의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024-09-26</td><td>접수번호</td><td>20240167078</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">알보젠코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">두코리아프리필드시린지주(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">2026.04.</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, 냉장보관(2-8℃), 차광보관, 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(25.05.26.)</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
박진영, 전설희, 진미령, 김호정
신용관, 천세경, 안광수</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>윤아, 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)을 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 말것**

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

3. 이상사례

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

신체 기관계 분류	시험군 (N=3,886)	위약군 (N=3,876)

우선용어	N(%)	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 미 만 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.

<u>심각한 감염</u>

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 대 상으로 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)이었

다. 과거의 척추 골절력은 데노수맙 중단 후 나타날 수 있는 다발성 척추 골절의 예측 인자이었다.

췌장염

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

새로운 악성 종양

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

② 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료

남성 골다공증 치료에 대한 데노수맙의 안전성은 1년, 무작위, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험에서 평가되었다. 총 120명의 남성은 위약을, 120명은 데노수맙 60 mg을 매 6개월마다 1회 피하투여 받았다. 모든 남성은 매일 칼슘 1000 mg과 비타민D 800 IU 이상을 보충하도록 하였다.

모든 원인에 의한 사망률은 위약군에서는 0.8% (n=1), 시험군에서는 0.8% (n=1)이었다. 치명적이지 않은 중대한 유해사례 발생률은 위약군에서는 7.5%, 시험군에서는 8.3%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 위약군, 시험군 각각 0%, 2.5%였다.

남성 골다공증 환자의 5% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 등 통증 (위약군 6.7%, 시험군 8.3%), 관절통 (위약군 5.8%, 시험군 6.7%), 비인두염 (위약군 5.8%, 시 험군 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 시험 대상자에서 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 6개월 마다 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 시험 대상자 비율은 활성 대조군, 시험군 각각 3.6%, 3.8%였다.

글루코코르티코이드 유발성 골다공증 환자의 2% 이상에서 보고되었으며, 활성 대조군보다 시험군에서 더 빈 번하게 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 48~97 세의 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 중단 한 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 평가 되었다. 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%). 저칼슘 혈증 (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 이 약 또는 데노수맙 제품을 포함한 다른 시험 간 항약물항체 발생율의 유의미한 비교를 어렵게 한다.
전기화학발광 가교 면역측정법을 이용하여, 데노수맙을 5년까지 투여한 시험대상자의 1% 미만 (8,113명 중 55명)에서 결합 항체 양성 결과를 얻었다(기존, 일시적 및 발생 항체 포함).
화학발광 세포 기반 시험관 내 생물학적 분석법으로 분석 결과, 이들 중 중화항체에 대하여 양성을 보인 시험대상자는 없었다.
항약물항체가 데노수맙의 약동학, 약력학, 안전성 또는 유효성에 미치는 임상적으로 유의한 효과는 확인되지 않았다.
4) 국내 시판 후 조사결과(프롤리아프리필드시린지(데노수맙))
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,221명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과 관계와 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 비타민D를 적절하게 보충해야 한다.
진행성 만성 신장병이 없는 저칼슘혈증 및 무기질 대사 장애가 되기 쉬운 환자(예. 부갑상선 기능저하증의 병력, 갑상선 수술, 부갑상선 수술, 흡수장애 증후군, 소장 절제, 기타 칼슘 저하 약물 투여)의 경우, 데노수맙의 투여 후 10~14일에 칼슘 및 무기질 수치(인 및 마그네슘)를 평가한다.
몇몇의 시판 후 사례에서, 저칼슘혈증은 몇 주 혹은 몇 달 동안 지속되었으며 빈번한

모니터링과 정맥투여 및/또는 경구 칼슘 보충 (비타민D와 함께 또는 비타민D 없이)을 필요로 하였다.

진행성 만성 신장병 환자

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

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

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

진행성 만성 신장병 환자에서 저칼슘혈증의 위험을 최소화하기 위해, 데노수맙의 투여를 결정하기 전에 무손상 부갑상선 호르몬 (iPTH), 혈청 칼슘, 25(OH) 비타민D 및 1,25(OH)$_2$ 비타민 D 를 통해 만성 신장병-무기질 골 장애 (CKD-MBD)의 여부를 평가한다. 존재할 수 있는 기저 골 질환을 평가하기 위해 골 교체 상태 평가(골 교체 혈청 표지자 또는 골 생검)를 고려한다. 데노수맙 투여 후 첫 한 달은 매주 혈중 칼슘 모니터링을 실시하고 이후에는 한 달 간격으로 모니터링한다.

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

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

2) 동일 주성분을 함유하는 의약품

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

3) 과민반응

데노수맙을 투여한 후 아나필락시스를 포함한 임상적으로 유의한 과민반응이 보고되었다. 해당 증상은 저혈압, 호흡 곤란, 목이 조이는 현상, 얼굴 및 상기도 부종, 가려움, 두드러기를 포함한다. 아나필락시스 또는 기타 임상적으로 유의한 알레르기 반응이 발생하는 경우, 적절한 치료를 시작하고 데노수맙의 추가 투여를 중단해야 한다.

4) 턱뼈 괴사

턱뼈 괴사는 자연적으로 일어날 수 있으며, 일반적으로 발치 및/또는 치유가 지연된 국소 감염과 연관성이 있다. 데노수맙을 투여한 환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다. 데노수맙으로 치료를 시작하기 전에, 정기적인 구강검사를 실시해야 하며, 환자의 턱뼈 괴사 위험인자를 평가하는 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. 턱

뼈 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 보고 되었다. 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 있는 지의 여부 또한 평가해야 한다.
유익성-위험성 평가 기간 동안, 데노수맙의 투여 중단은 환자 개별적으로 고려되어야 한다.
6) 데노수맙 치료중단 후 다발성 척추 골절
데노수맙 치료를 중단할 경우 다발성 척추 골절을 포함한 골절 위험이 증가한다. 데노수맙은 골전환 (bone turnover)을 크게 억제하는데, 데노수맙 치료를 중단하면 투여 중단 후 9개월째 골전환율이 치료 전보다 증가하고, 중단 후 24개월째 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. 데노수맙 치료 시작 전 개개인의 이익-위험도를 평가해야 한다.
만약 데노수맙 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(연 조직염)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 이 약의 투여 지속에 대한 필요성을 평가해야 한다.

8) 피부 유해사례

폐경 후 골다공증 여성 7,800명 이상을 대상으로 한 대규모 임상시험에서, 피부염, 습진, 발진 같은 표피 및 진피에 대한 유해사례가 위약군보다 시험군에서 유의하게 더 높은 비율로 발생하였다. 이들 증상의 대부분은 투여 부위에 특이적이지 않았다. 중증의 증상이 나타나면, 데노수맙의 투여 중단을 고려한다.

9) 골격근 통증

시판 후 조사 결과, 데노수맙을 투여한 환자에서 뼈, 관절의 불능 및/또는 근육 통증이 중증으로, 때때로 발생하였다. 증상 발현 시기는 데노수맙 투여 시작 후 하루에서 수개월까지 다양하였다. 중증의 증상이 발생할 경우 데노수맙 투여 중단을 고려해야 한다.

10) 골 교체 억제

폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 한 임상시험에서, 골 표지자 측정 및 골조직 형태계측으로 입증되었듯이 데노수맙 투여는 골 재형성을 유의하게 억제하였다. 이런 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 사용능력에 대한 영향 연구는 수행되지 않았다.

5. 상호작용

에타너셉트(주 1회 50 mg 피하 주사)로 치료받은 낮은 골밀도와 류마티스 관절염을 가진 폐경 후 여성환자 19 명을 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 피하주사) 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 종류 든 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. 50mg/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 보 였고 이는 수유 장애를 야기하였

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

7. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
데노수맙은 소아에 대한 사용이 허가되지 않았다.
데노수맙 제제를 투여받은 골형성 부전증 소아 환자에서 고칼슘혈증이 보고되었다. 일부 사례는 입원이 필요하였고, 급성 신 손상 합병증이 동반되었다.
2 세~17 세 사이의 153 명의 골형성 부전증 소아 환자를 대상으로 골절 위험 감소를 평가한 1 건의 다기관 공개 라벨 임상시험에서는 유효성이 확립되지 않았으며 고칼슘혈증에 의한 생명을 위협하는 사례 및 입원의 발생으로 인해 조기 종료되었다.
동물 시험 결과에 따르면, 데노수맙은 4세 미만 소아 환자에서 장골 성장과 생치에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.
어린 동물 독성 데이터

데노수맙은 성장판이 열려 있는 소아의 장골 성장 장애를 일으킬 수 있으며, 치아 맹출 (이돋이)을 저해할 수 있다. 신생자기의 랫드에 Fc와 결합한 osteoprotegerin (OPG-Fc)을 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, 50mg/kg 용량) 투여하였을 때, 비정상적 성장판이 나타났고, 이는 데노수맙의 약리학적 활성과 일치하는 것으로 간주된다. 자궁 내에서 데노수맙에 노출되었던 사이노몰거스 원숭이는 골이상, 겨드랑이, 서혜부, 아래 턱, 및 장간막의 림프절 결여, 조혈 감소, 치열 부정 (malalignment), 신생자 성장 감소를 보였다. 출생 후 노출이 중단되었을 때 골이상은 회복되었지만, 겨드랑이와 서혜부의 림프절은 출생 후 6개월에도 결여되어 있었다.

8. 고령자에 대한 투여

고령 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

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

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

9. 신 장애 환자에 대한 투여

신 장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

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

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

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

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

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

10. 간 장애 환자에 대한 투여

데노수맙의 약동학에 대한 간 장애의 영향을 평가한 임상시험은 없다.

11. 과량 투여시의 처치

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

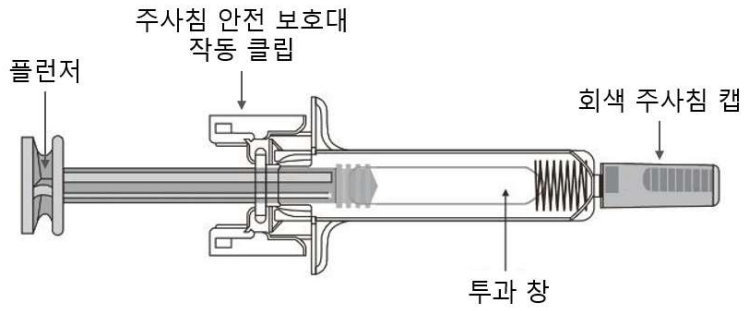
12. 적용상의 주의

1) 투여하기 전에, 이 약의 주사액과 용기 내에 이물이나 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 무색투명 내지 연한 노란색의 액체이다. 이 약이 변색되거나 탁한 경우, 또는 이 약에 많은 입자나 이물이 관찰될 경우에는 사용하지 않는다. 주사 전 제품을 흔들거나 떨어뜨리지 않는다.

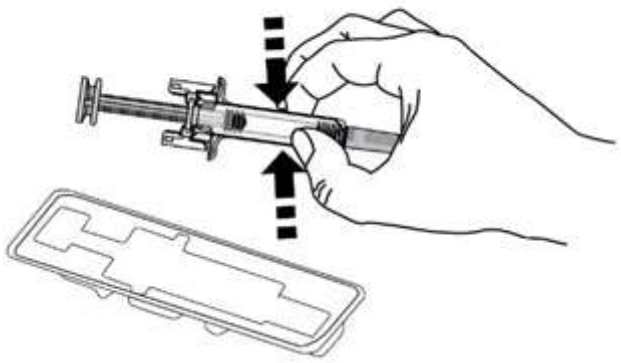
2) 투여하기 전에 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장상태로 실온에 30분 방치한다. 이 약을 다른 방법으로 따뜻하게 하면 안 된다.

3) 주사침 안전 보호대가 장착된 프리필드시린지의 사용법은 아래와 같다.

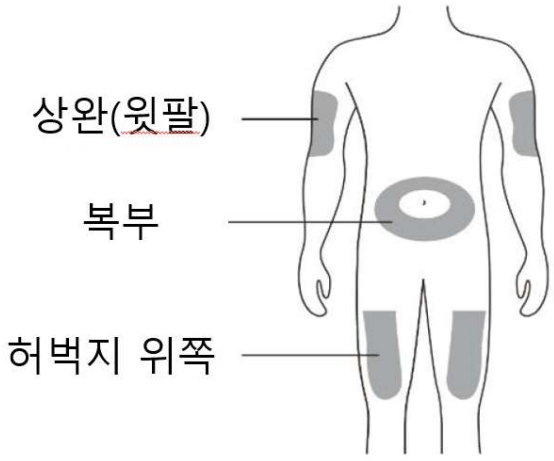
중요: 이 약에는 주사침 안전 보호대가 장착되어 있으며, 이를 작동시키는 클립이 부착되어 있다. 투여하기 전에 이 클립을 만질 경우 주사침 안전 보호대가 먼저 작동하여 프리필드시린지를 사용하지 못하게 될 수도 있으므로 만지지 않도록 주의한다.



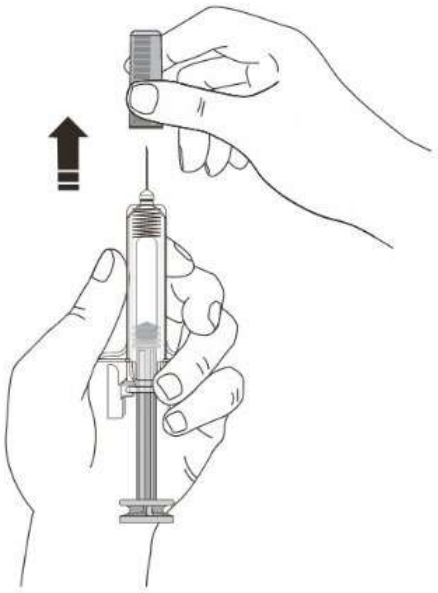
① 1단계: 프리필드시린지의 본체를 잡고 트레이에서 분리한다. 이 때, 본체 외 플런저나 주사침 안전 보호대 작동 클립 또는 회색 주사침 캡을 잡지 않도록 주의한다.



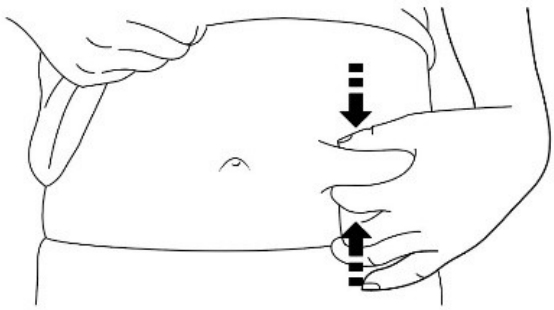
② 2단계: 주사부위를 알코올솜으로 닦는다. 이 약의 권장 주사 부위는 허벅지 위쪽 부분, 배꼽 바로 주변 5cm를 제외한 복부 또는 상완(윗팔)이다. 새로운 주사부위가 약하거나, 멍들거나, 충혈되거나 딱딱한 경우에는 투여해서는 안 된다.



③ 3단계: 주사침 캡을 제거한다. 이 때 제거한 주사침 캡은 버리고, 다시 끼우지 않는다. 이는 주사침을 망가지게 할 수 있다.

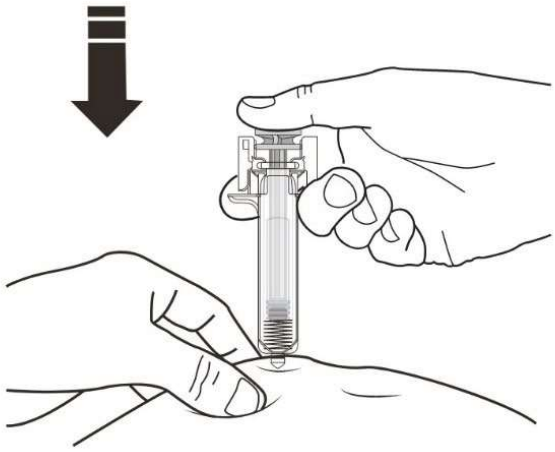


④ 4단계: 한 손으로 주사부위의 깨끗한 피부를 잡아 고정시킨다.

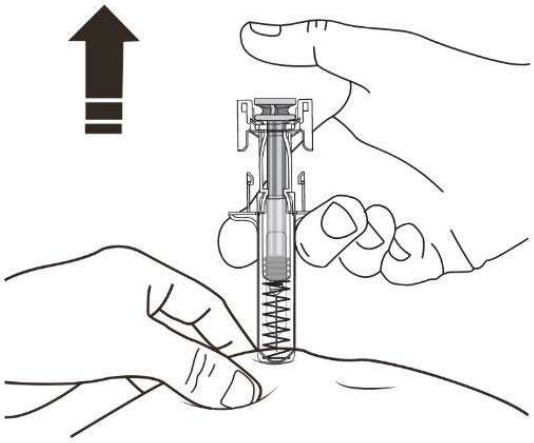


⑤ 5단계: 프리필드시린지의 본체를 잡고 주사부위에 주사한다. “딸깍” 소리가 나거

나 느껴질 때까지 용액 전량을 투여한다.



⑥ 6단계: 엄지 손가락을 플런저에서 떼고 주사기를 천천히 피부에서 제거하면 주사침 안전 보호대가 주사침을 안전하게 덮는다. 주사기 폐기처리함에 사용한 시린지를 즉시 폐기한다.



