



식품의약품안전처

식품의약품안전처



수신자 암젠코리아유한회사, 대표:노상경 귀하 (우 04539 서울특별시 중구 을지로5길 19 20층)
(경유)

제목 의약품 재심사 결과통지서 발급 및 허가사항 변경명령[암젠코리아 유한회사, 엑스지바주(데노수맙)]

1. 귀사에서 2020.12.28.자로 우리 처에 제출한 “엑스지바주(데노수맙)”의 재심사 신청서(접수번호 : 20200284985)에 대한 검토 결과, 관련 규정에 적합하여 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제23조제3항에 따라 붙임과 같이 의약품 재심사 결과통지서를 발급합니다.
2. 아울러, 「약사법」 제31조제9항, 제76조제1항 단서조항, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제8조제3항, 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제37조에 따라 허가사항 변경을 명령하니, 귀 업체 해당 품목에 대하여 3개월 이내에 다음 방법에 따라 허가사항 변경 등 필요한 조치를 취하여 주시기 바랍니다.

가. 품목 허가증 원본 뒷면(변경 및 처분사항 등)에 다음과 같이 기재할 것.

| 변경 및 처분 사항 등 | |
|--|---|
| 연월일 | 내용 |
| 2021.7. . ↑ 변경명령일 | 재심사 완료에 따른 재심사 결과통지서 발급일 기재 |
| 2021.10. . ↑ 변경명령일로부터 3개월 후 일자임 예) 변경명령일 : '21.7. . →3개월 후 일자 : '21.10. . | 사용상의 주의사항 (바이오의약품품질관리과- 호, '21. . .) ↑ ↑ 변경명령 해당항목 행정명령 문서번호 및 시행일자 |

나. 품목허가증 원본에 변경 명령한 내용(사용상의 주의사항)을 첨부한 후 자체 보관 관리할 것.

다. 이미 제조(수입)된 의약품 중 변경일 이후 출고되는 모든 제품은 별도의 변경내용 (변경대비문서 또는 추가사항 안내쪽지 등과 필요시 새로운 제품설명서도 가능)을 추가첨부(부착)하여 유통할 것.

라. 이미 유통 중인 제품설명서(포장, 첨부문서 등)에 대하여는 당해 품목의 공급업소 (도매상, 병·의원 및 약국 등)에 변경내용에 대한 정보를 통보하고 이를 해당업소 홈페이지에 게재할 것.

3. 만일 정해진 기간 내에 동 명령사항을 이행하지 아니할 경우에는 관련 규정에 따른 행정조치 대상임을 알려드립니다.

※ 붙임의 자료는 의약품안전나라 홈페이지(<http://nedrug.mfds.go.kr>)의 상단메뉴 '고시/공고/알림' → 의약품 허가·승인 → 변경명령'에서 내려 받으실 수 있습니다.

- 붙임 1. 재심사 결과통지서 1부
- 2. 사용상의 주의사항 1부
- 3. 사용상의 주의사항 변경대비표 1부. 끝.

식품의약품안전처장



주무관 황유리

보건연구관 승호선

전결 07.29
과장 김은주

시행 바이오의약품품질관리 (2021.07.29) 접수 20200284985 (2020.12.28)
과-3766

우 28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운 / www.mfds.go.kr
전화 043-719-3654 전송 043-719-3650 / prpr44@korea.kr / 비공개(7)

사용상의 주의사항

1. 경고

이 약을 투여 받은 환자에서 턱뼈 괴사가 발생할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 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 고행암의 골전이

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

이 약 노출 기간의 중앙값은 12개월(범위 0.1 - 41)이었고, 임상시험 참여 기간의 중앙값은 13개월(범위 0.1 - 41)이었다. 이 약을 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. 이 약을 투여 받은 환자의 75%는 화학요법을 병용하였다.

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

약물이상반응은 뼈괴사와 저칼슘혈증이였다.

