고 시린지를 피부에서 들어올린다.
●밀대 헤드를 놓으면 시린지의 안전보호대가 자동으로 주사침을 덮는다.



●사용한 시린지에 주사침 보호대를 다시 씌우지 않는다.

●사용한 시린지와 주사침 보호대는 폐기처리함에 버린다.

시린지와 폐기처리함은 어린이의 눈에 띄지 않고 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
시린지는 재사용하거나 일반 쓰레기로 버리면 안 된다.
가까이에 있는 폐기처리함에 시린지와 주사침 보호대를 즉시 폐기한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 원래 포장상태로 동결을 피하여 냉장(2~8℃) 보관한다. 투여하기 전에, 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장상태로 실온 (최대 25℃까지)이 되도록 할 수 있다.
2) 일단 이 약을 냉장고에서 꺼내면 25℃를 넘는 온도에 노출 시켜서는 안 된다. 포장기재에 기재된 사용기한이 경과한 후에는 이 약을 사용하지 않는다.
3) 직접적인 빛과 열 접촉을 차단한다.
4) 이 약을 격렬히 흔들지 않는다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 비교동등성 입증 정보
이 약은 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)을 대조약으로 한 동등생물의약품이다.
건강한 대상자에서 이 약과 대조약을 피하 투여한 임상 시험 결과 일차 평가변수(C_{max}, AUC_{0-inf})에서 동등성을 입증하였다.
폐경 후 여성 골다공증 환자를 대상으로 실시한 3상 임상시험 결과 일차 평가변수인 치료시작 후 12개월차에서 요추의 골밀도 (Bone Mineral Density, BMD)의 기저치(baseline) 대비 변화율에 대하여 동등성을 입증하였다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	신풍제약(주)	대한민국	경기도 안산시 단원구 원시로 7 (목내동)
자사제조	Enzene Biosciences Limited	인도	Plot No. A- 22/ A/ 1/ 2,MIDC Chakan Industrial Area,Phase- II, Village Khalumbre, Taluka Khed, Pune - 410501

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** v1.0

*「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 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'25.02.27.	'25.02.28.	'25.02.28.	'25.02.28.
보완요청일자	'25.07.09.	'25.07.02.	'25.12.11.	'25.07.08.
보완접수일자	'26.05.06.	'26.05.06.	'26.07.03.	'26.05.06.
재보완요청일자	'26.07.27.	'26.07.21.	'26.08.06.	-
재보완접수일자	'26.08.06.	'26.08.06.	'26.08.18.	-
최종처리일자	'26.09.03.	'26.09.02.	'26.09.02.	'26.06.09.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

제출자료 / 구분	자료번호 주1)																																			
	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		
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	×	△	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○
면제사유	* 제4호 나목 및 제5호 다목은 시험약과 대조약 간 품질 및 약리학적 비교동등성이 입증되어 면제																																			

○ 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

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]

- 신청 품목인 데노본프리필드시린지(데노수맙)는 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)의 동등생물의약품으로 품목허가 신청되었음
- 데노수맙은 골흡수에 관련된 세포인 파골세포 및 파골세포 전구체의 표면에서 발현하는 RANK에 결합하여 이를 차단, 골밀도를 증가시킴
- 비임상 측면에서 대조약과 품질 및 in vitro 효력 시험을 실시하여 대조약과 차이가 없음을 확인하였으며, 이를 근거로 반복투여독성시험 자료 면제가 가능한 것으로 판단됨
- 대조약과의 동등성 평가를 위하여 건강한 남성 대상 1상 약동학적 동등성 시험과 골다공증 여성 환자 대상 3상 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음
  - 1상 임상시험에서 프롤리아를 대조군으로 단회 피하 투여 시 AUCinf 및 Cmax에 대한 90% CI가 모두 사전 지정된 동등성 한계[0.80, 1.25]내에 있어 동등함을 확인함
  - 골다공증 환자를 대상으로한 치료적 확증 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(베이스라인 대비 제12개월 요추 BMD의 %변화)의 분석 결과, 신청품목은 대조약과 임상적으로 동등함을 보였음
  - 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음
  - 면역원성 측면에서 항-약물항체(ADA) 발생률은 1상과 3상 임상시험에서 시험약과 대조약 모두 90% 이상 매우 높은 ADA 발생률을 나타내었으나 관련 데이터 및 고찰을 제출하였으며 ADA와 안전성·유효성 간 명확한 경향성은 관찰되지 않았음.
- 데노수맙의 작용기전과 관련된 생물학적 특성에 대한 유사한 물리화학적, 생물학적 활성 비교동등성 결과는 골다공증 환자를 대상으로 한 임상시험결과를 다른 적응증에 외삽할 수 있음을 뒷받침함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 데노수맙
- 제안 적응증 :
  1. 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료
  2. 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료
  3. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료
  4. 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료
  5. 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료
- 작용기전 : 데노수맙은 파골세포를 통하여 매개되는 골흡수에서 중요한 역할을 하는 막관통 단백질 또는 가용성 단백질인 RANKL에 특이적인 유전자 조작 완전 인간 단클론 IgG2 항체이다. 데노수맙은 RANKL/RANK 상호작용을 차단하여 파골세포의 형성, 기능 및 생존을 억제하고 이를 통하여 골흡수와 암으로 인한 골파괴를 감소시킨다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)의 동등생물의약품

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)에 대해 승인된 모든 적응증과 동일하다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 데노수맙(Aflibercept)
- 분자식: $C_{6404}H_{9912}N_{1724}O_{2004}S_{50}$
- Cas no: 615258-40-7

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 삼투압, 순도, 숙주세포유래 단백질, 잔류단백질A, 숙주세포유래DNA 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 소르비톨, 폴리소르베이트20, 수산화나트륨, 아세트산무수물, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(삼투압, 순도, 폴리소르베이트20)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -70±10 ℃, 제조일로부터 9개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5 ℃, 9개월	원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 9개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3 ℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2 ℃/60±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 24개월	바이알/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2℃/75±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월' 은 타당함

4. 독성에 관한 자료(CTD 4.2.3)

- 미제출

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단계적인 접근방식을 적용하여 시험약과 대조약간 품질 및 in vitro 시험에서 동등성을 보였을 경우 in vivo 시험 생략을 고려할 수 있으며 데노본프리필드시린지의 경우 품질 및 비임상(in vitro) 시험에서 대조약과 시험약간 동등함을 보였으므로 in vivo 시험을 실시하지 않았음을 밝혔음. [식품의약품안전처 공고 제 2026-251호]의 [생물학적제제등의 품목허가 심사 규정 일부개정고시안 행정예고, 2026.05.28.]에 따라 대조약과의 품질 및 약리학적 비교 동등성이 입증되는 경우 반복투여 독성 시험자료를 면제할 수 있음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요

- 시험약과 대조약간의 생물학적 활성에서의 차이를 확인하기 위한 다양한 시험관내 약리시험을 수행하였다.

5.2. 효력시험

- 다양한 in vitro 시험을 수행하였으며 해당 자료는 모듈 3에 제출되었다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 시험약과 대조약의 약동학을 비교하기 위한 생체내 시험은 수행되지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 동등생물의약품 개발 시 비임상시험 수행 여부 결정을 위한 단계적 접근법에 따라, 대조약과 생물학적 특성분석 및 물리화학적 분석 시 차이를 보이지 않을 것으로 예상되므로 약리시험 중 생체 내 동물시험 면제가 타당함

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 품목허가시 제출한 자료에 대한 제출자료 증명서를 제출하였음

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 1건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 ALK22/ENZ215-DEN2임

<table>
<tr><th>단계
임상
시험
(번호/
저널명)</th><th>임상시험 제목 및 디자인</th><th>투여용량 및 투여기간</th><th>평가항목</th><th>주요결과</th></tr>
<tr>
<td>1상

ALK22/
ENZ215
-DEN1</td>
<td>건강한 성인 남성 자원자를 대상으로 데노수맙(ENZ215, EU에서 공급된 프롤리아® 및 미국에서 공급된 프롤리아®)의 약동학, 약력학, 안전성, 내약성 및 면역원성을 비교하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 3개 군, 평행군, 단회 투여 시험</td>
<td>ENZ215(데노수맙) 주사는 60mg(단일 용량) 용량으로 피하 투여했다.
미국에서 공급된 프롤리아® (데노수맙) 주사는 60mg(단일 용량) 용량으로 피하 투여했다.
EU에서 공급된 프롤리아®(데노수맙) 주사는 60mg(단일 용량) 용량으로 피하 투여했다.
시험 기간은 약 28개월(즉, 모집 기간 18개월, 스크리닝 기간 4주 및 시험 기간 약 39주[270일])이었다.</td>
<td>일차 평가변수:
● 관찰된 최고 약물 농도(C_{max}).
● 제0일부터 제270일까지의 약물 농도-시간 곡선하면적(AUC_{0-t}).
● ENZ215와 EU 및 미국에서 공급된 프롤리아®에 대한 0시간부터 무한 시간까지의 약물 농도-시간 곡선하면적(AUC_{0-inf}).

이차 평가변수
약동학
● 0시간(투여 전)부터 제28일까지의 약물 농도-시간 곡선하 부분 면적.
● Cmax 도달 시간(t_{max}).
● 말기 제거 반감기($t_{1/2}$).
● 겉보기 전신 청소율(CL/F).

