의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.04.24	접수번호	20180087324
신청구분		신약(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		암젠코리아유한회사		
제 품 명		이베니티주프리필드시린지(로모소주맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		로모소주맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액주사 함량 : 1 프리필드시린지(1.17 mL) 중 로모소주맙 105밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2019.05.31		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- FDA 허가 : 2019.04.09. 일본 허가: 2019.01.08.		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	김미애, 남경탁, 오정원
심사부서		(안유,기시)유전자재조합의약품과 (시험법)첨단바이오제품과 (주사침) (RMP)바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 김지영, 김지현, 오호정 (기시) 김진아, 김세은, 오호정 (시험법) 백정희, 엄준호, 안치영 (주사침) 채인희, 유흥일, 김세중, 최선옥 (RMP) 정수경, 김영림, 최승진
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	조성혜, 김영림, 최승진

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1) 골절의 위험성이 높은 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료 2) 골절의 위험성이 높은 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가

○ 용법·용량

이 약은 보건의료 전문가에 의해 투여되어야 한다. 이 약의 권장 용량은 1회 210 mg(105 mg을 다른 투여부위로 연속 2번)을 한 달에 한 번, 총 12회 피하 주사하는 것이다. 모든 환자는 칼슘과 비타민 D 보조제를 추가적으로 복용해야 한다. 정해진 투여일에 이 약을 투여하지 못했을 경우, 가능한 빨리 투여한다. 그 후, 마지막 투여일자로부터 매달 투여한다. 이 약의 치료를 완료한 후, 골흡수 억제제로의 골다공증 치료 전환이 필요하다. 이 약의 보관, 취급, 투여에 대한 상세 사항은 사용상의 주의사항의 '13. 적용상의 주의' 항을 따른다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 지난 1년 이내에 심근경색이나 뇌졸중이 있었던 환자 이 약을 투여하는 동안 심근경색 및 뇌졸중의 위험이 증가할 수 있다('4. 일반적 주의' 항 참조). 2) 저칼슘혈증 환자 저칼슘혈증이 악화될 우려가 있으므로, 저칼슘혈증 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전에 저칼슘혈증을 치료해야 한다('4. 일반적 주의' 항 참조). 3) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 대한 과민반응의 병력이 있는 환자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 심근경색 또는 뇌졸중의 위험이 높은 환자 이 약을 투여하는 동안 심근경색 및 뇌졸중의 심혈관계 이상사례가 관찰되었다('4. 일반적 주의' 항 참조). 2) 중증 신장애 환자(추정 사구체 여과율[eGFR] 30mL/min/1.73 m^2 미만) 또는 투석을 받고 있는 환자 저칼슘혈증이 발생할 위험이 더 높다('10. 신장애 환자에 대한 투여' 항 참조). 3. 약물이상반응 1) 임상시험에서 보고된 이상사례

아래에 기술된 이상사례는 이 약을 투여받은 폐경 후 여성 골다공증 환자 3,695명 또는 남성 골다공증 환자 163명을 대상으로 실시한 2건의 위약-대조 제 2상 및 2건의 위약-대조 제 3상 임상시험에서 12개월 동안 수집된 자료를 근거로 기술되었다. 위약-대조 임상시험에서 이 약 투여군의 78.4%(3,025명/3,858명)와 위약 투여군의 80.0%(3,016명/3,770명)에서 이상사례가 관찰되었으며, 이 약 투여군에서 가장 흔하게 발생한 이상사례(≥ 10%)는 비인두염, 관절통, 등 통증이었다.
이 약으로 치료한 환자 2,040명을 대상으로 한 활성-대조, 제3상 임상시험에서의 이상사례 프로파일은 위약-대조 임상시험과 유사하였다.

골다공증 환자에게 이 약을 투여했을 때 2% 이상의 환자에서 보고되고, 위약군보다 더 빈번하게 보고된 이상사례는 아래 표 1 과 같다.
이상사례는 기관계 분류 및 빈도에 따라 다음 기준으로 표시하였다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 to < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 to < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 to < 1/1,000) 및 매우 드물게 (< 1/10,000).

표 1. 골다공증 환자에게 이 약을 투여했을 때 2% 이상의 환자에서 보고되고, 위약군보다 더 빈번하게 보고된 이상사례

기관계 분류	이상사례	빈도
감염	비인두염	매우 흔하게
신경계 장애	두통	흔하게
호흡계, 흉부 및 종격동 장애	기침	흔하게
근골격 및 결합조직 장애	관절통	매우 흔하게
	목 통증	흔하게
	근육경련	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 이상	말초 부종	흔하게

특정 이상사례
- 저칼슘혈증: 이 약 투여군의 0.4% 에서 보고되었다.
- 주사부위반응: 이 약 투여군의 5.2%에서 보고되었으며, 주로 보고된 이상사례는 주사부위통증과 주사부위 홍반이었다.
- 과민반응: 이 약 투여군의 6.7%에서 발생했으며, 임상적으로 유의한 이상사례는 발진, 피부염, 두드러기, 혈관부종, 다형성 홍반 등이었다.

2) 면역원성
이 약은 다른 치료용 단백질처럼 면역원성이 나타날 가능성이 있다.
이 약 210 mg을 매달 투여한 폐경 후 여성에서 항-로모소주맙 항체 발생률은 18.1%(1,072명/5,914명) 이었고 중화항체 발생률은 0.8%(50명/5,914명)이었다. 매달 이 약 210 mg을 투여한 남성 골다공증 환자의 항-로모소주맙의 항체 발생률은 폐경 후 여성 골다공증 환자에서 관찰된 것과 일치했다[결합항체의 경우 17.3%(28명/162명), 중화항체의 경우 0.6%(1명/162명)].

4. 일반적 주의
1) 심혈관계 이상사례
- 이 약은 치료하는 동안 심근경색 및 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있다.
  지난 1년 이내에 심근경색 및 뇌졸중이 있었던 환자의 경우 이 약의 치료를 시작하지 않는다. 다른 심혈관 위험 요인을 가진 환자의 경우, 이 약 투여의 유익성이

위험성을 상회하는지 고려한다. 환자는 가슴 통증 또는 압박, 숨가쁨, 어지러움 또는 현기증을 포함한 심근경색의 증상 및 두통, 얼굴, 팔, 또는 다리 저림 및 쇠약, 언어장애, 시각 변화, 또는 균형 상실을 포함하는 뇌졸중의 증상이 있는지 주의 깊게 관찰하고, 증상이 발생한 경우 즉시 치료를 받도록 한다.
치료 중 환자에게 심근경색이나 뇌졸중이 발생할 경우 이 약의 투여를 중단한다.

- 알렌드로네이트 대조 3상 임상시험(N = 4,054)에서 이 약의 12개월 이중 눈가림 투여 기간 동안, 주요 심혈관계 사건(MACE(major adverse cardiac events); 심혈관계 사망, 심근경색 또는 뇌졸중의 복합)의 발생률은 알렌드로네이트 군에 비해 이 약 투여군에서 더 높게 관찰되었다. 사후 평가에서 양성으로 판정된 MACE의 발생률은 이 약 투여군에서 2.0%(41명/2,040명), 알렌드로네이트 군에서 1.1%(22명/2,014명)이었다. 심근경색은 이 약 투여군 16명(0.8%) 및 알렌드로네이트군 5명(0.2%), 뇌졸중은 이 약 투여군 13명(0.6%) 및 알렌드로네이트군 7명(0.3%)에서 발생하였다. 이러한 사례는 심근경색 또는 뇌졸중의 과거력이 있는 환자와 없는 환자에서 발생하였다. 심혈관계 사망은 이 약 투여군 17명(0.8%) 및 알렌드로네이트군 12명(0.6%)에서 발생하였다.

위약 대조 3상 임상시험(N = 7,157)에서 이 약의 12개월 이중 눈가림 투여 기간 동안, 주요 심혈관계 사건(MACE)의 발생률은 위약군과 이 약 투여군에서 유사하였다. 사후 평가에서 양성으로 판정된 MACE의 발생률은 이 약 투여군에서 1.3%(46명/3,581명), 위약군에서 1.3%(46명/3,576명)이었다. 심근경색은 이 약 투여군 9명(0.3%) 및 위약군 8명(0.2%)에서, 뇌졸중은 이 약 투여군 8명(0.2%) 및 위약군 10명(0.3%)에서 발생하였다. 이러한 사례는 심근경색 또는 뇌졸중의 과거력이 있는 환자와 없는 환자에서 발생하였다. 심혈관계 사망은 이 약 투여군 17명(0.5%) 및 위약군 15명(0.4%)에서 발생하였다.

2) 저칼슘혈증 및 무기질 대사
이 약을 투여한 환자에서 일시적인 저칼슘혈증이 관찰되었다. 저칼슘혈증 및 그 외 다른 무기질 대사 장애는 이 약의 투여를 시작하기 전에 치료해야 한다. 또한 치료 중에는 저칼슘혈증의 징후와 증상이 있는지 관찰하고, 저칼슘혈증 및 무기질 대사 장애가 되기 쉬운 환자의 경우 혈청 칼슘 및 무기질 수치를 모니터링할 것을 권장한다. 환자는 칼슘과 비타민 D를 적절히 보충해야 한다.

3) 과민반응
임상시험에서 이 약을 투여한 군에서 혈관부종, 다형성 홍반 및 두드러기를 포함한 임상적으로 유의한 과민반응이 보고되었다. 만약 아낙필락시스 또는 기타 임상적으로 유의한 알레르기 반응이 발생하는 경우, 적절한 치료를 시작하고 이 약의 추가 투여를 중단해야 한다.

4) 턱뼈 괴사
턱뼈 괴사(ONJ)는 자연적으로 일어날 수 있으며, 일반적으로 발치 및/또는 치유 지연된 국소 감염과 연관성이 있다. 임상시험에서 턱뼈 괴사는 이 약을 투여한 환자에서 드물게 발생하였다.
이 약의 투여를 시작하기 전에 구강 검사를 실시해야 하며, 환자의 턱뼈 괴사 위험인자를 평가한다. 침습성 치과시술(예. 발치, 치아 임플란트, 구강 수술), 암 진단, 병용 투여 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 이 약을 투여하기 전에, 적절한 예방치과학적 검사가 고려되어야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 구강위생을

양호하게 관리하도록 하여야 한다. 이 약을 투여하는 동안 침습성 치과시술을 피한다.
이 약을 투여하는 동안 턱뼈 괴사가 있는 것으로 의심되거나 턱뼈 괴사가 나타난 환자의 경우 치과의사나 구강외과 의사의 치료를 받아야 한다. 이 약의 치료 중단은 개인의 유익성-위험성 평가에 근거하여 고려해야 한다.

5) 비정형 대퇴골 골절
골간 대퇴골의 비정형 저강도(low-energy) 골절 또는 저외상(low-trauma) 골절은 자연적으로 일어날 수 있으며, 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 드물게 발생하였다. 이 약을 투여하는 동안 새롭거나 특이한 허벅지, 엉덩이 또는 서혜부 통증이 있는 환자는 비정형 골절을 의심해야 하며 불완전 대퇴골 골절을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 대퇴골 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지의 여부 또한 평가해야 한다. 이 약의 치료 중단은 개인의 유익성-위험성 평가에 근거하여 고려해야 한다.

5. 상호작용
이 약에 대한 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
- 이 약은 임부를 대상으로 연구되지 않았으므로, 이 약이 임부에게 투여되었을 때 태아 유해 여부는 알려진 바 없다. 이 약은 가임기 여성을 투여대상으로 하지 않는다.
- 랫드에 대한 생식 및 발생 독성시험에서, 사람에서 관찰된 전신 노출(이 약 210 mg을 매달 피하 투여시 사람에서 관찰된 AUC)의 최소 30배 이상으로 노출한 임신한 랫드의 태자에서, 인간에게 발견되지 않는 골격 과정인 경추 6번에서의 배쪽돌기(ventral processes) 감소 발생률이 증가하였다. 이 현상은 출생 후 검사한 새끼에서 회복되었다. 합지증 및 다지증을 포함하는 골격계 이상은 모든 시험에 걸쳐 새끼 75 마리 중 1 마리에서 발생했다. 출생 후의 성장 및 발달에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

2) 수유부
이 약이 사람에서 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 이 약은 가임기 여성을 투여대상으로 하지 않는다.

3) 수태능
이 약이 사람 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.
암수 랫드에서 수태능 및 초기배 발생시험결과, 최대 300 mg/kg/주 용량(AUC 비교에 근거하여, 임상 용량 투여 후 사람에서 관찰된 전신노출보다 최대 54 배)은 수태능 평가변수에 영향을 미치지 않았다.

7. 소아에 대한 투여
소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
이 약으로 치료받은 폐경 후 여성 골다공증 환자 6,525 명을 대상으로 한 임상시험에서 65 세 이상은 5,222 명(80%), 75 세 이상은 2,385 명(36.6%) 이었다.

임상시험에서 이 약으로 치료 받은 남성 골다공증 환자 163 명을 대상으로 한 임상시험에서 65 세 이상은 132 명(80.9%), 75 세 이상은 70 명(42.9%) 이었다. 고령 환자와 젊은 환자 간 안전성이나 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
이 약의 간장애의 영향을 평가한 임상시험은 수행되지 않았다.

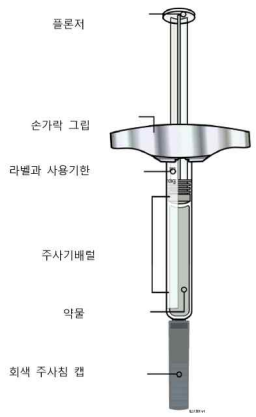
10. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.
임상시험에서, 정상 신기능 시험대상자에 비해 중증 신장애 환자(eGFR 15 ~ 29 mL/min/1.73 m^2) 또는 투석을 받고 있는 말기신질환 환자에서 혈청 칼슘치가 더 많이 감소하였다. 중증 신장애 환자 또는 투석을 받고 있는 환자는 혈청 칼슘 수치를 모니터링 하는 것이 적극 권장되며, 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 복용하는 것이 중요하다.

11. 과량 투여시의 처치
이 약을 이용한 임상시험에서 과량 투여한 경험은 없다.

12. 운전 또는 기계조작 능력에 대한 영향
이 약을 투여한 환자를 대상으로 운전 또는 중장비 사용능력에 대한 영향을 미치는 연구는 수행되지 않았다.

13. 적용상의 주의
1) 피하 투여 전에, 이 약을 최소한 30 분 이상 실온에 둔다. 이 약을 다른 방법으로 따뜻하게 하면 안 된다.
2) 투여하기 전에, 이 약에 이물이나 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 투명 내지 유백광이 있는 무색 내지 연한 노란색의 액체이다. 액체가 탁하거나 변색되었거나 이물이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
3) 이 약을 복부, 허벅지 또는 팔 위쪽에 피하 주사한다. 동일한 주사부위에 주사하는 경우, 이전에 주사한 주사부위와 동일한 부위에는 주사하지 않는다. 무르거나 멍이 들었거나 빨갛거나 또는 딱딱한 부위는 주사하지 않는다.
4) 이 약의 투여방법은 아래와 같다. 이 약의 투여에 관한 전반적인 지침은 제품설명서의 ‘사용지침’을 참고한다.

구성품

사용 전	사용 후
	
중요: 주사침이 포함됨	

중요사항
전체 용량을 투여하기 위해서, 이 상자에 들어 있는 두 개의 주사기를 모두 1 회 용량에 사용해야 한다.

① 단계 1 : 준비

a. 상자에서 2 개의 주사기를 꺼낸다. 주사기를 트레이에서 꺼낼 때에는 주사기 배럴을 잡는다.



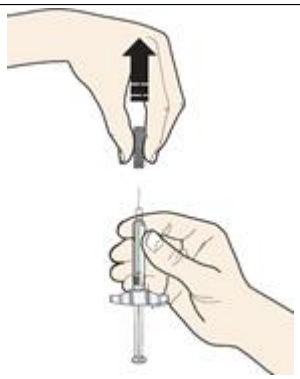
b. 주사기 안의 약물이 투명하고 무색 내지 연한 노란색인지 확인한다.

c. 손을 깨끗이 씻고, 청결하고 환한 곳에서 주사에 필요한 물품들을 준비한다.

d. 2 회 주사 각각에 하나씩 두 주사부위를 준비하고, 알코올솜으로 주사부위를 닦아 깨끗이 한다. 주사부위를 건조시킨다.

② 단계 2: 주사 준비

a. 첫 번째 주사기를 선택한다. 주사할 준비가 되면 회색 주사침 캡을 몸체에서 똑바로 당겨 벗긴다.



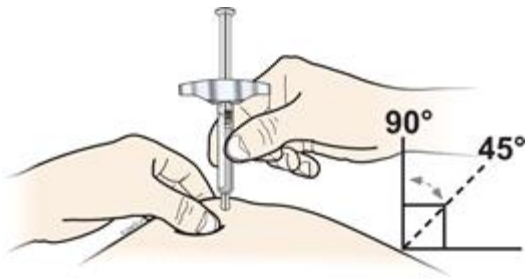
- 주사침 끝에 액체 한 방울이 보이는 것은 정상이다.
- 회색 주사침 캡을 비틀거나 구부리지 않는다.
- 회색 주사침 캡을 주사기에 도로 끼우지 않는다.
- 주사할 준비가 될 때까지 회색 주사침 캡을 주사기에서 제거하지 않는다.

b. 주사부위를 만들기 위해 피부를 단단하게 잡는다.

③ 단계 3: 주사

a. 주사부위를 잡은 상태를 유지하고, 주사기를 45 ~ 90 도 각도로 피부에 삽입한다.

- 주사침을 삽입하는 동안 플론저에 손가락을 대지 않는다.



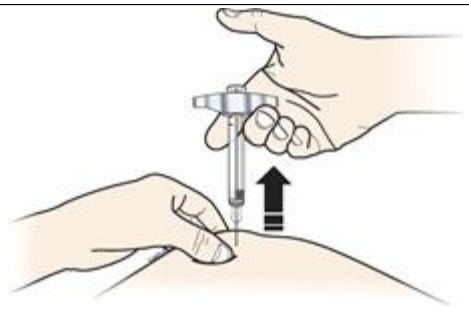
b. 플론저가 움직이지 않을 때까지 천천히 일정한 압력을 사용하여 아래로 밀어 넣는다.

- 중요: 주사하는 동안 피부를 잡고 있어야 한다.



c. 주사가 끝나면, 엄지 손가락을 놓고 주사기를 부드럽게 들어 올린다.

- 피부에서 주사기를 제거한 후, 주사기 배럴은 비어 있어야 한다.
- 중요: 약물이 주사기에 남아있는 것처럼 보이는 경우, 이는 완전히 주사되지 않은 것을 의미한다.



④ 완료
a. 사용한 주사기와 회색 주사침 캡을 폐기한다.
● 주사기를 재사용하지 않는다.

b. 주사 부위를 확인한다.
● 피가 난 경우, 코튼볼 또는 거즈 패드로 주사부위를 누른다. 주사 부위를 문지르지 않는다. 필요한 경우 일회용 반창고를 붙인다.

⑤ 전체 용량을 주사하기 위하여, 두 번째 주사기로 모든 단계를 반복한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 이 약은 빛 또는 물리적으로 인한 손상을 방지하기 위해 원래 포장 상태로 냉장(2 ~ 8℃) 보관한다.
3) 냉장고에서 꺼낸 경우, 이 약은 원래 포장 상태로 실온(최대 25℃까지)에서 보관되어야 하며 30 일 이내에 사용해야 한다. 실온보관 30 일이 지난 후에는 이 약을 버린다.
4) 직사광선을 차단하고, 25℃ 를 넘는 온도에 노출시키면 안 된다.
5) 이 약은 얼리지 않는다. 주사기가 언 경우에는 사용하지 않는다.
6) 이 약은 극한 열이나 추위에 보관하지 않는다(예. 차량의 글러브 박스나 트렁크 등).
7) 흔들지 않는다.
8) 호환성 연구가 없으므로, 이 약을 다른 약과 혼합하면 안 된다.
9) 딱딱한 바닥에 떨어뜨린 주사기는 사용하지 않는다. 깨진 부분을 육안으로 확인할 수 없다 하더라도 주사기 일부가 깨져 있을 수 있다. 새 주사기를 사용해야 한다.

15. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
<u>작용기전</u>
로모소주맙은 스클레로스틴(Sclerostin)에 결합하여 억제하는 인간화 단클론 항체(IgG2)이다. 로모소주맙은 골에 이중 영향을 미치며 골 형성을 증가시키고 골 흡수를 감소시킨다.

<u>약력학적 효과</u>
이 약은 골 형성을 증가시키고 골 흡수를 감소시킴으로써 골에 이중 영향을 미친다. 골다공증이 있는 폐경 후 여성에서 이 약 치료 초기에 골형성 표지자 프로콜라겐 1 형 N-말단 프로펩티드(P1NP)가 증가하였고, 치료 시작 2 주 후에 위약에 비해 약 145%의 피크 증가를 보였으며, 이후 9 개월에 위약 수준으로 돌아왔고 12 개월에

위약보다 약 15% 감소하였다. 이 약은 치료 시작 2 주 후 골 흡수 표지자 1 형 콜라겐 C-텔로펩티드(CTX)를 위약에 비해 약 55% 최대 감소시켰다. CTX 수치는 위약보다 낮게 유지되었고 12 개월에 위약보다 약 25% 낮았다.
골다공증이 있는 남성의 골 교체 표지자 변화에서 유사한 경향이 관찰되었다.
골다공증이 있는 폐경 후 여성에서 이 약 치료를 중단 후, P1NP 수치는 12 개월 이내에 베이스라인으로 돌아왔다; CTX 는 3 개월 이내에 베이스라인 이상으로 증가하였고, 12 개월에 베이스라인 수치로 돌아와 영향의 가역성을 나타냈다.
12 개월간 치료중단 후 이 약을 재투여하는 경우, 이 약에 의한 P1NP 증가 및 CTX 감소 수치는 초기 치료 동안 관찰된 수치와 유사했다.
경구 알렌드로네이트 복용 후 전환한 여성에서도 이 약은 골 형성을 증가시키고 골 흡수를 감소시켰다.

2) 약동학적 정보
0.1 ~ 10 mg/kg 용량을 단회 피하 투여 후, 로모소주맙은 비선형 약동학을 나타냈다.

건강한 남녀 시험대상자(N = 90, 연령 범위 : 만 21 ~ 65 세)에서 로모소주맙 210 mg 을 단회 투여하는 경우 평균(표준편차) 최대 혈청 농도(Cmax)는 22.2(5.8) ㎍/mL 이고 평균 농도-시간 곡선하면적(AUC)은 389(127) ㎍/day/mL 이다. 최대 로모소주맙 농도까지의 시간(Tmax) 중앙값은 5 일 (범위 : 2 일 ~ 7 일) 이었다.
210 mg 을 피하 투여 후, 생체이용률은 81% 이었다. Cmax 이후 혈청 수치는 12.8 일의 평균 유효 반감기로 감소했다. 일반적으로 항정 상태는 매달 투여 후 최소 축적(2 배 미만)으로 3 개월에 도달하였다.
항-로모소주맙 결합 항체의 존재는 로모소주맙 노출을 최대 22%까지 감소시켰는데 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않았다.
집단 약동학 분석에 근거하여, 연령(만 20 ~ 89 세), 성별, 인종 또는 질병 상태(낮은 골밀도 또는 골다공증)는 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다(항정상태에서 20% 미만의 노출 변화). 로모소주맙 노출은 체중증가에 따라 감소했다. 이 감소는 노출-반응 분석에 근거하여 요추 골밀도 증가(15% 미만 변화)에 최소한의 영향을 미쳤으며 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않았다. 따라서 연령, 성별, 인종, 질병 상태, 체중에 근거한 용량 조절이 필요하지 않다.
로모소주맙의 약동학은 비스포스포네이트 치료에서 전환한 환자에서 유사하였다.

