의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.9.6.	접수번호	20230126645
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		암젠코리아유한회사		
제 품 명		엑스지바프리필드시린지(데노수맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		데노수맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		용액주사제 1프리필드시린지(1.0밀리리터) 중 데노수맙 120mg		
최종 허가 사항	허가일자	2024.07.26.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		영국 (PFS 제형) 허가 : 2024.02.29.		
허가부서		바이오의약품정책과(바이오허가TF)	허가담당자	김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	전설희 주무관, 강소영 주무관, 오우영 연구관, 김호정 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김해인 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 다발성 골수종 및 고형암의 골전이 환자에서 골격계 증상(skeletal-related events) 발생 위험 감소 골격계 증상은 병리학적 골절, 뼈에 대한 방사선 조사, 척수압박, 뼈 수술을 말한다. 2. 성인 및 골 성숙이 완료된 청소년에서 절제가 불가능하거나 수술적 절제가 중증의 이환을 일으킬 가능성이 있는 골거대세포종 치료.

○ 용법·용량

이 약은 피하 경로만을 대상으로 하고, 정맥내, 근내, 피내 투여되어서는 안 된다. 이 약은 보건의료 전문가에게서 주사 방법 교육을 받은 환자 또는 보호자가 투여할 수 있다. 이 약의 최초 자가 투여는 보건의료 전문가의 감독 하에 진행해야 한다. 1. 다발성 골수종 및 고형암의 골전이 이 약 1 시린지(데노수맙 120 mg)를 매 4주 간격으로 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다. 필요시, 저칼슘혈증 치료 및 예방을 위해 칼슘과 비타민 D를 함께 복용한다. 2. 골거대세포종 이 약 1 시린지(데노수맙 120 mg)를 매 4주 간격으로 투여하되, 치료 첫 번째 달의 제8일째와 제15일째에 120 mg을 추가로 투여한다. 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다. 필요시, 저칼슘혈증 치료 및 예방을 위해 칼슘과 비타민 D를 함께 복용한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 이 약을 투여 받은 환자에게 턱뼈 괴사가 발생할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 및 다른 성분에 대해 과민반응이 있는 환자.
2) 중증의 치료받지 않은 저칼슘혈증 환자.

3. 이상사례
다음의 이상사례는 아래 및 4. 일반적 주의 항에 기술되어 있다:
- 과민반응
- 저칼슘혈증
- 턱뼈 괴사(ONJ)
- 비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절
- 골거대세포종 및 뼈 성장 환자의 치료 중단에 따른 고칼슘혈증
- 치료 중단 후 다발성 척추 골절

1) 임상시험
① 고형암의 골전이
전립선암, 유방암 또는 다른 고형암의 골전이 또는 다발성 골수종으로 인한 용해성 골 병변이 있고 이 약을 1회 이상 투여 받은 시험대상자 2841명을 대상으로 한 3건의 무작위, 이중눈가림, 이중위약(double-dummy) 임상시험에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 3건의 임상시험에서 시험대상자들은 이 약 120 mg을 매 4주 간격으로 피하 주사를 받거나 졸레드론산 4 mg(저하된 신기능에 대하여 조절된 용량)을 매 4주 간격으로 정맥 내 점적 투여 받도록 무작위 배정되었다. 등록 기준은 혈청 칼슘(보정 수치) 8 – 11.5 mg/dL (2 – 2.9 mmol/L) 및 크레아티닌 청소율 30 mL/min 이상이었다. 비스포스포네이트를 정맥 투여 받은 적이 있는 환자, 턱뼈 괴사 또는 턱의 골수염의 병력이 있는 환자, 치과 수술이 필요한 진행형 치아 또는 턱의 병태가 있는 환자, 치유되지 않는 치과/구강 수술을 받은 자 또는 어떤 것이든지 침습적 치과 시술이 계획되어 있는 환자는 제외되었다. 임상시험 동안 매 4주 간격으로 칼슘과 인을 포함한 혈청 화학 검사를 하였다. 칼슘과 비타민 D 보충이 권장되었다.

이 약 노출 기간의 중앙값은 12개월(범위: 0.1 – 41)이었고, 임상시험 참여 기간의 중앙값은 13개월(범위: 0.1 – 41)이었다. 이 약을 투여 받은 환자의 46%는 여성이었다. 85%는 백인, 5%는 히스패닉계/라틴계, 6%는 아시아인, 3%는 흑인이었다. 연령의 중앙값은 63세(범위: 18 – 93)였다. 이 약을 투여 받은 환자의 75%는 화학요법을 병용하였다.

이 약을 투여 받은 환자에서 나타난 가장 흔한 약물이상반응(환자들 중 25% 이상에서 발생)은 피로/무력증, 저인산혈증 및 구역이었다(표 1 참조). 이 약을 투여 받은 환자에서 나타난 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 호흡곤란이었다. 이 약의 투여를 중단하게 한 가장 흔한 약물이상반응은 뼈괴사와 저칼슘혈증이었다.

표 1. 선별된[a] 모든 중증도의 약물이상반응

발현 부위	이 약 n=2841 %	졸레드론산 n=2836 %
위장관계		
구역	31	32
설사	20	19
전신		
피로/무력증	45	46
검사		
저칼슘혈증[b]	18	9
저인산혈증[b]	32	20
신경계		
두통	13	14
호흡기계		
호흡곤란	21	18
기침	15	15

[a] 3건의 고형암의 골전이 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 중 10% 이상에서 보고되고 다음의 기준 중 한 가지를 만족하는 약물이상반응:

- 이 약을 투여 받은 환자에서 1% 이상 더 많은 발생률, 또는
- 군간 차이(양쪽 방향 모두)가 1% 미만이지만 졸레드론산을 투여한 환자에서 위약투여 환자들보다 5% 이상 높은 발생률(이 약의 임상시험이 아닌 졸레드론산과 위약을 비교한 임상시험)

[b] 실험실-유래 및 중앙 실험실적 정상 하한치 이하[칼슘: 8.3 – 8.5 mg/dL (2.075 – 2.125 mmol/L), 인: 2.2 – 2.8 mg/dL (0.71 – 0.9 mmol/L)]

중증 무기질/전해질 불균형

- 중증 저칼슘혈증(보정 혈청 칼슘 7 mg/dL 미만 또는 1.75 mmol/L 미만)이 이 약을 투여 받은 환자의 3.1%, 졸레드론산을 투여 받은 환자의 1.3%에서 나타났다. 중증 저칼슘혈증을 경험한 환자 중 33%는 2회 이상, 16%는 3회 이상의 중증 저칼슘혈증을 경험하였다.
- 중증 저인산혈증(혈청 인 2 mg/dL 미만 또는 0.6 mmol/L 미만)은 이 약을 투여 받은 환자의 15.4%, 졸레드론산을 투여 받은 환자의 7.4%에서 나타났다.

턱뼈 괴사(ONJ)

3건의 고형암의 골전이 임상시험의 1차 치료 단계에서, 턱뼈 괴사는 이 약 투여군(노출 중앙값 12.0개월; 범위: 0.1 – 40.5) 중 1.8%, 졸레드론산 투여군 중 1.3%에서 확인되었다. 유방암 또는 전립선암 환자를 대상으로 한 임상시험은 공개 연장 치료 단계를 포함하였고, 이 약 120 mg을 매 4주마다 투여하였다(전체 노출 중앙값 14.9개월; 범위: 0.1 – 67.2). 확진된 턱뼈 괴사의 환자-년(patient-year) 보정 발생률(100 환자-년 당 사례 수)은 치료 첫 해 동안에는 1.1%, 2년차에는 3.7%, 그 이후에는 4.6%였다. 턱뼈 괴사 발생까지 걸린 시간의 중앙값

은 20.6개월이었다(범위: 4 – 53).

7년까지의 긴 치료 기간을 가지는, 비전이성 전립선암 환자(이 약의 적응증에 해당하지 않는 환자군)에서의 골전이 예방에 대해 이 약을 평가하기 위한 연장 치료 단계를 포함한 위약대조군 임상시험에서, 확진된 턱뼈 괴사의 환자-년(patient year) 보정 발생률(100 환자-년 당 사례 수)은 치료 첫 해 동안에는 1.1%, 2년차에는 3.0%, 그 이후에는 7.1% 이었다.

비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절
임상시험에서, 이 약으로 치료받은 환자에서 비정형 대퇴골 골절이 보고되었으며, 치료기간이 길어짐에 따라 위험성이 증가하였다. 증례는 치료 기간내 및 치료 중단 후 발생하였다.

② 다발성 골수종
처음 진단된 다발성 골수종 환자에서 질환 진행(disease progression)에 따른 치료를 대상으로 한 다국가, 무작위(1:1), 이중눈가림, 활성 대조군 임상시험에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 임상시험에서, 환자들은 이 약 120 mg을 매 4주 간격으로 피하주사로 투여 받거나(n = 850), 4 mg(신기능에 따라 조절된 용량)의 졸레드론산을 매 4주 간격으로 정맥 내 점적 투여 받았다(n = 852). 등록 기준은 혈청 칼슘(보정 수치) 8 – 11.5 mg/dL (2 – 2.9 mmol/L) 및 크레아티닌 청소율 30 mL/min 이상이었다. 비스포스포네이트를 정맥 투여 받은 적이 있는 환자, 턱뼈 괴사 또는 턱의 골수염의 병력이 있는 환자, 구강 수술이 필요한 진행형 치아 또는 턱의 병태가 있는 환자. 치유되지 않는 치과/구강 수술을 받은 자 또는 어떤 것이든지 침습적 치과 시술이 계획되어 있는 환자는 제외되었다. 임상시험 동안 매 4주 간격으로 칼슘과 인을 포함한 혈청 화학 검사를 하였다. 칼슘과 비타민 D 보충이 권장되었으나 필수사항은 아니었다.

이 약 노출 기간의 중앙값은 16개월(범위: 1 – 50)이었고, 임상시험 참여 기간의 중앙값은 17개월(범위: 0.0 – 49)이었다. 이 약을 투여 받은 환자의 46%는 여성이었다. 83%는 백인, 13%는 아시아인, 3%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 4%는 히스패닉계/라틴계이었다. 이 약에 무작위 배정된 환자의 연령의 중앙값은 63세(범위: 29 – 91)이었다. 이 약을 투여 받은 모든 환자는 항-골수종 화학요법을 병용하였다.

다발성 골수종 환자에서 이 약의 약물이상반응 프로파일은 다른 3건 고형암의 골전이 임상시험에서 관찰된 바와 유사하였다. 가장 흔한 약물이상반응(발생률 10% 이상)은 설사(데노수맙 34%, 졸레드론산 32%), 구역(32%, 30%), 빈혈(22%, 21%), 등 통증(21%, 20%), 혈소판감소증(19%, 16%), 말초 부종(17%, 16%), 저칼슘혈증(16%, 12%), 상기도 감염(15%, 13%), 발진(14%, 11%), 및 두통(11%, 9%)이었다. 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례(어느 투여군에서든 2% 이상 발생)는 폐렴(데노수맙 8.4%, 졸레드론산 8.1%), 형질세포 골수종(2.8%, 3.1%), 발열(2.6%, 2.5%), 열성 호중구감소증(2.5%, 2.7%), 급성 신장 손상(2.0%, 2.5%), 패혈증(1.9%, 2.5%), 빈혈(1.1%, 2.8%)이었다. 투여군 간 2% 이상의 차이를 보이는 사례는 없었다. 이 약의 투여를 중단하게 한 가장 흔한 약물이상반응(1% 이상)은 턱뼈 괴사였다.

저칼슘혈증 및 저인산혈증
중증 저칼슘혈증(보정 혈청 칼슘 7 mg/dL 미만 또는 1.75 mmol/L 미만) 및 중증 저인산혈증(혈청 인 2 mg/dL 미만 또는 0.6 mmol/L 미만)이 이 약을 투여 받은 환자의 각각 2%, 21%에서 발생하였다.

턱뼈 괴사(ONJ)
다발성 골수종 임상시험의 1차 기간 중, 턱뼈 괴사는 이 약 투여군(노출 중앙값 16개월; 범위: 1 – 50) 중 4.1%, 졸레드론산 투여군(노출 중앙값 15개월; 범위: 1 – 45) 중 2.8%에서 확인되었다. 임상시험의 이중 맹검 치료 단계 완료시점에서, 이 약 투여군(노출 중앙값 19.4개월; 범위: 1 – 52)에서의 확진된 턱뼈 괴사의 환자-년(patient-year) 보정 발생률(100 환자-년당 사례 수)은 치료 첫 해 동안에는 2.0%, 2년차에는 5.0%, 그 이후에는 4.5%이었다. 턱뼈 괴사 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 18.7개월이었다(범위: 1 – 44).

