의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021-09-30</td><td>접수번호</td><td>20210236437, 20210237977</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">한국화이자제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">엔젤라프리필드펜주24mg(소마트로곤)
엔젤라프리필드펜주60mg(소마트로곤)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">소마트로곤</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">엔젤라프리필드펜주24mg : 1 밀리리터 중 20 밀리그램
엔젤라프리필드펜주60mg : 1 밀리리터 중 50 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.01.31.</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, 냉장보관 (2-8℃), 제조일로부터 24개월</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">EMA('22.02.14)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 김남수</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품연구과
제품화지원팀
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>김효진, 김지원, 오우용, 장정윤
손민지, 이철현, 류승렬
박애란, 김문신, 정지원
권도연, 김영림, 김은주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>김해인, 이경욱, 김은주</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

뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아(만3세 이상)의 성장부전

○ 용법·용량

치료는 성장호르몬 결핍증(growth hormone deficiency, GHD)이 있는 소아환자의 진단 및 관리에 자격과 경험이 있는 의사가 시작하고 모니터링해야 한다. 1. 용법용량 권장용량은 0.66 mg/kg으로 매주 1회 피하주사한다. 각 프리필드 펜은 의사가 처방한 투여용량을 설정할 수 있다. 투여량은 의사의 전문지식을 바탕으로 개별 환자에서 필요에 따라 반올림 또는 내림 할 수 있다. 30 mg이상의 용량이 필요한 경우(즉, 체중 >45 kg), 2회 주사해야 한다. 1) 매일투여 성장호르몬제에서 전환하는 환자의 시작용량 매일투여 성장호르몬제에서 이 약으로 전환하는 환자의 경우, 매일투여 성장호르몬제의 마지막 주사 후 다음날 이 약 0.66 mg/kg/week 용량으로 주 1회 투여요법을 시작할 수 있다. 2) 용량 적정 성장속도, 이상반응, 체중 및 혈청 인슐린-유사 성장인자1(insulin-like growth factor 1, IGF-1) 농도에 따라 필요시 이 약의 용량을 조절할 수 있다. IGF-1을 모니터링시, 항상 이전투여의 4일 후에 검체를 채취해야 한다. 용량조정의 목표는 정상 범위의 평균 IGF-1 표준편차 점수(SDS) 수준(-2와 +2(되도록 0 SDS에 근접))을 달성하도록 해야 한다. 혈청 IGF-1 농도가 연령 및 성별에 대한 평균 참조 값을 2 SDS 초과하는 환자에서, 이 약 투여용량을 15% 감소해야 한다. 일부 환자에서는 1회 이상의 용량 감소가 필요할 수 있다. 3) 치료 평가 및 중단 약 6 - 12개월 간격으로 안전성 및 유효성 평가를 고려해야 하며 성장 매개변수, 생화학(IGF-1, 호르몬, 포도당 수치), 사춘기 상태를 통해 평가할 수 있다. 치료과정 전반에 걸쳐 혈청 IGF-1 SDS 수준을 정기적으로 모니터링하는 것이 권장된다. 사춘기 동안은 더 빈번한 평가를 고려해야 한다. 골단 성장판 닫힘의 증거가 있는 경우 치료를 중단해야 한다. 최종 키 또는 거의 최종 키에 도달한 환자(예: 연간 키 성장 속도 <2 cm/year 또는 여아의 경우 골 연령 >14세 또는 남아의 경우 >16세)에서도 치료를 중단해야 한다. 4) 복용을 잊은 경우 환자는 규칙적인 투여일을 유지해야 한다. 투여를 잊은 경우, 놓친 복용의 3일 이내에 가능한 한 빨리 이 약을 투여하며, 이후 일상적인 주 1회 투여 일정을 재개한다. 3일 이상 경과한 경우에는, 놓친 용량을 건너뛰고 다음 용량을 정기적으로 예정된 날짜에 투여해야 한다.

각 경우에 환자는 매주 1회 정기적인 투여 일정을 재개할 수 있다.

5) 투여일 변경

2회 투여 사이의 시간간격이 최소 3일 이상인 경우, 필요에 따라 주간 투여 요일을 변경할 수 있다. 새로운 투여 요일을 선택한 후, 주 1회 투여를 계속해야 한다.

2. 투여방법

1) 이 약은 피하주사로 투여한다.
2) 이 약은 복부, 허벅지, 엉덩이 또는 위팔에 투여한다. 주사부위는 매 투여마다 변경해야 한다. 위팔 및 엉덩이 주사는 보호자가 실시해야 한다.
3) 환자 및 보호자는 자가 투여에 도움이 되는 투여절차를 이해할 수 있도록 교육을 받아야 한다.
4) 완전한 용량을 전달하기 위해 2회이상의 주사가 필요한 경우, 각 주사는 서로 다른 부위에 투여해야 한다.
5) 이 약은 주 1회, 매주 같은 날, 하루 중 어느 때나 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분이나 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 매일투여 성장호르몬제의 경험에 근거하여, 활성종양의 증거가 있는 경우 이 약을 투여해서는 안된다. 두개 내 종양은 비활성 상태여야 하며, 성장호르몬 요법을 시작하기 전에 항종양 요법을 완료해야 한다. 종양 성장의 증거가 있는 경우 치료를 중단해야 한다.
3) 이 약은 골단이 닫힌 소아의 성장촉진에 사용해서는 안 된다.
4) 심장 절개술, 복부 수술, 다발성사고 외상, 급성 호흡부전 또는 이와 유사한 상태에 따른 합병증을 겪는 급성 중환자에 이 약을 투여해서는 안된다(대체 요법 중인 환자에 관련됨).

2. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약 투여 후 흔하게 보고된 이상반응은 주사부위 반응(25.1%), 두통(10.7%), 발열(10.2%)이다.

2) 이상반응 표

안전성 자료는 소아 성장호르몬 결핍환자에 대한, 제2상 다기관 안전성 및 용량결정 시험과 핵심(pivotal) 3상 다기관 비열등성 시험에서 얻어졌다. 이 자료에서 265명의 환자가 매주 1회(0.66 mg/kg/week) 투여로 이 약에 노출되었다.

표 1은 이 약 이상반응을 기관계(SOC)에 따라 기재하였다. 아래 표에 나열된 이상반응은 기관계와 빈도 분류에 따라 제시되었다: 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), 빈도불명(기존의 자료로 평가할 수 없음). 이상반응은 각 빈도 분류 내에서 의학적 중증도가 감소하는 순으로 나열되었다.

표 1. 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
혈액 및 림프계		빈혈, 호산구증가증	
내분비계		갑상선기능저하증	부신 부전
신경계	두통		
눈		알레르기 결막염	
피부 및 피하조직			전신 발진
근골격계 및 결합조직		관절통, 사지 통증	
전신 및 투여부위	주사부위 반응[a], 발열		

a. 주사부위 반응은 주사부위 통증, 홍반, 가려움, 부종, 경화, 타박상, 출혈, 온감, 비대, 염증, 변형, 두드러기를 포함한다

3) 특정 이상반응에 대한 설명

(1) 주사부위 반응

제3상 임상시험에서 주사부위 반응 보고가 적극적으로 요청되었다. 대부분의 경우, 국소 주사부위 반응은 일시적이었고, 주로 투여 첫 6개월 내에 발생했으며, 중증도는 경증이었다. 주사부위 반응은 평균적으로 주사 당일에 시작되었고 평균 기간은 1일 미만이었다. 이 중 주사부위 통증, 홍반, 가려움, 부종, 경화, 타박상, 비대, 염증 및 온감이 이 약을 투여한 환자의 43.1%에서 보고된 반면 소마트로핀을 매일 투여한 환자에서는 25.2%로 보고되었다. 제3상 임상시험의 장기간 공개라벨 연장시험(OLE)에서 국소 주사부위 반응은 특성과 중증도가 유사했고, 소마트로핀에서 이 약 투여로 전환하는 대상자의 초기에 보고되었다. 주사부위 반응은 주요 시험에서 원래 이 약을 투여받고 공개라벨 연장시험에서 이 약 투여를 계속한 환자의 18.3%, 이와 유사하게 소마트로핀 투여 후 공개라벨 연장시험에서 이 약으로 전환한 환자 중 37%에서 보고되었다.

(2) 면역원성

핵심(pivotal) 안전성 및 유효성 시험에서 이 약으로 투여 받은 109명의 대상자 중 84명(77.1%)에서 항-약물 항체(ADAs) 양성반응을 보였다. 항체 형성에 따른 임상적 또는 안전성 영향은 관찰되지 않았다.

(3) 소마트로핀에 대한 기타 이상반응은 다음과 같은 계열효과(class effects)로 간주될 수 있다.

- 양성 및 악성 신생물
- 대사 및 영양: 제2형 당뇨병
- 신경계: 양성 두개내압상승, 감각 이상
- 근골격계, 결합조직 및 뼈: 근육통
- 생식기계 및 유방: 여성형 유방
- 피부 및 피하조직: 피부 발진, 두드러기 및 가려움
- 전신 및 투여부위: 말초 부종, 얼굴부종
- 위장관: 췌장염

(4) 엠크레솔(metacresol)

이 약은 주사 통증을 유발할 수 있는 엠크레솔을 함유한다.

근염은 보존제 엠크레솔과 관련될 수 있는 매우 드문 이상반응이다. 주사부위의 근

육통이나 불균형 통증이 있는 경우에는 근염을 고려해야 하며, 확인되면 엠크레솔이 없는 다른 성장호르몬제를 사용해야 한다.

3. 일반적 주의

1) 추적성

생물학적제제의 이력추적성을 높이기 위해 투여되는 제품명과 배치번호를 명확히 기록해야 한다.

2) 과민증

매일투여 성장호르몬제에서 중대한 전신 과민반응(예: 아나필락시스, 혈관부종)이 보고되었다. 중대한 과민반응이 발생하면, 즉시 이 약 사용을 중단해야 한다. 환자는 표준요법으로 즉시 처치하며, 징후와 증상이 해결될 때까지 모니터링한다.

3) 부신기능 저하

발표된 자료에 따르면, 뇌하수체호르몬 결핍증이 있거나 그 위험이 있는 환자가 매일투여 성장호르몬 요법을 받는 경우, 은폐된 혈청 코티솔 수치 감소 및/또는 중추(이차) 부신기능저하증을 드러나게 할 위험성이 있다. 또한, 이전에 부신저하증으로 진단되어 글루코코르티코이드 대체요법으로 치료받은 환자는 이 약 투여 시작 후 유지용량 또는 부하용량(stress doses)의 증량이 필요할 수 있다. 부신저하증이 있는 환자에서, 혈청 코티솔치 감소 및/또는 글루코코르티코이드 용량 증가가 필요한지 모니터링한다.

4) 갑상선 기능

성장호르몬은 T4에서 T3로의 갑상선 외 전환을 증가시키고 은폐된 초기 갑상선기능저하증을 드러나게 할 수 있다. 기존에 갑상선기능저하증이 있는 환자들은 임상평가에 근거하여 이 약 투여를 시작 전에 치료를 받아야 한다. 갑상선기능저하증은 성장호르몬 요법의 반응을 방해하므로 환자는 정기적으로 갑상선기능 검사를 받아야 하며, 필요시 갑상선호르몬 대체요법을 받아야 한다.

5) 프래더-윌리 증후군

이 약은 프래더-윌리 증후군 환자에서 평가되지 않았다. 성장호르몬 결핍 진단을 받은 경우를 제외하고, 유전적 프래더-윌리 증후군으로 인한 소아 성장장애 환자의 장기간 치료에 이 약은 적합하지 않다. 중증 비만, 상기도 폐쇄 또는 수면 무호흡의 병력, 또는 확인되지 않은 호흡기 감염 중 한 가지 이상의 위험요소가 있었던 소아 프래더-윌리 증후군 환자에서 성장호르몬 요법을 시작한 후 돌연사가 보고되었다.

6) 포도당 대사

성장호르몬제의 투여는 인슐린 감수성을 감소시키고, 고혈당을 유발할 수 있다. 포도당 불내성 또는 당뇨병의 추가 위험인자가 있는 환자에 이 약을 투여하는 경우, 추가 모니터링을 고려해야 한다. 당뇨병 환자에 이 약을 투여 시 혈당강하제의 용량조정이 필요할 수 있다.

7) 신생물

악성질환의 병력이 있는 환자는 재발의 징후 및 증상에 특별한 주의를 기울여야 한다. 기존에 종양이 있거나 두개내 병변에 의한 이차적 성장호르몬 결핍이 있는 환자는 기저질환의 진행 또는 재발에 대해 일상적으로 검사해야 한다. 소아암 생존자의 경우 첫번째 신생물 이후에 소마트로핀을 투여 받은 환자에서, 두번째

신생물 위험의 증가가 보고되었다. 첫 번째 신생물로 두개내 방사선 치료를 받으면, 가장 흔하게 나타나는 이차종양은 두개 내 종양(특히 수막종)이었다.

8) 양성 두개내압 상승

시신경유두부종, 운동실조, 시각변화, 두통, 구역 및/또는 구토를 동반한 두개내압상승(IH)이 성장호르몬제를 투여한 소수의 환자에서 보고되었다. 투여시작 시 및 임상적으로 필요한 경우 안저검사가 권장된다. 두개내압상승의 임상적 또는 안저검사상 증거가 있는 환자는 이 약 사용을 일시적으로 중단해야 한다. 현재까지, 두개내압상승이 회복된 환자에서 성장호르몬 투여 지속에 대해 구체적인 조언을 할 증거가 충분하지 않다. 이 약 투여를 재개하면, 두개내압상승의 징후 및 증상에 대한 모니터링이 필요하다.

9) 급성 중대한 질환

심장 절개술, 복부 수술, 다발성 사고 외상 또는 급성 호흡부전 합병증을 겪는 성인 중환자에서, 위약군 대비 매일 소마트로핀 5.3 mg 또는 8 mg을 투여받은 환자(즉, 37.1 – 56 mg/주)에서 사망률이 더 높게 나타났다(42% 대 19%). 이 정보에 따르면, 이러한 유형의 환자에 이 약을 투여하면 안 된다. 급성 중대한 질환자에서 성장호르몬 대체요법의 안전성정보가 없으므로, 이 약 치료의 유익성과 잠재적 위험성이 지속적으로 비교평가 되어야 한다. 다른 또는 유사한 급성 중대한 질환이 발생한 모든 환자에서 이 약의 잠재적 유익성은 잠재적 위험성과 비교되어야 한다.

10) 췌장염

비록 성장호르몬제로 치료받는 환자에서는 드물지만, 이 약 투여 중 심한 복통이 나타나면 췌장염을 고려해야 한다.

11) 척추 측만증

이 약은 성장률을 증가시키므로, 척추 측만증의 발병 또는 진행의 징후를 치료 중 모니터링해야 한다.

12) 골단 장애

대퇴골두골단분리증을 포함한 골단장애는 내분비계 장애가 있는 환자 또는 급속한 성장을 겪고 있는 환자에서 더 자주 발생할 수 있다. 치료 중 절뚝거림이 시작되거나 엉덩이 또는 무릎통증이 있는 소아환자는 주의깊게 평가해야 한다.

13) 경구 에스트로겐 요법

경구 에스트로겐은 성장호르몬의 IGF-1 반응에 영향을 미친다. 이 약을 투여하는 여성 환자가 경구 에스트로겐 함유 요법을 시작하거나 중단하는 경우, IGF-1 수치를 모니터링하며 IGF-1 농도를 정상범위 내로 유지하기 위해 성장호르몬의 용량을 조절해야 하는지 판단한다. 경구 에스트로겐 함유 요법을 받는 여성환자의 경우, 치료목표를 달성하기 위해 이 약의 더 높은 용량이 필요할 수 있다.

14) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계사용 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 영향을 미치지 않는다.

4. 상호작용

1) 소아환자에 대한 약물상호작용 시험은 수행되지 않았다.

2) 글루코코르티코이드

글루코코르티코이드와의 병용투여는 이 약의 성장촉진 효과를 억제할 수 있다. 부신피질자극호르몬(ACTH) 결핍증 환자는 성장억제 효과를 피하기 위해 글루코코르티코이드 대체요법을 주의깊게 조정해야 한다. 따라서 글루코코르티코이드를 투여받는 환자는 글루코코르티코이드 투여가 성장에 미치는 잠재적 영향을 평가하기위해 성장을 주의깊게 모니터링해야 한다.
성장호르몬은 코르티손의 코르티솔 전환을 감소시키고, 이전에 발견되지 않은 중추 부신기능저하증을 드러내거나 낮은 글루코코르티코이드 대체 용량을 무효화 시킬 수 있다.

3) 인슐린 및 혈당강하제
약물치료가 필요한 당뇨병 환자에 이 약 투여를 시작할 때, 인슐린 및/또는 경구/주사 혈당강하제의 용량조정이 필요할 수 있다.

4) 갑상선 약물
매일투여 성장호르몬 치료는 이전에 진단되지 않았거나 무증상의 중추 갑상선기능저하증을 드러낼 수 있다. 티록신 대체요법을 시작하거나 조정해야 할 수 있다.

5) 경구 에스트로겐 요법
경구 에스트로겐 함유 요법을 받는 여성 환자의 경우, 치료 목표를 달성하기 위해 이 약의 더 높은 용량이 필요할 수 있다.

6) 시토크롬 P450 대사산물
이 약에 대한 약물-약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 *in vitro* CYP3A4 mRNA 발현을 유도하는 것으로 나타났다. 이에 대한 임상적 의미는 알려져 있지 않다. 성장호르몬 결핍 소아 및 성인, 건강한 고령 남성을 대상으로 수행된 다른 인간 성장호르몬(hGH) 수용체 작용제의 시험에 따르면, 투여가 CYP3A를 비롯한 시토크롬 P450 동종효소에 의해 대사되는 것으로 알려진 화합물의 청소율을 증가시킬 수 있음을 시사한다. CYP3A4에 의해 대사되는 화합물(예: 성 스테로이드, 코르티코스테로이드, 항경련제 및 시클로스포린)의 청소율이 증가할 수 있으며, 이러한 화합물의 노출을 저하시킬 수 있다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부
이 약을 임부에 사용한 자료는 없다. 동물 시험에서는 생식독성과 관련하여 직접 또는 간접적인 유해영향이 나타나지 않았다. 이 약은 임신 중 및 피임법을 사용하지 않는 가임기 여성에게는 권장되지 않는다.

2) 수유부
이 약/대사체가 사람 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 소아에 대한 모유수유의 이점과 여성이 치료를 통해 얻을 수 있는 유익성을 고려하여, 모유수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지 결정해야 한다.

3) 수태능
사람 여성 또는 남성의 수태능 위험은 연구되지 않았다. 랫드 시험에서 수컷 및 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

신생아, 영유아 및 3세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 자료가 없다.

7. 고령자에 대한 투여

65세이상 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 자료가 없다.

8. 특수 집단에 대한 투여

1) 신장애

이 약은 신장애 환자에서 평가되지 않았다. 권장 투여용량은 제공되지 않는다.

2) 간장애

이 약은 간장애 환자에서 평가되지 않았다. 권장 투여용량은 제공되지 않는다.

9. 과량투여시의 처치

0.66 mg/kg/week를 초과하는 이 약 단회 용량은 연구되지 않았다.

매일투여 성장호르몬제에서의 경험에 따르면, 단기간 과량투여시 초기에 저혈당이 나타나고 이후에는 고혈당이 발생할 수 있다. 장기간 과량투여시, 성장호르몬 과잉의 영향과 일치하는 거인증 및/또는 말단비대증의 징후 및 증상이 나타날 수 있다.

이 약 과량투여시의 처치는 일반적인 지지요법으로 구성되어야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약 용액은 투명하고 무색에서 약간 밝은 노란색이며, 입자가 없어야 한다. 탁하거나 어두운 노란색이거나 입자상 물질이 포함된 경우에는 주사하지 않는다. 흔들면 의약품이 손상될 수 있으므로, 흔들지 않는다.
2) 이 약 프리필드펜은 각각 1인 환자용이다. 이 약 프리필드펜은 주사바늘을 교체하더라도 환자 간에 절대로 공유해서는 안 된다.
3) 프리필드펜은 최초 사용 후 28일 이내 및 사용기간 전까지만 사용해야 한다.
4) 이 약을 얼리지 않는다. 열(32 ℃ 이상)에 노출시키지 않는다. 냉동되었거나 열에 노출된 경우 이 약을 사용하지 말고 폐기한다.
5) 투여 준비

펜은 냉장고에서 꺼내 바로 사용할 수 있다. 보다 편안한 주사를 위해 이 약 멸균용액이 들어있는 프리필드펜을 최대 30분 동안 32°C까지의 실온에 도달하게 할 수 있다. 펜의 용액에 얇은 조각, 입자 및 착색이 있는지 검사해야 한다. 펜을 흔들면 안 된다. 얇은 조각, 입자 또는 변색이 관찰되면 펜을 사용하면 안 된다.

6) 투여

지정된 주사부위는 제품 설명서의 지시에 따라 준비해야 한다. 투여할 때마다 주사부위를 바꾸는 것이 좋다. 사용 중에는 주입할 때마다 프리필드펜 뚜껑을 교체한다. 사용 후에는 이 약을 냉장고에 다시 넣는다. 사용하기 전에 항상 새 주사바늘을 부착해야 하며, 주사바늘을 재사용하면 안된다. 주사바늘은 매 주사 후에 제거해야 하며, 펜은 바늘을 부착하지 않고 보관해야 한다. 이는 막힌 바늘, 오염,

감염, 용액누출 및 부정확한 투여를 방지할 수 있다.
무균 바늘은 투여에 필요하지만 포함되어 있지 않다. 이 약은 4 mm - 8 mm 및 31 또는 32G의 바늘로 투여할 수 있다.

7) 배합금기
배합적합성에 대한 자료가 없으므로, 이 약은 다른 약과 혼합해서는 안 된다.

8) 폐기
사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다. 프리필드펜이 비어있거나, 32°C이상의 온도에 노출되었거나, 사용할 때마다 냉장고에서 4시간이상 꺼냈거나, 5번 사용했거나, 첫 사용 후 28일이상 지난 경우에는 사용하지 않은 약물이 남아있더라도 폐기해야 한다. 모든 용량을 올바르게 투여한 후에도 소량의 멸균 소마트로곤 용액이 펜에 남아 있을 수 있다. 환자는 남은 용액을 사용하지 말고 펜을 적절하게 폐기하도록 해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 이 약은 2°C - 8°C에서 냉장보관해야 한다. 얼리지 않는다.
이 약은 직사광선을 피하기위해 원래박스에 보관한다.

(1) 처음 사용하기 전에
처음 사용하기 전에 이 약을 냉장 보관한다. 미개봉 프리필드펜은 최대 32°C에서 4시간까지 일시적으로 보관할 수 있다.

(2) 첫 사용 후
냉장(2°C ~ 8°C)에서 28일간 보관가능. 얼리지 않는다.
차광을 위해 펜 두껑을 부착한 상태로 이 약을 보관한다. 이 약은 최대 5회 주사할 때마다 최대 4시간동안 실온(최대 32°C)에서 유지할 수 있다. 사용후에는 이 약을 냉장고에 다시 넣는다. 이 약을 32°C이상의 온도에 노출시키거나 매번 사용할 때 실온에 4시간이상 두지 않는다. 이 약 펜을 5회 사용했거나, 32°C이상의 온도에 노출되었거나, 매 사용시 냉장고에서 4시간이상 꺼낸 경우 폐기해야 한다. 프리필드펜을 첫 사용한 날로부터 매번 사용할 때 2°C ~ 8°C에서 보관한 경우 화학적 물리학적 안정성은 28일동안 입증되었다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전
이 약은 N-말단에 사람 융모성 생식샘 자극 호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)의 베타 사슬에서 유래하는 C-말단펩티드(C-terminal peptide, CTP)의 복제본 1개와 C-말단에 CTP 복제본 2개(직렬)를 포함한 hGH의 아미노산 서열로 구성된 당단백질이다. 이 약의 반감기는 글리코실화 및 CTP 영역으로 설명되며, 주 1회 투여를 가능하게 한다.
이 약은 성장호르몬 수용체에 결합하여 궁극적으로 성장 및 신진대사를 야기하는 신호전달을 시작한다. 성장호르몬 신호전달과 마찬가지로 이 약의 결합은 STAT5b 신호전달 경로를 활성화하고 IGF-1의 혈청농도를 증가시킨다. IGF-1는 임상효과를 부분

적으로 매개하는 이 약 투여 중에 용량 의존적 증가가 확인되었다. 결과적으로 성장호르몬과 IGF-1은 성장호르몬 결핍이 있는 소아환자의 대사변화와 선형성장을 자극하고 성장속도를 향상시킨다.

(2) 약력학

임상시험에서 이 약은 IGF-1을 증가시켰다. 투여간격에 걸쳐 평균 IGF-1 SDS를 평가하기 위해 투여 약 96시간 후에 수행된 약력학 평가에서, 치료 대상자는 1개월에 정상화된 IGF-1 값을 보여주었다.

2) 약동학

이 약의 약동학은 성장호르몬 결핍증이 있는 42명의 소아환자(연령범위 만3-15.5세)에서 모집단 약동학 접근법으로 평가되었다.

(1) 흡수

피하주사 후, 혈청 농도는 천천히 증가하여 투여 후 6 – 18시간에 최고치에 도달했다. 소아 성장호르몬 결핍환자에서 이 약의 노출은 0.25 mg/kg/week, 0.48 mg/kg/week 및 0.66 mg/kg/week로 용량-비례적으로 증가한다. 주 1회 투여 후 이 약의 축적은 없다. 소아 성장호르몬 결핍환자에서 0.66 mg/kg/week 투여 후 모집단 약동학(PK)추정-항정상태 최대 농도는 636 ng/mL이었다. ADA에 대해 양성반응을 보인 환자는 항정상태 평균 농도가 약 45% 더 높았다.

(2) 분포

소아 성장호르몬 결핍환자에서 모집단 PK추정 겉보기 중심 분포용적은 0.728 L/kg이고, 겉보기 말초 분포용적은 0.165 L/kg이었다.

(3) 생체내변환

이 약의 대사경로는 이후에 아미노산 재사용 및 전신순환으로 돌아가는 전형적인 단백질 이화작용으로 여겨진다.

(4) 제거

소아 성장호르몬 결핍환자에서 모집단 PK추정 겉보기 청소율은 0.0317 L/h/kg이었다. ADA에 대해 양성반응을 보인 환자는 겉보기 청소율이 약 25.8% 감소했다. 모집단 PK추정 유효 반감기는 28.2시간으로, 이 약은 마지막 투여 후 약 6일 동안 순환계에 존재할 것이다.

(5) 특수집단

<연령, 인종, 성별 및 체중>

모집단 약동학 분석에 따르면 연령, 성별, 인종 및 민족은 소아 성장호르몬 결핍환자에서 이 약의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 체중이 증가함에 따라 이 약의 노출이 감소한다. 그러나 이 약 0.66 mg/kg/week 용량은 임상시험에서 평가된 체중범위에 걸쳐 안전하게 효능을 달성하기 위해 적절한 전신노출을 제공한다.

<물과 미네랄 대사>

이 약은 인의 정체를 유도한다.

3) 임상적 안전성 및 유효성

성장호르몬 결핍이 있는 만 3세 이상의 소아 및 청소년의 치료를 위한 이 약의 안전성 및 유효성이 2개의 다기관, 무작위, 공개라벨 대조 임상시험에서 평가되었다. 두 시험 모두 12개월의 주요 시험기간 동안 소마트로핀 1일 1회 투여 대비 이 약

매주1회 투여를 비교하였으며, 이어서 모든 환자가 이 약을 주1회 투여하는 단일군 공개라벨 연장기간(OLE)이 있었다. 두 시험의 1차유효성 평가변수는 12개월투여 후 연간 키성장 속도(HV)였다. 두 시험에서 베이스라인 대비 키 SDS 변화 및 키 SDS와 같은 따라잡기 성장(catch-up growth)을 반영하는 기타 평가변수도 평가되었다.

핵심 3상 다기관 비열등성 시험에서 사춘기 이전 소아 성장호르몬 결핍환자 224명에 대해 소마트로핀 0.034 mg/kg/week와 비교하여 이 약 0.66 mg/kg/week의 안전성과 유효성을 평가했다. 투여군 전체의 평균 연령은 만 7.7세(최소 만 3.01세, 최대 만 11.96세)였으며 환자의 40.2%는 만3세 초과 - 만7세 이하, 59.8%는 만 7세 초과였다. 환자의 71.9%는 남성이었고 28.1%는 여성이었다. 이 시험에서 환자의 74.6%는 백인, 20.1%는 아시아인, 0.9%는 흑인이었다. 베이스라인에서의 질병특성은 두 투여군에 걸쳐 균형을 이루었다. 약 68%의 환자가 최고 혈장 GH 수준이 7ng/mL 이하이고, 평균 키가 -2 SDS 미만이었다.

