

의약품 품목 허가보고서

접수일자		2024-08-01	접수번호	20240149499
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신청인 (회사명)		에이치케이이노엔(주)		
제품명		텐브레이스주(데노수맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		데노수맙		
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량		1 바이알(1.7 밀리리터) 중 데노수맙 120 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026.02.04.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 동결을 피하여 차광, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 36개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EMA(25.06.26.)		
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		바이오시밀러심사과 유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	최경민, 배창준, 김호정 김효진, 김영은, 진미령, 김호정 서지숙, 성운선, 안광수
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	인경실, 문성은, 안광수

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

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

○ 사용상의 주의사항

이 약은 엑스지바주(데노수맙)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

데노수맙을 투여 받은 환자에서 턱뼈 괴사가 발생할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 데노수맙의 주성분 및 다른 성분에 대해 과민반응이 있는 환자.
- 2) 중증의 치료받지 않은 저칼슘혈증 환자.

3. 이상반응

다음의 이상사례는 아래 및 4. 일반적 주의 항에 기술되어 있다.

- 과민반응
- 저칼슘혈증

- 턱뼈 괴사(ONJ)
- 비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절
- 골거대세포종 및 뼈 성장 환자의 치료 중단에 따른 고칼슘혈증
- 치료 중단 후 다발성 척추 골절

1) 임상시험

① 고형암의 골전이

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

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

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

표 1. 선별된^a 모든 중증도의 약물이상반응

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

a 3건의 고형암의 골전이 임상시험에서 데노수맙을 투여 받은 환자 중 10% 이상에서

보고되고 다음의 기준 중 한 가지를 만족하는 약물이상반응

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

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

중증 무기질/전해질 불균형

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

턱뼈 괴사(ONJ)

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

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

비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절

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

② 다발성 골수종

처음 진단된 다발성 골수종 환자에서 질환 진행(disease progression)에 따른 치료를 대상으로 한 다국가, 무작위(1:1), 이중눈가림, 활성 대조군 임상시험에서 데노수맙의 안전성을 평가하였다. 이 임상시험에서, 환자들은 데노수맙 120 mg을 매 4주 간격으로 피하주사로 투여 받거나(n = 850), 4 mg(신기능에 따라 조절된 용량)의 졸레드론산을 매 4주 간격으로 정맥 내 점적 투여 받았다(n = 852). 등록 기준은 혈청 칼슘(보정 수치) 8 - 11.5 mg/dL (2 - 2.9 mmol/L) 및 크레아티닌 청소율 30 mL/min 이상이 었다. 비스포스포네이트를 정맥 투여 받은 적이 있는 환자, 턱뼈 괴사 또는 턱의 골수

염의 병력이 있는 환자, 구강 수술이 필요한 진행형 치아 또는 턱의 병태가 있는 환자, 치유되지 않는 치과/구강 수술을 받은 자 또는 어떤 것이든 침습적 치과 시술이 계획되어 있는 환자는 제외되었다. 임상시험 동안 매 4주 간격으로 칼슘과 인을 포함한 혈청 화학 검사를 하였다. 칼슘과 비타민 D 보충이 권장되었으나 필수사항은 아니었다. 데노수맙 노출 기간의 중앙값은 16개월(범위: 1 - 50)이었고, 임상시험 참여 기간의 중앙값은 17개월(범위: 0.0 - 49)이었다. 데노수맙을 투여 받은 환자의 46%는 여성이었다. 83%는 백인, 13%는 아시아인, 3%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 4%는 히스패닉계/라틴계이었다. 데노수맙에 무작위 배정된 환자의 연령의 중앙값은 63세(범위: 29 - 91)이었다. 데노수맙을 투여 받은 모든 환자는 항-골수종 화학요법을 병용하였다. 다발성 골수종 환자에서 데노수맙의 약물이상반응 프로파일은 다른 3건 고형암의 골전이 임상시험에서 관찰된 바와 유사하였다. 가장 흔한 약물이상반응(발생률 10% 이상)은 설사(데노수맙 34%, 졸레드론산 32%), 구역(32%, 30%), 빈혈(22%, 21%), 등 통증(21%, 20%), 혈소판감소증(19%, 16%), 말초 부종(17%, 16%), 저칼슘혈증(16%, 12%), 상기도 감염(15%, 13%), 발진(14%, 11%), 및 두통(11%, 9%)이었다. 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례(어느 투여군에서든 2% 이상발생)은 폐렴(데노수맙 8.4%, 졸레드론산 8.1%), 형질세포 골수종(2.8%, 3.1%), 발열(2.6%, 2.5%), 열성 호중구감소증(2.5%, 2.7%), 급성 신장 손상(2.0%, 2.5%), 패혈증(1.9%, 2.5%), 빈혈(1.1%, 2.8%)이었다. 투여군 간 2% 이상의 차이를 보이는 사례는 없었다. 데노수맙의 투여를 중단하게 한 가장 흔한 약물이상반응(1% 이상)은 턱뼈 괴사였다.

저칼슘혈증 및 저인산혈증

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

턱뼈 괴사(ONJ)

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

③ 골거대세포종

골거대세포종을 동반한 성인 또는 골 성숙이 완료된 청소년 환자 548명을 대상으로 한 2건의 단일군 임상시험에서, 데노수맙을 최소 1회 이상 투여 받은 환자군에서 데노수맙의 안전성을 평가하였다. 피험자는 데노수맙 120 mg을 매 4주 간격으로 피하투여 받았고, 치료 첫 번째 달의 8일째와 15일째에 추가로 120 mg씩 추가 투여 받았다. 두 임상시험 모두에서 비스포스포네이트를 병용 투여한 환자는 등록에서 제외되었다. 이 중 한 임상시험에서 턱뼈 괴사 또는 턱의 골수염의 병력이 있는 환자, 치과 수술이 필요한 진행형 치아 또는 턱의 병태가 있는 환자, 치유되지 않은 치과/구강 수술

을 받은 자, 또는 어떤 것이든지 침습적 치과 시술이 계획되어 있는 환자는 제외되었다. 임상시험 동안 매 4주 간격으로 칼슘 및 인을 포함한 혈청 화학검사를 하였다. 칼슘과 비타민 D 보충이 권장되었으나 필수사항은 아니었다.

데노수맙을 투여받은 환자 548명 중 467명은 데노수맙으로 1년 이상 치료받았고 323명은 2년 이상, 255명은 3년 이상 치료받았다. 투여 횟수의 중앙값은 33회(범위: 4~138회)이고 임상시험 참여 기간의 중앙값은 60개월(범위: 0~140개월)이었다. 등록된 환자의 57%가 여성이었고 82%가 백인이었다. 연령의 중앙값은 33세(범위: 13~83세)이었으며 총 19명의 환자가 골 성숙이 완료된 청소년이었다(12~17세).

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

저칼슘혈증 및 저인산혈증

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

턱뼈 괴사(ONJ)

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

비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절

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

④ 치료 중단에 따른 고칼슘혈증

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

2) 시판 후 사용경험 (엑스지바주(데노수맙))

시판 후 다음과 같은 약물이상반응이 보고되었다.

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

3) 면역원성

데노수맵은 다른 치료용 단백질처럼 면역원성이 나타날 가능성이 있다. 데노수맵 30 ~ 180 mg을 매 4주 또는 12주마다 3년까지 투여 받은 골전이 환자의 1% 미만(2758명 중 7명)에서 데노수맵에 대한 결합 항체가 양성으로 나타났다. 1건의 임상시험에 참여한 37명의 골거대세포종 환자 중 데노수맵에 대한 결합 항체가 양성인 환자는 없었다. 또 다른 임상시험에 참여한 506명의 골거대세포종 환자 중 3명에서 데노수맵 치료 후 일과성 결합 항체가 양성으로 나타났다. 다발성 골수종 환자에서, 베이스라인 이후의 결과값이 있는 199명 중 1명에서 데노수맵에 대한 결합 항체가 양성으로 나타났다. 이들 중 중화항체에 대하여 양성을 보인 시험대상자는 없었다. 결합 항체 생성이 약동학 프로파일, 독성 프로파일 또는 데노수맵에 대한 임상반응을 변화시킨다는 증거는 없었다.

4) 국내 시판 후 조사결과(엑스지바주(데노수맵))

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

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

4. 일반적 주의

1) 동일한 주성분을 가지는 약제

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

2) 과민반응

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

3) 저칼슘혈증

데노수맵은 종종 증상성 저칼슘혈증을 일으킬 수 있으며, 치명적 사례가 보고되기도 하였다. 저칼슘혈증이 있는 환자는 데노수맵으로 치료를 시작하기 전에 저칼슘혈증을 치료한다. 치료 중, 특히 치료 시작 후 처음 몇 주 동안, 칼슘 수치를 모니터링하고 필요시 칼슘, 마그네슘, 비타민 D를 투여한다. 칼슘 수치를 저하시키는 약과 데노수맵을 병용투여시, 칼슘 수치를 더욱 자주 모니터링한다. 저칼슘혈증 증상이 나타날 경우

의료진을 찾도록 환자에게 미리 알려주도록 한다.

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

4) 턱뼈 괴사(ONJ)

데노수맵을 투여 받은 환자에서 턱뼈 괴사가 보고된 바 있으며, 턱뼈 괴사가 발생한 경우 턱 통증, 골수염, 골염, 골 침식, 치아 또는 치주 감염, 치통, 잇몸 궤양 또는 잇몸 침식과 같은 징후를 보였다. 지속되는 통증이나 치과 수술 후 구강 또는 턱의 치유 지연 또한 턱뼈 괴사의 징후일 수 있다. 암환자를 대상으로 한 임상시험에서 노출 기간이 길수록 턱뼈 괴사 발생률이 더 높았다. 79%는 발치, 구강 위생 불량, 치과 보철 장치 사용 등의 병력을 선행요인으로 갖고 있었다. 턱뼈 괴사의 발생의 다른 위험인자는 면역억제 치료, 혈관생성 억제제 치료, 전신 코르티코스테로이드제, 당뇨, 잇몸감염 등을 포함한다. 유사하게, 턱뼈 괴사가 발생한 데노수맵을 사용한 다발성 골수종 환자에서, 58%가 침습성 치과 시술 이력을 선행요인으로 가지고 있었다.

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

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

5) 비정형 대퇴골 골절 및 골간 대퇴골 골절

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

비정형 대퇴골 골절은 가장 흔히, 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.

데노수맵을 투여하는 동안 허벅지, 엉덩이, 또는 서혜부에 처음 발생하거나 특이한 통증이 있을 경우 의료진에게 보고하도록 환자에게 알려야 한다. 환자에게 허벅지 또는 서혜부 통증이 나타나면 비정형 골절을 의심해야 하며 불완전 대퇴골 골절을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 대퇴골 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서

골절의 증상 및 징후가 있는지의 여부 또한 평가해야 한다. 유익성-위험성 평가 기간 동안, 환자 개별적으로 테노수맙의 투여 중단 여부가 고려되어야 한다.

6) 골거대세포종 및 뼈 성장 환자의 치료 중단에 따른 고칼슘혈증

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

7) 치료 중단 후 다발성 척추 골절

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

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

5. 상호작용

1) 테노수맙에 대한 약물 상호작용은 평가되지 않았다.

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

테노수맙과 관련하여 임부를 대상으로 한 적절하고 통제된 임상시험은 없다.

출생 전 발달에 대한 테노수맙의 영향은 사이노몰거스 원숭이와 유전자 제거로 RANK 리간드(RANKL)를 없앤 유전적으로 변형된 마우스에서 연구되었다. 임신 20일째에서 시작해서 임신 전체 기간 동안 테노수맙을 체중에 근거한 사람에서의 테노수맙의 추천 용량의 25배 높은 용량에 해당하는 약리학적 활성 용량으로 피하 투여받은 사이노몰거스 원숭이에서 유산, 사산, 출생 후 사망이 증가하였다. 새끼에서 거드랑이, 서혜부, 아래 턱, 장간막에서의 림프절 결여, 비정상적 뼈 성장, 골강도 감소, 혈액생성 감소, 치아 형성이상, 치열 부정, 신생아 성장 감소가 발견되었다. 출생부터 1개월까지의 영아기 동물은 측정 가능한 테노수맙 혈중 농도를 보였다(모체 농도의 22 621%).

출생부터 6개월까지 회복 기간 후, 골질(quality)과 골강도에서의 효과는 정상으로 돌아왔다. 치아 형성이상은 분명하였으나 치아 맹출(이동)에 대한 이상 영향은 없었다. 아래 턱과 장간막 림프절은 작지만 존재하였으나 거드랑이와 서혜부 림프절 결여는 남아있었다. 회복된 동물 한 마리의 여러 조직에서 아주 적은 정도에서 중등도의 무기질 침착이 관찰되었다. 출산 전 모체 손상의 증거는 없었다. 출산하는 동안 드물게

모체에 이상 영향이 발생하였다. 모체 유선 발달은 정상이었다. 50 mg/kg 용량만 평가되었으므로, 이 시험에 대한 태아 최대무독성량(NOEL)은 확립되지 않았다. 자궁에서 테노수맙에 노출되었던 6개월령의 새끼 암컷의 유선 조직병리는 정상이었다; 그러나, 발달 및 수유에 대해 완전히 평가되지 않았다.

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

동물 시험 결과와 테노수맙의 작용기전에 근거하여, 테노수맙은 임부에게 투여 시 태아 손상을 일으킬 수 있다. 만약 임신 중에 테노수맙을 투여하거나 테노수맙 투여 중에 임신을 한다면, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다.

2) 수유부

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

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

3) 생식 능력이 있는 여성 및 남성

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

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

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

7. 소아에 대한 투여

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

1개 이상의 성숙한 장골(예: 상완골의 골단 성장판이 닫힘)로 정의되는 골 성숙이 완료된, 체중 45kg 이상의 골거대세포종 청소년 환자(12~16세) 19명을 하위군으로 등록

한 공개 임상시험에서 데노수맙을 연구하였다. 이상반응 프로파일과 유효성 결과는 골 성숙이 완료된 청소년과 성인에서 유사하게 나타났다.

동물 데이터

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

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

8. 고령자에 대한 투여

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

9. 신장에 환자에 대한 투여

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

10. 과량투여시의 처리

데노수맙을 과량 투여한 경험은 없다.

11. 적응상의 주의

1) 투여하기 전에, 이 약에 이물이나 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 무색 내지 약간 노란색이고 유백광이 있는 액체로, 반투명에서 흰색의 단백질성 입자를 미량 함유할 수 있다. 이 약이 변색되거나 흐릴 경우 또는 이 약에 많은 수의 입자나

이물이 관찰될 경우에는 사용하지 않는다.

2) 투여하기 전에 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장 상태에 두고 실온(25℃까지)에 도달하도록 한다. 이 과정은 15~30분 정도 걸린다. 이 약을 다른 방법으로 따뜻하게 하면 안 된다.

3) 27 게이지 주사침을 사용하여 바이알의 약액을 모두 취하여 피하 주사한다. 바이알에 주사침을 재 삽입하지 않는다. 한번 사용되었거나 주사침이 삽입된 바이알은 폐기한다.

4) 이 약 1 바이알은 1회 투여분이다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 2 ~ 8℃에서 냉장 보관하며, 얼리지 않는다.

