

# 의약품 품목 허가보고서

접수일자	2024-03-27	접수번호	20240036337
신청구분	자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신청인(회사명)	삼성바이오에피스(주)		
제품명	오보덴스프리필드시린지(데노수맙)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	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 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 데노수맙 60 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.04.04.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 동결을 피하여 차광, 냉장(2 ~ 8 °C) 보관, 제조일로부터 36개월	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	FDA('25.02.13.), EMA('25.03.03.)		
허가부서	바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서	유전자재조합의약품과 제품화지원팀 구강소화기기과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	김효진, 김영은, 진미령, 김호정 박애란, 김문신, 정지원 하민지, 류지혜, 박종호 김보라, 김영림, 안광수
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	류정임, 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 : 불임1 참조

### 1.2 최종 허가사항

#### ○ 효능·효과

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

#### ○ 용법·용량

이 약은 보건의료 전문가에 의해 투여되어야 한다.

이 약 1 시린지(데노수맙 60 mg)를 매 6개월마다 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하주사한다. 모든 환자는 칼슘 1000 mg과 비타민D 400 IU 이상을 매일 복용해야 한다.

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

#### ○ 사용상의 주의사항

이 약은 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)을 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

#### 1. 경고

1) 턱뼈 괴사: 데노수맙을 투여한 환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다.

2) 진행성 만성 신장병이 있는 환자에서의 중증 저칼슘혈증:

- 투석 의존 환자를 포함하는 진행성 만성 신장병이 있는 환자 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)는 데노수맙의 투여 후 중증 저칼슘혈증 위험이 더 높다. 입원, 생명을 위협하는 사례 및 치명적인 사례를 야기하는 중증의 저칼슘혈증이 보고되었다.
- 이러한 환자들에게 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder)의 존재는 저칼슘혈증의 위험을 현저하게 증가 시킨다.
- 진행성 만성 신장병이 있는 환자에게 데노수맙을 시작하기 전에 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD)의 존재 여부를 확인해야 한다. 이러한 환자들에게 데노수맙을 투여할 때는 만성 신장병-무기질 골 장애(CKD-MBD) 진단 및 관리에 전문적 지식이 있는 보건의료전문가가 감독해야 한다. ('4. 일반적 주의' 참조)

#### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 저칼슘혈증: 저칼슘혈증이 있는 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전에 저칼슘혈증을 치료해야 한다.

- 2) 임부: 이 약은 임부에 투여 시 태아에 위험이 있을 수 있다. 임신 가능성이 있는 여성 환자에서, 이 약 치료를 시작하기에 앞서 임신 검사가 수행되어야 한다.
- 3) 과민반응: 이 약의 주성분 및 다른 성분에 대한 전신성 과민반응의 병력이 있는 환자에게 금기이다. 아나필 락시스, 얼굴 부종 및 두드러기 반응을 포함한다.

### 3. 이상사례

폐경 후 골다공증 환자에서 데노수맙 투여 후 보고된 가장 흔한(>5%이며 위약군보다 흔한) 약물이상반응은 등 통증, 팔다리 통증, 근골격통, 고콜레스테롤혈증 및 방광염이다. 췌장염도 임상시험에서 보고되었다.

남성 골다공증 환자에서 데노수맙 투여 후 보고된 가장 흔한(>5%이며 위약군보다 흔한) 약물이상반응은 등 통증, 관절통, 비인두염이다.

글루코코르티코이드 유발성 골다공증 환자에서 데노수맙 투여 후 보고된 가장 흔한(>3%이며 활성대조군보다 흔한) 약물이상반응은 등 통증, 고혈압, 기관지염 및 두통이다. 안드로겐 차단요법을 받고 있는 전립선암 환자 또는 아로마타제 저해제 보조 요법을 받고 있는 유방암 환자의 골 소실에 대하여 데노수맙 투여 후 보고된 가장 흔한(≥10%) 약물이상반응은 관절통, 등 통증이다. 임상시험에서 팔다리 통증과 근골격통도 보고된 바 있다.

폐경 후 골다공증 환자에서 데노수맙의 투여를 중지하게 한 가장 흔한 약물이상반응은 등 통증과 변비였다.

#### 1) 임상시험

##### ① 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료

폐경 후 여성의 골다공증 치료에 대한 데노수맙의 안전성은 60~91세의 폐경 후 여성 7,808명을 대상으로 한 3년, 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 다국가 임상시험에서 평가되었다. 총 3,876명의 여성은 위약을, 3,886명은 데노수맙 60 mg을 매 6개월마다 1회 피하투여 받았다. 모든 여성은 매일 칼슘 1000 mg 과 비타민D 400 IU 이상을 보충하도록 하였다.

모든 원인에 의한 사망률은 위약군에서는 2.3%(n=90), 시험군에서는 1.8 % (n=70)이었다. 치명적이지 않은 중대한 유해사례의 발생률은 위약군에서는 24.2%, 시험군에서는 25.0%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자의 비율은 위약군, 시험군 각각 2.1%, 2.4%였다. 폐경 후 골다공증 환자에서 데노수맙 투여 후 보고된 가장 흔한 약물이상반응은 등 통증, 팔다리 통증, 근골격통, 고콜레스테롤혈증 및 방광염이다.

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

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

신체 기관계 분류	시험군 (N=3,886) N(%)	위약군 (N=3,876) N(%)
혈액 및 림프계 장애 빈혈	129(3.3)	107(2.8)
심장 장애 협심증 심방세동	101(2.6) 79(2.0)	87(2.2) 77(2.0)
귀 및 내이 장애		

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

### 저칼슘혈증

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

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

### 심각한 감염

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

폐경 후 골다공증 여성 7,808명을 대상으로 한 임상시험에서, 사망을 야기한 감염 발생률은 위약군 및 시험군 모두 0.2%였다. 그러나, 치명적이지 않은 심각한 감염 발생

률은 위약군에서는 3.3%, 시험군에서는 4.0%였다. 복부(위약군 0.7% vs. 시험군 0.9%), 요로(위약군 0.5% vs. 시험군 0.7%), 귀(위약군 0.0% vs. 시험군 0.1%)에서의 심각한 감염으로 인한 입원이 보고되었다. 심장내막염은 위약군에서는 0명, 시험군에서는 3명에서 보고되었다.

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

기회 감염 발생률은 위약군과 시험군이 유사하였다.

#### 피부 반응

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

#### 턱뼈 괴사

골다공증 임상시험에서 데노수맙을 투여한 환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다.

#### 비정형 전자하부(subtrochanteric) 및 골간(diaphyseal) 골절

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

#### 데노수맙의 치료 중단 후 다발성 척추 골절

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

#### 췌장염

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

#### 새로운 악성 종양

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

#### ② 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료

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

모든 원인에 의한 사망률은 위약군에서는 0.8% ( $n=1$ ), 시험군에서는 0.8% ( $n=1$ )이었

다. 치명적이지 않은 중 대한 유해사례 발생률은 위약군에서는 7.5%, 시험군에서는 8.3%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 위약군, 시험군 각각 0%, 2.5%였다.

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

#### 심각한 감염

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

#### 피부 반응

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

#### 턱뼈 과사

턱뼈 과사는 보고된 바 없다.

#### 췌장염

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

#### 새로운 악성 종양

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

### ③ 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료

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

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

글루코코르티코이드 유발성 골다공증 환자의 2% 이상에서 보고되었으며, 활성 대조군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 아래 표에 기술되어 있다.

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

약물이상반응	시험군 (N = 394) n(%)	경구 일일 비스포스포네이트 약물(활성대조군) (N = 384) n(%)
등 통증	18 (4.6)	17 (4.4)
고혈압	15 (3.8)	13 (3.4)
기관지염	15 (3.8)	11 (2.9)
두통	14 (3.6)	7 (1.8)
소화 불량	12 (3.0)	10 (2.6)

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

\* 기저 류마티스성 다발성 근육통의 악화 사례

#### 턱뼈 과사

턱뼈 과사는 보고된 바 없다.

비정형 전자하부(subtrochanteric) 및 골간(diaphyseal) 골절

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

#### 심각한 감염

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

#### 피부 반응

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

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

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

중대한 유해사례의 발생률은 위약군에서 30.6%, 시험군에서 34.6%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 위약군, 시험군에서 각각 6.1%, 7.0%였다. 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 비전이성 유방암 여성 환자의 골 소실 치료에 대한 데노수맙의 안전성은 35~84세의 폐경 후 여성 252명을 대상으로 한 2년, 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 다국가 임상시험에서 평가 되었다. 총 120명의 여성은 위약, 129명은 데노수맙 60 mg을 매 6개월마다 1회 피하 투여받았다. 모든 여성은 매일 칼슘 1000 mg과 비타민D 400 IU 이상을 보충하도록 하였다.