이 약 매주1회 투여는 소마트로핀 1일 1회 투여에 비해 12개월 시점에 연간 키성장 속도(HV)에 근거, 비열등성을 보였다(표 2 참조). 이 약 주 1회 투여로 IGF-1 SDS 값이 베이스라인의 평균 -1.95에서 12개월 시점에 평균 0.65로 증가했다.

표 2. 12개월 시점의 소아 성장호르몬 결핍환자에서 소마트로핀과 비교한 이 약의 유효성

치료매개변수	투여군		LSM 차이 (95% CI)
	이 약 (N=109)	소마트로핀 (N=115)	
	LSM 추정	LSM 추정	
키 성장속도(cm/year)	10.10	9.78	0.33(-0.24, 0.89)
키 표준편차 점수	-1.94	-1.99	0.05(-0.06, 0.16)
베이스라인 대비 키 표준편차 점수변화	0.92	0.87	0.05(-0.06, 0.16)

CI=신뢰 구간; LSM=최소제곱 평균; N= 무작위 배정되어 투여받은 환자 수

핵심 3상시험의 공개라벨 연장시험에서 91명의 환자가 최소 2년 동안 이 약 0.66 mg/kg/week를 투여받았고 키 수치를 제공했다. 베이스라인에서 키 SDS의 점진적인 증가가 2년에 관찰되었다 [키 SDS 평균(SD)의 누적 변화=1.38(0.78), 중앙값=1.19 (범위: 0.2, 4.9)].

제2상 다기관 안전성 및 용량결정 시험에서 31명 환자가 최대 7.7년 동안 최대 0.66 mg/kg/week로 이 약을 투여받았다. 마지막 평가에서 키 SDS [평균(SD)]는 -0.39(0.95)였고 베이스라인에서 키 SDS [평균(SD)]의 누적 변화는 3.37(1.27)이었다.

<치료 부담>

소아 성장호르몬 결핍환자 87명을 대상으로 한 제3상 무작위, 공개라벨, 교차시험에서, 매일 투여 소마트로핀 대비 이 약 매주 1회투여(0.66 mg/kg/week)가 치료 부담에 미치는 영향을 비교했다. 매주 1회 투여한 이 약은 환자의 치료부담에서 유의미한 개선(감소), 보호자의 치료부담 개선(감소), 더 큰 환자 편의성, 더 큰 환자 순응도 및 더 큰 환자 선호도를 입증했다.

4) 독성시험 정보

(1) 일반 독성

안전성 약리학 및 반복투여 독성의 통상적인 연구에 따르면 비임상자료에서 인간에

대한 특별한 위험을 보이지 않았다.

(2) 생식 및 발달독성

생식 및 발달독성 연구는 랫드에 이 약을 최대 30 mg/kg의 용량으로 피하 투여하여 수행했다(노출 수준은 AUC를 기반으로 사람 최대 권장용량의 약 14배).

이 약은 암컷 랫드에서 발정주기 길이, 교미간격 및 황체수를 증가시켰지만, 교미 지수, 수태능 또는 초기 배자발생에는 영향을 미치지 않았다.

배태자 발달에 대한 이 약의 영향은 관찰되지 않았다.

출생 전 발생시험에서 이 약은 최대용량(30 mg/kg)에서 1세대(F1) 평균 체중증가(암수 모두)와 F1 암컷의 평균 교미간격 증가가 있었으며, 이는 더 길어진 발정주기 기간과 일치했다. 그러나 교미 지수와 관련된 영향은 없었다.

1.3 허가조건

○ **(재심사) 4**년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)** v2.0

* 「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	시험법 관련 자료	임상통계 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘21.09.30.	‘21.09.30.	‘21.09.30.	‘21.10.06.	‘21.10.06.	‘21.10.06.
보완요청일자	‘22.06.28.	‘22.06.28.	‘22.07.14.	‘22.01.03.	‘22.01.10.	‘22.01.12.
보완접수일자	‘22.11.11.	‘22.11.11.	‘22.11.30.	‘22.11.29.	‘22.11.23.	‘22.11.23.
재보완요청일자	‘22.12.15.	‘22.12.14.	‘22.12.05.			
재보완접수일자	‘22.12.26.	‘22.12.26.	‘22.12.14.			
최종처리일자	‘23.01.31.	‘23.01.13.	‘22.12.14.	‘22.12.12.	‘22.12.07.	‘22.12.08.

<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)														
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유	4 다목 - 분자량이 큰 항체 의약품으로 생체내 DNA 등에 결합하여 유전독성 일으킬 가능성 낮으므로 제출 면제 4 라목 - 비임상데이터 및 문헌 평가하여 발암 가능성 낮으므로 제출 면제																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 재조합 사람 성장 호르몬(rhGH)으로 당사의 기허가제품인 매일 피하주사제형으로 개발된 지노트로핀의 분자변형을 통해 반감기를 증가시켜 주1회 투여 가능하도록 개발되어 투약 용이성을 가진 제품임
- 약동학 결과로 GHD 성인 및 소아환자에서의 소마트로곤의 PK 모델링은 1차 흡수가 지연된 2구획 모델은 PK 특성을 지지할 수 있도록 잘 설계되었음
  - 체중(CL/F와 Vc/F의 공변량)이 증가함에 따라 CL/F와 Vc/F이 증가함
  - 성인 GHD 피험자의 상대 생체이용률은 소아 GHD 피험자에 비해 45.2%임
  - ADA 상태(음성 대 양성), 성별, 연령 및 CLcr 은 CL/F에 영향을 미치지 않았음
- 유효성으로 기존의 허가된 의약품과 효력을 비교하는 3상 임상을 수행하였음. 12개월 시점에서의 유효성 평가 변수 및 장기 관찰 결과는 이 약의 유효성을 입증하기에 충분하다고 판단됨
  - 12 개월 시점의 연간 HV와 관련하여 1일 1회 투여한 지노트로핀 대비 1주 1회 투여한 소마트로곤의 비열등성을 관찰하였으므로 지노트로핀과 유사한 효능을 입증하였음
  - 12 개월의 치료 기간 동안 소마트로곤은 지노트로핀에서 관찰된 것과 유사한 HT SDS, IGF-1 SDS 개선 및 뼈성숙을 보였으며 OLE 기간동안까지 개선 효과가 입증되었음
  - 소마트로곤 치료 피험자에서 ADA의 존재(ADA+ 77.1%)가 ADA- 피험자와 임상소견의 차이를 보이지 않았고, IGF-1 수치 또는 성장 정상화와 관련하여 면역원성 효과가 소마트로곤의 유효성을 손상시키지 않았다고 판단됨
- 안전성에서 모든 인과관계의 TEAE가 발생한 피험자의 총 발생률은 소마트로곤 치료군과 지노트로핀 치료군 간에 유사하였고 예상치 못한 새로운 안전성은 관찰되지 않았음
  - 안전성 프로파일과 유사하게 대부분의 TEAE는 경증에서 중등도였음
  - 중대한 TEAE의 발생률은 낮았으며 두 치료군 간에 유사하였고, 사망은 발생하지 않았음
  - 영구 또는 일시적 치료 중단 또는 투여량 감소로 이어진 TEAE의 발생률은 낮았고 두 치료군에서 유사하였음
  - 다만, 주사부위반응에서 소마트로곤 치료군이 지노트로핀 치료군보다 더 높은 발생률을 보였는데 지노트로핀은 매일 주입이고 소마트로곤은 매주 주입으로 주입 횟수는 상대적으로 소마트로핀이 적은데 주사부위반응 AE가 약 두 배 정도 높은 사유에 대한 구체적인 설명이 필요함

- 소아 환자 치료에 사용되는 현재 이용 가능한 rhGH 요법은 일일 피하(SC) 투여를 통해 유효성을 달성하고 있는데 일일 피하투여 용법이 청소년 치료 시에는 치료 불순응이 흔하게 발생하며, 낮은 순응도는 유효성 결과 감소와 관련있으므로 현행 표준치료에 유사한 안전성 프로파일을 가진 지속성 rhGH 요법은 치료 순응도/준수를 향상시켜 장기적인 GH 요법의 결과를 개선시킬 수 있다고 판단됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 엔젤라프리필드펜주24mg(소마트로곤)
- 약리작용 기전 : 소마트로곤 결합은 성장 호르몬 신호에 맞춰 STAT5b 신호경로를 활성화하고 IGF-1의 혈청 농도를 증가하여 성장호르몬 결핍증(GHD)이 있는 소아 환자에서 대사 변화와 선형 성장을 자극하고, 성장 속도를 향상시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 소마트로곤은 재조합체 DNA 기술을 통해 CHO 세포에서 생성되는 당단백질로서 장기 지속성 rhGH임
- 소마트로곤은 hGH의 아미노산 사슬 서열과 N-말단에서 hCG의 베타 사슬로부터 복제된 CTP의 복제물 한 개 및 C-말단에서의 CTP 복제물 두 개(직렬)로 구성되어 있음. 당화 및 CTP 영역은 소마트로곤의 반감기를 설명하며, 이는 1주 1회 투여를 가능하게함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 성장호르몬 결핍증 : 소아에서 성장호르몬 결핍증(GHD)은 불충분한 순환 IGF-1 수준을 초래하며 주로 선형 성장 이상으로 나타남. 재조합 DNA 기점(소마트로핀) 사람 성장 호르몬 대체 요법은 GHD 소아 환자 치료를 위한 현행 표준치료임. 주요 치료 목표는 성장 부전이 있는 소아가 정상적인 성장을 하고 성인 신장을 달성할 수 있도록 하여, 단신과 관련된 심리사회적 문제를 초기에 개선함. 치료 반응은 신장과성장 속도 측정으로 평가하며, 일반적으로 최종 신장, 골단 폐쇄 또는 두 가지 모두 기록될 때까지 지속됨. 일부 지속적인 GHD 환자의 경우, 정상적인 체성분과 지질 대사 유지를 위해 성인기 내내 rhGH 요법을 자주 지속하기도 하며, 이를 통해 치료되지 않은 GHD와 관련된 심혈관계 위험성을 줄임.
- 성장호르몬 결핍증 치료법 : 소아 환자 치료에 사용되는 현재 이용 가능한 rhGH 요법은 일일 피하(SC) 투여를 통해 유효성을 달성하고 IGF-1 혈액 수치를 목표한 치료 범위 내로 유지할 수 있음. 그러나 특히 청소년 치료 시에는 치료 불순응이 흔하게 발생하며, 낮은 순응도는 유효성 결과 감소와 관련된다. 현행 표준치료에 유사한 안전성 프로파일을 가진 지속성 rhGH 요법의 개발 및 시판 승인은 수명 간섭 및 치료 부담의 감소를 통해 치료 순응도/준수를 향상시켜 장기적인 GH 요법의 결과를 개선시킬 가능성이 있음.

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 : 소마트로곤(somatrogon)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 미생물한도, 순도, 시알산 함량, O-Glycan 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 시트르산삼나트륨이수화물, 시트르산일수화물, L-히스티딘, 염화나트륨, 엠크레솔, 폴록사머188, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -70±10℃, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70±10 ℃	PETG 병	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존 시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3 ℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	온도, 빛(ICHQ1B)		품질의 대표성이 인정되는 안정성 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장보관(2 ~ 8℃), 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃	카트리지/유리	품질의 대표성이 인정되는 안정성 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 안정성 배치의 3개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	온도, 빛(ICH Q1B) 등		품질의 대표성이 인정되는 안정성 배치에서 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- (일반독성) 단회 및 반복 투여 독성시험을 마우스와 랫드, 원숭이에서 수행
  - 단회 : SD 랫드, 붉은털원숭이 (SC)
  - 반복 : SD 랫드, 주2회 (SC), 4주, (2주 회복) / 붉은털원숭이 주2회 (SC), 4주, 26주, (2주 회복)
- (생식·발생독성시험)
  - 수태능 및 초기배 발생시험:
    ① SD 랫드에서 GD 제6일부터 제18일까지 2 일마다 SC 주사를 통해 투여.
    ② 수컷: 교미 전 4 주부터 안락사까지, 암컷: 교미 전 2 주부터 최대 GD 7 일까지 2 일마다 SC 주사
  - 배태자발생시험
    0(대조군), 3, 10, 30mg/kg 의 용량, 2 일마다 SC 주사
  - 출생전후발생 및 모체기능시험
    임신/수유 중인 SD 랫드 암컷 대상으로 GD 6일부터 LD 20일까지 2 일마다 SC 주사

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험		SD rats	SC	단회	3.6, 36, 180	No
		Rhesus Monkeys	SC	단회	1.8, 90	No
반복투여 독성시험		SD rats	SC	2회/1주, 4 주 (2주 회복)	0, 3.6, 36, 180	Yes
		Rhesus Monkeys	SC	2회/1주, 4 주 (2주 회복)	0, 1.8, 18, 90	Yes
		Rhesus Monkeys	SC	2회/1주, 26 주, (4주 회복)	0, 1.5, 15, 30	Yes
생식· 발생 독성시험	Seg I	SD rats	SC	교미 전 GD 6-18일까지 2회/1주	0, 2.5, 5, 10, 30	Yes
		SD rats	SC	GD 6-18	0, 3, 10, 30	Yes
	Seg II	SD rats	SC	GD 6-18	0, 3, 10, 30	Yes
	Seg III	SD rats	SC	GD 6-LD20	0, 3, 10, 30	Yes

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1 단회투여 독성시험(CTD 4.2.3.1)

4.2.1.1. 1592-001(TP-4-001): 랫드 대상 소마트로곤의 예비 피하 단회 투여 약동학 및 독성동태 시험

목적 : SD 랫드에 SC로 투여된 소마트로곤 단일 용량의 독성을 평가하고 최대 내약 용량(MTD)을 확립하기 위함.

방법 : 소마트로곤을 SC 주사를 통해 3.6, 36 또는 180mg/kg 의 용량으로 단회 투여한 후 6 일의 관찰. 시험물질 (농도 20.66mg/mL)은 각각 0.17, 1.7 또는 8.7mL/kg 의 용량으로 투여

결과 : 모든 랫드는 체중이나 임상 징후에 대한 시험 물품과 관련된 영향을 받지 않고 생존했으며, 180mg/kg은 내약성을 보였다.

4.2.1.2. 1592-002 (TP-4-002): 붉은털 원숭이에서 소마트로곤의 약동학 및 독성동태를 포함한 예비 피하 단회 투여 급성 독성 시험

목적 : 붉은털 원숭이에 SC로 투여된 소마트로곤 단일 용량의 독성을 평가하고 최대내약용량(MTD)을 확립하기

위함.

방법 : 소마트로곤을 SC 주사를 통해 3.6, 36 또는 180mg/kg의 용량으로 단회 투여한 후 6일의 관찰. 시험물질(농도 20.66mg/mL)은 각각 0.17, 1.7 또는 8.7mL/kg의 용량으로 투여

결과 : 모든 붉은털 원숭이는 임상 징후, 체중, 혈액학, 혈액응고 또는 임상화학 매개변수에 미치는 시험물질과 관련된 영향을 받지 않고 생존했으며, 90mg/kg의 용량은 내약성을 보였다.

4.2.2 반복투여 독성시험(CTD 4.2.3.2)

랫드에서 발생 가능한 면역 반응에 대한 우려와 미국 FDA 또는 EU 보건당국의 피드백에 따라 붉은털 원숭이에서만 만성 독성 시험을 완료하였다. 발생률이 높은 고용량(180mg/kg)에서 항소마트로곤 항체 유도가 발생하였다. 항체는 소마트로곤과 hGH 모두에 대해 중화되었으므로, 장기간 시험에서는 노출 감소 및 예상 IGF-1 반응의 감소를 보였다.

4.2.2.1. 1592-003(TP-4-003): SD 랫드 대상 소마트로곤의 4 주 피하 독성 시험(2주 회복기)

목적 : SD 랫드에 SC로 투여된 소마트로곤 단일 용량의 독성을 평가하고 최대 내약 용량(MTD)을 확립하기 위함.

방법 : SD 랫드 대상 4 주 시험에서 소마트로곤은 0, 3, 6, 36, 180mg/kg 의 용량으로 주 2 회(총 8 회 투여) SC 투여

결과

(임상소견)

- 36 및 180mg/kg: 더 높은 체중 및 먹이 섭취량이 관찰되었다.
- 투여 종료시점과 2 주 회복 단계 이후 대조군 및 180mg/kg 투여군의 대부분의 동물에서 항소마트로곤 항체가 관찰되었으나 소마트로곤에 대한 노출 또는 생물학적 반응성(체중 증가 및 IGF-1) 모두에 영향을 미치지 않았다.

(현미경 소견)

- 모든 용량의 수컷에서 젖샘 여성화(최소 내지 경증 수준)를 보였다.
- 36 및 180mg/kg의 암컷: 젖샘 소엽 과형성(최소 내지 중등도 수준)
- 모든 용량의 수컷, 36 및 180mg/kg의 암컷에서 간 문맥주위 공포형성(최소 내지 중등도 수준)을 보였다.
- 모든 용량의 수컷과 암컷(대조군 포함)에서 주사 부위에 단핵세포 침윤(180mg/kg의 수컷과 36 및 180mg/kg의 암컷에서 발생률 증가)(최소 내지 경증 수준)이 관찰되었다.
- 180mg/kg의 암컷에서 최소 내지 경증 수준의 신세뇨관 무기질화(최소 내지 경증 수준)가 관찰되었다.
- 180mg/kg의 수컷에서 비장에 나타난 최소 수준의 골수외 조혈 증가(최소 수준)하였다.
- 회복 기간 이후 유일하게 젖샘(주로 수컷)에 시험물질 관련 변화가 지속되었다.
- 이러한 소견은 예상된 약리학적 활성과 관련되었으며, 다른 성장 호르몬 유사체(젖샘 및 비장)와 함께 이전에 보고되었으며, 먹이 섭취량의 증가와 관련(간 및 신장) 및/또는 2 주 회복 단계 이후 부분 또는 완전 가역적이었다.

(NOAEL)

- 해당 변화는 이상반응으로 간주되지 않았다. 이러한 결과에 기반하여 무독성량(NOAEL)은 180mg/kg이었으며, 평균 제 26일 관찰된 최고 농도(Cmax)값 95.7μg/mL 및 농도-시간 곡선하 면적(AUC)last 값 3280μg.h/mL 와 관련되었다.

4.2.2.2. 1592-004(TP-4-004): 붉은털 원숭이 대상 4 주 피하 독성 시험(2주 회복기)

목적 : 붉은털 원숭이에 SC로 투여된 소마트로곤 단일 용량의 독성을 평가하고 최대내약용량(MTD)을 확립하기 위함.

방법 : 붉은털 원숭이 대상 4 주 시험에서 소마트로곤은 6 일마다(총 5 회 투여) 0, 1.8, 18 또는 90mg/kg의 용량으로 SC 투여

결과

(임상소견)

- 임상 징후, 체중, 안과학, ECG, 임상 병리학, 육안 평가 또는 장기 중량에 미치는 시험물질 관련 이상 효과는

나타나지 않았다.
- IGF-1 농도는 투여 단계 과정 진행에 따라 증가했다.
- 단 한 마리의 동물이 양성 항체 반응을 보였고, 이는 중화 항체와 관련이 없었다.
- 주사 부위의 가역적 염증/섬유형성증 이외에 다른 현미경적 소견은 없었다.

(NOAEL)
- NOAEL은 90mg/kg 이었고. 평균 제19일 Cmax 값 119μg/mL 및 AUClast 값 4100μg.h/mL와 관련되었다.

4.2.2.3. 1592-006(M04008): 붉은털 원숭이 대상 26 주 피하 독성 시험(4주 회복기)

목적 : 붉은털 원숭이에 SC로 투여된 소마트로곤 단일 용량의 독성을 평가하고 최대내약용량(MTD)을 확립하기 위함.

방법 : 붉은털 원숭이(약 2.5~4세)를 대상으로 한 26주 시험에서는 5일마다 0, 1.5, 15, 또는 30mg/kg의 용량이 SC 투여

결과

(임상소견)
- 임상 징후, 체중, 안과학, ECG, 임상 병리학, 육안 평가 또는 장기 중량에 미치는 시험물질 관련 이상 효과는 나타나지 않았다.
- 시험물질은 Bio-Tropin을 투여한 동물과 유사한 빈도로 유의한 중화 특성이 없는 경증의 면역원성 반응을 유발하는 것으로 간주되었다.
- IGF-1 농도는 모든 시험물질 용량에서 증가했다.

(현미경 소견)
- 주사 부위로 국한되어 혼합 세포의 최소 수준의 침윤을 포함하였다.
- 기타 변화(예: 삼출물, 섬유증, 염증, 출혈, 변성/괴사)는 Bio-Tropin 및 시험물질 투여군에서 산발적이고 낮은 확률로 발생하였다(최소 내지 경증 수준).
- 회복 단계 후 거의 대부분 회복됨(Bio-Tropin 투여군의 수컷 1 마리와 암컷 1 마리에서만 지속되었다.

(NOAEL)
- NOAEL은 30mg/kg이었고, 평균 제1일 Cmax 값 50.9μg/mL 및 AUClast 값 1430μg.h/mL 와 관련되었다. 전반적으로 시험물질 간에 유사한 독성 프로파일을 보였다.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 소마트로곤을 이용한 유전독성 시험은 ICH S6(R1)에 따라 일반적으로 단백질 기반 생물학적 치료법에 요구되지 않기 때문에 수행되지 않았다.

4.2.4. 생식발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 미국 FDA 또는 EU 보건 당국의 피드백에 따라 발달독성 시험은 랫드에서만 완료되었다. 이러한 시험에서 GH 에 대해 알려진 것과 다른 예상되지 않은 독성은 없었다. 랫드 및 토끼를 대상으로 한 발달독성 연구에서 지노트로핀(소마트로핀)에 대해 보고된 소견과 유사하였으며, 기형 발생에 대한 증거는 없었다.

4.2.4.1. 1592-009(M-04-011): 랫드에서의 통합 수태능 및 배태자 발달 시험

목적 : 소마트로곤이 수태능과 초기 배자 발달에 영향을 미칠 가능성 평가

방법 : 수컷의 경우 교미 전 4주부터 안락사까지(대략 총 8주 동안) 그리고 암컷의 경우 교미 전 2주부터 최대 임신일(Gestation Day, GD) 7일까지 0, 3, 10 또는 30mg/kg 용량으로 2일마다 SC 주사를 통해 투여

결과

(임상소견)
- 수태능이나 초기 배자 발달에 대한 영향은 없었다.
- 정자 매개변수에 미치는 영향은 없었습니다.

- 10 및 30mg/kg에서 발정주기 길이의 증가, 더욱 긴 교접 간격 및 황체 수 증가가 관찰되었으나, 수컷 또는 암컷 교미 지수나 생존 가능한 배자 수, 재흡수 또는 착상 후 손실 백분율에 대한 영향은 없었다.

(NOAEL)

- 수태능 및 생식 능력에 대한 NOAEL은 30mg/kg 이었다.

4.2.4.2. 1592-007(M-04-009): SD 랫드에서 소마트로곤의 범위 설정 피하 발달독성 시험

목적 : 배태자 발달 시험 수행 전, 용량 범위 설정 시험으로 수행

방법 : SD 랫드를 대상으로 2.5, 5, 10, 30mg/kg(각각 1.428, 0.119, 0.238, 0.476, 1.428mL/kg 의 용량 및 농도 21mg/mL)이 GD 제6일부터 제18일까지 2일마다 SC 주사를 통해 투여

결과

(임상소견)

- 사망 및 임상 징후는 발견되지 않았다.
- ≥5mg/kg GD 6~18일 동안 시험물질과 관련된 모체 평균 체중 및 체중 증가가 관찰되었다(약리학적 활성과 관련있음).
- 대부분의 시험 기간 동안(GD 제6일~제20일) 10 및 30mg/kg에서 체중 증가는 통계적으로 유의하게 더 높았다. 이러한 증가는 시험물질의 약리학적 활성과 관련이 있었다.
- 모체 먹이 섭취량, 육안 소견, 자궁 매개변수, 태아 체중, 성비 또는 태아 외형에 대한 시험물질 관련 영향은 없었다.

(NOAEL)

- 모체 독성의 NOAEL과 발달독성의 NOAEL은 30mg/kg 이었다.

4.2.4.3. 1592-008(M-04-010): 배태자 발달 시험 및 독성동태 평가

목적 : Pivotal 시험에서 소마트로곤의 잠재적 모체 및 배태자 영향 평가

방법 : SD 랫드 암컷(25 마리/군)을 대상으로 0(대조군), 3, 10, 30mg/kg 의 용량(각각 1.428, 0.1428, 0.4762, 1.428mL/kg 의 용량, 농도 21mg/mL)으로 GD 제 6 일부터 제 18 일까지 2 일마다 SC 주사를 통해 투여

결과

(임상소견)

- ≥3mg/kg 암컷의 교미 전 및 임신 단계에서 시험물질 관련 및 용량 의존적으로 유의하게 더 높은 체중 증가가 관찰되었다.
- 태자 농도는 모체 농도보다 훨씬 낮았으며 용량 비례적이었습니다. 평균 태자 혈청 농도 값은 3, 10 및 30mg/kg/dose의 모체 투여량에서 각각 2.51, 5.09 및 14.9ng/mL이었다.
- 투여량에서도 유해한 모체 또는 배태자 영향이 발생하지 않았습니다.
- ≥10mg/kg 의 수컷과 암컷(교미 전)에서, 그리고 ≥3mg/kg 의 임신 중인 암컷에서 먹이 섭취량이 유의하게 증가하였는데 이는 시험물질의 약리학적 활성과 관련이 있었으며 이상반응으로 간주되지 않았다.
- 교미, 수태능 및 생식 지수에는 영향을 미치지 않았다.
- ≥10mg/kg에서 착상 전 손실이 약간 더 높았지만 다른 모든 자궁 매개변수는 대조군과 유사하였다.
- 다른 성장 호르몬 제품에서도 유사한 효과(예: 발정주기 연장, 교미 시간 증가, 황체 및 이식 횟수 증가)가 관찰되었다(Jørgensen 외, 1991; 지노트로핀 제품설명서, 2016).
- 정자 매개변수(운동성, 농도 및 형태)에 미치는 시험물질 관련 영향은 없었다.

(현미경 소견)

- 부검 시 시험물질과 관련된 육안적 소견은 없었다.
- ≥10mg/kg 암컷 및 30mg/kg 수컷에서 약간의 시험물질과 관련된 미미한 장기 무게 증가가 관찰되었고, 이는 체중과 관련있었다.

(NOAEL)

- 모체 독성의 NOAEL 및 발달독성의 NOEL은 검사된 최고 투여량인 30mg/kg였고, 각각 8.96μg/mL 및 180μ

g.h/mL의 GD 18일 평균 Cmax 및 AUClast 값과 관련되어 있었다.

4.2.4.4. 1592-010(TP-4-004): 모체 기능을 포함한 출생 전후 발달 시험

목적 : 출생 전 및 출생 후 발달에 대한 소마트로곤의 잠재적인 영향 평가

방법 : 임신/수유 중인 SD 랫드 암컷(25 마리/투여군)을 대상으로 0(대조군), 3, 10, 30mg/kg(각각 0.75, 0.075, 0.25, 0.75mL/kg, 농도 40mg/mL)의 용량으로 GD 제 6 일부터 LD 제 20 일까지 2 일마다 견갑골 부위에 SC 주사를 통해 투여

결과

- 모든 F0 암컷은 최종 안락사 시점까지 생존했으나, 이 약과 관련되지 않은 30mg/kg 암컷 한 마리 사망이 있었다.
- F0 암컷에서는 시험물질과 관련된 임상적 이상 징후가 관찰되지 않았다.
- F0 암컷에서 평균 체중, 체중 변화 또는 먹이 섭취량 증가는 시험물질과 관련된 것으로 시험물질의 약리학적 활성화로 간주되었다.
- F0 암컷에서 부신이 용량 의존적 방식으로 확장되었으나, 이는 관찰된 더 높은 체중 및 약리학적 활성도와 관련이 있었고 이상반응으로 간주되지 않았다.
- F0 출산 또는 F1 한배새끼 크기 또는 이유기 전 F1 새끼의 평가(성비, 이유기까지의 생존 기간, 임상 소견 또는 행동, 발달, 감각 평가)또는 이유기 후 F1 새끼의 평가(생존, 성적 성숙, 행동 평가[운동 활동, 학습 및 기억], 생식 능력, 수태능, 육안 평가)에서 시험물질 관련 영향은 없었다.
- F1 수컷 및 암컷에서 더 높은 평균 체중은 시험물질의 약리학적 활성에 의한 것으로 부합했으며, 이상반응으로 간주되지 않았다.
- 30mg/kg 에서 교미 간격이 길수록 발정주기 길이도 길어졌으며, 이는 다른 성장 호르몬 제품에서도 관찰되었다.

