의약품 품목 허가보고서

접수일자		2025-05-16	접수번호	20250086604
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)메디팁		
제 품 명		메디팁데노수맙프리필드시린지		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		데노수맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 데노수맙 60 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.08.14.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 동결을 피하여 차광, 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국('24.03.05.), 유럽('24.05.22.)		
허가부서		바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품연구과 구강소화기기과 제품화지원팀 바이오의약품품질관리과	심사담당자	김효진, 전설희, 진미령, 김호정 박은혜, 이철현 심형준, 류지혜, 박종호, 정승환 박애란, 김문신, 정지원 안새롬, 김영림, 안광수
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	윤아, 한연해, 안광수

* 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 m^2)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 환자에게는 투여하지 말 것** 1) 저칼슘혈증 : 저칼슘혈증이 있는 환자는 데노수맙의 투여를 시작하기 전에 저칼슘

혈증을 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) N(%)	위약군(N=3,876) N(%)
혈액 및 림프계 장애 빈혈	129(3.3)	107(2.8)
심장 장애		

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

프구 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.

심각한 감염

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

피부 반응

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

턱뼈 괴사

턱뼈 괴사는 보고된 바 없다.

췌장염

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

새로운 악성 종양

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)	경구 일일 비스포스포네이트

	n(%)	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)
류마티스성 다발성 근육통*	8 (2.0)	1 (0.3)

*기저 류마티스성 다발성 근육통의 악화 사례

턱뼈 괴사

턱뼈 괴사는 보고된 바 없다.

비정형 전자하부(subtrochanteric) 및 골간(diaphyseal) 골절

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

심각한 감염

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

피부 반응

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 mg과 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 시

험군에서 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 야기하는중증 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 이 약 또는 데노수맙 제품을 포함한 다른 시험 간 항약물항체 발생율의 유의미한 비교를 어렵게 한다.

전기화학발광 가교 면역측정법을 이용하여, 데노수맙을 5년까지 투여한 시험대상자의 1% 미만 (8,113명 중 55명)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% (3명/3,221명, 4건)	**예상하지 못한 약물이상반응 0.65% (21명/3,221명, 26건)**
때때로 (0.1~5%미만)	전신장애 및 투여부위 병태		통증
드물게	중독 및 시술 합병증		대퇴골 골절, 척추 압박

(0.1% 미만)			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 비타민D를 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 10~14일에 칼슘 및 무기질 수치(인 및 마그네슘)를 평가한다.

몇몇의 시판 후 사례에서, 저칼슘혈증은 몇 주 혹은 몇 달 동안 지속되었으며 빈번한 모니터링과 정맥투여 및/또는 경구 칼슘 보충 (비타민D와 함께 또는 비타민D 없이)을 필요로 하였다.

진행성 만성 신장병 환자

투석 의존 환자를 포함하는 진행성 만성 신장병이 있는 환자 [즉, eGFR<30mL/min/1.73m^2]는 데노수맙의 투여 후 중증저칼슘혈증의 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) 비타민D 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 비타민D 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

이 약을 투여 중인 환자는 데노수맙을 포함하는 다른 약제를 동시에 투여해서는 안된다.

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 골절

을 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 발

견의 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. 이 약을 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 T_{max}의 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 가

능한 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 C_{max}가 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 일으킬 수 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.
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 4세 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 10mg/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 (60mg을 매 6개월마다 투여)보다 10배 및 50배 (10, 50mg/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<30mL/min/1.73m^2) 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.

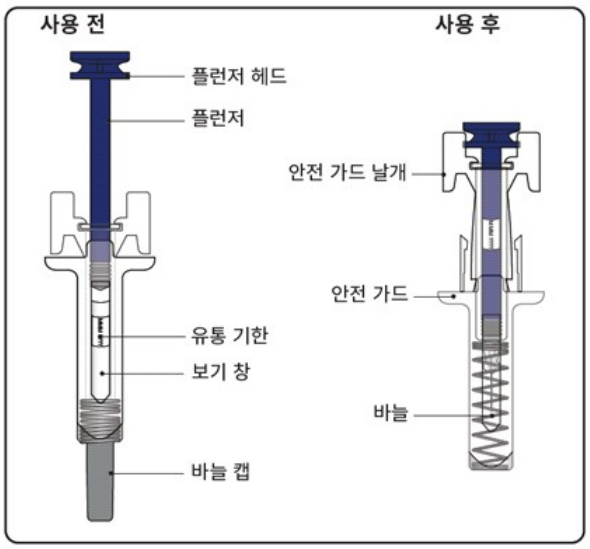
11. 과량투여시의 처치

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

사용 지침

이 "사용 지침"에는 이 약의 주사 방법에 대한 정보가 포함되어 있다.
이 약을 주사하기 전에 반드시 이 사용 지침을 읽고 이해하도록 한다.



이 약 주사 전에 알아야 할 중요한 정보

- 이 약은 피하 주사 전용이다(피부 아래 지방층에 직접 주사).
- 외부 용기의 안전 씰이나 플라스틱 트레이의 씰이 파손된 경우 프리필드시린지를 사용하지 않는다.
- 프리필드시린지를 절대 흔들지 않는다.
- 프리필드시린지를 단단한 표면에 떨어뜨리거나 바늘 캡을 제거한 후 떨어뜨린 경우 사용하지 않는다.
- 프리필드시린지에는 주사가 끝난 후 바늘을 덮기 위해 작동하는 안전 가드가 있다. 이는 주사가 끝난 후 프리필드시린지를 처리하는 사람이 바늘에 찔려 다치는 것을 방지해준다.
- 사용 전에 안전 가드 날개를 만지지 않도록 주의한다. 날개를 만지면 안전 가드가 너무 일찍 작동할 수 있다.
- 프리필드시린지를 재사용하거나 분해하려 하지 않는다.

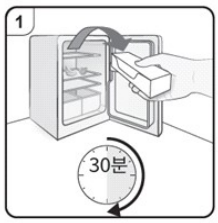
- 플런저를 뒤로 당기지 않는다.

1) 프리필드시린지의 사용법은 아래와 같다.

주사 준비

① 1단계 : 실온에 꺼내 놓기

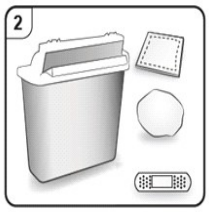
프리필드시린지가 들어있는 용기를 냉장고에서 꺼내 개봉하지 않은 상태로 약 15~30분 정도 두어 실온과 같아지도록 한다.



② 2단계 : 물품 준비하기

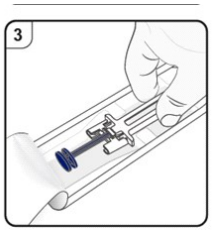
다음 물품을 준비한다(용기에 포함되어 있지 않음).

- 알코올 솜
- 탈지면이나 거즈 패드
- 샤프 폐기 용기
- 반창고



③ 3단계 : 포장에서 꺼내기

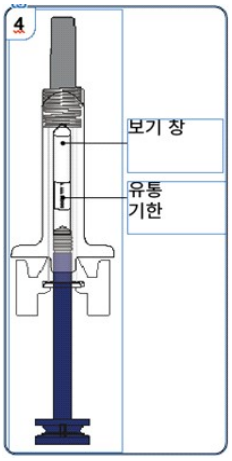
덮개를 벗겨 플라스틱 트레이를 연다. 그림과 같이 프리필드시린지의 중앙을 잡고 분리한다. 주사할 준비가 될 때까지 바늘 캡을 제거하지 않는다.



④ 4단계 : 안전 점검하기

프리필드시린지의 보기 창을 통해 내부를 확인한다. 내부의 액체는 무색에서 연한 노란색 또는 연한 갈색을 띈 투명한 용액이어야 한다. 용액에 기포가 보일 수 있지만 이는 정상이다. 공기를 제거하려고 하지 않는다.

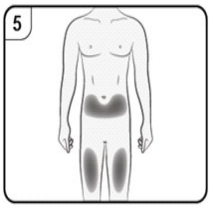
- 용액이 탁하거나 눈에 보이는 입자가 있으면 프리필드시린지를 사용하지 않는다.
- 프리필드시린지가 손상되거나 누출된 것으로 보이면 사용하지 않는다.
- 프리필드시린지 라벨과 용기에 인쇄된 유통기한(EXP)이 지난 경우, 프리필드시린지를 사용하지 않는다.



이 모든 경우에는 의사, 간호사 또는 약사에게 문의한다.

⑤ 5단계 : 주사 부위 선택

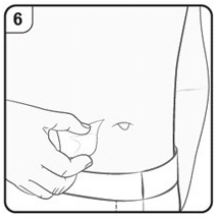
팔 위쪽 또는 허벅지 앞쪽이나 아랫배 부분에 주사하되, 배꼽 주변 5cm 부위에는 주사하지 않는다. 부드러운 피부, 멍, 붉은 피부, 비늘 모양 피부, 딱딱한 피부, 반흔이나 튼살이 있는 부위에는 주사하지 않는다.



주사하기

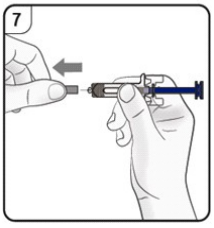
⑥ 6단계 : 주사 부위 닦기

비누와 물로 손을 씻는다. 선택한 주사 부위를 알코올 솜으로 깨끗이 닦는다. 주사 전에 수분이 마르도록 둔다. 주사 전에 닦은 부위를 만지거나 불지 않는다.



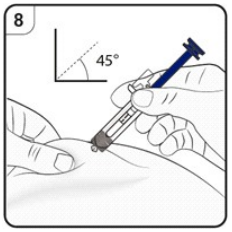
⑦ 7단계 : 바늘 캡 제거하기

프리필드시린지에서 바늘 캡을 똑바로 힘껏 당겨 분리한다. 바늘 끝에 용액 한 방울이 보일 수 있으나 이는 정상이다. 바늘 캡을 다시 끼우지 않는다. 바늘 캡을 폐기한다.



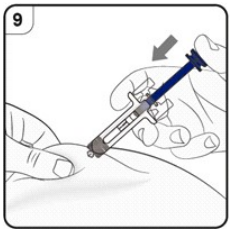
⑧ 8단계 : 바늘 삽입하기

주사 부위의 피부를 부드럽게 꼬집고 주사하는 동안 잡고 있는다. 다른 손으로는 그림과 같이 약 45도 각도로 피부에 바늘을 삽입한다. 바늘을 삽입하는 동안에는 플런저를 누르지 않는다.



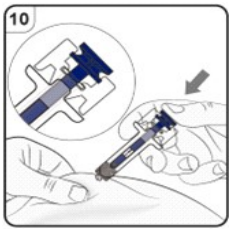
⑨ 9단계 : 주사 시작하기

피부를 계속 집고 있는다. 플런저를 최대한 끝까지 천천히 누른다. 그래야 전체 용량이 주입된다.



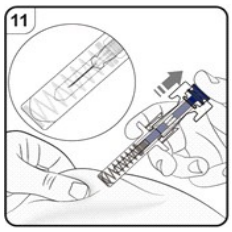
⑩ 10단계 : 주사 완료하기

그림과 같이 플런저 헤드가 안전 가드 날개 사이에 있는지 확인한다. 이렇게 하면 주사가 끝난 후 안전 가드가 작동하여 바늘을 덮을 수 있다.



⑪ 11단계 : 플런저 놓기

프리필드시린지를 주사 부위에 두고, 안전 가드가 바늘을 덮을 때까지 플런저를 천천히 놓는다. 주사 부위에서 프리필드시린지를 분리하고 꼬집은 손을 놓는다. 주사 부위에 소량의 혈액이 있을 수 있으며 출혈이 멈출 때까지 주사 부위를 탈지면이나 거즈 패드로 누를 수 있다. 주사 부위를 문지르지 않는다. 필요한 경우, 주사 부위에 작은 반창고를 붙인다.



주사 후

⑫ 12단계 : 프리필드시린지 폐기하기

프리필드시린지는 사용 후 즉시 샤프 폐기 용기에 담는다. 프리필드시린지를 가정용 쓰레기통에 버리지 않는다.



13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 동결을 피하여 냉장(2 ~ 8℃) 보관한다.

2) 필요한 경우, 프리필드시린지를 최대 25°C 실온에서 최대 30일까지 보관할 수 있다. 실온에서 30일 이상 보관한 프리필드시린지는 폐기한다.

3) 프리필드시린지는 빛으로부터 보호하기 위해 사용 전까지 원래 용기에 담아 보관한다.

4) 어린이의 시야와 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 비교동등성 입증 정보

(1) 이 약은 품질, 비임상, 임상시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

(2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여, 건강한 성인 남성 지원자와 폐경 후 여성 골다공증 환자 각각을 대상으로 두 개의 임상시험을 수행하였다. 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 일차 평가변수인 혈중 농도 곡선하 면적 (AUC_{inf}, AUC_{last})과 최대혈청농도 (C_{max})에서 대조약과의 동등성이 입증되었다. 폐경 후 여성 골다공증 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 치료시작 후 12개월차에서 요추의 골밀도 (Bone Mineral Density, BMD)의 기저치(baseline) 대비 변화율을 비교한 결과 이 약과 대조약의 동등성이 입증되었다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	(주)메디팁	대한민국	서울특별시 강남구 개포로 619 10층(개포동,서울강남우체국빌딩)

전공정위탁제조(제조의뢰자)	Sandoz GmbH	오스트리아	Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Tyrol, Austria
일부공정위탁제조(제조자)	Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC	슬로베니아	Kolodvorska Cesta 27, Menges, 1234, Slovenia
일부공정위탁제조(제조자)	Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH	오스트리아	Biochemiestraße 10, 6336 Langkampfen, Austria

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 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질 관리기준 관련 자료*	RMP 관련 자료*	시험법 관련 자료*	임상통계 관련 자료*	첨부물 관련 자료*
신청일자	'25.05.16.	'25.05.19.	('23.11.01.)	('23.11.01.)	('23.11.06.)	('23.11.30.)	('23.11.06.)
보완요청일자			('24.03.25.)	('24.02.14.)	('24.02.13.)	('24.01.12.)	('24.01.08.)
보완접수일자			('24.07.29.)	('24.10.15.)	('24.10.17.)	('24.10.17.)	('24.10.17.)
재보완요청일자				('24.11.21.)	('24.11.18.)		('24.11.08.)
재보완접수일자				('24.12.06.)	('24.12.06.)		('24.12.06.)
최종처리일자	'25.08.14.	'25.07.22.	('24.08.07.)	('24.12.16.)	('24.12.13.)	('24.11.11.)	('24.12.12.)

