

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2024.01.02.	접수번호	20230185248
신청구분	동등생물의약품(■ 최초, □ 변경)		
신청인 (회사명)	(주)셀트리온		
제품명	스토보클로프리필드시린지(데노수맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	데노수맙		
제조/수입 품목	☒ 제조 ☐ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	용액주사제 1프리필드시린지(1밀리리터) 중 데노수맙 60.0밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2024.11.21.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	제조원	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	바이오의약품정책과(바이오허가TF)	허가담당자	김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서	(안유기시)유전자재조합의약품과 (위해성관리계획)바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유기시) 전설희 주무관, 김효진 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장 (위해성관리계획) 김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	경인청 의료제품실사과 대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	김혜정 심사원, 김민기 주무관, 최선욱 과장 남상국 심사원, 김종원 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

이 약은 보건의료 전문가에 의해 투여되어야 한다.

이 약 1 시린지(데노수맙 60 mg)를 매 6개월마다 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다.

모든 환자는 칼슘 1000 mg과 비타민D 400 IU 이상을 매일 복용해야 한다.

정기 투여일에 이 약을 투여하지 못했을 경우, 가능한 빨리 투여한다. 그 후, 마지막 투여일자로부터 매 6개월마다 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

- 1) 턱뼈 괴사 : 이 약을 투여한 환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다.

2) 진행성 만성 신장병이 있는 환자에서의 중증 저칼슘혈증 :

- 투석 의존 환자를 포함하는 진행성 만성 신장병이 있는 환자($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)는 이 약의 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 이 약을 시작하기 전에 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD)의 존재 여부를 확인해야 한다. 이러한 환자들에게 이 약을 투여할 때는 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD) 진단 및 관리에 전문적 지식이 있는 보건의료전문가가 감독해야 한다. (‘4. 일반적 주의’ 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 저칼슘혈증 : 저칼슘혈증이 있는 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전에 저칼슘혈증을 치료해야 한다.
- 2) 임부 : 데노수맙은 임부에 투여 시 태아에 위험이 있을 수 있다. 임신 가능성이 있는 여성 환자에서, 이 약 치료를 시작하기에 앞서 임신 검사가 수행되어야 한다.
- 3) 과민반응 : 이 약의 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($\geq 10\%$) 약물이상

반응은 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 이상사례의 발생률은 위약군에서는 24.2%, 시험군에서는 25.0%였다. 이상사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자의 비율은 위약군, 시험군 각각 2.1%, 2.4%였다. 폐경 후 골다공증 환자에서 이 약 투여 후 보고된 가장 흔한 약물이상반응은 등 통증, 팔다리 통증, 근골격통, 고콜레스테롤혈증 및 방광염이다.

폐경 후 골다공증 여성의 2% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 아래 표 1과 같다.

표 1. 폐경 후 골다공증 여성에 대한 임상시험 결과 2% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응

신체 기관계 분류	시험군 (N=3,886) N(%)	위약군 (N=3,876) N(%)
혈액 및 림프계 장애 빈혈	129(3.3)	107(2.8)
심장 장애 협심증 심방세동	101(2.6) 79(2.0)	87(2.2) 77(2.0)
귀 및 내이 장애 현기증	195(5.0)	187(4.8)
위장관계 장애 상부 복통 위창자내공기참 위식도역류병	129(3.3) 84(2.2) 80(2.1)	111(2.9) 53(1.4) 66(1.7)
전신 질환 및 투여부위 상태 말초부종 무력증	189(4.9) 90(2.3)	155(4.0) 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)
척추관절염	82(2.1)	64(1.7)
신경계 장애		
좌골신경통	178(4.6)	149(3.8)
정신계 장애		
불면증	126(3.2)	122(3.1)
피부 및 피하조직 장애		
발진	96(2.5)	79(2.0)
가려움	87(2.2)	82(2.1)

저칼슘혈증

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

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

심각한 감염

RANKL(Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)은 활성화된 T 및 B 림프구 및

림프절에서 발현된다. 그러므로, 이 약과 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(얇은 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.

피부 반응

데노수맙을 투여한 환자에서 표피 및 진피 이상사례(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.

턱뼈 괴사

골다공증 임상시험에서 데노수맙을 투여한 환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다.

비정형 전자하부(subtrochanteric) 및 골간(diaphyseal) 골절

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

데노수맙의 치료 중단 후 다발성 척추 골절

골다공증 임상시험에서 데노수맙을 중단 후 환자에서 다발성 척추 골절이 보고되었다. 폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 한 3상 시험에서, 데노수맙을 중단하고 시험에 남아있는 여성의 6%에서 새로운 척추 골절이 발생하였으며, 데노수맙을 중단하고 시험에 남아있는 여성의 3%에서 새로운 다발성 척추 골절이 발생하였다. 다발성 척추 골절 발생까지의 평균 시

간은 데노수맙의 마지막 투여 후 17개월(범위 7-43개월)이었다. 과거의 척추 골절력은 데노수맙 중단 후 나타날 수 있는 다발성 척추 골절의 예측 인자였다.

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. 시험군 0.9%), 생식계통 (위약군 0.2% vs. 시험군 0.5%), 위장관계 (위약군 0.6% vs. 시험군 0.9%)와 관련된 새로운 악성 종양이 보고되었다. 약물 노출과의 인과관계는 확립되지 않았다.

② 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료

남성 골다공증 치료에 대한 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 이상사례 발생률은 위약군에서는 7.5%, 시험군에서는 8.3%였다. 이상사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 위약군, 시험군 각각 0%, 2.5%였다.

남성 골다공증 환자의 5% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 등 통증 (위약군 6.7%, 시험군 8.3%), 관절통 (위약군 5.8%, 시험군 6.7%), 비인두염 (위약군 5.8%, 시험군 6.7%)이었다.

심각한 감염

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

피부 반응

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

턱뼈 괴사

턱뼈 괴사는 보고된 바 없다.

췌장염

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

새로운 악성 종양

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

③ 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료

글루코코르티코이드 유발성 골다공증 치료에 대한 데노수맙의 안전성은 7.5 mg/일 이상의 경구 프레드니손(또는 동등)으로 치료받은 20 ~ 94세(평균 연령 63세)의 795명의 환자(남성 30%, 여성 70%)을 대상으로 한 2년, 무작위, 다기관, 이중 눈가림, 평행군, 활성 대조 임상 시험의 1년차 1차 분석에서 평가되었다. 총 384명의 환자는 5 mg의 경구 비스포스포네이트(활성 대조군)를 매일 복용하였고 394명의 환자는 데노수맙 60mg을 매 6개월마다 1회 피하 투여 받았다. 모든 환자는 매일 칼슘 1000 mg과 비타민D 800 IU 이상을 보충하도록 하였다.

모든 원인에 의한 사망률은 활성 대조군에서는 0.5% (n = 2), 시험군에서는 1.5% (n = 6)이었다. 중대한 이상사례 발생률은 활성 대조군에서는 17%, 시험군에서는 16%였다. 이상사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 활성 대조군, 시험군 각각 3.6%, 3.8%였다.

글루코코르티코이드 유발성 골다공증 환자의 2% 이상에서 보고되었으며, 활성 대조군보다

시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 아래 표에 기술되어 있다.

표 2. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증 환자에 대한 임상시험 결과 2% 이상에서 보고되었으며, 활성 대조군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응

약물이상반응	시험군 (N = 394) n(%)	경구 일일 비스포스포네이트 약물(활성대조군) (N = 384) n(%)
등 통증	18 (4.6)	17 (4.4)
고혈압	15 (3.8)	13 (3.4)
기관지염	15 (3.8)	11 (2.9)
두통	14 (3.6)	7 (1.8)
소화 불량	12 (3.0)	10 (2.6)
요로 감염	12 (3.0)	8 (2.1)
상부 복통	12 (3.0)	7 (1.8)
상기도 감염	11 (2.8)	10 (2.6)
변비	11 (2.8)	6 (1.6)
구토	10 (2.5)	6 (1.6)
현기증	9 (2.3)	8 (2.1)
낙상	8 (2.0)	7 (1.8)
류마티스성 다발성 근육통*	8 (2.0)	1 (0.3)

* 기저 류마티스성 다발성 근육통의 악화 사례

턱뼈 괴사

턱뼈 괴사는 보고된 바 없다.

비정형 전자하부(subtrochanteric) 및 골간(diaphyseal) 골절

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

심각한 감염

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

피부 반응

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

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

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

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

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

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

안드로겐 차단요법을 받고 있는 전립선암 환자 또는 아로마타제 저해제 보조 요법을 받고 있는 유방암 환자에서 데노수맙 투여 후 10% 이상에서 보고되고, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 관절통 (위약군 13.0%, 시험군 14.3%)과 등 통증 (위약군 10.5%, 시험군 11.5%)이었다. 팔다리 통증 (위약군 7.7%, 시험군 9.9%)과 근골격통 (위약군 3.8%, 시험군 6.0%)도 보고되었다. 안드로겐 차단요법을 받고 있는 남성 비전이성 전립선암 환자에서 높은 빈도로 백내장이 관찰되었다 (위약군 1.2%, 시험군 4.7%). 저칼슘혈증 (혈청 칼슘 < 8.4 mg/dL)은 시험군 시험대상자에서만 1개월 시점 방문에서 보고되었다 (위약군 0%, 시험군 2.4%).

2) 데노수맙의 시판 후 사용경험

데노수맙 시판 후 다음과 같은 약물이상반응이 보고되었다.

- 약물 관련 과민반응 : ана필락시스, 발진, 두드러기, 얼굴부종, 홍반
- 저칼슘혈증 : 중증 증상성 저칼슘혈증
- 중증 사례를 포함한 근육경통
- 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 발생률의 유의미한 비교를 어렵게 한다.

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

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

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

4) 국내 시판 후 조사결과 (프롤리아프리필드시린지(데노수맙))

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

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

이 약은 중증의 저칼슘혈증을 야기할 수 있고 치명적인 사례가 보고되었다. 저칼슘혈증이 있는 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전에 저칼슘혈증을 치료해야 한다.

모든 환자는 칼슘 및 비타민 D 를 적절하게 보충해야 한다.

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

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

였다.

진행성 만성 신장병 환자

투석 의존 환자를 포함하는 진행성 만성 신장병이 있는 환자[즉, $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$]는 이 약의 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, 이 약의 투여를 결정하기 전에 무손상 부갑상선 호르몬(iPTH), 혈청 칼슘, 25(OH) 비타민 D 및 1,25(OH)₂ 비타민 D 를 통해 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD)의 여부를 평가한다. 존재할 수 있는 기저 골 질환을 평가하기 위해 골 교체 상태 평가(골 교체 혈청 표지자 또는 골 생검)를 고려한다. 이 약 투여 후 첫 한 달은 매주 혈중 칼슘 모니터링을 실시하고 이후에는 한 달 간격으로 모니터링한다.

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

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

2) 동일 주성분을 함유하는 의약품

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

3) 과민반응

데노수맙을 투여한 후 아나필락시스를 포함한 임상적으로 유의한 과민반응이 보고되었다. 해당 증상은 저혈압, 호흡 곤란, 목이 조이는 현상, 얼굴 및 상기도 부종, 가려움, 두드러기를 포함한다. 아나필락시스 또는 기타 임상적으로 유의한 알레르기 반응이 발생하는 경우, 적절한 치료를 시작하고 이 약의 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. 이 약으로 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 이 약을 투여하기 전에, 적절한 예방치 과학적 검사가 고려되어야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 구강위생을 양호하게 관리하도록 하여야 한다. 턱뼈 괴사와 관련이 있는 약물을 병용투여 하는 경우, 턱뼈 괴사 발생의 위험을 높일 수 있다. 턱뼈 괴사의 위험은 데노수맙에 노출되었던 기간에 따라 증가한다.

이 약을 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.

이 약으로 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. 이 약으로 치료하는 동안 턱뼈 괴사가 발생한 환자에게는 상태가 회복될 때까지 개인의 유익성-위험성 평가에 근거하여 치료의 일시적 중단을 고려해야 한다.

5) 비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절

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

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

환자에게 이 약을 투여하는 동안 새롭거나 특이한 허벅지, 엉덩이, 또는 서혜부 통증을 보

고할 것을 권고한다. 허벅지 또는 서혜부 통증이 나타난 환자는 비정형 골절을 의심해야 하며 불완전 대퇴골 골절을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 대퇴골 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지의 여부 또한 평가해야 한다.

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

6) 데노수맙의 치료 중단 후 다발성 척추 골절

데노수맙의 치료를 중단할 경우 다발성 척추 골절을 포함한 골절 위험이 증가한다. 데노수맙은 골전환(bone turnover)을 크게 억제하는데, 데노수맙 치료를 중단하면 투여 중단 후 9개월째 골전환율이 치료전 보다 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. 이 약의 치료 시작 전 개개인의 이익-위험도를 평가해야 한다.

만약 이 약의 치료를 중단한다면, 환자는 대체 골흡수 억제제 치료로 전환해야 한다.

7) 심각한 감염

폐경 후 골다공증 여성 7,800명 이상을 대상으로 한 임상시험에서, 입원을 야기한 심각한 감염이 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고되었다. 데노수맙을 투여한 환자에서, 복부 감염, 요로 감염, 귀 감염, 심각한 피부 감염이 더 빈번하게 나타났다. 데노수맙을 투여한 환자들에서 심장내막염도 더 빈번하게 보고되었다. 기회 감염 발생률은 위약군과 시험군이 유사하였으며, 전체 감염 발생률도 두 군에서 유사하였다. 만약 환자들이 봉와직염(연조직염)을 포함한 중증의 감염 징후나 증상을 보이면, 신속히 진료를 받을 것을 권고한다.

면역억제제를 병용 투여하거나 면역계가 손상된 환자의 경우, 심각한 감염의 위험이 증가할 수 있다. 이 약을 투여하기 전에, 이런 환자에 대하여 유익성-위험성 프로파일을 고려한다. 이 약으로 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, 이 약의 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 이 약 투여 중단을 고려해야 한다.

10) 골 교체 억제

폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 한 임상시험에서, 골 표지자 측정 및 골조직 형태 계측으로 입증되었듯이 데노수맙 투여는 골 재형성을 유의하게 억제하였다. 이런 발견의 유의성과 데노수맙의 장기 투여가 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 데노수맙에서 관찰된 골 재형성 억제 정도와 관련된 장기적인 결과는 턱뼈 괴사, 비정형 골절, 골절의 치료 지연 같은 유해사례의 원인이 될 수 있다. 이런 결과에 대하여 환자들을 모니터링한다.

11) 골형성 부전증 소아 환자의 고칼슘혈증

데노수맙은 소아에 대한 사용이 허가되지 않았다. 데노수맙 제제를 투여받은 골형성 부전증 소아 환자에서 고칼슘혈증이 보고되었고, 일부 사례는 입원이 필요하였다.

12) 데노수맙을 투여한 환자를 대상으로 운전 또는 중장비 사용 능력에 대한 영향 연구는 수행되지 않았다.

5. 상호작용

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

사이토크롬 P450 기질

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

위험성 요약

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

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, 신생아 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(이동)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 모

체 손상의 증거는 없었다; 출산하는 동안 드물게 모체에 대한 이상 영향이 발생하였다. 모체 유선 발달은 정상이었다. 50 mg/kg 용량만 평가되어 이 시험에 대하여 태자 최대무독성량(NOEL)은 확립되지 않았다. 자궁에서 데노수맙에 노출되었던 6개월령의 새끼 암컷의 유선 조직병리는 정상이었다; 그러나, 발달 및 수유에 대해 완전히 평가되지 않았다.

RANKL 결손 마우스에서 RANKL (데노수맙의 표적)이 없으면 태자 림프절 무발생(agenesis)을 일으켰고, 출생 후의 치아 상태 및 뼈 성장에 장애를 야기하였다. 임신한 RANKL 결손 마우스는 모체 유선의 변형 성숙을 보였고 이는 수유 장애를 야기하였다.

데노수맙에 의한 최기형성을 일으키지 않는 용량은 알려지지 않았다. 하지만, 사이노몰거스 원숭이에서 22.9 ng/mL의 Cmax가 데노수맙의 NOEL(RANKL을 저해하지 않음)로 확인되었다.

2) 수유부

위험성 요약

사람의 모유에서의 데노수맙의 존재 여부, 수유 받은 영아에의 영향, 또는 모유 생성에 대한 영향과 관련된 정보는 없다. 사이노몰거스 원숭이의 모유에서 데노수맙 마지막 용량 투여 후 1개월까지 데노수맙이 검출되었으며(모유 : 혈청 비 0.5% 이하) 모체 유선 발달은 정상이었고 수유 장애도 없었다. 그러나, RANKL 결손 마우스가 모체 유선의 변형성숙을 보였으며 이로 인해 수유 장애를 보였다.

3) 생식 능력이 있는 여성 및 남성

동물 시험 결과에 근거하여, 데노수맙은 임부에게 투여 시 태아 손상을 일으킬수 있다.

임신 검사

이 약의 치료를 시작하기에 앞서, 임신 가능성이 있는 여성의 임신 상태를 확인한다.

피임

여성

가임 여성에게 치료 기간 동안과 이 약을 마지막으로 투여한 후 최소 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권장한다.

남성

데노수맙은 데노수맙을 투여 받은 남성의 정액 중 낮은 농도(혈청 노출의 약 2%)로 존재하였다. 성관계를 통해 여성 배우자에게 전달될 수 있는 데노수맙의 최대량은 처방량인 60 mg을 피하주사 하였을 때 보다 11,000배, 원숭이에서의 NOEL보다 최소 38배 낮다.

따라서, 여성 배우자 혹은 태아가 정액으로 인하여 약물학적으로 의미있는 농도의 데노수맙에 노출될 것으로는 보이지 않으므로 남성의 콘돔 사용은 필요하지 않다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 데노수맙은 소아에 대한 사용이 허가되지 않았다.

임상시험에서 데노수맙 제제를 투여받은 골형성 부전증 소아 환자에서 고칼슘혈증이 보고되었다. 일부 사례는 입원이 필요하였고, 급성 신 손상 합병증이 동반되었다.

2 세~17 세 사이의 153 명의 골형성 부전증 소아 환자를 대상으로 골절 위험 감소를 평가한 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, 50 mg/kg 용량) 투여하였을 때, 비정상적 성장판이 나타났고, 이는 데노수맙의 약리학적 활성과 일치하는 것으로 간주된다. 자궁 내에서 데노수맙에 노출되었던 사이노몰거스 원숭이는 골이상, 겨드랑이, 서혜부, 아래 턱, 및 장간막의 림프절 결여, 조혈 감소, 치열 부정(malalignment), 신생자 성장 감소를 보였다. 출생 후 노출이 중단되었을 때 골이상은 회복되었지만, 겨드랑

이와 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%)은 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, $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)에서 저칼슘혈증의 위험이 더 높았다.

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

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

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

10. 간 장애 환자에 대한 투여

데노수맙의 약동학에 대한 간 장애의 영향을 평가한 임상시험은 없다.

11. 과량 투여시의 처치

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

12. 적용상의 주의

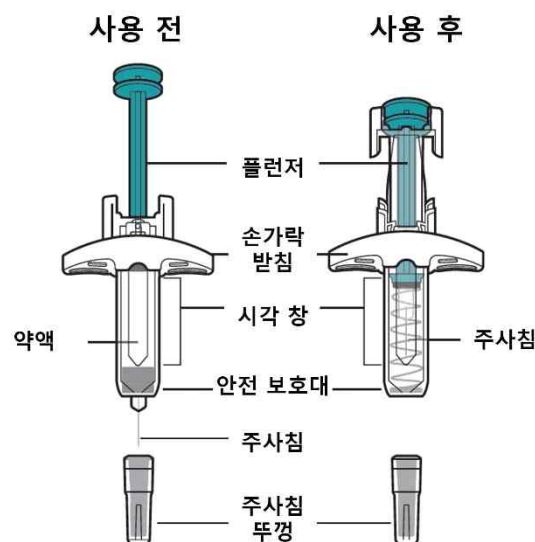
1) 투여하기 전에, 약액과 용기 내에 이 약에 이물이나 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 미량의 반투명 또는 흰색의 단백질성 입자를 함유할 수 있는 투명하고 무색 내지 연한 노란색의 액체이다. 이 약이 변색되거나 탁한 경우, 또는 이 약에 많은 입자나 이물이 관찰될 경우에는 사용하지 않는다.

2) 투여하기 전에 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장상태로 방치하여 실온(최대 25℃ 까지)이 되도록 할 수 있다. 이 과정은 일반적으로 약 15~30분 정도 걸린다. 이 약을 다른 방법으로 따뜻하게 하면 안 된다.

3) 안전 보호대가 장착된 프리필드시린지의 사용법은 아래와 같다.

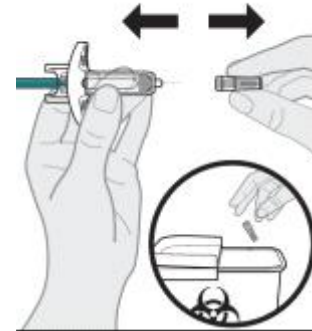
중요 : 우발적으로 주사침에 찔리는 것을 최소화하기 위하여, 이 시린지에는 안전 보호대가 장착되어 있으며, 이는 투여가 끝난 후 자동으로 작동하여 주사침을 덮을 것이다.

플런저를 당기지 않는다.



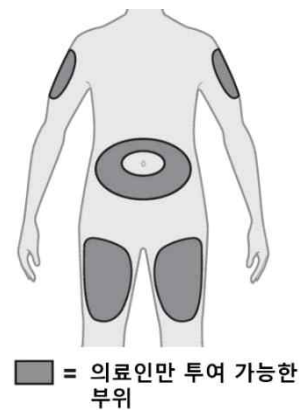
① 1단계 : 주사침 캡을 제거한다.

주사침 캡을 제거한다.



② 2단계 : 피하에 주사한다.

주사할 부위를 선택한다. 이 약의 권장 주사 부위는 상완 또는 허벅지 위쪽 또는 복부다.



피하에 주사침을 삽입하고 용액 전량을 투여한다. 근육이나 혈관에 투여하지 않는다.



주사침 캡을 주사침에 다시 끼우지 않는다.

③ 3단계 : 투여가 끝나면 주사 부위로부터 시린지를 제거한다.

주사액이 다 주입되어 시린지가 비면, 주사침이 안전 보호대로 완전히 덮일 때까지 주사기 막대에서 엄지손가락을 들어 올려 주사침을 천천히 제거한다



가까이에 있는 주사기 폐기처리함에 시린지와 주사침 캡을 즉시 폐기한다. 사용한 시린지에 주사침 캡을 다시 끼우지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 원래 포장상태로 동결을 피하여 냉장($2 \sim 8^{\circ}\text{C}$) 보관한다. 투여하기 전에, 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장상태로 실온 (최대 25°C 까지)이 되도록 할 수 있다.
- 2) 일단 이 약을 냉장고에서 꺼내면 25°C 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, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
- (2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 남성 시험자와 폐경 후 여성 골다공증 환자를 대상으로 약동학, 약력학, 안전성, 면역원성 및 유효성에 대한 동등성을 평가하

는 임상시험을 수행했다.

- 총 154명이 등재된 건강한 남성 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 일차 평가 변수 분석 결과, 혈중농도 곡선하면적(AUC_{0-inf} , AUC_{0-last}) 및 최대 혈청농도(C_{max})에서 이 약과 대조약이 약물동태학적으로 동등함이 확인되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용기간 : 제조일로부터 48개월

저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장($2\sim 8^{\circ}\text{C}$) 보관

○ 제조원

일부공정위탁제조(제조의뢰자) : (주)셀트리온, 대한민국, 인천광역시 연수구 아카데미로51번길 20

일부공정위탁제조(제조사) : (주)셀트리온제약, 대한민국, 충청북도 청주시 청원구 오창읍
2산단로 82

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상 의약품
- (위해성 관리계획) 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2제1항제6호에 따른 위해성관리계획 제출 대상 <붙임 2 참조>
- (특허) 특허관계 확인서가 제출된 의약품

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료	기준 및 시험방 법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2024.1.2.				
보완요청 일자	2024.4.26.	2024.4.16.	2024.4.16.	2024.3.14. 2024.3.15.	2024.4.22.
보완접수 일자	2024.9.13.	2024.9.20.	2024.9.20.	2024.7.11. 2024.8.1.	2024.9.20.
최종처리 일자	2024.11.21.	2024.11.8.	2024.11.8.	2024.8.2.	2024.11.8.

