의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-09-29</td><td>접수번호</td><td>20220181008, 20220186701,
20220186709</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">노보노디스크제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">소그로야프리필드펜5mg/1.5mL(소마파시탄)
소그로야프리필드펜10mg/1.5mL(소마파시탄)
소그로야프리필드펜15mg/1.5mL(소마파시탄)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">소마파시탄</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 프리필드펜(1.5 밀리리터) 중 소마파시탄 5 밀리그램
1 프리필드펜(1.5 밀리리터) 중 소마파시탄 10 밀리그램
1 프리필드펜(1.5 밀리리터) 중 소마파시탄 15 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.03.06.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2 ℃~8 ℃)보관, 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아 카톤에 넣어서 보관, 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA(20.08.28.), EMA(21.03.31.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
제품화지원팀
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>강소영, 전설희, 진미령, 오우용
박애란, 김문신, 정지원
김성민, 김영림, 안광수</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>한연해, 안광수</td></tr>
</table>

* 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) 성장호르몬 결핍으로 인한 성장 부전이 있는 3세 이상 소아에서 내인성 성장호르몬 대체요법
2) 성장호르몬 결핍이 있는 성인에서 내인성 성장호르몬 대체요법

○ 용법·용량

표 1: 권장 용량

소아 성장호르몬 결핍	권장 시작용량
치료 경험이 없는 소아 환자 및 다른 성장호르몬 제품에서 이 약으로 전환하는 소아 환자	0.16 mg/kg/주
성인 성장호르몬 결핍	권장 시작용량
·치료 경험이 없는 환자 성인 (18세 이상에서 60세 미만) 경구용 에스트로겐 요법을 투여 받고 있는 여성 (연령 무관) 고령자 (60세 이상)	 1.5 mg/주 2 mg/주 1 mg/주
·매일 투여하는 성장호르몬 제품에서 이 약으로 전환하는 환자 성인 (18세 이상에서 60세 미만) 경구용 에스트로겐 요법을 투여 받고 있는 여성 (연령 무관) 고령자 (60세 이상)	 2 mg/주 4 mg/주 1.5 mg/주

1) 소아 성장호르몬 결핍:
치료는 성장호르몬 결핍증(growth hormone deficiency, GHD)이 있는 소아환자의 진단 및 관리에 자격과 경험이 있는 의사가 시작하고 모니터링해야 한다.
용량 적정
이 약 용량은 성장 속도, 약물이상반응, 체중 및 혈청 인슐린 유사 성장 인자-I (IGF-I) 농도에 따라 개별화되고 조절될 수 있다.
평균 IGF-I 표준 편차 점수(SDS) 수치(주사 4 일 후 채혈)를 용량 적정 지침으로 이용할 수 있다. 용량 적정은 평균 IGF-I SDS 수치가 정상 범위, 즉 -2에서 +2 사이 (0 SDS에 근접한 것이 바람직함)를 달성하는 것을 목표로 해야 한다.
IGF-I (SDS)가 > 2인 경우, 이 약의 다음번 투여 후 재평가해야 한다. 여전히 값이 2보다 크면 0.04 mg/kg/주를 감량하는 것이 권장된다. 일부 환자에서는 1회 이상의 용량 감소가 필요할 수 있다.
용량을 감량하였지만 잘 성장하지 않는 환자의 경우, 내약성이 있는 만큼 용량을 점진적으로 증량하여 최대 0.16 mg/kg/주까지 투여할 수 있다. 용량 증가량은 주당 0.02 mg/kg을 초과하지 않아야 한다.
치료 평가
유효성 및 안전성 평가는 약 6 ~ 12개월 간격으로 고려되어야 하며 성장 매개변수, 생화학 (IGF-I, 호르몬, 포도당 및 지질 수치) 및 사춘기 상태를 분석하여 평가할 수 있다. 사춘기 시기에는 더 빈번한 평가를 고려해야 한다.
최종 키 또는 거의 최종 키에 도달 (연간 키 성장 속도 <2 cm/년) 했고 골 연령이 > 14세인 여아 또는 > 16세인 남아 (골단 성장판 폐쇄에 해당) 환자에서는 치료를 중단해야 한다 (사용상의주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). 골단이 융합되는 경우, 환자는 성장 호르몬 치료의 필요성에 대해 임상적으로 재평가되어야 한다.

성장이 완료된 후에 성장호르몬 결핍이 계속되는 경우, 제지방량 및 골무기질 축적을 포함한 완전한 성인 신체 발달을 달성하기 위해서 성장호르몬 치료를 계속해야 한다 (용량에 대한 지침은 성인에 대한 권장 용량 참조 (표 1)).

2) 성인 성장호르몬 결핍:

용량 적정

이 약의 용량은 반드시 각 환자에 대하여 개별적으로 조절되어야 한다. 환자의 임상 반응과 약물이상반응 경험에 근거하여 0.5 ~ 1.5 mg 씩 2 ~ 4주 간격으로 소마파시탄 용량을 단계적으로 늘리는 것이 권장되며, 주당 소마파시탄 8 mg까지 투여할 수 있다.

혈청 인슐린 유사 성장 인자-I (IGF-I) 수치(투여 후 3-4일째에 채취)를 용량 적정을 위한 지침으로 이용할 수 있다. IGF-I 표준 편차 점수(SDS) 목표는 2 SDS를 초과하지 않는 정상 범위의 상한을 목표로 해야 한다. 일반적으로 용량 적정 후 8주 이내에 목표 범위 내의 IGF-I SDS 수치에 도달한다. 일부 성인 성장호르몬 결핍 환자에서는 더 긴 용량 적정 기간이 필요할 수 있다 (아래 및 사용상의 주의사항 11. 전문가를 위한 정보 참조).

치료 평가

IGF-I SDS를 용량 적정을 위한 생체표지자로 사용하는 경우, 목표는 12개월 이내의 적정 기간 동안 IGF-I SDS 수치가 연령에 대하여 보정된 참고 범위 상한 (IGF-I SDS 참고 범위 상한: 0 ~ +2)내에 도달하도록 하는 것이다. 이 기간 동안 이러한 목표 범위에 도달하지 않거나, 환자가 원하는 임상 반응을 나타내지 않는 경우에는, 다른 치료 방법을 고려해야 한다.

이 약의 유지 치료 기간 동안, 약 6-12개월 간격으로 유효성 및 안전성 평가를 고려해야 하며 이는 생화학 (IGF-I, 포도당 및 지질 수치), 체성분 및 체질량 지수를 분석하여 평가할 수 있다.

[투여 방법]

이 약은 주 1회 투여하며 하루 중 언제라도 투여할 수 있다.

이 약은 복부, 대퇴부, 둔부 또는 상완부에 피하 주사하고, 주사 부위는 용량 조절과 무관하다.

국소 지방 위축을 방지하기 위해 매주 주사 부위를 바꿔야 한다.

- 소그로야프리필드펜5 mg/1.5 mL

이 약 5 mg/1.5 mL (3.3 mg/mL)프리필드펜은 0.025 mg (0.0075 mL) ~ 2 mg (0.6 mL)의 용량을 투여하며, 0.025 mg 씩 용량이 증가된다.

- 소그로야프리필드펜10 mg/1.5 mL

이 약 10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL) 프리필드펜은 0.05 mg (0.0075 mL) ~ 4 mg (0.6 mL) 의 용량을 투여하며, 0.05 mg 씩 용량이 증가된다.

- 소그로야프리필드펜15 mg/1.5 mL

이 약 15 mg/1.5 mL (10 mg/mL) 프리필드펜은 0.10 mg (0.01 mL) ~ 8 mg (0.8 mL) 의 용량을 투여하며, 0.10 mg 씩 용량이 증가된다.

투여 전 의약품 사용 방법은 사용상의주의사항 9.적용상의 주의를 참조한다.

· 다른 성장호르몬 제품에서 전환하는 경우

주 1회 성장호르몬 제품에서 이 약으로 전환하는 환자는 본인의 주 1회 투여 요일을 지속하는 것이 권장된다.

매일 투여하는 인간 성장호르몬 제품에서 주 1회 투여하는 이 약으로 전환하는 환자는 주 1회 투여를 위해 선호되는 요일을 선택하고 ,주 1회로 이 약을 처음 주사하기 전날 (또는 최소 8시간 전에) 매일 투여하는 제품의 마지막 용량을 주사해야 한다. 환자는 표 1에 제시된 권장 용량을 따라야 한다.

· 경구용 에스트로겐 요법

경구 에스트로겐 함유 요법을 받는 여성의 경우, IGF-I 수치가 낮을 수 있고 치료 목표를 달성하기 위해 성장 호르몬의 용량 조절이 필요할 수 있다 (사용상의주의사항 6. 특수환자군에 대한 투여 참조). 소아 성장호르몬 결핍에서 0.16 mg/kg/주를

초과하는 용량은 연구되지 않았고 권장되지 않는다.

· 투여를 잊은 경우

환자가 투여를 잊은 경우 투여 예정일로부터 3일 이내라면, 이를 알게 된 후 가능한 빨리 이 약을 투여하고, 이후에 원래의 주 1회 투여 일정을 재개하도록 환자에게 권고한다. 만약 3일 넘게 지난 경우에는, 놓친 용량은 건너뛰고 다음 용량을 정기적으로 예정된 투여일에 투여하여야 한다. 두 번 이상 투여를 잊은 경우에는, 정기적으로 예정된 투여일에 투여를 재개해야 한다.

· 투여 요일을 변경하고자 하는 경우

직전 투여와 다음 투여와의 간격이 최소 4일 이상인 경우, 일주일 중 투여하는 요일을 변경할 수 있다. 투여하는 요일을 새로 정한 이후에는 주 1회 투여가 지속되어야 한다.

· 투여 시간의 유연성

예정된 투여일에 주사하는 것이 가능하지 않은 경우 두 투여일 간의 간격이 최소 4일(96시간) 이상이라면, 예정된 주1회 투여일로부터 최대 2일 전 또는 3일 후까지 이 약을 투여할 수 있다. 정기적으로 예정된 투여일에 다음번 용량에 대한 주 1회 투여를 재개할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민성이 있는 환자
2) 이 약은 종양 활성에 대한 근거가 있는 경우에는 투여해서는 안 된다. 두개내 종양은 반드시 비활성이어야 하며 이 약 치료를 시작하기 전에 항암 치료가 완료되어야 한다. 종양 증식에 대한 근거가 있는 경우에는 치료를 중단해야 한다 (3. 일반적 주의 참조).
3) 이 약을 골단이 닫힌 소아에서 키 성장 촉진을 위해 투여해서는 안 된다 (용법용량 참조).
4) 개심술, 복부 수술, 다발성 사고 외상, 급성 호흡 부전 또는 이와 유사한 상태에 따른 합병증이 있는, 급성 중병이 있는 환자에는 투여해서는 안 된다 (대체 요법을 투여 받고 있는 환자에 관해서는 3. 일반적 주의 참조).

2. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

흔하게 보고된 약물이상반응은 (발생률이 감소하는 순서로 (소아 성장호르몬 결핍, 성인 성장호르몬 결핍) 두통(12 %, 12%), 사지 통증 (9%, 해당없음), 갑상선 저하증 (5%, 2%), 주사 부위 반응(5%, 1%), 말초 부종(3%,4%), 관절통(2%, 7%), 고혈당증(2%, 1%), 피로(2%, 6%), 및 부신 피질 부전(1.5%,3%)이었다.

2) 약물이상반응

표 2에 기재되어 있는 약물이상반응은 소아 성장호르몬 결핍 환자(베이스라인 연령: 2.5세 ~ 11세)를 대상으로 진행 중인 핵심 제 3상 임상시험 1건(52주)에서 얻은 안전성 자료에 근거한 것이다. 약물이상반응의 빈도는 핵심 제 3상 시험에서의 빈도에 근거하여 계산되었다. 표 3에 기재되어 있는 약물이상반응은 성인 성장호르몬 결핍 환자(베이스라인 연령: 19세 ~ 77세)에서 완료된 3건의 제 3상 시험에서 얻은 통합 안전성 자료에 근거한 것이다.

약물이상반응은 MedDRA 기관계 대분류 및 다음과 같이 정의된 빈도 범주에 따라

열거되어 있다: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000).

표 2: 제 3상 임상시험에서의 약물이상반응 (소아 성장호르몬 결핍)

MedDRA 기관계 대분류	매우 흔하게	흔하게
각종 내분비 장애		갑상선 저하증* 부신 피질 부전
대사 및 영양 장애		고혈당증
각종 신경계 장애	두통*	
근골격 및 결합 조직 장애		관절통 사지 통증**
전신 장애 및 투여 부위 병태		말초 부종* 주사 부위 반응*# 피로

*일반적으로, 이러한 약물이상반응은 중대하지 않았고, 경증이었으며 일시적이었다.

#주사 부위 반응에는 주사 부위 타박상 (1.5%), 주사 부위 통증 (1.5%), 주사 부위 혈종 (1.5%), 및 주사 부위 종창 (0.8%)이 포함되었다.

**주로 경증의 다리 통증

표 3: 완료된 3건의 제 3상 시험에서의 약물이상반응 (성인 성장호르몬 결핍)

MedDRA 기관계 대분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
각종 내분비 장애		부신 피질 부전 갑상선 저하증	
대사 및 영양 장애		고혈당증*	
각종 신경계 장애	두통	지각 이상	수근관 증후군
피부 및 피하 조직 장애		발진* 두드러기*	지방 비대* 소양증*
근골격 및 결합 조직 장애		관절통 근육통 근육 강직*	관절 강직
전신 장애 및 투여 부위 병태		말초 부종 피로 무력증 주사 부위 반응*	

* 일반적으로, 이러한 약물이상반응은 중대하지 않았고, 경증 또는 중등증이었으며 일시적이었다.

3) 특정 약물이상반응에 대한 설명

① 말초 부종

말초 부종은 흔하게 관찰되었다(소아 성장호르몬 결핍에서 3%, 성인 성장호르몬 결핍에서 4%). 성장호르몬 결핍 환자는 세포외액량 결핍이 특징이다. 성장호르몬 제품을 이용한 치료를 시작하는 경우, 이러한 결핍이 교정된다. 말초 부종을 동반한 체액 저류가 발생할 수 있다. 증상은 일반적으로 일과성이며, 용량 의존적이고 일시적인 용량 감소가 필요할 수 있다.

② 부신 피질 부전

부신 피질 부전은 흔하게 관찰되었다 (소아 성장호르몬 결핍에서 1.5%, 성인 성장호르몬 결핍에서 3%) (3. 일반적 주의 참조).

4) 소아

이 약의 안전성은 3세 이상의 소아 성장호르몬 결핍에서 확립되었다. 3세 미만의 소아 성장호르몬 결핍 환자에 대한 이 약의 안전성 프로파일은 확립되지 않았다.

중증 비만, 상기도 폐쇄 또는 수면 무호흡의 병력, 또는 확인되지 않은 호흡기 감염 중 한 가지 이상의 위험요소를 가지고 있는 프래더-윌리 증후군(Prader-Willi Syndrome)이 있는 소아 환자에서 성장호르몬 요법을 시작한 후 갑작스러운 사망이 보고되었다. 이 약은 유전적 프래더-윌리 증후군으로 인한 소아 성장장애 환자의 치료에 적합하지 않다.

3. 일반적 주의

1) 부신 피질 부전: 성장호르몬 치료 개시는 11βHSD-1 억제 및 혈청 코르티솔 농도 감소를 유발할 수 있다. 성장호르몬으로 치료받는 환자의 경우, 이전에 진단되지 않은 중추성 (이차) 부신 저하가 나타날 수 있으며 글루코코르티코이드 대체요법이 필요할 수 있다. 또한, 이전에 부신 저하로 진단되어 글루코코르티코이드 대체 요법으로 치료받고 있는 환자는 성장호르몬 치료 시작 후 유지용량 또는 부하 용량의 증량이 필요할 수 있다. 부신 저하가 있는 환자는 혈청 코르티솔 수치 감소 및/또는 글루코코르티코이드 증량 필요성에 대한 모니터링이 필요하다 (4. 상호작용 참조).
2) 포도당 대사 장애: 성장호르몬 치료는 인슐린 민감성을 감소시킬 수 있으며(특히 민감한 환자에서 고용량으로 치료하는 경우 더욱 그러함) 이에 따라 인슐린 분비 능력이 불충분한 환자에서는 고혈당증이 발생할 수도 있다. 따라서, 성장호르몬으로 치료하는 동안 이전에 진단되지 않은 내당능 장애와 현성 당뇨병이 나타날 수 있다. 따라서, 성장호르몬으로 치료받는 모든 환자, 특히 비만이나 당뇨병 가족력과 같은 당뇨병에 대한 위험 인자가 있는 환자에서는 포도당 수치를 정기적으로 모니터링해야 한다. 기존에 1형 또는 2형 당뇨병이 있거나 내당능 장애가 있는 환자는 성장호르몬으로 치료하는 동안 면밀하게 모니터링해야 한다. 이러한 환자에서 성장호르몬 요법을 시작하는 경우, 혈당강하제의 용량 조절이 필요할 수 있다.
3) 신생물: 성장호르몬으로 치료 받은 환자에서 새로운 원발성 암의 발생 위험이 증가한다는 근거는 없다. 악성 질환이 완전 관해되었거나 양성 종양에 대한 치료를 받았던 환자에서, 성장호르몬 요법은 재발률 증가와 관련이 없었다. 악성 질환의 완전 관해를 달성했거나 양성 종양에 대한 치료를 받았던 환자는 성장호르몬 요법 시작 후 재발에 대하여 면밀히 추적 관찰해야 한다. 악성 또는 양성 종양이 발병하거나 재발한 경우에는 성장호르몬 치료를 중지해야 한다. 소아암 생존자들에서 성장호르몬 치료 시 이차 신생물이 전체적으로 경미하게 증가한 것이 관찰되었고, 가장 빈번한 것은 두개내 종양이었다. 이차성 신생물에 대한 주요 위험 인자는 이전의 방사선 노출로 보인다.
4) 양성 두개내압 항진: 중증 또는 재발성 두통, 시각 증상, 오심 및/또는 구토가 발생하는 경우에는, 시신경 유두 부종에 대한 안저 검안경 검사가 권장된다. 시신경 유두 부종이 확인되는 경우, 양성 두개내압 항진에 대한 진단을 고려해야 하며 필요시 성장호르몬 치료를 중단한다. 현재까지 두개 내압 항진이 정상화된 환자에서 임상적 결정을 내리는 데 지침이 되는 근거는 불충분하다. 성장호르몬 치료가 재개되면, 두개 내압 항진 증상에 대한 신중한 모니터링이 필요하다.
5) 갑상선 기능: 성장호르몬은 갑상선 외 T4의 T3로의 전환을 증가시켜 은폐된 초기 갑상선 저하증을 드러나게 할 수 있다. 갑상선 저하증은 성장호르몬 치료 반응을

간섭하므로, 환자들은 갑상선 기능을 정기적으로 검사 받아야 하며, 필요 시 갑상선 호르몬 대체 요법을 받아야 한다 (2. 이상사례 및 4. 상호작용 참조).

6) 경구용 에스트로겐 병용: 경구용 에스트로겐은 이 약을 포함하는 성장호르몬의 IGF-I 반응에 영향을 미친다. 어떠한 형태로든 경구용 에스트로겐 (호르몬 요법 또는 피임)을 복용 중인 여성 환자는 에스트로겐 투여 경로의 변경(예, 경피, 질내 호르몬 제품)이나 다른 형태의 피임법을 고려해야 한다. 경구용 에스트로겐을 복용 중인 여성이 이 약 요법을 시작하는 경우, 더 높은 시작용량과 더 긴 적정 기간이 필요할 수 있다 (용법용량 참조). 이 약을 투여 중인 여성 환자가 경구용 에스트로겐 요법을 시작하는 경우, 혈청 IGF-I 수치를 정상 연령-적합 범위 이내로 유지하기 위해 이 약 용량을 증량할 수 있다. 반대로, 이 약을 투여 중인 여성 환자가 경구 에스트로겐 요법을 중단하는 경우, 소마파시탄 과다 및/또는 부작용을 피하기 위해 이 약 용량을 감량해야 할 수 있다 (용법용량 및 4. 상호작용 참조).

7) 피부 및 피하 조직 장애: 이 약을 장기간 동안 같은 부위에 계속 투여하는 경우, 지방 비대, 지방 위축, 후천성 지방 이상과 같은 피하 조직의 국소 변화가 발생할 수 있다. 이러한 위험을 최소화하기 위해서 주사 부위를 바꿔주어야 한다 (용법용량 및 2. 이상사례 참조).

8) 항체: 성인 성장호르몬 결핍 환자에서 이 약에 대한 항체가 관찰되지 않았다. 소수의 소아 성장호르몬 결핍 환자가 항-소마파시탄 항체 양성 반응을 보였다. 이들 항체 중 중화항체는 없었으며 임상 효과에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 치료에 반응하지 않는 환자에서는 항-소마파시탄 항체의 존재에 대한 검사를 실시해야 한다.

9) 급성 중병: 개심술, 복부 수술, 사고로 인한 다발성 외상, 급성 호흡 부전에 따른 합병증을 앓고 있는 522명의 성인 중환자가 포함된 두 건의 위약 대조 임상시험에서 회복에 대한 성장호르몬의 영향이 연구되었다. 5.3 또는 8 mg 성장호르몬을 매일 투여받은 환자에서 위약을 투여받은 환자에 비해 사망률이 더 높았다 (42% 대 19%). 이 정보에 근거할 때, 이러한 유형의 환자는 이 약으로 치료해서는 안 된다. 급성 중환자에서의 성장호르몬 대체 요법의 안전성에 관하여 이용 가능한 정보가 없으므로, 이러한 상황에서 치료를 계속하는 것의 잠재적 위험과 유익성을 비교 평가해야 한다.

10) 췌장염 : 다른 성장호르몬 제품 투여 중 췌장염이 보고된 사례가 있다. 따라서 이 약을 투여받은 환자에서 원인 불명의 복통이 발생하는 경우 췌장염을 고려해야 한다.

11) 골단 장애

임상시험에서 이 약 투여시 골단 장애가 보고되지 않았다.

대퇴골두골단분리증을 포함한 골단장애는 내분비 장애가 있는 환자 또는 급속한 성장을 겪고 있는 환자에서 더 자주 발생할 수 있다. 투여 중 절뚝거림이 시작되거나 엉덩이 또는 무릎통증이 있는 소아환자는 주의 깊게 평가해야 한다.

4. 상호작용

1) 사이토크롬 P450 대사 약물

성장호르몬 결핍 성인 환자를 대상으로 수행된 상호작용 연구로부터의 결과는 성장호르몬 투여가 사이토크롬 P450 동종효소들에 의해 대사되는 것으로 알려진 화합물

들의 청소율을 증가시킬 수도 있음을 시사한다. 특히 사이토크롬 P450에 의해 대사되는 화합물들 (예, 성 스테로이드, 코르티코스테로이드, 항경련제, 사이클로스포린)의 청소율이 증가될 수 있어, 이 화합물들의 혈장 농도가 더 낮아질 수 있다. 이에 대한 임상적 유의성은 알려진 바 없다.

2) 글루코코르티코이드

성장호르몬은 코르티손의 코르티솔로의 전환을 감소시키고, 이전에는 발견되지 않은 중추 부신 저하가 나타나게 하거나 저용량 글루코코르티코이드 대체 요법의 효과를 무효화시킬 수 있다 (3. 일반적 주의 참조).

3) 경구용 에스트로겐

경구용 에스트로겐 요법을 받는 여성의 경우, 치료 목표를 달성하기 위해서는 더 높은 용량의 소마파시탄이 필요할 수 있다 (용법용량 및 3. 일반적 주의 참조).

4) 혈당강하제

이 약이 인슐린 감수성을 감소시킬 수 있기 때문에 이 약을 병용 투여하는 경우 인슐린을 포함하는 혈당강하제의 용량 조절이 필요할 수 있다 (2. 이상사례 및 3. 일반적 주의 참조).

5) 기타

이 약의 대사 효과는 테스토스테론 및 갑상선 호르몬과 같은 다른 호르몬제와의 병용 요법에 의해서도 영향을 받을 수 있다 (3. 일반적 주의 참조).

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

임신중 투여에 대한 임상 자료는 없다.

동물실험에서 생식 독성이 나타났다 (11. 전문가를 위한 정보 참조).

그러므로, 임부 및 피임을 하지 않는 가임 여성에서 이 약은 권장되지 않는다.

2) 수유부

이 약/대사체가 사람의 모유로 배설되는지는 알려져 있지 않다.

동물에 대하여 이용가능한 약력학/독성학 자료는 이 약이 유즙으로 배설됨을 나타냈다 (11. 전문가를 위한 정보 참조).

모유 수유 중인 신생아/유아에 대한 위험을 배제할 수 없다.

소아에 대한 모유 수유의 유익성과 산모에 대한 치료의 유익성을 고려하여 수유를 중단할 지, 또는 이 약 치료를 중단/자제할 지를 결정해야 한다.

3) 가임여성

이 약의 사용 및 생식 능력에 대한 이 약의 잠재적 영향에 관한 임상 경험은 없다.

랫드에서 수컷 및 암컷의 수태능에 대하여 유해한 영향은 관찰되지 않았다 (11. 전문가를 위한 정보 참조).

6. 특수환자군에 대한 투여

1) 고령자 (60세 이상)

고령 환자에서는 일반적으로 이 약의 더 낮은 용량이 필요할 수 있다. 추가적인 정보는 11. 전문가를 위한 정보를 참조한다.

2) 소아

3세 미만의 소아 환자에서는 이 약의 임상 효과에 대한 자료가 제한적이다.

3) 성별

남성은 시간 경과에 따른 IGF-I 감수성 증가를 나타낸다. 이는 남성이 과다 치료될 위험이 있음을 의미한다. 여성, 특히 경구용 에스트로겐을 복용 중인 여성은 남성보다 더 높은 용량과 더 긴 적정 기간이 필요할 수 있다 (11. 전문가를 위한 정보 참조). 경구용 에스트로겐을 복용 중인 여성의 경우, 에스트로겐 투여 경로 변경을 고려해야 한다 (예, 경피, 질내 투여) (3. 일반적 주의 참조).

4) 신장애

신장애 환자에 대한 시작용량 조절은 필요하지 않다. 신장애 환자는 더 낮은 용량의 이 약이 필요할 수 있으나 이 약의 용량은 각 환자의 필요에 따라 개별적으로 조절되므로, 추가적인 용량 조절은 필요하지 않다 (11. 전문가를 위한 정보 참조).

5) 간장애

간장애 환자에 대한 시작용량 조절은 필요하지 않다. 중등도 간장애 환자는 더 높은 용량의 이 약이 필요할 수 있으나 이 약의 용량은 각 환자의 필요에 따라 개별적으로 조절되므로, 추가적인 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에서의 이 약 사용에 관하여 이용 가능한 정보는 없다. 이러한 환자를 이 약으로 치료하는 경우에는 주의해야 한다 (11. 전문가를 위한 정보 참조).

7. 운전 및 기계조작에의 영향

이 약은 운전이나 기계 조작 능력에 아무런 영향을 미치지 않거나 무시할 정도의 영향을 미친다.

8. 과량투여시의 처치

이 약 과량 투여에 관한 임상 경험은 제한적이다.

일일 성장호르몬 치료 경험에 근거할 때, 급성과량투여에 의해 처음에는 혈당저하, 이후 혈당상승이 보일 수 있다. 이러한 혈당저하는 생화학적 검사로 확인되었으나, 저혈당의 임상증상은 없었다.

장기간의 과량 투여는 인간 성장호르몬 과다에 의한 증상 및 징후를 유발할 수 있다.

9. 적용상의 주의

1) 이 약의 투여를 시작하기 전 환자들은 의료인으로부터 적절한 주사 기술에 대해 훈련을 받아야 한다. 이러한 훈련은 부적절한 주사 부위, 주사바늘 찔림, 불완전한 투여와 같은 투약 실수의 위험성을 줄여준다.
2) 이 프리필드펜은 한 사람에 의해서만 사용되어야 한다.
3) 이 약이 얼었던 적이 있는 경우, 이 약을 사용해서는 안 된다.
4) 카트리지를 프리필드 펜에서 꺼내어 다시 충전해서는 안 된다.
5) 주사침은 항상 사용 전에 부착해야 한다. 주사침을 재사용해서는 안 된다. 각 주사 후에는 주사침을 버리고 주사침을 뺀 상태로 펜을 보관해야 한다. 이렇게 하면 주사침이 막히거나, 오염 및 감염되는 것을 막고, 약액이 새지 않도록 하고, 부정확한 용량이 투여되지 않도록 할 수 있다. 주사침이 막힌 경우, 환자는 동봉된 사용 방법 안내에 기술되어 있는 지시사항을 따라야 한다.

6) 주사침은 포함되어 있지 않다. 이 약은 길이 8 mm 이하인 노보파인®또는 노보파인®플러스 1회용 주사침과 함께 사용하도록 고안되었다.
7) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 관련 규정에 따라 폐기해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
2) 냉장보관(2°C - 8°C)한다. 얼리지 않는다. 냉각제로부터 멀리 보관한다.
빛으로부터 보호하기 위하여 펜의 뚜껑을 닫아 상자에 넣어 보관한다.
3) 처음 개봉 후: 6주간 냉장(2°C - 8°C)보관한다. 얼리지 않는다. 냉각제로부터 멀리 보관한다. 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아 외부 상자에 보관한다.
4) 냉장 보관이 가능하지 않은 경우(예, 여행 중): 처음 개봉 여부에 상관없이, 이 약을 일시적으로 30°C 이하에서 최대 총 72시간(3일) 동안 보관할 수 있다. 이 약을 이러한 온도에서 보관한 후에는 다시 냉장 보관한다. 일시적으로 30°C 이하에서 보관한 다음 다시 냉장 보관하는 경우, 냉장 보관하지 못한 기간의 총합이 3일을 초과해서는 안 되며, 이를 주의깊게 모니터링한다. 이 약을 30°C 이하에서 72시간(3일)을 초과하여 보관한 경우 또는 30°C를 초과하는 온도에서 보관한 경우에는 폐기해야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 정보

① 작용 기전

소마파시탄은 오래 지속되는 재조합 인간 성장호르몬 유도체이다. 내인성 인간 성장호르몬과 유사한 191개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 알부민 결합 부분이 부착되는 아미노산 골격에 단일 치환(L101C)이 있다. 알부민 결합 부분(측쇄)은 지방산 부분과 단백질의 101번 좌위에 부착된 친수성 스페이서로 이루어져 있다.

소마파시탄의 작용 기전은 성장호르몬 수용체를 통해 직접적으로 및/또는 전신 조직에서 생성되지만 주로 간에서 생성되는 IGF-I을 통해 간접적으로 이루어진다.

성장호르몬 결핍을 이 약으로 치료하면 체성분(즉, 체지방량 감소, 제지방량 증가) 및 대사 작용의 정상화가 달성된다.

소마파시탄은 소아 성장호르몬 결핍 환자에서 뼈의 성장판(골단)에 영향을 미쳐 골격 성장을 촉진한다. 4) 비임상 정보 참조.

② 약력학적 효과

IGF-I

IGF-I는 성장호르몬 결핍에서의 유효성에 대하여 일반적으로 인정되는 생체표지자이다.

소마파시탄 투여 후 용량-의존적인 IGF-I 반응이 유도된다.

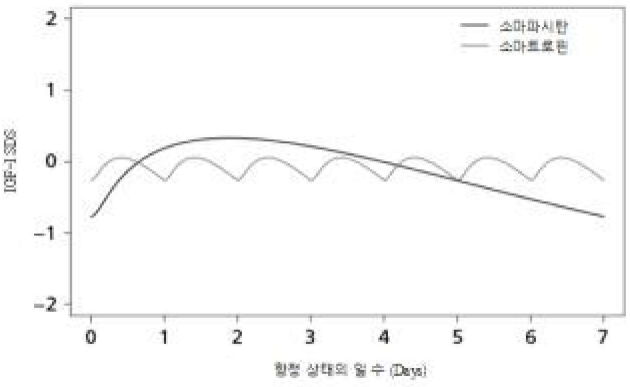
주 1회씩 1-2회 투여한 후에 IGF-I 반응의 항정 상태 패턴에 도달된다.

IGF-I 수치는 주 중에 변동된다. IGF-I 반응은 2-4일 후에 최대이다. 소마파시탄의 IGF-I 프로파일은 매일 투여하는 성장호르몬 치료와 다르다 (그림 1 참조).

소아 성장호르몬 결핍 환자에서, 소마파시탄은 용량에 비례하는 IGF-I 반응을 유발하며, 평균 0.02 mg/kg의 용량 변화는 0.32의 IGF-I 표준 편차 점수(SDS) 변화를 유발

한다.

그림 1: 소마파시탄과 소마트로핀의 항정 상태 기간 동안의 모델-유도 IGF-I 프로파일 (성인 성장호르몬 결핍에서의 자료에 근거함)



2) 약동학적 정보

소마파시탄은 주1회 투여에 적합한 약동학 성질을 갖는다. 내인성 알부민에 가역적으로 결합하여 소마파시탄의 제거가 지연되며 이에 따라 생체 내 반감기와 작용 지속시간이 연장된다.

소아(2.5세에서 14세)의 경우 0.02 ~ 0.16 mg/kg/주의 용량 수준에서, 건강한 성인의 경우 0.01 ~ 0.32 mg/kg의 용량 수준에서, 그리고 성인 성장호르몬 결핍 환자의 경우 0.12 mg/kg까지의 용량에서 피하 투여 후 소마파시탄의 약동학을 시험했다.

전반적으로, 소마파시탄은 시험한 용량 범위내에서 비선형 약동학을 나타낸다. 그러나, 성장호르몬 결핍 성인에서 임상적으로 관련있는 범위의 소마파시탄 용량에서 소마파시탄의 약동학은 대략적으로 선형이다.

소아 성장호르몬 결핍에서 소마파시탄 용량 0.16 mg/kg/주는 80.2 ng/mL의 평균 농도에 해당하고 성인 성장호르몬 결핍에서 임상적으로 관련있는 범위의 소마파시탄 용량은 0.1-36.2 ng/mL의 평균 농도 에 해당한다.

· 흡수

성인 및 소아 성장호르몬 결핍 환자에서 t_{max}중앙값은 0.02 mg/kg/주 ~ 0.16 mg/kg/주 용량에서 4 ~ 25.5시간 범위였다.

주 1회로 1-2회 투여한 후 항정 상태 노출이 달성되었다.

사람에서 소마파시탄의 절대 생체이용률은 연구되지 않았다.

· 분포

소마파시탄은 혈장 단백질에 광범위하게 결합하며(>99%) 따라서 알부민과 유사하게 분포될 것으로 예상된다. 집단 PK 분석에 근거할 때, 추정 분포 용적(V/F)은 소아 성장호르몬 결핍 환자에서 1.7 L, 성인 성장호르몬 결핍 환자에서 14.6 L였다.

· 배설

소아 성장호르몬 결핍 환자에서 0.16 mg/kg/주 단회 및 반복 투여 후 최종 반감기는 대략 34시간이었다.

소아 및 성인 성장호르몬 결핍 환자의 항정상태에서 최종 반감기는 대략 2~3일 범위의 기하 평균으로 추정되었다(용량: 0.02 ~ 0.12 mg/kg).

소마파시탄은 마지막 투여 후 약 2주 동안 순환혈에 존재할 것이다. 다회 투여 후 이 약의 축적은 거의 또는 전혀 관찰되지 않았다 (평균 축적비: 1-2).

· 생체 내 변환

소마파시탄은 단백분해성 분해와 펩티드와 알부민 결합기 사이의 링커 서열의 절단에 의해 광범위하게 대사된다.

소마파시탄은 배설 전에 광범위하게 대사되어 소변(주요 배설 경로(81%))과 대변(소마파시탄 관련 물질 중 13%가 관찰됨)에서 온전한 형태의 소마파시탄이 관찰되지 않았으며, 이는 배설 전에 완전히 생체 내 변환됨을 가리킨다.

[특수 환자군]

· 체중

이 약의 같은 용량에서 체중이 높은 시험대상자에 비해 체중이 낮은 시험대상자에서 노출이 더 높았음에도 불구하고, 35 kg ~ 150 kg의 체중 범위에서 시험대상자들은 비슷한 IGF-I 수치에 도달하기 위해서 같은 용량이 필요했다. 따라서, 체중에 따른 용량 조절 권고사항은 없다.

· 신장애

항정 상태에서 이 약 0.08 mg/kg 용량은 신장애 시험대상자에서 더 높은 노출을 유발했고, 이는 중증 신장애 시험대상자와 혈액투석을 요하는 시험대상자에서 가장 두드러졌고, 이러한 시험대상자에서 정상 신기능에 대한 $AUC_{0\text{-}168h}$ 비는 각각 1.75 및 1.63이었다. 일반적으로, 이 약 노출은 GFR이 감소함에 따라 증가하는 경향을 보였다.

중등증 및 중증 신장애가 있는 시험대상자와 혈액투석을 요하는 시험대상자에서 더 높은 IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$수치가 관찰되었고, 정상 신기능에 대한 비는 각각 1.35, 1.40 및 1.24였다.

권장 시작용량을 낮추고 이 약의 용량을 개별적으로 적정했을 때 IGF-I가 경미하게 증가한 것으로 관찰되었기 때문에 신장애 환자에서의 용량 조절에 관한 권고사항은 없다.

· 간장애

항정 상태에서 이 약 0.08 mg/kg 용량은 중등증 간장애 시험대상자에서 더 높은 노출을 유발했으며, 정상 간 기능에 대한 비는 $AUC_{0\text{-}168h}$의 경우 4.69, C_{max}의 경우 3.52였다.

경증 및 중등증 간장애 시험대상자에서 정상 간 기능 시험대상자에 비해 이 약에 의한 더 낮은 IGF-I 수치가 관찰되었다 (정상인 경우에 대한 비율은 경증의 경우 0.85, 중등증의 경우 0.75이었음).

이 약의 용량을 개별적으로 적정했을 때 IGF-I가 경미하게 감소한 것으로 관찰되었기 때문에, 간장애 환자에서의 용량 조절에 관한 권고 사항은 없다.

3) 임상시험 정보

① 소아 성장호르몬 결핍

REAL 4 (제3상)

치료 경험이 없는 소아 성장호르몬 결핍 환자 200명을 대상으로 한 52주, 무작위 배정, 다기관, 공개, 활성대조군, 평행설계, 제 3상 시험(REAL 4)에서 이 약 주 1회 투여의 유효성과 안전성이 평가되었다. 환자들은 이 약 0.16 mg/kg/주 주 1회 투여(N=132) 또는 소마트로핀 0.034 mg/kg/일 1일 1회 투여(N=68)에 무작위 배정되었다.

베이스라인에서, 환자 200명의 평균 연령은 6.4세였다(범위: 2.5 세 ~ 11세). 74.5%의 환자가 남성이었다.

이 약과 소마트로핀에 대한 52주 동안의 연간 성장 속도(annualised height velocity)는 유사했다(표 4).

표 4: 소아 성장호르몬 결핍 환자에서 52주차에서의 성장 결과

	이 약 주 1회 투여 (N=132)	소마트로핀 1일 1회 투여 (N=68)	치료 차이 추정치(95% CI) (이 약-소마트로핀)
연간 성장 속도 (cm/년)	11.2	11.7	-0.5 [-1.1; 0.2]

이와 마찬가지로, 베이스라인과 비교한 52주차의 키 SDS 및 IGF-I SDS변화도 이 약 및 소마트로핀에서 유사했다.

매일 투여 소마트로핀 대비 이 약 주 1회 투여가 치료 부담에 유의미한 개선(감소), 보호자의 치료부담 개선(감소), 더 큰 환자 편의성과 순응도를 나타냈다.

② 성인 성장호르몬 결핍

34주 위약 대조(이중 눈가림) 및 활성 대조군 (공개) 시험에서, 치료 경험이 없는 성인 성장호르몬 결핍 환자 301명이 이 약 주 1회 투여 또는 위약 또는 소마트로핀 1일 1회 투여에 무작위 배정(2:1:2)되어 300명이 34주의 치료 기간(본 시험의 주요 기간) 동안 해당 치료에 노출되었다. 환자 집단의 평균 연령은 45.1세 (범위 23-77세; 41명이 65세 이상이었음)이었고, 51.7%가 여성이었고, 69.7%가 성인 발병 성장호르몬 결핍을 앓고 있었다.

34주의 주요 기간을 완료한 총 272명의 성인 성장호르몬 결핍 환자가 53주의 공개 연장 기간을 계속했다. 위약을 투여받던 시험대상자는 이 약으로 전환되었고 소마트로핀을 투여받던 환자는 이 약 또는 소마트로핀 중 한 가지에 다시 무작위 배정(1:1)되었다.

주요 치료 기간(표 5)에서의 일차 변수에 대하여 관찰된 임상 효과가 아래에 제시되어 있다.

표 5: 34주차에서의 결과

34주차에서 베이스라인으로부터의 변화[a]	이 약	소마트로핀	위약	차이 이 약 - 위약 [95% CI] p-값	차이 이 약 - 소마트로핀 [95% CI]
시험대상자 수 (N)	120	119	61		
몸통 지방 % (일차 결과변수)	-1.06	-2.23	0.47	-1.53 [-2.68; -0.38] 0.0090[b]	1.17 [0.23; 2.11]

약어: N=전체 분석세트의 시험대상자 수, CI=신뢰구간

③ 소아 및 성인 성장호르몬 결핍

면역원성

항-약물 항체(ADA)는 소아 환자에서 흔하지 않게 검출되었다(16/132). 이들 항체 중 중화항체는 없었다. ADA의 약동학, 유효성 혹은 안전성에 대한 영향에 관한 증거는 관찰되지않았다. 항-약물 항체는 성인 환자에서 검출되지 않았다.

4) 비임상 정보

관습적인 안전성 약리학, 반복-투여 독성, 유전독성 또는 출생 전후 발달 시험에 근거할 때 전임상 자료에서 인체에 대한 특수한 위험성은 밝혀지지 않았다.

이 약을 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았다.
수컷과 암컷에 대하여 8 mg/주 용량에서 예상되는 최대 임상 노출의 각각 13배 및 15배에 해당하는 노출을 유발하는 용량에서 수컷 및 암컷 랫드의 수태능에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 그러나, 치료된 모든 용량에서 불규칙적인 암컷의 발정기가 관찰되었다.
임신 랫드와 토끼에 기관형성기 동안 8 mg/주라는 최대 임상 용량에서 예상되는 노출보다 훨씬 더 높은 노출(적어도 18배)을 유발하는 용량을 피하 투여한 경우 태자에 대한 위해성에 관한 근거는 확인되지 않았다. 8 mg/주 용량에서 예상되는 최대 임상 노출의 130배 이상에 해당하는 노출을 유발하는 고용량에서, 이 약을 투여받은 암컷 랫드의 새끼들에서 짧고/구부러지고/두꺼워진 장골이 관찰되었다. 랫드에서의 이러한 소견은 출생 후에 해결되는 것으로 알려져 있고 영구적인 이상이 아닌, 소기형으로 간주된다.
임신 토끼에 8 mg/주라는 최대 임상 용량에서 예상되는 노출보다 9배 이상 더 높은 노출로 이 약을 피하 투여했을 때 태자 성장이 감소했다.
수유 중인 랫드에서, 이 약 관련 물질이 유즙으로 분비되었으나, 혈장에서 관찰된 수치보다 낮았다 (혈장 내 수치의 최대 50%).

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	노보노디스크제약(주)	대한민국	서울특별시 송파구 올림픽로35길 137 16층(신천동, 한국광고문화회관)
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Novo Nordisk A/S	덴마크	Novo Allé DK-2880 Bagsværd
일부공정위탁제조(제조자)	Novo Nordisk US Bio Production, Inc.	미국	9 Technology Drive, West Lebanon, New Hampshire, 03784, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Novo Nordisk A/S	덴마크	Hallas Allé, DK-4400, Kalundborg
일부공정위탁제조(제조자)	Novo Nordisk A/S	덴마크	Kirke Værløsevej 30, DK-3500, Værløse, Denmark

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 4년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호 나목

○ **(위해성 관리계획)** v1.2

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료	임상통계 관련 자료
신청일자	‘22.09.29.	‘22.09.29.	‘22.09.29.	‘22.09.29.	‘22.11.30.
보완요청일자	‘23.02.07.	‘23.02.03.	‘23.10.12.	‘23.01.26.	‘22.12.27.
보완접수일자	‘23.09.01.	‘23.09.04.	‘24.03.04.	‘23.09.04.	‘23.09.11.
최종처리일자	‘24.03.06.	‘23.11.10.	‘24.03.04.	‘23.11.22.	‘23.09.21.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 2. 이미 허가된 의약품과 단백질 이외의 구조가 다른 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	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)														
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	x	x	○	○	○	○	○	○	x	○	○
면제사유	-																																			

○ 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) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

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

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목 소마파시탄은 성장호르몬 결핍으로 인한 성장 부진이 있는 소아와 성장호르몬 결핍이 있는 성인을 치료하기 위해 개발된 제품임.
- **제출된 3상 핵심 임상시험 결과**

- **(AGHD)** 성인에서 성장 호르몬 결핍으로 인해 나타나는 체성분 이상, 몸통 지방% (일차 결과변수) 내장 지방 조직, 몸통 제지방량, 사지 골격근량 및 총 제지방량 등이 위약에 비해 우월하게 회복됨을 확인하였음.
- **(GHD)** 소마파시탄은 매일 투여되는 GH (노디트로핀)와 비슷한 성장 매개변수(HV) 증가를 유발하였으며, HSDS 개선 및 HVSDS 증가를 확인하였음.
- **(AGHD & GHD)** GH 활성에 대한 주요 생체표지자인 IGF-I 결과에서 소마파시탄 치료는 평균 IGF-I SDS 수치를 정상 범위(-2 ~ +2) 이내로 만들었고, 이러한 IGF-I SDS 수치는 노디트로핀과 유사함이 확인되는바 성인 및 소아에서의 내인성 성장호르몬 대체요법으로 효과를 입증하였다고 판단됨.

- 소마파시탄은 내약성이 우수하였고, 안전성 프로파일은 1일 1회 투여되는 노디트로핀에서 잘 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음. 또한 새로운 안전성 문제가 확인되지 않았음.

- 현재 성장호르몬 결핍증 치료제는 1일 1회 투여되는 피하주사제로 잦은 투여로 인한 주사부위의 부작용 및 불편함이 있음. 신청 제품은 주 1회 피하주사제로 이러한 치료 과정 개선의 장점이 있다고 판단됨.
- 결론적으로, 소마파시탄은 성장 매개변수 및 생체표지인자로 위약 대비 개선 효과와 기허가제품과의 유사한 유효성, 안전성 결과를 보였음.

