의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024-10-18</td><td>접수번호</td><td>20240181014</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">대원제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">주노드프리필드시린지주(데노수맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">데노수맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 데노수맙 60 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.03.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 동결을 피하여 차광, 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA(25.06.23.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>박민지, 이지은, 박현정</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>바이오시밀러심사과
유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>최경민, 최정윤, 오우용
김효진, 임형섭, 진미령, 김호정
신용관, 성윤선, 안광수</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>이광배, 문성은, 안광수</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

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

○ 사용상의 주의사항

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

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

3. 이상사례

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

신체 기관계 분류 우선용어	시험군 (N=3,886) n(%)	위약군 (N=3,876) n(%)
혈액 및 림프계 장애 빈혈	129(3.3)	107(2.8)
심장 장애 협심증	101(2.6)	87(2.2)

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

저칼슘혈증

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

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

심각한 감염

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

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

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

기회 감염 발생률은 위약군과 시험군이 유사하였다.

<u>피부 반응</u>

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

<u>턱뼈 괴사</u>

골다공증 임상시험에서 데노수맙을 투여한 환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다.

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

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

<u>데노수맙의 치료 중단 후 다발성 척추 골절</u>

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

<u>췌장염</u>

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

<u>새로운 악성 종양</u>

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

② 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료

남성 골다공증 치료에 대한 이 약의 안전성은 1년, 무작위, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험에

서 평가되었다. 총 120명의 남성은 위약을, 120명은 데노수맙 60 mg을 매 6개월마다 1회 피하 투여 받았다. 모든 남성은 매일 칼슘 1000 mg과 비타민D 800 IU 이상을 보충하도록 하였다.
모든 원인에 의한 사망률은 위약군에서는 0.8% (n=1), 시험군에서는 0.8% (n=1)이었다. 치명적이지 않은 중대한 유해사례 발생률은 위약군에서는 7.5%, 시험군에서는 8.3%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 위약군, 시험군 각각 0%, 2.5%였다.
남성 골다공증 환자의 5% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 등 통증 (위약군 6.7%, 시험군 8.3%), 관절통 (위약군 5.8%, 시험군 6.7%), 비인두염 (위약군 5.8%, 시험군 6.7%)이었다.

심각한 감염

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

피부 반응

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

턱뼈 괴사

턱뼈 괴사는 보고된 바 없다.

췌장염

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

새로운 악성 종양

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

③ 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료

글루코코르티코이드 유발성 골다공증 치료에 대한 데노수맙의 안전성은 7.5 mg/일 이상의 경구 프레드니손(또는 동등)으로 치료받은 20 ~ 94세(평균 연령 63세)의 795명의 환자(남성 30%, 여성 70%)을 대상으로 한 2년, 무작위, 다기관, 이중 눈가림, 평행군, 활성 대조 임상시험의 1년차 1차 분석에서 평가되었다. 총 384명의 환자는 5 mg의 경구 비스포스포네이트(활성 대조군)를 매일 복용하였고 394명의 환자는 데노수맙 60mg을 매 6개월마다 1회 피하 투여 받았다. 모든 환자는 매일 칼슘 1000 mg과 비타민D 800 IU 이상을 보충하도록 하였다.
모든 원인에 의한 사망률은 활성 대조군에서는 0.5% (n = 2), 시험군에서는 1.5% (n = 6)이었다. 중대한 유해사례 발생률은 활성 대조군에서는 17%, 시험군에서는 16%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 활성 대조군, 시험군 각각 3.6%, 3.8%였다.
글루코코르티코이드 유발성 골다공증 환자의 2% 이상에서 보고되었으며, 활성 대조군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 아래 표에 기술되어 있다.
표 2. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증 환자에 대한 임상시험 결과 2% 이상에서 보고되었으며, 활성 대조군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응

약물이상반응	시험군 (N = 394) n(%)	경구 일일 비스포스포네이트 약물(활성대조군) (N = 384) n(%)
등 통증	18 (4.6)	17 (4.4)
고혈압	15 (3.8)	13 (3.4)
기관지염	15 (3.8)	11 (2.9)

두통	14 (3.6)	7 (1.8)
소화 불량	12 (3.0)	10 (2.6)
요로 감염	12 (3.0)	8 (2.1)
상부 복통	12 (3.0)	7 (1.8)
상기도 감염	11 (2.8)	10 (2.6)
변비	11 (2.8)	6 (1.6)
구토	10 (2.5)	6 (1.6)
현기증	9 (2.3)	8 (2.1)
낙상	8 (2.0)	7 (1.8)
류마티스성 다발성 근육통*	8 (2.0)	1 (0.3)

* 기저 류마티스성 다발성 근육통의 악화 사례

턱뼈 괴사

턱뼈 괴사는 보고된 바 없다.

비정형 전자하부(subtrochanteric) 및 골간(diaphyseal) 골절

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

심각한 감염

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

피부 반응

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

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

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

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

아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 비전이성 유방암 여성 환자의 골 소실 치료에 대한 데노수맙의 안전성은 35~84세의 폐경 후 여성 252명을 대상으로 한 2년, 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 다국가 임상시험에서 평가되었다. 총 120명의 여성은 위약, 129명은 데노수맙 60 mg을 매 6개월마다 1회 피하 투여받았다. 모든 여성은 매일 칼슘 1000 mg 과 비타민D 400 IU 이상을 보충하도록 하였다.

중대한 유해사례의 발생률은 위약군에서 9.2%, 시험군에서 14.7%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 위약군, 시험군에서 각각 4.2%, 0.8%였다.

안드로겐 차단요법을 받고 있는 전립선암 환자 또는 아로마타제 저해제 보조 요법을 받고 있는 유방암 환자에서 데노수맙 투여 후 10% 이상에서 보고되고, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 관절통 (위약군 13.0%, 시험군 14.3%)과 등 통증 (위약군 10.5%, 시험군 11.5%)이었다. 팔다리 통증 (위약군 7.7%, 시험군 9.9%)과 근골격통 (위약군 3.8%, 시험군

6.0%)도 보고되었다. 안드로겐 차단요법을 받고 있는 남성 비전이성 전립선암 환자에서 높은 빈도로 백내장이 관찰되었다 (위약군 1.2%, 시험군 4.7%). 저칼슘혈증 (혈청 칼슘 < 8.4 mg/dL)은 시험군 시험대상자에서만 1개월 시점 방문에서 보고되었다 (위약군 0%, 시험군 2.4%).

2) 시판 후 사용경험

데노수맙 시판 후 다음과 같은 약물유해반응이 보고되었다.

- 약물 관련 과민반응 : 아나필락시스, 발진, 두드러기, 얼굴부종, 홍반
- 저칼슘혈증 : 입원, 생명을 위협하는 사례 및 치명적인 사례를 야기하는 중증 증상성 저칼슘혈증
- 중증 사례를 포함한 근골격통
- 부갑상선 호르몬(PTH) : 중증 신 손상 환자 (크레아티닌 청소율 < 30 mL/min) 또는 투석을 받고 있는 환자에서 혈청 PTH의 뚜렷한 상승
- 데노수맙 중단 후 다발성 척추 골절
- 피부 및 점막의 태선모양 약물 발진 (예, 편평태선 유사반응)
- 탈모
- 과민성 혈관염
- DRESS 증후군

3) 면역원성

항약물항체의 관찰된 발생률은 해당 분석법의 민감도와 특이도에 크게 좌우된다.

분석법의 차이는 여기에 기술된 시험과 데노수맙 또는 데노수맙 제품을 포함한 다른 시험 간 항약물항체 발생율의 유의미한 비교를 어렵게 한다.

전기화학발광 가교 면역측정법을 이용하여, 데노수맙을 5 년까지 투여한 시험대상자의 1% 미만(8,113 명 중 55 명)에서 결합 항체 양성 결과를 얻었다(기존, 일시적 및 발생 항체 포함).

화학발광 세포 기반 시험관 내 생물학적 분석법으로 분석 결과, 이들 중 중화항체에 대하여 양성을 보인 시험대상자는 없었다.

항약물항체가 데노수맙의 약동학, 약력학, 안전성 또는 유효성에 미치는 임상적으로 유의한 효과는 확인되지 않았다.

4) 국내 시판 후 조사결과(프롤리아프리필드시린지(데노수맙))

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,221명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 19.25% (613/3,221, 총 1,057건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 0.09%(3명/3,221명, 4건)	예상하지 못한 약물이상반응 0.65%(21명/3,221명, 26건)
때때로(0.1~5% 미만)	전신장애 및 투여부위 병태		통증
드물게 (0.1% 미만)	중독 및 시술 합병증		대퇴골 골절, 척추 압박 골절
	각종 위장관 장애		설사
	감염 및 기생충 감염	폐렴	치주염
	전신 장애 및 투여부위 병태		발열, 흉통, 주사부위 타박상

	손상, 중독 및 시술 합병증	척추 압박 골절	
	근골격 및 결합 조직 장애		근육 연축, 턱통증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애		호흡곤란
	대사 및 영양 장애		섭식저하, 식욕 감소, 고지혈증

4. 일반적 주의

1) 중증 저칼슘혈증 및 무기질 대사 변화

데노수맙은 중증의 저칼슘혈증을 야기할 수 있고 치명적인 사례가 보고되었다. 저칼슘혈증이 있는 환자는 데노수맙의 투여를 시작하기 전에 저칼슘혈증을 치료해야 한다.