표 1. 선별된^a 모든 중증도의 약물이상반응

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

a 3건의 고형암의 골전이 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 중 10% 이상에서 보고되고 다음의 기준 중 한 가지를 만족하는 약물이상반응

- 이 약을 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(이 약의 임상시험이 아닌 졸레드론산과 위약을 비교한 임상 시험)

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 이 약을 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 이 약을 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 이 약 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, 이 약 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(이 약의 적응증에 해당하지 않는 환자군)에서의 골전이 예방에 대해 이 약을 평가하기 위한 연장 치료 단계를 포함한 위약대

조군 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, 이 약으로 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 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 임상시험에서, 환자들은 이 약 120 mg을 매 4주 간격으로 피하주사로 투여 받거나 (n = 850), 4 mg(신기능에 따라 조절된 용량)의 졸레드론산을 매 4주 간격으로 정맥 내 점적 투여 받았다(n = 852). 등록 기준은 혈청 칼슘(보정 수치) 8 - 11.5 mg/dL (2 - 2.9 mmol/L) 및 크레아티닌 청소율 30 mL/min 이상이였다. 비스포스포네이트를 정맥 투여 받은 적이 있는 환자, 턱뼈 괴사 또는 턱의 골수염의 병력이 있는 환자, 구강 수술이 필요한 진행형 치아 또는 턱의 병태가 있는 환자, 치유되지 않는 치과/구강 수술을 받은자 또는 어떤 것이든지 침습적 치과 시술이 계획되어 있는 환자는 제외되었다. 임상시험 동안 매 4주 간격으로 칼슘과 인을 포함한 혈청 화학 검사를 하였다. 칼슘과 비타민 D 보충이 권장되었으나 필수사항은 아니었다.

이 약 노출 기간의 중앙값은 16개월(범위: 1 - 50)이였고, 임상시험 참여 기간의 중앙값은 17개월(범위: 0.0 - 49)이었다. 이 약을 투여 받은 환자의 46%는 여성이었다. 83%는 백인, 13%는 아시아인, 3%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 4%는 히스패닉계/라틴계이었다. 이 약에 무작위 배정된 환자의 연령의 중앙값은 63세(범위: 29 - 91)이었다. 이 약을 투여 받은 모든 환자는 항-골수종 화학요법을 병용하였다.

다발성 골수종 환자에서 이 약의 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. 이 약의 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 이 약을 투여 받은 환자의 각각 2%, 21%에서 발생하였다.

턱뼈 괴사(ONJ)

다발성 골수종 임상시험의 1차 기간 중, 턱뼈 괴사는 이 약 투여군(노출 중앙값 16개월; 범

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

③ 골거대세포종

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

이 약을 투여받은 환자 548명 중 467명은 이 약으로 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 이 약의 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. 이 약의 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 이 약을 투여 받은 환자의 5%에서 발생하였다.
- 중증 저인산혈증(혈청 인이 1~2 mg/dL 미만 또는 0.3~0.6 mmol/L 미만)이 이 약을 투여 받은 20%의 환자에서 발생하였다.

턱뼈 괴사(ONJ)

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

비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절

이 약을 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

이 약 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

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

4) 국내 시판 후 조사결과

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 % 미 만) | 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 약은 프롤리아프리필드시린지와 동일한 주성분(데노수맵)을 함유한다. 이 약을 투여 중인 환자는 프롤리아프리필드시린지를 투여해서는 안된다.

2) 과민반응

이 약 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 이 약의 투여를 영구 중단한다.

3) 저칼슘혈증

이 약은 중증 증상성 저칼슘혈증을 일으킬 수 있으며, 치명적 사례가 보고되기도 하였다. 저칼슘혈증이 있는 환자는 이 약으로 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 이 약을 병용투여시, 칼슘 수치를 더욱 자주 모니터링한다. 저칼슘혈증 증상이 나타날 경우 의료진을 찾도록 환자에게 미리 알려주도록 한다.

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

4) 턱뼈 괴사(ONJ)

이 약을 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 이 약을 사용한 다발성 골수종 환자에서, 58%가 침습성 치과 시술 이력을 선행요인으로 갖고 있었다.