③ 골거대세포종
골거대세포종을 동반한 성인 또는 골 성숙이 완료된 청소년 환자 548명을 대상으로 한 2건의 단일군 임상시험에서, 이 약을 최소 1회 이상 투여 받은 환자군에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 피험자는 이 약 120 mg을 매 4주 간격으로 피하투여 받았고, 치료 첫 번째 달의 8일째와 15일째에 추가로 120 mg씩 투여 받았다. 두 임상시험 모두에서 비스포스포네이트를 병용 투여한 환자는 등록에서 제외되었다. 이 중 한 임상시험에서 턱뼈 괴사 또는 턱의 골수염의 병력이 있는 환자, 치과 수술이 필요한 진행형 치아 또는 턱의 병태가 있는 환자, 치유되지 않은 치과/구강 수술을 받은 자, 또는 어떤 것이든지 침습적 치과 시술이 계획되어 있는 환자는 제외되었다. 임상시험 동안 매 4주 간격으로 칼슘 및 인을 포함한 혈청 화학검사를 하였다. 칼슘과 비타민 D 보충이 권장되었으나 필수사항은 아니었다.

이 약을 투여받은 환자 548명 중 467명은 이 약으로 1년 이상 치료받았고 323명은 2년 이상, 255명은 3년 이상 치료받았다. 투여 횟수의 중앙값은 33회(범위: 4 – 138회)이고 임상시험 참여기간의 중앙값은 60개월(범위: 0 – 140개월)이었다. 등록된 환자의 57%가 여성이었고 82%가 백인이었다. 연령의 중앙값은 33세(범위: 13 – 83세)이었으며 총 19명의 환자가 골 성숙이 완료된 청소년이었다(12 – 17세).

골거대세포종이 있는 환자에서 이 약의 흔한 이상사례 프로파일은 3건의 고형암의 골전이 임상시험에서 보고된 바와 대체적으로 유사하였다. 환자에서 가장 흔한 이상사례는(발생률 10% 이상) 관절통, 등 통증, 사지통, 피로, 두통, 구역, 비인두염, 근골격계 통증, 치통, 구토, 저인산혈증, 변비, 설사 및 기침이었다. 가장 빈번한 중대한 이상사례는 턱뼈 괴사(3.6%), 골거대세포종(1.5%), 빈혈(1.1%), 폐렴(0.9%) 및 등 통증(0.9%)이었다. 이 약의 투여를 중단하게 한 가장 빈번한 이상사례는 턱뼈 괴사(발생률 3.6%)였다. 약물이상반응 프로파일은 골 성숙이 완료된 청소년과 성인에서 유사하게 나타났다.

저칼슘혈증 및 저인산혈증

• 중등도에서 중증의 저칼슘혈증(보정 혈청 칼슘이 8 mg/dL 미만 또는 2 mmol/L 미만)이 이 약을 투여 받은 환자의 5%에서 발생하였다.

• 중증 저인산혈증(혈청 인이 1 – 2 mg/dL 미만 또는 0.3 – 0.6 mmol/L 미만)이 이 약을 투여 받은 20%의 환자에서 발생하였다.

턱뼈 괴사(ONJ)

2건의 골거대세포종 임상시험에서 이 약을 투여 받은 6.6%의 환자에서 턱뼈 괴사가 확인되었다.

비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절

이 약을 투여 받은 환자에서 비정형 대퇴골 골절이 보고되었으며 전체 안전성 모집단 환자의 0.9%에서 관찰되었다.

④ 치료 중단에 따른 고칼슘혈증

전체 안전성 모집단 환자의 0.7%가 치료 중단 후 30일 넘게 중대한 고칼슘혈증 이상반응을 경험하였고 재발한 환자도 있었다.

2) 시판 후 사용경험

이 약 시판 후 다음과 같은 약물이상반응이 보고되었다.

• 저칼슘혈증: 치명적 사례를 포함한, 중증 증상성 저칼슘혈증.

• 고칼슘혈증: 치료 중단에 따른 중증 증상성 고칼슘혈증이 발생할 수 있다.

• 아나필락시스 반응을 포함한 과민반응.

• 중증의 근골격계 통증을 포함한 근골격계 통증. 재투여 시 다시 나타나는 것으로 보고되었다.

• 태선모양 약물 발진(예, 편평태선 유사반응)

• 탈모

3) 면역원성

이 약은 다른 치료용 단백질처럼 면역원성이 나타날 가능성이 있다. 이 약 30 – 180 mg을 매 4주 또는 12주마다 3년까지 투여 받은 골전이 환자의 1% 미만(2758명 중 7명)에서 이 약에 대한 결합 항체가 양성으로 나타났다. 1건의 임상시험에 참여한 37명의 골거대세포종 환자 중 이 약에 대한 결합 항체가 양성인 환자는 없었다. 또 다른 임상시험에 참여한 506명의 골거대세포종 환자 중 3명에서 이 약 치료 후 일과성 결합 항체가 양성으로 나타났다. 다발성 골수종 환자에서, 베이스라인 이후의 결과값이 있는 199명 중 1명에서 이 약에 대한 결합 항체가 양성으로 나타났다. 이들 중 중화항체에 대하여 양성을 보인 시험대상자는 없었다. 결합 항체 생성이 약동학 프로파일, 독성 프로파일 또는 이 약에 대한 임상반응을 변화시킨다는 증거는 없었다.

4) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 316명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 37.3%(118/316명, 총 267건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 0.3%(1/316 명, 1 건)	예상하지 못한 약물이상반응 3.2%(10/316명, 11건)
때때로 (0.1 ~ 5% 미만)	전신장애 및 투여부위	발열	오한, 통증
	근골격 및 결합조직 장애		근골격성 흉부 통증, 턱통증, 근육통
	피부 및 피하조직 장애		두드러기
	각종 위장관 장애		잇몸 불편감
	각종 정신 장애		불안

4. 일반적 주의

1) 동일한 주성분을 가지는 약제

이 약은 프롤리아프리필드시린지와 동일한 주성분(데노수맙)을 함유한다. 이 약을 투여 중인 환자는 프롤리아프리필드시린지를 투여해서는 안 된다.

2) 과민반응

이 약 투여 시 아나필락시스를 포함한 임상적으로 유의한 과민반응이 보고되었다. 이 반응은 저혈압, 호흡곤란, 상기도 부종, 입술 부종, 발진, 소양증, 및 두드러기를 포함할 수 있다. 아나필락시스 또는 다른 임상적으로 유의한 알레르기 반응이 발생하면, 적절한 치료를 시작하고 이 약의 투여를 영구 중단한다.

3) 저칼슘혈증

이 약은 중증 증상성 저칼슘혈증을 일으킬 수 있으며, 치명적 사례가 보고되기도 하였다. 저칼슘혈증이 있는 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전에 저칼슘혈증을 치료한다. 치료 중, 특히 치료 시작 후 처음 몇 주 동안, 칼슘 수치를 모니터링하고 필요시 칼슘, 마그네슘, 비타민 D를 투여한다. 칼슘 수치를 저하시키는 약과 이 약을 병용투여 시, 칼슘 수치를 더욱 자주 모니터링한다. 저칼슘혈증 증상이 나타날 경우 의료진을 찾도록 환자에게 미리 알려주도록 한다.

임상시험에서 환자의 신장애 정도가 증가할수록 저칼슘혈증 발생 위험도가 증가하였다. 이러한 환자들은 대부분 중증 신장애(크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만 및/또는 투석)이고 칼슘 보충을 하지 않았거나 불충분한 환자였다. 칼슘 수치와 칼슘 및 비타민 D 섭취를 모니터링한다.

4) 턱뼈 괴사(ONJ)
이 약을 투여 받은 환자에서 턱뼈 괴사가 보고된 바 있으며, 턱뼈 괴사가 발생한 경우 턱 통증, 골수염, 골염, 골 침식, 치아 또는 치주 감염, 치통, 잇몸 궤양 또는 잇몸 침식과 같은 징후를 보였다. 지속되는 통증이나 치과 수술 후 구강 또는 턱의 치유 지연 또한 턱뼈 괴사의 징후일 수 있다. 암환자를 대상으로 한 임상시험에서 노출 기간이 길수록 턱뼈 괴사 발생률이 더 높았다. 79%는 발치, 구강 위생 불량, 치과 보철 장치 사용 등의 병력을 선행요인으로서 갖고 있었다. 턱뼈 괴사 발생의 다른 위험인자는 면역억제 치료, 혈관생성 억제제 치료, 전신 코르티코스테로이드제, 당뇨, 잇몸감염 등을 포함한다. 유사하게, 턱뼈 괴사가 발생한 이 약을 사용한 다발성 골수종 환자에서, 58%가 침습성 치과 시술 이력을 선행요인으로서 가지고 있었다.

이 약의 투여를 시작하기 전과 이 약으로 치료하는 동안 정기적으로 구강 검사 및 적절한 예방적 치과 검진을 한다. 환자에게 구강위생 관련 조언을 하고 이 약으로 치료하는 동안 침습성 치과 시술을 피하도록 한다. 이 약으로 치료하는 동안 구강위생을 양호하게 관리하도록 하여야 한다. 만약 침습성 치과 시술이 반드시 이루어져야 한다면, 이 약의 일시적인 중단을 고려한다. 최적의 치료 중단 기간을 제안할 수 있는 자료는 없다.

이 약으로 치료하는 중에 턱뼈 괴사가 나타나거나 의심되는 환자의 경우, 치과 의사나 구강외과의사의 치료를 받아야 한다. 이들 환자의 경우 턱뼈 괴사를 치료하기 위한 광범위한 치과적 수술은 상태를 악화시킬 수 있다. 주치의의 임상적 판단으로 개인의 유익성/위험성 평가에 근거한 환자 개개인의 관리 계획을 지도해야 한다.

5) 비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절
이 약을 투여 받은 환자에서 비정형 대퇴골 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골 소전자(lesser trochanter) 바로 아래부터 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분까지 대퇴골 골간부 어느 부위에서나 발생할 수 있으며, 분쇄에 대한 증거 없이 가로 또는 짧은 사선 방향으로 나타난다.

비정형 대퇴골 골절은 가장 흔히, 영향 받은 부위에 외상이 경미하거나 전혀 없이 발생한다. 이는 양쪽 모두 발생할 수 있으며 다수의 환자들이 완전 골절(complete fracture)이 발생하기 수주에서 수개월 전에 영향 받은 부위에서 보통 둔하면서 아린 허벅지 통증과 같은 전구 통증을 보고하였다. 일부에서 골절이 발생했을 때 글루코코르티코이드 제제(예: 프레드니손) 치료를 병행하였다고 보고되었다.

이 약을 투여하는 동안 허벅지, 엉덩이, 또는 서혜부에 처음 발생하거나 특이한 통증이 있을 경우 의료진에게 보고하도록 환자에게 알려야 한다. 환자에게 허벅지 또는 서혜부 통증이 나타나면 비정형 골절을 의심해야 하며 불완전 대퇴골 골절을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 대퇴골 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가

있는지의 여부 또한 평가해야 한다. 유익성-위험성 평가기간 동안, 환자 개별적으로 이 약의 투여 중단 여부가 고려되어야 한다.

6) 골거대세포종 및 뼈 성장 환자의 치료 중단에 따른 고칼슘혈증
입원이 필요하고 급성 신손상을 동반한 임상적으로 유의한 고칼슘혈증이 이 약으로 치료받은 골거대세포종 및 뼈 성장 환자에서 보고되었다. 고칼슘혈증은 치료 중단 후 첫 해 내에 보고되었다. 치료를 중단한 후, 고칼슘혈증의 증상 및 징후에 대하여 환자를 모니터하고, 혈청 칼슘을 정기적으로 평가하고, 환자의 칼슘 및 비타민 D 보충요법의 요건을 재평가하며 임상적으로 적절하게 환자를 관리한다.

7) 치료 중단 후 다발성 척추 골절
데노수맙 치료 중단 후 다발성 척추 골절이 보고되었다. 골다공증 위험인자를 가진 환자나, 골다공증 병력 또는 이전에 골절 경험이 있는 환자는 다발성 척추 골절 고위험군에 포함된다.