[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 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																			
		1	2														3						4					5				6		7	8		
			가							나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가			나	
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)															3)
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	×	△	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	×	×	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유		제4호 나목 및 제5호 다목은 관련 동물종이 없으며, 시험약과 대조약 간 품질 및 약리학적 동등성에 근거하여 면제가가능함																																			

○ 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]

- 스토보클로프리필드시린지(데노수맵)는 프롤리아프리필드시린지(데노수맵)의 동등생물의약품으로 허가신청되었음. 전반적으로 임상시험에서 사용한 대조약 US-프롤리아는 KR-프롤리아와 동등성을 입증하여 대조약으로 타당함
- 데노수맵은 골흡수에 관련된 세포인 파골세포 및 파골세포 전구체의 표면에서 발현하는 RANK에 결합하여 이를 차단, 골밀도를 증가시킴
- 원숭이 반복투여 독성시험에서 피하투여한 시험약은 내약성이 있었으며 대조약과 전신 노출이 유사했음
- 대조약과의 동등성 평가를 위하여 건강한 남성 대상 1상 약동학적 동등성 시험과 골다공증 여성 환자 대상 3상 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음
 - 1상 임상시험에서 Prolia를 대조군으로 단회 SC 투여 시 AUC_{0-inf}, AUC_{0-last} 및 C_{max}에 대한 90% CI가 모두 사전 지정된 동등성 한계[0.80, 1.25]내에 있어 동등함을 확인함
 - 골다공증 환자를 대상으로 한 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
- 데노수맵의 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
- 스토보클로프리필드시린지는 국내 허가된 프롤리아프리필드시린지의 동등생물의약품으로서 신청사항은 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-inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity
AUC _{0-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 mass 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
PINP	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- κ B 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

- 제품명: 스토보클로프리펠드시린지(데노수맙)
- 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

- 스토보클로프리펠드시린지는 프롤리아프리펠드시린지의 동등생물의약품으로 개발하였으며 아래와 같은 제형으로 품목허가 신청하였다. 60 mg 데노수맙을 함유한 사전충전형 주사기(주사침 보호 덮개 포함, PFS-S)로 제공된다.
- 1 프리펠드시린지(1 mL) 중 데노수맙 60 mg

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 프롤리아프리펠드시린지 효능효과와 동일하게 신청
- 1) 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료
 - 2) 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료
 - 3) 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료
 - 4) 안드로젠 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료
 - 5) 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

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

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인

승인일자	계획서 번호	시험제목
2021.08.03	CT-P41 1.2	건강한 남성 시험대상자를 대상으로 CT-P41과 미국 허가 프롤리아의 약동학, 약력학 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 2개군, 평행군, 단회 투여 제1상 임상시험
2021.04.29.	CT-P41 3.1	골다공증이 있는 폐경 후 여성에서 CT-P41과 미국에서 허가된 프롤리아의 유효성, 약동학, 약력학 및 안전성 비교를 위한 이중 눈가림, 무작위 배정, 활성 대조, 제3상 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 데노수맙(Denosumab)
- 분자식 : (경쇄) $C_{1031}H_{1615}N_{287}O_{331}S_5$ / (경쇄) $C_{2165}H_{3345}N_{573}O_{670}S_{20}$
- CAS No.: 615258-40-7

2.1.2 원료의약품 시험항목

☒ pH	☒ 단백질	☐ 무균	☐ 발열성물질	☒ 엔도톡신	☒ 역가	☒ 확인
☒ 기타(성상, 순도, 미생물한도, 당화)						

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 소르비톨, 아세트산나트륨수화물, 폴리소르베이트20, 아세트산, 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

- 75±15 ℃, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-75±15 ℃, 48개월	bag/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 48개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
중간시험	5±3 ℃, 12개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 중간시험 자료를 제출하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5%RH, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2 ℃/75±5%RH, 3개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관(차광 보관), 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8 ℃, 48개월	바이알/ 완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 48개월 장기보존 시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5%RH, 6개월		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2 ℃/75±5%RH, 3개월		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음
사용중 안정성	실온노출, 30일		상업규모를 대표하는 안정성 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, 냉장(2~8℃)보관(차광 보관), 제조일로부터 48개월’은 타당함

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
반복투여 독성시험	원숭이	피하	1주간격 1회(총 4회)	10mg/kg/week	Y	20P16B01	CT-P41과 US-Prolia 간에 독성학적으로 주목할 만한 차이가 없었음

4.2. 개별 독성시험의 요약

4.2.1. 반복투여 독성시험

모든 동물들이 예정된 부검 시까지 생존했다. 체중, 안검사 결과, 정성적 및 정량적 ECG 매개변수, 혈액학, 응고, 소변검사, 육안 관찰사항 또는 장기 중량에 대해 시험물질과 관련된 명백한 영향은 없었다. 시험물질 관련 변화는 10mg/kg CT-P41 을 투여받은 수컷과 10mg/kg US-Prolia 를 투여받은 암컷 모두에서 묶은 변 발생률 증가로 제한되었다. 이는 체중에 영향을 미치지 않았으므로 유해한 것으로 간주되지 않았다.

저칼슘혈증으로 인해 동물 2002 번(제 8 일, 제 10 일~제 15 일, 제 18 일~제 24 일), 2502 번(제 18 일~제 25 일), 3502 번(제 18 일~제 25 일), 3503 번(제 10 일~제 15 일)으로 구성된 동물 하위군(6 마리 중 시험물질 및 대조물질 치료군에서 2 마리씩, 총 4 마리)에 칼슘 보충제(TUMS)를 제공하였다. 관련된 임상 징후는 없었지만 저칼슘혈증은 시험물질과 대조물질의 작용 기전과 일관된다.

제 8 일에 투여 전 채취를 시작하여 투여 기간 내내 유사한 규모로 지속하면서, 10mg/kg/day CT-P41 또는 10mg/kg/day US-Prolia 를 투여한 수컷과 암컷 모두 경증~중등도의 칼슘 농도 감소를 나타내었으며 이는 최소~경증의 인 농도 감소와 종종 연관되었다. 10mg/kg/day CT-P41 또는 10 mg/kg/day US-Prolia 를 투여받은 수컷과 암컷 모두 최소~중등도의 알칼리 인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP) 활성 감소도 나타내었다. ALP 활성 감소는 주로 제 8 일 또는 제 15 일에 투여 전 채취부터 시작하여 투여 기간 동안 중증도가 진행되는 것으로 관찰되었다. 전반적으로, 칼슘, 인 및 ALP 활성의 변화는 CT-P41 과 US-Prolia를 투여받은 동물에서 비슷한 정도로 나타났다. 10mg/kg/day US-Prolia 를 투여받은 수컷의 ALP 활성은 투여 단계 전반에 걸쳐 10mg/kg/day CT-P41 을 투여받은 수컷과 통계적으로 달랐으며, 이러한 차이는 투여 전 ALP 활성의 동물간 변동성에 기인했으며 유의미한 것으로 간주되지 않았다. 칼슘 및 인 농도와 ALP 활성의 감소는 원위부 및/또는 근위부 대퇴골 골간단에서의 해면골 증가라는 현미경적 소견과 관련이 있을 가능성이 높았으며 CT-P41 과 US-Prolia 투여의 예상 효과와 일관되었다. 저칼슘혈증에 대한 예방적 치료가 일부 동물(CT-P41 을 투여받은 동물 2002 번 및 2502 번과 US-Prolia 를 투여받은 동물 3502 번과 3503 번)의 혈청 칼슘 농도에 영향을 미쳤을 수 있지만, 취합된 본 결과는 조직병리학에 관련된 유해한 변화가 부족하고 낮은 칼슘 농도에 버금가는 임상 징후(예: 쇠약 또는 근연축, 경련 또는 발작)가 없기 때문에 유해한 것으로 간주되지 않았다.

시험물질과 관련된 변화는 근위부 대퇴골 및 원위부 대퇴골 뼈의 골간단에서 발생하였으며 원위부 대퇴골에서 가장 두드러졌다. 현미경적 변화에는 CT-P41 과 US-Prolia 로 치료를 받은 동물에서 발생률 및/또는 중증도가 유사하고, 임상 병리학 검사에서 ALP, 칼슘 및 인 감소와 상관관계가 있는 수컷과 암컷의 일차 소주골의 수가 증가하는 것이 포함되었다.

소주골 증가에 상응하는 골 취약성(괴사, 퇴행 및/또는 골절)의 임상 징후 또는 조짐이 없고 국소적인 특성이 골간단에 국한되어 있으며, 최소에서 경도에 이르는 낮은 중증도로 인해 소주골 증가는 유해한 것으로 간주되지는 않았다.

용량은 제 1 일, 제 8 일, 제 15 일 및 제 22 일에 SC 투여를 통해 주 1 회 투여되었다.

CT-P41 에 대한 전신 노출(AUC0-168hr)은 성별과 무관한 것으로 나타났다. 전신 노출은 10mg/kg CT-P41 또는 10mg/kg US-Prolia 의 피하 투여 후 유사하였다. AUC0-168hr로 측정한 CT-P41과 US-Prolia의 전신 노출비는 제 1일과 제 22일에 각각 1.03과 1.32였다.

매주 10mg/kg CT-P41(시험물질) 또는 10mg/kg US-Prolia(대조물질)를 시노몰구스 원숭이에게 4 주 동안 피하 투여하는 것은 내약성이 있었고 시험물질과 대조물질 간에 비슷한 변화를 가져왔다. 따라서, 본 시험의 조건에서 NOAEL 은 10mg/kg CT-P41 및 10mg/kg US-Prolia(검사된 유일한 용량 수준)로 결정되었다. 독성동태 시험에서 전신 노출(AUC0-168hr)은 10mg/kg CT-P41 또는 10mg/kg US-Prolia 의 SC 투여 후 유사한 것으로 나타났다. 10mg/kg/week CT-P41 의 투여는 10mg/kg/week US-Prolia 와 독성학적으로 상대적인 것으로 간주되었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여 독성시험
 - 반복투여 독성시험에서 10mg/kg의 주 1회 관련종인 원숭이에서의 피하(SC) 투여는 내약성이 있었으며 시험약과 대조약 간에 유사한 특성을 보임
 - 독성동태 측면에서 CT-P41 10mg/kg와 US-Prolia 10mg/kg의 SC 투여 후 전신 노출(AUC0-168hr)이 유사함을 확인함

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- (in vitro, 품질자료 평가)
 - CT-P41 60mg 과 US-Prolia 간 및 CT-P41 120mg 과 US-Xgeva 간의 작용 기전에 있어서의 유사성을 입증하기 위해 파골세포 형성 억제, RANKL 결합 억제(ELISA), RANKL 결합 친화도(ELISA), 세포 기반 RANKL 중화 분석, Fc γ R IIIa(F 형 및 V 형), Fc γ R IIa 와 Fc γ R IIb, FcRn 결합 친화도(SPR) 및 Clq 결합 분석(ELISA) 등의 시험관 내 유사성 분석이 실시되었다. 전반적으로, CT-P41 과 대조 의약품을 사용하는 비임상 유사성 평가에서 CT-P41 60mg 과 US-Prolia 간 및 CT-P41 120mg 과 US-Xgeva 간의 유사성 존재함이 입증된 것으로 결론을 내렸다. 이러한 분석 및 결과에 대한 자세한 내용은 Section 3.2.R.3 에 제시되어 있다.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 독성동태
 - CT-P41 이나 US-Prolia 에 대한 평균 농도-시간 프로파일은 10mg/kg 의 용량 수준에서 유사하였다. 개별 혈청 농도-시간 프로파일, Cmax 및 AUC0-168hr 값은 CT-P41 과 US-Prolia를 투여받은 동물 간 유사한 것으로 나타났다. CT-P41 의 경우 평균 축적비 값은 2.87 이었으며 개별 축적비 값은 10mg/kg 에서 2.16~3.54 였다. US-Prolia 의 경우 평균 축적비 값은 2.28 이었으며 개별 축적비 값은 1.13~2.96 이었다. AUC0-168hr 로 측정한 CT-P41 과 US-Prolia 의 전신 노출비는 제 1 일과 제 22 일에 각각 1.03 과 1.32 였다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 독성동태 시험 결과, 시험약과 대조약은 10 mg/kg 용량에서 평균 농도-시간 프로파일이 유사하였음

표 2: 제 1 일과 제 22 일의 CT-P41 과 US-Prolia 에 대한 수컷 및 암컷 원숭이의 평균(±SD) C_{max} 및 AUC_{0-168hr} 값 요약

Day	Test Article	Dose Level (mg/kg/day)	Sex	C _{max} (ng/mL) (SD)	AUC _{0-168hr} (ng*hr/mL) (SD)
1	CT-P41	10 mg/kg	M	130000 (8390)	15600000 (650000)
			F	93200 (6260)	12600000 (1400000)
	US-Prolia	10 mg/kg	M	108000 (13900)	14200000 (1060000)
			F	111000 (22200)	13400000 (1390000)
22	CT-P41	10 mg/kg	M	328000 (36000)	50200000 (5730000)
			F	239000 (50600)	32200000 (7330000)
	US-Prolia	10 mg/kg	M	282000 (40100)	38800000 (2690000)
			F	193000 (18800)	23500000 (7990000)

Abbreviation: AUC_{0-168hr}, area under the serum concentration-time curve from 0 to 168 hours; C_{max}, maximum observed serum concentration; F, female; M, male; hr, hour; SD, standard deviation

표 3: 제 1 일과 제 22 일의 CT-P41 과 US-Prolia 에 대한 평균(±SD) C_{max} 및 AUC_{0-168hr} 값 요약(수컷 및 암컷 종합)

Day	Test Article	Dose Level (mg/kg/day)	C _{max} (ng/mL) (SD)	AUC _{0-168hr} (ng*hr/mL) (SD)
1	CT-P41	10 mg/kg	112000 (21400)	14100000 (1900000)
	US-Prolia	10 mg/kg	109000 (16700)	13800000 (1190000)
22	CT-P41	10 mg/kg	283000 (62500)	41200000 (11500000)
	US-Prolia	10 mg/kg	237000 (56400)	31200000 (9940000)

Abbreviation: AUC_{0-168hr}, area under the serum concentration-time curve from 0 to 168 hours; C_{max}, maximum observed serum concentration; SD, standard deviation

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험 실태조사 완료

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 2건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 CT-P41 3.1임

시험	모집단	설계	목적	시험약 부여
CT-P41 1.1 (Pilot 시험)	건강한 남성 시험대상자 무작위 배정됨: 32 CT-P41 60 mg: 16 EU-Prolia 60 mg: 16	두 가지 태도수법 제형(CT-P41 및 EU-Prolia)의 안전성 및 PK를 평가하기 위한 제1상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 2개군, 평행군, 단회 투여 시험	일차 목적: - 건강한 남성 시험대상자에서 EU-Prolia와 비교하여 TEAE 측면에서 CT-P41의 안전성을 평가한다. 이차 목적: - CT-P41 및 EU-Prolia의 추가 안전성, 면역원성, PK, PD를 평가한다.	시험약: 단회 투여로 PFS를 통해 상완에 SC 주사로 CT-P41 60 mg/1 mL. 대조약: 단회 투여로 PFS를 통해 상완에 SC 주사로 EU-Prolia 60 mg/1 mL.
CT-P41 1.2 (Pivotal PK 시험)	건강한 남성 시험대상자 무작위 배정됨: 154 CT-P41 60 mg: 76 US-Prolia 60 mg: 78	두 가지 태도수법 제형(CT-P41 및 US-Prolia)의 PK, PD 및 안전성을 비교하기 위한 제1상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 2개군, 평행군, 단회 투여 시험	일차 목적: - 건강한 남성 시험대상자에서 CT-P41과 US-Prolia 사이의 PK 유사성을 입증한다. 이차 목적: - CT-P41 및 US-Prolia의 추가 PK, PD, 안전성 및 면역원성을 평가한다.	시험약: 단회 투여로 PFS를 통해 상완에 SC 주사로 CT-P41 60 mg/1 mL. 대조약: 단회 투여로 PFS를 통해 상완에 SC 주사로 US-Prolia 60 mg/1 mL.

CT-P41 3.1 (비교 유효성 및 안전성 시험)	골다공증이 있는 폐경 후 여성 첫 번째 무작위 배정군: 479 CT-P41 60 mg: 240 US-Prolia 60 mg: 239 두 번째 무작위 배정군-투여 기간 II 하위군: 422 * CT-P41 유지군: 221 US-Prolia 유지군: 100 CT-P41 전환군: 101	CT-P41 및 US-Prolia의 유효성, PK, PD 및 안전성을 비교하기 위한 제3상, 이중 눈가림, 무작위배정, 활성대조 제3상 임상시험	일차 목적: - 골다공증이 있는 폐경 후 여성에서 유효성 측면의 US-Prolia에 대한 CT-P41의 동등성을 입증한다. - 초기 6개월에 걸친 s-CTX의 AUEC 측면에서 PD 유사성을 입증한다. 이차 목적: - CT-P41 및 US-Prolia의 유효성, PK, PD 및 면역원성을 포함한 안전성을 평가한다.	투여 기간 I (52 weeks): 6 개월마다(Q6M) PFS를 이용한 SC 주사로 CT-P41 또는 US-Prolia 2회 투여(제0, 26주) 1군: CT-P41 60 mg 2군: US-Prolia 60 mg 투여 기간 II (26 weeks): 시험약 60mg의 PFS를 이용한 SC 주사로 CT-P41 또는 US-Prolia의 단회 투여 (제52주) 1군: CT-P41 60 mg 2-1군: US-Prolia 60 mg 2-2군: CT-P41 60 mg 모든 환자는 매일 1,000 mg 이상의 칼슘과 400 IU 이상의 비타민 D를 보충 받도록 하였다.
--	--	--	---	--

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

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

약물의 PK 를 측정하기 위해 건강한 인간 시험대상자 및 폐경 후 골다공증 여성 환자의 혈청 검체에서 테노수맙(CT-P41, EU-Prolia 및 US-Prolia)을 측정하기 위해 메소 스케일 디스커버리-전기화학발광(Meso Scale Discovery-electrochemiluminescence, MSD ECL) 방법을 사용했다.

시험 CT- P41 1.2 및 시험 CT-P41 3.1 에서는 MSD-ECL 분석법을 사용하여 PK 값을 정량적으로 측정했다. 시험 CT-P41 1.2 및 3.1 의 경우, 이 분석법은 테노수맙(CT-P41 및 US-Prolia)의 공칭 농도 범위 내에서 정량화에 적용할 수 있었다. 분석 성능은 M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis 에 대한 ICH 지침에 따라 성공적으로 밸리데이션되었으며(EMA/CHMP/ICH/172948/2019; FDA, 2022), 이 방법은 목적에 부합했다.

2) CTX-1 및 총 PINP 측정을 위한 분석 검사

인간 혈청에서 CTX-1 및 총 PINP 를 측정하기 위해 상용 가능한 밸리데이션된 Cobas e602 ECL 면역분석(ECL immunoassay, ECLIA)이 시험 CT-P41 1.2 및 CT-P41 3.1 에 사용되었다.

3) 면역원성 분석

인간 혈청에서 테노수맙(CT-P41 및 US-Prolia)에 대한 ADA 검출 및 확인을 위한 MSD-ECL 분석이 개발 및 밸리데이션되었다. 분석에서는 MSD 플랫폼을 사용했으며 (i) 스크리닝 분석, (ii) 확증적 분석, (iii) 적정으로 구성된 3단계 접근법을 따랐다. 스크린 결과가 계산된 기준점 이상인 검체는 스크린 양성으로 판정되었다. 모든 스크린 양성 검체는 테노수맙 처리에 따른 시그널 억제 유무에 따라 양성 또는 음성으로 확인되었다. 제1상 및 제3상 임상시험에서 적용된 ADA 방법의 분석 기준점은 분석 밸리데이션 중 통계적으로 결정되었다. 분석은 FDA 지침 Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products – Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection(FDA, 2019)에 따라 밸리데이션되었다.

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

CT-P41은 피하 투여 의약품으로 개발되었으며 CT-P41의 투여 경로와 투여량은 대조 의약품과 동일하여 Prolia는 60mg, Xgeva는 120mg이다.

시험 CT-P41 1.2에서 Prolia 및 테노수맙에 대해 승인된 라벨링에 따라 60mg의 치료 용량이 선택되었으

며, 60mg 이상의 용량에 대한 노출에서 용량 비례적 증가에 근접하는 것으로 나타났다. 따라서 단회 60mg SC 주사는 CT-P41과 Prolia 사이의 PK 유사성을 입증하기에 충분히 민감하고 가장 적절한 것으로 간주되었다. 또한 60mg 및 120mg의 2가지 권장 치료 용량 사이에서 건강한 시험대상자에게 60mg의 낮은 용량을 투여하는 것이 적절하다고 생각되었다.

1) 시험 CT-P41 1.2

시험 CT-P41 1.2 는 체질량지수(body mass index, BMI)가 18.5~29.9kg/m²이고 체중이 50.0~99.9kg 인 만 28 세에서 55 세 사이(모두 포함)의 건강한 남성 시험대상자를 대상으로 실시되었다. 총 148 명의 건강한 28~55 세 시험대상자가 등록되고 본 임상시험의 투여군 각각에 74 명의 시험대상자가 등록되도록 계획되었다. 각 투여군에서 모든 시험대상자는 제 1 일에 CT-P41 이나 US-Prolia 중 하나를 SC 주사로 단회 투여(60mg)받고, 이후 253 일 동안 추적관찰을 받으며 PK, PD, 안전성 및 면역원성을 측정하였다. 무작위 배정은 제1 일 및 시험기관에서 측정한 체중(<80kg vs. ≥80kg)에 따라 층화했다.

시험은 AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, 및 C_{max}에서 CT-P41과 US-Prolia 사이의 PK 유사성을 입증하기 위해 수행되었다. 변동계수(Coefficient of variation, CV) 40% 및 예상 기하평균비 1.0을 가정할 때, 동등성 한계 80~125%를 충족하기 위해서는 각 투여군에서 66명의 시험대상자가 AUC_{0-last}, AUC_{0-inf} 및 C_{max} 비의 90% 신뢰 구간(Confidence interval, CI)에 대해 90% 검정력을 확보해야 한다. 표본 크기는 각 5% 유의성 수준으로 2건의 단측 검사에서 계산했다. 10%의 중도탈락률이 예상되었으므로, 약 148명의 시험대상자(각 투여군에서 74명의 시험대상자)가 시험 CT-P41 1.2에 등록되었다.

(1) 인구통계

전반적인 인구학적 특성은 CT-P41 투여군과 US-Prolia 투여군 간에 적절하게 균형을 이루었다. 제-1 일 및 시험기관에서 체중의 베이스라인 층화 인자(<80kg 대비 ≥80kg) 역시 투여군 간에 유사한 분포를 보였다. 인구학적 특성 및 층화 인자에 따른 시험대상자 분포 요약은 표 1 에 표시되어 있다.

PK 및 PD 평가를 위해 분석된 시험대상자 수는 표 2 에 요약되어 있으며, 모든 PK 및 PD 평가변수는 각각 PK 분석군 및 PD 분석군에 대해 제시되어 있다.

표 2: 시험 CT-P41 1.2 의 PK 및 PD 분석군에 포함된 시험대상자 수

Number of Subjects (%)	CT-P41	US-Prolia	Overall
PK Set	74	77	151
PD Set	74	77	151

	CT-P41 □ (N=76)	US-Prolia □ (N=78)	Overall □ (N=154)
Demographic Characteristics			
Age (years)			
Mean (SD)	39.41 (7.33)	38.74 (7.94)	39.07 (7.63)
Median	38.00	38.00	38.00
Minimum, Maximum	28.00, 55.00	28.00, 53.00	28.00, 55.00
Gender, n (%)			
Male	76 (100.0)	78 (100.0)	154 (100.0)
Race, n (%)			
Asian	76 (100.0)	78 (100.0)	154 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
Non-Hispanic or Non-Latino	76 (100.0)	78 (100.0)	154 (100.0)
Weight at Screening (kg)			
Mean (SD)	75.23 (10.11)	76.32 (9.81)	75.78 (9.94)
Median	74.40	74.85	74.75
Minimum, Maximum	57.70, 99.60	58.80, 99.30	57.70, 99.60
Height at Screening (cm)			
Mean (SD)	174.00 (6.12)	175.29 (6.71)	174.66 (6.44)
Median	174.00	174.10	174.10
Minimum, Maximum	159.90, 192.20	157.60, 196.30	157.60, 196.30
BMI at Screening (kg/m ²)			
Mean (SD)	24.80 (2.68)	24.81 (2.55)	24.80 (2.60)
Median	24.53	24.59	24.55
Minimum, Maximum	19.92, 29.88	18.65, 29.84	18.65, 29.88
Stratification Factor			
Body Weight on Day -1, n (%)			
<80 kg	54 (71.1)	57 (73.1)	111 (72.1)
≥80 kg	22 (28.9)	21 (26.9)	43 (27.9)
Site Number, n (%)			
5401	32 (42.1)	34 (43.6)	66 (42.9)
5402	44 (57.9)	44 (56.4)	88 (57.1)

(2) 약동학 결과

PK 분석군에 대해 데노수맙의 혈청 농도를 분석했으며, 이는 그림 1에 제시되어 있다.

