

의약품 품목 허가보고서

접수일자	2024-06-27	접수번호	20240106872
신청구분	자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신청인(회사명)	삼성바이오에피스(주)		
제품명	엑스브릭주(데노수맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	데노수맙		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1 바이알(1.7 밀리리터) 중 데노수맙 120 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.05.30.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 동결을 피하여 차광, 냉장(2 ~ 8 ℃) 보관, 제조일로부터 36개월	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	FDA('25.02.13.)		
허가부서	바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서	유전자재조합의약품과 제품화지원팀 바이오의약품품질관리과	심사담당자	김효진, 김영은, 진미령, 김호정 박애란, 김문신, 정지원 김보라, 김영립, 안광수
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	윤아, 문성은, 안광수

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

- 이 약은 피하 경로만을 대상으로 하고, 정맥내, 근내, 피내 투여되어서는 안된다.
1. 다발성 골수종 및 고형암의 골전이
이 약 1 바이알(데노수맙 : 120 mg)을 매 4주 간격으로 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다. 필요시, 저칼슘혈증 치료 및 예방을 위해 칼슘과 비타민 D를 함께 복용한다.
 2. 골거대세포종
이 약 1 바이알(데노수맙 : 120 mg)을 매 4주 간격으로 투여하되, 치료 첫 번째 달의 제8일째와 제15일째에 120 mg을 추가로 투여한다. 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다.
필요시, 저칼슘혈증 치료 및 예방을 위해 칼슘과 비타민 D를 함께 복용한다.

○ 사용상의 주의사항

- 이 약은 엑스지바주(데노수맙)을 대조약으로 한 동등생물의약품이다.
1. 경고
데노수맙을 투여 받은 환자에서 턱뼈 괴사가 발생할 수 있다.
 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - 1) 데노수맙의 주성분 및 다른 성분에 대해 과민반응이 있는 환자.
 - 2) 중증의 치료받지 않은 저칼슘혈증 환자.
 3. 이상사례
다음의 이상사례는 아래 및 4. 일반적 주의 항에 기술되어 있다.
 - 과민반응
 - 저칼슘혈증
 - 뼈 괴사(ONJ)

- 비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절
- 골거대세포종 및 뼈 성장 환자의 치료 중단에 따른 고칼슘혈증
- 치료 중단 후 다발성 척추 골절

1) 임상시험

① 고탄압의 골전이

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

데노수맙 노출 기간의 중앙값은 12개월 (범위 0.1 - 41)이였고, 임상시험 참여 기간의 중앙값은 13개월 (범위 0.1 - 41)이었다. 데노수맙을 투여 받은 환자의 46%는 여성이었다. 85%는 백인, 5%는 히스패닉계/라틴계, 6%는 아시아인, 3%는 흑인이었다. 연령의 중앙값은 63세 (범위 18 - 93)였다. 데노수맙을 투여 받은 환자의 75%는 화학 요법을 병용하였다.

데노수맙을 투여 받은 환자에서 나타난 가장 흔한 약물이상반응(환자들 중 25% 이상에서 발생)은 피로/무력증, 저 인산혈증 및 구역이었다(표 1 참조). 데노수맙을 투여 받은 환자에서 나타난 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 호흡 곤란이었다. 데노수맙의 투여를 중단하게 한 가장 흔한 약물이상반응은 뼈괴사와 저칼슘혈증이었다.

표 1. 선별된^a 모든 중증도의 약물이상반응

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

^a 3건의 고탄압의 골전이 임상시험에서 데노수맙을 투여 받은 환자 중 10% 이상에서 보고되고 다음의 기준 중 한 가지를 만족하는 약물이상반응

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

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

중증 무기질/ 전해질 불균형

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

턱뼈 괴사(ONJ)

3건의 고형암의 골전이 임상시험의 1차 치료 단계에서, 턱뼈 괴사는 데노수맙 투여군(노출 중앙값 12.0개월; 범 위: 0.1~40.5) 중 1.8%, 졸레드론산 투여군 중 1.3%에서 확인되었다. 유방암 또는 전립선암 환자를 대상으로 한 임상시험은 공개 연장 치료 단계를 포함하였고, 데노수맙 120mg을 매 4주마다 투여하였다(전체 노출 중앙값 14.9개월; 범위: 0.1~67.2). 확진된 턱뼈 괴사의 환자-년(patient-year) 보정 발생률(100 환자-년 당 사례 수)은 치료 첫 해 동안에는 1.1%, 2년차에는 3.7%, 그 이후에는 4.6%였다. 턱뼈 괴사 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 20.6개월이었다(범위 4~53).

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

비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절

임상시험에서, 데노수맙으로 치료받은 환자에서 비정형 대퇴골 골절이 보고되었으며, 치료기간이 길어짐에 따라 위험성이 증가하였다. 증례는 치료 기간내 및 치료 중단 후 발생하였다.

② 다발성 골수종

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

청 화학 검사를 하였다. 칼슘과 비 타민 D 보충이 권장되었으나 필수사항은 아니었다. 데노수맙 노출 기간의 중앙값은 16개월(범위: 1 - 50)이었고, 임상시험 참여 기간의 중앙값은 17개월(범위: 0.0 - 49)이었다. 데노수맙을 투여 받은 환자의 46%는 여성이었다. 83%는 백인, 13%는 아시아인, 3%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 4%는 히스패닉계/라틴계이었다. 데노수맙에 무작위 배정된 환자의 연령의 중앙값은 63세(범위: 29 - 91)이었다. 데노수맙을 투여 받은 모든 환자는 항-골수종 화학요법을 병용하였다. 다발성 골수종 환자에서 데노수맙의 약물이상반응 프로파일은 다른 3건 고형암의 골전이 임상시험에서 관찰된 바와 유사하였다. 가장 흔한 약물이상반응(발생률 10% 이상)은 설사(데노수맙 34%, 졸레드론산 32%), 구역 (32%, 30%), 빈혈(22%, 21%), 등 통증(21%, 20%), 혈소판감소증(19%, 16%), 말초 부종(17%, 16%), 저칼슘혈증(16%, 12%), 상기도 감염(15%, 13%), 발진(14%, 11%), 및 두통(11%, 9%)이었다.

가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례(어느 투여군에서든 2% 이상 발생)은 폐렴(데노수맙 8.4%, 졸레드론산 8.1%), 형질세포 골수종(2.8%, 3.1%), 발열(2.6%, 2.5%), 열성 호중구감소증(2.5%, 2.7%), 급성 신장 손상(2.0%, 2.5%), 패혈증(1.9%, 2.5%), 빈혈(1.1%, 2.8%)이었다. 투여군 간 2% 이상의 차이를 보이는 사례는 없었다. 데노수맙의 투여를 중단하게 한 가장 흔한 약물이상반응(1% 이상)은 턱뼈 괴사였다.

저칼슘혈증 및 저인산혈증

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

턱뼈 괴사(ONJ)

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

③ 골거대세포종

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

데노수맙을 투여받은 환자 548명 중 467명은 데노수맙으로 1년 이상 치료받았고 323명은 2년 이상, 255명은 3년 이상 치료받았다. 투여 횟수의 중앙값은 33회(범위: 4~138

회)이고 임상시험 참여 기간의 중앙값은 60개월(범위: 0~140개월)이었다. 등록된 환자의 57%가 여성이었고 82%가 백인이었다. 연령의 중앙값은 33세(범위: 13~83세)이었으며 총 19명의 환자가 골 성숙이 완료된 청소년이었다(12~17세).

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

저칼슘혈증 및 저인산혈증

- 중등도에서 중증의 저칼슘혈증(보정 혈청 칼슘이 8 mg/dL 미만 또는 2 mmol/L 미만)이 테노수맙을 투여 받은 환자의 5%에서 발생하였다.
- 중증 저인산혈증(혈청 인이 1~2 mg/dL 미만 또는 0.3~0.6 mmol/L 미만)이 테노수맙을 투여 받은 20%의 환자에서 발생하였다.

턱뼈 괴사(ONJ)

2건의 골거대세포종 임상시험에서 테노수맙을 투여받은 6.6%의 환자에서 턱뼈 괴사가 확인되었다.

비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절

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

④ 치료 중단에 따른 고칼슘혈증

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

2) 시판 후 사용경험

테노수맙 시판 후 다음과 같은 약물이상반응이 보고되었다.

- 저칼슘혈증: 치명적 사례를 포함한, 중증 증상성 저칼슘혈증
- 고칼슘혈증: 치료 중단에 따른 중증 증상성 고칼슘혈증이 발생할 수 있다.
- 아나필락시스 반응을 포함한 과민반응
- 중증의 근골격계 통증을 포함한 근골격계 통증. 재투여시 다시 나타나는 것으로 보고되었다.
- 태선모양 약물 발진(예, 편평태선 유사반응)
- 탈모

3) 면역원성

테노수맙은 다른 치료용 단백질처럼 면역원성이 나타날 가능성이 있다. 테노수맙 30 ~ 180 mg을 매 4주 또는 12주마다 3년까지 투여 받은 골전이 환자의 1% 미만(2758명 중 7명)에서 테노수맙에 대한 결합 항체가 양성으로 나타났다. 1건의 임상시험에 참여한 37명의 골거대세포종 환자 중 테노수맙에 대한 결합 항체가 양성인 환자는 없었다. 또 다른 임상시험에 참여한 506명의 골거대세포종 환자 중 3명에서 테노수맙 치료 후 일과성 결합 항체가 양성으로 나타났다. 다발성 골수종 환자에서 베이스라인 이후의

결과값이 있는 199명 중 1명에서 데노수맵에 대한 결합 항체가 양성으로 나타났다. 이들 중 중화항체에 대하여 양성을 보인 시험대상자는 없었다. 결합 항체 생성이 약동학 프로파일, 독성 프로파일 또는 데노수맵에 대한 임상반응을 변화시킨다는 증거는 없었다.

4) 국내 시판 후 조사결과(엑스지바주(데노수맵))

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

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

4. 일반적 주의

1) 동일한 주성분을 가지는 약제

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

2) 과민반응

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

3) 저칼슘혈증

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

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

4) 턱뼈 괴사(ONJ)

데노수맵을 투여 받은 환자에서 턱뼈 괴사가 보고된 바 있으며, 턱뼈 괴사가 발생한 경우 턱 통증, 골수염, 골염, 골 침식, 치아 또는 치주 감염, 치통, 잇몸 궤양 또는 잇몸 침식과 같은 징후를 보였다. 지속되는 통증이나 치과 수술 후 구강 또는 턱의 치

유 지연 또한 턱뼈 괴사의 징후일 수 있다. 암환자를 대상으로 한 임상시험에서 노출 기간이 길수록 턱뼈 괴사 발생률이 더 높았다. 79%는 발치, 구강 위생 불량, 치과 보철 장치 사용 등의 병력을 선 행요인으로서 갖고 있었다. 턱뼈 괴사의 발생의 다른 위험인자는 면역억제 치료, 혈관생성 억제제 치료, 전신 코르티코스테로이드제, 당뇨, 잇몸감염 등을 포함한다. 유사하게, 턱뼈 괴사가 발생한 데노수맙을 사용한 다발성 골수 종 환자에서, 58%가 침습성 치과 시술 이력을 선행요인으로서 가지고 있었다.

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

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

5) 비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절

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

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

데노수맙을 투여하는 동안 허벅지, 엉덩이, 또는 서혜부에 처음 발생하거나 특이한 통증이 있을 경우 의료진에게 보고하도록 환자에게 알려야 한다. 환자에게 허벅지 또는 서혜부 통증이 나타나면 비정형 골절을 의심해야 하며 불완전 대퇴골 골절을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 대퇴골 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지의 여부 또한 평가해야 한다. 유익성-위험성 평가 기간 동안, 환자 개별적으로 데노수맙의 투여 중단 여부가 고려되어야 한다.

6) 골거대세포종 및 뼈 성장 환자의 치료 중단에 따른 고칼슘혈증

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

7) 치료 중단 후 다발성 척추 골절

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

험군에 포함된다.

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

5. 상호작용

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

데노수맙과 관련하여 임부를 대상으로 한 적절하고 통제된 임상시험은 없다.

출생 전 발달에 대한 데노수맙의 영향은 사이노몰거스 원숭이와 유전자 제거로 RANK 리간드(RANKL)를 없앤 유전적으로 변형된 마우스에서 연구되었다. 임신 20일째에서 시작해서 임신 전체 기간 동안 데노수맙을 체중에 근거한 사람에서의 데노수맙의 추천 용량의 25배 높은 용량에 해당하는 약리학적 활성 용량으로 피하 투여받은 사이노몰거스 원숭이에서 유산, 사산, 출생 후 사망이 증가하였다. 새끼에서 겨드랑이, 서혜부, 아래 턱, 장간막에서의 림프절 결여, 비정상적 뼈 성장, 골강도 감소, 혈액생성 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 골강도에서의 효과는 정상으로 돌아왔다. 치아 형성이상은 분명하였으나 치아 맹출(이돋이)에 대한 이상 영향은 없었다. 아래 턱과 장간막 림프절은 작지만 존재하였으나 겨드랑이와 서혜부 림프절 결여는 남아있었다. 회복된 동물 한 마리의 여러 조직에서 아주 적은 정도에서 중등도의 무기질 침착이 관찰되었다. 출산 전 모체 손상의 증거는 없었다. 출산하는 동안 드물게 모체에 이상 영향이 발생하였다. 모체 유선 발달은 정상이었다. 50 mg/kg 용량만 평가되었으므로, 이 시험에 대한 태자 최대무독성량(NOAE)은 확립되지 않았다. 자궁에서 데노수맙에 노출되었던 6개월령의 새끼 암컷의 유선 조직병리는 정상이었다; 그러나, 발달 및 수유에 대해 완전히 평가되지 않았다.

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

동물 시험 결과와 데노수맙의 작용기전에 근거하여, 데노수맙은 임부에게 투여 시 태아 손상을 일으킬 수 있다. 만약 임신 중에 데노수맙을 투여하거나 데노수맙 투여 중에 임신을 한다면, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다.

2) 수유부

사람의 모유에서의 데노수맙의 존재 여부, 수유 받은 아동에 대한 영향, 또는 모유 생성에 대한 영향과 관련된 정보는 없다.

테노수맙 최종 투여 후 1개월까지 사이노몰거스 원숭이의 모유에서 테노수맙이 검출되었으며 (모유: 혈청 비 0.5% 이하) 모체 유선 발달은 정상이었고, 수유 장애도 없었다. 그러나, 임신한 RANKL 결손 마우스가 모체 유선의 변형 성숙을 보였으며 이로 인해 수유 장애를 보였다. 수유중 아기에게 테노수맙으로 인해 중대한 약물이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 테노수맙이 수유부에 미치는 중요성을 고려하여 수유를 중단할 지 테노수맙의 투여를 중단할 지 결정해야 한다.

3) 생식 능력이 있는 여성 및 남성

동물 시험 결과와 테노수맙의 작용기전에 근거하여, 테노수맙은 임부에게 투여 시 태아 손상을 일으킬 수 있다.

테노수맙을 시작하기에 앞서, 임신 가능성이 있는 여성 환자의 임신 상태를 확인한다. 임신한 여성 또는 임신 가능성이 있는 여성에게 임신 기간동안 또는 수태 전 5개월 이내의 테노수맙에 대한 노출이 태아 손상을 야기할 수 있음을 알린다. 또한 가임 여성에게 치료 기간 동안과 테노수맙을 마지막으로 투여한 후 최소 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권장한다.

테노수맙이 정액 중에 어느 정도까지 존재하는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 테노수맙으로 치료받는 남성이 임신한 배우자와 비보호 성관계를 가지면 태아가 테노수맙에 노출될 가능성이 있다. 남성에게 이러한 잠재적 위험에 대해 알린다.

7. 소아에 대한 투여

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

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

동물 데이터

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

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

8. 고령자에 대한 투여

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

9. 신 장애 환자에 대한 투여

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

10. 과량투여시의 처치

테노수맙을 과량 투여한 경험은 없다.

11. 적용상의 주의

- 1) 투여하기 전에, 이 약에 이물이나 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 무색 내지 약간 노란색이고, 투명하며 입자를 거의 포함하지 않는 액이 무색 투명한 프리필드시린지에 들어 있는 주사제이다. 이 약이 변색되거나 흐릴 경우 또는 이 약에 많은 수의 입자나 이물이 관찰될 경우에는 사용하지 않는다.
- 2) 투여하기 전에 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장 상태에 두고 실온(25°C까지)에 도달하도록 한다. 이 과정은 15~30분 정도 걸린다. 이 약을 다른 방법으로 따뜻하게 하면 안 된다.
- 3) 27 게이지 주사침을 사용하여 바이알의 약액을 모두 취하여 피하 주사한다. 바이알에 주사침을 재삽입하지 않는다. 한 번 사용되었거나 주사침이 삽입된 바이알은 폐기한다.
- 4) 이 약 1 바이알은 1회 투여분이다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 원래 포장상태에서 냉장(2~8°C) 보관한다. 이 약은 동결하여서는 안 된다.
- 2) 냉장고에서 꺼낸 이후에는 이 약을 25°C 이상 또는 직사광선에 노출시켜서는 안 되며 60일 이내에 사용하여야 한다. 60일 이내에 사용하지 않은 것은 이후 사용을 위해 재냉장될 수 있다. 포장기재에 기재된 사용기한이 경과한 후에는 테노수맙을 사용하지 않는다.
- 3) 직사광선 및 열을 피해 보관한다.
- 4) 이 약을 과도하게 흔들지 말아야 한다.

13. 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 성인 남성 지원자와 폐경 후 여성 골다공증 환자 각각을 대상으로 두 개의 임상시험을 수행하였다. 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 일차 평가변수인 혈중 농도 곡선하 면적 (Area Under the Curve from time 0 to infinity, AUC_{inf})과 최대혈청농도 (Maximum Plasma Concentration, C_{max})에서 대조약과의 동등성이 입증되었다. 폐경 후 여성 골다공증 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 치료시작 후 12개월 차에서 요추의 골밀도 (Bone Mineral Density, BMD)의 기저치(baseline) 대비 변화율을 비교한 결과 이 약과 대조약의 동등성이 입증되었다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	삼성바이오에피스(주)	대한민국	인천광역시 연수구 송도교육로 76
전공정위탁제조(제조의뢰자)	삼성바이오에피스(주)	대한민국	인천광역시 연수구 송도교육로 76
일부공정위탁제조(제조사)	삼성바이오로직스 주식회사	대한민국	인천광역시 연수구 송도바이오대로 300 (송도동, 삼성바이오로직스)
일부공정위탁제조(제조사)	Fisher Clinical Services Inc.	미국	7554 Schantz Rd, Allentown, Pennsylvania (PA) 18106-9032, United States (USA)
일부공정위탁제조(제조사)	Farmaceutici Formenti S.p.A.	이탈리아	Via Giuseppe Di Vittorio, 2-21040 Origgio (VA)

1.3 허가조건

○ (위해성 관리계획) v1.1

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부

- 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

1.6 사전검토

- 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'24.06.27.	'24.07.01.	'24.07.01.	'24.07.01.
보완요청일자	'24.10.21.	'24.10.15.	'24.10.17.	'24.10.17.
보완접수일자	'25.02.14.	'25.02.18.	'25.01.20.	'25.02.18.
최종처리일자	'25.05.30.	'25.03.27.	'25.05.28.	'25.03.26.