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

(1) 이 약은 품질, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

(2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 성인 지원자 234명과 폐경 후 여성 골다공증 환자 552명을 대상으로 임상시험을 수행하였다. 234명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적(AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}) 및 최대 혈청농도(C_{max})에서 데노수맙 120 mg/1.7mL(이 약과 동일한 주성분을 가진 약)는 대조약1 및 대조약2와 약물동태학적으로 동등하게 나타났다. 552명의 폐경 후 여성 골다공증 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 기저치 대비 12개월 차의 요추의 골밀도(BMD)의 변화율은 데노수맙 60mg/1mL(이 약)을 투여한 군과 대조약군에서 통계학적으로 동등하게 나타났다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지	수행공정
수입(수입자)	알보젠코리아(주)	대한민국	충청남도 공주시 정안면 정안농공단지길 55-8	
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Accord Healthcare S.L.U.	스페인	World Trade Center Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est, 6a planta, 08039, Barcelona	
전공정위탁제조(제조자)	Intas Pharmaceuticals Limited	인도	Plot No. 423/P A Gidc Sarkhej Moraiya 382 213, India	

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** v1.0

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	RMP 관련 자료	첨부물 관련 자료
신청일자	‘24.09.26.	‘24.09.26.	‘24.09.26.	‘24.09.26.	‘24.10.08.
보완요청일자	‘25.03.27.	‘25.03.14.	‘25.07.16.	‘25.03.26.	‘24.11.28.
보완접수일자	‘25.12.23.	‘25.12.23.	‘26.01.09.	‘25.12.23.	‘25.12.23.
최종처리일자	‘26.04.	‘26.04.23.	‘26.04.06.	‘26.04.22.	‘26.01.15.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1]에 따른 구분

제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

구분 \ 자료번호	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	제4호 나목 및 제5호 다목은 시험약과 대조약 간 품질 및 약리학적 동등성에 근거하여 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(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      (4) 기준 및 시험방법
      (5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      (6) 시험성적에 관한 자료
      (7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      (8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      (1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      (2) 제조방법에 관한 자료
      (3) 기준 및 시험방법
      (4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      (5) 시험성적에 관한 자료
      (6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      (7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      (1) 장기보존시험
      (2) 가속시험자료
      (3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      (1) 장기보존시험
      (2) 가속시험자료
      (3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 발암성시험자료
마. 생식발생독성시험자료
바. 기타 독성시험자료
(1) 항원성시험
(2) 면역독성시험
(3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)
(4) 의존성
(5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
나. 가교자료

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

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 두코리아프리필드시린지(데노수맙)는 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)의 동등생물의약품으로 허가신청되었음. 치료적 확증 임상시험에서 사용한 대조약 EU-프롤리아는 KR-프롤리아와 동등성을 입증하여 대조약으로 타당함
- 데노수맙은 골흡수에 관련된 세포인 파골세포 및 파골세포 전구체의 표면에서 발현하는 RANK에 결합하여 이를 차단, 골밀도를 증가시킴
- 생체 내 비임상시험을 수행하지 않았으며 품질 평가 자료(in vitro 결합 및 역가 시험)에서 입증된 동등성과 원개발사 비임상시험자료에서 예상되는 독성이 약리작용에 기인한다는 점을 고려하였을 때, 면제가 타당함
- 대조약과의 동등성 평가를 위하여 건강한 남성 대상 1상 약동학적 동등성 시험과 골다공증 여성 환자 대상 3상 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음
  - 1상 임상시험에서 Xgeva를 대조군으로 단회 SC 투여 시 AUC_{inf} 및 C_{max}에 대한 90% CI가 모두 사전 지정된 동등성 한계[0.80, 1.25]내에 있어 동등함을 확인함
  - 두코리아프리필드시린지(데노수맙)과 EU-프롤리아를 비교한 골다공증 환자를 대상의 치료적 확증 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(제52주의 LS-BMD의 %CfB)의 통계적 분석 결과, 신청품목은 대조약과 임상적으로 동등함을 보였음
  - 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음
  - 면역원성 측면에서 항약물항체(ADA), 중화항체(NAb) 양성 비율은 대조약과 차이를 보이지 않았음
- 데노수맙의 작용기전과 관련된 생물학적 특성에 대한 유사한 물리화학적, 생물학적 활성 비교동등성 결과는 골다공증 환자를 대상으로 한 임상시험결과를 다른 적응증에 외삽할 수 있음을 뒷받침함
- 국외 동일 성분 품목의 위해성 관리계획을 참조하여 위해성 중점검토항목을 설정하였으며 타당함, 규정에 따라 4년간 목표증례수 600례의 시판 후 조사(PMS)를 수행할 예정임
- 두코리아프리필드시린지주(데노수맙)는 국내 허가된 프롤리아프리필드시린지의 동등생물의약품으로서 타당함

[약어 및 정의]

Term	Explanation
ADA	Anti-drug antibody
AE	Adverse event
AESI	Adverse event of special interest
ANCOVA	Analysis of covariance
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration
AUEC	Area under the effect curve
BLA	Biologics License Application
BMD	Bone mass density
BMI	Body max index
BPD	Biological Product Development
CI	Confidence interval
C_{max}	Maximum serum concentration
CMC	Chemistry, manufacturing and control
COVID-19	Coronavirus disease of 2019
CRO	Clinical research organization
CSR	Clinical study report
C_{trough}	Trough serum concentration
CTX-1	Type 1 collagen telopeptide C
DRM	Data review meeting
DSMB	Data safety monitoring board
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
ECG	Electrocardiogram
ECL	Electrochemiluminescence
EMA	European Medicine Agency
EOS	End-of-study
EU	European Union
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 dimensions-5 levels health survey
FAS	Full analysis set
FDA	Food and drug administration
GCP	Good clinical practice
ICH	International Conference on Harmonisation
IND	Investigational New Drug
ISI	Integrated summary of immunogenicity
LLoQ	Lower limit of quantification
LS	Least squares
MAR	Missing at random
MNAR	Missing not at random
MSD	Meso scale discovery

Term	Explanation
NAb	Neutralizing antibody
NI	Non-inferiority
OPAQ-SV	Osteoporosis assessment questionnaire-short version
ONJ	Osteonecrosis of jaw
P1NP	Procollagen type 1 N-terminal propeptide
PD	Pharmacodynamics
PFS	Pre-filled syringe
PK	Pharmacokinetics
PMO	Postmenopausal women with osteoporosis
PPS	Per-protocol set
PT	Preferred term
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappa-β
RANKL	Receptor activator of NF-κB ligand
SAE	Serious adverse event
SC	Subcutaneous
s-CTX	Serum type 1 C-telopeptide
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOC	System organ class
SPA	Special Protocol Assessment
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TEAESI	Treatment-emergent adverse event of special interest
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event
ULoQ	Upper limit of quantification
USPI	United States prescribing information
VAS	Visual analogue scale

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 : 데노수맙은 파골세포를 통하여 매개되는 골흡수에서 중요한 역할을 하는 막관통 단백질 또는 가용성 단백질인 RANKL에 특이적인 유전자 조작 완전 인간 단클론 IgG2 항체이다. 데노수맙은 RANKL/RANK 상호작용을 차단하여 파골세포의 형성, 기능 및 생존을 억제하고 이를 통하여 골흡수와 암으로 인한 골파괴를 감소시킨다.

1.2. 기원 및 개발경위

- Intas Denosumab은 재조합 DNA 기술을 사용해 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에서 생산된 전장 완전 인간 IgG2 단클론 항체이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- Xgeva®는 골을 침범한 진행성 악성 종양이 있는 성인에서 골격 관련 사례(병적 골절, 골 방사선 조사, 척수 압박 또는 골 수술)를 예방하는 데 권고되며, 절제가 불가능하거나 수술적 절제가 중증 질환을 초래할 가능성이 있는 골 거대 세포 종양을 앓고 있는 성인 및 골격이 성숙한 청소년의 치료에 권고된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고
  - 턱 뼈 괴사, 비정형 대퇴골 골절, 골거대세포종 및 뼈 성장 환자의 치료 중단에 따른 고칼슘혈증

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: Denosumab
- 분자식: $C_{6516}H_{10092}N_{1732}O_{2082}S_{50}$
- Cas no: 615258-40-7

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 폴리소르베이트20, 소르비톨, 아세트산무수물, 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)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

• 생물학적제제 등의 품목허가심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -20±5 ℃, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5 ℃, 24개월	원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3 ℃, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2 ℃, 28일		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장보관(2~8 ℃), 차광 보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 36개월	PFS/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2 ℃, 28일		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, 냉장보관(2~8 ℃), 차광 보관, 제조일로부터 24개월' 은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

• 단클론 항체를 함유하고 있는 “동등생물의약품에 관한 가이드라인 - 비임상 및 임상 문제” [EMA/CHMP/BMWP/403543/2010]에 진술된 바와 같이, 바이오시밀러와 대조약 mAb의 유사성을 평가하기 위해 단계적 접근법이 적용되었다. 시험관내 시험에서의 비교동등성 평가가 만족스러운 것으로 간주되고 우려 요인이 확인되지 않거나 인간에게 직접 유입되는 것을 이러한 우려 요인이 차단하지 않는 경우 생체내 동물 시험은 필요치 않은 것으로 간주된다.

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

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

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

• 단클론 항체를 함유하고 있는 “동등생물의약품에 관한 가이드라인 - 비임상 및 임상 문제” [EMA/CHMP/BMWP/403543/2010]에 진술된 바와 같이, 바이오시밀러와 대조약 mAb의 유사성을 평가하기 위해 단계적 접근법이 적용되었다. 시험관내 시험에서의 비교동등성 평가가 만족스러운 것으로 간주되고 우려 요인이 확인되지 않거나 인간에게 직접 유입되는 것을 이러한 우려 요인이 차단하지 않는 경우 생체내 동물 시험은 필요치 않은 것으로 간주된다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 생체 내 비임상시험을 수행하지 않았으며 품질 평가 자료(in vitro 결합 및 역가 시험)에서 입증된 동등성과 원개발사 비임상시험자료에서 예상되는 독성이 약리작용에 기인한다는 점을 고려하였을 때, 면제가 타당함

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- ToC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 1건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 0774-19임

시험 유형, 식별번호 및 수행상태	시험 목표	시험 설계 및 대조군 유형	시험약; 투여 계획; 투여 경로	시험대상자의 수	건강한 시험대상자 또는 환자의 진단	치료 기간
PK/PD 프로젝트 번호 0568-19 완료	**일차 목표:** US-Xgeva 및 EU- Xgeva에 대비해 Intas Denosumab의 약동학 매개변수를 비교하기 위함이다. **이차 목표:** US-Xgeva 및 EU-Xgeva에 대비해 Intas Denosumab의 약력학, 면역원성 및 안전성을 비교하기 위함이다. US- Xgeva 및 EU-Xgeva의 약동학 및 약력학 매개변수를 비교하기 위함이다.	**시험 설계:** 무작위배정, 이중눈가림, 3군, 균형, 단회투여, 평행군, 비교 약동학 및 약력학 시험. **대조군 유형:** 활성 대조군	**시험약-T** Intas Denosumab 120 mg/1.7 mL, Intas(인도) **대조약-R1** Xgeva 120 mg/1.7 mL, Amgen Inc.(미국) **대조약-R2** Xgeva 120 mg/1.7 mL, Amgen Europe B.V.(네덜란드) **투여 계획** 세 시험용 의약품의 35 mg (0.5 mL) SC 투여	계획-234명 (치료군당 78명) 투여-234명 분석-234명 완료-220명 중단/ 철회-14명	건강한 시험대상자	단회투여
유효성/PK/PD 프로젝트 번호 0774-19, 프로젝트 번호 72189811/CP 1352 시험 완료	**일차 목표:** 골다공증 폐경기 여성에서 PK 및 유효성/PD(LS BMD 및 골 흡수 지표)를 대조약과 비교하기 위함이다. **이차 목표:** 이차 유효성 평가변수 PD, 면역원성 및	**시험 설계:** 골다공증 폐경기 여성에서 Intas Denosumab(60 mg/ml)을 Prolia와 비교하는 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군,	**시험약-T** 일회용 프리필드 시린지용 데노수맙 60 mg/mL 용액 **대조약-R** 일회용 프리필드 시린지용	**치료 기간:** 계획- 552 투여- 552 완료(임상 단계): 464명 중도탈락: 88명 분석: 면역원성: 552명 PK: 261명 PD: 258명	55 ~ 90세의 골다공증 폐경기 여성	모든 환자의 경우 6개월 시점에서 단회투여, 그리고 전환-연장 기간에 참여한 환자의 경우 12개월 시점에서 다시 단회투여

	안전성을 대조약 Prolia와 비교하기 위함이다. 대조약 Prolia로부터 단일 전환 후 안전성 및 면역원성을 평가하기 위함이다.	다기관 시험 **대조군 유형:** 활성 대조군	Prolia® 60 mg/mL 용액 **투여 경로:** 피하	**전환-연장 기간:** 계획: 136명 투여: 123명 완료(임상 단계): 121명 중도탈락: 2명		

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

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

2) CTX-1 및 총 P1NP 측정을 위한 분석 검사

3) 면역원성 분석

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

1) 0568-19

(1) 약동학 결과

평균 혈청 데노수맙 농도는 Intas Denosumab, US-Xgeva 및 EU-Xgeva 투여 후에 유사한 것으로 밝혀졌다. 최고 평균 농도는 Intas Denosumab, US-Xgeva 및 EU-Xgeva 투여 후 유사한 시점에 도달하였다(Table 2).

Table 2: Pharmacokinetic Parameters of Intas Denosumab, US-Xgeva, and EU-Xgeva (N=220)

매개변수 (단위)	평균 ± SD (비변환 자료)		
	Intas Denosumab (N=73)	US-Xgeva (N=74)	EU-Xgeva (N=73)
T_{max} (h)*	96.167 (48.000 - 504.133)	112.734 (24.000 - 504.250)	120.000 (48.000 - 504.467)
C_{max} (ng/mL)	3575.800 ± 792.2290	3575.620 ± 744.4719	3692.786 ± 859.4908
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	3256406.946 ± 903850.3421	3267471.220 ± 883452.2669	3233569.867 ± 890319.2897
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	3302965.279 ± 907985.0184	3317962.602 ± 880723.8626	3289815.104 ± 905931.9716
AUC_{0-CT} (ng.h/mL)	2529094.139 ± 841961.5525	2545943.908 ± 819767.8569	2471443.513 ± 907344.4784
AUC_{CT-t} (ng.h/mL)	727312.806 ± 244620.3130	721527.313 ± 171950.2471	762126.354 ± 280053.9549
λ_z (1/h)	0.002 ± 0.0005	0.002 ± 0.0005	0.002 ± 0.0005
$t_{1/2}$ (h)	323.930 ± 80.4627	330.544 ± 83.9052	323.548 ± 82.4461
AUC_%Extrap_obs (%)	1.487 ± 0.9025	1.673 ± 1.1065	1.704 ± 1.6168
R^2 보정	0.978 ± 0.0157	0.981 ± 0.0133	0.977 ± 0.0189
V_d (L)	5.144 ± 1.3402	5.281 ± 1.5708	5.240 ± 1.4180
Cl (L/h)	0.011 ± 0.0030	0.011 ± 0.0031	0.011 ± 0.0031
약어: λz = first order rate constant associated with the terminal (log-linear) portion of the curve, estimated via linear regression of time vs. log concentration, 시간 vs. 로그 농도의 선형 회귀를 통해 추정된 곡선의 말기 (로그-선형) 부분과 관련된 일차 속도 상수; AUC_%Extrap_obs = % of			

the area under the curve that has been derived after extrapolation or % residual area, 회삽 후 도출된 곡선하 면적의 % 즉, % 잔여 면적; $AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration versus time curve from time zero to infinity, 0시간부터 무한대까지 혈청 농도-시간 곡선하 면적; AUC_{0-CT} = area under the serum concentration versus time curve from 0 day to cutoff time, 0시간부터 무한대까지 혈청 농도-시간 곡선하 면적; AUC_{0-t} = Area under serum concentration versus time curve from time zero to the last measurable concentration as calculated by linear trapezoidal method, 선형 사다리꼴법을 사용해 계산한 0시간부터 최종농도 정량시간까지 혈청 농도-시간 곡선하 면적; AUC_{CT-t} = area under the serum concentration versus time curve from cutoff time to the last measurable concentration, 기준 시간부터 최종농도 정량시간까지 혈청 농도-시간 곡선하 면적; Cl = total body clearance, 총 체내 청소율; C_{max} = maximum measured serum concentration, 최대 측정 혈청 농도; R^2 보정 = goodness of fit statistic for the terminal phase, adjusted for the number of points used in the estimation of λz, λz 추정에 사용된 점의 수의 대해 조정된 말기 적합도 통계; $t_{1/2}$ = terminal half-life, 말기 반감기; T_{max} = time of the maximum measured serum concentration, 최대 측정 혈청 농도의 시간; Vd = volume of distribution based on terminal phase, 말기 분포 용적.
*T_{max}는 중앙값(최소-최대)으로 제시되어 있다.
^N=70
참고: ^시험대상자 1024, 1163 및 1183은 관찰된 T_{max} 후에 검체가 3회 연속 누락되었다. 따라서, 약동학 매개변수 AUC_{0-CT}, AUC_{CT-t}, AUC_{0-t} 및 제거 단계 종속 매개변수($AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, λz, R^2_보정, AUC_% Extrap_obs)에 대한 기술통계 및 통계분석 계산에서 동일하게 고려되지 않았다.

Intas Denosumab vs. US-Xgeva에 대한 혈청 데노수맙 PK 매개변수의 통계적 비교가 Table 3에 요약되어 있다.

Table 3: Summary of Statistical Comparisons of Pharmacokinetic Parameters [Intas Denosumab vs. US-Xgeva] (N=147) Ln-transformed

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	시험대상자 간 CV (%)	검정력 (%)
	Intas Denosumab (T) (N=73)	US-Xgeva (R1) (N=74)	비율 (T/R1) %			
lnC_{max}	3509.370	3481.316	100.8	94.94 - 107.04	21.9	100.0
$lnAUC_{0-t}$	3167878.487	3138660.443	100.9	93.78 - 108.63	26.9	100.0
$lnAUC_{0-\infty}$	3215254.757	3194284.285	100.7	93.65 - 108.19	26.4	100.0
$lnAUC_{0-CT}$	2420174.785	2400043.604	100.8	92.20 - 110.29	33.1	99.3
$lnAUC_{CT-t}$	698769.907	704004.157	99.3	91.98 - 107.11	27.9	99.9

EU-Xgeva vs. US-Xgeva에 대한 혈청 데노수맙 PK 매개변수의 통계적 비교가 Table 4에 요약되어 있다.

Table 4: Summary of Statistical Comparisons of Pharmacokinetic Parameters [EU-Xgeva vs. US-Xgeva] (N=147) ln-transformed

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	시험대상자 간 CV (%)	검정력 (%)
	EU-Xgeva (R2) (N=73)	US-Xgeva (R1) (N=74)	비율 (R2/R1) %			
lnC_{max}	3559.827	3484.752	102.2	96.04 - 108.66	22.6	100.0
$lnAUC_{0-t}$	3112874.843^	3145127.253	99.0	92.11 - 106.35	26.2	100.0
$lnAUC_{0-\infty}$	3169816.567^	3200894.995	99.0	92.26 - 106.30	25.8	100.0
$lnAUC_{0-CT}$	2313362.981^	2410707.397	96.0	87.61 - 105.11	33.5	99.1
$lnAUC_{CT-t}$	719949.550^	698903.965	103.0	95.45 - 111.17	27.8	99.9

Intas Denosumab vs. EU-Xgeva에 대한 혈청 데노수맙 PK 매개변수의 통계적 비교가 Table 5에 요약되어 있다.

Table 5: Summary of Statistical Comparisons of Pharmacokinetic Parameters [Intas Denosumab vs. EU-Xgeva] (N=146) Ln-transformed

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	시험대상자간 CV	검정력
	Intas Denosumab	EU-Xgeva (R2)	비율			

	(T) (N=73)	(N=73)	(T/R2)%		(%)	(%)
lnC_{max}	3499.035	3560.109	98.3	92.06 - 104.93	23.9	100.0
$lnAUC_{0-t}$	3170257.368	3127048.723^	101.4	94.36 - 108.93	26.0	100.0
$lnAUC_{0-\infty}$	3219974.340	3185980.706^	101.1	94.12 - 108.52	25.8	100.0
$lnAUC_{0-CT}$	2425495.195	2320182.281^	104.5	95.41 - 114.54	33.5	99.1
$lnAUC_{CT-t}$	696883.771	729183.993^	95.6	87.71 - 104.14	31.3	99.5

US-Xgeva vs. EU-Xgeva에 대한 혈청 데노수맙 PK 매개변수의 통계적 비교가 Table 6에 요약되어 있다.

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	시험대상자간 CV (%)	검정력 (%)
	US-Xgeva (R1) (N=74)	EU-Xgeva (R2) (N=73)	비율 (R1/R2) %			
lnC_{max}	3484.752	3559.827	97.9	92.03 - 104.13	22.6	100.0
$lnAUC_{0-t}$	3145127.253	3112874.843^	101.0	94.03 - 108.57	26.2	100.0
$lnAUC_{0-\infty}$	3200894.995	3169816.567^	101.0	94.07 - 108.39	25.8	100.0
$lnAUC_{0-CT}$	2410707.397	2313362.981^	104.2	95.14 - 114.14	33.5	99.1
$lnAUC_{CT-t}$	698903.965	719949.550^	97.1	89.95 - 104.77	27.8	99.9

제제 효과는 데노수맙에 대한 Intas Denosumab vs. US-Xgeva, EU-Xgeva vs. US-Xgeva, Intas Denosumab vs. EU-Xgeva 및 US-Xgeva vs. EU- Xgeva의 검정한 모든 ln 변환 약동학 매개변수(C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-CT} 및 AUC_{CT-t})에서 통계적으로 유의하지 않은 것으로 확인되었다.

데노수맙에 대한 Intas Denosumab vs. US-Xgeva의 위 ln 변환 매개변수에서 치료군 효과는 통계적으로 유의하지 않은 것으로 밝혀졌으며, Intas Denosumab vs. EU-Xgeva에 대한 1가지 예외($AUC_{0-\infty}$)가 있긴 했지만 이 예외는 통계적 유의성이 미미한 수준이어서 동등성을 입증하는 자료의 맥락에서 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않았다.

생물학적 동등성은 EU-Xgeva vs. US-Xgeva 및 US-Xgeva vs. EU-Xgeva의 비교를 위한 목표가 아니었다. 하지만 ln 변환 약동학 매개변수 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-CT}에 대한 90% 신뢰구간은 사전 정의된 기존 한계 내에 있었다.