[약어 및 정의]

AGHD adults with GHD, GHD 성인	IGF-I insulin-like growth factor type 1, 인슐린 유사 성장인자 제1형
ANCOVA analysis of covariance, 공분산 분석	IGF-I SDS insulin-like growth factor -I standard deviation score, 인슐린 유사 성장인자-I 표준편차 점수
ASMM appendicular skeletal muscle mass, 사지 근육량	IGF-Iavg SDS insulin-like growth factor - I average standard deviation score, 인슐린 유사 성장인자-I 평균 표준편차 점수
ATC anatomical therapeutic chemical (ATC) classification system, 해부학적 치료적 화학적(ATC) 분류체계	IGFBP-3 insulin-like growth factor binding protein 3, 인슐린 유사 성장인자 결합 단백질 3
AE adverse event, 이상반응	INR International Normalised Ratio, 국제 정상화 비율
ADA The American Diabetes Association, 미국 당뇨병학회	IL-6 interleukin 6, 인터루킨 6
ADR adverse drug reactions, 약물이상반응	ITT insulin tolerance test, 인슐린 내성 검사
AGHD adult growth hormone deficiency, 성인 성장호르몬 결핍증	MAR missing at random, 임의 결측
AME absorption, metabolism and excretion, 흡수, 대사, 배설	MD multiple-dose, 다회 투여
AV atrio-ventricular, 방실	MID minimal important difference, 최소 중요한 차이
BMC bone mineral content, 골무기질량	MMRM mixed model for repeated measurements, 반복 측정을 위한 혼합 모델
BMD bone mineral density, 골밀도	
BMI body mass index, 체질량 지수	
CI confidence interval, 신뢰구간	

CT computed tomography, 컴퓨터 단층촬영
CTR clinical trial report, 임상시험 결과보고서
CCDS company core data sheet, 회사 핵심 데이터 시트
Cmax maximum serum concentration, 최대 혈청 농도
CMH Cochran-Mantel-Haenszel, 코크란-맨텔-핸젤
CRF case report form, 증례기록서
CRP C-reactive protein, C-반응 단백질
DXA dual energy x-ray absorptiometry, 이중 에너지 X-선 흡수계측법
DB double blind, 이중 눈가림
DBL database lock, 데이터베이스 잠금
DSUR Development Safety Update Report, 개발의약품의 최신 안전성 정보 보고
ECG electrocardiogram, 심전도
EOT end-of-text, 본문 끝
ETD Estimated treatment difference, 추정 투여 차이
FAS full analysis set, 전체 분석군
FHD first human dose, 최초 인간 투여 용량
GCP Good Clinical Practice, 임상시험 관리기준
GH growth hormone, 성장호르몬
GHD growth hormone deficiency, 성장호르몬 결핍증
GHRH growth hormone releasing hormone, 성장호르몬 분비 호르몬
GHRP-2 growth hormone releasing peptide-2, 성장호르몬 분비 펩티드-2
HbA1c glycosylated haemoglobin, 당화혈색소
hGH human GH, 인간 GH
HLGT high level group term, 상위군 용어
HLT high level term, 상위 용어
hsCRP high-sensitivity C-reactive protein, 고감도 C-반응성 단백질
hGH human GH, 인간 GH
HSDS height SDS, 신장 SDS
HV height velocity, 성장 속도
IAA insulin auto-antibodies, 인슐린 자가항체
ICH International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 국제의약품규제조화회의
MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities, 국제의약용어집
MRI magnetic resonance imaging, 자기공명영상
MD multiple-dose, 다회 투여
NA not applicable, 해당 없음
NCS not clinically significant, 임상적으로 유의하지 않은
PD pharmacodynamic, 약력학
PRO patient reported outcome, 환자보고 성과지표
PK pharmacokinetic, 약동학
PI patient information, 환자 정보
PT preferred term, 대표 용어
PYE patient years of exposure, 노출 환자-년
SAE serious adverse event, 중대한 이상반응
s.c. subcutaneous(-ly), 피하(로)
SD standard deviation, 표준편차
SMQ standardised MedDRA queries, 표준 MedDRA 검색어 목록
SOC system organ class, 기관계 분류
SAT subcutaneous adipose tissue, 피하 지방조직
SF-36 Short Form 36, 약식 36문항
s.c. subcutaneous(-ly), 피하(로)
SDS standard deviation score, 표준편차 점수
SGA small for gestational age, 임신 주수에 비해 작은
SmPC summary of product characteristics, 제품 특성 요약
SUSAR suspected unexpected serious adverse reaction, 의심되는 예상하지 못한 중대한 약물이상반응
$t_{½}$ half-life, 반감기
TAT total adipose tissue, 총 지방 조직
TRIM-AGHD Treatment Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficiency, 투여 관련 영향 척도-성인 성장호르몬 결핍증
TSQM-9 Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, 약물에 대한 치료 만족도 설문지
USPI US Prescribing Information, 미국 처방 정보
VAT visceral adipose tissue, 내장 지방 조직

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 소그로야프리필드펜5mg/1.5mL(소마파시탄), 소그로야프리필드펜10mg/1.5mL(소마파시탄), 소그로야프리필드펜15mg/1.5mL(소마파시탄)
- 약리작용 기전 : 내인성 알부민에 대한 가역적인 비-공유 결합은 소마파시탄의 제거를 지연시키며 이에 따라 생체 내 반감기($t_{½}$)와 작용 지속시간이 연장된다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 소마파시탄은 GH 수용체(GHR)에 결합하며 작용 기전은 GHR 결합을 통해 직접적으로, 또는 인슐린-유사 성장 인자 I (IGF-I)를 통해 간접적으로 나타난다.
- IGF-I는 골 조직을 포함하는 여러 조직에 대한 성장-촉진 효과를 가지기 때문에, 소아기 및 청소년기 동안의 키 성장이 인간 GH (hGH)의 가장 널리 알려진 효과이다.
- 소아에서의 키 성장 외에도, hGH는 지방 분해, 단백질 합성, 근육량 증가를 포함하는 신체에 대한 다른 많은 효과를 가지며, 이는 성인 성장 호르몬 결핍 (AGHD) 환자에서 일반적으로 내장 지방 조직과 체성분에 긍정적인 효과를 나타낸다. hGH는 또한 간에서의 포도당 생성을 증가시키고 간의 포도당 흡수를 감소시킨다.
- 소마파시탄은 노보노디스크가 개발한 주 1회 피하 투여용, 지속형 GH이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 소아에서의 성장호르몬결핍증(GHD)는 순환 GH 및 IGF-I 수치를 감소시켜 성장 감소와 최종 성인 키가 예상치에 비해 현저하게 작은 것이 특징인 성장 장애를 유발한다. GHD의 이러한 임상 증상은 소아에서 부정적인 심리 사회적 영향도 미칠 수 있다. 마찬가지로, 자신의 연령에 비해 키가 매우 작은 소아는 물건에 손이 닿지 않거나 변기에 앉을 수 없는 것과 같이, 일상 생활에서 실제적인 문제를 경험할 수도 있다.
- 치료받지 않은 GHD 소아에서는 현저한 성장 부진 외에 지방량 증가, 제지방량 감소, 운동 능력 감소, 골 무기질 밀도 감소, 심장 기능 감소 및 집중력 장애를 포함하는 성인 집단과 같은 생리학적 및 인지적 이상이 발생할 수도 있다. 미치료 GHD 소아는 심리적 행복(well-being) 감소, 삶의 질 저하, 성인기까지 계속되는 이환률 및 사망률 증가 위험이 높다.
- 출생 시에 이미 GHD가 있을 수도 있지만, GHD로 인한 성장 부진은 일반적으로 소아기의 첫 1년 이내에 처음으로 발견된다. 이는 선천성, 유전적, 후천적(중추 신경계 내 종양, 두 개 방사선 조사, 두부 외상 또는 기타 기질적 원인에 의함) 또는 특발성 원인에 의해 유발될 수 있다. 특발성 GHD가 가장 흔한 형태이며, 진단 환자 중 약 75%를 차지한다. GHD는 한 가지 호르몬 결핍으로서, 또는 여러가지 뇌하수체 호르몬 결핍과 함께 발생할 수도 있다.
- 소아 GHD는 희귀 질환이다. 소아기에 발병하는 GHD의 발생률은 남성의 경우 100,000명 당 약 2.6건, 여성의 경우 약 1.7건이다. 소아에서의 GHD 진단은 '소아에서의 GHD 진단에 대한 합의 지침'에 따라 정의된다.
- GHD 소아에서의 hGH 대체 요법에 대한 일차 치료 목표는 부족한 GH를 대체함으로써, IGF-I 수치를 정상화시키고 정상적인 키 성장을 유도하는 것이다. 또한, GH 요법은 소아뿐만 아니라 청소년에서 체성분에 대한 유익한 효과를 갖는다.
- 현행 GH 요법은 대부분의 환자에서 매일 피하 주사로 투여되며 종종 수 년 간 (잠재적으로 평생) 치료를 받을 필요가 있다. 주 1회 투여가 가능한 소마파시탄과 같은 지속형 GH는 매일 투여되는 GH 치료에 비해 주사 횟수를 연간 365회에서 52회로 감소시킨다. 이는 매일 주사하는 것과 관련된 치료 부담을 감소시켜 환자의 치료 순응도를 개선하고 이에 따라 임상 결과를 개선할 가능성이 높다.

- 치료 순응, 환자의 수용성 및 치료 지속은 치료 성공의 주요 결정인자이다. GHD 소아에서, 소마트로핀 1일 1회 투여 치료 시 첫 1년 이내에 소아 중 66%에서 치료 미순응(처방된 소마트로핀 투여를 일주일에 한 번을 초과하여 누락함)이 관찰되었다. GHD 소아에서 치료 미순응으로 인한 결과에는 키 성장 장애, 치료 실패로 인한 부정적인 심리적 및 행동적 영향, 삶의 질 저하가 포함된다. 궁극적으로, GHD를 적절히 치료하지 않으면 이환률 및 사망률 증가로 이어질 수 있다.
- 치료 순응도는 복잡하고, 다면적인 문제를 나타낸다. 치료의 복잡성과 투여 빈도는 치료 순응에 대한 중요한 장벽을 구성하는 것으로 일관적으로 나타났으며, 환자들은 투여 용법이 덜 복잡하면 더 우수한 장기 치료 순응도를 달성할 수 있도록 할 것임을 명확히 표현해왔다. 매일 주사하는 것은 소아와 이들의 간병인에 대한 부담을 나타내며 치료 순응도를 조사하는 시험들에서 GH 치료를 받는 소아 중 약 25%가 일주일에 2회를 초과하여 투여를 누락하고 있고 낮은 치료 순응도의 원인이 부분적으로는 주사와 관련된 어려움 때문일 수 있음을 나타냈다. 주사침에 대한 두려움과 주사 빈도는 특히 소아 집단에서의 치료에 대한 어려움을 유발한다.
- 여러 만성 질환(예, 청소년기 특발성 관절염, 당뇨병 및 골다공증)에서, 치료 빈도 감소는 치료 순응도를 직접적으로 증가시키는 것으로 나타났다. 이와 마찬가지로, 성장 호르몬 연구회를 포함하는 GHD 과학 학회는 지속형 GH 약물이 매일 GH를 주사하는 것보다 나을 수 있음을 인정하고 있다.
- 따라서, 지속형 GH 제제의 개발은 치료 부담을 완화할 수 있으며, 이에 따라 환자의 치료 순응도와 치료 지속성을 강화시켜, 결과적으로 임상적 유익성을 개선할 가능성을 제시한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

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 : 소마파시탄(Somapacitan)

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 만니톨, 페놀, 폴록사머188, 히스티딘, 주사용수, 염산, 수산화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제 ■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 폴록사머188, 용량정확도, 삼투압)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -80℃±10℃, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	[redacted]	[redacted]	[redacted]
가속시험	[redacted]		[redacted]
가혹시험	[redacted]		[redacted]

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2 ℃~8 ℃)보관, 차광을 위해 펜의 뚜껑을 닫아 카톤에 넣어서 보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃/차광	펜-인젝터/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2℃/차광		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	빛(ICH Q1B)		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법 및 기간	용량 (mg/kg)	GLP	결과
반복투여 독성시험	210472	Han Wistar rat	SC 2 주	0, 0.4, 2, 9 daily administratio	Yes	NOAEL = 9 mg/kg · 암컷과 수컷 모두의 유선에서 분비활동 관찰: 투여와 관련된 조직병리학적 변화는 성장 호르몬의 알려진 효과 및/또는 성장 호르

				n		몬 투여로 인해 변화한 대사 상태와 일치하였음. · 독성에 관하여 나타난 유의한 소견은 없었음.
	211355	Han Wistar rat	SC 13 주	0, 0.4, 2, 9 daily administration	Yes	NOAEL = 0.4 mg/kg (male), 2 mg/kg (female) · 고용량을 투여한 소수의 수컷에서 당뇨병 관련 증상(혈장 포도당 수치 증가, 소변에서 포도당 검출)이 나타났음. · 성장호르몬의 약리작용과 관련 있다고 여겨지는 조직병리학적 소견(성장 촉진 및 대사 효과, 즉 비대, 과형성 및 콜라겐 양의 증가 등)이 보였음. · 9 mg/kg/일을 투여한 수컷 및 암컷과 최소 용량인 2mg/kg/일을 투여한 두 마리의 수컷의 신장에서 나타난 CPN(Central parenteral Nutrition, 중심정맥) 소견과 9mg/kg/일을 투여한 수컷에서 관찰된 백내장(당뇨병의 임상증상) 형성되었음.
	212304	Han Wistar rat	SC 26주	0, 1, 2, 4 twice weekly administration	Yes	NOAEL = 4 mg/kg · 소마파시탄의 약리학적 효과에 기인하는 투여 관련 결과(유선관찰)가 나타났음. · 대부분의 결과는 대조군인 노디트로핀을 투여한 랫드 시험에서도 나타났음.
	210470	Cynomolgus monkey	SC 2주	0, 0.4, 2, 9 twice weekly administration	Yes	NOAEL = 9 mg/kg · 소마파시탄은 약동학 및 독성학 단계 모두에서 내약성이 우수하였음. · 관찰한 모든 검사항목(임상학적, 혈액학적, 조직병리학적)에서 유해한 결과가 나타나지 않았음.
	210471	Cynomolgus monkey	SC 13주	0, 0.4, 2, 9 twice weekly administration	Yes	NOAEL = 9 mg/kg · 관찰한 모든 검사항목(임상학적, 혈액학적, 조직병리학적)에서 유해한 결과가 나타나지 않았음. · 소마파시탄의 약리학적 효과에 기인하는 투여 관련 결과(유선관찰)가 나타났음.
	212203	Cynomolgus monkey	SC, 26주	0, 0.4, 2, 9 twice weekly administration	Yes	NOAEL = 9 mg/kg · 항 약물 항체는 검출되지 않았음. · 소마파시탄 투여 시 최대 9 mg/kg의 용량에서 내약성이 우수하였음. · 소마파시탄의 약리학적 효과에 기인하는 투여 관련 결과(유선관찰)가 나타났음.
유전독성 시험	211097	Salmonella typhimurium	in vitro	Up to 5000μg/mL	Yes	· Salmonella typhimurium의 4가지 히스티딘 요구주에서 돌연변이 유발 활성에 대해 소마파시탄을 평가한 결과 독성의 증거는 관찰되지 않았음.
	211098	사람의 림프구	in vitro	Up to 1400 μg/mL	Yes	· 대사 활성화 유무에 관계없이 최대 1400 μg/mL 농도에서 염색체 이상을 유발하지 않았음.
	211299	다염성 적혈구의 골수 소핵 빈도에 대한 영향을 평가	in vivo	소마파시탄의 70 mg/kg	Yes	· 투여한 랫드의 골수에서 소핵 세포의 빈도는 음성 대조군의 랫드에서 관찰된 것과 유사하였음. · 70 mg/kg의 용량까지 소마파시탄을 피하 투여한 랫드의 골수의 다염성 적혈구에서 소핵이 유도되지 않았음.
발암성 시험	사람의 GH는 설치류에서의 사람의 GH와 사람 사이의 수용체 활성 패턴의 차이로 인해 설치류에서 증식 및 비대 효과를 유발하므로 설치류는 발암다능성관련 평가에 적합하지 않으므로 면제(FDA, EMA(CHMP) 및 PMDA)되었음.					
생식·발생독성시험 Fertility in male rats	212376	Han Wistar rat	SC	1, 2, 4 twice weekly	Yes	NOAEL = 4 mg/kg No treatment-related adverse changes · 임상 징후 없이 내약성이 우수했다. · 대조군의 체중 증가와 비교하여 체중의 용량 관련 증가를 보였음. · 수컷의 생식력에 영향을 미치지 않았음.
생식·발생독성시험 Fertility in female rats	212412	Han Wistar rat	SC	1, 2, 4 twice weekly	Yes	NOAEL = 4 mg/kg No treatment-related adverse changes · 임상 징후 없이 내약성이 우수하였음. · 대조군에 비해 체중 및 음식 소비가 증가하였음.

							· 교배 능력, 번식력 및 새끼의 크기는 최대 4 mg/kg/횟수의 소마파시탄 투여에 의해 영향을 받지 않았음.
	EFD study in rats	212178	Han Wistar rat	SC	0, 2, 6, 18 daily	Yes	모체 독성에 대한 소마파시탄의 NOAEL= 18 mg/kg 배태자 발생에 대한 NOAEL= 6 mg/kg · 임신 결과, 배태자 생존, 성비 또는 새끼 및 태반의 무게에 대한 투여의 영향은 없었음. · 임신 10-13일차 동안 18 mg/kg/일을 투여한 암컷에서 짧은/굽은/두꺼운 긴 뼈를 가진 태아/새끼의 발생률이 증가하였음.
	EFD study in rabbits	214468	New Zealand White rabbit	SC	0, 6, 9, 18 every second day	Yes	· 매주 2회, 18 mg/kg까지의 용량은 임신 및 수유중인 암컷에서 내약성이 우수하였음. · 임신 및 수유 기간 동안 모든 용량에서 체중 증가 및 음식 소비 증가가 유발되었으며 아는 소마파시탄의 약리학적 효과와 일치하였음. · 평균 착상 수, 살아있는 새끼와 후속 자손 생존, 임상 징후 및 자손의 성비에 영향을 주지 않았음. · 1일차 새끼의 체중과 11일차까지의 체중 증가(자궁 내 노출에 의한 산모 투여 영향 및 수유 영향) · 수유 11일차에 성체 암컷과 새끼의 모든 용량에 대해 모체 투여와 관련이 있는 임상소견 없었음.
	PPND	214469	Han Wistar rat	SC	0, 4, 9, 18 twice weekly	Yes	새끼의 출생 전후 발생에 대한 NOAEL 및 모체 독성에 대한 NOAEL= 주 2회, 18 mg/kg · 소마파시탄의 약리학적 작용에 따라 모든 용량에서 임신 및 수유기 동안 모체 체중 증가 및 음식 소비 증가하였음. · 임신 기간, 평균 착상 수 및 21일까지의 자손 생존은 모든 용량에서 모체 투여에 의해 영향을 받지 않았음. · 모체에 대한 투여가 자손 성비 또는 임상 질환에 영향을 미치지 않았음. · 18mg/kg/횟수를 투여한 모든 암컷에서 출생 직후와 공식 출생 1일차 사이에 사망한 새끼는 전체 시험에서 4마리는 투여와 관련 없었음. · 이유 전 발생, 운동 활동, 학습, 기억력 및 성적 발달은 모체 투여에 의해 영향을 받지 않았음. · F1 동물의 발정 주기, 교배 전 간격, 교배 능력, 생식 능력 또는 육안 검사 결과에 대한 모체 투여의 영향은 관찰되지 않았음.
국소내성 시험	국소 내성시험은 반복 투여 독성 시험의 일부로 평가되었다. · 시험 물질을 투여한 동물에서의 조직병리학적 검사에서 피하 섬유아세포/콜라겐의 증가가 나타났고 이는 면역원성 반응으로 인한 소마파시탄 및 피하 염증 세포 침윤의 약리학적 효과의 결과일 가능성이 가장 높았음. · 원숭이의 경우, 26주 시험에서 대조군과 투여받은 동물을 비교했을 때 주사 부위의 염증 조직 반응에서 약간의 차이만 관찰되었음. 차이의 정도가 작기 때문에 이러한 결과는 우려할 만한 것으로 간주되지 않았음. · 토끼에게 단일 정맥내, 근육내 또는 동맥내 용량을 투여한 후 주사 부위에서 경미한 염증 변화만 관찰되었음.						

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 수행되지 않음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- **[210472] Han Wistar 랫드에서 2주간 피하 투여시의 독성 시험**

- 목적 : Han Wistar 랫드에 2주간 1일 1회 투여 시 소마파시탄의 잠재적 전신 독성 및 독성동태를 평가
- 방법 : 투여 기간 동안 및/또는 종료 시 활력, 임상 질환, 체중, 음식 섭취, 검안경검사, 말초 혈액 및 골수에 대한 혈액학, 항약물 항체 발달, 독성동태, 총 IGF-I, 인슐린, 임상 화학, 요검사, 장기 무게, 거시적 병리학 및 조직 병리학 등의 매개변수를 평가하였다.

표 4 랫드에서의 2주간 피하 투여 시험 (Study ID 210472) – 투여군, 용량 및 동물의 수

Group	Treatment	Nominal dose (mg/kg/day)	No. of animals			
			Main study		Satellite study	
			Males	Females	Males	Females
1	Control (vehicle)	0	10	10	3	3
2	Somapacitan	0.4	10	10	9	9
3	Somapacitan	2.0	10	10	9	9
4	Somapacitan	9.0	10	10	9	9

- 결과 : 독성에 관하여 나타난 유의한 소견은 없었다. 따라서, NOAEL은 9mg/kg/일(즉, 시험된 최고 용량)으로 설정되었다.

- **[211355] 2주의 회복기를 가진 Han Wistar 랫드에서 13주 반복 용량 피하 투여 독성 시험**

- 목적 : 13주 동안 Han Wistar 랫드에게 소마파시탄을 1일 1회 투여한 후 2주 회복 기간 동안 소마파시탄의 잠재적 전신 독성 및 독성동태를 평가

- 방법 : 시험 동안, 임상 질환, 음식 소비, 안과 검사, 혈액학, 혈액 화학, 요검사, 독성동태, 항약물 항체 분석, 인슐린, 총 IGF-I, 장기 무게, 거시적 병리학 및 조직병리학 조사가 수행되었다.

표 5 랫드에 대한 13주 피하 투여 시험(시험 ID 211355) – 투여군, 용량 및 각 그룹의 동물 수

Group	Treatment	Nominal dose (mg/kg/day)	No. of animals			
			Main study		Recovery	
			Males	Females	Males	Females
1	Control (vehicle)	0	10	10	9	9
2	Somapacitan	0.4	10	10	9	9
3	Somapacitan	2.0	10	10	9	9
4	Somapacitan	9.0	10	10	9	9

- 결과 : 소마파시탄의 약리작용에 의한 투여 관련 소견이 나타났다. 관찰된 효과는 성장 호르몬의 직접적인 효과, 혈장 IGF-I 수치 증가로 인한 간접적인 효과 또는 대사 변화와 관련이 있었다.
또한, 2 및 9 mg/kg/일 투여군의 동물에서는 진성 당뇨병이 발생하여 해당 투여량 또는 투여 빈도가 13주 동안 허용되지 않음을 나타낸다. 9 mg/kg/일을 투여한 수컷 및 암컷과 최소 용량인 2mg/kg/일을 투여한 두 마리의 수컷의 신장에서 나타난 CPN 소견과 9mg/kg/일을 투여한 수컷에서 관찰된 백내장 형성에 근거하여, 해당 시험에서의 NOAEL은 암컷의 경우 2 mg/kg/일, 수컷의 경우 0.4 mg/kg/일로 설정되었다.

- **[212304] 4주 동안의 회복기를 가진 Han Wistar 랫드에서의 26주 반복 용량 피하 투여 독성 시험**

- 목적 : 26주 동안 Han Wistar 랫드에 피하 투여로 주 2회 투여했을 때 소마파시탄의 전신 독성 가능성과 독성동태를 평가

- 방법 :

표 6 랫드에 대한 26주 피하 투여 시험(시험 ID 212304) – 투여군, 용량 및 동물의 수

Group	Treatment	Nominal dose (mg/kg/twice weekly)	No. of animals			
			Main study		Recovery	
			Males	Females	Males	Females
1	Control (vehicle)	0[a]	20	20	10	10
2	Somapacitan	1	20	20	10	10
3	Somapacitan	2[a]	20	20	10	10
4	Somapacitan	4	20	20	10	10

- 결과 : 최대 10 mg/kg/경우에 따라 6주 동안 원숭이에게 장기간 지속되는 성장 호르몬으로서의 약리학적 작용에 기인하는 다양한 결과가 나타났다. 본 시험의 NOAEL은 10 mg/kg 용량(즉, 시험된 최고 용량)으로 간주되었다.

- **[210470] 시노몰구스 원숭이에서 2주간 피하 투여 후 독성학 시험**

- 목적 : 시노몰구스 원숭이에게 2주 동안 주 2회 소마파시탄 피하 투여 시 전신 독성 가능성 및 독성동태를 평가

- 방법 : 투여 기간 동안 및/또는 투여 기간 종료 시에 항약물 항체 생성, 독성동태, 총 IGF-I, 인슐린, 활력, 심전도, 혈압 및 맥박수, 신경 행동 스크리닝, 임상 질환, 체중, 검안경 검사, 말초 혈액의 혈액학, 임상

화학, 요분석, 장기 무게, 거시적 병리학 및 조직병리학 등의 매개변수를 평가하였다.

표 8 원숭이에 대한 2주 피하 투여 시험(시험 ID 210470) – 투여군, 용량 및 동물의 수

Group	Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	
			Males	Females
1	Vehicle	0	3	3
2	Somapacitan	2	3	3
3	Somapacitan	4	3	3
4	Somapacitan	9	3	3

- 결과 : 시노몰구스 원숭이에게 최대 9 mg/kg의 용량으로 2주간 매주 2회 소마파시탄을 피하 투여한 결과 약리학적 작용에 기인한 다양한 결과가 나타났다. 시험에서 NOAEL은 9 mg/kg(즉, 시험된 최고 용량)이었다.

- **[210471] 시노몰구스 원숭이에게 13주 동안 피하 투여한 후 4주간의 투여 중단 기간에서의 독성 시험**

- 목적 : 13주 동안 시노몰구스 원숭이에게 소마파시탄을 매주 2회 피하 투여했을 때의 전신 독성 가능성 및 독성동태를 평가

- 방법 : 시험 기간 동안 임상 징후, 체중, 검안경 검사, 심전도, 혈액학, 혈액 화학, 총 IGF-I 및 인슐린 유사 성장 인자 결합 단백질-3(IGFBP-3) 측정, 독성동태, 항약물 항체 분석, 요검사, 거시적 병리학 및 조직병리학 검사가 수행되었다.

표 9 원숭이에 대한 13주 피하 투여 시험(시험 ID 210471) – 투여군, 용량 및 동물의 수

Group	Treatment	Nominal dose (mg/kg/twice weekly)	No. of animals			
			Main study		Recovery	
			Males	Females	Males	Females
1	Control (vehicle)	0	3	3	2	2
2	Somapacitan	0.4	3	3	0	0
3	Somapacitan	2.0	3	3	0	0
4	Somapacitan	9.0	3	3	2	2

- 결과 : 관찰된 결과 중 어느 것도 유해한 것으로 간주되지 않았으나 이는 성장 호르몬의 약리학적 특성에 기인한다. 시험에서의 NOAEL은 매주 2회, 9 mg/kg(즉, 시험된 최고 용량)으로 설정되었다.

- **[212203] 26주간 피하 투여 후 6주간의 회복기를 가진 시노몰구스 원숭이에서의 독성 시험**

- 목적 : 26주 동안 시노몰구스 원숭이에 소마파시탄을 주 2회 피하 투여하였을 때 전신 독성 가능성 및 독성동태를 평가

- 방법 : 시험 동안 임상 질환, 체중, 검안경 검사, 심전도, 혈액학, 혈액 화학, 총 IGF-I, 독성동태, 항약물 항체 분석, 요검사, 장기 무게, 거시병리학 및 조직병리학 검사를 수행하였다.

표 10 원숭이에 대한 26주 피하 투여 시험(시험 ID 212203) – 투여군, 용량 및 동물의 수

Group	Treatment	Nominal dose (mg/kg/twice weekly)	No. of animals			
			Main study		Recovery	
			Males	Females	Males	Females
1	Control (vehicle)	0	3	3	2	2
2	Somapacitan	0.4	3	3	0	0
3	Somapacitan	2.0	3	3	0	0
4	Somapacitan	9.0	3	3	2	2

- 결과 : 관찰된 결과 중 어느 것도 유해한 것으로 간주되지 않았으나 이는 성장 호르몬의 약리학적 특성에 기인했다. 시험의 연구의 NOAEL은 매주 2회, 9 mg/kg(즉, 투여한 최고 용량)으로 설정되었다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- ***in vitro* 유전독성**

- ***In silico* 평가**

· 링커 및 알부민 결합제에 대해 인실리코(in silico) 유전독성 스크리닝 (Derek) 분석을 수행했으며, 해당 분석에서 경고 사항이 확인되지 않았다.

- **[211097] 투여 및 플레이트(treat and plate) 방법론을 사용한 5개의 Salmonella typhimurium 히스티딘 요구주의 역 돌연변이**

- 목적: Salmonella typhimurium의 4가지 히스티딘 요구주에서 돌연변이 유발 활성에 대해 소마파시탄을 평가
- 방법: 랫드의 간 대사 활성화 시스템의 존재 여부에 상관없이 treat and plate 방법론을 사용
- 결과: 각 실험에서 최대 시험 농도 5000 µg/mL까지 최소 5가지 농도의 소마파시탄을 사용한 결과, 독성의 증거는 관찰되지 않았다. 시험에서 소마파시탄 돌연변이 활성을 나타내는 것으로 간주되는 복귀 개체 수의 증가는 관찰되지 않았다.

- **[211098] 배양된 사람의 말초 혈액 림프구에서 염색체 이상 유도**

- 목적: 사람의 말초 혈액 림프구에서 염색체 이상 유도 여부 평가
- 방법: 3명의 남성 공여자의 전체 혈액에서 2반복으로 사람의 림프구를 배양한 시험관 내 세포유전학 분석과 두 번의 독립적인 실험을 통해 소마파시탄을 시험
- 결과: 소마파시탄은 최대 1400 µg/mL의 농도로 시험되었다. 독성의 증거는 관찰되지 않았다. 두 실험 모두에서 S-9의 부재 또는 존재 하에 배양된 세포에 소마파시탄을 투여하면 음성 대조군에서와 유사한 빈도로 구조적 이상을 가진 세포가 나타났다. 모든 배양에서 투여된 비정상 세포(갭 제외)의 수는 기존의 음성 대조군(정상) 범위 내에 속했다. 결론적으로 소마파시탄은 대사 활성화 유무에 관계없이 최대 1400 µg/mL 농도에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.

- ***in vivo* 유전독성**

- **[211299] 투여된 랫드의 골수에서의 미소핵(micronuclei) 유도**

- 목적: 랫드의 골수에서의 미소핵(micronuclei) 유도 여부 평가
- 방법: 랫드의 골수 소핵 검사 시 소마파시탄의 70 mg/kg (10 mL/kg의 용량을 사용한 최대 피하 투여 용량)의 피하 투여 용량까지 3가지 용량에서 생체 내 분석을 실시하였다. 소마파시탄을 6마리의 수컷 랫드에 1회 투여하고 24시간 및 48시간 후에 다염성 적혈구의 골수 소핵 빈도에 대한 영향을 평가
- 결과: 임상 독성 징후 또는 골수 독성 징후는 관찰되지 않았다. 투여 5분 및 2시간 후 혈청 분석에 의해 여유 동물군(satellite animal)에서 전신 노출을 확인하였다. 투여한 랫드의 골수에서 소핵 세포의 빈도는 음성 대조군의 랫드에서 관찰된 것과 유사했다. 70 mg/kg의 용량까지 소마파시탄을 피하 투여한 랫드의 골수의 다염성 적혈구에서 소핵이 유도되지 않은 것으로 결론지었다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- **[212376] 수컷 Han Wistar 랫드에 피하 투여 시 생식력에 미치는 영향**

- 목적 : 수컷 Han Wistar 랫드에 교배 4주 전부터 끝날 때까지 주 2회 투여했을 때 수컷 생식력에 대한 소마파시탄의 영향을 평가
- 방법 : 임상 질환, 체중, 음식 섭취, 교배 능력 및 번식력을 평가했다. 교배 후 14일차에 투여받지 않은 성체 암컷에 대해 새끼(litter)에 대한 매개변수를 기록하였다. 성체 수컷의 경우 부검 시 장기 무게 및 육안 병리학 조사를 수행하였다.

표 12 수컷 랫드의 번식력에 미치는 영향(시험 ID 212376) – 투여군, 용량 및 동물의 수

Group	Treatment	Dose (mg/kg twice weekly)	No. of male animals
1	Vehicle	0	22
2	Somapacitan	1	22
3	Somapacitan	2	22
4	Somapacitan	4	22

- 결과 : 소마파시탄의 투여는 화합물 투여와 관련된 임상 징후 없이 내약성이 우수했다.

  모든 투여군에서 대조군의 체중 증가와 비교하여 체중의 용량 관련 증가를 이끌어 냈다. 교배 전 기간 동안 수컷의 전체 평균 음식 소비량은 대조군과 비교하여 모든 투여군에서 용량에 따라 증가하였다. 체중 증가 및 음식 섭취에 대한 효과는 화합물의 약리학적 효과와 관련이 있는 것으로 간주되었다.

  2 mg/kg 및 4 mg/kg 투여군에서 정낭의 절대 중량은 대조군에 비해 감소했다. 2 및 4 mg/kg 용량에서 부고환, 전립선, 정낭 및 고환의 말단 체중에 대한 상대적인 장기의 무게는 감소했다. 1 mg/kg 용량에서 정낭의 상대적 장기 무게도 감소했다.

  거시적 평가에서 전립선이 부분적으로 창백해졌고 발생률이 낮긴 하나 부신 확장이 나타났다.

  모든 용량에서 교배 전 간격, 교배 능력 및 생식 능력, 평균 착상 수, 재흡수 및 살아있는 배아는 소마파시탄 투여에 의해 영향을 받지 않았다.

- 결론 : 수컷의 생식력에 영향을 미치지 않았고 NOAEL은 주 2회, 4 mg/kg으로 설정되었다.

- **[212412] 암컷 Han Wistar 랫드에 피하 투여 시 생식 능력 및 초기배 발생에 미치는 영향에 대한 시험**

- 목적 : Han Wistar 랫드의 교배 전부터 교배 기간 동안, 그리고 착상 시까지 암컷에게 소마파시탄을 주 2회 노출시켰을 때 암컷의 생식 능력과 초기배 발생에 미치는 영향을 평가

- 방법 : 임상 질환, 체중, 음식 섭취, 발정 주기, 교배 능력 및 번식력을 평가하였다. 교배 후 14일차에 새끼의 매개변수를 기록하고 부검 시 거시적 병리학 조사를 수행하였다.

표 13 암컷 랫드의 생식 능력 및 초기배 발생에 미치는 영향(시험 ID 212412) – 투여군, 용량 및 동물의 수

Group	Treatment	Dose (mg/kg twice weekly)	No. of female animals
1	Vehicle	0	22
2	Somapacitan	1	22
3	Somapacitan	2	22
4	Somapacitan	4	22

- 결과 : 소마파시탄의 투여는 화합물 투여와 관련된 임상 징후 없이 내약성이 우수했다.

  모든 투여군에서 교배 전 체중은 대조군에 비해 증가했다. 임신 0-14기 동안 전반적인 체중 증가는 대조군과 다르지 않았다. 대조군에 비해 감소된 체중 증가는 임신 첫 4일 동안 관찰되었으며, 고용량 투여군에서만 통계적으로 유의하였다. 임신 4-7일 및 7-14일 동안 모든 투여군에서 대조군에 비해 체중이 증가하였다. 체중 증가는 소마파시탄 투여 시의 약리학적 효과와 관련이 있는 것으로 여겨진다.

  매주 2회 2 mg/kg 및 4 mg/kg 투여군에서 임신 전(pre) 기간 및 임신 기간 동안 대조군에 비해 음식 소비가 증가했다.

  교배 능력, 번식력 및 새끼의 크기는 최대 4 mg/kg/횟수의 소마파시탄 투여에 의해 영향을 받지 않았다. 불규칙한 발정 주기를 보이는 암컷의 수는 모든 투여군에서 대조군보다 높았다. 단축(3일) 및 연장 주기(최대 5일)의 발생률도 대조군과 비교하여 모든 투여군에서 증가했다. 또한 6~10일 사이의 주기 발생률은 2~4 mg/kg/횟수에서 증가했다.

  교배 시 질 도말 검사에서 얻은 질 마개의 수와 정자 수 추정치도 대조군보다 투여군에서 더 낮았으며 교배 횟수가 3회 이하로 증가하였고 교배 쌍 당 4-6개의질 마개가 있는 교배가 후속적으로 감소하였다. 또한 대조군의 교배와 비교하였을 때 교배의 수가 증가하였고 정자 수의 추정치가 낮았다.

암컷의 교배 능력, 번식력 및 새끼의 크기는 조사된 모든 용량에서 투여에 의해 영향을 받지 않았다. 부검에서 육안적 소견은 관찰되지 않았다. 따라서 발정 주기, 정자 수 추정치 및 질 마개에 대한 영향은 본 시험의 맥락에서 투여로 인한 부작용을 나타내지 않는 것으로 간주되었다.

- 결론 : 암컷 Han Wistar 랫드의 생식 능력과 초기배 발생에 대한 NOAEL은 주 2회, 4 mg/kg/일로 결론지어졌다.

4.2.4.2. 배・태자발생시험

- **[211298] Han Wistar 랫드에서 피하 투여 시 배태자 발생에 미치는 영향에 대한 예비 시험**

- 목적 : 주요 배태자 독성 시험에 적합한 용량을 설정하기 위하여 임신한 Han Wistar 랫드의 기관 형성기 (교배 후 6-17일)에 소마파시탄을 투여했을 때 배태자 생존 및 발생에 미치는 영향을 평가

- 방법

표 14 Han Wistar 랫드의 배태자 발생에 미치는 영향에 대한 예비 시험(시험 ID 211298) – 투여군, 용량 및 동물의 수

Group	Treatment	Dose (mg/kg day)	No. of female animals
1	Vehicle	0	18
2	Somapacitan	0.4	18
3	Somapacitan	2	18
4	Somapacitan	9	18

- 결과: GLP를 준수한 랫드에 대한 6주 독성동태학 시험의 데이터는 소마파시탄의 청소율이 투여 4-6일차에 급격하게 증가했음을 나타낸다. 기관 형성 전반에 걸쳐 적절한 노출을 보장하기 위해 분할 용량 설계를 사용하여 어떤 동물에도 4일 이상 투여되지 않도록 하였다. 완전한 기관 형성을 다루기 위해, 각 투여군의 동물을 교배 후 6-9일차(코호트 1), 교배 후 10-13일차(코호트 2) 및 교배 후 14-17일차(코호트 3)의 3개의 코호트로 나누고 각각은 일일 투여를 받는 20마리의 랫드로 구성된다. 모든 동물에 대해 교배 후 20일차에 부검을 수행하였다.

  시험 동안, 독성동태 평가 및 IGF-I 분석을 위해 각 군에서 선정된 동물로부터 혈액 샘플을 채취했다. 임상 관찰, 체중 및 음식 소비를 모니터링했다. 교배 후 20일차에 부검 시 성체 암컷을 거시적으로 검사하고, 임신 중 자궁 및 새끼의 매개변수를 결정했다. 검사 시 태아의 외부적 이상 소견이 발견되었다.

  IGF-I 분석을 통해 2 및 9 mg/kg/일 투여군에서 4일의 투여 기간 동안 총 IGF-I가 증가했음을 알 수 있었다.

  본 시험에서의 용량에서 유해한 독성학적 반응의 증거는 없었다. 고용량 투여군에서 평균 착상 후 유산은 임신 10-13일차에 9 mg/kg 용량을 투여한 암컷에서 약간 증가했다. 이것은 높은 수(3 또는 4)의 초기 재흡수를 보인 두 동물의 영향 때문인 것으로 간주되었다.

- 결론: 0.4 ~ 9 mg/kg/일 범위의 용량은 랫드에서의 후속 배태자 시험에 사용하기에 적합한 것으로 여겨진다.

- **[212178] Han Wistar 랫드에 피하 투여 시 배태자 발생에 미치는 영향에 대한 시험**

- 목적 : 임신한 Han Wistar 랫드의 기관 형성기 (교배 후 6-17일)에 소마파시탄을 투여했을 때 배태자 생존 및 발생에 미치는 영향을 평가

- 방법: 임상 관찰, 체중 및 음식 소비를 모니터링했다. 노출 및 IGF-I 농도를 측정했다. 교배 후 20일차에 부검 시 성체 암컷을 거시적으로 검사하고, 임신 중 자궁 및 새끼의 매개변수를 결정했다. 모든 태아는 부검 시 육안으로 검사한 후 상세한 내장 검사 또는 골격 검사를 실시하였다.

표 15 Han Wistar 랫드에서 피하 투여 시의 배태자 발생(시험 ID 212178) – 투여군, 용량 및 동물의 수

Group	Treatment	Dose (mg/kg day)	No. of female animals
1	Vehicle	0	60
2	Somapacitan	2	60
3	Somapacitan	6	60
4	Somapacitan	18	60

- 결과: 임신 6일, 10일 또는 14일차부터 시작하여 연속 4일 동안 암컷에 투여하였을 때 모든 용량 및 투여 일정에서 모체 체중 증가 및 임신 6-9일차에 6 또는 18 mg/kg/일을 투여한 암컷의 한해서 음식 섭취량 증가 등 시험 물질의 약리학적 효과와 관련된 것으로 간주되는 효과가 나타났다. 체중 증가는 관찰된 혈장 IGF-I 농도 증가와 일치하였다.

  부검 시, 특히 14-17일차에 투여한 코호트에서 비장 확장 및 용량 관련 발생률 증가가 나타났으며 이는 아마도 임신 6-9일차 및 10-13일차 동안 투여된 코호트 1 및 2에서 부검 전에 투여 중단 기간이 더 길었던 것을 반영했을 것이다.

  임신 결과, 배태자 생존, 성비 또는 새끼 및 태반의 무게에 대한 투여의 영향은 없었다. 수컷, 암컷 및 전체 태아의 평균 체중은 임신 10-13일차에만 투여된 암컷의 모든 용량에서 약간 증가하였다. 임신 10-13일차 동안 18 mg/kg/일을 투여한 암컷의 새끼에서 관찰된 짧고 구부러진/두꺼워진 긴 뼈의 발생률이 증가했으며, 임신 10-13일 및 14-17일차 동안 투여된 암컷의 새끼에서 내측이 두꺼워지고 꼬인 갈비뼈의 발생률이 더 높았다. 이러한 결과는 Han Wistar 랫드의 태아에 대해 기술된 연골이영양증 증후군과 일치한다. 이러한 소견은 출생 후 해결되는 것으로 나타났으며 영구적인 이상이 아니라 경미한 기형으로 간주된다. 소마파시탄의 투여는 일차적 기형 유발 효과보다는 비특이적 스트레스 관련 독성을 통해 이러한 결과의 악화를 낳았을 수 있다.

  임신 10-13일차 동안 투여된 암컷의 새끼에서 긴 뼈와 관련된 소견은 사지 싹 발생 기간 동안의 투여로 인한 것으로 간주되며, 이는 임신 6-9일차 또는 14-17일차 동안 18 mg/kg/일을 투여한 암컷의 새끼에서 이러한 결과의 투여 관련 증가가 없음을 설명할 것이다. 뿐만 아니라, 임신 6-9일차 동안 18 mg/kg/일을 투여한 암컷 태아에서 두꺼워지거나 뒤틀린 늑골과 관련된 소견이 나타나지 않는 것은 태아가 이 기간 동안 초기 발생 단계에 있기 때문이다.
- 결론: 모체 독성에 대한 소마파시탄의 NOAEL은 18 mg/kg/일인 반면, 배태자 발생에 대한 NOAEL은 임신 10-13일차 동안 18 mg/kg/일을 투여한 암컷에서 짧은/굽은/두꺼운 긴 뼈를 가진 태아/새끼의 발생률이 증가한 것에 근거하여 6 mg/kg/일로 설정되었다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- **[214468] Han Wistar 랫드에 피하 투여 시 출생전·후 발생 및 모체기능에 미치는 영향에 대한 예비 시험**

- 목적 : 출생 전후 발생 시험에 적합한 용량을 확인하기 위하여 Han Wistar 랫드의 출생 전후 발생에 대한 소마파시탄의 영향을 평가
- 방법: F0 암컷의 경우 임신 및 수유 중 임상 상태, 체중, 음식 섭취, 임신 기간 및 분만, 독성동태학 및 육안 검사를 실시했다. F1 새끼의 경우, 수유 4일차 동안 및 예정된 종료일인 11일차에서의 임상 질환, 체중, 새끼 크기, 자손 생존 및 성비, 도태된 자손에 대한 독성동태학을 평가하였다.

표 18 랫드의 출생 전후 발생 예비 시험(시험 ID 214468)

Group	Treatment	Dose (mg/kg twice weekly)	No. of female animals
1	Vehicle	0	6
2	Somapacitan	6	6
3	Somapacitan	9	6
4	Somapacitan	18	6

- 결과: F0 세대에 매주 2회(교배 후 6, 9, 13, 16, 20일차 및 수유 1, 5, 8일차) 6, 9 또는 18 mg/kg의 소마파시탄을 투여하였다. F1 세대의 동물(자손)에게는 투여하지 않았다. 대조군은 운반체를 투여받았다.

  성체 암컷에 소마파시탄 투여 시 내약성이 우수하였다. 임신 및 수유 기간 동안 모든 용량에서 체중 증가 및 음식 소비 증가가 유발되었으며 아는 소마파시탄의 약리학적 효과와 일치하였다.

  평균 착상 수, 살아있는 새끼와 후속 자손 생존, 임상 징후 및 자손의 성비는 투여에 의해 영향받지 않았다. 9 및 18 mg/kg 투여군에서 하루에 ½씩 임신 기간의 증가가 관찰되었다.

  1일차 새끼의 체중과 11일차까지의 체중 증가는 모든 용량에서 대조군보다 높았으며, 이는 자궁 내 노출을 통한 산모 투여 영향 및 수유 중 영향과 일치한다.

  수유 11일차에 성체 암컷과 새끼에 대한 거시적 검사에서, 모든 용량에 대해 모체 투여와 관련이 있는 것으로 간주되는 결과가 발견되지 않았다.

- 결론: 매주 2회, 18 mg/kg까지의 용량은 임신 및 수유중인 암컷에서 내약성이 우수하였다.

- **[214469] Han Wistar 랫드에 주 2회 피하 투여 시 출생 전후 발생에 미치는 영향에 대한 시험**

- 목적 : Han Wistar 랫드의 출생 전후 발생에 대한 소마파시탄의 영향을 평가

- 방법: F0 성체 암컷에 대해 임상 질환, 체중, 음식 섭취, 독성동태, 임신 기간 및 분만 진행을 평가하고 모든 F0 암컷에 대해 육안 검사를 수행하였다. F1 새끼 평가를 위해 자손 생존, 성비, 임상 질환, 체중 및 이유 전(preweaning) 감각 검사를 수행했다. 젖을 뗀 후 선택된 F1 세대 자손에 대해 임상 징후, 체중, 감각 반응 및 성적 성숙에 대해 평가했다. F1 암컷에 대해 발정 주기 평가를 수행한 후 F1 동물의 교배 능력, 번식력 및 생식 능력을 평가했다. 모든 F1 성체 동물에 대해 육안 검사를 수행하였다.

표 19 랫드의 출생 전후 발생(시험 ID 214469)

Group	Treatment	Dose (mg/kg twice weekly)	No. of female animals
1	Vehicle	0	22
2	Somapacitan	4	22
3	Somapacitan	9	22
4	Somapacitan	18	22

- 결과: 매주 2회, 4, 9 및 18 mg/kg 용량의 소마파시탄 투여는 일반적으로 내약성이 우수했다. 18 mg/kg을 투여한 한 마리의 암컷은 임신 22일차에 인도적인 이유로 사망했다. 육안 검사에서 분만 시작의 증거가 없었고 사망 이유가 불분명했기 때문에 해당 사건은 투여와 관련이 없는 것으로 간주되었다.

  투여는 예상되는 소마파시탄의 약리학적 작용에 따라 모든 용량에서 임신 및 수유기 동안 모체 체중 증가 및 음식 소비 증가와 관련이 있었다.

  임신 기간, 평균 착상 수 및 21일까지의 자손 생존은 모든 용량에서 모체 투여에 의해 영향을 받지 않았으며, 모체에 대한 투여가 자손 성비 또는 임상 질환에 영향을 미치지 않았다. 18 mg/kg/횟수에서 통계적 유의성이 있었던 생존 출생 지수 차이의 크기는 작았고 이는 따라서 독성학적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다.

  18mg/kg/횟수를 투여한 모든 암컷에서 출생 직후와 공식 출생 1일차 사이에 사망한 새끼는 전체 시험에서 단 4마리에 불과했다. 이는 우연히 발생한 것으로 간주되며 다른 모든 투여군에서 특히 우수한 성과로 사료된다. 이러한 새끼 사망률은 예상 범위 내에 있고 투여와 관련이 없는 것으로 간주된다. 기존의 대조군 데이터를 보면 대조군 집단에서 해당 기간 동안 최대 4마리까지 새끼가 사망할 수 있고 대조

군에서 최대 2마리의 새끼가 사망할 수 있다.

1일차에 새끼의 체중은 대조군과 크게 다르지 않았다. 그러나 수유 2주 동안 수컷과 암컷 자손의 체중은 수컷과 암컷 모두에서 그리고 모든 투여군에서 대조군보다 유의하게 증가하였다. F1 세대에서 선택되지 않은 자손의 21일차 부검 시 대조군에 비해 모든 투여군에서 신장 골반 확장 발생률이 더 높은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 자손의 임상 질환, 생존 또는 성장에 영향을 미치지 않았기 때문에 모체 투여의 부작용을 나타내는 것으로 간주되지 않았다. 더욱이, 이러한 결과는 성체까지 양육된 선정된 F1 자손에서는 보이지 않았다.

조사된 모든 용량에서 이유 전 발생, 운동 활동, 학습, 기억력 및 성적 발달은 모체 투여에 의해 영향을 받지 않았다. 조사된 모든 용량에서 F1 동물의 발정 주기, 교배 전 간격, 교배 능력, 생식 능력 또는 육안 검사 결과에 대한 모체 투여의 영향은 관찰되지 않았다.