* GMP, RMP, 시험법, 임상통계, 첨부물(의료기기)의 경우 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제39조(재신청서류의 처리)에 따라 이전 신청 민원에서 '적합' 회신된 이력을 기재함

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분 [별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	X	△	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	X	X*	X	X	X	X	○	X	X*	X	○	X	○	○
면제사유	4.나, 5.다) 품질 평가 자료(in vitro 결합 및 역가 시험)에서 입증된 동등성으로 갈음함																																	

○ 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
1) 항원성시험
2) 면역독성시험
3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)
4) 의존성
5) 기타
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]

- 메디팁데노수맙프리필드시린지는 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)의 동등생물의약품으로 허가신청되었음. 전반적으로 임상시험에서 사용한 대조약 EU-프롤리아는 KR-프롤리아와 동등성을 입증하여 대조약으로 타당함
- 데노수맙은 골흡수에 관련된 세포인 파골세포 및 파골세포 전구체의 표면에서 발현하는 RANK에 결합하여 이를 차단, 골밀도를 증가시킴
- 생체 내 비임상시험을 수행하지 않았으며 품질 평가 자료(in vitro 결합 및 역가 시험)에서 입증된 동등성과 원개발사 비임상시험자료에서 예상되는 독성이 약리작용에 기인한다는 점을 고려하였을 때, 면제가 타당함
- 대조약과의 동등성 평가를 위하여 건강한 남성 대상 1상 약동학적 동등성 시험과 골다공증 여성 환자 대상 3상 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음
  - 1상 임상시험에서 Xgeva와 Prolia를 대조군으로 단회 및 2회 SC 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(제52주의 LS-BMD의 %CfB)의 통계적 분석 결과, 신청품목은 대조약과 임상적으로 동등함을 보였음
  - 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음
  - 면역원성 측면에서 항약물항체(ADA), 중화항체(NAb) 양성 비율은 대조약과 차이를 보이지 않았음
- 데노수맙의 작용기전과 관련된 생물학적 특성에 대한 유사한 물리화학적, 생물학적 활성 비교동등성 결과는 골다공증 환자를 대상으로 한 임상시험결과를 다른 적응증에 외삽할 수 있음을 뒷받침함
- 메디팁데노수맙프리필드시린지는 국내 허가된 프롤리아프리필드시린지의 동등생물의약품으로서 타당함

[약어 및 정의]

- %CfB Percentage change from baseline(베이스라인 대비 백분율 변화)
- ADA Anti-drug antibody(항약물항체)
- AUC%extrap Percentage of AUCinf due to extrapolation from the time of last observed concentration to infinity (%)(최종 농도 관찰 시점부터 무한대 시점까지의 외삽으로 인한 AUCinf의 비율(%))
- AUCinf Area under the serum concentration-time curve measured from the time of dosing and extrapolated to infinity (h× ng/mL)(투여 시점부터 무한대 시점까지 외삽되어 측정된 혈청농도-시간 곡선하면적(h× ng/mL))
- AUClast Area under the serum concentration-time curve measured from the time of dosing to the last measurable concentration (h× ng/mL)(투여 시점부터 최종 정량 가능한 농도의 시점까지 측정된 혈청농도-시간 곡선하면적(h× ng/mL))
- AUEC Area under the effect-time curve(효과-시간 곡선하면적)
- BMD Bone mineral density(골무기질 밀도)
- CTX Carboxy-terminal crosslinked telopeptides of type I collagen(제1형 콜라겐의 카르복시말단 교차결합 텔로펩타이드)
- CV% Coefficient of variation in percent(변동계수(%))
- DXA Dual energy X-ray absorptiometry(이중에너지 엑스선 흡광분석법)
- FcRn neonatal crystallizable fragment receptor(신생아 결정화 절편 수용체)
- FN-BMD Femoral neck bone mineral density(대퇴경부 골무기질 밀도)
- ISR Inject site reaction(주사부위 반응)
- LISY Liquid in syringe(액체가 든 시린지)
- LIVI Liquid in vial(액체가 든 바이알)
- LLOQ Lower limit of quantification(정량하한)
- LS-BMD Lumbar spine bone mineral density(요추 골무기질 밀도)
- NAb Neutralizing antibody(중화항체)
- ONJ Osteonecrosis of the jaw(턱 골괴사)
- PFS Prefilled syringe(프리필드시린지)
- PINP Procollagen I N-terminal propeptide(프로콜라겐 1 N-말단 프로펩타이드)
- PKS Pharmacokinetic analysis set(약동학 분석대상군)
- PMO Postmenopausal osteoporosis(폐경 후 골다공증)
- PPS Per-protocol set(계획서 순응 분석대상군)
- RANK(L) Receptor activator of nuclear factor kappa-B (ligand)(핵인자 카파 B 수용체 활성인자)(리간드)
- RAS Randomized analysis set(무작위 배정 분석대상군)
- SAF Safety set(안전성 분석대상군)
- TH-BMD Total hip bone mineral density(총 고관절 골무기질 밀도)
- TMDD Target mediated drug disposition(표적 매개 약물 배치)
- TP1, TP2 Treatment period 1, Treatment period 2 of Study 301(Study 301의 1차 치료기간, 2차 치료기간)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 메디팁데노수맙프리필드시린지
- 약리작용 기전 : 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

- GP2411은 암젠(Amgen)에서 시판 중인 프롤리아(Prolia) 및 엑스지바(Xgeva)(국제일반명(INN): 데노수맙(denosumab))의 동등생물의약품으로 개발되었다. 프롤리아와 엑스지바는다음과 같은 2가지의 함량과 판매단위에서 동일한 유효성분을 함유한다.
  - 프롤리아: 60 mg/mL PFS(본 문서에서는 LISY로 지칭함)
  - 엑스지바: 120 mg/1.7mL 1회용 바이알(본 문서에서는 LIVI로 지칭함)
- GP2411은 동일한 함량 및 판매단위로 개발되었다. 또한, GP2411의 제제, 제형 및 투여경로도 프롤리아 및 엑스지바와 동일하다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 현재 Prolia 는 호르몬 결핍, 자연 발병 또는 요법 유도로 인한 골 전환율 감소, 골절 및 골다공증과 관련된 적응증으로 승인되었다(Prolia USPI; Prolia SmPC).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주입부위 반응, 감염 등 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 생물의약품품목허가-신규생물의약품-안유-기시-GMP(완제)-메디팁데노수맙프리필드시린지 검토이력
  (접수번호 : 20230186031, 접수일자 : 2023-11-01)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 데노수맙(Denosumab)
- 분자식 : $C_{6392}H_{9884}N_{1720}O_{2002}S_{50}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 순도, 미생물한도, N-glycan)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아세트산무수물, 소르비톨, 폴리소르베이트20, 수산화나트륨, 염산, 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, CCIT)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -60℃, 차광, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-60 ℃, 48개월	원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 48개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3 ℃, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2 ℃/60±5% RH, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 동결을 피하여 차광, 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 24개월	PFS/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5%RH, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2 ℃/75±5%RH, 3개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음
사용중 안정성	실온노출, 30일		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 사용중 안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- GP2411 개발의 목적은 GP2411과 대조약의 유사성을 입증하는 것이었다. 이화학적 단계 및 생물학적/약리학적 단계의 유사성이 입증되었다. 제안된 동등생물의약품인 데노수맙 GP2411과 관련하여 생체 내 비교 비임상시험은 실시하지 않았다. 이러한 전략은 규제당국의 지침과 일치한다.
  - 2017년의 미국 식품의약국(FDA) 및 유럽의약품청(EMA)에 의한 과학적 자문과 2018년의 일본 의약품의료기기종합기구(PMDA)에 의한 과학적 자문에서는 분석적 유사성 및 기능적 유사성 평가에 따라 잔여 불확실성(residual uncertainty)이 남아 있지 않을 경우에 이 동등생물의약품에서 추가적인 생체 내 비임상시험은 유의미하지 않은 것으로 판단된다는 점이 인정되었다.
  - 그러므로, 생체 내 비교 비임상시험을 실시하지 않는다는 결정의 근거는 다음과 같다.
- 유사성 평가에서 증명된 GP2411과 대조약 프롤리아/엑스지바의 아미노산 서열, 고차구조 및 생물학적 기능과 관련된 높은 유사성. 즉, MoA 관련 유사성 (RANKL 결합 및 중화)과 PK 관련 속성들(예: FcRn 결합)의 유사성[Module 3.2.R Biosimilarity Overview]. US/EU-Prolia/Xgeva의 구조적 및 기능적 특성 평가가 의약품 간의 유사성을 보여주었기 때문에, 대조약 의뢰자에 의해 생성된 데노수맙에 대한 모든 비임상 약리학 데이터, 약동학 데이터 및 독성 데이터를 GP2411로 외삽할 수 있다. 그리하여, 프롤리아의 안전성, 약동학적 특성 및 유효성에 관한 이전의 FDA 결과가 참조되고 있다(denosumab, BLA 125320).
- 데노수맙의 잘 알려진 MoA 및 데노수맙이 표적 외 독성을 유발하지 않는다는 사실에서 비롯된, 데노수맙의 잘 알려진 안전성 프로파일임

4.1. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회투여독성시험, 발암성시험, 생식발생독성, 기타독성, 유전독성시험을 수행하지 않았으나 국내 동등생물의약품 평가 가이드라인 중 “동등생물의약품이 대조약과의 품질평가에서 비교동등성이 확인된 경우에는 단회투여독성 연구와 같은 추가 독성시험이 요구되지 않는다”는 사유가 인정됨(품질 동등성 입증됨)

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- in vitro, 품질자료 평가로 갈음함

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- in vitro, 품질자료 평가로 갈음함

5.4. 약리에 대한 심사자의견

- in vitro 시험의 동등성 결과 등은 품질 검토서 참조, 제출한 시험의 동등성을 기반으로하여 약리 시험자료를 면제함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 허가 당시 제출자료 증명서(TOC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 1상 1건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 CGP24112301임

Table 1-1 GP2411 관련 임상약리시험들의 요약

Study no.	Study objective / Population	Number of subjects treated (SAF)	Treatment duration	Dosage and batch numbers	PK, PD and immunogenicity endpoints
Active-controlled, randomized and double-blind studies					
CGP24112101 (short: 101) (pivotal)	Similarity between GP2411, EU-Xgeva and US-Xgeva in terms of PK, PD, safety, and immunogenicity Healthy male subjects	N=499 GP2411: N=166 EU-Xgeva: N=171 US-Xgeva: N=162	Single dose Total duration: 39 weeks	GP2411 or EU-Xgeva or US-Xgeva 120 mg/1.7 mL single use vial Dosage for all 3 products: 35 mg as single s.c. injection Batch numbers: GP2411: 31783875 EU-Xgeva: 1105473 US-Xgeva: 1100029; 1103173	**Primary endpoints:** • AUCinf, AUClast and Cmax **Secondary endpoints:** ***PD:*** • AUEC of %CfB in serum CTX • CTX and PINP serum concentrations per visit ***Immunogenicity*** • Proportion of subjects testing positive for ADA
CGP24112301 (short: 301) (pivotal)	Similarity between GP2411 and EU-Prolia in terms of efficacy, PK, PD, safety and immunogenicity Female subjects with PMO	N=527 **TP1:** GP2411: N=263 EU-Prolia: N=264 **TP2:** GP2411/GP2411: N=253 EU-Prolia/EU-Prolia: N=125 EU-Prolia/GP2411: N=124	3 doses every 26 weeks Total duration: 78 weeks, including 26 weeks follow-up after last dose	GP2411 or EU-Prolia 60 mg/mL PFS Dosage for both products: 60 mg, 3 s.c. injections, every 26 weeks, including a switch from EU-Prolia to GP2411 for the last dose for a subgroup of subjects Batch numbers: GP2411: JZ6970, HZ9550 EU-Prolia: 1112611A, 1096043B, 1108204A	**Primary endpoints:** ***PK:*** • AUCinf and Cmax after first dose [1] ***PD:*** • AUEC of %CfB in serum CTX after first dose [2] **Secondary endpoints:** ***PK:*** • Denosumab serum concentrations up to Week 52 • Denosumab serum concentrations from Week 52 up to Week 78 ***PD:*** • CTX and PINP serum concentrations up to Week 52 • CTX and PINP serum concentrations from Week 52 up to Week 78 ***Immunogenicity:*** • Binding and neutralizing ADAs up to Week 52 • Binding and neutralizing ADAs from Week 52 up to Week 78

6.3. 생물약제학시험

1) 인간 혈청 중 유리 데노수맙의 정량을 위한 분석법(PK 분석법)

인간(HV 및 PMO) 혈청 중 유리 데노수맙(US-Xgeva, EU-Xgeva, EU-Prolia 및 GP2411)의 농도를 ELISA로 정량하였다.

임상시험 Study 101 및 Study 301에서는 US-Xgeva, EU-Xgeva, EU-Prolia 및 GP2411을 검출하기 위하여 단일 약물 농도(PK) 분석법을 적용하였다. 검량물질 및 QC 검체를 준비하기 위하여 GP2411.02REF를 사용하였다. 단일 분석법으로 다양한 완제의약품을 정량하는 적합성은 분석법 밸리데이션 BA20012에서 입증되었다.

Table 2-2에 약물 농도(PK) 분석법의 생체시료분석법 수명주기(life cycle) 정보가 제시되어 있다.

약물 농도(PK) 분석법을 정밀성, 정확성, 선택성, 특이성, 희석 직선성, 표적 간섭 및 ADA 간섭, 동등성 및 시험물질의 안정성(단기, 장기, F/T)과 관련하여 완벽하게 밸리데이션하였다.

Table 2-2 **약물 농도(PK) 분석법의 개요: 생체시료분석법 수명주기(life cycle) 정보**

	Method validation #1	Clinical study 101	Clinical study 301
Analyte	Denosumab	Denosumab	Denosumab
Validation type	Full validation	Study sample analysis incl. ISR/parallelism	Study sample analysis incl. ISR/parallelism
Method ID	OP_00176371, version 01 and 02	OP_00176371, version 01 and 02	OP_00176371, version 01 and 02
Period of validation/ clinical study (experimental phase)	BA20012: 05/2020-07/2020[1)]	BA20004: 02/2021-07/2022	BA19012: 08/2020-05/2022
Matrix	HV and PMO patient serum	HV serum	PMO patient serum
Platform	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)		
Format	A validated bridging format, where denosumab binds to an immobilized recombinant human RANKL as capture and biotinylated recombinant human RANKL, which then binds streptavidin-horseradish peroxidase as a detection agent		
Stock reference, lot number, expiration date	Reference drug GP2411.02REF, lot 1010016254, re-test date 11/2022	Reference drug GP2411.02REF, lot 1010016254, re-test date 11/2022	Reference drug GP2411.02REF, lot 1010016254, re-test date 11/2022
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ (in 100% serum)	5 ng/mL to 150 ng/mL	5 ng/mL to 150 ng/mL	5 ng/mL to 150 ng/mL
Matrix study population	HV/PMO patient population	HV population	PMO patient population
Link to reports	[5.3.1.4 BA20012-R]	[5.3.1.4 BA20004-R]	[5.3.1.4 BA19012-R]

2) 인간 혈청 중 PD 표지자인 CTX 및 PINP의 분석법

임상시험 Study 101 및 Study 301에서는 반자동화된 면역분석 플랫폼 IDS-iSYS를 이용하여 인간 혈청 중 CTX 및 원형 PINP를 정량하였다.

Table 2-4에 PD 분석법의 생체시료분석법 수명주기 정보가 제시되어 있다.

PD 분석법은 시판 중인 IVD 키트에 기반하였고, 정밀성, 정확성, 평행성, 선택성, 희석 직선성, 완건성, 전이(carry-over)와 관련하여 개선되고 완벽하게 밸리데이션 되었으며, 안정성(단기, 장기, F/T)에 대해 평가되었다.

모든 밸리데이션 파라미터는 합격기준을 통과하였으며, 분석법은 인간 혈청(즉, HV/PMO) 중 CTX-I 및 PINP의 정량에 적합한 것으로 판단된다.

분석법 성능 모니터링 및 안정성 시험을 위하여, 인간 혈청에서 측정된 내인성 CTX 및 PINP에 기반을 둔 (튀는 QC 이외의) 추가적인 내인성 품질관리(CTX-eQC 및 PINPeQC)를 분석법 밸리데이션에서 사용하였다.

Table 2-4 **약력학(PD) 분석법의 개요: 생체시료분석법 수명주기 정보**

	Method validation #1	Method validation #2	Clinical study 101	Clinical study 301
Analyte	CTX	PINP	CTX and PINP	CTX and PINP
Validation type	Full validation	Full validation	study sample analysis incl. ISR	study sample analysis incl. ISR
Method ID	OP_00095420, version 01 and 02	OP_00095420, version 01 and 02	OP_00095420, version 01 and 02	OP_00095420, version 01 and 02
Period of validation/ clinical study (experimental phase)	BA19008: 08/2019-10/2019[1)]	BA19009: 08/2019-09/2019[1)]	10/2020-07/2022	12/2019-07/2022
Matrix	HV and PMO patient serum	HV and PMO patient serum	HV serum	PMO patient serum
Platform	Automated chemiluminescent microparticle immunosorbent assay (CMIA)			
Format	A validated sandwich format using biotinylated monoclonal antibody as capture and an acridinium labeled monoclonal antibody as detection agent			
Stock reference, lot number, expiration date	Purified CTX, lot no LE180799, expiration date 31-Jul-2023	No separate reference item for PINP assay: reference item is part of commercially available calibration curve/ QCs; used within expiry date.	Purified CTX, lot no LE180799, expiration date 31-Jul-2023; no separate reference item for PINP assay: reference item is part of commercially available calibration curve/ QCs; used within expiry date.	Purified CTX, lot no LE180799, expiration date 31-Jul-2023; no separate reference item for PINP assay: reference item is part of commercially available calibration curve/ QCs; used within expiry date.
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ (in 100% serum)	0.033 ng/mL to 6 ng/mL	2 ng/mL to 230 ng/mL	CTX: 0.033 ng/mL to 6 ng/mL; PINP: 2 ng/mL to 230 ng/mL	CTX: 0.033 ng/mL to 6 ng/mL; PINP: 2 ng/mL to 230 ng/mL
Matrix study population	HV/PMO patient population	HV/PMO patient population	HV	PMO patient population

3) 면역원성 분석법

Study 101 및 Study 301의 경우, EU-Xgeva, US-Xgeva, EU-Prolia 및 GP2411에 대한 항체를 검출하기 위하여 단

일 동등생물의약품 기반 ECL 가교 면역원성 분석법을 사용하였다. Table 2-7에 ADA 분석법의 분석법 수명주기 정보가 제시되어 있다. 항 오리지널 의약품 항체와 항 동등생물의약품 항체를 동일한 방식으로 검출하는 분석법의 적합성은 분석법 밸리데이션 BA18016에서 입증되었다.

ADA 분석법을 (스크리닝, 확증적, 역가) 기준점, 정밀성, 특이성, 선택성, 표적 간섭 및 약물 간섭과 관련하여 완벽하게 밸리데이션하였고, 분석물질의 안전성(단기, F/T)을 평가하였다. 분석법은 감도가 매우 높고(HV 및 PMO 혈청에서 10 ng/mL 미만), 약물내성을 보여주기 때문에(100 ng/mL의 양성대조에서, HV: 10,000 ng/mL, PMO: 20,000 ng/mL), GP2411의 면역원성 프로파일을 오리지널 의약품과 유의미하게 비교할 수 있다.