약력학
● 혈청 CTX-1 % 억제에 대한 0시간부터 제270일까지의 효과 곡선하면적(AUEC).</td>
<td>약동학적 변수의 동등성 기준(80~125%)를 만족하였음

<table>
<tr><td rowspan="2">AUCinf
day・ug/mL</td><td>762</td><td>778</td></tr>
<tr><td colspan="2">97.98
89.82, 106.89</td></tr>
<tr><td rowspan="2">AUClast
day・ug/mL</td><td>751</td><td>767</td></tr>
<tr><td colspan="2">97.83
89.60, 106.81</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Cmax
ug/mL</td><td>7.66</td><td>7.742</td></tr>
<tr><td colspan="2">98.97
91.52, 107.03</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>3상
ALK22/
ENZ215
-DEN2</td>
<td>폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 Enzene 데노수맙(ENZ215)과 프롤리아®의 유효성, 안전성, 약력학, 약동학 및 면역원성을 비교하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 활성 대조 시험</td>
<td>ENZ215(데노수맙) 주사는 60mg 용량으로 피하 투여했다.
EU에서 공급된 프롤리아®(데노수맙) 주사는 60mg 용량으로 피하 투여했다.
모든 대상자는 6개월의 치료 주기로 구성된 12개월의 이중 눈가림 치료 기간 동안 임상시험용 의약품을 투여받을 계획이었다.</td>
<td>공동 일차 유효성 평가변수
● 베이스라인부터 제 12개월까지 DXA로 측정한 요추(L1-L4 부위) BMD의 백분율변화
● 초기 6 개월 동안(제 1 일 투여 전부터 제 6 개월 투여 전까지) sCTX 의 AUEC
이차 PD 유효성 평가변수
● 베이스라인부터 제 1 개월, 제 3 개월, 제 6 개월까지 sP1NP 농도의 백분율 변화
● 베이스라인부터 제 6 개월까지 DXA 로 측정한 요추 BMD 의 백분율 변화
● 베이스라인부터 제 6 개월 및 제 12 개월까지 DXA 로 측정한 고관절 및 대퇴골 경부 BMD 의 백분율 변화</td>
<td>1차 평가변수의 동등성 기준을 만족하였음
<table>
<tr><td>1차 변수</td><td colspan="2">52주 요추 BMD 변화율</td></tr>
<tr><td>LS mean</td><td>5.350</td><td>5.533</td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td colspan="2">-0.183
-0.9044, 0.5380</td></tr>
<tr><td>동등성기준</td><td colspan="2">-1.45, 1.45</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 생체시료 분석법에 대한 자료 및 밸리데이션 자료를 제출하였음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

[ALK22/ENZ215-DEN1]

1) 시험의 개요

(설계) 207명의 건강한 성인 남성 시험대상자를 대상으로 ENZ215와 EU 및 미국에서 공급된 프롤리아 간의 생물학적 동등성을 입증하는 것이었다. 시험의 이차 목적은 ENZ215와 EU 및 미국에서 공급된 프롤리아의 혈청 PK 프로파일, 혈청 CTX-1 프로파일, 면역원성 프로파일, 안전성 및 내약성 프로파일을 비교하는 것이었다

(평가변수)

- 일차 평가변수: C_{max}, $AUC_{0-270일}$, AUC_{0-inf}
- 이차 평가변수: 약동학($AUC_{0-28일}$, T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F). 약력학(혈청 CTX-1 백분율 억제에 대한 효과), 안전성 및 면역원성 평가변수(데노수맙 중화 항체 및 항약물 항체가 발생한 시험대상자 수, 이상사례의 발생률, 신체검사 소견, 안전성 실험실 분석(혈청 화학, 혈액학, 요검사), 활력징후 및 12-유도 심전도(ECG)의 임상적으로 유의한 변화

2) 대상자의 분포

표 17 시험대상자 분포 및 집단 (무작위배정된 분석군)

Status		ENZ215	US-Prolia®	EU-Prolia®	All Subjects
Number of Subjects					
Randomized	N	68	70	69	207
Dosed	n (%)	68 (100.0)	69 (98.6)	69 (100.0)	206 (99.5)
Completed Study	n (%)	66 (97.1)	67 (95.7)	67 (97.1)	200 (96.6)
Prematurely Withdrawn	n (%)	2 (2.9)	3 (4.3)	2 (2.9)	7 (3.4)
Lost to Follow-up	n (%)	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (100.0)	4 (57.1)
Other	n (%)	1 (50.0)	0	0	1 (14.3)
Personal Reason[a]	n (%)	0	2 (66.7)	0	2 (28.6)
Safety Analysis Set	n (%)	68 (100.0)	69 (98.6)	69 (100.0)	206 (99.5)
Pharmacokinetic Analysis Set	n (%)	68 (100.0)	69 (98.6)	69 (100.0)	206 (99.5)
Pharmacodynamic Analysis Set	n (%)	68 (100.0)	69 (98.6)	69 (100.0)	206 (99.5)

3) 시험 결과

(1) 약동학 결과

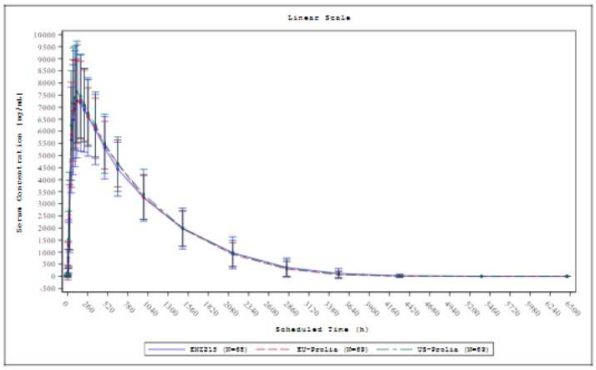


그림 2 A: 선형 및 세미로그 스케일에서 예정된 시간에 따른 평균 ± SD 데노수맙 혈청 농도-시간 프로파일 (약동학 분석군)

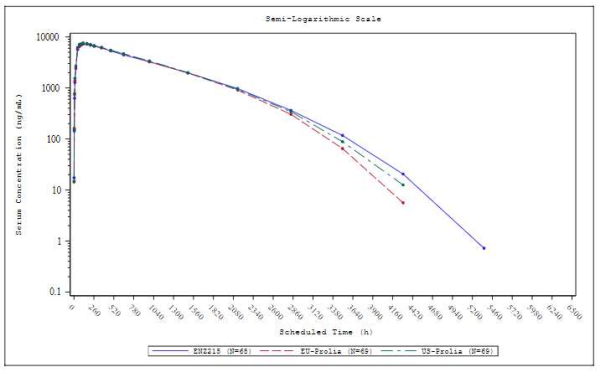


그림 2B: 선형 및 세미로그 스케일에서 예정된 시간에 따른 평균 ± SD 데노수맙 혈청 농도-시간 프로파일 (약동학 분석군)

표 19 단회-투여 데노수맙 혈청 약동학 매개변수의 요약 (약동학 분석군)

Treatment Statistic	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (h*ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}Day28)}$ (h*ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)
ENZ215, (N=68)	n=66	n=66	n=68	n=66	n=68	n=66	n=66
Mean	8060737.96	7950718.07	7995.29	3734634.99		467.496	0.008
SD	2641068.44	2647150.54	2122.72	891887.69		124.138	0.004
CV%	32.8	33.3	26.5	23.9		26.6	51.0
Minimum	1590552.7	1565099.4	1760.0	990834.4	47.22	208.30	0.00
Median	7568790.8	7421891.3	8190.0	3735741.8	120.62	459.58	0.01
Maximum	17460831.4	17424914.0	14200.0	5971879.2	360.63	716.26	0.04
Geo mean	7622698.42	7508134.18	7662.99	3608894.44		450.745	0.008
GCV%	36.4	36.8	32.6	28.9		28.3	36.4
EU sourced Prolia, (N=69)	n=67	n=67	n=69	n=67	n=69	n=67	n=67
Mean	8008973.81	7904876.44	7930.87	3794350.13		461.489	0.008
SD	1971572.75	1959500.24	1648.45	720450.22		100.202	0.002
CV%	24.6	24.8	20.8	19.0		21.7	24.8
Minimum	4038476.7	3975053.3	4000.0	2085037.1	46.93	260.99	0.00
Median	7695957.7	7533810.9	8070.0	3838268.5	120.08	458.69	0.01
Maximum	14378509.0	14248605.1	11600.0	5260627.5	359.75	669.04	0.01
Geo mean	7779487.60	7674912.81	7742.64	3721138.61		450.207	0.008
GCV%	24.7	24.9	23.2	20.6		23.2	24.7
US sourced Prolia, (N=69)	n=67	n=67	n=69	n=67	n=69	n=67	n=67
Mean	8248514.90	8151301.43	8267.83	3886040.36		456.301	0.008
SD	2322466.47	2291979.13	1975.98	826633.65		116.159	0.002
CV%	28.2	28.1	23.9	21.3		25.5	29.8
Minimum	4056652.4	4048307.1	3890.0	1973422.2	46.98	250.28	0.00

Treatment Statistic	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (h*ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-}Day28)}$ (h*ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)
Median	8337331.3	8258310.7	8180.0	3879146.4	120.28	451.92	0.01
Maximum	16337643.8	16068408.3	13700.0	6007931.9	479.92	795.28	0.01
Geo mean	7934699.65	7842297.13	8033.14	3796048.41		441.262	0.008
GCV%	28.9	28.8	24.9	22.5		27.1	28.9

Abbreviations: AUC0-∞=Area under the drug concentration-time curve from 0 to infinity (∞); AUC0-t =Area under the drug concentration-time curve from 0 to the sample collection time t; C_{max} =Maximum drug concentration; T_{max} =Time to maximum drug concentration; $t_{1/2}$ = Elimination/Terminal half-life; CL/F =Total apparent clearance; CV% = coefficient of variation; GCV% = geometric CV%; Geo = geometric; N = number of subjects; n = number of available subjects; ND = not determined; SD = standard deviation; EU = European Union; US = United States. For t_{max}, only n, median, minimum, and maximum are presented.

PK 매개변수(Cmax, AUC(0-inf) 및 AUC(0-t))의 통계 분석 결과, ENZ215 와 EU 및 미국에서 공급된 프롤리아 간의 생물학적 동등성이 입증되었다. 모든 비교에서 기하평균 비의 90% 신뢰 구간은 허용되는 생물학적 동등성 범위인 80%~125% 내에 포함되었다.

표 20 생물학적 동등성 평가 (약동학 분석군)

Treatment Comparison Statistics	C_{max}	$AUC_{(0\text{-}inf)}$	$AUC_{(0\text{-}t)}$	Bioequivalence Criteria (Yes/No) *
ENZ215 (N=68) Vs EU sourced Prolia (N=69)				
Geometric LS Means (CV%)				Yes
ENZ215	7662.99 (32.6)	7622698.42 (36.4)	7508134.18 (36.8)	
EU sourced Prolia	7742.64 (23.2)	7779487.60 (24.7)	7674912.81 (24.9)	
Inter-Subject CV (%)	28.2	31.0	31.3	
(%) Ratio [90% CI]	98.97 [91.52, 107.03]	97.98 [89.82, 106.89]	97.83 [89.60, 106.81]	
ENZ215 (N=68) Vs US sourced Prolia (N=69)				
Geometric LS Means (CV%)				Yes
ENZ215	7662.99 (32.6)	7622698.42 (36.4)	7508134.18 (36.8)	
US sourced Prolia	8033.14 (24.9)	7934699.65 (28.9)	7842297.13 (28.8)	
Inter-Subject CV (%)	28.9	32.8	33.0	
(%) Ratio [90% CI]	95.39 [88.04, 103.36]	96.07 [87.63, 105.31]	95.74 [87.29, 105.01]	

Abbreviations: N = number of subjects; CV% = coefficient of variation; CI=Confidence Interval.
Note: *Yes, if the 90% CI for geometric LSM ratios of ln-transformed parameters $AUC_{(0\text{-}inf)}$, $AUC_{(0\text{-}t)}$ and C_{max} and falls within the acceptance range of 80.00% to 125.00% else No.;
The treatment will be a fixed effect in the ANOVA model.