약물상호작용
로모소주맙에 대한 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

특수 집단
소아: 소아 환자에 대한 로모소주맙의 약동학은 평가되지 않았다.
성별: 로모소주맙의 약동학은 폐경 후 여성과 골다공증이 있는 남성에서 유사했다.
고령자: 만 20 세 ~ 89 세의 연령은 로모소주맙의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
신장애 환자: 중증 신장애(eGFR 15 ~ 29 mL/min/1.73 m^2) 또는 혈액 투석이 필요한 말기 신질환(ESRD) 환자 16 명을 대상으로 한 임상시험에서, 로모소주맙 210 mg 을 단회 투여 후 건강한 시험대상자와 비교하여 중증 신장애 환자에서의 평균 Cmax 와 AUC 는 각각 29%, 44% 더 높았다. 혈액 투석이 필요한 ESRD 환자와 건강한 시험대상자간의 로모소주맙의 평균 노출은 유사하였다.

집단 약동학 분석 결과, 신장애의 중증도가 증가함에 따라 로모소주맙의 노출이 증가하는 것으로 나타났다. 그러나 신장애 연구와 집단 약동학 분석에 근거하여, 이 증가는 임상적으로 의미가 없으며 이들 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.
간장애 환자: 간장애의 영향을 평가하기 위한 임상시험은 수행되지 않았다.

3) 임상시험 정보
폐경 후 여성의 골다공증 치료
임상시험 20110142(ARCH, 알렌드로네이트-대조)는 만 55 ~ 90세(평균 연령 만 74.3세)의 폐경 후 여성 4,093명을 대상으로 한 무작위 배정, 이중 눈가림, 알렌드로네이트-대조 시험으로, 추적기간 중앙값이 33개월이었다.
등록된 여성은 다음 중 하나를 충족했다.
전고관절 또는 대퇴골 경부의 골밀도 T-점수가 ≤-2.50이고 다음 중 하나를 동반:
- ○ 1곳 이상의 중등증 또는 중증 척추 골절 또는
- ○ 2곳 이상의 경증 척추 골절

또는

- 전고관절 또는 대퇴골 경부의 골밀도 T 점수가 ≤-2.00이고 다음 중 하나를 동반:
  - ○ 2곳 이상의 중등증 또는 중증 척추 골절 또는
  - ○ 무작위배정 전 3 ~ 24개월 이내에 발생한 대퇴골 근위부 골절

평균 베이스라인 요추, 전고관절 및 대퇴골 경부의 골밀도 T-점수는 각각 -2.96, -2.80 및 -2.90 이었다. 96.1%의 여성이 베이스라인에서 척추 골절이 있었고 99.8%의 여성이 이전에 골절을 경험하였다. 여성은 1:1로 무작위 배정되어 12개월 동안 칼슘 및 비타민 D 보충제를 매일 복용하며 이 약(N = 2,046)을 매달 피하로 투여 받거나 알렌드로네이트(N = 2,047)를 매주 경구투여 받았다. 12개월의 치료 기간이 끝나고 두 군의 여성들은 초기 치료에 대해 눈가림된 상태로 공개-라벨 알렌드로네이트 치료로 전환하였다. 1차 분석은 모든 여성이 24 개월의 시험 방문을 완료하고 최소 330 명의 여성에서 임상적 골절이 확인되었을 때 실시되었으며, 이는 임상시험에서 33개월의 중앙값 이후에 발생하였다.
일차 유효성 평가변수는 24 개월까지의 새로운 척추 골절 발생률과 1차 분석시점에서의 임상적 골절(비척추 골절 및 임상적 척추 골절의 복합으로 정의됨) 발생률이었다. 이차 유효성 평가변수는 1차 분석 시점에서의 비척추 골절, 고관절 골절 및 주요 비척추 골절의 발생률과 12개월 및 24개월에 요추, 전고관절 및 대퇴골 경부의 베이스라인 대비 골밀도 변화율을 포함하였다.

새로운 척추 골절 및 임상적 골절에 대한 영향
이 약은 24개월에 새로운 척추 골절 및 중앙값 33개월 시점에 임상적 골절의 발생률을 감소시켰다(표 2 참조).

표 2. 새로운 척추 골절 및 임상적 골절의 발생률에 대한 이 약의 영향

	골절 발생률(%)		**절대 위험성 감소(%) (95 % CI)[a]**	**상대 위험성 감소(%) (95 % CI)[b]**	**조정된 p-value[c]**
	알렌드로네이트/ 알렌드로네이트	**로모소주맙/ 알렌드로네이트**			
12개월					
새로운 척추 골절	5.0 [85/1,703]	3.2 [55/1,696]	1.8 (0.51, 3.17)	36 (11, 54)	NA[d]
임상적 골절	5.4 [110/2,047]	3.9 [79/2,046]	1.8 (0.5, 3.1)	28 (4, 46)	NA[d]

24개월					
새로운 척추 골절	8.0 [147/1,834]	4.1 [74/1,825]	4.0 (2.50, 5.57)	50 (34, 62)	<0.001
임상적 골절	9.6 [197/2,047]	7.1 [146/2,046]	2.7 (0.8, 4.5)	26 (9, 41)	NA[d]
중앙값 33개월 시점					
임상적 골절	13.0 [266/2,047]	9.7 [198/2,046]	NA	27 (12, 39)	<0.001

골절 발생률(%)=[골절 발생 대상자의 수/분석 대상자의 수]

a. 절대 위험성 감소는 연령층, 베이스라인 전고관절 골밀도 T-점수(≤ -2.5, > -2.5) 및 베이스라인에서 중증 척추 골절의 존재를 조정한 Mantel-Haenszel 방법에 근거한다.

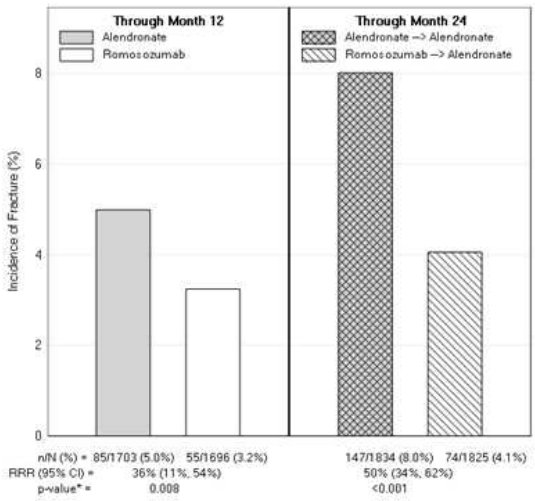
b. 상대 위험성 감소는 연령층, 베이스라인 전고관절 골밀도 T-점수(≤ -2.5, > -2.5) 및 베이스라인에서 중증 척추 골절의 존재 (새로운 척추 골절)를 조정한 Mantel-Haenszel 방법 또는 연령층, 베이스라인 전고관절 골밀도 T-점수 및 베이스라인에서 중증 척추 골절 존재(임상적 골절)를 조정한 Cox 비례 위험 모델에 근거한다.

c. 조정된 p-value는 Hochberg 절차를 기반으로 하며, 유의수준 0.05로 비교해야 한다.

d. NA: 평가변수는 순차적 분석 전략의 일부가 아니므로, p-value 조정은 해당하지 않는다.

12개월 동안 이 약 투여 후 12개월 동안 알렌드로네이트를 투여한 결과, 새로운 척추 골절의 발생률 감소에 대한 지속적 효과를 나타내었다(그림 1 참조).

그림 1. 12개월 및 24개월에 새로운 척추 골절의 발생률에 대한 이 약의 영향



N = 척추 골절에 대한 1 차 분석에서의 시험대상자 수

n = 골절을 경험한 시험대상자 수

상대 위험성 감소(Relative Risk Reduction, RRR)는 연령층, 베이스라인 전고관절 골밀도 T- 점수 (≤ -2.5,> -2.5) 및 베이스라인에서의 중증 척추 골절 존재에 대해 조정된 Mantel-Haenszel 방법을 근거로 한다.

* p-value 연령층, 베이스라인 전고관절 골밀도 T-점수 및 베이스라인에서의 중증 척추 골절 존재에 대해 조정된 개별 로지스틱 회귀 모델을 근거로 한다.

골밀도(BMD)에 대한 영향

이 약은 12개월에 알렌드로네이트에 비해 요추, 전고관절 및 대퇴골 경부의 골밀도를 유의하게 증가시켰다. 12개월 동안 이 약 투여 이후 12개월 동안 알렌드로네이트를 투여한 24개월 시점에서, 요추, 전고관절 및 대퇴골 경부의 골밀도가 24개월 동안 알렌드로네이트 단독 투여에 비해 유의하게 증가하였다. 12개월에 관찰된 알렌드로네이트 대비 이 약 투여시의 골밀도 증가는 24개월에 유지되었다(표 3 참조).

표 3. 베이스라인 대비 12개월 및 24개월의 골밀도(BMD) 평균 백분율 변화

	알렌드로네이트/알렌드로네이트 평균 (95% CI) N = 2,047	로모소주맙/알렌드로네이트 평균 (95% CI) N = 2,046	알렌드로네이트/알렌드로네이트 대비 치료 차이 (95% CI)
12개월			
요추	5.0 (4.73, 5.21)	13.7 (13.36, 13.99)	8.7 [a] (8.31, 9.09)
전고관절	2.8 (2.67, 3.02)	6.2 (5.94, 6.39)	3.3 [a] (3.03, 3.60)
대퇴골 경부	1.7 (1.46, 1.98)	4.9 (4.65, 5.23)	3.2 [a] (2.90, 3.54)
24개월			
요추	7.2 (6.90, 7.53)	15.3 (14.89, 15.69)	8.1 [a] (7.58, 8.57)
전고관절	3.5 (3.23, 3.68)	7.2 (6.95, 7.48)	3.8 [a] (3.42, 4.10)
대퇴골 경부	2.3 (1.96, 2.57)	6.0 (5.69, 6.37)	3.8 [a] (3.40, 4.14)

N= 무작위 배정된 시험대상자의 수

[a]. 치료, 연령층, 베이스라인에서 중증 척추 골절 존재, 베이스라인 골밀도 값, 기기 유형 및 베이스라인 골밀도 값-기기 유형 상호작용을 조정한 ANCOVA 모델에 근거한 p-value < 0.001

임상시험 20070337(FRAME, 위약 대조)는 만 55 ~ 90세(평균연령 만 70.9세)의 폐경 후 여성 7,180명을 대상으로 한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조, 임상시험이다. 전고관절 또는 대퇴골 경부의 골밀도 T-점수가 -2.50 이하, -3.50 이상인 여성이 등록되었다. 평균 베이스라인 요추, 전고관절 및 대퇴골 경부 골밀도 T-점수는 각각 -2.72, -2.47 및 -2.75 이었고 18.3%의 여성이 베이스라인에서 척추 골절이 있었다. 여성들은 무작위 배정되어 칼슘 및 비타민 D 보충제를 매일 복용하며 이 약(N = 3,589) 또는 위약(N = 3,591) 피하 주사를 12개월 동안 매달 투여 받았다. 12개월의 치료 기간이 끝나고 두 군의 여성들은 초기 치료에 대해 눈가림된 상태로 공개-라벨 데노수맙 치료(12개월 동안 데노수맙 60 mg을 6개월마다 피하투여)로 전환하였다.
공동 일차 유효성 평가변수는 12개월 및 24개월까지의 새로운 척추 골절의 발생률이었다. 이차 유효성 평가변수는 임상적 골절(비척추 골절 및 통증성 척추골절을 포함한 모든 증상성 골절), 비척추 골절, 새로운 또는 악화된 척추 골절, 주요 비척추 골절, 고관절 골절과 요추, 전고관절 및 대퇴골 경부의 베이스라인 대비 골밀도 변화율을 포함하며, 24개월 동안 평가하였다.

새로운 척추 골절 및 임상적 골절에 대한 영향
이 약은 표 4에서와 같이 새로운 척추 골절 발생률을 12개월까지 유의하게 감소시켰다(P < 0.001). 위약에서 데노수맙으로 전환한 여성들과 비교하여, 최초 1년 간 이 약을 투여받고 데노수맙으로 전환한 여성에서 새로운 척추 골절 위험성 감소가 2년차까지 지속되었다(24개월, p < 0.001).

표 4. 12개월 및 24개월까지의 새로운 척추 골절 및 임상적 골절의 발생률에 대한 이 약의 영향

	골절 발생률(%)		**절대 위험성 감소(%) (95% CI)**	**상대 위험성 감소 (%) (95% CI)**	**조정 p-value[a]**
	위약/데노수맙	**로모소주맙/데노수맙**			
12개월					
새로운 척추 골절[b]	1.8 (59/3,322)	0.5 (16/3,321)	1.3 (0.79, 1.80)	73 (53, 84)	< 0.001
임상적 골절[c]	2.5 (90/3,591)	1.6 (58/3,589)	1.2 (0.4, 1.9)	36 (11, 54)	0.008
24개월					
새로운 척추	2.5	0.6	1.9	75	< 0.001

골절[b]	(84/3,327)	(21/3,325)	(1.30, 2.49)	(60, 84)	
임상적 골절[c]	4.1 (147/3,591)	2.8 (99/3,589)	1.4 (0.5, 2.4)	33 (13, 48)	0.096

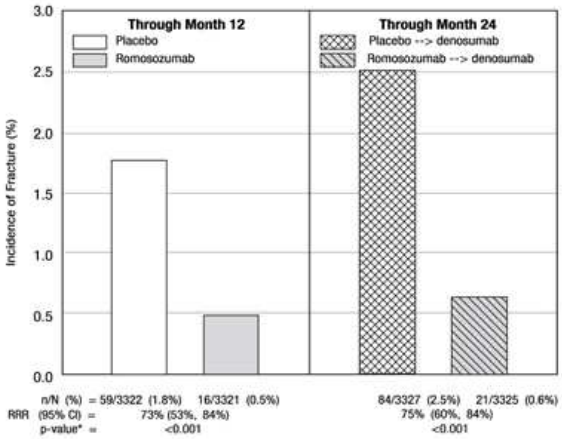
골절 발생률(%)=골절 발생 대상자의 수/분석 대상자의 수

[a]. 조정된 p-value는 0.05의 유의수준과 비교해야 한다.

[b]. 연령과 만성 척추 골절 층화 요인에 따라 조정되는 Mantel-Haenszel 방법에 근거한 절대 위험성 감소 및 상대 위험성 감소. 치료 비교는 층화 요인에 맞게 조정된 로지스틱 회귀 모델을 기반으로 한다.

[c]. 임상적 골절은 비척추 골절 및 통증성 척추 골절을 포함한 모든 증상성 골절을 포함한다. 치료 비교는 연령과 만성 척추 골절 층화 요인에 맞게 조정된 Cox 비례 위험 모델을 기반으로 한다.

그림 2. 12개월 및 24개월에 새로운 척추 골절 발생률에 대한 이 약의 영향



N = 척추골절에 대한 일차 분석군의 시험대상자 수

n = 골절을 경험 한 시험대상자 수

상대 위험성 감소(Relative Risk Reduction, RRR)는 연령과 만성 척추 골절 층화 변수에 대해 조정된 Mantel-Haenszel 방법을 기반으로 한다.

*p- value는 연령과 만성 척추 골절 층화 변수에 맞게 조정된 개별 로지스틱 회귀 모델을 기반으로 한다.

골밀도(BMD)에 대한 영향

이 약은 12개월에 위약과 비교하여 요추, 전고관절 및 대퇴골 경부의 골밀도를 유의하게 증가시켰다. 치료 12개월 후 이 약은 베이스라인과 비교하여 폐경 후 여성 99%에서 요추의 골밀도를 증가시켰다. 이 약으로 치료받은 여성의 92%는 12개월까지 요추의 골밀도가 베이스라인보다 최소 5% 증가했으며, 68%는 10% 이상 증가했다. 이러한 영향은 다른 골다공증 치료로 전환해도 지속되었다; 이 약을 12개월 동안 투여 받고 데노수맙을 12개월 동안 투여 받은 여성은 위약을 12개월 동안 투여 받고 데노수맙을 12개월 동안 투여 받은 여성에 비해 24개월에 요추, 전고관절 및 대퇴골 경부의 골밀도의 증가가 더 컸다(표 5).

표 5. 베이스라인 대비 12개월 및 24개월의 골밀도(BMD) 평균 백분율 변화

	위약/데노수맙 평균 (95% CI) N = 3,591[a]	로모소주맙/데노수맙 평균 (95% CI) N = 3,589[a]	위약/데노수맙 대비 치료 차이 (95% CI)
12개월			
요추	0.4 (0.2, 0.5)	13.1 (12.8, 13.3)	12.7[b] (12.4, 12.9)
전고관절	0.3 (0.1, 0.4)	6.0 (5.9, 6.2)	5.8[b] (5.6, 6.0)

	위약/데노수맙 평균 (95% CI) N = 3,591[a]	로모소주맙/데노수맙 평균 (95% CI) N = 3,589[a]	위약/데노수맙 대비 치료 차이 (95% CI)
대퇴골 경부	0.3 (0.1, 0.5)	5.5 (5.2, 5.7)	5.2[b] (4.9, 5.4)
24개월			
요추	5.5 (5.3, 5.7)	16.6 (16.3, 16.8)	11.1[b] (10.8, 11.4)
전고관절	3.2 (3.1, 3.3)	8.5 (8.3, 8.7)	5.3[b] (5.1, 5.5)
대퇴골 경부	2.3 (2.1, 2.6)	7.3 (7.0, 7.5)	4.9[b] (4.7, 5.2)

[a]. 무작위 배정된 시험대상자의 수

[b]. 치료, 연령, 만성 척추 골절 층화 변수, 베이스라인 골밀도 값, 기기 유형 및 베이스라인 골밀도 값-기기 유형 상호작용을 조정한 ANCOVA 모델에 근거하고, 다중성에 대한 조정 없는 p-value < 0.001

임상시험 20150242는 만 56 ~ 88세(평균 연령 만 67.5 세)의 폐경 후 골다공증이 있는 한국인 여성 환자 67 명을 대상으로 한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이다. 요추, 전고관절 또는 대퇴골 경부의 골밀도 T-점수가 -2.50 이하, -4.0 초과인 여성이 등록되었다. 평균 베이스라인 요추, 전고관절 및 대퇴골 경부의 골밀도 T-점수는 각각 -2.66, -2.17 및 -2.49 이었다. 평균 BMD T-점수는 치료 그룹 간에 균형을 이루었다. 여성은 1:1로 무작위 배정되어 6개월 동안 칼슘 및 비타민 D 보충제를 매일 복용하며 이 약(N=34) 또는 위약(N=33)을 매달 1회 피하 투여 받았다.

골밀도(BMD)에 대한 영향

일차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 6 개월에 요추 골밀도의 변화율이었다. 이차 유효성 변수는 베이스라인 대비 6 개월에 전고관절 및 대퇴골 경부의 골밀도 변화율을 포함한다.

6 개월에 골밀도의 치료 차이는 요추에서 9.6 %, 전고관절에서 2.6 %, 대퇴골 경부에서 2.2 % 이었다 (표 6).

표 6. 6개월에 요추, 전고관절, 대퇴골 경부의 골밀도에 대한 이 약의 영향

6개월	베이스라인 대비 골밀도의 평균 변화율		위약 대비 치료 차이 (95% CI)
	위약 평균 (95% CI) N = 33[a]	로모소주맙 평균 (95% CI) N = 34[a]	
요추	-0.1 (-1.6, 1.5)	9.5 (7.8, 11.2)	9.6[b] (7.6, 11.5)
전고관절	0.3 (-0.5, 1.2)	2.9 (2.0, 3.8)	2.6[b] (1.4, 3.7)
대퇴골 경부	0.8 (-0.7, 2.2)	3.0 (1.7, 4.2)	2.2[c] (0.7, 3.6)

[a]. 무작위 배정된 시험대상자 수

[b]. ANCOVA 모델에 근거한 p-value < 0.001

[c]. ANCOVA 모델에 근거한 p = 0.004

남성 골다공증 치료

임상시험 20110174(BRIDGE)는 만 55 ~ 89세(평균 연령 만 72.1세)의 남성 골다공증 환자 245명을 대상으로 한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이다. 요추, 전고관절 또는 대퇴골 경부의 골밀도 T-점수가 -2.50 이하이거나, 취약성(fragility) 골절 병력이 있는 경우 요추, 전고관절 또는 대퇴골 경부의 골밀도 T-점수가 -1.50 이하인 남성이 등록되었다. 전고관절 또는 대퇴골 경부의 골밀도 T-점수가 -3.50 이하인 남성은 본 임상시험에서 제외되었다. 요추, 전고관절 및 대퇴골 경부의 평균 베이

스라인 골밀도 T-점수는 각각 -2.26, -1.92 및 -2.33 이었다. 남성은 2:1로 무작위 배정되어 12개월 동안 칼슘 및 비타민 D 보충제를 매일 복용하며 매달 1 회 이 약 (N = 163) 또는 위약 (N = 82)을 피하 투여 받았다.

골밀도(BMD)에 대한 영향

일차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 12개월에 요추 골밀도 변화율이었다. 이차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 12개월에 전고관절 및 대퇴골 경부의 골밀도 변화율과 베이스라인 대비 6개월에 요추, 전고관절 및 대퇴골 경부의 골밀도 변화율을 포함한다.

이 약으로 치료하였을 때 12개월에 골밀도가 유의하게 증가했다. 6개월에 골밀도 치료 차이는 요추에서 8.7%, 전고관절에서 1.4%, 대퇴골 경부에서 1.3% 이었다. 12개월에 치료 차이는 요추에서 10.9%, 전고관절에서 3%, 대퇴골 경부에서 2.4% 이었다(표 7).

표 7. 6개월 및 12개월에 요추, 전고관절, 대퇴골 경부의 골밀도에 대한 이 약의 영향

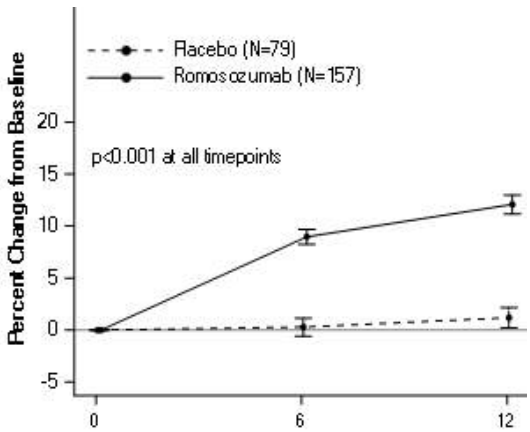
	베이스라인 대비 골밀도의 평균 변화율		위약 대비 치료 차이 (95% CI)
	위약 평균 (95% CI) N = 82[a]	로모소주맙 평균 (95% CI) N = 163[a]	
6개월			
요추	0.3 (-0.6, 1.2)	9.0 (8.2, 9.7)	8.7[b] (7.6, 9.7)
전고관절	0.2 (-0.2, 0.7)	1.6 (1.2, 2.0)	1.4[b] (0.8, 2.0)
대퇴골 경부	0.0 (-0.7, 0.7)	1.2 (0.6, 1.8)	1.3[c] (0.4, 2.1)
12개월			
요추	1.2 (0.2, 2.2)	12.1 (11.2, 13.0)	10.9[b] (9.6, 12.2)
전고관절	-0.5 (-1.1, 0.1)	2.5 (2.1, 2.9)	3.0[b] (2.3, 3.7)
대퇴골 경부	-0.2 (-1.0, 0.6)	2.2 (1.5, 2.9)	2.4[b] (1.5, 3.3)

[a]. 무작위 배정된 남성 시험대상자 수

[b]. ANCOVA 모델에 근거한 p-value < 0.001

[c]. ANCOVA 모델에 근거한 p-value 0.0033

그림 3. 베이스라인 대비 1년에 요추 골밀도 변화율



- N = 요추, 전고관절 또는 대퇴 경부 골밀도에 대해 설정된 1차 유효성 분석의 대상자 수
- 점수 추정치 및 95% 신뢰 구간은 치료, 베이스라인 DXA 골밀도 수치, 기계 유형, 베이스라인 DXA 골밀도 수치별 기계 유형, 베이스라인 테스토스테론 수치, 지역(층화 인자)에 대해 조정된 ANCOVA 모델에 근거하고 치료군간 이질성을 허용하는 분산 구조를 이용한다.
- 누락 수치는 누락 수치 이전 및 임상시험 기간 내 마지막으로 누락되지 않은 베이스라인 이후 수치로

대체된다.