Table 2-7 ADA 분석법(들)의 개요: 생체시료분석법 수명주기 정보

	Method validation #1	Clinical study 101	Clinical study 301
Analyte	Anti-Denosumab	Anti-denosumab	Anti-denosumab
Validation type	Full validation	Study sample analysis	Study sample analysis
Method ID	OP_00095267 (v1.0 – 02/2018)	OP_00095267 (v1.0 – 02/2018) OP_00095267 (v2.0 – 05/2020)	OP_00095267 (v1.0 – 02/2018) OP_00095267 (v2.0 – 05/2020)
Period of validation/ clinical study (experimental phase)	BA18016 v1.0: 10/2018-03/2019[1)]	BA20006: 08/2020-07/2022	BA19007: 03/2020-05/2022
Matrix	HV and PMO patient serum	HV serum	PMO patient serum
Platform	Electrochemiluminescence (ECL)		
Format	A validated bridging format using labelled denosumab as both capture and detection.		
Stock reference, lot number, expiration date	Rabbit anti-denosumab-F(ab')2- pAb BioGenes, lot 79297[2)]	Rabbit anti-denosumab-F(ab')2- pAb BioGenes, lot 79297[2)]	Rabbit anti-denosumab-F(ab')2- pAb BioGenes, lot 79297[2)]
Link to reports and relevant amendments	BA18016-R, BA18016-PA01, BA18016-PA02	BA20006-R, BA20006-PA01, BA20006-PA02, BA20006-PA03, BA20006-PA04	BA19007-R, BA19007-PA01, BA19007-PA02, BA19007-PA03, BA19007-PA04
Synopsis of amendment history (Analytical Study Plan)[3)]	PA01: Determination of LPC_{SC} and LPC_T PA02: Inclusion of additional validation parameters (assay selectivity and drug tolerance of confirmatory assays).	PA01: Addition of centrifugation step during sample handling PA02: Implementation of in-study CP PA03: Study assays adapted PA04: CP_T adapted	PA01: Update of SOP version PA02: Implementation of in-study CPs PA03: Addition of centrifugation step during sample handling PA04: CP_T adapted

NAb 분석법을 기준점, 정밀성, 선택성, 표적 간섭 및 약물 간섭과 관련하여 완벽하게 밸리데이션하였으며, 분석물질의 안정성을 평가하였다. 분석법은 민감하고(HV: 155 ng/mL, PMO 환자: 123 ng/mL), 약물내성 및 표적내성을 보여주기 때문에(약물내성: 20 μg/mL, 표적내성: 500 pg/mL), 인간 혈청 중 데노수맙에 대한 중화항체의 측정에 적합한 것으로 판단된다.

Table 2-18 NAb 분석법(들)의 개요: 생체시료분석법 수명주기 정보

	Method validation #1	Clinical study 101	Clinical study 301
Analyte	Neutralizing anti-denosumab antibodies	Neutralizing anti-denosumab antibodies	Neutralizing anti-denosumab antibodies
Validation type	Full validation	Study sample analysis	Study sample analysis
Method ID	OP_00095407, version 01	OP_00095407, version 02	OP_00095407, version 02
Period of validation/ clinical study (experimental phase)	BA19001: 03/2019-08/2019	BA20002: 05/2022-07/2022	BA20001: 06/2021-05/2022
Matrix	Serum HV/patient population	Serum HV	Serum patient population (PMO)
Platform	CLB		
Format	Competitive ligand binding ECL assay: a validated competitive assay using RANKL as capture, sulfo-tag labelled GP2411 as detection was used.		
Positive control antibody, lot number, expiration date	Human anti-denosumab antibody (isotype IgG1), Bio-Rad, lot no. 1801, expiry date 11-Jan-2020	Human anti-denosumab antibody (isotype IgG1), Bio-Rad, lot. no. 157486, expiry date 21-Mar-2023	Human anti-denosumab antibody (isotype IgG1), Bio-Rad, lot no. 154017, expiry date 05-May-2022 lot. no. 157486, expiry date 21-Mar-2023
Sensitivity	HV: 155 ng/mL Patients with PMO: 123 ng/mL	155 μg/mL	123 μg/mL
Cut-point	CP_{HV} = 10% CP_{PMO} = 10%	10%	10%
Link to reports and relevant amendments	[BA19001-R]	[BA20002-R]	[BA20001-R]
Synopsis of amendment history	Not applicable	Not applicable	Not applicable

6.4. 임상약리시험

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

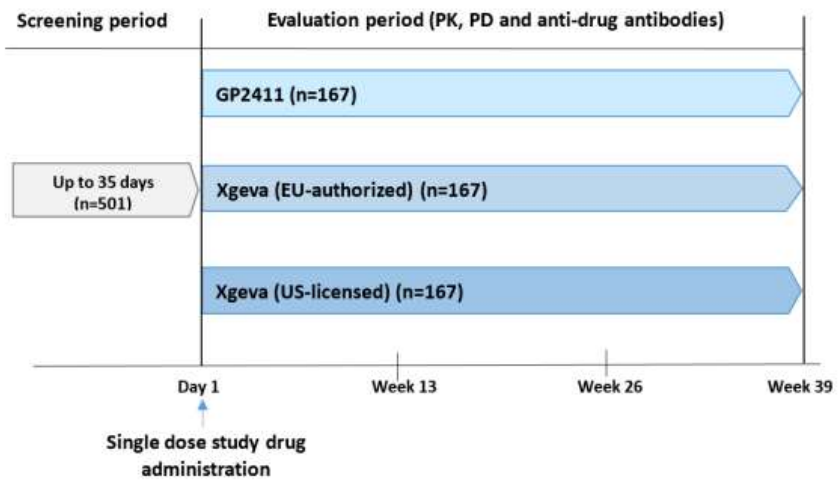
6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

1) 건강한 남성 시험대상자를 대상으로 하는 핵심 시험 Study 101

Study 101은 건강한 남성 시험대상자를 대상으로 GP2411, EU-Xgeva 및 US-Xgeva의 PK, PD, 안전성 및 면역원성을 비교하는 2개 기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 3개군, 평행군, 활성 대조, 단회 투여 PK 유사성 및 PD 유사성 시험이었다.

이 시험은 최대 5주의 스크리닝 기간, 1일간의 치료일 및 39주의 투여 후 평가기간으로 구성되었다(Figure 2-1).

Figure 2-1 Study 101 - 시험설계



평가 가능한 시험대상자 426명(치료군 당 142명)을 확보하기 위하여, 총 약 501명의 시험대상자들(치료군 당 167명)을 무작위 배정할 계획이었다.

제1일에 시험대상자들은 시험약 35 mg을 단회 s.c. 투여 받았다. 이후, 시험대상자들은 39주 기간의 PK, PD, ADA 및 안전성 평가 시에 예정된 14회의 외래 방문을 위하여 시험기관에 다시 내원하였다.

Study 101에서 정의하여, PK, PD 또는 시험 참여상태 및 베이스라인 변수의 분석에 사용한 분석대상군들은 다음과 같다.

- RAS는 시험치료를 받지 않은 시험대상자들을 비롯하여, GP2411, EU-Xgeva 또는 US- Xgeva에 무작위 배정된 모든 시험대상자를 포함한다.
- SAF는 시험치료를 최소 1회 받은 모든 시험대상자를 포함한다. 시험대상자들을 받은 시험치료에 따라 분석하였다.
- PKS는 시험치료를 받았고, 최소 1개의 평가 가능한 1차 PK 매개변수(즉, Cmax, AUClast 또는 AUCinf)가 존재하고, PK 매개변수에 유의미한 영향을 미치는 시험계획서 위반을 하지 않고 시험을 완료한 모든 시험대상자를 포함한다. 시험대상자들을 받은 시험치료와, 전자 증례기록서 (eCRF)에 정의된 층에 따라 분석하였다.
- PDS는 제1일에 시험치료를 받았고, CTX의 %CfB의 AUEC가 평가 가능하였고, CTX 측정에 유의미한 영향을 미친 시험계획서 위반을 하지 않거나 CTX에 유의미한 영향을 미칠 수 있는 다른 의약품을 섭취하지 않고 (비타민 D와 칼슘 섭취는 제외) 임상시험을 완료한 모든 시험대상자를 포함한다. 시험대상자들을 받은 시험치료와, eCRF에 정의된 층에 따라 분석하였다.

Table 2-2 Study 101 - 분석대상군(RAS)

Analysis set	GP2411 N=166 n (%)	EU-Xgeva N=171 n (%)	US-Xgeva N=165 n (%)
RAS	166 (100)	171 (100)	165 (100)
SAF	166 (100)	171 (100)	162 (98.2)
PKS	165 (99.4)	167 (97.7)	161 (97.6)
PDS	161 (97.0)	166 (97.1)	161 (97.6)

총 502명의 시험대상자들이 무작위 배정되었고, 499명이 치료를 받았다(Table 2-1).

Table 2-1 Study 101 – 시험대상자의 시험 참여상태(RAS)

Disposition/Reason	GP2411 N=166 n (%)	EU-Xgeva N=171 n (%)	US-Xgeva N=165 n (%)
Randomized subjects	166 (100)	171 (100)	165 (100)
Not treated	0	0	3 (1.8)
Treated	166 (100)	171 (100)	162 (98.2)
Completed	160 (96.4)	171 (100)	161 (97.6)
Discontinued study	6 (3.6)	0	4 (2.4)
Reason for discontinuation			
Adverse event	1 (0.6)	0	0
Lost to follow-up	2 (1.2)	0	0
Physician decision	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Randomized by mistake without study treatment	0	0	1 (0.6)
Subject decision	2 (1.2)	0	2 (1.2)

모든 치료군에서 시험을 완료한 시험대상자의 수는 유사하였다.

- US-Xgeva 군의 시험대상자 3명이 치료 이전에 무작위 배정 실수, 시험대상자의 결정 및 의사의 결정으로 인하여 시험 참여를 중단하였다.
- 가장 흔한 시험 참여 중단 이유는 GP2411 군과 US-Xgeva 군에 속한 시험대상자 각 2명의 '시험대상자의 결정'이었다.
- 제2일의 GP2411 군에서의 중단 1건(추적관찰 실패)과 제15일의 US-Xgeva 군에서의 중단 1건(시험대상자의 결정)을 제외하고, 시험 중단은 적어도 투여 3개월 이후(범위: 제87~170일)에 발생하였다.

Table 2-4 Study 101 - PDS로부터의 제외 이유

Exclusion reason	GP2411 N=166 n (%)	EU-Xgeva N=171 n (%)	US-Xgeva N=165 n (%)
Total	**5 (3.0)**	**5 (2.9)**	**4 (2.4)**
AUEC value missing or excluded from analysis[1]	**5 (3.0)**	**1 (0.6)**	**4 (2.4)**
Less than 3 valid required post-dose samples are available	4 (2.4)	0	2 (1.2)
Pre-dose sample missing	1 (0.6)	0	0
Pre-dose Visit 3 result <24% above LLOQ	0	1 (0.6)	0
Visit 3 pre-dose PK result above LLOQ	0	1 (0.6)	0
Subject did not receive treatment at Day 1	**0**	**0**	**3 (1.8)**
Protocol deviations leading to exclusion	**0**	**4 (2.3)**	**0**
Exclusion criterion 11 met: a history of chronic diseases, which might interfere with the participation of subject in study, limit study evaluation, or which may jeopardize the subject in case of participation	0	2 (1.2)	0
Exclusion criterion 22 met: history of drug or alcohol abuse within the 12 months prior to dosing, or positive results for alcohol or drug tests conducted during screening	0	2 (1.2)	0
Concomitant medication with impact on bone metabolism used	0	1 (0.6)	0

1 Category includes all non-treated subjects. Subcategories, however, consider only subjects with an available sample which is true for 1 non-treated subject (pre-dose sample available).

인구학적 특성 및 베이스라인 특성은 3개 치료군 간에 균형을 이루었고, 의도한 시험 모집단을 반영하였다.

Table 2-5 Study 101 – 인구학적 특성 및 베이스라인 특성(SAF)

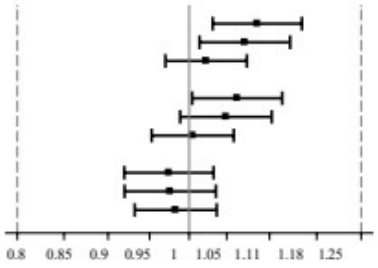
Demographic Variable	GP2411 N=166	EU-Xgeva N=171	US-Xgeva N=162
Age (years)			
n	166	171	162
Mean (SD)	47.0 (9.13)	44.5 (9.52)	46.0 (9.44)
Median	48.5	43.0	46.5
Min-Max	29-65	28-62	28-65
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Not Hispanic or Latino	162 (97.6)	170 (99.4)	162 (100)
Not reported	3 (1.8)	0	0
Race - n (%)			
Asian	1 (0.6)	2 (1.2)	0
-- Indian	0	1 (0.6)	0
-- Korean	1 (0.6)	0	0
-- Vietnamese	0	1 (0.6)	0
Black or African American	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Multiple	1 (0.6)	1 (0.6)	0
White	163 (98.2)	167 (97.7)	161 (99.4)
Height (cm)			
n	166	171	162
Mean (SD)	179.5 (5.99)	179.2 (6.12)	178.5 (6.13)
Median	180.0	179.0	179.0
Min-Max	162-199	162-197	163-193
Weight (kg)			
n	166	171	162
Mean (SD)	79.89 (6.824)	80.06 (7.238)	79.26 (7.287)
Median	80.75	80.60	80.45
Min-Max	61.0-89.9	53.5-90.0	59.2-89.9
Weight category - n (%)			
≤69.9 kg	16 (9.6)	16 (9.4)	16 (9.9)
70.0 to 79.9 kg	61 (36.7)	63 (36.8)	60 (37.0)
≥80 kg	89 (53.6)	92 (53.8)	86 (53.1)
Vitamin D replenishment - n (%)			
No	106 (63.9)	108 (63.2)	102 (63.0)
Yes	60 (36.1)	63 (36.8)	60 (37.0)

AUCinf, AUClast 및 Cmax의 기하평균비(GP2411/EU-Xgeva, GP2411/US-Xgeva 및 EUXgeva/US-Xgeva)에 대한 90% CI가 모두 사전 지정된 동등성 한계[0.80, 1.25] 내에 완전히 포함되었기 때문에 GP2411, EU-Xgeva 및 US-Xgeva 간 PK 유사성이 입증되었다(Figure 2-2).

Figure 2-2 Study 101 – 치료약을 비교하기 위한 1차 PK 매개변수들에 대한 기하평균비 및 90% CI(PKS)

Treatment Comparison	Parameter	n1 (Test)	n2 (Reference)	Point Estimate	90% CI Lower	90% CI Upper
GP2411 vs Xgeva-EU	AUCinf (day* ng/mL)	162	167	1.09	1.03	1.16
	AUClast (day* ng/mL)	165	167	1.08	1.01	1.14
	Cmax (ng/mL)	165	167	1.02	0.97	1.08
GP2411 vs Xgeva-US	AUCinf (day* ng/mL)	162	161	1.06	1.00	1.13
	AUClast (day* ng/mL)	165	161	1.05	0.99	1.11
	Cmax (ng/mL)	165	161	1.00	0.95	1.06
Xgeva-EU vs Xgeva-US	AUCinf (day* ng/mL)	167	161	0.97	0.92	1.03
	AUClast (day* ng/mL)	167	161	0.98	0.92	1.04
	Cmax (ng/mL)	167	161	0.98	0.93	1.04

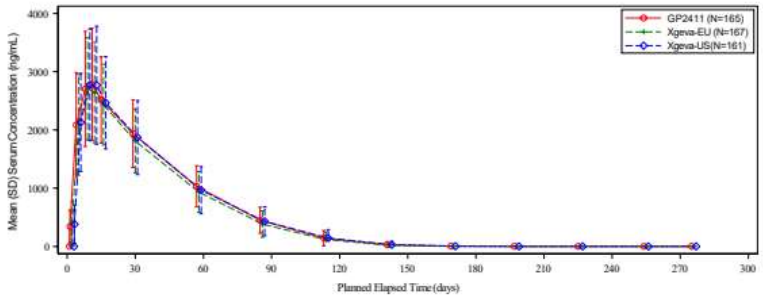
Forest Plot



데노수맙 평균 혈청농도의 시간에 따른 변화는 치료군 간에 유사하였다(Figure 2-3).