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

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

## 2) 시판 후 사용경험

데노수맙 시판 후 다음과 같은 약물유해반응이 보고되었다.

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

## 3) 면역원성

항약물항체의 관찰된 발생률은 해당 분석법의 민감도와 특이도에 크게 좌우된다.

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

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

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

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

## 4) 국내 시판 후 조사결과(프롤리아프리필드시린지(데노수맙))

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

때때로 (0.1~5% 미만)	전신장애 및 투여부위 병태	증대한 약물이상반응 0.09%(3명/3,221명, 4건)	
		예상하지 못한 약물이상반응 0.65%(21명/3,221명, 26건)	통증
드물게 (0.1% 미만)	중독 및 시술 합병증	대퇴골 골절, 척추 압박 골절	
	각종 위장관 장애	설사	
	감염 및 기생충 감염	치주염	
	전신 장애 및 투여부위 병태 손상, 중독 및 시술 합병증	발열, 흉통, 주사부위 타박상	
	근골격 및 결합 조직 장애	근육 연축, 턱통증	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란	
	대사 및 영양 장애	섭식저하, 식욕 감소, 고지혈증	

## 4. 일반적 주의

### 1) 중증 저칼슘혈증 및 무기질 대사 변화

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

모든 환자는 칼슘 및 비타민 D를 적절하게 보충해야 한다.

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

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

#### 진행성 만성 신장병 환자

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

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

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

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

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

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

### 2) 동일 주성분을 함유하는 의약품

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

### 3) 과민반응

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

### 4) 턱뼈 괴사

턱뼈 괴사는 자연적으로 일어날 수 있으며, 일반적으로 발치 및/또는 치유가 지연된

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

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

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

##### 5) 비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절

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

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

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

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

##### 6) 이 약의 치료중단 후 다발성 척추 골절

데노수맙의 치료를 중단할 경우 다발성 척추 골절을 포함한 골절 위험이 증가한다. 데노수맙은 골전환 (bone turnover)을 크게 억제하는데, 데노수맙 치료를 중단하면 투여 중단 후 9개월 째 골전환율이 치료 전보다 증가하고, 중단 후 24개월 째 치료 전

수준으로 다시 돌아오는 것으로 보고되었다. 또한 골밀도는 데노수맙 투여 중단 후 18개월 이내에 치료 전 수준으로 돌아간다.

새로운 척추 골절은 데노수맙의 마지막 투여 후 빠르게는 7개월째에(평균 19개월) 발생하였다. 과거의 척추 골절력은 데노수맙 중단 후 나타날 수 있는 다발성 척추 골절의 예측인자이다. 이 약의 치료 시작 전 개개인의 이익-위험도를 평가해야 한다.

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

#### 7) 심각한 감염

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

면역억제제를 병용 투여하거나 면역계가 손상된 환자의 경우, 심각한 감염의 위험이 증가할 수 있다. 데노수맙을 투여하기 전에, 이런 환자에 대하여 유익성-위험성 프로파일을 고려한다. 데노수맙으로 치료하는 동안 심각한 감염이 나타난 환자의 경우, 의사는 이 약의 투여 지속에 대한 필요성을 평가해야 한다.

#### 8) 피부 유해사례

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

#### 9) 골격근 통증

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

#### 10) 골 교체 억제

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

#### 11) 골형성 부전증 소아 환자의 고칼슘혈증

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

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

## 5. 상호작용

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

### 사이토크롬 P450 기질

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

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

#### 위험성 요약

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

#### 데이터

##### 동물시험 데이터

출생 전 발달에 대한 데노수맙의 영향은 사이노몰거스 원숭이와 유전자 제거로 RANK 리간드(RANKL)를 없앤 유전자 결손 마우스에서 연구되었다.

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

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

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

데노수맙에 의한 초기형성을 일으키지 않는 용량은 알려지지 않았다. 하지만, 사이노 몰거스 원숭이에서 22.9 ng/mL의  $C_{max}$ 가 데노수맙의 NOEL (RANKL을 저해하지 않음)로 확인되었다.

## 2) 수유부

### 위험성 요약

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

## 3) 생식 능력이 있는 여성 및 남성

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

### 임신 검사

데노수맙의 치료를 시작하기에 앞서, 임신 가능성 있는 여성의 임신 상태를 확인한다.

### 피임

#### 여성

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

#### 남성

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

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

## 7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

데노수맙은 소아에 대한 사용이 허가되지 않았다.

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

2 세~17 세 사이의 153 명의 골형성 부전증 소아 환자를 대상으로 골절 위험 감소를 평가한 1 건의 다기관 공개 라벨 임상시험에서는 유효성이 확립되지 않았으며 고칼슘 혈증에 의한 생명을 위협하는 사례 및 입원의 발생으로 인해 조기 종료되었다.

동물 시험 결과에 따르면, 데노수맙은 4세 미만 소아 환자에서 장골 성장과 생치에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.

### 어린 동물 독성 데이터

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

## 8. 고령자에 대한 투여

고령 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

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

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

## 9. 신 장애 환자에 대한 투여

신 장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

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

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

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

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

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

## 10. 간 장애 환자에 대한 투여

데노수맙의 약동학에 대한 간 장애의 영향을 평가한 임상시험은 없다.

## 11. 과량 투여시의 처치

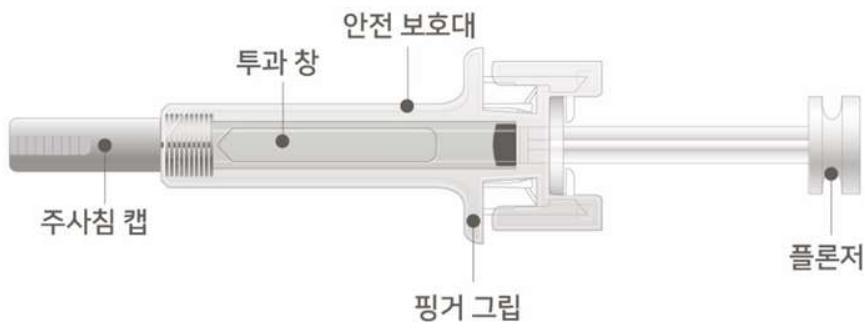
데노수맙을 과량 투여한 경험은 없다. 임상시험에서 데노수맙은 매 4주마다 180 mg까

지 투여된 바 있다 (6개월 이상 누적 용량 1,080 mg까지)

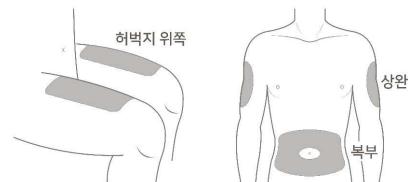
## 12. 적용상의 주의

- 1) 투여하기 전에, 약액과 용기 내에 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 탁한 경우, 또는 이 약에 많은 입자나 이물이 관찰될 경우에는 사용하지 않는다.
- 2) 투여하기 전에 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장상태로 방치하여 실온(최대 25°C까지)이 되도록 할 수 있다. 이 과정은 일반적으로 약 15~30분 정도 걸린다. 이 약을 다른 방법으로 따뜻하게 하면 안 된다.
- 3) 주사침 보호대가 장착된 프리필드시린지의 사용법은 아래와 같다.

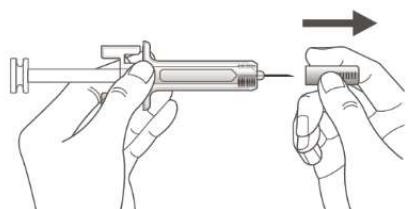
중요 : 우발적으로 주사침에 찔리는 것을 최소화하기 위하여, 이 약에는 투여 직후 자동으로 주사침을 덮는 보호대가 장착되어 있다.



① 1단계: 주사할 부위를 선택하고, 깨끗이 닦는다.  
주사할 부위를 선택한다.  
이 약의 권장 주사 부위는  
상완 또는 허벅지 위쪽 또는 복부다.  
주사할 부위를 알코올 물티슈로 닦는다.