CT-P41 및 US-Prolia의 단일 SC 투여 후 제253일까지 혈청 농도를 관찰했다. 각 시점에서 혈청 농도의 평균(SD) 값은 CT-P41과 US-Prolia 투여군 간에 대체적으로 비슷했다. 두 투여군 모두 제169일 혈청 농도가 BLQ에 근접했으며, 모든 시험대상자는 제253일(EOS) 혈청 농도가 0μg/mL 또는 BLQ(20.0ng/mL)였다.

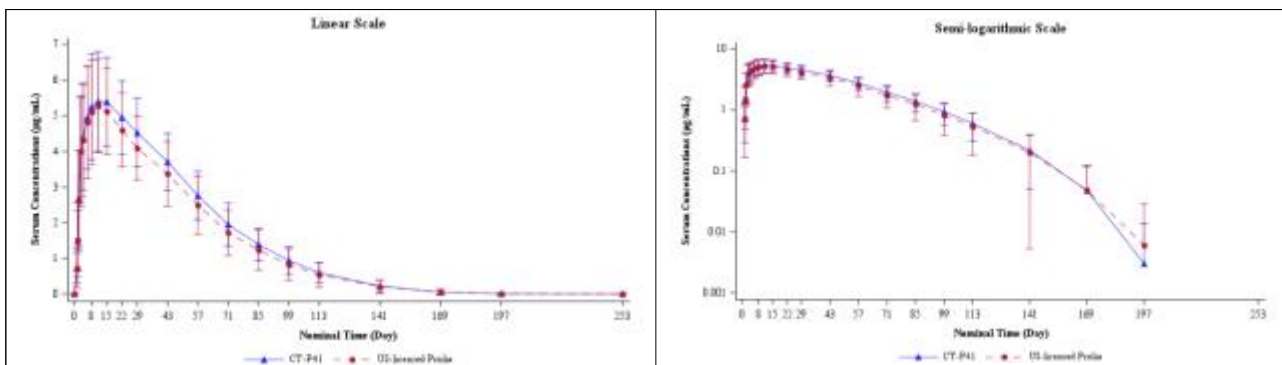


그림 1

CT-P41과 US-Prolia의 PK 유사성을 입증하기 위해, 데노수맙에 대한 일차 혈청 PK 매개변수(AUC_{0-inf}, AUC_{0-last} 및 C_{max}) 통계 분석은 표 3에 PK 분석군에 대해 투여군별로 요약되어 있다.

AUC0-inf, AUC0-last, Cmax의 기하 LS 평균 비의 90% CI는 80~125%의 사전 정의된 동등성 한계 내에 완전히 포함되었으며, 이는 CT-P41의 데노수맙 노출이 US-Prolia의 노출과 유사함을 시사했다.

표 3: 시험 CT-P41 1.2 의 일차 PK 매개변수에 대한 통계 분석: PK 분석군

Parameter □ (unit)	Geometric LS Mean				Ratio (%) of Geometric LS Means (90% CI)	
	Treatment	N	n	Results	Treatment Comparison	Results
AUC _{0-∞} □ (day·µg/mL)	CT-P41	74	74	319.425	CT-P41 vs. US-Prolia	107.28 □ (100.39-114.65)
	US-Prolia	77	75 ¹	297.741		
AUC _{0-last} □ (day·µg/mL)	CT-P41	74	72 ²	313.836	CT-P41 vs. US- Prolia	106.86 □ (99.92-114.28)
	US-Prolia	77	74 ²	293.682		
C _{max} □ (µg/mL)	CT-P41	74	74	5.521	CT-P41 vs. US- Prolia	101.09 □ (95.20-107.34)
	US-Prolia	77	77	5.461		

1 Two subjects in the US-Prolia group were excluded due to absence of at least 3 PK concentration data points (excluding Cmax) for the calculation of λ_z .

2 Two subjects in the CT-P41 group and 3 subjects in the US-Prolia group were excluded due to early withdrawal.

이차 PK 평가변수는 시점 0부터 제16주까지 부분 농도-시간 곡선하면적(pAUC0-W16), 제16주부터 무한대까지 부분 농도-시간 곡선하면적(pAUCW16-inf), Tmax, 최종 소실 반감기(t1/2), AUC0-inf 계산에 대해 외삽된 면적의 백분율(%AUCext), 최종 제거 속도 상수(λ_z), 피하 투여 후 겔보기 청소율(CL/F), 최종 단계 중 겔보기 분포용적(Vz/F), 평균 체류시간(mean residence time, MRT)이며, 이는 PK 분석군에 대해 표 4에 요약되어 있다. 전반적으로 PK 모집단에서 평균 이차 PK 평가변수는 투여군 간 유사했다.

표 4: 시험 CT-P41 1.2 의 PK 매개변수 요약: PK 분석군				
Parameter (unit)	Statistics	CT-P41 □ (N=74)	US-Prolia □ (N=77)	
pAUC _{0-w16} □ (day·µg/mL)	n	74	75	
	Mean (SD)	320.06720 (73.021046)	294.36436 (80.161089)	
	CV%	22.814286	27.231928	
	GM	310.67166	281.98665	
	Median	328.29779	300.09364	
	Min, Max	106.7986, 467.6843	73.0864, 538.4920	
pAUC _{w16-∞} □ (day·µg/mL)	n	74	75	
	Mean (SD)	16.58859 (12.754355)	14.67749 (12.712211)	
	CV%	76.886324	86.610271	
	GM	11.86892	8.25848	
	Median	13.69687	11.81347	
	Min, Max	0.3021, 80.9119	0.0097, 55.3823	
T _{max} (day)	n	74	77	
	Mean (SD)	12.19493 (5.704065)	10.85161 (5.175338)	
	CV%	46.774058	47.691871	
	GM	10.98310	9.60331	
	Median	10.02951	10.01250	
	Min, Max	1.9965, 28.0444	1.9410, 28.0914	
t _{1/2} (day)	n	74	75	
	Mean (SD)	16.79421 (4.663848)	16.21354 (4.626789)	
	CV%	27.770573	28.536581	
	GM	16.19533	15.54767	
	Median	16.57280	16.24758	
	Min, Max	8.1434, 37.1104	6.5227, 30.6573	
%AUC _{ext} (%)	n	74	75	
	Mean (SD)	1.08125 (2.139895)	0.83060 (0.763516)	
	CV%	197.910143	91.923068	
	GM	0.61503	0.56555	
	Median	0.67715	0.65961	
	Min, Max	0.1361, 14.7365	0.0982, 4.7924	

λ_z (1/day)	n	74	75
	Mean (SD)	0.04442 (0.012712)	0.04667 (0.015195)
	CV%	28.615416	32.558610
	GM	0.04280	0.04458
	Median	0.04182	0.04266
	Min, Max	0.0187, 0.0851	0.0226, 0.1063
CL/F (L/day)	n	74	75
	Mean (SD)	0.19223 (0.065118)	0.21740 (0.096612)
	CV%	33.874575	44.439114
V _z /F (L)	GM	0.18438	0.20395
	Median	0.17664	0.19104
	Min, Max	0.1094, 0.5602	0.1043, 0.8203
	n	74	75
V _z /F (L)	Mean (SD)	4.42176 (1.053691)	4.75276 (1.339845)
	CV%	23.829677	28.190869
	GM	4.30792	4.57471
	Median	4.09188	4.47435
	Min, Max	2.7345, 7.8080	2.4870, 9.1392
	n	74	75
MRT (day)	Mean (SD)	43.22873 (5.546940)	41.61850 (6.823782)
	CV%	12.831606	16.396032
	GM	42.87273	41.04785
	Median	43.33697	42.73058
	Min, Max	29.8285, 60.8905	27.4392, 58.1773

Source: CSR CT-P41 1.2 Post-text Table 14.2.1.3
Abbreviations: λ_z , terminal elimination rate constant; %AUC_{ext}, percentage of the area extrapolated for calculation of area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; pAUC_{0-w16}, partial area under the concentration-time curve from time 0 to Week 16; pAUC_{w16-∞}, partial area under the concentration-time curve from Week 16 to infinity; CL/F, apparent total body clearance; CV%, percent coefficient of variation; GM, geometric mean; Max, maximum; Min, minimum; MRT, mean residence time; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation; t_{1/2}, terminal half-life; T_{max}, time of observed maximum serum concentration; V_z/F, apparent volume of distribution during the terminal phase.

(3) 약력학 결과

투여군별 s-CTX 및 PINP 의 혈청 농도 대비 시간에 대한 베이스라인 대비 백분율 변화 중앙값은 그림 2 에 나와 있다. 시험약의 단회 SC 투여 이후 s-CTX 및 PINP 의 베이스라인 대비 백분율 변화 중앙값이 둘 모두에서 비슷한 추세로 감소했으므로 s-CTX 및 PINP 의 PD 프로파일은 2 개 투여군 간에 유사했다.

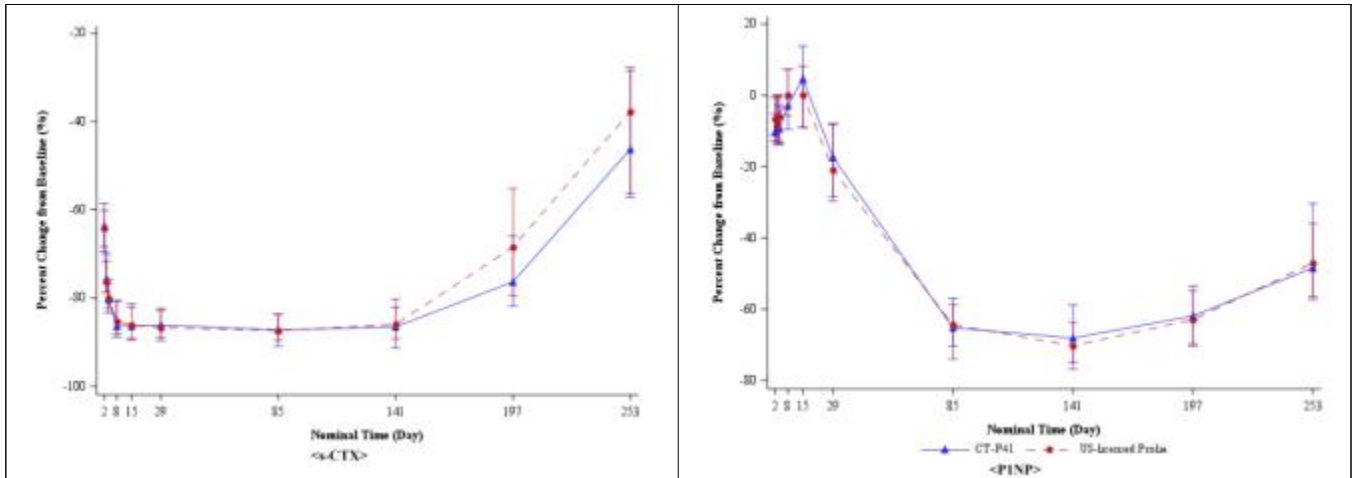


그림 2

s-CTX 및 P1NP의 AUEC는 베이스라인 대비 백분율 변화(% 억제)를 기반으로 했다. 아래 표 5에 나타난 바와 같이 s-CTX 및 P1NP의 AUEC 평균(SD) 값은 2개 투여군 간에 유사했다. s-CTX 및 P1NP에 대한 AUEC의 기하 LS 평균비 및 관련 CI 95%는 2개 투여군 간의 유사성을 시사했다.

표 5: 시험 CT-P41 1.2에서 테노수맙의 PD 매개변수 및 PD 매개변수의 통계 분석(ANCOVA) 요약: PD 분석군

Parameter (unit)	Statistics	CT-P41 □ (N=74)	US-Prolia □ (N=77)
Summary of PD Parameters			
AUEC of s-CTX □ (day*% Inhibition)	n	71 ¹	74 ²
	Mean (SD)	19294.86064 (2406.008095)	18955.13386 (2236.422289)
	CV%	12.469684	11.798504
	GM	19114.22797	18806.69905
	Median	19834.39370	19300.21330
	Q1, Q3	18199.70030, 20716.25400	17662.76890, 20324.07190
	Min, Max	8633.7260, 22785.6988	10211.5004, 22568.7725
AUEC of P1NP □ (day*% Inhibition)	n	71 ¹	74 ²
	Mean (SD)	12351.71836 (2994.360711)	12822.23390 (2218.327113)
	CV%	24.242463	17.300629
	GM	11600.76058	12610.35129
	Median	12707.14430	13150.28555
	Q1, Q3	11266.90410, 14533.18910	11280.26140, 14470.73080
	Min, Max	464.0103, 16043.7482	6502.3350, 16649.7972
Statistical Analysis of PD Parameters			
AUEC of s-CTX □ (day*% Inhibition)	Geometric LS Mean	19086.422	18832.986
	Ratio of Geometric LS Mean	101.35	
	95% CI for Ratio of Geometric LS Mean	[97.19, 105.68]	
AUEC of P1NP □ (day*% Inhibition)	Geometric LS Mean	11687.551	12520.491
	Ratio of Geometric LS Mean	93.35	
	95% CI for Ratio of Geometric LS Mean	[83.55, 104.29]	

1 Three subjects in the CT-P41 group were excluded due to missing baseline for 1 subject and early withdrawal for 2 subjects.

2 Three subjects in the US-Prolia group were excluded due to early withdrawal

2) CT-P41 3.1

시험 CT-P41 3.1은 골다공증이 있는 폐경 후 여성을 대상으로 CT-P41과 US-Prolia의 유효성, PK, PD 및 안전성을 비교하기 위한 이중 눈가림, 무작위배정, 활성 대조 시험이었다. 이 시험은 다음의 2개 투여 기간으로 구성되었다. 투여 기간 I(52주) 및 투여 기간 II(26주).

총 440명의 환자가 등록 및 1:1 비율로 무작위 배정되어 제0주(제1일)에 CT-P41 또는 US-Prolia를 1회 투여 받고, 연령별(<65세 대비 ≥65세), 요추골의 베이스라인 BMD T 점수별(≤ -3.0 vs. > -3.0) 및 이전 비스포스포네이트 요법별(예 vs. 아니요)로 따라 층화되고, 이후 제26주에 CT-P41 또는 US-Prolia를 1회 추가 투여받을 계획이었다. 제52주에 투여 기간 I을 완료한 모든 환자는 CT-P41 또는 US-Prolia 1회 투여를 받기 위해 제52주의 시험약 투여에 앞서 두 번째 무작위 배정 과정을 진행했으며, 투여 기간 I에 US-Prolia에 처음 무작위 배정된 환자는 제52주에 요추골에 대한 BMD의 베이스라인 대비 변화에 따라 층화되었다($\geq 3\%$ vs. $< 3\%$)(베이스라인: 중앙 판독; 제52주: 국소 판독).

투여 기간 II 동안 처음 CT-P41에 무작위 배정된 환자는 CT-P41을 계속 투여했으며, 투여 기간 I에 US-Prolia에 무작위 배정된 환자는 1:1의 비율로 재무작위 배정되었으며 US-Prolia(유지군)를 계속 투여하거나 CT-P41(전환 투여군)로 전환을 진행했다.

본 시험의 이차 PK 분석은 78주까지의 테노수맙 혈청 농도와 Ctrough, 그리고 26주까지의 Cmax, AUC0-t, Tmax, Vd 및 t1/2의 PK 매개변수를 확인하는 것이다.

본 시험은 s-CTX의 AUEC에서 CT-P41과 US-Prolia 사이의 PD 유사성을 입증하기 위해 수행되었다. 변동계수 50% 및 예상 비 1.0을 가정할 때, 동등성 한계 80%~125%를 만족하기 위해 각 치료군에서 198명의 환자가 s-CTX의 AUEC 비의 95% CI에 대해 90% 검정력을 확보해야 했다. 표본 크기는 각 2.5% 유의성 수준으로 2건의 단측 검사에서 계산했다. 10% 중도탈락률이 예상되었으므로 약 440명의 환자(군 각각에 220명)가 시험 CT P41 3.1에 등록되도록 계획하였다.

s-CTX 및 P1NP 혈청 농도의 베이스라인 대비 실제 값 및 백분을 변화 그리고 s-CTX 및 P1NP의 AUEC를 기술 통계를 사용해 요약했다.

(1) 인구통계

PK 및 PD 평가를 위해 분석한 환자의 수는 표 6 및 표 7에 요약되어 있다. 일차 PD 분석은 FAS에서 수행되었고, 투여 기간 I의 모든 이차 PK 및 PD 분석은 PK 및 PD 투여군에 대해 각각 제시되었으며, 투여 기간 II의 모든 이차 PK 및 PD 분석은 PK 투여 기간 II 및 PD 투여 기간 II 하위군에 대해 각각 제시되었다.

표 6: 시험 CT-P41 3.1의 FAS, PK 분석군 및 PD 분석군에 있는 환자의 수

Number of Patients (%)	CT-P41	US-Prolia	Overall
FAS	239	238	477
PK Set	237	236	473
PD Set	237	236	473

Source: CSR CT-P41 3.1 Post-text Table 14.1.1

Abbreviations: FAS, Full Analysis Set; PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics

표 7: 시험 CT-P41 3.1에서 PK 투여 기간 II 및 PD 투여 기간 II 하위군에 있는 환자의 수

Number of Patients (%)	CT-P41 Maintenance	US-Prolia Maintenance	Switched to CT-P41	Overall
PK-Treatment Period II Subset	203	91	94	388
PD-Treatment Period II Subset	201	91	94	386

Source: CSR CT-P41 3.1 Post-text Table 14.1.1

Abbreviations: PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics

(2) 약동학 결과

PK 분석군(투여 기간 I) 및 PK 투여 기간 II 하위군(투여 기간 II)에 대해 테노수맙의 혈청 농도를 분석했

으며, 그림 3에 제시되어 있다.

투여 기간 I(제0~52주) 동안 데노수맙의 혈청 농도는 2개 투여군 간에 대체로 유사했다. 제0주에 첫 번째 시험약 투여 후 평균 혈청 농도는 제1주까지 급격히 증가한 후 두 투여군 모두에서 제26주에 0에 가깝게 점진적으로 감소했다. 제26주에 두 번째 시험약 투여 후 제26주부터 제39주 사이에 PK 검체 채취가 없었기 때문에 PK 프로파일의 최고점을 포착하지 못했다. 따라서, 두 번째 투여 이후의 곡선 형태는 처음 26주 동안 포착된 프로파일과 다르게 나타난다. 그러나 제39주(즉, 투여 후 13주)에 평균 혈청 농도는 제12주에 얻은 것과 유사하여 각 투여 후 프로파일 간에 전체적으로 유사하게 나타났다.

투여 기간 II(제52~78주) 동안 CT-P41 유지군, US-Prolia 유지군 및 CT-P41 전환 투여군에서 데노수맙 혈청 농도에 주요한 차이는 관찰되지 않았다. 제52주에 시험약 투여 후 제60주(즉, 투여 후 8주)의 평균 혈청 농도는 3개 투여군 모두에서 투여 기간 I의 제8주 PK 프로파일과 유사했다. 이는 US-Prolia에서 CT-P41로 전환해도 PK 프로파일에 영향이 생기지 않는다는 것을 뒷받침한다.

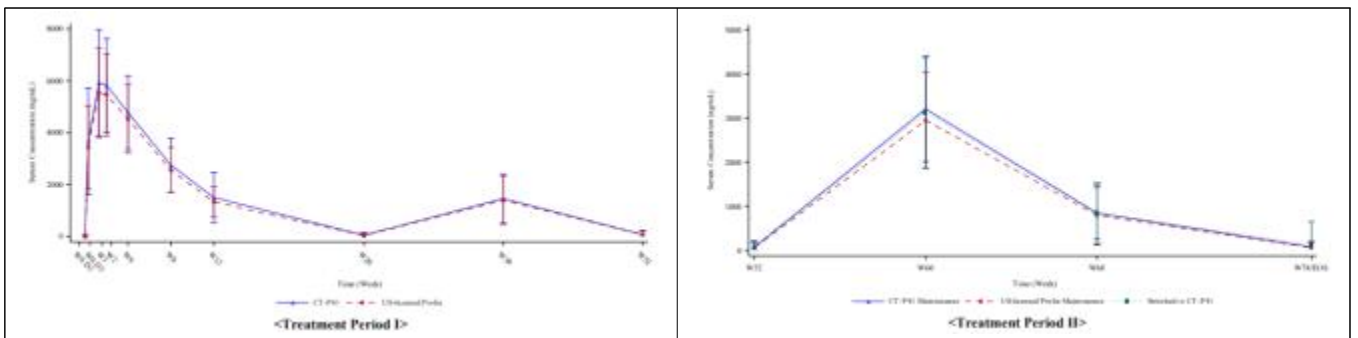


그림 3

PK 분석군(투여 기간 I)에 대해 Ctrough, Cmax, AUC0-t, Tmax, Vd 및 t1/2의 PK 매개변수를 분석했으며 PK 투여 기간 II 하위군 (투여 기간 II)에서는 Ctrough를 분석하여, 이를 아래에서 제시한다(각각 표 8 및 표 9). 데노수맙의 Ctrough는 큰 CV%로 높은 변동성을 보였다. 그러나 투여 기간 I 동안에는 CT-P41 과 US-Prolia 투여군 사이에서 그리고 투여 기간 II 동안에는 CT-P41 유지군, US-Prolia 유지군 및 CT-P41 전환 투여군 사이에서 평균값은 전반적으로 유사했다. 투여 기간 I 동안 데노수맙의 평균 Cmax, AUC0-t, Tmax, Vd 및 t1/2 역시 CT-P41 과 US-Prolia 투여군 간에 유사했다.