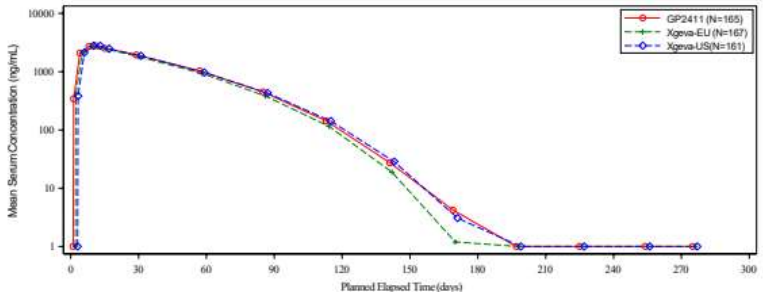
Figure 2-3 Study 101 – 약물 혈청농도의 시간에 따른 변화(PKS)

Linear scale



A lower SD whisker is not displayed if mean-SD<0 since this is biologically implausible.

Semi-logarithmic scale



또한, AUCinf, AUClast, Cmax, T1/2, AUC%extrap, λz 및 Tmax 등 모든 PK 매개변수의 요약통계량은 치료군 간에 유사하였다([5.3.3.1-101-Tables 14.2-1.2] 및 [14.2-1.3]).

평균 AUCinf 및 평균 AUClast는 3개 치료군 전체에서 매우 유사하였고, 평균 AUC%extrap는 각 치료군에서 2% 미만이었다.

Table 14.2-1.2 (Page 1 of 3)
Summary statistics for PK parameters
PKS

Parameter	Statistics	GP2411 N=165	Xgeva-EU N=167	Xgeva-US N=161
AUCinf (day*ng/mL)	n	162	167	161
	Mean (SD)	135000 (39600)	124000 (40000)	130000 (44800)
	CV%	29.3	32.2	34.5
	Geo-mean	129000	118000	122000
	Geo-CV%	32.5	35.6	36.6
	Median	136000	126000	125000
	Min-Max	41900-301000	39400-267000	35700-304000
AUClast (day*ng/mL)	n	165	167	161
	Mean (SD)	132000 (39900)	123000 (39900)	128000 (44900)
	CV%	30.3	32.5	35.0
	Geo-mean	125000	116000	121000
	Geo-CV%	33.9	35.9	37.4
	Median	134000	125000	122000
	Min-Max	41200-297000	39300-267000	35200-303000

n = number of subjects with evaluable PK parameters.
CV% = coefficient of variation (%)=sd/mean*100; Geo-CV% = sqrt (exp (variance for log transformed data)-1)*100

Parameter	Statistics	GP2411 N=165	Xgeva-EU N=167	Xgeva-US N=161
AUC % extrap (%)	n	162	167	161
	Mean (SD)	1.60 (4.24)	1.23 (1.30)	1.36 (2.26)
	CV%	264.7	105.3	166.5
	Geo-mean	0.598	0.671	0.690
	Geo-CV%	233.4	186.1	187.6
	Median	0.663	0.802	0.753
	Min-Max	0.0422-40.0	0.0493-8.62	0.0488-24.7
Cmax (ng/mL)	n	165	167	161
	Mean (SD)	3050 (892)	2960 (817)	3070 (966)
	CV%	29.3	27.6	31.5
	Geo-mean	2910	2840	2920
	Geo-CV%	32.7	30.0	32.4
	Median	3040	2950	2950
	Min-Max	949-5970	775-5880	885-6890

n = number of subjects with evaluable PK parameters.
CV% = coefficient of variation (%)=sd/mean*100; Geo-CV% = sqrt (exp (variance for log transformed data)-1)*100

Parameter	Statistics	GP2411 N=165	Xgeva-EU N=167	Xgeva-US N=161
Lambda z (1/day)	n	162	167	161
	Mean (SD)	0.0473 (0.0155)	0.0490 (0.0155)	0.0475 (0.0140)
	CV%	32.8	31.7	29.5
	Geo-mean	0.0449	0.0467	0.0455
	Geo-CV%	33.9	31.6	29.3
	Median	0.0446	0.0448	0.0445
	Min-Max	0.0172-0.0879	0.0265-0.0940	0.0229-0.0853
T1/2 (day)	n	162	167	161
	Mean (SD)	16.3 (5.54)	15.5 (4.65)	15.8 (4.46)
	CV%	33.9	29.9	28.1
	Geo-mean	15.4	14.8	15.2
	Geo-CV%	33.9	31.6	29.3
	Median	15.6	15.5	15.6
	Min-Max	7.89-40.3	7.37-26.2	8.12-30.3

n = number of subjects with evaluable PK parameters.
CV% = coefficient of variation (%)=sd/mean*100; Geo-CV% = sqrt (exp (variance for log transformed data)-1)*100

Parameter	Statistics	GP2411 N=165	Xgeva-EU N=167	Xgeva-US N=161
Tmax (day)	n	165	167	161
	Median	9.99	9.96	8.04
	Min-Max	2.96-32.0	2.96-31.1	2.96-31.1

		Adjusted Geo-Mean				Geo-Mean Ratio Test/Reference		
Test vs Reference (Comparison)	Parameter (unit)	Test	n	Reference	n	Point Estimate	CV%	(90% CI)
GP2411 vs Xgeva-EU	Area Under the Effect Curve (%*day)	19000	161	18900	166	1.01	20.2	(0.97, 1.04)
GP2411 vs Xgeva-US	Area Under the Effect Curve (%*day)	19000	161	18900	161	1.01	20.2	(0.97, 1.05)
Xgeva-EU vs Xgeva-US	Area Under the Effect Curve (%*day)	18900	166	18900	161	1.00	20.2	(0.97, 1.04)

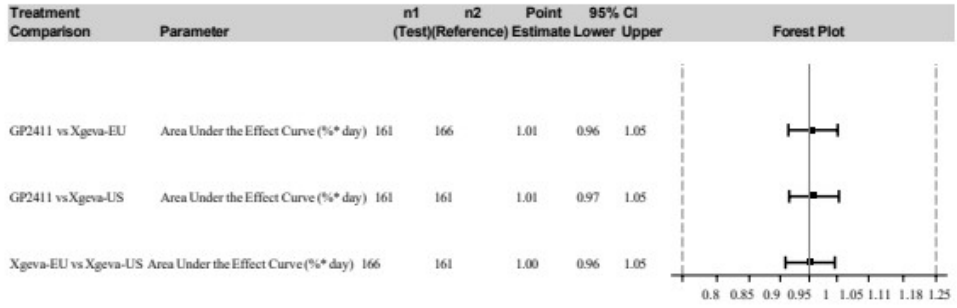
n = number of subjects with evaluable parameters in each treatment group.
CV% = sqrt (exp (residual variance from ANCOVA)-1)*100
Fitting ANCOVA model to log of AUEC of % CfB in CTX as dependent variable with treatment and vitamin D replenishment as factors and log of baseline CTX as a covariate. The similarity margins are set to 0.80 and 1.25.

		Adjusted Geo-Mean				Geo-Mean Ratio Test/Reference		
Test vs Reference (Comparison)	Parameter (unit)	Test	n	Reference	n	Point Estimate	CV%	(90% CI)
GP2411 vs Xgeva-EU	Area Under the Effect Curve (%*day)	18900	151	18800	155	1.01	20.5	(0.97, 1.05)
GP2411 vs Xgeva-US	Area Under the Effect Curve (%*day)	18900	151	18800	147	1.00	20.5	(0.96, 1.04)
Xgeva-EU vs Xgeva-US	Area Under the Effect Curve (%*day)	18800	155	18800	147	1.00	20.5	(0.96, 1.04)

n = number of subjects with evaluable parameters in each treatment group.
CV% = sqrt (exp (residual variance from ANCOVA)-1)*100
Fitting ANCOVA model to log of AUEC of % CfB in CTX as dependent variable with treatment and vitamin D replenishment as factors and log of baseline CTX as a covariate. The similarity margins are set to 0.80 and 1.25.
Pre-pandemic subjects are subjects enrolled prior to 01-Mar-2020.

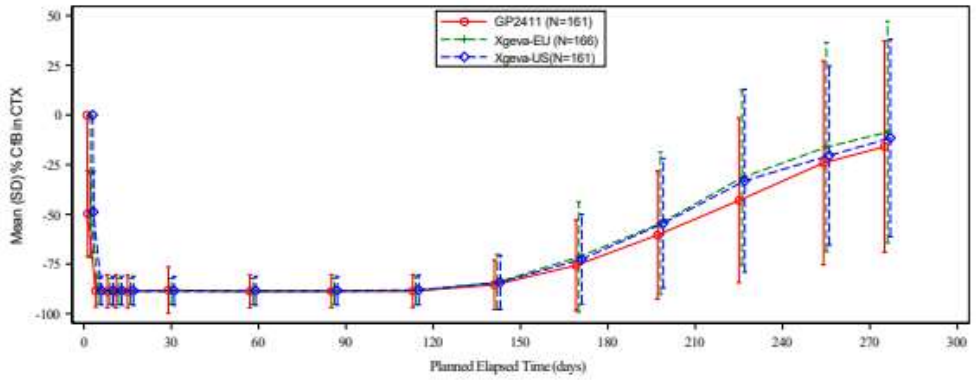
혈청 CTX의 %CfB의 AUEC에 대한 기하평균비(GP2411/EU-Xgeva, GP2411/US-Xgeva 및 EU-Xgeva/US-Xgeva)의 95% CI가 모두 사전 지정된 동등성 한계[0.80, 1.25] 내에 완전히 포함되었기 때문에 GP2411, EU-Xgeva 및 US-Xgeva 간 PD 유사성이 입증되었다(Figure 2-4).

Figure 2-4 **Study 101 – 치료약을 비교하기 위한 CTX의 %CfB의 AUEC에 대한 기하평균비 및 95% CI(PDS)**



CTX 혈청농도의 %CfB의 변화는 모든 치료군에서 유사하였다(Figure 2-5).

Figure 2-5 Study 101 – CTX의 %CfB의 시간에 따른 변화(PDS)



PD 매개변수인 AUEC에 대한 요약통계량은 AUEC 값이 매우 낮은 시험대상자 2명으로 인하여 GP2411 군에서 더 높았던 기하 CV%를 제외하고, 모든 치료군에서 유사하였다.

Table 14.2-4 (Page 1 of 1)
Summary statistics for PD parameters
PDS

Parameter	Statistics	GP2411 N=161	Xgeva-EU N=166	Xgeva-US N=161
Area Under the Effect Curve (%*day)	n	161	166	161
	Mean (SD)	19600 (3740)	19200 (3350)	19100 (3330)
	CV%	19.1	17.5	17.4
	Geo-mean	19100	18800	18800
	Geo-CV%	28.2	18.9	19.0
	Median	20400	20000	19500
	Min-Max	1830-25500	10400-25300	9540-24900
Rebound area (%*day)	n	161	166	161
	n of > 0	49	63	61
	Mean (SD)	522 (2110)	793 (2170)	566 (1680)
	CV%	404.5	273.1	296.8
	Geo-mean	313	464	291
	Geo-CV%	1449.9	1486.7	1459.6
	Median	0.00	0.00	0.00
	Min-Max	0.00-22700	0.00-16500	0.00-12000

n = number of subjects with non-missing PD parameters.
CV% = coefficient of variation (%)=sd/mean*100; Geo-CV% = sqrt (exp (variance for log transformed data)-1)*100
Geo-mean is only calculated for parameter values >0.

- Subject 190000711 with an AUEC of 1830; subject had an outlier CTX value above baseline at Day 29
- Subject 190000509 with an AUEC of 6240; subject had a very low baseline value of 0.049 ng/mL which leads to lower %CfB values and thus a low AUEC.

2) 여성 PMO 시험대상자를 대상으로 하는 핵심 시험 Study 301

Study 301은 여성 PMO 시험대상자를 대상으로 GP2411과 EU-Prolia의 PK, PD, 유효성, 안전성 및 면역원성을 비교하는 국제, 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 2개군, 평행군, 활성 대조 시험이었다.

이 시험은 최대 5주의 스크리닝 기간과 다음과 같은 2가지 치료기간으로 구성되었다.

- 제1일부터 제52주까지의 TP1
- 제52주부터 78주까지의 TP2(EU-Prolia에서 GP2411로 시험대상자 하위군이 전환한 경우를 포함함.

평가 가능한 시험대상자 418명(치료군 당 209명)을 확보하기 위하여, 총 약 492명의 시험대상자들(치료군 당 246명)을 무작위 배정할 계획이었다.

적합한 시험대상자 모집단은 55~80세, 체중 50.0~90.0 kg이고 이중에너지 엑스선 흡광분석법(DXA)으로 측정한 요추의 BMD T 점수가 -2.5점 이하 또는 -4.0점 이상이며, 이전에 데노수맙에 노출되지 않았고, 스크리닝 이전에 골다공증 치료와 관련된 적절한 휴약기를 거친 여성 PMO 시험대상자들로 구성되었다.

TP1(제1일~제52주)의 경우, 시험대상자들은 시험약 60 mg을 제1일에 1회, 제26주에 1회 등 2회 s.c. 투여 받았다. TP2(제52주~78주)의 경우, 시험대상자들은 시험약 60 mg을 제52주에 1회 s.c. 투여 받았다.

GP2411 군의 시험대상자 263명과 EU-Prolia 군의 시험대상자 264명 등 총 527명의 시험대상자들이 TP1에 무작위 배정되어 치료를 받았다.

두 치료군에서 시험을 완료한 시험대상자의 수는 유사하였다(GP2411: 시험대상자 253명, 96.2%. EU-Prolia: 시험대상자 249명, 94.3%). TP1의 중단 이유는 두 치료군에서 유사하였으며, '시험대상자의 결정'이 가장 흔한 이유였다(GP2411: 시험대상자 8명, 3.0%. EU-Prolia: 시험대상자 9명, 3.4%).

TP1을 완료한 모든 시험대상자가 TP2에 참여하였고 재무작위 배정되었다. 재무작위 배정 시에, TP1에 EU-Prolia로 치료받은 시험대상자 중 50%가 3차 투여 시에 GP2411 치료로 전환한 반면 나머지 시험대상자들은 TP1과 동일한 치료를 받았다(GP2411: 시험대상자 253명, EU-Prolia/EU-Prolia: 시험대상자 125명, EU-Prolia/GP2411: 시험대상자 124명).

TP2를 완료한 시험대상자의 비율은 유사하였다(GP2411: 시험대상자 253명, 100%. EUProlia/EU-Prolia: 시험대상자 123명, 98.4%. EU-Prolia/GP2411: 시험대상자 124명, 100%).

Table 2-6 Study 301 – PK 및 PD 평가 시에 분석된 데이터셋

	TP1		
Analysis set	GP2411 N=263 n (%)		EU-Prolia N=264 n (%)
PKS	260 (98.9)		258 (97.7)
PDS	228 (86.7)		213 (80.7)
	TP2		
Analysis set	GP2411/GP2411 N=253 n (%)	EU-Prolia/EU-Prolia N=125 n (%)	EU-Prolia/GP2411 N=124 n (%)
TP2 FAS	253 (100.0)	124 (99.2)	124 (100.0)

Source: 5.3.5.1-301-Table 10-9 and Table 10-10

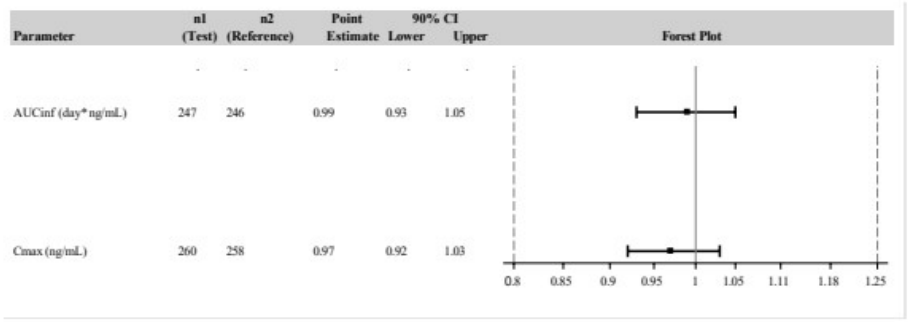
PKS와 PDS의 인구학적 특성 및 베이스라인 특성은 두 치료군 간에 균형을 이루었으며 시험의 의도된 대상 환자군을 반영하였다(Table 2-8).