이 약의 치료를 중단할 때, 개별 환자의 척추 골절 위험도를 평가해야 한다.

8) 페닐케톤뇨증(PKU) 환자
이 약 각각은 6.1 mg의 페닐알라닌을 함유하고 있다. 체내에서 페닐알라닌을 제대로 제거할 수 없어 페닐알라닌이 축적되는 드문 유전적 질환인 페닐케톤뇨증(PKU)이 있는 환자에게 페닐알라닌이 유해할 수 있다.

5. 상호작용
1) 이 약에 대한 약물 상호작용은 평가되지 않았다.
2) 다양한 항암 치료가 데노수맙의 전신 노출 및 약력학적 효과에 영향을 미친다는 증거는 없다. 1개월 및 3개월째 혈청 데노수맙 농도와 3개월째의 골교체표지자 uNTX/Cr(urinary N-terminal telopeptide corrected for creatinine) 감소는 이전에 비스포스포네이트 정맥투여 치료를 받았거나 받지 않았던 환자에서 유사하였고, 병행된 화학요법 및/또는 호르몬 요법에 의해 변화되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
이 약과 관련하여 임부를 대상으로 한 적절하고 통제된 임상시험은 없다.

출생 전 발달에 대한 데노수맙의 영향은 사이노몰거스 원숭이와 유전자 제거로 RANK 리간드(RANKL)를 없앤 유전적으로 변형된 마우스에서 연구되었다. 임신 20일째에서 시작해서 임신 전체 기간 동안 데노수맙을 체중에 근거한 사람에서의 이 약의 추천 용량의 25배 높은 용량에 해당하는 약리학적 활성 용량으로 피하 투여받은 사이노몰거스 원숭이에서 유산, 사산, 출생 후 사망이 증가하였다. 새끼에서 겨드랑이, 서혜부, 아래 턱, 장간막에서의 림프

절 결여, 비정상적 뼈 성장, 골강도 감소, 혈액생성 감소, 치아 형성이상, 치열 부정, 신생자 성장 감소가 발견되었다. 출생부터 1개월까지의 영아기 동물은 측정 가능한 데노수맙 혈중 농도를 보였다(모체 농도의 22 – 621%).

출생부터 6개월까지 회복 기간 후, 골질(quality)과 골강도에서의 효과는 정상으로 돌아왔다. 치아 형성이상은 분명하였으나 치아 맹출(이돋이)에 대한 이상 영향은 없었다. 아래 턱과 장간막 림프절은 작지만 존재하였으나 겨드랑이와 서혜부 림프절 결여는 남아있었다. 회복된 동물 한 마리의 여러 조직에서 아주 적은 정도에서 중등도의 무기질 침착이 관찰되었다. 출산 전 모체 손상의 증거는 없었다. 출산하는 동안 드물게 모체에 이상 영향이 발생하였다. 모체 유선 발달은 정상이었다. 50 mg/kg 용량만 평가되었으므로, 이 시험에 대한 태자 최대무독성량(NOAEL)은 확립되지 않았다. 자궁에서 데노수맙에 노출되었던 6개월령의 새끼 암컷의 유선 조직병리는 정상이었다; 그러나, 발달 및 수유에 대해 완전히 평가되지 않았다.

RANKL 결손 마우스에서 RANKL(데노수맙의 표적)이 없으면 태아 림프절 무발생을 일으켰고, 출생 후의 치아 상태 및 뼈 성장에 장애를 야기하였다. 임신한 RANKL 결손 마우스는 모체 유선의 변형성숙을 보였고 이는 수유장애를 야기하였다.

동물 시험 결과와 이 약의 작용기전에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 일으킬 수 있다. 만약 임신 중에 이 약을 투여하거나 이 약 투여 중에 임신을 한다면, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다.

2) 수유부
사람의 모유에서의 이 약의 존재여부, 수유 받은 아동에의 영향, 또는 모유 생성에 대한 영향과 관련된 정보는 없다.

데노수맙 최종 투여 후 1개월까지 사이노몰거스 원숭이의 모유에서 데노수맙이 검출되었으며(모유: 혈청 비 0.5% 이하) 모체 유선 발달은 정상이었고, 수유 장애도 없었다. 그러나, 임신한 RANKL 결손 마우스가 모체 유선의 변형 성숙을 보였으며 이로 인해 수유 장애를 보였다. 수유 중 아기에게 이 약으로 인해 중대한 약물이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 이 약이 수유부에게 미치는 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 이 약의 투여를 중단할지 결정하여야 한다.

3) 생식 능력이 있는 여성 및 남성
동물 시험 결과와 이 약의 작용기전에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 일으킬 수 있다.

이 약을 시작하기에 앞서, 임신 가능성이 있는 여성환자의 임신 상태를 확인한다. 임신한 여성 또는 임신 가능성이 있는 여성에게 임신기간 동안 또는 수태 전 5개월 이내의 이 약에 대한 노출이 태아 손상을 야기할 수 있음을 알린다. 또한 가임 여성에게 치료 기간 동안

과 이 약을 마지막으로 투여한 후 최소 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권장한다.

데노수맙이 정액 중에 어느 정도까지 존재하는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 이 약으로 치료받는 남성이 임신한 배우자와 비보호 성관계를 가지면 태아가 데노수맙에 노출될 가능성이 있다. 남성에게 이러한 잠재적 위험에 대해 알린다.

7. 소아에 대한 투여
골거대세포종이 있는 골 성숙이 완료된 청소년(12 - 16세)을 제외하고 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이 약은 골거대세포종이 있는 골 성숙이 완료된 청소년(12 - 16세)의 치료에만 권장된다. 골거대세포종 또는 승인되지 않은 적응증에 데노수맙을 투여한 뼈 성장 소아 환자에서 치료 중단 후 임상적으로 유의한 고칼슘혈증이 보고되었다.

1개 이상의 성숙한 장골(예: 상완골의 골단 성장판이 닫힘)로 정의되는 골 성숙이 완료된, 체중 45 kg 이상의 골거대세포종 청소년 환자(12 - 16세) 19명을 하위군으로 등록한 공개 임상시험에서 이 약을 연구하였다. 이상반응 프로파일과 유효성 결과는 골 성숙이 완료된 청소년과 성인에서 유사하게 나타났다.

동물 데이터

이 약의 치료는 성장판이 열려 있는 소아의 뼈 성장을 손상시킬 수 있으며, 치아 맹출을 저해할 수 있다. 신생자기의 랫드에 Fc에 결합된 osteoprotegerin (OPG Fc)을 10 mg/kg 이하의 용량으로 투여하여 RANKL을 저해(이 약 치료의 표적)하는 것은 뼈 성장 및 치아 맹출 저해와 관련이 있었다. 체중(mg/kg)에 기초하여, 청소년기의 영장류에 데노수맙을 인체 권장 용량인 120 mg의 5배 및 25배(10, 50 mg/kg) 용량으로 매 4주 간격으로 투여하였을 때, 비정상 성장판이 나타났고, 이는 이 약의 약리학적 활성과 일치하는 것으로 간주된다.

자궁에서 데노수맙에 노출되었던 사이노몰거스 원숭이는 뼈 이상, 혈액 생성 감소, 치아 비정렬, 신생기 성장 저하, 그리고 겨드랑이, 서혜부, 아래턱뼈 및 장간막에서의 림프절 결여를 보였다. 출생 후 노출이 중단되었을 때 골 이상은 회복되었지만, 겨드랑이와 서혜부의 림프절은 출생 후 6개월에도 결여되어 있었다.

8. 고령자에 대한 투여
3건의 고형암의 골전이 임상시험에서 이 약을 투여받은 총 시험대상자(n = 2841) 중 1271명(44%)이 65세 이상이었고, 473명(17%)는 75세 이상이었다. 다발성 골수종 임상시험에서 이 약을 투여받은 859명의 환자 중 387명(45%)이 65세 이상, 141명(16%)이 75세 이상이었다. 이들 고령 환자와 젊은 환자 사이에서 이 약의 안전성 및 유효성은 전반적으로 차이를 보이지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
다양한 신기능 상태의 비 암환자를 대상으로 2건의 임상시험이 수행되었다.

한 임상시험에서는 다양한 신기능 상태(정상~투석을 요하는 말기 신장애)의 환자들(N = 55)에게 데노수맙 60 mg을 단회 피하주사하였고 또 다른 임상시험에서는 중증 신장애(크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만 및/또는 투석중) 환자들(N = 32)에게 데노수맙 120 mg을 2회 피하주사하였다. 이들 임상시험에서 신장애 정도가 증가되고 칼슘 보충이 없거나 불충분한 경우 저칼슘혈증 발생 위험도가 증가하는 것으로 나타났다. 환자들의 96%에서 경증~중등증의 저칼슘혈증을 보였다. 칼슘 수치와 칼슘 및 비타민 D 섭취를 모니터링한다.

10. 과량투여시의 처치
이 약을 과량 투여한 경험은 없다.

11. 적용상의 주의
1) 투여하기 전에, 이 약에 이물이나 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 투명하고 무색 또는 미황색의 액상으로, 반투명에서 흰색의 단백질성 입자를 미량 함유할 수 있다. 이 약이 변색되거나 흐릴 경우 또는 이 약에 많은 수의 입자나 이물이 관찰될 경우에는 사용하지 않는다.
2) 투여하기 전에 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장 상태에 두고 실온(25° C까지)에 도달하도록 한다. 이 과정은 15 – 30분 정도 걸린다. 이 약을 다른 방법으로 따뜻하게 하면 안 된다.
3) 이 약 1 프리필드시린지는 1회 투여분이다.
4) 미사용 제품 또는 폐기물은 현지 요구 사항에 따라 폐기해야 한다. 보건의료 전문가에 의한 엑스지바 프리필드시린지 투여의 종합적인 지침은 사용 설명서에 제공되어 있다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 원래 포장상태에서 냉장(2 – 8° C) 보관한다. 이 약은 동결하여서는 안 된다.
2) 냉장고에서 꺼낸 이후에는 이 약을 25° C 이상 또는 직사광선에 노출시켜서는 안 되며, 냉장고에 다시 넣어서도 안 된다. 이 약은 30일 이내에 사용하여야 한다. 30일 이내에 사용하지 않은 것은 폐기한다. 포장기재에 기재된 사용기한이 경과한 후에는 이 약을 사용하지 않는다.
3) 직사광선 및 열을 피해 보관한다.
4) 이 약을 과도하게 흔들지 말아야 한다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보

작용 기전

RANKL은 막관통 또는 가용성 단백질로 존재한다. RANKL은 골흡수를 담당하는 유일한 세

포 유형인 파골세포의 형성, 기능 및 생존에 필수적이다. RANKL의 자극에 의한 파골세포 활성의 증가는 전이성 골질환 및 다발성 골수종에서 골 파괴를 매개하는 핵심 인자이다. 데노수맙은 RANKL을 표적화하여 높은 친화성과 특이도로 결합하는 인간 단클론 항체(IgG2)이며, RANKL/RANK 상호 작용의 발생을 방지하고 파골세포의 수와 기능을 감소시켜 골 흡수 및 암에 의한 골 파괴를 감소시킨다.

골거대세포종은 RANK 리간드를 발현하는 신생물성 간질세포와 RANK를 발현하는 파골세포양 거대세포가 특징적이다. 골거대세포종 환자에서 데노수맙은 RANK 리간드에 결합하여 파골세포양 거대세포를 유의하게 감소시키거나 제거한다. 결과적으로, 골용해가 감소하고 증식성 종양 간질이 비증식성의 분화된 새로운 치밀 교직골로 대체된다.

약력학적 효과

골을 침범한 진행성 악성 종양 환자 대상의 제2상 임상시험에서 이 약을 매 4주(Q4W) 또는 매 12주 간격으로 피하(SC) 투여한 결과, 골흡수 표지자(uNTX/Cr, 혈청 CTx)에서 이전 비스포스포네이트 치료 또는 베이스라인 uNTX/Cr 수준에 상관없이 uNTX/Cr의 감소 중앙값이 1주 내에 약 80%에 달할 만큼 신속한 감소가 나타났다. 골을 침범한 진행성 악성 종양 환자 대상의 제3상 임상시험에서는 이 약(120 mg, Q4W)을 사용한 49주의 치료 기간 내내 약 80%의 uNTX/Cr 감소 중앙값이 유지되었다.

