안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 9월 29일

연구관	연구관	과 장
송현 백대현	남경탁	최영주

① 회 사 명	㈜글락소스미스클라인	② 문서번호	접수번호 : 20130117483 접수일자 : 2013.07.18
③ 제 품 명	프롤리아프리필드시린지 (데노수맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 기타의 대사성 의약품(분류번호 : 390)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 프리필드시린지 중 데노수맙(별규) 60밀리그램		
⑥ 성 상	무색 내지 약간 노란색이고 투명 내지 약간 불투명하며 입자를 거의 포함하지 않는 액이 무색 투명한 프리필드시린지에 들어있는 주사제		
⑦ 신청효능·효과	1. 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료 2. 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료 3. 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료 4. 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료		
⑧ 신청용법·용량	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 투여하지 못했을 경우, 가능한 빨리 투여한다. 그 후, 마지막 투여일자로부터 매 6개월마다 투여한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	제조일로부터 36개월, 밀봉용기, 동결을 피하여 차광, 냉장(2~8℃) 보관		
⑩ 기원 및 개발경위	골다공증 관련 골절과 관련된 이환률 및 사망률은 유의한 임상적, 인적, 경제적 비용을 야기함. 호르몬 치료를 포함한 기존에 개발된 골다공증 치료제 외에 장기 골다공증 치료 유효성 및 골절 위험성의 감소를 향상시키는 새로운 치료제 필요		
⑪ 약리작용기전	RANK 리간드에 결합하여 수용체인 RANK에 결합하는 것을 막아, 파골세포의 분화, 활성화 및 생존을 차단하여 골격계로의 부정적인 골흡수 효과를 교정하고 골소실을 방지하며 골다공증 조건 하에서 골절 위험을 감소시킬 수 있는 잠재 효과를 가짐		

⑫ 국내외 사용현황	외국사용현황 • 미국 품목허가 : Prolia 2010.06.01/Xgeva 2010.06.01 • 유럽 품목허가 : Prolia 2010.05.26/Xgeva 2011.07.13
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] I. 신약
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

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

붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정

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

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

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

4) 기준 및 시험방법

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

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

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

<안전성 유효성 검토 요약)>

[심사자 종합 검토의견]

- 이 약은 폐경 후 여성 골다공증 환자, 남성 골다공증 환자, 안드로겐 차단 요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자, 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자에서의 임상시험을 통해 데노수맙의 새로운 척추 골절 감소, 골밀도 증가 등 임상적인 이점이 있다고 판단됨. 저칼슘혈증, 턱뼈 괴사 등 일부 유해사례의 발생을 제외하고 전반적으로 위약 투여군과 데노수맙 투여군의 안전성 프로파일은 유사한 편임.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 골다공증은 골절의 위험성이 증가되는 소인을 가진 개인의 골 강도 저하를 특징으로 하는 골격질환임. 폐경 후 골다공증은 골 흡수 증가, 골 밀도 및 강도 감소를 유발하는 에스트로겐 농도 저하로 인해 발생함. 호르몬 차단 요법 또한 유사한 병태 생리에 의한 유의한 골 손실과 관련이 있음.
- 골다공증 관리의 발전을 위해 유의한 골절 예방 효과를 유도할 수 있는 더 큰 골 흡수 억제작용이 있고, 내약성이 우수하고, 투여가 편리하며, 임상시험에서 관찰된 효능이 임상 현장에서 장기간 사용되는 경우에도 실현될 수 있는 개선된 치료제의 개발이 필요. 이 약은 골흡수의 감소를 야기하는 작용기전과 편리한 용법용량의 이점을 가지고 있음.
- 폐경 후 골다공증(PMO)과 같이 골 소실이 발생되는 질환 및 호르몬 차단요법(HALT)과 관련된 골 소실 질환 상태에서 골절에 대한 위험성을 감소시킬 수 있는 데노수맙을 개발하였음.

1.2. 약리작용기전

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

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

3 안정성에 관한 자료

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

- 원숭이에 주1회 간격으로 4주 투여, 월 1회 간격으로 12개월 투여시 각각 최고 용량에서도 독성이 확인되지 않았으며 약리작용에 의한 골밀도, 골 미네랄 증가 관찰 (NOAEL = 10, 50 mg/kg)