Table 2-8 Study 301 – 인구학적 특성 및 베이스라인 특성(PKS 및 PDS)

	PKS		PDS	
Variable	GP2411 N=260	EU-Prolia N=258	GP2411 N=228	EU-Prolia N=213
Age (years)				
n	260	258	228	213
Mean (SD)	64.7 (6.09)	64.7 (5.77)	64.5 (6.05)	64.7 (5.85)
Median	64.0	64.0	64.0	64.0
Min-Max	55-80	55-80	55-80	55-80
Age category -n (%)				
<65 years	135 (51.9)	137 (53.1)	120 (52.6)	112 (52.6)
≥65 years	125 (48.1)	121 (46.9)	108 (47.4)	101 (47.4)
Ethnicity -n (%)				
Hispanic or Latino	9 (3.5)	6 (2.3)	7 (3.1)	3 (1.4)
Not Hispanic or Latino	250 (96.2)	251 (97.3)	220 (96.5)	210 (98.6)
Not reported	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Race -n (%)				
Asian	23 (8.8)	24 (9.3)	20 (8.8)	21 (9.9)
Japanese	23 (8.8)	23 (8.9)	20 (8.8)	20 (9.4)
Missing	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)
Multiple	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
White	236 (90.8)	234 (90.7)	207 (90.8)	192 (90.1)
Weight (kg)				
n	260	258	228	213
Mean (SD)	62.31 (8.995)	63.38 (9.328)	62.27 (9.000)	62.71 (8.932)
Median	60.80	62.00	60.60	62.00
Min-Max	50.0-89.0	50.0-90.0	50.0-89.0	50.0-89.5
Weight category -n (%)				
<70 kg	207 (79.6)	203 (78.7)	181 (79.4)	173 (81.2)
≥70 kg	53 (20.4)	55 (21.3)	47 (20.6)	40 (18.8)
Region -n (%)				
Japan	23 (8.8)	23 (8.9)	20 (8.8)	20 (9.4)
Rest of World	228 (87.7)	226 (87.6)	200 (87.7)	189 (88.7)
US	9 (3.5)	9 (3.5)	8 (3.5)	4 (1.9)
CTX (ng/mL)				
n	260	258	228	213
Mean (SD)	0.4308 (0.25164)	0.4455 (0.32108)	0.4372 (0.24897)	0.4504 (0.26386)
Median	0.4025	0.3900	0.4095	0.3950
Min-Max	0.033-1.406	0.033-3.351	0.051-1.406	0.049-1.381

AUCinf 및 Cmax의 기하평균비(GP2411/EU-Prolia)에 대한 90% CI가 모두 사전 지정된 동등성 한계[0.80, 1.25] 내에 완전히 포함되었기 때문에 GP2411과 EU-Prolia 간 PK 유사성이 입증되었다(Figure 2-6).

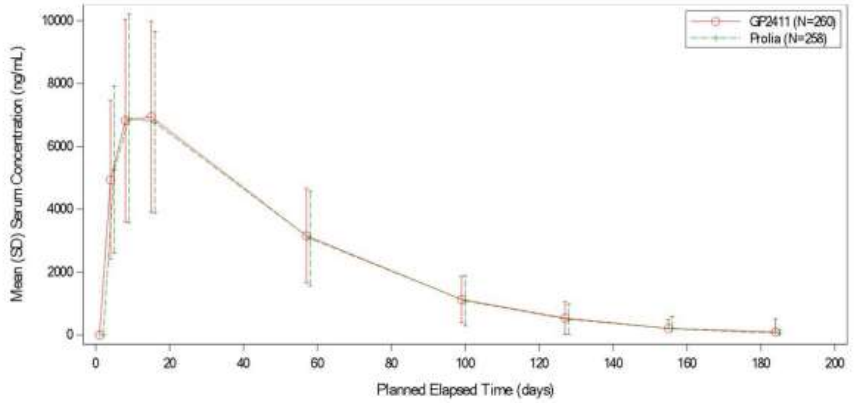
Figure 2-6 Study 301 -1차 투여 이후 PK 매개변수인 AUC_{inf} 및 C_{max}에 대한 기하평균비(GP2411/EU-Prolia) 및 90% CI(PKS)



The dashed vertical lines indicate the equivalence limits of 0.80 and 1.25.

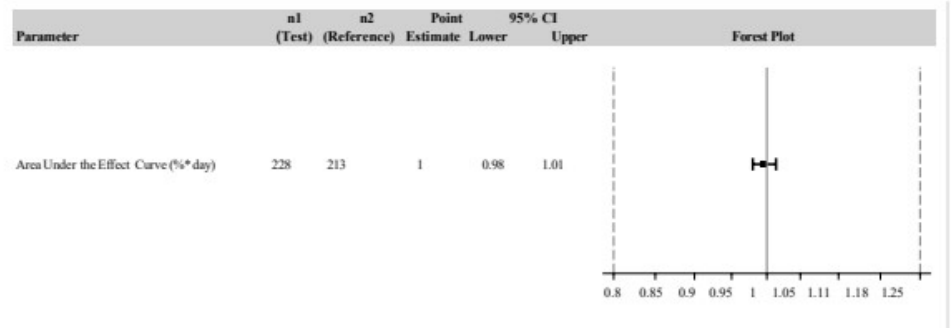
TP1에서의 데노수맙 60 mg의 1차 투여 이후 데노수맙 혈청농도는 GP2411과 EU-Prolia 간에 유사하였다(Figure 2-7).

Figure 2-7 Study 301 – 약물 농도의 시간에 따른 변화, TP1(PKS)



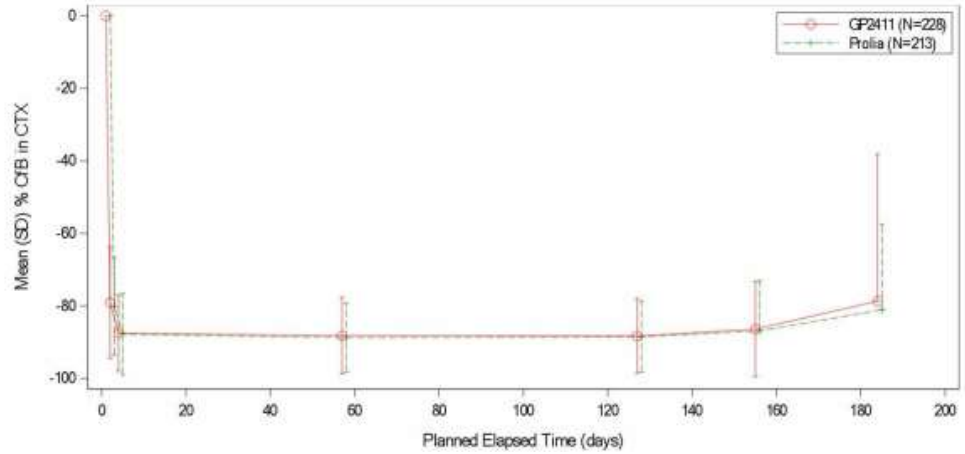
데노수맙 60 mg의 1차 투여 이후 혈청 CTX의 %CfB의 AUEC에 대한 기하평균비 (GP2411/EU-Prolia)의 95% CI가 사전 지정된 동등성 한계[0.80, 1.25] 내에 완전히 포함되었기 때문에 GP2411과 EU-Prolia 간 PD 유사성이 입증되었다(Figure 2-8).

Figure 2-8 Study 301 – 1차 투여 이후 혈청 CTX의 %CfB의 AUEC에 대한 기하평균비(GP2411/EU-Prolia) 및 95% CI(PDS)



데노수맙 60 mg의 1차 투여 이후 골흡수 표지자 CTX의 감소는 두 치료군 간에 유사하였다(Figure 2-9).

Figure 2-9 **Study 301 – 1차 투여 이후 CTX의 %CfB의 시간에 따른 변화(PDS)**



3) 면역원성

(1) 101

ADA와 NAb의 발생률은 시험기간 중의 어느 시점에도 모든 치료군에서 각각 유사하였다.

- 전체적으로 ADA가 발생한 시험대상자: GP2411 시험대상자 96명(57.8%), EU-Xgeva 시험대상자 111명(64.9%), US-Xgeva 시험대상자 112명(69.1%)
- 전체적으로 NAb가 발생한 시험대상자: GP2411 시험대상자 2명(1.2%), EU-Xgeva 시험대상자 1명(0.6%), US-Xgeva 없음

시험대상자 3명(각 치료군의 1명)이 지속적인 ADA 반응을 경험하였다.

ADA 역가는 매우 낮았다(역가가 음성으로 보고되었다). 즉, 모든 시험대상자의 ADA 역가는 역가 분석법의 기준점(20 ng/mL 미만)에서 ADA 농도 미만이었다.

3개 치료군 전체에서 ADA의 발생률은 암젠의 데노수맙과 관련된 과거의 시험들보다 높았으나 시험에서 사용된 분석법의 높은 감도가 고려되어야 한다. 모든 ADA 양성 시험대상자의 음성 역가는 GP2411, EU-Xgeva 및 US-Xgeva의 낮은 면역원성을 증명하였다.

ADA 상태는 GP2411, EU-Xgeva 또는 US-Xgeva의 PK 또는 안전성에 영향을 미치지 않았다.

(2) 301

전체적으로 ADA와 NAb의 발생률은 TP1 기간 중의 어느 시점에도 두 군 간에 유사하였다.

- 전체적으로 ADA가 발생한 시험대상자: GP2411 시험대상자 93명(35.4%), EU-Prolia 시험대상자 108명(40.9%)
- 전체적으로 NAb가 발생한 시험대상자: GP2411 시험대상자 3명(1.1%), EU-Prolia 시험대상자 1명(0.4%)

GP2411 군의 시험대상자 7명(2.7%)과 EU-Prolia 군의 시험대상자 4명(1.5%)이 지속적인 ADA 반응을 경험하였다.

두 치료군에서 ADA 역가가 양성인 시험대상자의 수는 적고 동일하였으나(GP2411: 시험대상자 2명, 0.8%. EU-Prolia: 시험대상자 2명, 0.8%), 이러한 시험대상자들의 ADA 역가는 (8 이하로) 여전히 매우 낮았다.

두 치료군에서 ADA의 발생률은 암젠의 데노수맙과 관련된 과거의 시험들보다 높았으나 시험에서 사용된 분석법의 높은 감도가 고려되어야 한다. ADA 양성 시험대상자들의 매우 낮은 역가는 GP2411 및 EU-Prolia의 낮은 면역원성을 증명하였다.

ADA의 발생률은 EU-Prolia/GP2411: 시험대상자 124명 중 26명, 21.0%. EU-Prolia/EUProlia: 시험대상자 125명 중 26명, 20.8%로, EU-Prolia에서 GP2411로 전환한 시험대상자와 EU-Prolia로 계속 치료를 받은 시험대상자 간에 유사하였다.

EU-Prolia에서 GP2411로 전환한 이후 NAb 발생률, ADA 역가 및 지속적인 ADA 반응은 증가하지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목	결과
Study 301	여성 PMO 시험대상자를 대상으로 하는 핵심 유효성 시험	GP2411 or EU-Prolia: 60 mg/mL PFS Dosage for both products: 60 mg, 3 s.c. injections (2 in TP1 and 1 in TP2), including a switch from EU-Prolia to GP2411 for the third dose in a subgroup of subjects	Primary efficacy endpoint: %CfB in LS-BMD at Week 52 Secondary efficacy endpoints: %CfB in LS-BMD, FN-BMD, THBMD at Week 26, Week 52, and Week 78 PD endpoints supporting the efficacy assessment (primary PD endpoint: AUEC of %CfB in serum CTX, after first dose)	사전에 가정한 동등성 한계(TP1 FAS 및 PPS의 경우에 [-1.45%, 1.45%], TP1 FAS의 경우 [-2.00%, 2.00%])를 충족하였음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

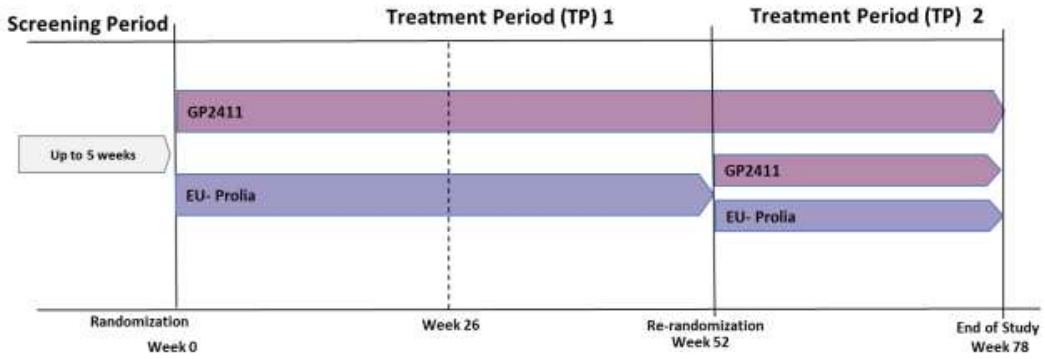
1) 임상시험설계

(1) 일반사항

이 시험은 다음과 같은 1차 치료기간(TP1)의 2가지 평행군 및 2차 치료기간(TP2)의 3가지 평행군을 이용한 국제, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림 시험이었다.

- TP1: 여성 PMO 시험대상자들은 제1일과 제26주에 GP2411 또는 EU-Prolia를 2회 투여 받도록 제1일에 1:1 비율로 무작위 배정되었다.
- TP2: 제52주에 EU-Prolia 군의 시험대상자들은 EU-Prolia의 3차 투여로 계속 치료를 받거나 GP2411로 전환하도록 1:1로 재무작위 배정되었다.

Figure 2-1 Study 301의 설계



(2) 동등성 한계

이 시험의 1차 유효성 목적은 BMD의 변화와 관련하여 GP2411과 EU-Prolia 간 유효성의 유사성을 입증하는 것이었다. 제52주의 LS-BMD의 %CfB를 치료군 간에 비교하여 유효성의 유사성 입증을 실시하였다.

다양한 보건당국의 요건으로 인하여, 다음 표에 요약된 바와 같이, 다양한 분석대상군 또는 해당 동등성 기준을

적용하여 1차 유효성 평가변수(제52주의 LS-BMD의 %CfB)를 평가하였다.

Table 2-2 1차 유효성 평가변수 및 동등성 기준(Study 301)

Endpoint	Equivalence criteria	Analysis set	Health Authority
%CfB in LS-BMD at Week 52	95% CI for difference in means contained in [-1.45%, 1.45%]	PPS	EMA
		TP1 FAS	FDA
	95% CI for difference in means contained in [-2.00%, 2.00%]	TP1 FAS	PMDA

데노수맙과 위약의 치료효과를 비교한 메타 분석은 치료효과 차이의 점 추정치가 5.35%이고 95% CI는 (4.83%, 5.87%)임을 보여주었다. 다음과 같은 해당 한계를 정당화하기 위하여 95% CI의 하한을 사용하였다.

- 1.45%의 한계는 최소 치료효과 중 적어도 70%를 유지한다(FDA 및 EMA의 방식).
- 2.00%의 한계는 최소 치료효과 중 50% 이상을 유지한다(PMDA의 방식).

Combined sample size calculation

The following requirements exist for the combined testing of all co-primary endpoints for FDA, EMA and PMDA (LS-BMD is included twice since two separate tests are conducted on this endpoint):

Table 12-4 Testing specifications for combined requirements

Requirement	EMA/PMDA %CfB in LS-BMD	FDA %CfB in LS-BMD	EMA AUEC of %CfB CTX	PMDA AUCinf	PMDACmax
Equivalence margin	(-2.0%, +2.0%)	(-1.45%, +1.45%)	(80%, 125%)	(80%, 125%)	(80%, 125%)
Expected difference between treatment arms	0%	0%	5%	5%	5%
Power	90%				
Two-sided alpha level	5%	10%	5%	10%	
Drop-out rate	25%				

Table 2-8 Testing specifications for combined requirements

Requirement	FDA/EMA %CfB in LSBMD[1]	EMA AUEC of %CfB CTX	PMDA AUCinf	PMDA Cmax
Equivalence margin	(-1.45%, +1.45%)	(80%, 125%)	(80%, 125%)	(80%, 125%)
Expected difference between treatment arms	0%	5%	5%	5%
Power for each endpoint	90.4%	> 99.9%	>99.9%	>99.9%
Two-sided alpha level	5%	5%	10%	10%
Drop-out rate	15% for FAS[2]			

[1] The FDA/EMA for %CfB in LS-BMD requirement is more stringent than the PMDA requirement. The PMDA requirement will therefore be automatically met once the FDA/EMA requirement has been met.
[2] The EMA margin has only been updated from (-2.00%, 2.00%) to (-1.45%, 1.45%) after enrollment had been closed. However, the 15% drop-out rate is still valid for exclusion from PPS based on actual drop-out and protocol deviation exclusion rate.

(3) 분석대상군의 정의

- TP1 무작위 배정 분석대상군

TP1 RAS는 치료를 받지 않은 시험대상자들을 비롯하여 TP1에 무작위 배정된 시험대상자들을 포함한다. TP1 RAS는 TP1의 시험 참여상태 기술에 사용된다.

- TP1 전체 분석대상군

TP1 FAS는 TP1 RAS의 하위집합이며, TP1에 무작위 배정되어 시험약을 최소 1회 투여 받았고 베이스라인 이후 최소 1개의 LS-BMD 값(제26주 또는 제52주 또는 두 방문 시점 모두)이 존재하는 모든 시험대상자로 구성되었다. 이 분석대상군의 시험대상자들은 각 시험대상자의 의도된(무작위 배정된) 치료 및 층화에 따라 분석된다.