- 결론: Han Wistar 랫드 새끼의 출생 전후 발생에 대한 NOAEL은 주 2회, 18 mg/kg의 용량이었으며 이는 모체 독성에 대한 NOAEL이기도 했다.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 독성 시험에서 소아 환자에 대한 특정 표적 기관이 확인되지 않았고 안전성 프로파일이 일일 GH 투여 시와 유사하기 때문에 청소년기 독성 시험은 수행되지 않았다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 사람의 GH는 설치류에서의 사람의 GH와 사람 사이의 수용체 활성 패턴의 차이로 인해 설치류에서 증식 및 비대 효과를 유발한다. 따라서 설치류는 소마파시탄의 발암 가능성과 관련된 인체 위험 평가에 적합하지 않은 모델로 간주된다.
- 소마파시탄의 발암 가능성은 기존 GH 제품과 유사한 것으로 간주되므로 장기 발암성 시험을 포함한 추가 동물 시험은 인체 위험 평가에 기여하는 것으로 간주되지 않는다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- **국소내성**

- Han Wistar 랫드(210472, 211355 및 212304)와 시노몰구스 원숭이(210470, 210471 및 212203)에서 피하 투여 후 소마파시탄의 국소 내성이 반복 투여 독성 시험의 일부로 평가되었다. 랫드 시험에서 주사 부위는 시험 동안 임상적으로 평가되었고 시험 종료 시 거시적 및 조직병리학적 평가를 받았다. 시험 물질을 투여한 동물에서의 조직병리학적 검사에서 피하 섬유아세포/콜라겐의 증가가 나타났고 이는 면역원성 반응으로 인한 소마파시탄 및 피하 염증 세포 침윤의 약리학적 효과의 결과일 가능성이 가장 높다. 원숭이의 경우, 26주 시험에서 대조군과 투여받은 동물을 비교했을 때 주사 부위의 염증 조직 반응에서 약간의 차이만 관찰되었다. 차이의 정도가 작기 때문에 이러한 결과는 우려할 만한 것으로 간주되지 않았다. 토끼에게 단일 정맥내, 근육내 또는 동맥내 용량을 투여한 후 주사 부위에서 경미한 염증 변화만 관찰되었다. 이러한 변화는 시술로 인한 국소 조직 반응에서의 사소한 변화를 나타내는 것으로 간주되었다.
- 결론적으로, 비임상 시험 시 주사 부위에서 우려되는 조직 반응이 관찰되지 않았다.

- **간 증식에 있어 소마파시탄의 효과에 대한 조사**

- (시험 210471) 생체 내에서 간 조직에 대한 증식 효과(Ki67 양성 세포의 정량화)를 평가하기 위해, 간 세포(hepatocyte) 증식 결정에 있어 13주 시노몰구스 원숭이 독성 시험에서의 조직 샘플을 사용하였다. 2 및 9 mg 소마파시탄/kg 모두에 대한 증식 비율은 대조군보다 낮았다.

- (시험 212203) 26주 시노몰구스 원숭이 독성 시험에서 간 세포(hepatocyte) 증식을 확인하기 위해, 증식 비율의 정량적 평가가 각각 0.4, 2 또는 9 mg 소마파시탄/kg 또는 운반체를 매주 2회 투여한 동물의 간 조직 절편에서 수행되었다. 2 mg 소마파시탄/kg에 대한 증식 비율은 각각의 대조군에 비해 암컷의 경우 더 낮았고 수컷의 경우 약간 더 높았다. 9 mg 소마파시탄/kg 투여군의 LI는 대조군에 비해 수컷과 암컷 모두에서 더 낮았다. 어떠한 차이도 통계적으로 유의하지 않았다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 동물실험 종의 적절성

- 일반 독성 연구에 가장 적합한 종으로 Han Wistar 랫드와 시노몰구스(cynomolgus) 원숭이가 선정되었다.
- 랫드는 다른 성장 호르몬 의약품에 대한 독성 시험에서 적합성이 입증되었고 인간 성장 호르몬에 대해 약리학적으로 관련이 있는 종이고, 사이노몰구스 원숭이는 사람과 영장류의 성장호르몬 시퀀스 상동성은 99%로 매우 보존되어 있으며 hGH에 약리학적으로 반응하는 것으로 알려져 있기 때문에 동물실험 종으로 적절하다고 판단됨. 또한 독성시험이 모두 GLP에서 수행된 바 적절하다고 판단됨.

- **독성시험 결과**

- 반복투여독성

· 랫드에 대한 반복 투여 독성 시험에서 2주 동안 매일 투여한 후 9 mg/kg의 NOAEL과 26주동안 주 2회 투여한 후 4 mg/kg의 NOAEL이 확인되었다. 13주간의 반복 투여 독성 시험에서 만성 진행성 신병증(CPN)과 진성 당뇨병으로 인해 수컷의 경우 NOAEL은0.4 mg/kg/일, 암컷의 경우 2 mg/kg/일이었다.

· 소마파시탄은 시노몰구스 원숭이에서 내약성이 우수했으며 최대 26주까지 지속되는 시험에서 NOAEL이 9 mg/kg/주 2회인 것으로 확인되었다. NOAEL 용량과 사람의 성인 최대 권장 용량(8 mg)에서의 노출 사이의 비율은 Cmax 및 AUC0-68h 모두에서 1000 이상이었다

· 모든 결과는 주로 유선 조직의 자극으로 보이는 성장 호르몬의 약리학적 작용에 기인하며, 이는 GH 및 IGF-I 농도의 증가 및/또는 프로락틴 수용체의 활성화로 인한 투여에 대한 호르몬 수용체 매개 반응으로 간주되었다. 원숭이에서 투여와 관련된 신장 소견은 관찰되지 않았다.

- 생식독성

· 소마파시탄은 수컷 또는 암컷 랫드의 생식 능력 또는 초기배 발생에 영향을 미치지 않았으며, NOAEL은 두 생식 능력 시험에서 4 mg/kg(사람의 성인 최대 권장 용량[MRHD]에 비해 최소 29배)이었다.

· 모체 독성에 대한 소마파시탄의 NOAEL은 18 mg/kg/일인 반면, 배태자 발생에 대한 NOAEL은 임신 10-13일차 동안 18 mg/kg/일(성인 MRHD에 대한 비율 600 이상)을 투여한 암컷에서 짧은/굽은/두꺼운 긴 뼈를 가진 태아/새끼의 발생률이 증가한 것에 근거하여 6 mg/kg/일(성인 MRHD 대비 30배 노출)로 설정되었다.

· 토끼에 1 mg/kg 이상의 용량을 투여할 경우 낮은 태아 체중이 관찰되었으며 NOAEL은 1 mg/kg(성인 MRHD대비 노출 18배)로 결정되었다. 태아 체중 감소는 잠재적으로 수명 주기의 후기 단계에서 발생에 영향을 미칠 수 있기 때문에 잠재적인 이상 반응으로 간주되었다. 모체 NOAEL은 18 mg/kg(성인 MRHD대비 500배 이상 노출)이었다.

- 유전독성

· 소마파시탄은 변이원성인 것으로 밝혀지지 않았으며, 시험관 내 유전독성 시험에서 배양된 인간 말초 혈액 림프구에서 염색체 이상을 유발하지 않았다. 시험관 내 증식 분석에서 소마파시탄의 유효성은 hGH의 유효성보다 약 3-4배 더 낮았다. 또한, 소마파시탄을 투여한 원숭이의 간세포 증식에서 소마파시탄의 생체 내 분열촉진 가능성을 측정한 결과, 증식 세포의 증가는 관찰되지 않았다.

- 발암성독성

· Han Wistar 랫트와 시노몰구스 원숭이에서 소마파시탄을 사용하여 수행된 반복 투여 독성시험(최대 26주)에

서, hGH의 초생리학적 용량의 알려진 증식 효과가 확인되었다. 투여에 의해 화합물의 성장호르몬 부분의 과도한 약리와 관련된 증식 소견이 나타나, 체중과 장기 무게 증가, 뼈와 유선의 증식 및 여러 기관의 비대가 관찰되었다. 유선에서만 증식 효과가 관찰된 원숭이에 비해 랫트는 hGH의 영향에 더 민감했다. 랫트와 원숭이 간 hGH에 대한 민감도의 차이는 설치류가 hGH나 소마파시탄에 노출되면 PRLR의 비생리학적 수용체 활성화가 발생하는 설치류와 영장류 간에 알려진 수용체 활성화의 차이와 관련된 것으로 간주된다. 따라서 설치류와 인간에서 인간 GH 간의 수용체 활성화 패턴의 차이를 고려하면, 설치류는 소마파시탄의 발암 가능성과 관련된 인간의 위해평가에 적합하지 않은 모델로 간주된다.

- 기타독성

· 소마파시탄은 랫드, 시노몰구스 원숭이 및 토끼의 주사 부위에서 내약성이 우수했다. 운반체와 비교하여 소마파시탄 주사 시 일부 주사 부위에서 약간 더 현저한 반응이 관찰되었는데, 이는 시험 물질이 약간 자극적이거나 특히 랫드에서 약간의 면역원성이 있음을 나타낸다

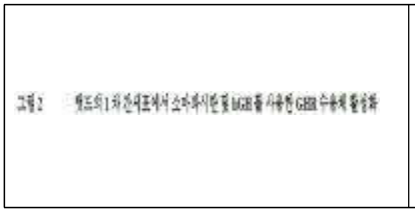
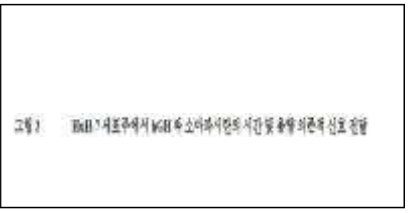
- 소마파시탄은 설계된 독성 프로그램에서 쥐와 시노몰구스 원숭이에 대해 내약성이 우수했다. 관찰된 결과는 성장 호르몬의 알려진 약리학적 효과와 관련이 있었다.
- 소마파시탄에 대한 독성학적 프로그램은 소마파시탄에 의해 약리학적으로 매개되거나 IGF-I를 통해 직접적으로 또는 이차적으로 매개되는 것으로 간주되는 효과를 밝혔으며, 이는 사람의 성장 호르몬(즉, 노디트로핀)에서 보고된 결과와 유사하다.

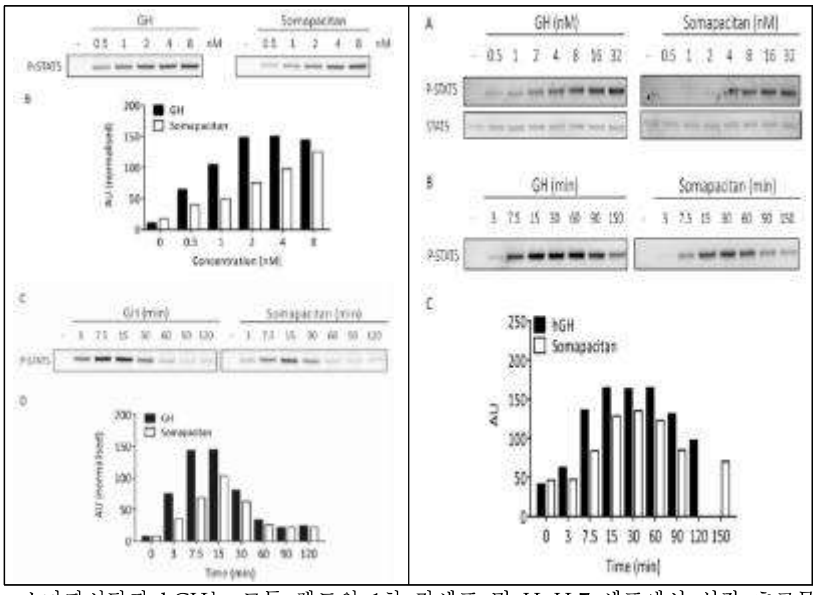
5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 소마파시탄은 사람에게 주 1회 투여하는 것과 일치하는 연장된 작용 지속 시간을 갖는 것으로 나타났다. 뇌하수체 절제술을 받은 랫드에 소마파시탄을 투여한 결과 IGF-I와 체중이 증가했으며, 소마파시탄이 각 투여 간격 내에서 IGF-I 농도 변화를 유도했음에도 불구하고 제지방량은 증가하고 지방량과 뼈 성장은 감소하였으며 신체 구성의 변화가 예상되었다. 안전성 약리학 평가에서 소마파시탄은 오프타깃(off-target) 가능성이나 중요한 장기 기능과 관련하여 사람에 대한 안전성 관련 우려 사항이 나타나지 않았다.

5.2. 효력시험

시험번호	시험항목	시험방법	투여량, 농도	시험결과
PTT130607	SPR 분석을 통해 성장 호르몬 결합 단백질(GHBP)에 대한 소마파시탄의 결합 역학을 평가	in vitro Ba/F3 hGHR 세포 증식 분석 *hGH 및 hGH 유사체 및 유도체의 역가를 결정하는 데 사용되는 시험관 내 분석	SPR 분석을 통해 성장 호르몬 결합 단백질(growth hormone binding protein, GHBP)에 대한 소마파시탄의 결합 역학을 평가하고 HSA에 대한 결합을 정성적 분석 · 소마파시탄 배치의 역가(EC50)는 0.033에서 0.054 nM(n=34) 범위였다. 천연 hGH의 역가는 0.013 nM(n=8)이었다. 소마파시탄 배치의 역가 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. · Ba/F3 hPRLR 세포 증식 분석에서 사람의 프로락틴 수용체에 결합하고 활성화하는 데에 있어 소마파시탄의 역가(EC50)는 3.55-4.63 nM인 것으로 밝혀졌다. 소마파시탄 배치의 역가 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 소마파시탄의 역가는 hGH 및 hPRL(각각 0.52nM 및 0.16nM)보다 유의하게 낮았다. · 탈아미드화된 제품의 함량이 서로 다른 배치에서 GHBP, HSA에 대한 결합 친화도 또는 GHR 및 PRLR 세포 분석에 대한 시험관 내 역가의 차이가 관찰되지 않았다.	
307728	소마파시탄 신호전달 역학	in vitro 랫드 1차 간세포 및 사람의 간암 세포주 HuH-7 cell line	항-P-STAT5 항체를 하여 웨스턴 블랏을 수행 	

			 · 소마파시탄과 hGH는 모두 랫드의 1차 간세포 및 HuH-7 세포에서 성장 호르몬 수용체(GHR) 신호전달의 용량 의존적 활성화를 유도했다. · 랫드와 사람의 세포 시스템에서 소마파시탄과 hGH에 대해 매우 유사한 GH 수용체 활성화 및 탈감작 반응이 관찰되었다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험번호	시험항목	시험방법	투여량, 결과
211037	심혈관계	in vitro IHEK293 세포로부터 기록된 hERG 꼬리 전류(tail current)에 대한 효과	· hERG cDNA로 안정적으로 트랜스펙션된 HEK293 세포에서 패치 클램프 기술을 사용하여 평가 및 기록 · 3 μM(70μg/mL) 농도의 소마파시탄을 사용한 관류를 운반체와 비교하였을 때 hERG 이온 채널 꼬리 전류를 억제하지 않았다.
211039	심혈관계	in vitro 토끼 푸르키네 섬유 심장 활동 전위	· 심실 재분극에 대한 영향을 평가하기 위해 분리된 토끼 푸르키네 섬유에서 심장 활동 전위에 대한 소마파시탄의 영향 조사 · 토끼에서 분리된 푸르키네 섬유는 약 30분 동안 0.03, 0.3 및 3 μM 농도의 소마파시탄 또는 상응하는 농도의 운반체에 순차적으로 노출되었다. · 소마파시탄은 운반체와 비교하였을 때 심장 활동 전위에 영향을 미치지 않았다. 이를 바탕으로, 소마파시탄은 최대 3 μM(70 μg/mL)의 혈장 농도에서 심실 재분극에 직접적인 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.
210470, 210471, 212203	심혈관계	in vivo 사이노몰구스 원숭이 심혈관 매개변수(심박수 또는 ECG)	· 심혈관 평가는 시노몰구스 원숭이에 대한 2주, 13주 및 26주 반복 투여 독성 시험에 포함되었다. 소마파시탄은 2주 동안 매주 2회 9.0mg/kg까지의 용량에서 혈압(테일 커프[tail cuff] 방법으로 측정), 심박수 또는 ECG(표준 사지 전극으로 측정)의 변화를 나타내지 않았다(시험 ID 210470). 뿐만 아니라 소마파시탄은 최대 9.0 mg/kg/주 2회 용량에서 시노몰구스 원숭이에 대한 13주(시험 ID 210471) 및 26주(시험 ID 212203) 반복 투여 독성 시험에서 QT 간격을 포함하여 ECG에 영향을 미치지 않았다.
210470	중추신경계	in vivo 사이노몰구스 원숭이 급성 신경 행동 평가 (Irwin 스크리닝)	· 2주 반복 투여 독성 시험에 급성 신경 행동 평가(수정된 Irwin 스크리닝)가 포함되었으며 시노몰구스 원숭이에서 투여 전 및 단일 용량 투여 후 3일차에 수행되었다. 소마파시탄은 모든 용량 (0.4, 2.0 및 9.0 mg/kg)에서 동물의 행동에 영향을 미치지 않았다. During the course of performing all the neurobehavioural observations the general motor activity of the animals inside the cage was recorded. The general level of locomotor activity against what would be expected as normal for that individual, and whether the quality of movement was impaired, was assessed. **Normal score: 4** Score / Description 8: Increasingly exaggerated or continuous movements 6: Moderately excessive movements 5: Animal moving more often and more rapidly than normal **4: Animal moves inside the cage freely and normally (normal)** 3: Animal moving less often and more slowly than normal 2: Infrequent and/or slow movements 0: Animal doesn't move (unprovoked)
210470	호흡기계	in vivo 사이노몰구스 원숭이	· 2주 반복 투여 독성 시험에서 급성 호흡 기능(30초에 걸쳐 측정된 호흡수)이 투여 전 및 단일 용량 투여 후 3일차에 급성 신경 행동 평가와 함께 평가되

		급성 호흡 기능	었다. 소마파시탄은 모든 용량 (0.4, 2.0 및 9.0 mg/kg)에서 시노몰구스 원숭이의 호흡수에 영향을 미치지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

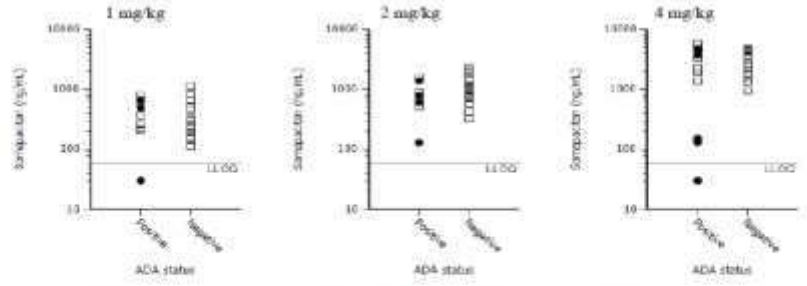
5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 대다수 비임상시험에서 소마파시탄은 계획된 임상 투여 경로에 해당하는 피하(s.c.) 경로를 통해 투여되었다. 또한, 소마파시탄은 PK의 특성을 추가로 확인하고 s.c. 생체이용률을 평가하기 위해 랫트, 미니피그, 시노몰구스 원숭이를 대상으로 i.v.로 투여되었다. s.c. 투여 후 최대 농도 도달 시간(tmax)은 4~24시간이었고, 마우스와 랫트에서 가장 짧았다. 절대 생체이용률은 40~70%였으며, 원숭이에서 가장 높았고 랫트와 미니피그에서 가장 낮았다. 이 종에서 단회 s.c.와 i.v. 투여 후 최종 반감기는 유사하여, 피하 주사 부위에서 소마파시탄의 흡수가 빠르고 제거율에 영향을 미치지 않았음을 나타냈다.
- 서로 다른 종 간의 공통적인 특성으로, 소마파시탄의 약동학은 비선형이어서 포화 가능한 농도 의존적 제거 또는 두 가지 이상의 제거 기전이 관련됨을 시사했다. 비선형성은 랫트, 토끼 및 시노몰구스 원숭이 대상의 반복 투여 시험에서 확인되었고, 이 시험에서 용량 비례를 초과하는 노출 증가가 관찰되었으며, 저용량 수준에서 가장 두드러졌다. 임상시험에서 단회 및 반복 s.c. 투여는 인간에서 소마파시탄의 비선형 약동학도 입증했다. 이러한 약동학 특성은 신장의 비포화 경로와 간의 포화 경로를 통해 제거되는 hGH의 잘 알려진 비선형 약동학과 일치한다.
- 랫드(212304) 및 원숭이(212203)에 대한 만성(26주) 독성 시험의 반복 s.c. 투여 후 소마파시탄의 독성동태(toxicokinetic, TK) 매개변수는 표6과 같다. 수컷과 암컷 동물 간 PK의 차이는 나타나지 않았다.

표 6 랫드, 원숭이 및 사람 (AGHD 환자)에서 다중 용량 투여 후 약동학적 매개변수의 종간 비교

Species	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC[a] (h×ng/mL)	C_{max}/Dose[b]	AUC/Dose[b]	Rac	Study/trial ID
Rat	1	257	4,560	257	4,560	0.11	212304
	2	819	14,600	410	7,280	0.24	
	4[c]	2,880	38,300	720	9,580	0.29	
Monkey	0.4	3,600	222,000	9,000	555,000	1.0	212203
	2	28,000	1,810,000	14,000	905,000	1.4	
	9[c]	159,000	9,330,000	17,700	1,040,000	1.5	
Human	0.02	14.4	666	720	33,300	2.0	3947
	0.04	20.6	986	515	24,700	1.3	
	0.08	45.4	2,090	563	26,100	1.3	
	0.12	115	5,130	958	42,800	1.0	

- 26주간의 주요 시험을 완료했을 때 소마파시탄에 대한 항약물 항체는 동물의 33%에서 검출되었다. ADA 형성의 빈도는 암컷보다 수컷에서 약간 더 높았다. 26주 독성 시험의 13주 및 26주차에 ADA 양성 및 ADA 음성 동물에서 소마파시탄의 C_{6h}를 보여준다(그림 4). ADA 반응이 높은 동물(1 이상의 광학 밀도 값으로 정의됨)이 그림에서 강조 표시되었다. 어떤 경우에는 높은 ADA 반응이 소마파시탄 농도 감소와 관련이 있는 반면, C_{6h}가 영향을 받지 않는 경우도 있었다. 전반적으로, 소마파시탄의 C6h는 ADA 양성 및 ADA 음성 동물에서 유사한 것으로 나타났다.

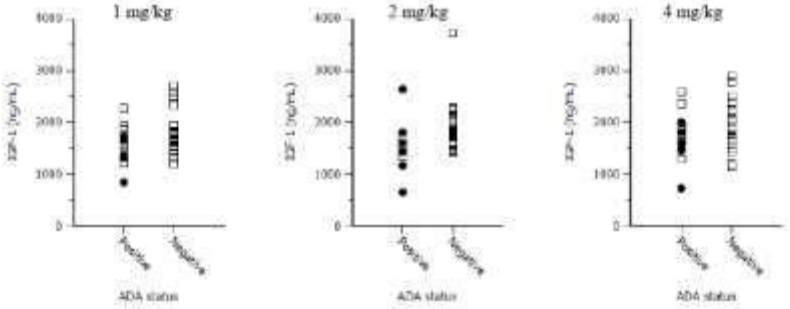


Note: Animals with a high ADA-response (defined as optical density >1) are marked with a black circle. A value of ½LLOQ (50 ng/mL) was assigned to two ADA-positive samples in which the somapacitan concentration was below LLOQ.

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody.

그림 4 **ADA 상태에 따라 분류된 랫드에 대한 26 주 시험(시험 ID 212304)에서 주 2 회 투여 시의 13 주 및 26 주차 투여 6 시간 후 샘플(C_{6h}) 의 소마파시탄 농도**

- ADA 양성 및 ADA 음성인 랫드에 대해 13주 및 26주차에서의 IGF-I의 혈장 농도는 그림 5에 표시되어 있다. ADA 반응이 높은 동물이 강조 표시된다. ADA 반응이 높은 일부 동물에서는 IGF-I 농도가 감소했지만 다른 동물에서는 IGF-I 수준에 뚜렷한 영향이 없었다.



Note: Animals with a high ADA-response (defined as optical density >1) are marked with a black circle.

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; IGF-1 = insulin-like growth factor-I.

그림 5 **ADA 상태에 따라 그룹화된 랫드의 26 주 시험(시험 ID 212304)에서 매주 2 회 소마파시탄 투여 13 주 및 26 주 후 IGF-I 농도**

- **사람의 노출에 대한 비율**

- 성인 성장 호르몬 결핍증(adult growth hormone deficiency, AGHD) 환자에게 권장되는 소마파시탄의 최대 용량은 주당 8 mg이다. 다중 용량 투여 시험에서 AGHD 환자에게 4주 동안 0.02, 0.04, 0.08 및 0.1 2mg/kg/주 용량의 소마파시탄을 피하 투여하였다. 네 번째 투여 후 노출(Cmax 및 AUC0-168h)이 보고되었다(표 6). 이러한 용량이 최대 권장 용량인 8 mg/주와 다르기 때문에 소마파시탄의 사람에 대한 PK 모델을 사용하여 주 1회 소마파시탄 8 mg에 대한 정상 상태 노출을 추정했다(표 3).

표 3 **랫트와 원숭이 대상의 만성 독성학 시험에서 제 26 주의 항정상태 독성동태 매개변수의 종간 비교 및 MRHD 에서 예측된 인간 노출(8 mg/week)**

Species	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC[a] (h×ng/mL)	C_{max}/Dose[b]	AUC/Dose[b]	Rac
Rat	1	257	4,560	257	4,560	0.11
	2	819	14,600	410	7,280	0.24
	4[c]	2,880	38,300	720	9,580	0.29
Monkey	0.4	3,600	222,000	9,000	555,000	1.0
	2	28,000	1,810,000	14,000	905,000	1.4
	9[c]	159,000	9,330,000	17,700	1,040,000	1.5
Human	8[d]	62.3	2,680	-	-	-

- 해당 값은 노출 26주 후 가장 민감한 독성 종(랫드)의 정상 상태 NOAEL 노출과 비교되었다. NOAEL 용량(랫드에서 주 2회 4 mg/kg 및 원숭이에서 주 2회 9 mg/kg)에서 랫드와 원숭이에서의 노출과 사람에서의 노출사이의 비율이 표 7에 나와 있다. GHD 투여의 경우0.16 mg/kg/주의 용량은 Cmax 및 AUC0-168h에 대해 각각 299 ng/mL 및 13,474h*ng/mL의 예상된 정상 상태 노출을 초래하였다. 랫드 26주 시험에서 이로 인한

NOAEL 노출에 대한 비율은 Cmax 및 AUC0-168h에 대해 각각 9.6 및 5.7이었다. 원숭이 26주 시험에서 NOAEL 노출에 대한 비율은 Cmax 및 AUC0-168h에 대해 각각 500 이상 및 1000 이상이었다.

표 7 랫드와 원숭이 NOAEL 노출과 성인인 사람의 노출 사이의 비율

Species	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-168h} (h×ng/mL)	Ratio (rat–human, monkey–human)	
			C_{max}	AUC_{0-168h}
Rat	2,880	76,600[a]	-	-
Monkey	159,000	18,700,000[a]	-	-
Human[b]	62.7	2,680	46 (rat), >1000 (monkey)	29 (rat), >1000 (monkey)

[a]Calculated as 2 × AUC_{0-24h} and 2 × AUC_{0-72h} for rat and monkey, respectively (Table 6), after repeated dosing at 4 mg/kg (rat, Study ID 212304) and 9 mg/kg (monkey, Study ID 212203) twice weekly. [b]Estimated steady-state exposure after weekly s.c. administration at 8 mg to a person weighing 85 kg.

- 랫드와 토끼의 생식 독성 시험에서의 노출 비율도 계산되었다. 전반적으로 사람에서의 노출과 암컷 랫드 사이의 AUC 비율은 30에서 300 이상까지 다양했다. 가장 낮은 비율은 배태자 발생(NOAEL 6 mg/kg/일에서였고 가장 높은 비율은 출생 전후(pre- and postnatal, PPN)에서였다(NOAEL 18 mg/kg 주 2회)였다. 랫드를 대상으로 한 EFD 시험에서 분할 용량 설계가 사용되었으며, 여기서는 임신 기간을 포함하기 위해 3개의 동물 코호트에서 4일 동안 매일 투여를 받았다. 모든 코호트의 마지막 투여일의 평균 AUC0-24h를 사용하였다. 이는 안전성 한계 계산에 대한 매우 보수적인 접근 방식으로 간주된다. PPN 시험에서, 소마파시탄을 매주 2회 투여하였고 표 7의 각주에 설명된 대로 안전성 한계를 계산하였다.
- 토끼에서의 비율은 18에서 500 이상까지 다양했다. 가장 낮은 비율은 태아 성장(NOAEL 1 mg/kg 격일 투여에서였고 가장 높은 비율은 모체 독성, 배태자 생존 및 형태학적 발달(NOAEL 9 mg/kg 격일에서였다. 해당 시험에서는 투여 후 12시간(C12h)의 노출 샘플만 수집되었으므로 AUC를 결정할 수 없었다. AUC 값의 추정은 임신한 토끼의 예비 내성 시험의 노출 데이터를 기반으로 하며, 여기서 0.4, 9, 15 및 25 mg/kg의 용량의 소마파시탄을 격일로 투여하였다. 시험 211296의 1 mg/kg 용량에서의 AUC 값은 시험 211296의 0.4 mg/kg 용량에서의 AUC 값에 2.5를 곱하여 추정했다. 이로 인한 임상 AUC0-168h에서의 안전성 한계는 18이었으며 이는 표 7에 나와있다. 9 mg/kg의 고용량에 대해 시험 211296의 9 mg/kg에서의 AUC 값을 사용했으며, 그 결과 안전성 한계가 500을 초과했다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 랫트에서 방사성 표지된 소마파시탄을 투여하여 실시한 분포 시험에서 소마파시탄 관련 물질은 측정한 모든 조직에 분포했고 신장 피질에서 최고 수준이 관찰된 것으로 나타났다. 신장 피질의 노출 수준은 혈액의 노출 수준에 비해 6~8배 더 높았고, 이는 아마도 신장이 소마파시탄 대사물의 중요한 제거 및 배설 기관임을 반영한 것일 수 있고, 다른 조직에서의 수준은 혈액에서의 수준 미만이었다. 소마파시탄의 혈장 단백질 결합은 모든 종에서 >99%로 높았고, 알부민에 대한 결합 친화도가 가장 높았다.
- 임신한 랫트에서 반복 투여 후 소마파시탄 노출은 임신하지 않은 동물에서 관찰된 노출과 유사했다. 방사성 표지된 소마파시탄이 투여된 임신한 랫트에서 소마파시탄 관련 물질은 태반을 통과하여 태아 조직으로 중등도의 양이 분포했고, 최고 수치는 태아 신장에서 관찰되었다(태아 신장/모체 혈액 농도 비율 최대 0.5). 방사성 표지된 소마파시탄이 투여된 수유 중인 랫트에서는 소마파시탄 관련 물질이 중등도 양으로 모유를 통해 분비된 것으로 관찰되었다(모유/혈장 농도 비율 최대 0.5).

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 랫트, 원숭이, 인간에서 방사성 표지된 소마파시탄 투여 후 소마파시탄은 주된 혈장 성분이었고 혈장 성분에 의한(소마파시탄 및 대사물) 총 노출의 59~70%를 차지했다. 종들에서 5~8개 범위의 대사물이 관찰되었고 가장 풍부한 인간의 혈장 대사물은 비임상 안전성 시험에 사용된 종(랫트와 원숭이)의 혈장 대사물 프로파일에

서도 관찰되었다.

- 가장 풍부한 세 개의 인간 혈장 대사물의 AUC 노출은 모든 혈장 성분의 총 AUC 노출의 21%(P1)와 12%(M1과 M1B의 합계)였다. 나머지 대사물은 총 AUC 노출의 <10%에 해당했다. 이 대사물의 혈장 노출은 랫트(NOAEL에서)와 인간(권장 치료 용량)에서 소마파시탄 다회 투여 후 추정되었다. 대사물 노출 수준은 인간에 비해 랫트에서 더 높은 것으로 확인되었다(3.2배~>70배 더 높음). 따라서, 인간에서 소마파시탄 대사물은 비임상 안전성 시험에서 적절하게 검증된 것으로 간주된다.
- 두 개의 인간 혈장 대사물(M1, M1B), 네 개의 랫트 혈장 대사물(M1, M1B, M2, M3), 두 개의 인간 소변 대사물(M4, M5)의 구조가 확인되었다. 랫트와 인간의 혈장 대사물은 소마파시탄의 펩티드 백본의 다수의 단백질분해 절단 후 형성된 결과물이었다. 인간의 소변 대사물은 많은 아미드 결합이 있는 서열에 예상된 대로 펩티드 백본의 완전한 단백질분해 절단과 Cys101 측쇄의 링커 서열의 광범위한 가수분해 절단에 의한 분해산물이었다(그림 8). 알부민 결합제(tetrazolyl-hexadecanoic acid)는 베타 산화에 의해 분해될 것으로도 예상되었다.
- 정상 상태에서 대사 산물의 전신 노출에 대한 종간 비교

- 피크 P1 및 P2에서 사람의 대사 산물의 AUC 노출은 안전성 시험에 사용된 동물의 전신 노출 평가를 위한 지침의 기준인 각 피크에 대한 총 AUC의 10% 이상이었다. 다른 사람의 혈장 대사 산물(P3, P4 및 P5)은 노출이 총 AUC의 5% 이상이었다.
- HPLC는 동일한 유지 시간에 피크에 도달하고 두 종 모두에서 동일한 대사 산물(또는 대사 산물)로 간주되기 때문에 대사 산물 피크 P1은 사람과 랫드의 혈장 모두에서 검출되었다. P1의 시뮬레이션된 정상 상태 노출과 랫드-사람에서의 노출 비율은 표 12에 나와 있다. 성인 GHD(8 mg 소마파시탄)에서 최대 권장 용량 반복 투여 후 P1의 랫드-사람에서의 노출 비율은 9.1 및 5.2였다(Cmax 및 AUC0-168h). GHD에서 0.16 mg/kg 용량 투여 시 P1 대사 산물의 예측된 정상 상태 노출(Cmax 및 AUC0-168h)은 각각 1.13 nmol/L 및 176 h x nmol/L이었다. 결과적인 랫드와 사람에서의 노출 비율은 각각 5.7과 3.2였다.
- 2개의 사람의 대사산물인 M1과 M1B는 피크 P2에서 구조적으로 확인되었다(구조는 그림 8에 나와 있음). M1 및 M1B의 Cmax 노출과 랫드-사람의 노출 비율은 표 13에 나와 있으며 두 노출 비율은 모두 70 이상이었다.

표 13 소마파시탄 다중 용량 피하 투여 후 랫드 및 사람에서 대사 산물 M1 및 M1B의 전신 노출 및 랫드-사람의 C_{max} 노출 비율(랫드 NOAEL-사람 투여 용량)

Name of metabolite	Human 0.08 mg/kg once weekly[a] C_{max}[b] (nmol/L)	Rat 4 mg/kg twice weekly[c] C_{max}[b] (nmol/L)	Exposure ratio (rat-human) C_{max} ratio
M1	0.0515	3.70	>70
M1B	<0.01	0.708	>70

[a]Recommended therapeutic dose in human (5-8 mg once weekly for body weights in the range 60-100 kg). [b]C_{max} following 4 and 2 weeks of dosing in rat and human, respectively. [c]NOAEL dose level in the rat.
Abbreviations: C_{max} = maximum concentration.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 소변은 소마파시탄 관련 물질의 주된 배설 경로였고, 랫트, 원숭이, 인간의 전체적인 배설 패턴은 유사하게 나타났다. 소변과 대변 검체에는 대사물만 함유했고 온전한 소마파시탄은 없었다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험

- 랫드의 1차 간세포 및 사람의 HuH-7 세포에서 hGH 및 소마파시탄을 사용하여 P-STAT5의 유사한 용량 및 시간 의존적 활성화를 관찰하였다. 하위 신호 전달 경로에서의 수용체 활성화는 수용체 친화성의 차이로 인해 소마파시탄에 비해 hGH에서 약간 더 빠르고 강했다.
- 뇌하수체 절제술을 받은 랫드에서 소마파시탄을 여러 차례 피하 투여한 결과 체중이 단계적으로 증가하고 각

투여 간격 내에서 IGF-I 농도-시간 프로파일이 변동했다. 다중 용량 투여는 제지방량을 증가시키고 체지방량을 감소시키면서 체성분에 상당한 변화 및 뼈와 근육의 상당한 성장을 유도하였다.

- 안전성 약리시험

- 반복 투여 시노몰구스 원숭이 독성 시험에서 심혈관계, 중추신경계, 및 호흡기계 기능을 평가한 결과 소마파시탄의 모든 용량에서 심혈관계, 중추신경계 및 호흡기계에 어떠한 영향도 주지 않았다.
- 시노몰구스 원숭이에서 61800ng/mL(9mg/kg)의 최소 노출에서 주요 장기 시스템에 대한 오프타깃 효과의 가능성이나 사람에서의 안전성에 대한 우려를 나타내지 않았으며, 이는 GHD(1인당 0.16mg/kg/주에서 299ng/mL)의 사람에서의 최대 권장 투여량(maximum recommended human dose, MHRD)에서 인간 노출의 100배 이상에 해당한다.

- 흡수, 분포, 대사, 배설

- 소마파시탄의 약동학 결과

(단회투여)

표 5 피하 투여 후의 약동학적 매개변수 개요

Species	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (h×ng/mL)	AUC/Dose	$t_{½}$ (h)	F (%)	Study ID
Mouse	2	9,300	4	97,800	48,900	4.1	-	212063
	9	53,600	4	622,000	69,100	5.9	-	
Rat	1.4	3,800	8	100,000	71,400	5.3	39	PTT100101
Rabbit	1	2,500	8	79,200	79,200	3.9	-	PTT110302
	5	21,700	24	874,000	175,000	8.5	-	
	10	52,900	18	2,350,000	235,000	7.8	-	
Monkey	0.5	4,700	24	368,000	736,000	17	69	210056

Note: Doses and parameters were converted from nmol units to mg/kg and ng/mL for some studies. Molecular weight 23305 g/mole was used for the conversion.

Abbreviations: AUC = area under the curve from time zero to infinity; C_{max} = maximum concentration; F = bioavailability; $t_{½}$ = terminal half-life; t_{max} = time of maximum concentration.

(다회투여)

표 6 랫드, 원숭이 및 사람 (AGHD 환자)에서 다중 용량 투여 후 약동학적 매개변수의 종간 비교

Species	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC[a] (h×ng/mL)	C_{max}/Dose[b]	AUC/Dose[b]	Rac	Study/trial ID
Rat	1	257	4,560	257	4,560	0.11	212304
	2	819	14,600	410	7,280	0.24	
	4[c]	2,880	38,300	720	9,580	0.29	
Monkey	0.4	3,600	222,000	9,000	555,000	1.0	212203
	2	28,000	1,810,000	14,000	905,000	1.4	
	9[c]	159,000	9,330,000	17,700	1,040,000	1.5	
Human	0.02	14.4	666	720	33,300	2.0	3947
	0.04	20.6	986	515	24,700	1.3	
	0.08	45.4	2,090	563	26,100	1.3	
	0.12	115	5,130	958	42,800	1.0	

- 소마파시탄의 약동학 특성은 신장 비포화 및 간 포화 경로에 의한 제거 및 용량 비례보다 크게 증가하는 노출에 의한 비선형 약동학으로 hGH의 특성과 일치했다. 피하 투여 후 생체이용률은 랫트와 미니피그에서 약 40%, 원숭이에서는 약 70%로 허용 가능한 수준이었다. 내인성 알부민에 대한 비공유 결합의 연장 원리와 일치하여, 소마파시탄은 알부민을 주요 결합 성분으로 하여 인간과 동물에서 모두 단백질 결합이 높게 나타났다 (>99%).

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명 제출(EU TOC)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 성인(AGHD) 임상시험성적자료 : 총 9건, 임상 약리학 시험 6건, 3상 임상시험 3건
- 임상 약리학 시험 6건: 3915, 4237, 3947, 4297, 4298, 4491
- 3상 임상시험 3건: 4054, 4244, 4043
- 소아(GHD) 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 임상시험 1건, 2상 임상시험 1건, 3상 임상시험 1건
- 1상 임상시험 1건: 4042
- 2상 임상시험 1건: 4172
- 3상 임상시험 1건: 4263

6.3. 생물약제학시험

- 소마파시탄은 1.5 ml 카트리지에 든 5 mg, 10 mg 및 15 mg의 바로 사용할 수 있는 액상 제형으로 제공되며, 이는 다회 투여 후 버리는 프리필드 PDS290 펜-주사기에 들어 있다. 액상 제형은 육안으로 보이는 입자가 없고, 무색 내지 미황색의, 투명 내지 약간 유백색인 액체이다. 소마파시탄 5 mg/1.5 mL 함량은 유효 성분의 농도를 제외하고 소마파시탄 10 mg/1.5 mL 함량과 조성이 동일하다.
- 소마파시탄 10 mg/1.5 mL 함량은 후기 단계 임상 약리학 시험(시험 4297, 4298 및 4491)과 3상 시험(시험 4054, 4043, 4244)에서 사용되었다. 시험 4491에서는, 소마파시탄 10 mg/1.5 mL 및 5 mg/1.5 mL 함량이 모두 사용되었다. 초기 임상 약리학 시험인 3915 및 3947의 경우, 소마파시탄 완제의약품은 6.7 mg/mL 주사액으로 사용되기 전에 주사용수와 재구성되는, 일회용 바이알에 들어 있는 무균, 동결 건조 제형이었다. AME 시험 (시험 4237)에는, [3H]-표지된 액상 소마파시탄 제형이 사용되었다. 동결 건조 분말과 액상 제형 간의 PK 특징은 0.08 mg/kg 용량에서 비슷했다.

6.4. 임상약리시험

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

단계	대상환자	투여약물 (presentation)	투여용량/투여경로/투여기간	평가항목	결과
1. [3915] 건강한 시험대상자에서의 소마파시탄에 관한 최초 인체 투여 시험. 건강한 시험대상자에서 소마파시탄 s.c. 투여의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가한 무작위 배정, 단일-기관, 위약-대조, 이중-눈가림, 단회 및 다회 투여, 용량-상승 임상시험-최초 인체 투여(FHD)					
1상	단회투여: 건강한 비-아시아인 남성 총 40명 소마파시탄 30명 위약 10명 다회투여: 총 32명 건강한 일본인 소마파시탄 24명 위약 8명	소마파시탄 위약	단회투여 0.01, 0.04, 0.08, 0.16 및 0.32 mg/kg 8명/각 코호트 소마파시탄(6명) 위약(2명) 다회투여 0.02, 0.08, 0.16 및 0.24 mg/kg 8명/각 코호트 소마파시탄(6명) 위약(2명)	**일차 목적:** ·건강한 남성 시험대상자에서 소마파시탄 단회 및 다회 s.c. 투여의 안전성 및 내약성을 위약과 비교하여 결정 **이차목적:** ·건강한 남성 시험대상자에서 소마파시탄 단회 및 다회 s.c. 투여 후 PK 및 PD 매개변수 결정. ·건강한 남성 시험대상자에서 소마파시탄 단회 및 다회 투여의 국소 내성(즉, 주사 부위 반응)을 위약과 비교.	**약동학 결과** · 건강한 남성 시험대상자에 투여 후 소마파시탄의 평균 혈장 농도는 용량이 증가함에 따라 증가했다. 소마파시탄의 농도 프로파일은 높은 용량 수준에서 비-선형 약동학을 나타냈고 임상시험 기간 동안 조사된 모든 용량 수준에 근거한 통계학적 분석(AUC, AUC0-168h 및 Cmax)은 용량 비례성을 뒷받침하지 않았다. · 더 낮은 임상적으로 관련있는 용량 수준에서(≤0.08 mg/kg), 소마파시탄 농도 프로파일은 대략적으로 선형인 약동학을 나타냈고, 탐색적 통계 분석에 의해 AUC 및 AUC0-168h에 대한 용량 비례성이 나타났으나, 예상되는 임상적으로 관련있는 용량 수준(≤0.08 mg/kg)만이 포함되는 것으로 제한되었다. 그러나, 용량 증가에 따른 Cmax 증가는 용량 비례율과 일치하지 않았다. · 건강한 일본인 및 비-아시아인 시험대상자에 소마파시탄을 다회 투여한 후, 평균 AUC0-168hrs 및 Cmax는 용량이 증가함에 따

					라 증가했다. 건강한 일본인 시험대상자는 동일한 kg당 용량에서 건강한 비-아시아인 시험대상자와 비슷한 평균 AUC0-168h 및 Cmax를 나타낸다. **약력학 결과** · 단회-투여 부분에서, IGF-I 반응은 용량이 증가함에 따라 증가했고, 조사된 소마파시탄 용량 수준 5가지 중 4가지(0.04, 0.08, 0.16 및 0.32 mg/kg)에서 IGF-I 수치가 상승했다. 최저 용량인 0.01 mg/kg에서, IGF-I 반응은 위약과 비슷했다. · 다회-투여 부분에서, IGF-I 반응은 용량이 증가함에 따라 증가했고, 조사된 모든 소마파시탄 용량 수준 (0.02, 0.08, 0.16 및 0.24 mg/kg)에서 IGF-I 수치가 상승했다. 용량 반응은 AUC0-168h와 Cmax에 반영되었다. · 평균 IGF-I SDS 프로파일은 소마파시탄 주 1회 투여를 뒷받침했다. ≤ 0.08 mg/kg 용량에 의해 임상적으로 관련있는 IGF-I 반응이 유도되었다. · IGF-I에서 관찰된 것과 일치하지는 않았지만, IGFBP-3 역시 용량이 증가함에 따라 증가했다. · 다회 투여 후 소마파시탄에 대한 IGF-I 반응은 동일한 kg당 용량에서 건강한 일본인 시험대상자와 건강한 비-아시아인 시험대상자 간에 비슷했다.
2. [4237] 건강한 남성 시험대상자에서 단회 피하 투여 후 소마파시탄의 흡수, 대사 및 배설을 연구한 단일 기관, 라벨-공개 시험- 흡수, 대사 및 배설(AME)					
1상	건강한 남성 총 7명	소마파시탄	[3H]-소마파시탄(6 mg/540 µCi (20 MBq) s.c. 피하투여	**일차 목적:** · [3H]-소마파시탄 단회 s.c. 투여 후 건강한 남성 시험대상자에서 소마파시탄의 흡수, 대사 및 배설을 연구. **이차목적:** · [3H]-소마파시탄 단회 s.c. 투여 후 건강한 남성 시험대상자에서 [3H]-소마파시탄-관련 물질 및 소마파시탄의 약동학 평가. · [3H]-소마파시탄 단회 s.c. 투여 후 건강한 남성 시험대상자에서 소마파시탄의 안전성과 내약성 평가.	· [3H]-소마파시탄-관련 물질의 소변, 대변 및 날숨 내 배설은 투여량의 94.0%가 투여 후 28일 동안 회수되었고, 이 중 80.9%가 소변(습식 검체)으로 배설되었고, 12.9%가 대변(습식 검체)으로 배설되었고 0.19%가 날숨으로 배설되었음을 보여주었다. · 3가지 주요 혈장 대사체(P1, M1 및 M1B로 명명)와 두 가지 주요 소변 대사체(M4 및 M5로 명명)가 검출 및 정량되었다. · [3H]-소마파시탄-관련 물질의 PK 성질은 혈장, 혈청 및 혈액에 걸쳐 일관적인 것으로 보였다.
3. [3947] GHD 성인(AGHD)에서 노디트로핀 1일 1회 투여와 비교하여 지속형 성장 호르몬 (소마파시탄) 주 1회 투여의 안전성, 내약성, 약동학(PK) 및 약력학(PD)을 연구하는 무작위 배정, 라벨-공개, 활성약-대조, 다회-투여, 용량-상승, 순차 투여군 임상시험- vs. 노디트로핀					
1상	AGHD 환자 총 34 명 (남성 25명, 여성 9명).	소마파시탄 노디트로핀	0.02, 0.04, 0.08 및 0.12 mg/kg 8명/각 코호트 주 1회 s.c. 소마파시탄(6명) 1일 1회 s.c. 노디트로핀(2명)	**일차 목적:** ·여성 및 남성 AGHD 환자에서 주 1회 s.c. 투여되는 소마파시탄을 다회 투여한 경우의 안전성 및 내약성을 1일 1회 노디트로핀 s.c. 투여와 비교하여 평가.	**약동학 결과** · 다회 투여 후 소마파시탄 AUC0-168h 및 Cmax 증가는 용량에 비례했다. **약력학 결과** · 평균 IGF-I 프로파일은 소마파시탄 주 1회 투여를 뒷받침했다. · 용량-의존적인 IGF-I 반응이 유도되었고, 연구된 모든 소마파시탄 용량(0.02, 0.04, 0.08, 0.12

				이차목적: ·여성 및 남성 AGHD 환자에서 주 1회 s.c. 투여되는 소마파시탄을 다회 투여한 경우의 PK 및 PD 평가. ·주 1회 s.c. 투여되는 소마파시탄을 다회 투여한 경우의 국소 내성(즉, 주사 부위 반응)을 1일 1회 노디트로핀 s.c. 투여와 비교하여 평가.	mg/kg)에서 IGF-I 수치가 증가했다 (AUC0-168h 및 Cmax도 명확히 증가함). · 소마파시탄 0.02 mg/kg와 노디트로핀 간에, 그리고 소마파시탄 0.04 mg/kg와 노디트로핀 간에 (AUC0-168h 및 Cmax에 대하여) 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (노디트로핀의 평균 1일 1회 투여 용량은 0.004 mg/kg였다). 소마파시탄 용량 0.08 및 0.12 mg/kg의 경우, AUC0-168h와 Cmax가 노디트로핀보다 높았다. · 주 1회 소마파시탄 0.02 및 0.04 mg/kg 및 1일 1회 노디트로핀 치료 후 평균 IGF-I SDS는 0 ~ +2 범위였다. 소마파시탄 0.08 및 0.12 mg/kg의 경우, 평균 IGF-I SDS 프로파일이 +2 IGF-I SDS를 초과했다. · 용량-의존적인 IGFBP-3 반응이 유도되었다. 평균 IGFBP-3는 처음에 참조 범위의 하한/미만으로부터 증가하여 참조 범위 내의 수치로 안정화되었다. Cmax와 AUC0-168h에 근거했을 때 소마파시탄 0.02, 0.04, 및 0.08 mg/kg 각각과 노디트로핀 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.
4. [4297] 다양한 정도의 신기능 장애가 있는 시험대상자에서 소마파시탄 다회 투여의 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성을 신기능이 정상인 시험대상자와 비교한 연구- 신기능 장애					
1상	기능 장애가 있는 시험대상자 총 44명 남성 25명 여성 19명 경증, 중등증 및 혈액 투석 치료: 8명 중증 신기능 장애군: 5명 정산 신기능군: 15명	소마파시탄	0.08 mg/kg 3주 동안 주 1회 s.c. 투여	**일차 목적:** ·다양한 정도(경증, 중등증, 중증 신기능 장애, 혈액 투석 치료를 요함)의 신기능 장애가 있는 시험대상자에서 소마파시탄의 항정상태 노출을 신기능이 정상인 시험대상자와 비교하여 연구. **이차목적:** ·다양한 정도의 신기능 장애가 있는 시험대상자에서 항정 상태에서의 소마파시탄의 약동학 및 약력학적 성질을 신기능이 정상인 시험대상자와 비교하여 연구. ·다양한 정도의 신기능 장애가 있는 시험대상자에서 주 1회 s.c. 투여되는 소마파시탄을 3회 투여한 경우의 안전성과 내약성을 신기능이 정상인 시험대상자와 비교하여 평가.	· 정상 신기능 시험대상자에 비해 중증 신기능 장애 시험대상자와 혈액 투석을 요하는 시험대상자에서 더 높은 소마파시탄 노출이 관찰되었고, 노출은 GFR이 감소함에 따라 증가하는 경향이 있었다. · 신기능 장애군에 대한 Cmax는 정상 신기능군과 비슷했다. tmax 중앙값은 일관적인 경향 없이 여러 신기능군에 걸쳐 변동적이었다. · 정상 신기능 시험대상자에 비해 중등증 및 중증 신기능 장애가 있는 시험대상자와 혈액투석을 요하는 시험대상자에서 더 높은 IGF-I 수치가 관찰되었다. · 정상 신기능 시험대상자에 비해 모든 신기능 장애군에서 더 높은 IGFBP-3 수치가 관찰되었다.
5. [4298] 경증 및 중등증 간 장애가 있는 시험대상자에서 소마파시탄 다회 투여의 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성을 간기능이 정상인 시험대상자와 비교한 연구- 간 장애					
1상	간기능 장애가 있는 시험대상자와 정상 간기능 시험대상자 총 34명 남성 15명	소마파시탄	0.08 mg/kg을 3주 동안 주 1회 s.c. 투여	**일차 목적:** ·경증 및 중등증 간장애 시험대상자에서의 항정 상태 소마파시탄 노출을 간기능이 정상인 시험대상자에서의 특징과 비교하여 연구. **이차목적:**	· 정상 간기능 시험대상자에 비해 중등증 간장애 시험대상자에서 소마파시탄 노출이 더 높았다. 이는 PK 매개변수에도 반영되었고, 간기능이 정상인 시험대상자에 비해 AUC0-168h는 4.7배 더 높았고, Cmax 는 3.5배 더 높았다. tmax의 경우, 이는 중등증 간 장애 시험대

	여성 19명 경증 및 중등증 간 장애군: 각 9명 정상 간기능 시험대상자: 16명			·경증 및 중등증 간 장애가 있는 시험대상자에서 항정 상태에서의 소마파시탄의 약동학 및 약력학적 성질을 간기능이 정상인 시험대상자와 비교하여 연구. ·경증 및 중등증 간 장애가 있는 시험대상자에서 주 1회 s.c. 주사되는 소마파시탄을 3회 투여한 경우의 안전성과 내약성을 간기능이 정상인 시험대상자와 비교하여 평가.	상자에서 15.8시간이었고 정상 간기능 시험대상자에서 11.9시간이었다. · 경증 및 중등증 간 장애 시험대상자에서 정상 간기능 시험대상자에 비해 더 낮은 IGF-I 및 IGFBP-3 수치가 관찰되었다. 간 질환 시험대상자에 대하여 잘 알려진 GH-저항성이 그 원인일 가능성이 가장 높다. · 소마파시탄에 노출된 후 GHBP 수치는 모든 간기능군에 걸쳐 비슷했다.