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 엑스브릭주(테노수맵)는 엑스지바주(테노수맵)의 동등생물의약품으로 허가신청되었음. 전반적으로 프롤리아주(테노수맵)의 동등생물의약품으로 신청된 '오보텐스프리펠드시린지(테노수맵)'의 임상시험 결과에 근거하여 검토함. 비임상, 임상시험에서 사용한 대조약인 EU-프롤리아는 국내 품목허가된 프롤리아와 동등성을 입증하여 대조약으로 타당성이 인정됨
- 테노수맵은 골흡수에 관련된 세포인 파골세포 및 파골세포 전구체의 표면에서 발현하는 RANK에 결합하여 이를 차단, 골밀도를 증가시킴
- 비임상 측면에서 대조약과 품질 비교 및 in vitro 약력학 비교를 실시하여 대조약과 차이가 없음을 확인하였음. 이를 근거로 반복투여독성시험 자료 면제가 가능한 것으로 판단됨
- 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 피하 투여 시 AUCinf 및 Cmax에 대한 90% CI가 모두 사전 지정된 동등성 한계[0.80, 1.25]내에 있어 동등함을 확인함
 - 골다공증 환자를 대상으로한 치료적 확증 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(베이스라인 대비 제12개월 요추 BMD의 %변화)의 분석 결과, 신청품목은 대조약과 임상적으로 동등함을 보였음
 - 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음
 - 면역원성 측면에서 항약물항체(ADA), 중화항체(NAb) 양성 비율은 대조약과 차이를 보이지 않았음
- 테노수맵의 작용기전과 관련된 생물학적 특성에 대한 유사한 물리화학적, 생물학적 활성 비교동등성 결과는 골다공증 환자를 대상으로 한 임상시험결과를 다른 적응증에 외삽할 수 있음을 뒷받침함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 엑스브릭주(데노수맵)
- 약리작용 기전 : 데노수맵은 파골세포를 통하여 매개되는 골흡수에서 중요한 역할을 하는 막관통 단백질 또는 가용성 단백질인 RANKL에 특이적으로 결합하는 인간 IgG2 단클론항체이다. 데노수맵은 RANKL/RANK 상호작용을 차단하여 파골세포의 형성, 기능 및 생존을 억제하고 이를 통하여 골흡수와 암으로 인한 골파괴를 감소시킨다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 엑스지바주(데노수맵)의 동등생물의약품
- 개발경위 : 삼성바이오에피스(주)는 SB16은 프롤리아(Prolia)와 엑스지바(Xgeva)에 대한 동등생물의약품 (biosimilar product)으로서 각각 오보텐스프리필드시린지(데노수맵) (SB16 60 mg pre-filled syringe, 이하, 'SB16 60 mg PFS')과 엑스브릭주(데노수맵) (이하, SB16 120 mg vial)을 개발함.
 - SB16의 대조약인 엑스지바와 프롤리아는 농도(strength)와 용기 및 포장(container closure system)에서의 약간의 차이를 제외하고, 동일한 활성물질(denosumab) 및 원료 의약품(drug substance)으로 제조되기 때문에 물리화학적 성질 및 작용기전이 동일하고 약동학(pharmacokinetics, 이하, PK) 프로파일(profile)도 유사한 것으로 알려져 있음
 - SB16 60 mg PFS와 SB16 120 mg vial 및 프롤리아와 엑스지바간 동등성을 확인하였으며, SB16 120 mg vial과 엑스지바 간 임상적 동등성 평가를 위한 추가적인 임상시험을 수행하는 대신 SB16과 프롤리아 간 광범위한 품질(quality), in vitro 비임상 및 임상시험을 통하여 SB16 60 mg PFS와 프롤리아 간의 동등성을 입증하고, 이와 함께 SB16 120 mg vial과 엑스지바 간의 품질 및 in vitro 비임상 평가를 수행하여 임상적 동등성을 예측하는 간접적 임상 가교 전략을 통해 엑스지바의 동등생물의약품으로서 SB16 120 mg vial을 허가 받고자 함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 엑스지바주(데노수맵)에 대해 승인된 모든 적응증과 동일하다.
- 제안 적응증
 1. 다발성 골수종 및 고형암의 골전이
 2. 골거대세포종

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 데노수맵(Denosumab)
- 분자식 : C₆₄₀₄H₉₉₀₈N₁₇₂₄O₂₀₀₄S₅₀(N-glycan moiety 제외)

2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 단백질 <input type="checkbox"/> 무균 <input type="checkbox"/> 발열성물질 <input checked="" type="checkbox"/> 엔도톡신 <input checked="" type="checkbox"/> 역가 <input checked="" type="checkbox"/> 확인 <input checked="" type="checkbox"/> 기타(성상, 삼투압, 순도, 미생물한도)
--

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 히스티딘, 히스티딘염산염, 폴리소르베이트20, 소르비톨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 단백질 <input checked="" type="checkbox"/> 무균 <input type="checkbox"/> 발열성물질 <input type="checkbox"/> 보존제(사용 보존제명) <input checked="" type="checkbox"/> 엔도톡신 <input checked="" type="checkbox"/> 역가 <input type="checkbox"/> 이상독성부정 <input type="checkbox"/> 함습도 <input checked="" type="checkbox"/> 확인 <input checked="" type="checkbox"/> 주사제 관련 시험(<input checked="" type="checkbox"/> 불용성미립자 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성이물 <input checked="" type="checkbox"/> 실용량 <input type="checkbox"/> 제제균일성) <input checked="" type="checkbox"/> 기타(삼투압, 순도)
--

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -60 ℃ 이하, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70±10 ℃, 48개월	원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 48개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
중간시험	-20± 5℃, 48개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 중간시험 자료를 제출하였음
가속시험	5±3 ℃, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 동결을 피하여 차광, 냉장보관(2~8 ℃), 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 36개월	바이알/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5%RH, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가속시험	40±2 ℃/75±5%RH, 3개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음
사용중 안정성	실온노출, 60일		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 사용중 안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- SB16와 프롤리아 간 동등성 증명을 위한 생체 내(in vivo) 시험은 수행되지 않았다.
 - 당사에서는 SB16 개발 시 수행한 광범위한 품질 비교 동등성 평가에서 SB16과 EU 프롤리아 간 유의적인 차이점이 확인되지 않았으므로 SB16 개발 시 비임상 동물시험(in vivo)은 필요하지 않은 것으로 판단하였다.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 미 실시

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- SB16은 구조적 특성 및 물리화학적 특성 비교시험, 시험관내(in vitro) 비임상 효력시험을 통해 대조약과의 동등성을 입증하였으며, 생체내(in vivo) 독성시험 및 생체내 효력시험은 실시하지 않았음. 「동등생물의약품 평가 가이드라인(2021)」에 따르면 비임상 평가에 있어서 동등생물의약품과 대조약간의 동등성을 평가하기 위해 단계적인 접근방식을 적용하도록 되어있음. 시험관 내(in vitro) 효력시험이 먼저 수행되고, 추가적인 생체 내(in vivo) 시험 필요성을 결정할 수 있도록 되어 있다. 이에 따라 시험약과 대조약간 품질이 충분히 비교등등하여 새로운 안전성 이슈가 없을 것으로 예상되어 반복투여 독성시험 면제는 타당한 것으로 사료됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 시험약과 대조약간의 생물학적 활성에서의 차이를 확인하기 위한 다양한 시험관내 약리시험을 수행하였다.

5.2. 효력시험

- 다음과 같은 시험을 수행하였으며 해당 자료는 모듈 3에도 제출되었다.

표 1: 시험관 내(In Vitro) 효력시험 요약

Type of Study	Analytical Method		Results
Biological properties	RANKL binding assay	%Relative binding activity	The relative RANKL binding activities of SB16 are similar to those of Prolia.
	Anti-differentiation assay	%Relative anti-differentiation activity	The relative anti-differentiation activities of SB16 are similar to those of Prolia.
	RANKL neutralization assay	%Relative RANKL neutralization potency	The relative RANKL neutralization potencies of SB16 are similar to those of Prolia.
	FcRn binding assay	%Relative binding activity	The relative FcRn binding activities of SB16 are similar to those of Prolia.
Additional biological properties	FcγRIa binding assay	Relative binding response	The relative FcγRIa binding responses of SB16 are similar to those of Prolia.
	FcγRIIa binding assay	%Relative binding activity	The relative FcγRIIa binding activities of SB16 are similar to those of Prolia.
	FcγRIIb binding assay	%Relative binding activity	The relative FcγRIIb binding activities of SB16 are similar to those of Prolia.
	FcγRIIIa binding assay	%Relative binding activity	The relative FcγRIIIa binding activities of SB16 are similar to those of Prolia.
	C1q binding assay	%Relative binding activity	The relative C1q binding activities of SB16 are similar to those of Prolia.
	mRANKL binding assay	Relative binding response	The relative mRANKL binding responses of SB16 are similar to those of Prolia.
	ADCC assay		The ADCC activities of SB16 and Prolia were not detected.
	CDC assay		The CDC activities of SB16 and Prolia were not detected.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 시험약과 대조약의 약동학을 비교하기 위한 생체내 시험은 수행되지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 약리시험자료는 모듈3에 제출되었으며 시험약과 대조약 간 동등성에 대하여 검토되었음. 다양한 시험관내(in vitro) 약리시험을 수행하여 시험약과 대조약간 생물학적 특성의 동등성을 입증였으며 타당함.
- 시험약과 대조약의 약동학을 비교하기 위한 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험은 수행되지 않았으나 약동학에 영향을 미칠 수 있는 FcRn에 결합력에 대하여 시험약과 대조약 간 동등함을 확인하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 품목허가서 제출한 자료에 대한 제출자료 증명서를 제출하였음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건, 3상 1건
 - 1상 임상시험 : 건강한 성인 남성 대상
 - 3상 임상시험 : 골다공증이 있는 폐경 후 여성 대상

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	주요 평가항목	주요 결과
[SB16-1001] 건강한 성인 남성 대상자에서 SB16과 EU에서 입수한 Prolia, US에서 입수한 Prolia간 PK, PD, 안전성, 내약성 및 면역원성을 비교하는 무작위 배정, 이중 눈가림, 세 군, 평행군, 단회 투여 임상시험							
1상	SB16-1001	무작위배정, 이중눈가림, 3군, 평행군, 단회 투여	- 건강한 남성 총 168명 ·SB16: 56명 ·EU프롤리아: 56명 ·US프롤리아: 56명	60mg, 피하 투여	단회	약동학 : AUC _{inf} , C _{max}	· SB16, EU프롤리아, US프롤리아에서 AUC _{inf} , C _{max} 의 각 쌍별 비교에서 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI가 사전 정의된 동등성 마진인 0.80에서 1.25내에 포함되었음.
[SB16-3001] 골다공증이 있는 폐경후 여성에서 SB16(테노수탐 동등생물의약품)과 프롤리아® 간 유효성, 안전성, 약동학, 약력학 및 면역원성을 비교하는 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험							
3상	SB16-3001	무작위배정, 이중눈가림, 다기관	골다공증이 있는 폐경 후 여성 총 457명 ·SB16: 225명 ·EU프롤리아: 232명	60mg을 6개월마다 피하투여 * EU프롤리아 군은 18개월에 SB16 또는 EU프롤리아군으로 재무작위배정되어 투여받았다. Prolia+SB16: 100명 Prolia+Prolia: 101명	18개 월(총 3회 투여)	유효성 : 기저치 대비 제12개월의 BMD 변화	· 유효성 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 제12개월까지의 요추BMD의 %변화는 PPS에대하여 SB16과 Prolia투여군간 LSMeans의 차이는 0.39 (SE: 0.378)이며, 95% CI는[- 0.36, 1.13]으로 동등성 한계인[- 2.0, 2.0]내에 완전히 포함되었다. · 안전성 전반적으로 이상사례는 SB16군과 EU 프롤리아군 간 유사하였음.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음
 - * 생체시료 분석법에 대한 자료 및 밸리데이션 자료를 제출하였음

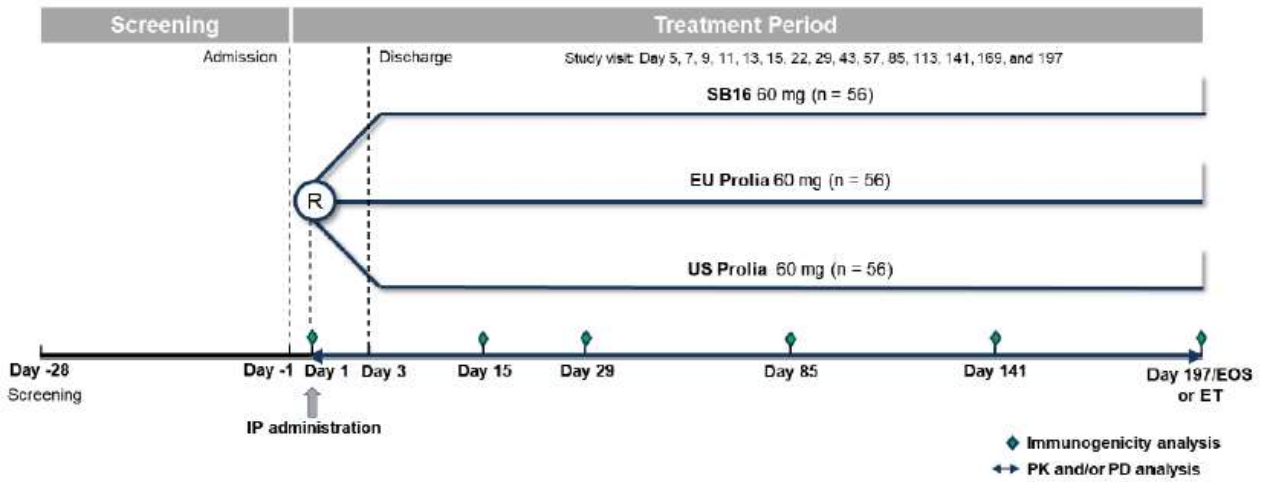
6.4. 임상약리시험

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

- <1상 임상시험> [SB16-1001] 건강한 성인 남성 대상자에서 SB16과 EU에서 입수한 Prolia, US에서 입수한 Prolia간 PK, PD, 안전성, 내약성 및 면역원성을 비교하는 무작위 배정, 이중 눈가림, 세 군, 평행군, 단회 투여 임상시험

1) 임상시험 설계

(1) 시험방법



무작위 배정된 모든 피험자에서 PK평가를 위한 혈액 시료(blood sample)의 채취는 IP 투여 후, 제0 (투여 전 [pre-dose]), 12, 24, 48, 96, 144, 192, 240, 288, 336, 504, 672, 1008, 1344, 2016, 2688, 3360, 4032, 그리고 4704시간에 진행되었다.

모든 피험자는 치료 기간 동안 매일 칼슘(최소 1,000 mg)과 비타민 D(최소 400 IU)를 제공받았다. 칼슘과 비타민 D의 투여는 스크리닝 시 피험자에게 권장되었다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자 수

- 시험대상군

임상시험은 28세 이상의 골 성숙이 확인된 건강한 남성에서 수행되었다. 스크리닝 및 Day -1일에 체중이 60.0-95.0 kg 사이이며, 체질량지수[body mass index, BMI]은 20.0-29.9 kg/m²인 피험자를 대상으로 수행되었다.

- 시험대상자 수

총 168명(각 군당 56명)

6) 인구학적 특성/기저질환 특성

총 438명의 피험자가 선별되었고, 이 중 168명(SB16, EU Prolia, US Prolia 각 56명)이 무작위배정 되었으며, 총 168명의 피험자 모두 SAF에 포함되었다(표 3). 선별 실패(screening failure)의 가장 흔한 이유는 자격 기준을 충족하지 못하기 때문이었다. 주요 프로토콜 위반이 있는 2명의 피험자는 PKS에 포함되지 않았다(SB16 및 EU Prolia 투여군에 각각 1명의 피험자). PK 분석에는 총 166명의 피험자가 포함되었다.

표 3: 분석군 분포(무작위 배정군, Study SB16-1001)

Treatment	SB16	EU Prolia	US Prolia	Total
Number (%) of Subjects	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized Set (RAN) ¹	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	168 (100.0)
Safety Set (SAF) ²	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	168 (100.0)
PK Analysis Set (PKS) ³	55 (98.2)	55 (98.2)	56 (100.0)	166 (98.8)
PD Analysis Set (PDS) ⁴	55 (98.2)	55 (98.2)	56 (100.0)	166 (98.8)

임상시험 SB16-1001 피험자는 남성이었다. 대부분의 대상자는 히스패닉(Hispanic)이나 라틴계(Latino) (145 [86.3%]) 명이 아닌 백인(White) (115 [68.5%]명)이었다. 인구학적 특성(demographic characteristics)과 기타 베이스라인의 특성(baseline characteristic) (평균 연령, 키, 몸무게, BMI)은 투여군간 유사하였다.

3) 시험목적

- 일차 목적: 건강한 성인 남성 피험자에서 SB16과 EU Prolia 의 PK동등성을 입증하기 위함

- 이차 목적: 건강한 성인 남성 피험자에서 SB16과 EU Prolia 의 안전성, 내약성 및 면역원성을 조사하고 비교하기 위함

4) 평가변수

(1) 약동학 평가변수

- 일차 평가변수 : AUCinf, Cmax,
- 이차 평가변수 : AUClast, 최고혈중 농도 도달시간(time to reach Cmax, Tmax), 최종 소실 구간에서의 겉보기 분포 용적(apparent volume of distribution during the terminal phase, Vz/F), 최종 소실속도상수(terminal rate constant, λz), 최종 소실반감기(terminal half-life, t1/2), 최종 소실 구간에서의 겉보기 청소율(apparent clearance, CL/F), %AUCextrap

(2) 약력학 평가변수 : 혈청 제I형 콜라겐 C-텔로펩티드(serum C-telopeptide of type I collagen, CTX)에 대한 0시부터 197일까지의 유효 곡선 아래 면적(area under the effective curve, AUEC0-D197)

(3) 안전성 평가변수 : 이상반응, 중대한 이상반응, 임상실험실 결과, 면역원성 등

5) 통계분석방법

임상통계 심사 결과

(1) 대상자 수 설정

표본 크기는 기 발표된 데이터[Prolia FDA Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s)]에 보고된 35.14%의 추정된 대상 간 백분율 변동 계수(coefficient of variation in percentage, CV%)를 기반으로 계산되었다. 세 투여군에서 각50명의 표본 크기(즉, 총 150명의 표본크기)는 평행군 시험에서 실제 기하 평균비(true geometric mean ratio)가 1.05라는 가정 할 때 80%의 검정력(power)을 가지므로, 귀무 가설 1) 기준(reference)에 대한 검정(test)의 실제 기하 평균비가 0.80 미만이고, 귀무 가설 2) 기준에 대한 검정의 실제 기하 평균비가 1.25보다 크며, 여기서 실제 기하 평균비의 90% CI가 0.80과 1.25내에 완전히 포함될 경우 두 귀무 가설은 동시에 기각될 수 있다. 10%의 시험 중단율(dropout rate)을 가정하여, 총 168명(각 군당 56명)의 피험자가 시험 등록에 필요하였다.

(2) 통계적 방법

로그 변환(loge-transformed)된 일차 약동학 평가변수(AUCinf, Cmax)의 통계 분석은 투여군을 고정 효과로 둔 분산분석(analysis of variance [ANOVA] model)에 의해 수행되었다. SB16과 EU Prolia, SB16과 US Prolia, EU Prolia 와 US Prolia 간의 PK평가변수의 최소 제곱 평균(least squares mean, LSMean)의 차이와 해당되는 90% 신뢰 구간(confidence interval, 이하 'CI')가 결정되었으며 역변환(back transformation)을 통해 기하 LSMeans의 비(ratio)와 이에 해당하는 90% CI가 제공되었다. EMA 허가를 위해 SB16과 EU Prolia 간 기하 LSMeans 비의 90% CIs가 각각 0.80 에서 1.25내 포함될 시, 일차 유효성 평가변수(AUCinf, Cmax)에 대한 동등성이 결정되었다. FDA 허가를 위해 SB16과 EU Prolia, SB16과 US Prolia, EU Prolia 와 US Prolia 간 기하 LSMeans 비의 90% CIs가 각각 0.80 에서 1.25내 포함될 시 일차 유효성 평가변수(AUCinf, AUClast, Cmax)에 대한 동등성이 결정되었다.

6) 약동학 결과

PK 유사성 평가를 위해 사전 정의된 동등성 한계를 사용하여 PKS에서 SB16과 EU Prolia 사이의 AUCinf 및 Cmax의 ANOVA 결과를 비교하였다(표 5). SB16및 EU Prolia의 AUCinf 와 Cmax의 기하 LSMean의 비(90% CI)는 각각 1.01 (0.93에서 1.10) 및 1.02 (0.95에서 1.10) 였으며, 두 90% CI 모두 사전 정의된 동등성 한계인 0.80에서 1.25 사이에 포함되었다.

표 5: SB16 과 EU Prolia 간 일차 약동학 평가변수의 통계 비교 분석(약동학 분석군, Study SB16-1001)

PK Parameter	Treatment	N	n	Geo-LSMeans	Ratio A/B	90% CI of Ratio
AUC _{inf} (h·µg/mL)	SB16	55	55	6403.1	1.01	[0.93, 1.10]
	EU Prolia	55	52	6340.5		
C _{max} (µg/mL)	SB16	55	55	5.651	1.02	[0.95, 1.10]
	EU Prolia	55	54	5.541		

PK 유사성 평가를 위해 사전 정의된 동등성 한계를 사용하여 PK에서 SB16과 US Prolia 사이의 AUC_{inf} 및 C_{max}의 ANOVA 결과를 비교하였다(표 6). SB16 및 US Prolia 의 AUC_{inf} 와 C_{max}의 기하 LSMean의 비(90%CI) 는 각각 0.99 (0.91 에서 1.08) 및 1.07 (0.99 에서 1.15) 였으며, 두 90% CI 모두 사전 정의된 동등성 한계인 0.80에서 1.25 사이에 포함되었다.