TP1 FAS는 1차 유효성 평가변수인 LS-BMD의 %CfB에 대한 1차 분석대상군으로 사용되거나(FDA 및 PMDA), (달리 명시되지 않을 경우에는 기타 유효성 평가변수의 분석에) 보조적으로 사용된다(EMA).

- 계획서 순응 분석대상군

PPS는 TP1 RAS의 하위집합이며, 다음과 같은 기준들을 특징으로 한다.

- 베이스라인 및 제52주의 LS-BMD 평가 결과가 존재할 것
- 시험대상자가 제1일 및 제26주에 시험계획서에 따른 치료를 받았을 것
- 시험대상자들이 제52주(1차 분석 시점)까지 LS-BMD에 영향을 미칠 유의미한 시험계획서 위반을 경험하지 않았을 것

- TP2 무작위 배정 분석대상군

TP2 RAS는 치료를 받지 않은 시험대상자들을 비롯하여 TP2에 무작위 배정된 시험대상자들을 포함한다. TP2 RAS는 TP2의 시험 참여상태 기술에 사용된다.

- TP2 전체 분석대상군

TP2 FAS는 TP2 RAS의 하위집합이며, TP2에 재무작위 배정되었고 TP2에 최소 1개의 유효성, PD 또는 PK 값이 존재하는 모든 시험대상자로 구성되었다. 시험대상자들은 무작위 배정된 치료에 따라 분석된다.

유효성 분석에 포함되려면, TP2의 1차 투여 이후 (LS-BMD, TH-BMD 또는 FN-BMD의) DXA 검사 측정값이 존재해야 했다.

TP2 FAS는 TP2의 PK, PD 및 유효성 2차 평가변수에 사용되는 분석대상군이다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준

- 골다공증으로 진단받은 폐경 후 여성인 시험대상자
- 스크리닝 시점의 연령이 55세 이상 80세 이하인 시험대상자
- 스크리닝 시점의 체중이 50 kg 이상 90 kg 이하인 시험대상자
- 절대 골무기질 밀도가 스크리닝 기간에 DXA를 통해 측정된 -2.5점 이하 또는 -4.0점 이상의 요추 T 점수(T-score)와 일치하는 시험대상자

(2) 환자 수

이 글로벌 시험은 불가리아, 체코 공화국, 일본, 폴란드, 스페인 및 미국(US) 등 6개 국가에서 실시되었으며, 여성 PMO 시험대상자 527명이 무작위 배정되고 치료를 받았다.

- TP1 기간 중 시험대상자의 시험 참여상태

Table 2-3 시험대상자의 시험 참여상태 - TP1(TP1 RAS)

Disposition/Reason	GP2411 N=263 n (%)	EU-Prolia N=264 n (%)
Randomized subjects	263 (100)	264 (100)
Treated	263 (100)	264 (100)
Completed TP1	253 (96.2)	249 (94.3)
Discontinued from study in TP1	10 (3.8)	15 (5.7)
Reason for discontinuation		
Adverse event	1 (0.4)	3 (1.1)
Death	1 (0.4)	0
Lost to follow-up	0	1 (0.4)
Physician decision	0	2 (0.8)
Subject decision	8 (3.0)	9 (3.4)

- TP2 기간 중 시험대상자의 시험 참여상태

Table 2-4 시험대상자의 시험 참여상태 – TP2(TP2 RAS)

Disposition/Reason	GP2411/GP2411 N=253 n (%)	EU-Prolia/EU-Prolia N=125 n (%)	EU-Prolia/GP2411 N=124 n (%)
Re-randomized subjects	253 (100)	125 (100)	124 (100)
Treated in TP2	253 (100)	125 (100)	124 (100)
Completed TP2	253 (100)	123 (98.4)	124 (100)
Discontinued from study in TP2	0	2 (1.6)	0
Reason for discontinuation			
Lost to follow-up	0	1 (0.8)	0
Subject decision	0	1 (0.8)	0

(3) 인구통계

FAS에 대한 다음 표에 요약된 바와 같이, 주요 인구학적 특성 및 베이스라인 특성은 두 치료군 간에 유사하였다. 등록된 모든 시험대상자는 여성이었고, 스크리닝 시점의 연령 범위는 55~80세였으며, 체중 범위는 50~90 kg이었다. 시험대상자 대부분은 백인이었다.

Table 2-6 인구학적 특성 및 베이스라인 특성(TP1 FAS)

Demographic variable	GP2411 (N=255)	EU-Prolia (N=257)
Age (years)		
Mean (SD)	64.6 (6.13)	64.7 (5.79)
Median	64.0	64.0
Min-Max	55-80	55-80
Age category -n (%)		
<65 years	133 (52.2)	136 (52.9)
>=65 years	122 (47.8)	121 (47.1)
Ethnicity -n (%)		
Hispanic or Latino	8 (3.1)	7 (2.7)
Not Hispanic or Latino	246 (96.5)	249 (96.9)
Not reported	1 (0.4)	1 (0.4)
Race -n (%)		
Asian	21 (8.2)	24 (9.3)
-- Japanese	21 (8.2)	23 (8.9)
-- Missing	0	1 (0.4)
Multiple	1 (0.4)	0
White	233 (91.4)	233 (90.7)
Weight (kg)		
Mean (SD)	62.41 (9.011)	63.29 (9.290)
Median	60.90	62.00
Min-Max	50.0-89.0	50.0-90.0
Weight category -n (%)		
<70 kg	202 (79.2)	204 (79.4)
>=70 kg	53 (20.8)	53 (20.6)
Region -n (%)		
Japan	21 (8.2)	23 (8.9)
Rest of World	225 (88.2)	224 (87.2)
US	9 (3.5)	10 (3.9)

FAS에 대한 다음 표에 제시된 바와 같이, 질병 관련 베이스라인 특성은 두 치료군 간에 유사하였다.

Table 2-7 질병 관련 베이스라인 특성(TP1 FAS)

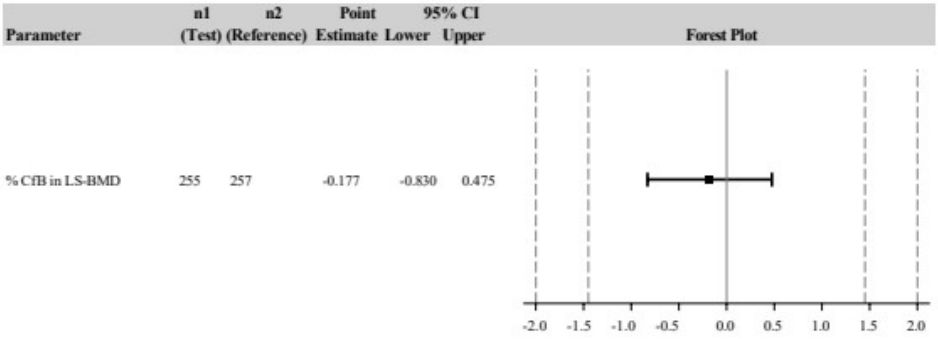
Characteristic	GP2411 N=255	EU-Prolia N=257
LS-BMD (g/cm²)		
Mean (SD)	0.7497 (0.06952)	0.7510 (0.06898)
Median	0.7450	0.7450
Min-Max	0.603-0.925	0.605-0.920
CTX (ng/mL)		
Mean (SD)	0.4315 (0.25200)	0.4405 (0.32470)
Median	0.4040	0.3890
Min-Max	0.033-1.406	0.033-3.351
PINP (ng/mL)		
Mean (SD)	59.8963 (27.77192)	61.3010 (33.58990)
Median	57.6230	55.8800
Min-Max	10.319-219.574	11.113-256.877
Prior bisphosphonate use -n (%)		
No	208 (81.6)	207 (80.5)
Yes	47 (18.4)	50 (19.5)

3) 유효성 결과

(1) 일차 유효성 평가변수 : TP1 FAS에서의 제52주의 LS-BMD의 % CfB

TP1 FAS의 1차 유효성 평가변수인 제52주(TP1)의 LS-BMD의 %CfB에 대한 FDA 관련 분석 및 PMDA 관련 분석의 결과가 다음 그림에 제시되어 있다. 즉, 유효성의 유사성이 입증되었으며, 치료군 간 평균에 대한 95% CI는 FDA의 요건에 따라 사전 지정된 동등성 한계인 [-1.45%, 1.45%] 및 PMDA의 요건에 따라 사전 지정된 동등성 한계인 [-2.00%, 2.00%] 내에 완전히 포함되었다.

Figure 2-2 1차 평가변수인 제52주의 LS-BMD의 %CfB에 대한 보정된 평균 차이 및 95% CI(TP1 FAS)



1차 유효성 평가변수의 점 추정치가 TP1 FAS에 대한 다음 표에 제시되어 있다.

Table 2-8 제52주의 LS-BMD의 %CfB에 대한 반복 측정 분석(TP1 FAS)

Comparison	Adjusted mean change (SE) GP2411 (N= 255)	EU-Prolia (N= 257)	Comparison of adjusted means: GP2411 vs EU-Prolia Diff (GP2411- EU-Prolia)	SE	95% CI
GP2411 vs EU-Prolia	4.963 (0.2630)	5.140 (0.2627)	-0.177	0.3321	(-0.830,0.475)

다음 그림에는 PPS의 1차 유효성 평가변수인 제52주(TP1)의 LS-BMD의 %CfB에 대한 EMA 관련 분석의 결과가 요약되어 있다. 즉, 유효성의 유사성이 입증되었으며, 치료군 간 평균에 대한 95% CI는 사전 지정된 한계인 [-1.45%, 1.45%] 내에 완전히 포함되었다.

Figure 2-3 1차 평가변수인 제52주의 LS-BMD의 %CfB에 대한 보정된 평균 차이 및 95% CI(PPS)

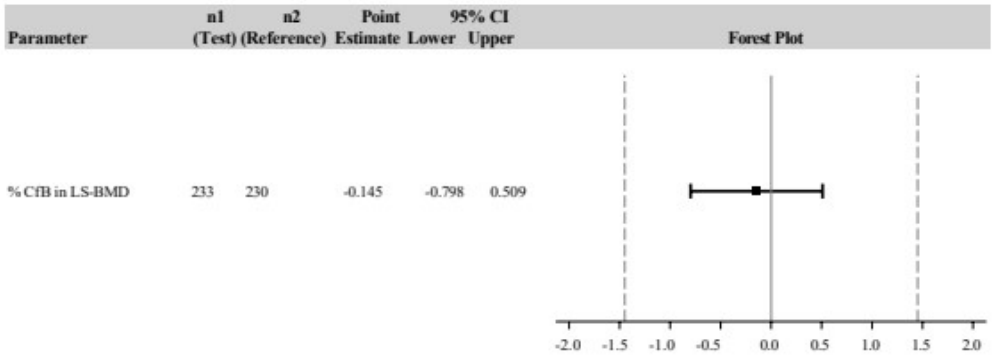


Table 2-9 제52주의 LS-BMD의 %CfB에 대한 반복 측정 분석(PPS)

Comparison	Adjusted mean change (SE) GP2411 (N= 233)	EU-Prolia (N= 230)	Comparison of adjusted means: GP2411 vs EU-Prolia Diff (GP2411- EU-Prolia)	SE	95% CI
GP2411 vs EU-Prolia	4.955 (0.2634)	5.099 (0.2618)	-0.145	0.3325	(-0.798,0.509)

An MMRM analysis was performed for %CfB in LS-BMD including the following variables: treatment (GP2411, EU-Prolia), prior bisphosphonate use (yes, no), DXA machine type (Lunar, Hologic), visit (Week 26, Week 52), interaction between visit and treatment, and baseline LS-BMD value as a continuous covariate.

(2) 이차 유효성 평가변수

① TP1 기간 중 LS-BMD의 요약통계량

Table 14.2-1.2 (Page 1 of 1)
Repeated measures analysis of % CfB in LS-BMD at Week 52 to compare treatments
TP1 FAS

	No. of subjects			Adjusted mean change (SE)		Comparison of adjusted mean changes: Test vs Ref.		
Test vs Ref. (Comparison)	Test	Ref	Week	Test	Ref	Diff (Test-Ref)	SE	95% CI
GP2411 (N= 255) vs Prolia (N= 257)	255	257	52	4.963(0.2630)	5.140(0.2627)	-0.177	0.3321	(-0.830,0.475)

A mixed-model repeated measures analysis is performed for percentage change from baseline as the endpoint including the following variables: treatment (GP2411, Prolia), prior bisphosphonate use (yes, no), DXA machine type (Lunar, Hologic), visit (Week 26, Week 52), interaction between visit and treatment, and baseline LS-BMD value as a continuous covariate.
Missing data is assumed to be Missing At Random (MAR).

Table 14.2-1.2.1 (Page 1 of 1)
Repeated measures analysis of % CfB in LS-BMD at Week 52 to compare treatments using actual treatment and database strata
TP1 FAS

	No. of subjects			Adjusted mean change (SE)		Comparison of adjusted mean changes: Test vs Ref.		
Test vs Ref. (Comparison)	Test	Ref	Week	Test	Ref	Diff (Test-Ref)	SE	95% CI
GP2411 (N= 255) vs Prolia (N= 257)	255	257	52	4.977(0.2633)	5.160(0.2624)	-0.183	0.3328	(-0.837,0.470)

A mixed-model repeated measures analysis is performed for percentage change from baseline as the endpoint including the following variables: treatment (GP2411, Prolia), prior bisphosphonate use (yes, no), DXA machine type (Lunar, Hologic), visit (Week 26, Week 52), interaction between visit and treatment, and baseline LS-BMD value as a continuous covariate.
Missing data is assumed to be Missing At Random (MAR).

② TP1 기간 중 FN-BMD의 요약통계량

Table 14.2-3.1.2 (Page 1 of 1)
FN-BMD (g/cm²): Summary statistics by treatment group and visit, TP1
TP1 FAS

Timepoint	Statistics	GP2411 N=255	Prolia N=257	GP2411/GP2411 N=253	Prolia/Prolia N=124	Prolia/GP2411 N=124
Baseline	n	255	257	253	124	124
	Mean (SD)	0.6641 (0.10661)	0.6758 (0.10912)	0.6645 (0.10704)	0.6765 (0.11019)	0.6723 (0.10664)
	Median	0.6580	0.6660	0.6580	0.6650	0.6665
	Q1-Q3	0.5770-0.7420	0.5890-0.7650	0.5770-0.7430	0.5895-0.7645	0.5775-0.7650
	Min-Max	0.438-1.002	0.451-1.026	0.438-1.003	0.451-1.026	0.478-0.897
Week 26	n	254	256	252	124	123
	Mean (SD)	0.6772 (0.10864)	0.6884 (0.10956)	0.6775 (0.10907)	0.6875 (0.11199)	0.6860 (0.10543)
	Median	0.6720	0.6795	0.6725	0.6745	0.6790
	Q1-Q3	0.5960-0.7580	0.5950-0.7800	0.5960-0.7590	0.5855-0.7770	0.5990-0.7800
	Min-Max	0.435-1.045	0.475-0.995	0.435-1.045	0.475-0.995	0.475-0.908
% change from baseline	n	254	256	252	124	123
	Mean (SD)	2.0343 (3.43682)	1.8210 (3.11073)	2.0303 (3.45310)	1.6633 (3.16174)	1.9429 (3.11983)
	Median	2.1595	1.8232	2.1580	1.5936	1.8841
	Q1-Q3	0.2041-4.2821	-0.0812-3.7761	0.1882-4.2752	-0.3536-3.5613	0.0000-4.0441
	Min-Max	-9.077-16.540	-7.826-18.137	-9.077-16.540	-6.605-18.137	-7.826-10.420
Week 52	n	253	248	253	123	124
	Mean (SD)	0.6796 (0.11005)	0.6919 (0.11116)	0.6798 (0.11006)	0.6952 (0.11189)	0.6879 (0.11096)
	Median	0.6770	0.6800	0.6770	0.6800	0.6785
	Q1-Q3	0.5910-0.7610	0.6075-0.7850	0.5910-0.7610	0.6100-0.7830	0.5980-0.7870
	Min-Max	0.429-1.033	0.489-1.019	0.429-1.033	0.489-1.019	0.490-0.937
% change from baseline	n	253	248	253	123	124
	Mean (SD)	2.3686 (3.69145)	2.5717 (3.29726)	2.3707 (3.69143)	2.7453 (3.28858)	2.3280 (3.22294)
	Median	2.3401	2.6465	2.3401	2.7027	2.5591
	Q1-Q3	0.2454-4.6133	0.4006-4.5661	0.2454-4.6133	0.4959-4.7009	0.0749-4.4736
	Min-Max	-7.860-13.498	-8.696-15.686	-7.860-13.498	-6.424-15.686	-8.696-9.748
Week 78	n			247	122	122

Table 14.2-3.2 (Page 2 of 2)
FN-BMD (g/cm²): Summary statistics by treatment group and visit, TP1+TP2
TP2 FAS