(2) 약력학 결과

- CTX-1 의 AUEC 는 베이스라인 대비 백분율 변화(% 억제)

시험에서는 세 가지 치료에 대한 AUEC 를 비교했다: ENZ215, EU 에서 공급된 프롤리아 및 미국에서 공급된 프롤리아. AUEC 평균값은 비교적 비슷했으며, ENZ215 는 437,624.9301 h%, EU 에서 공급된 프롤리아는 448,700.5470 h%, 미국에서 공급된 프롤리아는 443,877.5472 h%였으며, AUEC 중앙값에서도 비슷한 경향이 관찰되어, 치료 간 전반적인 약물 노출이 비슷했음을 시사했다. 변동성에 약간의 차이가 관찰되었지만(CV% 범위 12.0%~17.6%), 전반적인 AUEC 프로파일은 세 가지 치료가 비슷한 PD 특성을 보인다는 것을 시사한다.

표 21 CTX-1 혈청 약력학 매개변수의 요약 (약력학 분석군)

Treatment Statistic	ENZ215, (N=68) AUEC (h*%)	EU-Prolia, (N=69) AUEC (h*%)	US-Prolia, (N=69) AUEC (h*%)
	n=58	n=61	n=63
Mean	437624.9301	448700.5470	443877.5472
SD	76859.8471	53961.9945	74084.7842
CV%	17.6	12.0	16.7
Minimum	190520.213	236864.343	232245.095
Median	444846.632	453019.670	465352.399
Maximum	568379.429	554060.546	549021.063
Geo mean	429927.2277	445006.9559	437009.6173
GCV%	20.1	13.6	18.6

Abbreviations: CV% = coefficient of variation; GCV% = geometric CV%; Geo = geometric; N = number of subjects; n = number of available subjects; ND = not determined; SD = standard deviation.

PD 유사성 결과에 따르면 ENZ215 는 EU 및 US 에서 공급된 프롤리아와 비슷한 PD 를 보였다. EU 프롤리아와 비교했을 때 ENZ215 는 0.98 (95% CI [0.92, 1.03])의 기하평균 비를 보였다. 마찬가지로 미국 프롤리아와 비교했을 때 ENZ215 는 0.99 (95% CI [0.93, 1.05])의 기하평균 비를 보였다.

표 22 약력학 평가 (약력학 분석군)

Treatment Comparison Statistics	AUEC
ENZ215 (N=68) Vs EU sourced Prolia (N=69)	

Treatment Comparison Statistics	AUEC
Geometric LS Means (CV%)	
ENZ215	432174.780 (20.1)
EU sourced Prolia	442806.204 (13.6)
Ratio [95% CI]	0.98 [0.92, 1.03]
ENZ215 (N=68) Vs US sourced Prolia (N=69)	
Geometric LS Means (CV%)	
ENZ215	430341.820 (20.1)
US sourced Prolia	436622.000 (18.6)
Ratio [95% CI]	0.99 [0.93, 1.05]

Abbreviations: N = number of subjects; CV% = coefficient of variation; CI=Confidence Interval. ANCOVA model will be used including treatment as a fixed effect and baseline CTX-1 value as covariate.

(3) 면역원성 결과

이 시험에서 세 가지 치료군(ENZ215, EU 에서 공급된 프롤리아®, 미국에서 공급된 프롤리아®)의 모든 시험대상자는 치료-후 1 건 이상의 항약물항체(ADA) 확인 결과를 보였다. 치료 전, ENZ215(1.5%) 그룹과 EU 에서 공급된 프롤리아®(1.4%) 그룹에서 각각 1 명의 시험대상자만이 ADA 확인 결과를 보였다. 제 16 일부터, ADA 가 확인된 시험대상자의 비율은 모든 그룹에서 비슷했으며, ENZ215 그룹은 94.1%, EU-프롤리아®와 US- 프롤리아 그룹은 100%였다. 이러한 ADA 발생의 유사성은 제 28 일, 90 일, 180 일, 270 일에도 지속되었다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

[ALK22/ENZ215-DEN2]

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

ALK22/ENZ215-DEN2 시험은 폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 ENZ215 와 프롤리아의 유효성, 안전성, PD, PK 및 면역원성을 비교하기 위한 제 3 상, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 활성 대조 시험이다. 약 504 명의 대상자가 시험에 등록될 계획이었다. 시험의 일차 목적은 폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 베이스라인부터 제 12 개월까지 DXA 로 측정한 요추(L1-L4 부위) BMD 의 백분율 변화를 측정하여 ENZ215 와 프롤리아의유효성을 비교하고 베이스라인부터 제 6 개월까지 제 1 형 콜라겐의 혈청 C텔로펩타이드(sCTX) 수치의 효과 곡선하면적(AUEC)를 비교하는 것이었다. 기타 이차 목적은 ENZ215 와 프롤리아와의 유효성, 안전성, PK, PD 및 면역원성을 추가로 비교하는 것이었다.

시험은 3 개 기간으로 나뉘었다: 스크리닝 기간: 최대 35 일, 12 개월의 이중 눈가림 치료 기간 및 6 개월의 라벨 공개, 전환 기간.

모든 적합한 대상자는 이중 눈가림 치료 기간에 1:1 비율로 무작위배정되어 제 1 일과 제 6 개월에 ENZ215 또는 프롤리아(60mg) SC 를 투여받았다.

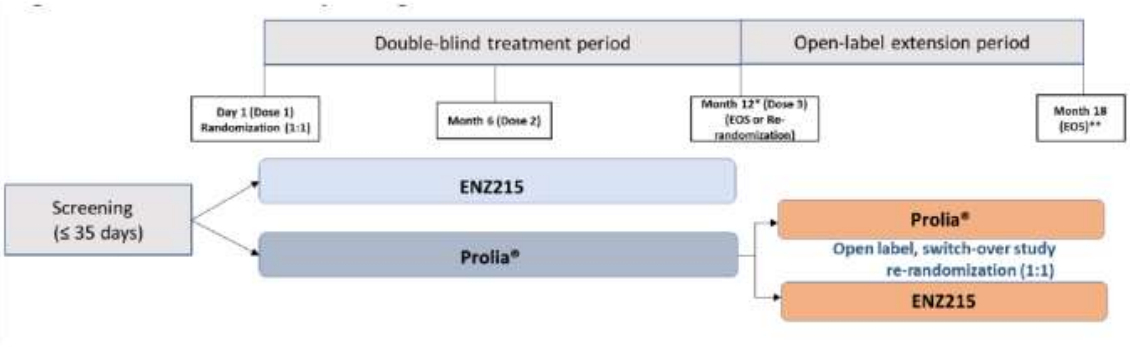


그림 6 시험 도식

Abbreviation: EOS = end of study.
*Month 12 – EOS for participants randomised to ENZ215.
**Month 18 – EOS for subset of 120 participants re-randomised to receive Prolia or ENZ215.

일차 유효성 평가변수는 베이스라인부터 제 12 개월까지 DXA 로 측정한 요추(L1-L4 부위)의 BMD 변화이다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 분석군 환자 수

표 29 분석군

	ENZ215	Prolia	Overall
Number (%) of Participants	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Double-blind treatment period			
Screened Set			1,061
Intent-to Treat (ITT) Set	253 (100)	251 (100)	504 (100)
Modified ITT (mITT) Set	241 (95.3)	246 (98.0)	487 (96.6)
Per-Protocol (PP) Set	230 (90.9)	233 (92.8)	463 (91.9)
Safety Set	253 (100)	251 (100)	504 (100)
PD Set	234 (92.5)	237 (94.4)	471 (93.5)
PK Set	57 (22.5)	59 (23.5)	116 (23.0)
Open-label extension period			
Intent-to Treat (ITT) Set	60 (100.0)	60 (100.0)	120 (100.0)
Safety Set	60 (100.0)	60 (100.0)	120 (100.0)

㉠ 스크리닝된 분석군(Screened Set): 스크리닝된 분석군은 시험대상자 동의서에 서명한 모든 대상자로 구성되었다.

㉡ 치료 의향 분석군(Intent-to-Treat Set): ITT 분석군은 이중 눈가림 치료 기간에 시험 중재를 1 회 이상 받은 모든 무작위배정된 대상자로 구성되었다. ITT 분석군에서 대상자는 실제로 어떤 치료를 받았는지와 관계없이, 대상자가 무작위배정된 시험 중재에 따라 치료가 할당되었다.

㉢ 수정된 ITT 분석군(Modified ITT Set): mITT 분석군은 베이스라인 평가와 베이스라인후 LS-BMD 값을 가진 모든 ITT 대상자로 구성되었다.

㉣ 계획서 순응 분석군(Per-Protocol Set): PP 분석군은 베이스라인과 제 12 개월에 LS-BMD 평가가 있는 ITT 분석군의 하위 집합으로, LS-BMD 에 영향을 미치는 주요 임상시험계획서 이탈이 없고, 베이스라인과 제 6 개월에 시험 중재를 받았으며, 베이스라인과 제 12 개월의 LS-BMD 자료가 있는 모든 대상자로 구성되었다.

㉤ 안전성 분석군: 안전성 분석군에는 시험 중재를 1 회 이상 받은 모든 무작위배정된 대상자가 포함되었다. 안전성 분석군에서 대상자는 실제 받은 치료를 기준으로 치료가 할당되었다.

㉥ PD 분석군: PD 분석군은 일차 분석을 위한 PD 매개변수 AUEC 값을 계산하기 위해 sCTX 값을 사용할 수 있고 sCTX 또는 sP1NP 측정에 영향을 미치는 주요 임상시험계획서 이탈이 없는 안전성 분석군의 모든 대상자로 구성되었다.

㉦ PK 분석군: PK 분석군은 평가 가능한 PK 평가변수(Cmax 또는 AUC0-6M)가 하나 이상 있고 제 12 개월까지 PK 매개변수에 영향을 미치는 주요 임상시험계획서 이탈이 없는 안전성 분석군의 하위 집합이었다. PK 분석군에서 제외하도록 분석 조치가 이루어진 모든 임상시험계획서 이탈(주요

/경미한 임상시험계획서 이탈과 관계없이)은 PK 분석군 도출 시 PK 분석군에서 제외된 것으로 간주되었다.

(2) 인구통계

골다공증이 있는 폐경 후 여성 집단을 대상으로 ENZ215 와 Prolia® 간 유효성의 비교동등성을 탐색했다. 시험 대상자는 유럽 연합 전역의 58 개 임상 시험기관에서 모집되었다. 명시된 적합성 기준을 충족하는 55 세 이상 85 세 이하의 총 504 명의 대상자(여성)가 무작위 배정되어 두 투여군 전반에서 거의 동일하게 분포되었다.