표 6: SB16 과 US Prolia 간 일차 약동학 평가변수의 통계 비교 분석(약동학 분석군, Study SB16-1001)

PK Parameter	Treatment	N	n	Geo-LSMeans	Ratio A/B	90% CI of Ratio
AUC _{inf} (h·µg/mL)	SB16	55	55	6403.1	0.99	[0.91, 1.08]
	US Prolia	56	55	6484.8		
C _{max} (µg/mL)	SB16	55	55	5.651	1.07	[0.99, 1.15]
	US Prolia	56	56	5.305		

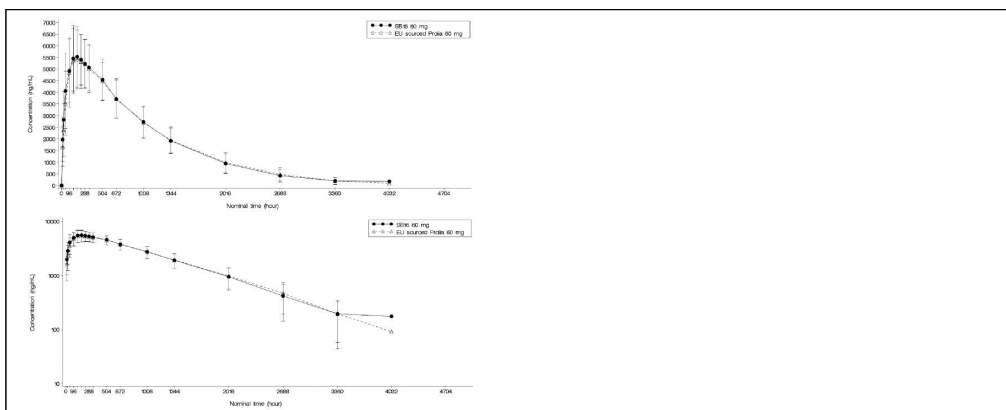


그림 2: SB16 과 EU Prolia 간 선형(상단) 및 세미로그(하단) 평균(±SD) 혈청 농도-시간(약동학 분석군, Study SB16-1001)

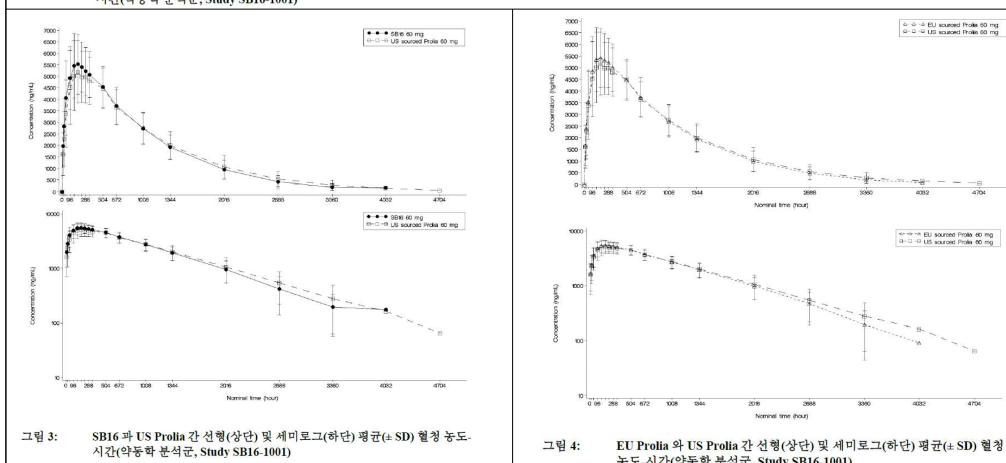


그림 3: SB16 과 US Prolia 간 선형(상단) 및 세미로그(하단) 평균(±SD) 혈청 농도-시간(약동학 분석군, Study SB16-1001)

그림 4: EU Prolia 와 US Prolia 간 선형(상단) 및 세미로그(하단) 평균(±SD) 혈청 농도-시간(약동학 분석군, Study SB16-1001)

PK에 대한 PK 평가변수(AUC_{inf}, C_{max}, AUClast, T_{max}, Vz/F, λz, t1/2, CL/F, %AUCextrap)의 요약 통계는 표 4에 제시되어 있다. 모든 PK 평가변수는 세 투여군에 걸쳐 유사하였다.

- SB16, EU Prolia 및 US Prolia에 대한 AUC_{inf}의 산술평균(arithmetic mean)값은 각각 6617.3 h·µg/mL, 6570.3 h·µg/mL, 및 6730.3 h·µg/mL이었다.

- SB16, EU Prolia 및 US Prolia에 대한 C_{max}의 산술평균 값은 5.801 µg/mL, 5.688 µg/mL, 및 5.473 µg/mL이었다.

표 4: 약동학 평가변수 요약(약동학 분석군, Study SB16-1001)

PK Parameter	Statistics	SB16 N = 55	EU Prolia N = 55	US Prolia N = 56
AUC ₀₋₂₄ (h·µg/mL)	n	55	52	55
	Mean	6617.3	6570.3	6730.3
	SD	1714.71	1687.55	1819.30
	Median	6673.1	6636.6	6713.6
	Min	3867	3021	2434
	Max	10776	9795	12876
C _{max} (µg/mL)	n	55	54	56
	Mean	5.801	5.688	5.473
	SD	1.3302	1.2561	1.3414
	Median	5.547	5.915	5.471
	Min	3.09	2.94	2.91
	Max	9.54	8.55	8.37
AUC ₀₋₉₆ (h·µg/mL)	n	55	54	56
	Mean	6496.8	6401.5	6537.5
	SD	1648.76	1722.21	1887.35
	Median	6616.2	6413.1	6539.3
	Min	3792	2933	2397
	Max	10572	9722	12717
T _{max} (h)	n	55	54	56
	Median	192.000	192.000	192.000
	Min	48.00	95.70	95.00
	Max	509.20	506.97	506.33
V _d /F (mL)	n	55	52	55
	Mean	7134.8	6846.3	6969.1
	SD	1512.56	1726.99	2163.19
	Median	7093.4	6632.4	7179.0
	Min	3602	3317	2328
	Max	11109	10721	12154
λ _c (1/h)	n	55	52	55
	Mean	0.001385	0.001469	0.001463
	SD	0.0003478	0.0003620	0.0004532
	Median	0.001357	0.001432	0.001355
t _{1/2} (h)	Min	0.00060	0.00085	0.00064
	Max	0.00251	0.00252	0.00288
	n	55	52	55
	Mean	532.08	499.06	514.31
	SD	139.981	117.738	145.847
	Median	510.84	484.30	511.69
CL/F (mL/h)	Min	275.7	274.6	240.5
	Max	1148.2	810.9	1083.8
	n	55	52	55
	Mean	9.687	9.849	9.648
	SD	2.5480	3.0101	3.1374
	Median	8.991	9.041	8.937
%AUC ₀₋₂₄ (%)	Min	5.57	6.13	4.66
	Max	15.52	19.86	24.65
	n	55	52	55
	Mean	1.70	1.23	1.90
	SD	2.068	1.075	2.822
	Median	1.30	0.87	1.15
	Min	0.3	0.1	0.1
	Max	15.3	5.9	19.7

7) 약력학 결과

총 438명의 피험자가 선별되었고, 이 중 168명(SB16, EU Prolia, US Prolia 각 56명)이 무작위배정 되었다. 주요 프로토콜 위반이 있는 2명의 피험자는 PDS에 포함되지 않았다(SB16 및 EU Prolia 투여군에 각각 1명의 피험자) PD데이터 분석을 위해 PDS분석군에서 혈청 CTX 농도의 베이스라인 대비 %변화율 중앙값(arithmetic median percent change from baseline in serum CTX concentration) 대 시간 곡선의 선형 스케일 쌍별 비교 그래프가 그림 5 (SB16, EU Prolia), 그림 6 (SB16, US Prolia), 그림 7 (EU Prolia, US Prolia)에 각각 제시되었다. 각각의 두 투여군 간 베이스라인 대비 혈청 CTX 농도의 %변화율은 유사하였다. 임상시험용 의약품 (investigational products, IPs) 투여 후 혈청 CTX 농도가 급격히 감소했으며 이러한 억제(inhibition)는 시험기간 동안 계속되었다.

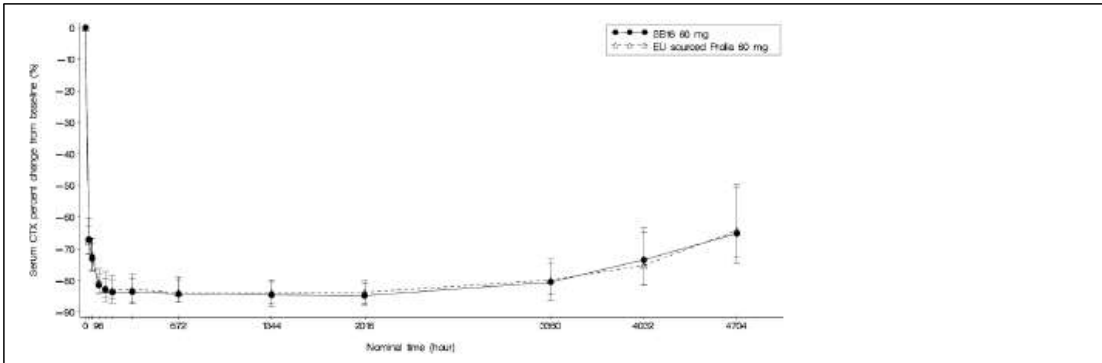


그림 5: SB16 과 EU Prolia 간 혈청 CTX 농도의 베이스라인 대비 %변화를 중앙값(IQR)-시간(약력학 분석군, SB16-1001)

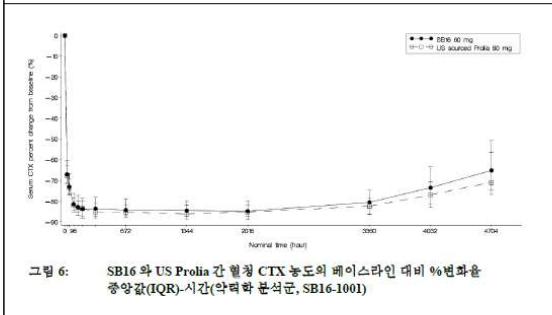


그림 6: SB16 와 US Prolia 간 혈청 CTX 농도의 베이스라인 대비 %변화를 중앙값(IQR)-시간(약력학 분석군, SB16-1001)

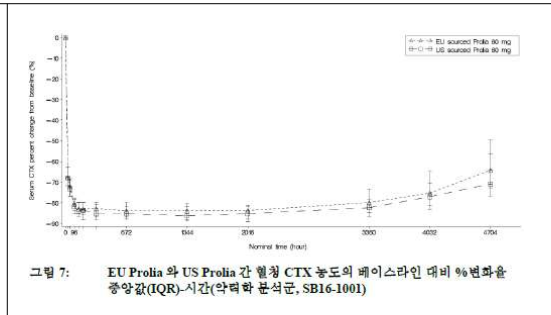


그림 7: EU Prolia 와 US Prolia 간 혈청 CTX 농도의 베이스라인 대비 %변화를 중앙값(IQR)-시간(약력학 분석군, SB16-1001)

SB16, EU Prolia 및 US Prolia에서 혈청 CTX %억제(inhibition)에 AUEC0-D197의 산술 평균은 유사하였다(각각 352205.95%억제·h, 348254.45%억제·h, 374823.13%억제·h). 혈청 CTX %억제에 대한 최대 억제율(I_{max})의 산술 평균값도 3개 투여군에서 유사하였다(SB16, EU Prolia, US Prolia에서 각각 84.48%억제, 84.91%억제 및 86.24%억제).

표 8: 약력학 파라미터의 요약(약력학 분석군, SB16-1001)

PD Parameter	Statistics	SB16 N=55	EU Prolia N=55	US Prolia N=56
I_{max} (%inhibition)	n	55	55	56
	Mean	84.48	84.91	86.24
	SD	5.890	4.917	4.320
	Median	86.49	85.02	86.41
	Q1, Q3	80.63, 89.09	82.54, 88.26	82.90, 89.25
	Min, Max	66.9, 94.2	70.9, 95.0	73.1, 93.8
AUEC _{0-D197} (%inhibition·h)	N	55	55	56
	Mean	352205.95	348254.45	374823.13
	SD	64662.676	79232.448	50370.744
	Median	366317.92	368177.63	379301.88
	Q1, Q3	327500.02, 389944.66	335421.26, 389920.30	361747.36, 405978.04
	Min, Max	27810.5, 419497.6	5822.4, 418052.8	85959.8, 430719.9

8) 안전성 결과

(1) 노출

대상자는 시험약 또는 대조약을 1회 60mg 피하투여 받았다.

(2) 이상사례

TEAEs의 발생률은 SB16, EU Prolia, US Prolia 투여군간 유사하였다. SB16군은 35 (62.5%)명의 에서 66건, EU Prolia는 25(44.6%)명에서 51건, US Prolia는 30(53.6%)명에서 53건의 이상사례가 보고되었다.

표 7: 이상반응의 요약(안전성 분석군, Study SB16-1001)

Treatment Category	SB16 N = 56			EU Prolia N = 56			US Prolia N = 56			Total N = 168		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any AEs	35	62.5	69	25	44.6	51	31	55.4	56	91	54.2	176
Any TEAEs	35	62.5	66	25	44.6	51	30	53.6	53	90	53.6	170
TEAE severity												
Mild	19	33.9	44	17	30.4	38	18	32.1	35	54	32.1	117
Moderate	14	25.0	20	8	14.3	13	11	19.6	16	33	19.6	49
Severe	2	3.6	2	0	0.0	0	1	1.8	2	3	1.8	4
TEAE causality												
Related	8	14.3	10	4	7.1	11	7	12.5	11	19	11.3	32
Not related	27	48.2	56	21	37.5	40	23	41.1	42	71	42.3	138
Any SAEs	3	5.4	3	0	0.0	0	0	0.0	0	3	1.8	3
Serious TEAE	3	5.4	3	0	0.0	0	0	0.0	0	3	1.8	3
Serious non-TEAE	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Serious TEAE causality												
Related	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Not related	3	5.4	3	0	0.0	0	0	0.0	0	3	1.8	3
TEAEs related to COVID-19	6	10.7	6	2	3.6	2	4	7.1	4	12	7.1	12
TEAEs leading to study discontinuation	1	1.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.6	1
TEAEs leading to death	1	1.8	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.6	1

(3) 흔하게 발생하는 이상사례 / 기관계별 이상사례 분석

SB16 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAEs는 PT 수준에서 'COVID-19', '혈액내크레아틴포스포키나아제 (Creatine phosphokinase, CPK) 증가', '비인두염', '두통', '허리통증' 이었다(각각 6 [10.7%]명, 5 [8.9%]명, 5 [8.9%]명, 4 [7.1%]명, 4 [7.1%]명 발생).

EU Prolia 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAEs는 PT 수준에서 '변비', '비인두염', '혈액내 CPK 증가', '두통', '관절통' 이었다(각각 5 [8.9%]명, 3 [5.4%]명, 3 [5.4%]명, 3 [5.4%]명, 3 [5.4%]명 발생).

US Prolia 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 PT 수준에서 '혈액내CPK 증가', 'COVID-19', '비인두염', '관절통', '두통' 이었다(각각 5 [8.9%]명, 4 [7.1%]명, 4 [7.1%]명, 3 [5.4%]명, 3 [5.4%]명 발생).

임상시험동안 '저칼슘혈증'은 보고되지 않았다.

표 8: 각 투여군에서 5% 이상 발생한 치료 후 발생한 이상 반응의 대표용어와 피험자와 이상 반응의 발생률(안전성 분석군, SB16-1001)

Treatment Preferred Term	SB16 N = 56			EU Prolia N = 56			US Prolia N = 56			Total N = 168		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any TEAEs with incidence > 5% of subjects	21	37.5	28	16	28.6	21	19	33.9	21	56	33.3	70
COVID-19	6	10.7	6	2	3.6	2	4	7.1	4	12	7.1	12
Blood creatine phosphokinase increased	5	8.9	6	3	5.4	3	5	8.9	5	13	7.7	14
Nasopharyngitis	5	8.9	6	3	5.4	4	4	7.1	4	12	7.1	14
Headache	4	7.1	4	3	5.4	3	3	5.4	3	10	6.0	10
Back pain	4	7.1	4	1	1.8	1	1	1.8	1	6	3.6	6
Arthralgia	2	3.6	2	3	5.4	3	3	5.4	4	8	4.8	9
Constipation	0	0.0	0	5	8.9	5	0	0.0	0	5	3.0	5

(4) 이상사례의 중증도

모든 TEAEs의 중증도(severity)가 경증(mild)에서 중등도(moderate)였다.

(5) 임상시험약과의 연관성

연구자(investigator)이 IP와 관련이 있는 것으로 간주하는 TEAEs가 보고된 피험자의 비율은 세투여군에서 유사하였다: SB16 투여군 8(14.3%)명, EU Prolia 투여군 4(7.1%)명, US Prolia 투여군 7(12.5%)명이었다.

(6) 사망 및 중대한 이상사례

SB16 투여군 3 (5.4%)명에서 총3건의 중대한 이상반응이 보고되었으며 임상시험용의약품 투여와는 무관한 것으로 판단하였다. 보고된 3건의 SAEs 중 1건의 사망(자살)이 있었으며 시험중단으로 이어졌다. 2명의 피험자에서는 각각 안면골절과 우울증이 보고되었으며, 이들은 모두 IP와 무관한 것으로 보고되었다. 임상시험기간 동안 TEAEs로 인해 임상시험을 중단한 다른 피험자는 없었다.

(7) 면역원성 결과

투여 후 테노수맙에 대하여 ADA 양성피험자의 전체 발생률은 SB16, EU Prolia 및 US Prolia 투여군에서 각각 2(3.6%)명, 0(0.0%)명, 4(7.1%)명이었다. NAb 양성 결과를 보고한 대상자는 없었다.

6.5. 유효성 및 안전성

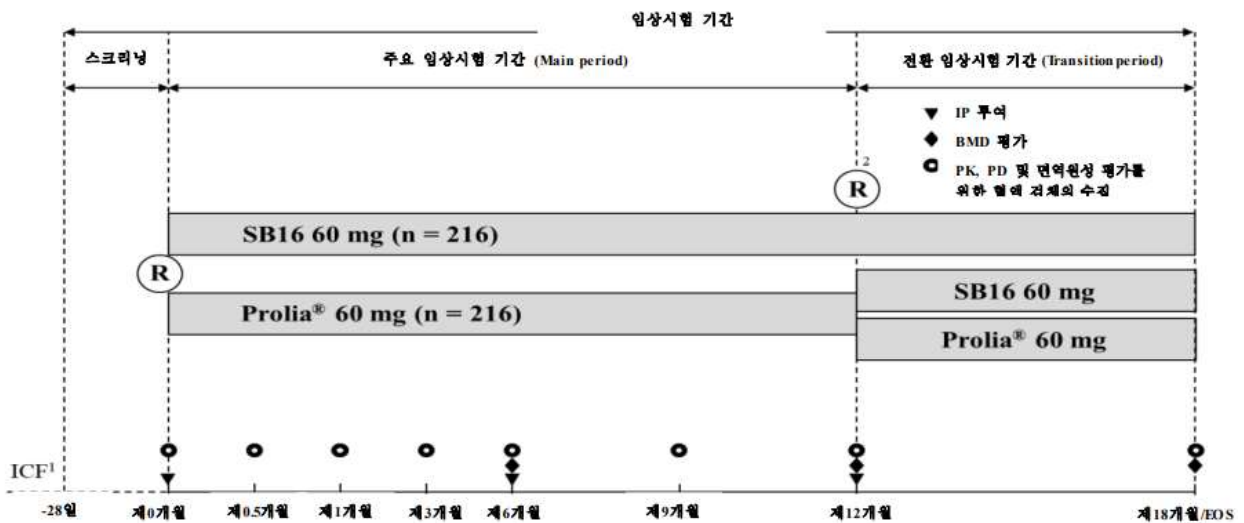
6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- <3상 임상시험> [SB16-3001] 골다공증이 있는 폐경 후 여성에서 SB16(테노수맙 동등생물의약품)과 프롤리아간 유효성, 안전성, 약동학, 약력학 및 면역원성을 비교하는 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험

1) 임상시험 설계

(1) 시험방법

임상시험 설계 흐름도 및 활동 일정 (GRAPHICAL STUDY DESIGN AND SCHEDULE OF ACTIVITIES)



- 주요 임상시험 기간 (Main period): 무작위 배정 후 약 12개월
 임상시험대상자들은 1대 1 비율로 무작위 배정되어 제0개월 및 제 6개월 시점에 피하 주사를 통해 SB16 또는 Prolia를 투여 받았다. 주요 임상시험 기간동안 Prolia를 투여받은 환자는 제12개월 시점에 1:1의 비로 Prolia 지속 군(Prolia+Prolia) 또는 SB16 전환군(Prolia+SB16)으로 다시 무작위 배정되었다.
- 전환 임상시험 기간 (Transition period): 제12개월 이후 약 6개월
 주요 임상시험 기간동안 SB16을 투여받은 환자들은 계속해서 SB16을 투여받게 되나, 눈가림 유지를 위해 무작위 배정 절차를 따랐다. 환자들은 제18개월(end of study, 'EOS')까지 추적 관찰되었다.
 무작위 배정 시점부터 임상시험 종료 (EOS)/조기 종료 (ET)까지 제시된 용량으로 칼슘 및 비타민 D를 매일 투여 할 것이다.

- 순수 칼슘 (1 g/day 이상)
- 비타민 D (800 IU/day 이상)

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군

골다공증이 있는 폐경후 여성 457명 무작위배정

- 주요 선정기준

1. 스크리닝 시 55~80세의 폐경후 여성 (스크리닝 전에 12개월 이상 월경이 없고 다른 병리적 또는 생리적 원인이 없는 경우로 정의됨)
2. 스크리닝 시 시험자가 판단할 때 임상시험 참여를 방해하는 보행 및 시각 장애가 없는 경우
3. 절대 BMD: 스크리닝 시 중앙 영상 센터에서 측정된 전체 대퇴골 또는 요추 T 점수가 4 이상 2.5 이하인 경우
4. 스크리닝 시 중앙 영상 센터 판독에 의한 BMD 측정을 위해 L1 ~ L4 중에서 평가 가능한 척추뼈가 3개 이상이고, 평가 가능한 대퇴골 경부가 1개 있으며, 평가 가능한 고관절이 1개 있는 경우
5. 스크리닝 시 (테노수맙, 테노수맙 동등생물의약품 또는 로모소주맙 등 치료적 단클론 항체 또는 융합 수용체 단백질로 정의된) 생물의약품을 투여받은 경험이 없는 경우
6. 스크리닝 시 체중: 50 kg 이상 90 kg 이하
7. 자발적으로 시험대상자 동의를 제공하고, 시험자가 판단할 때 반드시 임상시험 참여의 의미를 이해할 수 있으며, 임상시험 요건을 따르고 임상시험을 완료할 의향이 있어야 한다.