2) 약동학적 정보

흡수

피하 투여 후 생체이용률은 62%였다.

생체 내 변환

데노수맙은 천연 면역글로불린으로 아미노산과 탄수화물로만 조성되어 있으며, 간대사 기전을 통해 배설될 가능성은 적다. 이 약의 대사 및 배설은 면역글로불린 소실 경로를 따를 것으로 예상되며, 작은 크기의 펩타이드 및 개별 아미노산으로 분해된다.

배설

120 mg을 매 4주 간격으로 여러 번 투여받은 진행성 종양 시험대상자에서 혈청 데노수맙 농도가 약 2배 축적된 것으로 관찰되었고 6개월까지 항정상태에 도달하였으며, 이는 시간 독립적 약동학적 특성과 일치하였다. 120 mg을 매 4주 간격으로 투여받은 다발성 골수종 시험대상자에서 6개월과 12개월 간 최저 농도 중앙값 변동은 8% 미만이었다. 120 mg을 매 4주 간격으로 투여받고 제8일째와 제15일째에 부하 용량을 사용한 골거대세포종 시험대상

자에서 치료 첫 번째 달 내에 항정상태 농도에 도달하였다. 9주와 49주 간 최저 농도 중앙값 변동은 9% 미만이었다. 매 4주 간격으로 120 mg 치료를 중단한 시험대상자에서 반감기 중앙값은 28일이었다(범위: 14 – 55일).

연령(18 – 87세), 인종/민족(흑인, 히스패닉계, 아시안인 및 백인으로 분류), 성별 또는 고형암 유형 또는 다발성 골수종 환자를 기준으로 한 모집단 약동학 분석에서는 항정상태에서 임상적으로 유의한 데노수맙의 전신 노출 변화는 나타나지 않았다. 체중 증가는 전신 노출 감소와 연관성이 있었고 역으로도 마찬가지였다. 넓은 범위의 체중에서 골교체표지자에 기반한 약력학적 효과가 일관적이었기 때문에 변화는 임상적으로 관련성이 있는 것으로 간주되지 않았다.

선형성/비선형성

데노수맙은 넓은 범위의 투여량에서 약동학적 비선형성을 보였지만 60 mg(또는 1 mg/kg) 이상의 용량에서는 대략적으로 용량에 비례한 노출 증가가 나타났다. 비선형성은 저농도에서 중요한 포화성 표적매개 소실 경로에 기인한 것일 수 있다.

신장애

진행성 암은 없지만 투석을 포함한 다양한 신기능 수준을 가진 환자 대상의 데노수맙(60 mg, n = 55 및 120 mg, n = 32) 임상시험에서 신장애 수준은 데노수맙의 약동학에 영향을 미치지 않았으며, 따라서 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약 투여시 신장 모니터링은 필요하지 않다.

간장애

간장애 환자에 대한 특정 임상시험은 수행되지 않았다. 일반적으로 단클론 항체는 간대사 경로를 통해 배설되지 않는다. 데노수맙의 약동학은 간장애에 의해 영향을 받을 것으로 예상되지 않는다.

고령 환자

고령 환자와 젊은 환자 사이에서 이 약의 안전성 및 유효성은 전반적으로 차이를 보이지 않았다. 골을 침범한 진행성 악성 종양을 가진 65세 초과 환자를 대상으로 한 이 약의 대조군 임상시험에서 유효성과 안전성이 고령 환자 및 젊은 환자에서 유사한 것으로 나타났다. 고령 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

소아 환자

골 성숙이 완료되었고 골거대세포종이 있으며 120 mg을 매 4주 간격으로 투여받고 제8일째와 제15일째에 부하 용량을 사용한 청소년(12 - 17세)에서 데노수맙의 약동학은 GCTB를 가진 성인 시험대상자에서 관찰된 결과와 유사했다.

3) 임상시험 정보

A. 다발성 골수종 및 고형암의 골전이 환자에서의 골격계 증상(skeletal-related events)

고형암의 골전이 환자에서의 임상적 유효성 및 안전성

이 약 120 mg을 매 4주 간격으로 SC 투여한 경우 또는 졸레드론산 4 mg(신기능 저하에 따라 조절된 용량)을 매 4주 간격으로 IV 투여한 경우의 유효성 및 안전성을 골을 침범한 진행성 악성 종양이 있고 IV 비스포스포네이트 투여를 받은 적이 없는 환자를 대상으로 한 3건의 무작위, 이중눈가림, 활성 대조군 임상시험에서 비교하였다: 성인 유방암 환자(임상시험 1), 기타 고형암 또는 다발성 골수종 환자(임상시험 2), 거세저항성 전립선암 환자(임상시험 3). 이들 활성 대조군 임상시험에서 5,931명의 환자를 대상으로 안전성을 평가하였다. 턱뼈 괴사 또는 턱의 골수염의 병력이 있는 환자, 치과 수술이 필요한 진행형 치아 또는 턱의 병태가 있는 환자, 치유되지 않은 치과/구강 수술을 받은 환자, 또는 어떤 것이든지 침습적 치과 시술이 계획되어 있는 환자는 이들 임상시험 참여에서 제외되었다. 일차 및 이차 평가변수는 1건 이상의 골격계 증상(SRE) 발생을 평가하였다. 졸레드론산 대비 이 약의 우월성을 보여주는 임상시험에서는 사전 지정된 2년 연장 치료 단계에서 환자에게 라벨이 공개된 이 약을 제공하였다. SRE는 다음 중 어느 하나의 발생으로 정의되었다: 병리학적 골절(척추 또는 비척추), 뼈에 대한 방사선 치료(방사성동위원소의 사용 포함), 뼈 수술 또는 척수압박.

이 약은 고형암의 골전이 환자에서 SRE의 발생 및 다발성 SRE의 발생(최초 및 후속) 위험을 감소시켰다(표 2 참조).

표 2. 골을 침범한 진행성 악성 종양 환자에서의 유효성 결과

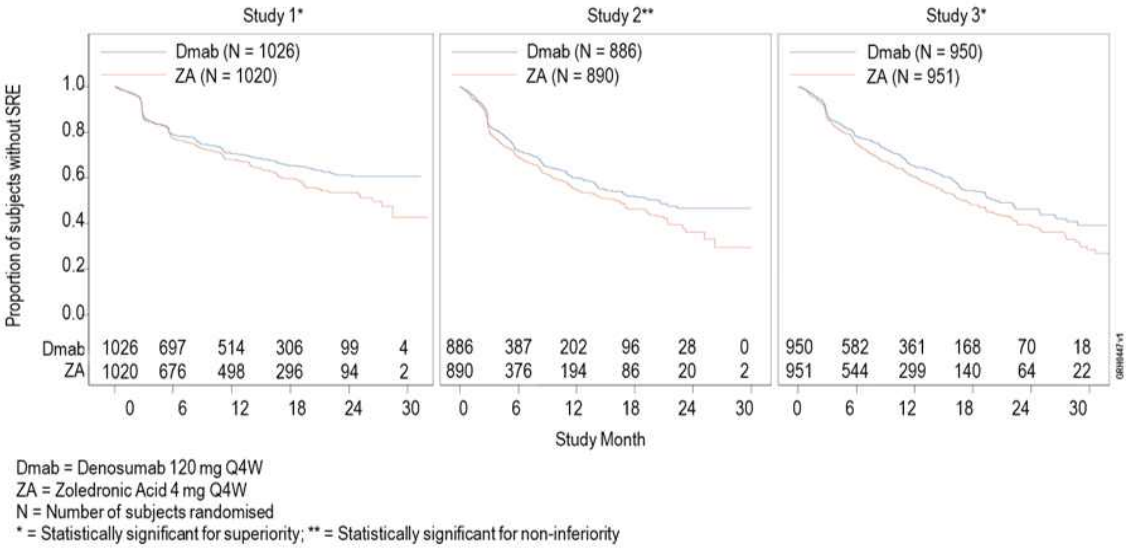
	임상시험 1 유방암		임상시험 2 기타 고형암** 또는 다발성 골수종		임상시험 3 전립선암		진행성 암의 통합	
	이 약	졸레드론산	이 약	졸레드론산	이 약	졸레드론산	이 약	졸레드론산
N	1,026	1,020	886	890	950	951	2,862	2,861
최초 SRE								
시간 중앙값(개월)	NR	26.4	20.6	16.3	20.7	17.1	27.6	19.4
시간 중앙값의 차이(개월)	NA		4.2		3.5		8.2	
HR (95% CI) /	0.82 (0.71, 0.95)		0.84 (0.71, 0.98)		0.82 (0.71, 0.95)		0.83 (0.76, 0.90)	

RRR (%)	/ 18		/ 16		/ 18		/ 17	
비열등성/우월성 p-값	< 0.0001† / 0.0101†		0.0007† / 0.0619†		0.0002† / 0.0085†		< 0.0001 / < 0.0001	
시험대상자의비율(%)	30.7	36.5	31.4	36.3	35.9	40.6	32.6	37.8
최초 및 후속 SRE*								
평균건수/환자	0.46	0.60	0.44	0.49	0.52	0.61	0.48	0.57
발생률비(95% CI) / RRR(%)	0.77 (0.66, 0.89) / 23		0.90 (0.77, 1.04) / 10		0.82 (0.71, 0.94) / 18		0.82 (0.75, 0.89) / 18	
우월성p-값	0.0012†		0.1447†		0.0085†		< 0.0001	
SMR/년	0.45	0.58	0.86	1.04	0.79	0.83	0.69	0.81
최초 SRE 또는 HCM								
시간 중앙값(개월)	NR	25.2	19.0	14.4	20.3	17.1	26.6	19.4
HR (95% CI) / RRR (%)	0.82 (0.70, 0.95) / 18		0.83 (0.71, 0.97) / 17		0.83 (0.72, 0.96) / 17		0.83 (0.76, 0.90) / 17	
우월성 p-값	0.0074		0.0215		0.0134		< 0.0001	
뼈에 대한 최초 방사선 조사								
시간 중앙값(개월)	NR	NR	NR	NR	NR	28.6	NR	33.2
HR (95% CI) / RRR (%)	0.74 (0.59, 0.94) / 26		0.78 (0.63, 0.97) / 22		0.78 (0.66, 0.94) / 22		0.77 (0.69, 0.87) / 23	
우월성 p-값	0.0121		0.0256		0.0071		< 0.0001	

NR = 도달하지 않음, NA = 해당 없음, HCM = 악성종양에 의한 고칼슘혈증, SMR = 골격계 이환율, HR = 위험비, RRR = 상대위험감소, †조정된 p 값이 임상시험 1, 2 및 3에 대해 제시됨(최초 SRE 및 최초 및 후속 SRE 평가변수); *시간 경과에 따른 모든 골격계 증상 포함; 이전 증상 계수 후 21일 이상 경과 시 발생한 증상만 해당됨.

** NSCLC, 신세포암, 결장직장암, 소세포폐암, 방광암, 두경부암, GI/비뇨생식기암 등 포함(유방암 및 전립선암 제외)

그림 1. 임상시험 중 최초 SRE까지 시간에 대한 Kaplan-Meier 플롯



Dmab = Denosumab 120 mg Q4W
ZA = Zoledronic Acid 4 mg Q4W
N = Number of subjects randomised
* = Statistically significant for superiority; ** = Statistically significant for non-inferiority

고형암의 골전이에서 질환 진행 및 전체 생존

모든 3건의 임상시험과 이 모든 3건의 임상시험을 통합한 사전 지정 분석에서 질환 진행은 이 약과 졸레드론산 간에 유사했다.

임상시험 1, 2 및 3에서 전체 생존은 골을 침범한 진행성 악성 종양 환자에서 이 약과 졸레드론산 간에 균형을 유지하였다: 유방암 환자(위험비 및 95% CI는 0.95[0.81, 1.11], 전립선암 환자(위험비 및 95% CI는 1.03[0.91, 1.17], 기타 고형암 또는 다발성 골수종 환자(위험비 및 95% CI는 0.95[0.83, 1.08]). 임상시험 2(기타 고형암 또는 다발성 골수종 환자)의 사후 분석에서는 층화에 사용된 3가지 종양 유형(비소세포폐암, 다발성 골수종 및 기타)에 대한 전체 생존을 조사하였다. 전체 생존은 비소세포폐암에서 이 약을 사용한 경우 더 길었고(위험비[95% CI]: 0.79[0.65, 0.95], n = 702), 다발성 골수종에서는 졸레드론산을 사용한 경우 더 길었으며(위험비[95% CI]: 2.26[1.13, 4.50], n = 180), 기타 종양 유형에서는 이 약과 졸레드론산을 사용한 경우 간에 유사했다(위험비[95% CI]: 1.08(0.90, 1.30), n = 894). 이 임상시험에서 예후 인자 및 항신생물 치료에 대해서는 통제하지 않았다. 임상시험 1, 2 및 3의 사전 지정된 통합 분석에서 전체 생존은 이 약과 졸레드론산 간에 유사했다(위험비 및 95% CI: 0.99[0.91, 1.07]).