(NOAEL)

- F0 모체독성 및 F1 새끼의 생식 능력 및 평가에 대한 NOAEL은 30mg/kg 이었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복독성
  - SD 랫드 및 붉은털 원숭이에서 노출(Cmax 및 AUC로 평가)은 거의 용량 비례적으로 증가하였음.
  - SD 랫드에서 GH의 일차 약력학적 영향에 해당하는 IGF-1 증가 및 체중 증가가 관찰되었음.
  - 주사 부위의 현미경적 소견으로 염증, 단핵세포 침윤, 섬유형성 및/또는 변성/괴사가 관찰되었고, 이는 경미 내지 경증의 중증도였고 회복 단계 종료 시 가역적이었으므로 유해하지 않은 것으로 간주되었음.
  - 시험물질 관련 소견으로 랫드의 젖샘, 간, 신장 및 비장에서 발생했습니다. 이들 소견은 예상된 약리학적 활성과 관련이 있었고, 다른 GH 유사체에서 이전에 보고된 바 있으며(젖샘 및 비장), 먹이 섭취량 증가와 관련이 있었고/있었거나(간 및 신장), 2 주 회복 단계 후 부분적으로 또는 완전하게 가역적이었음.
- 생식·발생독성
  - 태자 농도는 모체 농도보다 낮았으며 용량 비례적이었음.
  - SD 랫드 및 붉은털 원숭이에서 소마트로곤은 Bio-Tropin 대비 더 긴 반감기와 더 낮은 청소율을 보였음.
- 약력학
  - 수행된 비임상시험에서 성장 호르몬의 일차 약력학적 효과인 IGF-1 증가와 이차 효과인 체중 증가가 관찰되었음.
  - 시험물질 관련 영향은 주사 부위의 현미경적 소견(염증, 단핵세포 침윤 및/또는 변성/괴사 등)으로 구성되었다. 주사 부위 소견은 중증도가 최소 내지 경증이었고 회복 단계 종료 시 일반적으로 가역적이었으므로 이러한 소견은 이상반응으로 간주되지 않았음.
  - 소마트로곤과 관련된 기타 시험물질 관련 소견은 랫드에서 젖샘(여성화[수컷]및 소엽 과다형성[암컷]), 간(문

맥주위 공포형성), 신장(신장의 세뇨관 무기질) 및 비장(골수외 조혈)에서 발생하였으나 이러한 소견은 예상된 약리학적 활성과 관련되었고, 다른 GH 유사체(젖샘 및 비장)에서 이전에 보고된 바 있음.

- 약동학
  - 붉은털 원숭이에 대한 26주 시험에서 NOAEL은 검사된 최고 투여량인 30mg/kg였고, 11.9μg/mL의 평균 Cav와 관련이 있었으며, 이는 0.66mg/kg/week 용량에서 소아 GHD 환자에서 관찰된 사람 Cav 노출의 71배에 해당됨.
  - 소마트로곤은 rhGH와 동일한 작용 기전에 의해 기능하는 것으로 나타나며, 소마트로곤에 대한 새로운 안전성 검토항목은 확인되지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

보고서 번호	시험 종류	보고서 위치 /Module	GLP 준수여부
1차 약력학			
	랫드, 사람 및 붉은털 원숭이 성장 호르몬 수용체에 대한 소마트로곤 및 사람 성장 호르몬의 결합 친화력 비교		
	BAFB2B2 세포주 내 증식 유도 능력		
	루시페라아제 활성		
	뇌하수체 절제 랫드에 대한 체중 증가 역가 시험, 단회 투여 및 반복 투여		
	SD 랫드의 체중 증가에 대한 소마트로곤의 효과		
	뇌하수체 절제 랫드의 IGF-1 반응에 대한 소마트로곤의 효과		
	SD 랫드의 IGF-1 반응에 대한 소마트로곤의 효과, 4 주 피하 투여		
	붉은털 원숭이의 IGF-1 반응에 대한 소마트로곤의 효과, 4 주 피하 투여		
	붉은털 원숭이의 IGF-1 반응에 대한 소마트로곤의 효과, 4 주 피하 투여		

5.2. 효력시험

- 일차 약력학

<In vitro 효력>

study #	결과
랫드, 사람 및 붉은털 원숭이 성장 호르몬 수용체에 대한 소마트로곤 및 사람 성장 호르몬의 결합 친화력 비교	**표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance, SPR) 분석으로 결합 친화력 비교 수** **Table 2.6.2-3. SPR Kinetic Parameters of Somatrogon and hGH (Bio-Tropin®) Binding to Human, Rat, and Monkey GHRs**

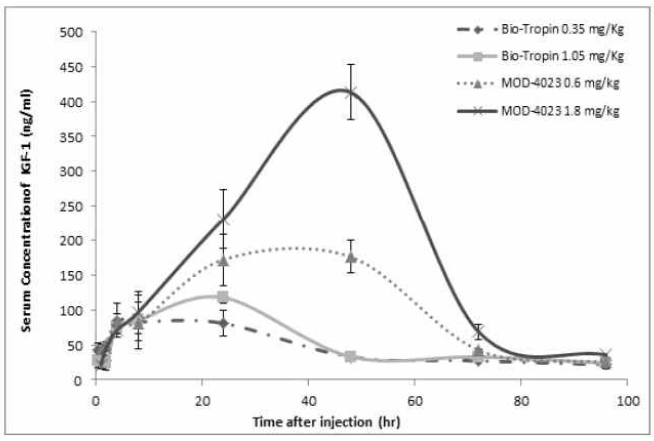
Substrate on Chip	Test Article[a]	Study Number (Sponsor Reference Number)	K_{on} x10^{5b} (M^{-1} S^{-1}) (SD)	K_{off} x10^{-5b} (S^{-1}) SD)	K_d (nM) (SD)[b]	χ^{2b}
hGHR	Bio-Tropin® (3)	PF-06836922_02Oct15_161640; CD-04-0029	4.12 (0.06)	22.7 (9.71)	0.55 (0.24)	0.65 (0.07)
	Somatrogon (3)		0.309 (0.0184)	56.5 (35)	18.46 (11.55)	0.47 (0.12)
Rat GHR	Bio-Tropin® (3)		12.20 (3.46)	67.8 (34.3)	0.54 (0.19)	0.81 (0.30)
	somatrogon (3)		0.844 (0.419)	54.4 (25.9)	6.57 (0.64)	0.79 (0.53)
hGHR	Bio-Tropin® (9)	PF-06836922_20May16_092607 CD-04-0058	8.02 (4.43)	6.03 (4.63)	0.91 (0.79)	0.76 (0.53)
	somatrogon (10)		1.01 (0.42)	5.8 (2.76)	7.39 (5.23)	1.15 (0.63)
rhesus monkey GHR	Bio-Tropin® (11)		11.62 (12.21)	15.25 (4.58)	2.09 (1.33)	0.76 (0.11)
	somatrogon (11)		1.31 (0.79)	17.0 (14.1)	13.15 (7.92)	0.46 (0.25)

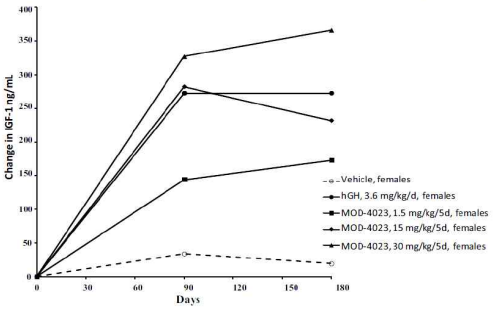
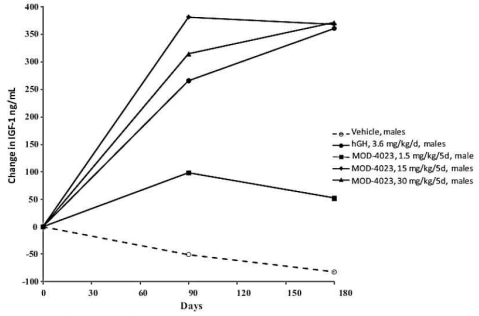
GHRs = Growth hormone receptors; hGH = Human growth hormone; hGHR = Human growth hormone receptor; K_d = Dissociation constant; K_{on} = Kinetic binding on rate; K_{off} = Kinetic binding off rate; SD = Standard deviation; SPR = Surface plasmon resonance; χ^2 = Chi squared test
a. All values presented as Test Article (replicates).
b. All values presented as mean (± Standard Deviation).

<table>
<tr><td></td><td>· 랫드 및 사람 GH 수용체에 대한 hGH 의 유사한 친화력을 보여주었다.
· Bio-Tropin 및 소마트로곤의 친화력은 모두 hGHR과 비교했을 때 붉은털 원숭이 GHR 에서 유사하게 2배 가량 감소하였다. 2개의 hGH 유도체를 랫드, 붉은털 원숭이 또는 hGHR 에 대한 친화력 측면에서 비교했을 때 수용체에 대한 소마트로곤의 친화력은 Bio-Tropin 보다 6.12배 더 낮았다.</td></tr>
<tr><td>BAFB2B2 세포주 내 증식 유도 능력</td><td>일차 Pro-B Baf-3 세포(BAFB2B2 세포주)에서 소마트로곤의 증식 유도 능력 검사
· 소마트로곤은 용량 의존적으로 증식을 유도했으나, Bio-Tropin에 비해 강도가 33배 더 낮았다.
Table 2.6.2-4. Effect of Somatrogon and Bio-Tropin® on BAFB2B2 Cell Proliferation
<table>
<tr><th>Assay</th><th>Somatrogon</th><th>Bio-Tropin®</th></tr>
<tr><td>Proliferation of BAFB2B2 cells[a]</td><td>EC50 = 15.8 ± 2.0 ng/mL</td><td>EC50 = 0.36 ± 0.06 ng/mL</td></tr>
<tr><td>Proliferation of BAFB2B2 cells[b]</td><td>EC50 = 12.2 ± 2.4 ng/mL</td><td>EC50 = 0.37 ± 0.06 ng/mL</td></tr>
<tr><td>Inhibition of proliferation by hGHR[a]</td><td>IC50 = 29.9 ± 7.2 ng/mL</td><td>NT</td></tr>
<tr><td>Inhibition of proliferation by hGHR[b]</td><td>IC50 = 67.3 ± 13.2 ng/mL</td><td>IC50 = 3.74 ± 1.68 ng/mL</td></tr>
<tr><td>Inhibition of proliferation by rat GHR[a]</td><td>IC50 = 26.5 ± 4.7 ng/mL</td><td>NT</td></tr>
<tr><td>Inhibition of proliferation by rhesus monkey GHR[b]</td><td>IC50 = 212.6 ± 25.4 ng /mL</td><td>IC50 = 13.62 ± 5.97 ng/mL</td></tr>
</table>
BAFB2B2 = Murine primary pro-B BAF-3 cells stably transfected and highly expressing hGHR; EC50 = 50% Effective concentration; IC50 = 50% Inhibition concentration; hGHR = Human growth hormone; NT = Not tested; rhGH = Recombinant human growth hormone.
a. Values from Study PF-06836922_02Oct15_161640, CD-04-0029.
b. Values from Study PF-06836922_20May16_092607, CD-04-0058.
· 이들 소견은 hGHR 및 붉은털 원숭이 GHR 의 단백질 서열이 94.1%의 유사성을 가지나, hGHR 및 랫드 GHR 의 아미노산 서열 유사성은 68.9%이었다.
· GH가 골격 성장을 조절하는 중요한 한 가지 방법은 IGF-1 생성에 자극을 주는 간접적 매개 방식이었다. GH의 IGF-1 생성 조절은 전사 인자, STAT5b 의 인산화에 의해 부분적으로 변환되며, 사람에 대한 증거가 더욱 증가하면서 STAT5b 는 IGF-1 의 GH 매개 자극을 주로 담당하는 것으로 알려져있다(Rosenfeld & Hwa, 2009). hGHR가 발현된 HEK-293 세포주에 Bio-Tropin 또는 소마트로곤을 배양했을 때 STAT5b 의 인산화가 관찰되었다.
· 소마트로곤 매개 인산화는 동일한 효과를 생성하는 Bio-Tropin 보다 더 높은 농도가 필요하였다.</td></tr>
<tr><td>루시페라아제 활성</td><td>GH 매개 유전자 조절도 루시페라아제 활성 분석을 사용하여 측정
· Bio-Tropin 및 소마트로곤을 농도를 높이면서 hGHR 발현 세포와 함께 배양한 결과 루시페라아제 활성이 증가하였고, 이는 용량-반응 비례적이었다.
· 소마트로곤의 경우 루시페라아제 반응은 Bio-Tropin 보다 더 높은 농도가 필요하였으며, 이러한 결과는 세포 증식 분석과 일치하였다. 전반적으로 시험관 내 데이터에 따라, 소마트로곤의 작용 기전은 rhGH 의 작용 기전과 유사하지만 더 낮은 친화력과 특이적 활성을 보이는 것으로 관찰되었다.</td></tr>
</table>

<In vivo 약리>

<table>
<tr><th>study #</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>뇌하수체 절제 랫드에 대한 체중 증가 역가 시험, 단회 투여 및 반복 투여</td><td>· Bio-Tropin 0.1mg/kg의 매일 주사 후(총 0.4mg/kg), 제4일 누적 체중 증가는 0.55 또는 1.1mg protein/kg의 소마트로곤 단회 주사와 유사했으며, 5.5mg protein/kg의 소마트로곤 용량에서도 체중 증가의 상승이 관찰되었다.
Table 2.6.2-5. Single Dose Weight Gain (g) in Hypophysectomized Rats
<table>
<tr><th>Group[a] / Dose</th><th colspan="5">Days</th></tr>
<tr><th></th><th>0</th><th>2</th><th>4</th><th>7</th><th>10</th></tr>
<tr><td>Placebo</td><td>0</td><td>0.3 ± 2.9</td><td>0.9 ± 3.8</td><td>-0.3 ± 3.2</td><td>-2.3 ± 3.0</td></tr>
<tr><td>Bio-Tropin® / 0.1 mg/kg/day</td><td>0</td><td>5 ± 3.9</td><td>9.5 ± 4.3</td><td>14.1 ± 4.2</td><td>19.8 ± 3.1</td></tr>
<tr><td>somatrogon / 0.55 mg protein/kg</td><td>0</td><td>9.3 ± 1.3</td><td>8.3 ± 1.5</td><td>9.8 ± 2.4</td><td>11.3 ± 2.8</td></tr>
<tr><td>somatrogon / 1.1 mg protein/kg</td><td>0</td><td>8.9 ± 1.4</td><td>8.6 ± 1.6</td><td>8.3 ± 2.4</td><td>9.8 ± 2.3</td></tr>
<tr><td>somatrogon / 5.5 mg protein/kg</td><td>0</td><td>11.4 ± 2.9</td><td>11.5 ± 1.4</td><td>12.3 ± 2.6</td><td>13.0 ± 2.6</td></tr>
</table>
[a] n = 8/group. Data reported as mean ± Standard Deviation.
Values from Study PF-06836922_02Oct15_161925, CD-04-0034.
· 뇌하수체를 절제한 랫드에서 12 일 동안 4 일마다 소마트로곤(0.48, 1.45 및 4.34mg/protein/kg)을 투여했을 때 체중 증가의 용량 반응이 관찰되었고 0.48mg protein/kg/dose 에서는 Bio-Tropin(12일 동안 매일 0.1mg/kg)과 유사한 증가가 나타났으며 1.45 및 4.34mg protein/kg/dose 에서는 체중 증가의 폭이 더 컸다.
· 0.48 및 1.45mg protein/kg/dose 용량의 소마트로곤을 14 일 동안 7 일마다 투여했을 때, Bio-Tropin 의</td></tr>
</table>

	매일 주사(14 일 동안 매일 0.1mg/kg)에서 관찰된 것과 유사한 체중 증가가 도출되었다. **Table 2.6.2-6. Repeat Dose Weight Gain (g) of Hypophysectomized Rats Relative to Day 0** Group[a] (Dose) / Days: 0 / 3 / 5 / 7 / 10 / 12 / 14 / 17 / 21 Placebo: 0 / -2.67 ± 2.35 / -1.44 ± 1.33 / -1.33 ± 3.08 / 0.22 ± 2.73 / 1.67 ± 2.65 / 1.2 ± 2.62 / 2.9 ± 2.2 / 3.1 ± 5.09 Bio-Tropin® (0.1 mg/kg/day): 0 / 3.1 ± 4.2 / 7.2 ± 3.85 / 8.3 ± 3.5 / 12.8 ± 4.69 / 14.9 ± 4.82 / 16 ± 5.23 / 14.7 ± 5.83 / 6.9 ± 3.7 Somatrogon (0.48 mg protein/kg/4 days): 0 / 1.4 ± 1.17 / 9.2 ± 2.49 / 7.8 ± 2.15 / 12.1 ± 2.88 / 10.4 ± 3.24 / 15.8 ± 3.85 / 14.5 ± 4.45 / 6.1 ± 2.88 Somatrogon (1.45 mg protein/kg/4 days): 0 / 5.3 ± 4.57 / 13.6 ± 4.9 / 12.9 ± 5.86 / 22.1 ± 5.79 / 18.6 ± 6.59 / 27.1 ± 8.23 / 24.6 ± 6.77 / 10.1 ± 3.93 Somatrogon (4.34 mg protein/kg/4 days): 0 / 9.1 ± 2.08 / 17.6 ± 4.2 / 20.4 ± 4.6 / 27.9 ± 8.39 / 20.5 ± 10.29 / 36 ± 11.05 / 31.8 ± 4.73 / 11.1 ± 4.38 Somatrogon (0.48 mg protein/kg/7 days): 0 / 2.4 ± 1.43 / 4.3 ± 1.95 / 4.9 ± 2.02 / 8.0 ± 2.91 / 8.6 ± 2.88 / 10.1 ± 2.77 / 13.5 ± 3.5 / 8.7 ± 2.06 Somatrogon (1.45 mg protein/kg/ 7days): 0 / 4.1 ± 1.6 / 5.0 ± 1.63 / 5.7 ± 2.06 / 12.3 ± 1.95 / 11.2 ± 2.49 / 12.6 ± 1.65 / 18.3 ± 2.11 / 11.9 ± 2.28 Somatrogon (4.34 mg protein/kg/ 7 days): 0 / 7.0 ± 4.35 / 8.5 ± 4.43 / 9.5 ± 5.23 / 19.4 ± 5.15 / 13.9 ± 6.21 / 18.9 ± 4.91 / 25.5 ± 10.56 / 12.6 ± 3.91 [a] n = 8/group. Data reported as mean ± Standard Deviation. Values from Study PF-06836922_02Oct15_161925, CD-04-0034.
SD 랫드의 체중 증가에 대한 소마트로곤의 효과	· 정상 SD 랫드에서 4 주 동안 주 2 회(8번), SC로 소마트로곤이 투여되었고(3.6, 6, 36, 180mg protein/kg/dose), 대조군과 비교하여 180mg/kg 수컷과 암컷에서 더 높은 평균 체중이 관찰되었고 투여 및 회복 기간 내내 지속되었다. 부형제 대조군과 비교 시, 수컷 체중은 4%-13%, 암컷 체중은 9%-35% 더 높은 범위였으며, 대부분의 경우 통계적으로 유의했습니다. 36 및 180mg protein/kg/dose에서의 이러한 체중 증가는 먹이 섭취량 증가와 상관관계가 있었고 소마트로곤의 약리학적 활성과 관련된 것으로 간주되었다.
뇌하수체 절제 랫드의 IGF-1 반응에 대한 소마트로곤의 효과	· 소마트로곤의 SC 주사, 단회 투여 후 IGF-1 반응은 Bio-Tropin 주사 후 관찰된 것보다 유의하게 더 높았습니다. IGF-1 반응의 피크값은 Bio-Tropin 및 소마트로곤 모두에서 전체적으로 용량 비례적이었습니다. · 소마트로곤 치료 후 IGF-1의 Tmax는 36-48 시간으로 Bio-Tropin 의 20-24 시간과 대비되었으며, 소마트로곤의 연장된 기전이 뒷받침되었다. **Figure 2.6.2-1. IGF-1 Serum Levels in Hypophysectimized Rats Following SC Injection of Somatrogon and Bio-Tropin®** 
SD 랫드의 IGF-1 반응에 대한 소마트로곤의 효과, 4 주 피하 투여	· 정상 랫드에 대한 반복(3.6, 36 및 180mg protein/kg/dose, 4 주 동안 주 2 회 투여) 투여 후 소마트로곤에 대한 IGF-1 반응이 평가되었다. · 약물투여 전 대비 IGF-1 수치의 증가 및 지속됨이 관찰되었으므로 소마트로곤이 모든 투여군에서 시험 동안 약리학적으로 활성이었다는 것을 입증하였다.
붉은털 원숭이의 IGF-1 반응에 대한 소마트로곤의 효과, 4 주 피하 투여	· 랫드에서 관찰된 바와 같이, 18mg protein/kg의 IGF-1 반응이 수컷 및 암컷 모두 90mg protein/kg 의 반응보다 더 높았기 때문에 반응은 용량 비례적이지 않았으며, 최저 증가는 항상 1.8mg/kg/dose 군에서 발생했습니다. 반복 투여의 경우, 90mg/kg 군 수컷과 18 및 90mg/kg 군 암컷에서 제 19 일 약물투여 전 IGF-1 농도가 제 1 일 약물투여 전 농도를 초과하여 상승했습니다. 이러한 결과는 소마트로곤이 붉은털 원숭이에서 hGH 와 유사한 생물학적 활성을 가진다는 것을 입증한다.
붉은털 원숭이의	· 5 일마다 1.5mg protein/kg 의 저용량 소마트로곤에 대한 IGF-1 반응은 부형제 주사에 대한 반응보다

IGF-1 반응에 대한 소마트로곤의 효과, 4 주 피하 투여	컸지만 더 고용량의 소마트로곤 및 소마트로핀의 치료보다 적었다. · 소마트로핀과 중간 용량(15mg protein/kg) 및 고용량(30mg protein/kg) 소마트로곤에 대한 IGF-1 반응은 유사했습니다. 제 1 일부터 제 91 일까지 IGF-1 반응이 증가하였다. · 제 91 일 이후 IGF-1 반응은 안정화된 것으로 보였으며, 제 181 일 약간의 증가만이 있었다. IGF-1 농도의 증가는 소마트로곤이 GH 와 유사한 생물학적 활성을 가진다는 것을 보여주었다. **Figure 2.6.2-2. Change From Baseline in Serum IGF-1 Concentrations in Female Rhesus Monkeys Following SC Injection for 26 Weeks (Study 1592-006)**  **Figure 2.6.2-3. Change From Baseline in Serum IGF-1 Concentrations in Male Rhesus Monkeys Following SC Injection for 26 Weeks (Study 1592-006)**  Average IGF-1 change from baseline in female Rhesus monkeys following repeated dose administration of somatrogon (MOD-4023) every 5 days, or Bio-Tropin® (hGH)/vehicle daily, for 26 weeks. n = 3 animals/s/group. d = Days; hGH = Human growth hormone; IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1; n = Number of animals; SC = Subcutaneous.

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 약물학적 안전성

- ICH S6(R1)에 따라 독립적 약물학적 안전성 시험은 일반적으로 단백질 기반의 생물학적 치료제에서 요구되지 않기 때문에 소마트로곤에 대해서 수행되지 않았다. 심전도 매개변수(심박수, RR 간격, PR 간격, QRS 기간, QT 간격 및 교정 QT)가 포함된 약물학적 안전성 평가변수가 붉은털 원숭이에 대한 Pivotal 독성 시험에 통합되었고(시험 1592-004 및 시험 1592-006), 중추신경계 및 호흡기계에 대한 영향이 랫드(Study 1592-003) 및 붉은털 원숭이에 대한 Pivotal 독성 시험에서 (임상 관찰을 통해) 평가되었다. 중추신경계, 호흡기계 또는 심혈관계에 대한 시험물질 관련 영향은 없었다.

- 약력학적 약물 상호작용

- 소마트로곤을 이용한 약력학적 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

- 랫드와 붉은털 원숭이에 대한 GLP 반복 투여 독성 시험에서 소마트로곤의 정량화와 소마트로곤에 대한 항체의 검출을 뒷받침할 수 있도록 밸리데이션된 분석을 진행하였다.
- 붉은털 원숭이에 대한 GLP 반복 투여 독성 시험에서 Bio-Tropin의 정량화와 Bio-Tropin 에 대한 항체의 검출을 뒷받침할 수 있도록 밸리데이션된 분석을 진행하였다.
- SD 랫드와 붉은털 원숭이에 대한 GLP 반복 투여 시험을 뒷받침할 수 있도록 랫드 및 원숭이 혈청에서 IGF-1 의 정량화를 위해 효소결합 면역흡착 측정법(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 활용하였다.

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 단회 투여 약동학/독성동태

- 뇌하수체를 절제한 수컷 랫드에서 0.6 및 1.8mg/kg 의 소마트로곤 용량 또는 0.35 및 1.05mg/kg 의 Bio-Tropin 용량의 단회 SC 투여 후 소마트로곤 및 Bio-Tropin의 PK 및 TK를 비교하였다. 소마트로곤 및 Bio-Tropin 모두에서 Cmax 및 AUC 는 거의 용량 비례적으로 증가했습니다. 소마트로곤의 평균 Cmax 및 AUC 는 Bio-Tropin 에 비해 각각 2 배 및 10 배 더 높았으며, 소마트로곤의 $t_{½}$ 및 Tmax는 Bio-Tropin 보다 5배 및 16배 더 길었다. 소마트로곤 및 Bio-Tropin 의 평균 $t_{½}$ 및 CL/F 는 용량 독립적이었으며 각각 대략적으로 7.0 및 1.5 시간 그리고 50 및 270mL/h/kg 이었다. 소마트로곤의 노출에서 성별 관련 차이는 관찰되지

않았습니다. 노출은 용량 증가에 따라 거의 비례적으로 증가하였다. 흡수는 ≥6 시간의 평균 Tmax에서 연장되는 것으로 보였습니다. 평균 CL/F 및 $t_{½}$은 각각 92~151mL/h/kg 및 4.7~5.5 시간의 범위였다(표 2.6.4-1).

Table 2.6.4-1. Mean Pharmacokinetics of Somatrogon and Bio-Tropin® and Toxicokinetics of Somatrogon in Rats Following SC Administration

Study	Dose (mg /kg)	Sex/N	C_{max} µg/mL	T_{max} h	AUC_t µg•h/mL	AUC_{inf} µg•h/mL	CL/F mL/h/kg	$t_{½}$ h
CD-04-0035	Somatrogon; 0.6	M/12[a]	0.681	8.0	11.5	11.5	52.2	7.0
	Somatrogon;1.8	M/12[a]	2.15	8.0	37.7	37.7	47.7	6.8
	Bio-Tropin®; 0.35	M/9[a]	0.440	0.5	1.28	1.28	274	1.5
	Bio-Tropin®; 1.05	M/9[a]	1.08	0.5	3.54	3.54	296	1.5
1592-001	Somatrogon; 3.6	M/6, F/6	1.76	6.0	25.4	25.4	151	5.5
	Somatrogon; 36	M/6, F/6	17.9	8.0	372	372	96.7	5.2
	Somatrogon; 180	M/6, F/6	69.4	16	1960	1960	92.0	4.7

- 붉은털 원숭이에서 1.8 및 90 mg/kg 용량의 단회 SC 투여 후 소마트로곤의 PK 및 TK 분석결과, 소마트로곤 노출(Cmax 및 AUC 에 기반)의 성별 관련 차이는 관찰되지 않았으며 노출은 용량 증가에 따라 거의 비례적으로 증가하였다. 평균 Tmax는 1.8 및 90mg/kg 용량의 약물투여 후 약 4시간 및 11시간에 각각 관찰되었습니다. 소마트로곤의 평균 $t_{½}$ 및 CL/F는 용량 독립적이었으며 각각 약 10시간 및 37-48mL/h/kg 이었다.