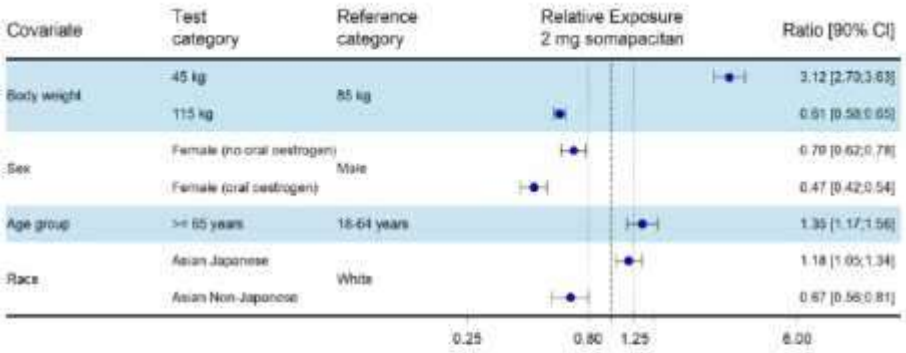
6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- **내인성 인자**

- 연구된 모든 공변량이 소마파시탄의 노출에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이 중, 체중, 성별 및 경구용 에스트로겐 복용이 주요 공변량이었던 반면, 연령과 인종은 덜 중요했다. 소마파시탄 용량은 적정되기 때문에, 다양한 내인성 인자의 영향은 임상적으로 관련있는 것으로 고려되지 않았다(그림 3-15).

- **체중**

- 체중은 노출에 영향을 미쳤으며, 노출은 체중이 85 kg인 참조 시험대상자에 비해 체중이 45 kg로 적게 나가는 시험대상자에서 더 높았고 체중이 115 kg로 많이 나가는 시험대상자에서 더 낮았다 (그림 3-15). 따라서 노출은 체중과 역의 상관관계가 있었다. 용량에 대하여 보정했을 때 이러한 노출과 체중 간의 역의 상관관계는 성별, 에스트로겐 사용, 연령 및 인종에 걸쳐 일관적이었다.

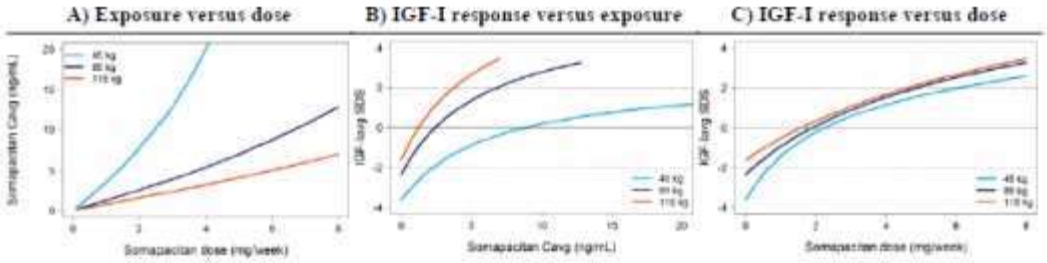


Data are average somapacitan concentrations during a dosing interval at steady state for a 2 mg dose in a reference subject (White male below 65 years and a body weight of 85 kg). The plot and right column show means and 90% CIs. Body weight categories (45 and 115 kg) represent the approximate 5% and 95% percentiles in the data. Vertical dotted lines indicate the [0.80–1.25] interval.

Cross-reference: Modelling Report (M 5.3.3.5), Figure 5-11

Figure 3-15 Population pharmacokinetic covariate analysis of somapacitan exposure in patients with AGHD – trials 4054, 4244, 4043

- 0.1 ~ 8 mg/주의 용량 범위에서 예상된 용량-노출은 체중이 높은 시험대상자에 비해 체중이 낮은 시험대상자에서 더 가파른 용량-노출 관계를 보였다 (그림 3-16A). 반대로, 베이스라인 IGF-I 수치뿐만 아니라 소마파시탄에 대한 IGF-I 반응은 체중이 증가함에 따라 증가했다 (그림 3-16B). PK 및 PD 각각에 대한 체중의 이러한 상반된 영향의 결과는 0.1 ~ 8 mg/주의 용량 범위 내에서 고체중 및 저체중 시험대상자에서 소마파시탄 용량-반응(IGF-I SDS)이 비슷한 것이었다 (그림 3-16C). 따라서 모델링 분석에 근거하면 성별과 경구용 에스트로겐 복용에 대하여 보정한 경우, IGF-I 목표 범위에 도달하기 위해서는 여러 체중에 걸쳐 비슷한 용량이 필요했다.



Lines are estimated typical subject relationships using modelling data (population PK and PK/PD models). All profiles are for a reference subject (male, white, 85 kg, age 40 years) except for the investigated covariate.

Cross-reference: Modelling Report (M 5.3.3.5), Figure 5-12

Figure 3-16 Exposure versus dose (A), IGF-I response versus exposure (B) and IGF-I response versus dose (C) across body weight values (phase 3 trials)

- **성별**

- 성별과 경구용 에스트로겐 사용은 소마파시탄 노출에 영향을 미쳤으며 (그림 3-15), 여성, 특히 경구용 에스트로겐을 복용 중인 여성은 남성에 비해 노출이 더 낮았다. 성별 및 에스트로겐의 영향은 체중과 무관한 것으로 보였다.
- 0.1 ~ 8 mg 용량 범위에서 예상된 용량-노출은 여성, 특히 경구용 에스트로겐을 복용 중인 여성에서 전체 용량 범위에 걸친 남성에 비해 소마파시탄 노출이 더 낮음을 나타냈다 (그림 3-17A). 노출-반응은 베이스라인 IGF-I SDS 및 IGF-I 반응 대 소마파시탄 노출이 경구용 에스트로겐을 복용 중인 여성을 포함하는 여성과 남성에 대하여 약간 달랐음을 가리켰다 (그림 3-17B). 이에 따라, IGF-I 반응은 비슷한 소마파시탄 용량에 대하여 남성에 비해 여성에서 더 낮았고 경구용 에스트로겐을 복용 중인 여성에서 가장 낮았다 (그림 3-17C). 따라서, 여성, 그리고 특히 경구용 에스트로겐을 복용 중인 여성은 비슷한 IGF-I 목표 범위를 달성하기 위해서 남성에 비해 더 높은 용량의 소마파시탄이 필요할 수 있다.

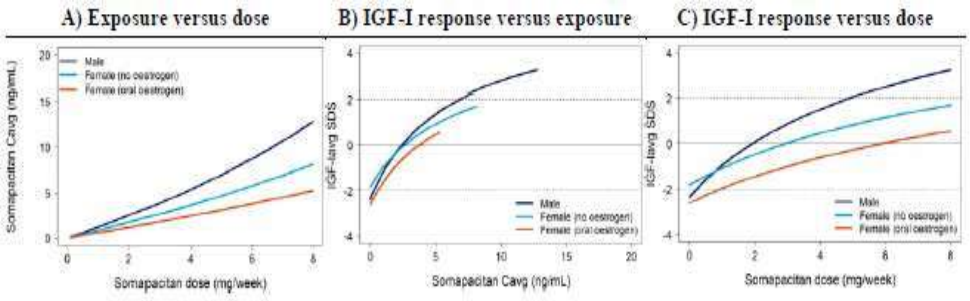
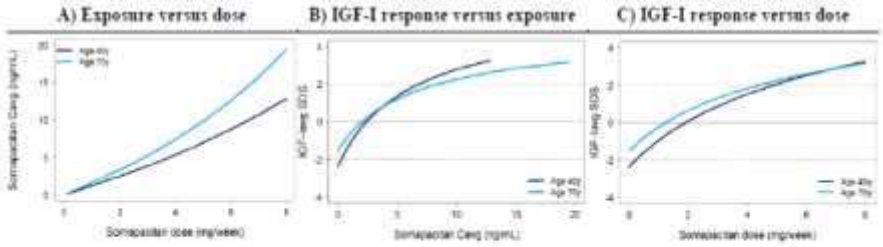


Figure 3-17 Exposure versus dose (A), IGF-I response versus exposure (B) and IGF-I response versus dose (C) for males and females (phase 3 trials)

- **연령**

- ≥65 세와 <65 세라는 두 가지 연령군을 비교한 모델링 분석은 동일한 용량 수준에서, ≥65 세 시험대상자가 <65 세 시험대상자보다 더 높은 노출을 나타냄을 보였다 (그림 3-15).
- 0.1 ~ 8 mg 용량 범위에서 예측된 용량-노출은 이 용량 범위에서 고령 시험대상자에 비해 젊은 시험대상자에서 노출이 더 낮음을 가리켰다 (그림 3-18A). 또한, 노출-반응은 베이스라인 IGF-I SDS가 고령자에서 더 높았으나, 고령 시험대상자가 젊은 시험대상자에 비해 소마파시탄에 덜 반응했음을 가리켰다 (그림 3-18B). 따라서, IGF-I 반응은 이 용량 범위에서 젊은 시험대상자와 고령 시험대상자 간에 매우 비슷했으나, IGF-I 목표를 달성하기 위해서는 젊은 시험대상자에 비해 고령 시험대상자에서 약간 더 낮은 용량이 필요했다 (그림 3-18C).



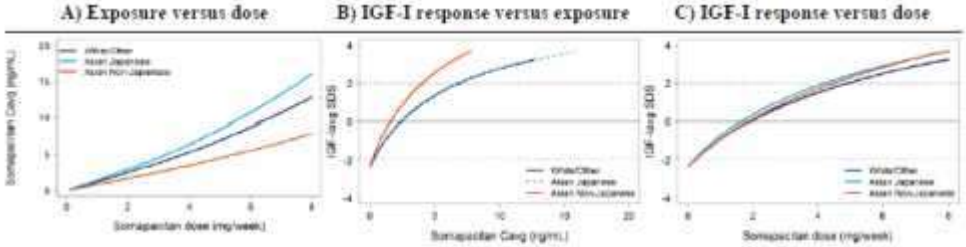
Lines are estimated typical subject relationships using modelling data (population PK and PK/PD models). All profiles are for a reference subject (male, white, 85 kg, age 40 years) except for the investigated covariate.

Cross-reference: Modelling Report (M 5.3.3.5), Figure 5-12

Figure 3-18 Exposure versus dose (A), IGF-I response versus exposure (B) and IGF-I response versus dose (C) across age (phase 3 trials)

- **인종**

- 노출은 백인 시험대상자에 비해 일본인에서 약간 더 높았고 비-일본계 아시아인에서 더 낮았으며 (그림 3-15), 이러한 패턴은 용량에 대하여 보정했을 때 다양한 체중에 걸쳐 일관적이었다.
- 0.1 ~ 8 mg의 용량 범위에 걸쳐 예상된 용량-노출 반응은 일본인 시험대상자가 백인 시험대상자보다 노출이 약간 더 높고 비-일본계 아시아인 시험대상자에서 노출이 가장 낮았음을 가리켰다 (그림 3-19A). 그러나, 비-일본계 아시아인 시험대상자는 비슷한 소마파시탄 노출 수준에서 더 높은 IGF-I SDS 반응을 나타내는 것으로 보였고 일본인 시험대상자와 백인 시험대상자가 비슷한 노출-반응 관계를 나타냈으므로(그림 3-19B), IGF-I 반응은 전체 용량 범위에서 여러 인종군에 걸쳐 비슷했다(그림 3-19C). 모델링 분석에 근거하면, 성별과 경구용 에스트로겐 복용의 영향에 대하여 보정했을 때, 일본인 환자와 백인 및 기타 AGHD 환자가 IGF-I 목표에 도달하기 위해서는 비슷한 용량이 필요하다.



All profiles are for a reference subject (male, white, 85 kg, age 40 years) except for the investigated covariate. White/Other refers to the group that includes Black or African Americans (N=4), Native Hawaiian or other Pacific Islander (N=1), Unknown (N=15) and Others (N=3) (referred to as White in the text).

Cross-reference: Modelling Report (M 5.3.3.5), Figure 5-12

Figure 3-19 Exposure versus dose (A), IGF-I response versus exposure (B) and IGF-I response versus dose (C) across race groups (phase 3 trials)

- **신기능 장애**

- 신기능 장애(시험 4297)는 더 높은 소마파시탄 노출을 유발했고, 이는 중증 신기능 장애 시험대상자와 혈액투석을 요하는 시험대상자에서 가장 두드러졌고, 이러한 시험대상자에서 정상 신기능에 대한 AUC0-168h 비는 각각 1.75 및 1.63 이었다. 일반적으로, 소마파시탄 노출은 GFR이 감소함에 따라 증가하는 경향을 보였다. 중등증 및 중증 신기능 장애가 있는 시험대상자와 혈액투석을 요하는 시험대상자에서 더 높은 IGF-I AUC0-168h 수치가 관찰되었고, 정상 신기능에 대한 비는 각각 1.35, 1.40 및 1.24 였다. 신기능 장애 환자는 더 낮은 용량의 소마파시탄이 필요할 수 있으나 임상 상황에서 소마파시탄의 용량은 각 환자의 필요에 따라 개별적으로 조절되므로, 추가적인 용량 조절은 필요하지 않았다.

- **간 장애**

- 간 장애(시험 4298)는 특히 중등증 간 장애 시험대상자에서 더 높은 소마파시탄 노출을 유발했으며, 정상 간기능에 대한 비는 AUC0-168h의 경우 4.69, Cmax의 경우 3.52 였다. 소마파시탄 노출이 더 높기는 하지만, 평균 IGF-I 수치는 경증 및 중등증 간 장애 시험대상자에서 더 낮았고, 정상 간기능에 대한 비는 경증 간 장애의

경우 0.85, 중등증 간 장애의 경우 0.75 였다. 항정 상태 노출은 베이스라인 혈청 빌리루빈 및 프로트롬빈 시간이 증가함에 따라, 그리고 베이스라인 혈청 알부민이 감소함에 따라 증가했다. 중등증 간 장애 환자는 더 높은 용량의 소마파시탄이 필요할 수 있으나, 임상 상황에서 소마파시탄의 용량은 각 환자의 필요에 따라 개별적으로 조절되므로, 추가적인 용량 조절은 필요하지 않았다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- **약물-약물 상호작용**

- 소마파시탄이 약물-약물 상호작용에 관하여 다른 GH 제품과 다르게 행동할 것이라는 징후는 없다. 소마파시탄의 펩티드 기본 골격은 인간 GH와 매우 유사하며(소마파시탄의 비-수용체 결합 영역에 한 개의 아미노산이 치환됨) 이 약의 작용 기전은 인간 GH와 동일하다. 따라서 시판되는 1 일 1 회 투여 GH 제품에 대한 계열 효과가 소마파시탄에도 적용 가능한 것으로 고려된다.
- 온전한(intact) 소마파시탄은 크기가 크기 때문에(23.3 kDa) 세포질 세망에 도달하지 않을 것이므로 온전한 소마파시탄이 사이토크롬 P450 효소의 활성을 직접적으로 억제할 것으로는 고려되지 않는다. 크기가 작은 소마파시탄의 대사체 중 한 가지 또는 그 이상이 사이토크롬 P450 체계에 영향을 미칠 수도 있음을 배제할 수 없다. 그러나, 사이토크롬 P450 체계를 통한 대사체의 모든 이론상의 잠재적인 가해자(perpetraor) 약물-약물 상호작용 가능성은 GH에 대한 계열 허가사항에 의해서도 다루어졌다.
- 인체 혈청 중 알부민의 몰 농도는 항정 상태에서의 소마파시탄의 몰 농도보다 >100,000 배 더 높다. 알부민의 양이 소마파시탄보다 훨씬 더 과량이기 때문에, 알부민으로부터 소마파시탄이 분리되어 나타나는 약물-약물 상호작용 가능성은 거의 없는 것으로 고려된다.
- 신청 허가 사항의 약물-약물 상호작용 섹션에 대한 정보는 노디트로핀의 임상적으로 중요한 약물 상호작용과 일치한다.
  · 글루코코르티코이드 투여 시작 또는 용량 증가가 필요할 수 있는 11β-히드록시스테로이드 탈수소효소 1 형 (11βHSD-1) 억제
  · CYP450 간 효소에 의해 대사되는 것으로 알려진 화합물의 제거를 변화시킬 수 있는 CYP450-대사 약물
  · 노디트로핀에 대한 혈청 IGF-I 반응을 감소시킬 수 있는 경구용 에스트로겐
  · 인슐린 및/또는 (특히 고용량에서) 인슐린 민감성을 감소시킬 수 있는 기타 혈당강하제.
- 소마파시탄을 위에 언급된 약물과 병용 투여하는 경우에는 필요한 경우 적절한 용량 조절이 이루어지도록 보장하기 위해 면밀한 모니터링을 실시해야 한다.

6.4.4. 집단 약동학시험

- **집단 PK 및 집단 PK/PD 분석**

- AGHD 환자를 대상으로 수행된 모든 3 상 시험에서(시험 4054, 4043 및 4244), 혈청 소마파시탄 또는 hGH 농도 및 IGF-I 측정을 위한 혈액 검체가 다양한 시점들에서 채취되었다. PK/PD 검체 채취 시점은 베이스라인, 최고 및 최저 수치를 포함했다(표 4-5). 이러한 자료에 근거하여, 1 상 시험에 근거한 전체 PK 및 IGF-I 프로파일에 대하여 개발된 사전에 명시된 모델을 이용하는 집단 PK 및 집단 PK/PD 분석을 통해 소마파시탄 노출 및 IGF-I 반응에 대한 사전에 명시된 다양한 공변량의 영향을 평가했다.

Table 4-5 Schedules for PK and PD sampling across phase 3 trials

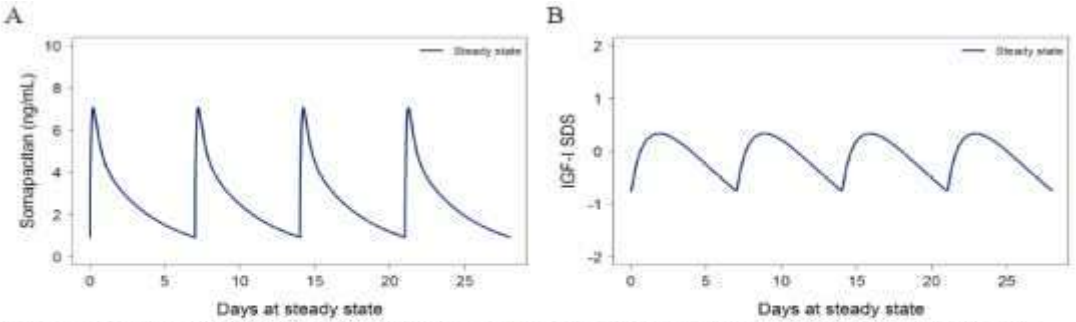
Trial	Variable	Time of sampling in relation to randomisation (Week 0)
Trial 4054 Main	PK (somapacitan/hGH)	0W (randomisation), 1W+3D, 2W, 3W+3D, 4W, 5W+3D, 7W+3D, 8W, 9W+3D, 16W+4D, 25W+1D, 33W+4D, 35W
	PD (IGF-I)	-2W (screening), 0W (randomisation), 1W+3D, 2W, 3W+3D, 4W, 5W+3D, 7W+3D, 8W, 9W+3D, 16W+4D, 25W+1D, 33W+4D, 35W
Trial 4054 Extension	PK (somapacitan/hGH)	36W+3D, 37W, 38W+3D, 39W, 40+3D, 42W+3D, 43W, 44W+3D, 53W+4D, 64W+1D, 75W+4D, 86W+4D, 88W
	PD (IGF-I)	36W+3D, 37W, 38W+3D, 39W, 40+3D, 42W+3D, 43W, 44W+3D, 53W+4D, 64W+1D, 75W+4D, 86W+4D, 88W
Trial 4043	PK (somapacitan/hGH)	0W (randomisation), 2W, 4W, 8W, 16W+4D, 25W+4D and 27W
	PD (IGF-I)	-2W (screening), 1W+3D, 3W+3D, 4W, 5W+3D, 7W+3D, 16W+4D and 25W+4D
Trial 4244	PK (somapacitan/hGH)	0W (randomisation), 3W+3D, 7W+3D, 11W+3D, 15W+3D, 19W+3D, 32W+4D and 51W+4D.
	PD (IGF-I)	-2W (screening), 3W+3D, 7W+3D, 11W+3D, 15W+3D, 19W+3D, 32W+4D and 51W+4D

W: Weeks, D: Days

- 이러한 분석에는 PK 또는 IGF-I가 적어도 한 번 기록된 전체 분석 세트(즉, 시험약을 적어도 한 번 투여받은 무작위 배정된 시험대상자)의 모든 시험대상자가 포함되었다. 집단 PK 및 PK/PD 분석을 위한 최종 데이터세트에는 330 명의 시험대상자에서 얻은 각각 4364 건의 PK 농도와 4880 건의 IGF-I 기록이 포함되었다.
- 소마파시탄의 PK는 1 차 및 0 차의 이중 흡수가 있고 포화 가능한(Michaelis-Menten) 제거를 나타내는 단일-컴파트먼트 모델로 설명되었고 PK/PD는 간접 반응 모델을 이용하여 설명되었다. 집단 PK 및 PK/PD 분석을 위해 기본 모델, 전체 모델 및 최종 모델이 개발되었다. 기본 모델에는 공변량이 포함되지 않았고, 전체 모델에는 연구된 모든 공변량이 포함되었고 최종 모델에는 유의한 공변량만이 포함되었다. 연구된 공변량은 다음과 같았다:
- 체중; 성별(남성, [경구용 에스트로겐을 복용 중인] 여성 및 [경구용 에스트로겐을 복용하지 않는] 여성); 연령군(<65 세, ≥65 세); 인종(백인, 일본인, 비-일본계 아시아인).

- **적정 후 용량 수준(고정 용량 수준)**

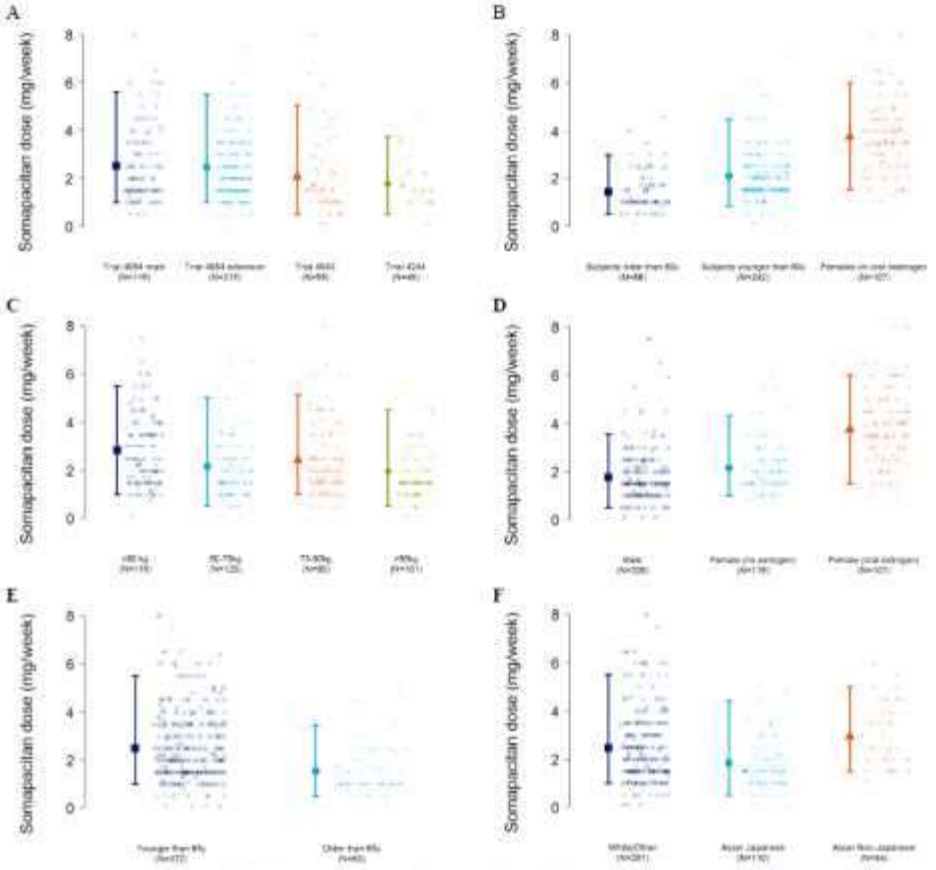
- 시험의 고정 용량 기간 동안 얻은 최종 용량은 시험 전체에서 상대적으로 균일했지만 시험 4054 와 비교하여 시험 4043 및 4244 에서 적당히 더 낮은 용량을 가졌다(그림 5-2A). 여러 시험에서 적정 후 평균 고정 용량 수준은 60 세 이상 피험자의 경우 1.4mg/주, 60 세 미만 피험자의 경우 2.1mg/주, 경구용 에스트로겐을 복용 중인 여성의 경우 3.8mg/주였다(그림 5-2B). 소마파시탄 용량에 관한 시험 간의 차이는 부분적으로 시험 4043 및 4244 와 비교하여 시험 4054 에서 경구용 에스트로겐을 사용하는 여성이 상대적으로 더 많고 60 세 이상의 환자가 더 적기 때문이었다. 최종 용량에 대한 다양한 공변량 요인의 영향은 다음과 같은 특성을 나타내었다.
- 소마파시탄 용량은 체중과 거의 무관하지만 체중이 높은 환자에 비해 60kg 미만의 체중에서 더 높았다(그림 5-2C).
- 용량은 남성에 비해 여성에서 더 높았고 경구 에스트로겐 섭취에서 더 높았다(그림 5-2D).
- 젊은 환자에 비해 65 세 이상의 환자에서 선량이 더 낮았다(그림 5-2E).
- 선량은 백인에 비해 아시아인 일본인에서 더 낮았고 일본인이 아닌 아시아인에서 더 높았다(그림 5-2F).
- 소마파시탄의 정상 상태 투여 동안의 PK 및 PK/PD 프로필은 그림 5-7 에 설명되어 있습니다. 소마파시탄 PK 프로필은 상대적으로 높은 피크 대 최저 비율을 나타낸 반면, IGF-I 프로필은 투약 간격 동안 더 낮은 변동을 보였습니다. 더욱이, PK 프로필은 투여 후 5.8 시간에 정점에 도달한 반면, IGF-I 반응은 약 2 일 후에 최대에 도달했고 다음 5 일 동안 서서히 투여 전 값에 접근했습니다.



Lines are geometric means (panel A) and means (panel B) of individual predictions in the fixed dose periods after titration as observed in phase 3 (average dose 2.4 mg weekly).

Figure 5-7 Somapacitan PK (A) and IGF-I (B) profiles during weekly dosing of somapacitan after titration as observed in phase 3

- 수집된 자료(관찰 또는 추정된 개별 시험대상자 자료, 평균값 및 CI)에 근거한 다양한 그래프 유형을 이용하거나 소마파시탄에 대하여 개발된 PK 및 PK/PD 모델에 근거한 추정을 나타냄으로써 소마파시탄 노출 및 IGF-I 반응(IGF-Iavg SDS)에 대한 다양한 공변량의 영향을 분석했다.
- 시험대상자가 용량을 적정받기보다는 고정 용량을 투여받는 경우 예상되는 소마파시탄 투여 결과를 묘사하기 위해 0.1 ~ 8 mg의 소마파시탄 용량 범위에 걸쳐 용량-노출-반응 추정이 수행되었다. 개별 PK 및 PK/PD 매개변수 세트에 근거하여 용량-노출(용량과 Cavg 사이), 노출-반응(Cavg과 IGF-Iavg 사이), 용량-반응(용량과 IGF-Iavg 사이)을 시뮬레이션했다.

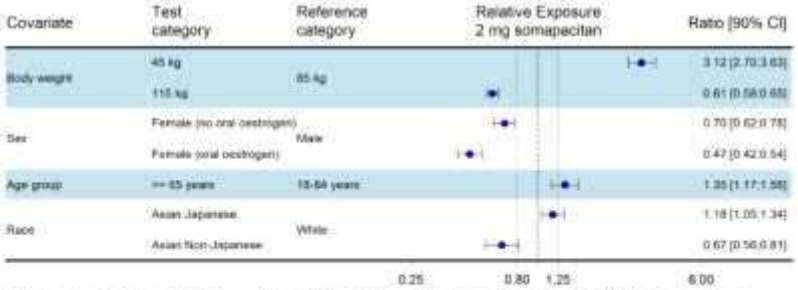


Open symbols are individual fixed dose levels in all periods for subjects completing titration. Fixed dose levels were defined as the median of doses for the individual in each fixed dose period. Closed symbols with error bars are mean doses with 5th to 95th percentile. Data from trials 4054, 4043 and 4244.

Figure 5-2 Somapacitan doses after titration by trial (A), by starting dose group (B), by body weight-group (C), by sex and oral oestrogen intake (D), by age group (E) and by race (F)

- **노출에 대한 고유 공변량 효과**

- 소마파시탄의 노출에 대한 고유 공변량의 중요성은 2mg 소마파시탄의 주간 용량에 대한 포레스트 플롯에서 평가되었으며, 여기에서 점 추정치 및 점 추정치와 정상 상태 투여 동안 투여 간격(Cavg)의 평균 노출 CI가 노출로 표시됩니다. 참조 대상 프로필과 관련된 각 테스트 범주에 대해(그림 5-11). 참조 PK 프로파일은 65 세 미만이고 체중이 85kg인 백인 남성 피험자에 대한 것이었습니다.



Data are average somapacitan concentrations during a dosing interval at steady state for a 2 mg dose in a reference subject (White male below 65 years and a body weight of 85 kg). The plot and right column show means and 90% CIs. Body weight categories (45 and 115 kg) represent the approximate 5% and 95% percentiles in the data. Vertical dotted lines indicate the [0.80–1.25] interval.

Figure 5-11 Forest plot of effects of intrinsic covariates on C_{avg} during 2 mg weekly doses somapacitan

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 임상 약리학 시험에서, 소마파시탄의 PD(IGF-I 및 IGFBP-3 를 이용하여 측정됨)는 건강한 시험대상자에 0.01 ~ 0.32 mg/kg의 단회 용량을 주 1 회 s.c. 투여한 후 및 0.02 ~ 0.24 mg/kg 용량을 다회 투여한 후, 그리고 AGHD환자에 0.02 ~ 0.12 mg/kg 용량을 다회 투여한 후 연구되었다.
- 소마파시탄을 단회-투여(0.01, 0.04, 0.08, 0.16 및 0.32 mg/kg)한 후뿐만 아니라 다회 투여(0.02, 0.08, 0.16 및 0.24 mg/kg)한 후 건강한 시험대상자(시험 3915)에서 IGF-I 반응은 용량이 증가함에 따라 증가했다 (표 3-7).
- AGHD 환자 및 건강한 시험대상자에서, 용량 증가에 따른 IGF-I 반응 증가는 IGF-I AUC0-168h, IGF-I Cmax 및 IGF-I Cmax SDS를 포함하는 IGF-I와 관련된 모든 PD 결과변수에 반영되었다 (표 3-7).

Table 3-7 Pharmacodynamics of somapacitan and Norditropin® in patients with AGHD and in healthy subjects

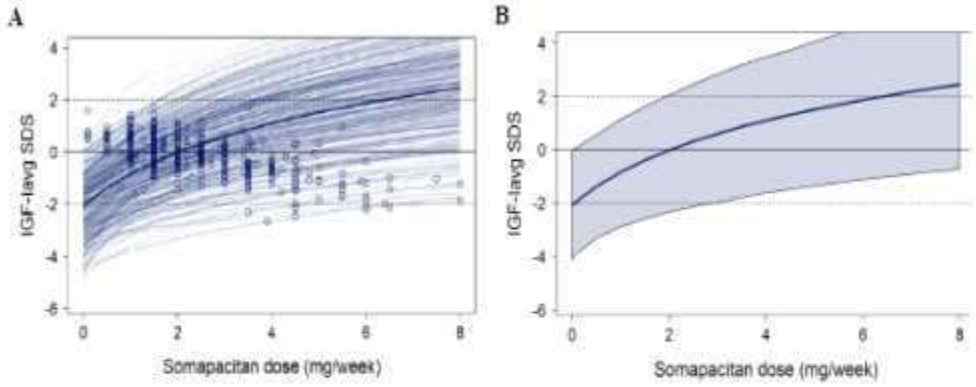
Populations and trial	N	Regimen	Dose (mg/kg/week)	Dose (mg/week) Mean (min; max)	IGF-I AUC_{0-168h} (ng·h/mL) Geometric mean (CV)	IGF-I C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)	IGF-I C_{max} SDS Mean (SD)	IGF-I t_{max} (hours) median (min; max)
AGHD patients								
Somapacitan								
3847[a]	7	1st dose	0.02	1.69 (1.21; 2.08)	24055 (46.2)	189.5 (35.1)	1.70 (1.23)	48.1 (24.0; 119.9)
	6	1st dose	0.04	3.52 (2.68; 4.29)	21998 (41.2)	162.7 (44.8)	1.41 (1.57)	59.9 (47.8; 72.0)
	6	1st dose	0.08	6.23 (4.42; 9.65)	36744 (55.4)	286.5 (54.9)	3.82 (1.91)	83.2 (24.1; 95.8)
	7	1st dose	0.12	9.63 (6.50; 11.59)	64033 (25.3)	505.9 (26.1)	5.66 (1.41)	71.4 (47.6; 96.0)
3847[a]	7	4th dose	0.02	1.69 (1.21; 2.08)	25842 (32.8)	189.3 (24.6)	1.78 (0.95)	59.8 (24.1; 119.9)
	6	4th dose	0.04	3.52 (2.68; 4.29)	28859 (32.1)	203.4 (29.1)	2.14 (1.06)	47.9 (12.4; 167.9)
	6	4th dose	0.08	6.23 (4.42; 9.65)	39097 (65.1)	283.6 (60.2)	3.91 (2.15)	71.2 (47.8; 71.8)
	7	4th dose	0.12	9.63 (6.50; 11.59)	77808 (34.4)	559.5 (39.0)	6.31 (2.33)	83.7 (47.8; 95.9)
Norditropin®								
3847[a]	8	1st dose	0.004[b]	0.30[c] (0.15; 0.30)	24001 (47.3)	170.5 (46.9)	1.46 (1.12)	119.9 (48.0; 168.3)
3847[a]	8	4th dose	0.004	0.30 (0.15; 0.30)	28502 (42.9)	191.4 (40.4)	1.84 (0.99)	83.9 (11.8; 168.3)
Healthy subjects								
Somapacitan								
3915	6	SD	0.01	0.74 (0.64; 0.84)	35152 (14.3)	240.4 (17.3)	1.58 0.59	72.0 (48.0; 72.0)
	6	SD	0.04	3.23 (2.61; 3.48)	49105 (13.9)	344.0 (16.6)	3.23 1.24	64.0 (48.0; 144.0)
	6	SD	0.08	6.87 (5.96; 8.04)	59508 (15.4)	431.2 (17.6)	4.95 0.85	96.0 (48.0; 144.0)
	6	SD	0.16	12.95 (10.05; 15.41)	91662 (9.6)	684.9 (12.8)	6.61 1.30	56.0 (56.0; 120.0)
	6	SD	0.32	24.57 (20.10; 28.14)	99874 (16.0)	796.7 (17.6)	7.47 2.28	108.0 (72.0; 144.0)
3915 non-Asian[a]	6	1st dose	0.02	1.62 (1.27; 2.01)	44843 (12.7)	327.4 (10.4)	3.16 0.96	95.7 (72.0; 96.3)
	6	1st dose	0.08	6.04 (5.03; 7.37)	62480 (22.3)	526.2 (20.0)	6.46 1.09	80.0 (48.0; 95.7)
	6	1st dose	0.16	13.07 (10.72; 15.41)	80095 (25.3)	621.0 (20.4)	6.86 1.16	64.0 (48.0; 96.0)
	7	1st dose	0.24	19.24 (15.41; 22.11)	102651 (18.7)	854.4 (18.3)	8.74 1.08	72.0 (48.0; 96.1)
3915 non-Asian[a]	6	4th dose	0.02	1.62 (1.27; 2.01)	50566 (18.9)	370.7 (22.9)	3.78 1.65	72.0 (48.0; 120.5)
	6	4th dose	0.08	6.04 (5.03; 7.37)	69678 (17.1)	521.4 (17.0)	6.42 0.89	56.0 (24.0; 95.7)
	6	4th dose	0.16	13.07 (10.72; 15.41)	95835 (25.0)	755.8 (23.0)	8.16 1.64	56.0 (48.0; 72.0)
	7	4th dose	0.24	19.24 (15.41; 22.11)	113153 (10.7)	862.8 (9.1)	8.86 0.61	48.0 (36.0; 96.3)
3915 Japanese[a]	6	1st dose	0.02	1.26 (1.21; 1.47)	42720 (23.3)	290.4 (20.4)	2.52 0.73	95.9 (72.0; 96.0)
	6	1st dose	0.08	5.15 (4.69; 5.76)	50791 (20.7)	370.1 (24.2)	3.80 0.84	60.0 (48.0; 72.0)
	6	1st dose	0.16	9.94 (8.71; 11.39)	80264 (10.9)	665.3 (7.4)	6.55 1.22	84.0 (48.0; 118.8)
	6	1st dose	0.24	15.63 (13.40; 18.09)	97892 (14.3)	746.5 (18.3)	7.19 1.75	72.0 (56.0 ; 96.0)
3915 Japanese[a]	6	4th dose	0.02	1.26 (1.21; 1.47)	43792 (15.8)	315.4 (9.9)	2.86 0.44	56.0 (48.0; 72.0)
	6	4th dose	0.08	5.15 (4.69; 5.76)	62290 (16.8)	449.7 (20.1)	4.76 0.80	72.0 (36.0; 96.0)
	6	4th dose	0.16	9.94 (8.71; 11.39)	96511 (8.1)	781.7 (9.9)	7.51 1.32	56.0 (48.0; 72.0)
	6	4th dose	0.24	15.63 (13.40; 18.09)	106842 (20.3)	818.7 (15.6)	7.74 1.70	72.0 (48.0; 95.7)
4297[a,d]	15	2nd dose	0.08	6.41 (4.60; 9.15)	45134 (40.0)	330.5 (41.3)	4.24 (1.92)	56.0 (36.0; 145.1)
4298[a, d]	16	3rd dose	0.08	6.80 (4.65; 9.45)	54915 (33.7)	393.2 (32.5)	5.58 (1.61)	48.0 (47.7; 95.6)
4491[a]	32	SD 5 mg/1.5 mL	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	46400 (17.8)	322.1 (19.1)	NA NA	96 (48.0; 145.0)
	32	SD 1st in seq 10 mg/1.5 mL	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	46118 (18.2)	316.4 (18.7)	NA NA	96 (48.0; 120.5)
	32	SD 2nd in seq 10 mg/1.5 mL	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	46520 (18.4)	323.8 (20.1)	NA NA	96 (24.0; 145.6)

- AGHD 환자(시험 3947)에서 0.04, 0.08 및 0.12 mg/kg 용량을 0.02 mg/kg 용량과 비교하여 얻은 IGF-I AUC0-168h 및 IGF-I Cmax 짝 비교는 소마파시탄이 0.08 mg/kg 및 0.12 mg/kg 용량에서 통계학적으로 유의한 용량-의존적인 IGF-I 증가를 유도했음을 보여주었다 (표 3-8).

Table 3-8 Analysis of IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ and IGF-I C_{max} in AGHD patients (trial 3947)

IGF-I parameter	Dose no	Dose comparison	Estimated ratio and 95% CI	p-value for test of ratio = 1
IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng h/mL)	4	0.12 mg/kg/0.02 mg/kg	2.68 [2.0135; 3.5630]	<0.0001
		0.08 mg/kg/0.02 mg/kg	1.59 [1.1795; 2.1366]	0.0037
		0.04 mg/kg/0.02 mg/kg	1.25 [0.9264; 1.6841]	0.1377
IGF-I C_{max} (ng/mL)	4	0.12 mg/kg/0.02 mg/kg	2.66 [1.9892; 3.5591]	<0.0001
		0.08 mg/kg/0.02 mg/kg	1.56 [1.1558; 2.1180]	0.0055
		0.04 mg/kg/0.02 mg/kg	1.19 [0.8766; 1.6123]	0.2527

- 개별 PK/PD 매개변수 추정치를 이용하여 0.1 ~ 8 mg 용량 범위에 걸친 용량 적정 후 고정 용량 수준에서 평균 소마파시탄 노출(Cavg) 및 IGF-I (IGF-Iavg) 수치를 도출했다 (그림 3-9A).
- IGF-I 목표치로 적절해야 했기 때문에, 적정 후 실제 용량 수준은 개별 요건에 따라 달라졌다. 따라서, 소마파시탄 mg 용량당 노출(ng/mL)이 더 낮은 환자, 베이스라인 IGF-I 수치가 더 낮은 환자, 및 소마파시탄 노출 수준(ng/mL)당 IGF-I에 대한 영향이 더 적은 환자에서 전반적으로 더 높은 용량이 관찰되었다. 이에 따라, 최고 용량으로 적정된 환자들이 일반적으로 적정 후 가장 낮은 IGF-I 관찰 수치를 나타냈다는 점에서, IGF-I에 대하여 관찰된 용량-반응 관계는 0.1 ~ 8 mg 용량 범위에서 예측된 용량-반응 관계와 정확히 반대였다 (그림 3-9A). 고용량으로 유익성을 얻을 수 있는 IGF-I 수치가 목표치 미만인 환자 중 대다수는 관찰된 용량 범위 중 고용량 부분에 속했다.