통증에 미치는 영향

통증 개선(즉, BPI SF 최악 통증 점수에서 베이스라인으로부터 2점 이상 감소)까지 시간은 각각의 임상시험과 통합 분석에서 데노수맙과 졸레드론산 간에 유사했다. 통합 데이터 세트의 사후 분석에서 통증 악화(최악 통증 점수에서 4점 초과)까지 시간 중앙값은 베이스라인에서 경미한 통증이 있거나 통증이 없는 환자의 경우 졸레드론산과 비교하여 이 약에서 지연을 보였다(198일 대 143일, p = 0.0002).

다발성 골수종 환자에서의 임상적 유효성

이 약은 처음 진단된 다발성 골수종 환자 대상 다국가, 무작위(1:1), 이중눈가림, 활성 대조군 임상시험(임상시험 4)에서 이 약과 졸레드론산을 비교하여 평가되었다.

이 임상시험에서 최소 1개의 골 병변을 가진 1,718명의 다발성 골수종 환자가 무작위 배정되어 이 약 120 mg을 매 4주(Q4W) 간격으로 피하 투여받거나 졸레드론산 4 mg(신기능에 따라 조절된 용량)을 매 4주 간격으로 정맥 투여(IV) 받았다. 일차 결과 측정은 졸레드론산과 비교하여 임상시험 중 최초 골격계 증상(SRE) 발생까지 시간의 비열등성을 보이는 것이었다. 이차 결과 측정에는 최초 SRE까지 시간의 우월성, 최초 및 후속 SRE까지 시간의 우월성 및 전체 생존이 포함되었다. SRE는 다음 중 어느 하나의 발생으로 정의되었다: 병리학

적 골절(척추 또는 비척추), 뼈에 대한 방사선 치료(방사성동위원소의 사용 포함), 뼈 수술 또는 척수압박.

두 임상시험군 모두에서 54.5%의 환자에서 자가 PBSC 이식이 계획되었고, 95.8%의 환자는 일차 치료에서 새로운 항골수종 제제(새로운 요법에는 보르테조밉, 레날리도마이드 또는 탈리도마이드가 포함됨)를 사용하였거나 사용할 계획이었고, 60.7%의 환자는 이전에 SRE가 발생한 적이 있었다. 두 임상시험군 모두에서 진단 시 ISS 병기 I, 병기 II 및 병기 III의 환자 수는 각각 32.4%, 38.2% 및 29.3%였다.

투여 횟수의 중앙값은 이 약은 16회, 졸레드론산은 15회였다.

임상시험 4의 유효성 결과는 그림 2와 표 3에 제시하였다.

그림 2. 새로 진단된 다발성 골수종 환자에서 임상시험 중 최초 SRE까지 시간에 대한 Kaplan Meier 플롯

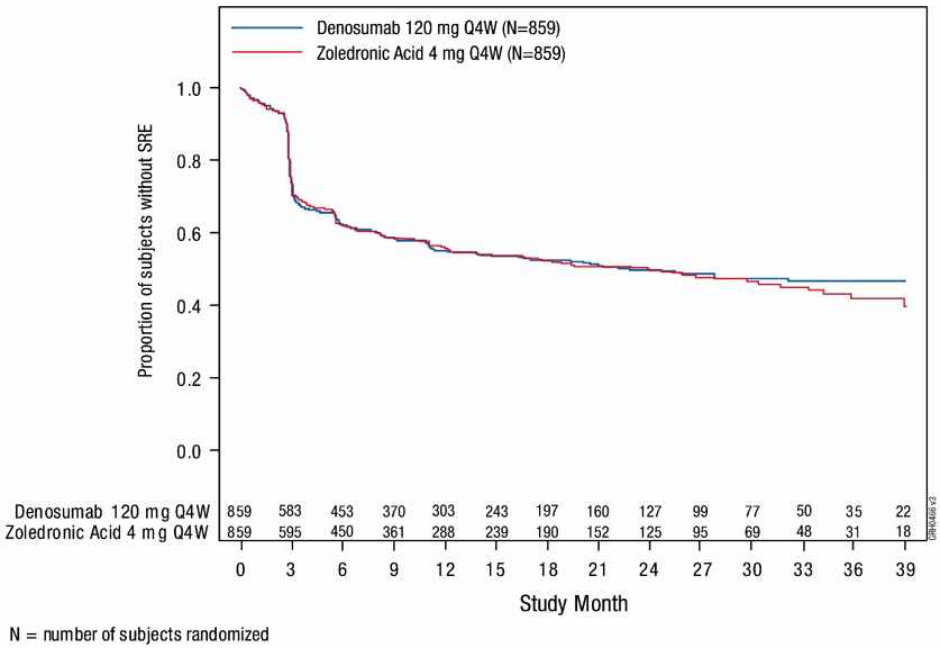


표 3. 새로 진단된 다발성 골수종 환자에서 졸레드론산과 비교한 이 약의 유효성 결과

	이 약 (N = 859)	졸레드론산 (N = 859)
최초 SRE		
SRE가 발생한 환자 수(%)	376 (43.8)	383 (44.6)
SRE까지 시간 중앙값(개월)	22.8 (14.7, NE)	23.98 (16.56, 33.31)
위험비(95% CI)	0.98 (0.85, 1.14)	
최초 및 후속 SRE		

평균 증상 발생 건수/환자	0.66	0.66
발생률비(95% CI)	1.01 (0.89, 1.15)	
골격계 이환율/년	0.61	0.62
최초 SRE 또는 HCM		
시간 중앙값(개월)	22.14 (14.26, NE)	21.32 (13.86, 29.7)
위험비(95% CI)	0.98 (0.85, 1.12)	
뼈에 대한 최초 방사선 조사		
위험비(95% CI)	0.78 (0.53, 1.14)	
전체 생존		
위험비(95% CI)	0.90 (0.70, 1.16)	

NE = 평가 불가
HCM = 악성종양에 의한 고칼슘혈증

B. 골거대세포종

골거대세포종을 가진 성인 및 골 성숙이 완료된 청소년에서의 임상적 유효성 및 안전성

이 약의 안전성 및 유효성은 절제가 불가능하거나 수술이 중증의 이환과 연관될 수 있는 골거대세포종을 가진 환자 554명이 등록한 두 건의 제2상, 공개, 단일군 임상시험(임상시험 5 및 6)에서 평가되었다. 환자는 이 약 120 mg을 매 4주 간격으로 피하 투여 받았고 제8일째와 제15일째에는 120 mg의 부하 용량이 사용되었다. 이 약을 중단한 환자는 최소 60개월간의 안전성 추적관찰 단계로 전환되었다. 초기에 이 약에 반응을 보였던 시험대상자는 안전성 추적관찰 도중 이 약을 사용한 재치료가 허용되었다(예: 질환이 재발한 경우).

임상시험 5에는 조직학적으로 확인된 절제 불가능 또는 재발성 골거대세포종을 가진 37명의 환자가 등록했다. 이 임상시험의 주요 결과 측정에는 베이스라인 대비 최소 90%의 거대세포 제거(또는 거대세포가 종양 세포의 5% 미만을 차지하는 경우 거대세포의 완전한 제거) 또는 조직병리학적 평가가 불가능한 경우 방사선학적 측정을 통한 표적 병변의 무진행 중 하나로 정의되는 반응률을 사용하였다. 유효성 분석에 포함된 35명의 환자 중 85.7%(95% CI: 69.7, 95.2)에서 이 약에 대한 치료 반응을 보였다. 조직학적 평가가 사용된 20명의 환자 모두(100%)는 반응 기준을 충족하였다. 나머지 15명의 환자 중 10명(67%)은 방사선학적 측정에서 표적 병변의 무진행을 보였다.

임상시험 6에는 골거대세포종을 가진 성인 또는 골 성숙이 완료된 청소년 환자 535명이 등록했다. 이들 환자 중 28명은 12 – 17세였다. 환자는 3개 코호트 중 하나에 배정되었다. 코호트 1에는 수술적으로 회복 불가능한 질환(예: 폐 전이를 포함한 천골, 척수 또는 다발성

병변)을 가진 환자가 포함되었고, 코호트 2에는 수술적으로 회복 가능하지만 계획된 수술이 중증의 이환과 연관될 수 있는 질환(예: 관절 절제, 사지 절단 또는 반골반절제)을 가진 환자가 포함되었으며, 코호트 3에는 이전에 임상시험 5에 참여했다가 이 임상시험으로 전환된 환자가 포함되었다. 일차 목표는 골거대세포종을 가진 시험대상자에서 데노수맙의 안전성을 평가하는 것이었다. 이 임상시험의 이차 결과 측정에는 코호트 1의 경우 질환 진행(시험자의 평가에 기반)까지 시간이 포함되었고 코호트 2의 경우 6개월 시점에서 어떤 수술도 받지 않은 환자의 비율이 포함되었다.

코호트 1에 대한 최종 분석에서는 치료 받은 260명의 환자 중 28명(10.8%)에서 질환 진행이 나타났다. 코호트 2에서는 이 약으로 치료받은 238명 중 219명(92.0%, 95% CI: 87.8%, 95.1%)의 평가 가능한 환자가 6개월 시점까지 수술을 받은 적이 없었다. 코호트 2에서 베이스라인 표적 병변 부위가 있거나 임상시험 중 폐 또는 연조직이 아닌 부위에 병변이 있었던 239명의 시험대상자 중 총 82명의 시험대상자(34.3%)가 임상시험 참여 중 수술을 피할 수 있었다. 전반적으로 골 성숙이 완료된 청소년에서의 유효성 결과는 성인에서 관찰된 결과와 유사했다.

통증에 미치는 영향

코호트 1과 2를 통합한 최종 분석에서 임상적으로 의미있는 최악 통증의 감소(즉, 베이스라인 대비 2점 이상 감소)는 치료 1주 이내에 위험 환자(즉, 베이스라인 대비 최악 통증 점수가 2 이상인 환자)의 30.8%에서, 5주 시점에서는 50% 이상에서 보고되었다. 이러한 통증 개선은 모든 후속 평가에서 계속 유지되었다.

소아 환자

임상시험 6에서는 1개 이상의 성숙한 장골(예: 상완골의 골단 성장판이 닫힘)로 정의되는 골 성숙이 완료된, 체중 45 kg 이상의 골거대세포종 청소년 환자(13 – 17세) 28명의 하위군에서 이 약을 평가하였다. 수술적으로 회복 불가능한 질환(N=14)을 가진 1명의 청소년 시험대상자에서 초기 치료 중 질환이 재발하였다. 수술적으로 회복 가능하고 계획된 수술이 중증의 이환과 연관될 수 있는 질환을 가진 14명의 시험대상자 중 13명이 6개월 시점까지 수술을 받지 않았다.

4) 비임상 안전성 데이터

동물에서 데노수맙의 생물학적 활성은 비인간 영장류에 국한되기 때문에 유전적으로 변형된(유전자 결손) 마우스 또는 RANK/RANKL 경로에 대한 다른 생물학적 억제제(예: OPG Fc 및 RANK Fc)의 사용이 설치류 모델에서 데노수맙의 약력학적 특성을 평가하는 데 사용되었다.

에스트로겐 수용체 양성 및 음성 인간 유방암, 전립선암 및 비소세포폐암의 마우스 골 전이 모델에서 OPG Fc는 골용해성, 골형성성 및 골용해성/골형성성 병변을 감소시켰고, 신규 골 전이의 형성을 지연시켰으며, 골 종양의 성장을 감소시켰다. 이 모델에서 OPG Fc를 호르몬 요법(타목시펜) 또는 화학요법(도세탁셀)과 결합한 경우 유방암, 전립선암 또는 폐암에서 각각 골 종양 성장이 추가적으로 억제되었다. 유선 종양 유도의 마우스 모델에서 RANK Fc는 유선 상피의 호르몬 유도 증식을 감소시켰고 종양 형성을 지연시켰다.