모든 환자는 칼슘 및 비타민 D 를 적절하게 보충해야 한다.

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

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

<u>진행성 만성 신장병 환자</u>

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

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

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

진행성 만성 신장병 환자에서 저칼슘혈증의 위험을 최소화하기 위해, 데노수맙의 투여를 결정하기 전에 무손상 부갑상선 호르몬(iPTH), 혈청 칼슘, 25(OH) 비타민 D 및 1,25(OH)2 비타민 D 를 통해 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD)의 여부를 평가한다. 존재할 수 있는 기저 골 질환을 평가하기 위해 골 교체 상태 평가(골 교체 혈청 표지자 또는 골 생검)를 고려한다. 데노수맙 투여 후 첫 한 달은 매주 혈중 칼슘 모니터링을 실시하고 이후에는 한 달 간격으로 모니터링한다.

투석을 받고 있는 환자를 포함한 진행성 만성 신장병 환자에게 저칼슘혈증의 증상과 적절한 칼슘 및 비타민 D 보충을 통해 칼슘 수치를 유지하는 것이 중요함을 알린다.

이러한 환자들에게 데노수맙을 투여할 때는 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD) 진단 및 관리에 전문적 지식이 있는 보건의료전문가가 감독해야 한다.

2) 동일 주성분을 함유하는 의약품

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

3) 과민반응

데노수맙을 투여한 후 아나필락시스를 포함한 임상적으로 유의한 과민반응이 보고되었다. 해당 증상은 저혈압, 호흡 곤란, 목이 조이는 현상, 얼굴 및 상기도 부종, 가려움, 두드러기를 포함한

다. 아나필락시스 또는 기타 임상적으로 유의한 알레르기 반응이 발생하는 경우, 적절한 치료를 시작하고 데노수맙의 추가 투여를 중단해야 한다.

4) 턱뼈 괴사

턱뼈 괴사는 자연적으로 일어날 수 있으며, 일반적으로 발치 및/또는 치유가 지연된 국소 감염과 연관성이 있다. 데노수맙을 투여한 환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다. 데노수맙으로 치료를 시작하기 전에, 정기적인 구강검사를 실시해야 하며, 환자의 턱뼈 괴사 위험인자를 평가 하는 것이 중요하다. 침습성 치과 시술 (예. 발치, 치아 임플란트, 구강 수술), 암 진단, 병용투여 약물 (예. 화학요법제, 코르티코스테로이드제, 혈관생성 억제제), 구강 위생 불량, 동반질환(예. 치주질환 및/또는 기타 기존에 있었던 치과 질환, 빈혈, 응고병증, 감염, 부적합 의치)과 같은 턱뼈 괴사 위험인자가 있는 환자에게 데노수맙을 투여하기 전에, 적절한 예방치과학적 검사가 고려되어야 한다. 데노수맙으로 치료하는 동안 구강위생을 양호하게 관리하도록 하여야 한다. 턱뼈 괴사와 관련이 있는 약물을 병용투여 하는 경우, 턱뼈 괴사 발생의 위험을 높일 수 있다. 턱뼈 괴사의 위험은 데노수맙에 노출되었던 기간에 따라 증가한다.

데노수맙을 투여하는 동안 침습성 치과 시술을 피한다. 침습성 치과 시술이 불가피한 환자의 경우, 의사 및/또는 구강외과 의사의 임상적 판단으로 개별적 유익성/위험성 평가에 근거하여 각 환자에 대한 관리 계획을 세워야 한다.

데노수맙으로 치료하는 중에 턱뼈 괴사가 있는 것으로 의심되거나 턱뼈 괴사가 나타난 환자의 경우, 치과 의사나 구강외과 의사의 치료를 받아야 한다. 이들 환자의 경우, 턱뼈 괴사를 치료하기 위한 광범위한 치과적 수술은 상태를 악화시킬 수 있다. 데노수맙으로 치료하는 동안 턱뼈 괴사가 발생한 환자에게는 상태가 회복될 때까지 개인의 유익성-위험성 평가에 근거하여 치료의 일시적 중단을 고려해야 한다.

5) 비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절

데노수맙을 투여 받은 환자에서 골간부의 비정형 저강도(low-energy) 골절 또는 저외상(low trauma) 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골 소전자(lesser trochanter) 바로 아래부터 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분까지 대퇴골 골간부 어느 부위에서나 발생할 수 있으며, 분쇄에 대한 증거 없이 가로 또는 짧은 사선 방향으로 나타난다. 항재흡수 약물 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하므로 인과 관계는 확립되지 않았다.

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

환자에게 데노수맙을 투여하는 동안 새롭거나 특이한 허벅지, 엉덩이, 또는 서혜부 통증을 보고할 것을 권고한다. 허벅지 또는 서혜부 통증이 나타난 환자는 비정형 골절을 의심해야 하며 불완전 대퇴골 골절을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 대퇴골 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지의 여부 또한 평가해야 한다.

유익성-위험성 평가 기간 동안, 데노수맙의 투여 중단은 환자 개별적으로 고려되어야 한다.

6) 데노수맙의 치료 중단 후 다발성 척추 골절

데노수맙의 치료를 중단할 경우 다발성 척추 골절을 포함한 골절 위험이 증가한다. 데노수맙은

골전환(bone turnover)을 크게 억제하는데, 데노수맙 치료를 중단하면 투여 중단 후 9개월 째 골전환율이 치료전 보다 증가하고, 중단 후 24개월 째 치료 전 수준으로 다시 돌아오는 것으로 보고되었다. 또한 골밀도는 데노수맙 투여 중단 후 18개월 이내에 치료 전 수준으로 돌아간다.
새로운 척추 골절은 데노수맙의 마지막 투여 후 빠르게는 7개월째에(평균 19개월) 발생하였다. 과거의 척추 골절력은 데노수맙 중단 후 나타날 수 있는 다발성 척추 골절의 예측인자이다. 데노수맙의 치료 시작 전 개개인의 이익-위험도를 평가해야 한다.
만약 데노수맙의 치료를 중단한다면, 환자는 대체 골흡수 억제제 치료로 전환해야 한다.
7) 심각한 감염
폐경 후 골다공증 여성 7,800명 이상을 대상으로 한 임상시험에서, 입원을 야기한 심각한 감염이 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고되었다. 데노수맙을 투여한 환자에서, 복부 감염, 요로 감염, 귀 감염, 심각한 피부 감염이 더 빈번하게 나타났다. 데노수맙을 투여한 환자들에서 심장내막염도 더 빈번하게 보고되었다. 기회 감염 발생률은 위약군과 시험군이 유사하였으며, 전체 감염 발생률도 두 군에서 유사하였다. 만약 환자들이 봉와직염(연조직염)을 포함한 중증의 감염 징후나 증상을 보이면, 신속히 진료를 받을 것을 권고한다.
면역억제제를 병용 투여하거나 면역계가 손상된 환자의 경우, 심각한 감염의 위험이 증가할 수 있다. 데노수맙을 투여하기 전에, 이런 환자에 대하여 유익성-위험성 프로파일을 고려한다. 데노수맙으로 치료하는 동안 심각한 감염이 나타난 환자의 경우, 의사는 데노수맙의 투여 지속에 대한 필요성을 평가해야 한다.
8) 피부 유해사례
폐경 후 골다공증 여성 7,800명 이상을 대상으로 한 대규모 임상시험에서, 피부염, 습진, 발진 같은 표피 및 진피에 대한 유해사례가 위약군보다 시험군에서 유의하게 더 높은 비율로 발생하였다. 이들 증상의 대부분은 투여 부위에 특이적이지 않았다. 중증의 증상이 나타나면, 데노수맙의 투여 중단을 고려한다.
9) 골격근 통증
시판 후 조사 결과, 데노수맙을 투여한 환자에서 뼈, 관절의 불능 및/또는 근육 통증이 중증으로, 때때로 발생하였다. 증상 발현 시기는 데노수맙 투여 시작 후 하루에서 수개월까지 다양하였다. 중증의 증상이 발생할 경우 데노수맙 투여 중단을 고려해야 한다.
10) 골 교체 억제
폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 한 임상시험에서, 골 표지자 측정 및 골조직 형태 계측으로 입증되었듯이 데노수맙 투여는 골 재형성을 유의하게 억제하였다. 이런 발견의 유의성과 데노수맙의 장기 투여가 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 데노수맙에서 관찰된 골 재형성 억제 정도와 관련된 장기적인 결과는 턱뼈 괴사, 비정형 골절, 골절의 치료 지연 같은 유해사례의 원인이 될 수 있다. 이런 결과에 대하여 환자들을 모니터링한다.
11) 골형성 부전증 소아 환자의 고칼슘혈증
데노수맙은 소아에 대한 사용이 허가되지 않았다. 이 약을 포함한 데노수맙 제제를 투여받은 골형성 부전증 소아 환자에서 고칼슘혈증이 보고되었고, 일부 사례는 입원이 필요하였다.
12) 데노수맙을 투여한 환자를 대상으로 운전 또는 중장비 사용 능력에 대한 영향 연구는 수행되지 않았다.