표 41 인구통계학적 특성 및 기타 베이스라인 특성 (ITT 분석군)

Demographic Variable Double-blind treatment period	ENZ215 (N = 253)	Prolia (N = 251)	Overall (N = 504)
Age (years)			
n	253	251	504
Mean	66.3	66.1	66.2
SD	6.56	6.35	6.45
Minimum	55	55	55
Median	66.0	66.0	66.0
Maximum	84	82	84
Age Group, n (%)			
n	253	251	504
≥ 55 to < 70 years	171 (67.6)	171 (68.1)	342 (67.9)
≥ 70 to ≤ 85 years	82 (32.4)	80 (31.9)	162 (32.1)
Prior use of Bisphosphonate, n (%)			
Yes	44 (17.4)	43 (17.1)	87 (17.3)
No	209 (82.6)	208 (82.9)	417 (82.7)
Sex			
Female	253 (100)	251 (100)	504 (100)
Years since menopause			
n	253	251	504
Mean	17.2	16.8	17.0
SD	7.42	7.22	7.31
Minimum	5	5	5
Median	17.0	17.0	17.0
Maximum	40	42	42
Ethnicity			
Hispanic or Latino	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Not Hispanic or Latino	253 (100)	250 (99.6)	503 (99.8)
Not Stated	0	0	0
Unknown	0	0	0
Race			
n	253	251	504
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	253 (100)	251 (100)	504 (100)
Other	0	0	0
Not Reported	0	0	0
Weight (kg)			
n	253	251	504
Mean	63.33	64.35	63.84
SD	8.613	9.444	9.042
Minimum	50.0	50.0	50.0
Median	62.00	63.00	62.65
Maximum	90.0	90.0	90.0
Height (cm)			
n	253	251	504
Mean	159.17	159.10	159.13
SD	6.281	6.344	6.306
Minimum	140.0	143.0	140.0
Median	159.50	158.50	159.00
Maximum	174.0	176.0	176.0
BMI (kg/m^2)			
n	253	251	504
Mean	25.03	25.48	25.26
SD	3.412	3.874	3.652
Minimum	17.8	18.1	17.8
Median	24.70	24.70	24.70
Maximum	36.1	37.5	37.5
Open-label extension period	**(N = 60)**	**(N = 60)**	**(N = 120)**
Age (years)			
n	60	60	120
Mean	65.8	66.4	66.1
SD	6.97	6.10	6.53
Minimum	55	56	55
Median	67.0	66.0	66.0
Maximum	80	82	82
Age group, n(%)			
n	60	60	120
≥ 55 to < 70 years	40 (66.7)	41 (68.3)	81 (67.5)
≥ 70 to ≤ 85 years	20 (33.3)	19 (31.7)	39 (32.5)
Prior use of Bisphosphonate, n (%)			
Yes	13 (21.7)	13 (21.7)	26 (21.7)
No	47 (78.3)	47 (78.3)	94 (78.3)
Sex			
Female	60 (100)	60 (100)	120 (100)
Years since menopause			
n	60	60	120
Mean	16.6	17.1	16.8
SD	7.40	7.67	7.51
Minimum	5	5	5
Median	17.0	17.0	17.0
Maximum	33	42	42
Ethnicity			
Hispanic or Latino	0	1 (1.7)	1 (0.8)
Not Hispanic or Latino	60 (100)	59 (98.3)	119 (99.2)
Race			
n	60	60	120
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	60 (100)	60 (100)	120 (100)
Weight (kg)			
n	60	60	120
Mean	64.88	63.56	64.22
SD	9.357	9.058	9.194
Minimum	50.0	50.3	50.0
Median	63.65	62.25	63.20
Maximum	89.0	84.5	89.0
Height (cm)			
n	60	60	120
Mean	160.20	158.58	159.39
SD	6.560	6.128	6.373
Minimum	146.5	146.0	146.0
Median	159.75	157.75	159.00
Maximum	176.0	173.0	176.0
BMI (kg/m^2)			
n	60	60	120
Mean	25.35	25.36	25.35
SD	3.899	3.863	3.865
Minimum	18.6	18.1	18.1
Median	24.65	24.95	24.75
Maximum	36.6	33.4	36.6

Abbreviations: BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; N = total number of participants in ITT Set; n = number of participants with non-missing data within the specific category; SD = standard deviation.

3) 약동학/약력학 결과

(1) 약동학 결과

PK 분석군은 평가 가능한 PK 평가변수(Cmax 또는 AUC0-6M)가 하나 이상 있고 제 12 개월까지 PK 매

개변수에 영향을 미치는 주요 임상시험계획서 이탈이 없는 안전성 분석군의 하위 집합이다. PK 분석군에는 ENZ215 그룹 대상자 57 명(22.5%)과 프롤리아 그룹 대상자 59 명(23.5%)이 포함되었다.

표 23 치료별 ENZ215 및 프롤리아 약동학 매개변수의 요약 통계 (PK 분석군)

Parameter (unit)	Statistics	ENZ215 (N = 57)	Prolia (N = 59)
C_{max} (ng/mL)	n	57	59
	Arithmetic Mean (CV%)	6400 (31.3)	6010 (30.6)
	Geometric Mean (geoCV%)	6000 (41.5)	5720 (32.9)
	Minimum	1500	2790
	Median	6610	5890
	Maximum	9640	9760
T_{max} (h)	n	57	59
	Minimum	120.05	118.77
	Median	335.22	328.53
	Maximum	719.48	695.97
$AUC_{0\text{-}1M}$ (h*ng/mL)	n	56[a]	57[b]
	Arithmetic Mean (CV%)	3420000 (30.1)	3160000 (32.3)
	Geometric Mean (geoCV%)	3220000 (40.4)	3000000 (33.1)
	Minimum	876000	1570000
	Median	3610000	3090000
	Maximum	4990000	6230000
$AUC_{0\text{-}3M}$ (h*ng/mL)	n	54[c]	57[b]
	Arithmetic Mean (CV%)	7840000 (33.9)	6820000 (33.7)
	Geometric Mean (geoCV%)	7260000 (45.7)	6450000 (35.2)
	Minimum	1820000	2880000
	Median	8220000	6750000
	Maximum	13200000	12700000
$AUC_{0\text{-}6M}$ (h*ng/mL)	n	54[d]	57[b]
	Arithmetic Mean (CV%)	9160000 (35.8)	7930000 (35.3)
	Geometric Mean (geoCV%)	8420000 (48.0)	7460000 (36.7)
	Minimum	2050000	3120000
	Median	9540000	7640000
	Maximum	16700000	15700000
$AUC_{6M\text{-}12M}$ (h*ng/mL)	n	29[e]	23[f]
	Arithmetic Mean (CV%)	696000 (129.4)	489000 (110.9)
	Geometric Mean (geoCV%)	312000 (232.1)	301000 (130.5)
	Minimum	41800	68000
	Median	291000	263000
	Maximum	4010000	2290000

데노수맙 Ctrough의 전체 평균과 개별 범위는 제 6 개월과 제 12 개월 시점에 ENZ215 와 프롤리아 그룹 간에 유사했으며, 범위가 겹치는 것으로 관찰되었다.

표 24 치료별 ENZ215 및 프롤리아 C_{trough} 의 요약 통계 (PK 분석군)

Parameter (unit)	Statistics	ENZ215 (N = 57)	Prolia (N = 59)
$C_{trough\ 6M}$ (ng/mL)	N	54[a]	57[b]
	Arithmetic Mean (CV%)	84.7 (204.7)	78.2 (348.6)
	Geometric Mean (geoCV%)	114 (173.0)	122 (149.1)
	Minimum	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00
	Maximum	837	1960
$C_{trough\ 12M}$ (ng/mL)	N	52[c]	53[d]
	Arithmetic Mean (CV%)	99.4 (196.8)	57.4 (187.0)
	Geometric Mean (geoCV%)	120 (168.9)	95.0 (108.8)
	Minimum	0.00	0.00
	Median	0.00	0.00
	Maximum	1040	519

(2) 약력학 결과

① 초기 6 개월 동안(제 1 일 투여 전부터 제 6 개월 투여 전까지) sCTX % 변화의 AUEC

프롤리아 대비 ENZ215 의 생물학적 동등성은 베이스라인부터 제 6 개월까지 sCTX % 변화의 AUEC 인 일차 PD 평가변수에 대해 입증되었다: 기하평균 비(90% CI) 1.004 (0.9795, 1.0299)

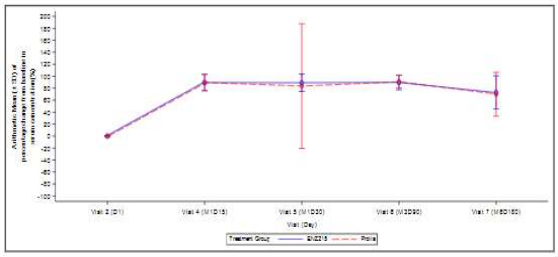
표 25 베이스라인부터 제 6 개월까지 sCTX % 변화의 AUEC 에 대한 공분산 분석 (PD 분석군)

Treatment Group	n	Geometric Mean	95% CI	Ratio of Geometric Means	90% CI of Geometric Mean Ratio	95% CI of Geometric Mean Ratio
ENZ215 (N = 234)	234	347382.787	340087.2488, 354834.8289	1.004	0.9795, 1.0299	0.9748, 1.0349
Prolia (N = 237)	237	345858.423	338640.7259, 353229.9557			

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AUEC = area under the effect curve; CI = confidence interval; N = total number of participants in PD Set; n = number of participants with non-missing data within the specific category; PD = pharmacodynamics; sCTX = serum C-telopeptide of type 1 collagen.

ANCOVA was performed on log-transformed data of $AUEC_{0\text{-}6\ M}$ of sCTX with treatment group as fixed effect, and baseline sCTX value as a covariate.

Equivalence was established if 90% CIs of geometric mean ratio lied between 0.8 and 1.25.



Abbreviations: PD = pharmacodynamics; sCTX = serum C-telopeptide of type 1 collagen; SD = standard deviation.
Source: CSR ALK22/ENZ215-DEN2 Figure 11-2

그림 5 ENZ215 및 프롤리아 그룹의 sCTX 혈청 농도의 베이스라인 대비 백분율 변화에 대한 산술 평균(± SD)-명목 시간 자료 - (선형 스케일) (PD 분석군)

② P1NP 의 유효 곡선하면적(Area Under the Effect Curve, AUEC)

비슷한 베이스라인 평균(SD) sP1NP 농도 이후, 제 1 개월, 3 개월, 6 개월에 두 치료군 모두에서 sP1NP 농도가 감소한 것으로 나타났다. 감소의 정점(최대 반응)은 두 치료군 모두 제 3 개월에 관찰되었다:

ENZ215 그룹에서 -75.7738% 및 프롤리아 그룹에서 -74.5419%. 베이스라인 대비 제 1개월, 3 개월, 6 개월에 두 치료군 간에 sP1NP 농도의 백분율 변화에 차이는 관찰되지 않았다.