데노수맙 분자와는 관련성이 없기 때문에 데노수맙의 유전독성 가능성을 조사하기 위한 표준 시험은 평가되지 않았다. 하지만 고유의 특성상 데노수맙에 유전독성이 있을 가능성은 거의 없다.

데노수맙의 발암 가능성은 장기간 동물 시험에서 평가되지 않았다.

사이노몰거스 원숭이 대상 단회 및 반복 투여 독성 시험에서 인체 권장 용량보다 2.7 – 15배 더 높은 전신 노출을 유발한 데노수맙 용량은 심혈관 생리, 수컷 또는 암컷 생식능력 또는 유도된 특정 표적장기독성에 미치는 영향이 없었다.

임신 초기에 해당하는 기간 동안 데노수맙을 투여한 사이노몰거스 원숭이 시험에서 인체 권장 용량보다 9배 더 높은 전신 노출을 유발한 데노수맙 용량은 임신 초기에 해당하는 기간 동안 태아 림프절 검사는 수행되지 않았지만 모체 독성 또는 태아 손상을 유발하지 않았다.

전체 임신 기간 동안 인체 용량보다 12배 더 높은 전신 노출로 데노수맙을 투여한 또 다른 사이노몰거스 원숭이 시험에서 사산 및 출산 후 사망 증가, 골강도 감소, 혈액생성 감소 및 치열 부정으로 이어진 비정상 뼈 성장, 말초 림프절 결여, 신생자 성장 감소가 나타났다. 생식기 영향에 대한 최대무독성용량은 확립되지 않았다. 출생 후 6개월 기간 동안 골 관련 변화에서 회복을 보였고 치아 맹출에 대한 영향은 없었다. 하지만 림프절 및 치열 부정에 대한 영향은 지속되었으며 동물 한 마리의 여러 조직에서 최소에서 중등도 수준의 무기질 침착이 관찰되었다(치료 관련성 불확실). 출산 전 모체 손상의 증거는 없었다. 출산하는 동안 드물게 모체에 이상 영향이 발생하였다. 모체 유선 발달은 정상이었다.

원숭이 대상 장기간 데노수맙 치료에 대한 전임상 골질 시험에서 골교체 감소는 골강도 개선 및 정상적 골 조직학과 연관성이 있었다.

huRANKL을 발현하여 경피질 골절이 발생하도록 유전자 변형된 수컷 마우스(유전자 삽입 마우스)에서 데노수맙은 대조군과 비교하여 연골 제거 및 골절 가골 재형성을 지연시켰다. 하지만 생체역학적 강도에 대한 이상 영향은 없었다.

RANK 또는 RANKL 결여 유전자 결손 마우스에 대한 전임상 시험에서 유선 성숙(임신 중

유관소엽선 발달) 억제로 인한 젖분비 결여와 림프절 형성 장애가 나타났다. 신생자기 RANK/RANKL 유전자 결손 마우스는 체중 감소, 뼈 성장 감소, 성장판 변형 및 치아 맹출 결여를 보였다. 뼈 성장 감소, 성장판 변형 및 치아 맹출 장애는 RANKL 억제제를 투여한 신생자기 랫드 시험에서도 관찰되었으며, 이러한 변화는 RANKL 억제제 투여를 중단한 경우 부분적으로 회복되었다. 임상 노출의 2.7배 및 15배(10 및 50 mg/kg 용량)로 데노수맙을 투여한 청소년기 영장류에서는 비정상적 성장판이 관찰되었다. 따라서 데노수맙을 사용한 치료는 성장판이 열려 있는 소아의 뼈 성장을 손상시킬 수 있으며, 치아 맹출을 저해할 수 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 동결을 피하여 차광, 냉장보관(2~8℃) 사용기간 : 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입자 : 암젠코리아유한회사, 서울특별시 중구 을지로5길 19 20층 전공정위탁제조(제조의뢰자) : Amgen Europe B.V., 네덜란드, Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, The Netherlands

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획에 관련 자료
신청일자	‘23.9.6.				해당없음
보완요청 일자	‘23.12.28.	‘23.12.20.	‘23.12.20.	(1차)‘23.12.26. (2차)’24.7.2.	해당없음
보완접수 일자	‘24.3.13.	‘24.3.14.	‘24.3.14.	(1차)‘24.5.14. (2차)’24.7.12.	해당없음
최종처리 일자	‘24.7.26.	‘24.3.15.	‘24.3.15.	‘24.7.15.	해당없음

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1]에 따른 구분 > 제2부 > 8. 동일 투여경로의 새로운 제제형태

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																				
	1	2															3						4						5				6		7	8	비고
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
8. 동일 투여경로의 새로운 제제형태	○	△	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	△	○	△	△	△	○	△	△	X	X	X	X	X	X	X	X	△	X	△	X	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
면제사유	5. 약리작용에 관한 자료 중 흡수분포대사배설에 대한 자료 - 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능																																				

○ 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

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 엑스지바프리필드시린지(120 mg/mL)를 허가받고자 총 3건의 생물학적동등성 시험 보고서를 제출하였음
  - 20180142(핵심) : 60 mg/mL PFS 2번 투여 vs 120 mg/mL PFS 1번 투여
  - 20060446(보조) : 60 mg/mL vial 2번 투여 vs 70 mg/mL vial(엑스지바주) 1번 투여
  - 20050146(보조) : 60 mg/mL PFS(프롤리아프리필드시린지) 1번 투여 vs 60 mg/mL vial 1번 투여
- 20180142 임상시험에서 PK 매개변수 AUC0-18 weeks의 기하 평균 비(A 치료/B 치료)에 대한 90% 신뢰구간(CI) 80~125%를 만족하여 생물학적으로 동등한 것으로 나타남
  - 결과 : 1.0187(0.9545, 1.0873)
  - 안전성 측면에서 주사부위 반응 등 새롭게 발생하거나 중증화된 이상반응은 없었으며 중화항체, 항약물항체는 거의 발생하지 않았음
- 20060446 및 20050146 시험에서 각각 시험군과 대조군의 동등성을 입증하였으며 엑스지바주 국내 허가 시 제출자료에 해당함

[약어 및 정의]

AUCinf	area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity
AUC0-18 weeks	Area under the concentration-time curve from time zero through 18 weeks postdose
BE	bioequivalence
Cmax	maximum plasma concentration
GCTB	giant cell tumor of bone
GLSM	geometric least squares mean
HFE	human factors engineering
HCM	hypercalcemia of malignancy
HMW	high molecular weight
PFS	prefilled syringe
PIL	patient information leaflet
PK	pharmacokinetic
PKU	phenylketonuria
PMO	postmenopausal osteoporosis
sCTX	serum C-terminal telopeptide
SRE	skeletal related events

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 데노수맙
- 제안 적응증 :

1. 다발성 골수종 및 고형암의 골전이 환자에서 골격계 증상(skeletal-related events)발생 위험 감소
   골격계 증상은 병리학적 골절, 뼈에 대한 방사선 조사, 척수압박, 뼈 수술을 말한다.
2. 성인 및 골 성숙이 완료된 청소년에서 절제가 불가능하거나 수술적 절제가 중증의 이환을 일으킬 가능성이 있는 골거대세포종 치료.

- 작용기전 : 인간 RANKL에 결합하고 그 활성을 중화시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 엑스지바 120mg

- Amgen 은 엑스지바의 제품 제형 및 전달을 다단계 바이알 투여에서 단회 1.0mL 프리필드시린지(PFS) 주사로 전환할 수 있도록 고농도 제형의 제품(120mg/mL 데노수맙 CP4)을 제안한다. 엑스지바 120mg 의 제형당 데노수맙 총 단백질 함량은 더 높은 농도의 제형으로 변경하더라도 변함 없이 유지된다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 데노수맙
- 일반명 : 데노수맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(순도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 소르비톨, L-페닐알라닌, 아세트산무수물, 폴리소르베이트20, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 삼투압, 폴리소르베이트20함량)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

• 저장방법 및 사용기간 : -30℃ ± 10℃, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-30±10℃	EVA Bag	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 제출
가속시험	5±3℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료 제출
가혹시험	25 ± 2 ℃/60 ± 5%		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

• 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 동결을 피하여 차광, 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	PFS/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	30 ℃/65 % RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	온도, 빛(ICH Q1B)		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

• 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

• 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

• 기허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• 제출(허가국 : 영국)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

• 임상 1상 3건, 2상 0건, 3상 0건 제출

• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 20180142임

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

- 20180142(핵심) : 60 mg/mL PFS 2번 투여 vs 120 mg/mL PFS 1번 투여
- 20060446(보조) : 60 mg/mL vial 2번 투여 vs 70 mg/mL vial(엑스지바주) 1번 투여
- 20050146(보조) : 60 mg/mL PFS 1번 투여 vs 60 mg/mL vial 1번 투여

<20180142(핵심)>

120mg/mL 프리필드시린지 완제의약품 또는 60mg/mL 프리필드시린지 완제의약품으로 투여했을 때 120mg 데노수맙 피하 투여의 생물학적 동등성을 평가하기 위한 건강한 시험대상자에 대한 공개, 무작위 배정, 단회 투여, 평행군 시험

An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Parallel-Group Study in Healthy Subjects to Assess the Bioequivalence of a 120 mg Denosumab Subcutaneous Dose When Administered as 120 mg/mL Prefilled Syringe Drug Product or as 60 mg/mL Prefilled Syringe Drug Product

1) 시험목적

• 120mg/mL PFS 완제의약품 또는 60mg/mL PFS 완제의약품을 사용하여 데노수맙 단회 120mg SC 투여 후 추가 약동학(PK) 매개변수를 평가한다.

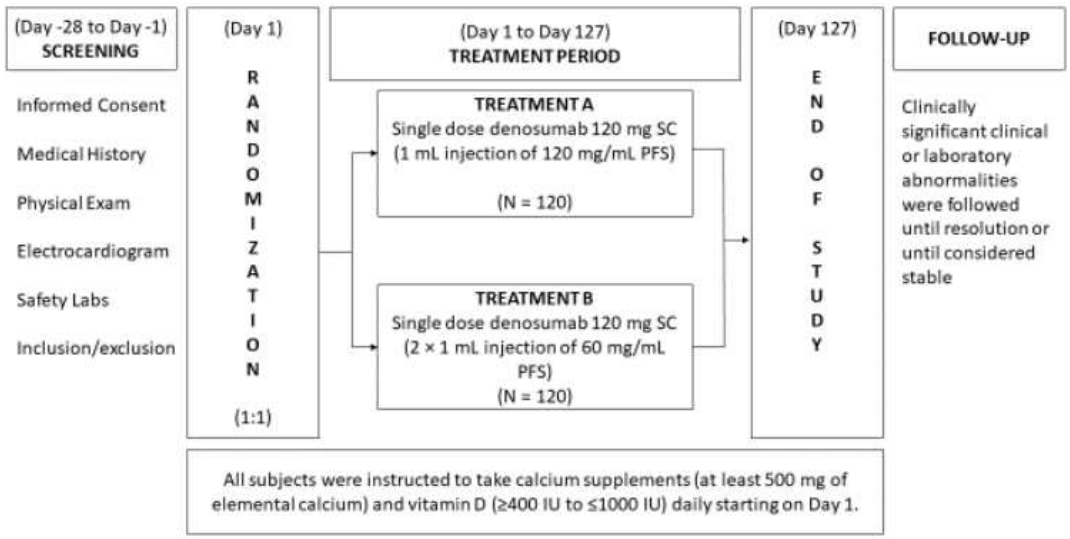
• 120mg/mL PFS 완제의약품 또는 60mg/mL PFS 완제의약품을 사용하여 데노수맙 단회 120mg SC 투여 후 약력학(PD) 매개변수를 평가한다.

• 120mg/mL PFS 완제의약품 또는 60mg/mL PFS 완제의약품을 사용하여 데노수맙 단회 120mg SC 투여 후 데노수맙의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가한다.

2) 시험방법

- 시험디자인 : 무작위 배정, 공개, 단회투여, 평행군 시험
- 투여량 및 투여방법
  * 시험약 : 1 x 1.0mL 120mg/mL PFS 로 데노수맙 120mg 투여
  * 대조약 : 2 x 1.0mL 60mg/mL PFS 로 데노수맙 120mg 투여
- 분석대상 : 데노수맙(pk), 혈청 C-말단 텔로펩타이드(sCTX, pd)

Figure 1: Study Design for Protocol 20180142



- 시험대상자 수

Approximately 240 healthy adult subjects were planned for randomization into 2 treatment groups, with each group composed of approximately 120 subjects.