2) 약을 냉장고에서 꺼내서 주사 준비 전(약30분 전) 실온으로 옮긴다. 일단 이 약을 냉장고에서 꺼내면 25℃를 넘는 온도에 노출시켜서는 안되며 30일 이내에 사용해야 한다. 30일 이내 사용하지 않은 것은 버린다. 포장기재에 기재된 사용기한이 경과한 후에는 이 약을 사용하지 않는다.

3) 직접적인 빛과 열 접촉을 차단한다.

4) 이 약을 과도하게 흔들지 말아야 한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 비교동등성 입증 정보

(1) 이 약은 품질, 비임상, 임상시험 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 이 약과 대조약을 피하 투여한 임상시험 결과 일차 평가변수(C_{max} , AUC_{0-last})에서 동등성을 입증하였다.

폐경 후 여성 골다공증 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 일차 평가변수(기저치 대비 12개월에 요추 골밀도(Bone Mineral Density, BMD)의 변화율)에 대하여 동등성을 입증하였다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	에이치케이이노엔(주)	대한민국	경기도 이천시 마장면 덕평로 811
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	Mabxience Research SL	스페인	C/ Manuel Pombo Angulo 28 28050 Madrid Spain
일부공정위탁제조 (제조사)	GH GENHELIX S.A.	스페인	Parque Tecnologico de Leon Edificio GENHELIX C/Julia Morros s/n Armunia 24009 Leon, Spain
일부공정위탁제조 (제조사)	UNIVERSALFARMA S.L.	스페인	C/ Del Tejido, 2 Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara Spain

1.3 허가조건

○ (위해성 관리계획) v2.4

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'24.08.01.	'24.08.02.	'24.08.02.	'24.08.02.
보완요청일자	'24.12.05.	'24.12.04.	'25.08.25.	'24.12.02.
보완접수일자	'25.11.28.	'25.12.01.	'25.12.19.	'25.12.01.
최종처리일자	'26.02.04.	'26.01.16.	'26.01.29.	'26.01.29.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

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

제출자료 구분		자 료 번 호 ^{주1)}																																			
		1	2								3						4					5				6		7	8								
			가								나						가			나		가	나	다	라	가	나										
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)									2)	3)	가	나	다	라	가	나
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	×	△	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	- 제4호 나목 및 제5호 다목은 시험약과 대조약 간 품질 및 약리학적 동등성에 근거하여 면제																																				

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험
- 2) 가속시험자료
- 3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험

- 2) 가속시험자료
- 3) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 라. 기타 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 덴브레이스주(데노수맵)는 엑스지바주(데노수맵)의 동등생물의약품으로 허가 신청되었음.
- 데노수맵은 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 건강한 남성을 대상으로 엑스지바주를 대조군으로 단회 35mg 피하투여 시 약동학 평가변수 (C_{max} , AUC_{0-1ast})에 대한 90% CI가 모두 사전 지정된 동등성 한계[0.80, 1.25] 내에 있어 동등함을 확인함
 - 골다공증 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(베이스라인 대비 제12개월 요추 BMD의 %변화)의 분석 결과, 신청품목은 대조약(프롤리아프리필드시린지주)과 임상적 동등함을 보였음
 - 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음
 - 면역원성 측면에서 항약물항체(ADA) 발생률은 두 군에서 모두에서 낮았으며 중화항체(NAb)는 발생하지 않았음
- 신청품목은 대조약인 엑스지바주의 승인된 모든 적응증에 대하여 신청하였으며, 데노수맵의 작용기전, 생물학적 특성에 대한 물리화학적, 생물학적 활성 및 약동학적 비교동등성 결과는 골다공증 환자를 대상으로 한 임상시험 결과를 엑스지바주에 승인된 모든 적응증에 외삽할 수 있음을 뒷받침함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

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

1.2. 기원 및 개발경위

- 엑스지바주(데노수맵)의 동등생물의약품

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

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

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : Denosumab
- 분자식 : $C_{6404}H_{9912}N_{1724}O_{2004}S_{50}$
- Cas no : 615258-40-7

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH	■ 단백질	□ 무균	□ 발열성물질	■ 엔도톡신	■ 역가	■ 확인
■ 기타(성상, 삼투압, 순도, 미생물한도, 폴리소르베이트20)						

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 소르비톨, 아세트산무수물, 폴리소르베이트20, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -80±10 ℃ 이하, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-80±10 ℃, 36개월	병/PETG	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3 ℃, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 36개월	바이알/ 유리, 보로실리케이트	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5%RH, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가속시험	40 ℃/75%RH, 14일		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음
사용중 안정성	실온노출, 30일		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 사용중 안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- MB09와 엑스지바 간 동등성 증명을 위한 생체 내(in vivo) 시험은 수행되지 않았다.
- 당사에서는 MB09 개발 시 수행한 광범위한 품질 비교 동등성 평가에서 MB09와 대조약인 엑스지바 간 유의적인 차이점이 확인되지 않았으므로 MB09 개발 시 비임상 동물시험(in vivo)은 필요하지 않은 것으로 판단하였다.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 미 실시

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- MB09는 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 3에 제출되었다.
- MB09 60 mg과 EU-Proia 간 및 MB09 120mg과 EU-Xgeva 간의 작용 기전에 있어서 유사성 입증을 위해 RANKL 결합 친화도(ELISA, SPR), mRANKL 결합, 파골세포 형성 억제, TNF α 및 TNF β 결합의 결여, 파골세포 형성 억제, 세포 기반 RANKL 중화 분석, FC γ R family 및 FcRn 결합 친화도, C1q 결합 분석(ELISA) 등 시험관 내 유사성 분석이 실시되었다. 전반적으로 MB09와 대조의약품을 사용하는 비임상 유사성 평가에서 MB09와 EU 대조의약품 간 유사성이 존재함이 입증된 것으로 결론 내렸다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 시험약과 대조약의 약동학을 비교하기 위한 생체내 시험은 수행되지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 약리시험자료는 모듈3에 제출되었으며 시험약과 대조약 간 동등성에 대하여 검토되었음. 다양한 시험관내(in vitro) 약리시험을 수행하여 시험약과 대조약간 생물학적 특성의 동등성을 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)

- EMA 품목허가 시 제출한 자료에 대한 제출자료 증명서를 제출하였음

6.2. 임상시험자료집 개요

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

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	주요 평가항목	주요 결과
[MB09-A-01-19] 건강한 남성 지원자에서 MB09)와 EU산/US산 Xgeva®의 약동학, 안전성 및 면역원성 프로파일을 비교하는 무작위배정, 이중눈가림, 3군, 단회투여, 평행군 시험							
1상	MB09-A-01-19	무작위배정, 이중눈가림, 3군, 평행군, 단회 투여	- 건강한 남성 총 257명 ·MB09: 85명 ·EU엑스지바: 86명 ·US엑스지바: 86명	35mg, 피하 투여	단회	약동학 : AUC _{inf} , AUC _{last} , C _{max}	·MB09, EU엑스지바, US엑스지바에서 AUC _{inf} , AUC _{last} , C _{max} 의 각 쌍별 비교에서 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI가 사전 정의된 동등성 마진인 0.80에서 1.25내에 포함되었음. ·기준 sCTX 수치와의 백분율 변화 (AUC0-253)는 3개 치료군 모두에서 비

							숫하였음.
[MB09-C-01-19] 골다공증 폐경기 여성에서 MB09 vs Prolia®(EU산)의 유효성, 약동학, 약력학, 안전성 및 면역원성을 비교하는 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관, 다국적시험							
3상	MB09-C-01-19	무작위배정, 이중눈가림, 다기관	골다공증이 있는 폐경 후 여성 총 58명 ·MB09: 281명 ·EU프롤리아: 277명	60mg을 6개월마다 피하투여 * EU프롤리아군은 12개월에 MB09 또는 EU프롤리아군으로 재무작위배정되어 투여받았음	18개월 (총 3회 투여)	유효성 : 기저치 대비 제12개월의 BMD 변화	·유효성 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 제12개월까지의 요추BMD의 %변화는 MB09와 Prolia군간 LSMeans의 차이는 0.18이며, 95% CI는[- 0.53, 0.89]로 동등성 한계인[- 1.45, 1.45] 내에 완전히 포함되었음. ·안전성 전반적으로 이상사례는 MB09군과 EU프롤리아군 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

- [MB09-A-01-19] 건강한 남성 지원자에서 MB09)와 EU산/US산 Xgeva®의 약동학, 안전성 및 면역원성 프로파일을 비교하는 무작위배정, 이중눈가림, 3군, 단회투여, 평행군 시험 <1상 임상시험>

1) 임상시험 설계

(1) 시험방법

- 시험대상자는 MB09, EU-Xgeva® 및 US- Xgeva® 35 mg을 SC 단회투여받았다.
- 임상시험용의약품(MB09 또는 Xgeva)의 약물동태학 분석용 혈청 샘플과 효과 곡선 면적에 대한 약물역학 분석을 위해, 임상시험용의약품 투여 직전 2시간 내, 투여 후 8시간과 16시간 (±2시간 이내), 24시간, 48시간, 72시간 (±4시간 이내), 6일, 8일, 11일 (±1일), 15일, 22일, 29일 (±2일), 43일, 57일, 71일, 85일, 99일, 113일, 141일, 169일, 197일, 225일, 253일 (±3일) 등 계획된 시점에 혈액 샘플을 채취했다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 대상자 수

- 257명이 무작위배정 되었으며 이중 255명이 임상시험용의약품을 투여받았다.

Table 10-1 Summary of Subject Disposition (All Subjects)

	MB09 (N=85) n (%)	EU-sourced Xgeva (N=86) n (%)	US-sourced Xgeva (N=86) n (%)	Overall (N=257) n (%)
Total Number of Subjects				
Enrolled	85 (100.0)	86 (100.0)	86 (100.0)	257 (100.0)
Treated	85 (100.0)	85 (98.8)	85 (98.8)	255 (99.2)
Completed	85 (100.0)	85 (98.8)	84 (97.7)	254 (98.8)
Discontinued	0	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.2)

(2) 주요 선정/제외기준

- 28~55세의 건강한 성인 남성
- BMI 18.5 ~ 29.9 kg/m² (체중은 60 ~ 95 kg)
- 이전에 테노수맙을 투여받은 적이 없어야 함
- 과민반응, 감염 등이 없는 대상자

(3) 인구학적 특성

- 전체 평균(SD) 연령과 BMI는 각각 39.5(6.90)세와 25.98(2.396)kg/m²였다. 치료 대상자 255명(100%)은 모두 남성, 백인, 비히스패닉 또는 라틴계였다. 인구학적 특성은 3개 치료군에서 비슷했다.

Table 10-2 Summary of Subjects Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population)

	MB09 (N=85)	EU-sourced Xgeva (N=85)	US-sourced Xgeva (N=85)	Overall (N=255)
Age (years)				
Mean (SD)	40.5 (6.93)	38.8 (6.59)	39.4 (7.15)	39.5 (6.90)
Median	39.0	37.0	39.0	39.0
Min, Max	28, 54	28, 52	28, 55	28, 55
Sex, n (%)				
Male	85 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	255 (100.0)
Race, n (%)				
White	85 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	255 (100.0)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	85 (100.0)	85 (100.0)	85 (100.0)	255 (100.0)
Height (cm)				
Mean (SD)	179.07 (6.098)	179.20 (6.662)	177.72 (5.857)	178.66 (6.227)
Median	179.00	179.20	177.00	179.00
Min, Max	163.0, 194.0	157.0, 198.0	164.0, 194.0	157.0, 198.0
Weight (kg)				
Mean (SD)	83.68 (8.550)	82.74 (8.334)	82.48 (8.643)	82.97 (8.492)
Median	84.70	83.50	83.20	83.50
Min, Max	63.6, 95.0	60.1, 95.0	60.0, 95.0	60.0, 95.0
Body Mass Index (kg/m ²)				
Mean (SD)	26.13 (2.441)	25.76 (2.344)	26.05 (2.415)	25.98 (2.396)
Median	26.40	25.90	26.70	26.30
Min, Max	18.9, 29.9	20.5, 29.8	18.8, 29.8	18.8, 29.9

3) 시험목적

- 일차 목적: 건강한 대상자에서 MB09과 EU 및 US Xgeva의 약동학적 동등성을 입증하기 위함.
- 이차 목적:
 - 건강한 대상자에서 MB09와 EU Xgeva 및 MB09와 미국 Xgeva의 단일 SC 용량의 파생된 PK 및 PD를 평가하고 비교하기 위함.
 - 건강한 대상자에서 MB09, EU Xgeva 및 미국 Xgeva의 단일 SC 용량의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하기 위함.

4) 평가변수

(1) 약동학

- 일차 약동학 평가변수 : AUC_{last} , C_{max}
- 이차 약동학 평가변수 : AUC_{inf} , T_{max} , CL , $t_{1/2}$ 등

(2) 약력학 평가변수 :

C_{min}	The minimum observed serum concentration (which represents the maximum PD effect)	I_{max}	The maximum % inhibition
T_{min}	The time of occurrence of the minimum concentration	TI_{max}	The time of occurrence of the maximum % inhibition
$AUEC_{0-last}$	Area under the effect-time curve (AUEC) from time 0 to the last quantifiable sCTX concentration time point using absolute data (without baseline-adjustment) and the linear trapezoidal rule.	$AUIC_{0-last}$	Area under the % inhibition curve (AUC) from time 0 to the last quantifiable sCTX concentration time point using percent change from baseline data and the linear trapezoidal rule.
$AUEC_{0-253}$	Area under the effect-time curve from time 0 to Day 253 (i.e., the last planned sampling time) using absolute data (without baseline-adjustment), and the linear trapezoidal rule. Where the last observation was observed before Day 253, the AUEC until Day 253 was extrapolated from $AUEC_{0-last}$, where possible. If extrapolation was not possible, $AUEC_{0-253}$ was set to missing. Where the actual time of the last observation was observed after nominal Day 253, the AUEC until Day 253 was interpolated, where possible.	$AUIC_{0-253}$	Area under the % inhibition curve from time 0 to Day 253 (i.e., the last planned sampling time) using percent change from baseline data and the linear trapezoidal rule. Where the last observation was observed before Day 253, the AUIC until Day 253 was extrapolated from $AUIC_{0-last}$, where possible. If extrapolation was not possible, $AUIC_{0-253}$ was set to missing. Where the actual time last observation was observed after nominal Day 253, the AUIC until Day 253 was interpolated, where possible.

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

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

- 이 연구의 표본 크기는 통계적 검정력 계산을 기반으로 한다. 60mg 또는 1mg/kg의 용량으로 수행된 이전 PK 연구를 기반으로 AUC 매개변수(가장 높은 변동성을 보임)에 대해 33%의 CV 값이 추정되었다. AUC와 C_{max} 의 비율이 0.95와 1.05 사이라고 가정할 때, MB09와 Xgeva의 생물학적 동등성을 결론짓는 데 최소 90%의 검정력을 제공하려면 팔당 68명의 PK 평가 가능 피험자가 필요하다. 따라서 모두 204명의 평가 가능 피험자가 필요하다. 중도 탈락률을 20%로 가정할 때, 이 연구에는 약 255명의 피험자가 등록될 예정이다. 피험자는 1:1:1 비율로 3개군 중 하나에 무작위로 배정된다.