- 주요 제외기준

1. 스크리닝 시 중앙 영상 센터 판독에 의해 척추 X-선 Genant 분류에 따라 1개의 중증 또는 2개 이상의 중등도 척추 골절이 존재하는 경우
2. 스크리닝 시 고관절 골절 또는 양쪽 고관절 치환술의 과거력
3. 스크리닝 시 교정되지 않은 비타민 D 결핍이 존재하는 경우 (혈청 25-히드록시비타민 D 수준이 20 ng/mL [50 nmol/L] 미만인 경우로 정의됨)
4. 스크리닝 시 고칼슘혈증 또는 저칼슘혈증이 존재하는 경우 (알부민-보정 혈청 칼슘으로서 저칼슘혈증의 경우 < 2.1 mmol/L [8.4 mg/dL] 또는 고칼슘 혈증의 경우 > 2.62 mmol/L [10.5 mg/dL]로 정의됨)
5. 스크리닝 시 아래와 같이 정의된 대로 혈액학적 기능이 불충분한 경우:
 - a. 백혈구 수 < 3.5×10^3 cells/ μ L (< 3.5×10^9 cells/L)
 - b. 헤모글로빈 < 9 g/dL
 - c. 혈소판 수 < 100,000/mm³ (< 100×10^9 /L)
6. 스크리닝 시 아래와 같이 정의된 대로 신장 또는 간 기능이 불충분한 경우:
 - a. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 공식으로 추정된 사구체여과율 (eGFR)이 45 mL/min 미만이거나 또는 투석을 받고 있는 경우
 - b. 혈청 알라닌 아미노기전이효소 및 아스파라진산 아미노기전이효소 $\geq 2 \times$ 정상 참조 범위의 상한치
7. 스크리닝 시 테노수맙 또는 임상시험용 의약품 (IP)의 구성 성분에 대한 알레르기 반응, 과민증, 또는 불내성이 알려진 경우 (라텍스 알레르기 또는 과당 불내성 유전 질환 포함)
8. 스크리닝 시 시험자가 판단할 때 칼슘 또는 비타민 D 보충제의 장기 복용을 감내할 수 없다고 여겨지거나 칼슘 또는 비타민 D 보충제에 대한 흡수장애가 있는 시험대상자
9. BMD (골밀도)에 영향을 미칠 수 있는 약물을 아래와 같이 사용한 경험이 있는 경우:
 - a. 어떤 용량이든 골다공증 치료를 위한 경구 비스포스포네이트:

- 스크리닝 시 누적 사용 기간 > 3년
 - 스크리닝 시 누적 사용기간 ≤ 3년 및 마지막 투여 후 경과 기간 < 1년
- b. 스크리닝 전 5년 이내에 어떤 용량이든 정맥내 비스포스포네이트
 - c. 스크리닝 전 2년 이내에 어떤 용량이든 부갑상선 호르몬 (PTH) 또는 PTH 유사체
 - d. 스크리닝 전 1년 이내에 어떤 용량이든 전신성 호르몬 대체 요법 (경구 또는 경피 에스트로겐), 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM), 티볼론, 아로마타제 억제제 또는 안드로겐
 - 예외적으로, 비-전신성 질내 (vaginal) 에스트로겐 치료는 허용될 수 있다.
 - e. 스크리닝 전 3개월 이내에 어떤 용량이든 칼시토닌 또는 그 유도체, 칼슘 유사체 (예: 시나칼세트 또는 에텔칼세티드), 또는 칼시트리올
 - f. 스크리닝 전 3개월 이내에 10일을 초과하는 기간 동안 전신 글루코코르티코이드 (≥ 5 mg/day 프레드니손 등) 가 용량 또는 누적 용량 ≥ 50 mg)
 - g. 스크리닝 시 과거 어느 시점에서라도 어떤 용량이든 골다공증 치료를 위한 불소 또는 스트론튬
 - h. 스크리닝 전 5년 이내에 어떤 용량이든 제외 기준 9-a ~ 9-g에 포함된 제외 약물과 작용 기전이 다르며 골다공증 치료를 위한 비-생물학적 IP
 - i. 스크리닝 전 3개월 이내에 어떤 용량이든 뼈 활성이 있는 기타 약물
10. 무작위 배정 전에 다른 임상시험에서 골다공증이 적응증이 아닌 비-생물학적 IP를 어떤 용량이든 해당 제제 반감기의 5배 기간 내에 사용했거나 또는 스크리닝 시 임상시험용 의료기기를 사용하고 있는 경우
 11. 스크리닝 시 BMD에 영향을 미칠 수 있는 비-골다공증 의학적 상태가 존재하는 경우:
 - a. 부갑상선기능항진증 또는 부갑상선기능저하증의 과거력이 있거나, 또는 현재 부갑상선기능항진증 또는 부갑상선기능저하증이 있는 경우
 - b. 현재 조절되지 않는 갑상선기능항진증 또는 갑상선기능저하증이 있는 경우
 - c. 골연화증, 불안전 골형성증, 골화석증, 연골무형성증 또는 뼈 파제트병과 같은 뼈 질환의 과거력
 - d. 이중 에너지 X-선 흡수계측 (DXA) 영상 결과의 해석을 방해할 수 있는 만성 염증성 질환, 분명한 경화증, 골증식증, 중증 척추측만증, 또는 기타 동반 이환 질환으로 인한 퇴행성 변화의 과거력
 - e. 흡수장애 증후군 (셀리악병 포함), 쿠싱병, 말단비대증 또는 고프로락틴 혈증과 같은 대사 질환 또는 다른 내분비 질환의 과거력
 12. 스크리닝 시 턱뼈 괴사, 외이도 뼈괴사 또는 비정형 대퇴골 골절의 과거력이 있거나 또는 스크리닝 시 신체검사 (구강 포함)에 기반하여 관련 위험이 존재하는 경우
 13. 스크리닝 전 6개월 이내에 활동성 치주 질환 또는 침습적 치과 시술의 과거력이 있거나 또는 임상시험 기간 동안 침습적 치과 시술 (예: 발치, 치아 임플란트 또는 구강 수술)을 받을 계획이 있는 경우
 14. 시험자의 재량에 따라 스크리닝 전 12개월 이내에 활동성 회복 (healing) 중이었던 골절 (비정형 대퇴골 골절 및 고관절 골절 제외)
 15. 무작위 배정 전 2주 이내에 임상적으로 유의한 활동성 감염의 과거력 그 리고 무작위 배정 전 8주 이내에 연조직염, 단독 (얇은 연조직염) 또는 입원이나 정맥내 항생제가 요구되는 감염의 과거력
 16. B형 간염 또는 C형 간염 또는 사람 면역결핍 바이러스 감염의 과거력이 알려져 있거나, 또는 스크리닝 시 B형 간염 (B형 간염 바이러스 표면 항원 [HBsAg]) 또는 C형 간염 (C형 간염 바이러스 항체 [HCV Ab]) 바이러스 검사 결과가 양성인 경우
 17. 스크리닝 시 급성 또는 만성 췌장염의 과거력
 18. 무작위 배정 전 1년 이내에 급성 심근 경색 또는 뉴욕심장학회 (NYHA) III/IV 울혈성 심부전의 과거력
 19. 스크리닝 시 안전성 위험을 시사하는 심장 부정맥 또는 QT 연장 증후군 또는 (예를 들어 입원, 응급 심장율동 전환 또는 제세동이 필요한) 심전도 (ECG) 이상의 과거력

20. 무작위 배정 전 5년 이내에 치유되지 않은 악성 종양

- 예외적으로, 완전 절제되고 치유된 기저세포암이나 자궁경부 상피 내암은 허용될 수 있다.

21. 스크리닝 시 장기 이식의 과거력

22. 스크리닝 전 12개월 이내에 알코올 또는 물질 남용의 과거력

23. 스크리닝 및 무작위 배정 시, 시험자가 판단할 때 시험대상자의 임상시험 완료나 임상시험 결과의 해석을 방해할 가능성이 있는 임상적으로 유의한 질병이나 장애 또는 임상실험실 검사 이상이 존재하는 경우

(2) 시험대상자 수

457명이 무작위 배정되었다(SB16군 225명, 프로리아군 232명). 이 중 456(99.8%)명이 IP를 투여 받았으며 417(91.2%)명의 환자가 주요 임상시험 기간을 완료하였다. 제12개월에 407명의 환자가 주요 임상시험기간의 제12개월 문을 완료하여 전환 임상시험 기간 수행에 적합한 것으로 간주되었다. SB16 투여군에서 총 206명의 환자가 제12개월에 SB16을 지속하여 투여받았고 제18개월에 추적 관찰되었다. Prolia 투여군에서 총 201명의 환자가 제12개월에 제-무작위 배정 되었다; 101명의 환자가 Prolia 치료를 계속 받았으며(Prolia+Prolia 투여군), 100명의 환자는 SB16 으로 전환하여 치료받았다(Prolia+SB16 투여군).

표 1: 투여군 별 분석군에 포함된 환자 수(%)(무작위 배정군, Study SB16-3001)

Number (%) of Patients	SB16 N = 225		Prolia						Total N = 457	
			Overall N = 232		SB16 ^a N = 100		Prolia ^a N = 101			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Randomized Set ¹ (RAN)	225	100.0	232	100.0	100	100.0	101	100.0	457	100.0
Full Analysis Set ² (FAS)	225	100.0	231	99.6	100	100.0	101	100.0	456	99.8
Per-protocol Set ³ (PPS)	191	84.9	192	82.8	96	96.0	94	93.1	383	83.8
Safety Set 1 ⁴ (SAF1)	225	100.0	231	99.6	100	100.0	101	100.0	456	99.8
Safety Set 2 ⁵ (SAF2)	206	91.6	201	86.6	100	100.0	101	100.0	407	89.1
Pharmacokinetic Analysis Set ⁶ (PKS)	225	100.0	231	99.6	100	100.0	101	100.0	456	99.8
Pharmacodynamic Analysis Set ⁷ (PDS)	218	96.9	225	97.0	100	100.0	97	96.0	443	96.9

(3) 인구학적/질병학적 특성

인구학적 특성(demographic characteristics)은 무작위 배정군(Randomized Set, RAN)에서 투여군 간 유사하였다. 전반적으로 평균 연령은 66.4 세(범위: 52 에서 81 세) (SB16 투여군에서 66.5 세, Prolia Overall 투여군에서 66.3 세)이며 대부분의 환자들이 65 세 이상이었다(59.7%). 모든 환자들이 여성이었고 대부분이 백인(90.8%) (SB16 투여군에서 92.0%, Prolia Overall 투여군에서 89.7%)이었다. 평균 BMI 는 25.01 kg/m²이다 (범위: 18.7 에서 36.3 kg/m²)(SB16 투여군에서 25.17 kg/m², Prolia Overall 투여군에서 24.86 kg/m²)

표 2: 각 투여군 별 인구학적 특성(무작위 배정군, Study SB16-3001)

Characteristics	SB16 N = 225	Prolia			Total N = 457
		Overall N = 232	SB16 ^a N = 100	Prolia ^a N = 101	
Age (years)					
n	225	232	100	101	457
Mean	66.5	66.3	65.8	66.4	66.4
SD	5.87	6.03	5.73	6.05	5.95
Median	67.0	66.0	66.0	66.0	66.0
Min, Max	55, 81	52, 80	55, 77	55, 80	52, 81
Age group, n (%)					
< 65 years	89 (39.6)	95 (40.9)	39 (39.0)	44 (43.6)	184 (40.3)
≥ 65 years	136 (60.4)	137 (59.1)	61 (61.0)	57 (56.4)	273 (59.7)
Race, n (%)					
Asian	18 (8.0)	23 (9.9)	10 (10.0)	11 (10.9)	41 (9.0)
White	207 (92.0)	208 (89.7)	89 (89.0)	90 (89.1)	415 (90.8)
Other	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	225 (100.0)	231 (99.6)	100 (100.0)	101 (100.0)	456 (99.8)
Country, n (%)					
Czech Republic	59 (26.2)	59 (25.4)	26 (26.0)	28 (27.7)	118 (25.8)
Denmark	5 (2.2)	6 (2.6)	2 (2.0)	2 (2.0)	11 (2.4)

Republic of Korea	18 (8.0)	23 (9.9)	10 (10.0)	11 (10.9)	41 (9.0)
Lithuania	13 (5.8)	12 (5.2)	4 (4.0)	5 (5.0)	25 (5.5)
Poland	130 (57.8)	132 (56.9)	58 (58.0)	55 (54.5)	262 (57.3)
Weight (kg)					
n	225	232	100	101	457
Mean	64.01	62.50	61.33	62.86	63.24
SD	9.940	9.443	9.299	9.514	9.709
Median	63.50	60.75	59.10	61.10	62.00
Min, Max	47.8, 89.3	50.0, 89.6	50.0, 88.4	50.0, 89.1	47.8, 89.6
Height (cm)					
n	225	232	100	101	457
Mean	159.58	158.54	158.06	158.70	159.05
SD	6.426	6.220	6.048	6.191	6.337
Median	159.00	158.45	158.00	159.00	159.00
Min, Max	141.0, 180.0	142.0, 175.5	145.0, 175.0	144.0, 175.5	141.0, 180.0
Body Mass Index (BMI) (kg/m²)					
n	225	232	100	101	457
Mean	25.17	24.86	24.55	24.95	25.01
SD	3.829	3.462	3.438	3.407	3.646
Median	24.80	24.40	23.85	24.60	24.60
Min, Max	18.7, 36.3	18.9, 34.8	19.2, 34.8	18.9, 33.5	18.7, 36.3
Body Mass Index (BMI) level, n (%)					
< 25 kg/m ²	117 (52.0)	132 (56.9)	60 (60.0)	58 (57.4)	249 (54.5)
≥ 25 kg/m ²	108 (48.0)	100 (43.1)	40 (40.0)	43 (42.6)	208 (45.5)

기저질환 특성은 두 군간 유사하였다. 전반적으로 PMO의 평균 기간은 3.10년(SB16 투여군에서 3.34년, Prolia Overall 투여군에서 2.86년)이었다. 폐경 후의 평균 기간은 16.18년(SB16 투여군에서 16.36년, Prolia Overall 투여군에서 16.01년)이었다. 골절 병력이 있는 환자 비율은 31.1%(SB16 투여군에서 32.9%, Prolia Overall 투여군에서 29.3%)이었다. 요추 T-score의 평균 베이스라인 값은 두 투여군 간 유사하였다(SB16 투여군에서 -3.04, Prolia Overall 투여군에서 -3.05). 전체 대퇴골과 대퇴골 경부 T-score의 베이스라인 값이나 CTX, P1NP 베이스라인 값 또한 두 투여군 간 유사하였다.

표 3: 각 투여군 별 기저 질환 특성(무작위 배정군, Study SB16-3001)

Characteristics	SB16 N = 225	Prolia			Total N = 457
		Overall N = 232	SB16 ^a N = 100	Prolia ^a N = 101	
Years since diagnosis of PMO					
Mean	3.34	2.86	2.59	2.96	3.10
SD	5.118	4.620	3.725	4.845	4.872
Years since menopause					
Mean	16.36	16.01	15.13	16.60	16.18
SD	7.371	7.643	7.274	7.728	7.504
Previous fracture history, n (%)					
Yes	74 (32.9)	68 (29.3)	33 (33.0)	33 (32.7)	142 (31.1)
No	151 (67.1)	164 (70.7)	67 (67.0)	68 (67.3)	315 (68.9)
Hip fracture history of the parents, n (%)					
Yes	21 (9.3)	27 (11.6)	15 (15.0)	7 (6.9)	48 (10.5)
No	204 (90.7)	205 (88.4)	85 (85.0)	94 (93.1)	409 (89.5)
Prevalent vertebral fracture, n (%)					
Yes	104 (46.2)	117 (50.4)	57 (57.0)	49 (48.5)	221 (48.4)
No	119 (52.9)	113 (48.7)	43 (43.0)	50 (49.5)	232 (50.8)
Not assessable ^b	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	4 (0.9)
Number of vertebral fractures, n (%)					
0	119 (52.9)	113 (48.7)	43 (43.0)	50 (49.5)	232 (50.8)
1	30 (13.3)	40 (17.2)	24 (24.0)	13 (12.9)	70 (15.3)
2	29 (12.9)	28 (12.1)	8 (8.0)	18 (17.8)	57 (12.5)
> 2	45 (20.0)	49 (21.1)	25 (25.0)	18 (17.8)	94 (20.6)
Not assessable ^b	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	4 (0.9)
Grade of most severe vertebral fracture, n (%)					
Normal	119 (52.9)	113 (48.7)	43 (43.0)	50 (49.5)	232 (50.8)
Mild	80 (35.6)	92 (39.7)	44 (44.0)	41 (40.6)	172 (37.6)
Moderate	24 (10.7)	25 (10.8)	13 (13.0)	8 (7.9)	49 (10.7)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not assessable ^b	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	4 (0.9)
Serum 25 (OH) vitamin D level (nmol/L)					
Mean	95.2240	92.1177	93.7370	92.9416	93.6470
SD	40.49865	34.84496	31.44580	39.33792	37.72497
Oral BP history, n (%)					
Yes	42 (18.7)	33 (14.2)	16 (16.0)	14 (13.9)	75 (16.4)
No	183 (81.3)	199 (85.8)	84 (84.0)	87 (86.1)	382 (83.6)

Total cumulated period prior to screening (months)					
Mean	15.4	13.0	10.6	14.6	14.4
SD	11.81	10.20	7.68	11.67	11.13
Duration of oral BP administration, n (%)					
Year ≤ 1	19 (8.4)	21 (9.1)	12 (12.0)	8 (7.9)	40 (8.8)
1 < Years ≤ 2	12 (5.3)	7 (3.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	19 (4.2)
2 < Years ≤ 3	11 (4.9)	5 (2.2)	1 (1.0)	3 (3.0)	16 (3.5)
BMD of lumbar spine (g/cm²)					
Mean	0.7687	0.7683	0.7728	0.7658	0.7685
SD	0.07170	0.07449	0.08193	0.06869	0.07305
BMD of total hip (g/cm²)					
Mean	0.7592	0.7561	0.7515	0.7521	0.7576
SD	0.09822	0.09058	0.09159	0.08860	0.09433
BMD of femoral neck (g/cm²)					
Mean	0.6896	0.6880	0.6888	0.6857	0.6888
SD	0.10002	0.09939	0.10021	0.10415	0.09959
T-score at lumbar spine					
Mean	-3.04	-3.05	-3.06	-3.07	-3.05
SD	0.474	0.496	0.534	0.484	0.484
T-score at total hip					
Mean	-1.81	-1.82	-1.88	-1.85	-1.81
SD	0.773	0.742	0.724	0.745	0.757
T-score at femoral neck					
Mean	-2.16	-2.16	-2.20	-2.17	-2.16
SD	0.615	0.632	0.570	0.670	0.623
Serum CTX (ng/mL)					
n ^a	214	217	97	94	431
Mean	0.4423	0.4416	0.4085	0.4650	0.4420
SD	0.20367	0.20280	0.19461	0.21495	0.20300
Serum P1NP (ng/mL)					
n ^a	214	221	99	95	435
Mean	60.189	59.915	57.904	60.909	60.050
SD	23.5823	24.7382	25.1357	25.3838	24.1490
Current smoking status, n (%)					
Yes	28 (12.4)	25 (10.8)	10 (10.0)	10 (9.9)	53 (11.6)
No	197 (87.6)	207 (89.2)	90 (90.0)	91 (90.1)	404 (88.4)
Current alcohol consumption status, n (%)					
Yes	56 (24.9)	64 (27.6)	34 (34.0)	25 (24.8)	120 (26.3)
No	169 (75.1)	168 (72.4)	66 (66.0)	76 (75.2)	337 (73.7)
Alcohol consumption amount, n (%)					
< 3 units/day	55 (24.4)	64 (27.6)	34 (34.0)	25 (24.8)	119 (26.0)
≥ 3 units/day	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

3) 시험목적

본 임상시험의 일차 목적은 폐경후 골다공증 (PMO)에서 베이스라인 대비 제12개월 요추 BMD의 %변화 측면에서 SB16과 프롤리아® 간 동등성을 증명하는 것이다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

일차 평가변수

- 베이스라인 대비 제12개월 요추 BMD의 %변화

이차 평가변수

<주요 임상시험 기간 (Main period)에 대한 이차 평가변수>

- 베이스라인 대비 제6개월 요추 BMD의 %변화
- 베이스라인 대비 제6개월 및 제12개월 전체 대퇴골 BMD의 %변화
- 베이스라인 대비 제6개월 및 제12개월 대퇴골 경부 BMD의 %변화

안전성 평가변수

- 이상반응 (AE)의 발생률
- 중대한 AE (SAE)의 발생률

PK 평가변수

- 제0개월, 제0.5개월, 제1개월, 제3개월, 제6개월, 제9개월 및 제12개월의 혈청 약물 농도

PD 평가변수

- 제0개월, 제0.5개월, 제1개월, 제3개월, 제6개월, 제9개월 및 제12개월의 혈청 제I형 콜라겐 C-테로펩티드 (CTX) 농도
- 베이스라인 대비 혈청 CTX % 변화의 0시간부터 제6개월까지의 효과 곡선하 면적 (AUEC0-M6)
- 제0개월, 제0.5개월, 제1개월, 제3개월, 제6개월, 제9개월 및 제12개월의 혈청 프로콜라겐 제I형 N-말단 프로펩티드 (P1NP) 농도

면역원성 평가변수

- 제0개월, 제0.5개월, 제1개월, 제3개월, 제6개월, 제9개월 및 제12개월의 항약물 항체 (ADA) 발생률
- 제0개월, 제0.5개월, 제1개월, 제3개월, 제6개월, 제9개월 및 제12개월의 중화 항체 (NAb) 발생률

<전환 임상시험 기간 (Transition period)에 대한 이차 평가변수>

안전성 평가변수

- AE의 발생률
- SAE의 발생률

면역원성 평가변수

- 제18개월 ADA 발생률
- 제18개월 Nab 발생률

유효성 평가변수

- 베이스라인 대비 제18개월 요추 BMD의 %변화
- 베이스라인 대비 제18개월 전체 대퇴골 BMD의 %변화
- 베이스라인 대비 제18개월 대퇴골 경부 BMD의 %변화

PK 평가변수

- 제18개월의 혈청 약물 농도

PD 평가변수

- 제18개월의 혈청 CTX 농도
- 제18개월의 혈청 PINP 농도

5) 통계분석방법

임상통계 심사 결과 : 적합(제품화지원팀-205, 2025.02.20.)