5. 상호작용

에타너셉트(주 1회 50 mg 피하 주사)로 치료받은 낮은 골밀도와 류마티스 관절염을 가진 폐경 후 여성환자 19명을 대상으로 한 임상시험에서 데노수맙 1회 용량(60 mg 피하 주사)이 이전 에타너셉트 투약 7일 후에 투여되었다. 에타너셉트 약물동태학의 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

사이토크롬 P450 기질

폐경 후 골다공증 여성 17명을 대상으로 한 임상시험에서 미다졸람(경구 2 mg)을 데노수맙 1회 용량(60 mg 피하 주사) 투약 2주(데노수맙의 T_{max}의 근사치) 후에 투여하였다. 데노수맙은 사이토크롬 P450(CYP3A4)로 대사되는 미다졸람의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 이는 데노수맙이 폐경 후 골다공증 여성에서 CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 약물동태학을 변화시키지 않음을 나타낸다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

위험성 요약

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

데이터

동물시험 데이터

출생 전 발달에 대한 데노수맙의 영향은 사이노몰거스 원숭이와 유전자 제거로 RANK 리간드(RANKL)를 없앤 유전자 결손 마우스에서 연구되었다. 임신 20일째에서 시작해서 임신 전체 기간 동안 데노수맙을 체중에 근거한 사람에서의 추천 용량의 50배 높은 용량에 해당하는 약리학적 활성 용량으로 피하 투여한 사이노몰거스 원숭이에서 유산, 사산, 출생 후 사망이 증가하였다. 새끼에서 겨드랑이, 서혜부, 아래 턱, 장간막 림프절 결여, 비정상적 뼈 성장, 골강도 감소, 조혈 감소, 치아 형성이상, 치열 부정, 신생자 성장 감소가 발견되었다. 출생부터 1개월까지의 영아기 동물은 측정 가능한 데노수맙 혈중 농도를 보였다(모체 농도의 22-621%).

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

RANKL 결손 마우스에서 RANKL (데노수맙의 표적)이 없으면 태자 림프절 무발생(agenesis)을

일으켰고, 출생 후의 치아 상태 및 뼈 성장에 장애를 야기하였다. 임신한 RANKL 결손 마우스는 모체 유선의 변형 성숙을 보였고 이는 수유 장애를 야기하였다.
데노수맙에 의한 최기형성을 일으키지 않는 용량은 알려지지 않았다. 하지만, 사이노몰거스 원숭이에서 22.9 ng/mL의 C_{max}가 데노수맙의 NOEL(RANKL을 저해하지 않음)로 확인되었다.
2) 수유부
위험성 요약
사람의 모유에서의 데노수맙의 존재 여부, 수유 받은 영아에의 영향, 또는 모유 생성에 대한 영향과 관련된 정보는 없다. 사이노몰거스 원숭이의 모유에서 데노수맙 마지막 용량 투여 후 1개월까지 데노수맙이 검출되었으며(모유 : 혈청 비 0.5% 이하) 모체 유선 발달은 정상이었고 수유 장애도 없었다. 그러나, RANKL 결손 마우스가 모체 유선의 변형성숙을 보였으며 이로 인해 수유 장애를 보였다.
3) 생식 능력이 있는 여성 및 남성
동물 시험 결과에 근거하여, 데노수맙은 임부에게 투여 시 태아 손상을 일으킬수 있다.
임신 검사
데노수맙의 치료를 시작하기에 앞서, 임신 가능성이 있는 여성의 임신 상태를 확인한다.
피임
여성
가임 여성에게 치료 기간 동안과 이 약을 마지막으로 투여한 후 최소 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권장한다.
남성
데노수맙은 데노수맙을 투여 받은 남성의 정액 중 낮은 농도(혈청 노출의 약 2%)로 존재하였다. 성관계를 통해 여성 배우자에게 전달될 수 있는 데노수맙의 최대량은 처방량인 60 mg을 피하 주사 하였을때 보다 11,000배, 원숭이에서의 NOEL보다 최소 38배 낮다.
따라서, 여성 배우자 혹은 태아가 정액으로 인하여 약물학적으로 의미있는 농도의 데노수맙에 노출될 것으로는 보이지 않으므로 남성의 콘돔 사용은 필요하지 않다.

7. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
데노수맙은 소아에 대한 사용이 허가되지 않았다.
임상시험에서 데노수맙 제제를 투여받은 골형성 부전증 소아 환자에서 고칼슘혈증이 보고되었다. 일부 사례는 입원이 필요하였고, 급성 신 손상 합병증이 동반되었다.
2 세~17 세 사이의 153 명의 골형성 부전증 소아 환자를 대상으로 골절 위험 감소를 평가한 1건의 다기관 공개 라벨 임상시험에서는 유효성이 확립되지 않았으며 고칼슘혈증에 의한 생명을 위협하는 사례 및 입원의 발생으로 인해 조기 종료되었다.
동물 시험 결과에 따르면, 데노수맙은 4 세 미만 소아 환자에서 장골 성장과 생치에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.
어린 동물 독성 데이터
데노수맙은 성장판이 열려 있는 소아의 장골 성장 장애를 일으킬 수 있으며, 치아 맹출(이돋이)을 저해할 수 있다. 신생자기의 랫드에 Fc와 결합한 osteoprotegerin (OPG-Fc)을 10 mg/kg 용량

이하로 투여하여 RANKL(데노수맙 치료의 표적)을 저해하는 것은 뼈 성장 및 치아 맹출(이돋이) 저해와 관련이 있었다. 체중(mg/kg)에 기초하여, 청소년기의 영장류에 데노수맙을 사람 권장용량(60 mg을 매 6개월마다 투여) 보다 10배 및 50배 (10, 50 mg/kg 용량) 투여하였을 때, 비정상적 성장판이 나타났고, 이는 데노수맙의 약리학적 활성과 일치하는 것으로 간주된다. 자궁 내에서 데노수맙에 노출되었던 사이노몰거스 원숭이는 골이상, 겨드랑이, 서혜부, 아래 턱, 및 장간막의 림프절 결여, 조혈 감소, 치열 부정(malalignment), 신생자 성장 감소를 보였다. 출생 후 노출이 중단되었을 때 골이상은 회복되었지만, 겨드랑이와 서혜부의 림프절은 출생 후 6개월에도 결여되어 있었다.

8. 고령자에 대한 투여

고령 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

데노수맙의 임상시험에 참여한 총 시험대상자 중, 9,943명(76%)은 65세 이상이었으며, 3,576명(27%)은 75세 이상이었다. 남성 골다공증 시험대상자 중 133명(55%)은 65세 이상이었으며 39명(16%)은 75세 이상이었다. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증 시험대상자 중, 355명(47%)은 65세 이상이었으며 132명(17%)는 75세 이상이었다.

고령 환자와 젊은 환자 사이에서 데노수맙의 안전성 및 유효성은 전반적인 차이를 보이지 않았으며, 다른 임상적 경험의 보고 결과 고령 환자와 젊은 환자 사이의 반응 차이가 없었으나, 일부 고령 환자에서 데노수맙에 대해 더 큰 감수성을 보였다.

9. 신 장애 환자에 대한 투여

신 장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

입원, 생명을 위협하는 사례 및 치명적인 사례를 야기하는 중증의 저칼슘혈증이 시판 후에 보고되었다.

임상시험에서 투석 의존 환자를 포함하는 진행성 만성 신장병 환자(즉, eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) 에서 저칼슘혈증의 위험이 더 높았다.

만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD, 신장성 골이영양증)의 존재는 저칼슘혈증의 위험을 현저하게 증가시켰다. 칼슘 유사제와 병용 시 저칼슘혈증의 위험을 악화시킬 수도 있다.

데노수맙을 진행성 만성 신장병 환자에게 투여하였을 때의 환자에 대한 유익성 및 위험성을 고려해야 한다. 칼슘 및 무기질 수치(인 및 마그네슘)를 모니터링한다.

투석 의존 환자를 포함하는 진행성 만성 신장병 환자는 적절한 양의 칼슘 및 비타민 D 를 복용하는 것이 중요하다.

10. 간 장애 환자에 대한 투여

데노수맙의 약동학에 대한 간 장애의 영향을 평가한 임상시험은 없다.

11. 과량 투여시의 처치

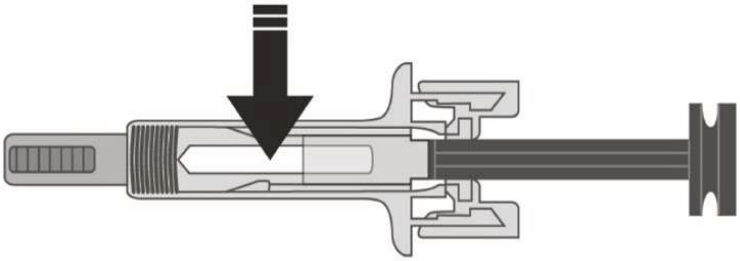
데노수맙을 과량 투여한 경험은 없다. 임상시험에서 데노수맙은 매 4주마다 180 mg까지 투여된 바 있다 (6개월 이상 누적 용량 1,080 mg 까지).