(2) 통계적 방법

- 안전성 분석군(Safety Set, SAF)에서 주요 프로토콜 위반(major protocol deviation, major PD)이 없는 모든 피험자로 구성된 약동학 분석군(Pharmacokinetic Set, PKS)에 대하여 수행되었다.
- 고정 효과로 처리군과 층화 인자(체중)를, 자연 로그 변환된 AUC_{inf} , AUC_{last} , C_{max} 값의 ANOVA 모델을 수행하여 MB09(시험약) 대 EU 또는 US 유래 Xgeva(대조약) 간의 동등성 및 EU Xgeva 대 US Xgeva 간의 비교를 평가했다.
- ANOVA 모델의 자연 로그 PK 파라미터에 대한 최소자승평균 값의 역로그를 취해 AUC_{inf} , AUC_{last} , C_{max} 각각에 대해 기하평균 최소자승평균, 기하평균 비율, 해당 비율의 90% 신뢰구간(CI)을 계산했다.
- 생동등성은 AUC_{inf} , AUC_{last} 및 C_{max} 에 대한 시험약 대 대조약 기하평균 최소자승평균 비율의 90% CI가 [80.00%, 125.00%] 범위에 완전히 포함될 때 결론내려졌다.

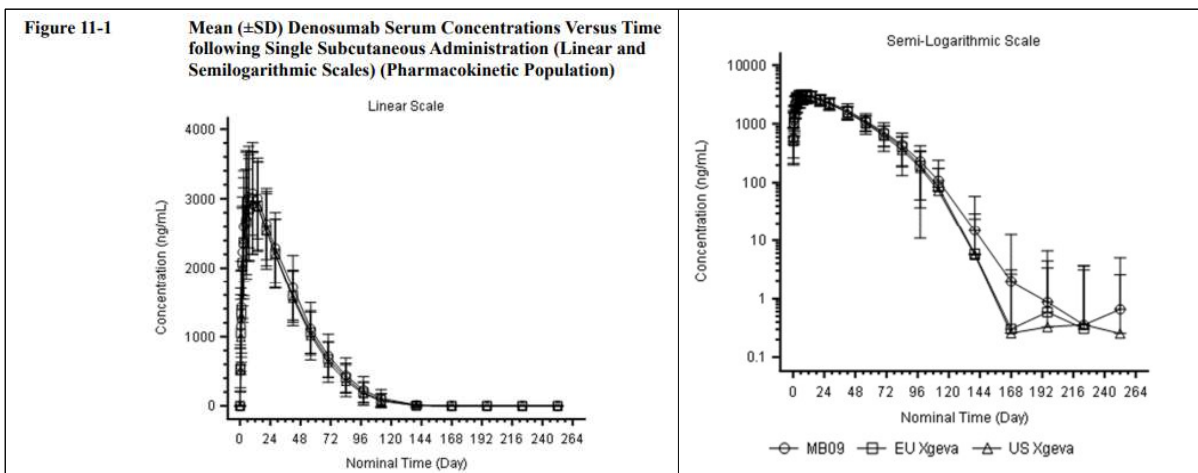
6) 약동학 결과

- MB09와 EU엑스지바 비교

- MB09 및 EU 엑스지바의 AUC_{last} , AUC_{inf} 및 C_{max} 의 geometric LS Mean의 비 (90% CI)는 모두 사전 정의된 동등성 한계인 0.8에서 1.25 사이에 포함되었다. AUC_{0-last} , $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max} 에 대한 기하학적 LS 평균 비율 [90% CI] (MB09/EU Xgeva)은 각각 105.93%[99.54%, 112.73%], 105.92%[99.51%, 112.76%], 105.13%[98.86%, 111.80%]였습니다. AUC_{0-last} , $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max} 에 대한 기하학적 LS 평균 비율[90% CI](MB09/미국 출처 Xgeva)은 각각 108.87%[102.30%, 115.86%], 108.62%[102.03%, 115.62%] 및 104.75%[98.50%, 111.40%]였다.
- MB09의 단회 SC 투여 후, 데노수맙에 대한 전신 노출(AUC_{0-last} , $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max})은 EU Xgeva 또는 미국 Xgeva의 단일 SC 투여 후 관찰된 것과 동일했다. 기하학적 LS 평균 비율 주변의 90% CI는 모든 경우에서 사전 정의된 허용 한도(80.00%, 125.00%) 내에 있었다.

Table 11-2 Statistical Analysis of Serum Pharmacokinetic Parameters of Denosumab (Pharmacokinetic Population)

PK Parameter (unit)	Treatment	Geometric LS Means (n)	Comparison	%Ratio	90% CI of the %Ratio
AUC _{0-last} (day*ng/mL)	MB09	150000 (85)	MB09 / EU-Xgeva	105.93	(99.54, 112.73)
	EU-Xgeva	142000 (85)	MB09 / US-Xgeva	108.87	(102.30, 115.86)
	US-Xgeva	138000 (85)	EU-Xgeva / US-Xgeva	102.77	(96.58, 109.37)
C _{max} (ng/mL)	MB09	3290 (85)	MB09 / EU-Xgeva	105.13	(98.86, 111.80)
	EU-Xgeva	3130 (85)	MB09 / US-Xgeva	104.75	(98.50, 111.40)
	US-Xgeva	3140 (85)	EU-Xgeva / US-Xgeva	99.64	(93.69, 105.96)
AUC _{0-∞} (day*ng/mL)	MB09	152000 (85)	MB09 / EU-Xgeva	105.92	(99.51, 112.76)
	EU-Xgeva	144000 (85)	MB09 / US-Xgeva	108.62	(102.03, 115.62)
	US-Xgeva	140000 (85)	EU-Xgeva / US-Xgeva	102.54	(96.33, 109.15)



(2) 2차 약동학 평가변수

Table 11-1 Serum Pharmacokinetic Parameters of Denosumab (Pharmacokinetic Population)

PK Parameter (unit)	MB09 (N=85)	EU-sourced Xgeva (N=85)	US-sourced Xgeva (N=85)
AUC ₀₋₉₉ (day*ng/mL)	143000 (25.3)	136000 (23.1)	133000 (26.3)
AUC _{0-last} (day*ng/mL)	146000 (26.8)	138000 (24.1)	134000 (27.4)
AUC _{0-∞} (day*ng/mL)	147000 (26.9)	139000 (24.3)	136000 (27.4)
C _{max} (ng/mL)	3240 (22.0)	3090 (25.4)	3100 (27.0)
T _{max} (day)	10.00 (1.95 – 43.04)	9.99 (2.97 – 28.02)	9.95 (3.02 – 27.99)
t _{1/2} (days)	12.5 (38.6)	12.4 (37.6)	12.1 (37.2)
CL/F (L/day)	0.238 (26.9)	0.251 (24.3)	0.258 (27.4)
Vz/F (L)	4.28 (34.2)	4.48 (33.0)	4.48 (35.1)

7) 약력학 결과

- sCTX 농도

- 평균 절대 sCTX 농도는 그림 11-2에 표시되어 있으며, 기준선(%CFB) 값에서의 백분율 변화는 그림 11-3에 표시되어 있다.
- 모든 치료군에서 sCTX의 기준 수준은 비슷했으며, MB09군의 경우 더 높은 피험자 간 변동성이 나타났습니다. 기준 산술 평균과 CV는 MB09의 경우 610 pg/mL(91.6%), EU Xgeva군의 경우 533 pg/mL(41.5%), 미국 Xgeva군의 경우 567 pg/mL(44.9%)였습니다. MB09, EU Xgeva 또는 미국 Xgeva의 단회 SC 투여 후, sCTX 농도는 투여 후 첫 며칠 동안 꾸준히 감소했으며
- 나머지 샘플링 기간 동안 억제된 상태를 유지했다. EOS(투여 후 253일차, 6048시간)의 sCTX 수준도 치료군에서

비슷했으며, 유사한 간 변동성도 나타났습니다. EOS에서의 산술 평균과 CV는 MB09의 경우 331 pg/mL(62.1%), EU Xgeva의 경우 368 pg/mL(49.7%), 미국 Xgeva의 경우 363 pg/mL(61.1%)로, 치료군 전체에서 각각 약 54%, 69%, 64%의 회복률을 나타냈다.

- 절대 sCTX의 혈청 PD 매개변수는 표 11-4에 요약되어 있으며 기준선에서의 변화율(%CFB) 값은 표 11-5에 백분율로 표시되어 있다.
- MB09, EU에서 공급한 Xgeva 또는 미국에서 공급한 Xgeva의 단일 SC 투여 후, 절대 sCTX 값은 모든 치료군에서 투여 후 약 3일째에 최소 농도(Cmin)에 도달(Tmin)하면서 감소했으며(중간 추정치), 투여 후 약 10일 동안 억제 상태를 유지했다. 최소 sCTX 농도는 모든 3개 치료군에서 대부분 피험자에서 정량 한계(BLQ; 70.0 pg/mL) 미만인 것으로 관찰되었다. BLQ인 절대 sCTX 농도는 PD 매개변수를 도출하기 위해 ($\frac{1}{2}$ *70 pg/mL)로 설정되었으며, 그 결과 MB09 군의 모든 85명의 피험자에서 Cmin이 35.0 pg/mL($\frac{1}{2}$ *70 pg/mL)로 관찰되었다. 따라서 절대 sCTX PD 매개변수를 평가할 때 보고된 Cmin을 신중하게 고려해야 한다. 절대 sCTX 수치와 피험자 간 변동성(기하학적 CV)은 AUEC0-last 및 AUEC0-253으로 측정했으며 모든 치료군에서 중간에서 높았다. MB09군의 경우 기하학적 CV는 AUEC0-last 및 AUEC0-253에서 각각 57.2% 및 81.1%였다. EU Xgeva 군의 경우 기하학적 CV는 AUEC0-last 및 AUEC0-253에서 각각 45.8% 및 54.1%였다. 미국 Xgeva 군의 경우 기하학적 CV는 AUEC0-last 및 AUEC0-253에서 각각 61.5% 및 77.5%였다. 피험자 간 변동성이 높은 것은 대체로 피험자 간 기준 수치 차이와 피험자 간 회복률 차이 때문일 수 있다. Cmin으로 측정한 피험자 간 변동성(기하학적 CV)은 모든 치료군에서 0%~14.9%로 상당히 낮았다.

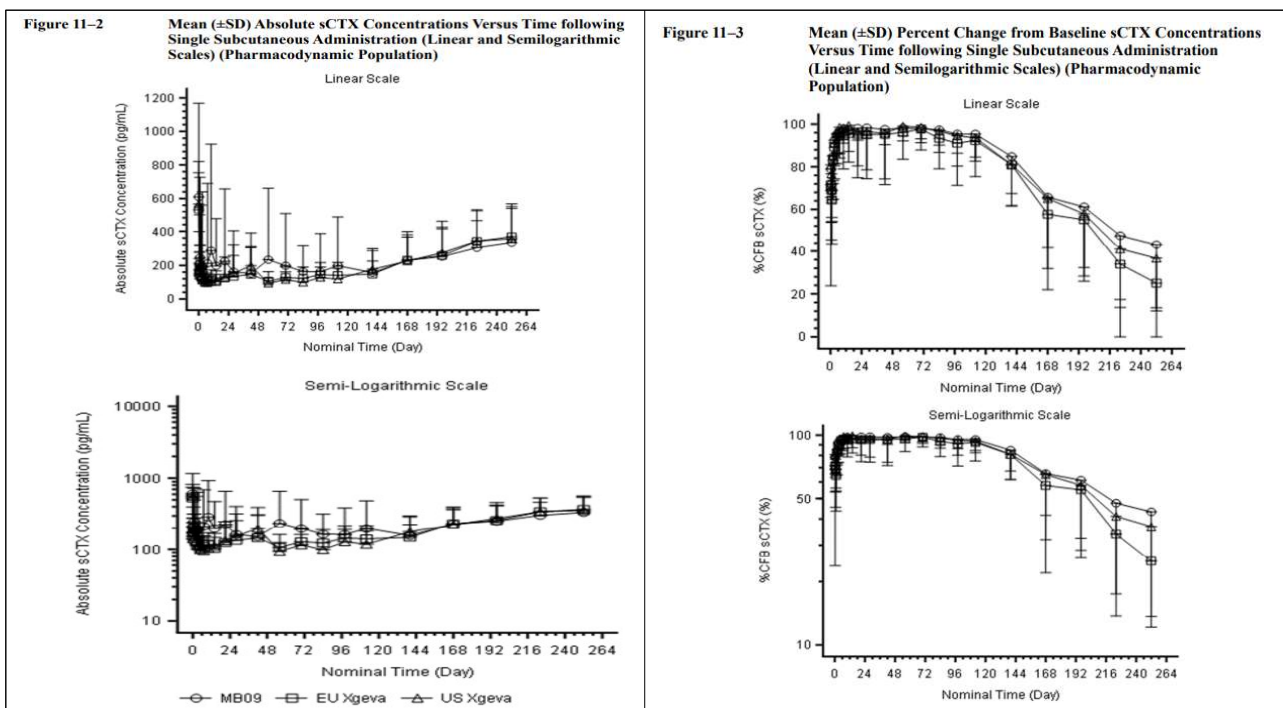


Table 11-4 Absolute sCTX Pharmacodynamic Parameters (Pharmacodynamic Population)

PD Parameter (unit)	MB09 (N=85)	EU-sourced Xgeva (N=85)	US-sourced Xgeva (N=85)
AUEC _{0-last} (day*ng/mL)	30000 (57.2)	33400 (45.8)	31800 (61.5)
AUEC ₀₋₂₅₃ (day*ng/mL)	29400 (81.1)	32200 (54.1)	33200 (77.5)
C _{min} (ng/mL)	35.0 (0) ^[1]	35.6 (14.9)	35.5 (11.9)
T _{min} (day)	2.92 (0.33 – 112.02)	3.00 (0.33 – 195.88)	2.96 (0.33 – 112.03)

Table 11-5 Percent Change from Baseline sCTX Pharmacodynamic Parameters (Pharmacodynamic Population)

PD Parameter (unit)	MB09 (N=85)	EU-sourced Xgeva (N=85)	US-sourced Xgeva (N=85)
AUIC ₀₋₂₅₃ (day*%)	18700 (16.2)	17800 (16.3)	18000 (19.5)
AUIC ₀₋₂₅₃ (day*%)	18700 (19.8)	17900 (15.8)	18300 (15.9)
I _{max} (%)	92.4 (3.82)	91.4 (7.55)	92.5 (3.58)
TI _{max} (day)	2.92 (0.33 – 112.02)	3.00 (0.33 – 195.88)	2.96 (0.33 – 112.03)

- sCTX PD 매개변수의 통계 분석은 표 11-6에 요약되어 있다.
- MB09의 단일 SC 투여 후, 절대 sCTX 수치(AUEC₀₋₂₅₃)는 EU Xgeva보다 15% 낮았고 미국 Xgeva보다 17% 낮았다. 반면, 절대 sCTX 수치는 EU Xgeva와 미국 Xgeva 군 간에 비슷한 것으로 나타났으며, 기하 LS 평균에서 2% 차이만 관찰되었다(EU에서 공급된 Xgeva 대 미국에서 공급된 Xgeva 비교). 그러나 세 가지 쌍별 비교의 경우 기하 LS 평균 비율 주변의 90% CI는 사전 정의된 허용 한계(80.00%, 125.00%)를 벗어났다.
- 이는 기준선 수치에서 PD 바이오마커의 변동성과 피험자의 생리적 기능 회복이 다르기 때문일 수 있다. 이러한 이유로 생물학적 동등성 평가는 sCTX의 진화를 올바르게 이해하기 위해 기준선으로부터의 백분율 변화로 표준화되어야 한다.
- MB09의 단회 SC 투여 후, 기준 sCTX 수치(AUIC₀₋₂₅₃)로부터의 백분율 변화는 3개 치료군 모두에서 비슷했으며, 단지 2%~4%의 차이가 관찰되었다.
- 또한, 3개의 쌍별 비교에서, 기하학적 LS 평균 비율 주변의 90% CI는 사전 정의된 허용 한계(80.00%, 125.00%) 내에 있었다. AUIC₀₋₂₅₃의 기하 LS 평균 비율[90% CI](MB09/EU Xgeva)은 103.68%[99.30%, 108.24%], (MB09/미국 Xgeva)는 101.69%[97.42%, 106.15%], (EU Xgeva/미국 Xgeva)는 98.08%[93.95%, 102.41%]였다.