(1) 대상자 수 설정

- 베이스라인 대비 제12개월 요추 BMD의 %변화 평균 차이에 대한 동등성 한계(equivalence margin)는 프롤리아®의 과거 임상시험 3건의 결과에 기반하여 도출하였다. 데노수맙 제2상 임상시험에서, 베이스라인 대비 제12개월 요추 BMD의 %변화에 대한 평균 (표준 오차)은 데노수맙군 및 위약군이 각각 4.55% (0.47) 및 0.81% (0.48)였다. FREEDOM 임상시험에서 데노수맙군 및 위약군에 대해 보고된 베이스라인 대비 평균 %변화는 각각 5.5% 및 0.0%였고, Bone 임상시험에서 데노수맙군 및 위약군에 대해 보고된 베이스라인 대비 평균 %변화는 각각 4.4% 및 0.5%였다. 메타 분석으로 추정했을 때, 베이스라인 대비 제12개월 요추 BMD의 평균 %변화는 5.35%였고 95% CI는 [4.83%, 5.87%]였다. EMA 허가 신청의 경우, 95% CI 하한의 40%는 2.0%이며, 이는 위약 대비 약 60%의 치료 효과가 보존된다는 것을 의미하며, 이 한계가 EMA의 권고 수치에 해당된다. 미국 FDA 허가 신청의 경우, 미국 FDA의 권고에 따라 위약 대비 약 70%의 치료 효과를 보존하기 위해 95% CI 하한의 30%에 해당되는 1.45%를 동등성 한계로 선택하였다.
- EMA 허가 신청의 경우 동등성 한계가 [2.0%, 2.0%]일 때, 평균 차이가 없고 공통 표준편차가 5.13이라는 가정 하에 전체 5% 유의 수준에서 검정하기 위한 치료군당 시험대상자 수는 140명으로 계산되었다. 무작위 배정된 시험대상자 중 15%가 12개월 후 탈락한다고 가정할 때, 12개월 후 각 치료군당 임상시험 완료자가 140명이 되려면 각 치료군당 시험대상자 수는 165명 (총 표본 크기 330명)으로 계산되며, 이러한 표본 크기에서 [2.0%, 2.0%]의 한계 내에서 동등성을 발견할 80%의 검정력을 가질 것으로 추정된다.
- 미국 FDA 허가 신청의 경우 동등성 한계가 [1.45%, 1.45%]일 때, 평균 차이가 없고 공통 표준편차가 5.13이라는 가정 하에 전체 10% 유의 수준에서 검정하기 위한 치료군당 시험대상자 수는 216명으로 계산되었다. [1.45%, 1.45%]의 한계 내에서 동등성을 발견할 80%의 검정력을 갖기 위한 총 표본 크기는 432명으로 추정된다.
- 따라서, 표본 크기가 432명일 때 두 상황에서 동등성을 발견할 충분한 검정력을 가질 것이다.

(2) 통계적 방법

분석대상군

- 전체 분석군 (FAS): 모든 무작위 배정 시험대상자로 구성된다. 배정된 대로 분석 (Intention-to-treat, ITT) 원칙에 따라, 무작위 배정 시 배정된 치료군에 따라 시험대상자를 분석할 것이다. 그러나, 무작위 배정 후 실수로 인해 요추 BMD 평가를 받지 않았고 임상시험 기간 동안 IP를 투여받지 않은 시험대상자는 FAS에서 제외될 것이다.
- 임상시험계획서 순응군 (PPS): 모든 FAS 시험대상자 중에서 베이스라인 및 제12개월에 측정된 요추 BMD 평가 결과가 있고 요추 BMD 평가 결과에 영향을 미치는 중대한 임상시험계획서 이탈이 없는 모든 시험대상자로 구성된다.
- 안전성 분석을 위한 분석군: 안전성 분석은 안전성군 (SAF1) 및 전환 임상시험 기간 (Transition period)에 대한 안전성군 (SAF2)을 대상으로 수행할 것이다.

분석 방법

- EMA, 한국 식품의약품안전처 (MFDS) 및 기타 규제 기관 허가 신청을 위해, 베이스라인 요추 BMD 수치가 공변량으로 포함되고 치료군이 인자로 포함된 공분산 분석을 이용하여 PPS를 대상으로 일차 유효성 분석을 수행할 것이다. '베이스라인 대비 제12개월 요추 BMD의 %변화' 측면에서 SB16과 프롤리아® 간 평균 차이에 대한 양측 95% CI가 미리 정의된 동등성 한계 [-2.0%, 2.0%] 내에 포함되면 동등하다고 선언할 것이다. FAS에 대한 민감도 분석을 실시하기 위해, 임의 결측이라는 가정 하에 다중 대체 (multiple imputation) 방법을 사용하여 일

차 분석 시점전에 임상시험에서 탈락한 시험대상자의 결측 데이터를 대체할 것이다. FAS를 대상으로 활용 가능한 사례 분석도 수행할 것이다.

- 미국 FDA 허가 신청을 위해, 베이스라인 요추 BMD 수치가 공변량으로 포함되고 치료군이 인자로 포함된 공분산 분석을 이용하여 FAS를 대상으로 일차 유효성 분석을 수행할 것이다. ‘베이스라인 대비 제12개월 요추 BMD의 %변화’ 측면에서 SB16과 프로리아® 간 평균 차이에 대한 양측 90% CI가 미리 정의된 동등성 한계[-1.45%, 1.45%] 내에 포함되면 동등하다고 선언할 것이다. 다중 대체 방법을 사용하여 일차 분석 시점 전에 임상시험에서 탈락한 시험대상자의 결측 데이터를 대체할 것이다. 민감도 분석으로, FAS를 대상으로 활용 가능한 사례 분석을 수행하고, PPS에 대해 동일한 분석을 수행할 것이다.

6) 약동학/약력학 결과

- 약동학

임상3상 시험(SB16-3001)의 PK분석은 PKS에 대하여 수행되었다. 총 456 명의 환자(SB16 투여군 225명, Prolia 투여군 231명)가 PKS에 포함되었다. 제12개월까지의 테노수맙 평균 혈청 농도는 SB16과 Prolia 투여군 간 유사하였으며, 전환 임상시험 기간 이후 제18개월까지 SB16+SB16, Prolia+SB16, 및 Prolia+Prolia 투여군간 유사하였다.

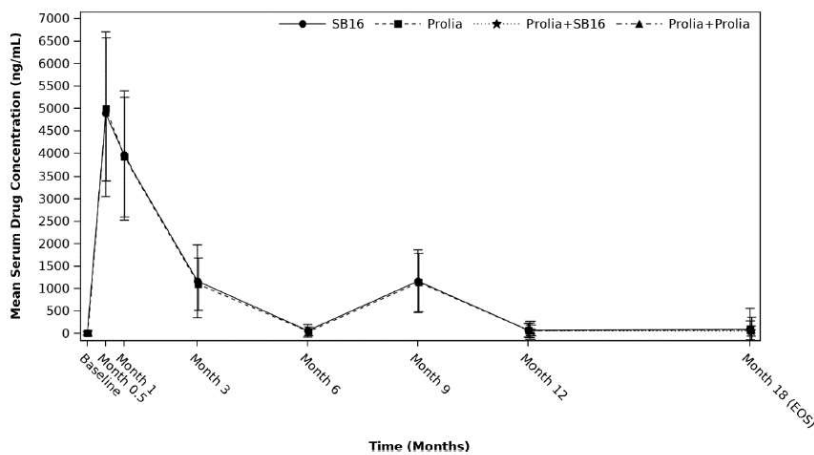


그림 4: 전체 시험 기간의 투여군 별 혈청 농도의 평균 ± SD 프로파일(약동학 분석군, Study SB16-3001)

- 약력학

3상 시험(SB16-3001)에서는 SB16과 Prolia 투여군 간 베이스라인 대비 혈청 CTX % 변화의 제0개월부터 제6개월까지의 효과 곡선하 면적(AUEC0-M6) 및 베이스라인 대비 혈청 CTX와 혈청 P1NP 농도의 %변화를 비교하였으며 유사하였다.

혈청 제I형 콜라겐 C-텔로펩티드(CTX) 농도

시간 경과에 따른 베이스라인 대비(기준선으로부터) 혈청 CTX 농도 백분율 변화의 중앙값에 따르면, CTX 농도는 전체 임상 시험기간 동안 50% 이상 감소하였다. 베이스라인 대비 혈청 CTX 농도 %변화의 중앙값은 제12개월까지 SB16 및 Prolia 투여군 간 유사하였으며, 전환 후 제18개월까지 SB16+SB16, Prolia+SB16, 및 Prolia+Prolia 투여군간 유사하였다.

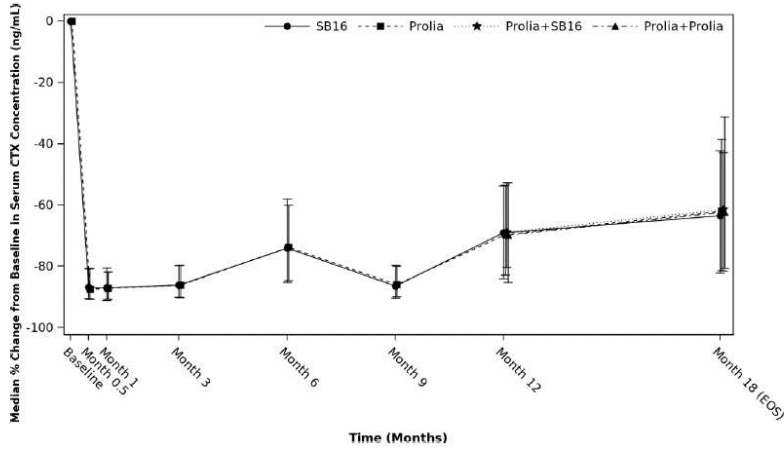


그림 8: 전체 시험 기간 동안 (베이스라인 대비) 혈청 제 I 형 콜라겐 C-텔로펩티드(CTX) 농도 %변화의 중앙값(약리학 분석군, Study SB16-3001)

표 10: 방금 및 투여군 별 베이스라인 대비 혈청 제 I 형 콜라겐 C-텔로펩티드(CTX) 농도 %변화율 요약 통계(약리학 분석군, Study SB16-3001)

Scheduled Timepoints	Statistics	SB16 N=218		Overall N=225		Prolia SB16 N=100 ^a		Prolia N=97 ^a		Total N=443	
		Value	% Change	Value	% Change	Value	% Change	Value	% Change	Value	% Change
Month 0 (BL)	n	214	-	217	-	97	-	94	-	431	-
	Mean	0.4423	-	0.4416	-	0.4085	-	0.4650	-	0.4420	-
	SD	0.20367	-	0.20280	-	0.19461	-	0.21495	-	0.20300	-
	Median	0.4220	-	0.4120	-	0.3680	-	0.4300	-	0.4200	-
	Q1	0.2770	-	0.2940	-	0.2810	-	0.3010	-	0.2910	-
	Q3	0.5740	-	0.5670	-	0.5230	-	0.6070	-	0.5700	-
	Min	0.067	-	0.052	-	0.052	-	0.055	-	0.052	-
	Max	1.140	-	1.180	-	1.180	-	1.120	-	1.180	-
Month 0.5	n	209	206	209	203	-	-	-	-	418	409
	Mean	0.0561	-83.086	0.0552	-83.881	-	-	-	-	0.0556	-83.481
	SD	0.01303	12.1914	0.01142	11.6852	-	-	-	-	0.01224	11.9348
	Median	0.0540	-86.830	0.0530	-87.400	-	-	-	-	0.0530	-87.010
	Q1	0.0460	-90.540	0.0460	-90.770	-	-	-	-	0.0460	-90.660
	Q3	0.0610	-80.790	0.0620	-80.720	-	-	-	-	0.0620	-80.790
	Min	0.043	-95.22	0.043	-96.36	-	-	-	-	0.043	-96.36
	Max	0.129	-18.67	0.107	-11.54	-	-	-	-	0.129	-11.54
Month 1	n	208	205	210	205	-	-	-	-	418	410
	Mean	0.0547	-83.651	0.0552	-84.144	-	-	-	-	0.0550	-83.898
	SD	0.01175	11.8567	0.01197	10.5866	-	-	-	-	0.01185	11.2286
	Median	0.0520	-86.970	0.0530	-87.180	-	-	-	-	0.0530	-87.070
	Q1	0.0440	-91.060	0.0450	-90.650	-	-	-	-	0.0440	-90.720
	Q3	0.0620	-80.460	0.0610	-81.880	-	-	-	-	0.0620	-80.950
	Min	0.043	-95.61	0.043	-95.42	-	-	-	-	0.043	-95.61
	Max	0.120	-17.33	0.110	-21.82	-	-	-	-	0.120	-17.33
Month 3	n	205	202	209	203	-	-	-	-	414	405
	Mean	0.0596	-82.479	0.0584	-82.861	-	-	-	-	0.0590	-82.671
	SD	0.02270	12.8943	0.01392	11.9107	-	-	-	-	0.01877	12.3971
	Median	0.0560	-86.190	0.0560	-86.190	-	-	-	-	0.0560	-86.190
	Q1	0.0490	-90.140	0.0480	-90.180	-	-	-	-	0.0480	-90.140
	Q3	0.0650	-79.720	0.0650	-79.630	-	-	-	-	0.0650	-79.720
	Min	0.043	-95.22	0.043	-95.42	-	-	-	-	0.043	-95.42
	Max	0.319	-14.67	0.127	-17.31	-	-	-	-	0.319	-14.67
Month 6	n	201	198	203	197	-	-	-	-	404	395

Scheduled Timepoints	Statistics	SB16 N=218		Overall N=225		Prolia SB16 N=100 ^a		Prolia N=97 ^a		Total N=443	
		Value	% Change	Value	% Change	Value	% Change	Value	% Change	Value	% Change
Month 9	Mean	0.1151	-66.081	0.1134	-67.334	-	-	-	-	0.1143	-66.706
	SD	0.07021	37.2575	0.06480	24.9915	-	-	-	-	0.06747	31.7042
	Median	0.0900	-74.110	0.0940	-73.810	-	-	-	-	0.0925	-73.840
	Q1	0.0680	-85.170	0.0710	-84.680	-	-	-	-	0.0690	-85.840
	Q3	0.1410	-58.020	0.1320	-60.000	-	-	-	-	0.1395	-58.800
	Min	0.043	-94.37	0.043	-94.64	-	-	-	-	0.043	-94.64
	Max	0.506	358.67	0.457	58.18	-	-	-	-	0.506	358.67
	Month 12	n	193	190	199	193	-	-	-	-	392
Mean		0.0591	-82.513	0.0594	-82.669	-	-	-	-	0.0593	-82.592
SD		0.02043	12.4356	0.02069	12.1658	-	-	-	-	0.02054	12.2845
Median		0.0550	-86.370	0.0560	-86.000	-	-	-	-	0.0555	-86.080
Q1		0.0480	-90.370	0.0480	-89.970	-	-	-	-	0.0480	-90.150
Q3		0.0650	-79.680	0.0670	-80.000	-	-	-	-	0.0660	-79.820
Min		0.043	-95.24	0.043	-95.08	-	-	-	-	0.043	-95.24
Max		0.262	-22.67	0.291	0.00	-	-	-	-	0.291	0.00
Month 18 (EOS)	n	186	183	194	189	97	95	95	92	380	372
	Mean	0.1391	-60.792	0.1361	-60.685	0.1377	-57.539	0.1356	-63.575	0.1376	-60.738
	SD	0.11026	38.8270	0.09322	37.8290	0.09361	43.8911	0.09389	30.6404	0.10179	38.2719
	Median	0.1040	-68.990	0.1065	-69.580	0.1070	-68.920	0.1060	-69.835	0.1050	-69.020
	Q1	0.0710	-84.020	0.0740	-82.880	0.0740	-80.370	0.0700	-85.250	0.0725	-83.500
	Q3	0.1620	-53.740	0.1620	-53.450	0.1510	-52.660	0.1670	-52.765	0.1620	-53.595
	Min	0.043	-92.37	0.043	-95.25	0.046	-95.25	0.043	-94.73	0.043	-95.25
	Max	0.738	248.00	0.508	229.87	0.508	229.87	0.508	100.00	0.738	248.00
Month 18 (EOS)	n	176	174	183	178	95	93	88	85	359	352
	Mean	0.1704	-50.844	0.1742	-52.671	0.1591	-54.577	0.1905	-50.586	0.1723	-51.768
	SD	0.13981	53.1868	0.13384	37.8007	0.11330	34.6310	0.15194	41.0965	0.13662	45.9963
	Median	0.1305	-63.435	0.1310	-61.970	0.1210	-61.420	0.1485	-62.290	0.1310	-62.420
	Q1	0.0745	-82.130	0.0820	-81.400	0.0800	-81.620	0.0835	-80.670	0.0790	-81.540
	Q3	0.2060	-42.310	0.2210	-38.510	0.2000	-42.860	0.2240	-31.250	0.2080	-40.380
	Min	0.043	-93.69	0.043	-96.36	0.043	-96.36	0.043	-96.16	0.043	-96.36
	Max	0.905	357.33	0.744	130.91	0.499	112.61	0.744	130.91	0.905	357.33

- AUEC0-M6 (초기 6개월 동안 혈청 CTX 농도 %변화의 효과 곡선 아래 면적)

SB16 및 Prolia 투여군 간 기하 LSMeans AUEC0-M6 변화율은 유사하였다(각각 13261.9 %inhibition·day 및 13482.1 %inhibition·day). 베이스라인 정규화(baseline-normalized) 한 혈청 CTX에 대한 SB16과 Prolia 투여군 간 기하 LSMeans 비율의 90% CI를 평가하였고 SB16과 Prolia 투여군 간 AUEC0-M6의 기하 LSMeans (90% CI) 비율은 0.98 (0.94, 1.03)로 전통적인(conventional) 동등성 한계인 0.80 에서1.25 이내에 포함되었다. 이러한 결과는 SB16과 Prolia 투여군 간의 혈청 CTX 농도의 유사성을 뒷받침하였다.

표 11: 투여군 별 베이스라인 대비 혈청 제 I 형 콜라겐 C-텔로펩티드(CTX) 농도의 AUEC0-M6(Day × % Inhibition) 변화율 분석(약리학 분석군, Study SB16-3001)

PD Parameter	Treatment	N	Geo-LSMeans	Geo-LSMeans Ratio (SB16 vs Prolia)	
				Ratio	90% CI of Ratio
AUEC _{0-M6} (Day × % Inhibition)	SB16 (N = 218)	188	13261.9	0.98	[0.94, 1.03]
	Prolia (N = 225)	187	13482.1		

혈청 프로콜라겐 Type I N-말단 프로펩타이드(P1NP) 농도

혈청 P1NP 농도 백분율 변화의 중앙값에 따르면, P1NP 농도는 제1개월부터 시간 경과에 따라 감소하였다. 혈청

P1NP 농도는 제12개월까지 SB16 및 Prolia 투여군 간 유사했으며, 전환 후 18개월까지 SB16+SB16, Prolia+SB16 및 Prolia+Prolia 투여군 간 유사하였다.

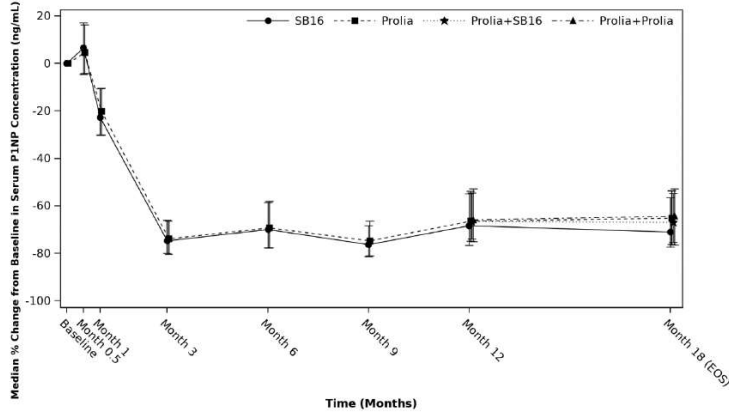


그림 9: 전체 시험 기간 동안(베이스라인 대비) 혈청 프로콜라겐 Type I N-말단 프로펩타이드(P1NP) 농도 %변화의 중앙값(프로파일)(약력학 분석군, Study SB16-3001)

7) 유효성 결과

일차 유효성 평가변수 결과

베이스라인 대비 제 12 개월까지의 요추 BMD 의 %변화는 PPS 에 대하여 SB16 과 Prolia 투여군 간 LSMeans 의 차이는 0.39 (SE: 0.378)이며, 95% CI 는 [- 0.36, 1.13]으로 동등성 한계인 [- 2.0, 2.0]내에 완전히 포함되었다.