(3) 약력학 결과

① s-CTX 의 AUEC 는 베이스라인 대비 백분율 변화(% 억제)

Intas Denosumab, US-Xgeva 및 EU-Xgeva에 대한 CTX(베이스라인 혈청 대비 % 감소)의 PD 매개변수가 Table 12에 요약되어 있다.

Table 12: Pharmacodynamic Parameters of CTX (for % reduction from baseline serum) for Intas Denosumab, US-Xgeva, and EU-Xgeva (N=220)

매개변수 (단위)	평균 ± SD (비변환 자료)		
	Intas Denosumab (N=73)	US-Xgeva (N=74)	EU-Xgeva (N=73)
T_{max} (h)*	312.483 (72.000 - 3360.017)	288.325 (72.000 - 2688.250)	264.000 (72.000 - 2688.333)
E_{max} (%)	93.277 ± 7.1640	95.367 ± 5.5100	94.241 ± 6.3760
$AUEC_{0-t}$ (h.%)	465097.040 ± 51359.0150	466671.915 ± 48789.2030	463693.287 ± 53351.4040^

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; T_{max} = time of the maximum measured concentration/time of the maximum % reduction from baseline, 최대 측정 혈청 농도의 시간/베이스라인 대비 최대 % 감소의 시간.

*T_{max}는 중앙값(최소-최대)으로 제시되어 있다.

^N=71.

참고: 시험대상자 번호 1163 및 1183은 후기 단계에 검체가 3회 연속 누락되었다. 따라서 이 시험대

상자들에 대한 약력학적 매개변수 $AUEC_{0-t}$는 계산되지 않았다.
위 표에 기초해 E_{max} 및 $AUEC_{0-t}$의 양수 값은 혈청 CTX의 %감소에 대한 PD 매개변수를 나타낸다.

평균 CTX(베이스라인 혈청 대비 % 감소)는 Intas Denosumab, US-Xgeva 또는 EU-Xgeva 투여 후에 유사하였으며, 최고 평균 감소는 유사한 시점에 도달하였다.

Intas Denosumab vs. US-Xgeva에 대한 CTX(베이스라인 혈청 대비 % 감소) PD 매개변수의 통계적 비교가 Table 13에 요약되어 있다.

Table 13: Summary of Statistical Comparisons of CTX (for % reduction from baseline serum) Parameters [Intas Denosumab vs. US-Xgeva] (N=147)

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	95% 신뢰구간	시험대상자 간 CV (%)	검정력 (%)
	Intas Denosumab (T) (N=73)	US-Xgeva (R1) (N=74)	비율 (T/R1) %				
lnE_{max}	92.408	95.442	96.8	95.10 - 98.57	94.77-98.92	6.2	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	462716.370	464618.250	99.6	96.43 - 102.85	95.83-103.50	11.7	100.0

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소.

EU-Xgeva vs. US-Xgeva에 대한 CTX(베이스라인 혈청 대비 % 감소)의 통계적 비교가 PD 매개변수 Table 14에 요약되어 있다.

Table 14: Summary of Statistical Comparisons of CTX (for % reduction from baseline serum) Parameters [EU-Xgeva vs. US-Xgeva] (N=147)

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	95% 신뢰구간	시험대상 자간 CV (%)	검정력 (%)
	EU-Xgeva (R2) (N=73)	US-Xgeva (R1) (N=74)	비율 (R2/R1) %				
lnE_{max}	94.106	95.442	98.6	96.87-100.36	96.53-100.71	6.0	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	463779.260^	466235.077	99.5	96.37-102.68	95.78-103.31	11.4	100.0

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소.
^N=71

Intas Denosumab vs. EU-Xgeva에 대한 CTX(베이스라인 혈청 대비 % 감소) PD 매개변수의 통계적 비교가 Table 15에 요약되어 있다.

Table 15: Summary of Statistical Comparisons of CTX (for % reduction from baseline serum) Parameters [Intas Denosumab vs. EU-Xgeva] (N=146)

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	95% 신뢰구간	시험대상 자간 CV (%)	검정력 (%)
	Intas Denosumab (T) (N=73)	EU-Xgeva (R2) (N=73)	비율 (T/R2) %				
lnE_{max}	92.958	93.926	99.0	97.04 - 100.93	96.67 - 101.32	7.1	100.0

$lnAUEC_{0-t}$	463525.469	462707.586^	100.2	96.92 - 103.54	96.30 - 104.21	11.9	100.0

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소.
^N=71

US-Xgeva vs. EU-Xgeva에 대한 CTX(베이스라인 혈청 대비 % 감소) PD 매개변수의 통계적 비교가 Table 16에 요약되어 있다.

Table 16: Summary of Statistical Comparisons of CTX (for % reduction from baseline serum) Parameters [US-Xgeva vs. EU-Xgeva] (N=147)

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	95% 신뢰구간	시험대상자간 CV (%)	검정력 (%)
	US-Xgeva (R1) (N=74)	EU-Xgeva (R2) (N=73)	비율 (R1/R2) %				
lnE_{max}	95.237	94.069	101.2	99.55 - 102.97	99.22 - 103.30	6.1	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	466235.077	463779.260^	100.5	97.39 - 103.77	96.79 - 104.41	11.4	100.0

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소.
^N=71

CTX(베이스라인 혈청 대비 % 감소)에 대한 치료군 및 제제 효과는 CTX(베이스라인 혈청 대비 % 감소)에 대한 Intas Denosumab vs. US-Xgeva, EU-Xgeva vs. US-Xgeva, Intas Denosumab vs. EU-Xgeva 및 US-Xgeva vs. EU-Xgeva의 ln 변환 약력학 매개변수 $AUEC_{0-t}$ 및 Emax에서 통계적으로 유의하지 않은 것으로 밝혀졌다.
Intas Denosumab 제제 효과와 제제*치료군 효과는 위 모든 비교의 경우 ln 변환 약력학 매개변수 Emax Intas Denosumab에 대해 통계적으로 유의하지 않은 것으로 밝혀졌다.

② P1NP 의 유효 곡선하면적(Area Under the Effect Curve, AUEC)

Intas Denosumab, US-Xgeva 및 EU-Xgeva에 대한 P1NP(베이스라인 혈청 대비 % 감소)의 PD 매개변수가 Table 18에 요약되어 있다.

Table 18: Pharmacodynamic Parameters of P1NP (for % reduction from baseline serum) for Intas Denosumab, US-Xgeva, and EU-Xgeva (N=220)

매개변수 (단위)	평균 ± SD (비변환 자료)		
	Intas Denosumab (N=73)	US-Xgeva (N=74)	EU-Xgeva (N=73)
T_{max} (h)*	2688.233 (504.150 - 4033.317)	2688.425 (1344.133 - 4034.017)	2688.300 (2016.000 - 4033.100)
E_{max} (%)	74.78 ± 7.107	74.91 ± 8.181	74.95 ± 7.030
$AUEC_{0-t}$ (h.%)	333621.18 ± 48133.005	318536.03 ± 66574.350	324002.23 ± 59678.151^

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; T_{max} = time of the maximum measured concentration/time of the maximum % reduction from baseline, 최대 측정 혈청 농도의 시간/베이스라인 대비 최대 % 감소의 시간.
*T_{max}는 중앙값(최소-최대)으로 제시되어 있다.

N=71.
참고: 시험대상자 번호 1163 및 1183은 후기 단계에 검체가 3회 연속 누락되었다. 따라서 이 시험대상자들에 대한 약력학적 매개변수 $AUEC_{0-t}$는 계산되지 않았다.
위 표에 기초해 E_{max} 및 $AUEC_{0-t}$의 양수 값은 혈청 P1NP의 %감소에 대한 PD 매개변수를 나타낸다.

Intas Denosumab vs. US-Xgeva에 대한 P1NP(베이스라인 혈청 대비 % 감소) PD 매개변수의 통계적 비교가 Table 19에 요약되어 있다.

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	95% 신뢰구간	시험대상자간 CV (%)	검정력 (%)
	Intas Denosumab (T) (N=73)	US-Xgeva (R1) (N=74)	비율 (T/R1) %				
lnE_{max}	74.64	74.47	100.2	97.24 - 103.33	96.67 - 103.94	11.0	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	330127.05	309050.91	106.8	100.68 - 113.34	99.52 - 114.65	21.6	100.0

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; CV = Coefficient of variation, 변동계수; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; T = test, 시험약; R1 = reference 1, 대조약 1.

EU-Xgeva vs. US-Xgeva에 대한 P1NP(베이스라인 혈청 대비 % 감소) PD 매개변수의 통계적 비교가 Table 20에 요약되어 있다.

Table 20: Summary of Statistical Comparisons of P1NP (for % reduction from baseline serum) Parameters [EU-Xgeva vs. US-Xgeva] (N=147)

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	95% 신뢰구간	시험대상자간 CV (%)	검정력 (%)
	EU-Xgeva (R2) (N=73)	US-Xgeva (R1) (N=74)	비율 (R2/R1) %				
lnE_{max}	74.63	74.39	100.3	97.44 - 103.28	96.89 - 103.87	10.6	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	318191.82^	310394.71	102.5	95.99 - 109.47	94.77 - 110.88	24.0	100.0

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; CV = Coefficient of variation, 변동계수; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; R1 = reference 1, 대조약 1; R2 = reference 2, 대조약 2.
^N=71
참고: 시험대상자 번호 1163 및 1183은 후기 단계에서 검체가 3회 연속 누락되었다. 따라서, 약력학적 매개변수 $AUEC_{0-t}$에 대한 기술 통계 계산에서 동일하게 고려되지 않았다.

Intas Denosumab vs. EU-Xgeva에 대한 P1NP(베이스라인 혈청 대비 % 감소) PD 매개변수의 통계적 비교가 Table 21에 요약되어 있다.

Table 21: Summary of Statistical Comparisons of P1NP (for % reduction from baseline serum) Parameters [Intas Denosumab vs. EU-Xgeva] (N=146)

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	95% 신뢰구간	시험대상자간	검정력
	Intas	EU-Xgev	비율				

	Denosumab (T) (N=73)	a (R2) (N=73)	(T/R2) %			CV (%)	(%)
lnE_{max}	74.60	74.78	99.8	97.12 - 102.46	96.62 - 103.00	9.6	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	330191.71	317851.87^	103.9	98.52 - 109.54	97.51 - 110.67	19.1	100.0

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; CV = Coefficient of variation, 변동계수; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; T = test, 시험약; R2 = reference 2, 대조약 2.

^N=71

참고: 시험대상자 번호 1163 및 1183은 후기 단계에서 검체가 3회 연속 누락되었다. 따라서, 약력학적 매개변수 $AUEC_{0-t}$에 대한 기술 통계 계산에서 동일하게 고려되지 않았다.

US-Xgeva vs. EU-Xgeva에 대한 P1NP(베이스라인 혈청 대비 % 감소) PD 매개변수의 통계적 비교가 Table 22에 요약되어 있다.

Table 22: Summary of Statistical Comparisons of P1NP (for % reduction from baseline serum) Parameters [US-Xgeva vs. EU-Xgeva] (N=147)

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	95% 신뢰구간	시험대 상자간 CV (%)	검정력 (%)
	US-Xgeva (R1) (N=74)	EU-Xgeva (R2) (N=73)	비율 (R1/R2) %				
lnE_{max}	74.39	74.63	99.7	96.82 – 102.63	96.28 – 103.21	10.6	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	310394.71	318191.82^	97.5	91.35 – 104.17	90.19 – 105.51	24.0	100.0

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; CV = Coefficient of variation, 변동계수; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; R1 = reference 1, 대조약 1; R2 = reference 2, 대조약 2.

^N=71

참고: 시험대상자 번호 1163 및 1183은 후기 단계에서 검체가 3회 연속 누락되었다. 따라서, 약력학 매개변수 $AUEC_{0-t}$에 대한 기술 통계 계산에서 동일하게 고려되지 않았다.

치료군 및 제제 효과는 P1NP(베이스라인 혈청 대비 % 감소)에 대한 Intas Denosumab vs. US-Xgeva, EU-Xgeva vs. US-Xgeva, Intas Denosumab vs. EU-Xgeva 및 US-Xgeva vs. EU-Xgeva의 ln 변환 약력학 매개변수 E_{max} 및 $AUEC_{0-t}$에서 통계적으로 유의하지 않은 것으로 밝혀졌다.

2) 0774-19

(1) 약동학 결과

첫 번째 투여 후 PK 매개변수가 Table 8에 요약되어 있다.

PK 매개변수는 농도 vs. 시간 프로파일을 통해 분석한 각 환자에 대해 Phoenix® WinNonlin® Version 8.3(Certara L.P.)의 비구획 모델을 사용해 개별적으로 도출되었으며 기술적으로 요약되었다.

Table 8: Pharmacokinetic parameters of Intas Denosumab vs. Prolia after first dose (N=261)

매개변수 (단위)	평균 ± SD (비변환 자료)	
	데노수맙 (T) (N=131)	Prolia (R) (N=130)

T_{max} (h)[#]	213.717 (44.917 - 624.833)	213.659 (24.000 - 960.217)
C_{max} (ng/mL)	7325.545 ± 2363.1326	6639.595 ± 2345.6058
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	6547550.472 ± 2429206.1024	5865078.843 ± 2474605.0787
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	6687930.416 ± 2663193.4027	6018503.210 ± 2726540.6961
λ_z (1/h)	0.002 ± 0.0007	0.002 ± 0.0007
$t_{½}$ (h)	340.587 ± 140.8047	337.030 ± 275.6144
AUC_%Extrap_obs (%)	1.431 ± 4.8445	1.644 ± 5.7915
Cl/F (L/h)	10.683 ± 5.5845	12.136 ± 6.5422
Vd/F (L)	4898.494 ± 2608.9967	5286.826 ± 2405.2623

약어: λz = terminal rate constant, 말기 속도 상수; AUC_%Extrap_obs = residual area, 잔여 면적; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity, 0시간부터 무한대까지 농도-시간 곡선하 면적; AUC_{0-t} = area under the concentration versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 농도-시간 곡선하 면적; Cl/F = total body clearance, 총 체내 청소율; C_{max} = maximum measured concentration, 최대 측정 농도; $t_{1/2}$ = terminal half-life, 말기 반감기; T_{max} = time of the maximum measured concentration/time of the maximum % reduction from baseline, 최대 측정 혈청 농도의 시간/베이스라인 대비 최대 % 감소의 시간; Vd/F = volume of distribution, 분포 용적.
[#]T_{max}는 중앙값(최소-최대)으로 제시되어 있다.
N=129
참고: 시험군에 속한 2명의 시험대상자(무작위배정 번호 R144 및 R153)는 제거 단계에서 검체가 3회 연속 누락(M)되어 AUC_{0-t} 및 제거 단계 종속 매개변수는 기술 통계 계산에서 고려되지 않았다.

두 번째 투여 후 데노수맙의 PK 매개변수가 Table 9에 요약되어 있다.

Table 9: Pharmacokinetic parameters of Intas Denosumab vs. Prolia after second dose (N=261)

매개변수 (단위)	**평균 ± SD (비변환 자료)**	
	데노수맙 (T) (N=131)	**Prolia (R) (N=130)**
T_{max} (h)[#]	5039.833 (4967.950 - 7127.167)	5039.842 (4965.717 - 8687.417)
C_{max} (ng/mL)	3966.928 ± 1795.4954	3531.820 ± 1658.0300
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	4623179.223 ± 2553063.7731	3931375.688 ± 2311613.5088[@]
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	6490865.206 ± 2218281.5990[*]	6410932.132 ± 2253196.8254[$]
λ_z (1/h)	0.002 ± 0.0004[^]	0.002 ± 0.0004[$]
$t_{½}$ (h)	480.136 ± 243.9164[^]	463.123 ± 228.8392[$]
AUC_%Extrap_obs (%)	2.788 ± 5.4830[^]	2.482 ± 5.2805[$]
Cl/F (L/h)	10.200 ± 3.1212[*]	10.619 ± 4.1218[$]
Vd/F (L)	6869.952 ± 3998.7844[*]	7006.283 ± 4848.8129[$]

약어: λz = terminal rate constant, 말기 속도 상수; AUC_%Extrap_obs = residual area, 잔여 면적; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity, 0시간부터 무한대까지 농도-시간 곡선하 면적; AUC_{0-t} = area under the concentration versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 농도-시간 곡선하 면적; Cl/F = total body clearance, 총 체내 청소율; C_{max} = maximum measured concentration, 최대 측정 농도; t1/2 = terminal half-life, 말기 반감기; T_{max} = time of the maximum measured concentration/time of the maximum % reduction from baseline, 최대 측정 혈청 농도의 시간/베이스라인 대비 최대 % 감소의 시간; Vd/F = volume of distribution, 분포 용적
[#]T_{max}는 중앙값(최소-최대)으로 제시되어 있다.
N=130; [*]N=69; [@]N=129; [$]N=44

Intas Denosumab vs. Prolia의 첫 투여 후 데노수맙에 대한 약동학 매개변수의 생물학적 동등성 요약(즉, 기하 최소 제곱 평균, 비율, 90% 신뢰구간, 환자간 CV 및 검정력)이 Table 10에 요약되어 있다.

Table 10: Bioequivalence summary of pharmacokinetic parameters for denosumab after first dose (N=261)

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	환자간 CV (%)	검정력 (%)
	데노수맙 (T)	Prolia (R)	비율 (T/R)%			
lnC_{max}	6856.356	6251.419	109.7	101.85 - 118.11	37.1	99.9
$lnAUC_{0-t}$	6052572.354	5378094.961	112.5	103.12 - 122.82	44.2	99.5
$lnAUC_{0-\infty}$	6156141.837	5501141.954	111.9	102.39 - 122.31	45.0	99.3
약어: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity, 0시간부터 무한대까지 농도-시간 곡선하 면적; AUC_{0-t} = area under the concentration versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 농도-시간 곡선하 면적; C_{max} = maximum measured concentration, 최대 측정 농도.						

(2) 약력학 결과

① s-CTX 의 AUEC 는 베이스라인 대비 백분율 변화(% 억제)

첫 투여 후 혈청 CTX 매개변수(베이스라인 대비 % 감소)가 Table 24에 요약되어 있다.

Table 24: Pharmacodynamic parameters of Serum CTX (for % reduction from baseline) after first dose (N=258)

매개변수 (단위)	평균 ± SD (비변환 자료)	
	데노수맙 (T) (N=131)	Prolia (R) (N=127)
T_{max} (h)#	121.650 (12.000 - 4278.900)	214.800 (12.000 - 2978.500)
E_{max} (%)	98.042 ± 5.6921	97.058 ± 7.6698
$AUEC_{0-t}$ (h.%)	339722.670 ± 66471.9493^	332848.071 ± 78142.9276
약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; R = reference, 대조약; T = test, 시험약; T_{max} = time of the maximum measured concentration/time of the maximum % reduction from baseline, 최대 측정 혈청 농도의 시간/베이스라인 대비 최대 % 감소의 시간. #T_{max}는 중앙값(최소-최대)으로 제시되어 있다. ^N=129 참고: 시험군에 속한 2명의 시험대상자(무작위배정 번호 R144 및 R153)는 말기에서 검체가 3회 연속 누락되어 AUC_{0-t}에 유의한 영향을 미칠 수 있다. 따라서 $AUEC_{0-t}$는 제외되었다.		

두 번째 투여 후 혈청 CTX 매개변수(베이스라인 대비 % 감소)가 Table 25에 요약되어 있다.

Table 25: Pharmacodynamic parameters of Serum CTX (for % reduction from baseline) after second dose (N=261)

매개변수 (단위)	평균 ± SD (비변환 자료)	
	데노수맙 (T) (N=131)	Prolia (R) (N=130)
T_{max} (h)#	5040.700 (4967.950 - 8615.983)	5041.459 (4965.717 - 8016.417)
E_{max} (%)	92.507 ± 11.6161	88.089 ± 23.9055
$AUEC_{0-t}$ (h.%)	289353.968 ± 77172.4220	279202.181 ± 84636.8014
약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; R = reference, 대조약; T = test, 시험약; T_{max} = time of the maximum measured concentration/time of the maximum % reduction from baseline, 최대 측정 혈청 농도의 시간/베이스라인 대비 최대 % 감소의 시간.		