Table 2.6.4-2. Mean Pharmacokinetics/Toxicokinetics of Somatrogon in Rhesus Monkeys Following Single SC Administration

Study	Dose (mg/kg)	Sex/N	C_{max} µg/mL	T_{max} h	AUC_t µg•h/mL	AUC_{inf} µg•h/mL	CL/F mL/h/kg	$t_{½}$ h	Vz/F L/kg
1592-002	1.8	M/3, F/3	2.07	4.0	38.7	39.0	47.5	10	0.701
	90	M/3, F/3	109	11	2440	2470	37.0	9.9	0.529

- 반복 투여 약동학/독성동태

- 랫드 및 붉은털 원숭이에 대한 Pivotal 반복 투여 독성 시험 및 랫드에 대한 수태능 및 EFD 시험의 일환으로 SC 투여 후 소마트로곤의 TK 및 ADA 발생률이 평가되었다.
- 임신한 랫드에 대한 SC EFD 시험에서 소마트로곤에 대한 노출은 2 일마다 투여한 3-30mg/kg 의 증가 용량에 따라 증가하였다. 임신일(gestational day, GD) 6 일 및 GD 18 일에 노출(AUC24 및 AUC48로 평가)은 일반적으로 유사하였다. GD 18 일 약물투여 후 24 시간에 수집된 통합 태자 샘플에 소마트로곤 농도가 존재했으며 태자에 대한 소마트로곤의 노출이 확인되었다. 태자 농도는 모체 농도보다 훨씬 낮았으며 용량 비례적이었다.

Table 2.6.4-3. Mean Pharmacokinetics/Toxicokinetics of Somatrogon in Rats Following Repeat SC Administration

Study	Day	Dose (mg/kg)	Sex /N	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (µg•h/mL)	AUC_{inf} (µg•h/mL)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{½}$ (h)
1592-003[a, b]	1	3.6	M/9, F/9	1.28	4.0	18.2	18.2	198	4.1
		36	M/9, F/9	12.7	8.0	278	278	129	4.9
		180	M/9, F/9	45.7	8.0	1490	1490	121	5.2
	26	3.6	M/9, F/9	2.49	8.0	44.8	44.9	80.2	7.5[c]
		36	M/9, F/9	25.7	24	750	750	48.0	4.8[c]
		180	M/9, F/9	95.7	24	3280	3280	54.9	6.2

Study	Day	Dose mg/kg	Sex /N	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24} (µg•h/mL)	AUC_{48} (µg•h/mL)	AUC_{inf} (µg•h/mL)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{½}$ (h)
1592-008[b,d]	GD6	3	F/9	2.02	4.0	24.4	25.1	25.2	119	5.0
		10	F/9	5.03	8.0	69.7	76.5	76.7	130	5.0
		30	F/9	14.3	8.0	236	315	316	94.9	5.1
	GD18	3	F/9	1.69	8.0	22.5	NC	NC	NC	NC
		10	F/9	6.21	8.0	89.5	NC	NC	NC	NC
		30	F/9	8.96	8.0	180	NC	NC	NC	NC

- 소마트로곤 노출(Cmax 및 AUC에 기반)의 성별 관련 차이는 관찰되지 않았으며 노출은 거의 용량 비례적 방식으로 증가하였다(표 2.6.4-4). 노출은 제1일 및 제19일에 유사하였다. 평균 Tmax는 제1 및 19일 약물투여 후 4.7 및 15시간 사이에 관찰되었고 모든 원숭이에서 IGF-1 농도의 증가가 관찰되었다.
- 붉은털 원숭이 대상 26 주 독성 시험의 일환으로, 1.5, 15 및 30mg/kg(1 회 투여/5 일)의 SC 투여 후 소마트로곤의 TK 및 ADA를 평가하였다. 소마트로곤 노출(Cmax 및 AUC에 기반)의 성별 관련 차이는 관찰되지 않았으며 노출은 거의 용량 비례적 방식으로 증가했습니다(표 2.6.4-4).

Table 2.6.4-4. Mean Pharmacokinetics/Toxicokinetics of Somatrogon in Rhesus Monkeys Following Repeat SC Administration

Study	Day	Dose mg/kg	Sex/N	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (µg•h/mL)[a]	AUC_{inf} (µg•h/mL)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{½}$ (h)	V_z/F (L/kg)
1592-004[b]	1	1.8	M/3, F/3	3.48	6.7	78.3	78.9	23.2	13	0.446
		18	M/3, F/3	29.3	7.3	765	771	23.8	13	0.443
		90	M/5, F/5	125	14	4060	4140	22.2	17	0.547
	19	1.8	M/3, F/3	3.82	4.7	80.7	81.2	22.4	13	0.403
		18	M/3, F/3	22.0	15	748	759	24.0	14	0.493
		90	M/5, F/5	119	9.6	4100	4210	22.3	16	0.510
1592-006[c]	1	1.5	M/6, F/6	2.30	6.0	56.6	56.7	27.4	16	0.618
		15	M/6, F/6	22.3	9.3	654	658	23.4	16	0.541
		30	M/6, F/6	50.9	7.7	1430	1440	21.1	18	0.557
	91	1.5	M/6, F/6	4.26	9.0	191	227	20.5	15	0.342
		15	M/6, F/6	25.2	12	1150	1190	19.1	17	0.389
		30	M/6, F/6	62.5	13	3400	3920	13.3	24	0.339
	181	1.5	M/6, F/6	3.73	8.7	134	139	19.6	17	0.405
		15	M/6, F/6	28.8	17	1260	1310	17.2	18	0.371
		30	M/6, F/6	54.7	17	3010	3410	16.6	20	0.364

- 대조약으로 3.6mg/kg/day의 Bio-Tropin 주사를 투여받았습니다. 예상대로 소마트로곤 노출은 Bio-Tropin 대비 소마트로곤에서 더 긴 $t_{½}$, 연장된 Tmax 및 더 낮은 CL/F 가 나타났기 때문에 Bio-Tropin 보다 더 높았습니다(표 2.6.4-5).

Table 2.6.4-5. Mean Pharmacokinetics/Toxicokinetics of Bio-Tropin® in Rhesus Monkeys Following Daily SC Administration

Study	Day	Dose mg/kg	Sex/N	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (µg•h/mL)	AUC_{inf} (µg•h/mL)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{½}$ (h)	V_z/F (L/kg)
1592-006	1	3.6	M/6, F/6	1.71	3.3	17.3	17.3	212	3.1	0.939
	91		M/6, F/6	1.84	2.2	16.2	17.9	212	4.5	1.36
	181		M/6, F/6	1.03	3.3	11.8	12.0	336	5.6	2.67

- 소마트로곤에 대한 ADA 유도 발생률을 투여 전 그리고 대조군 및 180mg/kg 군에서 평가하였습니다. 투여 전 수행된 ADA 분석은 음성이었습니다. 대조군 및 180mg/kg 군의 거의 모든 동물에서 반복 투여 후 양성 항체 역가가 나타났다.
- 그러나 1일 및 26일 약물투여 후 8 시간에 수집된 대조 샘플에서는 정량 가능한 소마트로곤의 농도가 검출되지 않았다. 랫드에서 항체는 소마트로곤의 hGH 및 CTP 도메인 모두에서 검출되었다. 또한 항체는 대조군 및 180mg/kg 군 모두에서 중화성으로 확인되었다. 최고 투여군에서 평가된 이러한 ADA 의 유도는 소마트로곤에 대한 전체적인 노출 또는 IGF-1 반응에 영향을 주지 않는 것으로 보였다.

5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 비임상 종에서 소마트로곤에 대한 단백결합 및 조직 분포 시험은 수행되지 않았다. 랫드 EFD 시험에서 소마트로곤이 낮은 농도로 태자에 분포한다는 것을 증명하였다.

5.4.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 특정 대사 시험은 수행되지 않았다.

5.4.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 저분자 의약품으로 소마트로곤에 대한 동물 종의 배설 시험은 수행되지 않았다.
- 약동학적 시험관 내 약물 상호작용

- 사람 간세포의 공여자에 대한 시험관 내 시험으로 소마트로곤(대조약으로서 지노트로핀)이 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4 mRNA 발현 및/또는 효소 활성을 유도할 수 있는 가능성이 평가되었다(시험 8307138). CYP P450 기질인 안티피린에 대한 hGH의 임상적 약물 간 상호작용 관찰사항으로 인해 이 시험관 내 시험이 수행되었다. 전체적으로 지노트로핀과 소마트로곤은 이 시험에서 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4에서 동등한 시험관 내 유도 프로파일을 보였다. 이 시험관 내 시험의 결론에 따라 소마트로곤과 지노트로핀은 CYP1A2 및

CYP2B6의 유도제일 가능성이 낮았지만 CYP3A4의 약한 유도제일 가능성이 있었다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험

- 소마트로곤은 GHR에 대한 결합을 통해 hGH와 동일한 약리학적 기전에 의해서 작용함
- 소마트로곤은 GHR에 대한 친화력이 hGH 보다 낮지만, 생체 내 시험에서 소마트로곤은 더 낮은(hGH) 용량으로, 그리고 Bio-Tropin 보다 더 적은 투여 빈도로 유사한 체중 증가 반응을 유발함
- 소마트로곤은 유사한 용량으로 IGF-1농도를 Bio-Tropin 보다 3~4배 더 높은 피크 값으로 증가시켰으며, Bio-Tropin 의 20~24 시간과 대비되는 36~48 시간의 Cmax 도달시간(Tmax) 값을 보이므로 소마트로곤의 유효성과 연장된 작용이 확인됨
- 소마트로곤이 rhGH 와 동일한 작용기전에 의해 기능 하고 소마트로곤에 대한 새로운 안전성 우려가 확인되지 않았다고 판단됨.

- 안전성 약리시험

- 약물학적 안전성 평가변수가 붉은털 원숭이 및 랫드에 대한 Pivotal 시험에 통합 분석 결과, 중추신경계, 호흡기계 또는 심혈관계에 대한 시험물질 관련 영향은 없었고, 랫드 및 원숭이 독성 시험의 임상 징후 검토에 기반했을 때 중추신경계에 대한 영향은 나타나지 않았음

- 흡수, 분포, 대사, 배설

- 랫드 및 원숭이에 대한 소마트로곤의 반복 SC 투여 후, 전신 노출(Cmax 및 AUC 기반)이 거의 용량 비례적으로 증가하였고, 성별 관련 차이는 없었음
- 임신한 랫드에 대한 배태자 발달 시험에서 태자에 대한 소마트로곤의 노출이 확인되었으나, 태자 농도는 모체 농도에 비해 훨씬 더 낮았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명 제출(EU TOC): 현재 Positive Opinion. 2월 중 최종 허가 완료 예정.

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 7건, 1상 3건, 2상 1건, 3상 3건

- 1상 임상시험 3건: CP－4-001, -007, -011(GHD가 성인환자 대상)
- 2상 임상시험 2건: CP－4-003 (GHD가 있는 성인환자 대상), -004 (GHD가 있는 소아환자 대상)
- 3상 임상시험 2건: CP－4-005 (GHD가 있는 성인환자 대상), -006 (GHD가 있는소아환자 대상)

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

6.3.1. 소마트로곤 제형

- 피하 주사용으로 설계된 2 개 소마트로곤 제형, 즉 냉동 액체 바이알 및 단일환자용 일회용 프리필드 펜이 임상 개발 프로그램에서 사용되었다. 소아 시험에 사용된 펜 제형은 상용 생산을 위한 제형이다.
- 냉동 바이알 용액은 2mL 유리 바이알에 제공했으며 소아 프로그램의 2 상까지 초기 단계의 임상 공급에 사용했다(주 시험 기간 및 OLE 기간의 기간 1 - 4). 여기에는 5mg/mL, 10mg/mL 및 20mg/mL 투여 함량이 포함되었다. 소아 2 상 GHD 시험 CP-4-004 및 CP-4-004 OLE에서는 40mg/mL 투여 함량이 제공되었다. 냉동 바이알 용액에는 10mM 구연산 나트륨 및 147mM 염화나트륨이 포함되었다. 바이알은 -20±5ºC 에서 보관한 후 투여 전 냉장고에서 하룻밤 동안 해동을 거쳐야 했으며 바늘과 시린지로 투여했다.
- 완제 의약품 제형의 편의성을 높일 수 있도록 보존 제형이 포함된 프리필드 펜을 개발했다. 24mg/1.2mL(20mg/mL) 및 60mg/1.2mL(50mg/mL) 단일환자용 일회용 프리필드 펜 제형은 2 상 소아 GHD 시험의 OLE 기간 5 에 도입되었고 3 상 소아 GHD 시험 내내 사용되었습니다. 펜은 2 – 8 oC 에서 보관해

야 했다.

- 1 상 시험 CP-4-011 에서 소마트로곤 바이알 및 펜 제형의 생물학적 동등성을 평가했다. 시험은 2 개의 서로 다른 약물 제형을 단회 투여한 49 명의 건강한 성인 남성 자원자에서 소마트로곤의 PK 및 PD 를 비교하는 무작위배정, 교차연구였다.
- 시험 제형은 단일환자용 일회용 프리필드 펜이었으며, 구체적으로 상용 제형으로 계획된 60mg/1.2mL 이었습니다. 대조 제형은 냉동 액체 제형이었다. 시험를 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 펜(시험약)과 바이알(대조약) 간에 생물학적 동등성이 제시되었고, 미미한 수준의 예외로서 소마트로곤 Cmax 의 CI 하한은 0.80 의 생물학적 동등성 한계보다 낮은 0.74로 나타났다.
- IGF-1 및 IGFBP-3 으로 측정된 PD 반응은 전체적으로 생물학적 동등성 한계에 포함되었다.

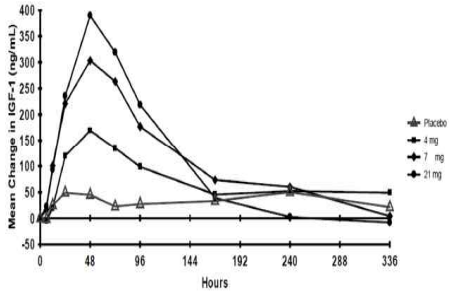
- 결론적으로 바이알에서 프리필드 펜으로의 전환이 유효성 또는 안전성에 뚜렷한 영향을 주지 않았다.

6.3.2. 생물분석 측정

- 각 임상시험에서 소마트로곤 농도 측정을 위한 샘플을 수집하였다. 첫 번째 건강한 성인 자원자 시험(CP-4-001)에서는 ELISA 방법을 사용하여 샘플을 분석하였다. 모든 후속 시험(CP-4-003, CP-4-004, CP-4-005, CP-4-006, CP-4-007 및 CP-4-011)에서는 전기화학발광 방법을 사용하였다.

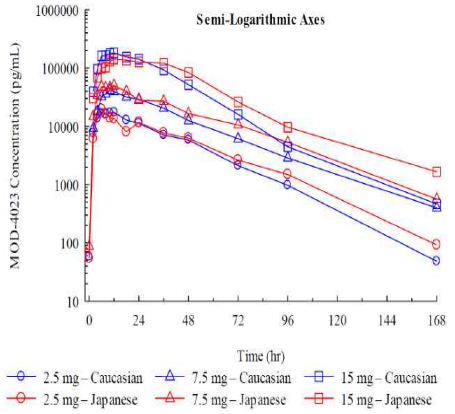
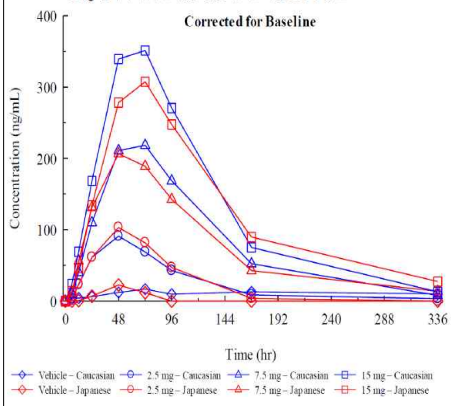
6.4. 임상약리시험(CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

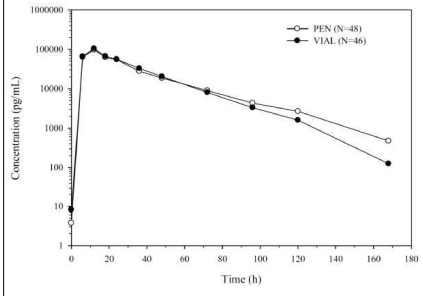
단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량, 방법 및 투여기간	평가항목	결과
Studies in Healthy Adults Subjects						
1상	건강한 성인 남성 피험자를 대상으로 소마트로곤의 안전성 및 약동학을 평가	무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 단일 용량, 용량 증량 시험	건강한 남성 24명 시험군 18명 위약군 6명	somatrogon 4 mg somatrogon 7 mg somatrogon 21 mg placebo 단회	**약동학** 소마트로곤 농도 IGF 농도 C_{max}, t_{max}, $AUC_{0\text{-}360h}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, CL/F, $t_{1/2}$	·4mg, 7mg 또는 21mg SC 주사는 용량 관련 소마트로곤 농도가 용량 비례적으로 증가하였고 용량 증가에 따라 CL/F는 감소하였음. 그림 2. 건강한 성인 남성 피험자에게 위약 또는 소마트로곤 4 mg, 7mg 또는 21mg 단회 투여 후 베이스라인 농도 프로필 대비 평균 혈청 IGF-1 변화  ·관찰된 평균 $t_{½}$(21mg 투여 후 23.6시간)은 rhGH의 반감기를 연장하는 CTP기술을 입증하였음. ·PD 반응(기준선 대비 IGF-1 증가)은 모든 용량 수준에서 최소 168시간 동안 지속되었음. 표 5. 건강한 성인 남성 피험자에서 소마트로곤의 피하 투여 후 IGF-1 PD 매개변수 Dose (N) / Parameter (unit) / C_{max} (μg/L) / T_{max} (hours) / AUC_t (μg•h/L) / AUC_{168} (μg•h/L) Placebo (6) Mean 75 100 11,243 5,161 SD 37 88 8,527 3,936 Median 70 72 9,167 3,582 Somatrogon 4 mg (6) Mean 175 48 24,178 15,882 SD 30 15 11,137 5,167 Median 176 48 20,988 16,514 Somatrogon 7 mg (6) Mean 304 48 36,768 29,696 SD 59 0 10,646 5,939 Median 331 48 36,107 30,161 Somatrogon 21 mg (6) Mean 390 48 35,656 34,118 SD 100 0 10,162 8,586 Median 393 48 38,904 38,166

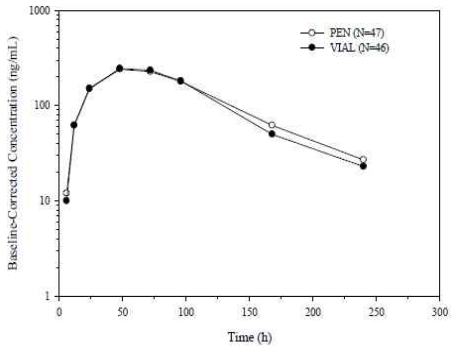
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량, 방법 및 투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>표 4. 건강한 성인 남성 피험자의 단회 투여 소마트로곤
<table><tr><th></th><th colspan="3">Somatrogon 4 mg (N=6)</th><th colspan="3">Somatrogon 7 mg (N=6)</th><th colspan="3">Somatrogon 21 mg (N=6)</th></tr><tr><th>Parameter (unit)</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Median</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Median</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Median</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>18.7</td><td>9.6</td><td>19.6</td><td>46.4</td><td>27.5</td><td>34.6</td><td>268.6</td><td>111.9</td><td>237.0</td></tr><tr><td>T_{max} (hour)</td><td>12</td><td>9</td><td>7</td><td>14</td><td>8</td><td>10</td><td>11</td><td>2</td><td>12</td></tr><tr><td>AUC_{0-t} (ng•h/mL)</td><td>493</td><td>153</td><td>449</td><td>1429</td><td>744</td><td>1298</td><td>7918</td><td>1552</td><td>7305</td></tr><tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)</td><td>592</td><td>133</td><td>582</td><td>1533</td><td>761</td><td>1339</td><td>8034</td><td>1574</td><td>7392</td></tr><tr><td>CL/F (mL/hr/kg)</td><td>85.8</td><td>15.2</td><td>90.7</td><td>68.9</td><td>22.7</td><td>69.7</td><td>37.1</td><td>6.6</td><td>39.3</td></tr><tr><td>$t_{1/2}$ (hr)</td><td>21.5</td><td>9.8</td><td>18.5</td><td>20.8</td><td>8.1</td><td>19.0</td><td>23.6</td><td>4.8</td><td>23.7</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성인 남자 일본인 및 백인 피험자를 대상으로 소마트로곤의 안전성, 내약성, PK 및 PD 평가</td><td>무작위, 이중 맹검, 차량 제어, 단일 용량 시험</td><td>건강한 남성 40명(일본인 및 백인 대상자를 대상)
시험군 34명
대조군 6명</td><td>somatrogon 2.5 mg
somatrogon 7.5 mg
somatrogon 15 mg
vehicle

단회</td><td><약동학>
소마트로곤 농도
IGF 및 IGFBP-3 농도

C_{max}, T_{max}, AUC_{0-120h}, AUC, $T_{1/2Z}$</td><td>그림 3. 건강한 성인 남성 백인 및 일본인 피험자에게 2.5mg, 7.5mg 또는 15mg 단회 SC 주사 후 평균 소마트로곤 농도

그림 4. 건강한 성인 남성 백인 및 일본인 피험자에게 소마트로곤 2.5mg, 7.5mg 또는 15mg 단회 투여 후 조정된 평균 베이스라인 IGF-1 농도

·일본인과 백인 건강한 피험자 사이에 somatrogon PK에는 명백한 차이가 없었음.
·일본인과 백인 건강한 피험자 사이에 단일 용량 소마트로곤에 대한 IGF-1 및 IGFBP-3 반응에 명백한 차이가 없었음.</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>2 가지 다른 완제의약품 제형을 투여받는 건강한 성인 남성 피험자에서 소마트로곤 PK 및 PD 비교</td><td>무작위 교차 시험</td><td>건강한 남성 48명
시험군 48명</td><td>somatrogon 12 mg pen and

단회

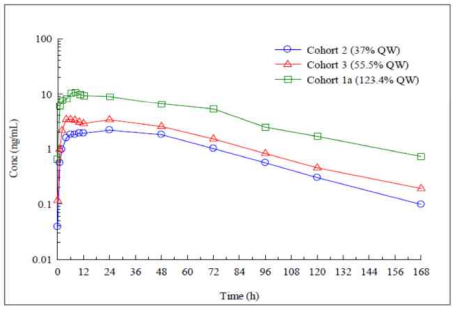
somatrogon 2 mg (0.24 mL) pen and vial (0.3 mL)</td><td>생물학적 동등성 입증</td><td>·PK AUC 결과는 Cmax의 비율에 대해 약간의 이탈로 사전충전된 펜과 바이알 프리젠테이션 사이의 전체 노출에서 동등성을 입증하였음(90% CI 74.24, 109.84).
그림 5. 건강한 남성 피험자를 대상으로 한 단회 12mg 피하 주사 후 평균 소마트로곤 농도 프로필

·PD 결과는 미리 채워진 펜과 바이알 프리젠</td></tr>
</table>

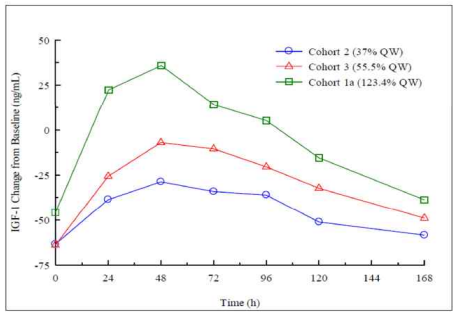
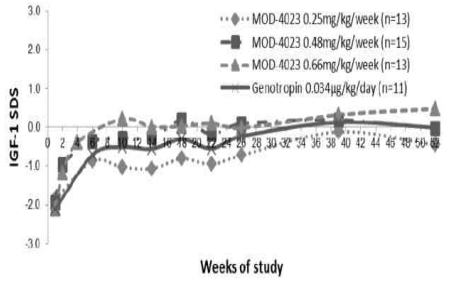
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량, 방법 및 투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>테이션 사이에 IGF-1 및 IGFBP-3 노출에 대한 생물학적 동등성을 보여주었음.
표 9. 소마트로곤 펜(시험)과 바이알(대조)간 생물학적 동등성 비교
<table><tr><th rowspan="2">PK Parameter†</th><th colspan="2">PEN (Test)</th><th colspan="2">VIAL (Reference)</th><th>PEN/VIAL</th></tr><tr><th>N</th><th>GLSM</th><th>N</th><th>GLSM</th><th>GMR (90% CI)</th></tr><tr><td>C_{max} (pg/mL)</td><td>48</td><td>71150</td><td>46</td><td>78791</td><td>90.30 (74.24, 109.84)</td></tr><tr><td>AUC_t (pg*hr/mL)</td><td>46[a]</td><td>2385782</td><td>46</td><td>2517373</td><td>94.77 (87.05, 103.18)</td></tr><tr><td>AUC_∞ (pg*hr/mL)</td><td>37[a,b]</td><td>2544288</td><td>42[a]</td><td>2642923</td><td>96.27 (87.64, 105.75)</td></tr></table>·펜(시험약)을 통해 소마트로곤을 SC 주사한 후 IGF-1 의 베이스라인 보정 Cmax, AUCt 및 AUCinf 그리고 IGFBP-3 의 Cmax 및 AUCt 에 대한 PD 매개변수는 바이알(대조약)을 통해 주사 후 매개변수와 생물학적 동등성 한계 내에 있었음.
그림 6. IGF-1 의 평균 혈청 농도
로그 선형 척도

표 11. CP-4-011 베이스라인 보정 IGF-1 생물학적 동등성 비교
<table><tr><th rowspan="2">PK Parameter†</th><th colspan="2">PEN (Test)</th><th colspan="2">VIAL (Reference)</th><th>PEN/VIAL</th></tr><tr><th>N</th><th>GLSM</th><th>N</th><th>GLSM</th><th>GMR (90% CI)</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>47[a]</td><td>247</td><td>46</td><td>250</td><td>98.72 (95.10, 102.47)</td></tr><tr><td>AUC_t (ng*hr/mL)</td><td>46[b]</td><td>28003</td><td>46</td><td>26537</td><td>105.52 (98.37, 113.20)</td></tr><tr><td>AUC_∞ (ng*hr/mL)</td><td>30[b,c]</td><td>30173</td><td>32[c]</td><td>30656</td><td>98.42 (89.88, 107.79)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="7">Studies in Adults with GHD</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>4 주 동안 주 1 회 투여한 후 16 주의 연장 기간 동안 소마트로곤의 안전성, 내약성 및 PK/PD 프로필 평가</td><td>무작위, 공개 라벨, 위약 대조, 다기관, 병렬 그룹, 용량 및 빈도 찾기 연구</td><td>성인 GHD 환자

Stage 1: 45명

Stage 2: 54명</td><td>Stage 1, Period 2[x]:
somatrogon (1.23 mg -Cohort 2) wee
somatrogon (1.29 mg – Cohort 3) we
somatrogon (5.62 mg - Cohort 1A) w
somatrogon (5.62 mg - Cohort 4A) E
Stage 2, Period 1[x]:
Starting dose: somatrogon (2.81 mg)
followed by individual dose titration

Stage 1, Period 2: 4 weeks

Stage 2, Period 1: 16 weeks</td><td></td><td>·somatrogon의 PK는 용량 범위(~1.23~5.62mg/주)에 걸쳐 선형이었음.
·평균 $t_{1/2}$(32.7~36.9시간)은 GHD가 있는 성인의 주간 용량을 지원함.
·4일에 측정된 IGF-1 수준은 주간 투여 간격 동안 평균 IGF-1 SDS의 가장 정확한 추정치를 제공하는 반면 2일 또는 3일에 측정된 수치는 최고 IGF-1 SDS 수준에 해당함.
·+2를 초과하는 평균 IGF-1 SDS는 관찰되지 않았음
그림 7. GHD 성인에 대한 주 1 회 투여 시 평균 소마트로곤 농도
</td></tr>
</table>

