



Denosumab (Prolia®)의 투여 간격 및 칼슘·비타민 D 복합제제 처방 여부에 따른 임상적 결과 평가

김유경¹ · 김정현¹ · 도현정¹ · 정영미¹ · 이정화¹ · 이주연² · 김은경^{2*}

¹분당서울대학교병원 약제부, ²서울대학교 약학대학
(2022년 8월 11일 접수 · 2022년 8월 20일 수정 · 2022년 8월 20일 승인)

Evaluation of Clinical Outcomes by Therapeutic Dosing Interval of Denosumab (Prolia®) and Calcium-Vitamin D Prescriptions

Youkyeong Kim¹, Junghyun Kim¹, Hyunjeong Doh¹, Young Mi Jeong¹, Jeonghwa Lee¹, Ju-Yeun Lee², and Euni Lee^{2*}

¹Department of Pharmacy, Seoul National University Bundang Hospital, Gyeonggi-do 13620, Republic of Korea

²College of Pharmacy & Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, Seoul 08826, Republic of Korea

(Received August 11, 2022 · Revised August 20, 2022 · Accepted August 20, 2022)

ABSTRACT

Background: Denosumab (Prolia®) is administered every 6 months for osteoporosis treatment. Co-administration of calcium and vitamin D is required to minimize hypocalcemia risk. We evaluated clinical outcomes based on the administration interval of denosumab and co-prescription with calcium-vitamin D combination products. **Methods:** A retrospective study was conducted using electronic medical records from 668 patients who started denosumab therapy between January 1 and December 31, 2018, at Seoul National University Bundang Hospital. Clinical outcomes, as measured by changes in T-score, were evaluated by the intervals and concurrent prescriptions with calcium-vitamin D combination products. **Results:** Of the 668 patients, 333 patients met the eligibility criteria. These patients were divided into two groups based on appropriateness of the administration interval: “Appropriate” (304 patients, 91.3%) and “Inappropriate” (29 patients, 8.3%). T-score changes were significantly higher in the “Appropriate” than in the “Inappropriate” group (0.30 ± 0.44 vs. 0.13 ± 0.37 , $p=0.048$). At the beginning of the treatment, 221 patients (66.4%) were prescribed calcium-vitamin D combination products, but the changes in T-scores were not significantly different by the prescription status of the product (0.29 ± 0.46 vs. 0.28 ± 0.38 , $p=0.919$). **Conclusion:** T-scores were significantly improved in patients with appropriate administration intervals. No significant changes in T-scores were observed by the prescription status with calcium-vitamin D combination products. For optimal treatment outcomes, prescribers should encourage adherence to the approved prescription information on dosage and administration, and pharmacists should provide medication counseling for patients.

KEYWORDS: Osteoporosis, denosumab, drug utilization review

Youkyeong Kim and Junghyun Kim contributed equally to this work.

*Correspondence to: Euni Lee, College of Pharmacy & Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, 1 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 08826, Republic of Korea
E-mail: eunilee@snu.ac.kr

Copyright © The Korean College of Clinical Pharmacy.



This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

우리나라에서 50세 이상 인구의 골다공증 유병률은 22.4%, 골감소증 유병률은 47.9%로 확인된다.¹⁾ 골다공증성 압박성 골절 환자의 경우 2012년 117,361명에서 2016년 139,889명으로 증가하였고 의료비용도 2012년 약 1932억원에서 2016년 2819억원으로 매년 늘어 사회 경제적으로 큰 부담이 되고 있다.²⁾

Denosumab은 새로운 기전의 골다공증 치료제로서 receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)에 대한 결합을 차단하는 RANK ligand (RANKL)의 단일 클론 항체로, 파골 세포의 발달과 활동을 억제하고 뼈의 소실을 감소시키며 골밀도를 증가시킨다.³⁾ 골다공증 치료제로서 denosumab은 60mg의 주사약으로 6개월 간격으로 피하 주사하며, 효과는 가역적이므로 6개월의 투여 간격을 지켜야 지속적인 효과를 기대할 수 있다. 모니터링 없이 투여를 중단할 경우, 골절의 위험성이 투여를 받지 않은 환자 수준으로 돌아와 다발성 척추 골절의 위험이 증가한다.⁴⁾