12. 적용상의 주의

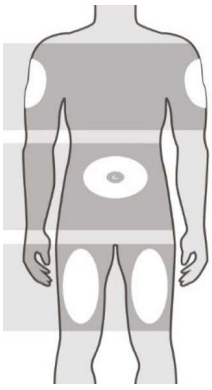
1) 투여하기 전에 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 실온(최대 25℃까지)에서 원래 포장상태로 15~30분 정도 방치한다. 이 약을 다른 방법으로 따뜻하게 하면 안 된다.

2) 포장에서 프리필드시린지의 몸통 중앙부의 안전보호대를 잡아 꺼낸다. 꺼낼 때 주사 밀대나 회색의 바늘 뚜껑을 잡지 않도록 주의한다.

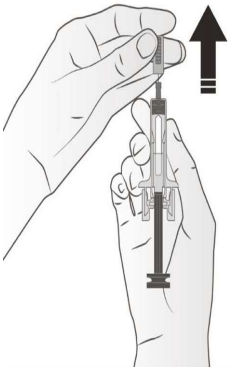
3) 투여하기 전에, 약액이 뿌옇게 보이거나 입자가 보인다면 사용하지 않는다. 또한 프리필드시린지의 각 부분들에 금이 가거나 탈락된 부분이 없는지 살펴본다.



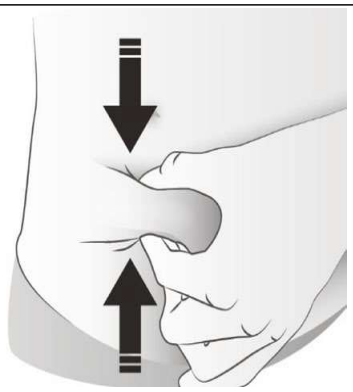
4) 손을 잘 세척하고, 주사 부위를 노출시킨다. 권장하는 주사 부위는 허벅지, 복부(배꼽 주변 5 cm이내 제외), 상완이다. 멍이 들거나 발적이 있거나 너무 연하거나 딱딱한 부위에는 주사하지 않고, 흉터 부위에는 주사를 권장하지 않는다. 주사 부위를 알코올 솜으로 닦아내고 주사 전에는 만지지 않는다.



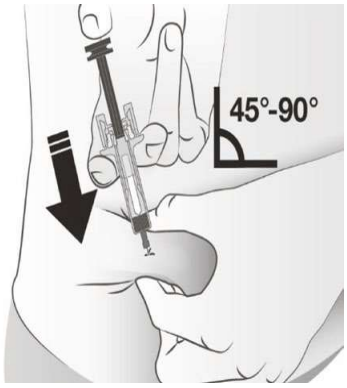
5) 회색의 바늘 뚜껑을 몸에서 바깥 방향으로 잡아당겨 벗긴다.



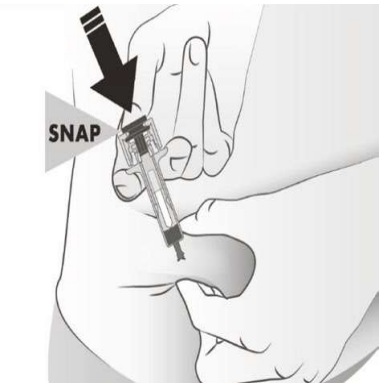
6) 주사 부위를 손으로 집어 바늘을 삽입할 부분의 피부 표면을 단단하게 만들고 주사하는 동안 이를 유지한다.



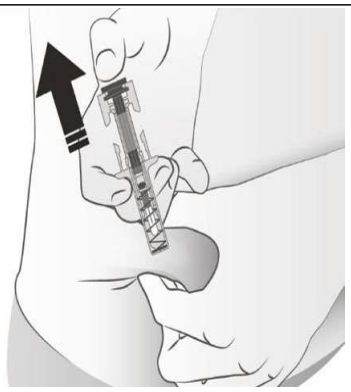
7) 손으로 집은 주사 부위를 유지하며 바늘을 피부 표면으로부터 45~90 도의 각도를 유지하여 삽입한다.



8) 주사 밀대를 엄지 손가락으로 천천히 일정한 압력으로 밀면 “딸깍” 소리가 들리는 순간이 있는데 이 “딸깍” 소리가 들린 이후에도 끝까지 밀어 전체 약액이 투여될 수 있도록 한다.



9) 엄지 손가락을 천천히 들어올리고 이후에 시린지를 피부 표면에서 떼어낸다. 안전 보호대가 자동으로 바늘을 감싸게 되는데, 이후에 억지로 회색 바늘 뚜껑을 프리필드시린지 안의 바늘에 끼우려 하지 않는다.



10) 주사기 전용 폐기처리함에 사용한 프리필드시린지와 회색 바늘 뚜껑을 버리며 절대 재사용하지 않는다.



13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 원래 포장상태로 동결을 피하여 냉장(2 ~ 8℃) 보관한다. 투여하기 전에, 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장상태로 실온 (최대 25℃까지)이 되도록 할 수 있다.
2) 일단 이 약을 냉장고에서 꺼내면 25℃를 넘는 온도에 노출시켜서는 안 되며 30일 이내에 사용해야 한다. 30일 이내 사용하지 않은 것은 버린다. 포장기재에 기재된 사용기한이 경과한 후에는 이 약을 사용하지 않는다.
3) 직접적인 빛과 열 접촉을 차단한다.
4) 이 약을 격렬히 흔들지 않는다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 비교동등성 입증 정보
이 약은 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.
건강한 대상자에서 이 약과 대조약을 피하 투여한 임상시험 결과 일차 평가변수(Cmax, AUC0-inf)에서 약동학적 동등성을 입증하였다.
폐경 후 여성 골다공증 환자를 대상으로 실시한 3상 임상시험 결과 일차 평가변수(기저치 대비 52주차 요추의 골밀도(BMD, Bone Mineral Density) 변화율)에 대하여 동등성을 입증하였다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	대원제약(주)	대한민국	경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 24
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	Gedeon Richter Plc.	헝가리	H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21, Hungary
일부공정위탁제조(제조자)	Gedeon Richter Plc	헝가리	H-4031 Debrecen, Richter Gedeon u. 20 Hungary

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** v2.0

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료	첨부물 관련 자료
신청일자	'24.10.18.	'24.10.18.	'24.10.18.	'24.10.18.	'24.10.28.
보완요청일자	'24.04.07.	'25.04.04.	'25.06.23.	'25.03.28.	'24.12.11.
보완접수일자	'25.11.27.	'25.11.27.	'26.03.16.	'25.11.27.	'25.12.29.
최종처리일자	'26.03.	'26.03.18.	'26.03.18.	'26.02.11.	'26.01.09.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	△	△	○	△	△	×	△	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○
면제사유	제4호나목 및 제5호다목: 품질 비교동등성에 기반하여 면제가능함																																			

○ 제출자료 목록

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

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 주노드프리필드시린지주(데노수맙)은 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)의 동등생물의약품으로 품목허가 신청되었음
- 데노수맙은 파골세포의 표면에 발현되는 RANK 활성화를 억제하여 골재흡수를 감소시키고 골피질과 소주골 모두의 골량과 강도를 증가시킴
- 비임상 측면에서 대조약과의 품질 비교 및 in vitro 약력학 비교를 통해 대조약과 차이가 없음을 확인하였고 이를 근거로 반복투여독성시험 자료 면제가 가능한 것으로 판단됨
- 대조약과의 임상적 동등성 평가를 위하여 건강한 남성 대상 1상 약동학적 동등성 시험 및 골다공증 여성 환자 대상 3상 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음

- 1상 임상시험에서 건강한 남성을 대상으로 엑스지바주를 대조군으로 단회 피하투여 시 약동학 평가변수(Cmax, AUC0-last)에 대한 90% 신뢰구간이 사전 정의된 동등성 한계[0.80, 1.25] 내에 있어 동등함을 확인함
- 1상 임상시험에서 RGB-14-X와 이에 상응하는 대조약으로서 엑스지바주가 사용되었고 품질 비교동등성에 기반하여 1상 약동학 연구를 수용가능함
- 골다공증 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(기저치 대비 52주 시점의 요추 골밀도(BMD) 변화율)의 분석 결과, 95% 신뢰구간이 사전 정의된 동등성 한계(-1.45%, 1.45%) 이내로 신청 품목이 프롤리아주 대조약과의 임상적 동등함을 나타냄

- 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음
- 면역원성 측면에서 항-약물항체(ADA) 발생률(시험군: 0.4%, 대조약: 0.8%)이 낮았으며 중화 항체(NAb) 발생률은 시험약과 대조약 각 군에서 0.4%였음

- 신청 품목은 프롤리아주 대조약의 허가된 모든 적응증을 신청했으며 데노수맙의 작용기전, 생물학적 특성에 대한 물리화학적 및 비교동등성 결과 그리고 골다공증 환자를 대상으로 한 임상시험 결과는 프롤리아주에 승인된 모든 적응증 외삽을 뒷받침함

[약어 및 정의]

BMD	bone mineral density	CfB	change from baseline
%CfB	percent change from baseline	DXA	dual energy X-ray absorptiometry
EOS	end of study	ET	early termination
FSH	follicel-stimulating hormone	GMR	geometric mean ratio
GnRH	gonadotropin-releasing hormone	HbcAb	hepatitis B core antibody
IAS	immunogenicity analysis set	ONJ	osteonecrosis of the jaw
P1NP	procollagen type 1 N-terminal propeptide	sCTX	serum type I collagen C-telopeptide
SERM	selcetive oestrogen receptor modulator	TSH	thyroid-stimulating hormone

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명**: 주노드프리필드시린지주(데노수맙)
  - 기타 명칭: RGB-14-P, RGB-14-X (ATC 코드: M05BX04)
- **약리작용에 따른 분류**: 따로 분류되지 않는 대사성 의약품
- **작용기전**

데노수맙은 골 구조와 미네랄화에 영향을 미치는 약물의 분류에 속하는 fully human IgG2 monoclonal antibody이다.

Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL)은 tumor necrosis factor superfamily cytokine member이다. RANKL은 특이적 수용체인 RANK를 자극하여 골형성, 융합, 분화, 활성화, 생존에 대한 신호 전달 케스케이드를 시작시켜 골 재흡수와 골 소실 증대를 유도한다. RANKL에 의해 유도된 RANK 신호는 성숙된 파골세포의 형성, 기능, 생존에 필수적이다.

데노수맙은 RANKL에 높은 친화성과 특이성으로 결합하여 파골세포 전구체와 파골세포들의 표면에 발현되는 RANK의 활성화를 막는다.

RANKL/RANK 상호작용의 억제는 파골세포의 형성, 기능, 생존을 억제하여 골재흡수를 감소시키고 골피질과 소주골 모두의 골량과 강도를 증가시킨다. 추가적으로 RANKL/RANK 상호작용 억제는 암에 의해 발생된 골 파괴를 예방한다.

1.2. 기원 및 개발 경위

프롤리아프리필드시린지(데노수맙)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

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

1.4. 신청 품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

- 저칼슘혈증, 입원 치료를 요하는 피부 감염, 턱 골 괴사, 과민반응, 비정형 대퇴골 골절 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: Denosumab
- 분자식: $C_{6404}H_{9908}N_{1724}O_{2004}S_{50}$
- Cas no: 615258-40-7

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 불용성 이물, 삼투압, 순도, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 소르비톨, 아세트산무수물, 폴리소르베이트20, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

• -40±5 ℃ 이하, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±5 ℃, 36개월	원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3 ℃, 12개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2 ℃/60±5%RH, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

• 밀봉용기, 동결을 피하여 차광, 냉장보관(2~8 ℃), 제조일로부터 24개월

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

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

• 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 동결을 피하여 차광, 냉장보관(2~8 ℃), 제조일로부터 24개월' 은 타당함

4. 독성에 관한 자료(CTD 4.2.3)

• 미제출

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청 품목과 대조약 간 품질 비교동등성에 기반하여 반복투여독성시험자료 제출을 면제가능함

5. 약리작용에 관한 자료(CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.2. 효력시험(CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 미제출

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 미제출

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 품질 비교동등성 시험의 일환으로 데노수맙의 작용기전과 관련된 RANKL에 대한 결합능, RANK 수용체 신호전달 경로 활성 억제, 조골세포의 분화 억제, Fc 영역 관련 활성(FcγRIIIa 결합, C1q 결합, CDC, ADCC) 비교를 통해 신청 품목과 대조약 간 유사성이 평가됨

  신청 품목과 대조약 간 비교동등성이 입증되어 생체 내 비임상 효력 및 약동학 시험자료 제출을 면제가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA ToC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요(GCP 5.2)

6.2.1. 임상시험성적에 관한 자료

- 임상시험성적자료: 총 2건(1상 1건, 3상 1건)

6.3. 생물약제학시험(CTD 5.3.1)

생물학적 분석법

1) 전기화학발광 방법을 이용한 인간 혈청 내 데노수맙의 정량적 측정을 위한 방법

- 96-well plate 기반의 전기화학발광(ECL) 검출을 사용하는 정량적 방법이, 인간 혈청 내 데노수맙(Xgeva를 오리지널 의약품으로 하고 RGB-14-X를 바이오시밀러로 하는)의 농도를 정량적으로 측정하기 위해 검증되었다.

2) 인간 혈청에서 항-데노수맙 항체를 검출하기 위한 바이오분석 방법

- 96-well plate기반의 bridging 면역분석법으로, 전기화학발광 검출을 사용하여 인간 혈청에서 항-데노수맙 항체를 검출하는 방법이 검증되었다.

3) 인간 혈청에서 중화 항-데노수맙 항체를 검출하기 위한 바이오분석 방법

- 96-well plate 기반의 경쟁 리간드 결합 분석법으로, 전기화학발광 검출을 사용하여 인간 혈청에서 중화 항-데노수맙 항체를 검출하기 위한 방법이 검증되었다.

4) 인간 혈청에서 CTX1 분석을 위한 전기화학발광(ELISA) 분석법

- 이 분석법은 인간 혈청에서 CTX1 분해 조각을 정량화하기 위한 것으로, 이 분석법의 특이성은 각각 β-8AA 옥타펩타이드(EKAHD-β-GGR) 서열을 인식하는 두 개의 단클론 항체를 사용하여 보장된다.

5) 인간 혈청에서 P1NP 분석을 위한 전기화학발광(ECLIA) 분석법

- 이 분석법은 Roche의 COBAS 시스템에서 P1NP를 정량화하기 위한 전기화학발광 분석법(ECLIA)이다.

6) 혈청에서 sCTX 농도 측정을 위한 바이오분석 방법

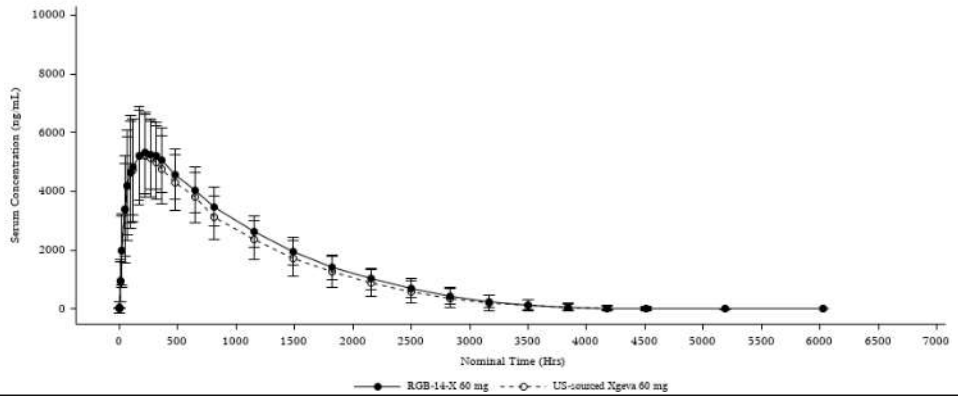
- 인간 혈청 샘플에서 sCTx 농도를 측정하는 방법은 Roche에서 제공하는 전기화학발광 면역분석 기반의 진단 키트를 사용한다.

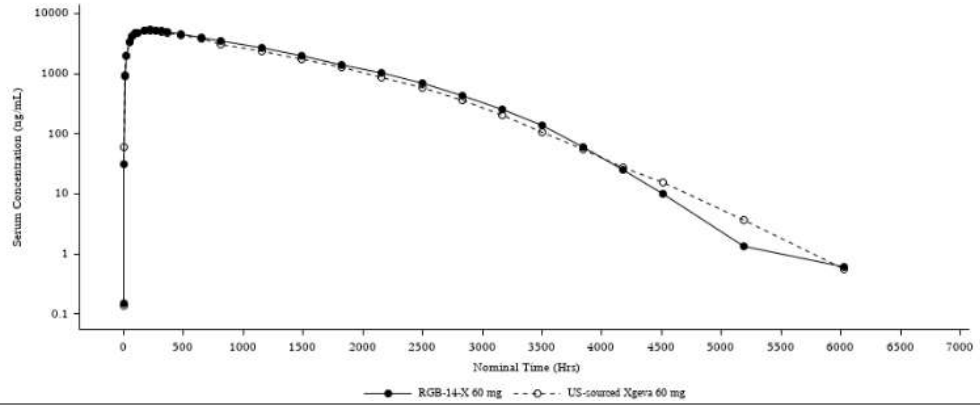
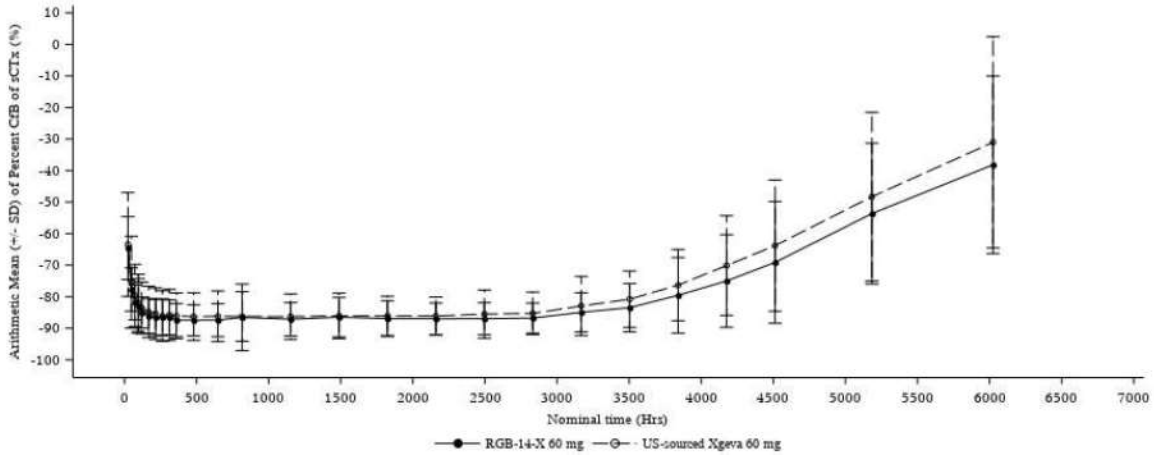
6.4. 임상약리시험(CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	시험 번호	디자인	대상환자	투여용량	결과
1상	RGB-14-001	이중 맹검, 무작위배정, 단일 용량, 다기관, 2 군, 평행그룹	건강한 성인, 165명	시험약 (RGB-14-X) 또는 대조약 (US-Xgeva): 60 mg, 단회 피하투여	• 약동학 결과 - Cmax, AUC0-inf의 90% 신뢰구간이 0.80-1.25 동등성 범위 내에 있었다. • 약력학 결과 - RGB-14-X와 미국산 Xgeva를 비교했을 때 sCTx(농도 및 %CfB) 평균 프로파일이나 sCTx 매개변수에서 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다. - 기하학적 평균 AUEC와 Imax는 RGB-14-X와 미국산 Xgeva의 경우 각각 19,196일*%와 90.226%, 18,388일*%와 89.345%였다.