4) 독성시험 정보

① Sprague-Dawley 수컷 및 암컷 랫드를 대상으로 이 약 3, 10, 50 mg/kg/주의 용량으로 피하주사한 104주간의 발암성 시험이 수행되었다. 50 mg/kg/주 용량은 210 mg 로모소주맙을 매달 피하 투여 후 사람에서 관찰된 전신 노출보다 최대 19 배 높은 전신 노출(AUC 비교에 근거)을 나타냈다. 로모소주맙은 모든 용량에서 육안으로 확인 가능한 골 비후를 동반한 골량을 용량 의존적으로 증가시켰다. 로모소주맙이 수컷 또는 암컷 랫드의 사망률이나 종양 발생률에 미치는 영향은 없었다.

② 단클론항체가 DNA 또는 염색체를 변경할 것으로 예상되지 않기 때문에 유전독성 시험은 수행되지 않았다.

③ SD 랫드 및 사이노몰거스 원숭이에게 이 약 3, 10, 100 mg/kg/주의 용량으로 26주간 피하 투여한 반복투여독성시험 결과, 유해성이 나타나지 않았다. 100 mg/kg/주의 용량은 임상 용량 투여 후 사람에서 관찰된 전신 노출보다 랫드 및 원숭이에서 각각 37배 및 90배 더 높은 전신 노출(AUC 비교에 근거)을 나타낸다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법 : 차광하여 냉장 보관(2-8℃)
- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.「약사법」제32조 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품으로「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
- 재심사기간 : 2019.05.31. ~ 2025.05.30. (6년)
- 재심사신청기간 : 2025.05.31. ~ 2025.08.30.

2.「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v2.0)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준및시험방법에 관한자료, 제조및품질관리기준에 관한 자료

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질 관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	18.04.24					
보완요청 일자	18.10.11	18.10.11	18.11.30	-	18.07.27	18.07.26
보완접수 일자	19.03.25	19.03.25	19.05.29	-	19.03.25	19.03.25
최종처리 일자	19.05.31	19.04.17	19.05.29	18.07.23	19.03.25	19.03.25

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약

제출자료 / 구분	자 료 번 호 주1)																																			
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유	· 유전독성시험자료, 발암성시험자료는 ICH S6 가이드라인에 따라 면제																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
마. 생식발생독성시험자료
바. 기타 독성시험자료
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]

- 약물의 작용기전 및 약물 특성을 확인할 수 있는 비임상 시험자료가 제출되었음
- 일본 허가의 근거 임상시험자료가 제출되었음
- 유효성
  -PMO: 2건의 핵심 3상 임상시험(위약 대조 또는 알렌드로네이트 대조)에서, 로모소주맙의 12 개월 투여는 새로 발생한 척추 골절 및 임상적 골절의 위험을 유의하게 감소시켰고, 요추, 전고관절, 대퇴골 경부의 BMD 를 유의하게 증가시켰음
  -MOP: 1건의 핵심 임상시험(위약 대조)에서, 로모소주맙은 제 12 개월에 위약에 비해 요추, 고관절부, 대퇴골 경부의 BMD를 유의하게 증가시켰음
- 안전성
  -전반적인 안전성 프로파일은 기허가된 골다공증 치료제와 유사하였으나, 일부 3상 임상시험에서 중대한 심혈관계 이상반응의 불균형이 관찰되어 이를 허가사항에 반영하였음

[약어 및 정의]

- BMD: bone mineral density
- MOP: Men with Osteoporosis
- PMO: postmenopausal osteoporosis
- PTH: parathyroid hormone

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

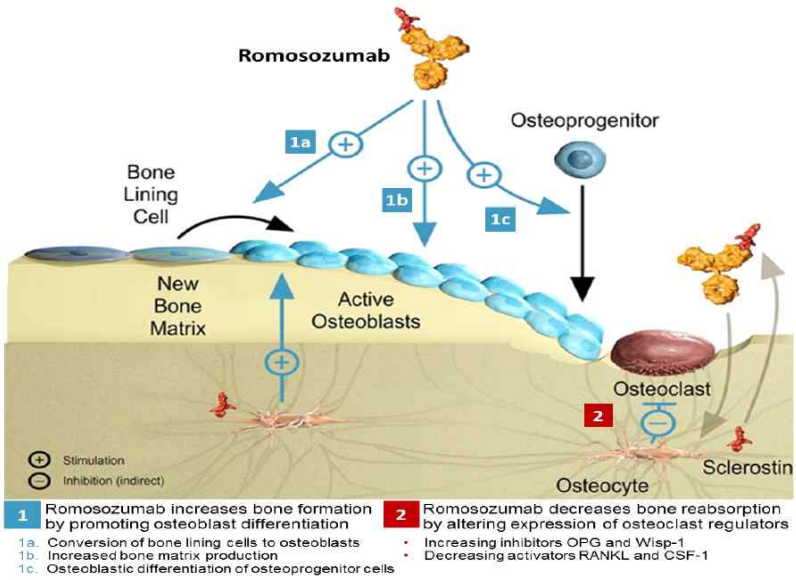
- 399 따로 분류되지 않는 대사성 의약품
- 이베니티주프리필드시린지(로모소주맙, 유전자재조합)
- 효능·효과 : 1) 골절의 위험성이 높은 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료
  2) 골절의 위험성이 높은 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가

1.2. 기원 및 개발경위

- 로모소주맙(코드명: AMG 785, CDP7851)은 햄스터 난소(CHO) 세포주에서 재조합 DNA 기술을 이용해 발현되는 분자량 145kDa의 인간화 항-스클레로스틴(sclerostin) 단클론항체이다. 로모소주맙은 뼈 형성의 음성 조절인자인 스클레로스틴(sclerostin)에 결합하여 이를 억제한다.

- 스클레로스틴은 골세포에 의해 골격에서 생성되는 당단백이고, Wnt(Wingless-related integration site) signaling pathway의 세포 외 억제제로, 저밀도 리포단백 유관 단백질 4/5/6 (LRP4, LRP5, LRP6)에 결합함으로서 Wnt signaling을 저해하고, 조골세포 매개 골형성을 감소시킨다.

- 로모소주맙은 스클레로스틴에 특이적으로 결합하여 LRP5/LRP6 에 대한 그 결합과 조골세포 계통의 세포에서 정규 Wnt 신호전달의 후속 억제를 방지한다. 결과적으로 로모소주맙은 골 표면 세포의 활성화, 조골세포에 의한 골 기질 생성 증가, 골전구세포의 동원을 통해 골형성을 증가시킨다. 뿐만 아니라, 로모소주맙은 파골세포 매개체의 발현 변화를 초래함으로써 골흡수를 감소시킨다. 골형성 증가 및 골흡수 감소의 이러한 이중 효과가 결합되어, 소주골 및 피질골 양의 급속한 증가, 골 구조 및 강도의 개선, 골절 위험 감소를 초래한다.



1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 질환 개요: 골다공증(Osteoporosis)

- 발생률: 골다공증은 낮은 골밀도와 뼈의 손상으로 인해 골절의 위험이 높아진다는 특징이 있다. WHO는 골다공증을 청년 인구의 평균 골밀도보다 2.5 표준 편차 이하의 골밀도(bone mineral density, BMD)로 정의한다. 50세 이상의 여성은 평생 동안 골다공증 관련 골절에 걸릴 위험이 40 % -50 %이다. 골다공증은 50세 이상 여성의 15-38 %에 영향을 미치는 주요 공중 보건 문제이다. 미국, 유럽, 캐나다, 오스트레일리아 및 일본 전역에서 50세 이상인 여성의 약 4천 4백만 명에게 폐경후 골다공증(PMO)이 있으며 약 450만명은 매년 골다공증성 골절을 앓고 있다. 골다공증 및 골다공증성 골절은 폐경후 여성과 가장 관련이 있지만 남성의 골다공증은 임상 및 공중 보건에 중요한 문제이다. 유럽 척추 골다공증 연구에서 척추 골절의 유병률은 남성과 여성(McCloskey 방법을 사용하는 경우 12 %, Eastell 방법을 사용하는 경우 20 %)이 유사했으며 연령이 증가함에 따라 증가했다(Ballane et al, 2017). 남성의 대규모 전향적 연구에서 고관절 골절의 발생률은 남성 1,000명당 3.0명으로 추산되었다(Schuit et al, 2004). 또 다른 연구에 따르면 고관절 골절의 거의 1/3이 남성에게서 발생했다고 보고되었다(Ebeling, 2008). 남성의 고관절 골절은 사망 위험 증가와 관련이 있을뿐

만 아니라 75세 이후의 고관절 골절과 관련된 사망 위험은 남성 (20.7 %)이 여성 (7.5 %)에 비해 현저히 높다(Poór et al, 1995).

- 위험요인: 골절 위험 증가와 관련된 요인으로는 낮은 골밀도, 이전의 골다공증성 골절, 장기간의 글루코코르티코이드 치료, 연령 및 기타 인자들이 있다(NOF, 2014; WHO, 2007, OSG, 2004). 이전 골절은 후속 골절에 대한 가장 강력한 위험 요인 중 하나이다. 고관절 골절은 후속 골절의 위험이 2.5 배 증가하고 척추 골절로 인해 추후 척추 골절의 위험이 5 배 증가하며 다른 부위의 골절 위험이 2 ~ 3 배 증가한다 (NOF, 2014; van Helden et al, 2006; Colón-Emeric et al, 2003). 이전 골절 후 1년 동안 새로운 척추 골절의 발생률은 약 19 %이다 (Lindsay et al, 2001). Van Geel과 4140명의 폐경후 여성을 대상으로 한 인구 통계학적 연구에 따르면, 이후의 임상적 골절(비척추 골절과 증상 척추 골절을 포함)의 위험이 첫 번째 골절 위험의 약 두 배에 이른다는 사실이 밝혀졌다(van Geel et al., 2009). 모든 후속 골절 중에서 23 %는 첫 골절 후 1년 이내에 발생했으며 54 %는 5년 이내에 발생했다.

• 골다공증의 현재 치료법

- EU의 경우, 골다공증 및 골다공증성 골절의 예방을 위한 약물 요법은 몇 가지 유형의 골흡수 억제 요법(비스포스포네이트 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 포함)과 활성 비타민 D3 제제로 구성된다. 일부 EU 국가에서는 골다공증에서의 통증 적응 증에 대해 칼시토닌도 이용할 수 있다. 골다공증을 치료하는 데에 일반적으로 이용 되는 약물 중에서 비스포스포네이트는 골다공증에 유효한 약물인 것으로 밝혀졌으며 확립된 표준 치료로 이용되어 왔다. 하지만 골다공증이 있는 고령 환자(남성 환자 포함)에서는 골흡수 대비 골형성 감소가 관찰되는 것이 질병의 진행에 있어서 더 중요한 기여 인자인 것으로 보인다. 이 인자를 다루기 위해 현재 이용 가능한 골형성 약물은 한 가지 계통(부갑상선 호르몬[PTH] 유사체)뿐이다. 이 계통은 최대 24 개월의 제한적인 기간 동안 이용된다; 반면, 이용 가능한 다른 요법들은 (더욱) 장기간 동안 이용하도록 계획되어 있다.

Table 1. Pharmacologic Therapies for Osteoporosis

Category	Drug[a]	Route and Frequency of Administration
Bone-forming therapies		
PTH analogs	teriparatide (Forsteo, Movymia, Terrosa)	subcutaneous injection, daily
	abaloparatide (Tymlos™)[b]	subcutaneous injection, daily
Antiresorptive therapies		
Bisphosphonates	alendronate (Fosamax®, Fosavance, Binosto)	oral, weekly
	risedronate (Actonel®)	oral, daily or weekly
	ibandronate (Bonviva®)	oral, monthly; IV injection, every 3 months
	zoledronic acid (Aclasta)	IV infusion, once yearly
	etidronate (Didronel®)	oral, daily
	clodronate (Bonefos, Ostac, Clasteon)	oral, daily
SERM	raloxifene (Evista®)	oral, daily
	bazedoxifene (Viviant®, Conbriza)	oral, daily
RANKL inhibitor	denosumab (Prolia® and Xgeva®)	SC injection, every 6 months
Active Vitamin D_3	alfacalcidol (various)	oral, daily
	calcitriol (various)	oral, daily
Miscellaneous	oestrogens (various)	oral, daily

- 미충족 의학적 요구: 이용 가능한 광범위한 요법에도 불구하고, 특히 골절의 위험이 증가되어 있는 환자에서 골다공증에 대해 충족되지 않은 기존의 의학적 요구가 존재한다.

✓ 최근에 골절을 경험한 환자처럼 근시일 내의 골절 위험이 증가되어 있는 환자의 경우, 현행 요법의 효과가 발현되기까지 걸리는 시간으로 인해 특정 골다공증 환자군은 치료 초기에 충분히 보호를 받지 못하는 상태에 놓일 수 있다. 일부 골흡수 억제 요법(알렌드로네이트, 이반드로네이트, 바제 독시펜)의 경우, 척추, 비척추 또는 임상적 골절 위험의 유의한 감소를 나타내려면 3 년 이상이 소요된다.

✓ 유효성에 대한 우려뿐 아니라, 알렌드로네이트, 리세드로네이트, 이반드로네이트처럼 질소를 함유한 비스포스포네이트는 위장 부작용과 관련이 있었다. 알렌드로네이트와 경구용 이반드로네이트는 식도 협착 및 이완 불능처럼 식도를 통한 통과 지연을 수반하는 장애가 있는 환자에서 금기이다. 뿐만 아니라, 이 계통의 약물을 경구로 투여할 때에는 매일 아침 기상 시에 충분한 양의 물과 함께 투여해야 하고 이 요법을 받는 환자들은 매 투여 후 30 분 이상 동안 눕거나 물 외에 다른 것을 섭취하지 못하도록 되어 있고 다른 경구용 약물을 투여하지도 못한다. 이러한 제한으로 인해, 골절 위험 증가에도 불구하고 이러한 종류의 약물을 개시하거나 계속 이용할 수 없는 환자 또는 투여 지침을 준수할 수 없는 환자가 존재한다.

✓ 리세드로네이트, 랄록시펜, 데노수맙 같은 다른 골흡수 억제 요법은 각각의 핵심 임상시 험에서 1 년 이내의 척추 골절 위험에 대해 60 % - 68 %의 유의한 감소를 나타내었지만 , 골형성 요법은 골 구조 및 강도를 더 크게 개선시킬 수 있다; 하지만 이용 가능한 골형성 요법은 한 가지 계통 - PTH 유사체뿐이다. PTH 분절 테리파라타이드는 널리 이용 가능한 유일한 골형성 약물이다. 테리파라타이드는 평균 19 개월 내에 새로운 척추 골절의 위험을 위약에 비해 65 %만큼 유의하게 감소시켰으나, 일일 이용 시 테리파라타이드의 효과 발현까지 걸리는 시간으로 인해 치료 초기에는 상대적으로 환자들이 보호되지 않는 상태에 처할 수 있다. 또한 테리파라타이드는 고관절에서 상대적으로 적은 BMD 증가를 나타내기도 하였다(전체 시험 집단에 대해 19 개월 시점에 고관절부에서 2.6 %; 24 개월 시점에 고관절부에서 3.67 %. 한 시험에 따르면, 지속적인 사용자 중에서도 약 12 %의 환자가 테리파라타이드 이용 개시 후 2 년 내에 골절을 경험하였으며 이러한 골절의 대부분(64 %)은 치료 첫 해 동안 발생하였다(Bonafede et al, 2015). 뿐만 아니라 환자들이 비스포스포네이트에서 테리파라타이드로 전환(이러한 경우가 테리파라타이드를 일차 치료로 이용하는 경우보다 많음)하게 되면 치료 경험이 없는 시험대상자에 비해 치료 첫 해 동안 BMD 증가가 더 적거나 지연될 수 있다(Miller et al, 2008; Obermayer-Pietsch et al, 2008; Ettinger et al, 2004). 마지막으로 테리파라타이드에 대해서는 골육종의 잠재적 위험이라는 경고사항이 존재하고, 따라서 투여 기간은 환자의 일생 동안 최대 24 개월로 제한된다. 미국에서 PTH 유사체(테리파라타이드를 변형시킨 이형)는 골다공증성 골절의 과거력, 골절의 다중 위험인자로 인해 골절의 위험이 높으며 골다공증이 있는 폐경 후 여성 또는 이용 가능한 다른 골다공증 요법에 반응하지 않거나 내약성이 없는 환자에 대해 2017년에 아발로파라타이드로 승인되었다.

✓ 결론적으로, 골량 및 골 강도를 신속히 증가시키고 근시일 내에 골절 유효성을 제공하는 치료법에 대한 요구가 충족되지 않은 상태이며, 이러한 치료법은 이미 골절을 경험한 적이 있거나 그 외에 근시일 내에 골절 위험이 증가되어 있는 환자에서 특히 중요하다. 로모소주맙은 이러한 충족되지 않은 요구를 다룰 수 있는 새로운 계통의 골형성 약물을 대표한다. 이 약물은 스클레로스틴에 결합하여 이를 억제하는 인간화 면역글로불린 G2(IgG2) 단클론항체이다. 스클레로스틴을 억제함으로써, 로모소주맙은 뼈에 대해 골형성을 증가시키고 골흡수를 감소시키는 이중 효과를 통해 BMD 를 신속하게 큰 폭으로 증가시키고 골 강도를 개선한다. 로모소주맙은 12 개월 동안 각각 105 mg 의 SC 주사 2회로 월 1회 (QM) 투여하고 신속한 효과 발현을 나타내며, 따라서 골절의 위험이 증가되어 있는 환자 의 골다공증에 대해 중요한 추가 치료 방안을 제공한다. 이러한 환자들은 신속한 골절 위 험 감소, 유의한 BMD 증가, 후속 골흡수 억제 요법 시에 유지되는 지속적인 골절 위험 감소를 위한 기저 골격 강도의 개선으로부터 이득을 얻을 것이다.

• 골다공증 치료로서의 로모소주맙 사용을 뒷받침하는 과학적 배경

- 로모소주맙은 골절 위험이 증가되어 있는 폐경 후 여성 및 남성에서의 골다공증 치료라는 적응증 제안을 뒷받침하기 위해 2006-2017년에 수행되어 약 14000명의 시험대상자를 등록한 19건의 임상시험으로 구성된 종합적인 개발 프로그램을 통해 연구되었다. 이 시험에는 건강한 자원자, 골다공증이 있거나 BMD가 낮은 폐경 후 여성, 골다공증이 있는 남성이 포함되었다. 로모소주맙의 효과를 평가하기 위한 평가변수는 로모소주맙군과 대조군에서 다양한 골절 범주의 시험대상자 발생률, BMD의 베이스라인 대비 변화율, 골전환 표지자(BTM)의 베이스라인 대비 변화율을 포함한다. 로모소주맙의 유효성 및 안전성을 위약 및 활성 대조약과 대조하여 비교하였다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고
- 문헌 그리고 전임상 및 임상 자료의 맥락에서 로모소주맙의 이론적 이차 약리학 효과[암 위험성 증가, 골관절염, 혈관 석회화, 종적 골 성장 증가, 과골증, 과시멘트질증(hypercementosis), 턱의 골괴사, 조혈 변화, 근감소증(sarcopenia), 및 포도당 대사 변화 포함]를 고려하였다. 제시된 임상 요법 (1년 동안 210 mg QM)으로 투여한 로모소주맙이 의도된 환자 집단에서 앞서 언급된 이론적 우려사항에 대해 유의미하게 증가된 위험성을 제기하지 않았다.
- 로모소주맙의 시판 허가 신청은 2016 년에 미국과 캐나다에서 처음으로 제출되었으며, 여기에는 폐경 후 여성에서의 골다공증 치료를 뒷받침하는 단일 핵심 시험으로써 20070337 시험의 24개월 자료가 반영되었다. 이후 골다공증이 있는 남성을 대상으로 한 가교시험의 자료가 입수됨에 따라, 일본에서 시판 허가 신청이 제출되었다(20110174 시험). 알렌드로네이트 대조 시험 20110142의 자료는 2017년 2 분기에 입수되었다. 이 시험에서 양성으로 판정된 중대한 심혈관계 이상반응에 대해 예상치 못한 수치상 불균형이 나타남으로 인해(5.3.4.4 항에 기술), 암젠은 이 정보를 미국 FDA, 캐나다 보건부, PMDA(일본)와 공유하였다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인 목록

승인일	임상시험계획번호	임상시험 제목
2014.08.14.	20110142	폐경 후 골다공증 여성의 치료에서 Romosozumab 의 유효성과 안전성 확인을 위한 다기관, 다국가, 무작위배정, 이중 눈가림, Alendronate 대조 시험
2016.09.30.	20150242	골다공증이 있는 폐경 후 한국인 여성을 대상으로 로모소주맙(Romosozumab)의 유효성 및 안전성을 위약과 비교하는 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 로모소주맙
- 일반명 : 로모소주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 순도, 미생물한도시험)
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아세트산칼슘, 아세트산무수물, 백당, 폴리소르베이트20, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 함량) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 주성분 로모소주맙이 첨가제와 함께 혼합된 주사제(액상, 단회용) 의약품으로, 주사침이 부착된 무색 투명 프리필드시린지에 충전되며 105 mg/1.17 mL/PFS의 용량으로 개발되었음
- 신약으로서 요구되는 전체 품질심사자료(국제공통기술문서 모듈 3)를 제출하였으며, 주성분 및 완제의약품의 조성 및 제형적 특성, 완제의약품의 제조 공정 관리, 품질특성을 고려한 출하·안정성 규격, 안정성 프로파일에 대한 규명이 적절히 이루어졌으며, 의도된 적응증 및 제형에 적합한 품질이 유지되고 있는 것으로 판단됨

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	-30℃, 60개월	시판용 제품과 동일 재질	임상용 3배치 : 60개월 상업용 3배치 : 24개월
가속시험	5℃, 6개월		임상용 3배치 : 6개월 완료 상업용 3배치 : 6개월 완료
가혹시험	25℃/75±5% RH, 6개월		임상용 3배치 : 6개월 완료 상업용 3배치 : 6개월 완료
가혹시험	40±2℃/75±5% RH, 3개월		임상용 3배치 : 3개월 완료 상업용 3배치 : 3개월 완료

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존 시험	5±3℃, 48개월	시판용 제품과 동일	임상용 3배치 : 48/36/36개월 상업용 3배치 : 12/12/12개월
가속시험	25±2℃, 6개월		임상용 3배치 : 6/6/6개월 상업용 3배치 : 6/6/6개월
가속시험	30±2℃, 3개월		임상용 3배치 : 3/3/3개월 상업용 3배치 : 3/3/3개월
가혹시험	40±2℃, 3개월		임상용 3배치 : 3/3/3개월 상업용 3배치 : 3/3/3개월
광안정성	ICH Q1B 조건, 임상적 투여상황 시뮬레이션		상업용 1배치 : 완료
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션으로, 5℃ 장기보관 이후 25℃ 및 30℃에서 각각 보관		임상용 1배치
온도일탈 시험	동결/해동 사이클 적용 후, 5 ℃ 36개월 장기보관		상업용 1배치

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 : 임상용 배치와 상업용 배치는 동등한 공정 절차로 광범위한 비교동등성 평가 결과를 검토했을 때 품질의 동등성이 입증되었다고 판단함에 따라, 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간인 '-30±10℃에서 제조일로부터 60개월' 인정
- 완제의약품 : 임상용 배치와 상업용 배치는 동등한 공정 절차로 광범위한 비교동등성 평가 결과를 검토했을 때 품질의 동등성이 입증되었다고 판단함에 따라, 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간인 '밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 36개월' 인정 가능
- 사용상의 주의사항 : 수행된 안정성시험 결과를 근거로 인정 가능

  2) 이 약은 빛 또는 물리적으로 인한 손상을 방지하기 위해 원래 포장 상태로 냉장(2~8℃) 보관한다.