Denosumab 투여 시 대표적인 약물이상반응은 저칼슘혈증으로 전이성 암환자나 만성신부전 환자에서 빈번하게 나타나며, 정상 신기능을 가졌지만 비타민 D 결핍인 환자에서도 나타난다.⁵⁾ 따라서 denosumab을 투여 받는 환자는 칼슘과 비타민 D를 추가적으로 복용하도록 권고하고 있다. Denosumab 투여 중 칼슘과 비타민 D를 복용한 군과 복용하지 않은 군을 비교했을 때, 칼슘과 비타민 D를 복용한 군에서 혈중 칼슘 농도의 감소가 적었고, 골대사가 크게 억제되었으며 고관절의 골밀도가 증가되었다.⁶⁾

이에 본 연구는 분당서울대학교병원에서 denosumab (Prolia[®]) 사용현황을 파악하고 허가사항 내 기준의 투여 간격에 따른 임상적 결과와 칼슘과 비타민 D 복합제제 처방 여부에 따른 임상적 결과를 평가하고자 한다.

연구 방법

연구설계 및 연구대상

본 연구는 전자의무기록 검토를 통한 후향적 연구로서 2018년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 분당서울대학교병원에서 denosumab (Prolia[®]) 투여를 시작한 성인 환자를 연구 대상으로 하였다. 첫 투여 전 dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 검사 정보가 없는 환자는 제외하였으며, 연구 대상을 투여 시작 시점부터 2021년 6월 30일까지 추적 관찰하였다.

대상 환자의 연령, 성별, denosumab 처방 진료과 및 투여일, 혈중 칼슘 농도 및 혈중 25-hydroxy vitamin D 농도, DXA 검사일 및 T-score에 대한 정보를 수집하였으며, T-score는 영상 의학전문의가 전자의무기록 상 “lowest T-score”로 기록한 수치를 확인하였다. 본 연구는 분당서울대학교병원 생명윤리심의위원회의 승인 하에 진행되었다[IRB No. B-2108-702-101].

약물의 사용 현황 분석

전체 연구 대상군의 denosumab 투여 횟수, 투여 지속 여부, 약물 투여 전 추천되는 검사인 혈중 칼슘 및 비타민 D 측정 여부와 농도를 수집하여 분석하였다. 혈중 칼슘 농도 8.5 mg/dL 미만을 저칼슘혈증으로 정의하였고, 혈중 알부민 농도가 4 g/dL 이하인 환자는 알부민 농도를 반영하여 혈중 칼슘 농도를 보정하였다.⁷⁾ 혈중 비타민 D 농도는 American Association of Clinical Endocrinology와 Endocrine Society에서 제시하는 가이드라인에 따라 혈중 25-hydroxyvitamin D 농도 30 ng/mL 이상을 “sufficiency”, 20-29 ng/mL를 “insufficiency”, 20 ng/mL미만을 “deficiency”로 분류하였다.⁸⁾

2021년 6월 30일을 기준으로 6개월 이내 투여 기록이 있다면 투여 지속으로 구분하였고, 투여를 지속하지 않은 환자에 대해서는 전자의무기록을 통해 투여 중단 사유를 분석하였다.