표 26 치료군별 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 sP1NP 농도의 백분율 변화 (PD 분석군)

		ENZ215 (N = 234)				Prolia (N = 237)			
Visit	Statistics	Baseline	Post-baseline	Change from Baseline	Percentage Change from Baseline (%CfB)	Baseline	Post-baseline	Change from Baseline	Percentage Change from Baseline (%CfB)
Baseline (D1)	n	234				236			
	Mean	63.25				63.59			
	SD	24.765				24.190			
	Minimum	16.9				10.9			
	Median	60.50				60.90			
	Maximum	161.0				166.0			
Visit 4 (M1D15)	n	234	234	234	234	235	235	235	235
	Mean	63.25	66.82	3.58	8.3369	63.60	67.21	3.61	7.5198
	SD	24.76	24.093	12.789	19.5170	24.241	24.938	10.960	17.9673
	Minimum	16.9	19.5	-70.4	-56.455	10.9	10.8	-39.6	-54.412
	Median	60.50	64.60	4.65	8.5755	60.60	63.40	3.60	5.3570
	Maximum	161.0	158.0	34.2	85.930	166.0	172.0	47.5	98.344
Visit 5 (M1D30)	n	235	235	235	235	236	236	236	236
	Mean	63.25	50.26	-12.98	-17.7485	63.59	50.00	-13.59	-18.3767
	SD	24.765	18.143	13.268	17.1910	24.190	19.204	12.940	23.4844
	Minimum	16.9	14.9	-80.3	-58.636	10.9	12.7	-50.3	-69.301
	Median	60.50	48.60	-10.90	-18.5170	60.90	46.50	-12.25	-20.4700
	Maximum	161.0	130.0	16.0	43.363	166.0	164.0	44.9	229.082
Visit 6 (M3D90)	n	233	233	233	233	236	236	236	236
	Mean	63.25	13.91	-49.34	-75.7738	63.59	14.39	-49.19	-74.5419
	SD	24.819	7.114	23.198	15.4099	24.190	6.200	22.689	16.6630
	Minimum	16.9	0.0	-135.1	-100.000	10.9	0.0	-140.1	-100.000
	Median	60.40	14.50	-47.10	-77.1380	60.90	14.35	-45.65	-76.8230
	Maximum	161.0	57.6	-3.3	-14.602	166.0	40.6	7.1	47.651
Visit 7 (M6D180)	n	233	233	233	233	234	234	234	234
	Mean	63.33	16.82	-46.51	-69.7567	63.65	17.16	-46.49	-69.1690
	SD	24.789	7.972	24.689	19.4086	24.268	8.616	23.525	22.8816
	Minimum	16.9	0.0	-141.0	-100.000	10.9	0.0	-140.1	-100.000
	Median	60.60	16.00	-43.40	-72.4680	60.90	16.05	-43.65	-72.5775
	Maximum	161.0	51.2	12.2	40.803	166.0	50.7	10.2	93.578

Abbreviations: %CfB = percentage change from baseline; D = day; M = month; PD = pharmacodynamics; N = total number of participants in PD Set; n = number of participants with non-missing data within the specific category; SD = standard deviation; sP1NP = procollagen type 1 N-terminal propeptide.
%CfB in serum P1NP was computed as, %CfB = (P1NP timepoint- P1NPbaseline/P1NP baseline) *100.

4) 유효성 결과

(1) 일차 유효성 평가변수 : 베이스라인부터 제 12 개월까지 DXA 로 측정한 요추(L1-L4 부위) BMD 의 백분율 변화

베이스라인 시, 평균 (SD) BMD 는 두 치료군에서 비슷했다:

ENZ215 그룹 0.7466 (0.0691) 및 프롤리아 그룹 0.7525 (0.0684). 베이스라인부터 제 12 개월까지 요추 (L1-L4 부위) BMD 의 평균(SD) 백분율 변화는 ENZ215 그룹이 5.775% (3.8927), 프롤리아 그룹이 5.881% (4.1839)였다.

일차 평가변수 분석(ITT 분석군에서 치료 정책 추정대상 모수[treatment policy estimand] 사용)에서는 베이스라인부터 제 12 개월까지 DXA 로 측정한 요추(L1-L4 부위) BMD 의 백분율 변화에 대해 프롤리아 대비 ENZ215 의 동등성을 입증했다: (95% CI) ENZ215 그룹 5.350 (4.7306; 5.9695) 및 프롤리아 그룹 5.533 (4.9225; 6.1440); LS 평균 차이(95% CI): -0.183 (-0.9044; 0.5380).

표 30 프롤리아 대비 ENZ215 의 생물학적 동등성을 평가하기 위해 베이스라인부터 제 12 개월까지 DXA 로 측정한 요추(L1-L4 부위) BMD 의 백분율 변화 - 일차 평가변수 분석 (ITT 분석군)

Treatment Group	N	Adjusted LS Mean (SE)	95% CI of adjusted LS Mean	LS Mean Difference	95% CI of LS Mean Difference
ENZ215 (N = 253)	231	5.350 (0.3152)	4.7306; 5.9695	-0.183	-0.9044; 0.5380
Prolia (N = 251)	235	5.533 (0.3108)	4.9225; 6.1440		

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; ITT = intent-to-treat; LS Mean = least square mean; N = total number of participants in ITT Set; n = number of participants with non-missing data within the specific category; SE = standard error.
Analysis was performed using an ANCOVA model including treatment, age strata, previous treatment with bisphosphonate and baseline BMD value as covariates.
Equivalence was established if 95% CIs of LS Mean difference lied between -1.45 and 1.45.

(2) 이차 유효성 평가변수 :

베이스라인부터 제6개월까지 DXA로 측정한 요추 BMD의 백분율 변화

ITT 분석군에서, 베이스라인부터 제 6개월까지 DXA로 측정한 요추(L1-L4 부위) BMD의 백분율 변화에

대해 프롤리아 대비 ENZ215의 생물학적 동등성이 입증되었다. LS 평균 차이(95% CI) -0.389(-0.9937; 0.2150).

표 33 베이스라인부터 제 6 개월까지 DXA 로 측정한 요추(L1-L4 부위) BMD 의 백분율 변화 - ANCOVA (ITT 분석군)

Treatment Group	n	Adjusted LS Mean (SE)	95% CI of adjusted LS Mean	LS Mean Difference	95% CI of LS Mean Difference	p-value
ENZ215 (N = 253)	240	3.615 (0.2643)	3.0952; 4.1338	-0.389	-0.9937; 0.2150	0.2062
Prolia (N = 251)	246	4.004 (0.2596)	3.4939; 4.5139			

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; ITT = intent-to-treat; LS Mean = least square mean; N = total number of participants in ITT Set; n = number of participants with non-missing data within the specific category; SE = standard error.
Analysis was performed using an ANCOVA model including treatment, age strata, previous treatment with bisphosphonate and baseline BMD value as covariates.

베이스라인부터 제 6 개월 및 제 12 개월까지 DXA 로 측정한 고관절 및 대퇴골 경부 BMD 의 백분율 변화

베이스라인 시, 고관절 및 대퇴골 경부의 평균(SD) BMD 는 ENZ215 그룹에서 각각 0.7460(0.0878)과 0.6705(0.1103), 프롤리아 그룹에서 각각 0.7600(0.0923)과 0.6881(0.1040)이었다. 제 6 개월에, 고관절 BMD 의 베이스라인 대비 평균(SD) 변화는 ENZ215 그룹에서 0.0195(0.0215), 프롤리아 그룹에서 0.0200(0.0179)이었다. 제 6 개월에, 대퇴골 경부 BMD 의 베이스라인 대비 평균(SD) 변화는 ENZ215 그룹에서 0.0125(0.0223), 프롤리아 그룹에서 0.0124(0.0206)였다.

제 12 개월에, 고관절 BMD 의 베이스라인 대비 평균(SD) 변화는 ENZ215 그룹에서 0.0221(0.0200), 프롤리아 그룹에서 0.0247(0.0189)이었다. 제12개월에, 대퇴골 경부 BMD의 베이스라인 대비 평균(SD) 변화는 ENZ215 그룹에서 0.0146(0.0252), 프롤리아 그룹에서 0.0198(0.0250)이었다.

표 34 베이스라인부터 제 6 개월까지 DXA 로 측정한 고관절 및 대퇴골 경부 BMD 의 백분율 변화 - ANCOVA (ITT 분석군)

Parameter	Treatment Group	n	Adjusted LS Mean (SE)	95% CI of Adjusted LS Mean	LS Mean Difference	95% CI of LS Mean Difference	p-value
BMD at total hip	ENZ215 (N = 253)	240	2.222 (0.2042)	1.8208; 2.6232	-0.105	-0.5727; 0.3629	0.6598
	Prolia (N = 251)	244	2.327 (0.2005)	1.9329; 2.7209			
BMD at femoral neck	ENZ215 (N = 253)	240	1.700 (0.2461)	1.2162; 2.1834	0.012	-0.5520; 0.5765	0.9660
	Prolia (N = 251)	245	1.688 (0.2420)	1.2120; 2.1632			

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; ITT = intent-to-treat; LS Mean = least square mean; N = total number of participants in ITT Set; n = number of participants with non-missing data within the specific category; SE = standard error.
Analysis was performed using an ANCOVA model including treatment, age strata, previous treatment with bisphosphonate and baseline BMD value as covariates.
Source: Table 14.2.1.8.

표 35 베이스라인부터 제 12 개월까지 DXA 로 측정한 고관절 및 대퇴골 경부 BMD 의 백분율 변화 - ANCOVA (ITT 분석군)

Parameter	Treatment Group	n	Adjusted LS Mean (SE)	95% CI of Adjusted LS Mean	LS Mean Difference	95% CI of LS Mean Difference	p-value
BMD at total hip	ENZ215 (N = 253)	231	2.534 (0.2044)	2.1321; 2.9357	-0.401	-0.8691; 0.0665	0.0926
	Prolia (N = 251)	235	2.935 (0.2012)	2.5397; 3.3307			
BMD at femoral neck	ENZ215 (N = 253)	231	1.826 (0.2905)	1.2554; 2.3972	-0.763	-1.4285; -0.0970	0.0248
	Prolia (N = 251)	235	2.589 (0.2866)	2.0258; 3.1523			

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; ITT = intent-to-treat; LS Mean = least square mean; N = total number of participants in ITT Set; n = number of participants with non-missing data within the specific category; SE = standard error.
Analysis was performed using an ANCOVA model including treatment, age strata, previous treatment with bisphosphonate and baseline BMD value as covariates.
Source: Table 14.2.1.9.