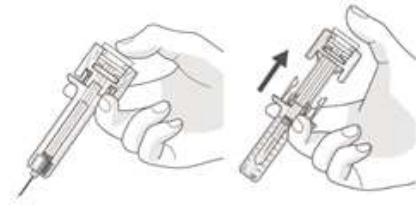
② 2단계:  
주사침 캡을 제거한다.  
주사침 캡을 주사침에 다시 끼우지 않는다.



③ 3단계: 피하에 주사한다.  
피하에 주사침을 삽입하고 용액 전량을 투여한다.  
근육이나 혈관에 투여하지 않는다.



④ 4단계: 엄지손가락을 떼어 보호대를 작동시킨다.  
주사기를 민 엄지손가락을 주사기로부터 천천히  
떼어낸다.  
엄지손가락을 뗀 후, 보호대가 자동으로 주사침을  
덮게 된다.



가까이에 있는 주사기 폐기처리함에 시린지와 주사침 캡을 즉시 폐기한다.

### 13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 원래 포장상태로 동결을 피하여 냉장(2~8°C) 보관한다. 투여하기 전에, 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장상태로 실온 (최대 25°C까지)이 되도록 할 수 있다.
- 2) 일단 이 약을 냉장고에서 꺼내면 25°C를 넘는 온도에 노출시켜서는 안 되며, 60일 이내에 사용하지 않을 시, 이후 사용을 위해 재냉장할 수 있다. 포장기재에 기재된 사용기한이 경과한 후에는 이 약을 사용하지 않는다.
- 3) 직접적인 빛과 열 접촉을 차단한다.
- 4) 이 약을 격렬히 흔들지 않는다.

### 14. 전문가를 위한 정보

#### 1) 비교동등성 입증 정보

- (1) 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
- (2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여, 건강한 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 곡선 하면적 (Area Under the Curve from time 0 to infinity, AUC<sub>inf</sub>)과 최대혈청농도 (Maximum Plasma Concentration, C<sub>max</sub>)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(제조자)	삼성바이오로직스 주식회사	대한민국	인천광역시 연수구 송도바이오대로 300 (송도동, 삼성바이오로직스)
일부공정위탁제조(제조자)	Catalent Belgium SA	벨기에	Font Saint Landry no.10 1120 BRUSSELS
일부공정위탁제조(제조자)	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	임상통계 관련 자료	첨부물 관련 자료
신청일자	'24.03.27.	'24.03.27.	'24.03.27.	'24.03.27	'24.04.12.	'24.04.04.
보완요청일자	'24.08.30.	'24.08.30.	'24.10.29.	'24.08.30.	'24.06.18.	
보완접수일자	'25.01.10.		'25.02.14.			
재보완요청일자	'25.01.15.		'25.02.24.			
재보완접수일자	'25.01.20.	'25.02.03.	'25.02.26.	'25.02.03.	'25.02.17.	
최종처리일자	'25.04.	'25.03.27.	'25.03.28.	'25.03.26.	'25.02.20.	'24.05.14.

## <붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

## 【제출자료 목록】

- 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3]에 따른 구분  
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

- ### ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
  2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

## 가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
  - 2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
  - 3) 제조방법에 관한 자료
  - 4) 기준 및 시험방법
  - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
  - 6) 시험성적에 관한 자료
  - 7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

### 8) 풍기 및 포장에 관한 사

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
  - 2) 제조방법에 관한 자료
  - 3) 기준 및 시험방법
  - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
  - 5) 시험성적에 관한 자료
  - 6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
  - 7) 용기 및 포장에 관한 자료

### 3. 안정성에 관한 자료

### 가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험
  - 2) 가속시험자료
  - 3) 가호시험자료

#### 나 와제의약풀에 과학 자료

- 1) 장기보존시험
  - 2) 가속시험자료
  - 3) 가호시험자료

## 5 약리작용에 관한 자료

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]

- 신청 품목인 오보멘스프리필드시린지(데노수맙)은 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)의 동등생물의약품으로 허가 신청되었음. 전반적으로 비임상, 임상시험에서 사용한 대조약인 EU-프롤리아는 국내 품목허가된 프롤리아와 동등성을 입증하여 대조약으로 타당성이 인정됨
- 데노수맙은 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 투여 시 AUC<sub>inf</sub> 및 C<sub>max</sub>에 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
- 데노수맙의 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 : 오보덴스프리필드시린지(데노수맙)
- 약리작용 기전 : 데노수맙은 파골세포를 통하여 매개되는 골흡수에서 중요한 역할을 하는 막관통 단백질 또는 가용성 단백질인 RANKL에 특이적으로 결합하는 인간 IgG2 단클론항체이다. 데노수맙은 RANKL/RANK 상호 작용을 차단하여 파골세포의 형성, 기능 및 생존을 억제하고 이를 통하여 골흡수와 암으로 인한 골파괴를 감소 시킨다.

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)의 동등생물의약품

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 프롤리아프리필드시린지(데노수맙)에 대해 승인된 모든 적응증과 동일하다.
- 제안 적응증
  - 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료
  - 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료
  - 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료
  - 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료
  - 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인(2020.12.01.)
  - 골다공증이 있는 폐경후 여성에서 SB16(데노수맙 동등생물의약품)과 프롤리아® 간 유효성, 안전성, 약동학, 약력학 및 면역원성을 비교하는 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 데노수맙(Denosumab)
- 분자식 :  $C_{6404}H_{9908}N_{1724}O_{2004}S_{50}$ (N-glycan moiety 제외)
- 구조식

#### 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

#### 완제의약품

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

## 2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- -60 °C 이하, 제조일로부터 48개월

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

### 3.2. 완제의약품의 안정성

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

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

### 3.3. 안정성에 대한 심사자의 의견

- 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)

- 미실시

#### 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	Fc $\gamma$ RIa binding assay	Relative binding response	The relative Fc $\gamma$ RIa binding responses of SB16 are similar to those of Prolia.
	Fc $\gamma$ RIIa binding assay	%Relative binding activity	The relative Fc $\gamma$ RIIa binding activities of SB16 are similar to those of Prolia.
	Fc $\gamma$ RIIb binding assay	%Relative binding activity	The relative Fc $\gamma$ RIIb binding activities of SB16 are similar to those of Prolia.
	Fc $\gamma$ RIIIa binding assay	%Relative binding activity	The relative Fc $\gamma$ RIIIa 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 심사자 의견

- 약리시험자료는 모듈3에 제출되었으며 시험약과 대조약 간 동등성에 대하여 검토되었음. 다양한 시험관내(*in vitro*) 약리시험을 수행하여 시험약과 대조약간 생물학적 특성의 동등성을 입증하였으며 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 품목허가시 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	투여 용량	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 <sub>inf</sub> , C <sub>max</sub>	· SB16, EU프롤리아, US프롤리아에서 AUC <sub>inf</sub> , C <sub>max</sub> 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(데노수맙 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 베이스 라인 대비 제12개월까지의 요 추BMD의 % 변화는 PPS에 대하여 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