  3) 냉장고에서 꺼낸 경우, 이 약은 원래 포장 상태로 실온(최대 25℃까지)에서 보관되어야 하며 30일 이내에 사용해야 한다. 실온보관 30일이 지난 후에는 이 약을 버린다.

  4) 직사광선을 차단하고, 25℃ 를 넘는 온도에 노출시키면 안 된다.

  5) 이 약은 얼리지 않는다. 주사기가 언 경우에는 사용하지 않는다.

  6) 이 약은 극한 열이나 추위에 보관하지 않는다(예. 차량의 글러브 박스나 트렁크 등).

  7) 흔들지 않는다.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 로모소주맙이 사람, 사이노몰거스 원숭이, 및 랫트의 스클레로스틴에 유사하게 높은 친화도로 결합하고 두 동물종 모두에서 약리학적 활성이 있으므로, 임상 프로그램을 뒷받침하기 위한 약리학, 안전성 약리학, 약동학 및 독성 시험에는 랫트와 사이노몰거스 원숭이를 사용하였다. 임상 프로그램에서 의도하는 투여 경로를 뒷받침하기 위한 모든 반복투여 독성 시험에서는 피하 경로의 투여를 사용하였다. 비임상 종과 사람간의 T1/2 차이를 수용하기 위해 투여 빈도는 주 1 회(QW)로 하였다.
- 요약표

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여 기간	투여 경로	용량(mg/kg)	결과

단회투여 독성시험							-미실시
반복투여 독성시험	105909	SD 랫드	×	2주 (QW)	SC IV	SC: 0, 30, 100, 300 mg/kg IV: 300 mg/kg	사망률, 임상 증상, 체중, 사료 섭취, 혈액 검사, 뇨검사 또는 임상 화학 또는 육안 관찰에서 로모소주맙 관련 반응 없음 골 형성 표지자 혈청 오스테오칼신 (30-50 % 증가) 및 총 알칼리성 인산분해효소 (10-35 % 증가)의 용량 의존적 증가 골 흡수 표지자 C-telopeptide(CTx) 또는 데옥시피리디노린(DPD)에 미치는 영향 없음 300mg/kg IV 암컷에서 비장 중량 약간 증가(골수 외 조혈빈도 증가 관련) NOAEL: 300mg/kg SC 또는 IV QW (AUC0-168h은 SC 및 IV 투여에서 각각 254 및 608 mg•hr/mL)
	105908	SD 랫드	O	4주 (QW) + 10주 회복기	SC	0, 10, 100, 300 mg/kg	골 형성 표지자 증가, 재흡수 표지자는 영향 없음 경증 재생성 빈혈(이차적 약리영향). 골수 외 조혈의 보상성 증가는 회복기 100mg/kg 이상 암컷에서 지속됨, 10mg/kg 이상 수컷에서 비장 중량의 가역적 증가. 일시적, 가역적인 혈청 인, 전해질, 요소의 미세 증가 휴약 기간 종료 시, 과다골증은 암컷에서 중증도가 증가하였으며 수컷에서는 지속됨 ADA: 4주차 18%, 회복기 종료시 44%(10mg/kg의 3, 300mg/kg의 5마리에서 4주 투여후 노출 감소) NOAEL: 300mg/kg(Cmax: 1.54 mg/mL, AUC0-168h: 176mg•hr/mL
	121854	SD 랫드	O	6주 (QW)	SC	0, 3, 10, 50 mg/kg	목적: 두개골에 미치는 효과 평가 두개골의 현미경 관찰: 용량 의존적인 최소~약간의 골 증가
	107425	SD 랫드 (n=10/m/f/군)	O	**6개월** (QW) + 14주 회복기	SC	0, 3, 10, 100 mg/kg	골 형성 표지자 (오스테오칼신 및 총 알칼리성 인산분해효소)의 증가는 제 4 주차에 최대. 26 주까지 점차적으로 수준이 감소되어, 회복기 동안에는 대조군 수준을 유지. 재흡수 표지자는 투여 중에는 변화하지 않았지만 회복기에는 약간 증가. ≥10mg/kg: 두개관 및 장골 비후, 골수 경화, 재생성 빈혈(가역적), (f)포도당 증가 ≥3mg/kg: 과골증, [뼈에 대한 이차 효과] 혈소판 수 감소 및 부피 증가, 비장 및 간의 골수 외 조혈 증가 100mg/kg: 비장 중량 증가, (m)혈청 인 , 요소 증가, 글로불린 증가(가역적) ADA: 26주차 28%, 회복기 종료시 49% NOAEL: 100mg/kg (ADA 음성 개체의 성별 평균 Cmax: 1.03 mg/mL, AUC0-168h: 124 mg•hr/mL)
	117870	뉴질랜드 화이트 토끼 (n=4/f/군)	×	29일 (QW)	SC	0, 10, 30, 100 mg/kg	목적: 발생 독성 시험에 토끼가 이차 종으로 적합한지를 평가하기 위함 제 15 일차에 각 용량군의 50%, 75%, 0%, 50%에서 ADA 가 처음 검출(ADA 양성 토끼의 혈청 로모소주맙 농도 감소). ADA 발생률은 제 22 일차에 각 용량군의 75%, 100%, 50% 및 100%로 증가(노출 감소) 300mg/kg의 ADA 양성 2마리, 100mg/kg의 1마리에서 면역 복합체 질병 발생하여 안락사. 결론: 강한 면역원성 반응의 교란 효과로 인해, 토끼는 로모소주맙이 배태자 발생에 미치는 영향을 평가

								하는데 적합하지 않은 것으로 간주됨
		105779	C. 원숭이 (n=3/f/군)	×	2주 (QW)	SC IV	SC: 0, 30, 100, 300 mg/kg IV: 300 mg/kg	모든 용량군에서 골형성 표지자(P1NP, OC) 증가, 골흡수 표지자에는 영향 없음 NOAEL: 300mg/kg SC 또는 IV QW ($AUC_{0\text{-}168h}$: SC 및 IV 투여의 경우 각각 487 및 597mg•hr/mL)
		105776	C. 원숭이 (n=3/m/f/군)	O	4주 (QW) + 10주 회복기	SC IV	SC: 0, 10, 30, 300 mg/kg IV: 300 mg/kg	모든 용량군에서 골형성 표지자 증가 후 대조군 수준으로 감소. 골흡수 표지자는 영향 없음 모든 동물의 흉골 및 경골에서 과골증(회복기 종료시 지속 또는 증가) ADA: 4주차 4%, 회복기 종료시 15% NOAEL: 300mg/kg SC 또는 IV QW ($AUC_{0\text{-}168h}$: SC 및 IV 투여의 경우 각각 645 및 588mg•hr/mL)
		107426	C. 원숭이 (n=4/m/f/군)	O	**6개월** (QW) + 14주 회복기	SC	0, 3, 10, 100 mg/kg	골형성 표지자 증가 후 대조군 수준으로 감소. 골흡수 표지자는 영향 없음 [뼈에 대한 이차 효과] 적혈구용적률 미세 감소, 혈청 칼슘, 인 감소(골혈성시 필요, 가역적) 골량 증가로 인한 신경학적인 이상 결과는 없음 ADA: 22.2%(중화항체: 13.9%) NOAEL: 100mg/kg QW (성별 평균 Cmax : 2.28 mg/mL, AUC0-168h: 301mg•hr/mL)
유전독성시험	복귀 돌연변이							미실시
	염색체 이상							미실시
	소핵							미실시
생식발생독성시험	수태능 및 초기배발생	108061	SD 랫드 (목표 n=25/m/f/군)	O	preco habitation 6 주 ~ 교 배 기간 & M: 시험 7 8 일 까지 F: 임신 20 일 까지 (QW)	SC	0, 10, 60, 300 mg/kg	로모소주맙은 외형 또는 연조직의 기형 또는 변이 및 골격 기형을 유발하지 않았다. 300mg/kg 에서, 6 번째 경추의 복측 돌기 감소의 골격 변이가 세 동복자 중 3 마리의 태자에서 나타났으며, 이러한 발생률이 해당 시험 기관의 과거 범위를 초과하였기 때문에, 이는 로모소주맙에 기인한 것이었다. 복측 돌기는 인간에서는 나타나지 않는 해부학적 구조인 6 번 경추궁의 경동맥 결절로 진행된다. 결론: 로모소주맙과 관련된 예상치 못한 사망, 임상 징후 또는 육안 관찰 결과는 없었다. 로모소주맙 투여는 교미, 수태능 또는 수컷 생식 평가 (정자 파라미터 또는 장기 중량)에 아무런 영향을 미치지 않았으며, 발정 주기 또는 모든 난소 및 자궁 파라미터 또는 배태자 생존 및 태자 체중에 영향을 미치지 않았다. NOAEL: Not reported
	배.태자 발생	108057	SD 랫드 (n=8/f/군)	O	임신 6-13 일 (QW)	SC	0, 30, 100, 300 mg/kg	**<DRF 시험>** 로모소주맙은 임신한 랫드에서 좋은 내약성을 보였으며 외부, 연조직 또는 골격 태자 기형 및 변이를 포함한 모체, 배자 또는 태자 평가 변수에서 로모소주맙 관련 영향은 없었다. 제 6 일 및 제 13 일의 투여 결과는 착상부터 DG 21 에 예정된 안락사에 이르기까지 지속적인 로모소주맙 노출을 나타냈다. 300mg/kg 의 어미에서 나타난 노출 (AUC0-144 DG

								13) 103hr/mL 으로 임상 노출의 약 32 배의 margin을 나타냈다.
		108059	SD 랫드 (n=25/f/군)	O	임신 6-13일 (QW)	SC	0, 30, 100, 300 mg/kg	모체 및 동복자 파라미터 또는 태자 연조직 기형 또는 변이에 있어 로모소주맙과 관련된 영향은 없었다. 300mg/kg 1/22 동복자에서 태배자 골격 기형이 나타났다. 이 동복자의 어미는 ADA 양성이었으며, 혈청 로모소주맙 농도는 집단 평균 미만이었다. 300mg/kg 에서, 6 번째 경추의 복측 돌기 감소의 골격 변이가 각기 다른 4 동복자의 5 마리 태자에서 관찰되었으며, 이는 해당 시험 기관의 과거 대조 범위를 초과한 것이었다. 이 골격 변이는 발생 지연으로 간주되며 인간에는 존재하지 않는 골격 구조이다. NOAEL(F0 Females): 300 mg/kg NOAEL(F1 Litters): 100 mg/kg
	출생전후 발생 및 모체 기능	108062	SD 랫드	O	Prehabitation 6주 & 수유 20일 까지 (QW)	SC	0, 10, 60, 300 mg/kg	모체 생존율, 모체 체중, 모체 체중 변화, 발정 주기, 수태능, 분만, 수유, 모체 행동 또는 육안 관찰 결과, 로모소주맙과 관련된 영향은 없었다. 수유 중단 전 기간 중 F1 세대에서, 임상 징후, 육안 관찰 결과, 차산자 생존율 또는 차산자 체중에서 로모소주맙과 관련된 영향은 나타나지 않았다. LD21 이후 시험을 지속한 F1 세대 차산자의 경우, 생존, 성장, 성적 성숙, 행동 평가 변수 (학습 및 기억 또는 활동), 교미 및 수태능, 수컷 생식 기관 중량 또는 난소 및 자궁 파라미터, 또는 육안 관찰 결과에서는 로모소주맙과 관련된 영향이 나타나지 않았다. NOAEL: Not reported
발암성시험		107895	SD 랫드 (목표 n=60/m/f/군)	O	104주 (QW)	SC	0, 3, 10, 50 mg/kg	신생물 변화에 대한 로모소주맙 관련 효과 없음: 50mg/kg 수컷에서 골육종 2건→통계적 유의성 부족, 발생률이 시험기관의 과거 자료에서 보고된 범위내에 해당 등에 근거하여 자발적 발생. 10mg/kg 수컷에서 1건(조골세포 과다 형성) 발생
		115823	SD 랫드	×	1개월 (QW)	SC	AMG 589: 50, AMG 601: 50 mg/kg	**<null antibody selection>** 목적: 랫드에서의 일생주기 시험에서 "무효" 항체에 대한 일생주기 노출의 잠재적 결과를 평가하기 위한 항체 선정 인간 IL-18 수용체 및 인간 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP)에 각각 해당하는 2 개의 인간 단클론 IgG2 항체 AMG 601 및 AMG 589 의 잠재적 독성을 조사하였음. AMG 601, AMG 589군의 각각 87%, 90%에서 ADA가 발생하여 노출 감소. 임상 관찰 결과, 체중 또는 임상 병리학에 대한 영향은 나타나지 않았음. 결론: 시험 115707 의 "무효" 항체 후보로 AMG 589를 선정 (로모소주맙과 동일한 isotype이며 랫드에서 약리학적으로 불활성이고 면역원성)
		115707	SD 랫드	O	104주 (QW)	SC	saline AMG 589: 0, 50 mg/kg	**<Carcinogenicity(null antibody)>** 목적: 랫드에게 일생주기 동안 투여시 인간 IgG2 항체의 효과 및 발암 가능성 평가 Vehicle 군의 암컷 대퇴골에서 섬유육종 1건. 식염수군 수컷의 골반에서 잠재 골연골종 1건 결론: 신생물 변화는 나타나지 않았다. AMG 589 투여로 인한 신생물 변화는 없음. 비 신생물성 변화에는 주사 부위에서의 단핵구 침윤의 발생 증가 포함
면역독성								

시험							
국소독성	106718	SD 랫드 (n=4/f/군)	×	단회	SC IV	SC: 0, 5, 35 mg/kg (10 mg/mL), or 35 mg/kg (70 mg/mL) IV: 35 mg/kg (70 mg/mL)	임상 관찰 결과, 체중 또는 육안 관찰에서 사망이나 심각한 로모소주맙 관련 영향은 모든 용량에서 관찰되지 않았다. 주사 부위의 현미경 검사는 반응을 나타내지 않거나, 경미한 반응을 나타냈다. SC 주사 부위 반응의 중증도 (염증 세포 침윤 증가) 및 주사 부위에서 검출된 인간 IgG 의 양은 투여 후 24 시간에 최고치에 도달하였으며, 고농도에서 더 높았다
	112795	SD 랫드 (n=5/m/군)	O	단회	SC	0, 84mg/dose site (70mg/mL, sodium acetate) 0, 144mg/dose site (120mg/mL, calcium acetate)	로모소주맙 관련 육아종성 염증이 두 용량 제형 모두에서 나타났다. 고농도 제형 (120 mg/mL)은 발생률이 더 높고 더 확연한 염증을 일으켰다
	113234	SD 랫드 (n=5/m/군)	×	단회	SC	0(calcium acetate), 77mg/dose site (64mg/mL) 142mg/dose site (118mg/mL)	체중 감소 또는 사망은 관찰되지 않았다. 로모소주맙 투여 부위의 임상 징후는 118 mg/mL 의 1 마리 개체에서 나타난 딱지 및, 주사 부위의 변색되지 않은 융기된 피부 표면에 국한된다. 주사 부위의 용량에 의존한 염증 반응 한 건이 관찰되었다. calcium acetate 제형의 64mg/mL 에서의 염증 반응이 시험 112795 의 sodium acetate 제형의 70 mg/mL의 특징 및 중증도와 유사하였기 때문에, 이 두 시험의 자료를 종합하여 볼 때, 로모소주맙의 sodium acetate 및 calcium acetate 제형은 투여된 용량/농도에서의 랫드에 대한 국소 내성 측면에서 유사하다.
기타독성 시험	115877	OVX SD 랫드	×	단회	SC	r13C7 0, 100 mg/kg	**<기전시험>** Scl-Ab 가 정규 Wnt 신호 전달과 관련된 많은 수의 유전자를 급격히 활성화시키지 않으며 제한된 수의 정규 Wnt 표적 유전자의 조절에 관여한다
	115777	OVX SD 랫드	×	26주 (QW)	SC	r13C7 0, 3, 50 mg/kg	**<기전시험>** 목적: 장기 Scl-Ab 투여와 관련된 조골세포 계통의 일시적인 세포 및 전사 변화를 연구
	115776	SD 랫드	×	4 또는 26주 (QW)	SC	로모소주맙 0, 3, 50 mg/kg hPTH: 75 μg/kg/day	**<기전시험>** 전반적으로, Scl-Ab 는 골 형성 표지자의 조기 증가를 유발하였는데, 이는 26 주까지 부형제와 비슷하게 감소하였으며 흡수 표지자에 최소한의 영향을 주었다. hPTH 는 재 흡수 표지자의 지속적인 증가와 함께 골 형성 표지자의 지속적인 증가를 초래했다. Scl-Ab 는 PTH 에 비해 Ob.Fp(osteoblast footprint; 조골세포 표면의 면적을 반영) 를 증가시키고 Ob 활성 또는 활력을 증가시킴으로써 동일하거나 적은 수의 Ob 으로 해면골 골량 증가에 영향을 미칠 수 있

							다. 전구세포 수가 증가하는 형성 부위에서 Scl-Ab에 비해 hPTH 의 경우에 더 많은 Ob 가 필요하다는 관찰 결과는 랫드의 뼈에서 발암 위험성을 증가시킬 수 있는, PTH 에 의한 전구세포 풀 증식에 잠재적으로 더 큰 자극을 줄 수 있음을 나타낸다.
	121733	OVX SD 랫드	×	단회 또는 4주 (QW)	SC	r13C7: 0, 50 mg/kg	**<기전시험>** 목적: 모델링 기반 골 형성 (제 9 일)의 급성 활성 시점과 최대 골 형성 시점에서 생체 내 BrdU 표지를 사용하여 OP 증식(osteoprogenitor proliferation)에 대한 Scl-Ab의 효과 평가 OP 증식의 감소가 장기 Scl-Ab 투여에서 나타나는 골 형성의 자가 조절에 기여한다는 것을 시사한다.
	105783	인간, 원숭이, 토끼, 랫드 조직	O		in vitro		**<조직 교차반응성>** 로모소주맙(Biotin-AMG785)은 인간, 사이노몰거스 원숭이 및 뉴질랜드 화이트 토끼의 뼈 검체에서 골세포를 특이적으로 염색시켰다. 랫드 뼈에서의 특이적인 결합은 관찰되지 않았다(분석의 기술적 한계). 로모소주맙 은 원숭이 1마리의 심장 절편의 대동맥 또는 폐동맥의 간질 섬유를 염색시켰다(토끼, 랫드, 인간에서는 관찰되지 않음).

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 동물 종: 약리시험에서 로모소주맙이 사람, 사이노몰거스 원숭이, 랫드의 스클레로스틴에 유사하게 높은 친화도로 결합하고 두 동물종 모두에서 약리학적 활성이 확인되었으므로, in vivo 독성시험 종으로 랫드 및 사이노몰거스 원숭이는 적절하다고 판단됨
- 반복 독성시험에서 로모소주맙 매개성 효과는 의도된 약리학의 직접적 또는 간접적인 결과에 국한되었으며, 인간 시험대상자에서의 210mg QM 으로 얻은 노출보다 37 ~ 90 배 높게 노출된 랫드 또는 사이노몰거스 원숭이에서 이상반응은 없었다. 전반적으로, 반응은 수컷 및 암컷에서 유사했다.
  - ✓ 투여기간 및 시험 종: 제출한 반복독성시험의 기간은 랫드, 원숭이 6개월이며 적절함
  - ✓ 투여용량: 임상 노출의 10배 이상의 용량으로 인정 가능
- 생식발생 독성시험: 임상 노출보다 56 배 높은 노출 수준에서 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았으며, 배태자 발생 또는 출생 후 발생에 대해 이상반응을 나타내지 않았다. 인간에서는 나타나지 않는 6 번 경추의 복측 돌기 감소의 발생이 증가하는 것은 사용상의 주의사항에 기재 필요
- 발암성 시험: 랫드의 일생주기 시험에서 임상 투여 용법보다 19 배 높은 노출 수준에서 로모소주맙 관련 암 signal 없음
  - ✓ 투여기간 및 시험 종: 『의약품등의 독성시험기준』에 따르면, 발암성시험은 1종의 설치류에 대한 장기투여 발암성시험과 1종의 추가시험을 실시해야 하며, 장기시험에는 주로 랫드, 투여기간 24~30개월 권장. 따라서 랫드에서 24개월 시험기간은 적절함.
  - ✓ 투여용량: 발암성시험에서 최저용량은 해당 종에서 약리효과가 발현되는 양 또는 추정 임상용량을 기준으로 하므로, 6개월 반복독성에서 골량 증가를 확인한 용량인 3mg/kg 설정 타당함. 고용량 50mg/kg은 임상 용량(210mg Q4W)의 19 배에 해당하는 예측 노출(AUC)을 보이며, 최대 예상 임상 반응인 10-12%를 초과하는 약 34%의 요추 해면골의 골량 증가를 유발할 것으로 예상되었으므로 적절함.