투여 간격에 따른 임상적 결과 평가

분석 대상군은 전체 대상군 중 denosumab을 3회 이상 투여하고 투여 전 후로 DXA 측정 기록이 있는 환자로 정의하였으며 의무기록 상 명확한 투여 지연 사유를 확인할 수 있는 환자는 제외하였다(Fig. 1). Denosumab의 약동학적 특성과 국내 허가사항을 반영하여 평균 투여 간격 180±28일인 환자를 투여 간격이 적합한 군으로 분류하고, 적합한 군과 적합하지 않은 군에서 denosumab 투여 전 후로 측정된 T-score의 변화(ΔT-score)를 비교하여 임상적 결과의 연관성을 평가하였다.^{9,10)}

칼슘과 비타민 D 처방 여부에 따른 임상적 결과 평가

Denosumab 첫 투여 시 칼슘과 비타민 D 복합 제제의 처방 여부에 따라 처방이 있었던 군과 없었던 군으로 분류하여 denosumab 투여 전 후의 T-score를 비교하여 유효성을 분석하였다.

칼슘과 비타민 D 처방 여부에 따른 안전성 분석은 유효성 분석 대상군 중 denosumab 첫 투여 전 혈중 칼슘 농도가 정상 범위인 환자에 대해 시행하였다(Fig. 1). Denosumab 첫 투여 시 칼슘과 비타민 D 복합 제제의 처방이 있었던 군과 없었던 군으로 분류하여 저칼슘혈증의 발생률을 비교하였으며, 추적 기간 동안 한번이라도 저칼슘혈증이 발생하였으면 저칼슘혈증이 발생한 것으로 평가하였다.

통계 분석

독립형 변수인 투여 간격 적합성 여부, 칼슘과 비타민 D 처방 여부에 따라 연속형 변수인 T-score의 변화를 비교하기 위해 Student t-test를 시행하였으며, 칼슘과 비타민 D 처방이 있었던 군과 없었던 군에서 연령에 유의한 차이를 보여 연령과 T-score에 대해 Pearson의 상관분석을 시행하였다. 또한, 칼슘과 비타민 D 처방 여부에 따른 저칼슘혈증의 발생률을 비교하기 위해서 카이제곱 검정을 통해 통계적 유의성을 확인하였다.