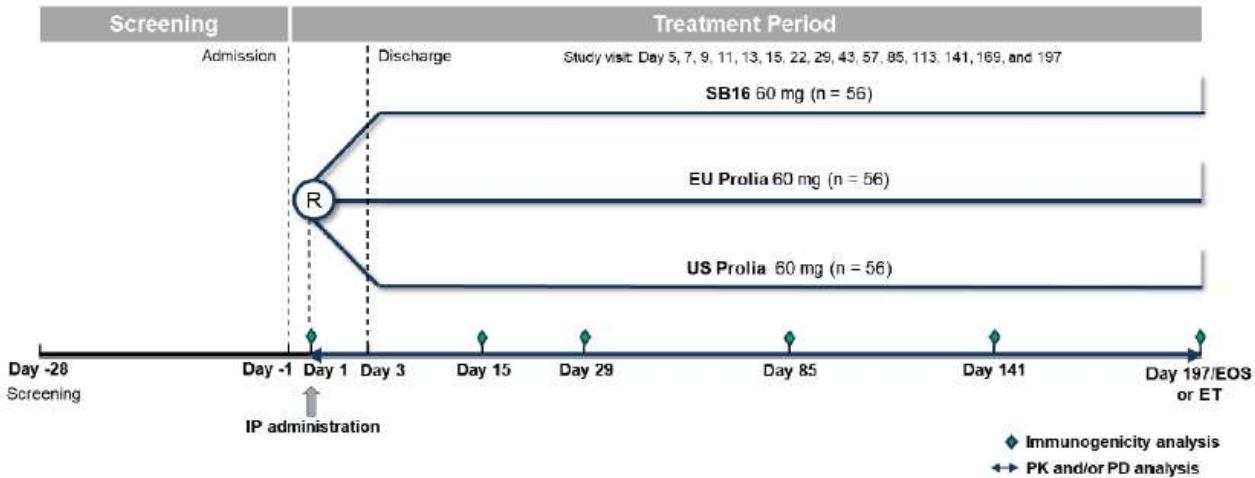
### 6.4. 임상약리시험

#### 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]는 20.0-29.9 kg/m<sup>2</sup>인 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) <sup>1</sup>	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	168 (100.0)
Safety Set (SAF) <sup>2</sup>	56 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	168 (100.0)
PK Analysis Set (PKS) <sup>3</sup>	55 (98.2)	55 (98.2)	56 (100.0)	166 (98.8)
PD Analysis Set (PDS) <sup>4</sup>	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%] 명)가 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 Prolia의 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,  $\lambda_z$ ), 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(log-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 0.80에서 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 0.80에서 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). SB16 및 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 <sub>inf</sub> (h· $\mu$ g/mL)	SB16	55	55	6403.1	1.01	[0.93, 1.10]
	EU Prolia	55	52	6340.5		
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/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 PKS에서 SB16과 US Prolia 사이의 AUC<sub>inf</sub> 및 C<sub>max</sub>의 ANOVA 결과를 비교하였다(표 6). SB16 및 US Prolia 의 AUC<sub>inf</sub> 와 C<sub>max</sub>의 기하 LSMean의 비(90%CI)는 각각 0.99 (0.91에서 1.08) 및 1.07 (0.99에서 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 <sub>inf</sub> (h· $\mu$ g/mL)	SB16	55	55	6403.1	0.99	[0.91, 1.08]
	US Prolia	56	55	6484.8		
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	SB16	55	55	5.651	1.07	[0.99, 1.15]
	US Prolia	56	56	5.305		

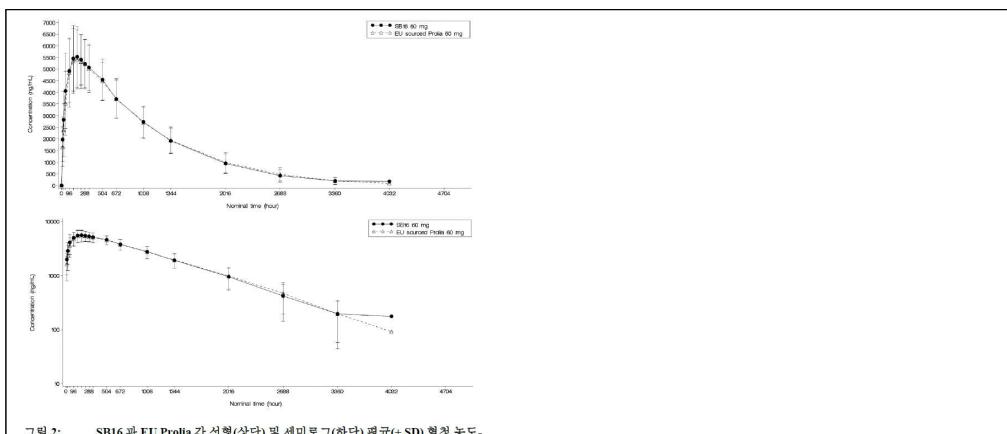


그림 2: SB16 과 EU Prolia 간 선형(상단) 및 세미로그(하단) 평균(± SD) 혈청 농도-시간(약동학 분석군, Study SB16-1001)

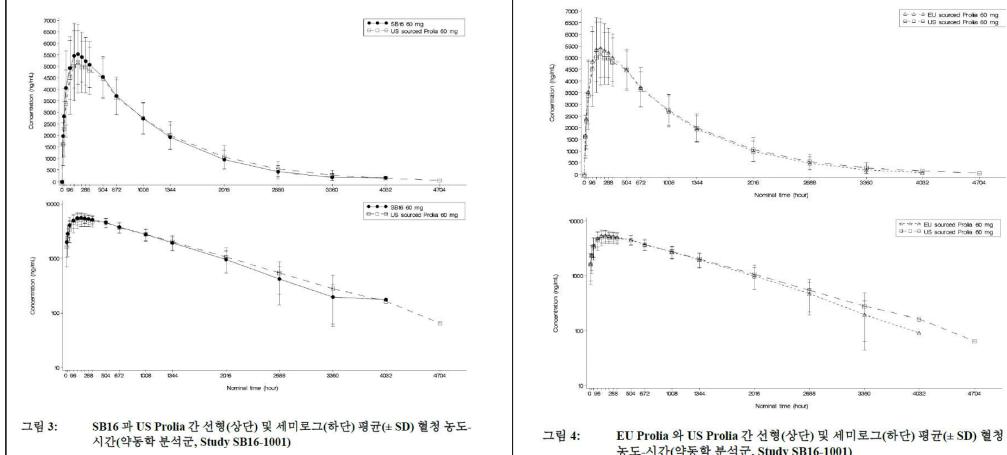


그림 3: SB16 과 US Prolia 간 선형(상단) 및 세미로그(하단) 평균(± SD) 혈청 농도-시간(약동학 분석군, Study SB16-1001)

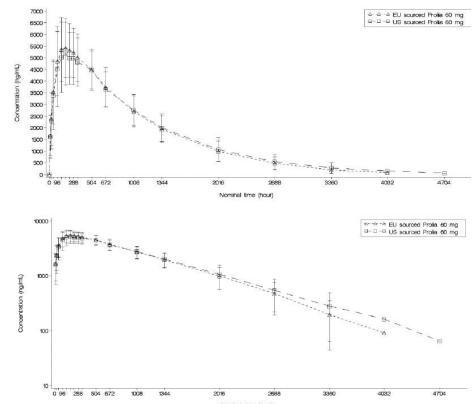


그림 4: EU Prolia 와 US Prolia 간 선형(상단) 및 세미로그(하단) 평균(± SD) 혈청 농도-시간(약동학 분석군, Study SB16-1001)

PKS에 대한 PK 평가변수(AUC<sub>inf</sub>, C<sub>max</sub>, AUClast, Tmax, Vz/F, λz, t<sub>1/2</sub>, 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<sub>inf</sub>의 산술평균(arithmetic mean)값은 각각 6617.3 h· $\mu$ g/mL, 6570.3 h· $\mu$ g/mL, 및 6730.3 h· $\mu$ g/mL이었다.

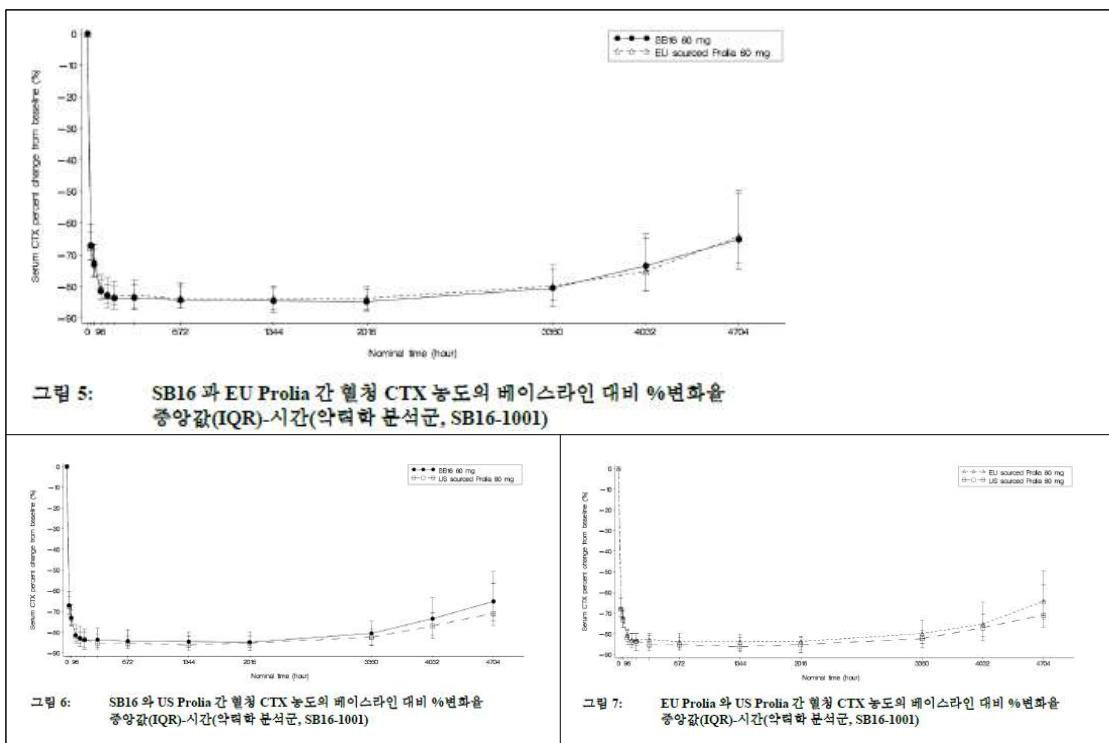
- SB16, EU Prolia 및 US Prolia에 대한 Cmax의 산술평균 값은 5.801 µg/mL, 5.688 µg/mL, 및 5.473 µg/mL이었다.