Table 11-6 Statistical Analysis of sCTX Pharmacodynamic Parameters (Pharmacodynamic Population)

PD Parameter (units)	Treatment	Geometric LS Means (n)	Comparison	%Ratio	90% CI of the %Ratio
AUEC ₀₋₂₅₃ (day*pg/mL)	MB09	28500 (85)	MB09 / EU Xgeva	84.71	(64.79, 110.74)
	EU-Xgeva	33600 (85)	MB09 / US Xgeva	82.64	(65.28, 104.62)
	US-Xgeva	34500 (85)	EU Xgeva / US Xgeva	97.56	(75.45, 126.15)
AUIC ₀₋₂₅₃ (day*%)	MB09	18700 (85)	MB09 / EU Xgeva	103.68	(99.30, 108.24)
	EU-Xgeva	18000 (85)	MB09 / US Xgeva	101.69	(97.42, 106.15)
	US-Xgeva	18400 (85)	EU Xgeva / US Xgeva	98.08	(93.95, 102.41)

8) 안전성 결과

(1) 노출

- 대상자는 시험약 또는 대조약을 1회 35mg 피하투여 받았다.

(2) 이상사례

- 총 63명(24.7%)의 피험자에서 연구기간 동안 92건의 이상사례(TEAE)가 보고되었다.
 - MB09군 18명(21.2%)에서 29건의 이상사례가 보고되었다.
 - EU Xgeva군 28명(32.9%)에서 40건의 이상사례가 보고되었다.
 - US Xgeva군 17명(20.0%)에서 23건의 이상사례가 보고되었다.
- 전반적으로 가장 흔하게 보고된 이상사례는 혈액 크레아틴 포스포키나제 증가(17명[6.7%] 대상), 비인두염(7명[2.7%] 대상) 및 혈액 중성지방 증가(5명[2%] 대상)였다. 각 연구군에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 다음과 같았다.
 - MB09군: 혈액 크레아틴 포스포키나제 증가(6명[7.1%]) 및 비인두염(3명[3.5%]).
 - EU Xgeva군: 혈액 크레아틴 포스포키나제 증가(9명[10.6%] 대상) 및 혈액 중성지방 증가(3명[3.5%]).

- US Xgeva군: 요로 감염(3명[3.5%]).
- 대부분의 이상사례는 중증도 면에서 2등급과 3등급이었다.
- 보고된 모든 이상사례는 연구가 끝날 때까지 해소되었지만, 적응 장애의 이상사례는 회복/해소 중이었다.
- 연구기간 동안 3명[1.2%]의 피험자에서 보고된 4건의 이상사례는 연구 치료와 관련이 있다고 간주했다.
- 연구 기간 동안 사망자는 없었다.
- MB09군에서 2명의 피험자(2.4%)에서 중대상 이상사례(SAE)가 보고되었다.
- 이상사례로 인해 연구에서 중단된 피험자는 없었다.
- 임상 검사 결과, 생체 신호 측정, ECG 결과 또는 신체 검사 결과에서 연구 치료군 간에 눈에 띄는 차이는 없었다.

Table 12-1 Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

	MB09 (N=85) n (%) [E]	EU-sourced Xgeva (N=85) n (%) [E]	US-sourced Xgeva (N=85) n (%) [E]	Overall (N=255) n (%) [E]
Any TEAE	18 (21.2) [29]	28 (32.9) [40]	17 (20.0) [23]	63 (24.7) [92]
Any Grade 1 TEAE	4 (4.7) [5]	5 (5.9) [6]	3 (3.5) [3]	12 (4.7) [14]
Any Grade 2 TEAE	10 (11.8) [11]	14 (16.5) [17]	11 (12.9) [16]	35 (13.7) [44]
Any Grade 3 or Higher TEAE	9 (10.6) [13]	13 (15.3) [17]	4 (4.7) [4]	26 (10.2) [34]
Any Treatment-Related TEAE	1 (1.2) [1]	1 (1.2) [2]	1 (1.2) [1]	3 (1.2) [4]
Any Treatment-Related Grade 1 TEAE	1 (1.2) [1]	1 (1.2) [2]	0 [0]	2 (0.8) [3]
Any Treatment-Related Grade 2 TEAE	0 [0]	0 [0]	1 (1.2) [1]	1 (0.4) [1]
Any Treatment-Related Grade 3 or Higher TEAE	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Any SAE	2 (2.4) [2]	0 [0]	0 [0]	2 (0.8) [2]
Any Serious TEAE	2 (2.4) [2]	0 [0]	0 [0]	2 (0.8) [2]
Any Treatment-Related SAE	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Any TEAE Leading to Early Discontinuation	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Any Death	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]

8) 면역원성 결과

- MB09군에서 1명(1.2%)의 피험자, EU Xgeva군에서 2명(2.4%)의 피험자, US Xgeva군에서 1명(1.2%)의 피험자에서 항약물항체(ADA)가 검출되었다. 검출된 ADA 중 어느 것도 중화 능력이 없었다.

6.5. 유효성 및 안전성

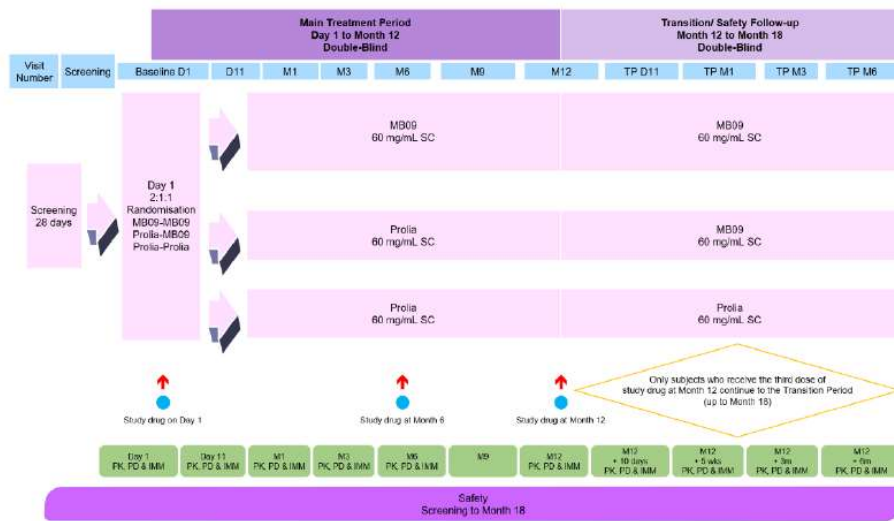
6.5.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [MB09-C-01-19] 골다공증 폐경기 여성에서 MB09 vs Prolia®(EU산)의 유효성, 약동학, 약력학, 안전성 및 면역원성을 비교하는무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관, 다국적시험(SIMBA Study) <3상 임상시험>

1) 임상시험 설계

(1) 시험방법

Figure 3-1 Schematic of Study Design



- 1일차에 골다공증이 있는 528명의 적격 폐경 후 여성을 IRT 시스템을 사용하여 MB09-MB09(Arm1), Prolia-MB09(Arm 2) 또는 Prolia-Prolia(Arm 3)를 투여받도록 2:1:1 비율로 무작위로 배정하였다.
- 무작위 배정은 요추의 기준선 BMD T-점수(≤ -3.0 및 > -3.0 SD), 체질량지수(<25 및 ≥ 25 kg/m²), 연구 시작 시 나이($\geq 55 \sim < 68$ 세 대비 $\geq 68 \sim \leq 80$ 세) 및 연구 시작 시 이전 비스포스포네이트 약물 사용(이전 비스포스포네이트 사용 대비 이전 비스포스포네이트 사용 없음)에 따라 층화하였다.
- 모든 피험자는 프로토콜에 따라 비타민 D와 칼슘 보충제를 투여받았다.
- 주요 치료 기간 동안 피험자는 1일차와 6개월차에 연구 약물의 피하 주사(60mg/mL)를 한 번 투여받는다. 모든 효능 및 안전성 평가가 수행된 12개월차에 피험자는 전환/안전 추적 기간에 들어가고 연구 약물의 세 번째 투여를 받게 된다.
- MB09-MB09 그룹(그룹 1)에 배정된 피험자는 1일차, 6개월차, 12개월차에 MB09를 받게 된다. Prolia-MB09 그룹(그룹 2)에 배정된 피험자는 1일차와 6개월차에 EU-Prolia를 받고 12개월차에 MB09를 받게 된다. Prolia-Prolia 그룹(그룹 3)에 배정된 피험자는 1일차, 6개월차, 12개월차에 EU-Prolia를 받게 됩니다. 모든 피험자는 전환 기간 6개월차까지 추적 조사를 하였다

2) 등록된 환자군 정보

(1) 대상자 수

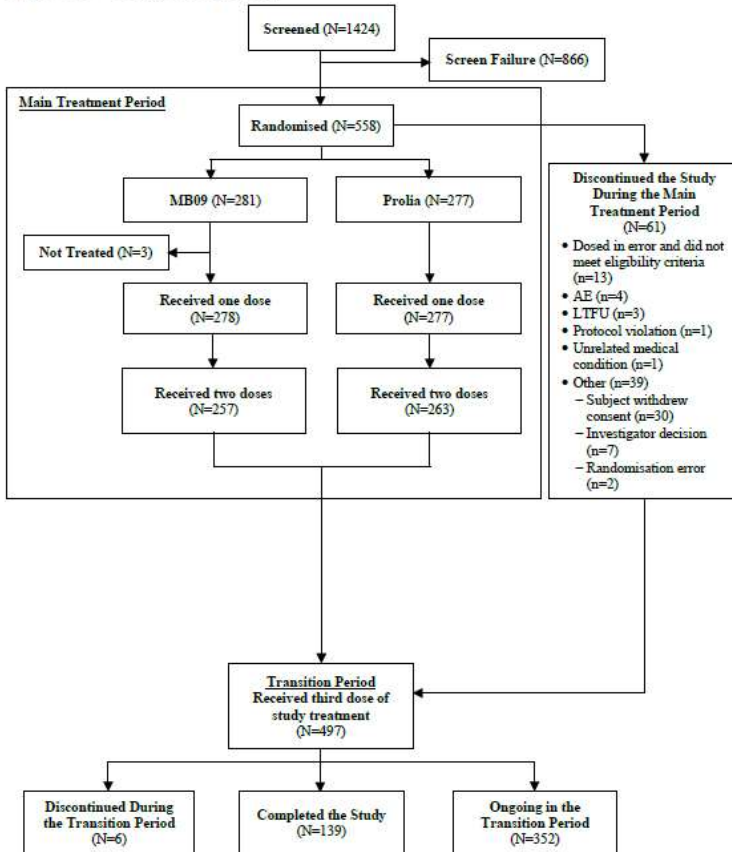
- 558명이 무작위배정 되었으며 이중 555명(MB09 278명, 프롤리아 277명)이 1번 이상 시험약 투여를 받았다.

Table 5-2 Number of Subjects in Each Analysis Set (All Randomised Analysis Set)

	MB09 (N=281) n (%)	Prolia (N=277) n (%)	Total (N=558) n (%)
All Enrolled Analysis Set ¹			1383
All Randomised Analysis Set ²	281	277	558 (40.3)
SAF ³	277	278	555
FAS ³	278 (98.9)	277 (100.0)	555 (99.5)
mFAS ⁴	258 (91.8)	266 (96.0)	524 (93.9)
PKCS ⁵	277 (100.0)	278 (100.0)	555 (100.0)
PKPS ⁶	269 (97.1)	274 (98.6)	543 (97.8)

Abbreviations: FAS, Full Analysis Set; ICE, intercurrent event; ICF, informed consent form; mFAS, modified Full Analysis Set; PK, pharmacokinetics; PKCS, Pharmacokinetics Concentration Set; PKPS, Pharmacokinetics Parameter Set; SAF, Safety Analysis Set.

Figure 5-1 Subject Disposition



(2) 시험대상군

• 주요 선정기준

1. 연구에 참여하기 전에 서명된 정보 동의서를 받아야 합니다.
2. 폐경 후 여성. 폐경 후 상태는 난포 자극 호르몬 수치가 ≥ 30 mIU/mL인 스크리닝 날짜 이전에 최소 12개월 연속 무월경이 있거나, 난포 자극 호르몬이 필요하지 않은 스크리닝 방문 ≥ 12 개월 전에 수술적 폐경(자궁적출술을 동반하거나 동반하지 않는 양측 난소적출술)이 있는 것으로 정의됩니다.
3. 스크리닝 시 ≥ 55 세, ≤ 80 세(가장 가까운 연도로 반올림한 연령 기준).
4. 스크리닝 시 체중 ≥ 50 kg, ≤ 99.9 kg, 체질량지수 ≤ 30 kg/m².
5. 스크리닝 기간 동안 DXA로 측정한 요추 또는 전체 고관절에서 T-점수 ≤ -2.5 및 ≥ -4 와 일치하는 절대 BMD.
6. L1~L4 부위에서 최소 2개의 손상되지 않은 척추뼈(스크리닝 기간 동안 측면 척추 X선의 중앙 판독으로 평가할 척추뼈)와 최소 1개의 고관절을 DXA로 평가할 수 있음.
7. 다음 기준에 따라 정의된 적절한 장기 기능:
 - 스크리닝 시 정상 수준의 비타민 D($\geq 20 \sim \leq 64$ ng/mL) 및 혈청 알부민 조정 총 칼슘($\geq 8.5 \sim \leq 10.5$ mg/dL).
 - 바이러스성 감염의 증거가 없는 경우 혈청 아스파르트산 아미노트랜스퍼라제, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 및 빌리루빈 $\leq 2.0 \times \text{ULN}$.
 - 혈소판 $\geq 100 \times 109/\text{L}$.
 - 헤모글로빈 ≥ 9.0 g/dL.
 - 알부민 $3.4 \sim 5.4$ g/dL.
 - 사구체 여과율 > 30 mL/min.