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

시 험 명	[RGB-14-001] 건강한 성인 남성 피험자에서 RGB-14-X 및 Xgeva®의 무작위, 이중 맹검, 단일, 60mg 고정 용량, 평행 비교 약동학 및 약력학(1상) 연구		
임상단계	1상	시험기간	2021년 1월 15일 ~ 2023년 7월 6일
시험목적	1차 목적 - 건강한 성인 남성 대상자에서 시험약(RGB-X)과 대조약(US-Xgeva) 간 약동학 비교 2차 목적 - 약력학 평가 - 안전성과 내약성 평가 - 면역원성 평가		
시험디자인	이 연구는 1상, 이중 맹검, 무작위 배정, 단일 용량, 다기관, 2군, 평행 그룹 연구이다. 이 연구는 건강한 성인 남성 참가자를 대상으로 참가자들은 1:1 비율로 무작위 배정되어 RGB-14-X 60mg(치료 A, 시험 제품) 또는 Xgeva 60mg(치료 B, 대조약)을 1회 SC 주사로 투여받았다.		
시험약물	시험약	RGB-14-X	
	대조약	미국 Xgeva®	
평가변수	**1차 PK 평가변수** • 관찰된 최대 혈청 농도(Cmax) • 시간 0부터 정량화 가능한 마지막 농도까지의 농도-시간 곡선(AUC) 아래 면적(AUC0-last) **2차 PK 평가변수** • 시간 0부터 119일째까지의 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC0-119d) • 119일째부터 정량화 가능한 마지막 농도까지의 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC119d-last) • Cmax 발생에 해당하는 시간(tmax) • 말단 제거 반감기(t1/2) **2차 PD 평가변수** • Carboxyl-terminal telopeptide of type I collagen (sCTx) 기저치 대비 백분율 변화(%CfB) • sCTx에서 %CfB의 효과 시간 곡선 아래 면적(AUEC) • sCTx의 최대 억제율(Imax) **2차 안전성 평가변수** • 이상반응, 실험실 검사, 활력징후, 심전도, 신체검사, 주사 부위 반응 **2차 면역원성 평가지표** • 결합 및 중화 항-데노수맙 항체의 형성 • 결합 항-데노수맙 항체의 역가		
대상자 수	609명의 참가자가 선별되었고 165명이 무작위 배정되었다. 무작위 배정된 모든 참가자가 임상시험 약물을 투여받았다.		
통계 분석	**PK 평가:** 주요 PK 파라미터(Cmax, AUC0-last, AUC0-inf)에 대해 치료 효과의 유의성을 테스트하기 위해		

	선형 혼합 모델 ANOVA를 사용하였다. 이 분석에서 치료와 부위는 고정 요인으로 모델링되었고, BMI는 연속 공변량으로 모델에서 조사되었다. PK 매개변수는 분석 전에 자연 로그 변환을 거쳤다. **PD 평가변수:** 기준선(CfB)에서의 sCTx 변화(투여 후 sCTx - 기준선 sCTx)와 %CfB(100 × CfB/기준선 sCTx)를 포함한 혈청 CTx 농도 데이터를 명목 시간 및 치료별로 나열하고 요약하였다. **면역원성 평가변수:** 결합 항약물 항체(ADA)(즉, ADA 양성)와 중화 항체(NAb 양성)가 발생한 참가자의 발생률을 방문 시점과 전체적으로 치료 그룹 간에 서술적으로 비교하였다. **안전성 평가변수:** 연속형 데이터는 서술적 통계(n, 평균, 표준편차(SD), 최소, 중앙값, 최대)를 사용하여 치료 그룹별로 요약하였다. 범주형 데이터는 전체적인 빈도표(수 및 백분율)를 사용하여 치료 그룹별로 요약하였다.
베이스라인 특성	이 연구에는 평균 연령(표준편차)이 39.4(7.69)세인 남성 참가자가 포함된다. 참가자 대다수(77.6%)는 백인이다. 대부분의 참가자(93.9%)는 히스패닉 또는 라틴계가 아니다. 인구통계학적 특성은 일반적으로 시험 그룹과 기준 치료 그룹 간에 균형이 잘 잡혀 있다.
약동학 결과	● 기하 평균 비율(90% CI)은 Cmax의 경우 1.029(0.96, 1.10), AUC0-last와 AUC0-inf 모두 1.110(1.04, 1.18)이다. RGB-14-X와 미국산 Xgeva의 기하평균 비율 및 90% 해당 CI는 Cmax, AUC0-last 및 AUC0-inf에 대해 0.80~1.25의 동등성 범위 내에 있었다. **Figure 4 Arithmetic Mean (± SD) Pharmacokinetic Serum Concentration Data vs Nominal Time by Treatment (Linear Scale) (PK Population)** 

<table>
<tr><td></td><td>Figure 5 Arithmetic Mean Pharmacokinetic Serum Concentration Data vs Nominal Time by Treatment (Semi-Logarithmic Scale) (PK Population)

</td></tr>
<tr><td>약력학
결과</td><td>● 두 치료법 모두 sCTx 농도는 투여 후 빠르게 감소했다가 약 3,500시간(약 146일)부터 가변적인 속도로 다시 증가했다.
● RGB-14-X와 미국산 Xgeva를 비교했을 때 sCTX(농도 및 %CfB) 평균 프로파일이나 sCTX 매개변수에서 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다.
Figure 16 Arithmetic Mean (±SD) sCTx %CfB Data vs Nominal Time by Treatment (Linear Scale) (PD Population)

</td></tr>
<tr><td>면역원성</td><td>165명 시험대상자 모두 ADA 음성이었다.</td></tr>
<tr><td>안전성
결과</td><td>● 전반적으로 77.6%의 참가자에게서 이상 반응이 보고되었다. (RGB-14-X 및 Xgeva 그룹에서 각각 74.7%, 80.5%).
● 전반적으로 가장 빈번하게 보고된 치료 관련 이상반응(TEAE)은 비인두염(21.8% 참가자), COVID-19(20.0% 참가자), 두통(15.2% 참가자)이다.
● 전반적으로 임상시험 약물과 관련된 것으로 간주되는 약물이상반응은 30.3%의 참가자에게서 보고되었다. (RGB-14-X 및 Xgeva 그룹 각각 30.1% 대 30.5%).
● 모든 치료 그룹에서 최소 3%의 참가자에게서 보고된 약물이상반응은 자세성 어지러움(전체 참가자 5.5%), 두통(전체 참가자 4.2%), 피로(전체 참가자 3.0%), 요통(전체 참가자 1.8%)이다.
● 2명의 참가자에게서 SAE가 보고되었으며(신경 압박[대조군] 및 인플루엔자[시험군]), 이는 임상시험 약물과 관련이 없는 것으로 간주되었다.
● TEAE는 임상시험 참가자의 임상시험 중단으로 이어지지 않았으며 사망 사례는 보고되지 않았다.</td></tr>
</table>

	● 실험실 검사 수치, 활력 징후, 심전도 등에서 시험군과 기준 치료군 간에 임상적으로 관련된 차이는 관찰되지 않았다. ● 주사 부위 반응은 4명의 참가자(각 치료군에서 2명)가 보고되었다. ● TEAE(관련 TEAE 포함)의 분포는 시험군과 기준 치료군 간에 유사한 것으로 간주되었다.
결론	● RGB-14-X와 미국산 Xgeva의 Cmax, AUC0-last 및 AUC0-inf의 기하평균 비율과 90% CI는 허용 기준인 0.80~1.25 내에 포함되어 두 치료법의 동등성을 확인하였다. ● RGB-14-X와 미국 공급 Xgeva를 비교했을 때 sCTx(농도 및 %CfB) 평균 프로파일이나 sCTx 매개변수에서 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다. ● 참가자 중 ADA 양성 환자는 없었다. ● 데노수맙(RGB-14-X와 Xgeva 모두)은 이 연구에서 시험한 60mg 용량에서 참가자들의 내약성이 우수했으며, RGB-14-X의 안전성 프로파일은 Xgeva와 유사한 것으로 간주되었다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.5.5)

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험 번호	디자인	대상환자	투여용량	결과
3상	RGB-14-101	무작위, 이중 맹검, 다기관 다중 고정 용량	폐경 후 골다공증 여성, 473명 (시험군 242명, 대조군 231명)	Main period (52주): 시험약 (RGB-14-P) 또는 US-Prolia, 60 mg, 26주마다 투여 총 3회	• 1차 평가변수: 52주차 요추 BMD의 %CfB • 두 치료군 간의 추정 차이: 0.34(95% CI = -0.402, 1.090) 95% CI는 사전 정의된 유효성 동등성 기준을 충족함
§ Efficacy: 골밀도 개선					

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[RGB-14-101]

1) 임상시험설계

(1) 시험명

폐경 후 골다공증 여성에서 Prolia 대비 RGB-14-P의 효능과 안전성을 평가하기 위한 무작위, 이중맹검, 다기관 3상 연구

(2) 시험방법

이 연구는 최대 35일의 스크리닝 기간과 Main Period, 그리고 아래에 설명된 Transition Period로 구성되었다.