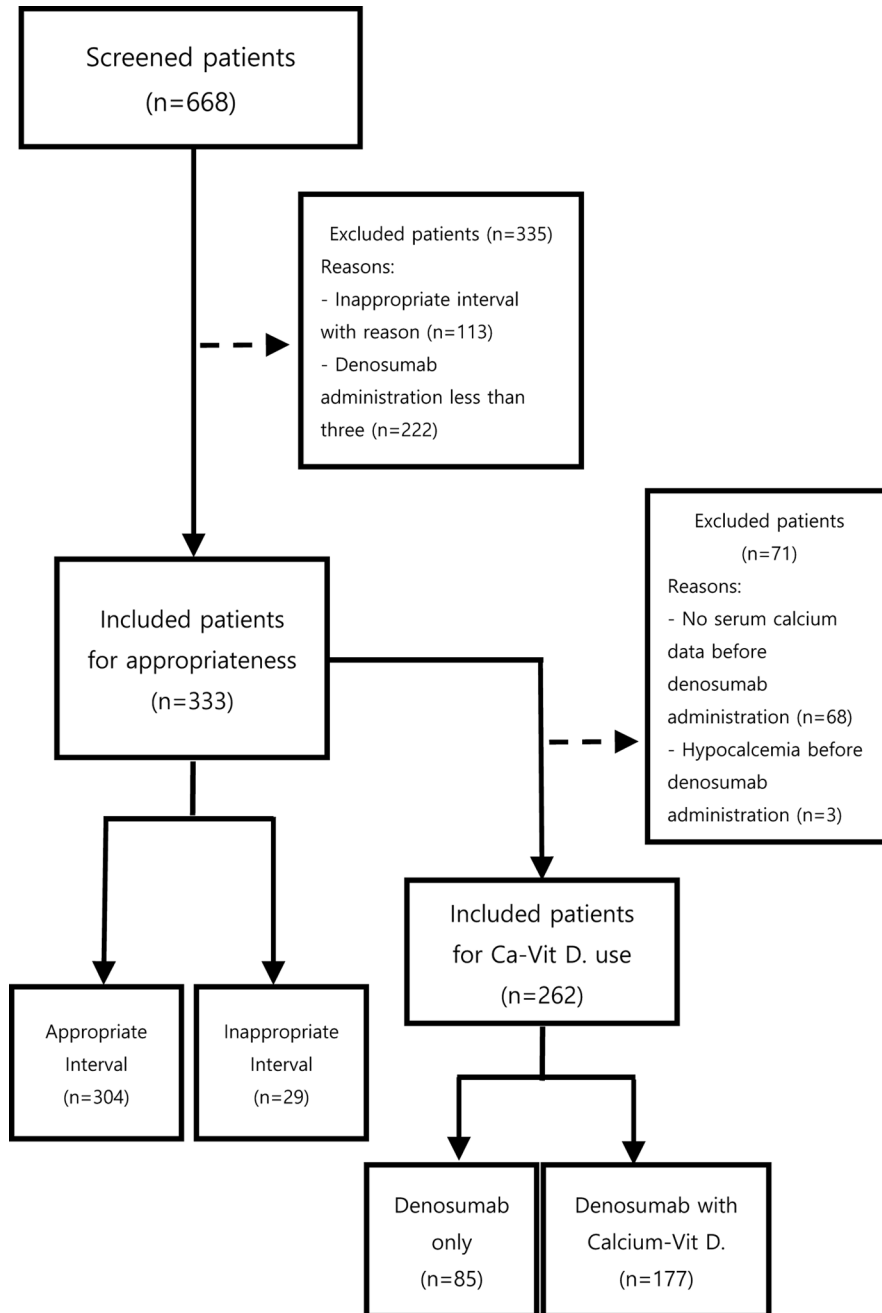


Fig. 1. Flowchart of Study population

모든 통계 분석은 IBM SPSS software version 25.0 (IBM Korea, Seoul)를 이용하였고, 통계적 유의성의 판단은 유의수준 0.05를 기준으로 하였다.

연구 결과

약물 사용 현황

전체 연구대상 668명의 평균 나이는 75.8±10.3세이며

denosumab 투여 전 T-score의 평균은 -3.3±0.8이었다(Table 1).

Denosumab 투여 전 T-score가 골다공증 진단 기준인 -2.5 이하였던 환자는 668명 중 600명(89.8%)이었다. T-score가 -2.5 보다 높았던 68명 중 45명은 골절, 14명은 골다공증, 나머지 9명은 골감소증 진단의 적응증으로 denosumab을 투여 받았다.

Denosumab을 처방한 진료과는 정형외과(255명, 38.2%), 내분비대사내과(232명, 34.7%), 류마티스내과(48명, 7.2%) 순이었으며, denosumab 투여 횟수를 분석한 결과, 투여 횟수 별 환

Table 1. Baseline characteristics of study subjects (n=668)

	N (%) or (Mean±SD)
Sex, n (%)	
Female	594 (88.9)
Male	74 (11.1)
Age, mean±SD	75.9±10.3
Medical departments of the prescribers, n (%)	
Orthopedic Surgery	255 (38.2)
Endocrinology	232 (34.7)
Rheumatology	48 (7.2)
Health Promotion Center	42 (6.3)
Obstetrics & Gynecology	41 (6.1)
Family Medicine	31 (4.6)
Rehabilitation Medicine	17 (2.5)
Neurosurgery	2 (0.3)
Baseline T-score, mean±SD	-3.3±0.8

SD, standard deviation

자 수(%)는 각각 1회 136명 (20.4%), 2회 86명(12.9%), 3회 60명(9.0%), 4회 84명(12.6%), 5회 74명(11.1%), 6회 135명(20.2%), 7회 93명(13.9%)이었다.