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 <sub>inf</sub> (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
C <sub>max</sub> (µg/mL)	Max	10776	9795	12876
	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
AUC <sub>last</sub> (h·µg/mL)	Min	3.09	2.94	2.91
	Max	9.54	8.55	8.37
	n	55	54	56
	Mean	6496.8	6401.5	6537.5
	SD	1648.76	1722.21	1887.35
T <sub>max</sub> (h)	Median	6616.2	6413.1	6539.3
	Min	3792	2933	2397
	Max	10572	9722	12717
	n	55	54	56
V <sub>d</sub> /F (mL)	Median	192.000	192.000	192.000
	Min	48.00	95.70	95.00
	Max	509.20	506.97	506.33
	n	55	52	55
λ <sub>z</sub> (1/h)	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
t <sub>1/2</sub> (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
CL/F (mL/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
	Min	275.7	274.6	240.5
	Max	1148.2	810.9	1083.8
%AUC <sub>0-amp</sub> (%)	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
	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	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.



SB16, EU Prolia 및 US Prolia에서 혈청 CTX % 억제(inhibition)에 AUEC<sub>0-D197</sub>의 산술 평균은 유사하였다(각각 352205.95% 억제·h, 348254.45% 억제·h, 374823.13% 억제·h). 혈청 CTX % 억제에 대한 최대 억제율(Imax)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
Imax (%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 <sub>0-D197</sub> (%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%)명의에서 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
Any TEAEs	35	62.5	66	25	44.6	51	30	53.6	53	90	53.6	170
<b>TEAE severity</b>												
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
<b>TEAE causality</b>												
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
<b>Serious TEAE causality</b>												
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', '혈액내크레아틴포스포카나아제 (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
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	18	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) 임상시험과의 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 피험자는없었다.

#### (7) 면역원성 결과

투여 후 데노수맙에 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

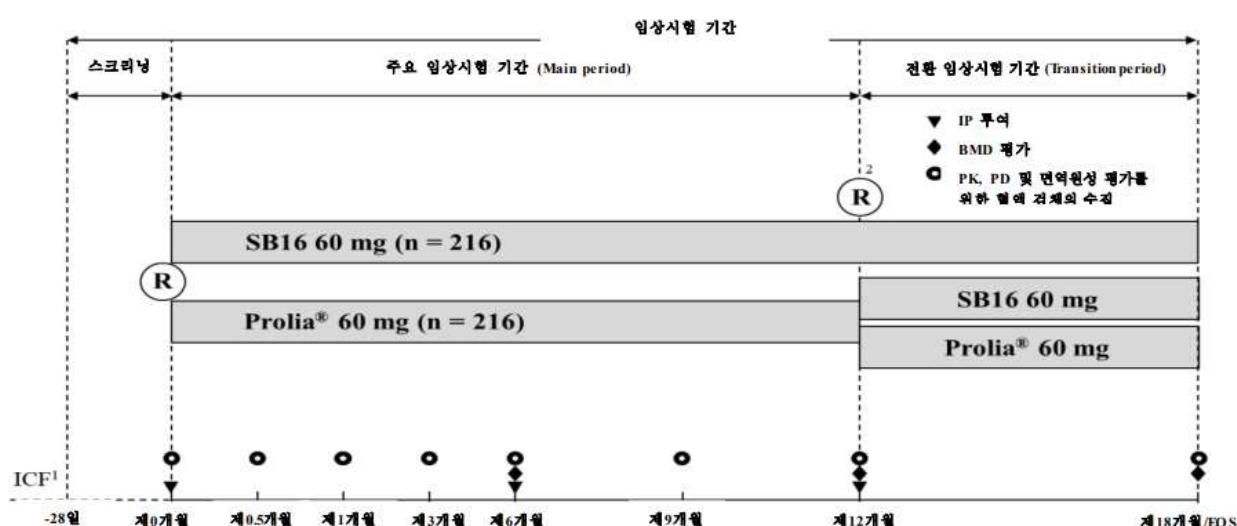
### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- <3상 임상시험> [SB16-3001] 골다공증이 있는 폐경 후 여성에서 SB16(데노수맙 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 지속군(Prolia+Prolia) 또는 SB16 전환군(SB16+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 (데노수맙, 데노수맙 동등생물의약품 또는 로모소주맙 등 치료적 단클론 항체 또는 융합 수용체 단백질로 정의됨) 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 임상시험 을 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 <  $3.5 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L (<  $3.5 \times 10^9$  cells/L)
  - b. 혜모글로빈 < 9 g/dL
  - c. 혈소판 수 < 100,000/mm<sup>3</sup> (<  $100 \times 10^9$ /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 데노수맙 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 에스토로겐 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 ( $\geq 5 \text{ mg/day}$  프레드니손 등) 가 용량 또는 누적 용량  $\geq 50 \text{ mg}$ )
  - 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, 불완전 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 그리고 무작위 배정 전 8주 이내에 연조직염, 단독 (얕은 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 궤장염의 과거력
18. 무작위 배정 전 1년 이내에 급성 심근 경색 또는 뉴욕심장학회 (NYHA) III/IV 올혈성 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, 프롤리아군 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 재-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 <sup>a</sup> N = 100		Prolia <sup>a</sup> N = 101			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Randomized Set <sup>1</sup> (RAN)	225	100.0	232	100.0	100	100.0	101	100.0	457	100.0
Full Analysis Set <sup>2</sup> (FAS)	225	100.0	231	99.6	100	100.0	101	100.0	456	99.8
Per-protocol Set <sup>3</sup> (PPS)	191	84.9	192	82.8	96	96.0	94	93.1	383	83.8
Safety Set 1 <sup>4</sup> (SAF1)	225	100.0	231	99.6	100	100.0	101	100.0	456	99.8
Safety Set 2 <sup>5</sup> (SAF2)	206	91.6	201	86.6	100	100.0	101	100.0	407	89.1
Pharmacokinetic Analysis Set <sup>6</sup> (PKS)	225	100.0	231	99.6	100	100.0	101	100.0	456	99.8
Pharmacodynamic Analysis Set <sup>7</sup> (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/m<sup>2</sup>이다 (범위: 18.7 에서 36.3 kg/m<sup>2</sup>)(SB16 투여군에서 25.17 kg/m<sup>2</sup>, Prolia Overall 투여군에서 24.86 kg/m<sup>2</sup>)

표 2: 각 투여군 별 인구학적 특성(무작위 배경군, Study SB16-3001)					
Characteristics	SB16 N = 225	Prolia			Total N = 457
		Overall N = 232	SB16* N = 100	Prolia* N = 101	
<b>Age (years)</b>					
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
<b>Age group, n (%)</b>					
< 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)
<b>Race, n (%)</b>					
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)
<b>Ethnicity, n (%)</b>					
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)
<b>Country, n (%)</b>					
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)
<b>Weight (kg)</b>					
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
<b>Height (cm)</b>					
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
<b>Body Mass Index (BMI) (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
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
<b>Body Mass Index (BMI) level, n (%)</b>					
< 25 kg/m <sup>2</sup>	117 (52.0)	132 (56.9)	60 (60.0)	58 (57.4)	249 (54.5)
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	108 (48.0)	100 (43.1)	40 (40.0)	43 (42.6)	208 (45.5)