- INR ≤ 2.0 및 aPTT $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 과 같은 적절한 응고 매개변수

● 주요 제외기준

1. 이전에 다음에 노출된 denosumab(Prolia, Xgeva 또는 denosumab 바이오시밀러) 또는 기타 단일클론 항체(예: romosozumab) 또는 IgG 또는 IgG를 표적으로 하는 기타 생물학적 제제를 포함하는 융합 단백질.
2. 스크리닝 시 SARS-CoV-2(COVID-19)로 확진 또는 의심되거나 스크리닝 14일 이내에 COVID-19 진단을 받았거나 COVID-19에 감염된 환자와 접촉한 경우.참고: COVID-19에 감염된 피험자는 연구에 참여하기 전에 COVID-19 검사 결과가 음성으로 확인되고 COVID-19에서 완전히 회복된 경우 재스크리닝을 받을 수 있습니다.
3. 정확한 DXA 측정을 방해할 수 있는 키, 체중 또는 둘레.
4. 심각한 척추 골절 또는 고관절 골절의 병력 및/또는 존재(스크리닝 기간 동안 피험자의 병력 또는 중앙 영상 센터에서 확인).참고: 모든 피험자는 스크리닝 시 X-레이를 실시하고 이 방사선 사진은 연구 기간 동안 수행한 모든 방사선 사진이 비교될 기준 방사선 사진.
5. 최근 장골 골절(6개월 이내). 연구자의 평가에 따른 활성 치유 골절의 존재.
6. 골다공증 이외의 골 전이, 골 질환 또는 대사 질환의 병력 및/또는 존재로, 소견 해석에 방해가 될 수 있음, 예: 골형성 부전증, 골석화증, 골연화증, 류마티스 관절염, 파제트병, 강직성 척추염, 쿠싱병, 고프로락틴혈증, 흡수 장애 증후군, 저갑상선기능저하증 또는 과갑상선기능항진증, 저칼슘혈증 또는 고칼슘혈증(알부민 조정 총 혈청 칼슘 기준). 현재 갑상선 기능 항진증 또는 갑상선 기능 저하증은 기준선 이전 최소 3개월 동안 안정적인 치료로 잘 조절되고 연구 기간 동안 갑상선 기능 항진증 또는 갑상선 기능 저하증에 대한 치료 시작 변경이 예상되지 않는 한 허용되지 않는다. 뼈 대사에 미치는 영향으로 인한 임상 전 갑상선 기능 항진증(갑상선 자극 호르몬 수치 $<0.1 \mu\text{U/mL}$)은 허용되지 않는다.
7. 등록 전 5년 이내에 악성 종양이 있었던 경우(자궁 경부 상피내암이나 기저세포암은 제외, 이 두 암은 금지 대상이 아님).
8. 골다공증에 대한 조사 중인 약물.
9. 골다공증에 대한 스크리닝 전 5년 이내에 정맥 주사 비스포스포네이트, 스트론튬 또는 불소를 투여한 경우.
10. 스크리닝 전 경구 비스포스포네이트를 누적 12개월 이상 사용한 경우. 12개월 미만 누적으로 사용되었고 마지막 복용이 스크리닝 전 ≥ 12 개월 전이었다면 피험자는 등록할 수 있습니다.
11. 스크리닝 전 5년 이내에 복용한 골다공증 치료제(칼슘 및 비타민 D 보충제 제외)를 지속적으로 사용하는 경우, 다음 세척 기간 규칙을 준수해야 하는 아래 나열된 약물은 예외입니다.
 - 티볼론, 에스트로겐/프로게스테론 함유 제품(에스트로겐/프로게스테론 피임약 또는 호르몬 대체 요법, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 포함), 스크리닝 전 3개월 이내에 복용.
 - 칼시토닌, 칼시트리올, 막사칼시톨, 팔레칼시트리올 또는 알파칼시돌: 스크리닝 전 3개월 이내에 복용한 용량.
 - 시나칼셋: 스크리닝 전 3개월 이내에 복용한 용량.
 - 연구 약물의 초기 투여 전 3개월 이내에 복용한 부갑상선 호르몬 또는 부갑상선 호르몬 유도체.
12. 기타 뼈 활성 약물 해파린, 와파린, 항혈소판 요법(클로피도그렐), 항경련제(벤조디아제핀 제외), 전신 케토코나졸, 부신피질자극호르몬, 리튬, 생식선자극호르몬 작용제, 단백동화 스테로이드, 알루미늄, 아로마타제 억제제, 프로테아제 억제제, 메토크레세이트 및 티아졸리디논을 포함하여 연구 약물의 초기 투여 전 3개월 이내에 복용한 적이 없다. 참고: 직접 경구 항응고제는 뼈 대사에 영향을 미치지 않으므로 허용된다.
13. 전신성 글루코코르티코스테로이드(1일 프레드니손 동등량 $\geq 5\text{mg}$ 을 ≥ 10 일 동안 또는 총 누적 복용량 $\geq 50\text{mg}$)를 스크리닝 전 3개월 이내에 복용한 경우.
14. 특정 면역억제제(예: 칼모듈린 및 칼시뉴린 억제제)를 스크리닝 전 3개월 이내에 사용한 경우.

15. 단백질 펌프 억제제를 스크리닝 전 3개월 이내에 1년 이상 지속적으로 만성 치료한 경우.
16. 약물의 반감기 5년 이내 또는 약물의 예상 약력학적 효과가 기준선으로 돌아올 때까지 또는 스크리닝 전 30일 이내(이 중 더 긴 기간이 적용됨)에 다른 조사 약물을 사용한 경우, 또는 지역 규정에서 요구하는 경우 더 긴 기간이 적용된다.
17. 구강 또는 치과 상태: 골수염 또는 턱의 골괴사 병력 및/또는 존재, 턱의 골괴사 위험 요인 존재(예: 치주 질환, 잘 맞지 않는 의치, 스크리닝 전 6개월 이내에 발치와 같은 침습적 치과 시술), 연구자의 재량에 따라 구강 수술 및/또는 계획된 침습적 치과 시술이 필요한 활성 치과 또는 턱 상태. 참고: 연구자의 재량에 따라 피험자는 치과 전문의의 추가 검사를 받을 수 있다.
18. 비타민 D 결핍(25-OH 비타민 D 혈청 수치 <20 ng/mL). 비타민 D 보충은 연구자의 재량에 따라 허용되며 피험자는 보충 후 비타민 D 수치를 재평가하기 위해 재스크리닝한다. 비타민 D 수치는 스크리닝 기간 내에 한 번 재검사한다.
19. 갈습 또는 비타민 D 보충제에 대한 알려진 불내성 또는 흡수 장애.
20. 심각한 알레르기 반응(예: 일반적인 아나필락시스)의 병력 및/또는 존재.
21. 무작위 배정 전 2주 이내에 경구 항생제를 사용하거나 4주 이내에 비경구 항생제를 사용해야 하는 활성 감염이 있는 경우. 스크리닝 시 HBV, HCV, HIV-1/HIV-2 또는 SARS-CoV-2 양성 검사 결과가 있는 경우. 양성 검사 결과가 나온 경우 확인 검사가 필요합니다.
22. 연구 약물에 대한 무작위 배정 14일 이내에 COVID-19 백신을 접종했거나 6개월 또는 12개월에 연구 약물 투여 14일 이내에 COVID-19 백신을 접종할 계획인 경우.
23. 연구자의 재량에 따라 중대한 심장 질환의 병력 및/또는 존재, 여기에는 다음이 포함되지만 이에 국한되지 않음: 연구에 참여하는 피험자의 안전에 대한 중대한 위험을 나타내는 스크리닝 시 ECG 이상, 스크리닝 전 6개월 이내에 심근 경색의 병력 및/또는 존재, NYHA 3등급 또는 4등급 심부전의 병력 및/또는 존재, 불안정한 폐 질환(예: 만성 폐쇄성 질환), 혈액학적, 신경학적, 정신과적, 내분비적(예: 당뇨병), 자가면역 질환(예: 크론병 또는 복강 질환), 위장관, 신장, 비뇨기, 골격 또는 피부과적 질환으로 임상적으로 중요하다고 판단될 수 있음 조사자의 재량에 따름.
24. 피험자는 조사자의 의견에 따라 연구 결과를 혼란스럽게 하거나, 연구 절차를 준수하는 피험자의 능력을 방해하거나, 연구 참여가 피험자의 최선의 이익이 되지 않을 수 있는 상태, 요법, 실험실 이상 또는 기타 상황의 병력이나 현재 증거가 있음.
25. 현재 알코올이나 약물을 남용하거나 연구 약물의 첫 투여 전 12개월 이내에 알코올이나 약물 남용 병력이 있음.
26. 무작위 배정 전 4주 이내에 발생한 대수술(뼈 수술 포함) 또는 심각한 외상성 손상이 있거나 연구 중에 계획된 경우.
27. 심각하거나 만성적인 장애 상태로 인해 움직일 수 없음.

(3) 인구학적/질병학적 특성

- 인구학적 특성은 두 군간 유사하였다. 대상자의 평균(SD) 연령은 65.8(5.94)세였으며, 61.6%의 대상자가 $\geq 55 \sim < 68$ 세였고 38.4%의 대상자가 $\geq 68 \sim \leq 80$ 세였다. 대상자의 대부분(62.9%)은 전에 흡연한 적이 없었고, 13.3%의 대상자가 과거 흡연자였으며, 23.8%의 대상자가 현재 흡연자였다. 대부분 대상자는 인종적으로 백인(99.3%)이었고 민족적으로 히스패닉이나 라틴계가 아니었다(95.9%). 평균(SD) BMI는 24.683(3.0401)kg/m²였고, 대상자의 57.3%는 BMI가 <25kg/m²였고 42.7%가 BMI가 ≥ 25 kg/m²였다.

Table 5-5 Demographics (Safety Analysis Set)							
	MB09 (N=277)	Prolia (N=278)	Total (N=555)				
Age (years)				Baseline height (cm)			
n	277	278	555	n	277	278	555
Mean (SD)	65.8 (6.00)	65.9 (5.90)	65.8 (5.94)	Mean (SD)	159.97 (6.252)	159.99 (6.131)	159.98 (6.186)
Median	66.0	66.0	66.0	Median	160.00	160.00	160.00
Min, Max	55, 80	55, 80	55, 80	Min, Max	144.0, 174.1	138.0, 180.0	138.0, 180.0
Age group, n (%)				Baseline weight (kg)			
≥55 to <68 years	170 (61.4)	172 (61.9)	342 (61.6)	n	277	278	555
≥68 to ≤80 years	107 (38.6)	106 (38.1)	213 (38.4)	Mean (SD)	63.063 (8.8299)	63.328 (8.7580)	63.196 (8.7870)
Sex, n (%)				Median	62.100	62.500	62.400
Female	277 (100.0)	278 (100.0)	555 (100.0)	Min, Max	48.60, 90.30	48.40, 96.80	48.40, 96.80
Smoking status, n (%)				Baseline BMI (CRF) (kg/m ²) ¹			
Current Smoker	67 (24.2)	65 (23.4)	132 (23.8)	n	277	278	555
Former Smoker	39 (14.1)	35 (12.6)	74 (13.3)	Mean (SD)	24.629 (3.0184)	24.737 (3.0661)	24.683 (3.0401)
Never-Smoker	171 (61.7)	178 (64.0)	349 (62.9)	Median	24.200	24.300	24.200
Race, n (%)				Min, Max	18.10, 35.40	18.10, 35.90	18.10, 35.90
White	276 (99.6)	275 (98.9)	551 (99.3)	Baseline BMI group (CRF), n (%)			
American Indian or Alaska Native	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)	≥25 kg/m ²	115 (41.5)	122 (43.9)	237 (42.7)
Ethnicity, n (%)				<25 kg/m ²	162 (58.5)	156 (56.1)	318 (57.3)
Hispanic or Latino	10 (3.6)	13 (4.7)	23 (4.1)				
Not Hispanic or Latino	267 (96.4)	265 (95.3)	532 (95.9)				

- 질환 특성은 두 군에서 균형을 이루었다. 평균(SD) 요추 척추 BMD는 0.770(0.0870)g/cm²였으며, 요추 척추의 기준 BMD T-점수가 각각 >3.0 및 ≤-3.0인 피험자는 총 51.7%와 48.3%였다. 평균 고관절 및 대퇴경부 BMD도 약 0.7g/cm²였다. 폐경이 시작된 이후의 중앙 지속 기간은 16년(범위: 1~48년)이었다. 골다공증의 중앙 지속 기간은 0.29년(범위: 0~30년)이었다. 대부분 피험자(91.7%)는 비스포스포네이트 사용의 과거력이 없었다. 총 210명의 피험자(37.8%)는 골절의 과거력이 있었다. 이들 중 68명의 대상자(골절 병력이 있는 사람의 32.4%)는 척추 골절을 겪었다.

Table 5-6 Baseline Disease Characteristics (Safety Analysis Set)							
	MB09 (N=277)	Prolia (N=278)	Total (N=555)				
Baseline BMD T-score at the lumbar spine (CRF) (SD), n (%)				Menopause duration (years)			
>3.0	144 (52.0)	143 (51.4)	287 (51.7)	n	277	277	554
≤-3.0	133 (48.0)	135 (48.6)	268 (48.3)	Mean (SD)	16.422 (7.0597)	16.991 (7.3539)	16.707 (7.2074)
Lumbar spine BMD (g/cm ²)				Median	16.000	16.000	16.000
n	277	277	554	Min, Max	1.00, 34.00	1.77, 48.00	1.00, 48.00
Mean (SD)	0.766 (0.0878)	0.773 (0.0862)	0.770 (0.0870)	Osteoporosis duration (years)			
Median	0.755	0.762	0.758	n	277	278	555
Min, Max	0.54, 1.18	0.59, 1.15	0.54, 1.18	Mean (SD)	2.656 (4.3900)	2.042 (3.8967)	2.348 (4.1579)
Total hip BMD (g/cm ²)				Median	0.280	0.290	0.290
n	277	278	555	Min, Max	0.00, 24.00	0.00, 30.00	0.00, 30.00
Mean (SD)	0.731 (0.0973)	0.745 (0.0946)	0.738 (0.0961)	Prior use of bisphosphonates, n (%) ¹			
Median	0.718	0.743	0.730	Yes	25 (9.0)	21 (7.6)	46 (8.3)
Min, Max	0.49, 1.13	0.52, 1.04	0.49, 1.13	No	252 (91.0)	257 (92.4)	509 (91.7)
Femur neck BMD (g/cm ²)				Fracture history, n (%) ²			
n	277	278	555	Yes	108 (39.0)	102 (36.7)	210 (37.8)
Mean (SD)	0.672 (0.1085)	0.685 (0.1084)	0.679 (0.1086)	No	169 (61.0)	176 (63.3)	345 (62.2)
Median	0.655	0.681	0.669	History of vertebrae fractures, n (%) ³			
Min, Max	0.45, 1.13	0.45, 1.01	0.45, 1.13	Yes	37 (34.3)	31 (30.4)	68 (32.4)
				No	71 (65.7)	71 (69.6)	142 (67.6)

3) 시험목적

- 일차목표: 골다공증 폐경기 여성을 상대로 제12개월 요추BMD 측면에서 EU-Prolia®에 대한 MB09의 동등한 유효성을 입증하기 위함이다.
- 이차목표: 골다공증 폐경기 여성을 상대로 제6개월 요추BMD, 제6개월 및 제12개월 고관절 및 대퇴골경 BMD측면에서 EU-Prolia®의 유효성을 평가하기 위함이다. 골다공증 폐경기 여성을 상대로 제6개월까지 sCTX AUEC, 제12개월 sCTX측면에서 EU-Prolia®에 대한 MB09의 PD 프로파일을 평가하기 위함이다. EU-Prolia®에 대한 MB09의 PK 프로파일을 평가하기 위함이다. EU-Prolia®에 대한 MB09의 안전성 프로파일을 평가하기 위함이다. 항약물항체를 통해 EU-Prolia®에 대한 MB09의 면역원성을 평가하기 위함이다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

- 일차 유효성 평가변수
 - 52주 시점의 요추 골밀도(BMD) 변화.
- 이차 유효성 평가변수
 - 6개월 시점의 요추 골밀도 변화.
 - 6개월과 12개월 시점의 고관절 골밀도.
 - 6개월과 12개월 시점의 대퇴골 경부 골밀도.
- 약동학/약력학 평가변수
 - 첫 번째 투여 후 AUC0-6 months 및 Cmax
 - 6개월 및 12개월의 혈청 데노수맵 Ctrough
 - sCTX AUEC0-6 months

(2) 안전성 평가변수

- 이상사례, 중대한 이상사례, 관심 이상사례(주사부위 반응, 과민반응, 저칼슘혈증, 턱뼈괴사, 피부 반응, 비정형 퇴골골 골절), 면역원성 등

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

- 12개월차에 MB09와 EU-Prolia에 각각 224명의 피험자([2군 Prolia-MB09와 3군 Prolia-Prolia 통합])의 표본 크기는 12개월차에 요추 척추 BMD의 %CfB에서 동등성을 입증하기 위한 약 85%의 통계적 검정력을 달성하는 데 필요했다. 이는 두 가지 일방적 2.5% 유의 수준과 $\pm 1.45\%$ 의 동등성 한계를 기준으로 한다. 이 표본 크기 계산에서 공통 SD는 4.5%로 가정했고 %CfB의 실제 평균 차이는 0으로 가정했다. 따라서 15%의 탈락을 허용하여 528명의 피험자를 2:1:1 비율로 무작위로 배정하여 MB09-MB09, Prolia-MB09, Prolia-Prolia 치료군에 배정했다.