2021년 6월 30일을 기준으로 분당서울대병원에서 denosumab을 지속 투여하고 있는 환자는 668명 중 287명(43.0%)이었다. 담당의의 판단 하에 denosumab 투여를 중단한 환자는 142명(21.3%)으로 확인되었고, 이 중 58명은 다른 골다공증 치료제로 변경하였다. 타 의료기관으로 회송된 환자는 38명(5.7%)이었으며, 201명(30.1%)은 마지막 투여일 이후로 분당서울대학교병원을 방문하지 않았다.

전체 668명 중 denosumab 투여 전 혈중 칼슘 농도를 측정된 환자는 527명(78.9%)이었다. 이 중 5명(0.9%)이 저칼슘혈증이었으며, 5명 중 1명만 칼슘과 비타민 D 복합제제 처방이 있었

다. Denosumab 투여 전 혈중 25-hydroxyvitamin D를 측정된 환자는 457명(68.4%)이었으며, 이 중 134명(29.3%)이 비타민 D deficiency, 141명(30.9%)이 비타민 D insufficiency이었다. 비타민 D deficiency와 insufficiency 환자 275명 중 칼슘과 비타민 D 복합제제의 처방이 있었던 환자는 167명(60.7%)이었다.

투여 간격에 따른 임상적 결과 평가

대상 환자 333명 중 투여 간격이 적합한 환자는 304명(91.3%)이었으며, 투여 간격이 적합하지 않은 환자는 29명(8.7%)이었다(Fig. 1). 투여 간격이 적합하지 않은 환자 29명은 모두 투여 간격의 평균이 208일보다 길었던 환자였으며, 투여 간격의 평균이 152일보다 짧았던 환자는 없었다. 투여 간격이 적합한 군에서 ΔT -score의 평균은 0.30 ± 0.44 , 투여 간격이 적합하지 않은 군에서 ΔT -score의 평균은 0.13 ± 0.37 으로 투여 간격이 적합한 군에서 T-score가 통계적으로 유의하게 더 증가하였다($p=0.048$) (Table 2).

칼슘과 비타민 D 처방 여부에 따른 임상적 결과 평가

칼슘과 비타민 D 처방 여부에 따른 유효성 평가 대상 환자 333명 중 221명(66.4%)은 denosumab 첫 투여 시 칼슘과 비타민 D 복합 제제 처방이 있었고, 112명은 처방이 없었다. 복합 제제 처방이 있었던 군의 연령은 73.6 ± 10.0 세, 복합 제제 처방이 없었던 군의 연령은 76.9 ± 9.5 세로 유의하게 차이가 있는 것으로 분석되었으나($p=0.005$), 연령과 ΔT -score는 연관이 없는 것으로 나타났다($p=0.282$). 또한, 복합 제제 처방에 따른 ΔT -score의 차이를 분석하였을 때 복합 제제 처방 유무와 ΔT -score의 연관성은 없었다(Table 3).

칼슘과 비타민 D 처방 여부에 따른 안전성 평가 대상 환자 262명 중 저칼슘혈증의 발생률은 6.9%(18명)였으며, 칼슘과 비타민 D 복합 제제의 처방이 있었던 군(177명)에서 발생률은 7.3%(13명), 처방이 없었던 군(85명)에서는 5.9%(5명)이었다. 카이제곱 검정으로 분석결과 두 군의 저칼슘혈증 발생률의 차이는 없었다($p=0.192$).

Table 2. Changes in T-scores by the treatment interval (n=333*)

	Appropriate [†]	Inappropriate	p-value
ΔT -score, mean±SD	0.30 ± 0.44	0.13 ± 0.37	0.048
Sex, n (%)	304 (91.3)	29(8.7)	
Female	280 (92.1)	29 (100)	0.247
Male	24 (7.9)	0 (0)	
Age, mean±SD	74.9 ± 9.6	72.9 ± 12.4	0.406
Baseline t-score, mean±SD	-3.19 ± 0.68	-3.31 ± 0.75	0.390

*Patients with less than three denosumab administrations and patients with inappropriate administration intervals with clear reasons were excluded from the analysis.