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량, 방법 및 투여기간	평가항목	결과
						그림 8. GHD 성인에 대해 소마트로곤 SC 투여 후 평균 베이스라인 보정 IGF-1 농도 
3상	GHD 가 있는 성인 피험자에서 소마트로곤의 유효성 및 안전성을 위약과 비교 평가	무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관, 병렬 그룹, 효능 및 안전성 연구	성인 GHD 환자	somatrogon starting dose male: ≤50 years: 2.5 mg/week >50 years: 2 mg/week female not on oral estrogen (transdermal was acceptable) ≤50 years: 3 mg/week >50 years: 2.5 mg/week female on oral estrogens ≤50 years: 4 mg/week >50 years: 3.5 mg/week Main: 52 week		·IGF-1 SDS 정상화는 소마트로곤으로 치료받은 거의 모든 피험자에서 달성(98%)것에 비해 위약으로 치료받은 피험자 중에서는 단 6%만이 달성되었음. ·ADA 발생률은 치료 기간 I 및 2 종료 시 각각 (11/133)8.3% 및 (14/198)7.1%이었음. 피험자 한 명은 14 주차부터 NAb 검사 결과가 양성이었고 기간 2가 끝날 때까지 지속되었음.
Studies in Children with GHD						
2상	rhGH 치료 경험이 없는 GHD 소아 피험자를 대상으로 매일 rhGH 치료와 비교하여 매주 요법으로 투여된 소마트로곤의 안전성, 내약성 및 PK/PD 프로필 평가	무작위, 공개, 활성 대조, 다기관, 병렬 그룹 용량 찾기 연구	소아 GHD 환자 시험군 42명 대조군 11명	*Periods I and II:* somatrogon 0.25 mg/kg/week 0.48 mg/kg/week 0.66 mg/kg/week Genotropin® 0.034 mg/kg/day *Period III (OLE)* somatrogon 0.25 mg/kg/week 0.48 mg/kg/week 0.66 mg/kg/week *Period IV (long term OLE) 0.66 mg/* *Period V (long term OLE on pen)* Periods 1 and 2: 12 months in total Period 3: 12 months		·각 투여군에 대한 치료 경험이 없는 통합 추정치에 의해 추정된 소마트로곤의 평균 $t_{½}$은 18.3 - 36.1 시간으로 이는 주 1 회 투여를 지지함. ·소마트로곤의 두(2) 회 용량(0.48 및 0.66mg/kg/week)으로 성별 및 연령에 대해 보정한 ·정상 범위 사이에 있었던 일일 투여된 rhGH(0.034mg/kg/day)와 유사하게 IGF-1의 결과를 보였음. ·평균 IGF-1 SDS 값은 정상 범위 내에서 적절한 IGF-1 반응을 잘 제공하여 최적의 평균값 0에 도달하고 +2를 초과하지 않았음. 표 15. 치료 경험이 없는 hGH 가 결핍된 소아 피험자에게 6 주 투여 후 소마트로곤 PK 매개변수 Group / 0.25 mg/kg/week (n=13) / 0.48 mg/kg/week (n=15) / 0.66 mg/kg/week (n=14) C_{max} (ng/mL) / 460 / 810 / 1151 T_{max} (hour) / 12 / 12 / 6 AUC_{inf} (ng*hour/mL) / 10930 / 20492 / 28085 $t_{½}$ (hour) / 36.1 / 18.3 / 22.4 그림 9. CP-4-004 평균 IGF-1 SDS – 12 개월 추세 
3상	rhGH 치료 경험이 없는 사춘기 전 GHD 소아를 대상으로 매일	무작위, 공개 라벨, 활성 대조, 다	소아 GHD 환자	somatrogon 0.66 mg/kg/w Genotropin 0.034 mg/kg 12 months	안전성, 임상적 이상사례(AE), 활력	·이 시험에서 매주 소마트로곤 투여는 GHD 가 있는 사춘기 전 소아에서 대체로 내약성이 양호하였음. ·모든 인과관계의 TEAE가 발생한 피험자의

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량, 방법 및 투여기간	평가항목	결과
	지노트로핀과 소마트로곤의 안전성 및 유효성 비교	기관, 병렬 그룹, 안 전 성 및 효능 연구	시 험 군 109명 대 조 군 115명		징후, 심전도(ECG), 신체검사 및 실험실 평가 유효성 사춘기 전 소아에서 12 개월 시점의 연간 HV 와 관련하여 1 일 1 회 투여한 지노트로핀 대비 1 주 1 회 투여한 소마트로곤의 비열등성을 입증	발생률은 두 치료군 간에 유사했으며 TEAE의 대부분은 중증도가 경증에서 중등도였음. ·소마트로곤 및 지노트로핀 모두 SAE 발생률이 낮았으며, 시험자가 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주한 SAE는 없었음. ·시험약을 일시 중단한 피험자의 발생률은 낮았고 소마트로곤군과 지노트로핀군에서 유사하였음. ·이 시험에 사망은 보고되지 않았음. ·최소 1 개 이상의 주사 부위 반응을 경험한 피험자의 발생률은 지노트로핀군보다 소마트로곤군에서 더 높았음. ·1 주 1 회 투여한 소마트로곤은 GHD 가 있는 사춘기 전 소아에서 12 개월의 치료 후 평균 연간 HV 로 측정했을 때 1 일 1 회 투여한 지노트로핀보다 열등하지 않았음. ·평균 절대 혈청 IGF-1 값은 두 치료군 모두에서 증가하였음.
In Vitro Using Human Biomaterials						
	CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4 mRNA 및 효소 활성에 대한 소마트로곤 및 제노트로핀의 유도 가능성을 평가하고 비교하기 위한 시험관 내 연구			NA		·Somatrogon은 CYP1A2 또는 CYP2B6의 유도제가 아니지만 CYP3A4의 약한 유도제로 간주될 수 있음.
	임신 테스트에서 somatrogon 검출 (혈액과 소변)			NA		·표준 임신 테스트(혈액 및 소변)에서 최대 4μg/mL의 소마트로곤에서 소마트로곤과 교차 반응성이 관찰되지 않았음. ·25mIU/mL의 hCG를 포함하는 시뮬레이션 양성 테스트 샘플을 사용하여 테스트했을 때 최대 467ng/mL의 농도에서 소마트로곤과 간섭이 발견되지 않았음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- (성장호르몬 결핍증) GHD가 있는 소아 및 성인 피험자 모두에서 수집된 자료에 대한 집단 약동학 분석에서는 성인의 생체이용률 추정치가 소아에 비해 0.44(SE 0.116)인 것으로 나타났다(표 18).
- (체중) 소아 피험자(0.66 mg/kg/week)의 권장용량은 체중을 기준으로 하였고, 체중이 모델에 포함될 때 소아 피험자에서 수집된 소마트로곤 농도 데이터의 집단 약동학 분석은 더 나은 적합성을 보였고 상대성장 척도인 것이 선호되었다.
- (성별) 성별에 근거한 투여량 조절은 필요하지 않았고, 소아 피험자에서 수집된 소마트로곤 농도 데이터의

집단 약동학 분석에서는 체중 이외에 임상적으로 관련 있는 공변량이 확인되지 않았다.

- (인종) 인종으로 인한 투여량 조절은 필요하지 않았고, 건강한 일본인 및 백인 피험자에 단회 투여 후 유사한 PK가 관찰되었다. 인종은 수행된 집단 약동학 분석에서 유의성 있는 보조인자로 확인되지 않았다.
- (신장애) 신장애가 있는 피험자는 두 소아 임상시험에 등록하는 것이 제외되었으므로 GHD 및 신장애가 있는 소아의 투여 변경 요건에 대한 정보는 제공되지 않았다.
- 그러나 CP-4-003에서 혈청 크레아티닌이 정상 상한치의 1.5배 미만인 경우 GHD가 있는 성인에 등록할 수 있었다. 집단 약동학 분석 준비 시 성인의 평균 ± SD 추정 크레아티닌 청소율은 Cockcroft 및 Gault 공식을 사용하여 계산했을 때 126.6 ± 42.2mL/min 및 최솟값-최댓값(65-291.1mL/min)이었다. 이 시험의 피험자가 GHD 및 정상 신기능 소아와 함께 포함된 집단 약동학 분석에서 베이스라인 크레아티닌 청소율의 영향은 소마트로곤의 약동학에 유의성 있는 공변량으로 확인되지 않았다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- (병용투여 받은 약물) 사람 간세포를 이용한 시험관 내 시험은 소마트로곤이 CYP1A2 또는 CYP2B6 유도를 유발하지 않지만 CYP3A4의 약한 유도제로 간주될 수 있음을 보여주었다. 미세소체 효소 11β-히드록시스테로이드탈수소효소 1 형(11βHSD-1)은 코르티손이 활성 대사체인 코르티솔로 전환되는 것을 촉매하였다. 11βHSD-1은 프레드니손과 프레드니솔론의 활성에서 동일한 역할을 하였다. 소마트로곤이 11βHSD-1의 활성에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았지만, 일일 성장 호르몬이 11βHSD-1을 억제하여 코르티솔 농도를 낮추고 잠재적으로 중추 부신저하증이 초래하거나 외인성 글루코코르티코이드 요법의 효과를 감소시켰다. GH가 인슐린 활성에 미치는 영향은 복잡하지만 일반적으로 인슐린에 길항적이었다. 인슐린 또는 경구 혈당강하제로 제어되는 제1형 또는 제2형 당뇨병이 있는 피험자를 대상으로 소마트로곤의 병용투여가 혈당 조절에 미치는 잠재적 영향을 평가하기 위한 연구는 수행되지 않았다.
- (면역원성) 소마트로곤 ADA 양성 결과는 치료 첫 12개월 동안 CP-4-004의 소마트로곤 치료 피험자 10/42(23.8%)명 및 CP-4-006의 소마트로곤 치료 피험자 84/109 명(77.1%)에서 보고되었다. ADA 양성 결과는 대부분의 피험자에서 치료 6개월 후 처음으로 발생했으며 이후 최소 6개월 동안 일반적으로 지속되었다.

  PMAR-EQDD-C031c-DP3-853은 CP-4-003의 GHD가 있는 성인(5/54, 9.3% ADA+)과 2상 시험인 CP-4-004 및 CP-4-004 OLE의 GHD가 있는 소아 피험자에서 관찰된 소마트로곤 및 ADA 데이터를 분석하였다. 집단 약동학 분석에서는 ADA 상태가 CL/F에 대한 유의성있는 공변량인 것으로 확인되지 않았다.

  ADA 발생으로 인해 관찰된 소마트로곤 농도 증가는 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. CP-4-004에 등록된 소아 피험자에서 투여량 관련 이상약물반응은 없는 것으로 보였으며 동일한 피험자에서 치료 첫 해 이후 평균 소마트로곤 농도와 성장 속도 간에 뚜렷한 관계는 없었다.

6.4.4. 집단 약동학시험

- 성인 GHD 를 대상으로 한 1 건의 임상시험(CP-4-003)과 소아 피험자를 대상으로 한 시험 3 건(CP-4-004)에서 얻은 통합 데이터의 소마트로곤의 PK 모델링(PMAR-EQDD-C031c-DP3-853).

- 1차 흡수가 지연된 2구획 모델은 시험 시작 후 최대 5 년 동안 소아 및 성인 GHD 피험자에게서 확보한 통합 데이터에 적합하였다.

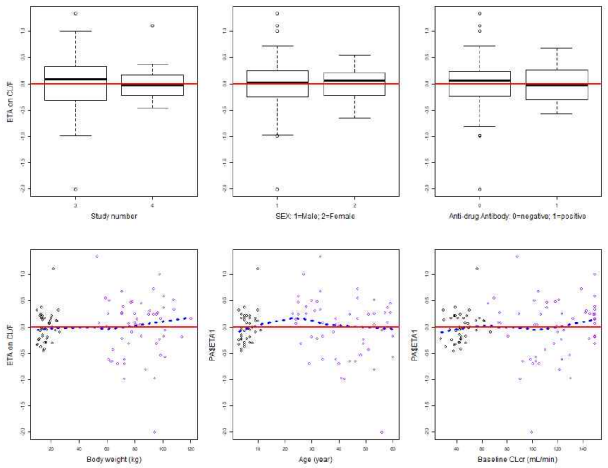
Variable		Study 003	Study 004	All
	N	54	42	96
Body weight (kg)	Mean ± sd	83.2 ± 16.3	16.2 ± 4.5	53.9 ± 35.7
	Median	81.5	14.8	61.8
	min - max	53 - 120.5	10 - 26.3	10 - 120.5
Age (year)	Mean ± sd	41 ± 11.7	6 ± 2.2	25.7 ± 19.6
	Median	40	5.5	25.5
	min - max	23 - 60	3 - 11	3 - 60
Creatinine CL (mL/min)	Mean ± sd	126.6 ± 42.2	44 ± 8.9	122.2 ± 52.2
	Median	119.9	42.7	84.6
	min - max	65 - 291.1	27.6 - 66.8	27.6 - 291.1
Male	N (%)	46 (85.2%)	28 (66.7%)	74 (77.1%)
Female	N (%)	8 (14.8%)	14 (33.3%)	22 (22.9%)
African American	N (%)	0 (0%)	1 (2.4%)	1 (1%)
White	N (%)	54 (100%)	40 (95.2%)	94 (97.9%)
Other or missing	N (%)	0 (0%)	1 (2.4%)	1 (1%)

- 체중은 기본 모델에서 CL/F, Q/F Vc/F 및 Vss/F 의 공변량으로 포함되었으며, 최종 모델에는 6 개월차 전과 후에 수집된 샘플에 대해 2개의 별도 잔류 오차 구성요소와 소아 GHD 및 성인 GHD 피험자에 대한 서로 다른 생체이용률이 포함되었다. 각기 다른 소마트로곤 용량을 투여받은 소아 간에 PK는 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다.
- 소마트로곤의 PK는 소아(CP-4-004) 및 성인 GHD 환자(CP-4-003)의 통합 데이터를 사용하여 지연된 1차 흡수를 이용한 2구획 모델을 통해 특성이 규명되었다. 성인 GHD 환자의 상대적 생체이용률은 소아 GHD 환자에 비해 약 45.2%입니다. 최종 모델 매개변수는 표 18 에 나와 있다.

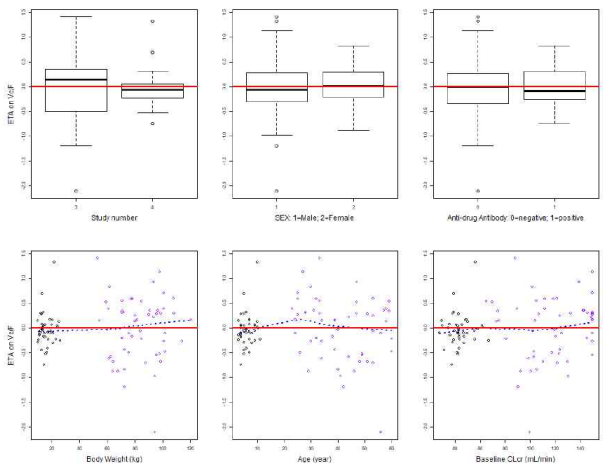
표 18. 매개변수 추정치 모델 3(최종 모델)

Parameter	Estimates	Standard error	Relative standard error (%)	CV (%)	Shrinkage (%)
CL/F (L/hr)	0.472	0.0404	8.57		
Vc/F (L)	10.9	1.34	12.3		
Q/F (L/hr)	0.0135	0.00256	19		
Vp/F (L)	2.37	1.25	52.7		
Ka(1/hr)	0.313	0.0521	16.7		
Lag time (hr)	0.353	0.103	29.1		
Weight effect on CL/F & Q/F	1.26	0.162	12.8		
Weight effect on Vc/F & Vp/F	1.74	0.169	9.69		
Fraction of F in adults vs pediatric	0.44	0.116	26.4		
Variance on CL/F	0.247	0.0628	25.4	53	6.67
Covariance CL/F & Vc/F	0.278	0.068	24.5		
Correlation (CL/F & Vc/F)	0.953	0.0166	1.75		
Variance on Vc/F	0.343	0.0791	23.1	64	10.4
Variance on Ka	0.449	0.158	35.1	75.3	34.9
Residual SD prior to 6 months	0.55	0.0458	8.34	59.4	
Residual SD after 6 months	0.946	0.113	11.9	120	

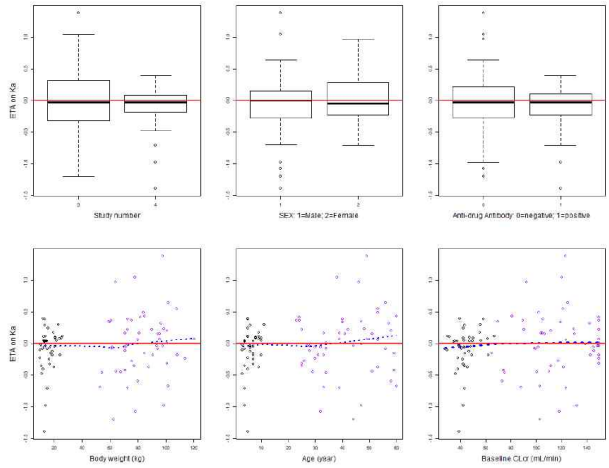
ETA on CL/F versus Covariates: Base Model



ETA on Vc/F versus Covariates: Base Model



ETA on Ka versus Covariates: Base Model



Study / number

Sex: 1:Male, 2: Female

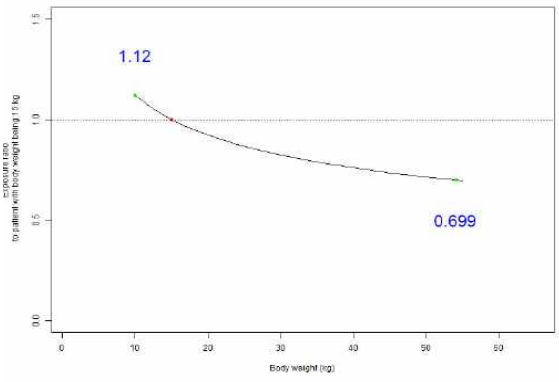
Anti-drug Ab 0=negative, 1=positive

Body weight(kg)

Age(year)

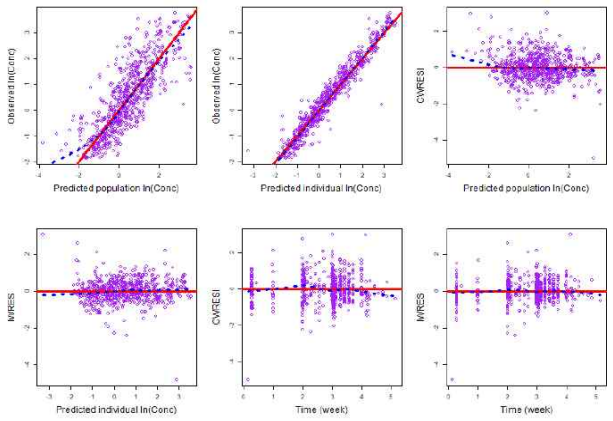
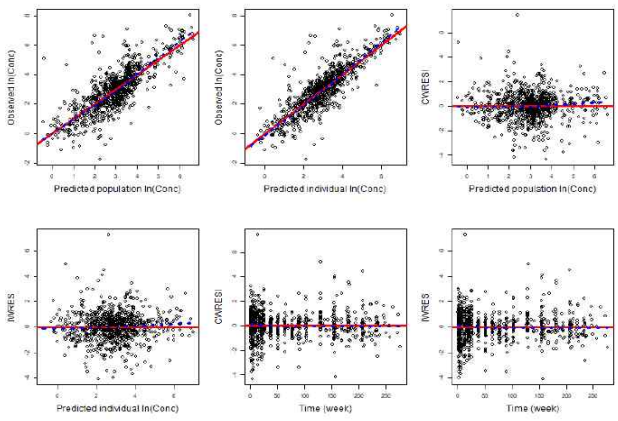
Baseline CLcr

- 체중이 CL/F 에 유의미한 영향을 미쳤고, 소아의 경우 연령 및 소마트로곤 치료에 따라 체중이 증가하기 때문에 노출은 환자의 체중에 따라 서로 다르며 시간이 지남에 따라 성장하여 변화가 있을 수 있습니다. 노출과 체중 간의 관계를 조사하기 위해 획득한 집단 약동학 매개변수를 사용하여 시뮬레이션을 수행했습니다. 체중 범위가 10 -55kg 인 피험자에 대해 모델링된 AUC 대 시험에서 체중 중앙값이 15kg 인 피험자에 대해 모델링된 AUC 비율은 0.66mg/kg/week 의 투여량에 대해 계산되었으며 그림 10 에 나와 있습니다. 체중의 5 배 변화에도 불구하고 체중이 가장 적은 피험자에서 관찰된 AUC 의 비율은 1.12 이고 체중이 가장 많은 피험자에서 관찰된 비율은 0.699 에 불과했습니다. 따라서, 0.66mg/kg/week 투여량은 잠재적 환자의 예상 체중 범위에서 합리적으로 일관된 노출을 제공해야 합니다.

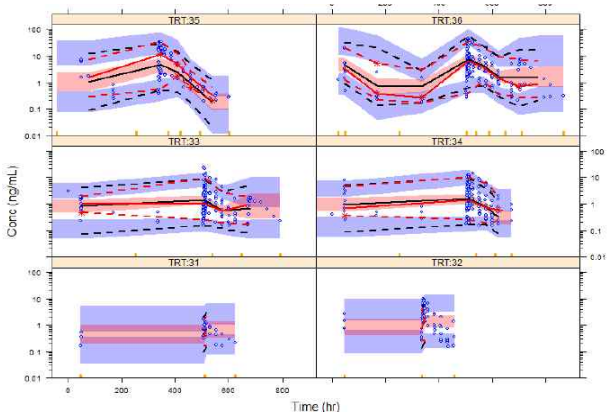
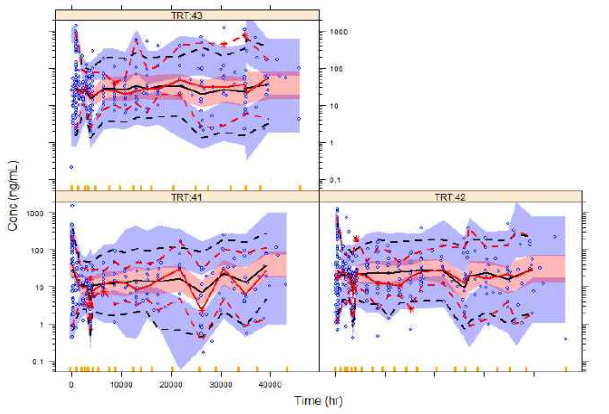


- PK 밸리데이션 결과

- Goodness of Fit (p170-171)

The Goodness of Fit for Study 003	The Goodness of Fit for Study 004
	

- Visual Predictive Check of the Final Model:

	
Study 003	Study 004:

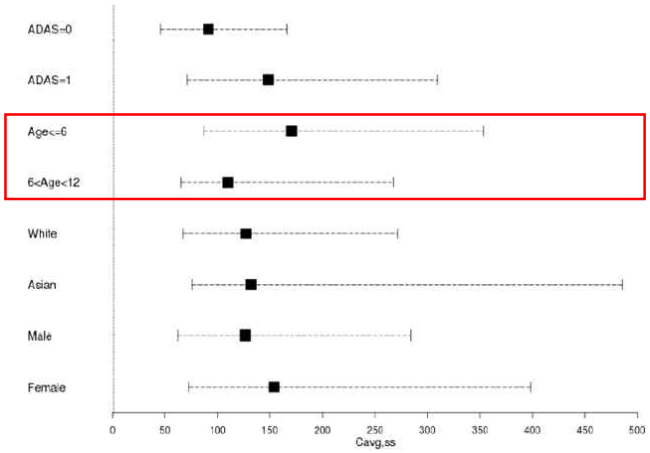
- PK 모델링 결론

- GHD 성인 및 소아환자에서의 소마트로곤의 PK 모델링은 1차 흡수가 지연된 2구획 모델은 PK 특성을 지지할 수 있도록 잘 설계되어있다.
- CL/F와 Vc/F의 공변량인 체중의 경우 체중이 높은 환자에서 높은 결과를 보였으며, 시간이 흐를수록 체중이 증가함에 따라 CL/F와 Vc/F이 증가함을 확인하였다.
- 성인 GHD 피험자의 상대 생체이용률은 소아 GHD 피험자에 비해 45.2%이었다.
- ADA 상태(음성 대 양성), 성별, 연령 및 CLcr 은 CL/F에 영향을 미치지 않았다.

- 소아 피험자를 대상으로 한 1건의 임상시험(CP-4-006)에서 얻은 소마트로곤의 PK 모델링을 보고하였다.

- CP-4-004 및 CP-4-004 OLE에 등록된 소아 피험자에 대해 개발 및 매개변수화된 2구획 모델은 CL/F의 분획 증가가 6.6%였음에도 불구하고 시험 CP-4-006에서 새로운 모집단의 PK 의 특성을 적절히 규명하였다. 체중은 CL/F 및 Vc/F에 대한 구조적 공변량이었으므로 모두 체중이 더 높은 피험자에서 더 컸다. 소아 피험자가 성장함에 따라 시간 경과와 함께 체중이 증가함에 따라 CL/F 및 Vc/F가 증가하였다. 시간 가변적 양성 ADA 는 CL/F를 25.8% 감소시켰다.
- 규모와 연령은 상관관계가 높고 체중이 구조적 모델과 마찬가지로 포함되었으므로, 연령이 높은 소아가 CL/F 가 더 높은 것으로 관찰되고 6세-12세 소아의 Cavg,ss 는 6 세 미만 소아의 경우보다 35% 더 낮은 것으로 관찰되었다. 3 일 이하의 투여량 투여에 대한 진행 또는 지연은 4 주 미만의 시간 내에 정상화된 AUC 의 증가 또는 감소를 초래하였다(그림12).

그림 12. 개별 내인성 요인이 소마트로곤 노출에 미치는 영향



- 시험 간 결과 비교 및 분석

- 사람 PK 시험 요약

Protocol Number	Study Design Demographics Number Evaluated	Mean PK Parameters							
		Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{av} (ng/mL)	$t_{\frac{1}{2}}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Phase 1 Studies									
CP-4-001	Single Dose								
	Healthy adult males								
	6 (18 – 38 years)	4	18.7	12	592		21.5	(6.92)*	NR
	6 (20 – 44 years)	7	46.4	14	1533		20.8	(5.36)*	NR
	6 (20 – 44 years)	21	269	11	8034		23.6	(2.69)*	NR
CP-4-007	Single Dose								
	Healthy Japanese								
	5 (21 – 45 years)	2.5	17.5	6	487		21.0	5.13	156
	6 (25 – 45 years)	7.5	50.6	12	2164		22.3	3.47	112
	6 (29 – 44 years)	15	107	15	6017		20.9	2.49	75.2
	Healthy White								
	5 (22 – 34 years)	2.5	16.8	10	505		20.7	4.95	148
	6 (22 – 40 years)	7.5	37.7	15	1552		24.5	4.83	171
	6 (22 – 32 years)	15	184	10	6264		18.2	2.39	62.8
CP-4-011	Single Dose								
	Healthy adult males								
	48 (pen – test)	12	101	14	3239		25.5	5.07	193
	46 (vial – reference)	12	106	15	3045		20.3	5.45	166
Phase 2 Study in Adults									
CP-4-003	Multiple Dose								
	13 (25 – 60 years)	1.23	2.65	12	160	0.954	32.7	13.6	675
	13 (25 – 58 years)	1.29	4.06	10	245	1.46	34.0	11.5	574
	13 (23 – 59 years)	5.62	14.4	8	717	4.27	36.9	12.5	671
Phase 2 Study in Children									
CP-4-004 (Main)	Multiple Dose								
	13 (4 – 11 years)	0.25 mg/kg	460	12	10930		36.1		
	15 (3 – 10 years)	0.48 mg/kg	810	12	20492		18.3		
	14 (3 – 11 years)	0.66 mg/kg	1151	6	28085		22.4		
PMAR 853 (simulated)	42 (3 – 11 years)	0.66 mg/kg	690	8	21800		28.5		
PMAR 1093 (mean simulated)	109 (3 – 12 years)	0.66 mg/kg	593	8	25200	150	33.1		

*to allow comparison with other studies; estimated as product of mean wt for dose group (kg) and mean reported CL (mL/h/kg)

- 단회 및 다회투여 약동학

- 관찰된 소마트로곤에 대한 가장 짧은 반감기와 가장 긴 반감기는 18.3 시간 및 36.1 시간이었다. 이러한 반감기는 각각 1.001 및 1.04 의 축적 비율과 일치할 것입니다. 따라서 매주 투여 시 소마트로곤의 누적이 거의 없었다.