<동등성 마진 설정>

- 3개 연구(Bone et al 2008, Cummings et al 2009, McClung et al 2006)에 대한 메타분석은 풀링된 데노수맵 치료 효과를 5.35%(95% CI: 4.83%~5.87%)로 나타냈다. 95% CI의 하한을 기준으로 1.45% 마진은 치료 효과의 70%를 보존한다($0.3 \times 4.83\%$).

(2) 통계적 방법

- 12개월차 %CfB 요추 척추 BMD의 1차 효능 분석을 위한 치료 간 평균 차이와 관련된 통계적 가설은 다음과 같다.
 - H0: ($\mu_{MB09} - \mu_{Prolia} \leq -1.45\%$) 또는 ($\mu_{MB09} - \mu_{Prolia} \geq +1.45\%$)
 - H1: $-1.45\% < \mu_{MB09} - \mu_{Prolia} < +1.45\%$
- 여기서 μ_{MB09} 와 μ_{Prolia} 는 각각 MB09와 EU-Prolia에 대한 12개월차의 실제 평균 %CfB 요추 척추 BMD를 나타낸다.
- 주요 분석 방법은 mFAS에 관한 것이었으므로 복용량이나 금지된 요법 또는 기타 골다공증 약물의 복용에 대한 오류나 편차가 발생한 후의 데이터는 사용하지 않았다.
- 주요 효능 분석의 경우 반복 측정을 위한 혼합 모델(MMRM)이 mFAS에서 6개월과 12개월의 복합 %CfB 요추 척추 BMD에 적용되었다. MMRM에는 치료별 방문 기간이 포함되었으며, 계층화 변수(연령, BMI, 비스포스포네이트의 이전 사용)는 분류 요인으로 포함되었고 기준 BMD는 연속 공변량으로 포함되었다. 계층화 공변량의 잠재적 불균형으로 인해 치료 LS 평균은 다음 두 가지 가중치 체계에 대해 계산되었다.

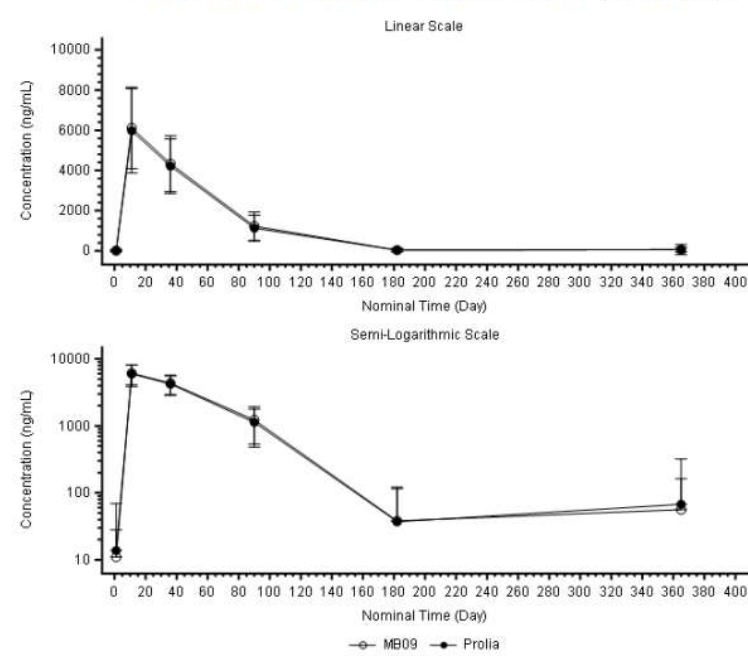
1. 계층화 공변량 전체에서 동일한 계수를 갖는 표준 가중치 체계.
 2. 데이터에서 발견된 계수에 비례하는 계수를 사용한 가중치 체계(SAS OM 옵션 사용).
- 추정된 %CfB 요추 척추 BMD 평균 차이는 각 시점에서 95% CI로 제시되었다. 12개월차의 %CfB 요추 척추 BMD 평균 차이는 95% CI로 제시되었고, 이것이 사전 정의된 동등성 마진 [-1.45%, 1.45%] 내에 있으면 동등하다고 결론지었다.

6) 약동학/약력학 결과

• 혈청 데노수맙 농도

- 평균 데노수맙 농도 대 시간 프로파일은 그림 14.3.5.1에 중첩된 치료와 함께 표시되었다. 데노수맙 농도 요약은 표 14.3.5.1에 치료별로 표시되었다. 데노수맙의 평균 혈청 농도 대 시간 프로파일은 그림 7-1에 치료별로 표시되었다. MB09와 Prolia를 SC 투여한 후 평균 혈청 데노수맙 농도는 11일차에 가장 높았고 6개월(182일차)까지 천천히 감소했다. 평균 혈청 데노수맙 농도 대 시간 프로파일은 두 치료 그룹에서 유사했다.

Figure 7-1 Mean ($\pm$ SD) Denosumab Serum Concentrations Versus Time Following SC Administration (Linear and Semilogarithmic Scales) - Main Treatment Period (Pharmacokinetic Concentration Analysis Set)



- 데노수맙의 혈청 PK 매개변수에 대한 통계 분석은 표 7-2에 요약되어 있다.
- MB09의 SC 투여 후, 전신 노출(C_{max} , AUC_{0-6개월} 및 C_{trough})은 Prolia의 SC 투여 후 관찰된 것과 동일했다.
- 기하학적 LS 평균 비율 주변의 95% CI는 모든 경우에서 사전 정의된 허용 한계(80.00%, 125.00%) 내에 있었다. MB09/Prolia(95% CI) 간의 기하학적 LS 평균 비율은 C_{max} , AUC_{0-6개월}, 6개월 C_{trough}, 12개월 C_{trough}에 대해 각각 104.13%(99.66%, 108.79%), 105.79%(100.57%, 111.28%), 103.10%(89.47%, 118.81%), 103.25%(86.84%, 122.75%)였다.

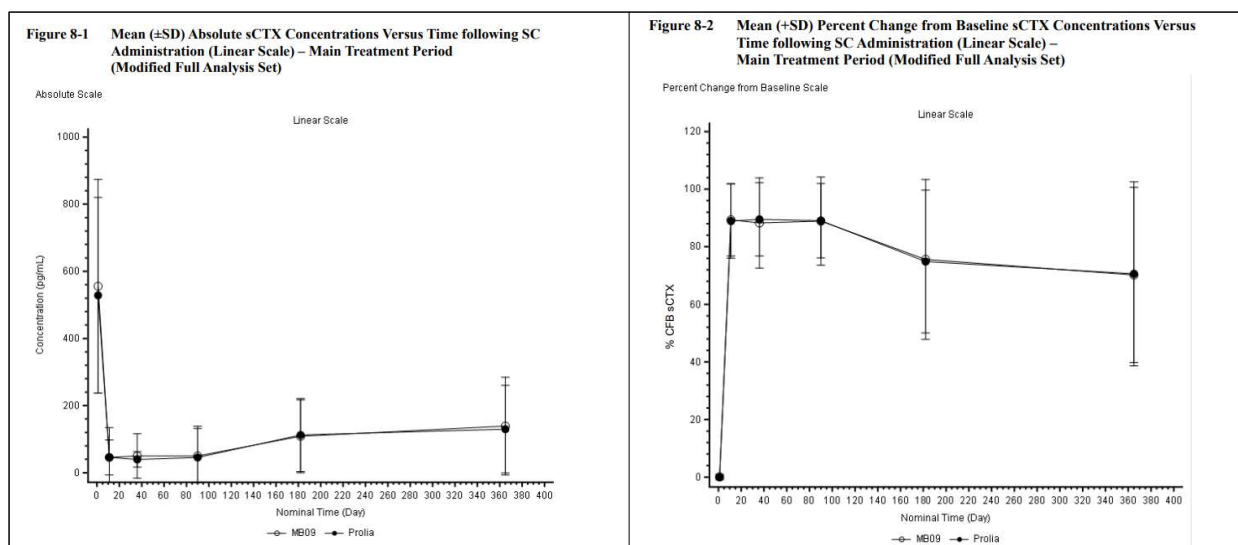
Table 7-2 Statistical Analysis of Serum Pharmacokinetic Parameters of Denosumab- Main Treatment Period (Pharmacokinetic Parameter Analysis Set)

PK Parameter (units)	Treatment	GLSM (n)	Comparison	GLSM Ratio	95% CI of the GLSM Ratio
C_{max} (ng/mL)	MB09	5890 (269)	MB09 / Prolia	104.13	(99.66, 108.79)
	Prolia	5650 (273)			
AUC _{0-6 months} (day*ng/mL)	MB09	362,000 (255)	MB09 / Prolia	105.79	(100.57, 111.28)
	Prolia	342,000 (260)			
Month 6 C_{trough} (ng/mL)	MB09	20.2 (266)	MB09 / Prolia	103.10	(89.47, 118.81)
	Prolia	19.6 (265)			
Month 12 C_{trough} (ng/mL)	MB09	25.4 (252)	MB09 / Prolia	103.25	(86.84, 122.75)
	Prolia	24.6 (259)			

7) 약력학 결과

• Serum Concentrations of CTX

- CTX의 평균 절대 혈청 농도는 그림 8-1에 표시되어 있으며 %CfB(%억제) 값은 그림 8-2에 표시되어 있다. sCTX 농도 요약은 치료 표 14.3.6.1에 따라 표시되었다.
- sCTX의 기준 수준은 두 치료군에서 비슷했으며 산술 평균 및 CV 값은 MB09의 경우 556 pg/mL(57.3%), Prolia의 경우 529 pg/mL(55.1%)였다. 6개월차 sCTX 수준은 MB09와 Prolia에서 비슷했으며 각각 109 pg/mL과 112 pg/mL이었고 피험자 간 변동성은 비슷했다(100% 및 96.9%). 12개월차 sCTX 수치도 MB09와 Prolia에서 각각 139 pg/mL과 130 pg/mL로 비슷했으며, 피험자 간 변동성도 비슷했다.
- sCTX 프로파일과 sCTX의 %CfB는 두 치료군에서 비슷했다.
- MB09를 SC 투여한 후, sCTX 농도는 빠르게 감소했고 샘플링 기간의 나머지 기간 동안 억제 상태를 유지했으며, 평균 %CfB 값은 75.6%에서 89.3% 사이였다. 평균 %CfB는 6개월차에 75.6%, 12개월차에 70.2%였다.
- Prolia를 SC 투여한 후, sCTX 농도는 빠르게 감소했고 샘플링 기간의 나머지 기간 동안 억제 상태를 유지했으며, 평균 %CfB 값은 74.9%에서 89.5% 사이였다. 평균 %CfB는 6개월차에 74.9%, 12개월차에 70.6%였다.



- sCTX의 PD 매개변수에 대한 통계 분석은 표 8-2에 요약되어 있다.
- MB09의 SC 투여 후, 절대 sCTX 수치(AUEC0-6개월)는 두 치료군 모두에서 비슷했다. 또한, 기하 LS 평균 비율 주변의 95% CI는 사전 정의된 허용 한계(80.00%, 125.00%) 내에 있었다. AUEC0-6개월의 기하 LS 평균 비율(90%

CI)(MB09/Prolia)은 98.92%(92.52%, 105.75%)였다.

- MB09의 SC 투여 후, sCTX 수치(AUIC0-6개월)의 %CfB는 두 치료군 모두에서 비슷했다. 또한, 기하 LS 평균 비율 주변의 95% CI는 사전 정의된 허용 한계(80.00%, 125.00%) 내에 있었다. AUIC0-6개월의 기하학적 LS 평균 비율(90% CI)(MB09/Prolia)은 98.69%(96.54%, 100.90%)였다.
- 누락된 데이터의 영향을 평가하기 위한 보충 분석은 수행되지 않았다. 누락된 데이터의 범위가 낮고 치료 그룹 간에 유사했으며 동등성 한계가 충분히 충족되었기 때문이다.

Table 8-2 Statistical Analysis of Pharmacodynamic Parameters of sCTX- Main Treatment Period (Modified Full Analysis Set)

Absolute scale					
PD Parameter (units)	Treatment	Geometric LS Means (n)	Comparison	%Ratio ¹	95% CI of the %Ratio
AUEC _{0-6 months} (day*pg/mL)	MB09	11,600 (241)	MB09 /Prolia	98.92	(92.52, 105.75)
	Prolia	11,700 (247)			
Percentage change from baseline scale					
PD parameter (units)	Treatment	Geometric LS Means (n)	Comparison	%Ratio	95% CI of the %Ratio
AUIC _{0-6 months} (day*pg/mL)	MB09	15,000 (234)	MB09 / Prolia	98.69	(96.54, 100.90)
	Prolia	15,200 (237)			

8) 유효성 결과

일차 평가변수 결과

- MMRM에서 누락된 데이터를 전혀 반영하지 않은 12개월차 MB09와 Prolia의 요추 척추 BMD에서 %CfB의 평균 차이는 표 6-1에 mFAS에 대해 제시되어 있다. 12개월차에 MB09와 Prolia의 요추 척추 BMD에서 %CfB의 LS 평균(95% CI) 차이는 0.18(-0.53, 0.89)이었다. 요추 척추 BMD에서 LS 평균 %CfB의 차이의 95% CI가 사전 정의된 마진 [-1.45, 1.45] 내에 완전히 포함되었기 때문에 MB09는 Prolia와 치료적으로 동등한 것으로 간주되었다.