#T_{max}는 중앙값(최소-최대)으로 제시되어 있다. ^N=129 참고: $AUEC_{0-t}$는 무작위배정 번호 R154에 대해 얻은 농도 자료에 기초해 추정할 수 없다.

Intas Denosumab vs. Prolia의 첫 투여 후 혈청 CTX(베이스라인 대비 % 감소)의 요약 통계(즉, 기하 최소제곱 평균, 비율, 90% 신뢰구간, 95% 신뢰구간, 환자간 CV 및 검정력)가 Table 26에 요약되어 있다

Table 26: Summary statistics of pharmacodynamic parameters for serum CTX (for % reduction from baseline) after first dose (N=258)

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	95% 신뢰구간	환자간 CV (%)	검정력 (%)
	데노수맙 (T) (N=131)	Prolia (R) (N=127)	비율 (T/R) %				
lnE_{max}	97.032	95.936	101.1	99.55 - 102.76	99.24 - 103.08	7.7	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	336815.658^	328601.779	102.5	96.72 - 108.63	95.64 - 109.85	28.4	100.0
약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; CV = Coefficient of variation, 변동계수; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; R = reference, 대조약; T = test, 시험약; T_{max} = time of the maximum measured concentration/time of the maximum % reduction from baseline, 최대 측정 혈청 농도의 시간/베이스라인 대비 최대 % 감소의 시간. ^N=129							

약력학 매개변수 E_{max} 및 $AUEC_{0-t}$에 대한 90% 및 95% 신뢰구간은 생물학적 동등성 한계 (80.00, 125.00) 내에 있었다.

② P1NP 의 유효 곡선하면적(Area Under the Effect Curve, AUEC)

첫 투여 후 혈청 P1NP(베이스라인 대비 % 감소) 매개변수가 Table 28에 요약되어 있다.

Table 28: Pharmacodynamic parameters of serum P1NP (for % reduction from baseline) after first dose (N=258)

매개변수 (단위)	평균 ± SD (비변환 자료)	
	데노수맙 (T) (N=131)	Prolia (R) (N=127)
T_{max} (h)#	2398.250 (48.717 - 3886.267)	2352.000 (311.467 - 4392.000)
E_{max} (%)	78.15 ± 13.140	77.20 ± 13.061
$AUEC_{0-t}$ (h.%)	222205.85 ± 71772.894^	225970.77 ± 54806.434
약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; R = reference, 대조약; T = test, 시험약; T_{max} = time of the maximum measured concentration/time of the maximum % reduction from baseline, 최대 측정 혈청 농도의 시간/베이스라인 대비 최대 % 감소의 시간. #T_{max}는 중앙값(최소-최대)으로 제시되어 있다. ^N=129 참고: 시험군에 속한 2명의 시험대상자(무작위배정 번호 R144 및 R153)는 말기에서 검체가 3회 연속 누락되어 AUC_{0-t}에 유의한 영향을 미칠 수 있다. 따라서 $AUEC_{0-t}$는 제외되었다.		

두 번째 투여 후 혈청 P1NP(베이스라인 대비 % 감소)에 대한 PD 매개변수가 Table 29에 요약되어 있다.

Table 29: Comparison of Pharmacodynamic parameters of serum P1NP (for % reduction from baseline) after second dose for Intas Denosumab vs. Prolia (N=261)

매개변수 (단위)	평균 ± SD (비변환 자료)	
	데노수맙 (T) (N=131)	Prolia (R) (N=130)
T_{max} (h)#	6479.917 (4992.350 - 8615.983)	6480.450 (5014.400 - 7989.817)
E_{max} (%)	80.04 ± 12.396	79.45 ± 13.343
$AUEC_{0-t}$ (h.%)	268152.06 ± 68601.603	267472.69 ± 66622.138

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; R = reference, 대조약; T = test, 시험약; T_{max} = time of the maximum measured concentration/time of the maximum % reduction from baseline, 최대 측정 혈청 농도의 시간/베이스라인 대비 최대 % 감소의 시간.

#T_{max}는 중앙값(최소-최대)으로 제시되어 있다.

Intas Denosumab vs. Prolia의 첫 번째 투여 후 혈청 P1NP(베이스라인 대비 % 감소)의 약력학적 매개변수에 대한 요약 통계(즉, 기하 최소제곱 평균, 비율, 90% 신뢰구간, 95% 신뢰구간, 환자간 CV 및 검정력)가 Table 30에 요약되어 있다.

Table 30: Summary statistics of pharmacodynamic parameters for serum P1NP (for % reduction from baseline) after first dose (N=258)

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	95% 신뢰구간	환자간 CV (%)	검정력 (%)
	데노수맙 (T) (N=131)	Prolia (R) (N=127)	비율 (T/R)%				
lnE_{max}	76.59	75.99	100.8	96.28 - 105.50	95.44 - 106.43	22.4	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	209034.01^	208048.31	100.5	93.06 - 108.47	91.70 - 110.09	38.1	99.9

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; CV = Coefficient of variation, 변동계수; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; R = reference, 대조약; T = test, 시험약.

^N=129

약력학 매개변수 E_{max} 및 $AUEC_{0-t}$에 대한 90% 및 95% CI는 (80.00, 125.00) 한계 내에 있었다.

Table 32: Summary of Statistical Comparisons of Pharmacokinetic Parameters in both studies (0568-19 and 0774-19)

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	시험대상자간 CV (%)	검정력 (%)
Study 0568-19						
	Intas Denosumab (T) (N=73)	US-Xgeva (R1) (N=74)	비율 (T/R1) %			
lnC_{max}	3509.370	3481.316	100.8	94.94 - 107.04	21.9	100.0
$lnAUC_{0-t}$	3167878.487	3138660.443	100.9	93.78 - 108.63	26.9	100.0
$lnAUC_{0-\infty}$	3215254.757	3194284.285	100.7	93.65 - 108.19	26.4	100.0
	EU-Xgeva (R2) (N=73)	US-Xgeva (R1) (N=74)	비율 (R2/R1) %			

lnC_{max}	3559.827	3484.752	102.2	96.04 - 108.66	22.6	100.0
$lnAUC_{0-t}$	3112874.843^	3145127.253	99.0	92.11 - 106.35	26.2	100.0
$lnAUC_{0-\infty}$	3169816.567^	3200894.995	99.0	92.26 - 106.30	25.8	100.0
	Intas Denosumab (T) (N=73)	EU-Xgeva (R2) (N=73)	비율 (T/R2) %			
lnC_{max}	3499.035	3560.109	98.3	92.06 - 104.93	23.9	100.0
$lnAUC_{0-t}$	3170257.368	3127048.723^	101.4	94.36 - 108.93	26.0	100.0
$lnAUC_{0-\infty}$	3219974.340	3185980.706^	101.1	94.12 - 108.52	25.8	100.0
	US-Xgeva (R1) (N=74)	EU-Xgeva (R2) (N=73)	비율 (R1/R2) %			
lnC_{max}	3484.752	3559.827	97.9	92.03 - 104.13	22.6	100.0
$lnAUC_{0-t}$	3145127.253	3112874.843^	101.0	94.03 - 108.57	26.2	100.0
$lnAUC_{0-\infty}$	3200894.995	3169816.567^	101.0	94.07 - 108.39	25.8	100.0
Study 0774-19						
	데노수맙 (T)	Prolia (R)	비율 (T/R)%			
lnC_{max}	6856.356	6251.419	109.7	101.85 - 118.11	37.1	99.9
$lnAUC_{0-t}$	6052572.354	5378094.961	112.5	103.12 - 122.82	44.2	99.5
$lnAUC_{0-\infty}$	6156141.837	5501141.954	111.9	102.39 - 122.31	45.0	99.3

약어: $AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration versus time curve from time zero to infinity, 0시간부터 무한대까지 혈청 농도-시간 곡선하 면적; AUC_{0-t} = area under serum concentration versus time curve from time zero to the last measurable concentration as calculated by linear trapezoidal method, 선형 사다리꼴법을 사용해 계산한 0시간부터 최종농도 정량시간까지 혈청 농도-시간 곡선하 면적; C_{max} = maximum measured serum concentration, 최대 측정 혈청 농도.

Table 33: Summary of Statistical Comparisons of CTX (for % reduction from baseline serum) Parameters in both studies (0568-19 and 0774-19)

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	95% 신뢰구간	환자간 CV (%)	검정력 (%)
Study 0568-19							
	Intas Denosumab (T) (N=73)	US-Xgeva (R1) (N=74)	비율 (T/R1) %				
lnE_{max}	92.408	95.442	96.8	95.10 - 98.57	94.77-98.92	6.2	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	462716.370	464618.250	99.6	96.43 - 102.85	95.83-103.50	11.7	100.0
	EU-Xgeva (R2) (N=73)	US-Xgeva (R1) (N=74)	비율 (R2/R1) %				
lnE_{max}	94.106	95.442	98.6	96.87-100.36	96.53-100.71	6.0	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	463779.260^	466235.077	99.5	96.37-102.68	95.78-103.31	11.4	100.0
	Intas Denosumab (T) (N=73)	EU-Xgeva (R2) (N=73)	비율 (T/R2) %				
lnE_{max}	92.958	93.926	99.0	97.04 - 100.93	96.67 - 101.32	7.1	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	463525.469	462707.586^	100.2	96.92 - 103.54	96.30 - 104.21	11.9	100.0
	US-Xgeva (R1) (N=74)	EU-Xgeva (R2) (N=73)	비율 (R1/R2) %				
lnE_{max}	95.237	94.069	101.2	99.55 - 102.97	99.22 - 103.30	6.1	100.0

$lnAUEC_{0-t}$	466235.077	463779.260^	100.5	97.39 - 103.77	96.79 - 104.41	11.4	100.0
Study 0774-19							
	데노수맙 (T) (N=131)	Prolia (R) (N=127)	비율 (T/R)%				
lnE_{max}	97.032	95.936	101.1	99.55 - 102.76	99.24 - 103.08	7.7	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	343469.160^	325516.853	105.5	97.89 - 113.74	96.48 - 115.40	27.6	99.9
약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; CV = Coefficient of variation, 변동계수; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; R = reference, 대조약; T = test, 시험약.							

Table 34: Summary of Statistical Comparisons of P1NP (for % reduction from baseline serum) Parameters in both studies (0568-19 and 0774-19)

매개변수	기하 최소제곱 평균			90% 신뢰구간	95% 신뢰구간	시험대상자간 CV (%)	검정력 (%)
Study 0568-19							
	Intas Denosumab (T) (N=73)	US-Xgeva (R1) (N=74)	비율 (T/R1) %				
lnE_{max}	74.64	74.47	100.2	97.24 - 103.33	96.67 - 103.94	11.0	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	330127.05	309050.91	106.8	100.68 - 113.34	99.52 - 114.65	21.6	100.0
	EU-Xgeva (R2) (N=73)	US-Xgeva (R1) (N=74)	비율 (R2/R1) %				
lnE_{max}	74.63	74.39	100.3	97.44 -103.28	96.89 - 103.87	10.6	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	318191.82^	310394.71	102.5	95.99 -109.47	94.77 - 110.88	24.0	100.0
	Intas Denosumab (T) (N=73)	EU-Xgeva (R2) (N=73)	비율 (T/R2) %				
lnE_{max}	74.60	74.78	99.8	97.12 - 102.46	96.62 - 103.00	9.6	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	330191.71	317851.87^	103.9	98.52 - 109.54	97.51 - 110.67	19.1	100.0
	US-Xgeva (R1) (N=74)	EU-Xgeva (R2) (N=73)	비율 (R1/R2) %				
lnE_{max}	74.39	74.63	99.7	96.82 - 102.63	96.28 - 103.21	10.6	100.0
$lnAUEC_{0-t}$	310394.71	318191.82^	97.5	91.35 - 104.17	90.19 - 105.51	24.0	100.0
Study 0774-19							
	데노수맙 (T) (N=131)	Prolia (R) (N=127)	비율 (T/R)%				
lnE_{max}	76.59	75.99	100.8	96.28 -105.50	95.44 - 106.43	22.4	100.0

$lnAUEC_{0-t}$	209034.01^	208048.31	100.5	93.06 - 108.47	91.70 - 110.09	38.1	99.9

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; CV = Coefficient of variation, 변동계수; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; T = test, 시험약; R1 = reference 1, 대조약 1.
^ N=71

3) 면역원성

(1) 0568-19

면역원성 분석을 받은 233명의 시험대상자(시험대상자 번호 1050 제외) 중 163명은 투여 전 및/또는 투여 후 검체에 대한 선별 시험에서 ADA 양성으로 확인되었다. 선별 시험에서 ADA 양성으로 확인된 163명의 시험대상자 중 31명은 투여 후 ADA 양성으로 확인되었다(Intas Denosumab 치료군에서 10명, US-Xgeva 치료군에서 14명, EU-Xgeva 치료군에서 7명). 투여 전 또는 시험 종료 시점에 중화 항체 양성인 시험대상자는 없었다.

ADA 양성 면역원성 자료의 요약이 Table 35에 요약되어 있다.

Table 35: Summary of Immunogenicity Data

면역원성 시험	ADA 양성 시험대상자의 수						
	투여 전	제14일	제29일	제57일	제85일	제169일	제253일
	Intas Denosumab						
선별	16	22	14	18	17	7	10
확인	2	3	1	5	2	1	0
중화	0	0	0	0	0	0	0
	US-Xgeva						
선별	18	18	16	18	16	8	9
확인	3	3	5	5	5	2	1
중화	0	0	0	0	0	0	0
	EU-Xgeva						
선별	17	15	16	18	16	7	12
확인	1	3	4	2	2	1	1
중화	0	0	0	0	0	0	0

약어: ADA = anti-drug antibodies, 항약물 항체.
참고: ADA 양성의 반복으로 인해 위 표에는 시험대상자의 수가 더 많다. 표 위에 있는 본문 부분에는 시험 동안 얻은 고유한 ADA 양성 시험대상자가 제시되어 있다.

역가에 대한 면역원성 시험의 요약이 아래 Table 36에 제시되어 있다.

Table 36: Summary of Immunogenicity test for Titer

면역원성 시험	ADA 양성 시험대상자의 수 (및 %)						
	투여 전	제14일	제29일	제57일	제85일	제169일	제253일
	Intas Denosumab						
역가 = 1	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
< 역가 ≤100	0 (0.0)	3 (3.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
역가 >100	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	US-Xgeva						

역가 = 1	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (2.6)	3 (3.8)	2 (2.6)	1 (1.3)
< 역가 ≤100	1 (1.3)	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
역가 >100	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	EU-Xgeva						
역가 = 1	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
< 역가 ≤100	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
역가 >100	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
약어: ADA = anti-drug antibodies, 항약물 항체.							

Intas Denosumab, US-Xgeva 및 EU-Xgeva 단회투여 후 ADA 양성 및 ADA 음성에 대한 혈청 데노수맙 PK 매개변수의 요약이 Table 37 및 Table 38에 제시되어 있다.

Table 37: Summary of Serum Denosumab Pharmacokinetic Parameters for ADA positive

매개변수	통계	Intas Denosumab	US-Xgeva	EU-Xgeva
C_{max} (ng/mL)	N	10	14	6
	평균	3683.928	3637.502	3179.860
	SD	996.7143	667.2023	520.8759
	CV%	27.1	18.3	16.4
	최소	1719.236	2686.585	2444.005
	중앙값	3757.440	3612.638	3038.980
	최대	4750.973	4790.926	3901.734
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	N	10	14	6
	평균	3114015.490	3169794.116	2966268.297
	SD	1329305.2825	771247.2722	502080.4639
	CV%	42.7	24.3	16.9
	최소	1314061.006	2143193.104	2289956.868
	중앙값	2843335.656	3209314.104	3023558.117
	최대	6326924.694	4593564.608	3539526.923
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	N	10	14	6
	평균	3171584.358	3220729.680	3018468.779
	SD	1338032.9340	762667.7029	482968.7120
	CV%	42.2	23.7	16.0
	최소	1390984.778	2243568.633	2363183.952
	중앙값	2930939.383	3229266.699	3059734.756
	최대	6403336.650	4673898.299	3556302.928
약어: $AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration versus time curve from time zero to infinity, 0시간부터 무한대까지 혈청 농도-시간 곡선하 면적; AUC_{0-t} = Area under serum concentration versus time curve from time zero to the last measurable concentration as calculated by linear trapezoidal method, 선형 사다리꼴법을 사용해 계산한 0시간부터 최종농도 정량시간까지 혈청 농도-시간 곡선하 면적; C_{max} = maximum measured serum concentration, 최대 측정 혈청 농도.				

독립표본 t-검정을 사용해 ADA 양성 및 ADA 음성 시험대상자 간 p-값이 ln 변환 PK 매개변수에서 통계적으로 유의하지 않다는 것이 확인되었다[C_{max}(즉, p-값 = 0.6959), AUC_{0-t}(즉, p-값 = 0.3458) 및 $AUC_{0-\infty}$(즉, p-값 = 0.3569)].
독립표본 t-검정을 사용해 ADA 양성 및 ADA 음성 시험대상자 간 p-값이 ln 변환 CTx - PD 매개변수에서 통계적으로 유의하지 않다는 것이 확인되었다[E_{max}(즉, p-값 = 0.8230) 및 $AUEC_{0-t}$(즉, p-값 = 0.4859)].
독립표본 t-검정을 사용해 ADA 양성 및 ADA 음성 시험대상자 간 p-값이 ln 변환 P1NP - PD 매개변수에서 통계적으로 유의하지 않다는 것이 확인되었다[E_{max}(즉, p-값 = 0.0993) 및 $AUEC_{0-t}$(즉, p-값 = 0.1196)].

그리고 US-Xgeva 및 EU-Xgeva 대비 Intas Denosumab의 ln 변환 데노수맙 PK 매개변수 C_{max}, AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$에 대한 ADA 외 시험대상자의 90% CI는 기존 범위 80.00 ~ 125.00% 내에 있었다.
ln 변환 PK 매개변수 C_{max}, AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$에 대한 ADA 양성 및 ADA 음성 시험대상자 간 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 그리고 PD 매개변수에 대한 면역원성의 영향은 없었다.

(2) 0774-19

552명의 환자 중에서 291명(Intas Denosumab에서 145명, Prolia에서 146명)은 선별 시험에서 잠재적인 양성이었다. 이 291명의 환자 중 50명(Intas Denosumab에서 29명, Prolia에서 21명)은 확신 시험에서 양성이었다. 확인 시험에서 양성인 환자 중 9명의 환자(Intas Denosumab에서 5명, Prolia에서 4명)는 이 시험의 치료 (주요) 단계에서 중화 시험 결과가 양성이었다(Table 43, Table 44).

Table 43: Count and percentage of Immunogenicity Data (Main Phase, Safety set, N=552)

시험	결과	데노수맙 (N=276) n (%)	Prolia (N=276) n (%)	총계 (N=552) n (%)
선별	잠재적인 양성	145 (52.5)	146 (52.9)	291 (52.7)
확인	양성	29 (10.5)	21 (7.6)	50 (9.1)
중화	양성	5 (1.8)	4 (1.4)	9 (1.6)
참고 1: N=각 분석군에 속한 환자의 수, n= 각 카테고리에 속한 환자의 수. 참고 2: 백분율은 치료에 할당된 환자의 수에 기반을 두고 있다.				

Table 44: Summary of Immunogenicity Data

면역원성 시험	ADA 양성 시험대상자의 수									
	투여전	제14일	제31일	제61일	제91일	제181일	제211일	제241일	제271일	제361일
	Intas Denosumab									
역가 = 1	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
< 역가 ≤100	3 (1.1)	12 (4.3)	6 (2.2)	5 (1.8)	6 (2.2)	4 (1.4)	6 (2.2)	5 (1.8)	6 (2.2)	2 (0.7)
역가 >100	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
	Prolia									
역가 = 1	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
< 역가 ≤100	2 (0.7)	8 (2.9)	4 (1.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
역가 >100	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
약어: ADA = anti-drug antibodies, 항약물 항체.										