Timepoint	Statistics	GP2411/GP2411 N=253	Prolia/Prolia N=124	Prolia/GP2411 N=124
	Mean (SD)	0.6873 (0.11083)	0.6978 (0.11181)	0.6917 (0.11025)
	Median	0.6850	0.6895	0.6805
	Q1-Q3	0.5990-0.7760	0.6090-0.7840	0.6030-0.7810
	Min-Max	0.453-1.043	0.489-1.019	0.496-0.913
% change from baseline	n	247	122	122
	Mean (SD)	3.2220 (4.03733)	2.9406 (3.92115)	2.6857 (3.64193)
	Median	3.3473	3.2623	2.9526
	Q1-Q3	0.6993-5.6106	0.5229-4.8701	0.6319-5.1471
	Min-Max	-10.000-15.061	-10.661-20.915	-8.473-12.298

③ TP1 기간 중 TH-BMD의 요약통계량

Timepoint	Statistics	GP2411 N=255	Prolia N=257	GP2411/GP2411 N=253	Prolia/Prolia N=124	Prolia/GP2411 N=124
Baseline	n	255	257	253	124	124
	Mean (SD)	0.7393 (0.08799)	0.7520 (0.08635)	0.7399 (0.08836)	0.7558 (0.08474)	0.7455 (0.08871)
	Median	0.7370	0.7570	0.7370	0.7585	0.7525
	Q1-Q3	0.6740-0.7930	0.6890-0.8140	0.6780-0.7930	0.6990-0.8140	0.6820-0.8070
	Min-Max	0.533-1.034	0.529-1.064	0.533-1.034	0.529-1.064	0.552-0.945
Week 26	n	254	256	252	124	123
	Mean (SD)	0.7577 (0.08931)	0.7678 (0.08583)	0.7584 (0.08977)	0.7713 (0.08513)	0.7616 (0.08675)
	Median	0.7570	0.7765	0.7580	0.7820	0.7680
	Q1-Q3	0.6880-0.8130	0.7100-0.8205	0.6905-0.8130	0.7175-0.8195	0.6960-0.8210
	Min-Max	0.544-1.072	0.537-1.079	0.544-1.072	0.537-1.079	0.553-0.953
% change from baseline	n	254	256	252	124	123
	Mean (SD)	2.5280 (2.46669)	2.0595 (2.51811)	2.5435 (2.48329)	2.0993 (2.37544)	2.0139 (2.55450)
	Median	2.4676	2.0903	2.4676	2.0037	2.1505
	Q1-Q3	0.7968-4.2122	0.6053-3.5558	0.8107-4.2113	0.6163-3.5937	0.5882-3.3499
	Min-Max	-3.666-9.486	-6.904-11.065	-3.666-9.486	-4.695-11.065	-6.904-8.915
Week 52	n	253	248	253	123	124
	Mean (SD)	0.7637 (0.09140)	0.7754 (0.08808)	0.7641 (0.09173)	0.7811 (0.08498)	0.7695 (0.09133)
	Median	0.7660	0.7810	0.7650	0.7830	0.7795
	Q1-Q3	0.6980-0.8200	0.7165-0.8335	0.6980-0.8200	0.7260-0.8320	0.7010-0.8340
	Min-Max	0.541-1.076	0.548-1.098	0.541-1.076	0.555-1.098	0.548-0.969
% change from baseline	n	253	248	253	123	124
	Mean (SD)	3.2882 (2.70260)	3.2234 (2.64633)	3.2992 (2.70684)	3.1704 (2.41606)	3.2619 (2.86640)
	Median	3.2258	3.1630	3.2154	2.8767	3.2373
	Q1-Q3	1.5009-5.0000	1.6262-4.8937	1.5056-5.0000	1.7544-4.7158	1.4821-5.2310
	Min-Max	-7.154-14.907	-5.869-11.796	-7.154-14.907	-4.108-10.788	-5.869-11.835
Week 78	n			247	122	122

Table 14.2-4.2 (Page 2 of 2)
TH-BMD (g/cm²): Summary statistics by treatment group and visit, TP1+TP2
TP2 FAS

Timepoint	Statistics	GP2411/GP2411 N=253	Prolia/Prolia N=124	Prolia/GP2411 N=124
	Mean (SD)	0.7699 (0.09238)	0.7887 (0.08610)	0.7757 (0.08769)
	Median	0.7690	0.7885	0.7870
	Q1-Q3	0.7060-0.8270	0.7350-0.8480	0.7180-0.8370
	Min-Max	0.539-1.082	0.560-1.118	0.557-0.965
% change from baseline	n	247	122	122
	Mean (SD)	3.8270 (3.28071)	4.0898 (2.96530)	3.9987 (3.33311)
	Median	3.7037	3.8512	4.0629
	Q1-Q3	1.9048-5.6164	2.0690-6.0150	2.0106-5.6845
	Min-Max	-9.240-15.528	-5.502-13.416	-6.214-14.188

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

노출 데이터를 이용 가능한 시험 및 시험대상자 모집단은 다음과 같다.

- Study 101: 건강한 남성 시험대상자들은 GP2411 또는 EU-Xgeva 또는 US-Xgeva 35 mg을 단회 s.c. 주사받았다(고정 투여량 0.5 mL). 용량 조정은 허용되지 않았고 발생하지 않았다. 총 시험기간은 39주였다.
- SAF는 치료받은 시험대상자 499명 전원으로 구성되었다.
- Study 301: TP1 기간 중 여성 PMO 시험대상자들은 초기에 26주 간격으로 GP2411 또는 EU-Prolia의 PFS를 이용하여 60 mg을 2회 s.c. 주사 받았다. 제52주에 GP2411 군의 모든 시험대상자는 GP2411의 3차 투여로 계속 치료를 받았다. TP1 기간에 EUProlia를 투여 받은 시험대상자들은 TP2 기간에 EU-Prolia의 3차 투여로 계속 치료를 받거나 GP2411로 전환하도록 1:1 비율로 재무작위 배정되었다. 총 시험기간은 최종 투여 이후 26주의 추적관찰을 포함하여 78주였다.
- TP1 SAF는 TP1에치료받은 무작위 배정시험대상자 527명 전원으로 구성되었다.
- TP2 SAF는 TP2에 치료받은 시험대상자 502명으로 구성되었다

(2) 이상사례

최소 1건의 AE를 경험한 시험대상자의 비율은 3등급 또는 4등급과 모든 등급에서 치료군 간에 유사하였다(Table 2-1).

Table 2-1 Study 101 – 시험약과의 관계를 불문한 SOC 별 및 PT 별 AE (각 치료군의 시험대상자 중 최소 2%)(SAF)

Primary SOC PT	GP2411 N=166 All Grades n (%)	GP2411 N=166 Grades 3/4 n (%)	Xgeva-EU N=171 All Grades n (%)	Xgeva-EU N=171 Grades 3/4 n (%)	Xgeva-US N=162 All Grades n (%)	Xgeva-US N=162 Grades 3/4 n (%)
Number of subjects with at least one TEAE	**121 (72.9)**	**2 (1.2)**	**130 (76.0)**	**3 (1.8)**	**115 (71.0)**	**2 (1.2)**
Infections and infestations	57 (34.3)	0	59 (34.5)	1 (0.6)	40 (24.7)	0
COVID-19	18 (10.8)	0	17 (9.9)	0	20 (12.3)	0
Nasopharyngitis	17 (10.2)	0	30 (17.5)	0	12 (7.4)	0
Rhinitis	7 (4.2)	0	6 (3.5)	0	5 (3.1)	0
Suspected COVID-19	6 (3.6)	0	8 (4.7)	0	2 (1.2)	0
Nervous system disorders	44 (26.5)	1 (0.6)	39 (22.8)	1 (0.6)	26 (16.0)	0
Headache	38 (22.9)	0	38 (22.2)	1 (0.6)	19 (11.7)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	33 (19.9)	0	36 (21.1)	0	39 (24.1)	1 (0.6)
Back pain	13 (7.8)	0	14 (8.2)	0	13 (8.0)	0
Arthralgia	11 (6.6)	0	10 (5.8)	0	6 (3.7)	0
Pain in extremity	5 (3.0)	0	4 (2.3)	0	3 (1.9)	0
Gastrointestinal disorders	28 (16.9)	1 (0.6)	28 (16.4)	0	28 (17.3)	0
Diarrhoea	10 (6.0)	0	6 (3.5)	0	8 (4.9)	0
Toothache	5 (3.0)	0	3 (1.8)	0	4 (2.5)	0
Abdominal pain	2 (1.2)	0	4 (2.3)	0	2 (1.2)	0
Abdominal discomfort	1 (0.6)	0	2 (1.2)	0	4 (2.5)	0
General disorders and administration site conditions	19 (11.4)	0	17 (9.9)	0	10 (6.2)	0
Fatigue	6 (3.6)	0	6 (3.5)	0	2 (1.2)	0
Chills	4 (2.4)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (9.0)	0	15 (8.8)	0	6 (3.7)	0
Cough	7 (4.2)	0	5 (2.9)	0	1 (0.6)	0
Oropharyngeal pain	5 (3.0)	0	6 (3.5)	0	4 (2.5)	0
Injury, poisoning and procedural complications	14 (8.4)	0	17 (9.9)	0	21 (13.0)	0
Ligament sprain	4 (2.4)	0	1 (0.6)	0	4 (2.5)	0
Metabolism and nutrition disorders	14 (8.4)	0	13 (7.6)	0	18 (11.1)	0
Hypocalcaemia	14 (8.4)	0	11 (6.4)	0	17 (10.5)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (6.6)	0	11 (6.4)	0	5 (3.1)	0
Erythema	0	0	4 (2.3)	0	1 (0.6)	0
Immune system disorders	8 (4.8)	0	13 (7.6)	0	15 (9.3)	0
Immunisation reaction	8 (4.8)	0	11 (6.4)	0	15 (9.3)	0
Psychiatric disorders	3 (1.8)	0	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0

특정 SOC 내에서 보고된 AE의 발생률은 대체로 치료군 간에 유사하였다. AE의 발생률이 가장 높은 SOC는 감염 및 기생충 감염이었으며, 주로 비인두염 및 COVID-19 증례에서 비롯되었다.

PT 단계에서도 발생률은 대체로 치료군 간에 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된 AE는 두통이었다.

PT 단계에서의 5% 이상의 불균형은 다음과 같은 두통 및 비인두염 이상사례에서 확인할 수 있었으나, 이러한 불균형은 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 판단되었다.

- 두통 이상사례는 GP2411 군과 EU-Xgeva 군에서 유사한 발생률로 발생하였으나, GP2411 군(과 EU-Xgeva 군)의 발생률은 US-Xgeva 군보다 높았다. GP2411 군과 USXgeva 군 간의 불균형은 주로 1등급 이상사례들로 인하여 발생하였던 반면, 2등급 이상사례들의 발생률은 이 두 치료군 간에 유사하였다. 3등급 두통 이상사례는 EUXgeva 군에서만 발생하였다.
- 비인두염 이상사례는 GP2411 군 및 US-Xgeva 군보다 EU-Xgeva 군에서 높은 발생률로 발생하였다. 모든 이상사례는 1등급 또는 2등급이었다.

엑스지바의 알려진 이상반응은 저칼슘혈증이다. 이 시험의 경우에는 2.10 mmol/L 미만의 칼슘 수치를 임상적 유의성에 관계없이 저칼슘혈증 AE로 기록하였다. 그러한 이상사례는 치료군 간에 유사한 발생률로 발생하였다. 이 상사례 대부분의 중증도는 1등급이었으나, US-Xgeva 군의 시험대상자 2명이 2등급 이상사례를 경험하였으며, 3등급 또는 4등급 이상사례는 발생하지 않았다.

Table 2-2 Study 301 – 시험약과의 관계를 불문한 1차 SOC 별 및 PT 별 AE(각 치료군의 시험대상자 중 최소 3%), TP1(TP1 SAF)

Primary system organ class Preferred term	GP2411 N=263 All Grades n (%)	GP2411 N=263 Grades 3/4 n (%)	EU-Prolia N=264 All Grades n (%)	EU-Prolia N=264 Grades 3/4 n (%)
Number of subjects with at least one TEAE	157 (59.7)	13 (4.9)	181 (68.6)	10 (3.8)
Infections and infestations	64 (24.3)	1 (0.4)	76 (28.8)	4 (1.5)
Nasopharyngitis	23 (8.7)	0	16 (6.1)	0
COVID-19	10 (3.8)	1 (0.4)	14 (5.3)	1 (0.4)
Urinary tract infection	5 (1.9)	0	10 (3.8)	0
Upper respiratory tract infection	4 (1.5)	0	8 (3.0)	0
Cystitis	1 (0.4)	0	9 (3.4)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	52 (19.8)	1 (0.4)	50 (18.9)	1 (0.4)
Arthralgia	12 (4.6)	0	8 (3.0)	0
Back pain	10 (3.8)	1 (0.4)	9 (3.4)	1 (0.4)
Spinal osteoarthritis	4 (1.5)	0	9 (3.4)	0
Metabolism and nutrition disorders	42 (16.0)	0	44 (16.7)	0
Hypocalcaemia	28 (10.6)	0	26 (9.8)	0
Vitamin D deficiency	7 (2.7)	0	12 (4.5)	0
Gastrointestinal disorders	37 (14.1)	2 (0.8)	42 (15.9)	1 (0.4)
General disorders and administration site conditions	22 (8.4)	0	22 (8.3)	0
Injection site reaction	7 (2.7)	0	10 (3.8)	0
Nervous system disorders	17 (6.5)	0	26 (9.8)	0
Headache	6 (2.3)	0	13 (4.9)	0
Injury, poisoning and procedural complications	16 (6.1)	5 (1.9)	19 (7.2)	0
Investigations	11 (4.2)	2 (0.8)	7 (2.7)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (4.2)	1 (0.4)	17 (6.4)	0
Vascular disorders	10 (3.8)	1 (0.4)	6 (2.3)	0

Table 2-3 Study 301 – 시험약과의 관계를 불문한 1차 SOC 별 및 PT 별 AE(각 치료군의 시험대상자 중 최소 3%), TP2(TP2 SAF)

Primary system organ class Preferred term	GP2411/GP2411 N=253 All Grades n (%)	GP2411/GP2411 N=253 Grades 3/4 n (%)	EU-Prolia/EU-Prolia N=125 All Grades n (%)	EU-Prolia/EU-Prolia N=125 Grades 3/4 n (%)	EU-Prolia/GP2411 N=124 All Grades n (%)	EU-Prolia/GP2411 N=124 Grades 3/4 n (%)
Number of subjects with at least one TEAE	68 (26.9)	5 (2.0)	47 (37.6)	2 (1.6)	48 (38.7)	2 (1.6)
Infections and infestations	22 (8.7)	1 (0.4)	27 (21.6)	1 (0.8)	17 (13.7)	1 (0.8)
COVID-19	6 (2.4)	1 (0.4)	7 (5.6)	0	2 (1.6)	1 (0.8)
Nasopharyngitis	5 (2.0)	0	4 (3.2)	0	6 (4.8)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	21 (8.3)	0	14 (11.2)	1 (0.8)	10 (8.1)	0
Arthralgia	7 (2.8)	0	5 (4.0)	0	2 (1.6)	0
Injury, poisoning and procedural complications	10 (4.0)	1 (0.4)	3 (2.4)	0	11 (8.9)	1 (0.8)
Spinal compression fracture	2 (0.8)	0	2 (1.6)	0	4 (3.2)	0
Contusion	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	4 (3.2)	0
Metabolism and nutrition disorders	8 (3.2)	0	4 (3.2)	0	6 (4.8)	0
Gastrointestinal disorders	5 (2.0)	1 (0.4)	9 (7.2)	0	0	0
Diarrhoea	1 (0.4)	0	4 (3.2)	0	0	0
Nervous system disorders	3 (1.2)	0	3 (2.4)	0	5 (4.0)	1 (0.8)

TP2 기간 중 AE들의 총 발생률은 모든 등급에서 EU-Prolia 치료를 계속 받은 군(EUProlia/EU-Prolia)과 EU-Prolia에서 GP2411로 전환한 군(EU-Prolia/GP2411) 간에 유사하였다(Table 2-3). 3등급 또는 4등급 AE들의 총 발생률은 치료군 간에 유사하였다.

(3) 사망

Study 301의 경우, GP2411 치료군의 시험대상자 1명이 TP1의 시험일 제175일에 사망하였다(PT: 돌연사). 이 시험대상자는 시험일 제1일에 GP2411을 1회 투여 받았다. 시험대상자는 수면 중에 사망하였다. 시험자는 사망이 시험약과 관련되지 않은 것으로 간주하였다. 정확한 사망 원인은 알려지지 않았으며, 부검은 시행하지 않았다.