기저질환 특성은 두 군간 유사하였다. 전반적으로 PMO의 평균 기간은 3.10 년(SB16 투여군에서 3.34 년, Prolia Overall 투여군에서 2.86 년)이었다. 폐경 후의 평균 기간은 16.18 년 (SB16 투여군에서 16.36 년, Prolia Overall 투여군에서 16.01 년)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 배경군, Study SB16-3001)					
Characteristics	SB16 N = 225	Prolia			Total N = 457
		Overall N = 232	SB16* N = 100	Prolia* N = 101	
<b>Years since diagnosis of PMO</b>					
Mean	3.34	2.86	2.59	2.96	3.10
SD	5.118	4.620	3.725	4.845	4.872
<b>Years since menopause</b>					
Mean	16.36	16.01	15.13	16.60	16.18
SD	7.371	7.643	7.274	7.728	7.504
<b>Previous fracture history, n (%)</b>					
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)
<b>Hip fracture history of the parents, n (%)</b>					
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)
<b>Prevalent vertebral fracture, n (%)</b>					
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 <sup>b</sup>	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	4 (0.9)
<b>Number of vertebral fractures, n (%)</b>					
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 <sup>b</sup>	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	4 (0.9)
<b>Grade of most severe vertebral fracture, n (%)</b>					
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 <sup>b</sup>	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	4 (0.9)
<b>Serum 25 (OH) vitamin D level (nmol/L)</b>					
Mean	95.2240	92.1177	93.7370	92.9416	93.6470
SD	40.49865	34.84496	31.44580	39.33792	37.72497
<b>Oral BP history, n (%)</b>					
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)

<b>Total cumulated period prior to screening (months)</b>					
Mean	15.4	13.0	10.6	14.6	14.4
SD	11.81	10.20	7.68	11.67	11.13
<b>Duration of oral BP administration, n (%)</b>					
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)
<b>BMD of lumbar spine (g/cm<sup>2</sup>)</b>					
Mean	0.7687	0.7683	0.7728	0.7658	0.7685
SD	0.07170	0.07449	0.08193	0.06869	0.07305
<b>BMD of total hip (g/cm<sup>2</sup>)</b>					
Mean	0.7592	0.7561	0.7515	0.7521	0.7576
SD	0.09822	0.09058	0.09159	0.08860	0.09433
<b>BMD of femoral neck (g/cm<sup>2</sup>)</b>					
Mean	0.6896	0.6880	0.6888	0.6857	0.6888
SD	0.10002	0.09939	0.10021	0.10415	0.09959
<b>T-score at lumbar spine</b>					
Mean	-3.04	-3.05	-3.06	-3.07	-3.05
SD	0.474	0.496	0.534	0.484	0.484
<b>T-score at total hip</b>					
Mean	-1.81	-1.82	-1.88	-1.85	-1.81
SD	0.773	0.742	0.724	0.745	0.757
<b>T-score at femoral neck</b>					
Mean	-2.16	-2.16	-2.20	-2.17	-2.16
SD	0.615	0.632	0.570	0.670	0.623
<b>Serum CTX (ng/mL)</b>					
n <sup>c</sup>	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
<b>Serum P1NP (ng/mL)</b>					
n <sup>c</sup>	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
<b>Current smoking status, n (%)</b>					
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)
<b>Current alcohol consumption status, n (%)</b>					
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)
<b>Alcohol consumption amount, n (%)</b>					
< 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-텔로펩티드 (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 P1NP 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 프롤리아® 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 데노수맙 평균 혈청 농도는 SB16과 Prolia 투여군 간 유사하였으며, 전환 임상시험 기간 이후 제18개월까지 SB16+SB16, Prolia+SB16, 및 Prolia+Prolia 투여군간 유사하였다.

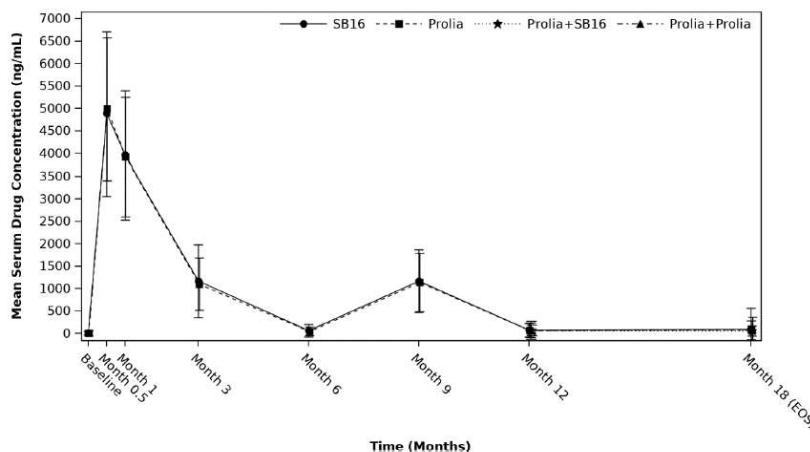


그림 4: 전체 시험 기간의 투여군 별 혈청 농도의 평균  $\pm$  SD 프로파일(약동학  
분석군, Study SB16-3001)

### - 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.

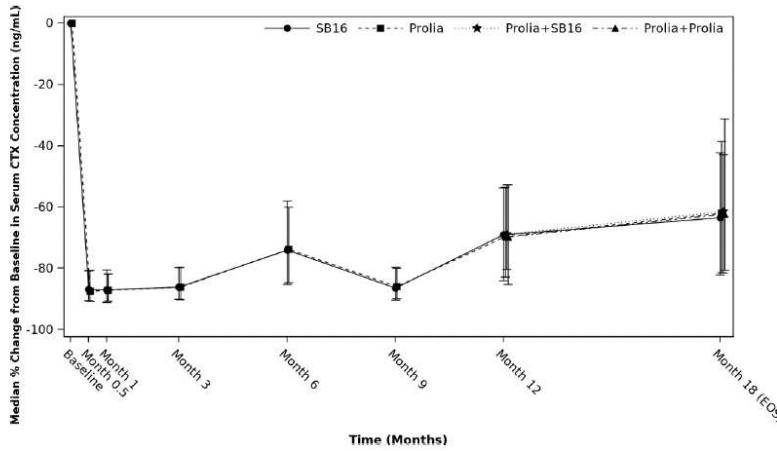


그림 8: 전체 시험 기간 동안 (베이스라인 대비) 혈청 제 I 형 콜라겐 C-텔로펩티드(CTX) 농도 %변화의 중앙값(약력학 분석군, Study SB16-3001)

표 10: 방문 및 투여군 별 베이스라인 대비 혈청 제 I 형 콜라겐 C-텔로펩티드(CTX) 농도 %변화율 요약 통계(약력학 분석군, Study SB16-3001)															
Scheduled Timepoints	Statistics	Prolia												Total N=443	
		SB16 N=218		Overall N=225		SB16 N=100*		Prolia N=97*		SB16 N=225		Overall N=225			
		Value	% Change	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	-				
Month 0.5	Max	1.140	-	1.180	-	1.180	-	1.120	-	1.180	-				
	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				
Month 1	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				
	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	10.8966	-	-	-	-	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	-90.730				
Month 3	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				
	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	0.01397	11.9107	-	-	-	-	0.01877	12.3971				
	Median	0.0560	-86.190	0.0560	-86.190	-	-	-	-	0.0560	-86.190				
Month 6	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				
	n	201	198	203	197	-	-	-	-	404	395				
	Mean	0.0595	-82.479	0.0584	-82.861	-	-	-	-	0.0590	-82.671				
	SD	0.02270	12.8943	0.01397	11.9107	-	-	-	-	0.01877	12.3971				
Month 12	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				
	n	176	174	183	178	-	-	-	-	95	95	92	380	372	
	Mean	0.1391	-60.792	0.1361	-60.685	0.1377	-57.530	0.1356	-63.575	0.1376	-60.738				
Month 18 (EOS)	SD	0.11026	38.8270	0.09322	37.8209	0.09361	43.8911	0.09389	30.6404	0.10179	38.2719				
	Median	0.1040	-68.990	0.1060	-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				
	n	176	174	183	178	95	93	88	85	359	352				
Month 18 (EOS)	Mean	0.1704	-50.844	0.1742	-52.671	0.1591	-54.577	0.11905	-50.586	0.1723	-51.568				
	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 0.80에서 1.25 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 AUEC<sub>0-M6</sub>(Day × % Inhibition) 변화율 분석(약력학 분석군, Study SB16-3001)