Table 6-1 Main Estimation of Primary Estimand 1a by MMRM: Difference in Means in %CfB in Lumbar Spine BMD at Month 12 (Modified Full Analysis Set)

Analysis of %CfB in Lumbar Spine BMD at Month 12	MB09 (N=258)	Prolia (N=266)
n	234	250
LS mean %CfB ¹	5.46	5.27
LS mean %CfB ²	5.85	5.66
LS mean difference (MB09 - Prolia) ³	0.18	
95% CI ⁴	-0.53, 0.89	

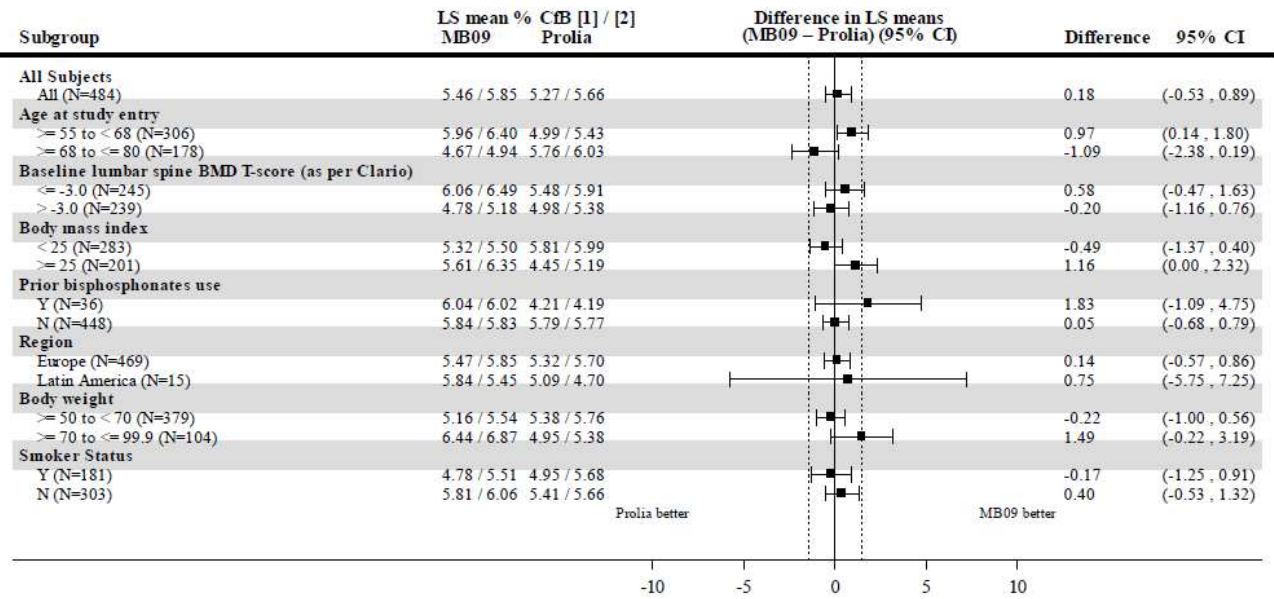
- 민감도 분석 결과 일차 분석결과와 유사하였다.

Table 6-2 Summary of Sensitivity Estimation of Primary Estimand 1a: Difference in Means in %CfB in Lumbar Spine BMD at Month 12 (Modified Full Analysis Set)

Analysis of %CfB in Lumbar Spine BMD at Month 12	LS Mean %CfB ¹		LS Mean Difference (MB09 - Prolia)	
	MB09 (N=258)	Prolia (N=266)	Estimate ²	95% CI ³
(a) Primary Analysis (MMRM)	5.85	5.66	0.18	(-0.53, 0.89)
(b) Sensitivity (MI+MMRM)	5.85	5.62	0.22	(-0.50, 0.94)
(c) Tipping Point Sensitivity (MI+ANCOVA) ⁴				
Delta1= 0, Delta2= 0	Not reported	Not reported	0.07	(-0.68, 0.82)
Delta1= -6, Delta2= -6	Not reported	Not reported	-0.11	(-0.96, 0.75)

- 하위군 분석 결과 12개월차에 MB09와 Prolia 간의 요추 척추 BMD에서 %CfB의 평균 차이에 대한 점 추정치는 작았고 전체 추정치와 일치했으며, 대부분 하위 그룹의 95% CI의 하한은 -1.45 이상이었다. 이 연구는 모든 하위 그룹에서 동등성을 확립하도록 설정되지 않았으므로 모든 하위 그룹의 95% CI가 [-1.45~1.45] 범위 내에 완전히 포함될 것으로 예상되지 않았다. 전반적으로 MB09는 연구 시작 시 연령, 기준 요추 척추 BMD T-점수, BMI, 이전 비스포스포네이트 사용, 영역, 체중 및 흡연 상태에 따라 각 하위 그룹에서 12개월차에 Prolia와 유사한 효과를 보였다.

Figure 6-1 Forest Plot of Difference in Means in %CfB in Lumbar Spine BMD at Month 12 (Primary Estimand 1a) in Predefined Subgroups (Modified Full Analysis Set)



이차 평가변수 결과

- 6개월 시점의 요추 골밀도 변화
- 6개월 시점에 요추 척추의 BMD의 %CfB에서 LS 평균(95% CI)의 MB09와 Prolia 간 차이는 0.04(-0.58, 0.66)였다. 결측치에 대한 민감도 분석 결과도 유사하였다.

Table 6-5 Summary of Estimation of Estimand 2a: Difference in Means in %CfB in Lumbar Spine BMD at Month 6 (Modified Full Analysis Set)

MMRM analysis of %CfB in Lumbar Spine BMD at Month 6	LS Mean ¹		LS Mean Difference (MB09 - Prolia)	
	MB09 (N=258)	Prolia (N=266)	Estimate ²	95% CI
(a) Main analysis (without imputation)	n=247	n=258		
	4.00	3.96	0.04	(-0.58, 0.66)
(b) Sensitivity analysis (MI)	4.03	3.95	0.08	(-0.55, 0.71)

- 6개월과 12개월 시점의 고관절 골밀도
- 6개월차와 12개월차에 mFAS와 FAS의 고관절 BMD에서 MB09와 Prolia의 %CfB 평균 차이는 표 6-7에 제시되어 있다. 6개월차와 12개월차에 MB09와 Prolia의 고관절 BMD에서 %CfB의 LS 평균 차이(95% CI)는 작았다(mFAS에서 각각 -0.18(-0.61, 0.26)과 0.08(-0.41, 0.57), FAS에서 각각 -0.21(-0.65, 0.22)과 0.03(-0.45, 0.51)).

Table 6-7 Estimation of Secondary Estimands 3a and 3b: Difference in Means in %CfB in Hip BMD at Months 6 and 12

Analysis of %CfB in Hip BMD	n		LS Mean ¹		LS Mean Difference (MB09 – Prolia)	
	MB09	Prolia	MB09	Prolia	Estimate ^{2,3}	95% CI
(a) Estimand 3a (MMRM on mFAS)	(N=258)	(N=266)				
Month 6	242	257	2.28	2.46	-0.18	(-0.61, 0.26)
Month 12	233	252	3.36	3.28	0.08	(-0.41, 0.57)
(b) Estimand 3b (ANCOVA on FAS)	(N=278)	(N=277)				
Month 6	262	270	2.28	2.49	-0.21	(-0.65, 0.22)
Month 12	254	260	3.31	3.27	0.03	(-0.45, 0.51)

• 6개월과 12개월 시점의 대퇴골 경부 골밀도

- MB09와 Prolia의 대퇴 경부 BMD에서 %CfB의 평균 차이는 6개월과 12개월에 mFAS와 FAS에 대해 표 6-8에 제시되어 있다. MB09와 Prolia의 대퇴 경부 BMD에서 %CfB의 LS 평균(95% CI) 차이는 6개월과 12개월에 작았다(mFAS에서 각각 0.25(-0.36, 0.85)와 0.36(-0.28, 1.00), FAS에서 각각 0.26(-0.32, 0.84)과 0.32(-0.31, 0.95)).

Table 6-8 Estimation of Secondary Estimands 4a and 4b: Difference in Means in %CfB in Femur Neck BMD at Months 6 and 12

Analysis of %CfB in Femur Neck BMD	n		LS Mean ¹		LS Mean Difference (MB09 – Prolia)	
	MB09	Prolia	MB09	Prolia	Estimate ^{2,3}	95% CI
(a) Estimand 4a (MMRM on mFAS)	(N=258)	(N=266)	(N=258)	(N=266)		
Month 6	242	257	2.17	1.93	0.25	(-0.36, 0.85)
Month 12	233	252	2.75	2.39	0.36	(-0.28, 1.00)
(b) Estimand 4b (ANCOVA in FAS)	(N=278)	(N=277)				
Month 6	262	270	2.18	1.92	0.26	(-0.32, 0.84)
Month 12	254	260	2.70	2.38	0.32	(-0.31, 0.95)

8) 안전성 결과

(1) 노출

- 주요 치료기간 안전성 결과를 MB09 군과 Prolia 군으로 비교 요약하였다. 안전성 결과는 MB09 군(277명)과 Prolia군(278명)으로 나누어 비교 분석되었다. Prolia군은 Arm 2(Prolia-MB09)와 Arm 3(Prolia-Prolia) 두 군에서 모아진 대상자들로 구성되었다.
- 555명의 모든 피험자는 1일차에 첫 번째 용량을 투여받았고 520명의 피험자(93.7%)는 1일차와 6개월차에 각각 연구 치료의 첫 번째와 두 번째 용량을 투여받았다. MB09군의 총 277명의 피험자(100%)가 첫 번째 용량을 투여받았고 256명의 피험자(92.4%)가 두 용량(1일차와 6개월차)을 모두 투여받았다. Prolia군의 총 278명의 피험자(100%)가 첫 번째 용량을 투여받았고 264명의 피험자(95.0%)가 두 용량(1일차와 6개월차)을 모두 투여받았다.

(2) 이상사례

- 주요 치료기간을 포함한 전체 안전성 결과는 다음과 같았다.

Table 9-13 Deaths and Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events – Main Treatment Period and Throughout the Study (Safety Analysis Set)

Number of Subjects With	Main Treatment Period		Throughout the Study		
	MB09 (N=277) n (%) [E]	Prolia (N=278) n (%) [E]	MB09-MB09 (N=277) n (%) [E]	Prolia-MB09 (N=140) n (%) [E]	Prolia-Prolia (N=138) n (%) [E]
Any TEAEs	161 (58.1) [442]	150 (54.0) [397]	180 (65.0) [567]	87 (62.1) [267]	75 (54.3) [244]
Any study treatment-related TEAEs	41 (14.8) [57]	24 (8.6) [36]	45 (16.2) [73]	11 (7.9) [19]	17 (12.3) [29]
Any serious TEAEs	19 (6.9) [21]	13 (4.7) [16]	21 (7.6) [25]	11 (7.9) [13]	4 (2.9) [6]
Any study treatment-related serious TEAEs	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	0	1 (0.7) [1]
Any AESIs	80 (28.9) [119]	75 (27.0) [113]	96 (34.7) [172]	47 (33.6) [84]	43 (31.2) [74]
Any serious AESIs	4 (1.4) [4]	0	5 (1.8) [6]	0	0
Any TEAEs leading to treatment discontinuation	4 (1.4) [4]	0	4 (1.4) [4]	0	0
Any TEAEs leading to death	0	0	1 (0.4) [1]	0	0
Any deaths	0	0	1 (0.4) [1]	0	0

- 주요 치료기간의 결과를 위주로 상세 결과를 기술하였다.

Table 9-1 Deaths and Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events- Main Treatment Period (Safety Analysis Set)

Number of Subjects With	MB09 (N=277) n (%) [E]	Prolia (N=278) n (%) [E]	Total (N=555) n (%) [E]
Any TEAEs	161 (58.1) [442]	150 (54.0) [397]	311 (56.0) [839]
Any study treatment-related TEAEs	41 (14.8) [57]	24 (8.6) [36]	65 (11.7) [93]
Any serious TEAEs	19 (6.9) [21]	13 (4.7) [16]	32 (5.8) [37]
Any study treatment-related serious TEAEs	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.4) [2]
Any AESIs	80 (28.9) [119]	75 (27.0) [113]	155 (27.9) [232]
Any serious AESIs	4 (1.4) [4]	0	4 (0.7) [4]
Any TEAEs leading to treatment discontinuation	4 (1.4) [4]	0	4 (0.7) [4]

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

- 가장 흔하게(전체 발생률 >5.0%), TEAE는 감염 및 기생충 감염(144명[25.9%]), 근골격계 및 결합 조직 장애(111명[20.0%]), 위장 장애(72명[13.0%]), 대사 및 영양 장애(37명[6.7%]), 신경계 장애(37명[6.7%]) 및 조사(34명[6.1%])의 SOC에서 보고되었으며 두 군간 유사하였다.
- PT에 의한 가장 흔한 TEAE(전체 발생률 $\geq 2.0\%$)는 표 9-2에 요약되어 있으며, MB09와 Prolia 비교 시 다음과 같다: 상기도 감염(7.2% vs 7.2%), 관절통(5.4% vs 5.4%), COVID-19 감염(5.1% vs 5.4%), 혈청 부갑상선 호르몬(PTH) 증가(4.0% vs 1.4%), 고혈압(3.6% vs 2.2%), 비인두염(3.6% vs 8.3%), 골관절염(3.2% vs 3.6%), 비뇨기계 감염(3.2% vs 3.2%), 설사(2.5% vs 1.4%), 저갑상선증(2.2% vs 2.2%), 요통(2.2% vs 2.5%), 좌상(2.2% vs 1.8%). 전반적으로 두 치료군에서 TEAEs 발생률은 유사했다.

Table 9-2 Treatment-Emergent Adverse Events Reported in $\geq 2.0\%$ of Subjects Overall- Main Treatment Period (Safety Analysis Set)

Preferred Term	MB09 (N=277) n (%) [E]	Prolia (N=278) n (%) [E]	Total (N=555) n (%) [E]
Total number of TEAEs	442	397	839
Number of subjects with at least one TEAE	161 (58.1)	150 (54.0)	311 (56.0)
TEAEs reported in $\geq 2\%$ subjects			
Upper respiratory tract infection	20 (7.2) [20]	20 (7.2) [22]	40 (7.2) [42]
Arthralgia	15 (5.4) [16]	15 (5.4) [15]	30 (5.4) [31]
COVID-19	14 (5.1) [14]	15 (5.4) [15]	29 (5.2) [29]
Blood parathyroid hormone increased	11 (4.0) [12]	4 (1.4) [4]	15 (2.7) [16]
Hypertension	10 (3.6) [10]	6 (2.2) [6]	16 (2.9) [16]
Nasopharyngitis	10 (3.6) [10]	23 (8.3) [23]	33 (5.9) [33]
Osteoarthritis	9 (3.2) [12]	10 (3.6) [13]	19 (3.4) [25]
Urinary tract infection	9 (3.2) [13]	9 (3.2) [12]	18 (3.2) [25]
Diarrhoea	7 (2.5) [7]	4 (1.4) [4]	11 (2.0) [11]
Hypothyroidism	6 (2.2) [6]	6 (2.2) [6]	12 (2.2) [12]
Back pain	6 (2.2) [7]	7 (2.5) [7]	13 (2.3) [14]
Contusion	6 (2.2) [6]	5 (1.8) [6]	11 (2.0) [12]

(4) 이상사례의 중증도

- 대부분의 피험자에서 이상사례(TEAE)의 중증도는 Grade1 (90명 [16.2%]; 356건) 또는 Grade2 (188명 [33.9%]; 445건)였으며, 두 치료군 간 발생률은 유사했다(MB09 군에서 Grade1 46명 [16.6%], Grade2 97명 [35.0%]; Prolia 군에서는 Grade1 44명 [15.8%], Grade2 91명 [32.7%]).