전환-연장 단계의 안전성 분석군에 포함된 123명의 환자 모두는 전환-연장 단계의 면역원성 분석에 포함되었다. 면역원성이 낮았고 Intas Denosumab과 Prolia 간에 거의 차이가 없었으며, Intas Denosumab 치료군에 속한 1명의 환자(< 1%)만 중화 항체를 보여주었다(Table 45, Table 46).

Table 45: Count and percentage of Immunogenicity Data (Extension Phase, Safety set, N=123)

시험	결과	데노수맙 (N=62) n (%)	Prolia (N=61) n (%)	총 계 (N=123) n (%)
선별	잠재적인 양성	22 (35.5)	29 (47.5)	51 (41.5)
확인	양성	4 (6.5)	2 (3.3)	6 (4.9)
중화	양성	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)

참고 1: N=각 분석군에 속한 환자의 수, n= 각 카테고리에 속한 환자의 수.
참고 2: 백분율은 치료에 할당된 환자의 수에 기반을 두고 있다.

Table 46: Summary of Immunogenicity test for Titre

면역원성 시험	ADA 양성 시험대상자의 수					
	투여 전	제2일	제31일	제61일	제91일	제181일
	Intas Denosumab					
역가 = 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
< 역가 ≤100	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)
역가 >100	2 (3.2)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.2)
	Prolia					
역가 = 1	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
< 역가 ≤100	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
역가 >100	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
약어: ADA = anti-drug antibodies, 항약물 항체.						

데노수맙의 PK 매개변수에 대한 기술 통계 비교에 기초해 두 치료군 모두의 각 용량에서 ADA 양성 및 음성 환자는 데노수맙의 PK 거동에 차이가 없다(Table 47).

Table 47: Comparison of Primary Pharmacokinetic Parameters of Denosumab with immunogenicity response

치료	PK 매개변수	투여	IM 반응	N	평균	SD	최소	최대
T (데노수맙)	C_{max} (ng/mL)	첫 번째	음성	114	7245.349	2295.2139	2016.917	15552.312
			양성	17	7863.334	2795.4967	4039.563	15664.265
			음성	114	3995.371	1808.8301	0.000	11357.470
		두 번째	양성	17	3776.192	1743.9700	954.307	7773.469
		세 번째	양성	12	3959.314	2439.0352	0.000	9049.717
	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	첫 번째	음성	114	6490495.115	2418671.1825	1254446.145	14562102.236
			양성	15	6981171.187	2550843.8460	3386132.026	12938041.964
		두 번째	음성	113	4725010.717	2571515.4213	102879.935	16265766.005
			양성	17	3946299.297	2388217.3274	635952.864	9746282.206
		세 번째	양성	11	4655208.809	2649041.4391	1795900.199	11180104.129
	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	첫 번째	음성	114	6642251.611	2682301.1084	1316589.206	18817767.216
			양성	15	7035089.338	2574621.9460	3408131.211	13036217.730
		두 번째	음성	63	6481704.976	2273862.1462	3403901.396	16378563.732
			양성	6	6587047.630	1672360.4140	5398731.527	9804054.916
		세 번째	양성	6	5726808.850	3187723.6973	2731256.767	11281452.494
R (Prolia)	C_{max} (ng/mL)	첫 번째	음성	113	6674.369	2301.6189	930.978	12383.807
			양성	17	6408.451	2685.3947	2759.760	12368.521
		두 번째	음성	113	3473.434	1601.9193	0.000	7949.469
			양성	17	3919.921	2004.2938	1001.094	7501.417
		세 번째	양성	5	4163.334	998.3873	2576.711	5083.393
		첫 번째	음성	113	5879402.399	2479633.6504	1021664.397	14224356.406
			양성	17	5769869.327	2514145.9982	2439773.103	12154246.690

	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	두 번째	음성	112	3864430.126	2284659.4237	216899.711	11662029.876
			양성	17	4372428.803	2509770.2744	359309.655	9465768.018
		세 번째	양성	5	5441422.014	1979320.8993	2464924.765	7858767.321
	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	첫 번째	음성	113	6048585.195	2765252.9537	1041259.174	18921577.752
			양성	17	5818546.486	2522217.2621	2478775.764	12235824.340
		두 번째	음성	36	6357977.145	2380576.9301	2359605.371	11684217.331
			양성	8	6649229.574	1664810.5545	3668464.909	9607181.591
		세 번째	양성	4	6333671.315	1279271.7503	5278478.063	8054788.636

약어: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity, 0시간부터 무한대까지 농도-시간 곡선하 면적; AUC_{0-t} = area under the concentration versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 농도-시간 곡선하 면적; C_{max} = maximum measured concentration, 최대 측정 농도; R = reference, 대조약; T = test, 시험약.

혈청 CTx(베이스라인 대비 % 감소)의 PD 매개변수에 대한 기술 통계 비교에 기초해 두 치료군 모두의 각 용량에서 ADA 양성 및 음성 환자는 혈청 CTx(베이스라인 대비 % 감소)의 PD 거동에 차이가 없었다(Table 48).

Table 48: Comparison of primary pharmacodynamic parameters of serum CTx (for % reduction from baseline) with IM response

치료	PD 매개변수	투여	IM 반응	N	평균	SD	최소	최소
T (데노수맙)	Emax (%)	첫 번째	음성	114	98.201	5.4146	71.678	100.000
			양성	17	96.973	7.4022	73.106	100.000
		두 번째	음성	114	92.692	10.8691	57.979	100.000
			양성	17	91.264	16.1278	41.975	100.000
		세 번째	양성	12	91.825	13.5707	59.686	100.000
	$AUEC_{0-t}$ (h.%)	첫 번째	음성	114	342182.869	65270.1026	166291.851	436851.860
			양성	15	321025.160	74754.6305	159427.449	400269.840
		두 번째	음성	114	293685.697	75489.6235	69628.001	398477.136
			양성	17	260305.904	84332.3162	80968.573	362900.573
		세 번째	양성	12	263061.927	76405.4346	134050.210	373383.979
R (Prolia)	Emax (%)	첫 번째	음성	110	97.231	7.6625	53.892	100.000
			양성	17	95.942	7.8574	77.701	100.000
		두 번째	음성	113	87.309	25.1960	-131.532	100.000
			양성	17	93.270	11.4380	59.659	100.000
		세 번째	양성	5	80.343	18.5315	59.727	100.000
	$AUEC_{0-t}$ (h.%)	첫 번째	음성	110	331633.986	81264.0306	-164362.233	433930.524
			양성	17	340703.916	54980.5782	214913.103	411214.304
		두 번째	음성	112	278536.708	86808.1104	-200550.083	394473.786
			양성	17	283586.474	70746.1915	117351.819	372474.345
		세 번째	양성	5	268940.404	102224.6837	175618.176	398925.731

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; R = reference, 대조약; T = test, 시험약.

혈청 P1NP(베이스라인 대비 % 감소)의 PD 매개변수에 대한 기술 통계 비교에 기초해 두 치료군 모두의 각 용량에서 ADA 양성 및 음성 환자는 혈청 P1NP(베이스라인 대비 % 감소)의 PD 거동에 차이가 없다(Table 49).

Table 49: Comparison of primary pharmacodynamic parameters of serum P1NP (for % reduction from baseline) with IM response

치료	PD 매개변수	투여	IM 반응	N	평균	SD	최소	최대
T (데노수맙)	E_{max} (%)	첫 번째	음성	114	78.678	13.5350	9.414	100.000
			양성	17	74.610	9.6777	58.101	89.127
		두 번째	음성	114	80.500	12.7264	20.766	100.000
			양성	17	76.961	9.6438	54.905	87.262
		세 번째	양성	12	57.586	14.9489	31.010	76.679
	$AUEC_{0-t}$ (h.%)	첫 번째	음성	114	220369.964	74971.7597	-174241.659	324655.761
			양성	15	236158.597	38657.6000	158986.456	282440.478
		두 번째	음성	114	269633.146	68875.5102	-55781.716	367562.197
			양성	17	258220.108	67925.9305	103350.335	332907.782
		세 번째	양성	12	146132.814	94237.6164	-33535.402	266405.872
R (Prolia)	E_{max} (%)	첫 번째	음성	110	77.574	12.7372	31.876	100.000
			양성	17	74.778	15.1993	22.482	91.127
		두 번째	음성	113	78.192	13.2618	24.324	100.000
			양성	17	87.833	10.8792	72.063	100.000
		세 번째	양성	5	60.805	29.4922	29.070	100.000
	$AUEC_{0-t}$ (h.%)	첫 번째	음성	110	226538.141	54667.1332	29489.665	345096.010
			양성	17	222299.584	57261.1115	47835.783	311281.201
		두 번째	음성	113	263896.555	69197.4029	14867.786	350000.598
			양성	17	291243.505	39709.3070	207892.277	350539.397
		세 번째	양성	5	153693.452	89473.4625	51476.837	221528.003

약어: $AUEC_{0-t}$ = Area under the % reduction from baseline versus time curve from time zero to the last measurable concentration, 0시간부터 최종농도 정량시간까지 베이스라인 대비 % 감소-시간 곡선하 면적; E_{max} = Maximum % reduction from baseline, 베이스라인 대비 최대 % 감소; R = reference, 대조약; T = test, 시험약.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
프로젝트 번호 0774-19	골다공증 폐경기 여성에서 Intas Denosumab(60 mg/ml)을 Prolia와 비교하는 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군, 다기관 시험	시험약-T 일회용 프리필드 시린지용 데노수맙 60 mg/mL 용액 대조약-R 일회용 프리필드 시린지용 EU Prolia® 60 mg/mL 용액 투여 경로: 피하	1차 : 12개월 요추 BMD의 평균 베이스라인 % 변화 2차 : 6개월 요추 BMD의 평균 베이스라인 대비 백분율 변화, 6개월 및 12개월 대퇴골경 및 전체 고관절 BMD의 평균 베이스라인 대비 백분율 변화

		모든 환자의 경우 6개월 시점에서 단회 투여, 그리고 전환-연장 기간에 참여한 환자의 경우 12개월 시점에서 다시 단회 투여	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

Study 0774-19는 12개월 요추 골밀도(BMD)의 평균 베이스라인 대비 변화에 기초해 Intas Denosumab의 유효성을 EU-Prolia와 비교하였다. 이는 55 ~ 90세 골다공증 폐경기 여성에서 Intas Denosumab(60 mg/mL)의 유효성, 약동학, 약력학 및 면역원성을 Prolia와 비교 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군, 다기관 시험이었다.

이 시험에서는 552명의 환자가 모집되고 1:1로 무작위배정되어 Intas Denosumab 또는 EU-Prolia를 최소 12개월 동안 투여받았다. 296명의 환자 하위군은 C_{max}, $AUC_{0-\infty}$ 및 AUC_{0-t}를 비교하는 PK 하위시험에 포함되었다. 12개월 치료 완료 후 PK 하위시험의 대조군에 속한 시험대상자는 전환-연장 기간에 참여하였고, 추가 6개월 전환이 안전성 및 면역원성에 미치는 영향을 평가하기 위해 다시 무작위배정되어 시험약 또는 대조약을 투여받았다.

(2) 동등성 한계

완료자 표준 크기가 220명인 2개의 단측 등분산 t-검정을 사용한 동등성 평균 검정에서는 동등 한계가 -1.45 및 1.45일 경우 2.5% 유의 수준에서 90% 검정력을 달성하는 것으로 가정하였다. 평균 간 실제 차이는 0.0이며, 각 치료군에 대한 표준 편차는 4.20으로 가정하였다. 1:1의 치료 할당에서 총 440명의 완료자(각 치료군에서 220명)가 이 조건을 충족해야 했다. 약 20%의 중도탈락/중단을 고려해, 552명의 환자(치료군 당 276명)가 BMD 평가에 등록되어야 했다.

PP 분석군에서 사전 지정된 동등성 한계와 해당 신뢰구간[-1.45%, +1.45%](95%)을 사용해 일차 유효성 평가변수(BMD)를 기반으로 동등성을 평가하였다.

EMA의 과학 자문에서는 이전에 제안된 한계 [-2%, +2%]가 수용 가능한 것으로 보이지만 적절한 근거가 없다고 조언하였다(EMA/CHMP/SAWP/653442/2019). 따라서 더 엄격한 한계 [-1.45%, +1.45%]를 시험에 사용하였다.

FDA는 회의에서 이를 논의하는 동안 제안된 한계 [-2%, +2%]에 동의하지 않았다(FDA meeting minutes, Ref. ID: 4553679). FDA의 경우 FDA 권장사항에 따라 3건의 시험(Bone, 2008, McClung, 2006, Cummings, 2009)의 자료에서 동등성 한계를 도출하였다. 이 시험들에서 통합된 데노수맙 치료 효과의 95% 신뢰구간에 기초해 1.45% 한계는 치료 효과의 70%를 보존할 것이다(0.3*4.83%). FDA의 의견에 따라 의뢰자는 검체 크기 계산을 업데이트하였으며 가정들을 포함시켰다. FDA는 제안된 가정들에 기초해 계산이 수용 가능하다고 진술하였다(FDA meeting minutes, Ref. ID: 4553679).

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준

2. Participant must be 55 to 90 years of age (both inclusive), at the time of signing the informed consent. 4. Participants whose absolute bone mineral density T-score is ≤ -2.5 and ≥ -4.0 at the lumbar spine as measured by DXA (dual-energy x-ray absorptiometry), confirmed by the independent central imaging team.

5. At least two vertebrae in the L1-L4 region and at least one hip joint are evaluable by DXA, confirmed by the independent central imaging team.

(2) 분석군 환자 수

시험이 등록되어 치료 단계(주요 단계) 및 전환 단계(연장 단계)에 대한 각 분석군에 포함된 모든 환자가 Table 2에 요약되어 있다.

Table 2: Data Set Analyzed

	치료 단계(주요 단계)	전환 단계(연장 단계)
등록	552	123
안전성 및 ITT 분석군	552	123
mITT 분석군	524	-
PP 분석군	465	121
PK 분석군	261	17
PD 분석군	258	17

(3) 인구통계

안전성 및 ITT 분석군:

환자 552명의 평균 연령은 63 ± 6.3세였다. 총 552명의 환자 중 522명(94.6%)은 인도인이었고, 30명(5.4%)은 조지아인이었다. 환자 359명(65.0%)의 연령은 65세 미만이었고, 환자 193명(35.0%)의 연령은 65세 이상이었다. 평균 체중은 60.9 ± 8.10 kg이었다. 평균 BMI는 26.80 ± 3.433 kg/m^2이었다.

mITT 분석군:

환자 524명의 평균 연령은 62 ± 6.2세였다. 총 524명의 환자 중 494명(94.3%)은 인도인이었고, 30명(5.7%)은 조지아인이었다. 환자 348명(66.4%)의 연령은 65세 미만이었고, 176명(33.6%)은 65세 이상이었다. 평균 체중은 60.9 ± 8.06 kg이었다. 평균 BMI는 26.76 ± 3.392 kg/m^2이었다.

PP 분석군:환자 465명의 평균 연령은 63 ± 6.2세였다. 총 465명의 환자 중 435명(93.5%)은 인도인이었고 30명(6.5%)은 조지아인이었다. 환자 305명(65.6%)의 연령은 65세 미만이었고, 160명(34.4%)의 연령은 65세 이상이었다. 평균 체중은 61.0 ± 7.90 kg이었다. 평균 BMI는 26.73 ± 3.265 kg/m^2이었다.

PK 분석군:

환자 261명의 평균 연령은 62 ± 5.6세였다. 261명(100%)의 환자 모두는 인도인이었다. 환자 188명(72.0%)의 연령은 65세 미만이었고, 환자 73명(28.0%)의 연령은 65세 이상이었다. 평균 체중은 60.0 ± 7.62 kg이었다. 평균 BMI는 26.52 ± 3.324 kg/m^2이었다.

PD 분석군:

환자 258명의 평균 연령은 61 ± 5.5세였다. 258명(100%)의 환자 모두는 인도인이었다. 환자 187명(72.5%)의 연령은 65세 미만이었고, 환자 71명(27.5%)의 연령은 65세 이상이었다. 평균 체중은 60.0 ± 7.66 kg이었다. 평균 BMI는 26.52 ± 3.343 kg/m^2이었다.

Table 5: Demographics and Other Baseline Characteristics of Study No. 0774-19 (Main Period, Safety Set)

	데노수맙 (N=276)	**Prolia® (N=276)**	**총계 (N=552)**	**p-값**
연령 (세)				0.5395
평균 (SD)	63 (6.1)	63 (6.5)	63 (6.3)	
중앙값	61	61	61	
최소, 최대	55, 88	55, 86	55, 88	
연령군 n (%)				

65세 미만	181 (65.6)	178 (64.5)	359 (65.0)	0.7889
65세 이상	95 (34.4)	98 (35.5)	193 (35.0)	
성별 n (%)				
여성	276 (100.0)	276 (100.0)	552 (100.0)	NE
인종 n (%)				
아시아인	261 (94.6)	261 (94.6)	522 (94.6)	1.0000
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
흑인 또는 아프리카계 미국인	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
하와이 원주민	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
태평양 섬 주민	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
백인	15 (5.4)	15 (5.4)	30 (5.4)	
기타	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
민족성 n (%)				
비히스패닉계 또는 비라틴계	276 (100.0)	276 (100.0)	525 (100.0)	NE
히스패닉계 또는 라틴계	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
불명	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
국가 n (%)				
인도	261 (94.6)	261 (94.6)	522 (94.6)	1.0000
조지아	15 (5.4)	15 (5.4)	30 (5.4)	
체중 (kg)				0.2749
평균 (SD)	60.5 (7.91)	61.3 (8.28)	60.9 (8.10)	
중앙값	59.5	60.0	60.0	
최소, 최대	50.0, 89.9	50.0, 88.6	50.0, 89.9	
신장 (cm)				0.9553
평균 (SD)	151 (6.4)	151 (6.2)	151 (6.3)	
중앙값	150	150	150	
최소, 최대	133, 170	136, 172	133, 172	
BMI (kg/m^2)				0.2027
평균 (SD)	26.62 (3.079)	26.99 (3.751)	26.80 (3.433)	
중앙값	26.49	26.45	26.48	
최소, 최대	20.55, 36.94	18.24, 40.45	18.24, 40.45	
이전 골다공증 치료 상태 n (%)				
존재	7 (2.5)	7 (2.5)	14 (2.5)	1.0000
부재	269 (97.5)	269 (97.5)	538 (97.5)	

3) 유효성 결과

(1) 일차 유효성 평가변수 : 12개월 시점의 요추에 대한 베이스라인 대비 BMD 변화율

일차 평가변수는 12개월 요추 BMD의 평균 베이스라인 대비 백분율 변화였다.

PP 분석군에서 치료 단계(주요 단계) 동안 12개월 요추 BMD의 베이스라인 대비 변화의 요약 통계가 Table 3에 제시되어 있다.

Table 3: Summary Statistics for %CFB in BMD of Lumbar Spine (Main Phase, PP Set, N = 465)

방문 (개월)	통계	데노수맙 (T)	Prolia (R)	평균 차이	95%	허용 기준

		(N = 235)	(N = 30)		CI	(T vs R)
6개월	N	235	229	-0.92	-2.47 ~ 0.64	해당사항 없음 **결론**: 해당사항 없음
	평균	5.11	5.86			
	SD	10.209	6.383			
12개월	N	235	230	-0.20	-1.42 ~ 1.03	-1.45 ~ 1.45를 충족하였음 **결론**: 치료적으로 동등하였음
	평균	6.25	6.36			
	SD	6.819	6.609			
(Table No. 14.2.6.1 참조) 참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰. 참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 - 베이스라인)/ 베이스라인) x 100 참고 3: 95% CI는 베이스라인을 공변량으로 고려하는 ANCOVA를 사용해 계산되었다.						

PP 분석군에서 12개월 BMD의 베이스라인 대비 백분율 변화에 대한 95% 신뢰구간은 허용 범위 [-1.45 ~ 1.45] 내에 포함되었다. 따라서 PP 분석군에서 Intas Denosumab은 Prolia와 치료적으로 등등한 것으로 입증되었다.

ITT 분석군에서 대체법 1(참고 4) 사용 시 주요 단계 동안 12개월 요추 BMD의 베이스라인 대비 변화에 대한 요약 통계가 Table 4에 제시되어 있다.