- 흡수, 분포, 대사 및 소실

- (흡수) N= 42 소아에 대한 집단 약동학 분석에서 추정된 체질의 흡수 PK 매개변수는 표 26 에 요약되어 있

다.

표 26. 집단 약동학 분석에서 도출된 약동학 매개변수

PK Parameter	Somatrogon 0.66 mg/kg/week		
	Mean ± SD	Median	Min - Max
C_{max} (ng/mL)	690 ± 261	650	140 - 1410
T_{max} (hr)	-	8	6 - 18
AUC (ng.hr/mL)	21800 ± 6460	20300	6110 - 35000
Accumulation factor	1.02 ± 0.004	1.02	1.01 – 1.03

- (분포) N= 42 소아에 대한 집단 약동학 분석에서 추정된 소마트로곤의 분포 PK 매개변수는 표 27 에 요약되어 있다.

표 27. 집단 약동학 분석에서 도출된 분포 약동학 매개변수(N= 42)

PK Parameter	Somatrogon 0.66 mg/kg/week		
	Mean ± SD	Median	Min - Max
Vc/F (L/kg)	0.812 ± 0.528	0.716	0.317 – 3.77
Vp/F (L/kg)	0.169 ± 0.0389	0.157	0.109 – 0.243

- (대사) 임상 개발 프로그램에서는 특정 대사 시험을 수행하지 않았다. 소마트로곤은 주로 단백질 분해 이화작용에 의해 분해될 것으로 예상된다(Lobo 외, 2004; Mascelli 외, 2007).
- (소실) 사람 융모성 생식선 자극호르몬(hCG)의 베타 사슬의 세 가지 CTP 가 치료 단백질 hGH 에 융합되어 소마트로곤을 형성하였다. 소마트로곤의 음전하를 띠는 매우 시알릴화된 CTP 부분의 글리코실화는 아시알로당단백질 수용체를 통해 신장 청소율 감소 및/또는 청소율 감소로 인해 혈장 반감기를 증가시킬 수 있을 것으로 예상되었다(Birken 및 Canfield, 1977; Stefanich 외, 2008; Fares 외, 2010; Fares 외, 2019). 건강한 성인 피험자를 대상으로 한 1 건의 단회 투여 시험(CP-4-001)에서는 단회 투여(4 - 21mg) 전반에 걸쳐 CL/F 가 투여량 증가에 따라 감소했으며, 소아 피험자에게 사용된 투여량에서는 CL/F 의 투여량 의존성이 관찰되지 않았다.

  CP-4-004 에 참여하는 소아 피험자의 집단 약동학 분석 데이터의 개별 사후 추정치로부터 계산된 평균 ± SD 유효 $t_{½}$는 28.3 ± 1.52 시간(최솟값-최댓값 24.6 . 32.7 시간)이었다. 해당 누적 비율은 1.01 - 1.03 이었다. 다른 임상시험에 참여하는 성인에서도 유사한 값이 관찰되었다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 시험(CP-4-004 OLE, 기간 III 및 IV) 시작 후 4 년 뒤에 수집된 관찰 사항(CP-4-004 OLE, 기간 III 및 IV)을 포함하여 소아 피험자를 대상으로 한 2상 임상시험(CP-4-004)에서 IGF-1의 PK-PD 모델링을 보고하였다(PMAR-EQDD-C031b-DP3-1002). 시험 시작 후 최대 4년 동안 소마트로곤 및 IGF-1 농도 관찰을 사용하여 소아 GHF 환자에게 소마트로곤을 투여한 후 IGF-1 농도 데이터의 집단 PK/PD를 간접 모델로 적절하게 특성을 규명한 결과 IGF-1의 생성이 소마트로곤에 의해 촉진되는 것으로 나타났다.
- PK/PD 모델에서는 두 가지 공변량 효과가 필수적이었다. 하나는 베이스라인 IGF-1 에 대한 베이스라인 효과와 다른 하나는 시간 경과에 따른 모델 예측 베이스라인 IGF-1 의 변화/증가로서 이 때 베이스라인 IGF-1 이란 소마트로곤 부재 시의 IGF-1이었다.
- 베이스라인 IGF-1 에 미치는 신장 효과, 베이스라인 Emax 에 미치는 시간 효과, 베이스라인 EC50 에 미치는 시간 효과에 대한 추가적인 매개변수를 포함하는 간접모델은 시험 시작 후 최대 4 년까지 OLE 의 관찰을 포함하여 IGF-1 데이터에 적합한 것으로 확인되었다. 최종 모델의 매개변수 추정치는 표 20 에 나와있다. 치료 시작 후 4 년 뒤 트러프, 피크 IGF-1 및 4 일차(96 시간)의 +/- 2 표적 범위 내 IGF-1 SDS 가 있는 예측 빈도는 77.4, 58.1, 90.3 %이었다.
- 12 개월의 치료 후 소마트로곤 투여량과 농도와 연간 HV 간의 관계를 평가하기 위해 별도의 분석이 수행되

었다. 평균 HV 및 95% CI이 0.25, 0.48, 0.66mg/kg/wk 투여 후 10.4(8.9 ~ 12.0), 11.0(9.7 ~ 12.2) 및 11.4(9.2 ~ 13.7)mg/year이므로 HV는 소마트로곤 투여량 수준 전반에서 큰 차이가 없는 것으로 나타났다. 이와 유사하게, 유의성이 있지만($p<0.001$), 상관계수는 0.01168로 소마트로곤의 Cave, ss 및 HV 간에 미미한 양의 관계가 있었다.

표 20. 최종 모델에 대한 매개변수 추정치

Parameter	Estimates	Standard error	Relative standard error (%)	CV (%)	Shrinkage (%)
Kout (1/hr)	0.0249	0.00136	5.44		
Baseline IGF-1 (ng/mL)	30	2.61	8.67		
E_{max}	3.66	0.391	10.7		
EC50 (ng/mL)	54.9	5.19	9.46		
Gamma	3.26	0.866	26.6		
Residual SD	0.321	0.014	4.36	32.1	3.82
Height effect on baseline IGF-1	3.37	0.562	16.7		
Time effect on baseline (E_{max})	179	57	31.9		
Time effect on baseline (EC50)	64600	31500	48.8		
Variance on baseline IGF-1	0.224	0.0485	21.6	50.1	4.49
Covariance of Baseline &EC50	0.317	0.0815	25.7		
Variance on EC50	0.674	0.168	25	98.1	12
Variance on E_{max}	0.028	0.0263	93.7	16.7	53.9
Correlation (Baseline &EC50)	0.815	0.0843	10.3		

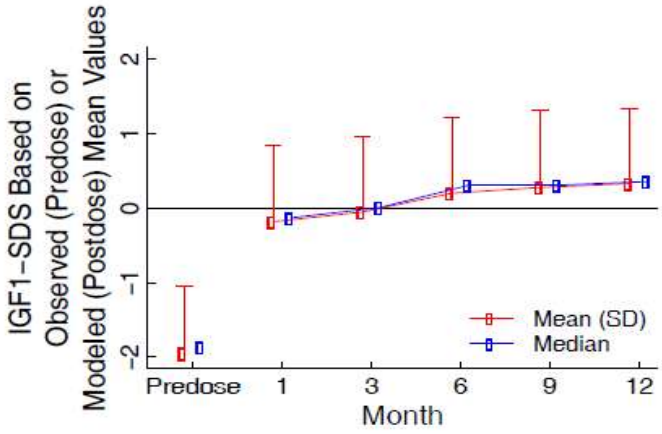
- 소아 피험자를 대상으로 한 3 상 임상시험(CP-4-006)에서 IGF-1의 집단 약동학 분석과 후속 PK-PD 모델링을 기술하였다. 일차 흡수를 이용한 2 구획 선형 모델과 흡수 지체(absorption lag)가 농도 데이터에 잘 부합하였다. 전신 매개변수는 체중에 따라 척도(scaled)되었다. 치료 시작 후 125 일차에 겉보기 청소율이 단계적으로 감소하였다.
- 직접반응 모델은 IGF-1 데이터에 잘 부합하였다. 두 가지 최적 모델이 확인되었다. 이 모델 모두 피험자 내 및 피험자 간 시간 경과에 따른 베이스라인 IGF-1 증가 항이 포함되었고 여기서 베이스라인 IGF-1은 소마트로곤의 부재 시 IGF-1 값입니다. 두 최적 모델 모두 BMI 영향에 대한 항도 포함되었다. 하나는 BMI가 베이스라인 IGF-1 증가와 관련이 있었고 다른 하나는 BMI가 Emax 증가와 관련이 있었다.
- IGF-1 모델링은 샘플이 확보된 각 투여 빈도에 걸쳐 6 시간 간격으로 사후(개별)IGF-1 추정치를 시뮬레이션하여 보완되었다. 관찰되고 모델링된 IGF-1 샘플과 6 시간 간격으로 추가적인 예측치의 경우 Bidlingmaier(Bidlingmaier 외, 2014) 방정식(IGF-1, 연령 및 성별 기반)을 사용하여 IGF-1 SDS 값을 계산하였다. 6 시간 간격으로 추정한 IGF-1 SDS 값은 투여 간격 중(선형 사다리꼴 사용) 평균 IGF-1 SDS 와 표적 샘플 추출 시간(투여 후 4 일차[96 시간]) 및 투여 후 다른 시점에 IGF-1 SDS 값을 계산할 수 있었습니다(표 24).

표 24. 분석에 사용된 IGF-1 SDS 값 요약(N= 535)

Metric	Observed	Modeled	Mean	Hour 96	Minimum	Maximum
Mean (SD)	0.34 (1.37)	0.36 (1.15)	0.01 (0.98)	0.12 (1.04)	-1.25 (1.11)	0.93 (0.87)
Median	0.47	0.51	0.04	0.16	-1.27	1
Minimum	-3.86	-3.31	-3.06	-3.21	-3.83	-2.19
Maximum	3.69	2.68	2.51	2.6	1.87	3.08
> +2 (N (%))	49 (9.2)	28 (5.2)	10 (1.9)	11 (2.1)	0 (0)	52 (9.7)
< 0 (N (%))	192 (35.9)	175 (32.7)	256 (47.9)	223 (41.7)	457 (85.4)	71 (13.3)
< -2 (N (%))	32 (6.0)	22 (4.1)	15 (2.8)	20 (3.7)	136 (25.4)	4 (0.7)

- 모델링된 평균 IGF-1 값의 평균 및 중앙값은 투여 기간 중 시간 경과에 따라 증가하였다(그림 11).

그림 11. 방문 함수 관계로 투여 빈도 IGF-1SDS 값의 관찰된(투여 전)또는 모델링된(투여 후)평균에 대한 평균, SD(적색)및 중앙값(청색)



- 용량-반응 및 노출-반응 관계

- (PK/PD) PMAR-EQDD-C031b-DP3-1002의 논의에 명시된 바와 같이 소마트로곤 농도를 성장 속도와 연결하려는 노력은 성공적이지 못했다. 그러나 IGF-1농도는 GHD 치료에 대한 반응을 평가하기 위해 사용되므로 소마트로곤의 농도가 IGF-1 농도에 미치는 영향에 대한 탐색이 관심 대상이었다.

  관찰된 PK/PD 매개변수는 소마트로곤이 IGF-1 수치에 미치는 긍정적인 영향을 뒷받침하였다. 소마트로곤 치료 중 혈청에서 IGF-1 소실의 비율 상수는 0.0117 hr-1(CP-4-004), 0.0249 hr-1(CP-4-004 OLE) 및 0.0493 hr-1(CP-4-006)이었다. 각각의 추정치는 IGF-1이 소마트로곤의 주 1회 투여로 축적되지 않는다는 관찰 결과와 일치하였다.

  소마트로곤의 부재 시 IGF-1의 값인 베이스라인 IGF-1은 연령(CP-4-004), 시험 시작 후 시간과 신장(CP-4-004 OLE), 연령 및 BMI(CP-4-006)에 따라 변화하는 것으로 관찰되었다. IGF-1 생성/방출에서 50%의 최대 소마트로곤 유도 증가를 생성하는 약물 농도인 EC50은 모델링된 Cmax값인 690ng/mL 보다 훨씬 적은 77.8(CP-4-004), 54.9(CP-4), 56.6(CP-4-006)ng/mL이었다.

  IGF-1 농도-시간 프로필의 모델링은 IGF-1(및 결과적으로 IGF-1 SDS)의 다양한 메트릭스를 계산하는 데 사용되었다. 위의 표 24 에서 볼 수 있듯이 CP-4-006의 투여 빈도 동안 281 모델링된 평균 IGF-1 SDS 중 1.9% 만이 2를 초과하였다. 10건의 관찰소견은 총3명의 피험자에서 발생하였다. 용량 투여 후 72시간 미만에서 얻은 샘플은 피크 IGF-1 수치를 측정할 수 있으며 불필요한 용량 감소를 초래할 수 있다. CP-4-004 OLE 에서 4년의 기간 동안 IGF-1 SDS 값을 평가했을 때 이러한 값이 대부분 -2~+ 2의 표적 범위 내에서 유지됨에 따라 유사한 결과가 관찰되었다.

  용량 투여 후 4일차에 획득한 IGF-1 샘플은 투여 빈도 전체에 걸쳐 평균 IGF-1 SDS에 대해 매우 우수한 근사치로 확인되었고, IGF-1 측정을 위한 샘플을 채취하는 데 최적의 시점으로 권장되었다.

- (용량 선택의 근거) CP-4-006, 0.66mg/kg 의 주1회 투여가 CP-4-004의 안전성 및 유효성 결과에 기반하여 선택되었다. CP-4-006의 안전성 및 유효성 결과에 기반하여 동일한 등록 선택 투여 방법이 확인되었다.

  PK 및 PD 분석은 용량 선택을 뒷받침하였다. $t_{\frac{1}{2}}$ 추정치는 주별 투여 빈도를 뒷받침했고 CP-4-004/CP-4-004 OLE 및 CP-4-006 모두와 관련된 집단 약동학 분석에서는 관찰된 축적이 허용 가능한 수준이었고 최소 및 최대 환자에 대해 예측된 노출 변화도 허용 가능한 것으로 확인되었다. PD 분석에서는 주간 투여 빈도에 걸쳐 평균 IGF-1 SDS 값을 평가하는 가장 대표적인 시간이 투여 후 96시간인 것으로 확인되었다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 임상시험성적자료 : 총 7건, 1상 3건, 2상 1건, 3상 3건

- 1상 임상시험 3건: CP－4-001, -007, -011(GHD가 성인환자 대상)

- 2상 임상시험 2건: CP－4-003 (GHD가 있는 성인환자 대상), -004 (GHD가 있는 소아환자 대상)

- 3상 임상시험 2건: CP－4-005 (GHD가 있는 성인환자 대상), -006 (GHD가 있는소아환자 대상)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	평가항목	결과
1상	CP-4-001	무작위배정, 이중맹검, 위약대조군, 단회 투여	만 18 세에서 45 세의 건강한 사람 시험군 24 명	somatrogon 4 mg (0.2 mL) somatrogon 7 mg (0.35 mL) somatrogon 21 mg (1.05 mL) placebo, 단회	. PK . PD (IGF-1 및 IGF-BP3) 안전성	- 4mg, 7mg 또는 21mg 투여량 모두 48 ~ 96 시간 동안 지속 - 4mg 및 7mg 투여량은 가장 유리한 약리학적 활성 프로파일과 관련이 있었음
	CP-4-007	무작위, 이중 맹검, 단일 용량 시험	건강한 남성 (일본인 및 백인) 시험군 42명	somatrogon 2.5 mg (0.125 mL) somatrogon 7.5 mg (0.375 mL) somatrogon 15 mg (0.75 mL) vehicle, 단회	. PK . PD (IGF-1 및 IGF-BP3) 안전성	- PK 및 PD 프로파일과 관련하여 일본인 피험자와 백인 피험자 간에 분명한 차이는 없었음
	CP-4-011	무작위 교차 시험	건강한 남성 48명 시험군 48명	somatrogon 2 mg (0.24 mL) pen and vial (0.3 mL) 단회	생물학적 동등성 입증 PK/PD 안전성	- PEN 및 VIAL의 AUCt 및 AUC∞의 PK 매개변수로 생물학적 동등성 입증
2상	CP-4-003	무작위, 공개 라벨, 위약 대조, 다기관, 병렬 그룹, 용량 및 빈도 찾기 연구	성인 GHD 환자 Stage 1: 45 명 Stage 2: 54 명	*Stage 1, Period 2[c]:* somatrogon (1.23 mg -Cohort 2) weekly somatrogon (1.29 mg – Cohort 3) weekly somatrogon (5.62 mg - Cohort 1A) weekly somatrogon (5.62 mg - Cohort 4A) EOW *Stage 2, Period 1[c]:* Starting dose: somatrogon (2.81 mg) weekly, followed by individual dose titration Stage 1, Period 2: 4 weeks Stage 2, Period 1: 16 weeks	유효성평가 신장 성장 속도(HV) 신장 표준편차 점수(SDS) 변화 PK 안전성평가	- IGF-1는 MOD-4023 투여 후 96 시간 뒤에 IGF-1 평균 값과 주로 상관관계가 있었음 - IGF-1 수치 코호트 2: ±1.5 SDS: 평균 113 시간 ±2 SDS: 평균 133시간 코호트 3: ±1.5 SDS: 평균 143 시간 ±2 SDS: 평균 151시간 코호트 1A: ±1.5 SDS: 평균 116 시간 ±2 SDS: 평균 122시간 코호트 4A: ±1.5 SDS: 평균 192 시간 ±2 SDS: 평균 254시간
	CP-4-004	무작위, 공개 라벨, 활성 대조, 다기관, 병렬 그룹, 안전성 및 효능 연구	소아GHD환자 시험군 109명 대조군 115명	*Periods I and II:* somatrogon 0.25 mg/kg/week 0.48 mg/kg/week 0.66 mg/kg/week Genotropin® 0.034 mg/kg/day *Period III (OLE)* somatrogon 0.25 mg/kg/week 0.48 mg/kg/week 0.66 mg/kg/week *Period IV (long term OLE) 0.66 mg/kg/week* *Period V (long term OLE on pen)* 12 months	12 개월 시점, 신장 성장 속도(HV) 6 개월 시점, HV 12 개월 시점, 신장 SDS 의 변화 IGF, 골성숙	- 12 개월의 치료 후 평균 연간 HV 소마트로곤:11.4, 지노트로핀: 12.5 95% CI= 9.2, 13.7 / 11.0, 13.9 지노트로핀보다 열등하지 않았음 - HT SDS 소마트로곤: 1.35, 지노트로핀: 1.51 - IGF-1 SDS 소마트로곤: 0.358, 지노트로핀: -0.015 95% CI= -1.2, 1.3/ -3.6, 1.5 - 뼈연령 소마트로곤: 1.2, 지노트로핀: 1.4 95% CI= 0.0, 2.9 / 0.3, 3.8
3상	CP-4-005	무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관, 병렬 그룹, 효능 및 안전성 연구	성인GHD환자 시험군 133명 위약군 65명	somatrogon starting dose male: ≤50 years: 2.5 mg/week >50 years: 2 mg/week female not on oral estrogen (transdermal estrogen was acceptable) ≤50 years: 3 mg/week >50 years: 2.5 mg/week female on oral estrogens ≤50 years: 4 mg/week >50 years: 3.5 mg/week Main: 52 week	26 주차까지의 몸통지방량(FM)(kg) 변화 IGF-I, IGFBP 안전성평가	- 몸통 FM 감소(베이스라인대비) 소마트로곤: -0.3 위약: 0.1 - 2 개의 극단값을 제외 시 소마트로곤과 위약 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였음 - IGF-1 SDS의 정상화(IGF-1 SDS가 [-0.5, 1.5] 소마트로곤: 98%, 위약: 6%(p <0.0001)
	CP-4-006	무작위, 공개 라벨, 활성 대조, 다기관, 병렬 그룹, 안전성 및 효능 연구	소아 GHD 환자 시험군 109명 대조군(지노트로핀) 115 명	somatrogon 0.66 mg/kg/week Genotropin 0.034 mg/kg daily 12 months	12개월 시점, 연간 HV, 신장 SDS 6개월 시점, 연간 HV, 신장 SDS, 뼈연령 IGF-I, IGFBP 안전성평가	- 12 개월의 치료 후 평균 연간 HV 소마트로곤:10.10, 지노트로핀: 9.78 95% CI= -0.24. 0.89 지노트로핀보다 열등하지 않았음 - IGF-1 SDS = 0을 초과하여 유지 12 개월의 치료 후 평균 연간 신장 SDS 소마트로곤: 0.92, 지노트로핀: 0.87 95% CI= -0.06. 0.16 - 뼈연령

						소마트로곤: 1.07, 지노트로핀: 1.12 95% CI= 0.93, 1.21 / 0.97, 1.26

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[CP-4-006] 성장 호르몬 결핍증이 있는 사춘기 전 소아를 대상으로 매일 투여 지노트로핀 요법 대비 매주 투여 MOD-4023 에 대한 3 상, 공개라벨, 무작위배정, 다기관, 12 개월 유효성 및 안전성 시험.

- **목적**

(1차) 2 개월 시점에서의 연간 HV 및 신장 SDS

(2차) 6 개월 연간 HV 및 신장 SDS

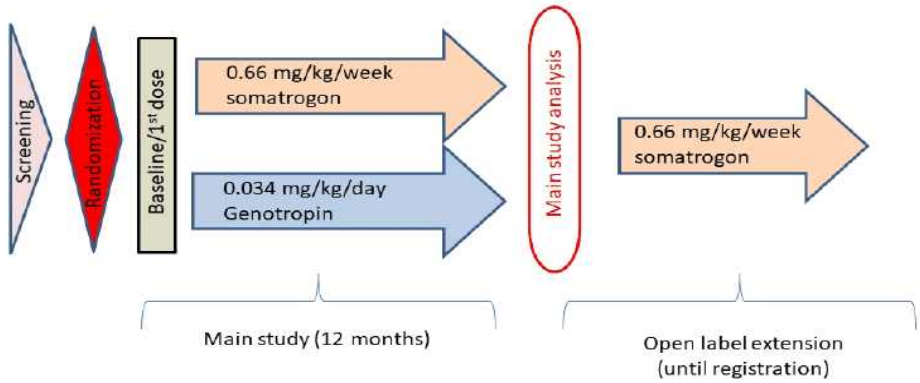
IGF-1, IGF-1 SDS, IGFBP-3, IGFBP-3 SDS

- **임상시험 대상자**

- 총 228 명의 피험자가 84 개의 시험기관에서 무작위배정되었다. 무작위배정된 228 명의 피험자 중 4 명의 피험자(소마트로곤군 3 명, 지노트로핀군 1 명)는 시험약을 투여받지 않았다(부모/보호자에 의한 참여 중단 3 명, 스크리닝 단계 중 추적관찰 실패 1 명). 12 개월의 주 시험을 완료하고 OLE 시험에 참여한 피험자의 수는 두 치료군 간에 균형을 이루었다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

- Somatrogon 0.66 mg/kg, weekly, n=109
- Genotropin 0.034 mg/kg, daily, n= 115
- 12 개월
- 지노트로핀 → 소마트로곤 전환, Somatrogon 0.66 mg/kg, weekly, n=212



- **평가변수**

- 일차 유효성 평가변수:
  · 12 개월 시점의 연환산 신장 성장 속도(height velocity, HV)(단위: cm/년)
- 이차 유효성 평가변수(성장학/임상)
  · 6 개월 시점의 HV
  · 6 개월 시점(스크리닝부터)의 신장 표준편차(standard deviation, SD) 점수(standard deviation score, SDS)의 변화
  · 12 개월 시점(스크리닝부터)의 신장 SDS 의 변화
- 이차 유효성 평가변수(생화학)
  · 절대 인슐린 유사 성장인자 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1) 농도
  · IGF-1 SDS
- 기타/탐색적 이차 평가변수
- IGF 결합 단백질 3(IGF binding protein-3, IGFBP-3) 수치

• **결과**

(유효성 결과)

- 일차평가변수: 12 개월 시점의 연간 HV

· GHD 가 있는 사춘기 전 소아에서 12 개월 시점의 연간 HV 와 관련하여 1 일 1 회 투여한 지노트로핀 대비 1 주 1 회 투여한 소마트로곤의 비열등성을 입증하였다. 평균 HV 에 대한 양측 95% CI의 하한은 사전 지정된 비열등성 한계인 -1.8cm/year 보다 컸다. 12 개월 시점의 HV 의 개별 피험자 값은 두 치료군의 평균값 주변에서 유사하게 분포되었다.

· 12 개월 시점의 연간 HV 에 대한 추가 민감도 분석 결과(PPS 에서 FCS 옵션을 사용한 MNAR, FAS 및 PPS 에서 Monotone 옵션을 사용한 MNAR, FAS 에서 관찰된 데이터 및 FAS 모집단에서 LHLHCF 접근법)는 대체로 일차 분석 결과와 일치하였다.

· 성별 및 지역별 편차가 크나 차이값이 비열등성 마진을 넘어서는 결과는 없었다.

- 이차평가변수

· 12 개월 시점의 HT SDS 변화

CP-4-006 에서 베이스라인 대비 HT SDS 변화는 12 개월 시점에 두 치료군 모두에서 유사한 개선을 보였다(표 14). 시간 경과에 따라, 각 방문 시 HT SDS 점수가 개선되었고, 12 개월 시점에는 소마트로곤과 지노트로핀 간에 유사하였다.

· IGF-1 SDS

소마트로곤군의 평균 IGF-1 SDS 값은 이르게는 베이스라인 후 1 개월에 0에 접근했고, 최대 12 개월까지 0 을 초과하여 유지되었다. 지노트로핀군의 평균 IGF-1 SDS 값은 모든 베이스라인 후 방문에서 0 SDS 에 가깝게 유지되었으며, 범위는 -0.69 SDS 내지 ‐0.16 SDS이었다.

· 뼈 성숙

CP-4-006 에서 베이스라인부터 12 개월 방문까지 CA 변화와 비교한 BA 의 변화는 소마트로곤과 지노트로핀군 간에 유사하였다.

· 기타 유효성 관련 평가변수: 삶의 질

QoL(탐색적 평가변수)은 QoLISSY 설문지로 평가되었고, 점수가 높을수록 더 높은 삶의 질을 나타낸다.

QoLISSY-부모 핵심 설문지(7세 미만 피험자용): QoLISSY 부모 핵심 평가에 포함된 두 치료군 모두(소마트로곤: 17명의 피험자, 지노트로핀: 26 명의 피험자) 12 개월 시점에 핵심 총 점수와 모든 하위 척도에서 유사한 증가(즉, 개선)를 보였다.

QoLISSY-자녀용 핵심 설문지(7세 이상 피험자용): 소아 QoLISSY 핵심 설문지(최소 7 세 피험자)의 경우 두 치료군(소마트로곤: 32명의 피험자, 지노트로핀: 33명의 피험자) 모두 12 개월 시점에 핵심 총 점수와 하위 척도 점수의 증가를 보였다.

· ADA 상태별 유효성

소마트로곤 치료 피험자 84/109 명(77.1%)에서 보고되었다. ADA는 대부분의 피험자에서 6 개월의 치료 후 처음으로 검출 가능했으며, 대체로 이후 최소 6 개월 동안 지속되었다.

전체적으로 소아 GHD 모집단에서 0.66mg/kg/wk 의 투여량으로 SC 투여된 소마트로곤은 유효성 결과에 영향을 주는 면역원성 효과를 유발하지 않았다.

(안전성 결과)

- 이상사례

· 모든 인과관계의 TEAE가 발생한 피험자의 총 발생률은 85.7%(192명)였으며 소마트로곤 치료군(87.2%[95명])과 지노트로핀 치료군(84.3%[97명]) 간에 균형을 이루었다.

- 흔한 이상사례

· 어느 치료군에서든 ≥5%의 피험자에게 발생한 가장 빈번하게 보고된 PT 별 모든 인과관계의 TEAE 는 주사 부위 통증, 비인두염, 두통, 발열, 기침, 주사 부위 홍반, 구토, 기관지염, 관절통, 혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가, 빈혈, 인두염, 갑상선기능저하증, 중이염, 이통, 구강인두 통증, 비염, 절지동물물림증, 주사 부위 소양증, 상복부 통증 및 편도염이었다. 지노트로핀 치료군보다 소마트로곤 치료군에서 ≥5% 더 높은 발생률로 발생한 모든 인과관계의 TEAE는 주사 부위 홍반, 주사 부위 통증 및 주사 부위 소양증이었다.