표 8: 시험 CT-P41 3.1 에서 데노수맙 PK 매개변수의 기술 통계(투여 기간 I): PK 분석군

Parameter (unit) Visit Statistics	CT-P41 (N=237)	US-Prolia (N=236)
C_{trough}^a (µg/mL)		
Week 0 (Week 26 Pre-dose Concentration)		
n	227	221
Mean (SD)	0.0468 (0.10510)	0.0317 (0.07325)
CV%	224.63	231.13
GM (90% CI)	NC	NC
Median (Min, Max)	0 (0, 0.670)	0 (0, 0.388)
Week 26 (Week 52 Pre-dose Concentration)		
n	221	207
Mean (SD)	0.0756 (0.15463)	0.0640 (0.14091)
CV%	204.42	220.19
GM (90% CI)	NC	NC
Median (Min, Max)	0 (0, 1.110)	0 (0, 0.972)
C_{max}^b (µg/mL)		
Week 0		
n	237	236
Mean (SD)	6.159 (1.9852)	5.767 (1.7162)
CV%	32.2	29.8
GM (90% CI)	5.8512 (5.6508, 6.0586)	5.4927 (5.3026, 5.6897)
Median (Min, Max)	5.870 (2.30, 12.30)	5.665 (1.04, 10.40)
AUC_{0-∞} (day*µg/mL)		
n	234	232
Mean (SD)	386.0327 (137.54512)	357.0720 (114.83898)

Parameter (unit) Visit Statistics	CT-P41 (N=237)	US-Prolia (N=236)
CV%		
	35.6304	32.1613
GM		
Median (Min, Max)	375.4793 (105.224, 1042.078)	351.7423 (73.638, 728.440)
T_{max} (day)		
n	237	236
Mean (SD)	13.1878 (7.44029)	12.3275 (6.71551)
CV%	56.4180	38.2357
GM	13.9549	11.6231
Median (Min, Max)	11.9236 (1.943, 64.984)	11.0264 (2.140, 29.907)
V_d (L)		
n	217	221
Mean (SD)	7.0040 (2.46385)	7.6586 (3.43354)
CV%	35.1779	44.8326
GM	6.5814	7.0814
Median (Min, Max)	6.7303 (2.881, 14.364)	7.3075 (2.502, 33.665)
t_{1/2} (day)		
n	217	221
Mean (SD)	28.3206 (6.55464)	28.5531 (8.16868)
CV%	23.1444	28.6088
GM	27.5502	27.6039
Median (Min, Max)	28.2196 (11.587, 54.650)	28.1104 (12.158, 97.973)

표 9: 시험 CT-P41 3.1 에서 데노수맙 PK 매개변수의 기술 통계(투여 기간 II): PK 투여 기간 II 하위군

Parameter (unit) Visit Statistics	CT-P41 Maintenance (N=203)	US-Prolia Maintenance (N=91)	Switched to CT-P41 (N=94)
C_{trough}¹ (µg/mL)			
Week 52 (Week 78 Concentration)			
n	199	90	93
Mean (SD)	0.0735 (0.13021)	0.0616 (0.12089)	0.1299 (0.52160)

Parameter (unit) Visit Statistics	CT-P41 Maintenance (N=203)	US-Prolia Maintenance (N=91)	Switched to CT-P41 (N=94)
CV%	177.11	196.40	401.46
GM (90% CI)	NC	NC	NC
Median (Min, Max)	0 (0, 0.707)	0 (0, 0.490)	0 (0, 4.900)

데노수맙 PK에 대한 연령의 영향을 평가하기 위해 <65세 및 ≥65세 하위군별로 데노수맙 PK 매개변수의 기술 통계(C_{trough}, C_{max}, AUC_{0-t}, T_{max}, V_d 및 t_{1/2})를 분석했다. PK 분석군(투여 기간 I)에 대한 연령별 C_{trough}, C_{max}, AUC_{0-t}, T_{max}, V_d 및 t_{1/2}의 PK 매개변수 및 PK 투여 기간 II 하위군(투여 기간 II)에 대한 연령별 C_{trough}의 경우를 아래에서 제시한다(각각 표 10 및 표 11).

두 투여군 모두의 연령별 데노수맙 C_{trough}, AUC_{0-t}, T_{max}, V_d 및 t_{1/2}에서 특별한 추세는 관찰되지 않았으며 두 투여군 모두에서 <65세 하위군의 평균 C_{max}는 ≥65세 하위군보다 조금 높았다. SD 및 CV%의 값이 크고 각 하위군 환자의 수가 제한적이기 때문에 자료는 조심스럽게 해석되어야 한다.

표 10: 시험 CT-P41 3.1 에서 연령별 데노수맙 PK 매개변수의 기술 통계(투여 기간 I): PK 분석군

Parameter (unit) Visit Statistics	CT-P41		US-Prolia	
	< 65 (N=100)	≥ 65 (N=137)	< 65 (N=101)	≥ 65 (N=135)
C_{trough}² (µg/mL)				
Week 0 (Week 26 Pre-dose Concentration)				
n	97	130	95	126
Mean (SD)	0.0495 (0.10788)	0.0448 (0.10336)	0.0244 (0.06102)	0.0372 (0.08108)
CV%	217.8879	230.9198	249.7846	218.1299
GM (90% CI)	NC	NC	NC	NC
Median (Min, Max)	0 (0, 0.589)	0 (0, 0.670)	0 (0, 0.291)	0 (0, 0.388)
Week 26 (Week 52 Pre-dose Concentration)				
n	94	127	89	118
Mean (SD)	0.0824 (0.17154)	0.0706 (0.14131)	0.0740 (0.17208)	0.0565 (0.11206)
CV%	208.0629	200.1308	232.6476	198.4173
GM (90% CI)	NC	NC	NC	NC
Median (Min, Max)	0 (0, 1.110)	0 (0, 0.787)	0 (0, 0.972)	0 (0, 0.520)

T_{max} (day)				
n	100	137	101	135
Mean (SD)	13.0601 (8.74928)	13.2810 (6.34963)	11.8842 (4.55018)	12.6592 (4.82216)
CV%	66.9922	47.8099	38.2876	38.0923
GM	11.7833	12.0816	11.1789	11.9669
Median (Min, Max)	10.9733 (1.943, 84.984)	12.8715 (1.949, 30.076)	9.0257 (2.140, 27.990)	13.8604 (6.972, 29.907)
V_d (L)				
n	93	124	95	126
Mean (SD)	6.6265 (2.34185)	7.2870 (2.52388)	7.1506 (2.34081)	8.0416 (4.03541)
CV%	35.3404	34.6352	32.7357	50.1820
GM	6.2130	6.8719	6.7758	7.3210
Median (Min, Max)	6.3451 (2.881, 12.840)	7.1583 (2.980, 14.364)	6.9721 (2.502, 15.075)	7.4068 (3.060, 33.665)
t_{1/2} (day)				
n	93	124	95	126
Mean (SD)	28.4268 (6.29499)	28.2409 (6.76707)	28.4626 (6.02758)	28.6213 (9.49251)
CV%	22.1445	23.9619	21.1771	33.1659
GM	27.7088	27.4319	27.7861	27.4673
Median (Min, Max)	28.9755 (12.792, 52.174)	27.7286 (11.587, 54.650)	28.5860 (12.158, 43.298)	27.9660 (12.986, 97.973)

Parameter (unit) Visit Statistics	CT-P41		US-Prolia	
	< 65 (N=100)	≥ 65 (N=137)	< 65 (N=101)	≥ 65 (N=135)
C_{trough}² (µg/mL)				
Week 0				
n	100	137	101	135
Mean (SD)	6.640 (2.0911)	5.808 (1.8335)	6.062 (1.6867)	5.547 (1.7111)
CV%	31.495	31.567	27.826	30.848
GM (90% CI)	6.336 (6.022, 6.667)	5.521 (5.271, 5.782)	5.826 (5.556, 6.110)	5.256 (5.000, 5.524)
Median (Min, Max)	6.280 (2.99, 12.30)	5.540 (2.30, 11.90)	5.870 (2.65, 10.40)	5.500 (1.04, 9.85)
AUC_{0-t} (day*µg/mL)				
n	99	135	100	132
Mean (SD)	412.9975 (147.81394)	366.2584 (126.43442)	376.2150 (111.14829)	342.5697 (115.87630)
CV%	35.7905	34.5205	29.5438	33.8256
GM	388.9948	342.7935	358.2172	320.8276
Median (Min, Max)	394.6836 (185.721, 1042.078)	365.4172 (105.224, 772.136)	392.7653 (110.146, 609.733)	327.9260 (73.638, 728.440)

표 11: 시험 CT-P41 3.1 에서 연령별 데노수맙 PK 매개변수의 기술 통계(투여 기간 II): PK 투여 기간 II 하위군

Parameter (unit) Visit Statistics	CT-P41 Maintenance		US-Prolia Maintenance		Switched to CT-P41	
	< 65 (N=89)	≥ 65 (N=114)	< 65 (N=37)	≥ 65 (N=54)	< 65 (N=43)	≥ 65 (N=51)
C_{trough}³ (µg/mL)						
Week 52 (Week 78 Concentration)						
N	88	111	37	53	43	50
Mean (SD)	0.0760 (0.13821)	0.0715 (0.12411)	0.0506 (0.10632)	0.0692 (0.13055)	0.0769 (0.17840)	0.1755 (0.69297)
CV%	181.8088	173.4820	210.1936	188.6169	231.9532	394.2942
GM (90% CI)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Median (Min, Max)	0 (0, 0.707)	0 (0, 0.690)	0 (0, 0.490)	0 (0, 0.466)	0 (0, 1.090)	0.0122 (0, 4.900)

(3) 약력학 결과

① s-CTX 의 Area Under the Effect Curve (AUEC, 효능 곡선하면적)(% 억제)

CT-P41과 US-Prolia 간의 PD 유사성 입증을 위해, s-CTX의 AUEC에 대한 통계적 분석은 FAS 치료군별로 표 13에 요약되어 있다. s-CTX의 AUEC는 베이스라인 대비 백분을 변화(% 억제)를 기반으로 했다. s-CTX의 AUEC의 기하 LS 평균의 비율에 대한 95% CI는 사전 정의된 생물학적 동등성 한계 80%~125% 내에 완전히 포함되었고, 이는 CT-P41의 PD 프로파일이 US-Prolia의 PD 프로파일과 유사함을 시사했다.

표 13: 시험 CT-P41 3.1 에서 s-CTX 의 AUEC 의 통계적 분석(ANCOVA): FAS

Treatment	N	n	Geometric LS Mean	Geometric LS Mean Ratio	95% CI of Geometric LS Mean Ratio
CT-P41	239	227 ¹	13835.3915	94.94	(90.75, 99.32)
US-Prolia	238	221 ²	14572.6010		

아래 표 12 에 s-CTX의 AUEC의 기술 통계량 분석 결과와 같이, s-CTX 의 AUEC 평균(SD)값은 2 개 투여군 간에 유사했다.

표 12: 시험 CT-P41 3.1 에서 s-CTX 의 AUEC 의 기술 통계: PD 분석군

Parameter (unit) Statistics	CT-P41 (N=237)	US-Prolia (N=236)
AUEC of s-CTX (day*% Inhibition)		
n	227	221
Mean (SD)	14603.5726 (2869.78700)	14871.2730 (2158.17748)
CV%	19.6513	14.5124
GM	14059.2621	14658.8996
Median	15383.4768	15475.7958
Min, Max	1106.038, 21301.133	4590.460, 21479.135

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

P1NP 의AUEC 는 베이스라인 대비 백분을 변화(% 억제)를 기반으로 했다. 아래 표 14 에 나타난 바와 같이 P1NP 의 AUEC 평균(SD) 값은 2 개 투여군 간에 유사했다.

표 14: 시험 CT-P41 3.1 에서 P1NP 의 AUEC 기술 통계: PD 분석군

Parameter (unit) Statistics	CT-P41 (N=237)	US-Prolia (N=236)
AUEC of P1NP (day*% Inhibition)		
n	227	221
Mean (SD)	9178.4183 (2601.07546)	9307.5439 (2207.93088)
CV%	28.3390	23.7219
Geometric LS mean	7663.9224	9119.7908
Geometric LS Mean Ratio (95% CI)	84.04 (73.23, 96.43)	
Median	9776.3557	9776.3180
Min, Max	1.889, 15763.606	263.625, 14202.070

③ s-CTX 및 P1NP 의 혈청 농도

PD 분석군(투여 기간 I) 및 PD 투여 기간 II 하위군(투여 기간 II)에 대한 투여군별 s-CTX 및 P1NP 의 혈청 농도 대비 시간에 대한 베이스라인 대비 백분을 변화 중앙값(Q1, Q3)은 각각 그림 4 및 그림 5 에 표시되어 있다.

투여 기간 I 동안 제0 및 26주에 시험약의 SC 투여 후 각각 s-CTX 및 P1NP의 베이스라인 대비 백분을 변화 중앙값(Q1, Q3)이 두 투여군 모두에서 비슷한 추세로 감소했기 때문에 s-CTX 및 P1NP 수치는 2개 투여군 간에 유사했다(그림 4).

투여 기간 II 동안 CT-P41 유지군, US-Prolia 유지군 및 CT-P41로의 전환 투여군에서 sCTX 및 P1NP 수치에 유의한 차이가 관찰되지 않았으며 이는 US-Prolia에서 CT-P41로 전환해도 PD 프로파일에 영향을 미치지 않았음을 뒷받침한다(그림 5).

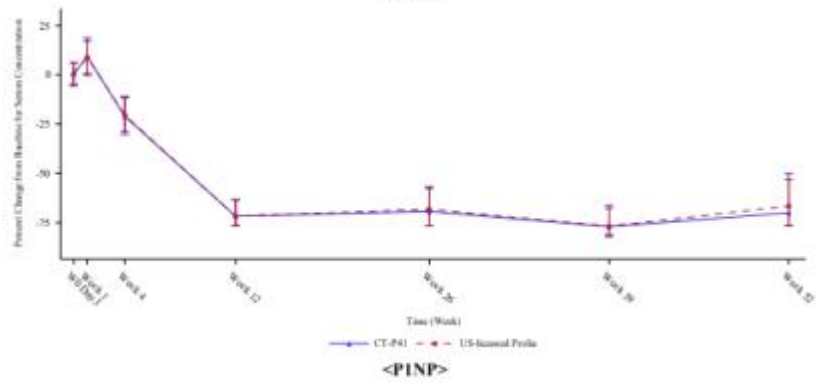
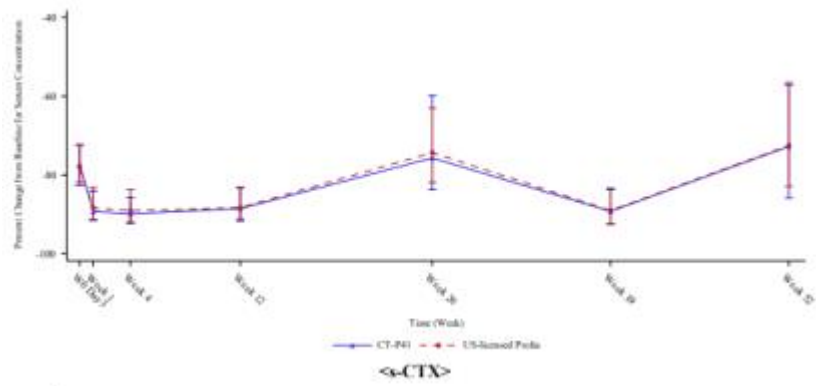


그림 4

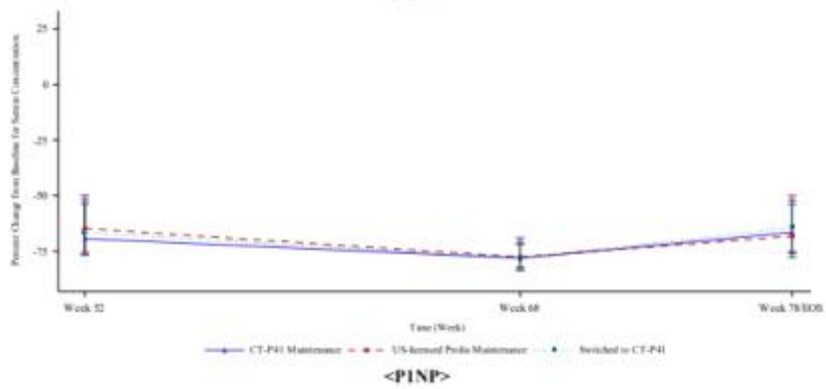
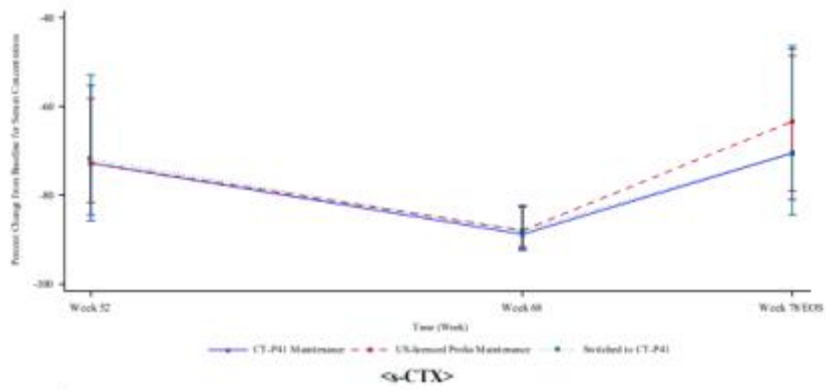


그림 5

3) 면역원성

면역원성은 모든 CT-P41 임상시험에 대해 각 시험약을 1 회 이상 (전부 또는 부분) 투여받았던 모든 무작위 배정된 시험대상자로 정의된 안전성 분석군을 기반으로 평가하였고 안전성 분석군의 모든 시험대상자를 실제로 받은 투여에 따라 분석하였다. 시험대상자는 첫 번째 약물 노출 이후 1 건 이상의 “양성” ADA 및 NAb 결과를 보인 경우 투여 후 ADA 및 NAb 양성으로 간주되었다. 투여 후 ADA 및 NAb 상태는 투여 전 결과와 관계 없이 측정되었다. 베이스라인 시점의 면역원성 검체는 첫 투여 이전에 채취되었으므로 베이스라인 시점의 결과는 투여 후 ADA 및 NAb 상태 분석에서는 제외되었다.

(1) 1.2

시험 CT-P41 1.2 에서 제 253 일까지 ADA 및 NAb 양성 결과를 보인 시험대상자 비율과 투여 후 ADA 및 NAb 양성 결과를 보인 시험대상자의 비율이 표 17 에 요약되어 있다.

1 일차 ~ 253 일차의 각 시점에서 ADA 및 NAb 는 일반적으로 CT-P41 및 US-Prolia 투여군 간에 유사했다. 높은 감도의 면역 분석법을 사용했을 때 데노수맙을 투여받은 시험대상자의 100%가 시험 기간 동안 최소 한 번 이상 ADA 양성 반응을 보였으나, NAb 양성 반응을 보인 시험대상자는 3% 미만이었다. 시험 CT-P41 1.2 기간 동안 ADA 양성 시험대상자 중 4 명의 시험대상자(CT-P41 및 US-Prolia 투여군에서 각 2 명)가 최소 1 회의 투여 후 NAb 양성 결과를 보였다. NAb 양성 결과가 관찰된 시점의 모든 ADA 역가 값은 100 으로 낮았다.

표 17: 시험 CT-P41 1.2 의 양성 ADA 및 NAb 빈도: 안전성 분석군

Visit	CT-P41 (N=74)	US-Prolia (N=77)
	n (%)	
Day 1 (Pre-dose)		
ADA Positive	1 (1.4)	0
NAb Positive ¹	0	0
Day 15		
ADA Positive	40 (54.1)	35 (45.5)
NAb Positive ¹	0	0
Day 29		
ADA Positive	67 (90.5)	65 (84.4)
NAb Positive ¹	0	0
Day 57		
ADA Positive	71 (95.9)	71 (92.2)
NAb Positive ¹	0	0
Day 85		
ADA Positive	72 (97.3)	73 (94.8)
NAb Positive ¹	1 (1.4)	0
Day 141		
ADA Positive	64 (86.5)	67 (87.0)
NAb Positive ¹	1 (1.6)	2 (3.0)
Day 253 (EOS)		
ADA Positive	0	0
NAb Positive ¹	0	0
Post-treatment (Up to Day 253)		
ADA Positive	74 (100.0)	77 (100.0)
NAb Positive ¹	2 (2.7)	2 (2.6)

253 일차까지의 ADA 역가 결과가 표 18 에 제시되어 있으며 일반적으로 CT-P41 투여군과 US-Prolia 투여군 간에 유사한 분포를 보였다. ADA 양성 결과를 보인 시험대상자 중 CT-P41 투여군의 1명의 시험대상자는 57 일차에 8100 의 높은 ADA 역가를 보였으나 57 일차 NAb 결과는 음성이었으며 이 시험대상자에서 면역 관련 반응은 보고되지 않았다.

이 시험대상자의 AUC_{0-inf} 값은 372.55 일*µg/mL, AUC_{0-last} 값은 370.13 일*µg/mL, 최대 혈청 농도 (C_{max}) 값은 6.18µg/mL 이었다. 따라서 ADA 역가가 다른 시험대상자보다 높았지만, 이는 시험대상자

5401-0104 의 PK 또는 안전성 결과에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않은 것으로 보인다.

표 18: 시험 CT-P41 1.2 의 ADA 역가 결과 요약: 안전성 분석군

Visit	Statistics	CT-P41 (N=74)	US-Prolia (N=77)
Day 1 (Pre-dose)	n	1	0
	Mean (SD)	100 (NC)	-
	Median (Min, Max)	100 (100, 100)	-
Day 15	n	40	35
	Mean (SD)	325 (437.21)	300 (460.18)
	Median (Min, Max)	300 (100, 2700)	100 (100, 2700)
Day 29	n	67	65
	Mean (SD)	386.57 (276.83)	358.46 (366.95)
	Median (Min, Max)	300 (100, 900)	300 (100, 2700)
Day 57	n	71	71
	Mean (SD)	463.38 (980.56)	302.82 (340.58)
	Median (Min, Max)	300 (100, 8100)	300 (100, 2700)
Day 85	n	72	73
	Mean (SD)	261.11 (182.75)	264.38 (214.33)
	Median (Min, Max)	300 (100, 900)	300 (100, 900)
Day 141	n	64	67
	Mean (SD)	184.38 (99.55)	150.75 (87.69)
	Median (Min, Max)	100 (100, 300)	100 (100, 300)
Day 253 (EOS)	n	0	0
	Mean (SD)	-	-
	Median (Min, Max)	-	-

(2) 3.1

투여 기간 I 에서 52 주차까지, 투여 기간 II 에서 78 주차까지 ADA 및 NAb 양성 결과를 보인 환자의 비율은 각각 표 19 및 표 20 에 요약되어 있다.

표 19: 시험 CT-P41 3.1 에서 투여 기간 I 부터 52 주까지의 ADA 및 NAb 빈도: 안전성 분석군

Visit	CT-P41 (N=239)	US-Prolia (N=238)
	n (%)	
Week 0 (Day 1)		
ADA Positive	2 (0.8%)	0
NAb Positive	0	0
Week 2		
ADA Positive	71 (29.7%)	90 (37.8%)
NAb Positive	0	0
Week 4		
ADA Positive	156 (65.3%)	163 (68.5%)
NAb Positive	0	0
Week 8		
ADA Positive	195 (81.6%)	194 (81.5%)
NAb Positive	0	0
Week 12		
ADA Positive	201 (84.1%)	206 (86.6%)
NAb Positive	0	0
Week 26		
ADA Positive	58 (24.3%)	66 (27.7%)
NAb Positive	0	0
Week 39		
ADA Positive	197 (82.4%)	189 (79.4%)
NAb Positive	0	0
Week 52		
ADA Positive	81 (33.9%)	79 (33.2%)
NAb Positive	0	0
Post-treatment (Up to Week 52)		
ADA Positive	233 (97.5%)	234 (98.3%)
NAb Positive	0	0

표 20: 시험 CT-P41 3.1 에서 투여 기간 II 부터 78 주까지의 ADA 및 NAb 빈도: 안전성-투여 기간 II 하위군

Visit	CT-P41 Maintenance (N=220)	US-Prolia Maintenance (N=100)	Switched to CT-P41 (N=101)
	n (%)		
Week 60			
ADA Positive	175 (79.5%)	84 (84.0%)	85 (84.2%)
NAb Positive	0	0	0
Week 68			
ADA Positive	158 (71.8%)	71 (71.0%)	78 (77.2%)
NAb Positive	0	0	0
Week 78 (EOS)			
ADA Positive	71 (32.3%)	32 (32.0%)	36 (35.6%)
NAb Positive	0	0	0
Post-treatment (Up to Week 78)			
ADA Positive	194 (88.2%)	87 (87.0%)	89 (88.1%)
NAb Positive	0	0	0

투여 기간 I 에서 각 시점의 ADA 및 NAb 발생률은 CT-P41 투여군과 US-Prolia 투여군이 유사했다(각각 97.5% 및 98.3%가 52 주차까지 최소 1 회 이상 ADA 양성 반응을 보임).

높은 감도의 면역 분석법을 사용했을 때, 의약품 투여 후 ADA 양성 반응을 보인 환자의 비율은 97%를 초과했지만 NAb 양성 반응을 보인 환자는 한 명도 없었다. 52 주차에 US-Prolia 에서 CT-P41 로의 단일 전환은 면역원성에 영향을 미치지 않았다. 투여 후 52 주차부터 78 주차까지 최소 1 회 이상 ADA 양성 반응을 보인 환자 수(시험 종료 시점[EOS])는 US-Prolia 유지군과 CT-P41 로 전환군에서 87 명(87.0%), 89 명(88.1%)으로 비슷하게 나타났다. 단일 전환 후 NAb 양성 결과도 관찰되지 않았다.

투여 기간 I 의 52 주차까지의 ADA 역가 결과와 투여 기간 II 의 78 주차까지의 결과는 각각 표 21 및 표 22 에 요약되어 있다.