표 4: 베이스라인 대비 제 12 개월의 요추 BMD %변화의 동등성 분석(계획서 순응 분석 대상군, Study SB16-3001)

Timepoint	Treatment	n	LSMeans (SE)	Difference (SB16 - Prolia)		
				LSMeans (SE)	90% CI	95% CI
Month 12	SB16 (N = 191)	191	5.71 (0.268)	0.39 (0.378)	[-0.24, 1.01]	[-0.36, 1.13]
	Prolia (N = 192)	192	5.32 (0.267)			

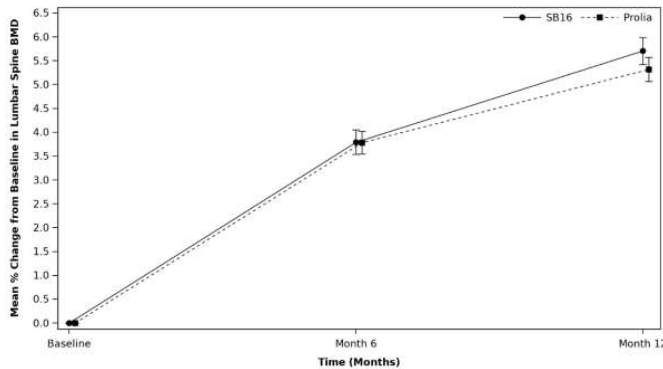


그림 2: 베이스라인부터 제 12 개월까지 요추 BMD 의 평균 변화율(계획서 순응 분석 대상군, Study SB16-3001)

* FDA 허가신청을 위한 일차 유효성 분석

베이스라인 대비 제12개월까지의 요추 BMD 의 %변화는 FAS 에 대하여 SB16 과 Prolia 투여군 간 LSMeans 의 차이는 0.33 (SE: 0.354)이며, 95% CI 는 [- 0.25, 0.91]으로 동등성 한계인 [- 1.45, 1.45]내에 완전히 포함되었다.

표 5: 베이스라인 대비 제 12 개월의 요추 BMD %변화의 동등성 분석(전체 분석군, Study SB16-3001) (다중 대체 방법)

Timepoint	Treatment	n	LSMeans (SE)	Difference (SB16 - Prolia)		
				LSMeans (SE)	90% CI	95% CI
Month 12	SB16 (N = 225)	225	5.63 (0.250)	0.33 (0.354)	[-0.25, 0.91]	[-0.36, 1.03]
	Prolia (N = 231)	231	5.30 (0.254)			

부분집단 분석 결과

전체적으로 각 부분 집단 별 베이스라인 대비 제 12 개월의 요추 BMD %변화에 대한 차이가 투여군간 유사하였으며, 대부분의 경우에 95% CI 또한 동등성 한계인 [- 2.0, 2.0]내에 포함되었다(표 9); 국가별 부분 집단 분석 결과, 몇몇 국가와 ADA 양성 부분 집단 군에서의 분석 결과의 95 CI 가 동등성 한계 내에 포함되지 않으나, 이는 작은 표본 크기에 기인한 것으로 사료된다.

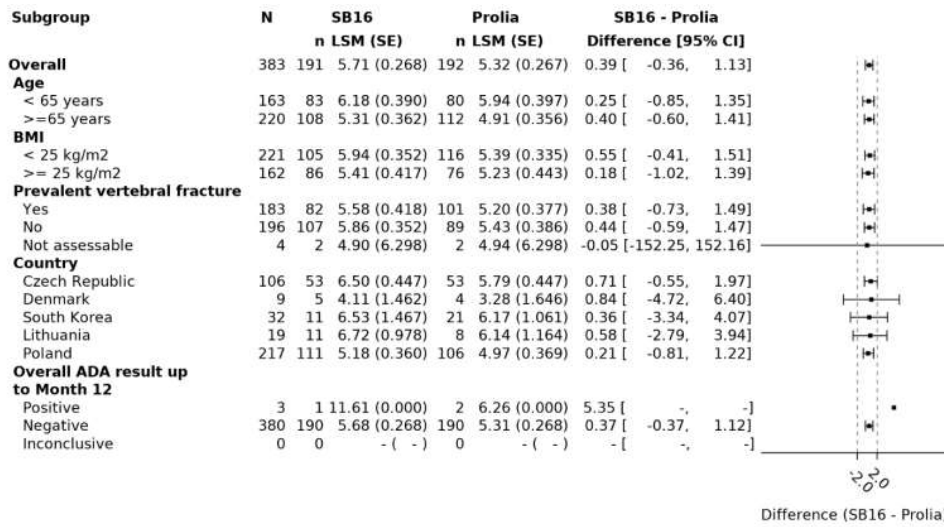


그림 7: 베이스라인 대비 제 12 개월차의 요추 BMD 의 %변화에 대한 부분 집단 별 Forest Plot 도표(계획서 분석 순용 대상군, Study SB16-3001)

이차 유효성 평가변수 결과

① 베이스라인 대비 제 6 개월 및 제 18 개월의 요추 BMD 의 %변화

전반적으로 FAS에서 베이스라인 대비 요추 BMD 의 %변화율은 제 6 개월과 제 18 개월까지 모두 투여군 간 유사하였다. 베이스라인 대비 제 6 개월까지의 요추 BMD 의 %변화의 LSMeans (SE)는 SB16 에서 3.69 (0.238)이었으며, SB16 과 Prolia 간 LSMeans 의 차이는 - 0.12 (0.337) (90% CI [- 0.68, 0.43])이었다.

베이스라인 대비 제 18 개월까지의 요추 BMD 의 %변화의 LSMeans (SE)는 SB16+SB16 투여군에서 6.77 (0.286), Prolia Overall 투여군에서 6.54 (0.291) (Prolia+SB16 투여군에서 6.28 [0.412], Prolia+Prolia 투여군에서 6.80 [0.411])이었다. SB16+SB16 투여군과 Prolia Overall 투여군간 LSMeans 의 차이는 0.23 (SE: 0.408; 90% CI [- 0.44, 0.90])이었고, SB16+SB16 투여군과 Prolia+Prolia 투여군 간에서는 - 0.03 (SE: 0.501; 90% CI [- 0.85, 0.79]), Prolia+SB16 투여군과 Prolia+Prolia 투여군간에서는 - 0.52 (SE: 0.582; 90% CI [- 1.48, 0.43])이었다.

표 8: 베이스라인 대비 제 6 개월 및 제 18 개월까지 요추 BMD 의 %변화율 분석 결과(전체 분석군, Study SB16-3001) (다중 대체 분석)

Timepoint	Treatment	n	LSMeans (SE)	Difference (A - B)		
				LSMeans (SE)	90% CI	95% CI
Month 6	SB16 (N = 225) [A]	225	3.69 (0.238)	-0.12 (0.337)	[-0.68, 0.43]	[-0.78, 0.54]
	Prolia (N = 231) [B]	231	3.81 (0.240)			
Month 18	SB16+SB16* (N = 206) [A]	206	6.77 (0.286)	0.23 (0.408)	[-0.44, 0.90]	[-0.57, 1.03]
	Prolia Overall (N = 201) [B]	201	6.54 (0.291)			
	SB16+SB16* (N = 206) [A]	206	6.77 (0.286)	-0.03 (0.501)	[-0.85, 0.79]	[-1.01, 0.95]
	Prolia+Prolia* (N = 101) [B]	101	6.80 (0.411)			
	Prolia+SB16* (N = 100) [A]	100	6.28 (0.412)			
	Prolia+Prolia* (N = 101) [B]	101	6.80 (0.411)			

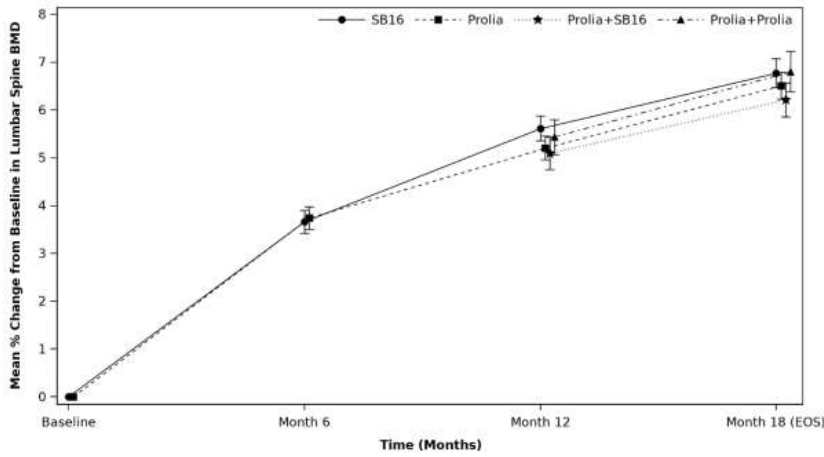


그림 4: 베이스라인부터 제 18 개월까지의 요추 BMD 의 평균 변화율(전체 분석군, Study SB16-3001)

② 베이스라인 대비 전체 대퇴골 BMD 의 %변화

전반적으로 베이스라인 대비 제 12 개월까지 전체 대퇴골 BMD %변화는 SB16 투여군과 Prolia 투여군간 유사하였으며, 전환기 이후 제 18 개월까지도 SB16+SB16, Prolia+SB16, Prolia+Prolia 투여군 간 유사하였다.

전체 대퇴골 BMD 의 평균 %변화는 제 6 개월에 SB16 투여군이 2.779%, Prolia 투여군이 2.239%로 투여군 간 유사하였다. 전체 대퇴골 BMD 의 평균 %변화는 제 12 개월에도 SB16 투여군이 3.503%, Prolia 투여군이 3.247%로 투여군 간 유사하였다. 전환기 이후의 전체 대퇴골 BMD 의 평균 변화 또한 제 18 개월에 투여군 간 유사하였다; 전체 대퇴골 BMD 의 평균 %변화는 제 18 개월에 SB16+SB16 투여군이 4.407%, Prolia+SB16 투여군이 3.517%, Prolia+Prolia 투여군이 3.999%이었다.

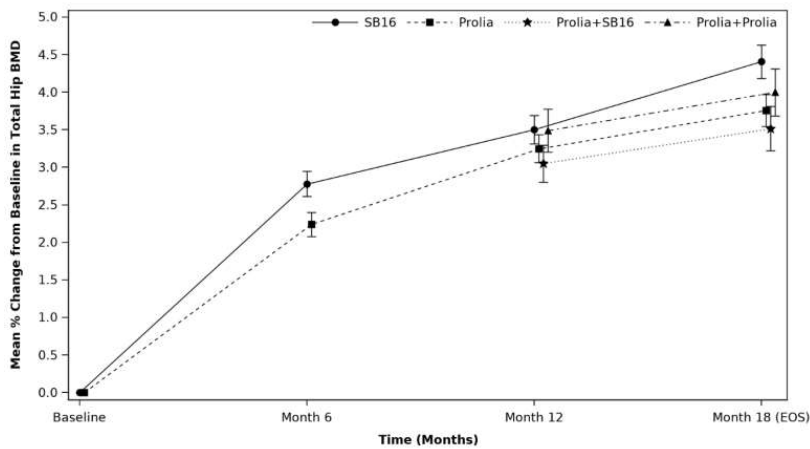


그림 5: 베이스라인 대비 제 18 개월까지의 전체 대퇴골 BMD 의 평균 변화율(전체 분석군, Study SB16-3001)

③ 베이스라인 대비 대퇴골 경부 BMD 의 평균 %변화

전반적으로 베이스라인 대비 대퇴골 경부 BMD 의 평균 %변화는 제 12 개월에 SB16 과 Prolia 투여군간 유사하였고, 전환기 이후 제 18 개월까지도 SB16+SB16, Prolia+SB16, Prolia+Prolia 투여군 간 유사하였다.

베이스라인 대비 제 6 개월까지의 대퇴골 경부 BMD 의 %변화는 SB16 투여군에서 2.106%, Prolia 투여군에서 1.773%으로 투여군 간 유사하였다. 베이스라인 대비 제 12 개월까지의 대퇴골 경부 BMD 의 %변화 또한 SB16 투여군에서 2.794%, Prolia 투여군에서 2.296%으로 유사하였다. 전환기 이후의 대퇴골 경부 BMD 의 평균 변화 또한 제 18 개월에 투여군 간 유사하였다; 대퇴골 경부 BMD 의 평균 %변화는 제 18 개월에 SB16+SB16 투여군이 3.365%, Prolia+SB16 투여군이 3.121%, Prolia+Prolia 투여군이 2.735%이었다.

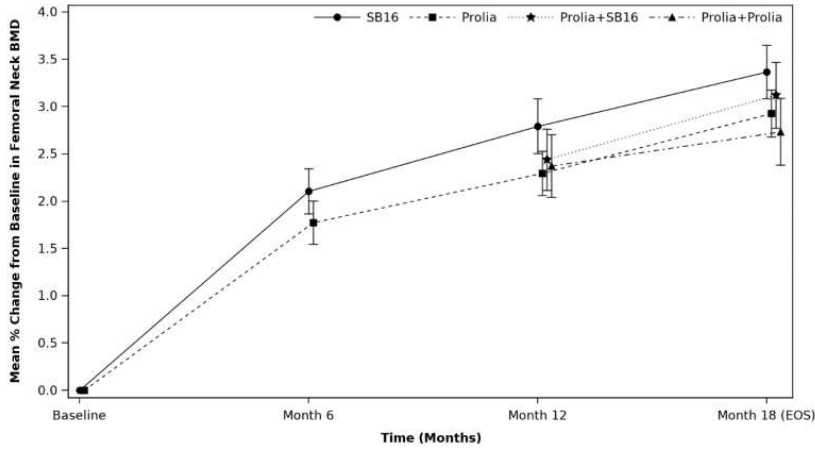


그림 6: 베이스라인 대비 제 18 개월까지의 대퇴골 경부 BMD 의 평균 변화율(전체 분석군, Study SB16-3001)

8) 안전성 결과

[전체기간]

(1) 이상사례 요약

표 9: 전체 임상시험 기간동안 모든 이상반응의 요약(안전성 분석군 1, Study SB16-3001)

Number of Patients Experiencing	SB16 N = 225			Prolia									Total N = 456		
				Overall N = 231			SB16 ^a N = 100			Prolia ^a N = 101					
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
No Adverse Event (AE)	47	20.9	-	47	20.3	-	23	23.0	-	16	15.8	-	94	20.6	-
Adverse events	178	79.1	575	184	79.7	593	77	77.0	230	85	84.2	304	362	79.4	1168
Pre-treatment adverse events	24	10.7	30	37	16.0	44	15	15.0	17	14	13.9	17	61	13.4	74
Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)	173	76.9	545	178	77.1	549	76	76.0	213	82	81.2	287	351	77.0	1094
TEAE Severity															
Mild	93	41.3	382	82	35.5	360	41	41.0	147	36	35.6	187	175	38.4	742
Moderate	71	31.6	151	87	37.7	178	30	30.0	61	44	43.6	96	158	34.6	329
Severe	9	4.0	12	9	3.9	11	5	5.0	5	2	2.0	4	18	3.9	23
TEAE causality with IP															
Related	27	12.0	36	33	14.3	48	9	9.0	11	18	17.8	23	60	13.2	84
Not related	146	64.9	509	145	62.8	501	67	67.0	202	64	63.4	264	291	63.8	1010
TEAEs causality with non-IP															
Related	9	4.0	9	17	7.4	18	7	7.0	7	7	6.9	8	26	5.7	27
Not related	164	72.9	536	161	69.7	531	69	69.0	206	75	74.3	279	325	71.3	1067
TEAE of special interest	25	11.1	28	31	13.4	35	12	12.0	13	13	12.9	14	56	12.3	63

Hypocalcaemia	23	10.2	26	27	11.7	29	11	11.0	12	13	12.9	14	50	11.0	55
Hypersensitivity to IP	1	0.4	1	3	1.3	5	0	0.0	0	0	0.0	0	4	0.9	6
Osteonecrosis of the jaw	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Atypical femoral fractures	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Skin infections	1	0.4	1	1	0.4	1	1	1.0	1	0	0.0	0	2	0.4	2
TEAEs leading to permanent discontinuation of IP	4	1.8	6	8	3.5	10	0	0.0	0	0	0.0	0	12	2.6	16
Related to IP	2	0.9	2	2	0.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0	4	0.9	4
Related to non-IP	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Injection site reactions	3	1.3	4	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1	4	0.9	5
Serious adverse events	12	5.3	14	11	4.8	15	5	5.0	6	3	3.0	6	23	5.0	29
TEAEs	12	5.3	14	11	4.8	15	5	5.0	6	3	3.0	6	23	5.0	29
Non-TEAEs	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Serious TEAEs severity															
Mild	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Moderate	2	0.9	2	4	1.7	6	2	2.0	3	1	1.0	2	6	1.3	8
Severe	9	4.0	11	7	3.0	9	3	3.0	3	2	2.0	4	16	3.5	20
Serious TEAEs causality with IP															
Related	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Not related	12	5.3	14	11	4.8	15	5	5.0	6	3	3.0	6	23	5.0	29
Serious TEAEs causality with non-IP															
Related	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Not related	12	5.3	14	11	4.8	15	5	5.0	6	3	3.0	6	23	5.0	29
Serious TEAEs leading to permanent discontinuation of IP	0	0.0	0	2	0.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.4	2
Related to IP	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Related to non-IP	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
TEAEs leading to death	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

(2) 이상사례

전체 임상시험 기간동안 총 351(77.0%)명의 환자가 적어도 1건 이상의 TEAEs를 보고하였다(SB16: 173 [76.9%]명, Prolia Overall: 178 [77.1%]명, Prolia+SB16: 76 [76.0%]명, Prolia+Prolia: 82 [81.2%]명). 이 중 351(77.0%)명의 환자가 1094건의 TEAEs를 경험하였다. 전반적으로, 적어도 1건 이상의 TEAEs를 보고한 환자의 비율은 투여군간 유사하였다.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례 / 기관계별 이상사례 분석

SOC 수준에서 가장 흔하게 보고된 TEAEs는 “감염 및 기생충 감염”(총 164 [36.0%]명 중, SB16: 79 [35.1%]명, Prolia Overall: 85 [36.8%]명, Prolia+SB16: 29 [29.0%]명, Prolia+Prolia: 45 [44.6%]명)이었고 “근골격계 및 결합조직 장애” (총 118명[25.9%] 중, SB16: 62명[27.6%], Prolia Overall: 56명(24.2%), Prolia+SB16: 28명[28.0%], Prolia+Prolia: 24명[23.8%]), “대사 및 영양 장애”(총 107명[23.5%] 중, SB16: 54명[24.0%], Prolia Overall: 53명 [22.9%], Prolia+SB16: 23명[23.0%], Prolia+Prolia: 25명[24.8%])이었다.

전체 임상시험 기간 동안 가장 많이 보고된 PT는 ‘저칼슘혈증’(총 50명[11.0%] 중, SB16: 23명[10.2%], Prolia Overall: 27명[11.7%]), Prolia+SB16: 11명(11.0%), Prolia+Prolia: 13명[12.9%])이었으며, ‘COVID-19’(총 39명[8.6%] 중, SB16: 21명(9.3%), Prolia Overall: 18명(7.8%), Prolia+SB16: 5명 [5.0%], Prolia+Prolia: 11명[10.9%])이었다.

전반적으로, SOC 또는 PT별 대부분의 TEAEs의 발생률과 빈도는 투여군간 유사하였다.

표 10: 전체 임상시험 기간 동안 5% 이상의 환자에서 보고된 기관계 대분류, 대표용어, 투여군 별 발생률(안전성 분석군 1, Study SB16-3001)

System Organ Class Preferred Term	SB16 N = 225			Prolia									Total N = 456		
				Overall N = 231			SB16 ^a N = 100			Prolia ^a N = 101					
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any TEAEs with incidence > 5% of patients	117	52.0	179	107	46.3	149	46	46.0	65	49	48.5	70	224	49.1	328
Infections and infestations	49	21.8	65	51	22.1	56	16	16.0	17	26	25.7	30	100	21.9	121
COVID-19	21	9.3	21	18	7.8	18	5	5.0	5	11	10.9	11	39	8.6	39
Upper respiratory tract infection	13	5.8	17	12	5.2	12	3	3.0	3	5	5.0	5	25	5.5	29
Urinary tract infection	13	5.8	16	7	3.0	7	1	1.0	1	5	5.0	5	20	4.4	23
Nasopharyngitis	10	4.4	11	18	7.8	19	7	7.0	8	9	8.9	9	28	6.1	30
Metabolism and nutrition disorders	48	21.3	53	41	17.7	45	18	18.0	20	20	19.8	22	89	19.5	98
Hypocalcaemia	23	10.2	26	27	11.7	29	11	11.0	12	13	12.9	14	50	11.0	55
Hypercholesterolaemia	16	7.1	16	7	3.0	7	2	2.0	2	5	5.0	5	23	5.0	23
Vitamin D deficiency	11	4.9	11	9	3.9	9	6	6.0	6	3	3.0	3	20	4.4	20
Musculoskeletal and connective tissue disorders	33	14.7	40	28	12.1	33	16	16.0	19	10	9.9	12	61	13.4	73
Arthralgia	21	9.3	24	12	5.2	13	7	7.0	8	4	4.0	4	33	7.2	37
Osteoarthritis	11	4.9	12	11	4.8	13	5	5.0	5	6	5.9	8	22	4.8	25
Musculoskeletal pain	4	1.8	4	7	3.0	7	6	6.0	6	0	0.0	0	11	2.4	11
Nervous system disorders	17	7.6	21	13	5.6	15	8	8.0	9	5	5.0	6	30	6.6	36
Headache	17	7.6	21	13	5.6	15	8	8.0	9	5	5.0	6	30	6.6	36

(4) 이상사례의 중증도

발생한 대부분의 TEAEs는 경증에서 중증도의 중증도였다. 전체 임상시험 기간 동안 총 1094 건의 TEAE s중 175 (38.4%)명의 환자에서 보고된 742 건(SB16: 93 [41.3%]명, Prolia Overall: 82 [35.5%]명, Prolia+SB16: 41 [41.0%]명, Prolia+Prolia: 36 [35.6%]명)이 경증의 중증도이었고 158 (34.6%)명의 환자에서 보고된 329 건(SB16: 71 [31.6%]명, Prolia Overall: 87 [37.7%]명, Prolia+SB16: 30 [30.0%]명, Prolia+Prolia: 44 [43.6%]명)이 중증도의 중증도이었다. 전체 시험 기간 동안 총 23건의 중증 TEAEs가 18 (3.9%)명의 환자(SB16: 9 [4.0%]명, Prolia Overall: 9 [4.0%]명, Prolia+SB16: 5 [5.0%]명, Prolia+Prolia : 2 [2.0%]명)에서 보고되었다.