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

이 약으로 치료하는 중에 턱뼈 괴사가 나타나거나 의심되는 환자의 경우, 치과 의사나 구강 외과의사의 치료를 받아야 한다. 이들 환자의 경우 턱뼈 괴사를 치료하기 위한 광범위한 치

과적 수술은 상태를 악화시킬 수 있다. 주치의의 임상적 판단으로 개인의 유익성/위험성 평가에 근거한 환자 개개인의 관리 계획을 지도해야 한다.

5) 비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절

이 약을 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.

이 약을 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 이 약의 투여 중단 여부가 고려되어야 한다.

6) 골거대세포종 및 뼈 성장 환자의 치료 중단에 따른 고칼슘혈증

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

7) 치료 중단 후 다발성 척추 골절

데노수맙 치료 중단 후 다발성 척추 골절이 보고되었다. 골다공증 위험인자를 가진 환자나, 골다공증 병력 또는 이전에 골절 경험이 있는 환자는 다발성 척추 골절 고위험군에 포함된다. 이 약의 치료를 중단할 때, 개별 환자의 척추 골절 위험도를 평가해야 한다.

5. 상호작용

1) 이 약에 대한 약물 상호작용은 평가되지 않았다.

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약과 관련하여 임부를 대상으로 한 적절하고 통제된 임상시험은 없다.

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

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

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

동물 시험 결과와 이 약의 작용기전에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 일으킬 수 있다. 만약 임신 중에 이 약을 투여하거나 이 약 투여 중에 임신을 한다면, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다.

2) 수유부

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

데노수맙 최종 투여 후 1개월까지 사이노몰거스 원숭이의 모유에서 데노수맙이 검출되었으며(모유: 혈청 비 0.5% 이하) 모체 유선 발달은 정상이었고, 수유 장애도 없었다. 그러나, 임신한 RANKL 결손 마우스가 모체 유선의 변형 성숙을 보였으며 이로 인해 수유 장애를 보였다. 수유중 아기에게 이 약으로 인해 중대한 약물이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 이약이 수유부에 미치는 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 이약의 투여를 중단할지 결정해야한다.

3) 생식 능력이 있는 여성 및 남성

동물 시험 결과와 이 약의 작용기전에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 일으킬 수 있다.

이 약을 시작하기에 앞서, 임신 가능성이 있는 여성 환자의 임신 상태를 확인한다. 임신한 여

성 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 이약을 마지막으로 투여한 후 최소 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권장한다.

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

7. 소아에 대한 투여

골거대세포증이 있는 골 성숙이 완료된 청소년(12~16세)을 제외하고 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이 약은 골거대세포증이 있는 골 성숙이 완료된 청소년(12~16세)의 치료에만 권장된다. 골거대세포증 또는 승인되지 않은 적응증에 데노수맙을 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 골거대세포증 청소년 환자(12~16세) 19명을 하위군으로 등록한 공개 임상시험에서 이 약을 연구하였다. 이상반응 프로파일과 유효성 결과는 골 성숙이 완료된 청소년과 성인에서 유사하게 나타났다.

동물 데이터

이 약의 치료는 성장판이 열려 있는 소아의 뼈 성장을 손상시킬 수 있으며, 치아 맹출을 저해할 수 있다. 신생자의 랫드에 Fc에 결합된 osteoprotegerin(OPG-Fc)을 10 mg/kg 이하의 용량으로 투여하여 RANKL을 저해(이 약 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 이 약의 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 이 약을 투여받은 총 시험대상자(n=2841) 중 1271명(44%)이 65세 이상이었고, 473명(17%)는 75세 이상이었다. 다발성 골수종 임상시험에서 이 약을 투여받은 859명의 환자 중 387명(45%)이 65세 이상, 141명(16%)이 75세 이상이었다. 이들 고령 환자와 젊은 환자 사이에서 이 약의 안전성 및 유효성은 전반적으로 차이를 보이지 않았다.