Table 4: Summary Statistics for %CFB in BMD of Lumbar Spine (Main Phase, ITT Set with Imputation Method 1, N = 552)

방문 (개월)	통계	데노수맙 (T) (N = 276)	Prolia (R) (N = 76)	평균 차이	95% CI
12개월	n	276	276	13.58	9.88 ~ 17.28
	평균	19.19	5.59		
	SD	30.565	6.126		
(Table No. 14.2.6.3 참조) 참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰. 참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 - 베이스라인)/ 베이스라인) x 100 참고 3: 95% CI는 베이스라인을 공변량으로 고려하는 ANCOVA를 사용해 계산되었다. 참고 4: 이 민감도 분석의 경우 12개월 요추 개별 BMD의 누락값은 베이스라인 값 ± 0.73(즉, 시험에서 고려된 동등성 한계 1.45의 절반)으로 대체되었다. 데노수맙의 경우 (베이스라인 값 - 0.73)으로 값이 대체되었고, Prolia의 경우 (베이스라인 값 + 0.73)으로 값이 대체되었다. 값이 음수이면 0으로 간주되었다.					

ITT 분석군에서 대체법 1 사용 시 요추 BMD의 %CFB에 대한 평균 차이는 13.58이고, 95% CI는 9.88 ~ 17.28이다.

ITT 분석군에서 대체법 2 사용 시 주요 단계 동안 12개월 요추 BMD의 베이스라인 대비 변화에 대한 요약 통계가 Table 5에 제시되어 있다.

Table 5: Summary Statistics for %CFB in BMD of Lumbar Spine (Main Phase, ITT Set with Imputation Method 2, N = 552)

방문 (개월)	통계	데노수맙 (T) (N = 276)	Prolia (R) (N = 276)	평균 차이	95% CI

12개월	n	276	276	-15.28	-19.15 ~ -11.41
	평균	5.71	20.79		
	SD	6.184	32.134		

(Table No. 14.2.6.4 참조)
참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.
참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 - 베이스라인)/베이스라인) x 100
참고 3: 95% CI는 베이스라인을 공변량으로 고려하는 ANCOVA를 사용해 계산되었다.
참고 4: 이 민감도 분석의 경우 12개월 요추 개별 BMD의 누락값은 베이스라인 값 ± 0.73(즉, 시험에서 고려된 동등성 한계 1.45의 절반)으로 대체되었다. Intas Denosumab의 경우 (베이스라인 값 + 0.73)으로 값이 대체되었고, Prolia의 경우 (베이스라인 값 - 0.73)으로 값이 대체되었다. 값이 음수이면 0으로 간주되었다.

ITT 분석군에서 대체법 2 사용 시 요추 BMD의 %CFB에 대한 평균 차이는 -15.28이며 95% CI는 -19.15 ~ -11.41이다.

mITT 분석군에서 LOCF 사용 시 주요 단계 동안 12개월 요추 BMD의 베이스라인 대비 변화에 대한 요약 통계가 Table 6에 제시되어 있다.

Table 6: Summary Statistics for %CFB in BMD of Lumbar Spine (Main Phase, mITT Set with LOCF, N = 524)

방문 (개월)	통계	데노수맙 (T) (N = 265)	Prolia (R) (N = 59)	평균 차이	95% CI
12개월	n	265	259	-0.53	-1.74 ~ -0.68
	평균	5.72	6.19		
	SD	6.677	7.349		

(Table No. 14.2.6.5 참조)
참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.
참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 - 베이스라인)/베이스라인) x 100
참고 3: 95% CI는 베이스라인을 공변량으로 고려하는 ANCOVA를 사용해 계산되었다.
참고 4: mITT 분석군에서 최소 1회 용량의 시험약물을 투여받고 투여 후 유효성 평가가 1회 이상이었던 환자의 경우 마지막 관측값 선행 대체법(LOCF)을 사용해 누락 자료를 대체하였다.

mITT 분석군에서 LOCF 사용 시 요추 BMD의 %CFB에 대한 평균 차이는 -0.53이며 95% CI는 -1.74 ~ -0.68이다.

mITT 분석군에서 MMRM 사용 시 주요 단계 동안 12개월 요추 BMD의 베이스라인 대비 변화에 대한 요약 통계가 Table 7에 제시되어 있다.

Table 7: Summary Statistics for %CFB in BMD of Lumbar Spine (Main Phase, mITT Set with MMRM, N = 524)

방문 (개월)	통계	데노수맙 (T) (N = 265)	Prolia (R) (N = 59)	평균 차이	95% CI
12개월	n	235	230	-0.14	-1.36 ~ 1.08
	평균	6.25	6.36		
	SD	6.82	6.61		

(Table No. 14.2.6.6 참조)
참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.
참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 - 베이스라인)/베이스라인) x 100
참고 3: 95% CI는 베이스라인을 공변량으로 고려하는 ANCOVA를 사용해 계산되었다.

참고 4: mITT 분석군에서 특정 방문에 대한 유효성 자료가 누락된 참여자는 반복측정 혼합모형(MMRM) 방법을 사용해 대체되었다. 이 분석에서는 누락 자료 매커니즘이 무작위 결측(MAR)이라고 가정한다.

mITT 분석군에서 MMRM 사용 시 요추 BMD의 %CFB에 대한 평균 차이가 -0.14이며 95% CI는 -1.36 ~ 1.08이다.
mITT 분석군에서 티핑 포인트 분석 사용 시 주요 단계 동안 12개월 요추 BMD의 베이스라인 대비 변화에 대한 요약 통계가 Table 8에 제시되어 있다.

Table 8: Summary Statistics for %CFB in BMD of Lumbar Spine (Main Phase, mITT Set- Tipping Point Analysis, N = 524)

방문 (개월)	통계	데노수맙 (T) (N = 265)	Prolia (R) (N = 259)	평균 차이	95% CI
12개월	n	265	259	-0.26	-1.41 ~ 0.89
	평균	6.31	6.36		
	SD	6.894	6.705		
(Table No. 14.2.6.7 참조) 참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰. 참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 - 베이스라인)/ 베이스라인) x 100 참고 3: 95% CI는 베이스라인을 공변량으로 고려하는 ANCOVA를 사용해 계산되었다. 참고 4: mITT 분석군에서 특정 방문에 대한 유효성 자료가 누락된 참여자의 경우 해당 특정 방문에 남아 있는 환자의 이용 가능한 값의 중앙값으로 누락값이 대체되었다.					

mITT 분석군에서 티핑 포인트 분석 사용 시 요추 BMD의 %CFB에 대한 평균 차이는 -0.26이며 95% CI는 -1.41 ~ 0.89이다.
PP 분석군에서 주요 단계의 12개월 요추 BMD의 베이스라인 대비 변화에 대한 요약 통계가 Table 9에 제시되어 있다.

Table 9: Summary Statistics for %CFB in BMD of Lumbar Spine for Age Groups (Main Phase, PP Set, N = 465)

연령군	방문 (개월)	통계	데노수맙 (T) (N = 235)	Prolia (R) (N = 230)	평균 차이	95% CI
< 65세 (N = 305)	6개월	n	157	147	-1.17	-3.33 ~ 0.98
		평균	4.76	5.78		
		SD	11.825	6.293		
	12개월	N	157	148	-0.65	-2.13 ~ 0.84
		평균	5.47	6.08		
		SD	6.576	6.578		
≥ 65세 (N = 160)	6개월	n	78	82	-0.37	-2.30 ~ 1.56
		평균	5.82	6.01		
		SD	5.715	6.576		
	12개월	n	78	82	0.74	-1.40 ~ 2.89
		평균	7.81	6.86		
		SD	7.071	6.674		
(Table No. 14.2.6.8 참조) 참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰. 참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 - 베이스라인)/						

베이스라인) x 100
참고 3: 95% CI는 베이스라인을 공변량으로 고려하는 ANCOVA를 사용해 계산되었다.

PP 분석군의 연령군 < 65세 및 ≥ 65세에서 12개월 요추 BMD의 %CFB에 대한 평균 차이는 각각 -0.65 및 0.74이며, 95% CI는 각각 -2.13 ~ 0.84 및 -1.40 ~ 2.89이다.

ITT 분석군에서 주요 단계 동안 12개월 요추 BMD의 베이스라인 대비 백분율 변화가 Table 10에 제시되어 있다.

Table 10: Summary Statistics for %CFB in BMD of Lumbar Spine for Age Groups (Main Phase, ITT Set, N = 552)

연령군	방문(개월)	통계	데노수맙 (T) (N = 276)	Prolia (R) (N = 276)	평균 차이	95% CI
< 65세 (N = 359)	6개월	n	168	158	-0.93	-3.06 ~ 1.21
		평균	5.33	6.03		
		SD	12.104	6.616		
	12개월	N	157	148	-0.65	-2.13 ~ 0.84
		평균	5.47	6.08		
		SD	6.576	6.578		
≥ 65세 (N = 193)	6개월	n	84	85	-0.45	-2.30 ~ 1.39
		평균	5.77	6.08		
		SD	5.563	6.510		
	12개월	n	78	82	0.74	-1.40 ~ 2.89
		평균	7.81	6.86		
		SD	7.071	6.674		

(Table No. 14.2.6.9 참조)
참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.

mITT 분석군의 연령군에서 LOCF 사용 시 주요 단계 동안 12개월 요추 BMD의 베이스라인 대비 백분율 변화에 대한 요약 통계가 Table 11에 제시되어 있다.

Table 11: Summary Statistics for %CFB in BMD of Lumbar Spine for Age Groups (Main Phase, mITT Set with LOCF, N = 524)

연령군	방문 (개월)	통계	데노수맙 (T) (N = 265)	Prolia (R) (N = 259)	평균 차이	95% CI
< 65세 (N = 348)	6개월	n	177	171	-0.93	-3.06 ~ 1.21
		평균	5.33	6.03		
		SD	12.104	6.616		
	12개월	N	177	171	-0.65	-2.13 ~ 0.84
		평균	5.47	6.08		
		SD	6.576	6.578		
≥ 65세 (N = 176)	6개월	n	88	88	-0.45	-2.30 ~ 1.39
		평균	5.77	6.08		
		SD	5.563	6.510		
	12개월	n	88	88	0.74	-1.40 ~ 2.89
		평균	7.81	6.86		
		SD	7.071	6.674		

(Table No. 14.2.6.10 참조)
참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.

참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 - 베이스라인)/ 베이스라인) x 100
참고 3: 95% CI는 베이스라인을 공변량으로 고려하는 ANCOVA를 사용해 계산되었다.

mITT 분석군의 연령군 < 65세 및 ≥ 65세에서 LOCF 사용 시, 12개월 요추 BMD의 %CFB에 대한 평균 차이는 각각 -0.65 및 0.74이며 95% CI는 각각 -2.13 ~ 0.84 및 -1.40 ~ 2.89이다.
PP 분석군에서 주요 단계 동안 이전 골다공증 치료 상태에 따른 12개월 요추 BMD의 베이스라인 대비 백분율 변화에 대한 요약 통계가 Table 12에 제시되어 있다.

Table 12: Summary Statistics for %CFB in BMD of Lumbar Spine for Prior Osteoporosis Treatment Status (Main Phase, PP Set, N = 465)

이전 골다공증 치료 상태	방문 (개월)	통계	데노수맙 (T) (N = 235)	Prolia (R) (N = 230)	평균 차이	95% CI
부재(N = 452)	6개월	n	228	223	-0.85	-2.44 ~ 0.74
		평균	5.21	5.87		
		SD	10.337	6.415		
	12개월	n	228	224	-0.11	-1.35 ~ 1.13
		평균	6.30	6.32		
		SD	6.808	6.588		
존재(N = 13)	6개월	n	7	6	-3.80	-9.36 ~ 1.75
		평균	1.92	5.49		
		SD	3.053	5.495		
	12개월	n	7	6	-3.81	-13.74 ~ 6.11
		평균	4.41	7.97		
		SD	7.480	7.829		

(Table No. 14.2.6.11 참조)
참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.
참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 – 베이스라인)/ 베이스라인) x 100
참고 3: 95% CI는 베이스라인을 공변량으로 고려하는 ANCOVA를 사용해 계산되었다.

PP 분석군에서 이전 골다공증 치료 부재 및 존재에 따른 12개월 BMD의 %CFB에 대한 평균 차이는 각각 -0.11 및 -3.81이며 95% CI는 각각 -1.35 ~ 1.13 및 -13.74 ~ 6.11이다.
ITT 분석군에서 주요 단계 동안 이전 골다공증 치료 상태에 따른 12개월 요추 BMD의 베이스라인 대비 백분율 변화에 대한 요약 통계가 Table 13에 제시되어 있다.

Table 13: Summary Statistics for %CFB in BMD of Lumbar Spine for Prior Osteoporosis Treatment Status (Main Phase, mITT Set with LOCF, N = 524)

이전 골다공증 치료 상태	방문 (개월)	통계	데노수맙 (T) (N = 276)	Prolia (R) (N = 276)	평균 차이	95% CI
부재(N = 538)	6개월	n	245	237	-0.71	-2.28 ~ 0.86
		평균	5.58	6.06		
		SD	10.500	6.600		
	12개월	n	228	224	-0.11	-1.35 ~ 1.13
		평균	6.30	6.32		
		SD	6.808	6.588		
	6개월	n	7	6	-3.80	-9.36 ~ 1.75
		평균	1.92	5.49		

존재(N = 14)		SD	3.053	5.495		
	12개월	n	7	6	-3.81	-13.74 ~ 6.11
		평균	4.41	7.97		
		SD	7.480	7.829		

(Table No. 14.2.6.12 참조)
참고 1: N =각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.
참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 – 베이스라인)/ 베이스라인) x 100
참고 3: 95% CI는 베이스라인을 공변량으로 고려하는 ANCOVA를 사용해 계산되었다.

ITT 분석군에서 이전 골다공증 치료 부재 및 존재에 따른 12개월 요추 BMD의 %CFB에 대한 평균 차이는 각각 -0.11 및 -3.81이며, 95% CI는 각각 -1.35 ~ 1.13 및 -13.74 ~ 6.11이다.

mITT 분석군에서 LOCF 사용 시 주요 단계 동안 골다공증 치료 상태에 따른 12개월 요추 BMD의 베이스라인 대비 백분율 변화에 대한 요약 통계가 Table 14에 제시되어 있다.

Table 14: Summary Statistics for %CFB in BMD of Lumbar Spine for Prior Osteoporosis Treatment Status (Main Phase, mITT Set with LOCF, N = 524)

이전 골다공증 치료 상태	**방문 (개월)**	**통계**	**데노수맙 (T) (N = 265)**	**Prolia (R) (N = 259)**	**평균 차이**	**95% CI**
부재(N = 511)	6개월	N	258	253	-0.71	-2.28 ~ 0.86
		평균	5.58	6.06		
		SD	10.500	6.600		
	12개월	N	258	253	-0.11	-1.35 ~ 1.13
		평균	6.30	6.32		
		SD	6.808	6.588		
존재(N = 13)	6개월	N	7	6	-3.80	-9.36 ~ 1.75
		평균	1.92	5.49		
		SD	3.053	5.495		
	12개월	N	7	6	-3.81	-13.74 ~ 6.11
		평균	4.41	7.97		
		SD	7.480	7.829		

(Table No. 14.2.6.13 참조)
참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.
참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 – 베이스라인)/ 베이스라인) x 100
참고 3: 95% CI는 베이스라인을 공변량으로 고려하는 ANCOVA를 사용해 계산되었다.

mITT 분석군에서 LOCF 사용 시 이전 골다공증 치료 부재 및 존재에 따른 12개월 요추 BMD의 %CFB에 대한 평균 차이는 각각 -0.11 및 -3.81이며 95% CI는 각각 -1.35 ~ 1.13 및 -13.74 ~ 6.11이다.

Table 18: Descriptive statistics for BMD score of lumbar spine (Main Phase, PP set, N = 465)

방문 (개월)	**통계**	**데노수맙 (N = 235)**	**Prolia (N = 230)**
베이스라인	n	235	230
	평균	0.80	0.81
	SD	0.055	0.054
	중앙값	0.81	0.81
	최소, 최대	0.70, 0.89	0.69, 0.89
	95% CI	0.79 ~ 0.81	0.80 ~ 0.82
	p-값(집단간)	0.0883	-

6개월 시점	n	235	229
	평균	0.84	0.86
	SD	0.092	0.074
	중앙값	0.85	0.86
	최소, 최대	0.12, 1.45	0.70, 1.10
	95% CI	0.83 ~ 0.85	0.85 ~ 0.87
	p-값(집단내)	<0.0001	<0.0001
	p-값(집단간)	0.0422	-
12개월 시점	n	235	230
	평균	0.85	0.86
	SD	0.072	0.079
	중앙값	0.85	0.86
	최소, 최대	0.68, 1.07	0.70, 1.06
	95% CI	0.84 ~ 0.86	0.85 ~ 0.87
	p-값(집단내)	<0.0001	<0.0001
	p-값(집단간)	0.1247	-

(Table No. 14.2.6.17 참조)
참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.
참고 2: 각 치료에서 베이스라인 대비 각 방문 비교에 대한 쌍별 t-검정을 사용해 계산된 p값(집단내).
참고 3: 독립표본 t-검정을 사용해 Intas Denosumab 및 Prolia 치료에서 계산된 p-값(집단간).
참고 4: p-값 < 0.05는 통계적으로 유의하다.

Table 19: Descriptive Statistics for BMD Score of Lumbar Spine (Main Phase, ITT Set, N = 552)

방문 (개월)	**통계**	**데노수맙 (N = 276)**	**Prolia (N = 276)**
베이스라인	n	276	276
	평균	0.80	0.81
	SD	0.054	0.054
	중앙값	0.81	0.81
	최소, 최대	0.70, 0.89	0.69, 0.89
	95% CI	0.80 ~ 0.81	0.80 ~ 0.82
	p-값(집단간)	0.1472	-
6개월 시점	n	252	243
	평균	0.84	0.86
	SD	0.092	0.075
	중앙값	0.85	0.86
	최소, 최대	0.12, 1.45	0.70, 1.10
	95% CI	0.83 ~ 0.86	0.85 ~ 0.87
	p-값(집단내)	<0.0001	<0.0001
	p-값(집단간)	0.0464	-
12개월 시점	n	235	230
	평균	0.85	0.86
	SD	0.072	0.079
	중앙값	0.85	0.86
	최소, 최대	0.68, 1.07	0.70, 1.06
	95% CI	0.84 ~ 0.86	0.85 ~ 0.87
	p-값(집단내)	<0.0001	<0.0001
	p-값(집단간)	0.1247	-

(Table No. 14.2.6.18 참조)
참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.
참고 2: 각 치료에서 베이스라인 대비 각 방문 비교에 대한 쌍별 t-검정을 사용해 계산된 p값(집단내).
참고 3: 독립표본 t-검정을 사용해 Intas Denosumab 및 Prolia 치료에서 계산된 p-값(집단간).
참고 4: p-값 < 0.05는 통계적으로 유의하다.

PP 분석군에서 연장 단계 동안 요추 BMD의 %CFB에 대한 기술 통계가 Table 21에 제시되어 있다.

Table 21: Descriptive Statistics for %CFB in BMD Score of Lumbar Spine (Extension Phase, PP Set, N = 121)

방문 (개월)	통계	데노수맙 (N = 60)	Prolia (N = 61)
18개월 시점	n	58	58
	평균	6.33	7.50
	SD	5.206	5.331
	중앙값	6.13	7.70
	최소, 최대	-6.73, 18.84	-1.76, 32.35
	95% CI	4.96 ~ 7.70	6.09 ~ 8.90
	p-값(집단간)	0.2371	-
(Table No. 14.2.6.20 참조) 참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰. 참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 – 베이스라인)/ 베이스라인) x 100 참고 3: 독립표본 t-검정을 사용해 Intas Denosumab 및 Prolia 치료에서 계산된 p-값(집단간). 참고 4: p-값 < 0.05는 통계적으로 유의하다.			

ITT 분석군에서 연장 단계 동안 요추 BMD의 %CFB에 대한 기술 통계가 Table 22에 제시되어 있다.