- Main Period: 본 기간(52주)은 Treatment Period(TP) 1(26주)과 Treatment Period 2(26주)로 구성되었다. TP 1의 첫 번째 날, 투약 전 참가자들은 1:1 비율로 무작위 배정되어 RGB-14-P 또는 Prolia를 투여받았다. MP는 이중맹검 방식으로 Treatment Period 1과 2의 1일차(0주 및 26주)에 두 차례에 걸쳐 투여되었다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 인구학적 통계

이 연구에는 평균 연령(표준편차[SD])이 66.7(5.06)세인 여성 참가자가 포함되었다. 대부분의 참가자(99.4%)는 백인이었으며 인종별로는 히스패닉 또는 라틴계(91.3%)가 아니었다. 인구통계학적 특성은 RGB-14-P 치료 그룹과 Prolia 치료 그룹 간에 비슷했다.

(2) 기저질환 특성

골다공증(이전 진단: 74.2%, 신규 진단: 25.8%)이 있는 60세 이상 90세 미만의 폐경 후 여성 473명이 임상시험에 참여했다.

3) 시험목적

(1) 일차 목적

폐경 후 골다공증이 있는 여성 참가자를 대상으로 52주차에 요추의 골밀도(BMD)에 대해 미국에서 허가된 Prolia와 유사한 효능 및 효과를 입증한다

(2) 이차 목적

효능

폐경 후 골다공증이 있는 여성 참가자를 대상으로 미국에서 허가된 Prolia와 RGB-14-P의 추가 비교 효능 데이터를 제공

약력학

폐경 후 골다골증 여성 참가자를 대상으로 미국에서 허가된 Prolia와 RGB-14-P의 추가 비교 약력학 데이터 제공

안전성

폐경 후 골다골증이 있는 여성 참가자를 대상으로 RGB-14-P의 안전성과 내약성을 미국에서 허가받은 Prolia와 비교

면역원성

폐경 후 골다공증 여성 참가자를 대상으로 RGB-14-P의 면역원성 미국에서 허가된 Prolia와 비교

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

- **일차 평가변수**
  - 52주차 요추 BMD의 %CfB(베이스라인 대비 변화율)
- **이차 평가변수**

- 26주, 52주, 78주째의 총 고관절 BMD의 %CfB
- 26주 및 78주 요추 BMD의 %CfB
- 26주, 52주, 78주째 대퇴 경부 BMD의 %CfB
- 52주 및 78주차의 척추 취약성 골절 발생률
- 52주 및 78주째의 비척추 취약성 골절 발생률
- 4주, 26주, 52주 및 78주째 혈청 P1NP의 %CfB
- 4주, 26주, 52주 및 78주째의 혈청 내 sCTX의 %CfB
- 26주차까지 %CfB sCTX0-m6의 AUEC

(2) 안전성 평가변수

- 78주차까지 AE, SAE, 임상 실험실 안전성 평가(혈액학, 임상화학 및 소변 검사), 활력 징후, 신체 검사, 심전도, 주사 부위 반응 및 골절 평가

(3) 면역원성 평가

- 0, 2, 4, 26, 28, 30, 52, 54, 56, 78주차에 결합하는 ADA 및 NAbs의 발생률
- 0, 2, 4, 26, 28, 30, 52, 54, 56, 78주차에 결합하는 ADA의 역가 측정값

5) 표본크기

(1) 표본크기의 결정

폐경 후 골다공증이 있는 여성 약 434명을 연구에 1:1(각 그룹당 217명의 참여자, 17% 중도 탈락 포함)로 등록하여 362명의 평가 가능한 참여자가 주요 기간 동안 90% 검정력에서 주요 효능 종결점을 평가하도록 계획했습니다.

6) 통계적 방법

(1) 동등성 / 비열등성, 비우월성

- 동등성: 52주차에 요추 BMD의 %CfB 평균 차이의 양측 95% 신뢰구간(CI)이 사전 정의된 동등성 마진(-1.45, 1.45) 내에 있는 경우 동등성을 인정했다.
- 비열등성(90% CI 하한 마진: -1.45%)과 비우월성 (90% CI 상한 마진: 1.45%), 즉 두 개의 개별적인 일방적 시험이 각각 알파 = 0.05로 수행되었다.

(3) 통계분석

- 일차 유효성 평가변수
  - 공분산 분석 모델(ANCOVA)을 구현하여 52주차에 요추의 BMD 베이스라인 대비 변화율(%CfB)에 대한 시험군과 대조군 간의 평균 차이를 추정했다.

7) 유효성 결과

(1) 일차 유효성 평가변수

- 동등성에 근거한 분석
  - 1차 평가변수인 52주차 요추 BMD의 %CfB는 RGB-14-P와 Prolia 치료군 간의 동등성 주장이 충족되었다.
  - 두 치료군 간의 동등성 시험의 추정 차이는 0.34(95% CI = -0.402, 1.090)였다. 95% CI는 사전 지정된 유효성 동등성 허용 범위 내에 있어 이 연구에서 RGB-14-P와 Prolia의 유효성이 유사하다는 결론을 내릴 수 있었다.
  - 두 치료군 간의 민감도 추정 동등성 시험의 추정 차이는 0.30 (95% CI = -0.472, 1.062)였다. 민감도 분석 결과, 1차 평가변수에 대한 1차 분석 결과의 견고성이 확인되었다.
- 비열등성 및 비우월성에 근거한 분석
  - 두 치료군 간의 비열등성 시험의 추정 차이는 0.18 (90% CI = -0.465, 0.825)이다. 양측 90% CI의 추정 차이 하한이 -1.45보다 크므로 비열등성 주장은 충족되었다.
  - 두 치료군 간 비우월성 시험의 추정 차이는 0.55(90% CI = -0.099, 1.191)로 였다. 양측 90% CI의 추정 차이 상한이 1.45보다 낮았으므로 비우월성 주장은 충족되었다.
  - 민감도 분석 결과, 1차 평가변수에 대한 1차 분석 결과의 견고성이 확인되었다.

(2) 이차 유효성 평가변수

- 26주, 52주, 78주째의 총 고관절 BMD의 %CfB
  - RGB-14-P 그룹과 Prolia 그룹 간의 치료 차이는 26주차(p=0.199) 및 52주차(p=0.514)에서 통계적으로 유의하지 않았습니다.
- 26주 및 78주 요추 BMD의 %CfB
  - RGB-14-P 그룹과 Prolia 그룹 간의 치료 차이는 26주차(p=0.918)와 52주차(p=0.306)에서 통계적으로 유의하지 않았습니다.
- 26주, 52주, 78주째 대퇴 경부 BMD의 %CfB
  - RGB-14-P 그룹과 Prolia 그룹 간의 치료 차이는 26주차(p=0.685)와 52주차(p=0.351)에 통계적으로 유의하지 않았습니다.
- 52주 및 78주차의 척추 취약성 골절 발생률
  - RGB-14-P 그룹과 Prolia 그룹 간의 비율 차이는 52주차에 통계적으로 유의하지 않았습니다 (-0.018 [95% CI = -0.052, 0.012]).
- 52주 및 78주째의 비척추 취약성 골절 발생률
  - RGB-14-P 그룹과 Prolia 그룹 간의 비율 차이는 52주차에 통계적으로 유의하지 않았습니다 (-0.027 [95% CI = -0.063, 0.004]).

- 26주차까지 %CfB sCTX0-m6의 AUEC
  - RGB-14-P와 Prolia 치료군 간 sCTX 농도의 %CfB AUEC의 기하 평균 비율은 1.01(95% CI [0.978, 1.046])이었고 치료군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았습니다(p=0.494). 치료 GMR의 95% CI가 80%~125% 동등성 이내로 약력학적 동등성이 확인되었다.
- 4주, 26주, 52주 및 78주째 혈청 P1NP의 %CfB
  - P1NP 농도의 평균 %CfB는 52주까지 RGB-14-P 및 Prolia 치료 그룹 간에 비슷했습니다(Table 11-18).
- 4주, 26주, 52주 및 78주째의 혈청 내 sCTX의 %CfB
  - sCTX 농도의 중간 %CfB는 4주, 26주 및 52주에 감소했습니다(표 11-19). sCTX 농도의 중간 %CfB는 4주, 26주 및 52주에 RGB-14-P 및 Prolia 치료 그룹 간에 비슷했습니다.