표 2. 2 년 일생주기 약리시험에서의 로모소주맙의 용량 수준 (3, 10 및 50mg/kg QW): 210mg QM 임상 용법에 따른 예상 용량/노출 배수

Margin Expressed as Multiple of Human Dose			
Rat Dose (mg/kg)	Human Dose (mg)	Human Dose (mg/kg)	Rat/Human Dose Ratio [a]
3	210	3	1.0
10	210	3	3.3
50	210	3	16.7

Margin Expressed as Multiple of Human Exposure				
Human Dose (mg/kg)	Human AUC_T (ug·hr/mL) [b]	Exposure Multiple (based on AUC_{0-168} of rat doses) [c]		
		3 mg/kg	10 mg/kg	50 mg/kg
3.5	12888	0.6	4.0	19.2

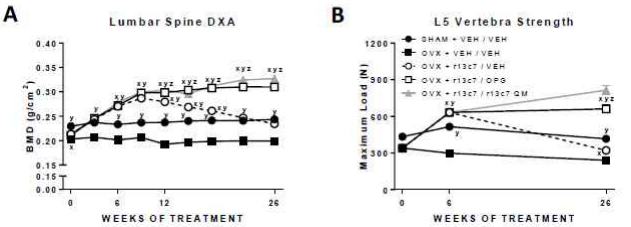
- 조직교차반응성: 인간, 원숭이 및 토끼에서 골세포에서 결합이 나타났으며, 원숭이 1마리에서 나타난 대동맥/폐동맥의 간질 섬유 결합은 인간 조직에서는 관찰되지 않았음
- 기타: 로모소주맙은 Osteoprogenitor의 수를 감소시켜 골 형성을 자가 조절함. hPTH 에서 요구되는 조골세포 밀도와 골 조상세포 증가가 뼈에서 발암 위험이 더 커지게 한다는 점을 감안할 때, PTH 제제보다 발암 가능성 낮을 수 있음
- 사용상의 주의사항에 다음 반영 필요
  - 골수 외 조혈빈도 증가, 과골증 등은 임상시험에서 확인 필요
  - 생식발생독성시험 결과

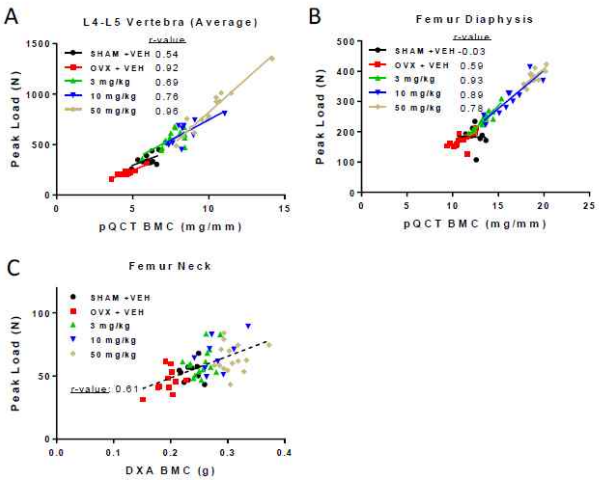
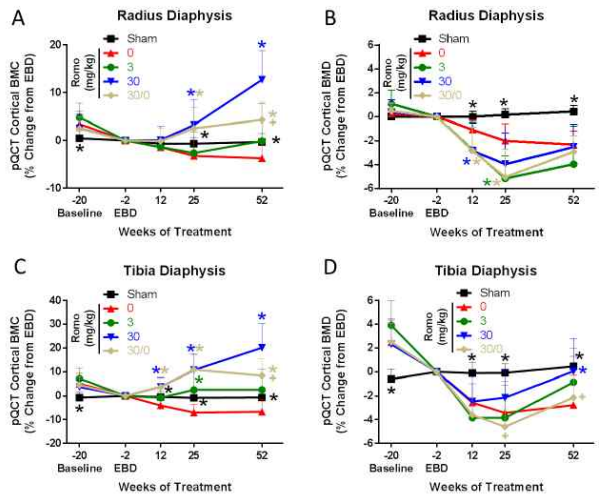
5. 약리작용에 관한 자료

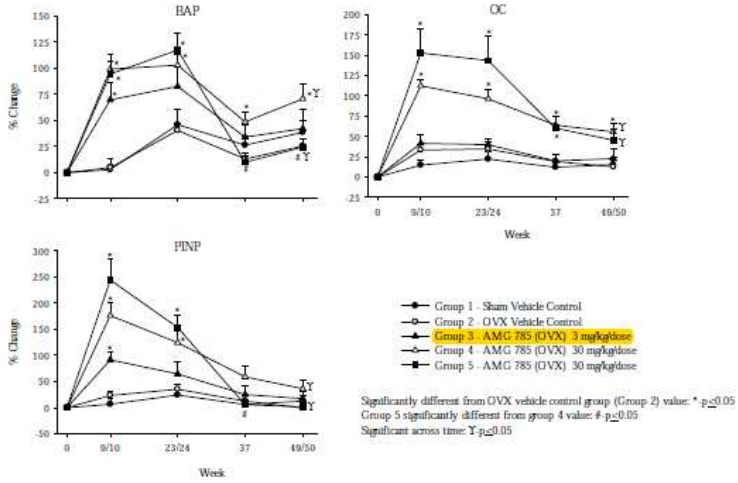
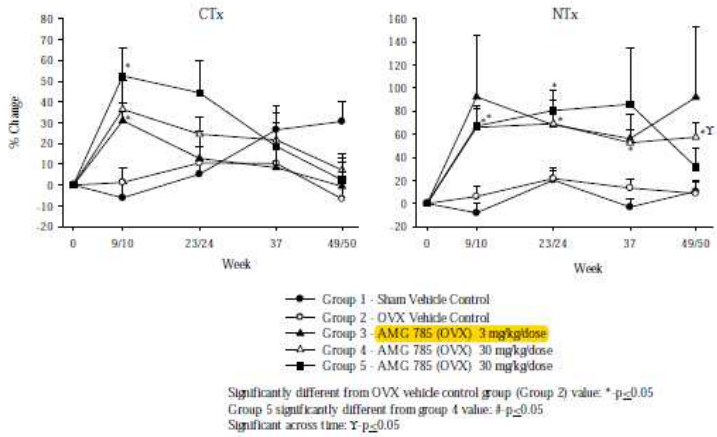
5.1. 약리작용시험 개요

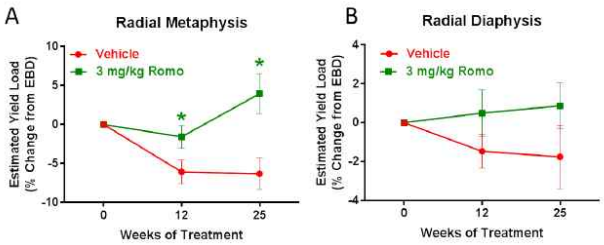
5.2. 효력시험

시험항목	Study #	동물종	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
1차 약력학						
① In vitro study						
<결합력>						
스클레로스틴에 대한 로모소주맙의 결합 친화력	R2006058	In vitro	Kinetic Exclusion Assay			인간, 사이노몰거스 원숭이, 및 랫드의 스클레로스틴에 대한 로모소주맙의 강력한 결합 친화력을 입증했다(Kd 수치 각각 11, 23 및 3 pM). 또한 스클레로스틴에 대한 로모소주맙의 설치류 대리항체 m13c7 및 r13c7 의 결합 친화력이 평가되었다. m13c7 은 마우스와 랫드의 스클레로스틴에 결합하였으며 (Kd 수치 각각 1 및 3 pM), r13c7 은 랫드의 스클레로스틴에 결합하였다 (Kd 수치 6 pM).
<작용기전>						
스클레로스틴의 LRP4, LRP5 및 LRP6 세포 외 도메인과의 결합에 미치는 영향	R20130040	In vitro	Immunoprecipitation and Western Blotting			로모소주맙은 핵심 Wnt 신호전달 공동-수용체인 LRP5 및 LRP6 의 ECD 에 대한 스클레로스틴의 결합을 차단하였다

시험항목	Study #	동물종	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
스클레로스틴-중화 활성 규명		In vitro	조골세포-계통 세포 주 MC3T3-E1-BF의 cell-based mineralization assay			*mineralization (formation of calcium phosphate crystals)=in vitro 골형성 모델 로모소주맙은 분석에서 시험된 4 가지 종 (인간, 사이노몰거스 원숭이, 랫드, 및 마우스)에서 모두 무기질 침착 (mineralization)에 대한 스클레로스틴의 억제 효과를 차단하였다.
② In vivo study						
<폐경 후 골 손실 모델>						
난소절제 랫드 모델에 대해 스클레로스틴 항체 투여 및 이후 항-흡수제 투여	R20110286	OVX(ovariectomized) SD 랫드	랫드 스클레로스틴 대리 항체 (r13c7) 25 mg/kg SC QW, 6/12/26주 25 mg/kg SC QW, 6주→20주 동안 Vehicle Q2W or OPG-Fc(RANKL 억제제) Q2W or r13c7 Q4W			**DXA로 BMD 평가 및 혈청 생체표지자의 종적 평가** r13c7 에서 골 형성의 증가는 초기에 피크를 보였고 시간의 흐름에 따라 대조 수준으로 돌아갔다. 제 6 주에 Scl-Ab 에서 부형제로의 전환 (Transition)은 시간의 흐름에 따라 골량 및 강도의 손실을 야기했고, 효과는 랫드 OPG-Fc 로의 전환을 통해 방지되었다. 제 6 주에 덜-빈번한 Scl-Ab 투여로의 전환을 통해서도 골량 및 골 강도 증가가 보존되었으나, 지속투여시에 나타난 증가에 도달하지는 못했다. 그림 3. OVX 랫드에서 r13c7 치료 중단 또는 OPG-Fc 또는 덜 빈번한 r13c7 으로의 전환이 요추의 DXA BMD 및 강도에 미치는 효과 
난소절제 SD 랫드에 대해 AMG 785 주 1 회 피하 주사가 미치는 영향을 결정하기 위한 12 개월 골질 시험	107899	OVX SD 랫드	AMG785 0, 3, 10, 50 mg/kg SC, QW, 12개월			**OVX SD 랫드에서 골 형성, 골 흡수, 골량, 및 골 강도에 12 개월의 로모소주맙 (AMG 785)이 미치는 효과 확인** 골질 평가에 적합한 랫드에 대한 최소 및 최대 평균 로모소주맙 혈청 농도는 3, 10, 및 50 mg/kg 에서 제 9 주에서 제 52 주 사이에 각각 21.4 - 44.3, 169 - 242, 및 793 - 1190 µg/mL : 이 용량은 210 mg QM 임상 용량에 대한 예측 AUC(0-28d) 12888 µg·hr/mL에 근거하여, 약 0.6, 3.9 및 19.2 배의 예측 노출 배수 제공한다. **ADA 양성 개체 일부 제외* 해면 및 피질 골 부위에서 평가된 조직형태계측의 역학적 파라미터는 대체로 증가된 골 형성과 관련되어 있었음을 보여 주었다. 로모소주맙은 평가된 모든 부위에서 골량의 현저한 용량-의존적 증가를 야기했다. 요추에서, BMD 는 골 고갈 기간의 종료 시점 대비 제 51/52 주에 3, 10, 또는 50 mg/kg 그룹에서 각각 +19, +34, 및 +48 %까지 현저하게 증가되었다. pQCT 에 의한 근위부 경골 골간단에서, 전체 절편 부위뿐 아니라 섬유주 BMD 의 현저한 증가가 관찰되었다. 모든 시점 및 용량에서, 로모소주맙은 근위부 경골 골간에서 피질 부위 및 두께를 유의하게 증가시켰

시험항목	Study #	동물종	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
						다.
		그림 4. OVX 랫드에서 52 주의 로모소주맙 치료 이후 골량-강도 관련성의 유지 또는 개선 					
고령 사이노몰거스 원숭이에 대해 AMG 785 주 **1** 회 피하 주사가 미치는 영향을 결정하기 위한 52 주 골질 시험	107903	Aged OVX C. Monkey	AMG785 0, 3, 30, /30 mg/kg SC, QW, 52주/26주			**OVX 사이노몰거스 원숭이에서 12 개월에 걸쳐 골 형성, 골 흡수, 골량, 및 골 강도에 대한 로모소주맙 치료 및 치료 중단의 영향 평가** 210 mg QM 임상 용량에 대한 예측 AUC(0-28d)에 근거하였을 때, 매주 3 mg/kg 및 30 mg/kg 의 용량은 AUC 에 근거하여 임상 노출의 1.3- 및 22-배의 배수를 제공 로모소주맙은 OVX 의 골량 손실 효과를 초과하여 골형성 및 골흡수 marker를 한층 더 증가시켰고, 골흡수를 초과하는 골형성과 더불어 실질적으로 양의 골 균형을 야기하여, 모든 평가 부위에서 골량의 현저한 용량-의존적 증가를 가져왔다. 골량의 증가는 투여 3 ~ 6 개월 이후 최대였던 해면 및 피질 골 내 골 형성에 대한 조기의 현저한 증가의 결과인 것으로 간주되었고, 이는 대개 제 52 주까지 OVX 부형제 대조군 수준까지 정상화되었다. 치료 시 원위 요골 골간에서 피질 BMD 만이 일시적 감소를 나타냈다.
		그림 6. OVX 사이노몰거스 원숭이의 요골 골간에서 로모소주맙은 점진적으로 골량을 증가시킨 한편 BMD 를 일시적으로 감소시켰다 					

시험항목	Study #	동물종	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
						Text Figure 3 Bone Formation Markers - Mean (SEM) Percentage Change from End of Bone Depletion Period  Text Figure 4 Bone Resorption Markers - Mean (SEM) Percentage Change from End of Bone Depletion Period 
고령 난소절제 사이노몰거스 원숭이 대상 6 개월 피하 약력학 시험	118025	Aged OVX C. Monkey	AMG785 0, 3 mg/kg SC, QW, 26주			고령 OVX 사이노몰거스 원숭이에서 26 주 동안 SC QW 로 투여된 3 mg/kg 의 로모소주맙이 요골에서 피질 및 해면 골량 및 강도에 미치는 효과를 결정하고 골 생체표지자 및 조직형태계측에 대한 관련 효과를 평가 시험 107903 에서 관찰된 효과와 일관되게, 3 mg/kg 의 로모소주맙은 혈청 골 형성 및 흡수 생체표지자의 증가를 야기했고, 이를 통해 26 주 이후 요추에서 DXA BMD 의 유의한 증가를 야기했다. 피질 조직의 BMD 는 제 6 개월에 요골 골간(diaphysis, 뼈몸통) 및 골간단(metaphysis, 뼈몸통끝)에서 유의하게 감소되었고, 이는 요골(radius) 골간 피질 내 리모델링 활성화의 일시적 증가와 일관되었다. 로모소주맙은 HRpQCT 를 통해 요골 골간단에서 BMC 를 유의하게 증가시켰고 골간에서 더 작은 정도로 증가시켰다. FE 분석을 통한 실험적 강도 자료와 추정 강도 공변량 분석에 근거하였을 때, 요골 골간단에서 강도가 개선되었던 한편, 요골 골간에서는 치료의 중립적 효과가 관찰되었다

시험항목	Study #	동물종	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
						그림 8. 로모소주맙은 OVX 사이노몰거스 원숭이의 요골에서 유한 요소-추정 강도를 개선했다 
알렌드로네이트 사전투여를 동반하거나 동반하지 않는 난소절제(OVX) 랫드에서 피하 투여된 랫드화 스클레로스틴 항체 (r13C7) 단독 또는 알렌드로네이트와 병용된 경우의 효과	R20070773	OVX SD 랫드	아래 참조			알렌드로네이트 (ALN) 사전투여를 동반하거나 동반하지 않은 골감소증 OVX 랫드에서 골량, 골 형성, 및 골 강도에 스클레로스틴 항체 (r13c7) 단독 또는 ALN 과 병용된 경우가 미치는 효과를 조사 6 주의 r13c7 단독 또는 r13c7+ALN 은 OVX 랫드에서 혈청 생체표지자 (오스테오칼신 및 전구콜라겐 제 1 형 N-말단 프로펩티드 [P1NP]) 및 조직형태계측 (L3 섬유주 및 경골 골간 피질 내 및 골막 표면에 대해) 양자로 입증된 바와 같이 골량 (DXA [그림 9] 및 microCT) 및 골 형성을 유사하게 증가시켰다 (파트 1). R13c7 치료는 ALN 또는 VEH 로 6 주 동안 사전투여된 OVX 랫드에서 골 형성, 골량, 및 골 강도를 유사하게 증가시켰다(파트 2). 더욱이, ALN 과의 공동투여는 ALN 으로 사전투여된 OVX 랫드에서 r13c7 로 유도된 증가된 골 형성, 골량, 및 골 강도에 유의한 영향을 미치지 않았다.
난소절제된 SD 랫드에서 골 형성 및 골량에 마우스 스클레로스틴 항체 (m13C7) 피하 투여가 미치는 용량-의존적 효과	R2006054	OVX SD 랫드	m13c7 0, 1, 2.5, 5, 10, 25 mg/kg SC, 2QW, 5주			m13c7은 OVX 랫드에서 요추의 부위 BMD 를 대개 용량의존적으로 증가시켰다 m13c7은 요추, 원위 경골, 및 경골간 (tibia shaft)의 섬유주, 골막, 및 피질 내 표면에서 무기질 침착 표면, 무기질 부착 비율, 그리고 골 형성 비율을 용량-의존적으로 증가시켰다. m13c7 치료가 골 흡수 지표인 혈청 CTx 또는 요추 파골세포 표면에 미치는 효과는 존재하지 않았다. 1 mg/kg 에서, 감소된 약물 노출에도 불구하고, OVX 대조군 대비 요추 BMD 의 유의한 증가가 존재했다 (+8.4 %, p = 0.032). 따라서 OVX 랫드에서 측정된 최소 유효 용량은 1 mg/kg 이었다.
<스클레로스틴 항체 재투여>						
난소절제 랫드에서 뼈에 대한 스클레로스틴 항체 재투여의 효과	R20120173	OVX SD 랫드	아래 참조			**OVX 랫드에서 첫 Scl-Ab 치료 및 중단 단계 이후 골 형성, 골 흡수, 및 골량에 대한 랫드 스클레로스틴 항체 (r13c7) 재투여의 효과 평가** 이전 치료 및 중단 기간 이후 OVX 랫드에서 Scl-Ab 재투여가 골 형성 및 BMD 를 견고하게 증가시켰고 골 흡수를 감소시켰음을 보여 주었다.
OVX 랫드에서 OPG-Fc 와 병용된 Scl-Ab 재투여	R20150070	OVX SD 랫드	아래 참조			**랫드 스클레로스틴 항체 (r13c7) 재투여가 항흡수제-기반 유지 기간 이후 골 형성 및 골량을 효과적으로 증가시킬 수 있는지 평가** (OPG-Fc: RANKL 억제제) 첫 12 주 동안의 r13c7 투여는 OVX 대조군 대비 요추 및

시험항목	Study #	동물종	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
						대퇴 양자에서 DXA BMD 의 점진적 증가를 야기했다. 요추에서 BMD 증분은 투여 기간 종료 시점으로 갈수록 느려졌고, 제 12 주까지 이 요법에서 골 형성의 자가-조절을 보여 주는 이전 자료와 일치한다. 제 12 주에서 제 24 주까지 OPG-Fc 로의 전환 시 더 작은 BMD 증가가 관찰되었다. 제 24 주부터 제 30 주까지, BMD 는 OPG-Fc 에 의해 유지되었고, OPG-Fc 에 대한 r13c7 추가는 BMD 를 더 증가시키지 못했다. 이러한 결과는 OPG-Fc 를 동반하는 Scl-Ab 재투여가 자가-조절을 야기한 첫 치료 기간과 그 이후의 OPG-Fc 를 통한 BMD 유지 후에 BMD 를 추가로 증가시키지 못했음을 입증했다.
<골 모델링 및 리모델링에 대한 조직-수준 효과 >						
젊은 수컷 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 비골절골술 이후 10-주의 골 치유 시험에서 AMG 785 의 효과	108288	청소년기 수컷 C. 원숭이	로모소주맙 0, 30 mg/kg, SC 2QM, 10 주			**사이노몰거스 원숭이에서 로모소주맙 전신 투여가 골 형성, 골 흡수, 골량, 및 비골 골절 치유에 미치는 효과를 평가** 골 형성은 리모델링-기반(RBF) 또는 모델링-기반(MBF)이 될 수 있는데, 전자는 골 흡수와 결합되었고 후자는 휴지 표면에서 직접 발생했다. 로모소주맙은 골 흡수를 감소시키는 한편 모델링 및 리모델링 부위 양자에서 MBF 증가와 형성 기간 연장을 통해 골 부피를 증가시켰다.
사이노몰거스 원숭이의 척추 해면 및 피질 골에서 로모소주맙이 골 형성 및 조골세포 기능에 미치는 시간-의존적 효과	R20150126	C. 원숭이	로모소주맙 0, 30 mg/kg, SC Q2W, 10 주/28주			**장기 로모소주맙 치료에서 발생하는 척추 BMD 의 점진적 증가에 기여할 수 있는 잠재적 조직-수준 기전을 탐색** 로모소주맙은 제 3 주에 리모델링 부위에서 무기질 부착의 유의한 일시적 증가를 야기했고, 이는 치료 지속 시 유지되었다. 로모소주맙 치료는 제 10 주 및 제 28 주 모두의 리모델링 형성 부위에서 조골세포 효율성의 지표인 유골의 분획 표지에 있어 지속적인 개선을 유발했다.
2차 약력학						
<기타 골 손실 모델>						
확립된 골감소증을 보이는 ORX(고환절제) 랫드에서 뼈에 대한 스클레로스틴 항체의 효과	R20100227	ORX SD 랫드	r13c7 0, 5, 25 mg/kg, SC 2QW, 6주			고환절제 (ORX) 랫드에서 안드로겐 제거로 유발된 골량 및 강도에 랫드의 스클레로스틴 항체 (r13c7)가 미치는 효과 평가 5 또는 25 mg/kg 에서 6 주의 r13c7 은 고환절제 3 개월까지 유발된 요추 및 다리 DXA BMD 의 유의한 결손을 역전시켰다
염증성 골 손실에서 랫드화 스클레로스틴 항체에 의한 스클레로스틴의 중화	R20120147	C57BL/6, hTNFtg 마우스	아래 참조			**랫드 스클레로스틴 항체(r13c7) 단독 또는 프레드니솔론 또는 종양 괴사 인자(TNF) 억제제와 병용된 경우 마우스 모델에서 염증성 골 손실에 영향을 미칠 수 있는지 평가** r13c7 은 관절 부종 또는 윤활막염에 영향을 미치지 않았으나, hTNFtg 마우스(자연적 염증 발생)에서 체중 손실 및 통증을 완화시켰다. r13c7 은 hTNFtg 마우스에서 골미란의 진행을 정지시켰고 인플릭시맙과의 병용은 피질골 미란의 유의한 퇴행을 야기했다. 단독 또는 인플릭시

시험항목	Study #	동물종	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
						맙과 병용 시 관절 연골에 대한 r13c7 의 예방 효과도 관찰되었다 (Chen et al, 2013). 이러한 자료는 Scl-Ab 가 골 손실을 예방했으나 염증성 관절염 마우스 모델의 염증에 영향을 미치지 않았음을 보여 준다.
성체 암컷 마우스에서 기전적 부하 감소에 기인한 골격 악화를 억제하기 위한 스클레로스틴 항체 사용	R20100239	C57BL/6J 마우스	m13c7 0, 25 mg/kg, SC 2QW, 3주			**21 일 동안 기전적 부하를 감소시킨 성체 암컷 마우스에서 골량 및 강도의 손실을 예방하는 마우스 스클레로스틴 항체 (m13c7)의 능력을 평가** m13c7 은 부하 감약에서 관찰된 근육 손실 또는 정상적으로-부하된 대조군 마우스의 근육량에 영향을 미치지 않았다 .
<Fracture Healing>						
수컷 SD 랫드 대퇴 폐쇄 골절 모델에서 스클레로스틴 항체 효과의 시간 경과 시험	R20090220	SD 랫드	r13c7 0, 25 mg/kg, SC 2QW, 1, 2, 3, 5, 7, 9주			**청소년기 랫드에서 랫드 스클레로스틴 항체 (r13c7)가 폐쇄 골절 치유에 미치는 일시적 효과를 조사** r13c7 은 제 3 주에 이미 골절된 대퇴에서 골량을 증가시켰고, 회선 강도의 상응하는 증가는 제 5 주 및 제 9 주에 명백했다. 그러나 r13c7 은 가골의 섬유 및 연골 부분에 영향을 미치지 않았다. 반대쪽 대퇴에서, r13c7 은 제 2 주에서 제 9 주까지 조직형태계측을 통해 원위 골간단 및 피질 간부 양자에서 골 형성을 증가시켰고, 이는 DXA BMD 의 유사한 증가에 상응한다. r13c7 치료 시 원위 대퇴의 종적 성장 비율 (LGR)에서 일시적 증가가 존재했는데 (제 3 주 ~ 제 7 주) 이는 제 9 주에 대조군 수준까지 돌아갔고 대퇴의 전체 길이에 영향을 미치지 않았다. 이러한 결과는 Scl-Ab 가 외부 가골에서 주로 골 부피 증가를 통해 대퇴 폐쇄 골절 모델의 골절 수복을 개선했음을 보여 주었다.
<골관절염 모델>						
랫드 반달연골 열상 유도성 골관절염에 대해 랫드 스클레로스틴 항체가 3 주 동안 미치는 효과	ROA/AMG-14	루이스 (Lewis) 랫드	r13c7 0, 25 mg/kg, SC 2QW, 3주			**수술적으로-유도된 골관절염의 설치류 모델에서 랫드 스클레로스틴 항체 (r13c7)의 효과 평가** r13c7 치료는 연골 퇴행 너비 및 골증식 규모를 포함하는 모든 조직병리학 파라미터에 대해 대조군과 유사한 효과를 야기했다. r13c7 치료가 연골하 경화를 촉진시켰으나 내측 반달연골 열상-유도 골관절염의 중증도를 유의하게 증가시키지 않았음을 보여 주었다.
랫드 반달연골 열상 유도성 골관절염에 대해 스클레로스틴 Fab 항체가 3 주 동안 미치는 효과	ROA/AMG-15	루이스 (Lewis) 랫드	수술 3 일 전에 시작하여 수술-후 3 주까지 부형제 또는 385 μg/50 μL 의 Fab 대조군 또는 Scl-Fab 를 IA 2QW 로 투여			**유도될 골관절염 설치류 모델에서 관절-내 (IA) 주사로 투여된 Scl-Ab 분절 항원-결합 분절 (Fab) (Scl-Fab)의 효과 평가** 385 μg 의 Scl-Fab 또는 Fab 대조군으로 치료 받은 동물은 대체로 부형제 대조군과 유사했으며, 유의한 차이를 보이지 않았다. 부형제 대조군에 비해 양 Fab 에서 경증 콜라겐 퇴행의 너비에서 크지 않으나 통계학적으로 유의한 증가가 존재했으나, Fab 그룹 간 차이는 관찰된 바 없다. 이러한 결과는 국소- 전달된 더 작은 Scl-Ab 분절이 랫드 내측 반달연골 열상 모델에서 골관절염 진행에 영향

시험항목	Study #	동물종	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
						을 미치지 않았음을 보여 주었다.
<Expression studies>						
Expression profile for SOST(sclerostin gene)	119940	사람 조직 패널				인간 조직의 정량적 RT-PCR 분석은 폐 동맥, 좌 심방, 및 신장 (대동맥 및 무기질 침착 조직은 패널에 포함되지 않음) 내에서 SOST 발현 (≥ 1 copy/cell (30 pg RNA/cell에 근거함))을 나타냈다.
mRNA expression for SOST	119937	마우스, 랫드, 원숭이, 사람 조직				마우스, 랫드, 사이노몰거스 원숭이, 및 인간의 광범위한 정상 조직에서 RNA-Seq 에 의한 SOST 발현은 종 전반에 걸쳐, 가장 일관된 발현이 뼈와 대동맥 (랫드 대동맥에서는 발현 부재)에서 이루어지고 신장 내 발현은 인간에 국한되었다.
immunohistochemistry	S11WR-00625	Rat femoral-tibial joints				스클레로스틴 발현은 관절 연골에서, 연골 퇴행 및 연골세포 손실 부위에서, 또는 인접 반응 연골세포 (콘드론 [chondron])에서 알려진 바 없다

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

시험항목	세부항목	study #	종 및 계통	GLP 여부	적용경로	투여량(mg/kg)	시험결과
중추신경계		106335	SD 랫드		IV	0, 30, 100, 300 mg/kg 단회	사망률, 임상 징후, 기능적 관찰 배터리, 체온, 체중 또는 체중 증가, 사료 섭취, 장기 중량, 또는 육안적 소견에 대한 로모소주맙-관련 효과는 존재하지 않았다. NOAEL: 300 mg/kg IV
호흡기계	Telemetry study	105781	C. Monkey	O	IV	0, 30, 100, 300 mg/kg 단회	사망률, 임상 징후, 심전도, 동맥압, 체온, 체중에 대한 로모소주맙-관련 효과는 존재하지 않았고, 호흡수 및 혈액 가스 측정치에 대한 부정적인 효과는 없었다. 300 mg/kg 에서 심박수 및 혈압 (수축기, 이완기, 및 평균 동맥압)이 경미하나 유의하게 증가되었으나 이 발견사항이 지속적으로 관찰되지 않았고 수치가 대조 범위 이내로 유지되었기 때문에, 부정적인 것으로 간주되지 않았다. 빛 조사 단계 동안 300 mg/kg 에서의 호흡수 증가 경향도 관찰되었는데, 이는 주간에 더 높은 심박수 및 혈압과 일관된다. NOAEL: 300 mg/kg IV
심혈관계							

- 로모소주맙을 투여 받은 랫드 또는 사이노몰거스 원숭이 시험에서 부정적인 신경행동, 호흡기, 또는 심혈관 효과는 관찰되지 않았다. 독성동태 자료에 근거하여, 210 mg 의 임상 노출에 대한 AUC 및 Cmax 노출 한계는 각각 약 32~34 배 및 210~241 배이다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 정맥내(IV) 또는 피하(SC) 투여후 로모소주맙(AMG 785)의 약동학(PK)을 랫드 및 사이노몰거스 원숭이에서 평가하였다. 랫드 및 원숭이 모두 약리학적으로 타당한 비-인체동물종으로, 로모소주맙의

비임상 약리학 및 안전성 평가에 사용되었다.