Table 22: Descriptive Statistics for %CFB in BMD Score of Lumbar Spine (Extension Phase, ITT Set, N = 123)

방문 (개월)	통계	데노수맙 (N = 62)	Prolia (N = 61)
18개월 시점	n	58	58
	평균	6.33	7.50
	SD	5.206	5.331
	중앙값	6.13	7.70
	최소, 최대	-6.73, 18.84	-1.76, 32.35
	95% CI	4.96 ~ 7.70	6.09 ~ 8.90
	p-값(집단간)	0.2371	-
(Table No. 14.2.6.21 참조) 참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰. 참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 – 베이스라인)/ 베이스라인) x 100 참고 3: 독립표본 t-검정을 사용해 Denosumab 및 Prolia 치료에서 계산된 p-값(집단간). 참고 4: p-값 < 0.05는 통계적으로 유의하다.			

(2) 이차 유효성 평가변수

① 12개월 대퇴골경 및 전체 고관절 BMD의 베이스라인 대비 백분율 변화

Table 25: Summary Statistics for %CFB in BMD of Femoral Neck and Total Hip (Main Phase, PP Set, N = 465)

매개변수	방문 (개월)	통계	데노수맙 (T) (N = 235)	Prolia (R) (N = 230)	평균 차이	95% CI
대퇴골경 (n = 465)	6개월	n	235	230	-0.82	-2.20 ~ 0.55
		평균	1.60	2.41		
		SD	7.088	8.310		
	12개월	n	235	230	-1.10	-2.54 ~ 0.34
		평균	2.24	3.34		
		SD	7.567	9.064		
전체 고관절 (n = 465)	6개월	n	235	230	0.08	-2.05 ~ 2.21
		평균	2.72	2.59		
		SD	5.666	17.004		
	12개월	n	235	230	-0.48	-2.76 ~ 1.79
		평균	3.44	3.85		
		SD	6.199	17.754		
(Table No. 14.2.7.1 참조) 참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.						

참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 – 베이스라인)/ 베이스라인) x 100.
참고 3: 95% CI는 베이스라인을 공변량으로 고려하는 ANCOVA를 사용해 계산되었다.

PP 분석군에서 대퇴골경 및 전체 고관절 12개월 BMD의 %CFB에 대한 평균 차이는 각각 -1.10 및 -0.48 이며 95% CI는 -2.54 ~ 0.34 및 -2.76 ~ 1.79이다.
ITT 분석군에서 주요 단계 동안 12개월 대퇴골경 및 전체 고관절 BMD의 베이스라인 대비 백분율 변화에 대한 요약 통계가 Table 26에 제시되어 있다.

Table 26: Summary Statistics for %CFB in BMD of Femoral Neck and Total Hip (Main Phase, ITT Set, N = 552)

매개변수	방문 (개월)	통계	데노수맙 (T) (N = 276)	Prolia (R) (N = 276)	평균 차이	95% CI
대퇴골경 (n = 552)	6개월	n	252	244	-0.44	-1.85 ~ 0.96
		평균	1.94	2.27		
		SD	7.600	8.809		
	12개월	n	235	230	-1.10	-2.54 ~ 0.34
		평균	2.24	3.34		
		SD	7.567	9.064		
전체 고관절 (n = 552)	6개월	n	252	244	0.29	-1.82 ~ 2.40
		평균	2.86	2.59		
		SD	6.646	16.754		
	12개월	n	235	230	-0.48	-2.76 ~ 1.79
		평균	3.44	3.85		
		SD	6.199	17.754		

(Table No. 14.2.7.2 참조)
참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.
참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 – 베이스라인)/ 베이스라인) x 100
참고 3: 95% CI는 베이스라인을 공변량으로 고려하는 ANCOVA를 사용해 계산되었다.

PP 분석군에서 주요 단계 동안 대퇴골경 및 전체 고관절 BMD의 %CFB 점수에 대한 기술 통계가 Table 28에 제시되어 있다.

Table 28: Descriptive Statistics for %CFB in BMD Score of Femoral Neck and Total Hip (Main Phase, PP Set, N = 465)

매개변수	방문 (개월)	통계	데노수맙 (N = 235)	Prolia (N = 230)
대퇴골경	12개월 시점	n	235	230
		평균	2.24	3.34
		SD	7.567	9.064
		중앙값	1.94	2.43
		최소, 최대	-18.97, 39.16	-22.79, 43.04
		95% CI	1.27 ~ 3.21	2.16 - 4.52
		p-값(집단간)	0.1549	-
전체 고관절	12개월 시점	n	235	230
		평균	3.44	3.85
		SD	6.199	17.754
		중앙값	3.16	3.49
		최소, 최대	-19.50, 35.37	-226.71, 51.30
		95% CI	2.64 - 4.24	1.55 - 6.16
		p-값(집단간)	0.7364	-

(Table No. 14.2.7.4 참조)
참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.

참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 – 베이스라인)/ 베이스라인) x 100
참고 3: 독립표본 t-검정을 사용해 Intas Denosumab 및 Prolia 치료에서 계산된 p-값(집단간).
참고 4: p-값 < 0.05는 통계적으로 유의하다.

ITT 분석군에서 주요 단계 동안 대퇴골경 및 전체 고관절 BMD의 %CFB에 대한 기술 통계가 Table 29에 제시되어 있다.

Table 29: Descriptive Statistics for %CFB in BMD Score of Femoral Neck and Total Hip (Main Phase, ITT Set, N = 552)

매개변수	방 문 (개월)	통계	데노수맙 (N = 276)	Prolia (N = 276)
대퇴골경	12개월 시점	n	235	230
		평균 (SD)	2.24	3.34
		SD	7.567	9.064
		중앙값	1.94	2.43
		최소, 최대	-18.97, 39.16	-22.79, 43.04
		95% CI	1.27 ~ 3.21	2.16 ~ 4.52
		p-값(집단간)	0.1549	-
전체 고관절	12개월 시점	n	235	230
		평균	3.44	3.85
		SD	6.199	17.754
		중앙값	3.16	3.49
		최소, 최대	-19.50, 35.37	-226.71, 51.30
		95% CI	2.64 ~ 4.24	1.55 ~ 6.16
		p-값(집단간)	0.7364	-

(Table No. 14.2.7.5 참조)
참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.
참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 – 베이스라인)/ 베이스라인) x 100
참고 3: 독립표본 t-검정을 사용해 Intas Denosumab 및 Prolia 치료에서 계산된 p-값(집단간).
참고 4: p-값 < 0.05는 통계적으로 유의하다.

PP 분석군에서 연장 단계 동안 대퇴골경 및 전체 고관절 BMD 점수의 %CFB에 대한 기술 통계가 Table 34에 제시되어 있다.

Table 34: Descriptive Statistics for %CFB in BMD Score of Femoral Neck and Total Hip (Extension Phase, PP Set, N = 121)

매개변수	방 문 (개월)	통계	데노수맙 (N = 60)	Prolia (N = 61)
대퇴골경	18개월	n	58	58
		평균	4.00	3.18
		SD	7.556	7.455
		중앙값	3.61	1.91
		최소, 최대	-13.52, 27.87	-23.43, 23.38
		95% CI	1.99 ~ 6.00	1.22 ~ 5.14
		p-값(집단간)	0.5607	-
전체 고관절	18개월	n	58	58
		평균	4.59	4.47
		SD	5.604	8.058
		중앙값	4.29	4.32
		최소, 최대	-15.87, 28.97	-24.81, 37.41
		95% CI	3.10 ~ 6.08	2.35 ~ 6.59
		p-값(집단간)	0.9254	-

(Table No. 14.2.7.10 참조)
참고 1: N = 각 분석군에 속한 환자의 수, n = 각 분석군에서 이용 가능한 관찰.
참고 2: 베이스라인 대비 %변화(%CFB) = ((베이스라인 후 방문 - 베이스라인)/

베이스라인) x 100
참고 3: 독립표본 t-검정을 사용해 Intas Denosumab 및 Prolia 치료에서 계산된 p-값(집단간).
참고 4: p-값 < 0.05는 통계적으로 유의하다.

ITT 분석군에서 연장 단계 동안 대퇴골경 및 전체 고관절 BMD 점수의 %CFB에 대한 기술 통계가 Table 35에 제시되어 있다.

Table 35: Descriptive Statistics for %CFB in BMD Score of Femoral Neck and Total Hip (Extension Phase, ITT Set, N = 123)

매개변수	방문 (개월)	통계	데노수맙 (N = 62)	Prolia (N = 61)
대퇴골경	18개월	n	58	58
		평균	4.00	3.18
		SD	7.556	7.455
		중앙값	3.61	1.91
		최소, 최대	-13.52, 27.87	-23.43, 23.38
		95% CI	1.99 ~ 6.00	1.22 ~ 5.14
		p-값(집단간)	0.5607	-
전체 고관절	18개월	n	58	58
		평균	4.59	4.47
		SD	5.604	8.058
		중앙값	4.29	4.32
		최소, 최대	-15.87, 28.97	-24.81, 37.41
		95% CI	3.10 ~ 6.08	2.35 ~ 6.59
		p-값(집단간)	0.9254	-

4) 안전성 결과

(1) 이상사례 요약

① 치료기간

총 830건의 AE가 시험의 치료 기간 동안 552명의 환자 중 364명(65.9%)에서 보고되었다(Table 8 참조).

830건의 AE 중 369건의 AE가 시험군(T)에 속한 276명의 환자 중 180명(65.2%)에서 보고되었으며, 461건의 AE가 대조군(R)에 속한 276명의 환자 중 184명(66.7%)에서 보고되었다.
중증도 측면에서 830건의 AE 중 808건의 AE는 경증이었고, 18건의 AE는 중등증이었으며, 4건의 AE는 중증이었다.
인과관계 평가에서 1건의 AE는 확실한 것으로 판정되었고, 16건의 AE는 가능성이 있는 것으로 판정되었고, 549건의 AE는 가능성이 매우 높거나 가능성이 높은 것으로 판정되었으며, 264건의 AE는 가능성이 낮은 것으로 판정되었다.
이상사례의 결과는 776건의 AE의 경우 “후유증 없이 회복됨”, 20건의 AE의 경우 “불명”, 14건의 AE의 경우 “아직 회복되지 않음”, 15건의 AE의 경우 “안정됨”, 2건의 AE의 경우 “SAE로 전환됨”, 2건의 AE의 경우 “후유증이 남고 회복됨”, 1건의 AE의 경우 “사망”이었다.

Table 8: Overall Summary of Adverse Events in Study No. 0774-19 (Treatment Period, Safety Set)

	Intas Denosumab (N=276) n (%) e	Prolia® (N=276) n (%) e	총계 (N=234) n (%) e	p-값
최소 1건의 TEAE	180 (65.2) 369	184 (66.7)	364 (65.9)	07194

		461	830	
최소 1건의 중단으로 이어진 TEAE	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
최소 1건의 TESAE	2 (0.7) 2	2 (0.7) 2	4 (0.7) 4	1.0000
최소 1건의 AESI	152 (55.1) 235	160 (58.0) 285	312 (56.5) 520	0.4922
중증도 등급				
경증	176 (63.8) 358	182 (65.9) 450	358 (64.9) 808	
중등증	9 (3.3) 9	7 (2.5) 9	16 (2.9) 18	
중증	2 (0.7) 2	2 (0.7) 2	4 (0.7) 4	
시험 치료와의 관계				
가능성 낮음	59 (21.4) 118	50 (18.1) 146	109 (19.7) 264	
가능성 있음	8 (2.9) 8	7 (2.5) 8	15 (2.7) 16	
가능성 매우 높음/가능성 높음	145 (52.5) 243	160 (58.0) 306	305 (55.3) 549	
확실함	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1	
조건부/미분류	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
평가불가/분류불가	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
시험 치료에서 취한 조치				
용량 증가	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
용량 변경 없음	133 (48.2) 255	165 (59.8) 384	298 (54.0) 609	
해당사항 없음	105 (38.0) 144	51 (18.5) 77	156 (28.3) 221	
용량 감소	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
약물 일시중지	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
약물 중단	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
불명	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
결과				
불명	9 (3.3) 10	10 (3.6) 10	19 (3.4) 20	
SAE로 전환됨	1 (0.4) 2	0 (0.0) 0	1 (0.2) 2	
후유증이 남고 회복됨	0 (0.0) 0	1 (0.4) 2	1 (0.2) 2	
후유증 없이 회복됨	175 (63.4) 341	181 (65.6) 435	356 (64.5) 775	
사망	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1	
아직 회복되지 않음	8 (2.9) 8	6 (2.2) 6	14 (2.5) 14	
안정됨	7 (2.5) 8	6 (2.2) 7	13 (2.4) 15	
중대한 이상사례 (SAE)				
시험 치료와의 관계				
확실함	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
가능성 낮음	2 (0.7) 2	2 (0.7) 2	4 (0.7) 4	
조건부/미분류	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
가능성 있음	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
평가불가/분류불가	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
중대성 기준				
지속성 또는 유의한 장애/불능을 초래함	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
사망	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1	
입원 또는 기존 입원의 연장	2 (0.7) 2	1 (0.4) 1	3 (0.5) 3	
생명을 위협하는	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
그 외 의학적으로 중요한 사례	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
결과				
중증도의 변화	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
사망	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1	
후유증이 남고 회복됨	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1	
후유증 없이 회복됨	2 (0.7) 2	0 (0.0) 0	2 (0.4) 2	
아직 회복되지 않음	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
안정됨	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
불명	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	

② 전환-연장 기간

이 시험의 전환-연장 기간 동안 총 99건의 AE가 123명의 시험대상자 중 50명(40.7%)에서 보고되었다 (Table 9 참조).

99건의 AE 중 45건의 AE가 시험군(T)에 속한 62명의 환자 중 25명(40.3%)에서 보고되었으며, 54건의 AE가 대조군(R)에 속한 61명의 환자 중 25명(41.0%)에서 보고되었다. 중증도 측면에서 98건의 AE는 경증이었고 1건의 AE는 중증이었다.

인과관계 평가에서 2건의 AE(T군에서 1건, R군에서 1건)는 가능성이 있는 것으로 판정되었고, 40건의 AE(T군에서 19건, R군에서 21건)는 가능성이 매우 높거나 가능성이 높은 것으로 판정되었으며, 57건의 AE(T군에서 25건, R군에서 32건)는 가능성이 낮은 것으로 판정되었다.

이상사례의 결과는 89건의 AE(T군에서 38건, R군에서 51건)의 경우 “후유증 없이 회복됨”, 5건의 AE(T군에서 3건, R군에서 2건)의 경우 “안정됨”, 4건의 AE(T군에서 3건, R군에서 1건)의 경우 “불명”이었으며, 1건의 AE(T군)의 경우 “사망”이었다.

Table 9: Overall Summary of Adverse Events in Study No. 0774-19 (Extension Period, Safety Set)

	Intas Denosumab (N=62) n (%) e	Prolia® (N=61) n (%) e	총계 (N=123) n (%) e	p-값
최소 1건의 TEAE	25 (40.3) 25	25 (41.0) 54	50 (40.7) 99	0.9405
최소 1건의 중단으로 이어진 TEAE	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
최소 1건의 TESAE	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1	
최소 1건의 AESI	18 (29.0) 19	20 (32.8) 22	38 (30.9) 41	0.7414
중증도 등급				
경증	24 (38.7) 44	25 (41.0) 54	49 (39.8) 98	
중등증	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
중증	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1	
시험 치료와의 관계				
확실함	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
가능성 있음	1 (1.6) 1	1 (1.6) 1	2 (1.6) 2	
가능성 매우 높음/가능성 높음	17 (27.4) 19	19 (31.1) 21	36 (29.3) 40	
가능성 낮음	9 (14.5) 25	8 (13.1) 32	17 (13.8) 57	
조건부/미분류	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
평가불가/분류불가	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
중대성 기준				
사망	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1	
시험 치료에서 취한 조치				
용량 증가	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
용량 변경 없음	2 (3.2) 2	3 (4.9) 3	5 (4.1) 5	
해당사항 없음	24 (38.7) 43	23 (37.7) 51	47 (38.2) 94	
용량 감소	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
약물 일시중지	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
약물 중단	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
불명	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
결과				
후유증이 남고 회복됨	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
사망	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1	
후유증 없이 회복됨	22 (35.5) 38	24 (39.3) 51	46 (37.4) 89	

안정됨	2 (3.2) 3	1 (1.6) 2	3 (2.4) 5	
중증도의 변화	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	
불명	3 (4.8) 8	1 (1.6) 1	4 (3.3) 4	
중대한 이상사례 (SAE)				
시험 치료와의 관계				
가능성 낮음	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1	
결과				
사망	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1	

(2) 흔하게 발생한 이상사례

① 치료기간

이상사례의 명백한 차이는 Intas Denosumab과 EU-Prolia 간에 관찰되지 않았다. 치료 기간 동안 두 치료군 모두에서 가장 빈번히 보고된 이상사례는 저칼슘 혈증(총 56.5 % 환자, T군에서 152명[55.1%], R군에서 160명[58%]), 비타민 D 결핍(총 7.1% 환자, T군에서 17명[6.2%], R군에서 22명[8.0%]), 빈혈(총 3.3% 환자, T군에서 11명[4.0%], R군에서 7명[2.5%]), 요로 감염(총 3.1% 환자, T군에서 8명[2.9%], R군에서 9명[3.3%]) 및 관절통(총 2.4% 환자, T군에서 3명[1.1%], R군에서 10명[3.6%])이었다.