8) 안전성 결과

(1) 노출정도

- 무작위로 배정된 473명의 참가자(RGB-14-P 그룹 242명, Prolia 그룹 231명) 중 모두가 RGB-14-P 또는 Prolia의 첫 번째 주사를 맞았고 446명(RGB-14-P 그룹 227명[93.8%], Prolia 그룹 219명[94.8%])이 RGB-14-P 또는 Prolia의 두 번째 주사를 맞았습니다(표 10-4). 총 27명(5.7%)의 참가자(RGB-14-P 그룹 15명[6.2%], Prolia 그룹 12명[5.2%])가 두 번째 주사를 맞지 않았습니다. 그 이유는 주로 참가자의 중도 포기, AE 및 추적 조사 실패(표 10-4 및 목록 16.2.1.1)와 같은 이유였습니다.

(2) 이상사례

- 최소한 한 가지 이상의 치료 관련 이상반응(TEAE)을 경험한 참가자의 비율은 두 치료 그룹에서 비슷했다(RGB-14-P 그룹: 65.3%[158/242], Prolia 그룹: 65.8%[152/231]).
- 연구자가 IMP와 관련이 있다고 판단한 최소 한 가지 이상의 TEAE를 경험한 참가자의 비율은 두 치료군에서 비슷했다(RGB-14-P 그룹: 14.9% [36/242], Prolia 그룹: 13.9% [32/231]). 저칼륨혈증은 연구자가 IMP와 관련이 있다고 간주한 가장 빈번하게 보고된 TEAE로, RGB-14-P 및 Prolia 그룹에서 비슷한 비율(각각 6.6% 및 6.9%)의 참가자가 보고되었다.
- RGB-14-P 그룹보다 Prolia 그룹에서 더 높은 비율의 참가자가 최소한 한 가지 이상의 치료로 인한 중대한 이상반응(TESAE)을 경험했다(각각 6.9%[16/231] 대 2.9%[7/242]). 치료 그룹 내 또는 그룹 간에 TESAE의 패턴은 확인되지 않았다. 시험자가 IMP와 관련이 있는 것으로 간주한 TESAE를 경험한 참가자는 없었다.
- 골절 TEAE는 Prolia 그룹에서 RGB-14-P 그룹보다 더 자주 보고되었다(각각 7.8%[18/231] 참가자, 20건 vs 3.7%[9/242] 참가자, 12건). RGB-14-P 그룹에서 가장 빈번하게 보고된 골절 TEAE(발생률 ≥ 0.8%)는 발 골절, 요추 골절, 척추 압박 골절(각각 2명[0.8%] 참가자, 2건)이었으며 Prolia 그룹에서는 흉추 골절(6명[2.6%] 참가자, 6건), 치아 골절 및 늑골 골절(각각 2명[0.9%] 참가자 및 2건)이었다. 본 시험 기간 동안 보고된 골절 TEAE 중 연구자에 의해 IMP

와 관련이 있는 것으로 간주된 사례는 없었다. 전체 참가자 2명(0.4%)이 보고한 상완골 골절(1명[0.4%], RGB-14-P 그룹에서 1건)과 요골 골절(1명[0.4%], Prolia 그룹에서 1건)은 심각한 것으로 간주되었다. 두 사건 모두 연구자는 IMP와 관련이 있는 것으로 간주하지 않았다.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례

- RGB-14-P 그룹에서 대표 용어(PT)별로 가장 빈번하게 보고된 TEAE(발생률 5% 이상)는 코로나바이러스 감염증 2019(COVID-19)(9.9%), 비인두염 및 상기도 감염(9.5%), 저칼슘혈증(9.1%), 두통(5.4%), 관절통(5.0%)이었고, Prolia 그룹에서는 코로나19(10.4%), 저칼슘혈증(9.5%), 비인두염(8.7%), 고혈압(5.6%)이었다. RGB-14-P 그룹에서 Prolia 그룹보다 더 높은 발병률로 보고된 상기도 감염(9.5% vs 4.3%)을 제외하고, 가장 빈번하게 보고된 다른 PT의 발병률은 두 치료 그룹에서 비슷했다.

(4) 강도별 이상사례

- 두 치료 그룹에서 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등도의 중증도였다. 한 가지 이상의 중증 TEAE를 보고한 참가자의 비율은 두 치료 그룹에서 비슷했다(RGB-14-P 그룹: 3.3%[8/242], Prolia 그룹: 3.5%[8/231]).

(5) 사망

- 대조군 1명(0.2%)의 참가자가 사망(심근 경색)으로 인해 연구를 중단했다.

(6) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

- IMP 중단으로 이어진 최소한 한 가지 이상의 TEAE를 경험한 참가자의 비율은 두 치료 그룹에서 비슷했다(RGB-14-P 그룹: 0.8% [2/242], Prolia 그룹: 1.3% [3/231]). RGB-14-P 그룹에서는 갑상선암과 골염(각 1명[0.4%])이, Prolia 그룹에서는 유방암과 여포성 림프종(각 1명[0.4%]) 그리고 사망(심근 경색)이 IMP 중단으로 이어진 TEAE였다.

(7) 임상 실험실적 평가, 활력징후, 신체검사 소견 등

- 각 치료군에서 실험실 검사 수치, 활력징후 및 심전도 변화에서 임상적으로 의미 있는 경향은 관찰되지 않았다. 두 치료 그룹 간에 실험실 검사 수치와 활력징후에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

9) 면원원성 결과

- Main period 동안 두 치료군 간 면역원성에는 임상적으로 의미 있는 차이가 없었다. ADA 및 NAb 양성 발생률은 모든 시점에서 1.0% 미만이었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 52주차에 RGB-14-P는 폐경 후 여성 환자군에서 대조약인 Prolia와 동등한 효능과 유사한 PD 측면에서 생물학적 동등성을 입증했다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- RGB-14-P는 60mg 용량으로 투여했을 때 내약성이 우수했으며 안전성 프로파일은 Prolia의 안전성 프로파일과 유사했다.
- 두 치료군 간 면역원성에는 임상적으로 의미 있는 차이가 없었다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 품목인 주노드프리필드시린지주(데노수맙)은 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)의 동등생물의약품으로 품목허가 신청되었음
- 데노수맙은 파골세포의 표면에 발현되는 RANK 활성화를 억제하여 골재흡수를 감소시키고 골피질과 소주골 모두의 골량과 강도를 증가시킴
- 대조약과의 임상적 동등성 평가를 위하여 건강한 남성 대상 1상 약동학적 동등성 시험 및 골다공증 여성 환자 대상 3상 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음
  - 1상 임상시험에서 건강한 남성을 대상으로 엑스지바주를 대조군으로 단회 피하투여 시 약동학 평가변수(Cmax, AUC0-last)에 대한 90% 신뢰구간이 사전 정의된 동등성 한계[0.80, 1.25] 내에 있어 동등함을 확인함
  - 1상 임상시험에서 RGB-14-X와 이에 상응하는 대조약으로서 엑스지바주가 사용되었고 품질 비교동등성에 기반하여 1상 약동학 연구를 수용가능함
  - 골다공증 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(기저치 대비 52주 시점의 요추 골밀도(BMD) 변화율)의 분석 결과, 95% 신뢰구간이 사전 정의된 동등성 한계(-1.45%, 1.45%) 이내로 신청 품목이 프롤리아주 대조약과의 임상적 동등함을 나타냄
  - 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음
  - 면역원성 측면에서 항-약물항체(ADA) 발생률(시험군: 0.4%, 대조약: 0.8%)이 낮았으며 중화항체(NAb) 발생률은 시험약과 대조약 각 군에서 0.4%였음
- 신청 품목은 프롤리아주 대조약의 허가된 모든 적응증을 신청했으며 데노수맙의 작용기전, 생물학적 특성에 대한 물리화학적 및 비교동등성 결과 그리고 골다공증 환자를 대상으로 한 임상시험 결과는 프롤리아주에 승인된 모든 적응증 외삽을 뒷받침함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA 승일일: 2025. 6. 23.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 대조약(프롤리아프리필드시린지(데노수맙), 암젠코리아유한회사)과의 비교자료 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	대원제약(주)	허가일	26.03.
제품명	주노드프리필드시린지주(데노수맙)	위해성관리계획 번호	v2.0
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 데노수맙 60 밀리그램		
효능·효과	1. 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료 2. 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료 3. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료 4. 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료 5. 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

중요한 규명된 위해성	의약품 감시 계획	위해성 완화조치
저칼슘혈증	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 사용설명서
입원 치료를 요하는 피부 감염		
턱 골 괴사		
과민 반응		
비정형 대퇴골 골절		
소아 환자의 데노수맙 투여 중/투여 중단 후 고칼슘혈증		• 첨부문서(안) • 전문가용 사용설명서
중요한 잠재적 위해성	**의약품 감시 계획**	
골절 치유 합병증	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안)
감염		
심혈관 장애		
악성 종양		
중요한 부족 정보	**의약품 감시 계획**	
-	-	-