- 상이한 시험 설계 및 투여용법으로 인해 m13C7의 로모소주맙에 대한 PK 노출의 직접 비교가 불가능하였지만, 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다. r13C7의 노출은 다른 로모소주맙 독성시험에서 관찰된 바와 유사한 것으로 나타났다. 랫드에서는 m13c7, r13c7 및 로모소주맙의 단회투여 PK를 평가하였고, 원숭이에서는 단회투여 로모소주맙 PK를 평가하였다. 랫드에서 로모소주맙 주1회 투여용법으로 2년까지, 원숭이에서 1년까지 독성 및 약리시험을 통해 로모소주맙의 반복투여 PK 또는 독성동태(TK)를 평가하였다. 랫드 및 원숭이 용량범위시험에서 PK 및 약력학(PD) 반응을 평가하였다. 시험에는 사람-대상-최초(first-in-human, FIH) 시험용(공정1) 및 시판용(공정2)으로 제조된 두 가지 제형이 사용되었다. 이 두가지 제형에서의 로모소주맙 PK의 유사성을 평가하기 위해 원숭이에서 생물약제 시험이 수행되었다.

5.4.1. 흡수

- 랫트 및 원숭이에게 로모소주맙을 0.1 ~ 300mg/kg 으로 정맥주사 또는 피하주사로 투여하였을 때 비선형적인 약동학적 결과를 나타내는데, 10mg/kg 미만의 저용량으로 투약하였을 때는 용량 비례 결과보다 크게 증가하는 것으로 나타났고, 10mg/kg 이상 용량으로 투여하였을 때는 선형적인 약동학 결과를 보이는 것으로 나타났다. 이런 약동학적 결과는 예측할 수 있는 결과였고, 이는 다른 보고서에서 기술된 IgG 분자에 대한 표적매개성 약물분해 결과와 일치한다.
- 단회 정맥 투여 후, 0.1mg/kg 용량에서 CL 값은 10mg/kg 용량에 비해 8 배 더 높게 나타났다. 6~28 시간 동안 정맥투여용량을 늘렸을 때, 이에 상응하는 반감기 값도 증가하였다. 랫트에게 1 ~ 35mg/kg 의 용량으로 피하 투여하였을 때, 투여 후 24~48 시간내에서 Cmax 가 나타났다. 동일용량으로 정맥주사한 후 결과를 비교하면, 1mg/kg 의 경우 100%의 생체이용률을 보였으나, 35mg/kg 으로 투여했을 때는 50%의 생체이용률을 보였다. 원숭이에게 로모소주맙을 3~30mg/kg 용량으로 단회 피하 투여한 결과, 45 시간에서 Tmax 중간값이 나타났고, 41~71 시간에서 최종 반감기가 나타냈다. 정맥투여 생체이용률에 비해 300mg/kg 으로 피하 투여한 생체이용률 결과는 거의 100%에 가까운 것으로 나타났다.
- 원숭이와 랫트에게 3~100mg/kg 으로 주 1 회 투여한 결과, 24~96 시간에서 혈중 최고 농도를 나타냈으며, 랫트의 경우 60~84 시간, 원숭이의 경우 74~116 시간에서 최종 반감기를 나타냈다. 로모소주맙의 약동학 결과는 두 종 (랫트와 원숭이)에서 성별에 의한 차이를 보이지 않았다. 약물의 짧은 반감기로 인해, 주 1 회 투여한 결과 약물의 축적결과는 2 배 이하로 나타났다.
- 3, 10, 30mg/kg 으로 원숭이에게 로모소주맙투여 후 골형성 마커인 P1NP 의 증가가 관찰되었다. m13C7 에게 로모소주맙을 1, 2.5, 5, 10 및 25mg/kg 으로 격주 투여한 후 1 주 및 3 주에서 관찰한 결과, 골형성 마커중 OCN 가 증가한 것으로 나타났다. 골흡수 마커인 TRAP5b 의 경우에는 1mg/kg 의 용량으로 랫트에게 투여하였을 때 기저치에 비해 3 주 째에 20%이상 감소한 것으로 나타났다. 랫트를 대상으로 수행한 약력학적 결과를 바탕으로 하였을 때, 약리학적 유효성 있는 최소 용량은 1mg/kg 으로 결정되었다.
- 저용량 투여시 대부분의 독성시험에서 ADA 가 나타났다. 따라서 중화 ADA 항체양성 및 ADA 결합양성을 나타낸 동물은 장기독성시험을 포함한 데이터분석에서 삭제하였다. 면역반응을 얻기 위해서는 일반적으로 3~4 주 동안의 투여가 필요하기 때문에 단회 투여 시험 또는 단기투여 (1 개월 또는 1 개월 이하)에서의 약동학적 평가에서는 ADA 에 의해 영향받을 것으로 예측되지 않았다. 따라서 ADA 는 약동학 또는 독성동태 평가에 영향을 주지 않는 것으로 평가하였다.
- 원숭이를 이용한 단일 투여 약동학 시험에 대해, 사람 대상 최초 사용을 위해 제조한 원료의약품 및 시판용으로 제조한 원료의약품이 사용되었으며, 2 가지 모두 유사한 결과를 보였다.

5.4.2. 분포

- 조직분포에 대한 비임상시험은 수행되지 않았다. 로모소주맙을 랫트에게 정맥투여한 후 로모소주맙의 항정상태 분포용적 (Vss)을 측정하였다. 평균 Vss 는 37-59mL/kg 이며, 문헌상으로 혈중 용적은 30ml/kg 로 보고되었다.
- 랫트의 배태자 발생 시험결과, 태자에서 측정된 로모소주맙의 농도는 모체의 혈장에서 측정된 농도의 36%~89%의 농도로 나타났으며, 이는 로모소주맙이 태반을 통과한다는 것을 의미한다.

5.4.3. 대사

- 로모소주맙으로 한 전통적인 대사와 관련된 시험은 수행하지 않았다. 작은 펩타이드와 아미노산이 분해되는 과정이 대사과정으로 예상되기 때문에 단클론 항체 제품의 경우에는 이러한 시험을 수행하지 않는 것으로 간주한다. 따라서 현재 규제 가이드라인인 ICHS6에 따라, 소분자에 대해 실시하는 고전적인 생체변환 시험은 필요하지 않다. 또한 표적 특이적으로 결합 및 제거되기 때문에, 로모소주맙의 소실 (청소율)은 다른 면역글로불린과 마찬가지로 망상내피계에서 신생아 Fc 리셉터 (FcRn) 의 재순환 (recycling) 및 IgG 제거 사이의 상호작용을 포함할 수도 있다

5.4.4. 배설

- 단클론항체의 경우 분자크기로 인해 신장 배설은 이루어지지 않는다(Keizer et al, 2010). 따라서 로모소주맙의 배설을 측정하기 위한 특수 시험은 수행되지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험
  - 로모소주맙은 인간, 원숭이, 랫드의 스클레로스틴과 결합하여 스클레로스틴이 LRP5 및 LRP6 에 결합하는 것을 차단한다. 그 결과 골 기질 mineralization의 스클레로스틴-유도성 감소를 차단하였다.
  - 난소절제 또는 고환절제를 받아 골 손실이 유도된 랫드 또는 원숭이를 대상으로 로모소주맙 또는 대리항체의 효과를 평가하였으며, 시험약의 골 형성 marker 증가(빠른 증가 후 대조군 수준으로 감소) 및 골량의 점진적 증가를 확인하였다. 로모소주맙 중단시 약효는 감소하나, 다른 항흡수제 투여시 효과가 유지되며 이때, 이 약과의 병용투여는 이점이 없어 보인다.
  - 이론적으로 발생 가능한 암 위험, 골관절염 진행, 혈관 석회화, 종적 골 성장, 과다골증, 치과적 영향, 턱의 골괴사, 조혈작용 변화, 근감소증, 포도당 대사 변화, TNFα-매개 염증 악화 및 비정형 대퇴 골절에 대해 문헌, 실시한 비임상시험 및 임상시험 자료를 종합하여, 유의한 위험성이 나타나지 않는다고 하였다. 허가사항에 반영 또는 지속적 follow-up이 고려되어야 한다.
- 일반약리시험 또는 안전성약리시험
  - 랫드 또는 사이노몰거스 원숭이 시험에서 중추신경계, 호흡기, 또는 심혈관계에 대한 약물관련 부정적 영향은 관찰되지 않았다.(임상 노출에 대한 AUC 및 Cmax의 safety margin: 각각 약 32~34배 및 210~241)
- ADME
  - 로모소주맙은 태반을 통과한다. 사용상의 주의사항에 해당 내용 포함 필요

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 19건, 1상 12건, 2상 2건, 3상 5건 → 일본 TOC 제출
- 로모소주맙은 골절 위험이 증가되어 있는 폐경 후 여성 및 남성에서의 골다공증 치료라는 적응증 제안을 뒷받침하기 위해 2006-2017 년에 수행되어 약 14000 명의 시험대상자를 등록한 19 건의 임상시험으로 구성된 종합적인 개발 프로그램을 통해 연구되었다. 이 시험에는 건강한 자원자, 골다공증이 있거나 BMD 가 낮은 폐경 후 여성, 골다공증이 있는 남성이 포함되었다. 로모소주맙의 효과를 평가하기 위한 평가변수(일차/이차/탐색적)는 로모소주맙군과 대조군에서 다양한 골절 발생률, BMD의 베이스라인 대비 변화율, 골전환 표지자(BTM)의 베이스라인 대비 변화율을 포함한다. 로모소주맙의 유효성 및 안전성을 위약 및 활성 대조약과 대조하여 비교하였다.

6.2. 임상약리시험

- 로모소주맙의 초기 안전성, 내약성, PK, PD, 노출-반응 특성을 규명하기 위해, 건강한 시험대상자, 폐경 후 여성, BMD 가 낮은 폐경 후 여성(이전에 알렌드로네이트를 투여한 경우 및 투여 경험이 없는 경우), 4 기 만성 신장 질환(CKD) 또는 혈액 투석을 받는 5 기 CKD가 있는 시험대상자를 대상으로 7 건의 제1상 시험(20060220, 20090378, 20060221, 20060223, 20090153, 20110227, 20110253)이 수행되었다. 집단 PK 모델(119384A 와 Addenda 1 및 2); 요추 및 고관절부 모두에서 용량과 BMD 증가의 관련성을 설명한 용량-반응 모델(119384B); 로모소주맙 농도, BTM(프로콜라겐 제 1 형 N-말단 프로펩티드 [P1NP] 및 혈청 제 1 형 콜라겐 C-텔로펩티드[sCTX]), 요추에서의 BMD 증가 간의 관련성을 설명한 농도-반응 모델(119384C)을 포함하여, 집단 PK/PD 분석 또한 수행되었다.

단계	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology				
(1) Healthy Subject Pharmacokinetics and Initial Tolerability				
1. [20060220] 건강한 남성 및 폐경 후 여성을 대상으로 AMG 785 의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하는 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 용량 증량 단회-투여 시험.				
1상 (완료)	건강한 폐경 후 여성 및 건강한 남성 n=74/72 Placebo: 18 Romo: 54	Single dose placebo or romosozumab 0.1, 0.3, 1, 3, 5, 10 mg/kg SC Single dose placebo or romosozumab 1, 5 mg/kg IV *단회 10 mg/kg SC 투여는 1 건의 중대한 이상반응과 5 mg/kg로 후속 감량을 야기했다; 이에 따라, 10 mg/kg IV 용량을 투여 받은 시험대상자는 없었다.	안전성 약동학 약력학	**1차 목적:** 단회 SC 또는 IV 투여 이후 로모소주맙의 안전성 및 내약성 평가 **2차 목적:** 골 전환율 표지자 (P1NP, OC, BSAP, 및 sCTX)와 BMD 의 규명 **<약동학>** -0.1 - 10 mg/kg SC 및 1 - 5 mg/kg IV 용량 범위에 걸쳐 비선형 PK를 나타냄(노출은 용량 비례적인 정도를 초과하여 증가. 비선형성의 정도는 1 및 3 mg/kg 사이에서 가장 현저함) -SC 투여 후 Tmax: 1.5-5.0일. 3가지 고용량에서 평균 반감기 11 - 18 일 **<약력학>** -위약과 비교하였을 때, ≥ 1 mg/kg 로모소주맙 투여 이후 골 형성 표지자인 P1NP,

				OC, 및 BSAP 증가 그리고 골 흡수 표지자인 sCTX 감소가 관찰 **<안전성>** -AE: 61%(주로 주사부위 홍반)
2. [20090378] 건강한 폐경 후 일본인 여성을 대상으로 AMG 785 의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하는 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 단회-투여 시험				
1상 (완료)	건강한 폐경 후 일본인 여성 n=31/30 Placebo: 8 Romo: 22	Single dose placebo or romosozumab 1, 3, 5 mg/kg SC	안전성 약동학 약력학	**<약동학>** -비선형 PK: 전신 노출은 1-5 mg/kg 용량에서 용량 비례적인 정도를 초과하여 증가 (1 mg/kg 및 3 mg/kg 사이에서 5.4 배 그리고 3 mg/kg 및 5 mg/kg 사이에서 2.3 배) -Tmax: 5.0일. -t1/2β 15.1 - 16.2 일 -3-mg/kg 군에서 일본인 시험대상자를 비-일본인 시험대상자와 비교하였을 때 Cmax 및 AUCinf 에 대한 기하 최소-제곱 평균 비율은 각각 0.89 및 0.84 **<약력학>** -모든 용량에서 위약 대비 골 형성 표지자인 P1NP 의 증가 그리고 골 흡수 표지자인 sCTX 의 감소가 관찰 **<안전성>** -AE: 72%
(2) Patient Pharmacokinetics and Initial Tolerability				
3. [20060221] 낮은 골량을 보이는 건강한 남성 및 폐경 후 여성을 대상으로 AMG 785 의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하는 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 용량 증량 다회 투여 시험.				
1상 (완료)	낮은 BMD (요추 또는 전체 고관절에 대해 -1.0 ~ -2.5 사이의 T-점수)를 보이는 건강한 남성 및 건강한 폐경 후 여성 n=48/48 Placebo: 12 Romo: 36	Placebo or romosozumab 코호트1: (f)1 mg/kg SC Q2W 코호트2: (f)2 mg/kg SC Q4W 코호트3: (f)2 mg/kg SC Q2W, 코호트4: (f)3 mg/kg SC Q4W 코호트5: (m)1 mg/kg SC Q2W 코호트6: (m)3 mg/kg SC Q4W 3 months	안전성 면역원성 약동학 약력학	**<약동학>** -Q2W: tmax 3.0 - 4.5 일. 최종 반감기 약 7 - 9 일. 반복 투여 후 축적 약 2 배 -Q4W: tmax 3.0 - 5.0 일. 최종 반감기 약 6 - 7 일. 평균 유효 반감기 (t1/2)는 3 mg/kg 을 3 회 투여한 이후 12.8 일. Q4W 투여에서 현저한 (≥ 2 배) 축적 없음 **<약력학>** -위약과 비교하여 요추 BMD 의 통계학적으로 유의한 증가가 모든 치료 그룹에서 제 29 일 이후의 모든 시점에 관찰 **<안전성>** -AE: 위약 83%, 시험약 92% -SAE; 3건(3mg/kg에서 관상동맥질환 1건, 혈변 및 출혈성 빈혈 1건. 모두 시험약과 관련 없음)
(3) Intrinsic Factor Pharmacokinetics				

4. [20110227] 건강한 시험대상자 그리고 4 기 신 장애 또는 혈액투석을 필요로 하는 5 기 신 장애 시험대상자에서 피하 투여된 로모소주맙 (AMG 785)의 제 1 상, 공개, 단회-투여 시험.				
1상 (완료)	코호트 1: 4 기 신장애 (추정 사구체여과율 [eGFR] 15 - 29 mL/min/1.73 m2) 코호트 2: 혈액투석을 필요로 하는 ESRD 코호트 3: 건강한 시험대상자 (eGFR ≥ 80 mL/min/1.73 m2) n=24/24	Single dose Romosozumab 210 mg SC (70 mg/mL PFS ×3회)	안전성 면역원성 약동학 약력학	**<약동학>** -4 기 신 장애 코호트에서 Cmax 및 AUC 수치로 측정되는 평균 로모소주맙 노출은 건강한 코호트보다 수치상 더 컸다; 그러나, 대부분의 4 기 신 장애 시험대상자는 건강한 시험대상자의 범위 이내에 속하는 수치를 보였다. 평균 로모소주맙 노출은 혈액투석을 필요로 하는 ESRD 시험대상자와 건강한 시험대상자 간에 유사했다. **<약력학>** -이 시험에서 측정된 모든 골 전환율 표지자에 대한 평균 농도는 베이스라인 및 시험 전반에 걸쳐 4 기 신 장애 시험대상자 또는 건강한 시험대상자의 경우보다 ESRD 시험대상자에서 더 높았다. P1NP 및 BSAP 의 베이스라인 대비 평균 백분율 증가 그리고 sCTX 및 TRAP 5b 의 베이스라인 대비 평균 백분율 감소가 모든 치료 그룹에서 관찰되었고 대체로 유사한 정도였다. **<안전성>** -AE: 54.2% -SAE: 2명(4기 신장애군 빈혈 1명, ESRD군 승모판 질환 1명. 모두 시험약과 관련 없음) → 내약성 좋음
(4) Patient Pharmacodynamics and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics				
5. [20060223] 낮은 골량을 보이는 폐경 후 여성을 대상으로 알렌드로네이트에서 AMG 785 단회 피하 투여로의 전환에 대한 약력학, 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하는 무작위배정 시험.				
1b상 (완료)	• 그룹 A: 적어도 1 년 동안 알렌드로네이트를 투여 받고 제 1 일에 시작하여 지속적으로 알렌드로네이트를 투여 받은 시험대상자(n=10) • 그룹 B: 적어도 1 년 동안 알렌드로네이트를 투여 받고 알렌드로네이트를 중단하였으며 제 1 일에 로모소주맙 단회 3-mg/kg SC 투여를 받은 시험대상자 (n=24) • 그룹 C: 제 1 일에 로모소주맙 단회 3-mg/kg SC 투여를 받은 치료 미경험 시험대상자(n=6) n=40/40	Alendronate 70 mg PO QW or romosozumab 3 mg/kg SC, single dose	약력학 (P1NP, osteocalcin, BSAP, sCTx, iPTH, 혈청 Ca, sclerostin levels) 약동학 안전성 면역원성	1차 목적: 폐경 후 여성을 대상으로 알렌드로네이트에서 전환한 이후 골 전환율 표지자를 통해 로모소주맙의 PD 를 규명하고, 치료 미경험 시험대상자에서의 로모소주맙 PD 와 비교 **<약동학>** -그룹 B 및 C 의 평균 AUClast 및 AUCinf 로 측정된 노출 정도 유사함(< 12 % 차이) **<약력학>** -평균 혈청 P1NP 에서 시간의 흐름에 따른 현저한 증가 (베이스라인 대비)가 그룹 B (로모소주맙으로의 알렌드로네이트 전환) 및 그룹 C (로모소주맙 단독)에서 관찰되었으나, 그룹 A (알렌드로네이트 단독)에서는 그렇지 않았다. 평균 피크 수치는 그룹 C 보다 그룹 B 에서 더 낮았으나 (더 낮은 평균 베이스라인 수치와 일관되게), 베이스라인 대비 평균 백분율 변화는 두 그룹 간에 유사했다. 평균 sCTX 에서 시간의 흐름에 따른 감소 (베이스라인 대비)가 그룹 B 및 그룹 C 에서 관찰되었으나, 그룹 A 에서는 그렇지 않았다.
6. [20090153] 낮은 골밀도를 보이는 폐경 후 여성에서 pQCT 를 사용하여 AMG 785 가 전완 골 품질 파라미터에 미치는 영향을 평가하는 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 다회 투여 시험				
1b상	이 시험은 낮은	위약 또는 로모소주맙 3	약력학	1차 목적: 로모소주맙 반복 SC 투여 이후 말

(완료)	BMD (요추 [L1-L4] 및/또는 대퇴 경부에서 -1.0 ~ -2.5 점 사이의 BMD T- 점수로 규정됨)를 보이는 폐경 후 여성 24/24 Placebo: 12 Romo: 12	mg/kg Q4W SC 3 개월	약동학 안전성 면역원성	초 QCT (pQCT)를 통해 원위 요골에서 로모소주맙이 관성 (inertia)의 극성 교차-단면 모멘트 (moment)에 미치는 영향을 평가 **<약동학>** -처음 및 마지막 투여 사이의 전신 로모소주맙 노출은 유사했고 Q4W 투여에서 현저한 축적은 관찰되지 않았다 **<약력학>** -로모소주맙 반복 SC 투여를 통한 치료는 위약과 비교하여 말단에서 관성에 대한 pQCT-측정 극성 모멘트의 작은 증가를 야기했다. 로모소주맙 투여는 위약과 비교하여 P1NP 의 증가 그리고 골 흡수 표지자인 sCTX 의 감소를 야기했다.
7. [20110253] 이전에 알렌드로네이트로 치료 받은 낮은 골밀도를 보이는 폐경 후 여성에서 3 개월의 AMG 785 투여 이후 요추 골밀도의 베이스라인 대비 백분율 변화를 추정하기 위한 공개, 무작위배정 시험				
1b상 (완료)	등록 시점에 알렌드로네이트 치료를 받은 (≥ 1 년 동안 매주 70 mg, 또는 당량) 낮은 BMD (요추 [L1 - L4], 전체 고관절, 또는 대퇴 경부에서 -2.0 및 -4.0 점 사이의 T- 점수로 규정됨)를 보이는 건강한 폐경 후 여성 n=60/60	로모소주맙 140 mg(70 mg × 2 회 주사) 210 mg(70 mg × 3 회 주사) SC QM, 3개월	약력학 약동학 안전성 면역원성	1차 목적: 월 1 회 (QM) 로모소주맙 140 mg 또는 210 mg 을 다회 투여한 이후 제 85 일에 요추 BMD 의 베이스라인 대비 백분율 변화를 추정 **<약동학>** -3 개월 동안 로모소주맙 SC QM 을 투여한 이후 (제 1, 29, 및 57 일), 최저 PK 농도 (제 29, 57, 및 85 일)는 3-개월 치료 기간에 걸쳐 증가하였다 **<약력학>** -로모소주맙은 이전에 알렌드로네이트로 치료 받은 시험대상자에서 BMD (요추, 대퇴 경부, 및 전체 고관절)를 유의하게 증가시켰다. 두 로모소주맙 용량 (140 mg 및 210 mg)은 투여 후 모든 시점에서 베이스라인 대비 유의한 P1NP 증가 그리고 제 15 일까지 sCTX 의 유의한 감소를 야기했다. 또한, 210 mg 투여는 140 mg 보다 유의하게 더 큰 P1NP 증가와 관련되어 있었다($p < 0.05$). **<안전성>** 알렌드로네이트에서 로모소주맙으로의 전환은 내약성이 양호했다.