5) 안전성 결과

(1) 이상사례 요약

Adverse Event Categories	ENZ215	Prolia[a]	Total
Number (%) of Participants	n (%) #E	n (%) #E	n (%) #E
Double-blind Treatment Period	(N = 253)	(N = 251)	(N = 504)
Any AE	166 (65.6) 453	160 (63.7) 412	326 (64.7) 865
Any AE of severe or higher	5 (2.0) 7	6 (2.4) 6	11 (2.2) 13
Any TEAE	164 (64.8) 441	157 (62.5) 393	321 (63.7) 834
Any TEAE of severe or higher	5 (2.0) 7	5 (2.0) 5	10 (2.0) 12
Any SAE	16 (6.3) 23	15 (6.0) 17	31 (6.2) 40
Any TESAE	16 (6.3) 23	15 (6.0) 17	31 (6.2) 40
Any AESI	8 (3.2) 8	7 (2.8) 7	15 (3.0) 15
Any treatment-emergent AESI	8 (3.2) 8	7 (2.8) 7	15 (3.0) 15
Any SUSARs	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Any TEAE related to study treatment	19 (7.5) 25	23 (9.2) 36	42 (8.3) 61
Any TEAE related to non-study treatment	9 (3.6) 9	13 (5.2) 16	22 (4.4) 25
Any TESAE related to study treatment	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Any TESAE related to non-study treatment	0	0	0
Any AE leading to death	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Any TEAE leading to death	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Any AE leading to treatment withdrawal	1 (0.4) 1	2 (0.8) 2	3 (0.6) 3
Any TEAE leading to treatment withdrawal	1 (0.4) 1	2 (0.8) 2	3 (0.6) 3

Open-label Extension Period	(N = 60)	(N = 60)	(N = 120)
Any AE	23 (38.3) 36	23 (38.3) 30	46 (38.3) 66
Any AE of severe or higher	0	0	0
Any TEAE	23 (38.3) 36	23 (38.3) 30	46 (38.3) 66
Any TEAE of severe or higher	0	0	0
Any SAE	0	0	0
Any TESAE	0	0	0
Any AESI	0	0	0
Any treatment emergent AESI	0	0	0
Any SUSARs	0	0	0
Any TEAE related to study treatment	2 (3.3) 3	0	2 (1.7) 3
Any TEAE related to non-study treatment	0	0	0
Any TESAE related to study treatment	0	0	0
Any TESAE related to non-study treatment	0	0	0
Any AE leading to death	0	0	0
Any TEAE leading to death	0	0	0
Any AE leading to treatment withdrawal	0	0	0
Any TEAE leading to treatment withdrawal	0	0	0

(2) 흔하게 발생한 이상사례

① 치료기간

전반적으로 가장 빈번하게 보고된 TEAE 는 감염 및 기생충 감염(대상자의 34.1%), 근골격 및 결합 조직 장애(15.7%), 각종 위장관 장애(14.5%) SOC 에 속했다.

전체적으로 PT 수준에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE(전체 대상자의 ≥ 4%에서 보고)는 비인두염(대상자의 7.9%), 상기도 감염(전체 5.4%) 및 고혈압(전체 4.2%)이었다. 특정 TEAE 를 보고한 대상자의 비율은 두 치료군 간에 대체로 비슷했으며, ENZ215 그룹과 프롤리아 그룹 간에 ≥ 2%의 빈도 차이가 난 TEAE 는 COVID-19(각각 2.0% [추가 대상자 1 명은 코로나바이러스 감염의 TEAE 가 있었음] 및 5.2%), 두통(2.4% 및 5.2%), 상기도 감염(4.3% 및 6.4%), 위염(2.0% 및 0%)이었다. ENZ215 그룹 대상자 10 명(4.0%)에서 총 16 건의 골절 TEAE 가 보고되었고 프롤리아 그룹 대상자 7 명(2.8%)에서 8 건의 골절 TEAE 가 보고되었다. 시험 치료와 관련된 것으로 간주된 골절 TEAE 는 없었다.

② 전환-연장 기간

전반적으로 가장 빈번하게 보고된 TEAE(전체 대상자의 ≥ 5%에서 보고)는 감염 및 기생충 감염 SOC(대상자의 22.5%)와 근골격 및 결합 조직 장애 SOC(대상자의 5.8%)에 속했다. PT 수준에서, 가장 빈번하게 보고된 TEAE(전체 대상자의 ≥ 5%에서 보고)는 비인두염(전체 대상자의 8.3%)이었다. 특정 TEAE 를 보고한 대상자의 비율은 두 치료군 간에 대체로 비슷했으며, ENZ215 그룹과 프롤리아 그룹 간에 ≥ 2%의 빈도 차이가 난 TEAE 는 기관지염(각각 0% 및 3.3%), 인두염, 척추 통증, 상기도 감염(각각 3.3% 및 0%)이었다.

프롤리아 그룹 대상자 2 명(3.3%)에서 총 2 건의 골절 TEAE 가 보고되었다(표 47). 시험 치료와 관련된 것으로 간주된 골절 TEAE 는 없었다.

표 46 이중 눈가림 치료 기간 및 라벨 공개 연장 기간 동안 어느 그룹이든 대상자의 ≥ 1%에서 발생한 SOC 및 PT 별 TEAE (안전성 분석군)

System Organ Class Preferred Term [1]	ENZ215	Prolia	Total
Number (%) of Participants	n (%) #E	n (%) #E	n (%) #E
Double-blind Treatment Period	(N = 253)	(N = 251)	(N = 504)

System Organ Class Preferred Term [1]	ENZ215	Prolia	Total
Number (%) of Participants	n (%) #E	n (%) #E	n (%) #E
Double-blind Treatment Period	(N = 253)	(N = 251)	(N = 504)

Number of participants with at least one TEAE	164 (64.8) 441	157 (62.5) 393	321 (63.7) 834
Infections and infestations	87 (34.4) 126	85 (33.9) 125	172 (34.1) 251
Nasopharyngitis	18 (7.1) 21	22 (8.8) 24	40 (7.9) 45
Upper respiratory tract infection	11 (4.3) 13	16 (6.4) 19	27 (5.4) 32
COVID-19	5 (2.0) 5	13 (5.2) 13	18 (3.6) 18
Bronchitis	11 (4.3) 12	6 (2.4) 6	17 (3.4) 18
Urinary tract infection	8 (3.2) 8	8 (3.2) 9	16 (3.2) 17
Cystitis	5 (2.0) 5	6 (2.4) 7	11 (2.2) 12
Pharyngitis	6 (2.4) 7	3 (1.2) 3	9 (1.8) 10
Urinary tract infection bacterial	3 (1.2) 4	5 (2.0) 5	8 (1.6) 9
Sinusitis	3 (1.2) 3	4 (1.6) 4	7 (1.4) 7
Respiratory tract infection	1 (0.4) 1	5 (2.0) 6	6 (1.2) 7
Oral herpes	2 (0.8) 2	3 (1.2) 3	5 (1.0) 5
Pulpitis dental	1 (0.4) 1	3 (1.2) 3	4 (0.8) 4
Bronchitis bacterial	3 (1.2) 3	0	3 (0.6) 3
Respiratory tract infection viral	3 (1.2) 4	0	3 (0.6) 4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	44 (17.4) 62	35 (13.9) 46	79 (15.7) 108
Arthralgia	9 (3.6) 9	9 (3.6) 13	18 (3.6) 22
Back pain	6 (2.4) 9	6 (2.4) 6	12 (2.4) 15
Osteoarthritis	8 (3.2) 9	4 (1.6) 4	12 (2.4) 13
Spinal pain	5 (2.0) 7	4 (1.6) 4	9 (1.8) 11
Muscle spasms	2 (0.8) 3	3 (1.2) 3	5 (1.0) 6
Pain in extremity	3 (1.2) 3	2 (0.8) 2	5 (1.0) 5
Gastrointestinal disorders	38 (15.0) 46	35 (13.9) 42	73 (14.5) 88
Diarrhea	6 (2.4) 6	6 (2.4) 6	12 (2.4) 12
Abdominal pain upper	2 (0.8) 2	5 (2.0) 6	7 (1.4) 8
Chronic gastritis	2 (0.8) 2	3 (1.2) 3	5 (1.0) 5
Constipation	3 (1.2) 3	2 (0.8) 3	5 (1.0) 6
Gastritis	5 (2.0) 6	0	5 (1.0) 6
Gastroesophageal reflux disease	3 (1.2) 3	2 (0.8) 2	5 (1.0) 5
Toothache	3 (1.2) 3	2 (0.8) 2	5 (1.0) 5
Nausea	0	3 (1.2) 3	3 (0.6) 3
Metabolism and nutrition disorders	24 (9.5) 26	19 (7.6) 20	43 (8.5) 46
Hypocalcaemia	7 (2.8) 7	6 (2.4) 6	13 (2.6) 13
Vitamin D deficiency	6 (2.4) 6	4 (1.6) 4	10 (2.0) 10
Hypercalcaemia	2 (0.8) 2	4 (1.6) 4	6 (1.2) 6
Hyperlipidaemia	3 (1.2) 3	1 (0.4) 1	4 (0.8) 4
Nervous system disorders	22 (8.7) 30	19 (7.6) 25	41 (8.1) 55
Headache	6 (2.4) 9	13 (5.2) 16	19 (3.8) 25
Radiculopathy	3 (1.2) 3	0	3 (0.6) 3
Injury, poisoning and procedural complications	19 (7.5) 29	16 (6.4) 18	35 (6.9) 47
Radius fracture	4 (1.6) 5	1 (0.4) 1	5 (1.0) 6