Visit	Statistics	CT-P41 (N=239)	US-Prolia (N=238)
Week 0 (Day 1)	n	2	0
	Mean (SD)	300.0 (0)	-
	Median	300.0	-
	(Min, Max)	(300, 300)	-
Week 2	n	71	90
	Mean (SD)	311.3 (243.52)	295.6 (312.98)
	Median	300.0	300.0
	(Min, Max)	(100, 900)	(100, 2700)
Week 4	n	156	163
	Mean (SD)	412.8 (687.28)	349.1 (307.19)
	Median	300.0	300.0
	(Min, Max)	(100, 8100)	(100, 2700)
Week 8	n	195	194
	Mean (SD)	360.5 (241.62)	357.7 (363.01)
	Median	300.0	300.0
	(Min, Max)	(100, 900)	(100, 2700)
Week 12	n	201	206
	Mean (SD)	291.0 (304.83)	281.6 (300.00)
	Median	300.0	300.0
	(Min, Max)	(100, 2700)	(100, 2700)
Week 26	n	58	66
	Mean (SD)	213.8 (187.74)	218.2 (156.80)
	Median	100.0	200.0
	(Min, Max)	(100, 900)	(100, 900)
Week 39	n	197	189
	Mean (SD)	301.0 (587.45)	298.9 (595.91)
	Median	300.0	300.0
	(Min, Max)	(100, 8100)	(100, 8100)
Week 52	n	81	79
	Mean (SD)	186.4 (126.25)	216.5 (185.66)
	Median	100.0	100.0
	(Min, Max)	(100, 900)	(100, 900)

표 22: 시험 CT-P41 3.1 에서 투여 기간 II 부터 78 주까지 ADA 역가 결과 요약: 안전성-투여 기간 II 하위군

Visit	Statistics	CT-P41 Maintenance (N=220)	US-Prolia Maintenance (N=100)	Switched to CT-P41 (N=101)
Week 60	n	175	84	85
	Mean (SD)	326.3 (355.57)	431.0 (935.77)	361.2 (339.50)
	Median	300.0	300.0	300.0
	(Min, Max)	(100, 2700)	(100, 8100)	(100, 2700)
Week 68	n	158	71	78
	Mean (SD)	244.3 (263.13)	305.6 (943.53)	233.3 (123.44)
	Median	300.0	100.0	300.0
	(Min, Max)	(100, 2700)	(100, 8100)	(100, 900)
Week 78 (EOS)	n	71	32	36
	Mean (SD)	184.5 (99.50)	200.0 (101.60)	177.8 (98.88)
	Median	100.0	200.0	100.0
	(Min, Max)	(100, 300)	(100, 300)	(100, 300)

(3) ADA 가 PK에 미치는 영향

시험 CT-P41 1.2에서 15일차와 141일차의ADA 상태 및 역가별 일차 PK 매개변수(AUC0-inf, AUC0-last 및 Cmax)에 대한 분석 결과는 표 23 에 제시되어 있다. ADA 결과 시점은 관찰된 최대 혈청 농도(Tmax) 시점과 가장 유사한 시점인 15 일차와 시험의 마지막 면역원성 샘플링 시점인 141 일차를 기준으로 하였으며, ADA 양성 결과가 없는 EOS 는 제외했다.

15 일차에 두 투여군 모두에서 ADA 양성 시험대상자가 ADA 음성 시험대상자에 비해 AUC0-inf, AUC0-last 및 Cmax 가 더 낮았으며, ADA 역가별로 PK 에 대한 뚜렷한 영향은 나타나지 않았다. 또한 141 일차의ADA 상태를 기준으로 평가한 PK 결과는 반대 경향을 보였으나 ADA 음성군의 시험대상자 수가 적었기 때문에 주의해서 해석해야 한다.

따라서 분석 결과, ADA 가 PK 결과에 미치는 뚜렷한 영향은 나타나지 않았다.

전반적으로 테노수맙의 평균 총 노출량(AUC0-inf 및 AUC0-last)과 테노수맙의 평균 최고 노출량(Cmax)은 ADA 결과의 하위군에서 투여군 간에 관련성이 없는 것으로 나타났다.

시험 CT-P41 3.1 에서는 ADA 상태와 역가가 혈청 농도에 미치는 영향을 평가했다. ADA 상태 및 역가별로 2 주차 및 52 주차 혈청 농도를 분석한 결과는 표 24 에 제시되어 있다. ADA 결과의 시점은 Tmax 와 가장 유사한 시점인 2 주차 및 일차 유효성 평가변수의 동일한 시점인 52 주차를 기준으로 했다.

2 주차에 ADA 상태별 혈청 농도를 보면 ADA 양성군이 ADA 음성군에 비해 혈청 농도가 더 낮아 ADA 가 PK 에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 그러나 52 주차에 ADA 상태별 혈청 농도를 살펴보면 ADA 양성군에서 의약품 혈장 농도가 약간 더 높게 나타나 반대 경향을 보였으며, 이는 ADA 가 PK 에 미치는 영향이 뚜렷하지 않음을 나타낸다. 시험 CT-P41 1.2 에서와 마찬가지로 시험 CT-P41 3.1 에서도 ADA 가 PK 에 미치는 뚜렷한 영향은 없었다.

표 23: ADA 상태 및 역가가 시험 CT-P41 1.2 의 PK 매개변수에 미치는 영향: PK 분석군

Visit	PK Parameters (unit)	ADA Result	CT-P41 (N=74)		US-Prolia (N=77)	
			n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Day 15	AUC _{0-inf} (day·µg/mL)	Negative	34	354.93 (89.265)	40	349.68 (78.985)
		Positive	40	321.13 (74.069)	35	262.60 (80.917)
		Titer = 100	16	307.16 (66.363)	18	273.58 (92.257)
		Titer = 300	20	322.52 (81.916)	14	250.02 (66.294)
		Titer ≥ 900	4	370.02 (50.612)	3	255.46 (90.153)
	AUC _{0-last} (day·µg/mL)	Negative	32	344.97 (83.710)	40	347.39 (78.465)
		Positive	40	318.62 (73.950)	34	256.06 (77.688)
		Titer = 100	16	304.62 (65.726)	18	271.49 (91.795)
		Titer = 300	20	319.84 (81.951)	13	235.45 (50.948)
		Titer ≥ 900	4	368.49 (50.860)	3	252.84 (86.428)
	C _{max} (µg/mL)	Negative	34	5.92 (1.441)	40	6.11 (1.598)
		Positive	40	5.61 (1.358)	35	5.02 (1.183)
		Titer = 100	16	5.37 (1.269)	18	5.06 (1.458)
		Titer = 300	20	5.77 (1.554)	14	4.94 (0.887)
		Titer ≥ 900	4	5.79 (0.331)	3	5.07 (0.737)
Day 141	AUC _{0-inf} (day·µg/mL)	Negative	8	249.09 (77.328)	8	180.35 (58.402)
		Positive	64	343.22 (73.717)	67	324.41 (81.208)
		Titer = 100	37	361.33 (74.665)	50	330.04 (78.156)
		Titer = 300	27	318.40 (65.894)	17	307.84 (90.030)
		Titer ≥ 900	0	-	0	-
	AUC _{0-last} (day·µg/mL)	Negative	8	247.04 (76.819)	8	179.56 (58.410)
		Positive	64	340.74 (73.367)	66	320.68 (81.011)
		Titer = 100	37	358.71 (74.389)	50	327.46 (78.174)
		Titer = 300	27	316.12 (65.508)	16	299.50 (88.566)
		Titer ≥ 900	0	-	0	-
	C _{max} (µg/mL)	Negative	8	5.11 (1.670)	8	4.42 (1.306)
		Positive	64	5.77 (1.332)	67	5.74 (1.483)
		Titer = 100	37	6.03 (1.315)	50	5.80 (1.204)
		Titer = 300	27	5.42 (1.298)	17	5.58 (2.144)
		Titer ≥ 900	0	-	0	-

표 24: 시험 CT-P41 3.1 에서 ADA 상태 및 역가가 2 주차 및 52 주차에 혈청 농도에 미치는 영향: PK 분석군

Visit	ADA Result	CT-P41 (N=237)		US-Prolia (N=236)	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Week 2	Negative	153	6.19 (1.808)	134	5.83 (1.558)
	Positive	71	5.03 (1.557)	90	4.92 (1.463)
	Titer = 100	23	5.05 (1.574)	29	4.93 (1.387)
	Titer = 300	39	4.84 (1.429)	55	4.90 (1.504)
	Titer ≥ 900	9	5.86 (1.933)	6	5.12 (1.688)
Week 52	Negative	140	0.03 (0.088)	128	0.03 (0.134)
	Positive	81	0.16 (0.203)	79	0.12 (0.136)
	Titer = 100	49	0.18 (0.212)	45	0.11 (0.127)
	Titer = 300	31	0.13 (0.190)	30	0.13 (0.156)
	Titer ≥ 900	1	0.20 (NC)	4	0.09 (0.082)

(4) ADA 가 PD에 미치는 영향

시험 CT-P41 1.2 의 141 일차 ADA 상태 및 역가를 기준으로 한 일차 PD 매개변수(s-CTX 의 AUEC 및 PINP 의 AUEC)에 대한 분석 결과는 표 25 에 제시되어 있다. s-CTX 및 PINP 의 AUEC 는 ADA 양성 군이 ADA 음성군에 비해 더 높았으며 이는 예상 효과와 반대되는 결과였다. ADA 상태별 각 PD 매개변수의 평균값에는 유의한 차이가 없었으며, ADA 역가 하위군별 PD 결과도 영향을 미치지 않았다. 전반적으로 ADA 가 PD 결과에 미치는 영향은 뚜렷하지 않았지만, ADA 음성군의 시험대상자 수가 적었기 때문에 주의해서 해석해야 한다.

시험 CT-P41 3.1 의 52 주차 ADA 상태 및 역가를 기준으로 한 PD 매개변수(s-CTX 의 AUEC 및 PINP 의 AUEC)에 대한 분석 결과는 표 26 에 제시되어 있다. ADA 상태가 PD 결과에 미치는 영향은 뚜렷하지 않았다. ADA 역가 하위군별 PD 결과에서도 ADA 양성과 관련된 주목할 만한 경향은 나타나지 않았다.

표 25: 시험 CT-P41 1.2 에서 ADA 상태 및 역가가 PD 매개변수에 미치는 영향: PD 분석군					
PD Parameter (unit)	ADA Result	CT-P41 (N=74)		US-Prolia (N=77)	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
AUEC of s-CTX (day*% Inhibition)	Negative	8	16867.67 (3973.194)	8	15755.35 (2561.060)
	Positive	63	19603.08 (1974.035)	66	19342.99 (1870.274)
	Titer = 100	37	20102.02 (1673.006)	50	19717.28 (1640.406)
	Titer = 300	26	18893.03 (2177.346)	16	18173.31 (2107.358)
	Titer ≥ 900	0	-	0	-
AUEC of PINP (day*% Inhibition)	Negative	8	9964.40 (3454.196)	8	11245.83 (2624.279)
	Positive	63	12654.87 (2819.086)	66	13013.31 (2107.617)
	Titer = 100	37	12802.33 (3337.319)	50	13451.75 (1841.024)
	Titer = 300	26	12445.02 (1895.495)	16	11643.20 (2352.409)
	Titer ≥ 900	0	-	0	-

표 26: 시험 CT-P41 3.1 에서 ADA 상태 및 역가가 PD 매개변수에 미치는 영향: PD 분석군					
PD Parameter (unit)	ADA Result	CT-P41 (N=237)		US-Prolia (N=236)	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
AUEC of s-CTX (day*% Inhibition)	Negative	140	14210.78 (3010.741)	128	14508.85 (2184.868)
	Positive	81	15269.01 (2601.969)	79	15506.98 (2096.348)
	Titer = 100	49	15338.06 (2551.122)	45	15706.02 (1576.293)
	Titer = 300	31	15133.92 (2755.466)	30	15095.65 (2775.146)
	Titer ≥ 900	1	16073.61 (NC)	4	16352.82 (363.372)
AUEC of PINP (day*% Inhibition)	Negative	140	8873.61 (2610.169)	128	9026.59 (2334.022)
	Positive	81	9665.61 (2610.851)	79	9776.17 (1980.103)
	Titer = 100	49	9718.09 (2835.317)	45	10117.00 (1384.907)
	Titer = 300	31	9600.88 (2301.203)	30	9265.29 (2643.358)
	Titer ≥ 900	1	9100.28 (NC)	4	9773.37 (1383.490)

(5) ADA 가 유효성에 미치는 영향

ADA 가 유효성에 미치는 잠재적 영향을 조사하기 위해, 시험 CT-P41 3.1 에서는 52 주차에 요추(L1 ~ L4)의 BMD 를 ADA 상태 및 역가를 기준으로 계층화하여 베이스라인 대비 변화율을 평가했다.

52 주차에 요추(L1 ~ L4)의 베이스라인 대비 변화율을 ADA 상태 및 역가를 기준으로 계층화한 결과, 임상적 영향이 없는 것으로 나타났다. BMD 의 베이스라인 대비 변화율은 ADA 양성군이 ADA 음성군에 비해 더 높았으며, 이는 예상 효과와 반대였다. 따라서 ADA 가 유효성에 뚜렷한 영향을 미치지 않는다고 결론지을 수 있다(표 27).

표 27: 시험 CT-P41 3.1 에서 ADA 상태 및 역가별 52 주차 요추의 베이스라인 대비 BMD 변화율: FAS

ADA Result	CT-P41 (N=239)		US-Prolia (N=238)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Negative	138	5.17 (3.886)	127	5.56 (3.966)
Positive	81	6.19 (3.530)	79	6.18 (3.231)
Titer = 100	49	6.48 (3.458)	45	6.04 (3.230)
Titer = 300	31	5.74 (3.705)	30	6.39 (3.313)
Titer ≥ 900	1	5.64 (NC)	4	6.29 (3.413)

(6) ADA 가 안전성에 미치는 영향

시험 CT-P41 1.2 에서 253 일차까지의 기간 동안, 141 일차에 ADA 상태 및 역가를 기준으로 치료 후 발생 이상사례(TEAE) 및 3 등급 이상의 TEAE 를 경험한 시험대상자의 비율을 분석했다(표 28). 시험 CT-P41 1.2 에서 약물 관련 과민증/알레르기 반응으로 분류된 치료 후 발생 중대한 AE(TEAE) 및 TEAE 는 없었다.

전반적으로 면역 관련 AE 발생률과 ADA 양성 간에는 뚜렷한 상관관계가 없었다. 1 건 이상의 TEAE 및 3 등급 이상의 TEAE 를 보인 시험대상자의 비율은 ADA 양성군이 ADA 음성군보다 낮았으며 투여군 간에 유사했다.

시험 CT-P41 3.1 기간 동안 추가 분석이 수행되었다. 약물 관련 과민증/알레르기 반응으로 분류되는 TEAE, 3 등급 이상의 TEAE, TESAE 및 TEAE 를 경험한 환자의 비율을 52 주차에 ADA 상태 및 역가별로 분석했다(표 29).

전반적으로 면역 관련 AE 의 비율과 ADA 상태 및 역가 모두에서 뚜렷한 상관관계가 없었다. 약물 관련 과민증/알레르기 반응으로 분류된 TEAE, 3 등급 이상의 TEAE, TESAE 및 TEAE 가 발생한 환자의 비율은 ADA 양성 및 음성 상태 모두에서 투여군 간에 유사했다. 이는 투여군 간에 뚜렷한 차이 없이 ADA 상태 및 역가가 안전성에 미치는 영향에 대한 결론을 뒷받침한다.

표 28: 시험 CT-P41 1.2 에서 ADA 상태 및 역가별 이상사례 요약: 안전성 분석군		
Adverse Event	CT-P41 (N=74)	US-Prolia (N=77)
Number of subjects with ≥ 1 TEAE		
ADA Negative	7/8 (87.5%)	7/8 (87.5%)
ADA Positive	47/64 (73.4%)	51/67 (76.1%)
ADA Titer = 100	31/37 (83.8%)	38/50 (76.0%)
ADA Titer = 300	16/27 (59.3%)	13/17 (76.5%)
ADA Titer ≥ 900	-	-
Number of subjects with ≥ 1 Grade 3 or higher TEAE		
ADA Negative	1/8 (12.5%)	0/8 (0.0%)
ADA Positive	3/64 (4.7%)	1/67 (1.5%)
ADA Titer = 100	1/37 (2.7%)	1/50 (2.0%)
ADA Titer = 300	2/27 (7.4%)	0/17 (0.0%)
ADA Titer ≥ 900	-	-

표 29: 시험 CT-P41 3.1 에서 ADA 상태 및 역가별 이상사례 요약: 안전성 분석군		
Adverse Event	CT-P41 (N=239)	US-Prolia (N=238)
Number of patients with ≥ 1 TEAE		
ADA Negative	102/140 (72.9%)	92/128 (71.9%)
ADA Positive	64/81 (79.0%)	53/79 (67.1%)
ADA Titer = 100	38/49 (77.6%)	30/45 (66.7%)
ADA Titer = 300	25/31 (80.6%)	21/30 (70.0%)
ADA Titer ≥ 900	1/1 (100.0%)	2/4 (50.0%)
Number of patients with ≥ 1 Grade 3 or higher TEAE		
ADA Negative	4/140 (2.9%)	10/128 (7.8%)
ADA Positive	2/81 (2.5%)	3/79 (3.8%)
ADA Titer = 100	1/49 (2.0%)	1/45 (2.2%)
ADA Titer = 300	1/31 (3.2%)	1/30 (3.3%)
ADA Titer ≥ 900	0/1 (0.0%)	1/4 (25.0%)
Number of patients with ≥ 1 TESAE		
ADA Negative	4/140 (2.9%)	4/128 (3.1%)
ADA Positive	1/81 (1.2%)	4/79 (5.1%)
ADA Titer = 100	1/49 (2.0%)	0/45 (0.0%)
ADA Titer = 300	0/31 (0.0%)	3/30 (10.0%)
ADA Titer ≥ 900	0/1 (0.0%)	1/4 (25.0%)
Number of patients with ≥ 1 TEAE classified as drug-related hypersensitivity/allergic reactions		
ADA Negative	0/140 (0.0%)	1/128 (0.8%)
ADA Positive	0/81 (0.0%)	1/79 (1.3%)
ADA Titer = 100	0/49 (0.0%)	0/45 (0.0%)
ADA Titer = 300	0/31 (0.0%)	1/30 (3.3%)
ADA Titer ≥ 900	0/1 (0.0%)	0/4 (0.0%)

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
CTP41-3.1 3상	CT-P41 및 US Prolia 의 유효성, PK, PD 및 안전성을 비교하기 위한 제 3 상, 이중 눈가림, 무작위배정, 활성대조, 평행군 시험	투여 기간 I • 제0, 26주에 PFS를 이용하여 60 mg의 CT-P41 및 US-Prolia를 피하 투여했다. 투여 기간 II • 제52주에 PFS를 이용하여 60 mg의 CT-P41 및 US-Prolia를 피하 투여했다.	일차 유효성 평가변수: • 제52주에 DXA를 통한 요추골(L1~L4)에 대한 BMD의 베이스라인 대비 백분을 변화 이차 유효성 평가변수: • 제26주, 제52주 및 제78주 시점에 DXA를 통한 요추골(L1~L4), 전고관절, 대퇴경부에 대한 BMD의 베이스라인 대비 백분을 변화 • 시험 중 새로운 척추, 비척추 및

			고관절 골절의 발생률 • 제26주, 제52주 및 제78주 시점에 베이스라인 대비 건강 관련 삶의 질 변화
--	--	--	--

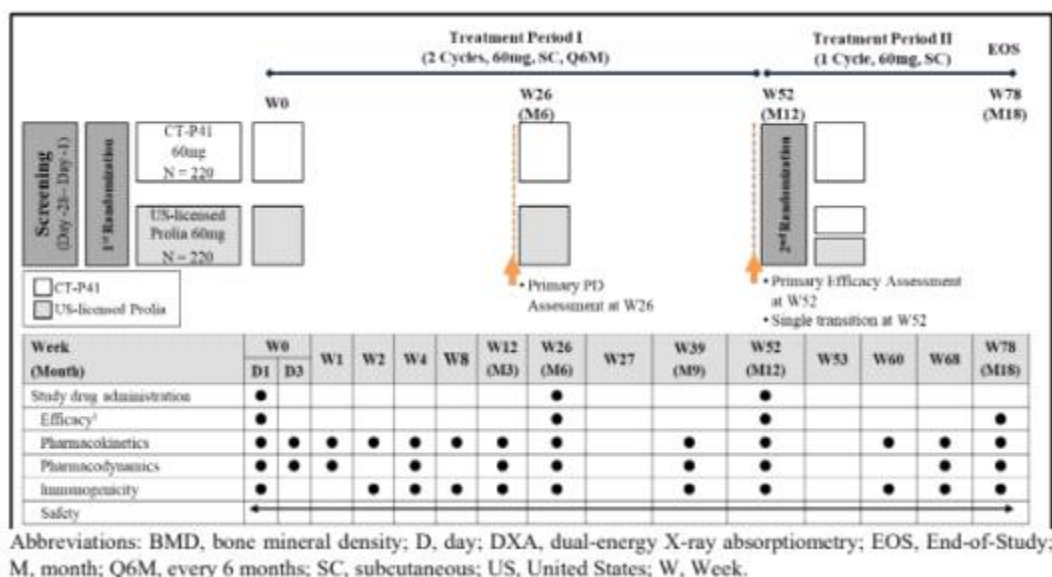
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

시험 CT-P41 3.1 은 골다공증이 있는 폐경 후 여성을 대상으로 한 CT-P41 과 US-Prolia 의 유효성, PK, PD, 면역원성 및 전반적인 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 평행군, 제 3 상 시험이다. CT-P41 과 US-Prolia 는 의료 전문인이 프리필드시린지(Pre-filled syringe, PFS)를 사용하여 투여했다. 시험 CT-P41 3.1 을 완료한 환자의 경우 총 투여 기간은 78 주였다. 본 품목 허가 신청에는 2021 년 5 월부터 8 월 사이에 시험대상자 동의서(Informed consent form, ICF)에 서명한 환자에 대한 모든 자료와 2022 년 4 월에 ICF 에 서명한 모든 환자에 대한 제 52 주까지의 자료가 포함된다.

시험 CT-P41 3.1 설계 개요도는 그림 3 에 제시되어 있다.



스크리닝 기간(제-28일부터 제-1일까지)

스크리닝 평가는 제 1 일(제 0 주)에 첫 임상시험용 의약품 투여 전 28 일 이내에 완료되었다.

투여 기간 I(제 0 주[제 1 일]부터 제 52 주 투여 전까지)

제 1 일(제 0 주)에 479 명의 환자를 2 개 투여군 중 하나에 1:1 비율로 60mg 의 CT-P41 또는 US-Prolia 를 투여하도록 무작위 배정했다.

무작위 배정은 교체 블록을 사용하여 균형을 이루었으며 연령별(<65 vs. ≥65), 요추골에서 베이스라인 BMD T-점수별(≤-3.0 vs. >-3.0), 이전 비스포스포네이트 요법별(예 vs. 아니요)로 층화했다.

투여 기간 II(제 52 주부터 제 78 주 전[EOS 방문])

투여 기간 I 을 완료한 모든 환자는 제 52 주에 시험약을 투여 전 두 번째 무작위 배정 절차를 거쳤으며, 투여 기간 II 에 진입하여 시험약을 추가로 1 회 투여받았다.

투여 기간 I 에 US-Prolia 투여군에 처음 무작위 배정된 모든 환자는 US-Prolia 유지군 또는 CT-P41 전 환 투여군 중 하나로 다시 1:1 무작위 배정되었다. 제 52 주에 요추골에 대한 BMD 의 베이스라인 대비 변화별로 환자를 층화했다(≥3% vs. <3%). 투여 기간 I 동안 처음에 CT-P41 투여군으로 무작위 배정된

모든 환자는 계속해서 동일한 약물을 투여받았다(CT-P41 유지군).

시험 종료 방문(제 78 주)

투여 기간 II 를 완료한 모든 환자는 제 78 주에 유효성, PK, PD, 안전성 및 면역원성을 평가하기 위해 추적 관찰되었다.