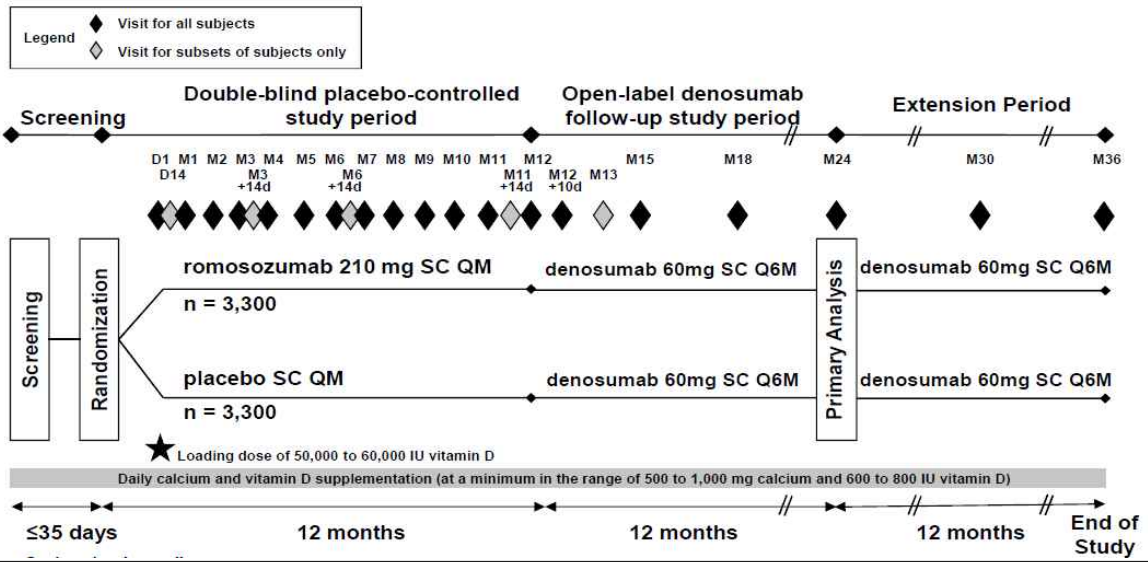
6.3. 유효성 및 안전성

- 제2상 2건 및 제3상 6건
- 요약표

단계	대상환자 (등록/유효성분석)	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
1. [20060326] 낮은 골밀도를 가진 폐경 후 여성의 치료에서 AMG 785 의 유효성, 안전성 및 내약성을 측정하기 위한 무작위 배정, 위약 대조, 반복 투여 제 2 상 임상시험				
2a상 (완료)	-골다공증 폐경 후 여성 (55-85세) *BMD T-scores -2.0	- 시험약 : Romosozumab 70 mg SC QM, or 140	-유효성 -안전성 -약동학	**<유효성>** -1차 변수(12개월째 요추 BMD의 베이스라인 대비 변화율(%)): 로모소주맙 모든 용량은 위약군

7 개 국 29 기관	~ -3.5 -n=419/410 Placebo: 50 TPTD: 54 ALN: 51 Romo: 255 Romo after ALN: 48	mg SC QM, or 210 mg SC QM, or 140 mg SC Q3M, or 210 mg SC Q3M -대조약: 위약, Alendronate 70 mg PO QW. Teriparatide 20 μg SC QD. Denosumab 60 mg or placebo SC Q6M. Zoledronic acid 5 mg IV *시험기간: 72개월	-면역원성	보다 유의하게 높았음 -고관절 및 대퇴 경부에서 BMD 의 베이스라인 대비 변화율(%)은 140 mg QM 및 210 mg QM 군에서 증가가 가장 크게 나타났다(p < 0.0001) **<안전성>** -AE: 24개월 결과, 발생률은 로모소주맙과 위약군에서 유사. 24-36개월 결과, 발생률은 위약과 데노수맙에서 유사. 36-48개월 결과, 재투여 및 처음투여군에서 발생률 유사. 72개월까지의 결과, 최종 분석과 중간 분석 사이의 발생률에 주목할만한 차이 없음 -~24개월에 주로 발생한 AE는 비인두염, 사지 통증, 요로 감염, 주사부위 통증(시험약 빈번) -36-48개월에 주로 발생한 AE는 비인두염, 인플루엔자, 등 통증, 관절염, 고혈압, 설사, 사지 통증 **<ADA>** -12개월: 12.5~28.3%(용량 관련 경향 없음) 24개월: 14.3~32.1%(중화항체 2.6%), 51개월: 20~25%
[디자인] **24개월 치료기(1-24개월)**: 로모소주맙 5가지 용량, 위약, 활성대조 투여 → 12개월째 로모소주맙 및 위약군 지속, TPTD군 시험 종료, ALN군은 로모소주맙 140mg QM으로 변경 ⇨ **12개월 연장기(24-36개월):** 원래 치료군 내에서 데노수맙 60mg Q6M, 위약으로 재무작위배정 ⇨ **12개월 재투여기(36-48개월):** 처음에 로모소주맙 또는 위약군은 로모소주맙 210mg QM 투여. ALN군은 시험 종료 ⇨ **24개월 추적기(48-72개월):** 졸레드론산 5mg 단회 또는 no intervention				
2. [20101291] 일본인 폐경 후 골다공증 여성의 치료에서 로모소주맙의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 반복 투여 제 2 상 임상시험				
2b상 (완료)	-골다공증 폐경 후 여성 (55-85세) *BMD T-scores: [lumbar spine] > -4 to ≤ -2.5 또는 [total hip or femoral neck] >-3.5 to ≤ -2.5 -252/252명 (Placebo: 63 Romo: 189)	- 시험약: Romosozumab 70, 140, 210 mg SC QM, 12개월 -대조약: 위약 SC QM, 12개월	-유효성 -안전성 -면역원성	**<유효성>** -1차 변수(12개월째 요추 BMD의 베이스라인 대비 변화율(%)): 12 개월 치료 후, 로모소주맙 투여는 위약과 비교하여 요추 BMD 의 용량 의존적 증가를 나타냈으며, 로모소주맙 210 mg 그룹에서 가장 크게 증가했다. -로모소주맙 그룹의 골 형성 표지자 (P1NP, 오스테오칼신 및 BSAP)는 위약과 비교했을 때 제 1 개월까지 최고점에 달하는 신속하고 일시적이며 용량 의존적인 증가를 보였다. **<안전성>** -AE: 12 개월간의 임상시험 기간에 위약군 68.3%와 로모소주맙군 74.6%(70, 140 및 210 mg 그룹에서 각각 77.8%, 71.4% 및 74.6%). 치료와 관련된 이상반응 또한 용량 관련 경향이 없었다. -SAE: 제 12 개월에 위약군 6.3%, 로모소주맙군 5.3% (로모소주맙 70, 140 및 210 mg 그룹에서 각각 9.5%, 3.2% 및 3.2%)
3. [20070337] 폐경 후 골다공증 여성에서 로모소주맙 치료의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 국제, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 임상시험				
pivotal 3상	-골다공증 폐경 후 여성 (55-90세)	**Year 1**: -시험약:	-유효성 -안전성	**<유효성>** -24개월의 일차 분석에서 일차 평가변수

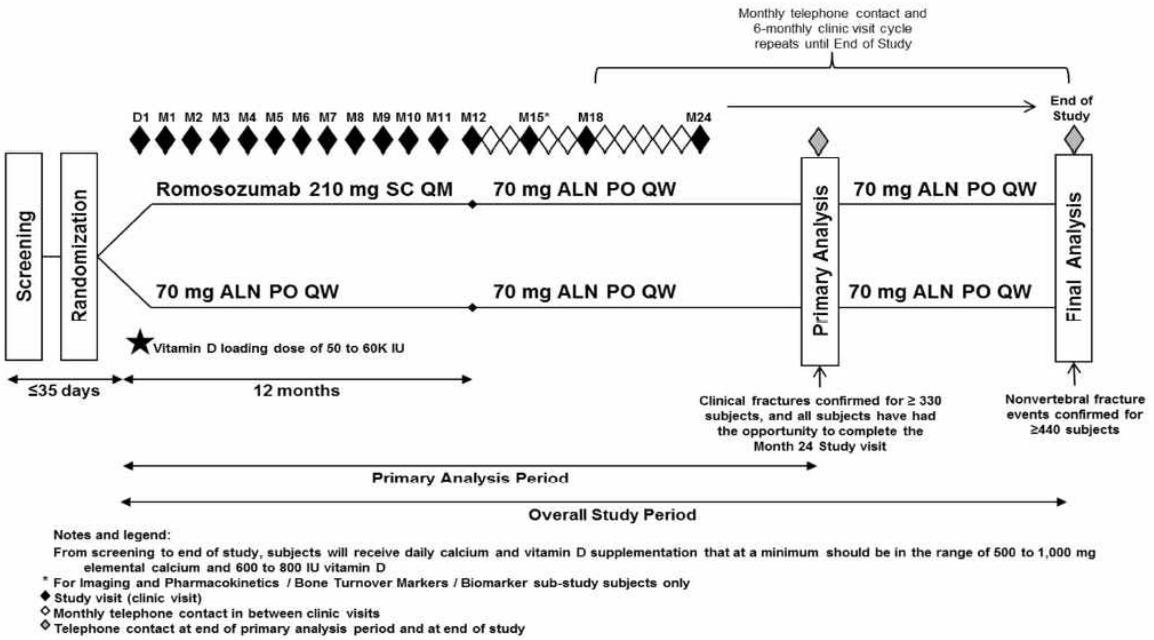
(완료)	*BMD T-score ≤ -2.50 (total hip or femoral neck) -n=7180/7157 Placebo: 3576 Romo: 3581	Romosozumab 210 mg SC QM (70 mg/mL ×3 회) -대조약: 위약 SC QM **Years 2 and 3**: 공개(초기 치료 배정에 대해서는 눈가림 유지) denosumab 60 mg SC Q6M	-면역원성	**(①12개월까지 새로운 척추골절의 발생률, ②24개월까지 새로운 척추골절의 발생률):** 12 개월의 이중 눈가림 기간 동안 로모소주맙은 위약에 비해 새로운 척추 골절의 위험을 유의하게 감소 (Odds ratio = 0.27; p < 0.001, 상대 위험도 73% 감소). 초기에 로모소주맙에 무작위 배정된 시험대상자들에 대해서는 임상시험의 2 년차에 두 그룹이 모두 데노수맙으로 전환된 후 제 24 개월까지 척추 골절 위험의 유의한 감소가 지속 (상대 위험도 75% 감소(95% CI: 60, 84; Odds ratio = 0.24, p < 0.001) -골밀도: 로모소주맙은 제 12 개월에 위약에 비해 요추, 고관절 및 대퇴 경부에서 DXA BMD를 유의하게 증가. 시험대상자가 데노수맙으로 전환되었을 때, BMD 는 계속 증가. -36개월까지의 연장 단계: 12 개월간 위약을 투여받은 후 24 개월간 데노수맙을 투여받은 시험대상자들과 비교했을 때 로모소주맙 치료 12 개월 후 24 개월의 공개 라벨 데노수맙을 투여한 경우 새로운 척추, 임상, 비 척추, 주요 비 척추, 주요 골다공증성, 그리고 새롭거나 악화되는 척추 골절에 대해 제 36 개월까지 낮은 골절 위험이 관찰(각 골절 유형별로 명목 p < 0.05). 고관절 골절의 위험은 수치상으로 41% 감소, p = 0.071; **<안전성>** -AE: 두 군에서 유사(12개월-시험군 78.4%, 위약군 79.7%, 24개월-시험군 85.3%, 위약군 85.8%) 주요 AE: 관절통, 비인두염, 요통 -SAE: 두 군에서 유사(12개월-시험군 9.6%, 위약군 8.7%, 24개월-시험군 15.8%, 위약군 15.1%) -사망: 두 군에서 유사(12개월-시험군 0.8%, 위약군 0.6%, 24개월-시험군 1.5%, 위약군 1.3%) -ADR: 12개월-시험군 16.6%, 위약군 13.8%, 24개월-시험군 18.2%, 위약군 15.6% -저칼슘혈증, 과민 반응, 악성 종양, 골관절염, 및 과골증: 두 군간 유사 -과민반응과 관련된 SAE: 시험군 0.2%, 위약군 0% -CV 관련 SAE: 시험군 1.2%, 위약군 1.1% -2 건의 턱 골괴사(ONJ) (로모소주맙군 1 건, 로모소주맙/데노수맙군에서 1 건) 및 1 건의 비정형 대퇴 골절(AFF) (로모소주맙군)이 있었으나, 3 건의 사례 모두 교란 인자를 갖고 있었다. **<면역원성>** -제 15 개월까지, ADA 18.0%. nAb 0.7%

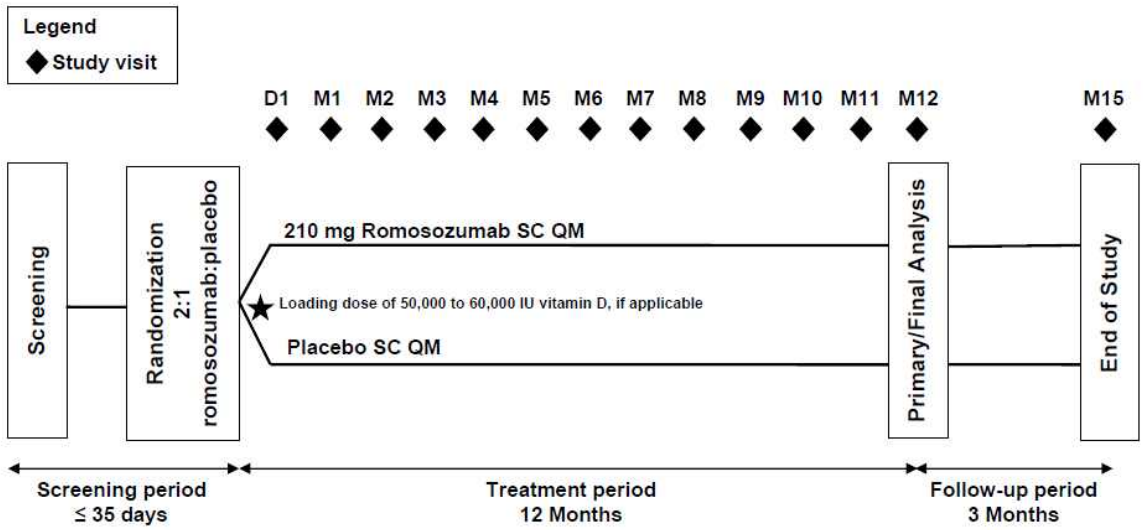
<table>
<tr><td></td><td colspan="4">Figure 8-1. Study Design and Treatment Schema

</td></tr>
<tr><td colspan="5">4. [20110142] 폐경 후 골다공증 여성의 치료에서 로모소주맙의 유효성 및 안전성을 측정하기 위한 다기관, 국제, 무작위 배정, 이중 눈가림, 알렌드로네이트 대조 임상시험</td></tr>
<tr><td>pivotal
3상
(완료)</td><td>-골다공증 폐경 후 여성 (55-90세)
*[전체 고관절 또는 대퇴 경부] BMD T-scores ≤ -2.50 & 중등증(SQ2) 또는 중증(SQ3) 척추 골절이 1 개 이상 있거나 경증(SQ1) 척추 골절이 2 개 이상 있음.
또는
*[전체 고관절 또는 대퇴 경부] BMD T-scores ≤ -2.00 & 중등증(SQ2) 또는 중증(SQ3) 척추 골절이 2 개 이상 있거나 무작위배정 전 3-24 개월 이내에 발생한 근위 대퇴골의 골절이 있음.

-n=4093/4054
ALN: 2014
Romo: 2040</td><td>12개월
- 시험약 : romosozumab 210 mg (70 mg/mL ×3회)SC, QM
- 대조약 : alendronate 70 mg PO QW
12-24개월
: 공개(초기 치료 배정에 대해서는 눈가림 유지)
alendronate 70 mg PO QW</td><td>-유효성
-안전성
-면역원성</td><td><유효성>
*일차 분석: 최소 330 명의 시험대상자에 대해 임상 골절이 확인되고 모든 시험대상자가 제 24 개월 방문을 완료한 시점
-일차 분석에서 일차 평가변수 (①일차 분석 시점에 임상 골절(비척추 골절 및 임상 척추 골절)의 발생률, ②24개월까지 새로운 척추골절의 발생률)
: 제 24 개월까지 로모소주맙→알렌드로네이트군은 알렌드로네이트 단독군에 비해 새로운 척추 골절의 위험을 유의하게 50% 감소(relative risk = 0.50, Odds ratio = 0.48, 다중성 보정 p < 0.001). 일차 분석 기간에, 로모소주맙→알렌드로네이트군이 알렌드로네이트 단독군과 비교하여 임상 골절(clinical fractures: 비척추 골절 및 임상[즉, 증상이 있는] 척추 골절) 위험을 유의하게 27% 감소(중복도 보정 p < 0.001).
-골밀도: 로모소주맙 후에 알렌드로네이트 투여는 제 36 개월에 요추, 대퇴골 및 대퇴 경부 3 부위 모두에서 BMD 증가를 유지했으며, 알렌드로네이트 단독군에 비해 7.4%, 3.7%, 3.6%의 평균 차이를 나타냄(3 부위 모두에 대해 명목상 p < 0.001).

<안전성>
(12개월)
-AE: 두 군에서 유사(시험군 75.7%, 대조군 78.6%)
주요 AE: 비인두염, 요통
-SAE: 두 군에서 유사(시험군 12.8%, 대조군 13.8%)
-사망: 두 군에서 유사(시험군 1.5%, 대조군 1.0%. 약과 관련 있는 것은 시험군 0%, 대조군 0.1%)
-ADR: 시험군 14.7%, 대조군 15.4%

-잠재적으로 과민성과 관련 있는 이상반응, 저칼</td></tr>
</table>

				슘혈증, 시험 기간 중의 암, 골관절염: 치료군 간에 유사 -골과다증: 대조군에서 더 높음(시험군 <0.1%, 대조군 0.6%) -주사 부위 반응: 시험군에서 더 높음(시험군 4.4%, 대조군 2.6%), 주로 경증 -AFF 및 ONJ: 이중 눈가림 기간- 미발생. 일차 분석 기간- 발생률은 낮았으며 치료군 간에 유사(AFF: 로모소주맙/알렌드로네이트 그룹에서 3명, 알렌드로네이트/알렌드로네이트 그룹에서 4명; ONJ: 각 치료 그룹에서 1 건씩의 판정 사례). -CV SAE: 12 개월- 시험군 2.5%, 대조군 1.9%로 불균형이 관찰되었으며, 그룹 간의 차이는 주로 중대한 심장 허혈성 사건 (로모소주맙: 0.8%, 알렌드로네이트: 0.3%) 및 중대한 뇌혈관 사건 (0.8%; 0.3%)의 발생률이 더 높았기 때문. 일차 분석 기간- 시험군 6.5%, 대조군 6.1%. 확실하게 판정된 중대한 심장 허혈성 사건이 각각 1.5% 및 1.0%; 확실하게 판정된 중대한 뇌혈관 사건은 각각 2.2% 및 1.3% **<면역원성>** -제 18 개월까지, ADA 15.3%. nAb 0.6%
	Figure 8-1. Study Design and Treatment Schema  				
5. [20110174] 골다공증 남성에서 위약과 로모소주맙 치료의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험				
pivotal 3상 (완료)	-골다공증 남성 (55-90세) *요추, 고관절 또는 대퇴골 경부의 DXA BMD T-scores ≤ -2.50 이거나 *요추, 고관절 또는 대퇴골 경부의 DXA BMD T-scores ≤ -1.50 이고 취약 비척추 골절 또는 척	-시험약: Romosozumab 210 mg SC QM -대조약: 위약 SC QM 투여기간: 12개월	-유효성 -안전성 -면역원성	**<유효성>** -일차 평가변수**(12개월째 요추 BMD의 베이스라인 대비 변화율(%)**): 시험군에서 유의하게 개선됨(로모소주맙군에서 12.1%, 위약군에서 1.2%(p < 0.0001) -제 12 개월째 베이스라인 대비 BMD 평균 증가율: 고관절에서 시험군 2.5%(vs. 위약군에 -0.5%), 대퇴골 경부에서 시험군 2.2%(vs. 위약군 -0.2%). 두 부위 모두에서, 차이는 로모소주맙에 유리하게 통계적으로 유의(보정한 p-값 < 0.0001)

	추 골절(흉추 또는 요추)의 과거력 -n=245/244 Placebo: 81 Romo: 163			-골 형성 표지자인 P1NP 는 베이스라인으로부터 제 1 개월까지 위약군과 비교하여 로모소주맙군에서 유의한 증가를 나타내었고, 제 6 개월까지 대략적인 베이스라인 수준으로 회복. 골 흡수 표지자인 CTX 는 치료 초기에 위약에 비해 로모소주맙군에서 유의한 감소를 나타내어 제 1 개월 시점에 최저치에 도달하였고 제 12 개월까지 위약보다 낮은 수준으로 유지. **<안전성>** -투여 후 발생한 이상반응의 시험대상자 발생률은 임상시험 20110174(남성) 및 임상시험 20070337(여성)에서 유사 **<면역원성>** -제 15 개월까지, ADA 17.3%. nAb 0.6%
	Figure 8-1. Study Design and Treatment Schema  			
6. [20120156] 폐경 후 골다공증 여성에서 70 mg/mL 농도와 비교한 90 mg/mL 농도의 로모소주맙에 대한 비열등성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 반복 투여 제 3 상 임상시험				
3상 (완료)	-요추, 고관절 또는 대퇴 경부에서 낮은 BMD를 가진 폐경 후 여성 (55-90세) *BMD T-score ≤ -2.50 * History of fragility fracture or at least 2 clinical risk factors for fracture -n=294/294 Placebo: 52 Romo: 242 (118/123)	위약 또는 로모소주맙 210 mg SC QM, 6개월 - 70 mg/mL 농도 (3 x 1 mL) - 90 mg/mL 농도 (2 x 1.17 mL)	-유효성 -안전성 -면역원성	**<유효성>** -1차 변수(**요추 BMD의 베이스라인 대비 변화율 (%)**-*비열등성*): 치료 6 개월 후, 평균(95% CI) 요추 BMD 가 위약군에서 0.8% (-0.4%, 2.1%), 로모소주맙 70 mg/mL군에서 9.6% (8.8%, 10.4%), 로모소주맙 90 mg/mL 군에서 9.2% (8.4%, 10.0%) 증가. 두 로모소주맙 군간의 평균 차이의 단측 97.5% CI의 하한치는 -1.5% 였고, 이는 사전에 명시된 -2.0%의 margin 이내였으며, 따라서 비열등성을 입증 **<안전성>** (6개월) -AE: 3 군에서 유사(위약군 53.8%, 70mg/mL군 51.3%, 90mg/mL군 53.7%) -SAE: 군 간 차이 없음(위약군 7.7%, 70mg/mL군 5.0%, 90mg/mL군 2.4%) -잠재적으로 과민성과 관련있는 AE: 위약군