• 원숭이를 대상으로 수태능, 배·태자 발생시험 결과 각각 최고용량에서도 독성이 확인되지 않음

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

4.2. 검토의견

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

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

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

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

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

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

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

5.4. 검토의견

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

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

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

- 임상시험성적자료
  : 신청 효능효과 관련 총 31건, 1상 임상자료 12건, 2상 임상자료 5건, 3상 임상자료 11건
- 대표적인 치료적 확증 임상시험 결과 제출 목록은 아래와 같음.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자 수 (N)	용법용량	결과
1	3	20030216	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	폐경 후 골다공증 (PMO) 여성	7,868 데노수맙 3,886 위약 3,876	데노수맙 60mg 또는 위약 SC, Q6M (총 6회 투여)	- 폐경 후 골다공증의 치료에 대한 데노수맙의 영향을 평가하기 위해 골밀도(이하,BMD)가 요추 또는 총 고관절 또는 둘 다 -4.0≤T-Score<-2.5 인 여성 환자에서 데노수바맙의 유효성 및 안전성 평가 - 1차 유효성 평가변수인 36개월 동안의 새로운 척추 골절의 발생비율은 위약 대비 절대 감소치 4.8%(7.2% vs 2.3%) , 상대적 감소 비율 68%이었으며, 1년, 2년, 3년째 측정 시 위약 대비 유의하게 감소하여, 데노수맙의 영향이 지속됨을 보였음. - 새로운 척추관절, 비척추 골절, 고관절 골절 모두 위약군 대비 통계적으로 유의하게 골절의 위험을 감소시켰음.
2	3	20040135	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	AIT 치료를 받고 있는, 낮은 골밀도의 비전이성 유방암 여성 환자	252 데노수맙 60mg 127 위약 125	데노수맙 60mg 또는 위약 SC, Q6M	- 비 전이성 유방암에 대해 aromatase 저해제 요법(AIT)으로 치료 중인 -2.5≤T-score≤-1.0의 시험대상자 252명에서 골 손실의 치료에 대한 데노수맙의 효과를 평가하기 위해 Q6M, 60mg SC 2년간 투여 - 1차 평가변수인 12개월째 베이스라인 대비 요추 BMD의 변화를 측정한 결과, 위약과의 차이는 5.5%(-0.7%:4.8%; Δ5.5%; 95%CI 4.8,6.3; p<0.0001)로 통계학적으로 유의하게 개선되었음.
3	3	20040138	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	비전이성 전립선 암에 대하여 ADT 치료 중인 전립선암 환자	1,468 데노수맙 60mg 734 위약 734	데노수맙 60mg 또는 위약 SC, Q6M	- 비 전이성 전립선암에 대해 안드로겐-박탈 요법(ADT)으로 치료 중인 남성 환자로서, 70세 미만인 경우에는 조직학적으로 전립선암을 확인하고, 골다공증성 골절 또는 요추, 총 고관절, 또는 대퇴경부의 -4.0<T-score<-1.0이고, 70세 이상인 경우 조직학적으로 전립선암을 진단받은 남성 시험대상자를 대상으로 골 손실의

							치료에 있어서 데노수맙의 효과를 위약과 비교하기 위해 3년간 Q6M, 60mg SC 투여하였음. - 1차 평가변수인 베이스라인 대비 24개월째 요추 BMD 변화(-1.0% vs 5.6%; Δ 6.7% ;95% CI: 6.2, 7.1; p < 0.0001) 뿐만 아니라, 24개월째 대퇴경부, 총 고관절 BMD 등의 2차 평가변수도 위약 대비 통계학적으로 유의하게 충족되었음.
4	3	20080098	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	낮은 BMD 가진 남성 환자	242 데노수맙 121 위약 121	데노수맙 60mg 또는 위약 SC, Q6M 이중 눈가림기(12개월, 2회) + 공개라벨기(12개월, 2회) (위약→데노수맙 투여)	- 골밀도가 낮은 남성을 대상으로 데노수맙 60mg Q6M SC 투여와 위약 투여의 유효성과 안전성을 평가 하기 위해 요추나 대퇴골 경부의 -3.5≤T-점수 ≤-2.0 또는 주요 골다공증성 골절 병력이 있는 경우 요추나 대퇴골 경부의 -3.5≤T-점수≤-1.0인 남성을 대상으로 시험 - 1차 평가변수인 베이스라인 대비 12개월째의 요추 BMD의 변화율을 비교한 결과, 데노수맙은 12개월에 요추 BMD를 통계학적으로 유의하게 증가시켰음. 치료군 사이의 요추 BMD 평균 차이는 4.8%였음(0.9%: 5.7%; Δ4.8%; p<0.0001; 95% CI: 4.0%, 5.6%).

6.1.2. 검토의견

• 폐경 후 여성 골다공증 환자, 남성 골다공증 환자, 안드로겐 차단 요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자, 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자에서의 임상시험을 통해 데노수맙의 새로운 척추 골절 감소, 골밀도 증가 등 임상적인 이점을 증명하였음

6.2. 가교자료

6.2.1. 가교시험(가교자료)

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

6.2.2. 검토의견

• 모임상시험과 가교시험 비교결과 유효성 및 안전성 프로파일면에서 민족적 차이를 시사하는 점이 없어 한국인에 대한 별도의 용량조정 등은 필요하지 않음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 2013.05. 현재 전세계 허가 현황 제출
  - 미국 품목허가 2010.06.01.
  - EMA 품목허가 2010.05.26.
  - 캐나다 품목허가 2010.08.12.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 본비바주(한국 로슈 ; 폐경 후 여성의 골다공증 치료; 비스포스포네이트계열 약물)와의 비교표 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 9월 29일

담당자	연구관	과 장
박혜원	정지원	최영주

회 사	㈜글락소스미스클라인	제품명	프롤리아프리필드시린지(데노수맙)
성분명	데노수맙	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	390

신 청

■ 1) 신약
□ 2) 자료제출의약품(신규 품목)
□ 3) 당해품목 허가변경

제출자료

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

주성분에 대한 정보

주성분(원료약품 및 그 분량)

데노수맙 60밀리그램

주성분 시험항목

■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도
■ 역가 ■ 함량 □ 기타

제제 시험항목

■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험
■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도
■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(주사제의 실용량시험)

종합 검토의견

적합