제26주(일차 PD 평가변수 시점) 또는 제52주(일차 유효성 평가변수 시점) 이전에 시험약을 중단한 환자는 각각 제 26 주 또는 제 52 주에 시험기관을 다시 방문해야 했다. 시험 치료를 조기에 중단했거나 다른 골다공증 약물(임상시험계획서에서 금지하는 약물 포함)을 투여한 환자의 경우, 계획된 임상 평가를 위해 예정된 정기 시험 방문 완료를 위해 최선을 다해야 했으며, 다음 시험약 투여를 위해 예정된 방문 시까지 PK, PD 및 면역원성 검체를 채취해야 했다. 제 52 주에 시험약 투여를 중단한 환자의 경우 제 78 주 방문까지 PK, PD, 면역원성 검체를 채취해야 한다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준

시험 모집단은 골다공증이 있는 폐경 후 여성 환자로 구성되었다. 여성 환자는 50~80 세로 폐경 후이며, 난포자극호르몬 (Follicle-stimulating hormone, FSH) 수치 $\geq 30\text{mIU/mL}$ 로서 최소 12 개월의 무월경 또는 스크리닝 방문 ≥ 12 개월에 외과적 폐경으로 정의된다. 환자는 스크리닝 시점에 DXA 스캔을 기반으로 요추골(L1~L4)에서 BMD T-점수가 ≤ -2.5 및 ≥ -4.0 이어야 했다.

(2) 분석군 환자 수

479 명의 환자를 시험약에 무작위 배정했으며, 이들 모두는 치료의향(Intent-to-Treat, ITT) 분석군에 포함시켰다. 투여 기간 I 의 무작위 배정 환자 479 명 중 477 명(99.6%)의 환자가 FAS 에 포함되었고 417 명(87.1%)의 환자가 PPS 에 포함되었다(표 2). 환자 2 명은 ITT 분석군에 포함되었으나, 시험기관 직원의 실수로 무작위 배정되어 첫 번째 시험약 투여 전에 시험에서 종료되었기 때문에 FAS 에는 포함되지 않았다.

투여 기간 II 동안, 재무작위 배정 환자 422 명(ITT-투여 기간 II 하위군) 중 421 명(99.8%)의 환자가 FAS-투여 기간 II 하위군(표 3)에 포함되었다. CT-P41 유지군의 환자 1 명은 이상사례로 인해 시험 치료를 중단했으며, 시험약 투약 없이 시험 참여를 계속했다.

표 2: 시험 CT-P41 3.1 에서 분석군 환자의 수(ITT 분석군) - 투여 기간 I

	CT-P41 (N=240)	US-Prolia (N=239)	Total (N=479)
	Number (%) of Patients		
FAS	239 (99.6%)	238 (99.6%)	477 (99.6%)
PPS	215 (89.6%)	202 (84.5%)	417 (87.1%)

표 3: 시험 CT-P41 3.1 에서 분석군 환자의 수(ITT-TP2 하위군) - 투여 기간 II

	CT-P41 Maintenance (N= 221)	US-Prolia Maintenance (N= 100)	Switched to CT-P41 (N= 101)	Total (N= 422)
	Number (%) of Patients			
FAS-TP2 Subset	220 (99.5%)	100 (100.0%)	101 (100.0%)	421 (99.8%)

투여 기간 I 동안 10 명의 환자에서 중요 임상시험계획서 이탈이 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 주요 임상시험계획서 이탈은 일차 결과에 영향을 미치는 금지 요법이었고(CTP41 및 US-Prolia 투여군에서 각각 환자 3 명[1.3%] 및 5 명[2.1%]), “일차 결과에 영향을 미치는 선정 또는 제외 기준 미준수”는 CT-P41군에서 2명[0.8%] 보고되었다. 이러한 환자는 ICH E6(R2)에 따라 PPS 에서 제외되었다. 중요 임상

시험계획서 이탈에 대한 자세한 내용은 표 4 에 제시했다. 투여 기간 II 동안 보고된 중요 임상시험계획서 이탈은 없었다.

표 4: 시험 CT-P41 3.1 에서 주요 임상시험계획서 이탈(ITT 분석군)

	CT-P41 (N=240)	US-Prolia (N=239)	Total (N=479)
Patients with at least one major protocol deviation	5 (2.1%)	5 (2.1%)	10 (2.1%)
Mis-randomization	0	0	0
Non-adherence to inclusion or exclusion criteria which affect primary result	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
Significant GCP non-compliance	0	0	0
Receiving any prohibited therapy which affect primary result ¹	3 (1.3%)	5 (2.1%)	8 (1.7%)

(3) 인구통계

CT-P41 과 US-Prolia 를 사용한 투여군 간에 전체 인구학적 특성은 균형을 이루었다. CT-P41 및 US-Prolia 투여군 각각에서 환자의 연령 중앙값(최소, 최대)은 66.0(50, 79)세 및 66.0(51, 79)세였다. 스크리닝 시점에 환자의 평균(SD) 체질량지수(Body mass index, BMI)는 각각 24.92(4.230)kg/m² 및 25.23 (4.328)kg/m²였다. 전체 투여군에서 환자는 모두 백인이었다. 투여 기간 I 의 첫 번째 무작위 배정(연령, 요추골의 베이스라인 BMD T-점수 및 이전 비스포스포네이트 요법)의 층화 인자 역시 각 범주 투여군 간에 유사한 분포를 보였다.

두 번째 무작위 배정의 경우 제 52 주에 요추골에 대한 BMD 의 베이스라인 대비 변화의 층화 인자(<3% vs. ≥3%) 역시 3 개 투여군 간에 균형이 잘 잡혔다.

스크리닝 시점에 인구학적 특성에 대한 그리고 투여 기간 I 및 투여 기간 II 의 층화 요인에 대한 환자 분포 요약은 각각 표 5 및 표 6 에 제시되어 있다.

표 5: 시험 CT-P41 3.1 에서 투여 기간 I 의 스크리닝 시점에서 인구학적 특성 및 층화 인자(ITT 분석군)

	CT-P41 (N = 240)	US-Prolia (N = 239)
Age (years)		
n	240	239
Mean	65.5	65.9
SD	6.26	6.58
Minimum	50	51
Median	66.0	66.0
Maximum	79	79
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	0	3 (1.3)
Non-Hispanic or non-Latino	240 (100.0)	236 (98.7)
Unknown	0	0
Race, n (%)		
American Indian or Alaska Native	0	0
Asian	0	0
Black or African American	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
White	240 (100.0)	239 (100.0)
Not allowed by Investigator country regulations	0	0
Other	0	0
Height at Screening (cm)		
n	240	239
Mean	160.51	159.44
SD	6.003	5.967
Minimum	140.0	143.0
Median	160.25	159.20
Maximum	173.5	178.0

Weight at Screening (kg)		
n	240	239
Mean	64.14	64.06
SD	10.894	10.906
Minimum	43.0	40.2
Median	63.00	64.00
Maximum	99.4	99.9
Body mass index at Screening (kg/m²)		
n	240	239
Mean	24.92	25.23
SD	4.230	4.328
Minimum	15.9	16.5
Median	24.35	24.80
Maximum	40.6	41.4
Stratification factors for 1st Randomization, n (%)		
Age group, n (%)		
< 65 years	101 (42.1)	101 (42.3)
≥ 65 years	139 (57.9)	138 (57.7)
Baseline BMD T-score at lumbar spine, n (%)		
≤ -3.0	120 (50.0)	120 (50.2)
> -3.0	120 (50.0)	119 (49.8)
Prior bisphosphonates therapy, n (%)		
Yes	32 (13.3)	28 (11.7)
No	208 (86.7)	211 (88.3)

표 6: 시험 CT-P41 3.1 에서 투여 기간 II 의 층화 인자(ITT-TP2 하위군)

	CT-P41 Maintenance (N = 221)	US-Prolia Maintenance (N=100)	Switched to CT-P41 (N = 101)
Change from Baseline in BMD for Lumbar Spine at Week 52, n (%)			
< 3%	62 (28.1)	27 (27.0)	26 (25.7)
≥ 3%	159 (71.9)	73 (73.0)	75 (74.3)

3) 유효성 결과

(1) 일차 유효성 평가변수 : 52 주 시점의 요추에 대한 베이스라인 대비 BMD 변화율

표 7은 FAS 및 PPS에 대해ANCOVA를 사용하여 제52주의 CT-P41 및 US-Prolia 투여군에서 DXA 를 사

용하여 요추골에서 BMD 의 베이스라인 대비 백분을 변화의 최소 제곱(Least squares, LS) 평균(표준오차 [Standard error, SE])을 제시한다.

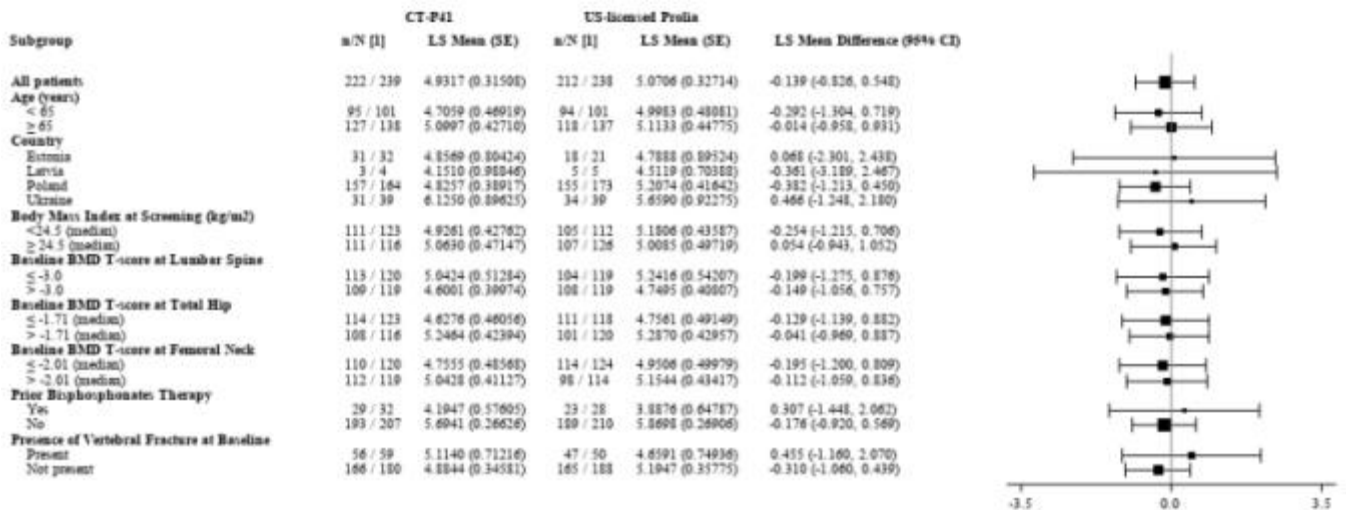
FAS 에서, 제 52 주 시점에 요추에 대한 BMD 변화율의 LS 평균(SE)은 CT-P41 군과 USProlia 군 간에 유사하였다(각각 4.9317 [0.31508] 및 5.0706 [0.32714]). 치료 차이에 대한 95% CI(-0.826, 0.548)는 사전 정의된 한계(-1.503, 1.503) 내에 완전히 포함되어 CT-P41 과 USProlia 간의 치료적 동등성을 나타내었다.

PPS 에서도 유사한 결과가 관찰되었는데(95% CI: -0.973, 0.414), 이는 FAS 을 사용한 일차 유효성 분석 결과를 뒷받침하였다.

표 7: 시험 CT-P41 3.1에서 제 52주의 BMD에 대한 베이스라인 대비 백분율 변화의 통제 분석(ANCOVA): FAS 및 PPS

	FAS (Multiple Imputation)		PPS (Complete Case Analysis)	
	CT-P41 (N=239)	US-Prolia (N= 238)	CT-P41 (N=215)	US-Prolia (N= 202)
n	222	212	215	202
LS Mean (SE)	4.9317 (0.31508)	5.0706 (0.32714)	5.0330 (0.31640)	5.3125 (0.33505)
Estimate of Treatment difference (95% CI)	-0.139 (-0.826, 0.548)		-0.280 (-0.973, 0.414)	

층화 인자(연령, 요추골에 대한 베이스라인 BMD T-점수 및 이전 비스포스포네이트 요법) 및 수많은 추가 인자(국가, 스크리닝 시점의 BMI, 고관절에 대한 베이스라인 BMD T-점수, 대퇴골 경부에 대한 베이스라인 BMD T-점수 및 베이스라인 시점에 척추 골절 존재)에 따라 정의된 인구학적 및 질병 인자 하위군에서 제 52 주에 요추골에 대한 BMD 의 베이스라인 대비 백분율 변화에 대해 조사했다(그림 4). 하위군 간에 제 52 주에 요추골에 대한 BMD 의 베이스라인 대비 백분율 변화에는 유의한 불일치가 없었다.



시험 CT-P41 3.1 의 일차 유효성 평가변수를 Prolia 의 과거 결과와 비교했다. 시험의 비교는 결과를 맥락화하기 위해서만 표시되며 유사성 입증을 추론하지 않는다. 시험 CT-P41 3.1 결과는 과거 Prolia 시험과 일치했다.

시험 CT-P41 3.1 과 PMO 환자를 대상으로 테노수팜을 사용하여 수행된 주요 시험(FREEDOM 시험)의 유효성 자료 간의 비교는 표 17 에 나와 있다.

표 17: 골다공증이 있는 폐경 후 여성을 대상으로 한 시험 CT-P41 3.1 과 유사 설계를 지닌 주요 대노수험 시험 간의 제 52 주 유효성 비교

	FREEDOM Study (Bolognese <i>et al.</i> , 2013)		Study CT-P41 3.1	
	Prolia (N=3902)	Placebo (N=3906)	CT-P41 (N=239)	US-Prolia (N=238)
Percentage Change from Baseline in BMD for Lumbar Spine	5.5%	0.0%	4.9%	5.1%

(2) 이차 유효성 평가변수

① 26, 52, 78주에 DXA를 사용한 요추골, 고관절, 대퇴골 경부에 대한 BMD 의 베이스라인 대비 백분을 변화 제 26, 52, 78 주에 DXA 를 사용한 요추골, 고관절 및 대퇴골 경부 BMD 의 베이스라인 대비 백분을 변화에 대한 기술 통계가 FAS 에 대해 표 9(투여 기간 I), FAS 및 FAS-투여 기간 II 하위군에 대해 표 10(투여 기간 II)에 제시되어 있다.

투여 기간 I 동안, 요추골에 대한 BMD 의 베이스라인 대비 평균(SD) 백분을 변화는 투여군 간에 유사했다. 또한 투여군 간에 BMD 의 베이스라인 대비 유사한 평균 (SD) 백분을 변화가 고관절에서 관찰되었다.

투여 기간 II 동안 제 78 주에 요추골에서 BMD 의 베이스라인 대비 평균(SD) 백분을 변화는 투여군 간에 유사했다.

표 9: 시험 CT-P41 3.1 에서 요추골, 고관절 및 대퇴골 경부에 대한 실제 결과 및 BMD 의 베이스라인 대비 백분을 변화의 기술 통계 - 투여 기간 I: FAS

Week Statistic	Lumbar Spine				Total Hip				Femoral Neck			
	CT-P41 (N=239)		US-Prolia (N=238)		CT-P41 (N=239)		US-Prolia (N=238)		CT-P41 (N=239)		US-Prolia (N=238)	
	Actual	%CFB	Actual	%CFB	Actual	%CFB	Actual	%CFB	Actual	%CFB	Actual	%CFB
Baseline												
n	239		238		239		238		239		238	
Mean	0.7454		0.7446		0.7558		0.7570		0.6702		0.6723	
SD	0.06787		0.06457		0.08606		0.09369		0.10217		0.10963	
Min	0.612		0.610		0.503		0.516		0.379		0.461	
Median	0.7400		0.7420		0.7550		0.7500		0.6620		0.6585	
Max	0.879		0.878		1.021		1.051		0.959		0.993	
Week 26												
n	225	225	219	219	222	222	218	218	222	222	218	218
Mean	0.7730	3.7945	0.7714	3.4845	0.7710	1.7879	0.7651	1.2857	0.6819	1.5721	0.6802	1.2337
SD	0.07057	3.41660	0.06914	3.46721	0.08793	2.55484	0.09289	2.78147	0.10629	3.57808	0.11200	3.67343
Min	0.615	-4.942	0.605	-5.416	0.495	-7.343	0.504	-6.566	0.417	-14.354	0.454	-11.057
Median	0.7720	3.9627	0.7660	3.2832	0.7685	1.8694	0.7570	1.2834	0.6780	1.5391	0.6745	1.3365
Max	0.938	12.784	0.956	14.088	1.043	11.044	1.019	12.117	0.980	13.712	1.023	11.774
Week 52												
n	222	222	212	212	219	219	212	212	219	219	212	212
Mean	0.7854	5.4913	0.7866	5.6621	0.7789	2.7914	0.7717	2.4253	0.6869	2.2295	0.6846	1.9476
SD	0.07157	3.79907	0.06816	3.75768	0.08765	2.87044	0.09264	2.84061	0.10390	4.02031	0.11155	3.86739
Min	0.596	-5.806	0.619	-5.336	0.501	-6.108	0.519	-8.621	0.425	-10.196	0.465	-9.201
Median	0.7805	5.4557	0.7860	5.5910	0.7790	2.9372	0.7700	2.6031	0.6820	2.2792	0.6725	2.0200
Max	0.963	17.623	0.952	17.869	1.040	12.353	1.009	12.396	0.994	14.917	1.021	16.170

② 새로운 척추, 비척추 및 고관절 골절의 발생률

투여 기간 I(FAS) 및 투여 기간 II(FAS-투여 기간 II 하위군)에서 새로운 척추, 비척추 및 고관절 골절 발생률은 표 11 및 표 12 에 각각 제시되어 있다. 중앙 영상검사 공급업체가 확인한 골절만 유효성 분석에 포함되었고, 확인되지 않은 골절은 안전성 분석에 AE 로 포함되었다. 비척추 골절은 척추 골절 이외의 골절만 포함하며, BMD 감소와 관련이 없는 골절(두개골, 안면골, 하악골, 중족골 및 손가락 또는 발가락의 지골)은 제외된다. 따라서, 병리적 골절 및 중증 외상과 관련된 골절은 유효성 분석에는 포함되지 않았지만 안전성 분석에는 AE 로 포함되었다.

투여 기간 I 동안, CT-P41 및 US-Prolia 투여군에서 각각 환자 1 명(0.4%)이 새로운 척추 골절을 보고했다. 비척추 골절은 CT-P41 및 US-Prolia 투여군 각각에서 환자 2 명(0.8%)과 환자 4 명(1.7%)에서 보고되었다. 투여 기간 I 동안 고관절 골절은 보고되지 않았다.

표 10: 시험 CT-P41 3.1 에서 요추골, 고관절 및 대퇴골 경부에 대한 실제 결과 및 BMD의 베이스라인 대비 백분율 변화의 기술 통계 - 투여 기간 II: FAS-TP2 하위군

Week Statistic	CT-P41 Maintenance (N=220)		US-Prolia Maintenance (N=100)		Switched to CT-P41 (N=101)	
	Actual	%CFB	Actual	%CFB	Actual	%CFB
Lumbar Spine						
Week 78						
n	198	198	91	91	93	93
Mean	0.7942	6.7948	0.7916	6.5998	0.7996	7.0549
SD	0.07588	4.20704	0.06473	3.46433	0.06679	3.53313
Min	0.612	-8.412	0.651	-2.814	0.660	-0.565
Median	0.7890	6.6151	0.7870	6.9602	0.7970	7.2193
Max	0.980	20.765	0.951	15.097	0.951	16.713
Total Hip						
Week 78						
n	198	198	90	90	93	93
Mean	0.7832	3.4133	0.7674	2.6999	0.7891	3.4345
SD	0.08948	2.79970	0.09047	2.82241	0.09442	2.96389
Min	0.527	-5.599	0.546	-5.918	0.565	-3.177
Median	0.7815	3.2030	0.7650	2.9070	0.7770	3.5036
Max	1.039	14.469	0.961	8.883	1.018	11.838
Femoral Neck						
Week 78						
n	198	198	90	90	93	93
Mean	0.6902	2.9744	0.6830	2.4722	0.6964	2.8905
SD	0.10637	3.64244	0.11195	3.71277	0.10801	4.08450
Min	0.459	-10.049	0.461	-9.970	0.469	-6.140
Median	0.6850	2.8530	0.6680	3.3736	0.6870	2.9299
Max	0.980	17.365	1.024	8.115	1.042	15.840

투여 기간 II 동안 새로운 척추 골절 또는 고관절 골절은 보고되지 않았다. 비척추 골절이 CT-P41 유지군 환자 2 명(0.9%)에서만 보고되었다.

표 11: 시험 CT-P41 3.1 에서 새로운 척추, 비척추 및 고관절 골절 발생률 - 투여 기간 I: FAS

	CT-P41 (N = 239)	US-Prolia (N = 238)
	Number (%) of Patients	
New vertebral fracture	1 (0.4%)	1 (0.4%)
T8	0	1 (0.4%)
L2	1 (0.4%)	0
Nonvertebral fracture ¹	2 (0.8%)	4 (1.7%)
Carpus, Right	1 (0.4%)	0
Fibula Distal, Left	0	1 (0.4%)
Humerus Proximal, Left	0	1 (0.4%)
Radius Distal, Left	1 (0.4%)	2 (0.8%)
Radius Distal, Right	1 (0.4%)	0
Hip fracture ²	0	0

표 12: 시험 CT-P41 3.1 에서 새로운 척추, 비척추 및 고관절 골절 발생률 - 투여 기간 II: FAS-TP2 하위군

	CT-P41 Maintenance (N = 220)	US-Prolia Maintenance (N = 100)	Switched to CT-P41 (N = 101)
	Number (%) of Patients		
New vertebral fracture	0	0	0
Nonvertebral fracture ¹	2 (0.9%)	0	0
Radius Distal, Right	2 (0.9%)	0	0
Ulna Distal, Right	1 (0.5%)	0	0
Hip fracture ²	0	0	0

③ 26 주, 제 52 주 및 제 78 주 시점에 베이스라인 대비 건강 관련 삶의 질 변화

투여 기간 I 동안 OPAQ-SV의 신체 기능, 감정적 상태, 요통 점수의 베이스라인 대비 변화는 두 투여군 모두에서 작게 나타났다. 또한 두 투여군 간 OPAQ-SV의 신체 기능, 감정적 상태, 요통 점수의 베이스라인 대비 평균(SD) 변화는 유사하게 관찰되었다(표 13).

투여 기간 II 동안에도 마찬가지로 OPAQ-SV의 신체 기능, 감정적 상태, 요통 점수의 베이스라인 대비 변화는 세 투여군 모두에서 작게 나타났고, 베이스라인 값과 베이스라인 대비 평균(SD) 변화는 세 투여군에서 유사하게 관찰되었다(표 14).

표 13: 시험 CT-P41 3.1 에서 OPAQ-SV 에 대한 실제 결과와 베이스라인 대비 변화의 기술 통계 - 투여 기간 I: FAS

Week Statistic	Physical function				Emotional status				Back pain			
	CT-P41 (N=239)		US-Prolia (N=238)		CT-P41 (N=239)		US-Prolia (N=238)		CT-P41 (N=239)		US-Prolia (N=238)	
	Actual	CFB	Actual	CFB	Actual	CFB	Actual	CFB	Actual	CFB	Actual	CFB
Baseline												
n	239		238		239		238		239		238	
Mean	80.1182		80.9968		67.7349		68.8694		58.682		60.032	
SD	16.50445		14.91677		18.49177		18.25492		23.6880		22.1506	
Min	25.000		40.789		6.818		18.182		0		0	
Median	85.5263		84.2105		70.4545		70.4545		56.250		62.500	
Max	100.000		100.000		100.000		100.000		100.00		100.00	
Week 26												
n	229	229	219	219	228	228	219	219	229	229	219	219
Mean	79.9414	0.0134	82.5192	1.0534	67.4043	-0.4386	68.6073	-0.7680	62.063	3.357	63.470	2.882
SD	16.42226	12.58685	15.20120	11.68212	16.90105	14.22401	19.00461	12.39196	23.0789	16.0786	24.2310	16.6462
Min	18.421	-55.263	43.421	-30.263	11.364	-59.091	9.091	-56.818	6.25	-62.50	0	-56.25
Median	82.8947	0	86.8421	1.3158	67.0455	0	70.4545	0	62.500	0	68.750	0
Max	100.000	46.053	100.000	36.842	100.000	34.091	100.000	38.636	100.00	75.00	100.00	68.75
Week 52												
n	225	225	212	212	225	225	212	212	225	225	212	212
Mean	79.8830	-0.3431	81.4938	-0.0117	67.2030	-0.9687	68.2065	-1.3154	62.556	3.611	64.623	4.127
SD	16.78051	11.21473	15.49763	13.79019	16.55955	14.13533	19.31128	14.20117	24.2205	17.0494	22.8389	18.0176
Min	25.000	-28.947	14.474	-59.211	13.636	-50.000	6.818	-74.318	0	-50.00	0	-56.25
Median	84.2105	-1.3158	85.5263	0	68.1818	-2.0455	68.1818	0	62.500	0	62.500	3.125
Max	100.000	40.789	100.000	40.789	100.000	38.636	100.000	38.636	100.00	50.00	100.00	50.00

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

시험 CT-P41 3.1 의 전체 기간 동안 총 421 명(88.3%)의 환자(CT-P41 투여군 220 명[92.1%], US-Prolia 투여군 201 명[84.5%], CT-P41 유지군 220 명[100.0%], US-Prolia 유지군 100 명[100. 0%] 환자, CT-P41 로 전환군 101 명 [100.0%])에게 시험약(CT-P41 또는 US-Prolia)을 3 회 모두 투여했다.