[†]Appropriate interval was defined as 180 ± 28 days

SD, standard deviation

Table 3. Changes in T-scores by the concurrent prescriptions with calcium-vitamin D combination products (n=333*)

	Denosumab only	Denosumab with calcium-vitamin D combination products	p-value
ΔT-score, mean±SD	0.279±0.38	0.285±0.46	0.919
Sex, n (%)	112(33.6)	221(66.4)	
Female	106 (94.6)	203 (91.9)	0.354
Male	6 (5.4)	18 (8.1)	
Age, mean±SD	76.9±9.5	73.6±10.0	0.005
Baseline t-score, mean±SD	-3.31±0.82	-3.29±0.70	0.828

*Patients with less than 3 denosumab administrations and patients with inappropriate administration intervals with clear reasons were excluded from the analysis.

SD, standard deviation

고 찰

Denosumab은 2010년 미국 식품의약국이 승인한 새로운 기전의 골다공증 치료제로 우리나라는 2019년 4월부터 골다공증의 일차치료제로 급여가 확대되면서 약제에 대한 관심이 높아지고 처방 또한 증가하고 있다.¹¹⁾ Denosumab과 bisphosphonate계 약물들의 가장 큰 차이점은 bisphosphonate계 약물들은 휴약기가 필요하지만 denosumab은 약물의 휴약기가 필요하지 않다는 점이다.¹²⁾ 최대 10년간의 denosumab 장기 치료에서도 부작용 발생률 및 골절 발생률이 일관되게 낮았으며, 골밀도는 지속적으로 증가하는 결과를 보였다.¹³⁾ 오히려 2년 동안 denosumab을 투여 받은 환자들이 1년간 투여를 중지하였을 때 골밀도가 denosumab 투여 받기 전으로 돌아가는 결과를 보였으므로,¹⁴⁾ 적응증이 있는 환자는 투여 간격을 준수하며 치료를 연속할 때 최적의 치료효과를 기대할 수 있음을 시사한다.

본 연구에서, 분당서울대학교병원에서 denosumab을 2년 이상 지속적으로 투여 중인 환자는 287명(43.0%)이었으며, 타 의료기관으로 회송된 환자는 38명(5.7%)이었다. Denosumab 치료를 지속하지 않은 것으로 확인되는 환자 343명(51.3%) 중 201명(30.1%)은 마지막 투여일 이후로 분당서울대학교병원을 방문하지 않은 환자로, 전자의무기록상 회송 기록은 없으나 타 의료기관에서 denosumab 투여를 지속했을 가능성을 배제할 수 없다. Moran 등의 국외 연구 결과에서 20%의 환자만 해당 병원에서 denosumab 치료를 지속하였고, 53%의 환자는 1차 의료(primary care)로 회송되어¹⁵⁾ 본 연구의 결과보다 높은 비율로 타의료기관으로 회송되어 치료가 지속되는 것을 알 수 있다. 더욱이 국내에서 골다공증은 약국 요양급여비용총액의 본인부담률 산정특례대상(경증 질환)에 해당하는 질환으로, 2020년 10월 8일부터 상급종합병원 외래 재진 진료 시 본인부담률이 요양급여비용 총액의 100분의 100으로 상향 적용되어¹⁶⁾ 타 의료기관에서 치료를 지속했을 가능성이 더욱 커졌을 것으로 추정된다. 따라서 상급종합병원 단일 기관 연구인 본 연구에서의 denosumab 지속 투여 비율은 실제보다 과소평가되었을 가능성이 높다.