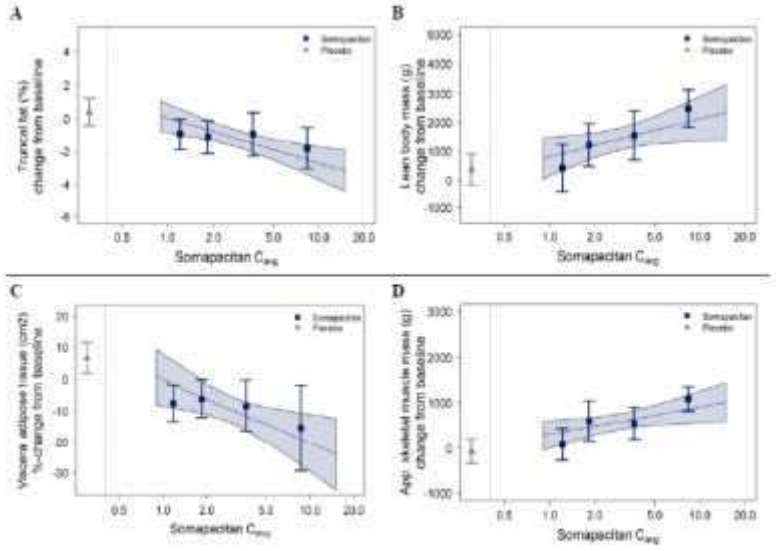
A) Individual observed dose-response (open circles) at the fixed dose levels after titration in phase 3 with overlay of estimated individual dose-response relationships (thin lines) with mean (thick line) across the dose range 0.1-8 mg.
B) Mean with 90% ranges of the individual dose-response relationships across the dose range 0.1-8 mg.
Cross-reference: Modelling report (M 5.3.3.5), Figure 1-3

Figure 3-9 Estimated IGF-I_{avg} versus somapacitan dose in AGHD patients (phase 3 trials)

- IGF-Iavg에 대한 용량-반응 관계는 0.1 ~ 8 mg 용량 범위 내에서 정상 상한 범위인 0-2 이내의 집단 평균 IGF-Iavg가 달성될 수 있음을 가리켰다 (그림 3-9B).
- **DXA(dual-energy X-ray absorptiometry) 결과변수**

- 주어진 IGF-I SDS 목표를 달성하기 위해 필요한 용량이 개별 환자 간에 달랐기 때문에 유효성을 평가한 확증적 임상시험(시험 4054)에서 체성분 결과변수에 대한 용량-반응 분석은 수행되지 않았다. 그러나, 시험 4054 자료에 대한 모델링으로 얻은 노출(Cavg)과 IGF-I 반응(IGF-Iavg) 추정치에 근거하여, DXA 반응 결과 변수: 몸통 지방, 제지방량, 내장 지방 조직, 및 사지 골격근량에 대한 노출-반응 관계를 평가했다. 각 결과변수를 (주요 치료 기간 종료 시) 베이스라인으로부터의 변화 대 소마파시탄 노출(Cavg)로서 연구했다. 결과는 소마파시탄 노출이 증가할수록, 몸통 지방(%) 및 내장 지방 조직(cm2)이 감소한 반면 (그림 3-10, A 및 C), 제지방량(g) 및

사지 골격근량(g)은 증가했음(그림 3-10, B 및 D)을 보여주었다. 베이스라인으로부터의 IGF-I 반응(IGF-Iavg) 변화와 비교하여 평가하고 위약 자료를 포함시켰을 때, DXA 결과변수는 더 명확한 관계를 나타냈다.



Symbols with error bars are mean observed response values with 95% CIs for each quantile of somapacitan C_{avg}.
Lines with shaded areas are population predicted exposure-response relationships with 95% CIs. Trial 4054 main phase.
Cross-reference: Modelling report (M 5.3.3.5), Figure 1-5

Figure 3-10 Change from baseline in truncal fat (A), lean body mass (B), visceral adipose tissue (C) and appendicular skeletal muscle (D) versus somapacitan C_{avg}

- **IGFBP-3 (Inuslin-like growth factor binding protein-3) 수치**

- AGHD 환자에 소마파시탄을 다회 투여한 후 IGFBP-3 에 대해서도 용량-의존적인 증가가 관찰되었다. 단회 및 다회 투여 후 건강한 시험대상자에서, IGFBP-3 은 용량이 증가함에 따라 증가했다. 건강한 일본인 시험대상자와 비-아시아인 시험대상자 간에 IGFBP-3 AUC0-168h 및 Cmax 면에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

- **IGF-I 반응의 시간-경과**

- AGHD 환자(시험 3947)에서의 IGF-I 반응의 시간 경과(그림 3-8)와 소마파시탄 노출 프로파일(그림 3-3)을 비교했을 때 IGF-I 반응이 소마파시탄 노출에 비해 지연된 것으로 나타났다. 항정 상태(4 차 투여 후)에서, IGF-I 에 대한 tmax는 투여 후 2-4 일 이내에 관찰되었으나(표 3-7) 소마파시탄 노출은 투여 후 1 일 이내에 최고치에 도달했다(표 3-2).

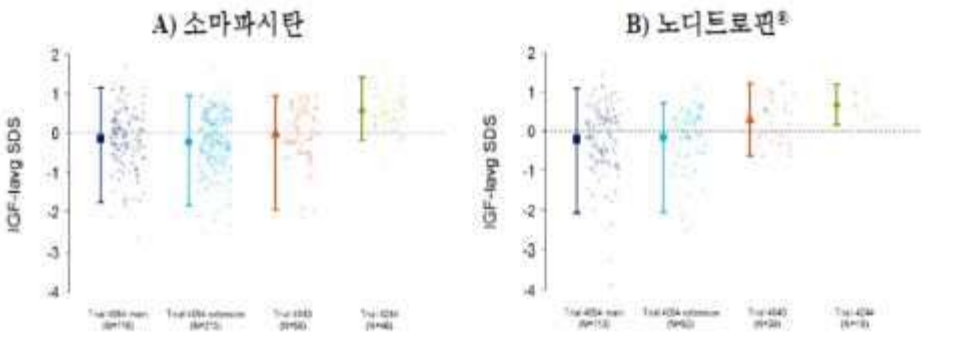
Table 3-2 Pharmacokinetics for somapacitan in AGHD patients and healthy subjects

Population and trial	N	Regimen	Dose (mg/kg/week)	Dose (mg/week) Mean (min; max)	AUC$_{0-168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)	C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)	t_{max} (hours) median (min; max)	$t_{1/2}$ mean (SD)
AGHD patients								
3947[a]	7	1st dose	0.02	1.80 (1.21; 2.68)	473 (34.7)	14.4 (31.9)	8.1 (3.0; 26.0)	NA NA
	8	1st dose	0.04	3.52 (2.68; 4.29)	777 (71.3)	19.8 (115.8)	10.0 (2.0; 95.9)	NA NA
	8	1st dose	0.08	6.23 (4.42; 9.65)	2733 (173.6)	94.2 (193.1)	11.9 (8.1; 37.7)	NA NA
	7	1st dose	0.12	9.60 (8.50; 11.59)	8382 (71.6)	342.5 (129.1)	24.0 (8.1; 36.0)	NA NA
3947[a]	7	4th dose	0.02	1.89 (1.21; 2.68)	888 (70.8)	34.4 (105.2)	8.0 (2.0; 36.0)	2.0 (2.0)
	8	4th dose	0.04	3.52 (2.68; 4.29)	986 (89.3)	28.6 (201.2)	4.0 (1.0; 12.0)	1.3 (0.3)
	8	4th dose	0.08	6.23 (4.42; 9.65)	2685 (102.2)	45.4 (127.6)	8.0 (2.0; 36.0)	1.3 (0.6)
	7	4th dose	0.12	9.60 (8.50; 11.59)	3431 (81.7)	114.8 (133.1)	11.9 (4.0; 37.8)	2.0 (0.2)
Healthy subjects								
3925	6	SD	0.01	0.74 (0.64; 0.84)	127 (46.4)	3.8 (54.8)	25.0 (2.0; 72.0)	NA NA
	6	SD	0.04	3.23 (2.61; 3.48)	559 (78.8)	13.7 (89.9)	8.0 (4.0; 16.0)	NA NA
	6	SD	0.08	6.87 (5.96; 8.04)	1608 (42.7)	45.3 (76.0)	10.0 (6.0; 36.0)	NA NA
	6	SD	0.16	12.95 (10.85; 15.41)	8324 (113.0)	254.6 (69.5)	12.0 (12.0; 36.0)	NA NA
	6	SD	0.32	24.57 (20.16; 28.34)	48988 (72.4)	846.9 (62.5)	36.0 (26.0; 50.0)	NA NA
3925 non-Asian[a]	6	1st dose	0.02	1.82 (1.27; 2.68)	573 (45.7)	8.9 (45.4)	8.0 (4.0; 26.0)	NA NA
	6	1st dose	0.08	6.04 (5.03; 7.37)	2554 (88.6)	83.7 (118.8)	14.0 (8.0; 16.0)	NA NA
	6	1st dose	0.16	13.07 (10.72; 15.41)	8966 (83.8)	182.6 (110.6)	12.0 (8.0; 12.0)	NA NA
	7	1st dose	0.24	19.24 (15.41; 22.11)	20146 (101.2)	484.9 (72.2)	20.0 (12.0; 36.0)	NA NA
3925 non-Asian[a]	6	4th dose	0.02	1.82 (1.27; 2.68)	429 (71.8)	7.6 (79.8)	8.0 (1.0; 36.0)	1.2 (0.2)
	6	4th dose	0.08	6.04 (5.03; 7.37)	2625 (90.4)	69.6 (118.1)	14.0 (2.0; 16.0)	1.1 (0.4)
	6	4th dose	0.16	13.07 (10.72; 15.41)	11245 (60.9)	347.5 (55.5)	16.0 (12.0; 26.0)	1.7 (0.9)
	7	4th dose	0.24	19.24 (15.41; 22.11)	21658 (73.1)	454.4 (59.1)	30.0 (12.0; 36.0)	1.3 (0.3)

Population and trial	N	Regimen	Dose (mg/kg/week)	Dose (mg/week) Mean (min; max)	AUC$_{0-168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)	C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)	t_{max} (hours) median (min; max)	$t_{1/2}$ mean (SD)
3913 Japanese[a]	8	1st dose	0.02	1.20 (1.21; 1.47)	332 (57.7)	6.5 (72.8)	5.0 (2.0; 20.0)	NA NA
	8	1st dose	0.08	5.15 (4.89; 5.76)	1735 (66.7)	54.7 (79.6)	9.0 (4.0; 16.0)	NA NA
	8	1st dose	0.16	9.94 (8.71; 11.38)	7163 (72.0)	174.6 (112.4)	12.0 (4.0; 30.0)	NA NA
	8	1st dose	0.24	15.03 (13.40; 18.09)	13742 (50.4)	406.6 (43.3)	16.0 (12.0; 20.0)	NA NA
3913 Japanese[a]	8	4th dose	0.02	1.20 (1.21; 1.47)	443 (45.2)	11.2 (83.8)	8.0 (4.0; 12.0)	1.3 (0.3)
	8	4th dose	0.08	5.15 (4.89; 5.76)	2082 (61.2)	102.7 (82.8)	14.0 (8.0; 16.0)	1.9 (1.0)
	8	4th dose	0.16	9.94 (8.71; 11.38)	14238 (33.9)	439.0 (45.2)	16.0 (12.0; 26.0)	2.9 (2.3)
	8	4th dose	0.24	15.03 (13.40; 18.09)	18087 (63.3)	599.0 (52.4)	16.0 (12.0; 30.0)	1.8 (1.0)
4287[a,b]	15	2nd dose	0.08	5.41 (4.80; 9.15)	1692 (59.4)	44.91 (123.8)	8.0 (2.0; 28.0)	NA NA
4288[a,b]	18	2nd dose	0.08	5.88 (4.85; 9.45)	1753 (65.0)	44.19 (101.4)	11.9 (2.0; 42.0)	NA NA
4237	7	SD	6 mg	6 NA	4375 (67.7)	148.3 (71.4)	14.0 (12.0; 16.0)	NA N A
4491[c,d]	32	SD 1 mg/1.3 inj.	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	641 (43.5)	19.6 (56.9)	10.0 (4.0; 99.9)	NA N A
	32	SD 1st inj. 1 mg/1.3 inj.	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	677 (47.4)	34.0 (76.8)	8.0 (2.0; 84.9)	NA N A
	32	SD 2nd inj. 1 mg/1.3 inj.	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	705 (58.1)	33.1 (84.0)	8.0 (0.3; 80.6)	NA N A

- **노디트로핀과의 비교**

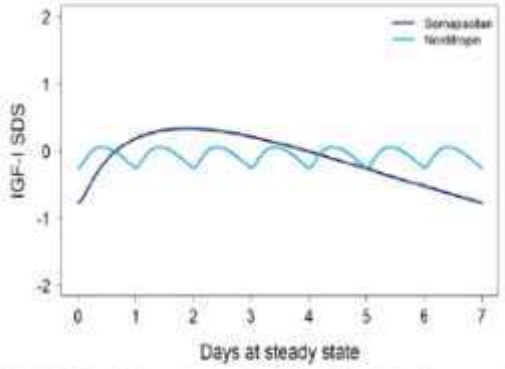
- AGHD 환자에 대한 시험 3947 에는 노디트로핀이 활성 대조약으로 포함되었다. 노디트로핀의 평균 용량은 EU와 미국 허가사항에 있는 AGHD 환자에 대한 노디트로핀 권장 시작 용량과 일치하는 0.3 mg/일 (0.004 mg/kg/일)였다. 노디트로핀을 1 일 1 회 투여한 경우 항정 상태(4 주차)에서의 평균 IGF-I 반응은 소마파시탄을 0.02 및 0.04 mg/kg/주 용량으로 주 1 회 투여했을 때 얻은 반응과 비슷했다.
- AGHD 환자를 대상으로 한 시험 3947 의 결과와 일관되게, 3 상 시험 결과 역시 기저 IGF-I 수치가 노디트로핀 1 일 1 회 투여에 비해 소마파시탄 주 1 회 투여 간격에서 더 큰 최고치에서 최저치로의 변동을 나타냈음에도 불구하고(그림 3-13), 소마파시탄 주 1 회 투여 및 노디트로핀 1 일 1 회 투여 시 항정 상태에서의 평균 IGF-I SDS 수치는 비슷함을 나타냈다 (그림 3-12). 또한, 소마파시탄과 노디트로핀은 안전성 및 내약성 프로파일이 비슷하다. 소마파시탄의 평균 주간 용량(2.4 mg/주)은 비슷한 평균 IGF-I 반응을 제공한 노디트로핀의 평균 일일 용량(0.3 mg/일)보다 8 배 더 높으며 따라서 노디트로핀의 일일 용량의 일주일 동안의 합에 대략적으로 상응한다.



Data are individual response estimates at the fixed dose levels in the periods after titration as observed in phase 3 (small open symbols) and mean estimates with 90% ranges (large closed symbols with error bars).

Cross-reference: Modelling Report (M.5.3.3.5), Figure 5-15

Figure 3-12 Average IGF-I SDS at steady-state following once-weekly somapacitan and once-daily Norditropin® by trial (trials 4054, 4043 and 4244)



Data are means of individual IGF-I SDS profiles using the final PK/PD models of somapacitan (average dose 2.4 mg weekly) and Norditropin® (average dose 0.3 mg daily). Data from trials 4054, 4043 and 4244.

Cross-reference: Modelling Report (M.5.3.3.5), Figure 5-14B

Figure 3-13 IGF-I profiles during steady-state dosing of somapacitan and Norditropin®

- **투여 누락**

- 소마파시탄 투여 누락 및 지연의 영향을 평가하기 위해서, 3 상 시험 자료에 대한 시뮬레이션이 수행되었다.
- 한 번 투여를 누락한 경우, 소마파시탄의 농도는 감소할 것이나, 투여 누락 후 2 주째(즉, 3 주차)에 완전히 회복될 것으로 예상된다 (그림 3-14A, 빨강색 선). IGF-I 수치 역시 감소할 것으로 예상되나, 정기적으로 투여한 항정 상태 프로파일은 투여 누락 후 2 주째에 거의 완전하게 회복될 것으로 예상된다 (그림 3-14B, 빨강색 선).

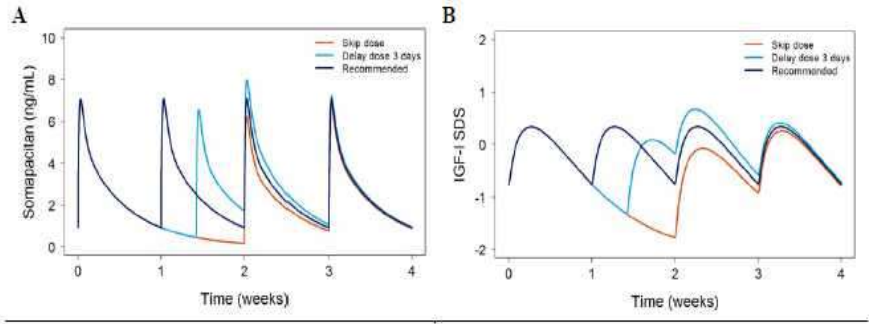


Figure 3-14 Predicted somapacitan PK (A) and IGF-I (B) profiles compared to simulations for delayed and skipped doses (phase 3 trials)

- 투여가 3 일 지연된 경우(그림 3-14A, 밝은 파랑색 선), 최고 농도가 약간 감소할 것으로 예상되나, 최저 농도는 정기적인 항정 상태 투여 시에 비해 더 높을 것이다. 투여 지연 후 2 주째(3 주차)에 농도가 완전히 회복될 것이다. IGF-I 수치 역시 정기적인 항정 상태 투여 시에 비해 더 낮은 최저 수치로 감소할 것으로 예상되며 두 개의 연속 최고 수치가 정기적인 항정 상태 수치에 비해 각각 더 낮거나 더 높을 것이다 (그림 3-14B, 밝은 파랑색 선). IGF-I 수치는 투여 후 3 주차에 회복된다.
- 따라서, 투여 누락에 대한 다음 지침이 시판용에 대하여 제시될 것이다: 투여를 한 번 누락한 경우에는 투여 누락 후 3 일(72 시간) 이내에 가능한 빨리 투여해야 한다. 이는 2 회 연속 투여 사이의 간격이 4 일 이상이 되도록 보장하기 위한 것이다. 3 일 넘게 지난 경우에는, 해당 용량을 건너뛰고 다음 용량을 정규 투여일에 투여해야 한다.

- **약력학 결과**

- AGHD 환자에 소마파시탄을 다회 투여한 경우, 연구된 모든 소마파시탄 용량 수준(0.02, 0.04, 0.08 및 0.12 mg/kg)에서 IGF-I SDS 반응이 베이스라인을 초과했다. 또한, IGF-I 반응은 항정 상태에서 소마파시탄 용량이 증가함에 따라 증가했고, 평균 AUC0-168h는 각각 25842, 28839, 39097 및 77808 ng·h/L였다.
- 소마파시탄에 의해 유도된 IGF-I SDS 수치는 주 1 회 투여 간격 동안 지속되었다.
- AGHD 환자에서, 평균 최대 IGF-I SDS 반응은 투여 후 2-4 일(tmax) 이내에 나타났고 이는 용량 투여 후 소마파시탄의 최대 노출 도달 시간 중앙값인 약 24 시간(1 일)에 비해 늦었다.
- 소마파시탄의 PK 성질과 일관되게, AGHD 환자에서 4 주의 투여 기간 전반에 걸쳐 안정적인 최저 수치가 나타난 것에서 명확히 알 수 있듯이, 소마파시탄을 주 1 회 투여 간격으로 1-2 회 투여한 후 상대적으로 안정적인 항정 상태 IGF-I 반응에 도달했다.
- 소마파시탄에 의해 유도된 IGF-I 수치는 매일 투여되는 노디트로핀에 비해 일주일의 투여 간격 동안 더 큰 최고치 대 최저치 변동을 나타냈으나, 항정 상태에서의 평균 IGF-I SDS 수치는 비슷했다.
- 시험 4491 에서 관찰된 소마파시탄의 PD 성질은 다른 5 건의 임상 약리학 시험에서 관찰된 성질과 일치했다.
- 소마파시탄 5 mg/1.5 mL 및 10 mg/1.5 mL 함량에 대하여 비슷한 IGF-I 반응이 관찰되었다. 따라서, 이 PD 결과를 소마파시탄 5 mg/1.5 mL 함량에 대해서도 적용할 수 있다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 환자수	투여용량 투여기간	평가항목	결과
성인(AGHD)						
3상	NN8640-4054	다기관, 다국가, 무작위 배정, 평행군, 위약 대조(이중 눈가림) 및	총 300명 AGHD 환자	소마파시탄: 1.5 mg/day(60세 초과 환자의 경우	유효성: ·베이스라인부터 주요	· 몸통 지방 백분율: 위약에 비해 우월성을 보였음. 추정 평균 차이[CI]: -1.53% [-2.68;

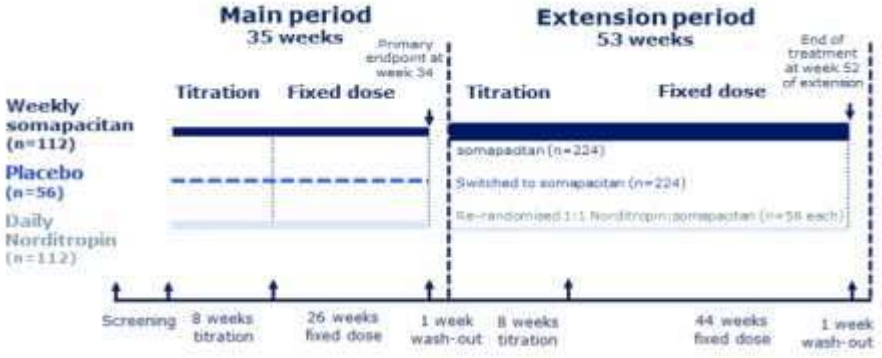
		활성 대조(공개) 임상시험으로 GH 치료 경험이 없거나 무작위 배정 전 최소 180일 동안 GH 또는 GH 분비촉진제에 노출되지 않은 AGHD 환자들에서 주 1회 소마파시탄 투여의 유효성과 안전성을 주 1회 위약 투여 및 노디트로핀 일일 투여와 비교하도록 설계	소마파시탄 :120명; 위약: 61명, 노디트로핀 : 119명	1.0 mg/day, 경구용 에스트로겐 복용: 2.0 mg/day) 노디트로핀: FlexPro 10 mg /1.5mL (2.0 mg/day(60세 초과 환자의 경우 1.0 mg/day, 경구용 에스트로겐 복용: 0.3 mg/day) SC, 34주 (34주 + 53주, 총 88주)	시험 기간 종료 시(34주차)까지의 몸통 지방 백분율 변화 ·IGF-I SDS 및 IGFBP-3 SDS 안전성 ·이상사례	-0.38]; p-값: 0.0090). · 내장 지방 조직(VAT) 및 남성형 지방량은 소마파시탄군에서 베이스라인으로부터 34주차까지 감소한 반면, 몸통 제지방량, 사지 골격근량 및 제지방량은 위약에 비해 증가 · IGF-I SDS 및 IGFBP-3 SDS: 소마파시탄: -2.54에서 -0.17로; 위약: -2.64에서 -2.62로; 노디트로핀: -2.53에서 -0.23으로 감소 · AGHD 환자에 주 1회 소마파시탄을 다회 피하 투여(34주)한 것은 임상적으로 유의한 안전성 문제나 국소 내성 문제가 확인되지 않고, 잘 내약되었음
3상	NN8640-4244	이전에 치료받은 일본인 AGHD 환자들에서 52주 동안 주 1회 소마파시탄의 안전성을 일일 노디트로핀과 비교하도록 설계	총 60명 소마파시탄: 45명 노디트로핀 : 15명	20주 용량 적정 기간, 32주 고정 용량 투여 기간, 1주 휴약기 52주	안전성 ·이상사례 유효성 ·TAT, SAT, VAT ·TSQM-9	· 소마파시탄 주 1회 투여는 일본인 AGHD 환자에서 내약성이 우수하였음. · 이전에 AGHD 치료를 받은 일본인 환자에서 복부 지방 조직 평가변수(TAT, SAT 및 VAT)에 대한 베이스라인으로부터의 통계적으로 유의한 투여 차이는 없었음. · TSQM 9 점수 중 어느 항목에 대해서도 소마파시탄과 노디트로핀군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었음.
3상	NN8640-4043	이전에 치료받은 AGHD 환자들에서 26주 동안 주 1회 소마파시탄의 안전성을 일일 노디트로핀과 비교하도록 설계	총 92명 소마파시탄: 61명 노디트로핀 : 31명	8주 용량 적정 기간, 18주 고정 용량 투여 기간, 1주 휴약기 26주	유효성 ·TSQM-9 안전성 ·이상사례	· AGHD 환자에 주 1회 소마파시탄을 다회 피하 투여(26주)한 것은 임상적으로 유의한 안전성 문제나 국소 내성 문제가 확인되지 않고, 잘 내약되었음. · AGHD 환자에서 소마파시탄 주 1회 투여는 노디트로핀 1일 1회 투여보다 더 편리하였고, 효율성 및 전체적인 만족도 점수 면에서 비슷하였음.
소아(GHD)						
3상	NN8640-4263	GHD 소아에서 노디트로핀 일일 투여 대비 소마파시탄 주 1회 투여 효과의 비열등성을 확인하고 두 투여의 효과와 안전성을 비교하도록 설계	총 192명 소마파시탄: 132명 노디트로핀 : 68명	소마파시탄 (0.16 mg/kg/주) 노디트로핀 (0.034 mg/kg/일) 52주	유효성 ·키 성장 속도(HV) (cm/년) 안전성 ·이상사례	· 52주 추정 평균 HV: 소마파시탄군: 11.2 cm/year 노디트로핀군: 11.7 cm/year 추정 투여 차이(ETD): -0.5 cm/year[-1.1; 0.2]95% CI · [95%CI]의 하한(-1.1 cm/year)이 -1.8 cm/year의 비열등성 한계보다 높았음. · 평균 IGF-I SDS와 IGFBP-3 SDS 수준은 정상 범위로 정상화되었다(-2~+2) · 새로운 안전성 문제 및 국소 내성 문제는 확인되지 않았음.
2상	NN8640-4172	GH 치료 경험이 없는 사춘기 전 GHD 소아에서 일일 GH 투여(노디트로핀) 대비 주 1회 소마파시탄 투여의 유효성과 안전성을 조사하는 무작위 배정, 다국가, 활성 대조(공개), 용량 확인(이중 눈가림), 평행군 시험	총 60명	26주+26주+104주 (156주)	유효성 ·베이스라인 및 26주 후에 26주 동안의 키 성장 속도 (HV) (cm/년) 안전성 ·이상사례	· 26주차에 HV 면에서 소마파시탄 0.16 mg/kg/주와 노디트로핀 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었음. 추정 치료 차이: 1.67 cm/년 [-0.22; 3.56] 95% CI 소마파시탄 0.16 mg/kg/주 및 노디트로핀에 대하여 26주차에 관찰된 평균 HV: 각각 12.88 cm/년 및 11.35 cm/년 · 소마파시탄 0.16 mg/kg/주가 26주차에 노디트로핀에 비해 가장 큰 효과를 보였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[AGHD: NN8640-4054] 53주의 라벨-공개 연장 기간을 이용하여 추적 관찰했을 때 성장 호르몬 결핍(AGHD)이 있는 성인에서 35주 동안 소마파시탄을 주 1회 투여한 것의 유효성 및 안전성을 위약 주 1회 투여 및 노디트로핀 1일 1회 투여와 비교하기 위한 다기관, 다국가, 무작위 배정, 평행군, 위약-대조(이중-눈가림) 및 활성약-대조(공개) 임상시험

- **설계**

- 다기관, 다국가, 무작위 배정, 평행군, 위약 대조(이중 눈가림) 및 활성 대조(공개) 임상시험으로 GH 치료 경험이 없거나 무작위 배정 전 최소 180 일 동안 GH 또는 GH 분비촉진제에 노출되지 않은 AGHD 환자들에서 주 1 회 소마파시탄 투여의 유효성과 안전성을 주 1 회 위약 투여 및 노디트로핀 일일 투여와 비교하도록 설계되었다.



· 2주 스크리닝 기간

· 8주 적정 기간과 26주 고정 용량 투여 기간 및 1주 휴약기로 이루어지는 35주의 무작위 배정, 이중 눈가림 주 기간

· 8주 적정 기간과 44주 고정 용량 투여 기간 및 1주 휴약기로 이루어지는 53주의 공개 연장 기간

- 이와 같이, 환자들은 34 주는 주 기간에서, 52 주는 연장 기간에서 투여받아, 총 86 주 동안 투여받았다.

- 휴약기는 1주로 설정되어 항체 반응을 확인했다. 그러나 일일 GH의 반감기는 짧아서, 현실적으로는 1일 휴약만으로 허용 가능하다고 간주된다.

- **통계적 방법**

- 검정력 계산: 최대 7%가 임상시험에서 탈락할 것으로 예상되어 280 명의 환자가 시험에 포함될 것으로 계획되었다(260 명이 주요 시험을 완료하게 됨: 소마파시탄: 104 명; 위약: 52 명; 노디트로핀: 104 명). 검정력 계산은 다음에 근거했다: 소마파시탄과 위약 간의 진정한 평균 차이 = 2.5%; 일차 결과변수에 대한 표준 편차(SD) = 4.5%; 유의수준이 5%인 양측, 2 개 검체 t-검정; 소마파시탄과 위약 간의 무작위 배정 비 = 2:1. 소마파시탄 치료군 환자 104 명과 위약 치료군 환자 52 명이 주요 시험을 완료하면 소마파시탄과 위약 간의 차이 검출에 대한 90% 검정력이 보장될 것이다. 탈락률이 7%이고 환자 중 50%가 주요 시험을 완료하여 무작위 배정 후 DXA 자료를 이용한 일차 분석에 기여할 것이라는 가정 하에 시뮬레이션했을 때, 소마파시탄군 환자는 112 명, 위약군 환자는 56 명이고 소마파시탄과 위약 간의 차이 검출에 대한 검정력은 89%였다.

· 전체 분석 세트 (FAS): 무작위 배정된 치료를 적어도 한 번 투여받은 무작위 배정된 모든 환자; 환자들은 '무작위 배정된 대로' 분석되었다.

· 안전성 분석 세트 (SAS): 위에 따르나, 환자들은 '치료받은 대로' 분석되었다.

- 이 분석은 35 주차(주요 시험 종료 시)까지 얻은 모든 자료 중 일부 DBL에 근거한다.

- 연장 기간에서 유효성 분석을 위한 자료는 주요 시험 기간 시작 시 무작위 배정된 치료와 연장 기간에서 배정된/무작위 배정된 치료의 조합을 이용하여 분석될 것이다.

- **결과**

- **인구학적 정보**

· 총 300명의 AGHD 환자(남성 48.3% 및 여성 51.7%)로 치료 경험이 없는 남성 및 여성 AGHD환자로 구성되었고 대부분의 환자(69.7%)는 성인으로 처음 진단을 받았다. 시험 선정 기준과 일치하여(스크리닝 시 IGF-I SDS < -0.5, 섹션 1.3.5.1), 베이스라인 시 상당수의 환자가 IGF-I SDS -2 미만이었다. 평균 연령은 45.1세였고 대부분 환자의 연령군은 23~64세였다. 평균 BMI는 27.4 kg/m2로 모집단이 다소 과체중임을 나타냈다(표 3-4).

표 3-4 인구통계 및 베이스라인 특성(시험 4054)

	Somapacitan (N = 120)	Placebo (N = 61)	Norditropin® (N = 119)	Total (N = 300)
Age (years) (min; max)	44.6 (23; 75)	45.0 (23; 76)	45.7 (23; 77)	45.1 (23; 77)
Age categories (N [%])				
23–64 years	107 (89.2)	51 (83.6)	101 (84.9)	259 (86.3)
≥ 65 years	13 (10.8)	10 (16.4)	18 (15.1)	41 (13.7)
Sex (%, females/males)	51.7/48.3	52.5/47.5	51.3/48.7	51.7/48.3
Ethnicity (%, Hisp or Lat/ not Hisp or Lat)	5.0/95.0	6.6/93.4	6.7/91.6	6.0/93.3
Race (%, White/Black or African American/Asian)	68.3/1.7/28.3	68.9/3.3/26.2	63.9/2.5/30.3	66.7/2.3/28.7
Body weight (kg) (min; max)	76.2 (44.5; 134.1)	69.8 (38.0; 114.9)	76.0 (22.5; 140.9)	74.8 (22.5; 140.9)
BMI (kg/m^2) (min; max)	27.9 (17.6; 47.2)	26.1 (13.3; 44.3)	27.7 (17.0; 45.0)	27.4 (13.3; 47.2)
Waist circumference (cm) (min; max)	93.9 (66.9; 135.5)	88.5 (61.1; 119.0)	94.0 (45.8; 151.1)	92.8 (45.8; 151.1)
GHD onset (N [%])				
Childhood (idiopathic)	21 (17.5)	13 (21.3)	21 (17.6)	55 (18.3)
Childhood (organic)	17 (14.2)	7 (11.5)	12 (10.1)	36 (12.0)
Adulthood	82 (68.3)	41 (67.2)	86 (72.3)	209 (69.7)
IGF-I SDS at screening (min; max)	-2.58 (-5.23; -0.50)	-2.68 (-5.36; -0.62)	-2.53 (-5.56; -0.51)	*Not available*

Abbreviations: BMI = body mass index; GHD = growth hormone deficiency; Hisp or Lat = Hispanic or Latino; IGF-I SDS = insulin-like growth factor I standard deviation score; N = number of patients; not Hisp or Lat = not Hispanic or Latino.

· 의학적 병력과 동반 질환은 AGHD 환자의 시험 모집단을 반영했다. 예상한 대로 뇌하수체저하증과 관련 질환 및 고혈압과 이상지질혈증이 이 AGHD 환자군에서 빈번하게 보고되었다(표 3-5).

표 3-5 환자의 ≥10%에 해당하는 가장 빈번한 동반 질환(시험 4054)

	Placebo N (%)	Norditropin N (%)	Somapacitan N (%)	Total N (%)
Adrenal insufficiency	13 (21.3)	17 (14.3)	16 (13.3)	46 (15.3)
Diabetes insipidus	11 (18.0)	12 (10.1)	27 (22.5)	50 (16.7)
Growth hormone deficiency	6 (9.8)	23 (19.3)	22 (18.3)	51 (17.0)
Hypogonadism	9 (14.8)	16 (13.4)	17 (14.2)	42 (14.0)
Hypopituitarism	26 (42.6)	55 (46.2)	63 (52.5)	144 (48.0)
Hypothyroidism	18 (29.5)	37 (31.1)	31 (25.8)	86 (28.7)
Secondary hypogonadism	14 (23.0)	13 (10.9)	17 (14.2)	44 (14.7)
Secondary hypothyroidism	11 (18.0)	13 (10.9)	11 (9.2)	35 (11.7)
Dyslipidaemia	9 (14.8)	16 (13.4)	20 (16.7)	45 (15.0)
Hyperlipidaemia	5 (8.2)	16 (13.4)	15 (12.5)	36 (12.0)
Vitamin D deficiency	9 (14.8)	19 (16.0)	23 (19.2)	51 (17.0)
Headache	4 (6.6)	14 (11.8)	13 (10.8)	31 (10.3)
Depression	3 (4.9)	13 (10.9)	15 (12.5)	31 (10.3)
Hypertension	8 (13.1)	20 (16.8)	16 (13.3)	44 (14.7)

- **유효성 결과 요약**

· 전체 분석 세트 기반(소마파시탄: 120명; 위약: 61명; 노디트로핀: 119명)

· 베이스라인에서 제34주까지 몸통 지방률(%)은 위약 투여 시 증가한 데 비해(0.47%) 소마파시탄을 투여하여 감소한 것으로(-1.06%) 관찰되었다(표 3-9). 제34주에 몸통 지방률(%)의 추정 투여 차이는 통계적으로 유의하여(ETD: -1.53%[-2.68; -0.38]95% CI; p-값: 0.0090), 위약 대비 소마파시탄의 우월성이 확인되었다.

표 3-9 소마파시탄 대 위약 투여 시 베이스라인에서 제 34 주까지 몸통 지방률(%)의 변화(일차 평가변수)(시험 4054)

Truncal fat %	Somapacitan (N = 120)	Placebo (N = 61)	ETD	[95% CI]	P-value
Observed values					
Baseline	39.11	36.90	-	-	-
Week 34	37.80	37.86			
Change from baseline to week 34					
Primary analysis of primary endpoint	-1.06	0.47	-1.53	[-2.68; -0.38]	0.0090
Secondary analysis of primary endpoint[a]	-1.10	0.55	-1.65	[-2.83; -0.47]	0.0064
Japanese patients only[b]	-1.98	-0.21	-1.76	[-4.37; 0.84]	0.1783

· 투여 34주 후 몸통 지방률(%)은 노디트로핀(-2.23%)에 비해 소마파시탄(-1.06%)에 더 작게 감소한 것으로 관찰되었다(ETD: 1.17% [0.23; 2.11]95% CI. 시험에 포함된 일본인 환자들에서 베이스라인 대비 몸통 지방률(%) 변화의 소마파시탄과 노디트로핀 간 추정 투여 차이는 덜 두드러지게 나타났다(ETD: 0.21%[-1.96; 2.38]95% CI) (표 3-12).

표 3-12 소마파시탄 대 Norditropin® 투여 시 베이스라인에서 제 34 주까지 신체 조성 매개변수의 변화(시험 4054)

	Somapacitan (N = 120)	Norditropin® (N = 119)	ETD	[95% CI]
Primary endpoint				
Truncal fat %	-1.06	-2.23	1.17	[0.23; 2.11]
Japanese patients only[a]	-1.98	-2.19	0.21	[-1.96; 2.38]
Secondary endpoints				
Visceral adipose tissue (cm^2)	-10	-9	-1	[-7; 4]
Truncal fat mass (g)	-123	-534	411	[-41; 864]
Android fat mass (g)	-68	-143	74	[-12; 161]
Gynoid fat mass (g)	26	-120	146	[16; 276]
Total fat mass (g)	-31	-755	724	[-39; 1487]
Truncal lean body mass (g)	804	843	-38	[-388; 311]
ASMM (g)	558	462	96	[-182; 374]
Total lean body mass (g)	1394	1345	49	[-513; 610]

· 몸통 지방률(%) 외에도, 내장 지방 조직, 몸통 지방량 및 남성형 지방량의 감소를 포함하여 복부 비만과 관련된 나머지 신체 조성 매개변수에서 소마파시탄으로 유도되는 감소가 관찰되었다. 이러한 결과는 복부 지방 조직량 감소에 대한 소마파시탄의 유익한 효과를 뒷받침한다(표 3-10). 참고로, 내장 지방은 대사 위험, 특히 심혈관 질환 위험의 중요한 지표이므로 내장 지방 조직의 감소는 임상적으로 특히 중요하다. 총 지방량의 투여 유도 감소에 대한 경향은 위약 대비 소마파시탄에서 관찰되었다. 여성형 지방량은 위약에 비해 소마파시탄 투여 시 경미하게 증가하는 것으로 나타났다 (표 3-10).

· 몸통 지방제외체질량, 총 지방제외체질량 및 사지 근육량(ASMM, appendicular skeletal muscle mass)을 포함한 지방제외체질량 매개변수 전체적으로, 위약에 비해 소마파시탄 투여 34주 후 베이스라인 대비 유리하게 증가한 것으로 관찰되었다(표 3-10).

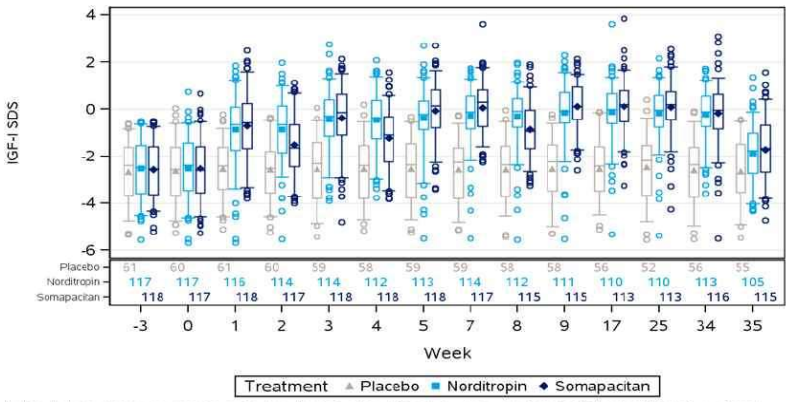
표 3-10 소마파시탄 대 위약 투여 시 베이스라인에서 제 34 주까지 신체 조성 매개변수의 변화(시험 4054)

Change from baseline	Somapacitan (N = 120)	Placebo (N = 61)	ETD	[95% CI]	P-value
Visceral adipose tissue (cm^2)	-10	3	-14	[-21; -7]	0.0001
Truncal fat mass (g)	-123	373	-496	[-1049; 57]	0.0786
Android fat mass (g)	-68	48	-116	[-223; -10]	0.0326
Gynoid fat mass (g)	26	11	15	[-144; 175]	0.8511
Total fat mass (g)	-31	236	-266	[-1197; 664]	0.5746
Truncal lean body mass (g)	804	352	452	[25; 880]	0.0380
ASMM (g)	558	-121	679	[340; 1019]	0.0001
Total lean body mass (g)	1394	250	1144	[459; 1829]	0.0011

· 투여 34주 후 몸통 지방률(%)은 노디트로핀 (-2.23%)에 비해 소마파시탄(-1.06%)에 더 작게 감소한 것으로 관찰되었다(ETD: 1.17% [0.23; 2.11]95% CI. 시험에 포함된 일본인 환자들에서 베이스라인 대비 몸통 지방률(%) 변화의 소마파시탄과 노디트로핀 간 추정 투여 차이는 덜 두드러지게 나타났다(ETD: 0.21%[-1.96; 2.38]95% CI) (표 3-12). 내장 지방 조직은 투여 34주 후 소마파시탄과 노디트로핀 간에 유사하게 감소한 것으로 관찰되었다(표 3-12). 총 지방량, 몸통 지방량 및 남성형 지방량은 소마파시탄 투여 34주 후 노디트로핀에 비해 덜 두드러지게 감소한 것으로 관찰되었다.

· 총 지방제외체질량과 몸통 지방제외질량의 유익한 증가는 투여 34주 후 소마파시탄과 노디트로핀 간에 유사했다. 사지 근육량은 베이스라인에서 제34주까지 노디트로핀에 비해 소마파시탄을 투여하여 더 두드러지게 증가했다. 베이스라인에서 제34주까지 체중이나 허리둘레의 임상적으로 관련된 변화는 어느 투여군에서나 없었다.

· 치료 경험이 없는 환자 모집단에서 예상된 대로, IGF-I SDS는 처음에 소마파시탄 및 노디트로핀 투여 후 베이스라인 대비 증가했다. 소마파시탄 및 노디트로핀 투여 시에 모두 용량 적정 기간 동안(제1~8주) 평균 IGF-I SDS 수준은 증가했고 이후 고정 용량 기간 동안(제9~34주) 목표 범위(-0.5 < IGF-I SDS ≤ 1.75) 내로 안정화되었다(그림 3-1).



In relation to dosing schedule of somapacitan sampling done at visit 2, 4, 6, 10 and 15 just before dosing, at visit 3, 5, 7, 9, 11, 12, 13 and 14 in between planned dosings IGF-I: Insulin-like growth factor - I. Observed data. Legend: Mean (triangle, square and diamond), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles), 5th and 95th percentiles (whiskers). Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.
nn8640/nn8640-4054/freeze_20171115_ctr_er
16NOV2017:09:37:15 - f_sum_box:sasf_igf1sds_abs_box_fas.png

Abbreviations: IGF-I SDS = insulin-like growth factor - I standard deviation score.

Notes: IGF-I SDS by visit excluding visits performed on planned dosing days for weekly dosing.

Week -3 and 0: screening/baseline values; week 1-8: dose titration; beyond week 8: fixed doses. IGF-I samples were taken either just before dosing or between dosing with somapacitan. As the IGF-I displays a relatively large peak to trough difference over the weekly dosing interval with somapacitan (Clinical Summary 2.7.2, Section 3.2.4), the IGF-I trough levels (before dosing at weeks 0, 2, 4, 8 and 35) were expected to be lower than the IGF-I levels between dosings (weeks 1, 3, 5, 7, 9, 17, 25 and 34).

그림 3-1 베이스라인에서 제 34 주까지 방문별 IGF-I SDS(시험 4054)

· 34주 투여 후, 평균 IGF-I SDS는 소마파시탄과 노디트로핀에 모두 -2 미만의 베이스라인 값에서 사전 정의된 IGF-I SDS 목표 범위(-0.5 < IGF-I SDS ≤ 1.75) 내로 증가했다. 위약군에서는 베이스라인에서 제34주까지 평균 IGF-I SDS의 변화가 관찰되지 않았다(표 3-15). 베이스라인에서 제34주까지 IGF-I SDS의 추정되는 평균 증가는 소마파시탄과 노디트로핀에 유사했다(표 3-15). 제34주에 IGF-I SDS 수준의 분포는 소마파시탄과 노

디트로핀 간에 유사했다(그림 3-2).

표 3-15 베이스라인에서 제 34 주까지 투여군별 IGF-I SDS(시험 4054)

	Somapacitan (N = 120)	Placebo (N = 61)	Norditropin[a] (N = 119)	Somapacitan vs placebo ETD [95% CI]	Somapacitan vs Norditropin[a] ETD [95% CI]
Observed means					
Baseline	-2.54	-2.64	-2.53		
End of titration[a]	0.10	-2.56	-0.14		
End of main period (week 34)	-0.17	-2.62	-0.23		
Estimated change from baseline	2.40	+0.01	2.37	2.40 [2.09; 2.72]	0.02 [-0.23; 0.28]

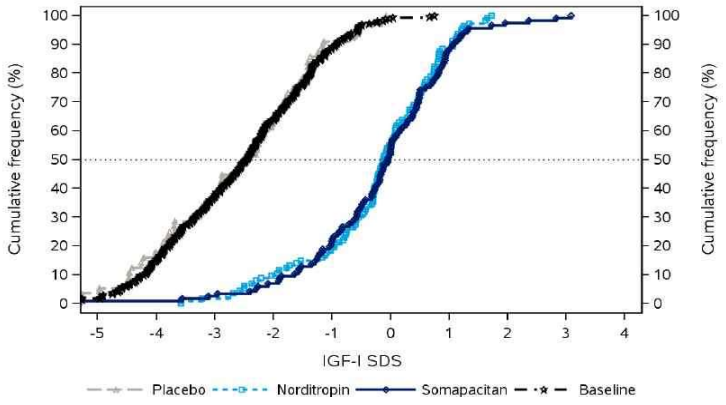


그림 3-2 제 34 주의 IGF-I SDS - 경험적 분포도(시험 4054)

· 베이스라인에서 제34주까지 평균 IGFBP-3 SDS의 패턴은 IGF-I SDS의 해당 패턴과 유사했지만, 예상한 대로, 베이스라인에서 제34주까지 IGFBP-3 SDS의 증가는 소마파시탄과 노디트로핀에서 모두 IGF-I SDS의 증가에 비해 더 적었다. 베이스라인에서 제34주까지 IGFBP-3 SDS 변화에서 소마파시탄과 노디트로핀 간 투여 차이는 관찰되지 않았다

· 활성 치료군에서 소수의 환자가 시험 기간(적정 및/또는 고정 용량) 동안 +2를 초과하는 IGF-I SDS 수치를 한 번 이상 나타냈고 베이스라인에서 - 및 정상 이하의 점수를 나타냈다(소마파시탄: 3명; 노디트로핀: 2명).

· PRO 설문: 눈가림된 소마파시탄 주 1회 치료보다 노디트로핀 1일 1회 투여를 이용한 공개 치료가 PRO에 더 큰 영향을 미칠 가능성이 매우 높기 때문에 소마파시탄을 노디트로핀과 비교한 것은 비뚤림이 있을 수 있다.

· SF-36v2: 정신 건강 및 사회적 기능 면에서의 베이스라인으로부터 34주차까지 변화는 위약보다 소마파시탄에 대하여 더 컸고, 두 치료군 간의 차이는 통계학적으로 유의했다. 총점이나 다른 점수에 대해서는 차이가 관찰되지 않았다. 활력 징후 및 전체적인 건강 점수 면에서의 베이스라인으로부터 34주차까지의 변화는 노디트로핀에 비해 소마파시탄에 대하여 더 적었고, 두 치료군 간의 차이는 통계학적으로 유의했다. 총점이나 다른 점수에 대해서는 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

· TRIM-AGHD (질병 특이적): 어느 점수에 대해서도 소마파시탄과 위약 간에 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 5가지 점수 중 4가지에서 베이스라인으로부터 34주차까지의 변화는 노디트로핀에 비해 소마파시탄에 대하여 더 적었고, 두 치료군 간의 차이는 통계학적으로 유의했다. 그러나, 두 가지 비교 모두에 대하여 총점 면에서의 차이는 최소한의 중요한 차이(총점 10점)를 충족하지 않았다.

· TSQM-9 (34주차에서의 점수): 치료 34주차에, 전체적인 만족도 점수는 위약에 비해 소마파시탄에 대하여 더 컸고, 치료 간 차이는 통계학적으로 유의했다. 효과성 및 편리성 점수 면에서 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 34주차에, 효과성 점수는 노디트로핀에 비해 소마파시탄에 대하여 더 낮았고 두 치료군 간의 차이는 통계학적으로 유의했다. 편리성 및 전체적인 만족도 점수에서 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

* TSQM-9 설문지는 효과, 편이성 및 전반적인 만족도의 치료 만족도 측면을 평가하기 위해 적용되었다. 점수는 높을수록(범위: 0~100) 투여 만족도가 높음을 나타낸다.