(2) 이상사례

PMO 환자의 경우, 투여 기간 I, 투여 기간 II 및 전체 기간에서 보고된 TEAE 는 각각 표 5, 표 6 및 표 7 에 설명 되어 있다.

투여 기간 I

투여 기간 I 기간 동안 CT-P41 투여군의 환자 181 명(75.7%), US-Prolia 투여군의 환자 167 명(70.2%)에게서 TEAE 가 보고되었다. SOC 를 기준으로 가장 빈번하게 보고된 TEAE 는 감염 및 기생충 감염(CT-P41 및 US-Prolia 투여군 에서 각각 90 명[37.7%] 및 67 명[28.2%] 환자)이었으며, PT 기준으로는 COVID-19(각각 28 명[11.7%] 및 26 명 [10.9%] 환자)였다(표 10). 시험약에 관계없이, 1 개 이상의 TEAE 가 나타난 환자의 전체 비율은 투여군 간에 유사 했으며 투여 기간 I 전체에서 뚜렷한 만한 차이는 없었다. 관련성 및 중증도별 자세한 비교는 이후 항에서 제공된 다.

투여 기간 II

투여 기간 II 기간 동안 CT-P41 유지군에서는 107 명(48.6%), US-Prolia 유지군에서는 41 명(41.0%), CT-P41 로 전환 군에서는 54 명(53.5%)의 환자에서 TEAE 가 보고되었다. SOC 를 기준으로 가장 빈번하게 보고된 TEAE 는 감염 및 기생충 감염(CT-P41 유지군, US-Prolia 유지군 및 CT-P41 로 전환군에서 각각 41 명[18.6%], 18 명[18.0%], 26 명 [25.7%])이었으며, PT 기준으로는 상기도 감염(각각 13 명[5.9%], 4 명[4.0%], 11 명[10.9%])이었다(표 11). 투여 기간 II 기간 동안, CT-P41 로 전환군은 두 유지군에 비해 최소 1 회의 TEAE 를 보고한 환자의 비율이 약간 더 높았는데, 이는 감염 및 기생충 감염의 SOC 차이에 기인한 것으로 보인다.

표 14: 시험 CT-P41 3.1에서 OPAQ-SV에 대한 실제 결과 및 베이스라인 대비 변화의 기술 통계 - 투여 기간 II: FAS-TP2 하위군

Dimension Week Statistic	CT-P41 Maintenance (N=220)		Prolia Maintenance (N=100)		Switched to CT-P41 (N=101)	
	Actual	CFB	Actual	CFB	Actual	CFB
Physical function						
Week 78						
n	199	199	90	90	93	93
Mean	80.3690	0.2601	81.3012	-0.0585	85.0028	3.2800
SD	16.76050	11.96294	16.49151	15.08366	13.65913	11.49926
Min	19.737	-40.789	34.211	-46.053	51.316	-26.316
Median	84.2105	0	85.5263	0	88.1579	2.6316
Max	100.000	47.368	100.000	43.421	100.000	39.474
Emotional status						
Week 78						
n	199	199	90	90	93	93
Mean	66.6058	-1.5075	67.2980	-3.1818	70.2835	-0.3666
SD	16.98321	14.23213	21.26200	15.09403	16.73209	12.74372
Min	9.091	-47.727	6.818	-56.818	31.818	-40.909
Median	65.9091	-2.2727	68.1818	-2.2727	68.1818	0
Max	100.000	45.455	100.000	38.636	100.000	43.182
Back pain						
Week 78						
n	199	199	90	90	93	93
Mean	63.254	4.240	63.958	1.042	64.382	4.637
SD	23.0673	17.7301	23.4612	17.4842	22.3983	18.4050
Min	6.25	-50.00	0	-56.25	0	-68.75
Median	62.500	6.250	68.750	0	68.750	6.250
Max	100.00	75.00	100.00	43.75	100.00	50.00

표 6: 시험 CT-P41 3.1(투여 기간 II)의 치료 후 발생 이상사례 개요: 안전성-TP2 하위군

reactions		
Related	1 (0.4)	1 (0.4)
Unrelated	12 (5.0)	9 (3.8)

	CT-P41 Maintenance (N=220)	US-Prolia Maintenance (N=100)	Switched to CT-P41 (N=101)
Total number of TEAEs	208	88	103
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE	107 (48.6)	41 (41.0)	54 (53.5)
Related	15 (6.8)	5 (5.0)	7 (6.9)
Unrelated	99 (45.0)	38 (38.0)	51 (50.5)
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE leading to death	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0
Unrelated	1 (0.5)	0	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE	8 (3.6)	2 (2.0)	0
Related	0	0	0
Unrelated	8 (3.6)	2 (2.0)	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE leading to study drug discontinuation	0	0	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of injection site reactions	3 (1.4)	0	1 (1.0)
Related	3 (1.4)	0	1 (1.0)
Unrelated	0	0	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of drug-related hypersensitivity/allergic reactions	1 (0.5)	0	0
Related	1 (0.5)	0	0
Unrelated	0	0	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of infections	41 (18.6)	18 (18.0)	26 (25.7)
Related	2 (0.9)	0	1 (1.0)
Unrelated	40 (18.2)	18 (18.0)	26 (25.7)

표 5: 시험 CT-P41 3.1 (부여 기간 1)의 치료 후 발생 이상사례 개요: 안전성 분석군

	CT-P41 (N=239)	US-Prolia (N=238)
Total number of TEAEs	585	540
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE	181 (75.7)	167 (70.2)
Related	43 (18.0)	39 (16.4)
Unrelated	171 (71.5)	164 (68.9)
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE leading to death	1 (0.4)	0
Related	0	0
Unrelated	1 (0.4)	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE	7 (2.9)	10 (4.2)
Related	0	0
Unrelated	7 (2.9)	10 (4.2)
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE leading to study drug discontinuation	5 (2.1)	5 (2.1)
Related	0	2 (0.8)
Unrelated	5 (2.1)	3 (1.3)
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of injection site reactions	5 (2.1)	3 (1.3)
Related	5 (2.1)	3 (1.3)
Unrelated	0	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of drug-related hypersensitivity/allergic reactions	0	2 (0.8)
Related	0	2 (0.8)
Unrelated	0	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of infections	90 (37.7)	67 (28.2)
Related	3 (1.3)	0
Unrelated	87 (36.4)	67 (28.2)
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of hypocalcaemia	6 (2.5)	7 (2.9)
Related	4 (1.7)	5 (2.1)
Unrelated	2 (0.8)	2 (0.8)
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of ONJ	0	1 (0.4)
Related	0	1 (0.4)
Unrelated	0	0
Total number of TEAEs of atypical femoral fracture	0	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of dermatologic	13 (5.4)	10 (4.2)

Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of hypocalcaemia	4 (1.8)	0	0
Related	2 (0.9)	0	0
Unrelated	3 (1.4)	0	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of ONJ	0	0	0
Total number of TEAEs of atypical femoral fracture	0	0	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of dermatologic reactions	0	2 (2.0)	2 (2.0)
Related	0	0	0
Unrelated	0	2 (2.0)	2 (2.0)

표 7: 시험 CT-P41 3.1 의 치료 후 발생 이상사례 개요(전체 기간): 안전성 분석군

	CT-P41 (N=239)	US-Prolia		
		Overall (N=238)	US-Prolia Maintenance (N=100) ¹	Switched to CT-P41 (N=101) ¹
Total number of TEAEs	793	731	299	332
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE	193 (80.8)	183 (76.9)	75 (75.0)	82 (81.2)
Related	54 (22.6)	49 (20.6)	19 (19.0)	20 (19.8)
Unrelated	184 (77.0)	179 (75.2)	72 (72.0)	81 (80.2)
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE leading to death	2 (0.8)	0	0	0
Related	0	0	0	0
Unrelated	2 (0.8)	0	0	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE	14 (5.9)	12 (5.0)	7 (7.0)	2 (2.0)
Related	0	0	0	0
Unrelated	14 (5.9)	12 (5.0)	7 (7.0)	2 (2.0)
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE leading to study drug discontinuation	5 (2.1)	5 (2.1)	0	0
Related	0	2 (0.8)	0	0
Unrelated	5 (2.1)	3 (1.3)	0	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of injection site reactions	8 (3.3)	4 (1.7)	0	2 (2.0)
Related	8 (3.3)	4 (1.7)	0	2 (2.0)
Unrelated	0	0	0	0

	CT-P41 (N=239)	US-Prolia		
		Overall (N=238)	US-Prolia Maintenance (N=100) ¹	Switched to CT-P41 (N=101) ¹
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of drug-related hypersensitivity/allergic reactions	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.0)
Related	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.0)
Unrelated	0	0	0	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of infections	111 (46.4)	90 (37.8)	36 (36.0)	47 (46.5)
Related	5 (2.1)	1 (0.4)	0	1 (1.0)
Unrelated	107 (44.8)	90 (37.8)	36 (36.0)	47 (46.5)
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of hypocalcaemia	8 (3.3)	7 (2.9)	3 (3.0)	3 (3.0)
Related	5 (2.1)	5 (2.1)	2 (2.0)	2 (2.0)
Unrelated	4 (1.7)	2 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.0)
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of ONJ	0	1 (0.4)	0	0
Related	0	1 (0.4)	0	0
Unrelated	0	0	0	0
Total number of TEAEs of atypical femoral fracture	0	0	0	0
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE of dermatologic reactions	13 (5.4)	13 (5.5)	8 (8.0)	4 (4.0)
Related	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0
Unrelated	12 (5.0)	12 (5.0)	7 (7.0)	4 (4.0)

표 10: 시험 CT-P41 3.1(투여 기간 I)에서 모든 투여군에서 최소 3%의 환자에서 보고된 SOC 및 PT 기준 TEAE: 안전성 분석군

System Organ Class Preferred Term	CT-P41 (N=239)	US-Prolia (N=238)
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE	181 (75.7)	167 (70.2)
Gastrointestinal disorders	42 (17.6)	25 (10.5)
Constipation	7 (2.9)	9 (3.8)
Infections and infestations	90 (37.7)	67 (28.2)
COVID-19	28 (11.7)	26 (10.9)
Nasopharyngitis	10 (4.2)	12 (5.0)
Upper respiratory tract infection	25 (10.5)	20 (8.4)
Urinary tract infection	12 (5.0)	4 (1.7)
Metabolism and nutrition disorders	43 (18.0)	43 (18.1)
Hypercalcaemia	8 (3.3)	7 (2.9)
Vitamin D deficiency	15 (6.3)	5 (2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	66 (27.6)	57 (23.9)
Arthralgia	24 (10.0)	21 (8.8)
Back pain	6 (2.5)	8 (3.4)
Osteoarthritis	10 (4.2)	13 (5.5)
Nervous system disorders	28 (11.7)	29 (12.2)
Headache	6 (2.5)	11 (4.6)

표 11: 시험 CT-P41 3.1(투여 기간 II)에서 SOC 및 PT 기준 모든 투여군에서 최소 3%의 환자에서 보고된 PT 기준 TEAE: 안전성-TP2 하위군

System Organ Class Preferred Term	CT-P41 Maintenance (N=220)	US-Prolia Maintenance (N=100)	Switched to CT-P41 (N=101)
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE	107 (48.6)	41 (41.0)	54 (53.5)
Blood and lymphatic system disorders	10 (4.5)	4 (4.0)	7 (6.9)
Eosinophilia	2 (0.9)	0	3 (3.0)
Thrombocytopenia	4 (1.8)	2 (2.0)	3 (3.0)
Infections and infestations	41 (18.6)	18 (18.0)	26 (25.7)
COVID-19	8 (3.6)	3 (3.0)	6 (5.9)
Nasopharyngitis	4 (1.8)	3 (3.0)	4 (4.0)
Upper respiratory tract infection	13 (5.9)	4 (4.0)	11 (10.9)
Viral upper respiratory tract infection	0	1 (1.0)	3 (3.0)
Investigations	6 (2.7)	7 (7.0)	5 (5.0)
Blood parathyroid hormone increased	0	3 (3.0)	0
Metabolism and nutrition disorders	22 (10.0)	10 (10.0)	8 (7.9)
Vitamin D deficiency	6 (2.7)	3 (3.0)	4 (4.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	24 (10.9)	11 (11.0)	11 (10.9)
Arthralgia	7 (3.2)	0	1 (1.0)

전체 기간

전체 기간 동안 CT-P41 투여군에서는 193 명(80.8%), US-Prolia 투여군에서는 183 명(76.9%), US-Prolia 유지군에서는 75 명(75.0%), CT-P41 로 전환군에서는 82 명(81.2%)에게서 TEAE 가 보고되었다.

SOC를 기준으로 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 감염 및 기생충 감염(CT-P41, US-Prolia, US-Prolia 유지군 및 CT-P41 로 전환군에서 각각 111 명[46.4%], 90 명[37.8%], 36 명[36.0%], 47 명[46.5%])이었으며, PT 기준으로는 COVID-19(각각 36 명[15.1%], 35명[14.7%], 18명[18.0%], 17명[16.8%]) 및 상기도 감염(각각 36명[15.1%], 32명[13.4%], 11 명[11.0%], 17 명[16.8%])이었다(표 12). 전체 기간 동안 시험약 또는 치료 전환 여부와 관계없이 1 개 이상의 TEAE 가 발생한 환자의 전체 비율은 투여군 간에 유사했다.

System Organ Class Preferred Term	CT-P41 (N=239)	US-Prolia		
		Overall (N=238)	US-Prolia Maintenance (N=100) ¹	Switched to CT-P41 (N=101) ¹
Hypercholesterolaemia	8 (3.3)	9 (3.8)	4 (4.0)	3 (3.0)
Hyperkalaemia	5 (2.1)	6 (2.5)	2 (2.0)	3 (3.0)
Hyperuricaemia	4 (1.7)	6 (2.5)	4 (4.0)	2 (2.0)
Hypocalcaemia	8 (3.3)	7 (2.9)	3 (3.0)	3 (3.0)
Hypokalaemia	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (3.0)	0
Vitamin D deficiency	15 (6.3)	9 (3.8)	4 (4.0)	5 (5.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	79 (33.1)	70 (29.4)	31 (31.0)	28 (27.7)
Arthralgia	28 (11.7)	22 (9.2)	8 (8.0)	11 (10.9)
Back pain	6 (2.5)	12 (5.0)	5 (5.0)	6 (5.9)
Osteoarthritis	12 (5.0)	16 (6.7)	7 (7.0)	6 (5.9)
Pain in extremity	13 (5.4)	9 (3.8)	5 (5.0)	3 (3.0)
Spinal osteoarthritis	3 (1.3)	6 (2.5)	3 (3.0)	1 (1.0)
Spinal pain	6 (2.5)	6 (2.5)	3 (3.0)	2 (2.0)
Nervous system disorders	32 (13.4)	32 (13.4)	13 (13.0)	16 (15.8)
Dizziness	6 (2.5)	6 (2.5)	3 (3.0)	3 (3.0)
Headache	8 (3.3)	11 (4.6)	5 (5.0)	4 (4.0)
Sciatica	4 (1.7)	5 (2.1)	2 (2.0)	3 (3.0)
Somnolence	1 (0.4)	3 (1.3)	0	3 (3.0)
Renal and urinary disorders	16 (6.7)	19 (8.0)	9 (9.0)	7 (6.9)
Haematuria	1 (0.4)	6 (2.5)	4 (4.0)	1 (1.0)
Renal cyst	2 (0.8)	5 (2.1)	1 (1.0)	4 (4.0)
Skin and subcutaneous tissue disorder	24 (10.0)	22 (9.2)	10 (10.0)	7 (6.9)
Rash	5 (2.1)	3 (1.3)	3 (3.0)	0
Vascular disorder	17 (7.1)	11 (4.6)	4 (4.0)	5 (5.0)
Hypertension	12 (5.0)	3 (1.3)	1 (1.0)	2 (2.0)

Source: CSR CT-P41 3.1 Post-text Table 14.3.1.1.
 Note: At each level of summarization, patients are counted once if they reported one or more events.
¹ Based on patients who were randomized to US-Prolia for TP1 then re-randomized to CT-P41 or US-Prolia prior to TP2. The number of patients may not add up to overall numbers in the Overall group due to discontinuation prior to TP2.
 Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; TEAE, treatment-emergent adverse event; US, United States.

표 12: 시험 CT-P41 3.1(전체 기간)에서 SOC 및 PT 기준 모든 투여군에서 최소 3%의 환자에서 보고된 PT 기준 TEAE: 안전성 분석군

System Organ Class Preferred Term	CT-P41 (N=239)	US-Prolia		
		Overall (N=238)	US-Prolia Maintenance (N=100) ¹	Switched to CT-P41 (N=101) ²
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE	193 (80.8)	183 (76.9)	75 (75.0)	82 (81.2)
Blood and lymphatic system disorders	15 (6.3)	18 (7.6)	7 (7.0)	9 (8.9)
Eosinophilia	3 (1.3)	3 (1.3)	0	3 (3.0)
Leukopenia	3 (1.3)	4 (1.7)	1 (1.0)	3 (3.0)
Neutropenia	0	4 (1.7)	3 (3.0)	1 (1.0)
Thrombocytopenia	5 (2.1)	7 (2.9)	2 (2.0)	4 (4.0)
Gastrointestinal disorders	49 (20.5)	28 (11.8)	10 (10.0)	13 (12.9)
Constipation	8 (3.3)	9 (3.8)	5 (5.0)	1 (1.0)
Gastroesophageal reflux disease	3 (1.3)	4 (1.7)	0	4 (4.0)
General disorders and administration site conditions	20 (8.4)	13 (5.5)	3 (3.0)	7 (6.9)
Injection site reaction	8 (3.3)	4 (1.7)	0	2 (2.0)
Immune system disorders	3 (1.3)	5 (2.1)	2 (2.0)	3 (3.0)
Hypersensitivity	2 (0.8)	4 (1.7)	1 (1.0)	3 (3.0)
Infections and infestations	111 (46.4)	90 (37.8)	36 (36.0)	47 (46.5)
COVID-19	36 (15.1)	35 (14.7)	18 (18.0)	17 (16.8)
Herpes zoster	3 (1.3)	3 (1.3)	0	3 (3.0)
Nasopharyngitis	13 (5.4)	17 (7.1)	9 (9.0)	8 (7.9)
Upper respiratory tract infection	36 (15.1)	32 (13.4)	11 (11.0)	17 (16.8)
Urinary tract infection	17 (7.1)	6 (2.5)	1 (1.0)	5 (5.0)
Viral upper respiratory tract infection	0	4 (1.7)	1 (1.0)	3 (3.0)
Injury, poisoning and procedural complications	24 (10.0)	26 (10.9)	8 (8.0)	18 (17.8)
Contusion	2 (0.8)	5 (2.1)	2 (2.0)	3 (3.0)
Tooth fracture	3 (1.3)	4 (1.7)	3 (3.0)	1 (1.0)
Investigations	30 (12.6)	30 (12.6)	16 (16.0)	12 (11.9)
Blood parathyroid hormone increased	5 (2.1)	9 (3.8)	6 (6.0)	2 (2.0)
Vitamin D decreased	2 (0.8)	3 (1.3)	0	3 (3.0)
Metabolism and nutrition disorders	52 (21.8)	49 (20.6)	23 (23.0)	21 (20.8)
Dyslipidaemia	2 (0.8)	6 (2.5)	3 (3.0)	3 (3.0)
Hypercalcaemia	11 (4.6)	7 (2.9)	3 (3.0)	4 (4.0)

(3) 사망

총 2 건의 사망이 보고되었으며, 각 투여 기간 I 및 II 에서 1 건씩 발생했다.

CT-P41 유지군에 속한 환자 1명은 5 등급 생식기 악성 신생물 여성 질환을 경험하고 이후 사망했으며, 생식기 악성 신생물 여성 질환은 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 판단되었다.

CT-P41 투여군에 속한 환자 1명은 5 등급 관상동맥질환을 경험하고 이후 사망했으며, 관상동맥질환은 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 평가되었다.

(4) 중대한 이상사례

투여 기간 I

투여 기간 I 기간 동안 대부분의 환자는 1 등급 또는 2 등급 중증도의 TEAE 를 경험했다. 3 등급 이상의 TEAE 는 CT-P41 투여군에서 7 명(2.9%), US-Prolia 투여군에서 15(6.3%)명의 환자에서 보고되었다. 허혈성 뇌졸중과 관상동맥 질환만 각각 중등도 4 등급과 5 등급이었기 때문에 이러한 이상사례의 대부분은 3 등급이었다. 두 투여군 모두에서 1 명 이상의 환자에서 PT 기준으로 3 등급 이상의 TEAE 가 보고되지 않았다. 3 등급 이상의 TEAE 를 보고한 환자 수는 US-Prolia 투여군이 CT-P41 투여군보다 약간 더 많았으나, 모든 이상사례는 시험약과 관련이 없었다(표 14).

투여 기간 II

투여 기간 II 기간 동안 대부분의 환자는 1 등급 또는 2 등급의 TEAE 를 경험했다. CT-P41 유지군에서는 7 명 (3.2%), US-Prolia 유지군에서는 3 명(3.0%), CT-P41 로 전환군에서는 1 명(1.0%)의 환자에서 3 등급 이상의 TEAE 가 보고되었다. 불안정형 협심증과 위장관 천공만 4 등급, 생식기 악성 신생물 여성 질환은 5 등급이었으며, 이들

중 대부분은 3 등급이었다. 불안정형 협심증을 제외하고 모든 투여군에서 1 명 이상의 환자에서 보고된 PT 기준 3 등급 이상의 TEAE 는 없었다. 3 등급 이상의 TEAE 를 보고한 환자의 비율에는 투여군 간에 유의한 차이가 없었다. 또한 모든 3 등급 이상의 이상사례는 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다(표 15).