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

#### 혈청 프로콜라겐Type 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.

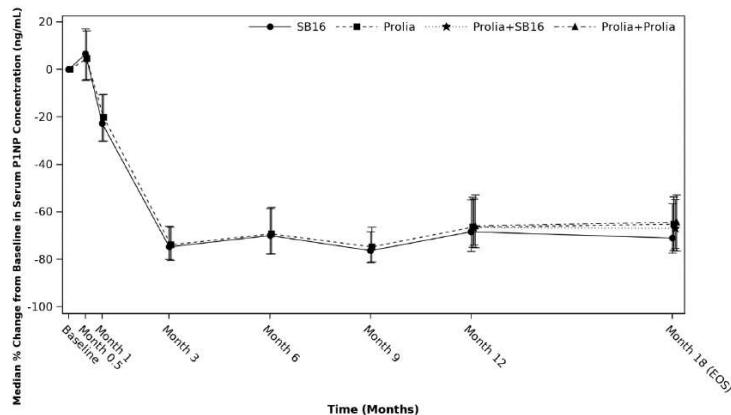


그림 9: 전체 시험 기간 동안(베이스라인 대비) 혈청 프로콜라겐 Type I N-말단 프로펩타이드(P1NP) 농도 %변화의 중앙값(프로파일)(약력학 분석군, Study SB16-3001)

## 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)			

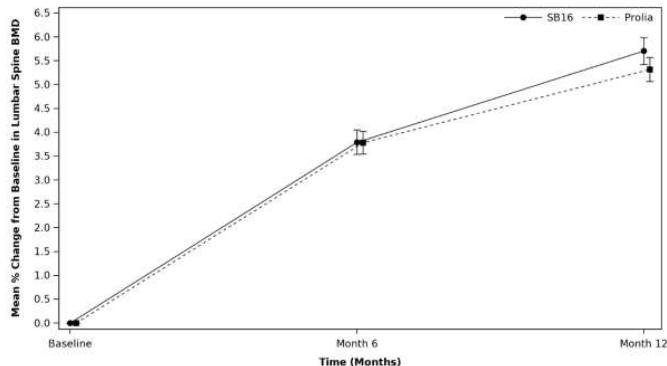


그림 2: 베이스라인부터 제 12 개월까지 요추 BMD 의 평균 변화율(계획서 순응 분석 대상군, Study SB16-3001)

\* FDA 허가신청을 위한 일차 유효성 분석

베이스라인 대비 제12개월까지의 요추 BMD의 %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 CI가 동등성 한계 내에 포함되지 않으나, 이는 작은 표본 크기에 기인한 것으로 사료된다.

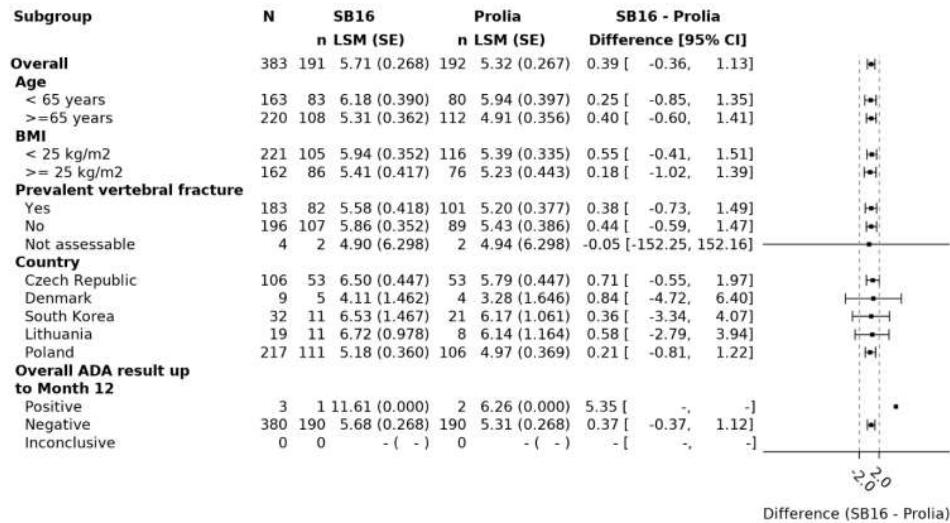


그림 7: 베이스라인 대비 제 12 개월차의 요추 BMD의 %변화에 대한 부분 집단 별 Forest Plot 도표(계획서 분석 순응 대상군, Study SB16-3001)

### 이차 유효성 평가변수 결과

#### ① 베이스라인 대비 제 6 개월 및 제 18 개월의 요추 BMD의 %변화

전반적으로 FAS에서 베이스라인 대비 요추 BMD의 %변화율은 제 6 개월과 제 18 개월까지 모두 투여군 간 유사하였다. 베이스라인 대비 제 6 개월까지의 요추 BMD의 %변화의 LSMeans (SE)는 SB16에서 3.69 (0.238)이었으며, SB16과 Prolia 간 LSMeans의 차이는 -0.12 (0.337) (90% CI [-0.68, 0.43])이었다.

베이스라인 대비 제 18 개월까지의 요추 BMD의 %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 LSMeans의 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 BMD의 %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 <sup>a</sup> (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 <sup>a</sup> (N = 206) [A]	206	6.77 (0.286)	-0.03 (0.501)	[-0.85, 0.79]	[-1.01, 0.95]
	Prolia+Prolia <sup>a</sup> (N = 101) [B]	101	6.80 (0.411)			
	Prolia+SB16 <sup>a</sup> (N = 100) [A]	100	6.28 (0.412)	-0.52 (0.582)	[-1.48, 0.43]	[-1.66, 0.62]
	Prolia+Prolia <sup>a</sup> (N = 101) [B]	101	6.80 (0.411)			

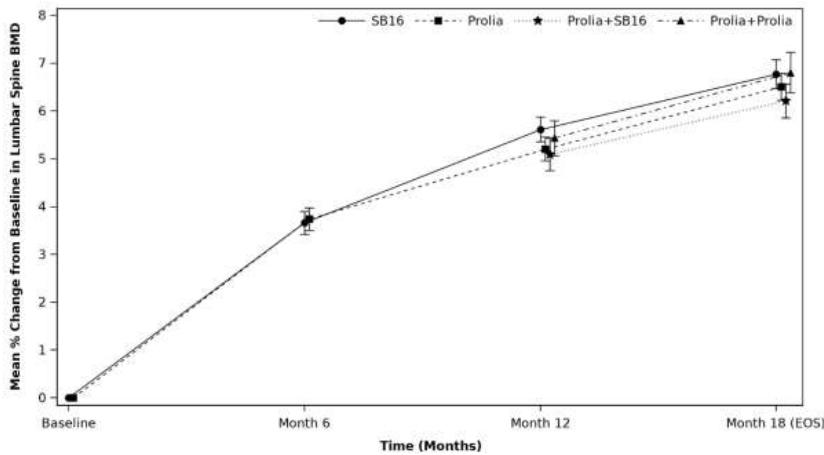


그림 4: 베이스라인부터 제 18 개월까지의 요추 BMD의 평균 변화율(전체 분석군, Study SB16-3001)

### ② 베이스라인 대비 전체 대퇴골 BMD의 %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 BMD의 평균 %변화는 제 6 개월에 SB16 투여군이 2.779%, Prolia 투여군이 2.239%로 투여군 간 유사하였다. 전체 대퇴골 BMD의 평균 %변화는 제 12 개월에도 SB16 투여군이 3.503%, Prolia 투여군이 3.247%로 투여군 간 유사하였다. 전환기 이후의 전체 대퇴골 BMD의 평균 변화 또한 제 18 개월에 투여군 간 유사하였다; 전체 대퇴골 BMD의 평균 %변화는 제 18 개월에 SB16+SB16 투여군이 4.407%, Prolia+SB16 투여군이 3.517%, Prolia+Prolia 투여군이 3.999%이었다.