표 3-17 TSQM-9 영역 점수(시험 4054, 4244 및 4043)

	Convenience		Effectiveness		Global satisfaction	
	Estimate	ETD [95%CI]	Estimate	ETD [95%CI]	Estimate	ETD [95%CI]
Trial 4054[a]						
Week 34[b]						
Somapacitan	77.84		57.13		63.77	
Placebo	74.98	2.86 [-2.54; 8.27]	50.52	6.60 [-0.47; 13.67]	55.32	8.45 [0.66; 16.24]
Norditropin®	73.84	4.00 [-0.40; 8.39]	67.86	-10.74 [-16.49; -4.98]	77.8	-5.45 [-11.80; 0.89]
Week 87[c]						
Somapacitan	79.71		65.56		67.34	
Norditropin®	72.62	7.09 [1.7; 12.4]	70.18	-4.62 [-11.8; 2.6]	71.53	-4.19 [-11.8; 3.4]

· 기타(지질 프로파일, 심혈관 변수, 체중 및 허리 둘레): 어느 치료군에서도, 그리고 치료군 간에 지질 프로파일 (총 콜레스테롤, HDL- 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 중성지방), 심혈관 변수 (hsCRP 및 IL-6) 또는 허리 둘레 면에서 베이스라인으로부터 34주차까지 임상적으로 관련있거나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 어느 치료군에서도 베이스라인으로부터 34주차까지 임상적으로 관련있는 체중 변화는 없었다. 체중 면에서 소마파시탄과 노디트로핀 간에 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되었고, 소마파시탄 투여 시 체중이 더 많이 증가했다.

- 유효성 및/또는 내성 효과의 지속

- 86주 노출 후 유효성 결과

· 소마파시탄 연장 노출 기간의 유효성 지속에 대한 평가는 확증적 시험 4054에서 총 86주의 투여 기간에 대한 유효성 결과에 근거하였다.

· 유효성 지속에 대한 증거는 전체 시험 기간 동안 동일한 투여를 유지한 환자의 투여 86주 후 신체 조성의 변화와 IGF-I SDS 수준 유지에 대한 평가를 통해 수집했다.

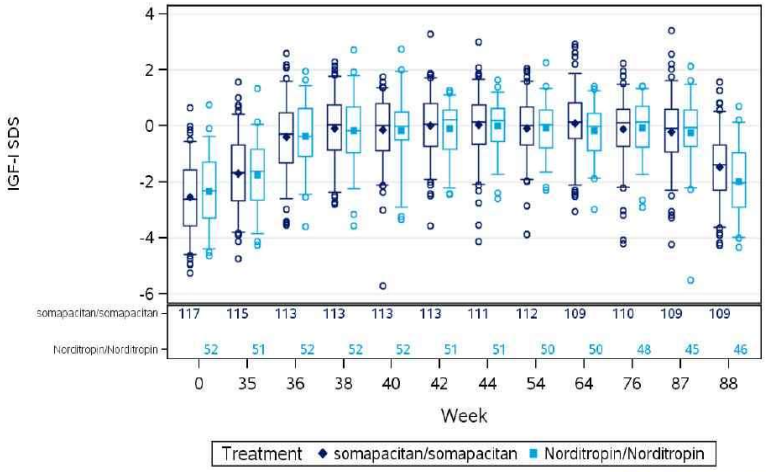


그림 5-1 베이스라인에서 제 88 주까지 방문별 IGF-I SDS(시험 4054)

- 86주 노출 후 신체 조성 매개변수의 변화

· 시험 4054에서 86주 투여 기간과 관련된 신체 조성 평가변수의 변화를 34주 주 기간의 해당 결과와 대조하여 표시하면 표 5-1과 같다. 일차 평가변수(몸통 지방률[%])의 경우, 34주 투여 후 나타난 소마파시탄 유도 영향이 86주까지 연장 노출 동안 유지되었다. 소마파시탄 투여 86주 후, 몸통 지방률(%)의 베이스라인 대비 추정되는 평균 변화는 -1.52%인데 비해 투여 34주 후에는 -1.06%였다. 소마파시탄이 나머지 이차 신체 조성 매개변수에 미치는 유익한 영향은 투여 86주 후에도 전반적으로 동일하게 유지되어, 최대 86주 투여 기간에 소마파시탄의 유효성이 지속됨을 추가로 뒷받침한다.

· 투여 34주 후에 나타난 대로, 투여 86주 후에도 주요 신체 조성 매개변수인 내장 비만 조직과 지방제외체질량/신체 근육량에서 소마파시탄과 노디트로핀 간 눈에 띄는 차이가 없었고, 두 투여군에서 내장 지방 조직

감소와 몸통 지방제외체질량, ASMM, 총 지방제외체질량 증가가 유지되었다(표 5-1). 86주 투여 후 비만증과 관련된 나머지 신체 조성 매개변수에 대한 영향은 노디트로핀에 비해 소마파시탄에서 덜 두드러졌다.

표 5-1 소마파시탄 대 Norditropin® 투여 시 베이스라인에서 제 34 주 및 제 87 주까지 신체 조성 매개변수의 변화(시험 4054)

Endpoints	Week	Somapacitan (N = 120/120)	Norditropin® (N = 119/52)	ETD	[95% CI]
Truncal fat %	Week 34	-1.06	-2.23	1.17	[0.23; 2.11]
	Week 87[a]	-1.52	-2.67	1.15	[-0.10; 2.40]
Visceral adipose tissue (cm^2)	Week 34	-10	-9	-1	[-7; 4]
	Week 87[a]	-6.6	-6.9	0.2	[-10; 10]
Visceral adipose tissue %[b]	Week 34	N/A	N/A	N/A	N/A
	Week 87[a]	-5.16	-7.32	2.16	[-9.68; 13.99]
Truncal fat mass (g)	Week 34	-123	-534	411	[-41; 864]
	Week 87[a]	-175	-781	606	[-90; 1303]
Android fat mass (g)	Week 34	-68	-143	74	[-12; 161]
	Week 87[a]	-37	-134	97	[-41; 235]
Gynoid fat mass (g)	Week 34	26	-120	146	[16; 276]
	Week 87[a]	7	-134	142	[-68; 351]
Total fat mass (g)	Week 34	-31	-755	724	[-39; 1487]
	Week 87[a]	-78	-1058	980	[-249; 2209]
Truncal lean body mass (g)	Week 34	804	843	-38	[-388; 311]
	Week 87[a]	1160	891	269	[-183; 721]
ASMM (g)	Week 34	558	462	96	[-182; 374]
	Week 87[a]	546	449	97	[-362; 556]
Total lean body mass (g)	Week 34	1394	1345	49	[-513; 610]
	Week 87[a]	1739	1306	433	[-404; 1271]
Total bone mineral content (corrected) (g)	Week 87[a]	4.67	-11.41	16.07	[-16.00; 48.15]
Total bone mineral density (corrected) (g/cm^2)	Week 87[a]	-0.006	-0.015	0.009	[-0.01; 0.02]

· 총 골무기질량과 총 골밀도의 평균 수준은 소마파시탄과 노디트로핀 투여 시 모두 베이스라인에서 제87주까지 변하지 않았고 투여군 간 차이가 관찰되지 않았다. 어느 투여군에서도 투여 86주 후 지질과 심혈관 매개변수의 변화가 관찰되지 않았다.

- 항체 발생

· 소마파시탄 투여 후 항-소마파시탄 항체는 제3상 시험 세 건에서 검출되지 않았다. 또한, 노디트로핀 투여 후 항-GH 항체도 항-GH 검사 결과 1회(일과성) 양성인 환자 한 명을 제외하고(시험 4054) 검출되지 않았다.

- 안전성 결과

- 노출

· AGHD에서 최대 86주의 소마파시탄 노출이 평가되었다(시험 4054).

· IGF-I SDS 용량 적정 후 평균 소마파시탄 용량은 시험 4054에 2.59 mg/week이었다(표 1-8). 소마파시탄의 시작 용량은 23~60세(시험 4054) 사이의 환자들에게 1.5 mg/week였다. 연령에 관계없이 경구용 에스트로겐을 복용하는 여성은 2.0 mg/week 용량으로 시작했고 연령 60세가 넘는 환자들의 시작 용량은 1.0 mg/week였다.

· 시험 4054에서 혼합 투여군의 노출을 요약하면 표 1-9와 같다.

표 1-9 투여(주 단계) 및 투여군별 노출 AGHD(시험 4054)

Split by treatment in main	Placebo		Somapacitan		Norditropin	
	n	PYE	n	PYE	n	PYE
Trial 4054 main	61	38.2	120	76.2	119	73.5

Split by treatment arm in main and extension	Placebo/ somapacitan		Somapacitan/ somapacitan		Norditropin/ Norditropin		Norditropin/ somapacitan		Norditropin/-	
	n	PYE	n	PYE	n	PYE	n	PYE	n	PYE
Trial 4054 main (patients)	61	38.2	120	76.2	52	33.9	51	33.2	16	6.3
Trial 4054 ext (patients)	55	53.7	114	110.9	52	49.7	51	47.9	0	.

Abbreviations: AGHD = adult growth hormone deficiency; '.' = not applicable; PYE= patient years of exposure; Individual IGF-I dose titration. Norditropin® = Norditropin® FlexPro®. The treatment in the main/extension periods of the trial is indicated by e.g. somapacitan/somapacitan. The treatment group 'Norditropin®/–' includes patients who did not participate in the extension trial and hence were not re-randomised.

- **안전성 결과 요약**

· 주 1회 소마파시탄으로 치료받은 AGHD 환자에서 보고된 AE는 1일 1회 노디트로핀 투여 치료 후에 관찰된 AE와 비슷했다(즉, 두통, 관절통, 말초 부종 및 피로). AE 중 대다수는 경증/중등증이었고 시험약과의 관련 가능성이 거의 없는 것으로 보고되었다 (소마파시탄: 76%; 위약: 89%; 노디트로핀: 82%).

· 위약군 환자 한 명이 시험약과의 관련 가능성이 거의 없는 것으로 평가된 부신 피질 부전 때문에 사망했다 (주요 시험, 34주).

· 총 23명(7.7%)의 환자가 32건의 SAE를 경험했다(소마파시탄: 7명(5.8%), 12건; 위약: 5명(8.2%), 7건; 노디트로핀: 11명(9.2%), 13건). SAE 발생률은 여러 치료군에 걸쳐 비슷했다 (소마파시탄: 15 SAEs/100 환자 년; 위약: 17.6 SAEs/100 환자 년; 노디트로핀: 16.8 SAEs/100 환자 년). 시험약(노디트로핀)과 관련 가능성이 높은 것으로 평가된 혈액농축을 경험하고 치료를 중단한 환자 1명을 제외하고, 모든 SAE가 시험자에 의해 시험약과의 관련 가능성이 거의 없는 것으로 평가되었다. 위장염을 경험한 2명의 환자(소마파시탄)를 제외하고, SAE는 단일 사례였다.

· 5명의 환자가 AE 때문에 치료를 중단했다: 위약군 1명, 노디트로핀 군 4명 (위약: 간 효소 증가; 노디트로핀: 당뇨병, 인과성: 관련 가능성 높음; 위장염; 혈액농축, SAE, 인과성: 관련 가능성 높음; 아토피 피부염, SAE).

· 소마파시탄군과 위약군에서 환자 중 비슷한 비율이 AE를 보고했고(소마파시탄: 87명(72.5%), AE 385건; 위약: 46명(75.4%), AE 184건), 이는 노디트로핀군에서 보고된 비율(95명 (79.8%), AE 426건) 미만이었다. 소마파시탄에 대한 AE 발생률 (482 AEs/100 환자 년)은 위약에 대하여 관찰된 것(462 AEs/100 환자 년)보다 약간 더 높았고 노디트로핀에 대하여 관찰된 발생률(549 AEs /100 환자 년)보다 낮았다.

· 총 78명(26%)의 환자가 시험자가 시험약과 관련 가능성이 있는/높은(possibly/probably) 것으로 판단한 AE 189건을 경험했다 (즉, 두통, 말초 부종 및 관절통) (소마파시탄: 29명(24%), AE 93건; 위약: 13명(21%), AE 21건; 노디트로핀: 36명(30%), AE 75건). 시험약과 관련 가능성이 있는/높은 AE 중 대다수가 소마파시탄군 및 노디트로핀군에서 보고되었고, 이러한 시험군에서 관찰된 사례 발생률은 비슷했다 (소마파시탄: 116.4건/100 환자 년; 위약: 52.7건/100 환자 년; 노디트로핀: 96.7건/100 환자 년).

· 여러 치료군에 걸쳐 평균 공복 혈당 및 HbA1c 면에서 베이스라인에 대한 변화는 없었다. 평균 공복 인슐린 수치는 정상 범위 이내였다. 공복 인슐린에 대하여 관찰된 변화는 GH를 투여한 경우에 예상되는 범위 이내였다. 두 명의 환자가 당뇨병을 진단받았고, 두 명 모두 노디트로핀군이었다 (34주차까지).

· 어느 치료군에서도 신체 검사, 활력 징후 (수축기 및 확장기 혈압 및 맥박), ECG 또는 임상 실험실 평가 면에서 스크리닝 시로부터 임상적으로 관련있는 명확한 변화는 없었다.

· 임상적으로 유의한 국소 내성 문제는 관찰되지 않았다. 모든 주사 부위 반응이 경증 또는 중등증으로 평가되었다.

· 시험의 주요 부분(34주차까지)에서 항-소마파시탄 항체 또는 항-hGH 항체는 검출되지 않았다.

· 기술적 불만 사항에 관하여 보고된 AE는 없었다.

- **결론**

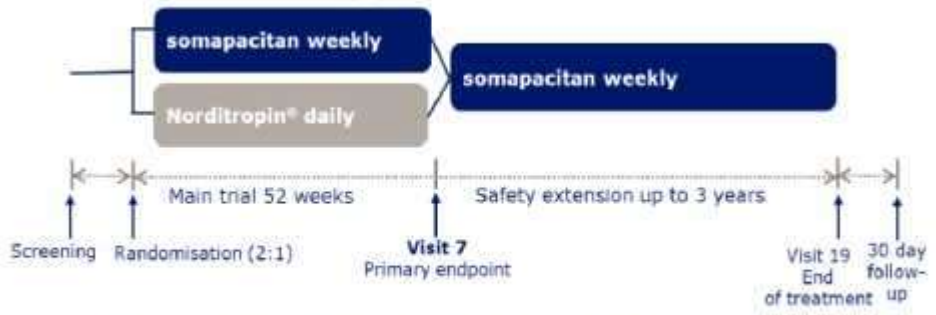
- 소마파시탄 34주 투여 후 몸통 지방률(%)의 변화는 노디트로핀에 비해 수치적으로 덜했지만, 신체 조성 매개변수 전반 대한 소마파시탄의 영향은 GH 대체의 전반적인 영향과 일치하여 지방량이 감소하고, 지방제외체질량은 증가하며, 총 체중이 일정하게 유지되는 것으로 보고되었다. 또한, 주 기간 후에 소마파시탄 투여 52주로 재배정된 위약 환자의 경우 모든 신체 조성 매개변수(몸통 지방률[%] 포함)에서 소마파시탄으로 유도된 개선의 정도는 노디트로핀으로 유도된 영향과 유사했다. 이는 소마파시탄과 노디트로핀의 전반적으로 유사한 투여 효과를 추가로 뒷받침한다.
- 주 1회 투여된 소마파시탄은 AGHD 환자의 치료에서 몸통 지방 백분율 변화라는 일차 결과변수에 대하여 위약에 비해 우월성을 나타냈다.
- 또한, 소마파시탄은 다음에 대하여 위약에 비해 통계학적으로 유의한 유익한 효과를 나타냈다:
  ✓ 내장 지방 조직, 남성형 지방량, 제지방량, 몸통 제지방량, 사지 골격근량.
- AGHD 환자에 주 1회 소마파시탄을 다회 피하 투여(34주)한 것은 임상적으로 유의한 안전성 문제나 국소 내성 문제가 확인되지 않고, 잘 내약되었다.
- 소마파시탄으로 치료받은 환자에서 AE의 발생률 및 중증도는 노디트로핀을 투여받은 환자에서 관찰된 AE와 비슷했다.
- 주사 부위 반응은 거의 없었으며, 모두 중증도가 경증 내지 중등증이었다.
- 시험의 주요 부분에서 항-소마파시탄 항체 또는 항-hGH 항체는 검출되지 않았다.

[GHD: NN8640-4263] 성장 호르몬 결핍이 있는 소아에서 소마파시탄 주 1회 투여의 효과와 안전성을 노디트로핀 1일 1회 투여와 비교하는 임상시험.

- **설계**

- GHD 소아에서 52주 후 노디트로핀 일일 투여 대비 소마파시탄 주 1회 투여 효과의 비열등성을 확인하고 두 투여의 효과와 안전성을 비교하도록 설계된 무작위 배정, 공개 2개군(소마파시탄과 노디트로핀) 시험으로, 52주 후에는 안전성을 평가하기 위해 주 1회 소마파시탄이 투여되는 3년 단일군 연장 기간이 있었다.
  ✓ 2주 스크리닝 기간
  ✓ 52주 무작위 배정, 공개 2개군, 주 기간(완료됨)
  ✓ 156주(3년) 공개 안전성 연장 기간(진행 중), 30주 추적관찰 기간(최소)

그림 1-3 시험 NN8640-4263 의 설계



Notes: Fixed doses of somapacitan (0.16 mg/kg/week) and Norditropin® (0.034 mg/kg/day) were used throughout the first 52 weeks according to the randomisation scheme (2:1). From week 52 and the rest of the trial, all subjects are allocated to or are treated with somapacitan (0.16 mg/kg/week)

- **통계적 방법**

- 전체 분석 세트(FAS): 무작위 배정된 모든 시험대상자. 시험대상자는 "무작위 배정된대로" 분석될 것이다.
- 계획서 순응(PP) 분석 세트: 참여/제외 기준을 위반하지 않았고 주요 시험 기간 동안 계획된 노출 기간의

90%에 해당하는 적어도 47주 동안(소마파시탄을 투여받는 시험대상자의 경우) 또는 329일 동안(노디트로핀을 투여받는 시험대상자의 경우) 무작위 배정된 치료를 사용한 FAS 시험대상자. 시험대상자는 "치료받은대로" 분석될 것이다.

- 안전성 분석 세트(SAS): 무작위 배정된 치료에 적어도 한 번 노출된 무작위 배정된 모든 시험대상자. 시험대상자는 "치료받은대로" 분석될 것이다.

- 일차 결과변수 분석

· 일차 결과변수는 처음 치료 52주 동안의 키 성장 속도(HV) (cm/년)이었다. HV는 베이스라인과 52주차 방문(랜드마크 방문)에서의 신장 측정치로부터 다음 방법에 따라 유도될 것이다: HV = (52주차 방문에서의 키 - 베이스라인에서의 키)/(베이스라인으로부터 52주차 방문까지의 시간 (년)). 양측 95% 신뢰 구간의 하한이 -1.8 cm/년을 초과하거나 HA에 대한 H0의 단측 검정에 대한 p-값이 다음에 해당하는 경우 소마파시탄의 비열등성이 확증된 것으로 고려될 것이다: D ≤-1.8 cm/년 vs HA: D >-1.8 cm/년이 2.5 % 미만인 경우, 이 때 D는 평균 치료 차이 (소마파시탄-노디트로핀)이다. 비열등성이 확증된 경우, 양측 95% 신뢰 구간의 하한이 0 cm/년을 초과하면 우월성이 확증된 것으로 고려될 것이다

✓ FDA 및 PMDA의 경우, 표본 크기는 -1.8 cm/년의 비-열등성 한계와 소마파시탄과 노디트로핀 간에 2:1의 무작위 배정 비율에 대하여 유의수준이 2.5%인 단측 2-군 t-검정을 이용하여 결정되었다.

- 이차 결과변수 분석

· 이 모델에서는 공변량으로서 베이스라인 키 대신에 각각 베이스라인 키 SDS와 베이스라인 HV SDS를 사용한 것을 제외하고, 키 SDS 및 HV SDS 면에서의 변화를 일차 추론 변수 (치료 정책 전략)에 대한 일차 결과변수를 분석하기 위해 사용된 것과 동일한 분석 모델을 이용하여 분석했다. 52주차에서의 치료 차이에 대한 추정치를 상응하는 95% 신뢰 구간(CI) 및 p-값과 함께 보고했다.

• 결과

- 인구학적 정보

· 베이스라인에서, 인구학은 소마파시탄군과 노디트로핀군 간에 전반적으로 비슷했다(표 3).

· 베이스라인에서 관찰된 평균 (SD) HV, HVSDS, 실제 키, HSDS 및 IGF I SDS 등 이러한 항목들에 대한 평균 베이스라인 수치는 소마파시탄군에 비해 노디트로핀군에서 약간 더 낮았다(표 4).

표 3 인구학 요약

	Norditropin N (%)	somapacitan N (%)	Total N (%)
Number of subjects	68	132	200
Age group			
N	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
<6 years	33 (48.5)	64 (48.5)	97 (48.5)
>=6 year	35 (51.5)	68 (51.5)	103 (51.5)
Sex			
N	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Female	18 (26.5)	33 (25.0)	51 (25.5)
Male	50 (73.5)	99 (75.0)	149 (74.5)
Race			
N	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
White	36 (52.9)	78 (59.1)	114 (57.0)
Asian	28 (41.2)	46 (34.8)	74 (37.0)
Black or African American	1 (1.5)	0	1 (0.5)
Other	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Not reported	3 (4.4)	7 (5.3)	10 (5.0)
GHD cause			
N	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Idiopathic	61 (89.7)	115 (87.1)	176 (88.0)
Organic	7 (10.3)	17 (12.9)	24 (12.0)

N: Number of subjects, %: Percentage, GHD: Growth hormone deficiency

표 4 베이스라인에서의 평균 HV, HVSDS, 키, HSDS 및 IGF-I SDS

	Norditropin®	Somapacitan
Number of subjects	68	132
Mean (SD)		
HV (cm/year)	4.1 (1.4)	4.3 (1.4)
HVSDS	-2.52 (1.55)	-2.35 (1.51)
Height (cm)	100.2 (15.0)	102.3 (12.5)
HSDS	-3.47 (1.52)	-2.99 (1.02)
IGF-I SDS	-2.33 (1.03)	-2.03 (0.97)

- 유효성 결과 요약

- 성장 관련 매개변수

· 제52주의 추정 평균 HV는 소마파시탄군에 11.2 cm/year였고 노디트로핀군에는 11.7 cm/year였으며 투여 정

책 및 가설 전략 관심모수에 모두 추정 투여 차이(ETD)는 -0.5 cm/year[-1.1; 0.2]95% CI였다(표 2-1).

· [95%CI]의 하한(-1.1 cm/year)이 -1.8 cm/year의 비열등성 한계보다 높았으므로 제52주의 일차 평가변수 HV에 대한 노디트로핀대비 소마파시탄의 비열등성은 두 관심모수에 모두 확인되었다(표 2-1). 민감도 분석으로 이러한 결론은 달라지지 않았다.

표 2-1 시험 4263 의 제 52 주 시점의 성장 관련 매개변수 추정치 요약

	Somapacitan estimated mean (n=132)	Norditropin® estimated mean (n=68)	ETD (somapacitan-Norditropin®)	[95%CI]	P-value
Primary endpoint (Height velocity after 52 weeks)					
HV – treatment policy estimand	11.2[a]	11.7	-0.5	[-1.1; 0.2]	N/A
HV – hypothetical strategy estimand	11.2[a]	11.7	-0.5	[-1.1; 0.2]	N/A
Secondary endpoints (change from baseline after 52 weeks)					
HVSDS	8.05	8.82	-0.78	[-1.63; 0.08]	0.0743
HSDS	1.25	1.30	-0.05	[-0.18; 0.08]	0.4247
Bone age/chronological age	0.06	0.08	-0.02	[-0.06; 0.01]	0.1700

[a] HV unit is cm/year.

Notes: HV at week 52 and change from baseline in HVSDS, HSDS and change in bone age to chronological age ratio was analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, and baseline height, HVSDS, HSDS and bone age, as covariates, respectively. The hypothetical estimand was estimated using MMRM (see Section 1.4.1.3.1).

Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HSDS: height standard deviation score; HVSDS: height velocity standard deviation scores; N/A: not applicable.

· 일차 평가변수가 이와같이 충족된 것은 소마파시탄(0.16 mg/kg/week)을 투여하여 노디트로핀(0.034 mg/kg/day)와 마찬가지로 GHD 소아의 성장이 유사하게 개선되었음을 입증한다.

· 이차 성장 관련 평가변수인, 52주 후 HVSDS의 베이스라인 대비 변화, 52주 후 HSDS의 베이스라인 대비 변화, 52주 후 골연령/역연령의 베이스라인 대비 변화는 소마파시탄과 노디트로핀 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표2-1).

· 이차 보조 평가변수인 HVSDS, HSDS 또는 연령에 대한 골연령 비에 대한 베이스라인으로부터 52주차까지의 변화 면에서 치료군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(표2-1).

- 약력학 평가변수(IGF-I SDS, IGFBP-3 SDS)

· 평균 IGF-I SDS와 IGFBP-3 SDS 수준은 정상 범위로 정상화되었다(-2~+2). 제52주에 두 투여군에서 수준이 유사하여 관찰된 평균(SD) IGF-I SDS 수준(시험 중 자료)은 소마파시탄에 0.28(1.28)이었고 노디트로핀에는 0.10(1.09)이었다. 평균(SD) IGFBP-3 SDS 수준은 소마파시탄과 노디트로핀에 각각 -0.33(0.96)과 -0.46(0.94)으로 관찰되었다.

· 제52주에 IGF-I SDS의 베이스라인 대비 추정 증가는(시험 중 자료) 소마파시탄에 2.36이었고 노디트로핀에는 2.33이었다. 제52주에 IGFBP-3의 베이스라인 대비 추정 증가는 두 투여군에 1.61이었다.

· IGF-I SDS(ETD: 0.03 [-0.30; 0.36]95% CI)와 IGFBP-3 SDS(ETD: 0.01 [-0.22; 0.23]95% CI)의 베이스라인 대비 변화(시험 중 자료)는 52주 후에 소마파시탄과 노디트로핀에 유사했다.

- 탐색적 평가변수(환자보고 성과지표(PRO))

· 52주에 두 투여 부담 척도, TB-CGHD-O와 TB-CGHD-P를 모두 평가하여 점수가 더 낮게 나타나, 노디트로핀 대비 소마파시탄의 투여 부담이 더 낮은 것으로 나타났다. TB-CGHD-P(부모/LAR)는 모든 영역의 점수와 총점에서 투여 26주와 52주에 모두 노디트로핀에 비해 소마파시탄에 통계적으로 유의하게 유리했다. TB-CGHD-O(관찰자)는 노디트로핀에 비해 소마파시탄에 투여 시 점수가 개선된 경향을 보였지만, 해당 결과는 26주 또는 52주에 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

· TRIM-CGHD-O 설문지의 자료에 의하면 52주 후 총점뿐 아니라 세 가지 모든 영역 점수에서(신체적 건강, 정서적 안녕, 사회적 안녕) 소마파시탄과 노디트로핀이군 간에 전반적으로 유사성이 높다고 입증되었다(차이가 작고 통계적으로 유의하지 않음).

- 안전성 결과 요약

· 소마파시탄의 안전성 프로파일은 1일 1회 투여 GH (예, 노디트로핀)에 대하여 잘 알려진 안전성 프로파일과 비슷했다. 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았다. 국소 내성 문제는 확인되지 않았다.

· 전체적으로, 보고된 이상사례(AE)는 소마파시탄의 유리한 안전성 프로파일을 뒷받침한다.

✓ AE 중 대부분(98%)이 경증 또는 중등증이었다.

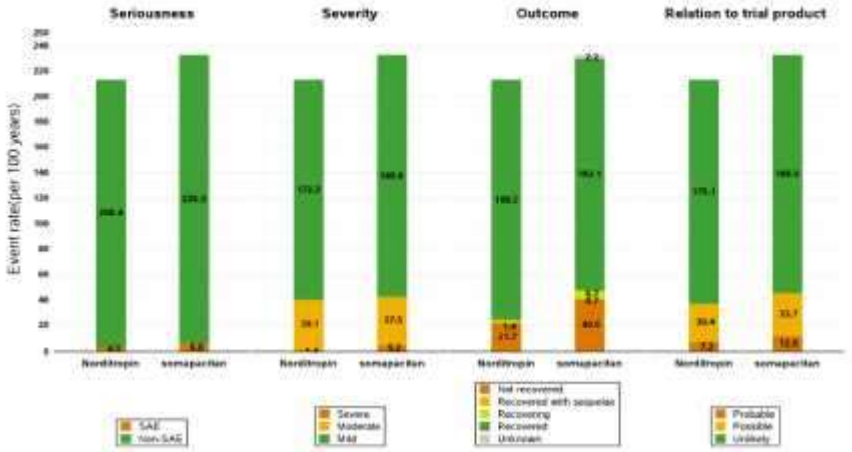
✓ 소마파시탄군에서 8건의 중대한 이상사례(SAE)가 보고되었다. 모든 SAE가 해결되었고 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 거의 없는 것으로 평가되었다 (즉, 의심되는 예상하지 못한 중대한 이상반응(SUSAR)이 없음).

✓ AE 때문에 치료를 중단한 소아는 없었다.

✓ 주사 부위 반응의 빈도는 소마파시탄 및 노디트로핀을 투여하여 모두 낮았다. 소마파시탄군의 소아 2명(1.5%)은 주사 부위 통증을 보고했다.

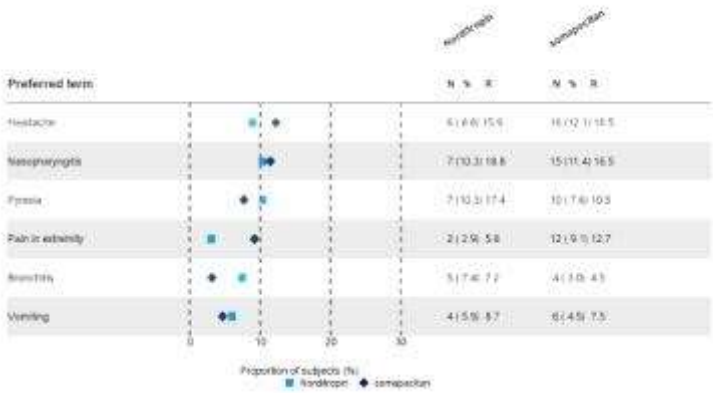
· 전반적으로, 소마파시탄 (232.3 AEs/100 환자 년 노출(PYE))과 노디트로핀 (212.8 AEs/100 PYE)에 대하여 비슷한 AE 보고율이 관찰되었다. 소마파시탄군에서 소아 중 총 71.2%가 AE를 경험한 것에 비해 노디트로핀군에서는 이러한 비율이 60.3%였다.

그림 2-1 중대성, 중증도, 결과 및 임상시험용 의약품과의 관계에 따른 이상반응 - 안전성 분석군(시험 4263, 52 주 주 기간)



· 가장 빈번한 AE (≥5%)는 소아에서 흔하게 예상되는 사례들이었고 (비율에 따라) 두통, 비인두염, 사지 통증 및 발열이 포함되었다.

그림 2-2 대표 용어별 가장 빈번한 AE ≥5% – 안전성 분석군(시험 4263, 52 주 주 기간)



· 소마파시탄군에서, 가장 빈번하게 보고된 시험약과 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높은 AE (≥2%)는 두통(소마파시탄: 3.8%; 노디트로핀: 8.8%)과 사지 통증(소마파시탄: 2.3%; 노디트로핀: 1.5%)이었다. 소마파시탄과 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높은 것으로 고려된 다른 모든 AE는 여러 기관계 대분류 및 대표용어에 걸쳐 1-2명의 소아에서 보고되었다. 노디트로핀군에서, 시험약과 관련 가능성이 있거나 관련 가능성

이 높은 가장 빈번한 AE(≥2%)는 두통 (위와 같음), 구토 (소마파시탄: 1.5%; 노디트로핀: 2.9%) 및 고혈당증 (소마파시탄: 0.8%; 노디트로핀: 2.9%)이었다.

표 2-2 가장 빈번한 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높은 대표 용어별 AE ≥2% - 안전성 분석군(시험 4263, 52 주 주 기간)

	Somatropin			somapacitan			Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	68			132			200			
Total patient years at risk	69.1			133.4			202.5			
Events	11	(16.2)	26	37.6	27	(20.5)	61	45.7	38	(19.0)	87	43.0
Nervous system disorders												
Headache	4	(5.9)	9	13.0	9	(6.8)	7	5.2	13	(6.5)	16	7.9
Gastrointestinal disorders												
Vomiting	2	(2.9)	2	2.9	2	(1.5)	4	3.0	4	(2.0)	6	3.0
Metabolism and nutrition disorders												
Hyperglycaemia	2	(2.9)	2	2.9	1	(0.8)	1	0.7	3	(1.5)	3	1.5
Musculoskeletal and connective tissues disorders												
Pain in extremity	1	(1.5)	2	2.9	3	(2.3)	8	6.0	4	(2.0)	10	4.9

· 이 임상시험에서 사망은 보고되지 않았다(52주차까지).

· AE 때문에 시험에서 탈락했거나 치료를 중단한 소아는 없었다.

· 소마파시탄군에서는 총 6명(4.5%)의 소아가 8건의 SAE를 보고했고 노디트로핀군에서는 총 2명(2.9%)의 소아가 3건의 SAE를 보고했다.

· 소마파시탄에 대한 임상 경험, 허가 당국의 의견 및 요건에 근거하여, 소마파시탄의 안전성 평가 시 특별 관심 대상이 되는 특정 안전성 분야가 정의되었다. 일반적으로 선정된 안전성 중점 분야 내에서 적은 수의 AE가 보고되었다. 소마파시탄과 노디트로핀 간에 주목할만한 차이는 확인되지 않았다.

✓ 소마파시탄군에서 2건의 부신 피질 부전 증례가 보고되었고, 1건은 경증이었고 1건은 중등증이었으며 소마파시탄과의 관련 가능성이 거의 없었다. 노디트로핀군에서 1건이 보고되었고 SAE로 간주되었다.

✓ AE에 의해 임상시험용 의약품을 중단한 소아는 없었다

✓ 적은 비율의 소아가 52주의 치료 기간 동안 주사 부위 반응을 보고했고, 소마파시탄(5.3%)과 노디트로핀(5.9%)에 대하여 비율이 비슷했다.

✓ 소마파시탄군에서 총 7명의 소아가 9건의 주사 부위 반응 AE를 보고했고 노디트로핀군에서는 총 4명의 소아가 4건의 주사 부위 반응 AE를 보고했다.

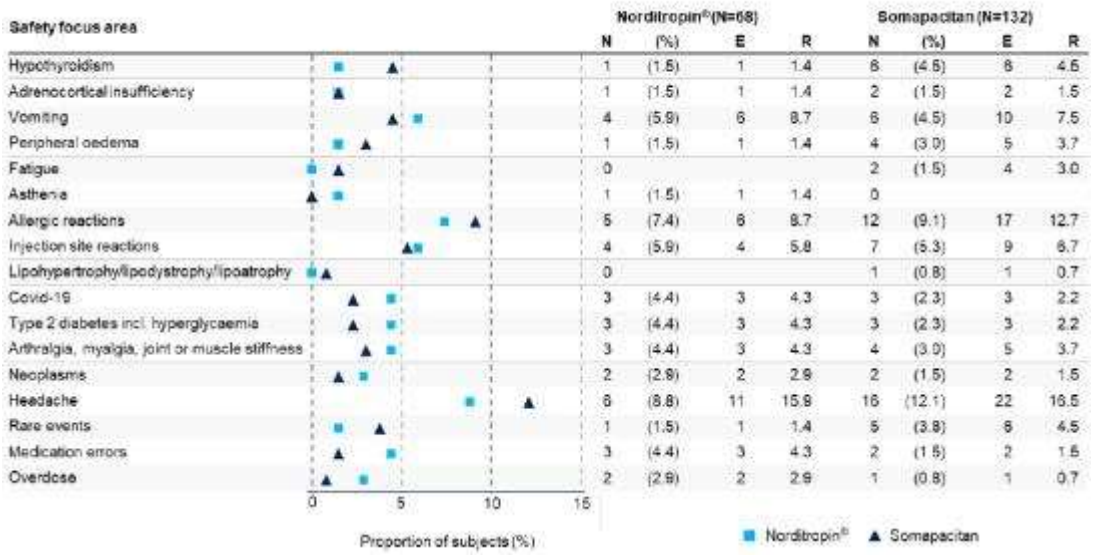
✓ 지방위축이나 지방 비대 AE는 보고되지 않았다. 소마파시탄군에서 경증의, 중대하지 않은 후천성 지방이상 AE 1건이 보고되었다. 이 사례는 용량 변경 없이 해결되었고 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 거의 없는 것으로 평가되었다.

✓ 제2형 당뇨병 AE는 보고되지 않았다.

✓ 2건의 양성 신생물(피부 유두종 및 림프관종)이 소마파시탄군에서 보고되었다. 두 사례 모두 경증이고 중대하지 않았으며, 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 거의 없는 것으로 평가되었다. 악성 신생물은 보고되지 않았다.

· 어느 치료군에 대해서도 신체 검사, 활력 징후, ECG 또는 임상 실험실 평가 면에서 베이스라인으로부터 52주차까지 임상적으로 관련있는 명확한 변화는 없었다. 52주차까지 평균 공복 혈당 및 HbA1c 면에서 치료군 간 차이는 관찰되지 않았다. 52주 동안 평균 IGF-I SDS는 정상 범위(-2 ~ +2) 이내였고 +2를 초과하는 IGF-I SDS와 관련된 특정 AE는 관찰되지 않았다.

그림 2-5 안전성 중점 영역의 AE 개요 – 제 3 상 시험 4263



Safety focus area	Norditropin®(N=68)				Somapacitan (N=132)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypothyroidism	1	(1.5)	1	1.4	6	(4.5)	6	4.6
Adrenocortical insufficiency	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	2	1.5
Vomiting	4	(5.9)	6	8.7	6	(4.5)	10	7.5
Peripheral oedema	1	(1.5)	1	1.4	4	(3.0)	5	3.7
Fatigue	0				2	(1.5)	4	3.0
Asthenia	1	(1.5)	1	1.4	0			
Allergic reactions	5	(7.4)	6	8.7	12	(9.1)	17	12.7
Injection site reactions	4	(5.9)	4	5.8	7	(5.3)	9	6.7
Lipohypertrophy/lipodystrophy/lipoatrophy	0				1	(0.8)	1	0.7
Covid-19	3	(4.4)	3	4.3	3	(2.3)	3	2.2
Type 2 diabetes incl. hyperglycaemia	3	(4.4)	3	4.3	3	(2.3)	3	2.2
Arthralgia, myalgia, joint or muscle stiffness	3	(4.4)	3	4.3	4	(3.0)	5	3.7
Neoplasms	2	(2.9)	2	2.9	2	(1.5)	2	1.5
Headache	6	(8.8)	11	15.9	16	(12.1)	22	16.5
Rare events	1	(1.5)	1	1.4	5	(3.8)	6	4.5
Medication errors	3	(4.4)	3	4.3	2	(1.5)	2	1.5
Overdose	2	(2.9)	2	2.9	1	(0.8)	1	0.7

· 소마파시탄으로 치료받은 소아 20명(15.2%)과 노디트로핀으로 치료받은 소아 7명(10.3%)에서 낮은 역가의, 비-중화 항체가 검출되었다. 이들 중, 소마파시탄군 소아 2명(1.5%)과 노디트로핀군 소아 1명(1.5%)이 적어도 2건의 연속 양성 항체 검체를 나타냈다. 모든 항체 양성 검체는 시험관 내 중화 항체에 대하여 음성이었다.

· 일본인 하위군에서 AE 발생률은 소마파시탄군에서 AE 202.7건/100 PYE였고 노디트로핀군에서는 AE 188.1건/100 PYE였다. AE에 의해 소마파시탄 투여를 중단한 일본인 소아는 없었다.

- **결론**

- 일차 결과변수인 52주차에서의 HV에 대하여 노디트로핀과 비교한 소마파시탄의 비-열등성이 확증되었다.
- 이차 결과변수인 52주 후 HVSDS 변화, HSDS 변화 및 골연령 변화(연령과 비교한 비율)에 대하여, 소마파시탄과 노디트로핀 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.
- IGF-I SDS 수치는 52주차에 소마파시탄과 노디트로핀 간에 비슷했고 평균 IGF-I SDS는 정상 범위 (-2 ~ +2) 이내였다.
- 전체적으로, 소마파시탄의 안전성 프로파일은 1일 1회 투여되는 GH의 잘 알려진 안전성 프로파일과 유사하다. 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았다. 내약성 문제는 확인되지 않았다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

[AGHD: NN8640-4244] 성장 호르몬 결핍(AGHD)이 있고 이전에 인간 성장 호르몬으로 치료받은 적이 있는 일본인 성인에서 52주 동안 소마파시탄 주 1회 투여와 노디트로핀 1일 1회 투여의 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 라벨-공개, 평행군, 위약-대조 시험

- **설계**

- 시험 4244는 이전에 치료받은 일본인 AGHD 환자들에서 52주 동안 주 1회 소마파시탄의 안전성을 일일 노디트로핀과 비교하도록 설계되었다.
- 시험은 20주 용량 적정 기간, 32주 고정 용량 투여 기간, 1주 휴약기로 이루어졌다.



그림 1-2 시험 4244 의 설계(일본)

- **통계적 방법**

- 분석 세트

· 전체 분석 세트(FAS)와 안전성 분석 세트(SAS)에는 시험 기간 동안 치료를 받은 62명의 환자 모두가 포함되었다. 어느 세트에서도 제외된 환자는 없었다.

· 유효성 결과변수 평가를 위해 사용된 FAS에는 무작위 배정된 치료를 적어도 한 번 투여받은, 무작위 배정된 모든 환자가 포함되었다. 예외적인 경우에만 환자들이 FAS에서 제외될 수 있었다. 환자들은 "무작위 배정된 대로" 분석되었다.

· 안전성 결과변수 평가를 위해 사용된 SAS에는 무작위 배정된 치료를 적어도 한 번 투여받은, 무작위 배정된 모든 환자가 포함되었다. 환자들은 "치료받은 대로" 분석되었다.

- **결과**

- 인구학적 정보

· 시험 모집단은 이전에 치료받은 일본인 AGHD 환자로 구성되었다. 전반적으로, 투여군 간 임상적으로 관련된 차이는 베이스라인 시 명백하지 않았다(표 3-7). 이전에 치료받은 모집단과 일치하여, 스크리닝 시 평균 IGF-I SDS 값은 참고 범위에 해당되었다.

표 3-7 인구통계 및 베이스라인 특성(시험 4244)

	Somapacitan (N = 46)	Norditropin® (N = 16)	Total (N = 62)
Age (years) (min; max)	54.1 (20; 75)	49.3 (32; 71)	52.8 (20; 75)
Sex (%, females/men)	47.8/ 52.2	43.8/ 56.3	46.8/53.2
Ethnicity (%, not Hisp or Lat)	100	100	100
Race (%, Asian)	100	100	100
Body weight (kg) (min; max)	69.4 (34.5; 150.5)	67.9 (54.0; 93.3)	69.0 (34.5; 150.5)
BMI (kg/m^2) (min; max)	26.4 (17.0; 51.9)	24.8 (19.2; 32.8)	26.0 (17.0; 51.9)
GHD onset (N [%])			
Childhood (idiopathic)	4 (8.7)	1 (6.3)	5 (8.1)
Childhood (organic)	5 (10.9)	1 (6.3)	6 (9.7)
Adulthood	37 (80.4)	14 (87.5)	51 (82.3)
IGF-I SDS at baseline (min; max)	0.64 (-0.79; 2.04)	0.88 (-1.00; 1.68)	Not calculated
GH dose level at baseline (mg)	0.31	0.29	0.31
Time since GHD diagnosis (years) (min; max)	6.38 (0.79; 16.95)	6.36 (1.75; 11.92)	6.37 (0.79; 16.95)

- 유효성 결과 요약

- 전산화 단층 촬영술(CT) 촬영 결과변수

· 어느 복부 지방 조직 결과변수에 대해서도 베이스라인으로부터 52주차까지의 변화 면에서 소마파시탄과 노디트로핀 간에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

· 평가된 지방 조직 매개변수에 근거할 때, 이러한 이전에 hGH로 치료받은 적이 있는 일본인 AGHD 환자에 대하여 시험-전 치료에 의해 유도된 지방 조직에 대한 성장호르몬의 효과는 소마파시탄과 노디트로핀 치료

간에 아무런 차이 없이 유지되었다.

- **지방 조직**

· 베이스라인 대비 추정된 변화에 근거하여, 시험 전에 구한 복부 지방 조직 구획 VAT, 피하 지방 조직 구획(SAT) 및 단면 총 지방 조직 구획(TAT)에 미칠 것으로 예상되는 GH 유도 영향은 소마파시탄과 노디트로핀에 모두 투여 최대 52주 동안 유지되었다. 어떠한 복부 지방 조직 평가변수에도 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 투여 차이는 소마파시탄과 노디트로핀 간에 발견되지 않았다(표 2-2).

표 2-2 소마파시탄 대 Norditropin® 투여 시 베이스라인에서 제 52 주까지 지방 조직 구획의 변화(시험 4244)

	Somapacitan (N = 46)	Norditropin® (N = 16)	ETD	[95% CI]
VAT (cm^2)	-2.25	-0.51	-1.74	[-18.13; 14.66]
SAT (cm^2)	-4.96	6.57	-11.53	[-35.54; 12.48]
TAT (cm^2)	-6.67	6.17	-12.85	[-47.31; 21.62]

- **IGF-I SDS**

· 종료: 각각 52주와 26주) 후 관찰된 평균 IGF-I SDS 수준은 베이스라인 평균 IGF-I SDS 수준과 유사했다(그리고 목표 범위 0 < IGF-I SDS ≤ 2 내에 있었다, 표 3-16). 이것은 포함된 환자들이 시험 전과 시험 동안 유사한 정도로 성장호르몬을 투여받았음을 반영한다. 평균 IGF-I SDS는 두 투여군에서 모두 시험 전체적으로 유지되었다.

· IGF-I SDS 프로파일은 두 투여군에서 시험 전체적으로 유지되었다. 평균 IGF-I SDS는 투여 52주 후 소마파시탄과 노디트로핀에 유사했다(소마파시탄: 0.61, 노디트로핀: 0.52).

표 3-16 베이스라인에서 시험 종료까지 투여군별 IGF-I SDS(시험 4244 및 4043)

IGF-I SDS (observed means)	Somapacitan	Norditropin®
Trial 4244[a]		
Baseline[b]	0.64	0.88
End of titration (week 19)	0.76	0.77
End of treatment (week 52)	0.61	0.52

- **환자보고 성과지표**

· 어느 점수에 대해서도 베이스라인으로부터 52주차까지의 변화 면에서 소마파시탄과 노디트로핀군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

· 베이스라인에서 제52주까지 세 가지의 모든 TSQM-9 영역(효과, 편이성, 전반적인 만족도)이 소마파시탄과 노디트로핀에 모두 개선된 것으로 나타났다. 세 가지 영역 모두 노디트로핀에 비해 소마파시탄을 투여하여 더 크게 개선된 것으로 관찰되었다(표 3-17).

표 3-17 TSQM-9 영역 점수(시험 4054, 4244 및 4043)

	Convenience		Effectiveness		Global satisfaction	
	Change from baseline	ETD [95%CI]	Change from baseline	ETD [95%CI]	Change from baseline	ETD [95%CI]
Trial 4244[a]						
Week 52						
Somapacitan	14.01		7.99		10.07	
Norditropin®	7.22	6.79 [-1.04;14.61]	3.12	4.87 [-3.46;13.20]	3.18	6.88 [-1.08;14.85]

- **안전성 결과 요약**

- **이상사례**

· 소마파시탄군(100 환자 년 당 312.7 AE)과 노디트로핀군(100 환자 년 당 309.8 AE)에서 이상사례 발생률은 비슷했다.

· 한 명의 환자가 당뇨병 진단으로 인해 노디트로핀 치료를 중단했다; 그러나, 이 환자는 이후 1일 1회 투여되는 GH(노디트로핀)를 처방받아 복용했고 시험을 완료했다.

· ≥4%의 빈도로 가장 빈번하게 보고된 AE는 비인두염, 인플루엔자, 위장염, 치은염, 비염, 관절통, 등허리 통증, 두통, 감각 저하 및 발진이었다. 시험 기간 동안 주 1회 소마파시탄 투여 및 1일 1회 노디트로핀 투여 시 비슷한 패턴의 AE가 보고되었다.

· 총 10명의 환자가 총 21건의 시험약과 관련 가능성이 있거나(possibly) 관련 가능성이 높은(probably) AE를 경험했다; 소마파시탄군 환자 7명(15.2%), AE 발생률 = 100 환자 년 당 25.9 AE, 노디트로핀군 환자 3명(18.8%), AE 발생률 = 100 환자 년 당 59.3 AE.

· 시험 기간 동안 사망은 보고되지 않았다.

· 소마파시탄군에서 총 4명의 환자가 4건의 SAE를 보고했고, 모두가 임상시험에서 시험자에 의해 소마파시탄 치료와 관련 가능성이 거의 없는 것으로 평가되었다.