				5.8%, 70mg/mL군 2.5%, 90mg/mL군 11.4%) **<면역원성>** -제 6 개월 (및 제 9 개월)에 전체 로모소주맙 그룹에서 항-로모소주맙 결합 항체 및 중화 항체의 전체 발생률이 각각 16.1% (22.0%) 및 0.8% (1.7%)였으며, 농도 그룹들 사이에 비슷한 발생률을 보임.
7. [20080289] 이전에 비스포스포네이트 요법으로 치료받은 폐경 후 골다공증 여성에 대한 로모소주맙 치료 효과를 평가하기 위한 공개 라벨, 무작위 배정, 테리파라타이드 대조 임상시험				
3b상 (완료)	-요추, 고관절 또는 대퇴 경부에서 낮은 BMD를 가진 폐경 후 여성 (55-90세) *BMD T-score ≤ -2.50 * History of nonvertebral fracture after age 50 or vertebral fracture at any time Treatment with bisphosphonate for 3 years before randomization -n=436/432 TPTD: 214 Romo: 218	- 시험약: Romosozumab 210 mg SC QM, 12개월 -대조약: teriparatide 20 μg SC QD, 12개월	-유효성 -안전성 -면역원성	**<유효성>** -**1차 변수(12개월까지 고관절 BMD의 베이스라인 대비 변화율(%)**): 테리파라타이드군 -0.6%, 로모소주맙군 2.6%. 제 12 개월까지 테리파라타이드와의 평균 차이가 3.2% (2.7%, 3.8%)였으며, 로모소주맙에 우호적이며 통계적으로 유의함(중복도 조정 p 값 < 0.0001) -로모소주맙은 또한 제 6 개월 및 제 12 개월에 DXA 에 의한 베이스라인으로부터의 고관절 BMD 변화뿐만 아니라 동일한 시점에 QCT 에 의한 피질 및 통합 BMD 의 변화 및 대퇴골에서 FEA 에 의한 골 강도의 추정을 포함한 주요 이차 평가변수에서 테리파라타이드 대비 우월성을 입증. 또한 로모소주맙으로 치료한 결과 제 6 개월 및 제 12 개월에 테리파라타이드와 비교하여 DXA 에 의한 대퇴 경부 및 요추 BMD, 그리고 QCT 에 의한 고관절 BMD의 기타 이차 평가변수에 대해 통계적으로 유의한 증가를 나타냄. **<안전성>** -이상반응, 투여 관련 이상반응 및 중대한 이상반응의 발생률이 로모소주맙 그룹과 테리파라타이드 그룹 사이에 대체로 비슷했고, 보고된 사건의 유형은 임상시험 대상 인구 집단에서 예상되는 것들이었다. **<면역원성>** -항-로모소주맙 항체의 발생률 17.6%. 12 개월 시험 기간에 중화 항체는 0%
8. [20150242] 골다공증이 있는 폐경 후 한국인 여성을 대상으로 로모소주맙(Romosozumab)의 유효성 및 안전성을 위약과 비교하는 다기관, 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조 시험 (가교시험)				
3상 (완료) 한국	-골다공증 폐경 후 여성 (55-90세) *BMD T-score ≤ -2.50 (요추, 전고관절, 또는 대퇴골 경부) -n=67 Placebo: 33 Romo: 34	-시험약: Romosozumab 210 mg SC QM (70 mg/mL ×3 회) -대조약: 위약 SC QM * 칼슘, VitD 투여기간: 6개월 [일차분석] 모든 시험대상자가 6개월 방문을 완료한 후 시행	-유효성 -안전성 -면역원성	**<유효성>** -**일차 평가변수(6개월째 요추 BMD의 베이스라인 대비 백분율 변화)**: 로모소주맙은 위약과 비교시 요추 BMD의 베이스라인 대비 %변화를 유의하게 증가(p<0.001). **<안전성>** -AE: 로모소주맙군 26.5%, 위약군 39.4% (모두 치료와 관련 없음) -SAE: 로모소주맙군 0%, 위약군 6.1% -중대한 CV event 없음 **<면역원성>** -ADA 14.7%. nAb 0%

		일차 분석의 일차 목적은 6개월 동안의 로모소주맙 투여가 골다공증이 있는 한국인 여성을 대상으로 DXA로 평가한 요추의 골밀도(BMD) 백분율 변화에 미치는 영향을 위약과 비교하여 평가하는 것이다. 다음 가설을 평가하기 위해 공식적인 통계 검정이 시행될 것이다: 골다공증이 있는 한국인 여성을 대상으로, 로모소주맙을 투여받는 시험대상자에서 요추 BMD의 평균 백분율 변화가 6개월째에 위약을 투여받는 시험대상자들과 다를 것이다.		

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 폐경 후 여성에서의 골다공증 치료(pivotal 2건)
  - ✓ 20070337(FRAME): 폐경 후 골다공증 여성에 대한 제3상, 다국가, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험
  - ✓ 20110142(ARCH): 폐경 후 골다공증 여성에 대한 제3상, 다국가, 무작위 배정, 이중 눈가림, 알렌드로네이트(alendronate) 대조 임상시험.
- 남성에서의 골다공증 치료(pivotal 1건)
  - ✓ 20110174(BRIDGE): 골다공증 남성에 대한 핵심 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- ✓ 20060326: 골량이 낮은 시험대상자에 대한 제2상 용량 범위 임상시험
- ✓ 20101291: 일본인 폐경 후 골다공증 여성에 대한 제2상 용량 범위 임상시험
- ✓ 20120156: 폐경 후 골다공증 여성에 대해 로모소주맙 90 mg/mL(QM, 2 x 1.17 mL SC)에서 70 mg/mL (QM, 3 x 1 mL SC)의 비열등성을 평가하는 제3상 위약 대조 임상시험
- ✓ 20080289: 경구 비스포스포네이트(bisphosphonate)에서 전환하는 폐경 후 골다공증 여성에 대한 제3상 테리파라타이드(teriparatide) 대조 임상시험
- ✓ 20150242: 골다공증이 있는 폐경 후 한국인 여성을 대상으로 로모소주맙(Romosozumab)의 유효성 및 안전성을 위약과 비교하는 다기관, 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조 시험

6.4. 가교자료

- 가교 자료 제출함 : 20110142 시험의 한국인, 동아시아인, 글로벌 집단 비교 자료 제출하였으며, 국내에서 실시한 가교시험 20150242 시험의 한국인과 모시험인 20070337의 글로벌 집단 간 비교자료를 제출하였다. 20070337 시험의 동아시아 피험자(홍콩, 일본) 및 글로벌 시험 집단과의 일부 추가적인 비교를 제출하였다. 약물의 감수성 평가 결과 약물 감수성 가능성 적다.
  시험 20150242 에서, 로모소주맙은 제 6 개월에 위약 대비 요추, 전 고관절, 대퇴 경부에서 BMD를 유의하게 증가시켰다. 20150242 시험에서 위약 대비 로모소주맙 투여의 1차 평가변수인 요추 BMD 변화 정도는 모시험인 20070337 연구에서의 값과 거의 유사했다(위약과 LS 평균의 차이 각각 9.6, 9.4). 안전성 면에서도 한국인 결과는 20070337 의 글로벌 집단의 경우와 대체로 유사하거나 더 낮았다. 한국인에서의 별도 용량 조정은 필요 없다고 판단된다.

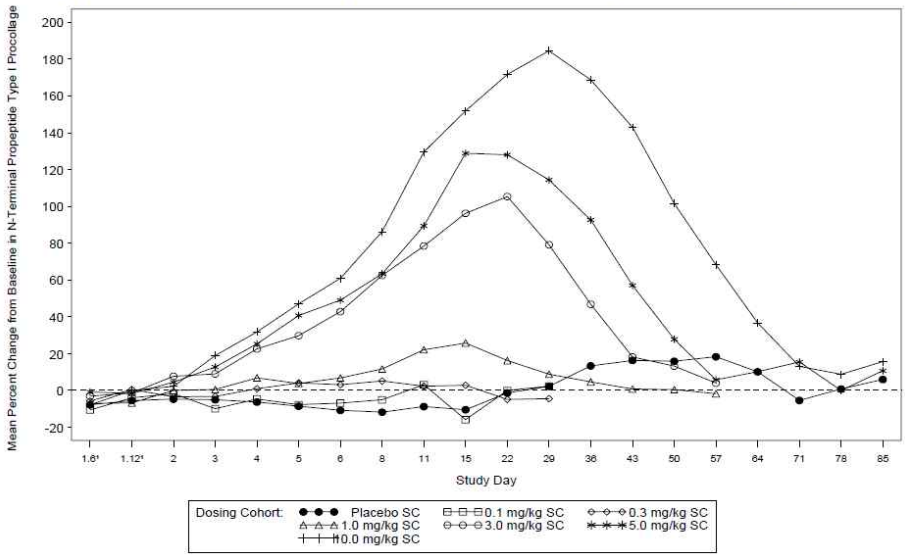
6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 골 형성을 증가시키고 골 흡수를 감소시킴으로써 골에 이중 영향을 미침. 임상시험에서 골형성 표지자는 투여 초기에만 일시적으로 증가(9개월 이후 베이스라인 수준)하였으며, 골흡수 표지자는 지속적으로 어느정도 감소를 보임. 비임상시험에서 '골형성 촉진' 의 작용기전을 보였으며, 골흡수 표지자에는 영향이 없었음.
- **작용기전**이 initial stimulation of bone formation(P1NP로 측정) & persistent reduction of bone resorption(CTX로 측정) 이나, 1) 이에 대한 기전 상의 설명이 충분하지 않으며, 2) 두 가지 효과의 상승작용으로 골형성이 매우 촉진될 경우 안전성 우려(골과다증, 골육종 등)가 있을 수 있음. 그러나, 비임상 반복독성, 발암성 시험에서 최소 19배의 safety margin을 확보하였고, 수행한 임상시험에서 관련 우려 확인되지 않음. 골형성 효과가 반복투여시에 지속되지 않고 자가조절되기 때문으로 생각됨
  - P1NP는 3개월 후 베이스라인으로 돌아오며, 이후에는 반복투여하여도 큰 폭으로 상승하지 않는다. CTX는 약간 감소한 상태를 유지하는 것으로 보인다. 그러나 골밀도는 반복투여 후 시간이 지날수록 상승한다. 이에 대한 추가 설명 필요

⇨ 로모소주맙 투여시의 혈중 골 형성 표지자 농도는 해면골에 대한 활동을 주로 반영한다. 그러나, 여러 비임상시험 결과, 골 형성이 해면골 표면에서 약화된 후에도 골막(periosteal) 및 내부 피질(endocortical) 표면에서는 지속 되었다. 다만, 뼈의 구조상, 골막이나 피질골 표면에서 생성된 골형성 표지자는 혈중에서 검출되기 어려울 수 있을 것으로 생각된다. 참고로, 임상시험 20070337에서도 12개월째까지 피질골 두께의 증가가 지속되었다.

- **3상 용량**: 1상 시험에서 골형성 표지자 P1NP의 증가는 3mg/kg부터 월등한 차이를 보였으며, PK/PD 모델링에서 P1NP 증가는 210 mg QM 투여 시 가장 큼. 골흡수 표지자 CTX의 감소 크기는 용량군 간 유의한 차이 없음. 실제 2상 임상시험에서 210 mg QM 투여시 요추 BMD 증가가 가장 크게 관찰되었고, 이상반응 발생률에 용량-관련성이 확인되지 않았으므로, 3상 용량 설정은 타당함

Figure 10-4. Mean Percent Change from Baseline in P1NP by Dosing Cohort for SC Dosing Cohorts

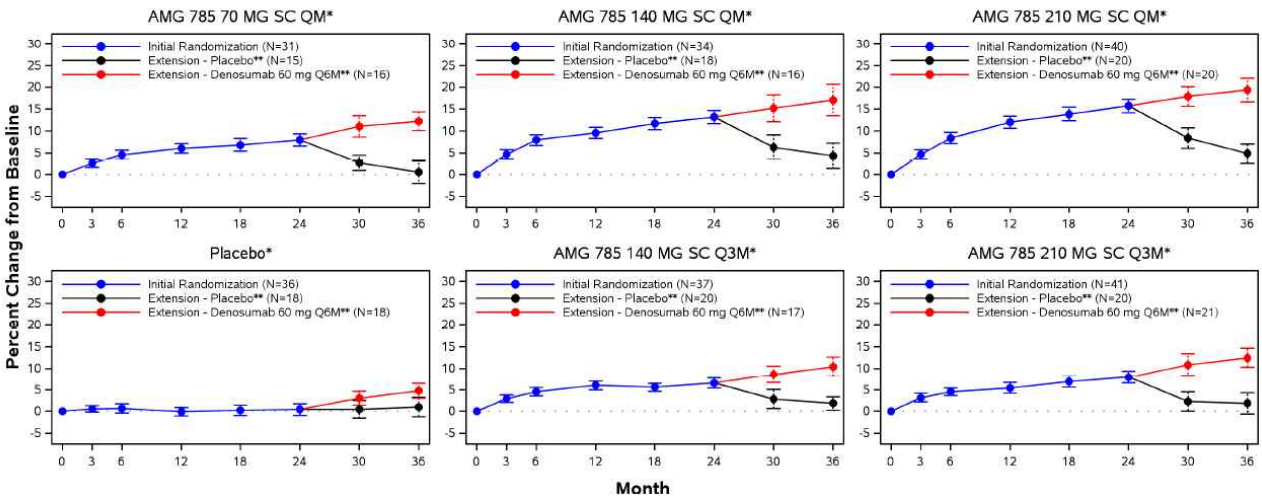


DXA Lumbar Spine BMD Percent Change From Baseline to Month 12 (Primary Efficacy Subset) (20060326 12-Month Primary Analysis)

	Placebo	ALN PO	TPTD SC	Romosozumab SC				
	Total (N = 50)	70 mg QW (N = 51)	20 µg QD (N = 49)	70 mg QM (N = 49)	140 mg Q3M (N = 52)	140 mg QM (N = 48)	210 mg Q3M (N = 53)	210 mg QM (N = 50)
Month 12								
n	47	47	46	44	49	46	51	49
LS Mean	-0.1	4.1	7.1	5.4	5.4	9.1	5.5	11.3
95% CI	(-1.2, 0.9)	(3.0, 5.1)	(6.1, 8.2)	(4.3, 6.4)	(4.4, 6.5)	(8.0, 10.2)	(4.4, 6.6)	(10.3, 12.4)
Difference from Placebo [a]								
p-value				<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Difference from ALN								
p-value				0.0853	0.0853	<0.0001	0.0853	<0.0001
Difference from TPTD								
p-value				0.0276	0.0276	0.0276	0.0276	<0.0001

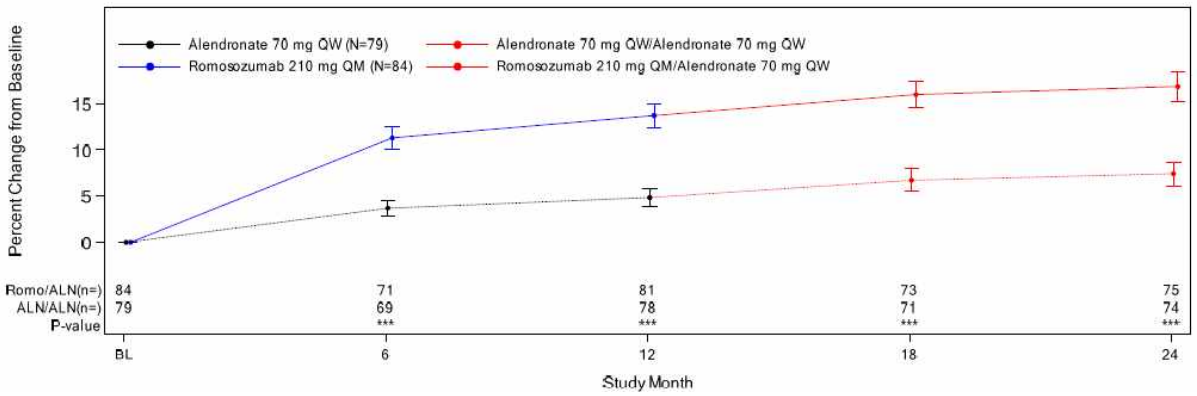
ALN = alendronate; BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LS = least squares; N = Number of subjects randomized and have baseline and at least one postbaseline BMD measurements on or prior to month 12; PO = orally; QD = every day; QM = every month; Q3M = every 3 months; QW = every week; SC = subcutaneously; TPTD = teriparatide

Figure 14s-4.1.9. Means and 95% CIs of Lumbar Spine Bone Mineral Density Percent Change From Baseline by Visit (Full Analysis Set for Subjects Randomized in to the Extension Phase) (20060326 Interim Analysis [Month 48])



- **투여기간**: BMD의 증가는 대부분 투여 첫 12개월에 발생함. 따라서 12개월 이상 투여할 필요는 없음 (예) 210 mg QM 투여 시, 투여 첫 해 동안 11% 변화 vs 12개월~18개월까지의 증가는 3%

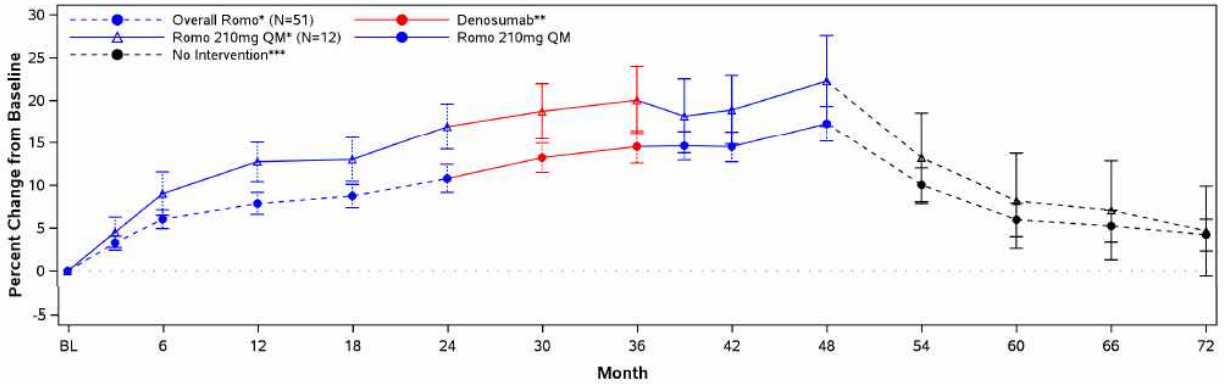
Figure 14b-4.6. Lumbar Spine Bone Mineral Density Percent Change From Baseline by Visit
Least Squares Means and 95% CIs From ANCOVA Model
(Sub-study Imaging Efficacy Analysis Set, LOCF)
(20110142 Primary Analysis)



- **이전 투여**: 20070337 의 6.8% 및 20110142 의 9.0% 가 등록 전에 골다공증약 투여 경험이 있음(주로 비스포스포네이트). pivotal 시험에는 대부분 naive 환자가 포함되었으나, 20080289에는 스크리닝 직전 3년 동안 비스포스포네이트 요법을 받은 환자가 포함되었음. 효능에서 제한할 필요는 없다고 생각됨

- **장기투여**: 로모소주맙 24개월 투여→데노수맙 또는 위약 12개월 투여→로모소주맙 12개월 투여하고 24개월 관찰한 2상 임상시험(20060326)에서 총 36개월(연속 24개월) 투여 경험 있음

Figure 14t-4.5.1.1. Means and 95% CIs of DXA Lumbar Spine BMD Percent Change From Baseline by Visit
(Full Analysis Set for Subjects Enrolled in the Follow-on Phase Allocated to No Intervention)
(20060326 Month 72 Final Analysis)



- 이론적으로 발생 가능한 이상반응 및 비임상시험에서 일부 확인된 이상반응(과골증)을 관심대상 이상반응으로 설정하고 평가시, 로모소주맙 군에서 대조약 대비 증가 경향을 확인할 수 없었음. 다만, 20110142 임상시험에서, 원인을 설명할 수 없는 중대한 심혈관계 사건의 불균형이 관찰되었음
  - 개별 임상 시험 간에 중대한 심혈관계 이상반응의 불균형이 나타난 사유에 대한 추가 고찰이 필요하다.

⇨ 이 약의 유익성은 명확하고 CV 위험성은 이 약의 영향으로 단정지을 수 없다. 다만, 골다공증이 새로운 약의 도입이 시급한 질병은 아니라는 점과 여전히 이 약 투여 환자에서 CV 위험이 발생할 수 있다는 점을 감안할 때, 허가사항에 관련 내용을 기재하고, 위험인자가 있는 환자에는 사용을 금지하며 심혈관계 증상 모니터링을 통해 이상이 나타나는 경우 투여 중지 등의 조치 후 허가 가능하다고 생각된다. 허가사항 조정

- 신청품목의 효과는 가역적이고, pivotal 임상시험에서 로모소주맙 총 12개월 투여 후 다른 골다공증

치료제(데노수맙 또는 알렌드로네이트)로 전환하여 평가하였으므로, 용법용량에서 이 약 치료 완료 후 다른 골다공증 치료제로의 전환이 필수적임을 기재해야 함

⇨ 이 약 12개월 치료 완료 후 다른 골다공증 치료로의 전환이 필수적이라는 내용을 반영

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국FDA 허가 : 2019.04.09.
- 일본 허가: 2019.01.08.

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

- 해당사항 없음

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	암젠코리아유한회사	**허가일**	2019.05.31
제품명	이베니티주프리필드시린지 (로모소주맙,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V2.0(2018.12.10)
주성분 및 함량	로모소주맙 105mg		
효능·효과	1) 골절의 위험성이 높은 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료 2) 골절의 위험성이 높은 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
과민반응	・일반적인 의약품 감시 활동 ・추가적인 의약품 감시 활동: 한국에서 시행하는 이베니티(로모소주맙)에 대한 시판 후 조사 연구(연구 20170753)	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 없음
저칼슘혈증		
면역원성(로모소주맙에 대한 항체 발생)		
2. 중요한 잠재적 위해성		
중대한 심혈관 사례 심근경색 및 뇌졸중	・임상시험에서 임상시험계획서에 따라 적절하게 이루어지는 사례에 대한 독립판정 및 추적 관찰(FU) 설문지를 포함한 일반적인 의약품 감시 활동 ・추가적인 의약품 감시 활동: - 시판 후 안전성 관찰, 비-중재 연구에서 심혈관 사례의 비율 평가(글로벌 활동) - 한국에서 시행하는 이베니티(로모소주맙)에 대한 시판 후 조사	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 없음

	연구(연구 20170753)	
턱뼈 괴사	・임상시험에서 임상시험계획서에 따라 적절하게 이루어지는 사례에 대한 독립판정을 포함한 일반적인 의약품 감시 활동 ・추가적인 의약품 감시 활동: - 한국에서 시행하는 이베니티(로모소주맙)에 대한 시판 후 조사 연구(연구 20170753)	
비정형 대퇴골 골절		
3. 중요한 부족정보 : 없음		