Table 9-3 Treatment-Emergent Adverse Events by Severity- Main Treatment Period (Safety Analysis Set)

	MB09 (N=277) n (%)	Prolia (N=278) n (%)	Total (N=555) n (%)
Total number of TEAEs ¹	442	397	839
Grade 1	195 (44.1)	161 (40.6)	356 (42.4)
Grade 2	227 (51.4)	218 (54.9)	445 (53.0)
Grade 3	20 (4.5)	18 (4.5)	38 (4.5)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Number of subjects with at least one TEAE	161 (58.1)	150 (54.0)	311 (56.0)
Grade 1	46 (16.6)	44 (15.8)	90 (16.2)
Grade 2	97 (35.0)	91 (32.7)	188 (33.9)
Grade 3	18 (6.5)	15 (5.4)	33 (5.9)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0

(5) 임상시험약과의 연관성

- 전체적으로 65명의 피험자(전체의 11.7%; 93건)에서 TEAE가 연구 치료와 관련 있다고 조사자가 판단하였다: MB09 군 41명(14.8%; 57건), Prolia 군 24명(8.6%; 36건).
연구 치료와 관련된 이상사례 중 대부분이 Grade1 또는 Grade2 중증도를 나타냈다. 연구 치료와 관련된 것으로 여겨지는 Grade3 이상사례는 턱 골 괴사(MB09 군에서 1명 [0.4%]) 및 편두통 (Prolia 군에서 1명 [0.4%])이었다.

(6) 사망 및 중대한 이상사례

- 사망은 보고되지 않았다.
- 중대한 이상사례가 32명(5.8%; 37건)에서 보고되었으며, MB09군에서 19명(6.9%; 21건)과 Prolia군에서 13명(4.7%;

16건)으로 나타났다.

중대한 이상사례는 근골격계 및 결합조직 장애 SOC에서 가장 빈번하게 보고되었으며(총 7명[1.3%]), 주된 원인은 골절(고관절 골절, 발목 골절, 척골 골절 총 2명[0.4%], 1명[0.2%], 1명[0.2%]), 다음으로 소화기계 장애(5명[0.9%]) 및 간담도계 장애(4명[0.7%]) 순이었다. 두 치료군 간의 뚜렷한 경향성 차이는 없었다.

골절 관련 PT(고관절 골절: MB09군 1명, Prolia군 1명; 척골 골절: MB09군 1명, 발목 골절: Proli군 1명)와 담석증(각 군별로 1명씩 총 2명)을 제외한 모든 중대한 이상사례는 단일 피험자 사례였다.

Table 9-7 Serious Treatment-Emergent Adverse Events- Main Treatment Period (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	MB09 (N=277) n (%) [E]	Prolia (N=278) n (%) [E]	Total (N=555) n (%) [E]
Total number of serious TEAEs	21	16	37
Number of subjects with at least one serious TEAE	19 (6.9)	13 (4.7)	32 (5.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (1.1) [3]	4 (1.4) [4]	7 (1.3) [7]
Hip fracture	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.4) [2]
Osteonecrosis of jaw	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Ulna fracture	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Ankle fracture	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Intervertebral disc disorder	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Spinal osteoarthritis	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Gastrointestinal disorders	3 (1.1) [3]	2 (0.7) [2]	5 (0.9) [5]
Gastritis	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Ileus paralytic	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Large intestine polyp	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Gastric polyps	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Pancreatitis acute	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Hepatobiliary disorders	1 (0.4) [1]	3 (1.1) [3]	4 (0.7) [4]
Cholelithiasis	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.4) [2]
Hepatic steatosis	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Steatohepatitis	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Cardiac disorders	2 (0.7) [2]	1 (0.4) [1]	3 (0.5) [3]
Atrial fibrillation	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Supraventricular tachycardia	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Bundle branch block left	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Infections and infestations	2 (0.7) [2]	1 (0.4) [1]	3 (0.5) [3]
Pneumonia	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Pulmonary tuberculosis	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Post-acute COVID-19 syndrome	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (1.1) [3]	0	3 (0.5) [3]
Adenocarcinoma metastatic	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Pituitary tumour benign	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Renal cancer metastatic	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Nervous system disorders	1 (0.4) [1]	2 (0.7) [2]	3 (0.5) [3]
Transient ischaemic attack	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Lumbosacral radiculopathy	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Migraine	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Endocrine disorders	0	2 (0.7) [2]	2 (0.4) [2]
Goitre	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Toxic goitre	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Anaemia	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
General disorders and administration site conditions	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Nodule	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Thermal burn	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]
Renal and urinary disorders	1 (0.4) [2]	0	1 (0.2) [2]
Ureteric obstruction	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Ureterolithiasis	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Reproductive system and breast disorders	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Uterine haemorrhage	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]
Psoriasis	1 (0.4) [1]	0	1 (0.2) [1]

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

- 치료 중단을 유발한 이상사례가 총 4명(0.7%)의 피험자에서 보고되었으며, 이는 모두 MB09 군에 속했다. 첫 번째 치료 투여 후 Grade 2 치은염 발생으로 인해 2명(0.7%)의 피험자가 연구를 중단하였고(각 피험자당 1건 발생), 한 피험자(0.4%)는 턱골 괴사(Grade3 중대한 이상사례) 발생으로 인한 연구 치료 중단이 보고되었다(1건 발생). 또한 한 피험자(0.4%)는 Grade3 신장암 전이 발생으로 인해 연구 치료를 중단하였다(1건 발생).

(8) 특별 관심대상 이상사례

- 특별 관심대상 이상사례로 주사 부위 반응, 약 관련 과민반응, 알러지 반응, 피부 반응, 감염, 저칼슘혈증, 턱 골 괴사, 비정형 대퇴골 골절을 조사하였다.

특별 관심대상 이상사례는 MB09군에서 80명(28.9%), Prolia군에서 75명(27.0%)에서 보고되었다. 건수는 총 232건이었으며, MB09군에서 119건, Prolia군에서 113건이었다.

- 주사 부위 반응 : MB09군 3명(0.5%)(홍반 2명, 과민성 반응 1명), Prolia군 0명(0%)
- 과민반응, 알러지 반응, 피부 반응 : MB09군 10명[3.6%], Prolia군 4명[1.4%]
- 감염 : MB09군 65명[23.5%], Prolia군 70명[25.2%]
- 저칼슘혈증 : MB09군 1명[0.4%], Prolia군 2명[0.7%]
- 턱 골 괴사 : MB09군 1명(0.2%)
- 비정형 대퇴골 골절 : 보고되지 않음

(9) 골절 관련 이상사례

- 총 16명(2.9%)의 피험자에게서 골절이 보고되었으며, 이 중 MB09 군에서 10명(3.6%), Prolia군에서 6명(2.2%)이 골절을 경험했다. MB09군의 한 환자에서 발생한 흉추 골절은 연구자의 보고에 따르면 압박 골절로 추정되었으며, 이를 제외한 다른 모든 골절은 연구자들에 의해 외상으로 인한 것으로 확인되었다.

(10) 임상실험실적 평가

- 결과는 두군에서 유사한 경향을 나타냈다. 혈액학 매개변수에서 치료와 관련된 뚜렷한 경향이나 임상적으로 유의미한 변화는 시간에 따라 관찰되지 않았다. 임상화학적 변수에서 알칼리 포스파타제, 부갑상선 호르몬(PTH), 비타민 D 수치를 제외한 다른 매개변수에서 치료와 관련된 뚜렷한 경향이나 임상적으로 유의미한 변화가 시간에 따라 관찰되지 않았다.

(11) 활력징후, 신체검사 소견

- 일부 대상자에서 보고된 활력징후의 변화는 모두 시험약과 관련이 있지 않은 것으로 보고되었다.

9) 면역원성 결과

- 항약물항체의 발생률은 낮았다(전체적으로 6명의 대상자(1.1%)). 모든 ADA는 일시적이었다. 검출된 ADA 중 어느 것도 중화 능력이 없었다.
- 총 3명(0.5%)(모두 MB09군)에서 기준선(투여 전)에서 ADA 양성 반응을 보였다. 치료 시작 후, 총 6명(1.1%)(모두 Prolia군)이 ADA 양성으로 확인되었으며, 기준선에서 ADA 양성 반응을 보였던 피험자들은 주 치료 기간 동안에도 증가하지 않았다. 피험자들의 ADA 역가는 <50에서 1,350까지 다양했으며, 모든 ADA는 일시적이었다. 검출된 모든 ADA는 중화 능력을 나타내지 않았다.

Incidence of Anti Drug Antibody - Main Treatment Period
Safety Analysis Set

Subject ADA Status	MB09 (N=277) n (%)	Prolia (N=278) n (%)	Total (N=555) n (%)
Baseline ADA positive [1]	3 (1.1)	0	3 (0.5)
Baseline ADA negative [2]	274 (98.9)	278 (100)	552 (99.5)
Baseline ADA assessment missing	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ADA positive [3]	0	6 (2.2)	6 (1.1)
Treatment induced ADA positive [4]	0	6 (2.2)	6 (1.1)
Treatment boosted ADA positive [5]	0	0	0
NAb positive [6]	0	0	0
ADA negative [7]	277 (100)	272 (97.8)	549 (98.9)

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(MB09-A-01-19)에서는 건강한 성인 남성 피험자를 대상으로 MB09, EU 엑스지바 및 US 엑스지바의 약동학적 특성을 평가하였다. 약동학 평가를 위해 MB09, EU 엑스지바 및 US 엑스지바를 35mg 단회투여 하여 비교하였으며 AUC_{last} , C_{max} 및 AUC_{inf} 에 대한 기하 LSMeans 비의 90% CI가 사전 정의된 동등성 한계인 0.80에서 1.25 사이에 포함되었으므로, 생물학적 동등성을 입증하였다.
 - 추가로, 임상3상 연구(MB09-C-01-19)에서 약동학 평가를 위해 PMO 환자를 대상으로 MB09과 Prolia의 평균 혈청 농도를 평가하였다. 평균 혈청 테노수맙 농도 대 시간 프로파일은 두 치료 그룹에서 유사했다.
- 약력학
 - 임상1상 시험(MB09-A-01-19)에서는 건강한 성인 남성 피험자를 대상으로 MB09, EU 엑스지바 및 US 엑스지바에 대한 베이스라인 대비 혈청 CTX 농도의 %변화율은 유사하였다.
 - 임상3상 시험(MB09-C-01-19)에서 PMO 환자를 대상으로 제12개월까지 모든 시점에 걸쳐 MB09 및 Prolia의 혈청 CTX 농도는 유사하게 나타났으며, 절대 혈청 CTX 수치($AUEC_{0-M6}$) 및 $AUEC_{0-M6}$ (초기 6개월 동안 CTX 농도 백분율 변화의 효과 곡선 아래 면적)는 95% CI는 사전 정의된 허용 한계(80.00%, 125.00%) 내에 있었다.
- 유효성
 - MB09과 Prolia 투여군 간 베이스라인 대비 제12개월의 요추 BMD의 %변화를 비교한 유효성 결과는 사전 정의된 동등성 한계내에 포함되어 MB09과 Prolia간 생물학적 동등성을 입증하였다. 또한, MB09의 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.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- MB09는 이상사례의 특성, 심각성 및 빈도 측면에서 대조약과 유사한 안전 프로파일을 보였으며 연구 대상 인구의 기대 범위 내에 있었다.
- 테노수맙 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 심사자의견

- 약동학/약력학적 동등성
 - 건강한 남성을 대상으로 하는 1상 임상시험에서 신청품목은 엑스지바를 대조군으로 단회 SC 투여 시 AUC_{last} , C_{max} 및 AUC_{inf} 에 대한 90% CI가 모두 사전 지정된 동등성 한계[0.80, 1.25]내에 있음을 확인하였음
 - 골다공증이 있는 폐경 후 여성을 대상으로 하는 3상 임상시험에서도 시험약과 대조약인 프로리아간 유사한 혈청 테노수맙 농도를 보였음
 - 약력학적 측면에서 기저치 대비 CTX 수치 변화는 시험약과 대조약간 유사하였음. 1상 임상시험에서 약력학적 지표 중 절대 혈청 CTX 수치에서 시험약과 대조약간 차이가 있었으나, 기저치 값의 변동성에 의한 것으로 사료되었음
- 유효성의 타당성
 - 골다공증 여성 환자를 대상으로 하는 3상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(제12개월의 요추 BMD의 %변화)는 사전 지정된 동등성 한계인 [-1.45, 1.45] 내에 있었음
 - 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
 - 3상 임상시험에서 안전성 평가 결과 시험약은 대조약의 안전성 프로파일은 유사하였으며 유의한 차이는 없었음
 - 면역원성 발생률은 낮았으며 시험군과 대조군 모두에서 중화항체는 보고되지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA 품목허가 : 2025.6.26

8. 국내유사제품과의 비교점토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(엑스지바주(테노수맙))과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	에이치케이이노엔(주)	허가일	26.02.04.
제품명	텐브레이스주(데노수맙)	위해성관리계획 번호	v2.4
주성분 및 함량	1 바이알(1.7 밀리리터) 중 데노수맙 120 밀리그램		
효능·효과	1. 다발성 골수종 및 고형암의 골전이 환자에서 골격계 증상(skeletal-related events) 발생 위험 감소. 골격계 증상은 병리학적 골절, 뼈에 대한 방사선 조사, 척수압박, 뼈수술을 말한다. 2. 성인 및 골 성숙이 완료된 청소년에서 절제가 불가능하거나 수술적 절제가 중증의 이환을 일으킬 가능성이 있는 골거대세포종 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 턱 골 괴사 · 비정형 대퇴골 골절 · 골 거대 세포 종양이 있는 환자와 골 성장 환자에서 투여 중단 후 고칼슘혈증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 심혈관 사건 · 악성종양 · 골 거대세포 종양에서 원발성 악성 종양의 진단 지연 · 골 거대 세포 종양 또는 골 성장 환자 이외의 환자에서 투여 중단 후 고칼슘혈증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	· 전문가용 설명자료 · 첨부문서(안) · 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
· 이전에 비스포스포네이트 정맥 주사 투여를 받은 정맥주사제를 투여 받은 환자에서의 사용 · 골 거대 세포 종양이 있는 성인 및 골격이 성숙한 청소년에서 장기 치료 및 치료 후 장기 추적관찰에서의 안전성	· 일반적인 의약품 감시활동	· 첨부문서(안)

수술적 절제가 가능하며 절제가 중증 이환을 일으킬 가능성이 낮은 골거대세포 종양 환자에 대한 허가외 사용		
--	--	--