· 소마파시탄군에서 2건의 중대하지 않은 AE (관 내 점액성 유두 및 양성 뇌하수체 종양)가 양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)이라는 SOC 하에서 보고되었다. 두 가지 AE 모두 시험자에 의해 소마파시탄과 관련 가능성이 거의 없는 것으로 평가되었다.

· 이 임상시험에서 기술적 불만 사항과 관련된 AE는 보고되지 않았다.

- **국소 내성**

· 주사 부위 반응이라는 2건의 AE(소마파시탄군과 노디트로핀군에서 각각 한 건)가 보고되었고, 두 건 모두 경증이고, 중대하지 않았으며, 완전히 회복되었다.

- **결론**

- 전반적으로, 소마파시탄 주 1회 투여는 일본인 AGHD 환자에서 내약성이 우수했으며 소마파시탄 주 1회 투여의 안전성 프로파일은 노디트로핀 1일 1회 투여와 비슷했다.
- 단면 지방 조직 구획 결과 변수 면에서 소마파시탄 치료와 노디트로핀 치료 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 이전에 AGHD 치료를 받은 일본인 환자에서 복부 지방 조직 평가변수(TAT, SAT 및 VAT)에 대한 베이스라인으로부터의 통계적으로 유의한 투여 차이는 소마파시탄과 노디트로핀 간에 발견되지 않았다.
- TSQM 9 점수 중 어느 항목에 대해서도 소마파시탄과 노디트로핀군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

[AGHD: NN8640-4043] 성장 호르몬 결핍(AGHD)이 있고 이전에 인간 성장 호르몬으로 치료받은 적이 있는 성인에서 26주 동안 소마파시탄(NNC0195-0092) 주 1회 투여의 안전성을 노디트로핀 1일 1회 투여와 비교하여 평가하기 위한 다기관, 다국가, 무작위 배정, 라벨-공개, 평행군, 활성약-대조 시험.

- **설계**

- 이전에 치료받은 AGHD 환자들에서 26주 동안 주 1회 소마파시탄의 안전성을 일일 노디트로핀과 비교하도록 설계되었다
- 시험은 8주 용량 적정 기간, 18주 고정 용량 투여 기간, 1주 휴약기로 이루어졌다.



그림 1-3 시험 4043 의 설계

• **통계적 방법**

- 분석 세트

· 공식적인 검정력 계산은 이루어지지 않았다. 치료군 당 중단률은 많아야 15%일 것으로 예상되었고, 따라서 90명의 시험대상자를 소마파시탄군과 노디트로핀이군 간에 2:1의 비율로 무작위 배정할 계획이었다. 전체 분석 세트에는 92명의 시험대상자가 포함되었다(소마파시탄: 61명; 노디트로핀: 31명). 안전성 분석 세트는 전체 분석 세트와 같았다

• **결과**

- 인구학적 정보

· 시험 모집단은 이전에 치료받은 AGHD 환자로 구성되었다. 전반적으로, 투여군 간 임상적으로 관련된 차이는 베이스라인 시 명백하지 않았다(표 3-8).

표 3-8 인구통계 및 베이스라인 특성(시험 4043)

	Somapacitan (N = 61)	Norditropin® (N = 31)	Total (N = 92)
Age (years) (min; max)	48.1 (19; 77)	51.7 (20; 72)	49.3 (19; 77)
Sex (%, females/men)	45.9/ 54.1	45.2/ 54.8	45.7/ 54.3
Ethnicity[a] (%, not Hisp or Lat/ NA[a])	78.7/ 21.3	77.4/ 22.6	78.3/ 21.7
Race[a] (%, White/Asian)	59.0/ 19.7	58.1/ 19.4	58.7/ 19.6
Body weight (kg) (min; max)	82.1 (46.8; 121.8)	81.0 (50.5; 151.2)	81.7 (46.8; 151.2)
BMI (kg/m^2) (min; max)	28.6 (19.3; 42.3)	28.5 (21.0; 42.4)	28.6 (19.3; 42.4)
GHD onset (N [%])			
Childhood (idiopathic)	6 (9.8)	3 (9.7)	9 (9.8)
Childhood (organic)	18 (29.5)	7 (22.6)	25 (27.2)
Adulthood	37 (60.7)	21 (67.7)	58 (63.0)
IGF-I SDS (min; max)	0.28 (-4.23; 2.80)	0.91 (-1.63; 3.10)	Not calculated
GH dose level at screening (mg) (min; max)	0.47 (0.10; 2.10)	0.53 (0.10; 5.00)	0.49 (0.10; 5.00)

· 베이스라인에서 항-소마파시탄 항체 또는 항-hGH 항체는 검출되지 않았다.

· 병력 및 동반 이환은 AGHD 환자라는 시험 집단을 반영했다.

- 유효성 결과 요약

· 결과 및 결론은 전체 분석 세트에 기반한다 (소마파시탄: 61명; 노디트로핀: 31명).

· 평균 IGF-I 프로파일은 두 치료군 모두에서 시험 기간 전반에 걸쳐 유지되었고, 이는 소마파시탄 주 1회 투여를 뒷받침한다. 평균 IGF-I SDS는 26주의 치료 후 소마파시탄과 노디트로핀에 대하여 비슷했다 (소마파시탄: 0.22 (0.89); 노디트로핀: 0.35 (0.82)). +2를 초과하는 IGF-I 평균 수치는 없었다(표 3-16).

표 3-16 베이스라인에서 시험 종료까지 투여군별 IGF-I SDS(시험 4244 및 4043)

IGF-I SDS (observed means)	Somapacitan	Norditropin®
Trial 4043[c]		
Baseline[b]	0.28	0.91
End of titration (week 7)	0.27	0.46
End of treatment (week 26)	0.22	0.35

· 26주 치료 후, 이전에 hGH 1일 1회 투여로 치료받은 AGHD 환자에서 소마파시탄 주 1회 투여는 노디트로핀 1일 1회 투여보다 더 편리한 것으로 고려되었다. TSQM 편리성 점수의 (베이스라인으로부터 치료 기간 종료 시까지의 변화에 대한) 두 치료군 간 차이는 통계학적으로 유의했다.

· TSQM 효율성 및 치료 만족도에 대한 점수는 26주 치료 후 비슷했다. 효율성 및 만족도 점수의 (베이스라인으로부터 치료 기간 종료 시까지의 변화에 대한) 두 치료군 간 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다.

표 3-17 TSQM-9 영역 점수(시험 4054, 4244 및 4043)

	Convenience		Effectiveness		Global satisfaction	
	Estimate	ETD [95%CI]	Estimate	ETD [95%CI)	Estimate	ETD [95%CI]
Trial 4043[a]						
Week 26						
Somapacitan	15.3		9.7		5.4	
Norditropin®	3.0	8.22 [1.51; 14.93]	3.8	3.30 [-4.14; 10.75]	-1.2	3.07 [-4.70; 10.83]

- 안전성 결과

- 노출

· IGF-I SDS 용량 적정 후 평균 소마파시탄 용량은 2.06 mg/week였다. 소마파시탄의 시작 용량은 18~60세 사이의 환자들에게 1.5 mg/week였다. 연령에 관계없이 경구용 에스트로겐을 복용하는 여성은 2.0 mg/week 용량으로 시작했고 연령 60세가 넘는 환자들의 시작 용량은 1.0 mg/week였다.

· IGF-I SDS 용량 적정 후 평균 Norditropin 용량은 0.20 mg/day였다(18~60세 환자의 시작 용량: 0.2 mg/day, 경구용 에스트로겐 복용 여성: 0.3 mg/day, >60세 환자: 0.1 mg/day).

표 1-8 시험별 투여에 따른 평균 노출 AGHD(제 3 상)

	Placebo			somapacitan			Norditropin®		
Phase 3 (trial IDs)	n	mean mg/week	PYE	n	mean mg/week	PYE	n	mean mg/day	PYE
Trial 4054	61	2.20 (0.034 mg/kg/week)	38.2	226	2.59 (0.040 mg/kg/week)	288.8	119	0.33 (0.035 mg/kg/week)[a]	123.2
Trial 4043				61	2.06 (0.027 mg/kg/week)	29.6	31	0.20 (0.021 mg/kg/week)[b]	14.6
Trial 4244				46	1.78 (0.029 mg/kg/week)	45.4	16	0.20 (0.021 mg/kg/week)[b]	14.8
Total patients	61		38.2	333		363.7	166		152.6

- 안전성 결과 요약

· AGHD 환자에 주 1회 소마파시탄을 다회 피하 투여(26주)한 것은 임상적으로 유의한 안전성 문제나 국소 내성 문제가 확인되지 않고, 잘 내약되었다.

· 주 1회 소마파시탄 투여 후 AGHD 환자에서의 AE는 1일 1회 노디트로핀 투여 후와 비슷했다 (즉, 두통, 피로 및 관절통). 대부분의 AE가 1명 또는 2명의 환자에서 보고된 단일 사례였고 경증/중등증이었다. 대부분의 AE(198건, 83%)가 시험약과의 관련 가능성이 거의 없는 것으로 보고되었다(표 2-8).

표 2-8 AE 범주의 개요(전체 시험 모집단, 시험 4043)

	Norditropin N (%)	E	R	somapacitan N (%)	E	R	total N (%)	E	R
Subjects Exposed	31			61			92		
Total patient years	15.8			30.9			46.2		
All adverse events	21 (67.7)	81	530.0	53 (86.9)	159	514.2	74 (80.4)	240	519.7
Serious adverse events	2 (6.5)	3	19.7	4 (6.6)	4	12.9	6 (6.5)	7	15.2
Severity									
Mild	16 (50.1)	56	380.1	44 (72.1)	119	384.8	62 (67.4)	177	383.3
Moderate	8 (25.8)	19	124.6	16 (26.2)	32	103.5	24 (26.1)	51	110.4
Severe	2 (6.5)	4	26.2	5 (8.2)	8	25.9	7 (7.6)	12	26.0
Causality									
Unlikely	21 (67.7)	66	445.6	46 (75.4)	130	420.4	67 (72.8)	196	428.7
Possible	3 (9.7)	6	32.9	9 (14.8)	16	48.6	12 (13.0)	20	43.3
Probable	4 (12.9)	8	52.4	8 (13.1)	14	45.3	12 (13.0)	22	47.6
Outcome									
Recovered/Resolved	20 (64.5)	57	372.5	46 (75.4)	109	352.5	66 (71.7)	166	359.4
Recovering/Resolving	4 (12.9)	6	39.3	9 (14.8)	10	32.3	13 (14.1)	16	34.6
Recovered/Resolved With Sequelae	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
Not Recovered/Not Resolved	10 (32.3)	17	111.4	22 (36.1)	39	126.1	32 (34.8)	56	121.3
Unknown	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
Action									
Drug Withdrawn	1 (3.2)	4	26.2	1 (1.6)	2	6.5	2 (2.2)	6	13.0
Dose Not Changed	20 (64.5)	74	484.9	52 (85.2)	146	472.2	72 (78.3)	220	476.4
Not Applicable	3 (9.7)	3	19.7	9 (14.8)	11	35.6	12 (13.0)	14	30.3
Treatment discontinuations due to adverse events	1 (3.2)	4	26.2	1 (1.6)	2	6.5	2 (2.2)	6	13.0

· 사망은 보고되지 않았다. MESI나 SUSAR는 보고되지 않았다.

· SAE를 보고한 환자 백분율은 소마파시탄(6.6% 환자)과 노디트로핀(6.5% 환자) 투여군에서 유사했다. 또한, 발생률도 유사하게 보고되었다(소마파시탄: 12.9건/100 환자-년, 노디트로핀: 19.7건/ 100 환자-년). 소마파시탄 투여군에서 환자 4명이 SAE 4건을 경험했고(슬개골 골절, 시술 합병증, 유방성형술 및 담석증) 노디트로핀 투여군에서는 환자 2명이 SAE 3건을 경험했다(장 허혈, 단장 증후군 및 신장결석증). 모든 SAE는 임상시험용 의약품과 관련 가능성이 낮다고 시험자는 판단했다.

· 2명의 환자가 AE 때문에 시험을 중단했다; 각 치료군에서 1명 (소마파시탄: 무력증 및 주의력 장애; 노디트로핀: 무력증, 졸림, 주의력 장애, 및 두통). 시험 중단과 관련된 모든 AE가 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 높은 것으로 평가되었다. 용량 감소를 유발한 AE는 없었다.

· 노디트로핀군에 비해 소마파시탄군에서 더 많은 비율의 환자가 AE를 보고했다(소마파시탄: 53명 (86.9%), AE 159건; 노디트로핀: 21명 (67.7%), AE 81건). 주 1회 소마파시탄에 대한 AE 발생률이 노디트로핀에 대한 발생률보다 약간 더 낮았다 (소마파시탄: AE 514.2건/100년; 노디트로핀: AE 530.8건/100년). 가장 빈번한 AE (≥10%)는 두 군 모두에서 비인두염, 두통, 및 피로였고, 이는 소마파시탄 투여 후에 비해 노디트로핀 투여 후에 더 빈도 (및 사례 발생률)가 높았다. 관절통(8.2%)은 소마파시탄군에서 가장 빈번했다.

· 총 42건(18%)의 AE가 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는/높은 것으로 판단되었다 (가장 빈번한 것은 피로, 무력증 및 체중 증가였다). 시험약과 관련 가능성이 있는/높은 AE의 비율은 각 치료군에서 비슷했다 (소마파시탄: 29/159, 18%; 노디트로핀: 13/81, 16%). 노디트로핀 투여 후(9.7%)에 비해 소마파시탄 투여 후(14.8 %)에 더 많은 비율의 환자가 시험약과 관련 가능성이 있는 AE를 경험했고, 이 때문에 시험약과 관련 가능성이 있는/높은 AE를 통합한 경우 이를 경험한 환자의 비율이 노디트로핀 투여 후(19.4%)에 비해 소마파시탄 투여 후(26.2%)에 더 높았다.

· 공복 혈당, 인슐린 또는 HbA1c 면에서 베이스라인으로부터의 변화는 없었고 이는 2개 치료군에 대하여 비슷했다. 시험 기간 동안 새로운 당뇨병 증례는 보고되지 않았다.

· 어느 치료군에서도 신체 검사, 체중, 활력 징후 (수축기 및 확장기 혈압 및 맥박), ECG 또는 임상 실험실 변수 면에서 스크리닝 시로부터 임상적으로 관련있는 명확한 변화는 없었다.

· 이 시험에서 항-소마파시탄 항체 또는 항-hGH 항체는 검출되지 않았다.

· 국소 내성: 2건의 경증 주사 부위 반응이 소마파시탄으로 치료받은 환자 61명 중 2명에서 보고되었다 (혈종 및 멍). 두 사례 모두 임상적으로 유의하지 않은 것으로 평가되었다.

- **결론**

- AGHD 환자에 주 1회 소마파시탄을 다회 피하 투여(26주)한 것은 임상적으로 유의한 안전성 문제나 국소 내성 문제가 확인되지 않고, 잘 내약되었다.
- 안전성 프로파일은 이전에 완료된 소마파시탄을 이용한 시험 및 1일 1회 투여 노디트로핀을 이용한 시험과 비슷했다.
- 이 시험에서 항-소마파시탄 항체 또는 항-hGH 항체는 검출되지 않았다.
- IGF-I 프로파일은 두 치료군 모두에서 시험 기간 전반에 걸쳐 유지되었고, 이는 소마파시탄 주 1회 투여를 뒷받침한다.
- 이전에 hGH 1일 1회 투여로 치료받은 AGHD 환자에서 소마파시탄 주 1회 투여는 노디트로핀 1일 1회 투여보다 더 편리했다. TSQM 편리성 점수에 대한 치료군 간 차이는 통계학적으로 유의했다. 소마파시탄 주 1회 투여와 노디트로핀 1일 1회 투여는 효율성 및 전체적인 만족도 점수 면에서 비슷했다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

[AGHD: NN8640-4172] 성장 호르몬 치료 경험이 없는 사춘기 이전의 성장 호르몬 결핍 소아에서 주 1회 소마파시탄 (NNC0195-0092) 치료의 유효성 및 안전성을 매일 투여되는 성장 호르몬 치료(노디트로핀)과 비교하여 연구하는 무작위 배정, 다국가, 활성약-대조, (라벨-공개), 용량 탐색, (이중-눈가림), 평행군 시험.

- **설계**

- GH 치료 경험이 없는 사춘기 전 GHD 소아에서 일일 GH 투여(노디트로핀) 대비 주 1회 소마파시탄 투여의 유효성과 안전성을 조사하는 무작위 배정, 다국가, 활성 대조(공개), 용량 확인(이중 눈가림), 평행군 시험이었다.
- 26주 주 파트와 26주 연장 파트에 소마파시탄(0.04, 0.08 또는 0.16 mg/kg/week)이나 노디트로핀(0.034 mg/kg/day)에 무작위 배정(1:1:1:1)
- 104주 공개 안전성 연장 기간 후 208주의 장기 안전성 연장 기간에서 계속 투여
- 모든 소마파시탄 시험대상자들은 제52주 이후에 0.16 mg/kg/week로 투여받은 반면, 노디트로핀 시험대상자들은 제156주에 소마파시탄으로 전환(0.16 mg/kg/week)

그림 1-4 시험 NN8640-4172 의 설계



- **통계적 방법**

- 표본 크기 산출은 치료 26주 후 HV에 대한 SD가 3.1 cm/년이고 차이값이 -3.8 cm/년이고 단측 유의 수준이 2.5%일 것이라는 가정에 근거했다.
- 전체 분석 세트 (FAS): 무작위 배정되어 무작위 배정된 치료를 적어도 한 번 투여받은 모든 소아. 예외적인 경우에만 소아들이 FAS에서 제외될 수 있었다.
- 안전성 분석 세트 (SAS): 무작위 배정되어 무작위 배정된 치료를 적어도 한 번 투여받은 모든 소아.
- 계획서 순응(PP) 분석 세트: 참여/제외 기준을 위반하지 않았고 주요 시험 기간 동안 적어도 22주 동안(소마파시탄을 투여받는 소아의 경우) 또는 154일 동안(노디트로핀을 투여받는 소아의 경우) 무작위 배정된 치료를 사용한 FAS 소아.
- 반복 측정치에 대한 혼합 모델(MMRM)으로부터 26주차에서 소마파시탄 치료와 노디트로핀 간의 치료 차이를 상응하는 95% CI와 함께 추정했다. 무작위 배정-후 HV 자료가 없는 소아는 일차 분석에 포함되지 않았다. 이 분석은 민감성 분석으로서 PP 분석 세트에 대하여 반복되었다.

- **결과**

- **인구학적 정보**

· 스크리닝 시 59명의 GHD 소아(남아 60%; 여아 40%)가 GH 치료 경험이 없고 사춘기-이전이었다. 전세계 11개 국가에서 이러한 소아들이 모집되었다. FAS에 포함된 57명의 소아의 경우, 28명(49.1%)은 백인, 28명(49.1%)은 아시아인, 1명(1.8%)은 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 베이스라인에서의 평균 연령은 여러 용량군에 걸쳐 5.8~6.1세였다 (최소: 2.8세; 최대: 9.8세). 평균 체중은 여러 치료군에 걸쳐 14.0~15.5 kg이었다

(최소: 6.0 kg; 최대: 27.0 kg).

· 베이스라인에서, 평균 HSDS는 -4.07 ~ -3.38 (최소: -9.04; 최대: -1.94)였고 평균 HVSDS는 .3.14 ~ -1.84 (최소: -6.89; 최대: 1.43)였다. 평균 IGF-I SDS는 모든 치료군에 대하여 베이스라인에서 ≤ -2였다.

인구통계학 표

	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	somapacitan (0.04mg/kg/week) N (%)	somapacitan (0.08mg/kg/week) N (%)	somapacitan (0.16mg/kg/week) N (%)	Total N (%)
Number of subjects	14	14	15	14	57
Age group					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
< 6 years	7 (50.0)	7 (50.0)	9 (60.0)	8 (57.1)	31 (54.4)
>= 6 years	7 (50.0)	7 (50.0)	6 (40.0)	6 (42.9)	26 (45.6)
Sex					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
Female	5 (35.7)	7 (50.0)	5 (33.3)	6 (42.9)	23 (40.4)
Male	9 (64.3)	7 (50.0)	10 (66.7)	8 (57.1)	34 (59.6)
Race					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
White	7 (50.0)	6 (42.9)	9 (60.0)	6 (42.9)	28 (49.1)
Asian	6 (42.9)	8 (57.1)	6 (40.0)	8 (57.1)	28 (49.1)
Black or African American	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.8)
GHD cause					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
Idiopathic	12 (85.7)	14 (100.0)	14 (93.3)	13 (92.9)	53 (93.0)
Organic	2 (14.3)	0	1 (6.7)	1 (7.1)	4 (7.0)

- 유효성 결과 요약

· FAS(GHD 소아 57명(96.6%)) 및 PP 분석 세트(GHD 소아 53명(89.8%)) 근거

· 주 1회 소마파시탄 0.04, 0.08, 0.16 mg/kg/주 또는 1일 1회 노디트로핀(0.034 mg/kg/일)으로 26주, 52 동안 치료한 후, 일차 결과변수 및 신장에 근거한 보조 결과변수에 대한 분석에서 소마파시탄-투여군 내에서 점 추정치에 대한 용량-반응 관계가 관찰되었다.

- 일차 결과변수 - 키 성장 속도

- 26 주차(HV, HSDS 및 HVSDS)

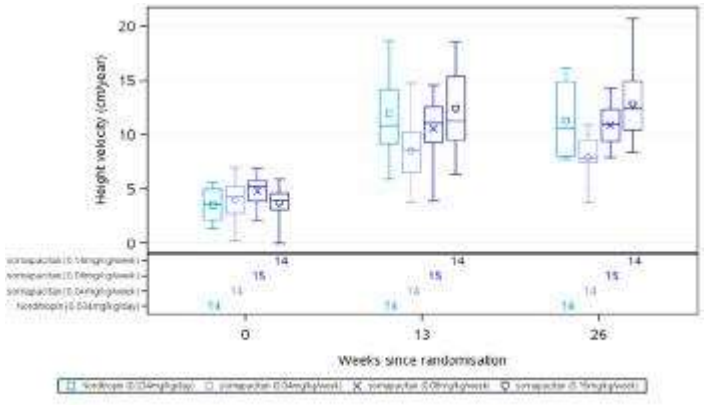
· 26주차에 HV 면에서 소마파시탄 0.16 mg/kg/주와 노디트로핀 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 추정 치료 차이는 1.67 cm/년 [-0.22; 3.56] 95% CI였다. 소마파시탄 0.16 mg/kg/주및 노디트로핀에 대하여 26주차에 관찰된 평균 HV는 각각 12.88 cm/년 및 11.35 cm/년이었다.

· 26주차에 HV 면에서 소마파시탄 0.08 mg/kg/주와 노디트로핀 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 추정 치료 차이는 -0.55 cm/년 [-2.41; 1.32] 95% CI였다.

· 26주차에 HV에 대하여 노디트로핀이 소마파시탄 0.04 mg/kg/주보다 통계학적으로 유의하게 더 우수했다. 추정 치료 차이는 -3.66 cm/년 [-5.57; -1.76] 95% CI였다.

· 민감성 분석은 일차 분석 결과를 뒷받침했다.

· 점 추정치에 근거할 때, 소마파시탄 0.16 mg/kg/주가 26주차에 노디트로핀에 비해 가장 큰 효과를 가진 것으로 일관성 있게 나타났다.



시간 별 키 성장 속도(HV) (cm/년)에 관한 그림

26 주차에서의 평균 HV, HSDS 및 HVSDS 에 관한 표 (관찰 자료)

	Norditropin® 0.034 mg/kg/day	Somapacitan 0.04 mg/kg/week	Somapacitan 0.08 mg/kg/week	Somapacitan 0.16 mg/kg/week
Number of subjects	14	14	15	14
Mean (SD)				
HV (cm/year) week 26	11.35 (3.27)	7.96 (2.04)	10.92 (1.90)	12.88 (3.46)
HV (cm/year) at baseline	3.50 (1.59)	4.02 (1.80)	4.84 (1.39)	3.76 (1.46)
HSDS week 26	-2.72 (0.91)	-3.75 (1.89)	-2.89 (1.28)	-2.94 (1.63)
Change in HSDS	0.66 (0.37)	0.31 (0.29)	0.63 (0.29)	0.88 (0.52)
HVSDS week 26	5.89 (4.14)	2.07 (2.39)	5.43 (2.48)	7.17 (4.78)
Change in HVSDS	9.02 (5.03)	4.93 (3.25)	7.27 (3.76)	10.01 (4.67)

- 52, 156 주차(HV, HSDS 및 HVSDS)

· 치료 52주 후, HV는 노디트로핀에 비해 소마파시탄 0.16 mg/kg/주에 대하여 통계학적으로 유의하게 더 컸다(ETD: 1.8 [0.5; 3.1]95% CI). 소마파시탄 0.08 mg/kg/주와 노디트로핀 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(ETD: -0.2 [-1.5; 1.1]95% CI). 노디트로핀과 비교한 소마파시탄 0.04 mg/kg/주의 HV에 대한 효과는 노디트로핀에 유리하게 통계학적으로 유의했다 (ETD: -2.4 [-3.7; -1.1]95% CI).

· 베이스라인으로부터 52주차까지의 HSDS 변화는 노디트로핀에 비해 소마파시탄 0.16 mg/kg/주에 대하여 통계학적으로 유의하게 더 컸다(ETD: 0.35 [0.05; 0.65]95% CI). 소마파시탄 0.08 mg/kg/주와 노디트로핀 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(ETD: -0.10 [-0.39; 0.20]95% CI). 소마파시탄 0.04 mg/kg/주와 노디트로핀 간의 차이는 노디트로핀에 유리하게 통계학적으로 유의했다 (ETD: -0.58 [-0.88; -0.28]95% CI).

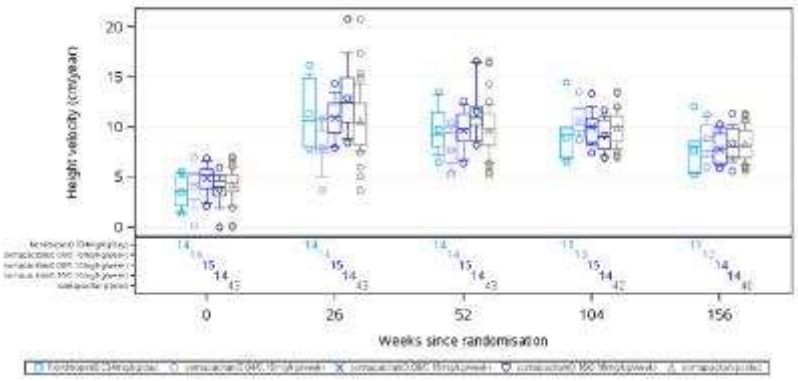
· 베이스라인으로부터 52주차까지의 HVSDS 변화 면에서 소마파시탄 0.08 mg/kg/주와 노디트로핀 간에(ETD: -0.55 [-1.18; 2.29]95% CI) 또는 소마파시탄 0.16 mg/kg/주와 노디트로핀 간에(ETD: 1.64 [-0.02; 3.31]95% CI) 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 소마파시탄 0.04 mg/kg/주와 노디트로핀 간의 차이는 노디트로핀에 유리하게 통계학적으로 유의했다 (ETD: -2.34 [-4.01; -0.67]95% CI).

· 각 치료군에 대한 52주차 및 156주차에서의 HV, HSDS 및 HVSDS에 대한 추정치와 관찰값은 표 4를 참조한다.

표 4 52 주차 및 156 주차에서의 평균 HV, HSDS 및 HVSDS 요약

	Norditropin® 0.034 mg/kg/day	Somapacitan 0.04/0.16 mg/kg/week	Somapacitan 0.08/0.16 mg/kg/week	Somapacitan 0.16/0.16 mg/kg/week	Somapacitan pooled
Number of subjects	14	14	15	14	43
Estimated means					
HV week 52	9.9	7.5	9.7	11.7	NA
Change in HSDS week 52	1.07	0.49	0.98	1.42	NA
Change in HVSDS week 52	6.73	4.39	7.29	8.38	NA
Observed values (mean (SD))					
HV (cm/year) at baseline	3.5 (1.6)	4.0 (1.8)	4.8 (1.4)	3.8 (1.5)	4.2 (1.6)
HV week 52	9.8 (2.3)	7.8 (1.8)	9.7 (1.8)	11.5 (2.6)	9.6 (2.5)
HV week 156	7.6 (2.0)	8.9 (1.7)	7.8 (1.5)	8.4 (1.7)	8.3 (1.7)
HSDS week 52 (observed)	-2.41 (0.80)	-3.48 (1.78)	-2.57 (1.18)	-2.39 (1.24)	-2.81 (1.47)
Change in HSDS week 52	0.98 (0.50)	0.59 (0.46)	0.95 (0.48)	1.45 (0.86)	0.99 (0.70)
HSDS week 156	-1.42 (1.18)	-1.75 (1.76)	-1.27 (1.03)	-1.16 (0.85)	-1.37 (1.24)
Change in HSDS week 156	2.10 (0.85)	2.39 (1.00)	2.37 (0.97)	2.67 (1.42)	2.48 (1.14)
HVSDS week 52	4.28 (2.40)	1.86 (2.15)	4.30 (2.18)	5.75 (2.68)	3.98 (2.80)
Change in HVSDS week 52	7.41 (4.08)	4.72 (2.79)	6.14 (3.36)	8.60 (3.15)	6.48 (3.44)
HVSDS week 156	2.05 (2.36)	2.94 (1.58)	2.28 (1.61)	2.43 (1.70)	2.53 (1.62)
Change in HVSDS week 156	5.26 (3.86)	5.39 (2.53)	4.17 (2.83)	5.28 (3.02)	4.92 (2.80)

그림 1 방문 별 키 성장 속도(cm/년) 박스 플롯 - 전체 분석 세트



- **보조적 이차 결과변수**

- **26 주차(IGF-I SDS 및 IGFBP-3 SDS, TRIM-CGHD-O 신체 건강 점수)**

· 보조적 이차 결과변수인 HSDS, HVSDS, IGF-I SDS 및 IGFBP-3 SDS에 대한 결과는 일차 결과변수에 대한 결과와 비슷했다.

· 소마파시탄 0.16 mg/kg/주의 경우, 평균 IGF-I SDS가 +2 미만으로 유지되었다 (아래 표 참조).

베이스라인 및 26 주차에서의 평균 IGF-I SDS 표

	Norditropin[a] 0.034 mg/kg/day	Somapacitan 0.04 mg/kg/week	Somapacitan 0.08 mg/kg/week	Somapacitan 0.16 mg/kg/week
Number of subjects	14	14	15	14
Baseline	-2.01 (0.73)	-2.45(0.97)[a]	-2.47(0.76)	-1.97(1.03)
Min; Max	-3.45; -1.03	-3.75; -0.85	-4.06; -1.37	-3.99; -0.66
Week 26	0.02 (0.86)	-1.31 (1.24)	-0.38 (1.26)[b]	1.24 (1.55)
Min; Max	-1.69; 1.55	-3.34; 0.20	-2.83; 2.18	-1.24; 4.20
Change in IGF-I SDS	2.03 (0.84)	1.08 (0.57)	2.15 (1.05)	3.21 (1.47)

Mean (SD). Note: For somapacitan, IGF-I is taken at peak value at week 26.
[a] At baseline (week 0) n= 13 subjects; [b] At week 26 n=14 subjects.

· TRIM-CGHD-O 신체 건강 점수의 경우, 소마파시탄 0.16 mg/kg/주가 노디트로핀보다 통계학적으로 유의하게 더 우수했다. 베이스라인으로부터 26주차까지의 변화에 대한 추정 치료 차이는 -13.50 [-23.77; -3.24] 95%CI였다.

· TB-CGHD-O 및 TB-CGHD-P 점수의 경우, 26주차에 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았지만, 모든 점 추정치가 소마파시탄에 유리했다.

- **52, 156 주차(IGF-I SDS 및 IGFBP-3 SDS, PRO 설문)**

· 베이스라인으로부터 52주차까지의 IGF-I SDS 변화는 노디트로핀에 비해 소마파시탄 0.16 mg/kg/주에 대하여 통계학적으로 유의하게 더 컸다(ETD: 1.56 [0.66; 2.46]95% CI).

· 156주차에, 평균(SD) IGF-I SDS는 베이스라인으로부터 다음과 같이 증가되었다: 소마파시탄 0.04/0.16 mg/kg/주: -2.47 (0.96)에서 0.97 (1.13)로; 소마파시탄 0.08/0.16 mg/kg/주: -2.53 (0.77)에서 1.03 (1.32)로; 소마파시탄 0.016/0.16 mg/kg/주: -2.04 (1.02)에서 1.63 (0.89)로; 노디트로핀: -2.07 (0.74)에서 1.30 (0.94)로.

· 5명의 소아가 ≥2회 연속 방문에서 2를 초과하는 IGF-I SDS를 나타냈다: 소마파시탄 0.16/0.16 mg/kg/주 치료군에서 3명, 노디트로핀 치료군에서 2명.

· IGFBP-3 SDS 결과는 전반적으로 IGF-I SDS에 대한 결과와 비슷했다.

표 5 베이스라인, 52 주차 및 156 주차에서의 평균 IGF-I SDS (판찰 자료) 요약

	Norditropin[a] 0.034 mg/kg/day	Somapacitan 0.04/0.16 mg/kg/week	Somapacitan 0.08/0.16 mg/kg/week	Somapacitan 0.16/0.16 mg/kg/week	Somapacitan pooled
Number of subjects	14	14	15	14	43
Estimated mean					
IGF-I SDS change to week 52	1.81	0.96	1.87	3.37	NA
Observed values (mean (SD))					
IGF-I SDS at Baseline	-2.07 (0.74)	-2.47 (0.96)	-2.53 (0.77)	-2.04 (1.02)	-2.35 (0.93)
Min; Max baseline	-3.53; -1.03	-3.84; -0.85	-4.15; -1.37	-4.07; -0.81	-4.15; -0.81
IGF-I SDS week 52	-0.40 (1.50)	-1.41 (1.19)	-0.48 (1.08)	1.25 (1.72)	-0.18 (1.74)
Min; Max week 52	-3.51; 1.18	-2.94; 0.59	-2.34; 1.09	-2.17; 3.92	-2.94; 3.92
Change to week 52	1.67 (1.78)	0.98 (0.67)	2.05 (1.00)	3.29 (1.73)	2.13 (1.53)
IGF-I SDS week 156	1.30 (0.94)	0.97 (1.13)	1.03 (1.32)	1.63 (0.89)	1.22 (1.14)
Min; Max week 156	0.28; 3.29	-1.38; 2.25	-1.98; 2.92	0.01; 2.59	-1.98; 2.92
Change to week 156	3.40 (1.58)	3.26 (1.04)	3.52 (1.43)	3.66 (1.29)	3.49 (1.25)

· 52주 치료 후, 소마파시탄 0.16 mg/kg/주는 3가지 TRIM-CGHD-O (GHD-CIM) 영역 (정서적 안녕, 신체 건강, 사회적 안녕) 모두와 총점에 대하여 노디트로핀보다 유리했다.

· 치료 156주 후, 3가지 TRIM-CGHD-O (GHD-CIM) 영역 모두와 총점에 대한 ETD는 3가지 소마파시탄 치료군 모두에 대하여 노디트로핀보다 유리했다. 통계학적 유의성을 달성한 ETD는 없었다.

· 신체 기능 점수(소마파시탄 0.16 mg/kg/주)와 간섭 점수(소마파시탄 0.08 및 0.16 mg/kg/주)가 노디트로핀보다 통계학적으로 유의하게 더 우수했다. .

· 156주차에, 소마파시탄 0.16/0.16 mg/kg/주는 노디트로핀에 비해 신체 기능 점수와 전체 점수가 통계학적으로 유의하게 더 우수했다. 소마파시탄 0.04/0.16 및 0.08/0.16 mg/kg/주는 노디트로핀에 비해 간섭 점수가 통계학적으로 유의하게 더 우수했다.

· 골 연령 대 생활 연령 비는 모든 치료군에 대하여 베이스라인으로부터 156주차까지 증가했고, 따라서 골 연령이 생활 연령에 근접했다(표 6).

표 6 52 주차 및 156 주차에서의 골 연령 대 생활 연령 비 요약

	Norditropin[a] 0.034 mg/kg/day	Somapacitan 0.04/0.16 mg/kg/week	Somapacitan 0.08/0.16 mg/kg/week	Somapacitan 0.16/0.16 mg/kg/week	Somapacitan pooled
Number of subjects	14	14	15	14	43
Observed mean (SD)					
Ratio at Baseline	0.556 (0.148)	0.474 (0.150)	0.624 (0.178)	0.601 (0.199)	0.568 (0.185)
Ratio after 52 weeks	0.577 (0.176)	0.570 (0.147)	0.651 (0.176)	0.705 (0.207)	0.643 (0.182)
Ratio after 156 weeks	0.694 (0.223)	0.776 (0.179)	0.872 (0.220)	0.938 (0.234)	0.866 (0.219)

- 안전성 결과 요약

- 26 주차

· 소마파시탄 피하 투여는 모든 용량 (0.04, 0.08 및 0.16 mg/kg/주)에서 임상적으로 유의한 새로운 안전성 문제나 국소 내성 문제가 확인되지 않고 잘 내약되었다.

· 전체적인 AE 발생률은 0.16 mg/kg/주 소마파시탄 용량군과 노디트로핀군 간에 비슷했고, 소마파시탄 0.04 mg/kg/주 및 0.08 mg/kg/주 용량군에서 발생률이 더 낮게 관찰되었다.

· 가장 흔한 AE (2~5명의 소아에서 관찰됨)는 비인두염, 발열, 인플루엔자, 빈혈, 혈액학 검사 이상 및 두드러기였다. 중증의 중대하지 않은 AE(소마파시탄 0.04 mg/kg/주: 지방위축) 1건을 제외하고, 모든 AE가 경증 또는 중등증이었다.

· 치료 조기 중단을 유발한 중대하지 않은 AE 1건이 있었다 (노디트로핀: 경증 약물 과민성).

· 2명의 소아에서 3건의 중대한 이상사례가 발생했다: 소마파시탄 0.16 mg/kg/주로 치료받은 소아 한 명에서

시험약과 관련 가능성이 높은 사례 2건 (전신 부종 및 구토), 소마파시탄 0.08 mg/kg/주로 치료받은 소아 한 명에서 시험약과 관련 가능성이 거의 없는 사례 1건 (뇌하수체저하증).

· 소마파시탄 0.04 mg/kg/주로 치료받은 1명의 소아가 2건의 주사 부위 반응을 경험했다: 주사 부위 혈종 및 지방위축. 이 지방위축은 중증으로 보고되었으나, 주사 부위 변경 후 해결되었다. 시험자 또는 독립적인 피부과 검토자가 해당 부위를 관찰했을 때 피부 변화는 없었다. (지방위축이 관찰된 중증 사례 한 건이었다).
· 기술적 불만 사항에 관하여 보고된 AE는 없었다.
· 어느 치료군에서도 베이스라인으로부터 26주차까지 평균 HbA1c, 공복 혈당 또는 인슐린 면에서 임상적으로 관련있는 명확한 변화는 없었다.
· 다른 안전성 평가(신체 검사, 활력 징후, 포도당 대사 및 안전성 실험실 평가 (생화학, 혈액학, 호르몬 및 지질))에 대하여 임상적으로 관련있는 명확한 소견은 관찰되지 않았다.
· 노디트로핀 치료군에서 1명의 소아가 낮은 역가의 항-hGH 항체를 지속적으로 나타냈다. 3명의 소아(각 소마파시탄 용량군에서 1명씩)에서 한 개의 검체가 일시적으로(한 번 양성 측정됨) 낮은 역가의 항-소마파시탄 항체를 나타냈다. 모든 항체 양성 검체는 시험관 내 중화 항체에 대하여 음성이었다.

- 156 주차

· 시험대상자 중 ≥10%에서 관찰된 가장 흔한 AE(1가지 이상의 치료군에서 적어도 2명의 시험대상자에서 관찰된 AE)에는 발열, 인플루엔자, 비인두염, 변비, 구토, 알레르기 비염, 위장염, 편도염, 중이염 및 상기도 감염이 포함되었다. 혈액학 검사 이상, 두드러기, 글루코코르티코이드 결핍, 두통, 천식 및 지방위축도 시험대상자 중 ≥10%(1가지 이상의 치료군에서 시험대상자 ≥2명)에서 관찰되었다.
· AE 중 대다수(413건 중 388건)가 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 거의 없는 것으로 평가되었다. 여러 치료군에 걸쳐 총 14명(23.7 %)의 소아가 시험약과 관련 가능성이 있거나(12건) 관련 가능성이 높은(13건) 것으로 고려된 AE 25건을 경험했다. 소마파시탄 치료군(14.6/100 PYE)과 노디트로핀 치료군(19.7/100 PYE)에서 비슷한 사례 발생률이 관찰되었다. 2명의 소아에서 지방위축 2건이 시험약(소마파시탄 0.04/0.16 mg/kg/주)과 관련 가능성이 높은 것으로 보고되었다.
· AE 중 대다수가 경증(413건 중 360건) 또는 중등증(413건 중 50건)으로 분류되었다. 3건의 AE가 중증으로 분류되었다: 지방위축 2건(소마파시탄 0.04/0.16 mg/kg/주) 아데노이드 절제술 1건 (노디트로핀 0.034 mg/kg/일). 보고된 중등증 AE의 유형과 빈도 면에서 명확한 치료-의존적 경향은 관찰되지 않았다.
· 총 6명(10.2 %)의 소아가 156주의 치료 기간 동안 11건의 SAE를 경험했다. 이상사례 발생률은 소마파시탄 치료군(소마파시탄 통합군, 6.5 SAE/100 PYE)과 노디트로핀 치료군(8.5 SAE/100 PYE) 간에 비슷했다. 11건의 SAE 중 9건이 시험자에 의해 시험약과 관련 가능성이 거의 없는 것으로 평가되었다. 소마파시탄 0.16/0.16 mg/kg/주로 치료받은 소아 한 명에서 발생한 2건의 SAE(전신 부종 및 구토)가 시험약과 관련 가능성이 높은 것으로 평가되었고 따라서 SUSAR로 보고되었다.
· 156주의 시험 기간 동안 MESI는 보고되지 않았다.
· AE 때문에 시험을 중단한 소아는 없었다.
· 노디트로핀 치료군에서 2명의 소아가 AE(약물 과민성 및 신장 증후군) 때문에 치료를 조기 중단했다.
· 7명의 소아(소마파시탄 치료군 5명, 노디트로핀 치료군 2명)가 9건의 AE(발열(3), 전신 부종, 구토, 계절성 알레르기, 음식 알레르기, 편도염) 때문에 시험약을 일시 중단했다.
· 용량 감소를 유발한 AE는 없었다.
· 5명의 소아가 9건의 주사 부위 반응을 보고했다 (소마파시탄 0.04/0.16 mg/kg/주로 치료받은 소아 2명에서 보고되었고 중증으로 분류된 지방위축 2건 포함). SAE로 보고된 주사 부위 반응은 없었다.
· 어느 치료군에 대해서도 신체 검사, 활력 징후, ECG 또는 임상 실험실 평가 면에서 베이스라인으로부터 156주차까지 임상적으로 관련있는 명확한 변화는 없었다. 실험실 수치 이상과 관련된 AE 총 27건이 보고되었

다. 27건의 AE 중 24건이 경증이었고 3건은 중등증이었다.

· 노디트로핀 치료군에서 한 명의 소아가 포도당 대사 이상과 관련된 2건의 AE를 경험했다 (혈당 이상 및 공복 혈당 장애). 나머지 시험대상자들에서 베이스라인으로부터 시험 종료 시까지 평균 공복 혈당, 평균 공복 인슐린 및 HbA1c 면에서 임상적으로 관련있는 변화는 관찰되지 않았다.

· 소마파시탄으로 치료받은 소아 10명과 노디트로핀으로 치료받은 소아 1명에서 낮은 역가의 비-중화 항체가 관찰되었다. 모든 항체 양성 검체는 시험관 내 중화 항체에 대하여 음성이었다.

· 성장 중인 소아에서 예상된대로, 평균 체중은 모든 치료군에 걸쳐 베이스라인으로부터 156주차까지 증가했다.

- **결론**

- 일차 결과변수인 처음 26주의 치료 기간 동안의 HV와 키에 근거한 보조 결과변수에 대한 분석에서 소마파시탄 투여군 내에서 점 추정치에 대한 용량-반응이 관찰되었다.
- 치료 52주 후, HV 및 HSDS는 노디트로핀에 비해 소마파시탄 0.16 mg/kg/주에 대하여 통계학적으로 유의하게 더 컸다. 세 가지의 키에 기반한 결과변수(HV, 베이스라인으로부터의 HSDS 변화 및 베이스라인으로부터의 HVSDS 변화) 중 어느 것에 대해서도 소마파시탄 0.08 mg/kg/주 및 노디트로핀 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 노디트로핀과 비교한 세 가지의 키-기반 결과변수에 대한 소마파시탄 0.04 mg/kg/주의 효과는 노디트로핀에 유리하게 통계학적으로 유의했다.
- 156주의 치료 후, 키-기반 결과변수(HV, 베이스라인으로부터의 HSDS 변화 및 베이스라인으로부터의 HVSDS 변화)에 대한 수치 중 대다수가 노디트로핀에 비해 3가지 소마파시탄군 모두에 대하여 수치적으로 더 높았다.
- PRO 설문(TRIM-CGHD-O, TB-CGHD-O 및 TB-CGHD-P)은 소마파시탄이 노디트로핀에 비해 신체 기능, 사회적 안녕, 정서적 안녕을 더 크게 개선하고 일상 생활에 대한 간섭을 감소시킬 수 있음을 가리켰다. TB-CGHD-O 설문에서 선정된 영역과 전체적인 점수 면에서 통계학적 유의성이 달성되었다.
- 소마파시탄 피하 투여는 시험된 모든 용량(0.04, 0.08 및 0.16 mg/kg/주)에서 임상적으로 유의한 새로운 안전성 문제나 국소 내성 문제(주사 부위 반응 포함)가 확인되지 않고 잘 내약되었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

※ 성인 AGHD 안전성 통합자료(4054, 4043, 4244)

- 안전성 자료는 서로 다른 두 통합풀로 통합되었다.

· '통합 글로벌 자료'라 하는 안전성 자료의 단순 통합풀

· '노디트로핀/소마파시탄 통합풀'이라 하는 안전성 자료의 보정 통합풀

- **통합 글로벌 자료(단순 통합풀)**

- 통합 글로벌 자료의 안전성 분석군은 무작위 배정 시험약을 최소 1회 용량 투여받은 제3상에 등록된 모든 AGHD 환자로 구성되었다..
- 통합 모집단의 투여군에 대한 시험대상자 분포 및 베이스라인 특성은 시험 4054의 주 단계 후 투여의 변화에 관계없이 베이스라인 자료에 근거했다(예: 위약군과 소마파시탄군에 포함된 위약/소마파시탄 투여군 시험대상자의 베이스라인은 동일했다).

- **노디트로핀/소마파시탄 통합풀(보정 통합풀)**

- 소마파시탄의 전체 안전성 평가를 뒷받침하기 위해 안전성 자료를 보정하여 통합이 수행되었다. 노디트로핀/소마파시탄 통합풀은 시험 4054의 위약군과 연장 파트를 제외한 제3상 시험 자료로 구성된다(시험 4054, 4043, 4244). 이러한 자료 제한으로 통합 데이터세트에서 소마파시탄과 공통 대조약 노디트로핀 간의 관련 비교 평가 시 시험 효과에 대한 표준 보정 방법을 사용할 수 있다. 사건 발생률과 최소 하나의 AE를 경험한 시험대상자 비율은 노디트로핀/소마파시탄 통합풀에 근거하여 선정된 AE 출력에 코크란-맨텔-핸젤(CMH) 가중법을

사용하여 보정되었다.

- **이상반응**

- 흔한 이상반응

- 모든 완료된 제3상 시험(시험별)

· AGHD 환자에게 최대 86주 동안(시험 4054에서) 주 1회 s.c. 투여된 소마파시탄의 내약성은 양호했고 제3상 시험에서 임상적으로 유의한 안전성 또는 국소 내약성 문제는 확인되지 않았다. 환자들은 시험 4043에서 최대 26주 동안 노출되었고 시험 4244에서는 최대 52주 동안 노출되었다.

· 소마파시탄의 AE 보고율은 시험 4054에서 노디트로핀 및 위약과 비교하여 유사하거나 더 낮게 관찰되었다. 시험 4244에서는 AE 비율이 더 낮게 보고되었다(그림 2-1).