(5) 임상시험약과의 연관성

대부분의 TEAEs는 IP와 무관하였다(총 1094 건의 TEAEs 중 1010 건의 TEAEs가 무관하였음). 총 60 (13.2%)명의 환자에서 84건의 TEAEs가 IP와 관련이 있는 것으로 보고되었다(SB16: 27 [12.0%]명, Prolia Overall: 33 [14.3%]명, Prolia+SB16: 9 [9.0%]명, Prolia+Prolia: 18 [17.8%]명)(표9). IP와 무관한 것으로 TEAEs가 보고된 환자의 수는 투여군 간 유사하였다.

PT 수준에서 1건의 TEAEs의 '저칼슘혈증(hypocalcaemia)'은 TEAEs의 5% 이상 IP와 관련이 있는 것으로 보고되었다. '저칼슘혈증(hypocalcaemia)'은 모든 투여군에서 5% 이상의 환자에서 IP와 관련된 것으로 보고되었다(SB16: 19 [8.4%]명, Prolia Overall: 20 [8.7%]명, Prolia +SB16: 7 [7.0%]명, Prolia+Prolia: 11 [10.9%]명).

(6) 사망 및 중대한 이상사례

사망은 보고되지 않았다.

임상시험 기간동안 총 23 (5.0%)명의 환자(SB16: 12 [5.3%]명, Prolia Overall: 11 [4.8%]명)에서 29건의 SAEs가 있었다. 전체 시험기관에서 IP와 관련이 있는 SAEs는 없었다.

2건의 SAEs가 Prolia Overall 투여군의 환자 2 (0.4%)명에서 IP의 영구적인 중단으로 이어졌다. 1명의 환자는 '유방암(breast cancer)'으로 중단하였고, 1명의 환자는 '폐선암증(lung adenocarcinoma)'으로 중단했다. 두 환자 모두 주요 기간에 Prolia Overall 투여군에 해당하였다.

표 14: 전체 기간에서 기관계 대분류 및 대표용어별 치료 후 발생한 중대한 이상반응(안전성 분석군 1, Study SB16-3001)

System Organ Class Preferred Term	SB16 N = 225			Prolia Overall N = 231			Prolia+SB16 ^a N = 100			Prolia+Prolia ^a N = 101			Total N = 456		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any Serious TEAE	12	5.3	14	11	4.8	15	5	5.0	6	3	3.0	6	23	5.0	29
Injury, poisoning and procedural complications	5	2.2	5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	5	1.1	5
Forearm fracture	2	0.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.4	2
Ankle fracture	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Femoral neck fracture	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Subdural haemorrhage	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	0.9	2	2	0.9	2	1	1.0	1	1	1.0	1	4	0.9	4
Osteoarthritis	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.1	1	0	0.0	0	2	0.4	2
Spinal osteoarthritis	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Intervertebral disc disorder	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1	1	0.2	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	0.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.4	2
Acute respiratory failure	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Pulmonary embolism	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Gastrointestinal disorders	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Intestinal infarction	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

총 12 (2.6%)명의 환자에서 전체 시험기간 동안 IP 치료의 영구적인 중단(permanent discontinuation)으로 이어진 16건의 TEAEs가 보고되었다(SB16: 4 [1.8%]명, Prolia Overall: 8 [3.5%]명, Prolia+SB16 및 Prolia+Prolia에서는 없음[즉, 모든 사건이 주요 기간에 발생]). 이 중 4건은 IP와 관련된 것으로 보고되었다(SB16: 2 [0.9%]명, Prolia Overall: 2 [0.9%]명, Prolia+SB16 및 Prolia+Prolia: 각각 1명).

모든 TEAEs는 주요 임상시험 기간 동안 발생하였다.

표 17: 전체 임상시험 기간동안 기관계 대분류 및 선호용어 별 임상시험 의약품의 중단으로 이어진 치료 후 발생한 이상반응(안전성 분석군 1, Study SB16-3001)

System Organ Class Preferred Term	SB16 N = 225			Prolia Overall N = 231			Prolia+SB16 ^a N = 100 ^a			Prolia+Prolia ^a N = 101			Total N = 456		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any TEAE Leading to Discontinuation of IP	4	1.8	6	8	3.5	10	0	0.0	0	0	0.0	0	12	2.6	16
Nervous system disorders	2	0.9	2	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.7	3
Arachnoid cyst	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Headache	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Presyncope	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
General disorders and administration site conditions	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Acute phase reaction	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Injury, poisoning and procedural complications	1	0.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	2
Tooth fracture	1	0.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	2
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	0.4	1	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.4	2
Alopecia	1	0.4	1	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.4	2
Gastrointestinal disorders	0	0.0	0	2	0.9	3	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.4	3

Dental caries	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Haemorrhoids	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Noninfective gingivitis	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Infections and infestations	0	0.0	0	2	0.9	3	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.4	3
COVID-19	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Diverticulitis	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Upper respiratory tract infection	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0.0	0	2	0.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.4	2
Breast cancer	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Lung adenocarcinoma	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1

(8) 특별 관심대상 이상사례

AESI 카테고리는, ‘저칼슘혈증(hypocalcaemia)’, ‘임상시험의약품에 대한 과민성(hypersensitivity to IP)’, ‘턱뼈 골괴사(osteonecrosis of the jaw)’, ‘비정형 대퇴골 골절(atypical femoral fractures)’, ‘피부 감염(skin infections)’이었다. 전체 임상시험 기간 동안 총 56 (12.3%)명의 환자가 1건 이상의 AESI를 경험했으며, SAF1에서 투여군간 유사하였다: SB16: 25 (11.1%)명, Prolia Overall : 31 (13.4%)명, Prolia+SB16: 12 (12.0%)명, Prolia+Prolia: 13 (12.9%)명이었다. 전체 시험기간 동안 가장 빈번하게 보고된 AESI는 50 (11.0%)명의 환자(SB16: 23 [10.2%]명, Prolia Overall: 27 [11.7%]명, Prolia+SB16: 11 [11.0%]명, Prolia+Prolia: 13 [12.9%]명)에서 보고된 ‘저칼슘혈증(hypocalcaemia)’이었다. 전체 연구 기간 동안 ‘턱 골괴사(osteonecrosis of jaw)’ 또는 ‘비정형 대퇴골 골절(osteonecrosis of jaw)’의 사례는 보고되지 않았다.

- 저칼슘혈증(hypocalcaemia): 전체 시험 기간에서 SB16 투여군 환자 23 (10.2%)명; 주요 기간 동안 22 (9.8%)명 환자에서 24건, 전환 임상시험 기간 동안 2 (1.0%)명 환자에서 2건. 주요 기간 동안 27 (11.7%)명의 환자에서 29건의 저칼슘혈증 사건이 발생하였으며 Prolia Overall 투여군의 전환 임상시험 기간에는 보고되지 않았다.
- 임상시험의약품에 대한 과민성: SB16 투여군의 1 (0.4%)명의 환자에서 주사 부위 홍반이 발생하였고, Prolia 투여군 3 (1.3%)명의 환자에서 눈꺼풀의 부종, 홍반, 소양증, 발진, 안면홍조가 발생하였다. 전환 임상시험 기간 동안 발생한 IP에 대한 과민증은 없었다.
- 피부 감염: SB16 투여군의 1 (0.4%)명의 환자에서 대상포진이 발생하였고, Prolia 투여군의 1 (0.4%)명 환자에서 홍반이 발생하였다. 전환 임상시험 기간동안 발생한 피부 감염은 없었다.
- 턱뼈 골괴사: 임상시험 기간 동안 보고되지 않았다.
- 비정형 대퇴골 골절: 임상시험 기간 동안 보고되지 않았다.

표 18: 전체 임상시험 기간동안 기관계 대분류 및 대표용어 별 치료 후 발생한 특별 관심 대상 이상반응(안전성 분석군 1, Study SB16-3001)

AESI Category System Organ Class	SB16 N = 225			Prolia									Total N = 456		
				Prolia Overall N = 231			Prolia+SB16 ^a N = 100			Prolia+Prolia ^a N = 101					
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any TEAE of special interest	25	11.1	28	31	13.4	35	12	12.0	13	13	12.9	14	56	12.3	63
Hypocalcaemia	23	10.2	26	27	11.7	29	11	11.0	12	13	12.9	14	50	11.0	55
Metabolism and nutrition disorders	23	10.2	26	27	11.7	29	11	11.0	12	13	12.9	14	50	11.0	55
Hypersensitivity to IP	1	0.4	1	3	1.3	5	0	0.0	0	0	0.0	0	4	0.9	6
General disorders and administration site conditions	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Eye disorders	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0.0	0	2	0.9	3	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.4	3
Vascular disorders	0	0.0	0	1	0.4	1	1	1.0	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Skin infections	1	0.4	1	1	0.4	1	1	1.0	1	0	0.0	0	2	0.4	2
Infections and infestations	1	0.4	1	1	0.4	1	1	1.0	1	0	0.0	0	2	0.4	2

(9) 골절 이상사례

임상시험SB16-3001에서 SB16 및 Prolia 투여군 간 골절의 TEAE에 수치적 차이가 보였다(SB16:11 [4.9%]명 및 Prolia: 4[1.7%]명).

골절의 수치적 차이는 특히 주요 임상시험 기간(최대 12개월) 동안 주로 SB16 투여군과 Prolia 투여군의 ‘비척추 골절(non-vertebral fracture)’의 수치 차이에서 비롯되었다(SB16: 8 [4.9%]명, Prolia:1 [1.3%]명). 총 1 (0.4%)명의 환자(전환 임상시험 기간 동안 Prolia+Prolia 투여군의 ‘척추 압박[spinal compression]’)를 제외한 모든 골절은 비척추 골절이었다. ‘비척추 골절(non-vertebral fracture)’의 경우, 테노수맙의 치료 효과는 시험기간 18개월이상에서 확인할 수 있으며 단기간(< 3년) 연구에서 PMO 환자와 비교하기에 충분히 민감하지 않을 수 있다[Cummings et al., 2009]. 더욱이, 임상3상 시험(SB16-3001)은 새로운 골절의 위험에 대한 효과를 평가하는 장기 연구가 아니었다. 따라서 임상3상 시험(SB16-3001)에서 발생한 주요 골절의 유형과 임상시험 기간(제18개월)을 고려할 때, 골절의 수치적 차이는 SB16과 Prolia 간의 치료 효과의 잠재적 차이에 기인하지 않는 것으로 판단하였다.

표 19: 전체 연구 기간 동안 골격 골절 치료 관련 부작용 요약(안전성 분석군 1, Study SB16-3001)

Number of Patients Experiencing	SB16 N = 225			Prolia									Total N = 456		
				Overall N = 231			SB16 ^a N = 100			Prolia ^a N = 101					
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any skeletal fracture ^b	11	4.9	14	4	1.7	4	0	0.0	0	4	4.0	4	15	3.3	18
Vertebral fracture	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1	1	2.0	1
Non-vertebral fracture ^c	11	4.9	13	3	1.3	3	0	0.0	0	3	3.0	3	14	3.1	16
AE occurred period															
Main period	8	3.6	9	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1	9	2.0	10
Transition period	4	1.8	5	3	1.3	3	0	0.0	0	3	3.0	3	7	1.5	8
Anatomical region															
Rib	3	1.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.7	3
Ankle	2	0.9	3	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1	3	0.7	4
Forearm	2	0.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.4	2
Foot (metatarsal bone)	1	0.4	1	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1	2	0.4	2
Hip (femoral neck)	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Patella	1	0.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	2
Radius	1	0.4	1	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1	2	0.4	2
Skull	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Spine	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1	1	0.2	1

(10) 실험실 평가/활력징후 등

임상적으로 유의미한 비정상적 실험실 결과는 드물었고 모든 투여군에서 1명 이상의 환자에게서 드물게 보고되었다. 혈액거사 및 생화학에서 베이스라인으로부터의 어느 투여군에서도 베이스라인 대비 임상적으로 유의미한 변화가 관찰되지 않았다. SB16 투여군과 Prolia Overall 투여군 간에 활력징후의 평균값과 중앙값에는 특별한 차이가 없었다. 시험기간 동안 12-유도 심전도는 ECG 결과상 임상적으로 유의미한 결과는 보고되지 않았다.

[주요 임상시험 기간]

(1) 이상사례 개요

표 11: 주요 임상시험 기간동안 모든 이상반응의 요약(안전성 분석군 1, Study SB16-3001)

Number of Patients Experiencing	SB16 N = 225			Prolia N = 231			Total N = 456		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E
No Adverse Event (AE)	66	29.3	-	67	29.0	-	133	29.2	-
Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)	159	70.7	424	164	71.0	452	323	70.8	876
TEAEs severity									
Mild	91	40.4	296	80	34.6	311	171	37.5	607
Moderate	62	27.6	120	78	33.8	135	140	30.7	255
Severe	6	2.7	8	6	2.6	6	12	2.6	14
TEAEs causality with IP									
Related	26	11.6	33	33	14.3	48	59	12.9	81
Not related	133	59.1	391	131	56.7	404	264	57.9	795
TEAEs causality with non-IP									
Related	8	3.6	8	17	7.4	18	25	5.5	26
Not related	151	67.1	416	147	63.6	434	298	65.4	850
TEAEs of special interest									
Hypocalcaemia	22	9.8	24	27	11.7	29	49	10.7	53
Hypersensitivity to IP	1	0.4	1	3	1.3	5	4	0.9	6
Osteonecrosis of the jaw	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Atypical femoral fractures	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Skin infections	1	0.4	1	1	0.4	1	2	0.4	2
Injection site reactions	3	1.3	4	1	0.4	1	4	0.9	5
Serious TEAEs									
8	3.6	10	8	3.5	10	16	3.5	20	
Serious TEAEs severity									
Mild	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Moderate	1	0.4	1	4	1.7	6	5	1.1	7
Severe	6	2.7	8	4	1.7	4	10	2.2	12
Serious TEAE Causality with IP									
Related	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Not related	8	3.6	10	8	2.5	10	16	3.5	20
Serious TEAEs causality with non-IP									
Related	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Not related	8	3.6	10	8	3.5	10	16	3.5	20
TEAE leading to death									
0	0.0	0	0	0.0	0	0	0	0.0	0

(2) 이상사례

주요임상시험 기간 동안 총323 (70.8%)명의 환자가 적어도 1건 이상의 TEAEs를 보고하였다(SB16: 159 [70.7%]명, Prolia: 164 [71.0%]명). 전반적으로, 적어도 1건 이상의 TEAEs를 보고한 환자의 비율은 투여군간 유사하였다.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

주요 임상시험 기간동안 5% 이상의 환자에서 발생한 TEAEs는 SAF1에 대하여 SOC와 PT별로 표12에 제시되어 있다. 전반적으로, PT별 대부분의 TEAE의 발생률과 빈도는 두 투여군간 유사하였다.

표 12: 주요 임상시험 기간동안 5% 이상의 환자에서 보고된 기관계 대분류, 대표용어, 투여군 별 발생률(안전성 분석군 1, Study SB16-3001)

System Organ Class Preferred Term	SB16 N = 225			Prolia N = 231			Total N = 456		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any TEAEs with incidence > 5% of patients	84	37.3	110	80	34.6	96	164	36.0	206
Infections and infestations	42	18.7	53	43	18.6	46	85	18.6	99
COVID-19	16	7.1	16	15	6.5	15	31	6.8	31
Urinary tract infection	12	5.3	15	5	2.2	5	17	3.7	20
Upper respiratory tract infection	11	4.9	12	12	5.2	12	23	5.0	24
Nasopharyngitis	10	4.4	10	14	6.1	14	24	5.3	24
Metabolism and nutrition disorders	22	9.8	24	27	11.7	29	49	10.7	53
Hypocalcaemia	22	9.8	24	27	11.7	29	49	10.7	53
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16	7.1	17	9	3.9	10	25	5.5	27
Arthralgia	16	7.1	17	9	3.9	10	25	5.5	27
Nervous system disorders	16	7.1	16	10	4.3	11	26	5.7	27
Headache	16	7.1	16	10	4.3	11	26	5.7	27

(4) 이상사례의 중증도

발생한 대부분의 TEAEs는 경증에서 중증도의 중증도였다. 주요 임상시험 기간 동안 총 876건의 TEAEs 중 171 (37.54%)명의 환자에서 보고된 607건(SB16: 91 [40.4%]명, Prolia 투여군에서 80 [34.6%]명)이 경증의 중증도이었고 140 (30.7%)명의 환자에서 보고된 225건(SB16: 62 [27.6%]명, Prolia: 78 [33.8%]명)이 중증도의 중증도였다(표11). 주요 임상시험 기간동안 총 14건의 중증 TEAE가 12(2.6%)명의 환자(SB16: 6 [2.7%]명, Prolia: 6 [2.6%]명)에서 보고되었다.

- SB16군: 1 (0.4%)명에서 ‘급성 호흡부전(acute respiratory failure)’, ‘폐렴(pneumonia)’, ‘COVID-19’의 3건의 중증 TEAEs가 보고되었고, ‘척추 골관절염(spinal osteoarthritis)’, ‘부신 선종(adrenal adenoma)’, ‘발목 골절(ankle fracture)’, ‘두개내 동맥류(intracranial aneurysm)’, ‘장경색(intestinal infarction)’ 등 3가지 중증 TEAEs가 SB16 투여군에서 각각 1 (0.4)명의 환자에서 보고되었다.

- Prolia군: ‘폐선암증(lung adenocarcinoma)’, ‘골관절염(osteoarthritis)’, ‘추간판 장애(intervertebral disc disorder)’, ‘요도연덕 (urethral caruncle)’, ‘유방암(breast cancer)’, ‘이석증(otolithiasis)’ 등 6건의 중증 TEAEs가 각각 1 (0.4%)명의 환자에서 보고되었다.

(5) 임상시험약과의 연관성

인과관계의 경우, 주요 임상시험 기간동안 대부분의 TEAE는 IP와 무관하다고 보고되었다(총 876 건의 TEAEs 중 795 건의 TEAE가 무관하였음). 총 59 (12.9%)명의 환자에서 33건의 TEAEs가 IP와 관련이 있는 것으로 보고되었다(SB16: 26 [11.6%]명, Prolia: 33 [14.3%]명)(표 11). TEAEs 중 IP와 관련성이 없다고 보고된 환자의 수는 투여군 간 유사하였다.

PT 수준에서 1건의 TEAEs의 ‘저칼슘혈증(hypocalcaemia)’은 TEAEs의 5% 이상 IP와 관련이 있는 것으로 보고되었다. ‘저칼슘혈증(hypocalcaemia)’은 모든 투여군에서 5% 이상의 환자에서 IP와 관련된 것으로 보고되었다(SB16: 18 [8.0%]명, Prolia: 20 [8.7%]명).

(6) 사망 및 중대한 이상사례

주요 기간에 사망을 초래한 TEAEs는 없었다.

총 16(3.5%)명의 환자에서 주요 임상시험 기간동안 20건의 SAEs가 보고되었다(SB16: 8 [3.6%]명, Prolia: 8 [3.5%]명)이었다. 해당 20건의 SAEs 중 12건은 중증, 7건은 중등도, 1건은 경증이었다. 모든 SAEs는 IP와 무관하였다.