· 소마트로곤 및 지노트로핀 치료군에서 보고된 모든 인과관계의 TEAE 대부분은 경증(각각 54.1% 및 60%) 내지 중등도(각각 24.8% 및 19.1%)이었다. 중증의 모든 인과관계의 TEAE 발생률은 소마트로곤 치료군의 경우 8.3%였고 지노트로핀 치료군의 경우 5.2%이었다. 이러한 발생률 차이는 부분적으로는 지노트로핀 치료군(2.6%[피험자 3명])에 비해 소마트로곤 치료군(4.6%[5명])에서 중증의 주사 부위 통증 발생률이 더 높았기 때문이었다.

· 모든 치료군에서 ≥2%의 피험자에게 발생한 PT 별 흔한 치료 관련 TEAE는 주사 부위통증, 주사 부위 홍반, 주사 부위 소양증, 주사 부위 부종, 주사 부위 경결, 저나트륨혈증, 두통, 빈혈, 유리지방산 증가, 혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가 및 사지 통증이었다. 주사 부위 통증은 가장 빈번하게 보고된 모든 인과관계의 TEAE이었다(39.4%[43명]). 지노트로핀 치료군의 경우, 주사 부위 통증 및 비인두염이 가장 빈번하게 보고된 모든 인과관계의 TEAE이었다(둘 다. 25.2%[29명]).

· 소마트로곤 및 지노트로핀 치료군에서 치료 관련 TEAE의 대부분은 경증(각각 35.8% 및 30.4%) 및 중등도(각각 11.9% 및 5.2%)였다. 다음의 피험자 11명이 치료 관련 중증 TEAE 를 경험했습니다: 소마트로곤 치료군 피험자 7명(6.4%)(주사 부위 통증[5명], 주사 부위 홍반[1명], 주사 부위 출혈[1명]) 및 지노트로핀 치료군 피험자 4명(3.5%)(주사 부위 통증[3명], 혈소판 감소증[1명]). 치료 관련 TEAE 중 SAE는 없었다.

- 사망

· 사망은 보고되지 않았다.

- 중대한 이상사례

· SAE 발생률은 낮았으며(2.2%[5명의 피험자]) 소마트로곤(2.8%[3명])과 지노트로핀(1.7%[2명]) 간에 유사하였다. 시험 치료와 관련된 것으로 간주된 SAE 는 없었으며 시험 치료의 영구 중단을 초래한 SAE 도 없었다.

- 일시적 중단 및 투여량 감소 및/또는 영구 중단을 초래한 이상사례

· 시험약의 투여량 감소 또는 AE 로 인한 일시적 중단을 경험한 피험자의 발생률은 전체적으로 낮았으며(2.2%[5명]) 소마트로곤 치료군(2.8%[3명])과 지노트로핀 치료군(1.7%[2명])에서 유사하였다

· 피험자 5명 모두 일시적으로 시험약을 중단했으며, 시험약 투여량 감소로 이어진 TEAE는 보고되지 않았다.

· 모든 이상사례는 강도가 경증 내지 중등도였으며 해소되었다. 단 1건의 윤활막염 사례(소마트로곤 치료군)만이 시험자에 의해 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 간주되었다.

· 소마트로곤 치료군에서 한 명(0.9%)(007-016)이 주사부위 홍반 및 주사 부위 경결 AE로 인해 시험을 중단하였다. 이러한 사례는 중대하지 않았고, 중등도였으며, 치료 없이 해소되었고, 시험자에 의해 시험 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었다.

· 시험약 중단 및 시험 중단으로 이어진 TEAE의 발생률은 지노트로핀군에서 2.4%(5명)이었다.

- 특별 관심대상 이상사례

· AESI (Adverse events of special interest)의 관심대상 범주는 주로 소마트로핀 함유 의약품과 관련하여 분류에 기반한 중요한 잠재적 위해성에 근거하였다.

- 주사부위반응

· 주사부위반응 AE의 총 발생률은 지노트로핀 치료군(25.2%[29명])보다 소마트로곤 치료군(43.1%[47명])에서 더 높았다. 이러한 차이는 부분적으로 주사 부위 통증으로 인한 AE를 기록하는 방법 때문일 수 있었다.

· 두 치료군 모두에서 가장 빈번한 PT별 사례는 주사 부위 통증이었고, 발생률은 지노트로핀 치료군(25.2%[29 명])보다 소마트로곤 치료군(39.4%[43 명])에서 더 높았다. 소마트로곤 치료군에서 그 다음으로 가장 빈번하게 보고된 주사 부위 반응 사례는 주사 부위 홍반 및 주사 부위 소양증이었다. 주사 부위 반응 범주에서 보고된 기타 모든 PT 및 이러한 PT의 발생률도 지노트로핀 치료군보다 소마트로곤 치료군에서 더 높았다. 대부분의 주사 부위 반응 AE는 경증 또는 중증도로 간주되었다.

· 주사 부위 반응을 보인 피험자 중 가장 심한(자가 보고) 통증 점수(5="심한 아픔")를 가진 피험자의 발생률은 지노트로핀 치료군보다 소마트로곤 치료군에서 더 높았다. 두 치료군에서 주사 부위 반응을 경험한 피험자는 발적, 타박상, 경결/부종 또는 가려움증에 대해 최대 중증도 수준을 보고한 피험자는 없었으며, 두 치료군에서 대부분의 피험자(≥74%)가 홍반/발적, 타박상, 경결/부종 또는 가려움증을 보고하지 않았다.

· 대부분의 주사 부위 통증 사례는 두 치료군 모두에서 경증 또는 중등도의 중증도를 보였다. 8 명의 피험자가 중증의 주사 부위 통증(소마트로곤: 5명[4.6%], 지노트로핀: 3명[2.6%])을 보고하였다.

· 다회의 주사 부위 반응을 경험한 피험자 4명(소마트로곤: 3명[040-024, 040-036, 217-193], 지노트로핀: 1명[303-188])은 시간 경과에 따라 반응의 중증도가 대체로 감소하였다.

- 임상 실험실 평가

· 포도당 대사 장애

임상 실험실 평가에서 12 개월간의 치료 기간 동안 두 치료군의 포도당 매개변수는 베이스라인 대비 평균 공복 포도당 수치, 평균 HbA1c 수치 및 평균 인슐린 수치가 유사하고 시간 경과에 따라 미미한 수준으로 증가한 것으로 드러났다. 그러나 이러한 증가는 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다.

· 갑상선 기능 장애

갑상선 기능 장애의 총 발생률은 피험자 2명에서 0.9%이었다. 특정 PT에는 원래 지노트로핀에 무작위배정된 치료군에서 갑상선 기능 저하증(0.9%[1명]) 및 유리 티록신 감소(0.9%[1명])가 포함되었다. 모든 사례는 경증이었고 시험 치료와 관련이 없었다.

· 부신피질기능 저하(코르티솔 변화)

부신피질 기능저하(코르티솔 변화)와 관련된 TEAE를 보고한 피험자의 전체 발생률은 0.4%(1명)이었다. 지노트로핀 치료군의 경우 0.9%(1명)가 급성 부신피질 기능부전을 경험하였다

· 신생종증

신생종증 관련 사례를 보고한 피험자의 발생률은 다음의 1.8%(4명)이었다. 소마트로곤 치료군에서 1.8%(2명) 및 지노트로핀 치료군에서 1.7%(2명). 이러한 4명의 피험자 중 다음의 세 명이 피부 유두종을 경험하였다. 이는 시험 치료와 관련이 없었습니다. 소마트로곤 치료군 피험자 한 명(224-491)은 시험 치료와 관련된 경증의 멜라닌 세포 모반증을 보였다

· 면역원성

면역원성/과민증 관련 AE를 경험한 피험자의 총 발생률은 다음의 12.9%(29명)이었다. 소마트로곤 치료군에서 20명, 지노트로핀 치료군에서 9명이었다. 소마트로곤 치료군에서 가장 빈번한 사례는 결막염 알레르기(2.8%[3명]), 전신 발진(2.8%[3명]) 및 알레르기성 비염(2.8%[3명])이었다. 지노트로핀 치료군에서 가장 빈번한 사례는 발진(2.6%[3명의 피험자])이었다. 기타 모든 개별 PT는 각 치료군의 <2%(≤2명의 피험자)에서 보고되었다.

대부분의 사례는 중증도가 경증 또는 중등도였고 시험약과 관련되지 않았다.

소마트로곤에 대한 ADA+ 검사는 12 개월 주 시험 기간 동안 TEAE, SAE 또는 AESI 발생률에 전반적인 영향을 미치지 않았다. 그러나 주사 부위 반응의 발생률은 ADA- 피험자에 비해 ADA+ 피험자에서 수치가 더 높았으며 소마트로곤의 치료군에서 중증 주사 부위 반응을 보인 피험자 7명 중 6명이 ADA+ 검사를 받았습니다. 일반적으로, 6 개월차에 ADA가 발생하기 전에 주사 부위 반응의 발생은 치료 첫 몇 달

내에 가라앉았다.

지노트로핀으로 치료받은 피험자 115명 중 18명(15.7%)이 주 시험 중 어느 시점에서든 hGH 에 대해 ADA+ 검사를 받았다. 피험자 12명(10.4%)이 6개월차(26주차)에 hGH에 대해 ADA+ 검사를 받았고 피험자 7명(6.1%)이 12 개월차(52 주차)에 hGH 에 대해 양성 반응을 보였으며, 이는 일시적인 항 hGH 항체가 발생했음을 시사한다. hGH 에 대한 NAb 검사 결과가 양성인 피험자는 없었다.

· 두개내 출혈 및 두개내 동맥류/두개내 고혈압

두개내 출혈, 두개내 동맥류 또는 두개내 고혈압과 관련된 AE를 경험한 피험자는 없었다.

· 췌장염

췌장염의 잠재적 징후 및 증상과 관련된 AE(즉, 위장관 및 췌장 효소 AE)를 경험한 피험자의 발생률은 다음의 11.6%(26명)(소마트로곤 치료군에서 11.0%(12명) 및 지노트로핀 치료군에서 12.2%(14명))이었다. 소마트로곤 치료군에서 가장 빈번한 사례는 구토(7.3%[8명]), 복통(3.7%[4명]) 및 구역(2.8%[3명])이었다. 지노트로핀 치료군에서 가장 빈번한 사례는 구토(7.8%[9명])와 상복부 통증(5.2%[6명])이었다. 두 치료군 모두에서 복부팽창, 지노트로핀 치료군에서 복통, 그리고 지노트로핀 치료군에서 오심을 포함하여 나머지 사례는 피험자의 <2%(≤2명)에서 보고되었다. 췌장 효소 상승(예: 아밀라제 또는 리파제)과 관련된 AE 를 보고한 피험자는 없었다.

· 골단 이상

골단분리 또는 대퇴골두 골단분리는 보고되지 않았다.

· IGF-1 SDS >2

소마트로곤 치료군에서 14명의 피험자가 지속적인 IGF-1 수치 >2 SDS(즉, 2 회 연속 SDS >2 측정값)를 경험하여, 이들 중 12명의 피험자가 투여량을 조절하였다. 다른 피험자 2명은 9 개월차 및 12 개월차에 IGF-1 수치가 2 SDS 를 초과하여 지속되었으므로, 12 개월 시험 중에는 투여량 감소를 하지 않았다

· 활력 징후 및 ECG

어느 시점에서든 어느 치료군에서도 정상 베이스라인 값에서 범위 외 값으로의 변화는 없었다.

• 결론

- 피험자 대다수가 최소 한 건의 모든 인과관계의 TEAE를 경험했으며 발생률은 소마트로곤과 지노트로핀 치료군 간에 균형을 이루었다. 두 치료군 모두에서 보고된 대부분의 TEAE는 중증도가 경증.중등도였다. 중증 또는 중대한 TEAE의 발생률은 낮았으며 두 치료군 간에 유사하였다. 주 시험 기간에서 사망은 발생하지 않았다. 영구 또는 일시적 치료 중단 또는 투여량 감소로 이어진 TEAE 의 발생률은 낮았고 두 치료군에서 유사하였다.
- 모든 인과관계의 TEAE의 전체 발생률은 주 시험 기간에서보다 낮았다. 주 시험에서 원래 지노트로핀에 무작위배정된 피험자는 원래 소마트로곤에 무작위배정된 피험자보다 더 높은 모든 인과관계의 TEAE 발생률을 경험하였다. 주 시험에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사하게 대부분의 TEAE는 경증에서 중등도였다. 중증 또는 중대한 TEAE, 시험 중단으로 이어지는 TEAE, 일시적 치료 중단 또는 투여량 감소의 발생률은 낮았다.
- 지노트로핀 치료군보다 소마트로곤 치료군에서 더 많은 피험자가 주사 부위 반응을 경험했고, 이는 대부분 경증에서 중등도였으며, 일부 예외는 시험/치료 중단을 초래하지 않았다. 주사 부위 통증은 가장 빈번한 주사 부위 반응이었다. 통증의 시작은 치료 첫 6 개월 동안 발생한 경향이 있었고 시간 경과에 따라 그 발생률은 감소하였다.
- 소마트로곤 치료군 피험자의 대다수가 소마트로곤에 대해 ADA+ 검사를 받았고 피험자 2 명은 소마트로곤 NAb 에 대해 양성 반응을 보였다. 그러나 소마트로곤의 ADA 또는 NAb 의 존재는 SAE, AE, 그리고 면역원성, 과민증 또는 주사 부위 반응과 같은 AESI의 발생률에 반영된 안전성 검토항목과 관련이 없었다. 면역원성과 관련된 AESI의 경우, 두 치료군(또는 지노트로핀 치료군) 중 어느 치료군에서도 보고된 전신 과민반

응은 없었다.

- 임상 실험실 프로파일은 소마트로곤 치료군에서 포도당 대사 이상을 나타내지 않았고, 어떤 피험자에서도 새로운 당뇨병 또는 고혈당증이 발생하지 않았다. 갑상선 기능, 지질, 활력 평가 또는 신체검사에서 치료군 간에 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.
- 혈액 화학, 지질 프로파일 및 소변검사 매개변수와 관련하여 CP-4-006 주 시험 기간에서 피험자 대부분은 값이 정상 범위 내에 있었고 시험 과정 동안 임상적으로 유의성 있는 소견은 없었다.
- ECG, 활력 징후 및 신체검사 소견과 관련하여 임상적으로 유의성 있는 베이스라인 대비 변화는 관찰되지 않았고 소마트로곤과 지노트로핀 치료군 간에 차이가 없었다.

[CP-4-004] 성장 호르몬 결핍증이 있는 사춘기 전 소아에서 매일 투여하는 r-hGH 요법 대비 다양한 MOD-4023 투여량 수준에 대한 안전성 및 최적 투여량 조사 시험

- **목적**

(1차) 12 개월 시점에서의 연간 HV 및 신장 SDS

(2차) 6 개월 연간 HV 및 신장 SDS

IGF-1, IGF-1 SDS, IGFBP-3, IGFBP-3 SDS

- **임상시험 대상자**

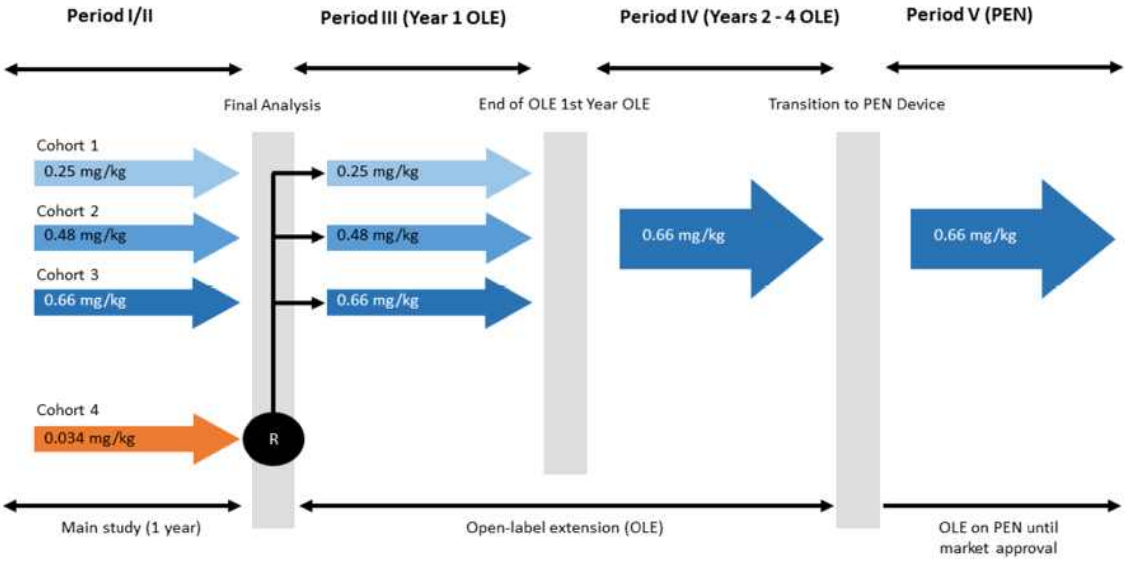
- 총 53명의 피험자가 시험에 무작위배정되었다. 53 명의 피험자(남아 17 명 및 여아 36 명)가 등록되었고 소마트로곤(N=42) 또는 지노트로핀(N=11)을 투여받았다. 조기에 제외되거나 참여를 중지한 피험자는 없었다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

- Period 1/2: Somatrogon 0.25, 0.48, 0.66 mg/kg, weekly, n=42

Genotropin 0.034 mg/kg, daily, n= 11, 12 개월

- Period 3: Somatrogon 0.25, 0.48, 0.66 mg/kg, weekly, n=53, 12 개월
- Period 4: Somatrogon 0.66 mg/kg, 2-4년
- Period 5: Somatrogon 0.66 mg/kg,
- 바이알에서 펜으로 전환
- 허가 시까지



• **평가변수**

- 일차 유효성 평가변수:
  · 12 개월 시점의 연환산 신장 성장 속도(height velocity, HV)(단위: cm/년)
- 이차 유효성 평가변수(성장학/임상)
  · 6 개월 시점의 HV
  · 6 개월 시점(스크리닝부터)의 신장 표준편차(standard deviation, SD) 점수(standard deviation score, SDS)의 변화
  · 12 개월 시점(스크리닝부터)의 신장 SDS 의 변화
- 이차 유효성 평가변수(생화학)
  · 절대 인슐린 유사 성장인자 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1) 농도
  · IGF-1 SDS
- 기타/탐색적 이차 평가변수
  · IGF 결합 단백질 3(IGF binding protein-3, IGFBP-3) 수치

• **결과**

(유효성 결과)

- 일차평가변수: 12 개월 시점의 연간 HV
  · 매주 투여 소마트로곤의 12 개월 시점의 연간 HV 는 매일 투여 지노트로핀 치료와 유사했습니다. HV 는 소마트로곤 투여량 수준에 따라 증가하는 것으로 나타났으나 투여량에 걸친 차이는 크지 않았습니다. 각 소마트로곤 코호트에 대한 95% CI 는 지노트로핀에 대한 95% CI 와 중첩되며, 0.66mg/kg/wk 소마트로곤 투여군이 가장 가까운 평균값을 가졌다.
- 이차평가변수
  · 12 개월 시점의 HT SDS 변화
  12 개월 시점의 HT SDS의 평균 변화는 모든 소마트로곤의 투여량에서 개선되었으며, 1주 1회 투여한 0.66mg/kg의 소마트로곤 투여량이 1일1 회 투여한 지노트로핀과 가장 유사하였다.
- IGF-1 SDS
  · 12 개월 시점에 0.25, 0.48 및 0.66mg/kg/wk 소마트로곤군의 평균(범위) IGF-1 SDS 값은 각각 -0.458(-2.9, 1.4), -0.029(-2.6, 1.5) 및 0.358(-1.2, 1.3)였고, 지노트로핀군은 -0.015(-3.6, 1.5)이었다.
- 뼈 성숙
  · CP-4-004 에서, CA 와 비교한 스크리닝부터 12 개월 방문까지의 BA 변화는 소마트로곤 투여량 전반에서 또는 소마트로곤과 지노트로핀 간에 의미 있는 차이가 없었다.
- 지노트로핀에서 소마트로곤으로 전환
  · 최대 5년 동안 치료받은 피험자는 연간 HV, 베이스라인 대비 HT SDS 변화 및 HT SDS를 포함한 성장의 임상 매개변수에서 지속적인 개선을 입증하였다.
- 바이알에서 펜으로 전환
  · 소마트로곤의 바이알 제형에서 펜 제형으로 전환한 후 성장의 임상 매개변수에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 펜 장치로 전환한 후 평균 연간 HV는 이전 6개월 및 12개월 타임 포인트와 유사하게 유지되었다.
- ADA 상태별 유효성
  · 소마트로곤 ADA는 치료의 첫 12 개월 동안 2 상 시험 CP-4-004의 소마트로곤 치료 피험자 10 명/42 명(23.8%)에서 보고되었다. ADA 는 대부분의 피험자에서 6 개월의 치료 후 처음으로 검출 가능했으며, 대체로 이후 최소 6 개월 동안 지속되었다.

· 소마트로곤의 ADA+ 검사를 받은 소아 피험자에 대한 전반적인 임상소견은 ADA-검사를 받은 피험자와 대체로 차이가 없었다. 이용 가능한 증거는 소마트로곤 치료 피험자에서 ADA 의 존재가 IGF-1 수치 또는 성장 정상화와 관련하여 소마트로곤의 유효성을 손상시키지 않음을 시사한다.

· 전체적으로 소아 GHD 모집단에서 0.66mg/kg/wk의 투여량으로 SC 투여된 소마트로곤은 유효성 결과에 영향을 주는 면역원성 효과를 유발하지 않았다.

(안전성 결과)

- 이상사례

· 모든 인과관계의 TEAE 가 발생한 피험자의 전체 발생률은 소마트로곤으로 치료받은 피험자와 피험자 전체(71.4%[30 명]) 및 지노트로핀 치료군(72.7%[8 명]) 간에 유사하였다.

· 총 81.3%의 피험자(39 명)가 OLE 기간 중에 TEAE를 보고하였다. 전체적으로 2명의 피험자가 TEAE로 인해 시험을 중단했습니다.

- 흔한 이상사례

· 소마트로곤 치료군에서 PT 별 가장 흔한(≥5%) TEAE는 빈혈, 호흡기도 감염, 두통, 갑상선기능저하증, 발열, 기관지염, 비인두염, 바이러스성 호흡기도 감염 및 수두였다. 지노트로핀 치료군의 경우, 치료군의 피험자 수가 적었기 때문에 모든 AE가 ≥5%의 기준을 충족하였다.

· 소마트로곤으로 치료받은 피험자(71.4%)와 지노트로핀으로 치료받은 피험자(72.7%) 중 대부분은 중증도가 경증 또는 중등도인 주 시험 기간(기간 I 및 II) 동안 최소 1건의 TEAE를 보고하였다. 전체적으로 소마트로곤으로 치료받은 피험자 2명이 시험 중 중증 TEAE를 보고하였다. 0.25mg/kg/wk 투여군의 피험자 1명(17008)이 시험 치료와 관련된 것으로 간주되지 않은 호흡기도 감염을 경험했고, 0.66mg/kg/wk 투여군의 또 다른 피험자(32014)는 6 분 동안 주사 부위 통증을 경험했으며, 이는 확실하게 시험 치료와 관련된 것으로 간주되었다.

· 대부분의 피험자(소마트로곤으로 치료받은 피험자의 66.7% 및 지노트로핀으로 치료받은 피험자의 72.2%)는 치료와 관련이 없거나 가능성이 낮은 것으로 평가된 최소 한 건의 TEAE를 보고하였다.

· 전체적으로 9명의 피험자(모두 소마트로곤으로 치료)가 시험약 투여와 관련 가능성이 있거나, 아마도 관련되었거나, 확실히 관련이 있다고 평가된 총 23건의 사례를 경험하였다. 이들 중 2명의 피험자(0.25mg/kg/wk 피험자 1명, 0.66mg/kg/wk 피험자 1명)에서 발생한 12건의 사례는 주사 부위 반응이었습니다. 추가 5건의 사례는 소아 GHD 환자에서 유병률이 높은 것으로 알려진 질환인 빈혈이었다.

- 투여 후 발생한 이상사례

· 소마트로곤은 CP-04-004 OLE기간 동안 대체로 내약성이 우수하였다. OLE 기간에서 TEAE의 전체 발생률 및 치료 관련 TEAE는 주 시험 기간에 대해 보고된 결과와 일치하였다.

· 피험자가 경험한 PT별 가장 흔한(≥5%) TEAE는 상기도 감염, 기관지염, 비인두염, 비염, 수두, 귀 감염, 폐렴, 편도염, 바이러스성 감염, 바이러스성 상기도 감염, 구토, 관절통, 발열, 두통 및 알레르기성 비염이었다. 가장 빈번한 TEAE는 상기도 감염(13 명(27.1%)이었다.

· 보고된 TEAE 는 대부분 경증(피험자 17명[35.4%]) 또는 중등도(20명[41.7%])였고 대부분 시험 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다.

- 사망

· 사망은 보고되지 않았다.

- 중대한 이상사례

· 소마트로곤 치료군 또는 지노트로핀 치료군에서 SAE는 보고되지 않았다.

- 투여량 감소 또는 일시적 중단 또는 영구 중단으로 이어진 이상사례

· 모든 치료군에서 AE로 인한 일시적 또는 영구적 중단은 없었다.

- 주사부위반응

· 소마트로곤 코호트의 피험자 97.6%(42명 중 41명)가 시험 중 최소 1건의 주사 부위 반응을 경험하였다. 다음의 20명의 피험자가 최소 1회 주사를 "심한 아픔"으로 보고된 경우는 0.25mg/kg/wk 투여군에서 3명, 0.48mg/kg 투여군에서 9명, 그리고 0.66mg/kg/wk 투여군에서 8명이었다.

- 임상 실험실 평가

· 포도당 대사 장애

관찰된 평균 혈당 수치 및 HbA1c 는 측정된 모든 타임 포인트에서 일정하게 유지되었다. 인슐린 민감도를 포함하여 포도당 대사에서 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았다

· 갑상선 기능 장애

갑상선 기능을 나타내는 실험실 측정 결과 모든 코호트에서 평균 FT3 및 FT4 수치가 정상 범위 내에서 변동되었으며 시험 기간 내내 본질적으로 변경되지 않은 상태로 유지되었다.

· 부신피질기능 저하(코르티솔 변화)

부신피질 기능저하(코르티솔 변화)의 전체 발생률은 소마트로곤 0.25 및 0.48mg/kg/wk 투여군에서 각각 7.7%(1명) 및 6.7%(1명)였습니다. 소마트로곤 0.25mg/kg/wk 투여군의 피험자는 경증 부신피질 기능부전을 보였고 0.48mg/kg/wk 투여군의 피험자(11005)는 중등도의 속발성 부신피질 기능부전을 보였습니다. 두 사례 모두 시험 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가되었다.

OLE 기간동안 코르티솔 변화와 관련된 AE 는 없었다.

· 신생종증

피험자 한 명이 신생종증 관련 사례를 보고하였다. 이 피험자는 소마트로곤 0.25mg/kg/wk 치료군에 속했으며 경증의 시험 치료와 관련이 없는 피부 유두종이 있었다.

OLE 기간동안 신생종증과 관련된 TEAE는 없었다.

· 면역원성

0.25, 0.48 및 0.66mg/kg/wk 용량군에서 면역원성/과민증과 관련된 TEAE 발생률은 각각 15.4%(2명), 6.7%(1명) 및 14.3%(2명)이었다. 0.25mg/kg/wk 치료군에서 1명의 피험자가 아토피 피부염과 눈꺼풀 부종을 각각 경험했고, 2명의 피험자가 알레르기성 비염을 경험했는데, 0.48 및 0.66mg/kg/wk 치료군에서 각각 1명씩이었고, 0.66mg/kg/wk 치료군에서 1명의 피험자가 두드러기를 경험하였다. 모든 사례의 중증도는 경증 내지 중등도였으며 시험 치료와 관련된 경우는 없었다

· 두개내 출혈 및 두개내 동맥류/두개내 고혈압

두개내 출혈, 두개내 동맥류 또는 두개내 고혈압이 보고되지 않았다.

· 췌장염

췌장염 징후 및 증상과 관련된 AE 또는 췌장염 진단을 받은 피험자는 없었다.

· 골단 이상

시험 CP-4-004 및 OLE 기간에 골단분리 또는 대퇴골두 골단분리는 보고되지 않았다.