표 14: 시험 CT-P41 3.1(투여 기간 I)에서 SOC 및 PT 기준 3 등급 이상의 TEAE: 안전성 분석군

System Organ Class Preferred Term	CT-P41 (N=239)	US-Prolia (N=238)
Number (%) of patients with ≥ 1 Grade 3 or higher TEAE	7 (2.9)	15 (6.3)
Cardiac disorders	1 (0.4)	1 (0.4)
Acute myocardial infarction - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Coronary artery disease - Grade 5, Unrelated	1 (0.4)	0
Gastrointestinal disorders	0	1 (0.4)
Diarrhoea - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Infections and infestations	0	1 (0.4)
COVID-19 - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.4)	2 (0.8)
Ankle fracture - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Humerus fracture - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Limb injury - Grade 3, Unrelated	1 (0.4)	0
Investigations	0	3 (1.3)
Aspartate aminotransferase increased - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Blood creatine phosphokinase increased - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Blood pressure increased - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Gamma-glutamyltransferase increased - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.4)	2 (0.8)
Intervertebral disc degeneration - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Osteoarthritis - Grade 3, Unrelated	1 (0.4)	0
Pain in extremity - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	1 (0.4)	2 (0.8)
Basal cell carcinoma - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Borderline ovarian tumour - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Invasive breast carcinoma - Grade 3, Unrelated	1 (0.4)	0
Nervous system disorders	2 (0.8)	2 (0.8)
Ischaemic stroke - Grade 4, Unrelated	0	1 (0.4)
Lumbar radiculopathy - Grade 3, Unrelated	1 (0.4)	0
Radiculopathy - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Sciatica - Grade 3, Unrelated	1 (0.4)	0
Reproductive system and breast disorders	1 (0.4)	0
Vulval leukoplakia - Grade 3, Unrelated	1 (0.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (0.4)
Asthma - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Vascular disorders	0	1 (0.4)
Essential hypertension - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)

표 15: 시험 CT-P41 3.1(투여 기간 II)에서 SOC 및 PT 기준 3 등급 이상의 TEAE: 안전성-TP2 하위군

System Organ Class Preferred Term	CT-P41 Maintenance (N=220)	US-Prolia Maintenance (N=100)	Switched to CT-P41 (N=101)
Number (%) of patients with ≥ 1 Grade 3 or higher TEAE	7 (3.2)	3 (3.0)	1 (1.0)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (1.0)	0
Neutropenia - Grade 3, Unrelated	0	1 (1.0)	0
Cardiac disorders	3 (1.4)	0	0
Acute myocardial infarction - Grade 3, Unrelated	1 (0.5)	0	0
Angina unstable - Grade 3, Unrelated	1 (0.5)	0	0
Angina unstable - Grade 4, Unrelated	1 (0.5)	0	0
Atrial fibrillation - Grade 3, Unrelated	1 (0.5)	0	0
Eye disorders	0	1 (1.0)	0
Cataract - Grade 3, Unrelated	0	1 (1.0)	0
Gastrointestinal disorder	1 (0.5)	0	0
Gastrointestinal perforation - Grade 4, Unrelated	1 (0.5)	0	0
Investigations	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Blood creatine phosphokinase increased - Grade 3, Unrelated	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.5)	0	0
Hypertiglyceridaemia - Grade 3, Unrelated	1 (0.5)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified	2 (1.0)	0	0
Genital neoplasm malignant female - Grade 5, Unrelated	1 (0.5)	0	0
Squamous cell carcinoma - Grade 3, Unrelated	1 (0.5)	0	0

(5) 시험약 중단을 초래한 투여 후 발생 이상사례 투여 기간 I

투여 기간 I 기간 동안 CT-P41 및 US-Prolia 투여군에서 각각 5 명(2.1%)의 환자에서 시험약 중단으로 이어진 TEAE 가 보고되었다. 두 투여군 모두에서 1 명을 초과하는 환자에서 시험약 중단으로 이어진 PT 기준 TEAE 는 보고되지 않았다(표 18). 이 중 US-Prolia 투여군에서 보고된 2 등급 백내장 및 2 등급 턱 골괴사는 시험약과 관련된 것으로 간주되었다.

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 주사부위 반응

투여 기간 I

투여 기간 I 기간 동안 CT-P41 투여군의 환자 5 명(2.1%), US-Prolia 투여군의 환자 3 명(1.3%)에게서 주입 부위 반응 TEAE 가 보고되었다(표 19). 주입 부위 반응의 가장 흔한 징후 및 증상은 주입 부위 홍반이었다(CTP41 및 US-Prolia 투여군에서 각각 4 명[1.7%] 및 2 명[0.8%]). 심각한 이상사례는 없었으며 모든 이상사례는 중증도 1 또는 2 등급이었다. 주입 부위 반응 후 시험약에 대한 조치는 취해지지 않았으며 모든 환자는 약물 치료 없이 회복되었다.

표 18: 시험 CT-P41 3.1(투여 기간 I)에서 SOC 및 PT 기준 시험약 중단으로 이어진 TEAE: 안전성 분석군

System Organ Class Preferred Term	CT-P41 (N=239)	US-Prolia (N=238)
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE leading to study drug discontinuation	5 (2.1)	5 (2.1)
Eye disorders	0	1 (0.4)
Cataract – Grade 2, Related	0	1 (0.4)
Gastrointestinal disorders	2 (0.8)	0
Crohn's disease – Grade 1, Unrelated	1 (0.4)	0
Toothache – Grade 2, Unrelated	1 (0.4)	0
Infections and infestations	1 (0.4)	0
Respiratory tract infection – Grade 2, Unrelated	1 (0.4)	0
Investigations	1 (0.4)	1 (0.4)
Alanine aminotransferase increased – Grade 2, Unrelated	0	1 (0.4)
Hepatic enzyme increased – Grade 2, Unrelated	1 (0.4)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (0.4)
Osteonecrosis of jaw – Grade 2, Related	0	1 (0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	1 (0.4)	2 (0.8)
Basal cell carcinoma – Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Borderline ovarian tumour – Grade 3, Unrelated	0	1 (0.4)
Pancreatic carcinoma – Grade 2, Unrelated	1 (0.4)	0

표 19: 시험 CT-P41 3.1(투여 기간 I)에서 주입 부위 반응 요약: 안전성 분석군

	CT-P41 (N=239)	US-Prolia (N=238)
Number (%) of patients with ≥ 1 injection site reaction	5 (2.1)	3 (1.3)
Related	5 (2.1)	3 (1.3)
Grade 1	4 (1.7)	3 (1.3)
Grade 2	1 (0.4)	0

투여 기간 II

투여 기간 II 기간 동안 CT-P41 유지군에서는 3 명(1.4%), US-Prolia 유지군에서는 0 명, CT-P41 로 전환군에서는 1 명(1.0%)의 환자에서 주입 부위 반응 TEAE 가 보고되었다(표 20). 모든 주입 부위 반응의 징후 및 증상은 주입 부위 홍반이었다(CT-P41 유지군, US-Prolia 유지군 및 CT-P41 로 전환군에서 각각 3 명[1.4%], 0 명 및 1 명[1.0%]). 심각한 이상사례는 없었으며 모든 이상사례는 중증도 1 등급이었다. 주입 부위 반응 후 시험약에 대한 조치는 취해지지 않았으며 모든 환자는 치료 없이 회복되었다.

표 20: 시험 CT-P41 3.1(투여 II)에서 주입 부위 반응 요약: 안전성-TP2 하위군

	CT-P41 Maintenance (N=220)	US-Prolia Maintenance (N=100)	Switched to CT-P41 (N=101)
Number (%) of patients with ≥ 1 injection site reaction	3 (1.4)	0	1 (1.0)
Related	3 (1.4)	0	1 (1.0)
Grade 1	3 (1.4)	0	1 (1.0)

전체 기간

전체 기간 동안 CT-P41 투여군에서는 8 명(3.3%), US-Prolia 투여군에서는 4 명(1.7%), US-Prolia 유지군에서는 0 명, CT-P41 로 전환군에서는 2 명(2.0%)에게서 주입 부위 반응 TEAE 가 보고되었다(표 21)

표 21: 시험 CT-P41 3.1(전체 기간)에서 주입 부위 반응 요약: 안전성 분석군

	CT-P41 (N=239)	US-Prolia		
		Overall (N=238)	US-Prolia Maintenance (N=100) ¹	Switched to CT-P41 (N=101) ¹
Number (%) of patients with ≥ 1 injection site reaction	8 (3.3)	4 (1.7)	0	2 (2.0)
Related	8 (3.3)	4 (1.7)	0	2 (2.0)
Grade 1	7 (2.9)	4 (1.7)	0	2 (2.0)
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0

② 과민반응

투여 기간 I 기간 동안 약물 관련 과민증/알레르기 반응 TEAE 는 CT-P41 투여군에서는 보고된 환자가 없었으며 US-Prolia 투여군에서는 2 명(0.8%)의 환자에서 보고되었다. 약물 관련 과민증/알레르기 반응의 징후 및 증상은 1등급 가려움증과 1 등급 두드러기였다. 두 이상사례 모두 심각하지 않았으며 이상사례 발생 후 시험약에 대한 조치는 취해지지 않았다. 1 등급 가려움증은 시험약과 관련이 있는 것으로 간주되었으며, 환자는 레보세티리진 중염산염으로 치료를 받고 회복되었다. 1 등급 두드러기는 시험약과 관련이 있는 것으로 간주되었으며, 환자는 치료 없이 회복되었다.

투여 기간 II 기간 동안 약물 관련 과민증/알레르기 반응 TEAE 는 CT-P41 유지군에서 1 명(0.5%)의 환자에서 보고되었으며, US-Prolia 유지군과 CT-P41 로 전환군에서는 보고된 환자가 없었다. 약물 관련 과민증/알레르기 반응의 징후 및 증상으로 2 등급 가려움증과 2 등급 홍반성 발진이 보고되었다. 이 이상사례는 심각하지 않았으며 이상사례 발생 후 시험약에 대한 조치는 취해지지 않았다.

전체 기간 동안 약물 관련 과민증/알레르기 반응 TEAE는 CT-P41 투여군에서 1명(0.4%), US-Prolia 투여군에서 2 명(0.8%), US-Prolia 유지군에서 1 명(1.0%), CT-P41 로 전환군에서 1 명(1.0%)의 환자에서 보고되었다. 약물 관련 과민증/알레르기 반응의 징후 및 증상으로 가려움증, 두드러기 및 홍반성 발진이 보고되었으며 모든 환자는 해당 이상사례에서 회복되었다.

③ 감염

투여 기간 I

투여 기간 I 기간 동안 CT-P41 투여군에서 90 명(37.7%), US-Prolia 투여군에서 67 명(28.2%)의 환자에서 감염 TEAE 가 보고되었으며(표 23), CT-P41 투여군에서 보고된 3 건(2 등급 방광염, 2 등급 기관지염, 1 등급 단순포진 재활성화)을 제외하고 모두 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다. 3 건의 약물 관련 감염은 모두 심각하지 않았으며, 시험약에 별도의 조치를 취할 필요가 없었고, 비교적 단기간(약 13 일) 내에 약물 치료로 해소되었다.

투여 기간 I 기간 동안 심각한 것으로 보고된 감염 TEAE 가 1 건 있었다. US-Prolia 투여군의 환자 2502-0004 는 3 등급의 중증 COVID-19 감염이 보고되었으며 이 사건은 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다. 이 환자는 산소, 에녹사파린 나트륨, 텍사메타손 나트륨, 세프트리악손 나트륨 및 토실리주맙 치료를 받은 후 회복되었으며 26 주차에 시험약 투여가 중단되었다.

투여 기간 II

투여 기간 II 기간 동안 CT-P41 유지군 41 명(18.6%), US-Prolia 유지군 18 명(18.0%), CT-P41 로 전환군 26 명(25.7%)(표 24)의 환자에서 감염 TEAE 가 보고되었으며, 이 중 CT-P41 유지군 2 명(0.9%)과 CT-P41 로 전환군 1 명(1.0%)을 제외하고 모두 시험약과 무관한 것으로 간주되었다. 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 감염은 1등급 대상포진, 2등급 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 2 등급 폐렴 및 2 등급 요로 감염이었다. 4 건의 이상사례는 모두 심각하지 않았으며, 시험약에 대한 조치가 필요하지 않았으며, 비교적 짧은 기간(약 11 일) 내에 약물 치료로 해소되었다. 단, 요로 감염은 치료가 필요하지 않았고 자료 마감일 시점에 해소되지 않았다.

표 23: 시험 CT-P41 3.1(투여 기간 I)에서 감염 요약: 안전성 분석군

	CT-P41 (N=239)	US-Prolia (N=238)
Number (%) of patients with ≥ 1 infections	90 (37.7)	67 (28.2)
Related	3 (1.3)	0
Grade 1	1 (0.4)	0
Grade 2	2 (0.8)	0
Unrelated	87 (36.4)	67 (28.2)
Grade 1	14 (5.9)	16 (6.7)
Grade 2	73 (30.5)	50 (21.0)
Grade 3	0	1 (0.4%)
Infection by PT reported for ≥ 2% patients		
COVID-19	28 (11.7)	26 (10.9)
Upper respiratory tract infection	25 (10.5)	20 (8.4)
Nasopharyngitis	10 (4.2)	12 (5.0)
Urinary tract infection	12 (5.0)	4 (1.7)
Oral herpes	5 (2.1)	0

표 24: 시험 CT-P41 3.1(투여 기간 II)에서 감염 요약: 안전성-TP2 하위군

	CT-P41 Maintenance (N=220)	US-Prolia Maintenance (N=100)	Switched to CT-P41 (N=101)
Number (%) of patients with ≥ 1 infections	41 (18.6)	18 (18.0)	26 (25.7)
Related	2 (0.9)	0	1 (1.0)
Grade 1	0	0	1 (1.0)
Grade 2	2 (0.9)	0	0
Unrelated	40 (18.2)	18 (18.0)	26 (25.7)
Grade 1	6 (2.7)	3 (3.0)	2 (2.0)
Grade 2	34 (15.5)	15 (15.0)	23 (22.8)
Infection by PT reported for ≥ 2% patients			
Upper respiratory tract infection	13 (5.9)	4 (4.0)	11 (10.9)
COVID-19	8 (3.6)	3 (3.0)	6 (5.9)
Nasopharyngitis	4 (1.8)	3 (3.0)	4 (4.0)
Urinary tract infection	6 (2.7)	0	2 (2.0)
Bronchitis	2 (0.9)	2 (2.0)	0
Influenza	2 (0.9)	2 (2.0)	0
Viral upper respiratory tract infection	0	1 (1.0)	3 (3.0)
Sinusitis	1 (0.5)	0	2 (2.0)
Herpes zoster	0	0	2 (2.0)

④ 턱골괴사

투여 기간 I 기간 동안 US-Prolia 투여군의 환자 1 명(환자 2509-0185)이 턱의 골괴사로 분류된 TEAE 를 보고했으며, CT-P41 투여군에서는 보고된 환자가 없었다. 이상사례는 시험자에 의해 시험약과 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 간주되었으며 중증도는 심각하지 않은 2 등급이었다. 해당 환자는 26 주차에 시험약 투여 전 발생한 사건으로 인해 시험약 투여를 중단했으며 약물 치료로 회복되지 않았다.

투여 기간 II 기간 동안 투여군에서 턱 골괴사로 분류되는 TEAE 를 보고한 환자는 없었다.

⑤ 저칼슘혈증

투여 기간 I

투여 기간 I 기간 동안 CT-P41 투여군의 환자 6 명(2.5%), Prolia 투여군의 환자 7 명(2.9%)에게서 저칼슘혈증 TEAE 가 보고되었다(표 27). 시험자가 시험약과 관련이 있다고 판단하여 저칼슘혈증으로 분류한 TEAE 는 CT-P41 투여군과 Prolia 투여군에서 각각 4 명(1.7%) 및 5 명(2.1%)의 환자에서 보고되었다. 저칼슘혈증으로 분류된 모든 TEAE 는 심각하지 않았으며 중증도 1 등급이었다. 시험약에 대한 조치는 취해지지 않았으며 모든 환자는 회복되었다.

표 27: 시험 CT-P41 3.1(투여 기간 I)에서 저칼슘혈증 요약: 안전성 분석군

	CT-P41 (N=239)	US-Prolia (N=238)
Number (%) of patients with hypocalcaemia	6 (2.5)	7 (2.9)
Related	4 (1.7)	5 (2.1)
Grade 1	4 (1.7)	5 (2.1)
Unrelated	2 (0.8)	2 (0.8)
Grade 1	2 (0.8)	2 (0.8)

투여 기간 II

투여 기간 II 기간 동안 저칼슘혈증 TEAE 는 CT-P41 유지군에서 4 명(1.8%)의 환자에게서 보고되었으며, US-Prolia 유지군과 CT-P41 로 전환군에서는 보고된 환자가 없었다(표 28). 시험자가 시험약과 관련이 있다고 판단하여 저칼슘혈증으로 분류한 TEAE 는 CTP41 유지군의 2 명(0.9%)의 환자에서 보고되었다. 시험약에 대한 조치가 취해지지 않았지만, 두 환자 모두 자료 마감일 시점에 이 이상사례에서 회복되지 않았다. 그러나 환자 1명 의 알부민 보정 칼슘(calcium corrected for albumin) 수치는 다음 방문 시 회복되었고, 다른 환자 1명의 알부민 보정 칼슘 수치는 78 주차(EOS)에만 낮았으며, 따라서 자료 마감일 이후에 환자가 이상사례에서 회복되었는지 여부는 알 수 없었다. 또한 시험약과 관련이 없는 것으로 간주된 저칼슘혈증 TEAE 는 모두 심각하지 않았으며 중증도 1 등급이었다.

표 28: 시험 CT-P41 3.1(투여 기간 II)에서 저칼슘혈증 요약: 안전성 TP2 하위군

	CT-P41 Maintenance (N=220)	US-Prolia Maintenance (N=100)	Switched to CT-P41 (N=101)
Number (%) of patients with hypocalcaemia	4 (1.8)	0	0
Related	2 (0.9)	0	0
Grade 1	1 (0.5)	0	0
Grade 2	1 (0.5)	0	0
Unrelated	3 (1.4)	0	0
Grade 1	3 (1.4)	0	0

⑥ 피부학적 반응

투여 기간 I

투여 기간 I 기간 동안 CT-P41 투여군의 환자 13 명(5.4%), US-Prolia 투여군의 환자 10 명(4.2%)에게서 피부학적 반응 TEAE 가 보고되었다(표 29). 시험자가 시험약과 관련이 있다고 판단하여 피부학적 반응으로 분류한 TEAE 는 CT-P41 투여군과 US-Prolia 투여군에서 각각 1 명(0.4%)의 환자에서 보고되었다. 보고된 이상사례는 모두 심각하지 않았으며 중증도는 1 등급 또는 2 등급이었다.

표 29: 시험 CT-P41 3.1(투여 기간 I)에서 피부학적 반응 요약: 안전성 분석군

	CT-P41 (N=239)	US-Prolia (N=238)
Number (%) of patients with dermatologic reactions	13 (5.4)	10 (4.2)
Related	1 (0.4)	1 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)
Grade 2	1 (0.4)	0
Unrelated	12 (5.0)	9 (3.8)
Grade 1	4 (1.7)	5 (2.1)
Grade 2	8 (3.3)	4 (1.7)

투여 기간 II

투여 기간 II 기간 동안 피부학적 반응 TEAE 는 CT-P41 유지군에서는 보고된 환자가 없었으며, US-Prolia 유지군에서는 2 명(2.0%), CT-P41 로 전환군에서는 2 명(2.0%)의 환자에서 보고되었다(표 30). 피부학적 반응으로 분류된 모든 TEAE 는 시험자에 의해 관련성이 없는 것으로 간주되었으며 중증도 1 또는 2 등급의 비중증으로 간주되었다. 모든 환자가 회복되었다.

표 30: 시험 CT-P41 3.1(투여 기간 II)에서 피부학적 반응 요약: 안전성 TP2 하위군

	CT-P41 Maintenance (N=220)	US-Prolia Maintenance (N=100)	Switched to CT-P41 (N=101)
Number (%) of patients with dermatologic reactions	0	2 (2.0)	2 (2.0)
Unrelated	0	2 (2.0)	2 (2.0)
Grade 1	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Grade 2	0	1 (1.0)	1 (1.0)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험 CT-P41 3.1 의 분석 결과는 CT-P41 이 PMO 환자의 유효성 측면에서 US-Prolia 와 동등하다는 것을 입증하였다. 제 52 주 시점에 DXA 에 의한 요추(L1~L4)의 베이스라인 대비 BMD 치료 차이 변화율 추정치의 95% CI 는 FAS 에서 완전히 사전에 명시된 한계(-1.503, 1.503) 내에 있었다. 또한, 결과는 PPS 를 사용한 지지 분석과 누락된 자료에 대한 민감도 분석을 통해 뒷받침되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 바이오시밀러 의약품 안전성 평가의 목적은 해당 의약품의 안전성 프로파일을 대조 의약품의 안전성 프로파일과 비교하는 것이다. 본 신청 내 CT-P41 에 대한 전체 안전성 데이터베이스는 CT-P41, US-Prolia 또는 EU-Prolia 에 노출되었던 477 명의 PMO 환자와 181 명의 건강한 시험대상자로 구성된다. CT-P41 임상 개발 프로그램에서 보고된 이상사례 결과는 Prolia 의 알려진 안전성 프로파일과 일치한다. CT-P41 과 대조 의약품 투여 중 보고된 중단으로 이어지는 TEAE, TESAE 및 TEAESI를 분석한 결과, 이러한 사례의 유형, 중대성, 중증도, 약물 관계, 결과 및 빈도에 대한 관련 차이는 드러나지 않았다. CT-P41 은 내약성이 우수했고, Prolia 의 SmPC 에 보고된 안전성 특성과 일치하였다. 안전성 자료는 시험된 모집단에서 CT-P41 과 US-Prolia 간에 임상적으로 유의미한 차이가 없다는 입증을 뒷받침한다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- 바이오시밀러 의약품의 개발에 있어서 품질, 유효성, 안전성 및 면역원성 측면에서 시험약과 대조 의약품의 동등성으로부터 유익성과 위해성이 추론된다.
 - CT-P41 의 경우, 유익성-위해성 비는 최첨단 분석법, 치료적 활성의 시험관 내 모델, PK/PD 및 치료

적 동등성 임상시험에서 획득한 다수의 포괄적인 임상 증거를 사용하여 생성된 총체적 증거에 기반한 대조 의약품과 동등한 것으로 간주된다. Prolia 를 사용한 유익성-위해성 비는 잘 확립되어 왔고 여전히 우호적인 수준을 유지하고 있으므로, 총체적인 생물학적 동등성 자료는 CT-P41 의 유익성-위해성 비가 유사하다는 결론을 뒷받침한다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동등성 평가
 - 건강한 남성을 대상으로 하는 1상 임상시험에서 Prolia를 대조군으로 단회 SC 투여 시 AUC0-inf, AUC0-last 및 Cmax에 대한 90% CI가 모두 사전 지정된 동등성 한계[0.80, 1.25]내에 있음을 확인하였음
- 유효성의 타당성
 - 골다공증 여성 환자를 대상으로하는 3상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(제52주의 LS-BMD의 %CfB)는 사전 지정된 동등성 한계인 [-1.503%, 1.503%] 내에 있었음
 - 동등성 한계는 데노수맙과 위약의 치료효과를 비교한 메타분석을 근거로 1.503%로 설정되었으며 신 청품목과 위약과의 차이가 대조약과의 차이보다 클 것으로 생각되므로 적절하다고 판단됨
 - Prolia의 골다공증 3상 임상시험의 1차 평가변수는 3년 시점에서 척추 골절 위험도 감소였으며 골다 공증 지표인 BMD(골무기질 밀도) 변화는 골절 위험의 대리지표자이며 Prolia의 용량결정 2상 임상시 험에서 사용된 바 있음, 일차 평가변수로서 적절성이 인정됨
 - 1차 평가변수의 하위군 분석, 2차 평가변수에서 시험약은 대조약과 유사한 수준의 유효성을 보였음
- 안전성의 타당성
 - 안전성 측면에서 시험약은 대조약과 노출정도가 같았으며 투여 후 발생한 중대한 AE, 시험약 중단을 초래한 TEAE 등에서 대조약과 차이를 보이지 않았음
 - 가장 많이 발생한 이상반응은 감염 및 기생충 감염이었음
 - 사망은 시험약에서 2건 발생하였으며 기간 I에서 생식기 악성 신생물, 기간 II에서 췌장암이 원인으로 모두 시험약과 연관성이 없다고 평가되었음
 - 특별 관심 이상사례로 주사부위 반응, 과민반응, 감염, 턱골괴사를 평가하였으나 군간에 차이를 보이 지 않음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)(암젠코리아유한회사, 2014.09.29.)와 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)셀트리온	허가일	2024.11.21.
제품명	스토보클로프리필드시린지(데노수맵)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.3
주성분 및 함량	1프리필드시린지(1밀리리터) 중 데노수맵 60.0밀리그램		
효능·효과 (요약)	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

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 저칼슘혈증 - 입원을 초래한 피부 감염 - 턱 뼈 괴사 - 과민반응 - 비정형 대퇴골 골절	- 일반적인 약물감시 활동 - 추가적 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서(안) 전문가용 설명서 환자용 설명서
데노수맵 투여받는 중 소아 환자의 치료 중단에 따른 고칼슘혈증	일반적인 약물감시 활동	첨부문서(안) 전문가용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 골절 치유 합병증 - 감염 - 심혈관 사건	- 일반적인 약물감시 활동 - 추가적 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서(안) 전문가용 설명서
악성종양		첨부분서(안)
3. 중요한 부족정보		
-	-	-