Denosumab의 가역적인 효과를 감안할 때 치료의 중단으로 인한 골밀도 감소 또는 골절 발생의 가능성 때문에 치료를 중단하는 것은 권장되지 않지만, 우리나라의 급여 인정 기준이 T-score가 -2.5 이하인 경우 1년(2회), 방사선 촬영 등에서 골다공증성 골절이 확인된 경우 3년(6회)이며, 추적검사에서 T-score가 2.5 이하에만 급여를 인정하고 있다. 따라서 급여 조건에 해당되지 않는 경우 환자 동의하에 비급여로 투여를 지속해야 하며, 비급여로 투여 지속 여부에 대한 비용 대비 효과 측면에서의 추가적인 연구가 필요하다.

또한, 본 연구에서는 denosumab 투여 환자에서 투여 간격과 ΔT-score간의 통계적으로 유의한 상관관계를 확인하였다. 투여 간격이 적합한 군에서 적합하지 않은 군보다 ΔT-score의 평균이 더 크게 상승되었다(0.30±0.44, 0.13±0.37, $p=0.048$). 이는 denosumab 투여 간격과 골밀도의 변화의 상관관계를 밝힌 Lyu 등의 연구와 유사한 결과이다.¹⁷⁾ Wong-Pack 등의 연구에서는 투여 간격과 골밀도의 변화에 유의한 상관관계가 없는 것으로 나타났지만, 최소 3년 이상 투여한 환자를 대상으로 한 본 연구와는 달리 최소 2년 투여한 환자를 포함시켜 그에 따른 연구 결과의 차이가 있을 수 있다.¹⁸⁾

본 연구에서 분석한 저칼슘혈증의 발생률은 6.9%로, Cummings 등의 무작위 배정 임상시험(randomized controlled trials, RCT)에서의 저칼슘혈증 발생률인 1.7% 보다 높았으나,¹⁰⁾ Tsvetov 등의 연구에서는 7.4%로 본 연구와 가까운 수준으로 나타났다.¹⁹⁾ Cummings 등의 RCT 연구는 모든 연구 대상자들에게 최소 칼슘 1000 mg을 매일 복용하게 하였고, serum 25-hydroxyvitamin D가 12 ng/mL 미만인 환자들을 연구 대상에서 제외하는 등 저칼슘혈증이 나타날 수 있는 위험요소를 배제한 연구이므로, 저칼슘혈증의 위험요소들이 배제되지 않은 실제 임상에서의 연구보다 저칼슘혈증의 발생률이 과소평가되었을 가능성이 높다.

또한, 본 연구에서는 칼슘과 비타민 D 복합 제제를 투여한 군과 투여하지 않은 군에서 T-score의 변화량 및 저칼슘혈증의 발생률 차이가 없는 것으로 나타났으나, Nakamura 등의 연

구에서는 칼슘과 비타민 D 복합 제제를 투여한 군에서 골밀도가 더 증가한 것으로 나타났다.⁶⁾ Body 등의 연구에서는 칼슘 혹은 칼슘과 비타민 D 복합 제제를 투여한 군에서 투여하지 않은 군 보다 저칼슘혈증의 발생이 적었음을 확인하였으나, 이는 전이성 골질환 환자에서 denosumab 120mg을 4주마다 투여한 연구의 결과로서 본 연구와 연구대상 및 denosumab의 투여간격에 차이가 있기 때문에 비교하기 어렵다.²⁰⁾

본 연구의 한계점에는 denosumab 치료 이전에 다른 골다공증 치료제를 사용하였는지 여부나, 골다공증 진단기간, 동반 질환이나 병용 약물에 대한 분석을 배제하였다는 것이다. 또한, 칼슘과 비타민 D 복합 제제의 처방 여부만 확인하여 실제 복용 여부 및 복용 순응도는 반영되지 않았으며, 단일 기관 연구로 타 기관의 처방약이나 일반의약품 혹은 건강기능식품으로 복용되고 있는 칼슘과 비타민 D 복합 제제의 복용 여부는 파악하지 못하였다는 점이다. 칼슘 또는 비타민 D 단독 제제의 복용 여부 또한 확인하지 않았다.