이 73세 백인 여성 시험대상자는 고혈압, 상행대동맥 확장, 좌심실 이완장애, 삼첨판막 역류, 상심실성 기외수축 및 방실차단을 포함한 여러 기저 심혈관계 질환 병력이 있었다. 이 시험대상자는 아세틸살리실산, 아토르바스타틴 칼슘, 메토프롤롤

타르타르산염 및 트리메타지딘염산염을 포함한 병용약물을 투여 받았다. 스크리닝 시점 및 2차 방문 시점(제1일)

과 5차 방문 시점(제8일)에 시행된 이 시험대상자의 ECG 검사 결과는 비정상으로 평가되었으나, 시험자에 의하여 임상적으로 유의하지 않은 것으로 평가되었다. 사망 20일 전의 10차 방문 시점(제155일)을 포함한 모든 방문 시점의 혈액검사, 임상 화학검사 및 응고검사와 관련된 진단검사 평가 결과는 정상이었다.

(4) 중대한 이상사례

TP1에 SAE들의 총 발생률은 두 치료군 간에 유사하였다(Table 2-4). PT 별로 볼 때, 고관절 골절이 GP2411 군의 시험대상자 2명에서 발생하였으나, 시험자는 이 두 이상사례를 시험약과 관련된 것으로 의심하지 않았다.

나머지 모든 SAE는 각 치료군의 시험대상자 1명에서만 발생하였다. TP1 기간에 시험약과의 인과관계가 의심되는 SAE는 발생하지 않았다.

Table 2-4 Study 301 – 1차 SOC 별 및 PT 별 SAE, TP1(TP1 SAF)

Primary system organ class Preferred term	GP2411 N=263 All Grades n (%)	GP2411 N=263 Grades 3/4 n (%)	EU-Prolia N=264 All Grades n (%)	EU-Prolia N=264 Grades 3/4 n (%)
Number of subjects with at least one serious TEAE	12 (4.6)	9 (3.4)	8 (3.0)	5 (1.9)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (1.5)	3 (1.1)	0	0
Hip fracture	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
Ankle fracture	1 (0.4)	0	0	0
Femoral neck fracture	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Gastrointestinal disorders	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
Chronic gastritis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Gastritis erosive	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
Breast cancer	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Malignant neoplasm of ampulla of Vater	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Metastatic neoplasm	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Ovarian cancer	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
General disorders and administration site conditions	1 (0.4)	0	0	0
Sudden death	1 (0.4)*	0	0	0
Infections and infestations	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)
COVID-19	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Pneumonia	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Nervous system disorders	1 (0.4)	0	0	0
Syncope	1 (0.4)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Pulmonary embolism	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Eye disorders	0	0	1 (0.4)	0
Epiretinal membrane	0	0	1 (0.4)	0
Hepatobiliary disorders	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Cholecystitis	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (0.4)	0
Osteoarthritis	0	0	1 (0.4)	0
Vascular disorders	0	0	1 (0.4)	0
Thrombophlebitis	0	0	1 (0.4)	0

TP2에 SAE들의 발생률 및 특성은 모든 치료군에서 낮고 유사하였다(Table 2-5). TP2 기간에 시험약과의 인과관계가 의심되는 SAE는 발생하지 않았다.

Table 2-5 Study 301 -1차 SOC 별 및 PT 별 SAE, TP2(TP2 SAF)

Primary system organ class Preferred term	GP2411/GP2411 N=253 All Grades n (%)	GP2411/GP2411 N=253 Grades 3/4 n (%)	EU-Prolia/EU-Prolia N=125 All Grades n (%)	EU-Prolia/EU-Prolia N=125 Grades 3/4 n (%)	EU-Prolia/GP2411 N=124 All Grades n (%)	EU-Prolia/GP2411 N=124 Grades 3/4 n (%)
Number of subjects with at least one serious TEAE	4 (1.6)	3 (1.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0
Colon cancer	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Malignant neoplasm of ampulla of Vater	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0	0
Intestinal ischaemia	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Pancreatic fistula	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Gastrointestinal inflammation	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complication	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Hip fracture	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Pneumothorax spontaneous	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Infections and infestations	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0
Gastroenteritis clostridial	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
Gastrointestinal candidiasis	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Osteoarthritis	0	0	1 (0.8)	0	0	0

(5) 시험약 중단을 초래한 투여 후 발생 이상사례

TP1에 시험 중단을 유발한 AE들의 발생률은 두 치료군 간에 유사하였다(Table 2-6).

Table 2-6 Study 301 – 시험 중단을 유발한 1차 SOC 별 및 PT 별 AE, TP1(TP1 SAF)

Primary system organ class Preferred term	GP2411 N=263 All Grades n (%)	GP2411 N=263 Grades 3/4 n (%)	EU-Prolia N=264 All Grades n (%)	EU-Prolia N=264 Grades 3/4 n (%)
Number of subjects with at least one TEAE leading to study discontinuation	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.8)
General disorders and administration site conditions	1 (0.4)	0	0	0
Sudden death	1 (0.4)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)
Breast cancer	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Ovarian cancer	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Nervous system disorders	1 (0.4)	0	0	0
Headache	1 (0.4)	0	0	0
Immune system disorders	0	0	1 (0.4)	0
Sarcoidosis	0	0	1 (0.4)	0

이러한 AE들 중 시험약과의 인과관계가 의심되는 AE는 발생하지 않았다.

TP2 기간에 시험 중단을 유발한 AE는 발생하지 않았다.

EU-Prolia 군의 시험대상자 1명이 TP1 기간에 충수염으로 인하여 시험약을 영구 중단하였다. 이 증례는 중대하지 않은 AE로 보고되었으며, 중증도는 3등급이었다(입원은 하지 않았고, 생명을 위협하는 것으로 간주되지 않았으며, 시험대상자는 경구용 항생제와 항구토제로 보수적으로 치료를 받았다). AE는 시험일 제333일에 시작되어 제341일에 중단되었으며, 중단 시점에 시험대상자는 "회복됨"으로 보고되었다. 시험약과의 인과관계는 의심되지 않았다.

(6) 특별 관심대상 이상사례

- 위해성 관리계획에 안전성 중점검토항목으로 설정한 규명된 위해성 중, 저칼슘혈증은 발생하였으나 중증도가 낮아 특별한 관리가 요구되지 않았고 입원을 초래한 피부 감염, 턱골괴사는 발생하지 않았으며 데노수맙 투여받는 중 및 치료 중단 후 소아 환자의 고칼슘혈증은 대상환자가 상이하여 서술되지 않음

① 주사부위 반응

TP1 기간에 ISR을 보고한 시험대상자의 비율은 두 치료군 간에 유사하였다. 모든 ISR의 중증도는 1등급 또는 2등급이었다(Table 2-7).

Table 2-7 Study 301 – TP1 기간 중 ISR(TP1 SAF)

Maximum grade	GP2411 N=263 n (%)	EU-Prolia N=264 n (%)
Number of subjects with at least one treatment- emergent ISR	7 (2.7)	10 (3.8)
Grade 1	6 (2.3)	9 (3.4)
Grade 2	1 (0.4)	1 (0.4)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Serious treatment-emergent ISRs	0	0
Treatment-emergent ISRs leading to study or study drug discontinuation	0	0

② 과민반응

안전성에 미칠 ADA/NAb의 잠재적 영향을 분석하기 위하여, 과민반응 또는 아나필락시스 반응의 지표가 되는 AE의 발생을 다음과 같이 평가하였으며, 특히 TP2에 시험대상자 하위군이 EU-Prolia에서 GP2411로 전환할 경우에 미칠 잠재적 영향에 중점을 두었다.

- Study 301에서 보고된 AE들의 PT인 "과민반응" 및 "아나필락시스 반응"을 검색하였다.
- TP2에 시험대상자 하위군의 전환이 미칠 잠재적 영향을 평가하기 위하여, Study 301의 TP2에 보고된 AE들의

SMQ인 “과민반응” 및 “아나필락시스 반응”을 이용하여 검색하였다.

앞에서 언급한 SMQ들을 이용하여 스크리닝한 결과 TP2의 AE 5건이 검색되었다(Table 2-8을 참조).

Table 2-8 Study 301 - TP2에 SMQ 스크리닝을 통하여 검색된 AE

Treatment group AE	Days after third dosing	CTCAE grade[1]	Related to study drug[2]	ADA status at time of AE onset	Sponsor's assessment
EU-Prolia/GP2411					
Dermatitis allergic	35	2	No	Negative[3]	Dermatitis is listed in the Prolia label, i.e., it is a known adverse drug reaction of denosumab. Event not considered an ADA associated hypersensitivity reaction.
Rhinitis allergic	143	1	No	Negative[4]	Event not considered an ADA associated hypersensitivity reaction.
EU-Prolia/EU-Prolia					
Urticaria	1	2	Yes	Negative[3]	Urticaria is listed in the Prolia label, i.e., it is a known adverse drug reaction of denosumab. Event not considered an ADA associated hypersensitivity reaction.
GP2411/GP2411					
Conjunctivitis allergic	158	2	No	Negative[3]	Event not considered an ADA associated hypersensitivity reaction.
Seasonal allergy	166	2	No	Negative[3]	Event not considered an ADA associated hypersensitivity reaction.

③ 골절

TP1의 척추골절 발생률 및 중증도와 관련하여 치료군 간의 임상적으로 유의미한 차이는 존재하지 않았다(Table 2-9).

TP2에 신규 척추골절의 발생률은 치료군 간에 유사하였다(Table 2-10).

Table 2-9 Study 301 – 중앙실험실 영상검사에 따른 척추골절, TP1(TP1 SAF)

	GP2411 N=263 n (%)	EU-Prolia N=264 n (%)
Number of subjects with at least one vertebral fracture at baseline	123 (46.8)	116 (43.9)
Maximum Genant Score		
1	82 (31.2)	88 (33.3)
2	41 (15.6)	28 (10.6)
3	0	0
Number of subjects with new vertebral fractures	15 (5.7)	24 (9.1)
Maximum Genant Score		
1	8 (3.0)	21 (8.0)
2	7 (2.7)	3 (1.1)
3	0	0
Number of subjects with worsening vertebral fractures*	3 (1.1)	3 (1.1)
Maximum Genant Score		
2	3 (1.1)	3 (1.1)
3	0	0

Table 2-10 Study 301 – 중앙실험실 영상검사에 따른 척추골절, TP2(TP2 SAF)

	GP2411/GP2411 N=253 n (%)	EU-Prolia/EU-Prolia N=125 n (%)	EU-Prolia/GP2411 N=124 n (%)
Number of subjects with at least one vertebral fracture at Week 52	126 (49.8)	57 (45.6)	65 (52.4)
Maximum Genant Score			
1	81 (32.0)	42 (33.6)	53 (42.7)
2	45 (17.8)	15 (12.0)	12 (9.7)
3	0	0	0
Number of subjects with new vertebral fractures	12 (4.7)	3 (2.4)	8 (6.5)
Maximum Genant Score			
1	9 (3.6)	3 (2.4)	7 (5.6)
2	3 (1.2)	0	0
3	0	0	1 (0.8)
Number of subjects with worsening vertebral fractures*	1 (0.4)	0	0
Maximum Genant Score			
2	0	0	0
3	1 (0.4)	0	0

TP1 및 TP2에 비척추골절의 발생률은 낮았고 치료군 간에 유사하였다.

Table 2-11 Study 301 – AE로 보고된 비척추골절, TP1(TP1 SAF)

	GP2411 N=263		EU-Prolia N=264	
Category Preferred term	**All Grades n (%)**	**Grades 3/4 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grades 3/4 n (%)**
Hip fractures	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Hip fracture	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
Femoral neck fracture	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Femur fracture	0	0	1 (0.4)	0
Other non-vertebral fractures	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Ankle fracture	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Wrist fracture	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Radius fracture	0	0	1 (0.4)	0

6.5.3. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 적응증 외삽

총체적 근거가 높은 이화학적 유사성, 기능적 유사성과, PK, PD, 유효성, 안전성 및 면역원성의 유사성으로 구성된 GP2411과 프롤리아/엑스지바의 생물학적 유사성을 입증하였기 때문에, 다음과 같은 사항들에 기반을 둔 과학적으로 타당한 외삽을 통하여, 프롤리아의 모든 적응증에 대한 GP2411의 승인을 요청하고 있다.

- 모든 적응증에서 공통된 작용기전

프롤리아에 대해 승인된 모든 적응증에서, 임상적 유효성은 데노수맙이 RANKL에 특이적으로 결합하고, RANKL과 RANKL의 수용체인 RANK 간의 상호작용을 차단하여 RANKL의 생물학적 기능을 중화한다는 동일한 작용기전에 기반을 두고 있다.

RANK는 골흡수에 관련된 세포인 파골세포 및 파골세포 전구체의 표면에서 발현된다.

RANKL/RANK 상호작용의 차단은 파골세포의 형성, 기능 및 생존을 억제하여 골흡수를 감소시키고 피질골 및 해면골의 골량 및 골강도를 증가시킨다(Prolia SmPC, Prolia USPI).

승인된 적응증 및 환자군에서 유사한 데노수맙(프롤리아와 엑스지바)의 PK, 안전성 및 면역원성 프로파일 외삽은 프롤리아와 엑스지바의 USPI 및 SmPC에 요약된 바와 같이 데노수맙의 알려진 PK, 안전성 및 면역원성 프로파일이 승인된 적응증 및 환자군에서 유사하다는 사실을 통해 추가로 뒷받침되고 있다. 그리하여, PMO 적응증의 평가결과로 알 수 있듯이 GP2411의 안전성 및 면역원성 프로파일도 프롤리아에 대해 승인된 나머지 모든 적응증에서 유사할 것으로 예상할 수 있다.

결론: 모든 대상 적응증에서의 외삽은 과학적으로 타당하다.

과학적 가교를 포함하여 수집된 근거로 도출할 수 있는 결론은 다음과 같다.

- GP2411 시린지(LISY)는 생화학적 구조, 생물학적 기능 및 임상약리학적 특성, 유효성, 안전성 및 면역원성과 관련하여 EU-Prolia 및 US-Prolia와 유사하다.

모든 승인된 적응증에서 공통된 작용기전과, GP2411과 암젠의 데노수맙 간의 입증된 생물학적 유사성을 고려할 때, 모든 승인된 적응증에서 GP2411의 임상적 유효성 및 안전성은 프롤리아와 유사할 것으로 외삽할 수 있다.

6.5.4. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- Study 301에서 모든 1차 유효성 평가변수 및 모든 2차 유효성 평가변수와 동등성 검정은 GP2411과 EU-Prolia 간의 유사성을 입증하였다.
  - GP2411과 EU-Prolia 간 유효성의 유사성이 입증되었다. 제52주의 LS-BMD의 베이스라인 대비 백분율 변화(%CfB)는 두 치료군 간에 유사하였다. 평균 차이에 대한 95% CI는 TP1 FAS 및 PPS의 경우에 [-1.45%, 1.45%]에 완전히 포함되었고, TP1 FAS의 경우에도 [-2.00%, 2.00%]에 완전히 포함되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 건강한 남성 시험대상자를 대상으로 하는 시험과 여성 PMO 시험대상자를 대상으로 하는 시험은 안전성 프로파일 및 면역원성과 관련하여 GP2411과 대조약 간의 임상적으로 유의미한 차이를 보여주지 않았다.

- 여성 PMO 시험대상자의 치료 시에 52주 후 EU-Prolia에서 GP2411로의 전환은 EU-Prolia로 계속 치료를 받은 하위군에 비교하였을 때 AE의 빈도 또는 중증도를 증가시키거나 ADA의 존재를 유발하지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- GP2411은 구조 및 생물학적 기능과 관련하여 대조약과 매우 유사한 것으로 나타났다. GP2411 관련 임상시험들의 민감한 평가변수들에 대한 평가는 PK, PD, 유효성, 안전성 또는 면역원성과 관련하여 GP2411과 대조약 간에 임상적으로 유의미한 차이가 존재하지 않음을 보여주었다. 또한, PMO 치료 시 대조약에서 동등생물의약품으로의 전환은 면역원성을 증가시키거나 PK, PD, 유효성 또는 안전성을 변화시키지 않았다. 암젠의 데노수맙의 긍정적인 유익성-위해성 비율은 GP2411에도 동일하게 적용된다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국('24.03.05.), 유럽('24.05.22.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(프롤리아프리필드시린지(데노수맙), 암젠코리아유한회사)과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)메디팁	허가일	25.08.14.
제품명	메디팁데노수맙프리필드시린지	위해성관리계획 번호	v1.0
주성분 및 함량	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

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
저칼슘혈증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서
입원을 초래한 피부 감염		
턱 골 괴사		
과민반응		
비정형 대퇴골 골절		
데노수맙 투여받는 중 치료 중단 후 소아 환자의 고칼슘혈증		
2. 중요한 잠재적 위해성		
골절 치유 합병증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	-
감염		첨부문서
심혈관 사건		-
악성종양		-
3. 중요한 부족정보		
-	-	-