표 15: 주요 임상시험 기간동안 기관계 대분류 및 대표용어별 치료 후 발생한 중대한 이상반응(안전성 분석군 1, Study SB16-3001)

System Organ Class Preferred Term	SB16 N = 225			Prolia N = 231			Total N = 456		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any Serious TEAE	8	3.6	10	8	3.5	10	16	3.5	20
Injury, poisoning and procedural complications	2	0.9	2	0	0.0	0	2	0.4	2
Ankle fracture	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Forearm fracture	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	0.9	2	1	0.4	1	3	0.7	3
Osteoarthritis	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Spinal osteoarthritis	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Intervertebral disc disorder	0	0.0	0	1	0.4	1	1	0.2	1
Gastrointestinal disorders	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Intestinal infarction	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Infections and infestations	1	0.4	2	0	0.0	0	1	0.2	2
COVID-19	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Pneumonia	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	0.4	1	2	0.9	2	3	0.7	3
Adrenal adenoma	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Breast cancer	0	0.0	0	1	0.4	1	1	0.2	1
Lung adenocarcinoma	0	0.0	0	1	0.4	1	1	0.2	1
Nervous system disorders	1	0.4	1	1	0.4	1	2	0.4	2
Intracranial aneurysm	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Transient ischaemic attack	0	0.0	0	1	0.4	1	1	0.2	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Acute respiratory failure	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Eye disorders	0	0.0	0	1	0.4	2	1	0.2	2
Cataract	0	0.0	0	1	0.4	1	1	0.2	1
Retinal detachment	0	0.0	0	1	0.4	1	1	0.2	1
Renal and urinary disorders	0	0.0	0	3	1.3	4	3	0.7	4
Haematuria	0	0.0	0	1	0.4	1	1	0.2	1
Nephrolithiasis	0	0.0	0	1	0.4	2	1	0.2	2
Urethral caruncle	0	0.0	0	1	0.4	1	1	0.2	1

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

주요 임상시험 기간동안 총 12 (2.6%)명의 환자에서 IP 중단으로 이어진 TEAEs를 보고하였다. PT 수준에서 SB16 투여군의 총 4 (1.8%)명의 환자에서 '지주막 낭종(arachnoid cyst)', '두통(headache)', '급성기 반응(acute phase reaction)', '치아 골절(tooth fracture)', '탈모증(alopecia)'의 IP 중단으로 이어진 TEAEs를 보고하였다. Prolia Overall 투여군의 총 8 (3.5%)명의 환자에서 '실신 전증(presyncope)', '탈모증(alopecia)', '치아우식증(dental caries)', '치질(haemorrhoids)', '비감염성 치은염(noninfective gingivitis)', 'COVID-19', '계실염(diverticulitis)', '상기도 감염(upper respiratory tract infection)', '유방암(breast cancer)', '폐선암종(lung adenocarcinoma)'의 IP 중단으로 이어진 TEAEs를 보고하였다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

주요 임상시험 기간 동안 총 55 (12.1%)명의 환자가 1건 이상의 AESI를 경험하였다(SB16: 24 [10.7%]명, Prolia: 31 [13.4%]명). 전체 시험기간 동안 가장 빈번하게 보고된 AESI는 '저칼슘혈증(hypocalcaemia)'이며 49 (10.7%)명의 환자(SB16: 22 [9.8%]명, Prolia: 27 [11.7%]명)에서 보고되었다. 주요임상시험 기간 동안 턱 골괴사(osteonecrosis of jaw) 또는 '비전형 대퇴골 골절(atypical femoral fracture)'의 사례는 보고되지 않았다.

‘주입 부위 반응(injection site reaction)’은 주요 임상시험 기간동안 4 (0.9%)명의 환자(SB16:3 [1.3%]명, Prolia:1 [0.4%]명)에서 보고되었다.

[전환 임상시험 기간]

(1) 이상사례 개요

표 13: 전환 임상시험 기간동안 모든 이상반응의 요약(안전성 분석군 2, Study SB16-3001)

Number of Patients Experiencing	SB16 N = 206			Prolia									Total N = 407		
				Overall N = 201			SB16 N = 100			Prolia N = 101					
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
No Adverse Event	133	64.6	-	137	68.2	-	71	71.0	-	66	65.3	-	270	66.3	-
Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)	73	35.4	121	64	31.8	97	29	29.0	34	35	34.7	63	137	33.7	218
TEAE Severity															
Mild	49	23.8	86	42	20.9	49	19	19.0	21	23	22.8	28	91	22.4	135
Moderate	21	10.2	31	19	9.5	43	8	8.0	11	11	10.9	32	40	9.8	74
Severe	3	1.5	4	3	1.5	5	2	2.0	2	1	1.0	3	6	1.5	9
TEAEs causality with IP															
Related	3	1.5	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.7	3
Not related	70	34.0	118	64	31.8	97	29	29.0	34	35	34.7	63	134	32.9	215
TEAEs causality with non-IP															
Related	1	0.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Not related	72	35.0	120	64	31.8	97	29	29.0	34	35	34.7	63	136	33.4	217
TEAE of special interest															
Hypocalcaemia	2	1.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.5	2
Hypersensitivity to IP	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Osteonecrosis of the jaw	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Atypical femoral fractures	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Skin infections	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Injection site reactions	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Serious TEAEs	4	1.9	4	3	1.5	5	2	2.0	2	1	1.0	3	7	1.7	9
Serious TEAEs severity															
Mild	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Moderate	1	0.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Severe	3	1.5	3	3	1.5	5	2	2.0	2	1	1.0	3	6	1.5	8
Serious TEAEs causality with IP															
Related	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Not related	4	1.9	4	3	1.5	5	2	2.0	2	1	1.0	3	7	1.7	9
Serious TEAEs causality with non-IP															
Related	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Not related	4	1.9	4	3	1.5	5	2	2.0	2	1	1.0	3	7	1.7	9
TEAEs leading to death	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

(2) 이상사례

전환 임상시험 기간 동안 총 137 (33.7%)명의 환자가 1건 이상의 TEAEs를 경험하였다(SB16+SB16:73 [35.4%]명, Prolia Overall: 64 [31.8%]명, Prolia+SB16: 29 [29.0%]명, 및 Prolia+Prolia: 35 [34.7%]명). 일반적으로 하나 이상의 TEAEs를 보고한 환자의 비율은 투여군간 유사하였다.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

SOC 수준에서, 전환 임상시험 기간동안 가장 빈번하게 보고된TEAEs는 “감염 및 기생충 감염(infections and infestations)”(총 48 [11.8%]명의 환자 중, SB16+SB16: 28 [13.6%]명, Prolia Overall: 20 [10.0%]명, Prolia+SB16: 6 [6.0%]명, Prolia+Prolia: 14 [13.9%]명), “대사 및 영양 장애(metabolism and nutrition disorders)”(총 29 [7.1%]명의 환자 중, SB16+SB16: 16 [7.8%]명, Prolia Overall: 13 [6.5%]명, Prolia+SB16: 7 [7.0%]명, Prolia+Prolia: 6 [5.9%]명)이었다.

PT 수준에서 '비타민D 결핍(vitamin D deficiency)' 1건이 Prolia+SB16 투여군 환자 5 (5.0%)명에서 보고되었다.

(4) 이상사례의 중증도

발생한 대부분의 TEAEs는 경증에서 중증도의 중증도였다. 주요 임상시험 기간 동안 총 218건의 TEAEs 중 91 (22.4%)명의 환자에서 보고된 135 건(SB16+SB16: 49 [23.8%]명, Prolia Overall: 42 [20.9%]명, Prolia +SB16: 19 [19.0%], Prolia+ Prolia: 23 [22.8%]명)이 경증의 중증도이었고 40 (9.8%)명의 환자에서 보고된 74건(SB16+SB16: 21 [10.2%]명, Prolia Overall: 19 [9.5%]명, Prolia +SB16: 8 [8.0%], Prolia+ Prolia: 11 [10.9%]명)이 중증도의 중증도였다.

환자 6(1.5%)명(SB16+SB16: 3명[1.5%], Prolia Overall : 3명[1.5%], Prolia +SB16: 2명[2.0%], Prolia+Prolia : 1명 [1.0%]))에서, 총 9건의 중증 TEAEs가 보고되었다.

- SB16+SB16 투여군: 1명(0.5%)에서 호흡부전 및 경막하출혈, 폐색전증 1명, 대퇴경부 골절 1명

- Prolia+SB16 투여군: 1(1.0%)명에서 골관절염 및 심방세동

- Prolia+Prolia 투여군: 1(1.0%)명에서 전신 신체 건강 악화, 패혈성쇼크 및 추간판염

(5) 임상시험약과의 연관성

인과관계의 경우, 주요 임상시험 기간동안 대부분의 TEAEs는 IP와 무관하였다(총 215 건의 TEAEs 중 795 건의 TEAEs가 무관하였음). 총 3 (0.7%)명의 환자에서 3건의 TEAEs가 IP와 관련이 있는 것으로 보고되었다(SB16+SB16: 3 [1.5%]명)(표13). IP와 무관한 TEAEs를 보고한 환자의 수는 투여군 간 유사하였다.

PT 수준에서 TEAE의 '저칼슘혈증(hypocalcaemia)'이 IP와 관련이 있는 것으로 보고되었다(SB16+SB16: 2 [1.0%]명).

(6) 사망 및 중대한 이상사례

전환 임상시험 기간에 사망을 초래한 TEAEs는 없었다.

총 7 (1.7%)명의 환자에서 전환 임상시험 기간동안 9건의 SAEs가 보고되었다(SB16+SB16: 4 [1.9%]명, Prolia Overall: 3 [1.5%]명, Prolia+SB16: 2 [2.0%]명, Prolia+Prolia: 1 [1.0%]명)이었다. 해당 9건의 SAEs 중 8건은 중증, 1건은 중등도, 경증은 없었다. 모든 SAEs는 IP와 무관하였다.

표 16: 전환 임상시험 기간동안 기관계 대분류 및 대표용어별 치료 후 발생한 중대한 이상반응(안전성 분석군 2, Study SB16-3001)

System Organ Class	SB16 N = 206			Prolia									Total N = 407		
	n	%	E	Overall N = 201			SB16 N = 100			Prolia N = 101			n	%	E
Preferred Term	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any Serious TEAE	4	1.9	4	3	1.5	5	2	2.0	2	1	1.0	3	7	1.7	9
Injury, poisoning and procedural complications	3	1.5	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.7	3
Femoral neck fracture	1	0.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Forearm fracture	1	0.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Subdural haemorrhage	1	0.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	0.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Pulmonary embolism	1	0.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.2	1
Cardiac disorders	0	0.0	0	1	0.5	1	1	1.0	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Atrial fibrillation	0	0.0	0	1	0.5	1	1	1.0	1	0	0.0	0	1	0.2	1
General disorders and administration site conditions	0	0.0	0	1	0.5	1	0	0.0	0	1	1.0	1	1	0.2	1
General physical health deterioration	0	0.0	0	1	0.5	1	0	0.0	0	1	1.0	1	1	0.2	1
Infections and infestations	0	0.0	0	1	0.5	2	0	0.0	0	1	1.0	2	1	0.2	2
Intervertebral discitis	0	0.0	0	1	0.5	1	0	0.0	0	1	1.0	1	1	0.2	1
Septic shock	0	0.0	0	1	0.5	1	0	0.0	0	1	1.0	1	1	0.2	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0.0	0	1	0.5	1	1	1.0	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Osteoarthritis	0	0.0	0	1	0.5	1	1	1.0	1	0	0.0	0	1	0.2	1

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

전환 임상시험 기간동안 IP 중단으로 이어진 TEAEs가 보고된 환자는 없었다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

전환 임상시험 기간동안 총 2 (0.5%)명의 환자에서 2건의 투여 관련(treatment emergent) AESI가 보고되었다 (SB16+SB16: 2 [0.5%]명), 해당 2건 모두 '저칼슘혈증(hypocalcaemia)'이었다. 전환 임상시험 기간동안 '턱 골괴사 (osteonecrosis of jaw)' 또는 '비정형 대퇴골 골절(atypical femoral fracture)'의 사례는 보고되지 않았다. '주입 부위 반응(injection site reaction)'은 전환 임상시험 기간동안 보고되지 않았다.

9) 면역원성 결과

ADA 양성의 발생률은 매우 낮았으며 모든 시점에서 < 1.0% 미만이었다. 전체 ADA 양성으로 판정된 환자는 3명에 불과했으며 이는 모두 NAb 음성으로 판정되었다. 주요 임상시험 기간 동안 SB16 투여군 1 (0.4%)명의 환자와 Prolia 투여군 2 (0.9%)명의 환자가 제12개월까지 전체 ADA 양성으로 판정되었다. 전환 임상시험 기간 동안 Prolia+SB16 투여군에서만 제12개월까지 전체 ADA 양성이었던 환자 1 (1.0%)명이 제18개월까지 ADA 양성 결과를 보였다(즉, 전환 후 전체 ADA 양성).

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 6.4 및 6.5.1 항 참고

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 약동학
 - 임상1상 시험(SB16-1001)에서는 건강한 성인 남성 피험자를 대상으로 SB16, EU Prolia 및 US Prolia의 PK적 특성을 평가하였다. PK 평가를 위해 SB16, EU Prolia 및 US Prolia를 단회투여 하여 비교하였으며 AUCinf 및 Cmax에 대한 기하 LSMeans 비의 90% CI가 사전 정의된 동등성 한계인 0.80에서 1.25 사이에 포함되었으므로, 생물학적 동등성을 입증하였다.
 - 추가로, 임상3상 연구(SB16-3001)에서 PK 평가를 위해 PMO 환자를 대상으로 SB16과 Prolia의 평균 혈청 농도를 평가하였다. 평균 혈청 테노수맙 농도는 12개월까지 SB16과 Prolia 투여군에서 유사하였으며 18개월까지 전환 임상시험 기간 동안 SB16+SB16, Prolia+SB16과 Prolia+ Prolia 투여군에서도 유사하였다.
- 약력학
 - 임상1상 시험(SB16-1001)에서는 건강한 성인 남성 피험자를 대상으로 SB16, EU Prolia 및 US Prolia에 대한 배

이스라인 대비 혈청 CTX 농도의 %변화율 및 AUEC0-D197은 SB16, EU Prolia, US Prolia간 유사하였다.

- 임상3상 시험(SB16-3001)에서 PMO 환자를 대상으로 제18개월까지 모든 시점에 걸쳐 SB16 및 Prolia의 PD가 평가되었다. 혈청 CTX 농도에 대한(베이스라인으로 부터) 백분율 변화의 AUEC0-M6 (초기 6개월 동안 CTX 농도 백분율 변화의 효과 곡선 아래 면적)는 SB16 투여군과 Prolia 투여군 간 유사하였으며, 베이스라인 대비 혈청 CTX 및 P1NP 농도에 대한 % 변화의 중앙값은 SB16과 Prolia 투여군 간 제12개월까지 유사하였다. 혈청 CTX 및 P1NP 농도의 베이스라인으로부터 전환 후 제18개월까지 %변화율 중앙값은 SB16+SB16, Prolia+SB16 및 Prolia+Prolia 투여군 간 유사 하였다.

- 유효성

- SB16과 Prolia 투여군 간 베이스라인 대비 제12개월의 요추 BMD의 %변화를 비교한 유효성 결과는 사전 정의된 동등성 한계내에 포함되어 SB16과 Prolia간 생물학적 동등성을 입증하였다. 또한, SB16의 임상적 유효성이 베이스라인 대비 제6개월 및 제 18개월의 요추 BMD %변화, 베이스라인 대비 대퇴골 BMD %변화, 베이스라인 대비 대퇴골 경부 BMD의 %변화가 두 투여군 간 유사하였다. 유효성 결과는 Prolia의 과거 연구자료의 데이터와 유사하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 테노수맙 치료와 관련된 이상반응의 빈번도와 중증도는 질병의 특성에 따라 다를 수 있지만, 테노수맙의 작용 기전이 EU에서 승인 받은 모든 적응증에 걸쳐 일관되는 것으로 나타났기 때문에 안전성에 대한 우려 또한 모든 적응증에 걸쳐 일관되었다. SB16과 Prolia의 안전성 프로파일은 두 투여군 간 유사하였으며 테노수맙의 알려진 안전성 프로파일과도 일치하였다. SB16과 Prolia 투여군에서 AESI의 발생률 및 중증도도 유사하였으며 대조약인 Prolia의 알려진 안전성 데이터와도 일치하였다.
- 테노수맙 연구 전반에 걸쳐 드물고 낮은 역가의 ADA결과가 관찰되었고, NAb 양성 결과는 관찰되지 않았다. 또한, ADA 발생과 임상 반응 혹은 이상반응의 상관관계는 관찰되지 않았다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 약동학적 동등성
 - 건강한 남성을 대상으로 하는 1상 임상시험에서 신청품목은 프롤리아를 대조군으로 단회 SC 투여 시 AUCinf 및 Cmax에 대한 90% CI가 모두 사전 지정된 동등성 한계[0.80, 1.25]내에 있음을 확인하였음
 - 골다공증이 있는 폐경 후 여성을 대상으로 하는 3상 임상시험에서도 시험약과 대조약간 유사한 혈청 테노수맙 농도를 보였음
- 유효성의 타당성
 - 골다공증 여성 환자를 대상으로 하는 3상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(제12개월의 요추 BMD의 %변화)는 사전 지정된 동등성 한계인 PPS군에서 [-2.0%, 2.0%] 및 FAS군에서 [-1.45%, 1.45%] 내에 있었음.
 - 동등생물의약품의 결과 등을 참고시 [-2.0%, 2.0%]의 동등성 마진은 다소 넓은 감이 있음. 다만 해당 임상시험에서는 [-2.0%, 2.0%] 및 [-1.45%, 1.45%]의 동등성 한계에 대하여 모두 분석을 실시하였으며, 분석 결과 시험약과 대조약의 차이는 두 가지의 동등성 한계 내에 있음을 확인하였음.
 - [-2.0%, 2.0%]의 동등성 한계는 EMA 권고에 따른 수치로 테노수맙과 위약의 치료효과를 비교한 메타분석을 근거로 치료효과의 약 60%를 보존할 수 있는 수치임.

- [-1.45%, 1.45%]의 동등성 한계는 FDA의 권고에 따른 수치로 위약 대비 약 70%의 치료 효과를 보존하기 위해 95% CI 하한의 30%에 해당되는 수치임.
- Prolia의 골다공증 3상 임상시험의 1차 평가변수는 3년 시점에서 척추 골절 위험도 감소였으며 골다공증 지표인 BMD(골무기질 밀도) 변화는 골절 위험의 대리지표자이며 Prolia의 용량결정 2상 임상시험에서 사용된 바 있음, 일차 평가변수로서 적절성이 인정됨
- 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 이상사례의 SOC는 감염 및 기생충 감염, 근골격계 및 결합조직 장애였으며, 시험군과 대조군 발생률은 유사하였음
 - 3상 임상시험에서 사망은 보고되지 않았으며 시험약과 연관성이 있는 것으로 보고된 중대한 이상사례는 시험군과 대조군 모두에서 보고되지 않았음
 - 특별 관심 이상사례로 저칼슘혈증, 과민반응, 턱뼈 골괴사, 비정형 대퇴골 골절, 피부 감염을 평가하였으며 군간에 차이를 보이지 않았음
- 외삽의 타당성
 - 프롤리아프리필드시린지와 오보텐스프리필드시린지는 임상시험 등을 통하여 동등성을 확인하였으며, 엑스브릭주의 경우 엑스지바 및 오보텐스프리필드시린지와 품질 비교를 통하여 동등성을 입증하는 전략을 사용하였음. 엑스지바의 허가정보(EU SmPC)에 따르면 데노수맙은 60 mg(1 mg/kg) 및 그 이상에서는 대략 용량 의존적으로 노출이 증가하는 것으로 알려져 있음. 엑스지바의 허가시 60mg/mL와 70mg/mL 제형간 건강한 성인을 대상으로 한 임상시험(20060446)에서 약동학이 동등함을 입증하였음. 오보텐스프리필드시린지와 프롤리아프리필드시린지는 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험에서 60mg 단위 피하 투여시 약동학적 동등성을 입증하였음. 품질에서 엑스브릭주와 엑스지바 및 오보텐스프리필드시린지 간 동등성을 입증한 경우 엑스브릭과 엑스지바간 약동학에 있어서도 동등할 것으로 판단되며 이에 따라 엑스지바의 적응증에 대한 외삽은 타당한 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA 품목허가 2025.2.13.(제품명: Xbryk)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(엑스지바주(데노수맙))과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	삼성바이오에피스(주)	허가일	25.04.
제품명	엑스브릭주(데노수맙)	위해성관리계획 번호	v1.1
주성분 및 함량	데노수맙 120 밀리그램		
효능·효과	1. 다발성 골수종 및 고형암의 골전이 환자에서 골격계 증상 (skeletal-related events) 발생 위험 감소 - 골격계 증상은 병리학적 골절, 뼈에 대한 방사선 조사, 척수압박, 뼈 수술을 말한다. 2. 성인 및 골 성숙이 완료된 청소년에서 절제가 불가능하거나 수술적 절제가 중증의 이환을 일으킬 가능성이 있는 골거대세포종 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
턱뼈 괴사	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 	첨부문서(안) 환자용 사용설명서
비정형 대퇴골 골절		
골 거대세포 종양 환자 및 골격이 성장하는 환자에서 마지막 투여 후 수개월 시점에 고칼슘혈증		
2. 중요한 잠재적 위해성		
심혈관 사례	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 	-
악성종양		
골 거대세포 종양에서 원발성 악성종양의 진단 지연		
골 거대세포 종양 환자 또는 골격이 성장하는 환자 이외의 환자에서 마지막 투여 후 수개월 시점에 고칼슘혈증		
3. 중요한 부족정보		
이전에 정맥 내 비스포스포네이트 치료를 받은 환자	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 	첨부문서(안)
골 거대세포 종양이 있는 성인 및 골격이 성숙한 청소년		-

<p>에서 장기 투여 및 투여 후 장기 추적관찰의 안전성 절제가 가능하며 절제가 중증 이환을 초래할 가능성이 낮은 골 거대세포 종양 환자에서 허가사항 외 사용</p>		
--	--	--