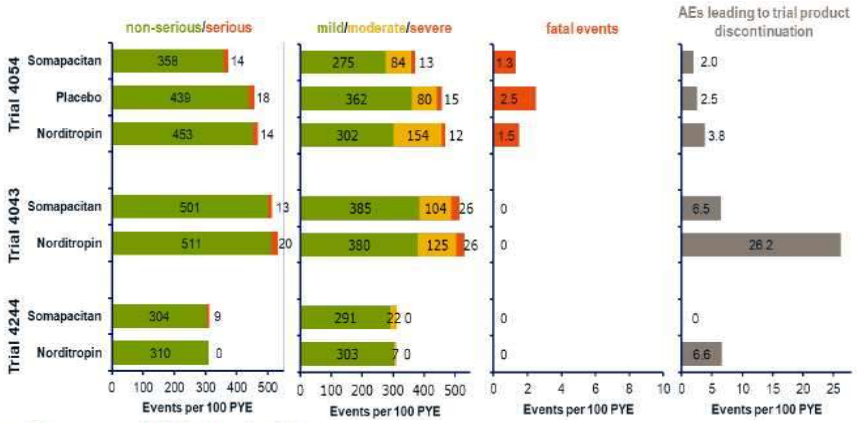


그림 2-1 시험별 AE 의 개요

- 시험별 AE의 개요

· 가장 빈번한 AE(≥5%[시험 4244에서는 AE ≥4%]) 패턴은 AGHD 환자 모집단에 예상되는 것으로 간주되었다(그림 2-2). 소마파시탄군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 모든 제3상 시험에서는 비인두염과 두통이었고, 상기도감염(시험 4054), 피로(시험 4043) 및 관절통(시험 4244)이 해당되었다. 관절통과 두통은 잘 알려진 GH의 AE이다.

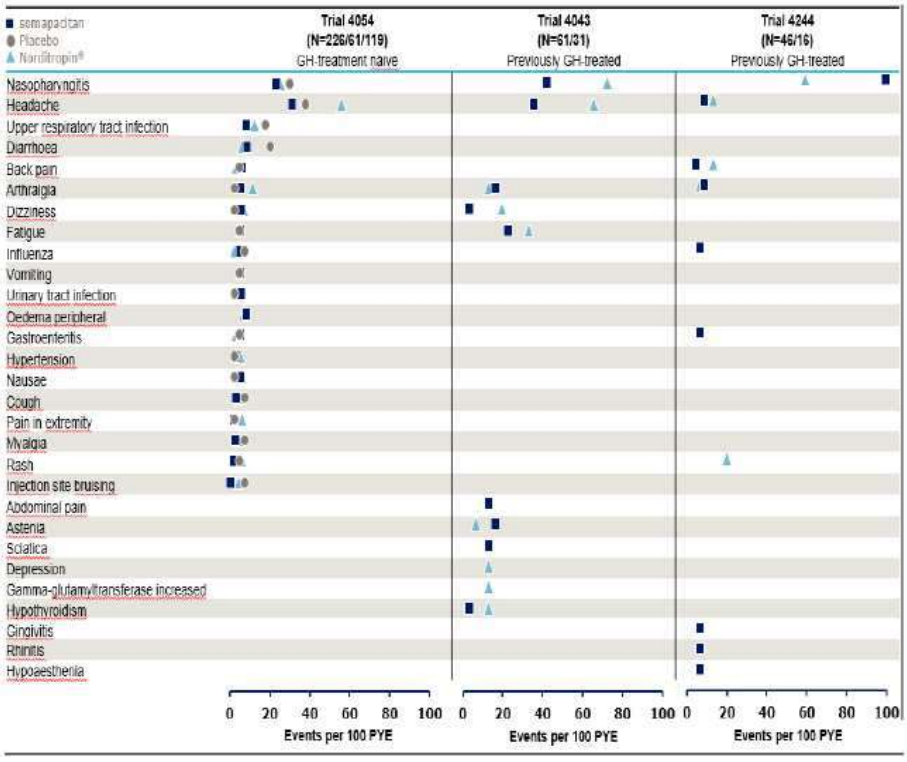


그림 2-2 시험별 대표 용어에 따른 가장 빈번한 AE ≥5%

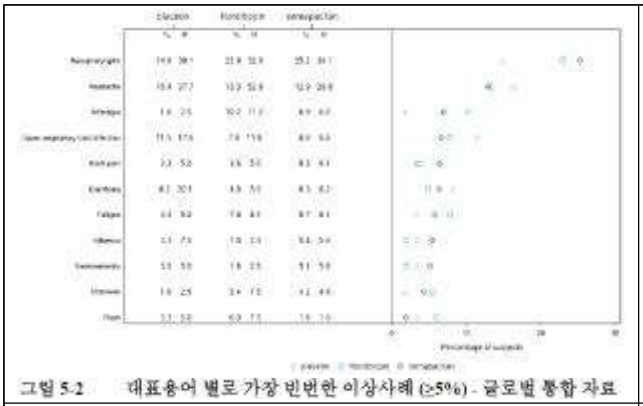


그림 5-2 대표용어 별로 가장 빈번한 이상사례 (≥5%) - 글로벌 통합 자료

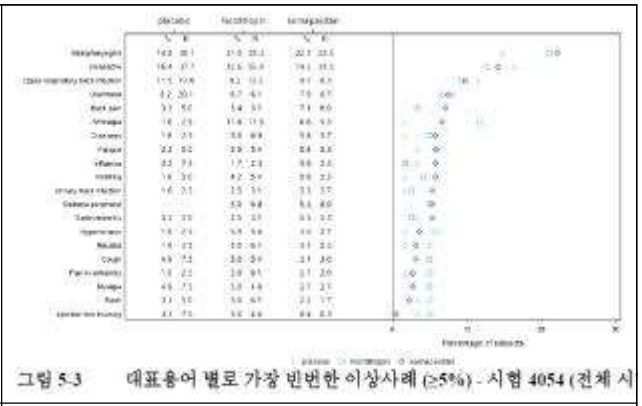


그림 5-3 대표용어 별로 가장 빈번한 이상사례 (≥5%) - 시험 4054 (전체 시

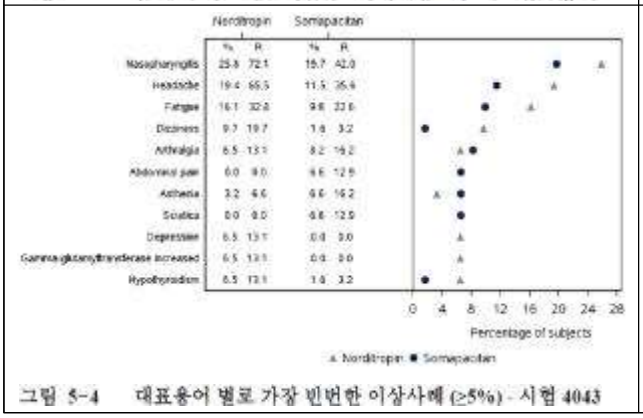


그림 5-4 대표용어 별로 가장 빈번한 이상사례 (≥5%) - 시험 4043

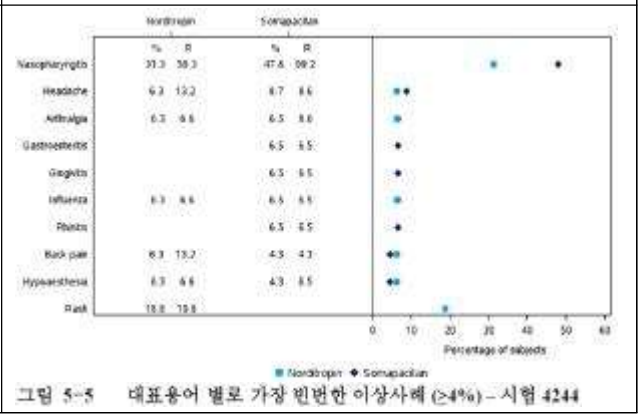


그림 5-5 대표용어 별로 가장 빈번한 이상사례 (≥4%) – 시험 4244

· AE의 빈도, 중증도, 유형 또는 발현 시기의 투여 관련 뚜렷한 추세는 관찰되지 않았다. 주 1회 소마파시탄의 안전성 프로파일은 일일 노디트로핀 투여 및 시험 4054에서 위약의 해당 프로파일과 유사했다.

- 모든 완료된 제3상 시험(통합 및 글로벌 자료)

· AGHD 환자에게 최대 86주 동안 주 1회 s.c. 투여된 소마파시탄의 내약성은 양호했고 임상적으로 유의한 안전성 또는 국소 내약성 문제는 확인되지 않았다.

· 환자 총 382명(84.1%)이 AE 2,344건을 보고했고, 이 발생률은 AE 405.0건/100 환자-년에 해당한다. 환자 중 AE를 보고한 백분율은 투여군 전체적으로 유사했지만(소마파시탄: 82.6%, 노디트로핀: 78.3%, 위약: 75.4%), AE 발생률은 소마파시탄(376.6 AE/100 환자-년) 투여 시 노디트로핀(458.9 AE/100 환자-년)과 위약(456.8 AE/100 환자-년)에 비해 더 낮게 관찰되었다. 대다수의 AE(96.6 %)는 중대하지 않은 AE였다.

· 전반적으로 AE 패턴은 AGHD 환자 모집단에 예상되는 것으로 간주되었다. 소마파시탄군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 비인두염(25.2%), 두통(12.9%), 관절통(6.9%)이었다.

- 중증도

· 대부분의 AE는 중증도 경증 또는 중등증에 해당했지만, 환자 41명(9.0%)은 중증으로 평가된 AE 72건을 경험했다.

· 중증 AE의 보고율은 투여군 전체적으로 유사했다(소마파시탄: 12.4건/100 PYE, 노디트로핀: 11.8건/100 PYE, 위약: 15.1건/100 PYE).

· 소마파시탄에 보고된 중증 AE 47건 중 5건에 대해 시험자는 소마파시탄과 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높다고 판단했다(두통(2건), 무력증, 추간판 돌출 및 방광 이행세포암종). 나머지 중증 AE는 소마파시탄과 관련 가능성이 낮다고 판단했다. 중증 AE 19건 중 1건에 대해 시험자는 노디트로핀과 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높다고 판단했다(혈액농축).

- 관련성

· 소마파시탄 투여와 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높다고 시험자가 평가한 AE는 환자 총 85명(25.5%)이 247건을 보고했고 이는 65.4건/100 환자-년에 해당한다. 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높다고 평

가된 AE의 패턴은 노디트로핀에도 유사하게 관찰된 반면, 위약의 경우 보고율이 더 낮은 것으로 관찰되었다. 소마파시탄과 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높다고 판단된 대다수의 AE는 중대하지 않은 AE였고 중증도 경증이나 중등증에 해당되었다.

· 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높다고 시험자가 평가한 소마파시탄 및 노디트로핀의 가장 빈번하게 보고된 AE(≥2%)에는 두통, 피로, 관절통, 말초 부종이 포함되었고 이 AE는 모두 GH 치료 후에 관찰된 잘 알려진 AE이다. 피로, 말초 부종 및 관절통은 노디트로핀에 비해 소마파시탄을 투여하여 덜 빈번한 경향을 보였다. 임상시험용 의약품과 관련 가능성이 있다고/높다고 간주된 두통은 유사한 비율의 환자가 경험했지만(소마파시탄: 3.3%, 노디트로핀: 3.0%, 위약: 3.3%) 발생률은 노디트로핀(6.2건/100 환자-년)과 위약(5.0건/100 환자-년)에 비해 소마파시탄(13.2건/100 환자-년)에 더 높았다. 소마파시탄과 관련 가능성이 있거나/높다고 시험자가 판단한 다른 모든 AE는 서로 다른 SOC와 대표 용어 전체적으로 환자 1~4명에서 보고되었다.

- 사망

· 환자 5명(5명, 1.3%)이 시험 4054 중에 사망했다. 사망 5건은 모두 임상시험용 의약품(소마파시탄: 환자 2명, 노디트로핀: 2명, 위약: 1명)과 관련 가능성이 낮다고 시험자는 평가했다(표 2-10). 사망한 환자 중 2명은 일본인이었다(표 2-10에 #로 표시됨).

표 2-10 시험별 사망(AGHD)

Phase/ Trial	Subject ID	Sex/Age/ BMI	Preferred term	AE onset after exposure	Causality (Main/ extension)	Case number[a]
Phase 3						
Trial 4054 AGHD patients						
somapacitan[b]	601003	M/66/32.4	Ventricular fibrillation, Cardiogenic shock, Pneumonia aspiration	Week 51 (Day 363)	Unlikely/ unlikely	484141
somapacitan[c]	116006	M/73/39.9	Death (Reported term: Unknown cause)	Week 65 (Day 458)	Unlikely/ unlikely	529346
Norditropin®	204012[#]	M/70/25.8	Pneumonia	Week 51 (Day 360)	Unlikely/ unlikely	527452
Norditropin®	216003[#]	M/60/28.0	Influenza	Week 70 (Day 493)	Unlikely/-[d]	581052
Placebo	702005	F/76/29.9	Adrenocortical insufficiency acute	Week 23 (Day 163)	Unlikely	486651
Trial 4043 AGHD patients		Not applicable				
Trial 4244 AGHD patients		Not applicable				

· 사망한 환자에서 AE의 유형이나 사건 발생까지의 시간에는 패턴이 없었다. 사망은 투여받은 AGHD 환자의 연령군에서 예상되었다.

· 시험 4043과 4244의 임상 약리시험에서 사망은 보고되지 않았다.

• 기타 중대한 이상반응

- 모든 완료된 제3상 시험(통합 및 글로벌 자료)

· AGHD 대상의 제3상 임상시험에서 환자 총 47명(10.4%)이 79건의 SAE를 경험했고, SAE 79건 중 77건에 대해 시험자는 임상시험용 의약품과 관련 가능성이 낮다고 평가했다(표 2-11).

표 2-11 AGHD 에서 SAE 범주의 개요(통합 글로벌 자료)

placebo	Norditropin N (%)	E	R	somapacitan N (%)	E	R	total N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects Exposed	61			166			333			454		
Total patient years	39.9			161.0			377.9			578.7		
All SAEs	5 (8.2)	7	17.6	16 (9.6)	22	13.7	29 (8.7)	50	13.2	47 (10.4)	79	13.7
Severity												
Mild	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.6)	1	0.6	6 (1.8)	6	1.6	7 (1.5)	8	1.4
Moderate	1 (1.6)	1	2.5	7 (4.2)	7	4.3	11 (3.3)	15	4.0	18 (4.0)	23	4.0
Severe	3 (4.9)	5	12.6	10 (6.0)	14	8.7	15 (4.5)	29	7.7	27 (5.9)	48	8.3
Causality												
Unlikely	5 (8.2)	7	17.6	16 (9.6)	21	13.0	28 (8.4)	45	12.0	46 (10.1)	77	13.3
Possible	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
Probable	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
Outcome												
Recovered/Resolved	3 (4.9)	5	12.6	13 (7.8)	19	11.2	22 (6.6)	41	10.9	36 (7.9)	64	11.1
Recovering/Resolving	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
Recovered/ Resolved with sequelae	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.6)	1	0.6	0			2 (0.4)	2	0.3
Not Recovered/Not Resolved	0			1 (0.6)	1	0.6	3 (0.9)	3	0.8	4 (0.9)	4	0.7
Fatal	1 (1.6)	1	2.5	2 (1.2)	2	1.2	2 (0.6)	4	1.1	5 (1.1)	7	1.2
Unknown	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
Action												
Drug Interrupted	1 (1.6)	1	2.5	4 (2.4)	6	3.7	1 (0.3)	3	0.8	6 (1.3)	10	1.7
Drug Withdrawn	0			2 (1.2)	2	1.2	0			2 (0.4)	2	0.3
Dose Reduced	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
Dose Not Changed	3 (4.9)	5	12.6	9 (5.4)	11	6.8	25 (7.5)	39	10.3	35 (7.7)	55	9.5
Not Applicable	1 (1.6)	1	2.5	2 (1.2)	2	1.2	4 (1.2)	8	2.1	7 (1.5)	11	1.9
Treatment discont due AEs	0			3 (1.8)	3	1.9	0			3 (0.7)	3	0.5

· SAE를 보고한 환자 백분율은 소마파시탄(8.7% 환자), 노디트로핀(9.6% 환자) 및 위약(8.2% 환자)에 유사했다. SAE 발생률은 소마파시탄과 노디트로핀에 유사했고 위약에 관찰된 것보다 더 낮았다(소마파시탄: 13.2건/100 환자-년, 노디트로핀: 13.7건/100 환자-년, 위약: 17.6건/100 환자-년).

· 대다수의 SAE는 환자 1명이나 2명에서, 그리고 다양한 SOC에서 단일 사건으로 기록되었다. 소마파시탄군에서 위장염이 환자 3명에서 보고되었다.

· 2건의 SAE(시험 4054)는 시험자에 의해 임상시험용 의약품과 관련 가능성이 있거나 높다고 평가되었다:

✓ 소마파시탄: 방광 이행세포암종, 인과성 가능성 있음, 임상시험용 의약품에 대한 조치 없음, 만성, 회복되지 않음. 참고로, 환자는 AE에 대한 대체 원인에 해당하는 30년 흡연 병력이 있었다.

✓ 노디트로핀: 혈액 농축, 인과성 가능성 높음, 투여 중단, 회복됨.

· 환자 3명은 SAE에 의해 임상시험용 의약품을 중단했다.

· 환자 5명이 사망했고, 환자 4명은 자료 마감일 현재 회복되지 않았으며/해소되지 않은 SAE가 있었으며(소마파시탄: 수면 무호흡증, 척추 압박 골절, 방광 이행세포암종, 노디트로핀: 형질세포 골수종, 시험 4054-연장 단계 환자 1명의 결과는 알려지지 않았다(소마파시탄: 사전 계획된 반달연골 수술 및 수술 중 합병증은 '시술 합병증'으로 보고됨). 그 외에 환자들은 자료 마감일에 SAE에서 회복되었거나 회복 중이었다(표 2-11).

· SAE는 소마파시탄군에서 투여 첫 해 내에 가장 빈번하게 관찰되었다(노디트로핀군에서는 첫 3~6개월 내에)(표 2-13).

표 2-13 AGHD 에서 3 개월 기간별 SAE 발생(통합 글로벌 자료)

	placebo N (%)	E	Norditropin N (%)	E	somapacitan N (%)	E	total N (%)	E
Subjects Exposed	61		166		333		454	
All serious adverse events	5 (100.0)	7	16 (100.0)	22	29 (100.0)	50	47 (100.0)	79
Time after start of exposure								
0-<3 months	1 (20.0)	3	8 (50.0)	10	10 (34.5)	15	19 (40.4)	28
3-<6 months	4 (80.0)	4	7 (43.8)	9	9 (31.0)	12	19 (40.4)	25
6-<9 months	0		1 (6.3)	2	9 (31.0)	10	10 (21.3)	12
9-<12 months	0		0		7 (24.1)	13	7 (14.9)	13
15-<18 months	0		1 (6.3)	1	0		1 (2.1)	1

· 노디트로핀/소마파시탄의 단순 및 보정 통합풀의 SAE 프로파일은 유사했다.

- **시험 참여 중단 및/또는 약물 중단을 초래한 이상반응**

- AGHD 환자 대상 제3상 시험

· 시험 참여 중단 및/또는 약물 중단을 초래한 대다수의 AE는 시험 4054에서 관찰되었다(시험 4054: 소마파시탄: 환자 6명; 노디트로핀: 4명; 위약: 1명; 시험 4043: 소마파시탄: 1명; 노디트로핀: 1명; 시험 4244: 노디트로핀: 1명).

· 제3상에서 AE에 의해 투여를 중단한 AGHD 환자 수는 소마파시탄군(7명)과 노디트로핀군(6명)에서 유사했다. 위약군에서는 환자 한 명이 AE에 의해 투여를 중단했다.

· 제3상의 소마파시탄군에서 AE로 인해 투여를 중단한 환자 7명을 시험에 따라 나열하면 표 2-18과 같다. 이 중 환자 4명은 시험자가 임상시험용 의약품과 관련 가능성이 있거나 높다고 평가한 AE를 경험했고(HbA1c 증가와 간 지방증; 양성 뇌하수체 종양; 피로; 무력증과 주의력 장애) 환자 3명은 관련 가능성이 낮다고 평가된 AE를 경험했다(뇌하수체 종양#; 갑상선 장애; 형질세포 골수종#). 형질세포 골수종은 중대한 것으로 분류되었다.

· 제3상의 노디트로핀군에서 AE로 인해 투여를 중단한 환자 6명을 시험에 따라 나열하면 표 2-18과 같다. 이 중 환자 4명은 시험자가 임상시험용 의약품과 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높다고 평가한 AE를 경험했고(노디트로핀: 당뇨병#(2건); 혈액 농축; 무력증, 졸음, 주의력 장애 및 두통) 환자 2명은 관련 가능성이 낮다고 평가된 AE를 경험했다(위장염; 아토피 피부염). AE 2건은 중대한 것으로 분류되었다(노디트로핀: 혈액 농축; 아토피 피부염).

• **용량 감량을 초래한 이상반응**

- 제3상 시험 - AGHD 환자

· AGHD 환자 대상 시험 4054에서 용량 감량을 초래한 것으로 나열된 SAE 1건이 있었다(혈중 테스토스테론 증가). 이 SAE는 노디트로핀이 투여된 혈액 농축 환자와 관련된 것이었다. 노디트로핀 용량은 높은 혈중 테스토스테론 수치 때문에 0.20 mg/kg/day(일시적으로 0.25 mg/kg/day)로 감소되었고 이후 혈액 농축으로 인해 중단되었다.

· AGHD 환자에서 수행한 시험 4043에서는 용량 감량을 초래한 AE는 없었다.

· 일본인 AGHD 환자 대상 시험 4244의 환자 2명(4.3%)에서 경증 AE 4건으로 소마파시탄 용량이 감량되었다.

✓ 시험대상자 ID 105004: 갈증(인과성: 가능성 낮음, 결과: 회복됨), 용량이 4.10 mg(16주에)에서 마지막 기록된 용량으로 3.8 mg으로 감소했다.

✓ 시험대상자 ID 106002: 근골격 경직, 감각저하 및 방아쇠수지(인과성: 소마파시탄과 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높음, 결과: 회복 중/해소 중), 용량이 1.5 mg(8주에)에서 1.1 mg(12주에), 1.0 mg(16주에)으로 감소되었다.

• **기관계 또는 증후군별 특정 이상반응 분석**

- 모든 완료된 제3상 시험의 개요(시험별)

· AGHD 환자 대상의 제3상 시험에서 유사한 패턴의 특정 AE가 관찰되었다. 대부분 사례에서 AE 보고율은 소마파시탄과 노디트로핀 및 시험 4054의 위약에서 유사하게 관찰되었다. 대다수의 AE는 AGHD에서 노출 중 대다수에 해당하는 시험 4054에서 관찰되었다.

· 제3상 시험 전체적으로 AE 패턴에 큰 차이가 없었으므로, 특정 관심 대상 안전성 영역도 통합 글로벌 자료에 근거하여 평가했다. 모든 결과 출력은 시험별로도 확인할 수 있고 이하의 각 섹션 내에서 상호 참조된다.

- 특수 집단 및 상황에서의 안전성 요약

· 하위군별(연령, 성별 및 GHD 개시형군) AE 프로파일에서 관찰된 특이적 안전성 우려사항은 없었다. 통합 제3상 자료에서와 마찬가지로 하위군별로 유사한 경향이 관찰되었다.

· 일일 노디트로핀 투여에서 주 1회 소마파시탄 투여로 전환된 환자들에서 관찰된 안전성 프로파일은 투여 기간 전체적으로 노디트로핀이나 소마파시탄을 투여받은 환자에서 관찰된 것과 유사했다.

· 소마파시탄은 신장애(경증, 중등증, 중증 신장애 및 혈액투석 치료를 요하는 시험대상자) 및 간장애(경증 또

는 중등증 간장애) 시험대상자에서 내약성이 양호했다.

· 소마파시탄의 잠재적인 약물 상호작용은 소마파시탄의 PD 및 PK 특성과 일일 GH 의약품의 잘 알려진 상호작용에 근거한 것이다.

· 생식력, 임신 및 수유와 관련된 소마파시탄 사용 및 잠재적 영향과 관련된 임상 경험은 없다.

· 특수한 상황에서(과량투여 또는 약물 남용 및 의존성) 소마파시탄을 사용한 임상 경험은 없다.

· 소마파시탄 5 mg/1.5 mL 함량의 안전성 관련 업데이트는 필요하지 않다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- **AGHD (핵심 임상 NN8640-4054)**

- 소마파시탄 34주 투여 후 몸통 지방률(%)의 변화는 노디트로핀에 비해 수치적으로 덜했지만, 신체 조성 매개변수 전반 대한 소마파시탄의 영향은 GH 대체의 전반적인 영향과 일치하여 지방량이 감소하고, 지방제외체질량은 증가하며, 총 체중이 일정하게 유지되는 것으로 보고되었다. 또한, 주 기간 후에 소마파시탄 투여 52주로 재배정된 위약 환자의 경우 모든 신체 조성 매개변수(몸통 지방률[%] 포함)에서 소마파시탄으로 유도된 개선의 정도는 노디트로핀으로 유도된 영향과 유사하였다. 이는 소마파시탄과 노디트로핀의 전반적으로 유사한 투여 효과를 추가로 뒷받침한다.
- 주 1회 투여된 소마파시탄은 AGHD 환자의 치료에서 몸통 지방 백분율 변화라는 일차 결과변수에 대하여 위약에 비해 우월성을 나타내었다.
- 또한, 소마파시탄은 다음에 대하여 위약에 비해 통계학적으로 유의한 유익한 효과를 나타내었다:

· 내장 지방 조직, 남성형 지방량, 제지방량, 몸통 제지방량, 사지 골격근량.

- **GHD (핵심 임상 NN8640-4263)**

- 일차 결과변수인 52주차에서의 HV에 대하여 노디트로핀과 비교한 소마파시탄의 비-열등성이 확증되었다.
- 이차 결과변수인 52주 후 HVSDS 변화, HSDS 변화 및 골연령 변화(연령과 비교한 비율)에 대하여, 소마파시탄과 노디트로핀 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.
- IGF-I SDS 수치는 52주차에 소마파시탄과 노디트로핀 간에 비슷했고 평균 IGF-I SDS는 정상 범위 (-2 ~ +2) 이내였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- **AGHD (핵심 임상 NN8640-4054)**

- AGHD 환자에 주 1회 소마파시탄을 다회 피하 투여(34주)한 것은 임상적으로 유의한 안전성 문제나 국소 내성 문제가 확인되지 않았고, 내약성이 우수하였다.
- 소마파시탄으로 치료받은 환자에서 AE의 발생률 및 중증도는 노디트로핀을 투여받은 환자에서 관찰된 AE와 비슷하였다.
- 주사 부위 반응은 거의 없었으며, 모두 중증도가 경증 내지 중등증이었다.
- 시험의 주요 부분에서 항-소마파시탄 항체 또는 항-hGH 항체는 검출되지 않았다.

- **GHD (핵심 임상 NN8640-4263)**

- 소마파시탄의 안전성 프로파일은 1일 1회 투여되는 GH의 잘 알려진 안전성 프로파일과 유사하였고, 성인 임상시험 결과와 유사하였다. 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았다. 내약성이 우수하였다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 소마파시탄은 AGHD 환자에서 위약에 비해 현행 GH 대체 요법 (예, 노디트로핀)과 일치하는 유리한 효과를 제공한다. 소마파시탄은 매일 투여되는 GH 용법에 비해 주사 횟수가 훨씬 더 적어(연간 365 회에서 52 회로 감소) 더 큰 편리성을 제시하며, 이는 잠재적으로 치료 순응도를 개선함으로써 더 우수한 임상 결과를 유발할 수 있다.
- 전반적으로, 주 1 회 소마파시탄은 최대 86 주 동안 치료된 AGHD 환자에서 안전하고 내약성이 우수했다. 확인된 ADR은 일반적으로 중대하지 않았고 경증이거나 중등증이었으며, 일과성이었다. 완료된 임상시험에 근거할 때, 소마파시탄의 안전성 프로파일은 매일 투여되는 GH 치료 (예, 노디트로핀) 투여 시 임상시험에서 관찰된 것과 전반적으로 비슷했다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- **소아 GHD**

- 소아 확증적 3상 시험 4263에는(총 200명의 시험 집단 중) 16명의 한국인 시험대상자가 포함되었다. 또한, 이 시험에는 역시 동아시아인 인구로 고려되는 30명의 일본인 시험대상자가 포함되었다. 이에 근거하여, 안전성 및 유효성 자료에 대한 일차적인 가교 평가는 아래의 세 가지 하위-집단 간의 자료 비교에 기반한다:

· 한국인 시험대상자

· 한국인 + 일본인(동아시아인) 시험대상자

· 나머지 국가 (비-동아시아인 시험대상자)

- **성인 AGHD**

- AGHD에 대한 임상 개발 프로그램에는 한국인 시험대상자가 포함된 시험은 없었지만, 전세계 대부분의 지역 출신의 환자가 포함되었다. 따라서, 안전성 및 유효성 자료에 대한 일차적인 가교 평가는 일본인 시험대상자와 전체 집단 간의 자료 비교에 기반한다. 이는 건강한 일본인 시험대상자와 비-아시아인 시험대상자를 비교한 임상 약리학 시험 3915에서 얻은 자료에 의해 뒷받침된다. 또한, AGHD 환자를 대상으로 한 세 건의 3상 시험 (시험 4054, 4043 및 4244)에서 얻은 자료에 대한 모델링 분석(집단 PK, 집단 PK/PD 및 노출-반응 분석 포함)에서 소마파시탄 노출 및 IGF-I 반응에 대한 인종의 영향을 평가했다.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

약동학적 특성	선형
약력학적 특성	완만한 PD
치료용량 범위	넓음
대사	여러 경로에 분포되어 있음
생체이용률	피하 투여 후 절대 생체이용률은 임상적 관련성이 없으므로 평가되지 않았음
단백결합	혈장 단백질과 결합할 것으로 예상되지 않음
약물상호작용	작용 기전은 인간 GH와 동일함. 신장 또는 간기능 저하에도 영향 없음
작용기전	전신작용 기전
오용 가능성	없음
병용투여 가능성	갑상선 저하증(8.5%), 갑상선 호르몬(10.5%)을 병용약물로 사용하였음

6.6.3. 가교자료평가

구분	한국인 시험대상자 시험 4263 (16명)	한국인+일본인(동아시아인) 시험대상자 시험 4263 (46명)	나머지 국가 (비-동아시아 시험대상자) 시험 4263 (154 명)

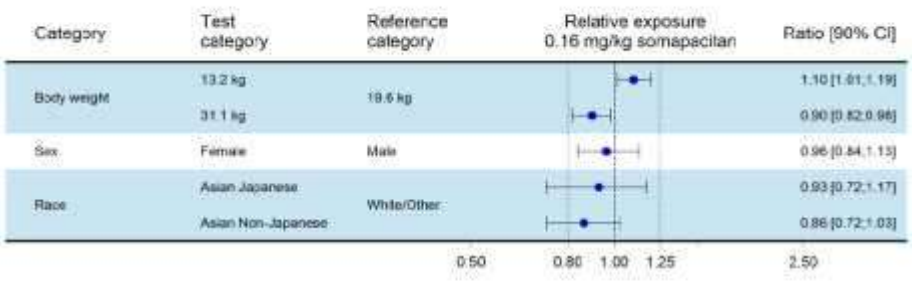
임상시험 디자인	GHD 소아에서 52주 후 소마파시탄 주 1회 투여의 효과와 안전성을 매일 투여되는 노디트로핀과 비교하고, 안전성을 평가하기 위해 설계되었고, 소마파시탄을 주 1회 투여하는 2년의 단일-군 연장 기간을 둔 무작위 배정 라벨-공개 2개 군(소마파시탄 및 노디트로핀) 시험
대상 환자군	· 200명(100%)의 시험대상자가 무작위 배정되어 치료에 노출되었다. 무작위 배정된 시험대상자 중 16명(8%)이 한국 출신이었다. 이 시험에 포함된 기타 아시아 국가에는 일본(30명 [15%]), 인도(20명 [10%]) 및 태국(5명 [2.5%])이 포함되었다. · 무작위 배정된 200명의 시험대상자 중, 132명이 소마파시탄에 노출되었고(한국인 12명) 68명이 노디트로핀에 노출되었다(한국인 4명). 200명의 시험대상자 전원이 52주의 주요 기간을 완료했고, 199명(99.5%)이 52주차까지 치료를 완료했다.
투여방법 및 기간	그림 2-1 확증적 3 상 시험 4263 의 시험 설계  Dose levels: somapacitan: 0.16 mg/kg/week; Norditropin®: 0.034 mg/kg/day.
인구학 및 베이스라인 특징	· 확증적 시험 4263에 등록된 시험대상자는 GHD를 진단받았고 hGH 치료 경험이 없는 사춘기-이전 소아였다 (≥2.5세 ~ 여아의 경우 ≤10세, 남아의 경우 ≤11세). 사춘기-이전 소아를 대표하는 광범위한 인구학 및 베이스라인 특징을 가진 시험대상자가 본 글로벌 시험에 포함되었다. · 전체 집단(GHD 요약 2.7.3, 섹션 3.1.2.1)과 본 가교 보고서에서 연구된 세 가지 민족 하위군에서 인구학 및 베이스라인 특징은 소마파시탄군과 노디트로핀군 간에 전반적으로 비슷했다: 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW. 또한, 인구학 및 베이스라인 특징은 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW 하위군 간에 전반적으로 비슷했다.
유효성 결과	**약리학결과** · 비-아시아 국가 출신 시험대상자만 포함되었다. 그러나, 시험 3915에서 건강한 일본인 성인 시험대상자와 건강한 비-아시아인 성인 시험대상자 간에 소마파시탄 PK 및 PD 성질을 비교했다. 시험 3915에서, 일본인 시험대상자와 비-일본인 시험대상자를 비교했을 때 소마파시탄의 PK 및 PD 성질은 비슷하게 관찰되었다. · GHD 소아에서의 집단 PK/PD 모델링에서 체중이 PK에 대한 유일한 유의한 공변량이었으나, 일본계 아시아인 및 비-일본계 아시아인을 백인/기타 인종과 비교했을 때 소마파시탄 노출 면에서 유의한 차이는 보이지 않았다 (그림 2-2). 비-일본계 아시아인 시험대상자는 인도(25), 한국(12), 태국(3), 독일(1) 및 미국(1) 출신이었다. 그림 2-2 GHD 소아에서 소마파시탄 노출에 대한 집단 약동학 공변량 분석  Notes: The plot shows relative exposure in terms of average somapacitan concentrations during a dosing interval at steady state for somapacitan 0.16 mg/kg/week. The points and bars show estimated means and 90% confidence intervals relative to the reference subject (white male with a body weight of 19.6 kg). Body weight categories (13.2 and 31.1 kg) represent the approximate 5% and 95% percentiles at week 52. Vertical dotted lines indicate the [0.80–1.25] interval. **52주차에서의 HV** · 확증적 시험 4263에서의 일차 결과변수는 52주차에서의 (연간) HV였다. · 52주차에서의 HV는 전체 집단(아래 박스 표2-1)과 한국인, 한국인+일본인 및 RoW 하위군(표 2-1) 모두에서 소마파시탄군과 노디트로핀군 간에 비슷했다.

표 2-1 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW 하위군에서 52 주차에서의 HV – 시험 4263

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
Korean Sub-group				
At week 52				
Norditropin	4	4	9.7	
somapacitan	12	12	10.6	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			0.9	[-0.86; 2.67]
Korean + Japanese Sub-group				
At week 52				
Norditropin	15	15	10.0	
somapacitan	31	31	10.3	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			0.3	[-0.64; 1.22]
RoW Sub-group				
At week 52				
Norditropin	53	53	12.1	
somapacitan	101	101	11.5	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.6	[-1.57; 0.03]

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval; RoW: Rest of World
Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, GH peak group and gender by age group interaction term as factors, and baseline height as covariate. There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.

HVSDS, HSDS 및 골연령

· 52주차에 베이스라인으로부터의 HVSDS, HSDS 및 골연령 변화는 전체 집단(아래 박스 표 2-1)과 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW 하위군(표 2-2) 모두에서 소마파시탄군과 노디트로핀군 간에 비슷했다.



표 2-3 시험 4263의 제 52주 시점의 성장 관련 대체변수 추정의 요약

	somapacitan estimated mean (n=132)	Norditropin estimated mean (n=68)	ETD (somapacitan - Norditropin)	[95%CI]	P-value
Primary endpoint (Height velocity after 52 weeks)					
HV – treatment policy estimand	11.2	11.7	-0.5	[-1.1; 0.2]	NA
HV – hypothetical strategy estimand	11.2	11.7	-0.5	[-1.1; 0.2]	NA
Secondary endpoint (change from baseline after 52 weeks)					
HVSDS	8.83	8.82	-0.78	[-1.60; 0.06]	0.0745
HSDS	1.25	1.30	-0.05	[-0.18; 0.08]	0.4747
Bone age/chronological age	0.98	0.98	-0.02	[-0.06; 0.01]	0.1700

표 2-2 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW 하위군에서 52 주차에서의 베이스라인으로부터의 신장 SDS 변화- 시험 4263

	Norditropin	somapacitan	Total
Change in height SDS			
Korean Sub-group			
Visit 7 (Week 52)			
N	4	12	16
Mean (SD)	0.48 (0.24)	1.02 (0.37)	0.89 (0.37)
Median	0.47	0.97	0.97
Min ; Max	0.22 ; 0.78	0.43 ; 1.63	0.22 ; 1.63
Korean + Japanese Sub-group			
Visit 7 (Week 52)			
N	15	31	46
Mean (SD)	0.55 (0.53)	1.05 (0.39)	0.90 (0.47)
Median	0.50	0.97	0.97
Min ; Max	0.04 ; 2.00	0.27 ; 2.04	0.04 ; 2.04
RoW Sub-group			
Visit 7 (Week 52)			
N	53	101	154
Mean (SD)	1.48 (0.49)	1.26 (0.57)	1.34 (0.55)
Median	1.41	1.12	1.19
Min ; Max	0.29 ; 2.51	0.33 ; 3.24	0.29 ; 3.24

N: Number of subjects; RoW: Rest of World; SD: Standard deviation; SDS: Standard deviation score

IGF-I SDS

· 전체 집단(GHD 요약 2.7.3, 섹션 3.2.2.1)과 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW 하위군(표 2-3) 모두에서 두 치료군에서 평균 IGF-I SDS는 52주차에 정상 범위(-2 ~ +2) 이내였다.

· 조사된 하위군 중 어느 군 간에도 IGF-I 반응 면에서 임상적으로 관련있는 차이는 관찰되지 않았다.

표 2-3 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW 하위군에서 52 주차에서의 IGF-I SDS – 시험 4263

	Norditropin	somapacitan	Total
IGF-I SDS			
Korean Sub-group			
Visit 7 (Week 52)			
N	4	12	16
Mean (SD)	0.37 (0.51)	1.19 (0.92)	0.94 (0.93)
Median	0.37	0.77	0.64
Min ; Max	-0.41 ; 1.15	-0.06 ; 2.66	-0.41 ; 2.66
Korean + Japanese Sub-group			
N	15	31	46
Mean (SD)	0.28 (1.07)	0.77 (1.04)	0.61 (1.06)
Median	0.50	0.69	0.54
Min ; Max	-1.47 ; 2.33	-1.37 ; 3.19	-1.47 ; 3.19
RoW Sub-group			
Visit 7 (Week 52)			
N	53	100	152
Mean (SD)	0.05 (1.10)	0.16 (1.31)	0.12 (1.24)
Median	0.14	0.17	0.17
Min ; Max	-2.02 ; 2.56	-2.65 ; 3.80	-2.02 ; 3.80

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, RoW: Rest of World, SD: Standard deviation

안전성 결과

· 주 1회 소마파시탄(시험 4263에서 GHD 소아에 최대 52주 동안 피하 투여됨)의 안전성 프로파일은 매일 투여되는 GH (예, 노디트로핀)에 대하여 잘 알려진 안전성 프로파일과 비슷했다. 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았다. 국소 내성 문제는 확인되지 않았다.

이상사례 요약

· 전체 시험 집단에서, 소파시탄군에서 소아 중 총 71.2%가 AE를 경험한 것에 비해 노디트로핀군에서는 이러한 비율이 60.3%였다. 전반적으로, 시험 4263에서 소마파시탄(232.3 AEs/100 PYE)과 노디트로핀(212.8 AEs/100 PYE)에 대하여 비슷한 AE 보고율이 관찰되었다.

· 전반적으로, AE 프로파일은 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW 하위군에서 비슷했다 (표 2-5).

표 2-5 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW 하위군에서의 이상사례 요약 - 치료-중 - 시험 4263

	Norditropin			somapacitan			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Korean Sub-group												
Number of subjects	4				12				16			
Total patient years at risk	4.0				12.2				16.2			
All adverse events	3	(75.0)	3	74.1	12	(100.0)	26	213.2	15	(93.8)	29	178.5
Serious adverse events	0				0				0			
Yes	0				0				0			
No	3	(75.0)	3	74.1	12	(100.0)	26	213.2	15	(93.8)	29	178.5
Severity												
Mild	3	(75.0)	3	74.1	12	(100.0)	24	196.8	15	(93.8)	27	166.2
Moderate	0				2	(16.7)	2	16.4	2	(12.5)	2	12.3
Severe	0				0				0			
Causality												
Probable	1	(25.0)	1	24.7	1	(8.3)	1	8.2	2	(12.5)	2	12.3
Possible	1	(25.0)	1	24.7	1	(8.3)	1	8.2	2	(12.5)	2	12.3
Unlikely	1	(25.0)	1	24.7	11	(91.7)	24	196.8	12	(75.0)	25	153.9
Korean + Japanese Sub-group												
Number of subjects	15				31				46			
Total patient years at risk	15.2				31.4				46.6			
All adverse events	11	(73.3)	24	157.7	24	(77.4)	65	206.8	35	(76.1)	89	190.8
Serious adverse events												
Yes	0				2	(6.5)	3	9.5	2	(4.3)	3	6.4
No	11	(73.3)	24	157.7	24	(77.4)	62	197.3	35	(76.1)	86	184.4
Severity												
Mild	10	(66.7)	22	144.6	22	(71.0)	56	178.2	32	(69.6)	78	167.2
Moderate	1	(6.7)	2	13.1	9	(29.0)	9	28.6	10	(21.7)	11	23.6
Severe	0				0				0			
Causality												
Probable	1	(6.7)	1	6.6	1	(3.2)	1	3.2	2	(4.3)	2	4.3
Possible	2	(13.3)	2	13.1	1	(3.2)	1	3.2	3	(6.5)	3	6.4
Unlikely	9	(60.0)	21	138.0	23	(74.2)	63	200.4	32	(69.6)	84	180.1
RoW sub-group												
Number of subjects	53				101				154			
Total patient years at risk	53.9				102.0				155.9			
All adverse events	30	(56.6)	123	228.3	70	(69.3)	245	240.2	100	(64.9)	368	236.1
Serious adverse events												
Yes	2	(3.8)	3	5.6	4	(4.0)	5	4.9	6	(3.9)	8	5.1
No	30	(56.6)	120	222.7	69	(68.3)	240	235.3	99	(64.3)	360	230.9
Severity												
Mild	25	(47.2)	97	180.1	65	(64.4)	197	193.1	90	(58.4)	294	188.6
Moderate	11	(20.8)	25	46.4	18	(17.8)	41	40.2	29	(18.8)	66	42.3
Severe	1	(1.9)	1	1.9	4	(4.0)	7	6.9	5	(3.2)	8	5.1
Causality												
Probable	3	(5.7)	4	7.4	11	(10.9)	15	14.7	14	(9.1)	19	12.2
Possible	7	(13.2)	19	35.3	19	(18.8)	44	43.1	26	(16.9)	63	40.4
Unlikely	29	(54.7)	100	185.6	67	(66.3)	186	182.3	96	(62.3)	286	183.5

사망 및 기타 중대한 이상사례

· GHD 소아를 대상으로 소마파시탄을 투여한 임상시험들에서 사망은 보고되지 않았다.

· 핵심 시험 4263에서, 소마파시탄군에서는 6명(4.5%)의 소아가 8건의 SAE를 보고했고 노디트로핀군에서는 2명(2.9%)의 소아가 3건의 SAE를 보고했다. SAE로 인한 시험 중단이나 시험약 중단은 없었다. 모든 SAE가 해결되

	었다. 시험자가 시험약과 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높다고 고려한 SAE는 없었다(즉, SUSAR 없음). · 한국인 하위군에서는 SAE가 보고되지 않았다(표 2-5). 소마파시탄군에서 2명의 일본인 소아가 3건의 SAE를 경험했다: 제대 탈장, 중이염 및 아데노이드 비대. 3건의 SAE 모두는 중증도가 경증이거나 중등증이었고 소아에서 예상된 사례였다.
결론	· 주 1회 투여가 가능한 소마파시탄과 같은 지속형 GH는 매일 투여되는 GH 치료에 비해 주사 횟수를 연간 365회에서 52회로 감소시킨다. · GHD 소아에서의 임상 자료는 다음을 나타냈다. - 인종을 포함하는 내인적 인자에 대한 집단 PK/PD 분석에서 소마파시탄 노출 면에서 관련있는 차이는 관찰되지 않았다. - 52주차에서의 HV는 전체 집단과 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW 하위군 모두에서 소마파시탄군과 노디트로핀군 간에 비슷했다. 마찬가지로, 이차 유효성 결과변수에 대해 관찰된 자료는 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW 하위군 간에 비슷했다. - 전반적으로, AE 프로파일은 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW 하위군에서 비슷했다. · 전반적으로, 질병 특징, 소마파시탄의 분자적 성질, GHD에서의 임상 자료는 소마파시탄이 민족적 감수성이 없고 글로벌 개발 프로그램에서 얻은 자료가 한국인 집단과 관련이 있음을 시사한다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 가교자료 결과, 인종적 감수성 및 약물의 감수성이 적은 것으로 판단됨.
- 소아 GHD에서 인종을 포함하는 내인적 인자에 대한 집단 PK/PD 분석에서 소마파시탄 노출 면에서 관련있는 차이가 관찰되지 않았고, 건강한 성인(일본인 시험대상자 vs 비-아시아인 시험대상자)에서 유사한 PK 및 PD 성질이 관찰되었음.
- 소아 GHD에서 52주차에서의 유효성평가변수(HV, HVSDS, HSDS 및 골연령 등)는 전체 집단과 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW 하위군 모두에서 소마파시탄군과 노디트로핀군 간에 유사하였음.
- 전반적으로, AE 프로파일은 한국인, 한국인 + 일본인 및 RoW 하위군에서 유사하였음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- **(AGHD)** 성인에서 성장 호르몬 결핍으로 인해 나타나는 체성분 이상, 몸통 지방% (일차 결과변수) 내장 지방 조직, 몸통 제지방량, 사지 골격근량 및 총 제지방량 등이 위약에 비해 우월하게 회복됨을 확인하였음.
- **(GHD)** 소마파시탄은 매일 투여되는 GH (노디트로핀)와 비슷한 성장 매개변수(HV) 증가를 유발하였으며, HSDS 개선 및 HVSDS 증가를 확인하였음.
- **(AGHD & GHD)** GH 활성에 대한 주요 생체표지자인 IGF-I 결과에서 소마파시탄 치료는 평균 IGF-I SDS 수치를 정상 범위(-2 ~ +2) 이내로 만들었고, 이러한 IGF-I SDS 수치는 노디트로핀과 유사함이 확인되는바 성인 및 소아에서의 내인성 성장호르몬 대체요법으로 효과를 입증하였다고 판단됨.
- 소마파시탄은 내약성이 우수하였고, 안전성 프로파일은 1일 1회 투여되는 노디트로핀에서 잘 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음. 또한 새로운 안전성 문제가 확인되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA(20.08.28.), EMA(21.03.31.) 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	노보노디스크제약(주)	허가일	24.03.06.
제품명	소그로야프리필드펜5mg/1.5mL(소마파시탄) 소그로야프리필드펜10mg/1.5mL(소마파시탄) 소그로야프리필드펜15mg/1.5mL(소마파시탄)	위해성관리계획 번호	v1.2
주성분 및 함량	1 프리필드펜(1.5 밀리리터) 중 소마파시탄 5 밀리그램 1 프리필드펜(1.5 밀리리터) 중 소마파시탄 10 밀리그램 1 프리필드펜(1.5 밀리리터) 중 소마파시탄 15 밀리그램		
효능·효과	1) 성장호르몬 결핍으로 인한 성장 부전이 있는 3세 이상 소아에서 내인성 성장호르몬 대체요법 2) 성장호르몬 결핍이 있는 성인에서 내인성 성장호르몬 대체요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
신생물	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안)
2형 당뇨		
투약 오류		
3. 중요한 부족정보		
NYHA 등급〉 2 심부전 환자	• 일반적인 의약품 감시활동	첨부문서(안)
중증 간장애 환자		
장기 안전성	• 일반적인 의약품 감시활동	-

* 자가사용 주사제의 안전사용보장조치 : 사용방법안내서