System Organ Class Preferred Term [1]	**ENZ215**	**Prolia**	**Total**
Number (%) of Participants	**n (%) #E**	**n (%) #E**	**n (%) #E**
Double-blind Treatment Period	**(N = 253)**	**(N = 251)**	**(N = 504)**
Meniscus injury	3 (1.2) 4	0	3 (0.6) 4
Investigations	12 (4.7) 12	19 (7.6) 21	31 (6.2) 33
Vitamin D decreased	6 (2.4) 6	6 (2.4) 6	12 (2.4) 12
Vascular disorders	12 (4.7) 12	14 (5.6) 16	26 (5.2) 28
Hypertension	9 (3.6) 9	12 (4.8) 14	21 (4.2) 23
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (4.3) 12	8 (3.2) 10	19 (3.8) 22
General disorders and administration site conditions	10 (4.0) 11	7 (2.8) 8	17 (3.4) 19
Fatigue	3 (1.2) 3	2 (0.8) 2	5 (1.0) 5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (4.3) 12	5 (2.0) 5	16 (3.2) 17
Cardiac disorders	7 (2.8) 10	7 (2.8) 10	14 (2.8) 20
Renal and urinary disorders	5 (2.0) 7	9 (3.6) 9	14 (2.8) 16
Eye disorders	8 (3.2) 10	5 (2.0) 9	13 (2.6) 19
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (1.6) 6	8 (3.2) 9	12 (2.4) 15
Ear and labyrinth disorders	5 (2.0) 7	5 (2.0) 5	10 (2.0) 12
Vertigo	3 (1.2) 3	0	3 (0.6) 3
Reproductive system and breast disorders	5 (2.0) 5	5 (2.0) 6	10 (2.0) 11
Immune system disorders	6 (2.4) 7	3 (1.2) 3	9 (1.8) 10
Endocrine disorders	4 (1.6) 4	2 (0.8) 2	6 (1.2) 6
Hepatobiliary disorders	4 (1.6) 4	2 (0.8) 2	6 (1.2) 6
Open-label Extension Period	**(N = 60)**	**(N = 60)**	**(N = 120)**
Number of patients with at least one TEAE	23 (38.3) 36	23 (38.3) 30	46 (38.3) 66
Infections and infestations	14 (23.3) 15	13 (21.7) 13	27 (22.5) 28
Nasopharyngitis	5 (8.3) 6	5 (8.3) 5	10 (8.3) 11
Bronchitis	0 (0.0) 0	2 (3.3) 2	2 (1.7) 2
COVID-19	1 (1.7) 1	1 (1.7) 1	2 (1.7) 2
Pharyngitis	2 (3.3) 2	0 (0.0) 0	2 (1.7) 2
Upper respiratory tract infection	2 (3.3) 2	0 (0.0) 0	2 (1.7) 2
Gastroenteritis	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Herpes zoster	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Influenza	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Lyme disease	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Pneumonia	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Rhinitis	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Sinusitis	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Tracheobronchitis	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Viral infection	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (8.3) 5	2 (3.3) 3	7 (5.8) 8
Myalgia	1 (1.7) 1	1 (1.7) 1	2 (1.7) 2
Osteoarthritis	1 (1.7) 1	1 (1.7) 1	2 (1.7) 2
Spinal pain	2 (3.3) 2	0 (0.0) 0	2 (1.7) 2
Rotator cuff syndrome	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Shoulder girdle pain	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Tracheobronchitis	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Viral infection	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (8.3) 5	2 (3.3) 3	7 (5.8) 8
Myalgia	1 (1.7) 1	1 (1.7) 1	2 (1.7) 2
Osteoarthritis	1 (1.7) 1	1 (1.7) 1	2 (1.7) 2
Spinal pain	2 (3.3) 2	0 (0.0) 0	2 (1.7) 2
Rotator cuff syndrome	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Shoulder girdle pain	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Metabolism and nutrition disorders	2 (3.3) 2	3 (5.0) 3	5 (4.2) 5
Hypomagnesaemia	1 (1.7) 1	1 (1.7) 1	2 (1.7) 2
Dyslipidaemia	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Hypercholesterolaemia	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Hypertriglyceridaemia	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.7) 1	3 (5.0) 3	4 (3.3) 4
Lumbar vertebral fracture	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Meniscus injury	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Thoracic vertebral fracture	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Tooth fracture	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.7) 1	3 (5.0) 3	4 (3.3) 4
Lumbar vertebral fracture	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Meniscus injury	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Thoracic vertebral fracture	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Tooth fracture	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Eye disorders	3 (5.0) 3	0 (0.0) 0	3 (2.5) 3
Blepharochalasis	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Chalazion	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Glaucoma	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.7) 1	2 (3.3) 2	3 (2.5) 3
Chronic obstructive pulmonary disease	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Dyspnoea	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Upper respiratory tract inflammation	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Gastrointestinal disorders	1 (1.7) 1	1 (1.7) 1	2 (1.7) 2
Abdominal pain	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Diarrhoea	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (3.3) 2	0 (0.0) 0	2 (1.7) 2
Benign neoplasm of conjunctiva	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Uterine leiomyoma	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.7) 2	0 (0.0) 0	1 (0.8) 2
Leukopenia	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Neutropenia	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1

Cardiac disorders	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Atrioventricular block first degree	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Endocrine disorders	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Autoimmune thyroiditis	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Hepatobiliary disorders	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Hepatic steatosis	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Immune system disorders	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Drug hypersensitivity	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Investigations	0 (0.0) 0	1 (1.7) 2	1 (0.8) 2
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Nervous system disorders	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Dizziness	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Psychiatric disorders	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Anxiety	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Alopecia	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease-2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; N = number of participants in safety set; n = number of participants with at least one TEAE in each category; #E = number of events in each category; % = percentage of participants with at least one TEAE in each category relative to the total number of participants in the Safety Set.

표 47 이중 눈가림 및 라벨 공개 연장 기간 동안 골절 TEAE (안전성 분석군)

Preferred Term [1]	ENZ215	Prolia®	Total
Number (%) of Participants	**n (%) #E**	**n (%) #E**	**n (%) #E**
Double-blind Treatment Period	**(N = 253)**	**(N = 251)**	**(N = 504)**
Radius fracture	4 (1.6) 5	1 (0.4) 1	5 (1.0) 6
Ankle fracture	1 (0.4) 1	1 (0.4) 1	2 (0.4) 2
Craniofacial fracture	1 (0.4) 1	1 (0.4) 1	2 (0.4) 2
Foot fracture	1 (0.4) 2	1 (0.4) 1	2 (0.4) 3
Wrist fracture	2 (0.8) 3	0 (0.0) 0	2 (0.4) 3
Forearm fracture	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Fracture displacement	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
Hand fracture	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Humerus fracture	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
Lower limb fracture	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Spinal compression fracture	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
Thoracic vertebral fracture	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Ulna fracture	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
Open-label Extension Period	**(N = 60)**	**(N = 60)**	**(N = 120)**
Lumbar vertebral fracture	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Thoracic vertebral fracture	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1

표 47. 이중 눈가림 및 라벨 공개 연장 기간 동안 골절 TEAE (안전성 분석군)

Preferred Term [1]	ENZ215	Prolia®	Total
Number (%) of Participants	**n (%) #E**	**n (%) #E**	**n (%) #E**
Double-blind Treatment Period	**(N = 253)**	**(N = 251)**	**(N = 504)**
Radius fracture	4 (1.6) 5	1 (0.4) 1	5 (1.0) 6
Ankle fracture	1 (0.4) 1	1 (0.4) 1	2 (0.4) 2
Craniofacial fracture	1 (0.4) 1	1 (0.4) 1	2 (0.4) 2
Foot fracture	1 (0.4) 2	1 (0.4) 1	2 (0.4) 3
Wrist fracture	2 (0.8) 3	0 (0.0) 0	2 (0.4) 3
Forearm fracture	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Fracture displacement	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
Hand fracture	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Humerus fracture	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
Lower limb fracture	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Spinal compression fracture	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
Thoracic vertebral fracture	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Ulna fracture	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
Open-label Extension Period	**(N = 60)**	**(N = 60)**	**(N = 120)**
Lumbar vertebral fracture	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1
Thoracic vertebral fracture	0 (0.0) 0	1 (1.7) 1	1 (0.8) 1

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event; N = number of participants in safety set; n = number of participants with at least one TEAE in each category; #E = number of events in each category; % = percentage of participants with at least one TEAE in each category relative to the total number of participants in the Safety Set.
All participants are counted only once per treatment in each TEAE category.
[1] Participants may have reported more than one PT.
Sorting order: descending by the number of participants of overall group by PT. In case of ties, ascending order by PT Code is applied.
MedDRA Version 26.1.
Source: CSR ALK22/ENZ215-DEN2 Table 14.3.1.1.2 and Table 14.3.1.1.2a.

(3) 인과관계에 따른 투여 후 발생한 이상사례의 발생률

① 치료기간

치료 관련 TEAE 는 ENZ215 그룹 대상자 19 명(7.5%)과 프롤리아 그룹 대상자 23 명(9.2%)에서 보고되었으며, 가장 빈번하게 보고된 치료 관련 TEAE 는 저칼슘혈증으로, ENZ215 그룹 대상자 7명(2.8%)과 프롤리아 그룹 대상자 5명(2.0%)에게서 발생했다.

② 전환-연장 기간

전체적으로 ENZ215 그룹 대상자 2 명(3.3%)에서 3 건의 치료 관련 TEAE 가 보고되었다. 한 대상자는 백혈구 감소증과 호중구 감소증의 치료 관련 경증 TEAE 2 건을 경험했으며, 한 대상자는 탈모의 치료 관련 중등증 TEAE 를 경험했다.

표 49 이중 눈가림 치료 기간 및 라벨 공개 연장 기간 동안 SOC 및 PT 별 치료 관련 TEAE (안전성 분석군)

System Organ Class Preferred Term [1]	ENZ215	Prolia®	Total
Number (%) of Participants	**n (%) #E**	**n (%) #E**	**n (%) #E**
Double-blind Treatment Period	**(N = 253)**	**(N = 251)**	**(N = 504)**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (2.0) 6	9 (3.6) 11	14 (2.8) 17
Myalgia	2 (0.8) 2	1 (0.4) 1	3 (0.6) 3
Back pain	0	2 (0.8) 2	2 (0.4) 2
Bone pain	0	2 (0.8) 2	2 (0.4) 2
Musculoskeletal pain	1 (0.4) 1	1 (0.4) 1	2 (0.4) 2
Pain in extremity	0	2 (0.8) 2	2 (0.4) 2
Arthralgia	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Joint swelling	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Pain in jaw	1 (0.4) 1	0	1 (0.2) 1
Spinal osteoarthritis	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Spinal pain	1 (0.4) 2	0	1 (0.2) 2
Metabolism and nutrition disorders	7 (2.8) 7	5 (2.0) 5	12 (2.4) 12
Hypocalcaemia	7 (2.8) 7	5 (2.0) 5	12 (2.4) 12
Infections and infestations	3 (1.2) 3	5 (2.0) 6	8 (1.6) 9
Cystitis	1 (0.4) 1	1 (0.4) 2	2 (0.4) 3
Bronchitis mycoplasma	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Nasopharyngitis	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Oral herpes	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Respiratory tract infection	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Sinusitis bacterial	1 (0.4) 1	0	1 (0.2) 1
Skin infection	1 (0.4) 1	0	1 (0.2) 1
General disorders and administration site conditions	2 (0.8) 3	5 (2.0) 6	7 (1.4) 9
Fatigue	2 (0.8) 2	2 (0.8) 2	4 (0.8) 4
Asthenia	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Chills	1 (0.4) 1	0	1 (0.2) 1
Injection site erythema	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Injection site haemorrhage	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Malaise	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (1.6) 4	1 (0.4) 1	5 (1.0) 5
Alopecia	2 (0.8) 2	1 (0.4) 1	3 (0.6) 3
Granuloma annulare	1 (0.4) 1	0	1 (0.2) 1
Night sweats	1 (0.4) 1	0	1 (0.2) 1
Gastrointestinal disorders	1 (0.4) 1	3 (1.2) 3	4 (0.8) 4
Nausea	0	2 (0.8) 2	2 (0.4) 2
Aphthous ulcer	1 (0.4) 1	0	1 (0.2) 1
Large intestine polyp	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Nervous system disorders	1 (0.4) 1	3 (1.2) 3	4 (0.8) 4
Headache	0	3 (1.2) 3	3 (0.6) 3
Paraesthesia	1 (0.4) 1	0	1 (0.2) 1
Ear and labyrinth disorders	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Tinnitus	0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Open-label Extension Period	**(N = 60)**	**(N = 60)**	**(N = 60)**
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.7) 2	0 (0.0) 0	1 (0.8) 2
Leukopenia	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Neutropenia	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
Alopecia	1 (1.7) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1

(4) 사망

이중 눈가림 치료 기간 동안 1 건의 사망 사례가 보고되었다. 사망은 시험 제 385 일에 프롤리아 그룹에서 발생했으며 시험 치료와 관련이 없는 것으로 평가된 COVID-19 의 SAE 로 인해 발생했다.