이러한 한계점에도 불구하고, 본 연구에서는 투여 간격이 적합한 군에서 의무기록 상 명확한 투여 지연 사유 없이 투여가 지연된 환자군보다 T-score가 유의하게 더 증가했음을 확인하였으며, 최적의 약물 치료를 위해서는 6개월의 투여 간격을 준수하는 것이 중요함을 확인하였다. 이에 따라 최적의 치료 효과를 위해 환자에게 투여 간격을 반드시 지키도록 약물정보를 제공하는데 있어 약사의 적극적인 역할이 필요하다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

1. The Korean Society of Osteoporosis. Osteoporosis and Osteoporotic Fracture Fact Sheet 2019. Available from <https://www.ksbmr.org/bbs/index.html?code=fact&category=&gubun=&page=1&number=703&mode=view&keyfield=&key=>. Accessed February 19, 2022.
2. Choi SH, Kim DY, Koo JW, Lee SG, Jeong SY, Kang CN. Incidence and Management Trends of Osteoporotic Vertebral Compression Fractures in South Korea: A Nationwide Population-Based Study. *Asian Spine J* 2020;14(2):220-8.
3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, *et al.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65.
4. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, *et al.* Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: A post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and Its extension. *J Bone Miner Res* 2018;33(2):190-8.
5. Daga N, Joseph F. Denosumab-induced severe hypocalcaemia in a patient with vitamin D deficiency. *BMJ Case Rep* 2020;13(8):e234508.
6. Nakamura Y, Suzuki T, Kamimura M, *et al.* Vitamin D and calcium are required at the time of denosumab administration during osteoporosis treatment. *Bone Res* 2017;5:17021.
7. Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: hypocalcaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010;1(1):29-33.
8. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract* 2020;26(Suppl 1):1-46.
9. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, *et al.* A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19(7):1059-66.
10. AMGEN. Approved package insert of Prolia® Pre-filled Syringe. Available from <http://www.amgen.co.kr/products/prolia>. Accessed February 19, 2022.
11. Endocrine Today. Denosumab increasingly prescribed in osteoporosis treatment. Available from <https://www.healio.com/news/endocrinology/20210329/denosumab-increasingly-prescribed-in-osteoporosis-treatment>. Accessed April 17, 2022.
12. Fleish H. Bisphosphonates in bone disease. From the Laboratory to Patient, 4th ed. San Diego: Academic Press 2000: 30-3.
13. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, *et al.* 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(7):513-23.
14. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, *et al.* Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):972-80.
15. Moran CP, English S, Beringer T, Lindsay JR. Real World Experience of Denosumab Treatment in the Belfast Osteoporosis Service. *Ulster Med J* 2019;88(3):150-6.
16. Health Insurance Review & Assessment Service. Notification 2020-221. Available from <https://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA020002000100&brdScnBltno=4&brdBltNo=8254>. Accessed July 11, 2022.
17. Lyu H, Zhao SS, Yoshida K, *et al.* Delayed denosumab injections and bone mineral density response: An electronic health record-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(5):1435-44.
18. Wong-Pack M, Kalani A, Hordyk J, *et al.* The effects of noncompliance to Prolia (denosumab) on the changes in bone mineral density: A retrospective review. *J Osteoporos* 2016;2016:7903128.
19. Tsvetov G, Amitai O, Shochat T, Shimon I, Akirov A, Diker-Cohen T. Denosumab-induced hypocalcemia in patients with osteoporosis: can you know who will get low? *Osteoporos Int* 2020;31(4):655-65.
20. Body JJ, Bone HG, de Boer RH, *et al.* Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer* 2015;51(13):1812-21.

Author's information

Youkyeong Kim, Junghyun Kim, Hyunjeong Doh, Young Mi Jeong, and Jeonghwa Lee, Pharmacists and Researchers; Ju-Yeun Lee and Euni Lee, Professor