Table 11: Adverse Events Grouped by Preferred Term (Treatment Period) (0774-19)

신체기관계	MedDRA (PT) (Version 24.1)	시험군 (T) (N=276) n (%) e	대조군 (R) (N=276) n (%) e	총계 (N=552) n (%) e
혈액 및 림프계 장애	빈혈	11 (4.0) 12	7 (2.5) 7	18 (3.3) 19
	백혈구증	2 (0.7) 2	0 (0.0) 0	2 (0.4) 2
	백혈구 감소증	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	중성구 감소증	3 (1.1) 3	1 (0.4) 1	4 (0.7) 4
각종 심장 장애	불안정 협심증	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	대동맥판 협착	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	관상 동맥 질환	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
귀 및 미로 장애	귀 통증	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	체위성 현훈	1 (0.4) 1	1 (0.4) 1	2 (0.4) 2
각종 내분비 장애	갑상선 저하증	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
각종 위장관 장애	복부 불편감	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	복통	1 (0.4) 1	1 (0.4) 1	2 (0.4) 2
	상복부 통증	0 (0.0) 0	2 (0.7) 2	2 (0.4) 2
	항문 직장 불편감	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	변비	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	설사	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
	소화 불량	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	위염	1 (0.4) 1	3 (1.1) 4	4 (0.7) 5
	치핵	1 (0.4) 1	1 (0.4) 1	2 (0.4) 2
	위산 과다	2 (0.7) 2	4 (1.4) 4	6 (1.1) 6
	입 궤양 형성	0 (0.0) 0	2 (0.7) 7	2 (0.4) 7
	오심	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	구내염	1 (0.4) 1	1 (0.4) 2	2 (0.4) 3
	치통	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
각종 위장관 장애	구토	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증	6 (2.2) 6	4 (1.4) 5	10 (1.8) 11
	흉부 불편감	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	흉통	2 (0.7) 3	1 (0.4) 2	3 (0.5) 5
	국소 부종	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	통증	0 (0.0) 0	3 (1.1) 3	3 (0.5) 3
	말초 종창	0 (0.0) 0	2 (0.7) 2	2 (0.4) 2

	발열	3 (1.1) 4	6 (2.2) 7	9 (1.6) 11
	혈관 천자 부위 홍반	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
간담도 장애	고빌리루빈 혈증	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
감염 및 기생충 감염	기관지염	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
	방광염	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	위장염	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
	위장관 감염	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
	치은염	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
	하기도 감염	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
	비인두염	6 (2.2) 6	1 (0.4) 1	7 (1.3) 7
	손발톱 주위염	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	패혈증	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
	전풍	1 (0.4) 2	0 (0.0) 0	1 (0.2) 2
	상기도 감염	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
	요로 감염	8 (2.9) 9	9 (3.3) 9	17 (3.1) 18
	바이러스 감염	3 (1.1) 3	3 (1.1) 4	6 (1.1) 7
손상, 중독 및 시술 합병증	상지 골절	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
임상 검사	헤모글로빈 감소	5 (1.8) 6	2 (0.7) 2	7 (1.3) 8
	비타민 D 감소	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
대사 및 영양 장애	식욕 감소	1 (0.4) 1	1 (0.4) 1	2 (0.4) 2
	고칼슘 혈증	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	고혈당증	0 (0.0) 0	3 (1.1) 3	3 (0.5) 3
	고칼륨 혈증	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	고요산 혈증	2 (0.7) 2	0 (0.0) 0	2 (0.4) 2
	저칼슘 혈증	152 (55.1) 233	160 (58.0) 285	312 (56.5) 518
	저비타민증	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
	2형 당뇨병	3 (1.1) 3	4 (1.4) 4	7 (1.3) 7
	비타민 D 결핍	17 (6.2) 18	22 (8.0) 25	39 (7.1) 43
근골격 및 결합 조직 장애	관절통	3 (1.1) 4	10 (3.6) 15	13 (2.4) 19
	등허리 통증	3 (1.1) 6	4 (1.4) 5	7 (1.3) 11
	골 통증	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	척추 내 추간판 돌출	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	근골격성 흉부 통증	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
	근골격 경직	0 (0.0) 0	2 (0.7) 2	2 (0.4) 2
	사지 통증	2 (0.7) 2	3 (1.1) 6	5 (0.9) 8
	관절 주위염	1 (0.4) 2	0 (0.0) 0	1 (0.2) 2
각종 신경계 장애	작열감	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
	어지러움	2 (0.7) 2	2 (0.7) 2	4 (0.7) 4
	색전성 뇌졸중	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	두통	6 (2.2) 7	6 (2.2) 8	12 (2.2) 15
	지각 이상	0 (0.0) 0	2 (0.7) 2	2 (0.4) 2
각종 정신 장애	불면	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
신장 및 요로 장애	급성 신 손상	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
	배뇨 곤란	0 (0.0) 0	1 (0.4) 2	1 (0.2) 2
	혈뇨	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	빈뇨	0 (0.0) 0	1 (0.4) 2	1 (0.2) 2
	신장 산통	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	5 (1.8) 6	2 (0.7) 2	7 (1.3) 8
	노작성 호흡 곤란	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
	비출혈	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
각종 혈관 장애	고혈압	5 (1.8) 5	4 (1.4) 4	9 (1.6) 9

N = 각 치료에 속한 환자의 수
n = 각 범주에 속한 환자의 수; e = 사례의 수

참고: 백분율은 각 치료에 속한 환자의 총수에 기반을 두고 있다.
치료 설명:
시험군 (T): 일회용 프리필드 시린지에 담긴 데노수맙 주사용액(60 mg/mL);
대조군 (R): 일회용 프리필드 시린지에 담긴 Prolia® 주사용액(60 mg/mL)
신체기관계 및 기본용어별 이상사례 요약은 Table No. 14.3.2.1[SOC 및 PT별 이상사례 요약(주요 단계, 안전성 분석군)]에 제시되어 있다.

총 520건의 특별 관심 대상 이상사례(AESI)가 시험의 치료 기간 동안 552명의 환자 중 312명(56.5%)에서 보고되었다. AESI에 관한 세부정보는 Table 12에 제시되어 있다.

Table 12: Adverse Events of Special Interest (AESI) Grouped by Preferred Term (Treatment Period) (0774-19)

신체기관계	**MedDRA (PT) (Version 24.1)**	**시험군 (T) (N=276) n (%) e**	**대조군 (R) (N=276) n (%) e**	**총계 (N=552) n (%) e**
감염 및 기생충 감염	위장염	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
	하기도 감염	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
대사 및 영양 장애	저칼슘 혈증	151 (54.7) 255	164 (59.4) 283	301 (54.5) 538
총계		**152 (55.1) 235**	**160 (58.0) 285**	**312 (56.5) 520**

N = 각 치료에 속한 환자의 수
n = 각 범주에 속한 환자의 수; e = 사례의 수
참고: 백분율은 각 치료에 속한 환자의 총수에 기반을 두고 있다.
치료 설명:
시험군 (T): 일회용 프리필드 시린지에 담긴 데노수맙 주사용액(60 mg/mL);
대조군 (R): 일회용 프리필드 시린지에 담긴 Prolia® 주사용액(60 mg/mL)
신체기관계 및 기본용어별 이상사례 요약은 Table No. 14.3.3.1[SOC 및 PT별 특별 관심 대상 이상사례(AESI) 요약(주요 단계, 안전성 분석군)]에 제시되어 있다.

② 전환-연장 기간

이상사례의 명백한 차이는 Intas Denosumab과 EU-Prolia 간에 관찰되지 않았다. 전환-연장 기간 동안 가장 빈번히 보고된 이상사례는 저칼슘 혈증(총 30.9% 환자, T군에서 18명[29.0%], R군에서 20명[32.8%]), 관절통(총 4.9% 환자, T군에서 2명[3.2%], R군에서 4명[6.6%]) 및 무력증(총 4.1% 환자, T군에서 1명[1.6%], R군에서 4명[6.6%])이었다.

Table 13: Adverse Events Grouped by Preferred Term (Transition-extension Period) (0774- 19)

신체기관계	MedDRA (PT) (Version 24.1)	시험군 (T) (N=62) n (%) e	대조군 (R) (N=61) n (%) e	총계 (N=123) n (%) e
혈액 및 림프계 장애	빈혈	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
각종 심장 장애	심근 허혈	0 (0.0) 0	1 (1.6) 1	1 (0.8) 1
각종 위장관 장애	설사	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
	위염	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1

	위산 과다	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
	입 궤양 형성	0 (0.0) 0	1 (1.6) 1	1 (0.8) 1
전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증	1 (1.6) 1	4 (6.6) 5	5 (4.1) 6
	흉부 불편감	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
	사망	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
	통증	2 (3.2) 2	0 (0.0) 0	2 (1.6) 2
감염 및 기생충 감염	기생충 감염	0 (0.0) 0	1 (1.6) 1	1 (0.8) 1
	손발톱 주위염	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
	바이러스 감염	1 (1.6) 1	1 (1.6) 1	2 (1.6) 2
손상, 중독 및 시술 합병증	손 골절	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
임상 검사	헤모글로빈 감소	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
대사 및 영양 장애	저칼슘 혈증	18 (29.0) 19	20 (32.8) 22	38 (30.9) 41
	2형 당뇨병	1 (1.6) 1	1 (1.6) 1	2 (1.6) 2
	비타민 D 결핍	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
근골격 및 결합 조직 장애	관절통	2 (3.2) 3	4 (6.6) 8	6 (4.9) 11
	등허리 통증	1 (1.6) 2	3 (4.9) 4	4 (3.3) 6
	경부 통증	0 (0.0) 0	1 (1.6) 1	1 (0.8) 1
	사지 통증	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
각종 신경계 장애	어지러움	1 (1.6) 1	3 (4.9) 3	4 (3.3) 4
	두통	0 (0.0) 0	1 (1.6) 1	1 (0.8) 1
각종 정신 장애	불안 장애	0 (0.0) 0	1 (1.6) 1	1 (0.8) 1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	2 (3.2) 2	2 (3.3) 2	4 (3.3) 4
	콧물	0 (0.0) 0	1 (1.6) 1	1 (0.8) 1
피부 및 피하 조직 장애	소양증	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
각종 혈관 장애	고혈압	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (0.8) 1
	말초 냉감	0 (0.0) 0	1 (1.6) 1	1 (0.8) 1

N = 각 치료에 속한 환자의 수
n = 각 범주에 속한 환자의 수; e = 사례의 수
참고: 백분율은 각 치료에 속한 환자의 총수에 기반을 두고 있다.
치료 설명:
시험군 (T): 일회용 프리필드 시린지에 담긴 데노수맙 주사용액(60 mg/mL);
대조군 (R): 일회용 프리필드 시린지에 담긴 Prolia® 주사용액(60 mg/mL)
신체기관계 및 기본용어별 이상사례 요약은 Table No. 14.3.2.2[SOC 및 PT별 이상사례 요약(연장 단계, 안전성 분석군)]에 제시되어 있다.

총 41건의 특별 관심 대상 이상사례(AESI)가 시험의 전환-연장 기간 동안 123명의 환자 중 38명(30.9%)에서 보고되었다. AESI에 관한 세부정보는 Table 14에 제시되어 있다.

신체기관계	**MedDRA (PT) (Version 24.1)**	**시험군 (T) (N=62) n (%) e**	**대조군 (R) (N=61) n (%) e**	**총계 (N=123) n (%) e**
대사 및 영양 장애	저칼슘 혈증	18 (29.0) 19	20 (32.8) 22	38 (30.9) 41
총계		**18 (29.0) 19**	**20 (32.8) 22**	**38 (30.9) 41**

N = 각 치료에 속한 환자의 수
n = 각 범주에 속한 환자의 수; e = 사례의 수
참고: 백분율은 각 치료에 속한 환자의 총수에 기반을 두고 있다.
치료 설명:
시험군 (T): 일회용 프리필드 시린지에 담긴 데노수맙 주사용액(60 mg/mL);
대조군 (R): 일회용 프리필드 시린지에 담긴 Prolia® 주사용액(60 mg/mL)
신체기관계 및 기본용어별 이상사례 요약은 Table No. 14.3.3.2[SOC 및 PT별 특별 관심 대상

이상사례(AESI) 요약(연장 단계, 안전성 분석군)]에 제시되어 있다.

(3) 사망

이 시험의 치료 기간 동안 보고된 830건의 AE 중 환자 1명의 AE에 대한 결과는 사망이었다.

이 환자의 15차 방문이 2022년 12월 19일에 예정되어 있었다. 그녀에게 여러 차례 연락을 시도하였다. 하지만 그녀로부터 어떠한 응답도 받지 못했다. 여러 차례 추적조사 후 2022년 12월 29일에 시험기관의 직원이 이 환자의 상태를 확인하기 위해 이 환자의 집을 방문하였다. 이 환자의 친척은 이 환자가 호흡 곤란 및 흉통으로 인해 2022년 12월 18일에 아마다바드 시민 병원에 입원했다는 사실을 알려주었다. 병원에서는 색전성 뇌졸중(뇌)이라는 잠정 진단을 내렸다. 이 환자는 2022년 12월 19일에 의사의 권고에 반한 퇴원(LAMA)을 하였다. 이 환자는 2022년 12월 19일에 사망 선고를 받았다. 환자의 친척이 확인한 바에 따르면, 그 환자는 퇴원 카드에 권고한 대로 약물을 복용하지 않았다.
그녀는 집에서 사망하였기 때문에 실제 사망 원인은 알려져 있지 않다. 하지만 (퇴원 카드에 명시된 바에 따라) 색전성 뇌졸중(뇌)으로 인해 사망한 것일 수 있다. 이 환자는 Prolia®의 2회 용량을 투여받았다. 시험 치료와 이 SAE의 관련 가능성은 낮았다. 이 환자는 사망까지 추적조사를 받았다.
이 시험의 전환-연장 기간 동안 보고된 99건의 AE 중 환자 1명의 AE에 대한 결과는 사망이었다.
환자의 20차 방문이 2023년 9월 2일에 예정되어 있었다. 시험기관에서는 2023년 9월 1일에 전화로 그녀에게 연락을 취하였다. 그녀의 남편과 대화하는 도중에 그녀가 2023년 8월 27일에 잠을 자는 동안 사망하였다는 사실을 알게 되었다. 이 환자는 집에서 사망하였으므로 실제 사망 원인은 알려져 있지 않았다. 따라서 시험자는 이 사망을 시험약과 관련이 없는 자연사로 간주하였다.
이 환자는 Prolia®의 2회 용량을 투여받고, Intas Denosumab을 단회투여받았다. 시험 치료와 이 SAE는 관련 가능성이 낮았다. 이 환자는 사망까지 추적조사를 받았다.

(4) 중대한 이상사례

이 시험의 치료 기간 동안 4건의 SAE가 4명의 환자에서 보고되었다. 이 시험의 전환-연장 기간에서 다른 SAE는 보고되지 않았다.

Table 16: Summary of Serious Adverse Events (SAEs) (0774-19)

시험대상자 번호	이상사례(기본용어)	실시한 마지막 치료	중증도	인과관계	결과
R084	관상 동맥 질환	대조약-R	중등증	가능성 낮음	후유증 남고 회복됨
R170	위장염	시험약-T	중증	가능성 낮음	후유증 없이 회복됨
R294	하기도 감염	시험약-T	중증	가능성 낮음	후유증 없이 회복됨
R032	색전성 뇌졸중	대조약-R	중증	가능성 낮음	사망

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

• 적응증 외삽에 대한 근거

EMA 및 FDA 규제 권고사항에서는 제안된 바이오시밀러는 오리지널 제품의 승인된 치료 적응증을 대표하고 바이오시밀러와 오리지널 제품 간 잠재적 차이를 탐지하는 데 충분히 민감한 모집단에서 연구되어야 한다고 명시하고 있다(유럽의약품청: 생명공학 유래 단백질을 활성물질로 함유하고 있는 동등생물의약품에 관한 가이드라인: 비임상 및 임상 문제, 2014; 유럽의약품청: 단클론 항체를 함유하고 있는 동등생물의약품에 관한 가이드라인—비임상 및 임상 문제, 2012; 식품의약국(FDA): 대조약과의 생물학적 유사성 입증 시 과학적 고려사항에 관한 지침(2015).
약동학 평가에는 가능하다면 건강한 지원자의 모집단이 권장되는데, 왜냐하면 이들은 표적 매개 청소율이 환자들에

비해 덜 중요하여 PK의 변동성이 크지 않을 가능성이 높고 동질적인 모집단을 구성하기 때문이다.
치료적 동등성 평가를 위해, 폐경 후 골다공증(PMO) 여성이 비교 유효성 시험(0774-19)의 모집단으로 선택되었다. 하기사항에 근거하여 이 모집단을 선택하였다.

PMO 여성의 치료는 모든 주요 국가(US, 유럽 및 일본)에서 데노수맙에 대해 승인된 적응증이다.

여성의 경우 남성에 비해 골다공증 발생률이 높다. 남성의 골다공증은 종종 다른 질환에 수반되므로, 여성은 유효성 평가변수에 더 민감해야 하는, 더 동질적이고 덜 가변적인 모집단일 것으로 예상된다.

PMO는 광범위하게 연구되었으며 대조약의 핵심 시험 자료를 포함한 가장 광범위한 과거 자료를 이용 가능하다.

PMO는 명확한 치료 옵션을 이용 가능한, 특성이 잘 규명된 병태이다.

PMO 환자는 데노수맙의 임상 효과를 평가하기 위한 매우 민감한 모집단(임상 시험에서 위약과 비교해 높은 반응을 얻음)을 대표하므로, 다른 표적 적응증의 효과를 대표하는 것으로 간주된다.

따라서 제3상 비교 유효성 시험에서 Intas Denosumab 사용으로 얻은 유효성 결과는 다른 병태에 합리적으로 외삽할 수 있다.
이러한 이유로, PMO는 민감한 모집단을 대표하며 PMO는 승인을 구하는 다른 적응증에 외삽할 수 있는 적절한 병태로 간주된다.

• 다른 임상시험과의 비교평가
시험 번호 0774-19의 유효성 자료는 골다공증 폐경기 여성에서 데노수맙을 사용해 수행된 핵심 시험(FREEDOM 시험)과 비교할 수 있다. Prolia에 대한 핵심 임상시험(FREEDOM 시험)과 10년 동안 PMO 환자를 상대로 진행된 공개 연장 시험에서 BMD의 유의한 평균 백분율 변화가 요추, 전체 고관절 및 대퇴골경에서 규명되었다(Bone HG et al., 2017).
Table 39에는 Study 0744-19와 FREEDOM 시험 간 베이스라인 인구통계 비교가 제시되어 있다. Table 40에는 유사한 설계 시험들 간 유효성 비교가 제시되어 있다.

Table 39: Comparison between Baseline Demographics of Study 0744-19 and FREEDOM Study

매개변수	**FREEDOM (N=7808)**		**Study 0774-19 (N=552)**	
	위약 (N = 3906)	데노수맙 (N = 3902)	Prolia (N = 276)	Intas Denosumab (N = 276)
연령(세), 평균(SD)	72.3 (5.2)	72.3 (5.2)	63 (6.1)	63 (6.5)
체질량지수(kg/m^2), 평균 (SD)	26.0 (4.2)	26.0 (4.1)	26.62 (3.1)	26.99 (3.7)
출처: CSR 0774-19의 Bolognese, 2013 및 Table 14.1.1.1				

Table 40: Comparison of Week 52 (FREEDOM Study) and Month 12 (Study 0774-19) Efficacy between Similar Design Studies in Postmenopausal Woman with Osteoporosis

	FREEDOM Study (Bolognese *et al.*, 2013; Prolia USPI)		**Study 0774-19**	
			PP 분석군 N=465	
	Prolia (N = 3902)	**위약 (N = 3906)**	데노수맙 (N = 230)	Prolia (N = 230)

BMD의 베이스라인 대비 백분율 변화	요추	5.5%	0.0%	6.25%	6.36%
	전체 고관절	3.2%	-0.1%	3.44%	3.85%
	대퇴골경	2.9%	0.0%	2.24%	3.34%
출처: Bolognese *et al.*, 2013 및 CSR Study 0744-19 약어: BMD = Bone mineral density, 골밀도					

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 요추, 대퇴골경 및 전체 고관절 BMD 점수의 %CFB 측면에서 Intas Denosumab과 EU-Prolia 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으므로 EU-Prolia에 대비한 Intas Denosumab의 동등성이 규명되었다. 그리고 PP 및 ITT 분석군에서 12개월 BMD의 % 변화에 대한 95% 신뢰구간(-1.42, 1.45)은 치료적 동등성에 대해 사전 지정된 허용 범위 [-1.45, 1.45] 내에 포함되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- Intas Denosumab은 내약성이 우수하였으며, 안전성 프로파일은 작용기전 및 대조약 임상 자료와 일치하였다. 552명의 골다공증 폐경기 여성이 참여한 제3상 핵심 시험에서 Intas Denosumab의 안전성 프로파일은 EU-Prolia의 안전성 프로파일과 유사하였다. 다시 말해, 이상사례(AE), ≥ 3등급 AE, 치명적인 AE, 중대한 이상사례(SAE) 및 중단으로 이어진 AE의 비율이 유사하였다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- 상기한 임상시험에서 PK/PD 및 치료적 동등성을 통해 생성된 광범위한 증거, 시험관내 독성 모델, 분석법을 사용해 생성된 증거에 기초해 Intas Denosumab의 유익성-위해성 비율은 대조약과 동등한 것으로 간주될 수 있다. 대조약의 유익성-위해성 비율은 잘 규명되었으며 긍정적인 비율을 보여준다. 결론적으로 Intas Denosumab의 유익성-위해성 비율은 대조약과 유사하다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA 품목허가 : 2025.5.26.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 엑스지바주(데노수맙), 암젠코리아유한회사, 2014.09.29과 비교자료 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	알보젠코리아(주)	허가일	26.04.
제품명	두코리아프리필드시린지주 (데노수맙)	위해성관리계획 번호	v1.0
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
저칼슘 혈증	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명자료
입원을 야기한 피부 감염	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명자료
턱 골(턱뼈) 괴사	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명자료
과민 반응	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명자료
비정형 대퇴골 골절	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명자료
소아 환자에서의 데노수맙 치료 중단 후에 나타나는 고칼슘혈증	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명자료
중요한 잠재적 위해성	**의약품 감시 계획**	
골절 치유 합병증	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 전문가용 설명자료
감염	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 전문가용 설명자료

심혈관 사건	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 전문가용 설명자료
악성 종양	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 전문가용 설명자료
중요한 부족 정보	**의약품 감시 계획**	
-	-	-

※ “경고”항: 턱뼈 괴사, 진행성 만성 신장병이 있는 환자에서의 중증 저칼슘혈증