3) 인구 통계

총 236 명의 시험대상자가 등록되었으며, 데노수맙 용액 120mg 을 함유하는 용량을 최소 1 회 투여받았다. 시험에는 236 명의 시험대상자를 2 개의 요법군으로(117 명의 시험대상자는 요법 A 로; 119 명의 시험대상자는 요법 B 로) 무작위배정 층화하는 것이 포함되었다. 무작위배정된 236 명의 시험대상자 중 225 명의 시험대상자(95.3%)는 시험을 완료했고, 11 명의 시험대상자(4.7%)는 시험 참여를 중단했다.

요법 A 를 받은 117 명의 시험대상자 중 115 명의 시험대상자(98.3%)는 시험을 완료했고, 2 명의 시험대상자(1.7%)는 시험 참여를 중단했다. 1 명의 시험대상자가 참여를 중단한 이유는 시험 동의 철회였으며, 다른 1 명의 시험대상자는 시험자의 결정으로 인한 참여중단이었다.

요법 B 를 받은 119 명의 시험대상자 중 110 명의 시험대상자(92.4%)는 시험을 완료했고, 9 명의 시험대상자(7.6%)는 시험 참여를 중단했다. 참여 중단 사유는 추적관찰 실패(4 명[3.4%]), 이상사례(1 명[0.8%]), 시험 동의 철회(2 명[1.7%]) 및 기타 사유(2 명[1.7%])였다. 1 명의 시험대상자에서 발생한 바이러스성 폐렴 사례는 시험 참여 중단을 초래했으며, 시험자는 중증도를 경증으로 간주했다. 이 사례는 요법 후 발생 사례가 아니었다. 시험자는 바이러스성 폐렴 사례를 요법과 관련이 없는 것으로 간주하였다.

전체적으로, 시험대상자는 남성(121 명[51.3%]) 또는 여성(115 명[48.7%])이었으며, 대부분 히스패닉계 또는 라틴계가 아니었다(169 명[71.6%]). 시험대상자 236 명 중: 160 명(67.8%)은 백인, 64 명(27.1%)은 흑인 또는 아프리카계 미국인, 6 명(2.5%)은 아시아인, 2 명(0.8%)은 아메리카 원주민 또는 알래스카 원주민, 1 명(0.4%)은 기타 인종이었고, 3 명(1.3%)은 복합 인종이었다. 모든 시험대상자의 평균 연령은 42.1 세(범위: 19~65 세)였고, 평균 체질량 지수(BMI)는 25.81kg/m2 (범위: 19.2~30.0kg/m2)였다. 평균 연령과 평균 BMI 는 요법 A 와 요법 B 를 받은 시험대상자에서 유사했다.

4) 유효성 결과

1 × 1.0 mL 120 mg/mL PFS 로 데노수맙 120 mg 투여(A 치료; 시험) 및 2 × 1.0 mL 60 mg/mL PFS 로 데노수맙 120 mg 투여(B 치료; 대조) 후 데노수맙의 혈장 농도 대 시간 프로파일은 유사하였으며, A 치료 및 B 치료 후(제 7 일) 동일한 tmax 중앙값(7 일)이 관찰되었다. AUCinf, AUC0-18 weeks 및 Cmax에 따른 데노수맙의 기하 평균 노출은 산술 평균 t1/2와 마찬가지로, 두 치료에서 유사하였다.

데노수맙을 1 × 1.0 mL 120 mg/mL PFS (A 치료; 시험) 및 2 × 1.0 mL 60 mg/mL PFS (B 치료; 대조)로 투여했을

때 데노수맙 AUCinf, AUC0-18 weeks, 및 Cmax의 GLSM (90% CI) 비(시험/대조)는 1 에 가까웠으며 0.80 ~ 1.25 범위 내에 완전히 포함되었다. 이러한 결과는 시험 제형과 대조 제형이 생물학적 동등성 기준을 충족함을 입증한다.

예상대로 1 x 1.0mL 120mg/mL PFS(요법 A; 시험, N=117)로 투여된 120mg 데노수맙
투여와 2 x 1.0mL 60mg/mL PFS(요법 B; 대조, N=119)로 투여된 120mg 데노수맙 투여 후에 혈청 C-말단 텔로펩티드(sCTX) 농도 감소가 관찰되었다. tmax 중앙값은 요법 A 와 요법 B(제 2 일) 후에 동일했다.
베이스라인 값에서 백분율 sCTX 억제는 1 x 1.0mL 120mg/mL PFS 및 2 x 1.0mL 60mg/mL PFS 로 투여된 120mg SC 데노수맙의 단회 투여 후 유사했다. sCTX AUEC0~18 주 및 Imax의 GLSM 비율(요법 A, 시험/요법 B, 대조)에 대한 점 추정치(90% CI)는 각각 1.0264(0.9761, 1.0792) 및 0.9944(0.9328, 1.0601)였다. 이러한 결과는 두 제형의 생물학적 동등성을 추가로 뒷받침한다.

5) 안전성 결과
요법 A 또는 B 로 투여된 120mg 데노수맙의 단회 SC 투여는 건강한 시험대상자에서 양호한 내약성을 보였다.
요법 A 의 투여 후 시험대상자 46 명(39.3%)이 91 건의 요법 후 발생 이상사례를 보고했다. 시험대상자 44 명(37.6%)이 보고한 87 건은 중증도가 경증이었고, 시험대상자 3 명(2.6%)이 보고한 4 건은 중증도가 중등증이었다. 보고된 91 건의 요법 후 발생 이상사례 중 시험대상자 19 명(16.2%)이 보고한 24 건은 시험자가 데노수맙 투여와 관련이 있는 것으로 간주했다. 24 건의 요법 관련 요법 후 발생 이상사례 중 시험대상자 18 명(15.4%)이 보고한 22 건은 중증도가 경증이었고, 시험대상자 2 명(1.7%)이 보고한 2 건은 중증도가 중등증이었다. 중대한 이상사례나 시험 참여 중단으로 이어진 요법 후 발생 이상사례 또는 사망으로 이어진 요법 후 발생 이상사례는 없었다.
요법 B 의 투여 후 시험대상자 46 명(38.7%)이 97 건의 요법 후 발생 이상사례를 보고했다. 시험대상자 44 명(37.0%)이 보고한 87 건은 중증도가 경증이었고, 시험대상자 4 명(3.4%)이 보고한 9 건은 중증도가 중등증이었으며, 시험대상자 1 명(0.8%)이 보고한 1 건은 중증도가 중증이었다. 보고된 97 건의 요법 후 발생 이상사례 중 시험대상자 14 명(11.8%)이 보고한 16 건은 시험자가 데노수맙 투여와 관련이 있는 것으로 간주했다.
16 건의 요법 후 발생 이상사례는 모두 중증도가 경증이었다. 시험 참여 중단으로 이어진 요법 후 발생 이상사례 또는 사망으로 이어진 요법 후 발생 이상사례는 없었다.
1 명(0.8%)의 시험대상자가 보고한 1 건의 중증 요법 후 발생 중대한 이상사례(망막 박리)는 시험자가 요법 B 와 관련이 없는 것으로 간주했다. 시험 참여 중단으로 이어진 1 건의 중대한 이상사례인 바이러스성 폐렴은 투여 전에 시작된 것으로 나중에 확인되었으며 요법 후 발생 사례가 아니었다.

주사 부위 반응은 요법 A 및 요법 B 이후에 각각 시험대상자 2 명(1.7%)이 보고하였다.
기타 주사 부위 관련 이상사례에는 다음이 포함되었다: 요법 A 이후 시험대상자 2 명(1.7%) 및 요법 B 이후 시험대상자 3 명(2.5%)에서 주사 부위 홍반; 요법 A 이후 시험대상자 2 명(1.7%) 및 요법 B 이후 시험대상자 0 명에서 주사 부위 통증; 요법 A 이후 시험대상자 각 1 명(0.9%) 및 요법 B 이후 시험대상자 0 명에서 주사 부위 멍 및 주사 부위 출혈; 요법 A 이후 시험대상자 0 명 및 요법 B 이후 시험대상자 1 명(0.8%)에서 주사 부위 소양증. 각 증례에서 주사 부위 반응은 경증으로 보고되었으며 해소되었다. 전체적으로, 주사 부위 관련 이상사례는 요법 A 이후 시험대상자 8 명(6.8%) 및 요법 B 이후 시험대상자 6 명(5.0%)에서 보고되었다.
시험 기간 동안 임상 실험실 평가, 신체검사, 심전도(ECG) 및 활력징후 측정치에 나타난 추세는 없었다. 개별 시험대상자에 대한 일부 임상 실험실 매개변수에 대한 결과는 기준 범위를 벗어났지만 임상적으로 유의한 실험실 소견은 없었다. 일부 시험대상자의 경우 단독 시점에서 일부 활력징후 매개변수의 일과성 변화가 관찰되긴 했으나, 이 중 임상적으로 유의한 것으로 간주된 소견은 없었다. 시험 기간 동안 대부분의 시험대상자에게 범위 이탈 ECG 측정치가 있었지만, 이 중 임상적으로 유의한 것으로 간주된 결과는 없었다.

항약물 항체 결과:
베이스라인 시 항-데노수맙 항체에 양성 반응을 보인 시험대상자는 없었다. 항-데노수맙 항체의 발생률은 A 치료를

받은 시험대상자에서 0%(0/117), B 치료를 받은 시험대상자에서 1%(1/119)였다. B 치료를 받은 시험대상자에서 관찰된 항체 반응은 일시적이며 중화되지 않았다.

<20060446>

건강한 자원자를 대상으로 60 mg/mL 2 회 주사 또는 70 mg/mL 1 회 주사로 투여 시 데노수맙 120 mg 피하 용량의 생물학적 동등성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회 투여, 평행군 시험

1) 시험목적

이 시험은 60 및 70 mg/mL 데노수맙 제형에 대한 약동학(PK), 약력학(PD) 및 안전성 자료를 제공하기 위해 수행되었다.

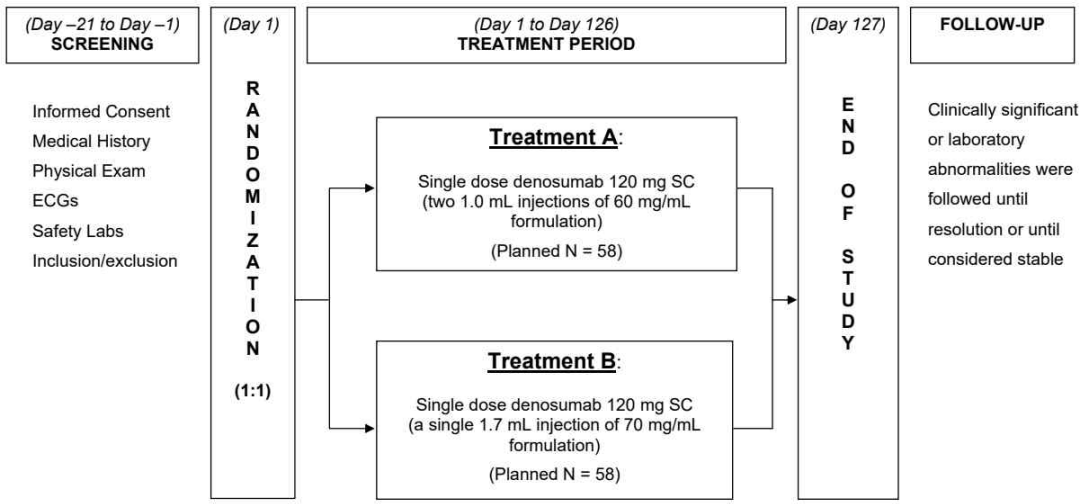
이 시험의 일차 목적은 건강한 자원자를 대상으로 60 mg/mL 을 2 회 1.0 mL SC 주사 대 70 mg/mL 을 1 회 1.7 mL SC 주사로 투여 시 데노수맙 120 mg 피하(SC) 단일 용량의 노출(0 시간부터 투여 후 18 주까지 혈청 데노수맙 농도 시간 곡선하 면적[AUC0-18 weeks])에 따른 생물학적 동등성을 평가하는 것이다.