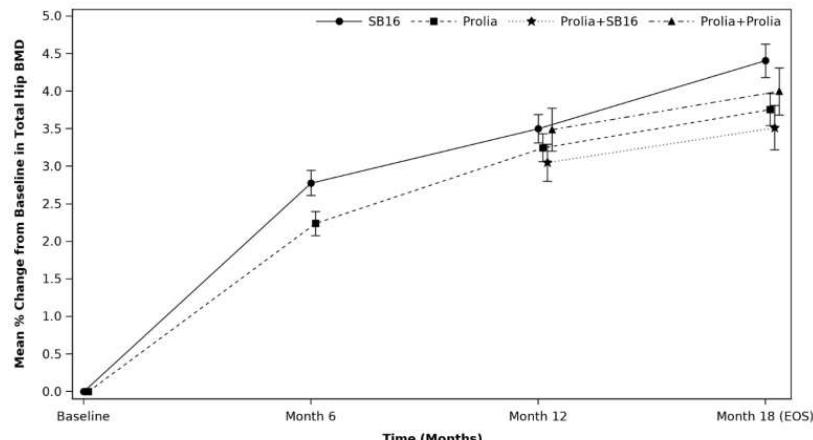


그림 5: 베이스라인 대비 제 18 개월까지의 전체 대퇴골 BMD의 평균 변화율(전체 분석군, Study SB16-3001)

### ③ 베이스라인 대비 대퇴골 경부 BMD의 평균 %변화

전반적으로 베이스라인 대비 대퇴골 경부 BMD의 평균 %변화는 제 12 개월에 SB16과 Prolia 투여군간 유사하였고, 전환기 이후 제 18 개월까지도 SB16+SB16, Prolia+SB16, Prolia+Prolia 투여군 간 유사하였다.

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

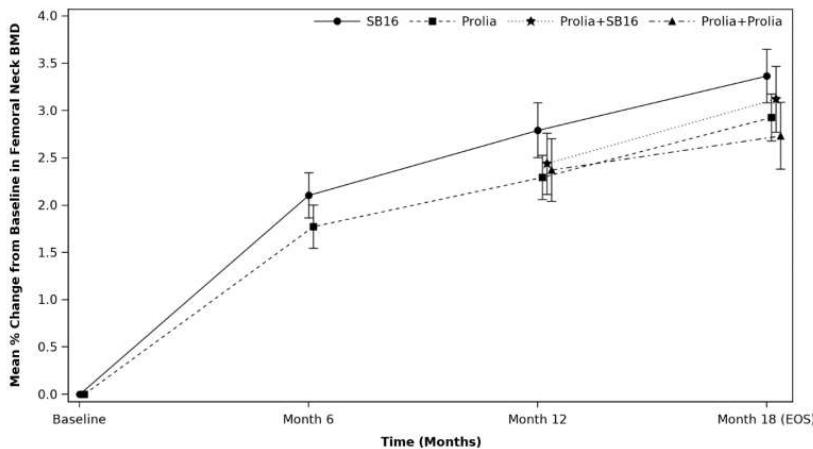


그림 6: 베이스라인 대비 제 18 개월까지의 대퇴골 경부 BMD의 평균 변화율(전체 분석군, Study SB16-3001)

## 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 <sup>a</sup> N = 100			Prolia <sup>a</sup> 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
<b>TEAEs leading to permanent discontinuation of IP</b>	<b>4</b>	<b>1.8</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>3.5</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>2.6</b>	<b>16</b>
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
<b>Injection site reactions</b>	<b>3</b>	<b>1.3</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>0.4</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1.0</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>0.9</b>	<b>5</b>
<b>Serious adverse events</b>	<b>12</b>	<b>5.3</b>	<b>14</b>	<b>11</b>	<b>4.8</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>5.0</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>3.0</b>	<b>6</b>	<b>23</b>	<b>5.0</b>	<b>29</b>
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
<b>Serious TEAEs severity</b>															
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
<b>Serious TEAEs causality with IP</b>															
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
<b>Serious TEAEs causality with non-IP</b>															
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
<b>Serious TEAEs leading to permanent discontinuation of IP</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0.9</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0.4</b>	<b>2</b>
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
<b>TEAEs leading to death</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>

## (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). 이중 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	SB16 N = 225			Prolia						Total N = 456					
				Overall N = 231			SB16 <sup>a</sup> N = 100								
	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 중등도의 중증도였다. 전체 임상시험 기간 동안 총 1094 건의 TEAEs 중 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 중등도의 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 '폐선암종(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 <sup>a</sup> N = 100			Prolia+Prolia <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> N = 100 <sup>a</sup>			Prolia+Prolia <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> N = 100			Prolia+Prolia <sup>a</sup> 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, 데노수맙의 치료 효과는 시험기간 18개월 이상에서 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 <sup>a</sup> N = 100					
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any skeletal fracture <sup>b</sup>	11	4.9	14	4	1.7	4	0	0.0	0	4	4.0	4
Vertebral fracture	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1
Non-vertebral fracture <sup>c</sup>	11	4.9	13	3	1.3	3	0	0.0	0	3	3.0	3
AE occurred period												
Main period	8	3.6	9	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1
Transition period	4	1.8	5	3	1.3	3	0	0.0	0	3	3.0	3
Anatomical region												
Rib	3	1.3	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Ankle	2	0.9	3	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1
Forearm	2	0.9	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Foot (metatarsal bone)	1	0.4	1	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1
Hip (femoral neck)	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Patella	1	0.4	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Radius	1	0.4	1	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	1
Skull	1	0.4	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Spine	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	1	1.0	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	24	10.7	26	31	13.4	35	55	12.1	61
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

## (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 중등도의 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 중등도의 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: '폐선암종(lung adenocarcinoma)', '골관절염(osteoarthritis)', '추간판 장애(intervertebral disc disorder)', '요도언덕 (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 경증이였다. 모든 SAEs는 IP와 무관하였다.

표 15: 주요 임상시험 기간동안 기판계 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 '비정형 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					
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
No Adverse Event	133	64.6	-	137	68.2	-	71	71.0	-	66	65.3	-
Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)	73	35.4	121	64	31.8	97	29	29.0	34	35	34.7	63
TEAE Severity												
Mild	49	23.8	86	42	20.9	49	19	19.0	21	23	22.8	28
Moderate	21	10.2	31	19	9.5	43	8	8.0	11	11	10.9	32
Severe	3	1.5	4	3	1.5	5	2	2.0	2	1	1.0	3
TEAEs causality with IP												
Related	3	1.5	3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Not related	70	34.0	118	64	31.8	97	29	29.0	34	35	34.7	63
TEAEs causality with non-IP												
Related	1	0.5	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Not related	72	35.0	120	64	31.8	97	29	29.0	34	35	34.7	63
TEAE of special interest	2	1.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Hypocalcaemia	2	1.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Hypersensitivity to IP	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
Atypical femoral fractures	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
Injection site reactions	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
Serious TEAEs severity												
Mild	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	1
Severe	3	1.5	3	3	1.5	5	2	2.0	2	1	1.0	3
Serious TEAEs causality with IP												
Related	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
Serious TEAEs causality with non-IP												
Related	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
TEAEs leading to death	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 중등도의 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 기판계 대분류 및 대표용어별 치료 후 발생한 중대한 이상반응(안전성 분석군 2, Study SB16-3001)

System Organ Class	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
Preferred Term															
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 데노수맙 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. 혈정 CTX 농도에 대한(베이스라인으로 부터) 백분율 변화의 AUEC0-M6 (초기 6개월 동안 CTX 농도 백분율 변화의 효과 곡선 아래 면적)은 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 유사하였다.

- **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

- 데노수맙 치료와 관련된 이상반응의 빈번도와 중증도는 질병의 특성에 따라 다를 수 있지만, 데노수맙의 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 데노수맙의 알려진 안전성 프로파일과도 일치하였다. SB16과 Prolia 투여군에서 AESI의 발생률 및 중증도도 유사하였으며 대조약인 Prolia의 알려진 안전성 데이터와도 일치하였다.
- 데노수맙 연구 전반에 걸쳐 드물고 낮은 역가의 ADA 결과가 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 심사자의 견

- **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 여성은 대상으로 하는 3상 임상시험에서도 시험약과 대조약간 유사한 혈청 데노수맙 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 데노수맙과 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 대조군간 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 감염를 평가하였으며 군간에 차이를 보이지 않았음

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA 품목허가 2025.2.12.(제품명: Obodence)
- FDA 품목허가 2025.2.13.(제품명: Ospomyv)

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(프롤리아프리필드시린지(데노수맙))과의 허가사항 비교

## <붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	삼성바이오에피스(주)	허가일	'25.04.
제품명	오보덴스프리필드시린지(데노수맙)	위해성관리계획 번호	v1.1
주성분 및 함량	데노수맙 60 밀리그램		
효능·효과	1. 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료 2. 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료 3. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료 4. 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료 5. 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
저칼슘혈증		
입원을 초래하는 피부 감염		
턱뼈 과사		
과민반응	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 사용설명서
비정형 대퇴골 골절		
데노수맙을 투여받은 소아 환자에서 투여 중단 후 고칼슘혈증		
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
골절 치유 합병증		
감염	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자용 사용설명서
심혈관 사례		
악성종양		
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
-	-	-