라벨 공개 연장 기간 동안 사망 사례는 보고되지 않았다.

(5) 중대한 이상사례

① 치료기간

대부분의 TEAE 는 경증 또는 중등증이었다. 중증 TEAE 는 ENZ215 그룹 대상자 5 명(2.0%)(7 건의 중증 TEAE)과 프롤리아 그룹 대상자 5 명(2.0%)(5 건의 중증 TEAE)에게서 발생했다. 각 치료군에서 보고된 중증 TEAE 는 다음과 같다(각각 1 명[0.4%]의 대상자에서 보고됨).

ENZ215: 인플루엔자, 폐렴, 포도상구균 균혈증, 중증 근무력증, 요골 골절, 발목 골절, 생식기 탈출.

프롤리아: COVID-19, 폐렴, 하지 골절, 심근 경색, 비염색성 신장 세포 암종.

② 전환-연장 기간

: 모든 TEAE 는 경증 또는 중등증이었다. 라벨 공개 연장 기간 동안 중증 또는 중대한 TEAE, 사망을 초래한 TEAE, 또는 치료 중단을 초래한 TEAE 는 관찰되지 않았다. 전체적으로 2 명(3.3%)의 대상자가 시험 치료와 관련된 것으로 간주된 3 건의 TEAE 를 경험했다.

(6) 특별 관심 대상 이상사례

AESI 에는 저칼슘혈증, 턱 골 괴사, 비정형 대퇴골 골절, 골절 치유 합병증, 입원을 초래하지 않은 중증 감염(피부 감염 포함), 응급실 방문을 초래한 과민성 및 잠재적인 Hy 법칙이 포함되었다.

AESI 는 ENZ215 그룹 대상자 8 명(3.2%)과 프롤리아 그룹 대상자 7 명(2.8%)에게서 발생했다(모두 투여 후 발생한 것임).

저칼슘혈증은 가장 빈번하게 보고된 AESI 로, ENZ215 그룹 대상자 7 명(2.8%)과 프롤리아 그룹 대상자 6 명(2.4%)에게서 발생했다. 저칼슘혈증의 모든 TEAE 는 중대하지 않았으며 ENZ215 그룹에서 발생한 중등증 1 건을 제외하고 경증이었다. 저칼슘혈증의 모든 TEAE 는 프롤리아 그룹에서 관련이 없는 것으로 평가된 1 건을 제외하고 시험 치료와 관련이 있는 것으로 평가되었다.

저칼슘혈증 외에, 다른 두 건의 AESI (ENZ215 그룹 대상자 1 명에게서 골절 전위[중등증]의 SAE 와 프롤리아 그룹 대상자 1 명에게서 폐렴[중증]의 중대하지 않은 TEAE)가 보고되었으며, 두 사건 모두 시험 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었다.

프롤리아 그룹에서는 2 명의 대상자가 주사 부위 반응을 경험했으며, 주사 부위 홍반의 경증 TEAE 1 건과 주사 부위 출혈의 중등증 TEAE 1 건이 포함되었다. 두 주사 부위 반응은 중대하지 않았으며 시험 치료와 관련이 있는 것으로 평가되었다.

라벨 공개 연장 기간 동안 AESI 는 보고되지 않았다.

6) 면역원성 결과

- 이중 눈가림 치료 기간과 라벨 공개 연장 단계 동안 여러 시점에 걸쳐 ADA 발생률과 역가를 평가했다. 베이스라인에서 두 치료군 모두 ADA 반응성은 낮았다(ENZ215 시험대상자 3 명(1.2%), 프롤리아 시험대상자 5 명(2.0%)). ADA 발생률은 제 30 일에 현저하게 증가한 것으로 관찰되었으며(ENZ215 에서 235 개 [93.6%] 샘플, 프롤리아에서 228 개 [92.3%] 샘플), 제 90 일에는 두 그룹 모두 99.2%에 도달했다.
- ENZ215 그룹의 시험대상자 1 명(0.4%)과 프롤리아 그룹의 시험대상자 5 명(2.0%)은 NAb 양성 반응

을 보였다: 제30일에 1명(프롤리아 그룹), 제180일에 2명(둘 다 프롤리아 그룹) 및 제 270 일에 3 명 (ENZ215 그룹 1 명, 프롤리아 그룹 2 명).

Table 11-18 Summary Statistics for Overall Immunogenicity Data

Visit/Day	Assay Type	Statistics	ENZ215 n (%)	Prolia® n (%)	Overall n (%)
Double-blind Treatment period			**N = 253**	**N = 251**	**N = 504**
Overall	ADA Confirmatory	Positive	252 (99.6)	247 (98.4)	499 (99.0)
		Negative	0	0	0
	NAb Status	Positive	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)
		Negative	251 (99.2)	242 (96.4)	493 (97.8)
Overall - Postbaseline	ADA Confirmatory	Positive	252 (99.6)	247 (98.4)	499 (99.0)
		Negative	0	0	0
	NAb Status	Positive	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)
		Negative	251 (99.2)	242 (96.4)	493 (97.8)
Open-label Extension period			**N = 60**	**N = 60**	**N = 120**
Overall	ADA Confirmatory	Positive	60 (100)	60 (100)	120 (100)
		Negative	0	0	0
	NAb Status	Positive	0	0	0
		Negative	60 (100)	60 (100)	120 (100)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- PK 유사성: 생물학적 유사성의 단계적 확립을 위해서는 ENZ215와 대조약인 EU-Prolia® 및 US-Prolia® 간의 PK 유사성을 정립하는 것이 중요했다. 건강한 시험대상자를 대상으로 한 시험 번호 ALK22/ENZ215-DEN1을 통해 ENZ215 PK 프로파일과 EUProlia® 및 US-Prolia®의 유사성이 확인되었다. 시험 번호 ALK22/ENZ215-DEN2에서 골다공증이 있는 폐경 후 여성에서 ENZ215의 PK 프로파일과 Prolia®의 유사성이입증되었다.
- ENZ215 의 유효성은 베이스라인부터 제 12 개월까지 DXA 로 측정한 요추(L1-L4 부위)의 BMD 백분율 변화를 기반으로 Prolia®와 비슷한 것으로 확인되었다:
- 건강한 시험대상자에서 기하 평균비 측면에서 CTX 에 대한 ENZ215 와 대조약인 USProlia 및 EU-Prolia 의 PD 반응은 유사했다. 골다공증이 있는 폐경 후 여성에서 베이스라인부터 제 6 개월까지 ENZ215 와 EU-Prolia 간에 sCTX 의 %변화와 sP1NP 농도 감소에 대한 유사한 PD 반응이 관찰되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험 ALK22/ENZ215-DEN2 에서, 골다공증이 있는 폐경 후 여성 504 명이 안전성에 대해 평가되었다. ENZ215 의 안전성 프로파일은 Prolia®과 유사했으며 AE, TESAE, 중단으로 이어진 AE 의 발생률은 유사했다. 저칼슘혈증은 각 투여군에서 전체 빈도는 낮았지만(<3%) 가장 빈번한 투여 관련 TEAE 와 가장 빈번한 AESI 였다. ALK22/ENZ215-DEN2 시험의 Prolia® 군에서 COVID-19 로 인해 사망 1 건이 보고되었고 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다. 건강한 자원자를 대상으로 한 시험 ALK22/ENZ215-DEN1 에서는 사망이 발생하지 않았다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 품목인 데노본프리필드시린지(데노수맙)은 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)의 동등생물의약품으로 품목허가 신청되었음
- 데노수맙은 파골세포의 표면에 발현되는 RANK 활성화를 억제하여 골재흡수를 감소시키고 골피질과 소주골 모두의 골량과 강도를 증가시킴
- 대조약과의 임상적 동등성 평가를 위하여 건강한 남성 대상 1상 약동학적 동등성 시험 및 골다공증 여성 환자 대상 3상 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음
  - 1상 임상시험에서 건강한 남성을 대상으로 프롤리아프리필드시린지를 대조군으로 단회 피하투여 시 약동학 평가변수(C_{max}, AUC_{0-last})에 대한 90% 신뢰구간이 사전 정의된 동등성 한계[0.80, 1.25] 내에 있어 동등함을 확인함
  - 골다공증 여성 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(기저치 대비 52주 시점의 요추 골밀도(BMD) %변화율)의 분석 결과, 95% 신뢰구간이 사전 정의된 동등성 한계(-1.45%, 1.45%) 이내로 신청 품목이 프롤리아프리필드주 대조약과의 임상적 동등함을 나타냄
  - 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음
  - 면역원성 측면에서 항-약물항체(ADA) 발생률은 1상과 3상 임상시험에서 시험약과 대조약 모두 90% 이상 매우 높은 ADA 발생률을 나타내었으나 관련 데이터 및 고찰을 제출하였으며 ADA와 안전성·유효성 간 명확한 경향성은 관찰되지 않았음.
- 신청 품목은 프롤리아주 대조약의 허가된 모든 적응증을 신청했으며 데노수맙의 작용기전, 생물학적 특성에 대한 물리화학적 및 비교동등성 결과 그리고 골다공증 환자를 대상으로 한 임상시험 결과는 프롤리아주에 승인된 모든 적응증 외삽을 뒷받침함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 인도(2021.07.22), EMA(2026.01.08)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 프롤리아프리필드시린지(데노수맙), 암젠코리아유한회사와 비교자료 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	신풍제약(주)	허가일	26.09.
제품명	데노본프리필드시린지주(데노수맙)	위해성관리계획 번호	v1.0
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 데노수맙 60 밀리그램		
효능·효과	1. 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료 2. 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료 3. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료 4. 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료 5. 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

중요한 규명된 위해성	의약품 감시 계획	위해성 완화조치
저칼슘혈증	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
입원을 초래한 피부 감염	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
턱뼈 괴사	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
과민반응	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
비정형 대퇴골 골절	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
데노수맙 투여받는 중 소아 환자의 치료 중단에 따른 고칼슘 혈증	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서

중요한 잠재적 위해성	의약품 감시 계획	위해성 완화조치
골절 치유 합병증	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 전문가용 사용설명서
심각한 감염	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 전문가용 사용설명서
심혈관 사건	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 전문가용 사용설명서
악성 종양	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 전문가용 사용설명서
중요한 부족 정보	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
-	-	-

※ “경고”항 : 턱뼈 괴사, 진행성 만성 신장병이 있는 환자에서의 중증 저칼슘혈증