이차 목적은 건강한 자원자를 대상으로 60 mg/mL 을 2 회 SC 주사 또는 70 mg/mL 을 1 회 SC 주사로 투여 시 데노수맙 120 mg SC 단일 용량의 추가 PK 와 PD 매개변수를 평가하고 안전성 프로파일을 평가하는 것이다.

2) 시험방법

- 시험디자인 : 무작위 배정, 공개, 단회투여, 평행군 시험
- 투여량 및 투여방법
  * 시험약 : two 1.0 mL injections of 60 mg/mL formulation vial
  * 대조약 : a single 1.7 mL injection of 70 mg/mL formulation vial
- 분석대상 : 데노수맙(pk), 혈청 C-말단 텔로펩타이드(sCTX, pd)

Figure 7-1. Study Design and Treatment Schema



3) 인구통계

총 116 명의 시험대상자가 등록되어 임상시험용 의약품의 SC 단일 용량을 투여받았고 110 명의 시험대상자(95%)가 제 127 일까지 시험을 완료하였다. 각 치료군에서 3 명씩, 6 명의 시험대상자가 시험을 중단하였다; 5 명은 동의를 철회하였고 1 명은 추적관찰에 실패했다.

4) 유효성 결과

120 mg SC 단일 용량 투여 후 A 치료와 B 치료의 평균 혈청 데노수맙 농도-시간 프로파일은 본질적으로 매우 유

사하였다. AUC0-18 weeks 기하 평균의 A 치료:B 치료 비에 대한 점추정치는 1.07 이었으며, 90% CI 는 0.95 ~ 1.20 이었다. 기하 평균 비(A 치료:B 치료)의 90% CI 가 0.80 과 1.25 사이이므로 제형은 생물학적으로 동등하다고 간주된다.

CTX1 의 기하 평균 최대 감소는 A 치료를 투여받은 시험대상자(85%)와 B 치료를 투여받은 시험대상자(87%)에서 유사하였다. AUEC0-18 weeks 기하 평균의 A 치료:B 치료 비에 대한 점추정치는 0.96 이었으며, 90% CI 는 0.92 ~ 1.00 이었다. 이러한 PD 결과는 PK 결과를 기반으로 한 60 및 70 mg/mL 데노수맙 제형의 생물학적 동등성을 뒷받침한다.

5) 안전성 결과
A 치료를 투여받은 시험대상자의 29%(17/58)와 B 치료를 투여받은 시험대상자의 34%(20/58)는 1 개 이상의 이상사례를 경험하였다. 전체 시험대상자 발생률이 ≥ 5%인 이상사례는 두통(12%), 오심(7%) 및 인후두 통증(6%)이었다. 오심의 발생률은 A 치료군(2% [1/58])보다 B 치료군(12% [7/58])에서 더 높았으며, 인후두 통증의 발생률은 B 치료군(3% [2/58])보다 A 치료군(9% [5/58])에서 더 높았다. 다른 모든 이상사례의 발생률은 치료군에서 유사하였다(즉, 차이 < 5%). 이 시험에서 발생한 이상사례의 유형과 발생률은 데노수맙에 대한 이전의 제 1 상 임상시험에서 보고된 것과 대체로 일치하였다. 모든 이상사례는 경증 또는 중등증이었다.

치료와 관련된 것으로 간주된 이상사례는 A 치료를 투여받은 시험대상자의 14%(8/58)와 B 치료를 투여받은 시험대상자의 12%(7/58)에서 보고되었다. 두통은 치료와 관련된 가장 흔한 이상사례로, 두 치료군 모두 시험대상자의 7%(4/58)에서 보고되었다.
시험 중 사망하거나 중대한 이상사례를 경험한 시험대상자는 없었으며, 이상사례로 인해 시험을 중단한 시험대상자는 없었다.

혈청 칼슘과 인 농도는 두 그룹 모두에서 베이스라인 대비 유사한 정도로 감소하였다. 기타 임상적으로 유의한 실험실적 소견은 확인되지 않았다. 혈청 칼슘 농도의 베이스라인 대비 평균 최대 변화는 A 치료군에서 약 -11%이며 B 치료군에서 -9%였다. 혈청 인 농도의 베이스라인 대비 평균 최대 변화는 A 치료군에서 약 -21%이며 B 치료군에서 -17%였다. 칼슘 및 인의 변화와 관련된 임상적 후유증은 없었다. 활력징후 또는 ECG 평가의 임상적으로 유의한 변화를 경험한 시험대상자는 없었다.
총 115 명의 시험대상자는 데노수맙 결합 항체에 대해 음성 반응을 보였다. 베이스라인 시 데노수맙 결합 항체에 대해 음성이었던 B 치료군 시험대상자 1 명은 시험 종료 방문(제 127 일)에서 데노수맙 결합 항체가 있었으며, 데노수맙 결합 항체는 중화 활성을 나타내지 않았다.

<20050146>

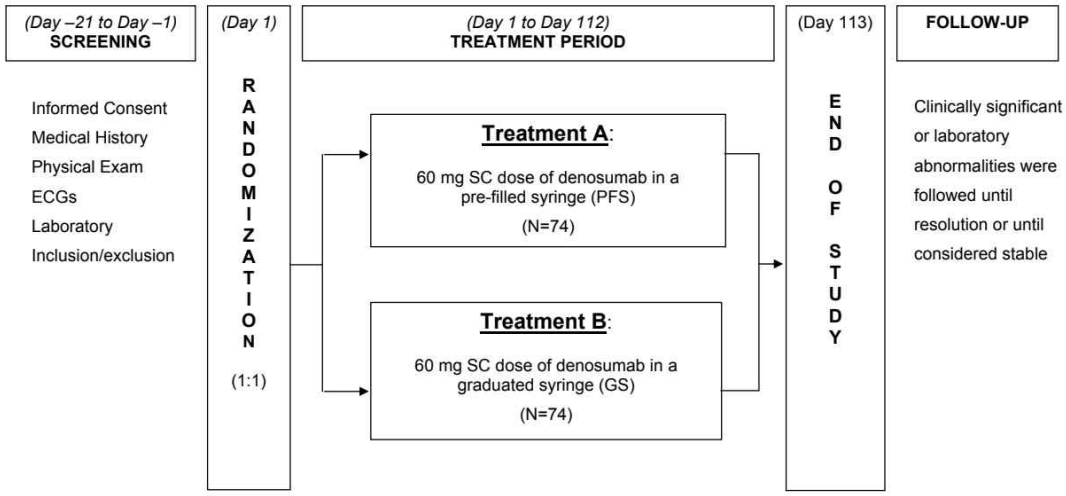
건강한 자원자를 대상으로 프리필드시린지(PFS)와 눈금이 표시된 주사기(Graduated Syringe)로 피하(SC) 투여 후 데노수맙의 생물학적 동등성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 평행군 시험

1) 시험목적
이 시험은 PFS 및 바이알로 공급된 데노수맙의 약동학(PK), 약력학(PD) 및 안전성 자료를 제공하기 위해 수행되었다. PFS 를 통해 데노수맙을 투여받은 시험대상자 그룹을 PFS 그룹이라고 하고, 바이알에서 눈금이 표시된 주사기로 추출하여 데노수맙을 투여받은 시험대상자 그룹을 GS 그룹이라고 한다.
이 시험의 일차 목적은 건강한 자원자를 대상으로 PFS 및 GS 를 이용하여 데노수맙 60 mg SC 단일 용량을 투여 시 0 시간부터 투여 후 16 주까지 혈청 농도 시간 곡선하 면적(AUC0-16 weeks)에 따른 생물학적 동등성을 평가하는 것이다.

이차 목적은 건강한 자원자를 대상으로 PFS 또는 GS 를 이용하여 60 mg SC 단일 용량을 투여 후 데노수맙의 추가 PK 매개변수와 안전성 프로파일을 평가하는 것이다.

2) 시험방법
- 시험디자인 : 무작위 배정, 공개, 단회투여, 평행군 시험
- 투여량 및 투여방법
  * 시험약 : 60 mg SC dose of denosumab in a pre-filled syringe(PFS)
  * 대조약 : 60 mg SC dose of denosumab in draduated sytinge(GS)
- 분석대상 : 데노수맙(pk), 혈청 C-말단 텔로펩타이드(sCTX, pd)

Figure 7-1. Study Design and Treatment Schema



3) 인구통계
총 148 명의 시험대상자가 등록되어 임상시험용 의약품을 단회 SC 주사로 투여받았고 144 명의 시험대상자(97%)가 제 113 일 추적관찰까지 시험을 완료하였다. 4 명의 시험대상자는 시험을 중단하였다; PFS 그룹의 시험대상자 3 명은 동의를 철회했으며, GS 그룹의 시험대상자 1 명은 이상사례(두통)로 인해 중단하였다.

4) 유효성 결과
60 mg SC 단일 용량 투여 후 PFS 그룹과 GS 그룹에서 평균 혈청 데노수맙 농도-시간 프로파일은 유사하였다. AUC0-16 weeks 기하 평균의 PFS:GS 비에 대한 점추정치는 1.04 이며, 90% CI 는 0.94 ~ 1.14 였다. AUC0-16 weeks 의 기하 평균 비에 대한 90% CI 가 0.80 에서 1.25 사이이므로 PFS 및 GS 로 투여한 데노수맙은 생물학적으로 동등한 것으로 간주된다.
sCTx 의 최대 감소(기하 평균)는 데노수맙 PFS 그룹과 GS 그룹에서 유사하였다(각각 84.6% 및 86.1%). AUEC0-16 weeks 기하 평균의 PFS:GS 비에 대한 점추정치는 0.98 이며; 90% CI 는 0.95 ~ 1.02 였다. 이러한 PD 결과는 데노수맙 PFS 와 데노수맙 GS 의 생물학적 동등성을 뒷받침한다.

5) 안전성 결과
PFS 그룹 시험대상자의 31%와 GS 그룹의 30%는 투여 후 16 주 기간 동안 1 개 이상의 이상사례를 경험하였다. 가장 흔한 이상사례는 두통(8.8%), 오심(5.4%) 및 설사(2.7%)였다. 대부분의 사건은 경증 또는 중등증이었다. 치료와 관련된 것으로 간주된 이상사례는 PFS 그룹 시험대상자의 18%와 GS 그룹의 9%에서 보고되었다. 2 명 이상의 시험대상자에서 발생한 치료-관련 이상사례는 두통(6.8%), 오심(3.4%), 설사(2.0%) 및 주사 부위 통증(1.4%)이었다.

GS 그룹에서 2 명의 시험대상자는 중대한 이상사례가 발생하였다; 각각 폐렴으로 입원하였고 회복되었다. -. 두 사

건 모두 치료와 관련된 것으로 간주되지 않았다. 사망한 시험대상자는 없었다.
시험대상자 1 명만이 중등증이며 1 일 후에회복된 이상사례(두통)로 인해 중단하였다. 이 시험대상자는 GS 그룹에 속하였다.
혈청 칼슘과 인 농도는 두 그룹 모두에서 베이스라인 대비 유사한 정도로 감소하였다. 기타 임상적으로 유의한 실험실적 소견은 확인되지 않았다. PFS 그룹과 GS 그룹 모두 혈청 칼슘 농도의 베이스라인 대비 평균 최대 감소는 7%였다. PFS 그룹과 GS 그룹에 대한 혈청 인 농도의 평균 최대 감소는 각각 약 27%와 24%였다. 칼슘 또는 인의 변화와 관련된 임상적 후유증은 없었다. 활력징후 또는 ECG 평가에서 임상적으로 유의한 변화를 경험한 시험대상자는 없었다.
총 145 명의 시험대상자 샘플은 데노수맙 결합 항체에 대해 음성 반응을 보였다. PFS 그룹 시험대상자 1 명은 베이스라인 및 제 57 일에 데노수맙 결합 항체가 있었다. GS 그룹에서는 시험대상자 1 명이 베이스라인에서 결합 항체가 있었으며, 또 다른 시험대상자가 제 29 일에 결합 항체가 있었다. 이러한 시험대상자의 샘플은 중화 활성에 대해 음성이었다. 이러한 시험대상자 중 1 명만이 이상사례가 있었지만(GS 그룹), 이는 제 57 일과 74 일에 시작되었으며, 시험자는 이들 모두 임상시험용 의약품과 관련이 있다고 간주하지 않았다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 영국 제형 추가 : 2024.02.29.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 엑스지바주(데노수맙)과 비교자료 제출