9. 신장애 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 mg 을 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 저칼슘혈증 발생 위험도가 증가하는 것으로 나타났다. 환자들의 96%에서 경증~중등증의 저칼슘혈증을 보였다. 칼슘 수치와 칼슘 및 비타민 D 섭취를 모니터링한다.

10. 과량투여시의 처치

이 약을 과량 투여한 경험은 없다.

11. 적용상의 주의

1) 투여하기 전에, 이 약에 이물이나 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 투명하고 무색 또는 미황색의 액상으로, 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°C까지)에 도달하도록 한다. 이 과정은 15~30분 정도 걸린다. 이 약을 다른 방법으로 따뜻하게 하면 안 된다.

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

4) 이 약 1 바이알은 1회 투여분이다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 원래 포장상태에서 냉장(2~8°C) 보관한다. 이 약은 동결하여서는 안된다.

2) 냉장고에서 꺼낸 이후에는 이 약을 25°C 이상 또는 직사광선에 노출시켜서는 안 되며 14일 이내에 사용하여야 한다. 14일 이내에 사용하지 않은 것은 폐기한다. 포장기재에 기재된 사용기한이 경과한 후에는 이 약을 사용하지 않는다.

3) 직사광선 및 열을 피해 보관한다.

4) 이 약을 과도하게 흔들지 말아야 한다.

사용상의 주의사항 변경대비표

| 기 허가사항 | 변경사항 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--------------------------------|---|--------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------|----|--------|-------------------|--|--------------------------|------------------|--|------|---------------|--|--------|----------|--|----|
| <p>1. ~ 2. <생략, 기 허가사항과 동일> 3. 약물이상반응 <생략, 기 허가사항과 동일></p> <p>(신설)</p> <p><이하 생략, 기 허가사항과 동일></p> | <p>1. ~ 2. <생략, 기 허가사항과 동일> 3. 이상반응 <생략, 기 허가사항과 동일> 4) 국내 시판 후 조사결과 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.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th style="text-align: center;">중대한 약물이상반응 0.3%(1/316명, 1건)</th> <th style="text-align: center;">예상하지 못한 약물이상반응 3.2%(10/316명, 11건)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5" style="text-align: center; vertical-align: middle;">때 때 로 (0 . 1 ~ 5%미 만)</td> <td style="text-align: center;">진신장애 및 투 여부위</td> <td style="text-align: center;">발열</td> <td style="text-align: center;">오한, 통증</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">근골격 및 결합 조직 장애</td> <td></td> <td style="text-align: center;">근골격성 흉부 통증, 턱 통증, 근육통</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">피부 및 피하조 직 장애</td> <td></td> <td style="text-align: center;">두드러기</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">각종 위장관 장 애</td> <td></td> <td style="text-align: center;">잇몸 불편감</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">각종 정신 장애</td> <td></td> <td style="text-align: center;">불안</td> </tr> </tbody> </table> <p><이하 생략, 기 허가사항과 동일></p> | | | 중대한 약물이상반응 0.3%(1/316명, 1건) | 예상하지 못한 약물이상반응 3.2%(10/316명, 11건) | 때 때 로 (0 . 1 ~ 5%미 만) | 진신장애 및 투 여부위 | 발열 | 오한, 통증 | 근골격 및 결합 조직 장애 | | 근골격성 흉부 통증, 턱 통증, 근육통 | 피부 및 피하조 직 장애 | | 두드러기 | 각종 위장관 장 애 | | 잇몸 불편감 | 각종 정신 장애 | | 불안 |
| | | 중대한 약물이상반응 0.3%(1/316명, 1건) | 예상하지 못한 약물이상반응 3.2%(10/316명, 11건) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 때 때 로 (0 . 1 ~ 5%미 만) | 진신장애 및 투 여부위 | 발열 | 오한, 통증 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 근골격 및 결합 조직 장애 | | 근골격성 흉부 통증, 턱 통증, 근육통 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 피부 및 피하조 직 장애 | | 두드러기 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 각종 위장관 장 애 | | 잇몸 불편감 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 각종 정신 장애 | | 불안 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

끝.