· IGF-1 SDS >2

12개월 안전성 분석 기간 동안 어느 타임 포인트에서도 0.25mg/kg/wk 치료군 또는 0.48mg/kg 치료군의 IGF-1 SDS >2 수치를 보인 피험자는 없었다. 성인 피험자에서 높은 IGF-1 수치와 관련이 있는 것으로 알려진 AE(두통 또는 부종 등)를 포함하여 이 피험자에서 다른 AE는 보고되지 않았다

· 활력 징후 및 ECG

모든 방문에서 모든 매개변수에 대해 정상 범위 내에 있었고 베이스라인 값 대비 유의미한 평균 변화는 관찰되지 않았다.

· 임상적으로 유의한 실험실 검사 이상

ALXN1210-aHUS-311 시험에서, 환자(0558-601) 1명은 SAE로 간주된 Grade 4의 저칼륨혈증과 중대하지 않은 Grade 4의 AE인 저칼슘혈증이 있었다. SAE는 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

· 활력징후

평균 체온, 평균 심박수, 평균 호흡수, 및 평균 산소포화도의 베이스라인 대비 변화는 라불리주맙을 투여받은 성인 환자에서 시간 경과별로 임상적으로 유의한 경향을 나타내지 않았다.

· 심전도

ECG는 스크리닝, 제57일, 및 제183일에 수집되었다. 정상 베이스라인 또는 비정상(임상적으로 유의하지 않음) 베이스라인 ECG에서 임상적으로 유의한 비정상 ECG로의 변화는 없었다.

· 면역원성

18명(31.6%)의 환자가 베이스라인(치료전) 시 ADA 양성 반응을 보인 반면, 치료후(post-treatment) 동안, 2개의 ADA 양성 샘플이 관찰되었다. 한 명의 환자는 제68일에 일시적인 ADA 양성 반응을 보였으나 PK/PD, 안전성, 또는 유효성에 대한 명백한 영향은 없었다.

- **결론**

- 매주 투여 소마트로곤의 12 개월 시점의 연간 HV 는 매일 투여 지노트로핀 치료와 유사하였다.
- 12 개월 시점의 HT SDS의 평균 변화 및 IGF-1 SDS 값은 모든 소마트로곤의 투여량에서 개선되었으며, 1주 1회 투여한 0.66mg/kg의 소마트로곤 투여량이 1일1 회 투여한 지노트로핀과 가장 유사하였다.
- CA와 비교한 스크리닝부터 12 개월 방문까지의 BA 변화는 소마트로곤 투여량 전반에서 또는 소마트로곤과 지노트로핀 간에 의미 있는 차이가 없었다
- 피험자 대다수가 최소 한 건의 모든 인과관계의 TEAE를 경험했으며 발생률은 소마트로곤과 지노트로핀 치료군 간에 균형을 이루었다. 소마트로곤과 지노트로핀 치료군에서 대부분의 TEAE는 중증도가 경증에서 중등도였다. 어떤 치료군에서도 중대한 TEAE는 보고되지 않았고 치료의 영구 또는 일시적 중단으로 이어진 TEAE는 없었다.
- OLE 기간에 대부분의 피험자가 전체 기간 동안 최소 한 건의 모든 인과관계의 TEAE를 경험하였다. 중대한 TEAE의 발생률은 낮았으며 펜의 1년차에는 보고되지 않았다. 영구 또는 일시적 치료 중단으로 이어진 TEAE의 발생률은 낮았다.
- 시험 CP-4-006보다 발생률이 더 낮긴 했지만 주사 부위 반응을 경험하였다. 보고된 AE의 중증도는 대부분 경증에서 중등도였다.
- 거의 모든 피험자가 주 시험 기간 내내 정상 IGF-1 SDS 범위 이내로 유지되었다.
- 혈액 화학, 지질 프로파일 및 소변검사 매개변수와 관련하여 CP-4-004 주 시험 기간에서 피험자 대부분은 값이 정상 범위 내에 있었고 시험 과정 동안 임상적으로 유의성 있는 소견은 없었다.
- CP-4-004 주 시험 및 OLE 기간(자료 분석 기준일인 2019 년 11 월 1 일까지)에서 ECG, 활력 징후 및 신체검사 소견의 베이스라인 대비 변화 추세는 CP-4-006 주 시험 및 OLE 기간에서 관찰된 것과 유사했습니다. CP-4-004 주 시험 기간 동안 신체검사 소견에서 베이스라인 대비 임상적으로 유의성 있는 몇 가지 변화는 경증이었고 시험 치료와 관련이 없었다.

[CP-4-004] 성장 호르몬 결핍증이 있는 사춘기 전 소아에서 매일 투여하는 r-hGH 요법 대비 다양한 MOD-4023 투여량 수준에 대한 안전성 및 최적 투여량 조사 시험

- 목적

(1차) 12 개월 시점에서의 연간 HV 및 신장 SDS

(2차) 6 개월 연간 HV 및 신장 SDS

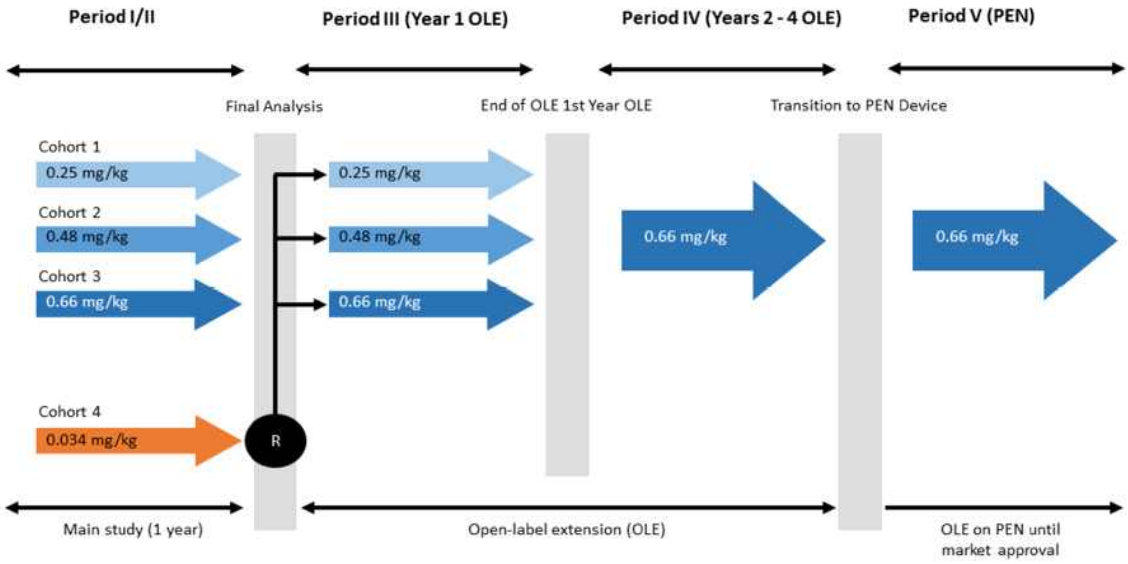
IGF-1, IGF-1 SDS, IGFBP-3, IGFBP-3 SDS

- 임상시험 대상자

- 총 53명의 피험자가 시험에 무작위배정되었다. 53 명의 피험자(남아 17 명 및 여아 36 명)가 등록되었고 소마트로곤(N=42) 또는 지노트로핀(N=11)을 투여받았다. 조기에 제외되거나 참여를 중지한 피험자는 없었다.

- 투여약물/투여용량/투여기간

- Period 1/2: Somatrogon 0.25, 0.48, 0.66 mg/kg, weekly, n=42
  Genotropin 0.034 mg/kg, daily, n= 11, 12 개월
- Period 3: Somatrogon 0.25, 0.48, 0.66 mg/kg, weekly, n=53, 12 개월
- Period 4: Somatrogon 0.66 mg/kg, 2-4년
- Period 5: Somatrogon 0.66 mg/kg,
- 바이알에서 펜으로 전환
- 허가 시까지



- **평가변수**

- 일차 유효성 평가변수:
  · 12 개월 시점의 연환산 신장 성장 속도(height velocity, HV)(단위: cm/년)
- 이차 유효성 평가변수(성장학/임상)
  · 6 개월 시점의 HV
  · 6 개월 시점(스크리닝부터)의 신장 표준편차(standard deviation, SD) 점수(standard deviation score, SDS)의 변화
  · 12 개월 시점(스크리닝부터)의 신장 SDS 의 변화
- 이차 유효성 평가변수(생화학)
  · 절대 인슐린 유사 성장인자 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1) 농도
  · IGF-1 SDS
- 기타/탐색적 이차 평가변수

· IGF 결합 단백질 3(IGF binding protein-3, IGFBP-3) 수치

• **결과**

(유효성 결과)

- 일차평가변수: 12 개월 시점의 연간 HV

· 매주 투여 소마트로곤의 12 개월 시점의 연간 HV 는 매일 투여 지노트로핀 치료와 유사했습니다. HV 는 소마트로곤 투여량 수준에 따라 증가하는 것으로 나타났으나 투여량에 걸친 차이는 크지 않았습니다. 각 소마트로곤 코호트에 대한 95% CI 는 지노트로핀에 대한 95% CI 와 중첩되며, 0.66mg/kg/wk 소마트로곤 투여군이 가장 가까운 평균값을 가졌다.

- 이차평가변수

· 12 개월 시점의 HT SDS 변화

12 개월 시점의 HT SDS의 평균 변화는 모든 소마트로곤의 투여량에서 개선되었으며, 1주 1회 투여한 0.66mg/kg의 소마트로곤 투여량이 1일1 회 투여한 지노트로핀과 가장 유사하였다.

- IGF-1 SDS

· 12 개월 시점에 0.25, 0.48 및 0.66mg/kg/wk 소마트로곤군의 평균(범위) IGF-1 SDS 값은 각각 -0.458(-2.9, 1.4), -0.029(-2.6, 1.5) 및 0.358(-1.2, 1.3)였고, 지노트로핀군은 -0.015(-3.6, 1.5)이었다.

- 뼈 성숙

· CP-4-004 에서, CA 와 비교한 스크리닝부터 12 개월 방문까지의 BA 변화는 소마트로곤 투여량 전반에서 또는 소마트로곤과 지노트로핀 간에 의미 있는 차이가 없었다.

- 지노트로핀에서 소마트로곤으로 전환

· 최대 5년 동안 치료받은 피험자는 연간 HV, 베이스라인 대비 HT SDS 변화 및 HT SDS를 포함한 성장의 임상 매개변수에서 지속적인 개선을 입증하였다.

- 바이알에서 펜으로 전환

· 소마트로곤의 바이알 제형에서 펜 제형으로 전환한 후 성장의 임상 매개변수에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 펜 장치로 전환한 후 평균 연간 HV는 이전 6개월 및 12개월 타임 포인트와 유사하게 유지되었다.

- ADA 상태별 유효성

· 소마트로곤 ADA는 치료의 첫 12 개월 동안 2 상 시험 CP-4-004의 소마트로곤 치료 피험자 10 명/42 명(23.8%)에서 보고되었다. ADA 는 대부분의 피험자에서 6 개월의 치료 후 처음으로 검출 가능했으며, 대체로 이후 최소 6 개월 동안 지속되었다.

· 소마트로곤의 ADA+ 검사를 받은 소아 피험자에 대한 전반적인 임상소견은 ADA-검사를 받은 피험자와 대체로 차이가 없었다. 이용 가능한 증거는 소마트로곤 치료 피험자에서 ADA 의 존재가 IGF-1 수치 또는 성장 정상화와 관련하여 소마트로곤의 유효성을 손상시키지 않음을 시사한다.

· 전체적으로 소아 GHD 모집단에서 0.66mg/kg/wk의 투여량으로 SC 투여된 소마트로곤은 유효성 결과에 영향을 주는 면역원성 효과를 유발하지 않았다.

(안전성 결과)

- 이상사례

· 모든 인과관계의 TEAE 가 발생한 피험자의 전체 발생률은 소마트로곤으로 치료받은 피험자와 피험자 전체(71.4%[30 명]) 및 지노트로핀 치료군(72.7%[8 명]) 간에 유사하였다.

· 총 81.3%의 피험자(39 명)가 OLE 기간 중에 TEAE를 보고하였다. 전체적으로 2명의 피험자가 TEAE로 인해 시험을 중단했습니다.

- 흔한 이상사례

· 소마트로곤 치료군에서 PT 별 가장 흔한(≥5%) TEAE는 빈혈, 호흡기도 감염, 두통, 갑상선기능저하증, 발

열, 기관지염, 비인두염, 바이러스성 호흡기도 감염 및 수두였다. 지노트로핀 치료군의 경우, 치료군의 피험자 수가 적었기 때문에 모든 AE가 ≥5%의 기준을 충족하였다.

· 소마트로곤으로 치료받은 피험자(71.4%)와 지노트로핀으로 치료받은 피험자(72.7%) 중 대부분은 중증도가 경증 또는 중등도인 주 시험 기간(기간 I 및 II) 동안 최소 1건의 TEAE를 보고하였다. 전체적으로 소마트로곤으로 치료받은 피험자 2명이 시험 중 중증 TEAE를 보고하였다. 0.25mg/kg/wk 투여군의 피험자 1명(17008)이 시험 치료와 관련된 것으로 간주되지 않은 호흡기도 감염을 경험했고, 0.66mg/kg/wk 투여군의 또 다른 피험자(32014)는 6 분 동안 주사 부위 통증을 경험했으며, 이는 확실하게 시험 치료와 관련된 것으로 간주되었다.

· 대부분의 피험자(소마트로곤으로 치료받은 피험자의 66.7% 및 지노트로핀으로 치료받은 피험자의 72.2%)는 치료와 관련이 없거나 가능성이 낮은 것으로 평가된 최소 한 건의 TEAE를 보고하였다.

· 전체적으로 9명의 피험자(모두 소마트로곤으로 치료)가 시험약 투여와 관련 가능성이 있거나, 아마도 관련되었거나, 확실히 관련이 있다고 평가된 총 23건의 사례를 경험하였다. 이들 중 2명의 피험자(0.25mg/kg/wk 피험자 1명, 0.66mg/kg/wk 피험자 1명)에서 발생한 12건의 사례는 주사 부위 반응이었습니다. 추가 5건의 사례는 소아 GHD 환자에서 유병률이 높은 것으로 알려진 질환인 빈혈이었다.

- 투여 후 발생한 이상사례

· 소마트로곤은 CP-04-004 OLE기간 동안 대체로 내약성이 우수하였다. OLE 기간에서 TEAE의 전체 발생률 및 치료 관련 TEAE는 주 시험 기간에 대해 보고된 결과와 일치하였다.

· 피험자가 경험한 PT별 가장 흔한(≥5%) TEAE는 상기도 감염, 기관지염, 비인두염, 비염, 수두, 귀 감염, 폐렴, 편도염, 바이러스성 감염, 바이러스성 상기도 감염, 구토, 관절통, 발열, 두통 및 알레르기성 비염이었다. 가장 빈번한 TEAE는 상기도 감염(13 명(27.1%)이었다.

· 보고된 TEAE 는 대부분 경증(피험자 17명[35.4%]) 또는 중등도(20명[41.7%])였고 대부분 시험 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다.

- 사망

· 사망은 보고되지 않았다.

- 중대한 이상사례

· 소마트로곤 치료군 또는 지노트로핀 치료군에서 SAE는 보고되지 않았다.

- 투여량 감소 또는 일시적 중단 또는 영구 중단으로 이어진 이상사례

· 모든 치료군에서 AE로 인한 일시적 또는 영구적 중단은 없었다.

- 주사부위반응

· 소마트로곤 코호트의 피험자 97.6%(42명 중 41명)가 시험 중 최소 1건의 주사 부위 반응을 경험하였다. 다음의 20명의 피험자가 최소 1회 주사를 "심한 아픔"으로 보고된 경우는 0.25mg/kg/wk 투여군에서 3명, 0.48mg/kg 투여군에서 9명, 그리고 0.66mg/kg/wk 투여군에서 8명이었다.

- 임상 실험실 평가

· 포도당 대사 장애

관찰된 평균 혈당 수치 및 HbA1c 는 측정된 모든 타임 포인트에서 일정하게 유지되었다. 인슐린 민감도를 포함하여 포도당 대사에서 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았다

· 갑상선 기능 장애

갑상선 기능을 나타내는 실험실 측정 결과 모든 코호트에서 평균 FT3 및 FT4 수치가 정상 범위 내에서 변동되었으며 시험 기간 내내 본질적으로 변경되지 않은 상태로 유지되었다.

· 부신피질기능 저하(코르티솔 변화)

부신피질 기능저하(코르티솔 변화)의 전체 발생률은 소마트로곤 0.25 및 0.48mg/kg/wk 투여군에서 각각

7.7%(1명) 및 6.7%(1명)였습니다. 소마트로곤 0.25mg/kg/wk 투여군의 피험자는 경증 부신피질 기능부전을 보였고 0.48mg/kg/wk 투여군의 피험자(11005)는 중등도의 속발성 부신피질 기능부전을 보였습니다. 두 사례 모두 시험 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가되었다.

OLE 기간동안 코르티솔 변화와 관련된 AE 는 없었다.

· 신생종증

피험자 한 명이 신생종증 관련 사례를 보고하였다. 이 피험자는 소마트로곤 0.25mg/kg/wk 치료군에 속했으며 경증의 시험 치료와 관련이 없는 피부 유두종이 있었다.

OLE 기간동안 신생종증과 관련된 TEAE는 없었다.

· 면역원성

0.25, 0.48 및 0.66mg/kg/wk 용량군에서 면역원성/과민증과 관련된 TEAE 발생률은 각각 15.4%(2명), 6.7%(1명) 및 14.3%(2명)이었다. 0.25mg/kg/wk 치료군에서 1명의 피험자가 아토피 피부염과 눈꺼풀 부종을 각각 경험했고, 2명의 피험자가 알레르기성 비염을 경험했는데, 0.48 및 0.66mg/kg/wk 치료군에서 각각 1명씩이었고, 0.66mg/kg/wk 치료군에서 1명의 피험자가 두드러기를 경험하였다. 모든 사례의 중증도는 경증 내지 중등도였으며 시험 치료와 관련된 경우는 없었다

· 두개내 출혈 및 두개내 동맥류/두개내 고혈압

두개내 출혈, 두개내 동맥류 또는 두개내 고혈압이 보고되지 않았다.

· 췌장염

췌장염 징후 및 증상과 관련된 AE 또는 췌장염 진단을 받은 피험자는 없었다.

· 골단 이상

시험 CP-4-004 및 OLE 기간에 골단분리 또는 대퇴골두 골단분리는 보고되지 않았다.

· IGF-1 SDS >2

12개월 안전성 분석 기간 동안 어느 타임 포인트에서도 0.25mg/kg/wk 치료군 또는 0.48mg/kg 치료군의 IGF-1 SDS >2 수치를 보인 피험자는 없었다. 성인 피험자에서 높은 IGF-1 수치와 관련이 있는 것으로 알려진 AE(두통 또는 부종 등)를 포함하여 이 피험자에서 다른 AE는 보고되지 않았다

· 활력 징후 및 ECG

모든 방문에서 모든 매개변수에 대해 정상 범위 내에 있었고 베이스라인 값 대비 유의미한 평균 변화는 관찰되지 않았다.

· 임상적으로 유의한 실험실 검사 이상

ALXN1210-aHUS-311 시험에서, 환자(0558-601) 1명은 SAE로 간주된 Grade 4의 저칼륨혈증과 중대하지 않은 Grade 4의 AE인 저칼슘혈증이 있었다. SAE는 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

· 활력징후

평균 체온, 평균 심박수, 평균 호흡수, 및 평균 산소포화도의 베이스라인 대비 변화는 라불리주맙을 투여받은 성인 환자에서 시간 경과별로 임상적으로 유의한 경향을 나타내지 않았다.

· 심전도

ECG는 스크리닝, 제57일, 및 제183일에 수집되었다. 정상 베이스라인 또는 비정상(임상적으로 유의하지 않음) 베이스라인 ECG에서 임상적으로 유의한 비정상 ECG로의 변화는 없었다.

· 면역원성

18명(31.6%)의 환자가 베이스라인(치료전) 시 ADA 양성 반응을 보인 반면, 치료후(post-treatment) 동안, 2개의 ADA 양성 샘플이 관찰되었다. 한 명의 환자는 제68일에 일시적인 ADA 양성 반응을 보였으나 PK/PD, 안전성, 또는 유효성에 대한 명백한 영향은 없었다.

- 결론

- 매주 투여 소마트로곤의 12 개월 시점의 연간 HV 는 매일 투여 지노트로핀 치료와 유사하였다.
- 12 개월 시점의 HT SDS의 평균 변화 및 IGF-1 SDS 값은 모든 소마트로곤의 투여량에서 개선되었으며, 1주 1회 투여한 0.66mg/kg의 소마트로곤 투여량이 1일1 회 투여한 지노트로핀과 가장 유사하였다.
- CA와 비교한 스크리닝부터 12 개월 방문까지의 BA 변화는 소마트로곤 투여량 전반에서 또는 소마트로곤과 지노트로핀 간에 의미 있는 차이가 없었다
- 피험자 대다수가 최소 한 건의 모든 인과관계의 TEAE를 경험했으며 발생률은 소마트로곤과 지노트로핀 치료군 간에 균형을 이루었다. 소마트로곤과 지노트로핀 치료군에서 대부분의 TEAE는 중증도가 경증에서 중등도였다. 어떤 치료군에서도 중대한 TEAE는 보고되지 않았고 치료의 영구 또는 일시적 중단으로 이어진 TEAE는 없었다.
- OLE 기간에 대부분의 피험자가 전체 기간 동안 최소 한 건의 모든 인과관계의 TEAE를 경험하였다. 중대한 TEAE의 발생률은 낮았으며 펜의 1년차에는 보고되지 않았다. 영구 또는 일시적 치료 중단으로 이어진 TEAE의 발생률은 낮았다.
- 시험 CP-4-006보다 발생률이 더 낮긴 했지만 주사 부위 반응을 경험하였다. 보고된 AE의 중증도는 대부분 경증에서 중등도였다.
- 거의 모든 피험자가 주 시험 기간 내내 정상 IGF-1 SDS 범위 이내로 유지되었다.
- 혈액 화학, 지질 프로파일 및 소변검사 매개변수와 관련하여 CP-4-004 주 시험 기간에서 피험자 대부분은 값이 정상 범위 내에 있었고 시험 과정 동안 임상적으로 유의성 있는 소견은 없었다.
- CP-4-004 주 시험 및 OLE 기간(자료 분석 기준일인 2019 년 11 월 1 일까지)에서 ECG, 활력 징후 및 신체검사 소견의 베이스라인 대비 변화 추세는 CP-4-006 주 시험 및 OLE 기간에서 관찰된 것과 유사했습니다. CP-4-004 주 시험 기간 동안 신체검사 소견에서 베이스라인 대비 임상적으로 유의성 있는 몇 가지 변화는 경증이었고 시험 치료와 관련이 없었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

성장 호르몬 결핍증이 있는 성인 피험자를 대상으로 장기 지속성 hGH 제제(MOD-4023)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 설계된 3 상, 다기관 시험.

- **목적**

- 일차목적

· GHD가 있는 성인 대상에서 FM의 감소 측면에서 위약에 비해 소마트로곤의 임상적 우월성을 입증하고자 함

- 이차목적

· GHD가 있는 성인 대상에서 위약보다 소마트로곤의 안전성과 내약성을 평가하기 위함

· IGF-1 및 IGFBP-3 혈청 수준을 결정함

· GHD가 있는 성인 대상에서 위약보다 소마트로곤의 안전성과 내약성을 평가하기 위함

- **임상시험 대상자**

- GHD 2 가 있는 성인의 진단 및 치료를 위한 공통 가이드라인에 정의된 GHD 피험자.
- 다른 시상하부 뇌하수체 축의 결핍증에 대해 호르몬 대체 요법을 사용하는 피험자는 스크리닝 전 최소 3 개월 동안 최적화되고 안정적인 치료 요법(스크리닝 시 호르몬 수치가 정상 범위 이내)을 받았어야 한다.
- 중앙 실험실 측정에 따른 스크리닝 시 인슐린 유사 성장인자(IGF) 1 수치가 연령 및 성별 정상 범위의 ≤-1 표준편차 점수(SDS).
- 최소 12 개월 동안 안정적인 식이 및 운동 요법을 받았고 식이 또는 운동 요법을 변경할 계획이 없는 피험자.

• **투여약물/투여용량/투여기간**

- 치료 기간 1 동안에는 소마트로곤 또는 위약이 1주 1회 허벅지 또는 복부에 sc 주사로 투여되었다. 치료 기간 2 및 3 동안에는 소마트로곤만 투여되었습니다. 치료기간 3 동안 피험자는 초기에 치료 기간 2 종료 시점에 받은 것과 동일한 투여량을 유지하였다.

• **평가변수**

- 유효성 평가

· 이중 에너지 X 선 흡수계측법에 의한 체성분의 측정(지방, 뼈 및 뼈를 제외한 지방제외체중), IGF-I 및 인슐린 유사 성장인자 결합 단백질(IGFBP)3 에 대한 임상 평가, 허리 둘레의 측정, 고밀도 지질단백질(HDL), 저밀도 지질단백질(LDL), 콜레스테롤, 지질단백질 a(Lp[a]) 및 트리글리세라이드의 표준 측정을 사용한 지질 프로파일의 변화 및 성인용 설문지에서 성장 호르몬 결핍증에 대한 삶의 질(QoL) 평가를 사용한 QoL 평가가 포함되었다.

- 안전성 평가

· 임상적 이상사례(AE), 활력 징후, ECG, 신체검사 및 실험실 평가(혈액학, 혈액 화학, 포도당, 대사, 내분비학, 인슐린 유사 성장인자 1(IGF-1) 수치, 면역원성 및 소변검사), 체질량지수(BMI), 두개내압 상승 발생에 대한 안전검사 결과의 베이스라인 대비 변화를 기반으로 하였다.

· 치료 기간 3(장기 공개라벨 연장[LT-OLE])의 베이스라인은 치료 기간 2(OLE)의 방문 15(52 주차)에 수집된 결과였다.

• **결과**

(유효성 결과)

- 일차 평가변수인 몸통 FM 감소는 베이스라인에서 26 주차까지 위약 대비 소마트로곤의 임상적 우월성을 입증하지 못했다.
- 2 개의 극단값을 제외한 일차 유효성 평가변수에 대한 사후 민감도 분석에서는 소마트로곤과 위약 간에 통계적으로 유의성 있는 차이가 나타났다. 이러한 통계적으로 유의성 있는 차이는 Tukey 접근법에 따라 추가 극단값을 제외했을 때에도 유지되었으나 이러한 사후 결과는 다양한 분석 접근법 하에서 극단값 존재 시의 결과를 평가하기 위한 것이었기 때문에 신중하게 해석해야 한다.
- 일부 주요 이차 유효성 평가변수(지방제외체중 및 총 FM의 백분율로 표시한 몸통 FM)에 대한 분석 결과, 소마트로곤과 위약 간에 통계적으로 유의성 있는 차이가 나타났다.
- 기타 주요 이차 유효성 평가변수(총 FM의 변화, 몸통 FM의 백분율 변화)데 대한 분석 결과, 소마트로곤과 위약 간에 통계적으로 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다.
- IGF-1 SDS의 정상화(IGF-1 SDS가 [-0.5, 1.5] 이내[해당 값 포함])는 치료 기간 1 동안 위약군 피험자의 약 6%에 비해 소마트로곤군에서는 거의 98%의 피험자에서 달성되었고($p < 0.0001$), 이러한 치료 효과는 시험의 치료 기간 1 및 2 동안의 투여 기간 전체에 걸쳐 유지되었다. IGFBP-3 수치는 소마트로곤 치료 시 IGF-1 수치와 함께 증가하였다.
- 체성분 평가변수(총 FM, 지방제외체중 및 총 FM의 백분율로 표시한 몸통 FM)의 변화에 대한 사후 분석은 사전 지정된 분석 결과와 일치하였다. 그러나 이러한 사후결과는 다양한 분석 접근법 하에서 극단값 존재 시의 결과를 평가하기 위한 것이었기 때문에 신중하게 해석해야 한다.
- 추가 유효성 측정값(QoL, 허리 대 엉덩이 비율, 골밀도 및 지질 프로파일)에서 주목할 만한 변화는 없었다.

(안전성 결과)

- 매주 소마트로곤 투여는 성인 GHD 피험자에서 대체로 내약성이 양호하였다.
- 치료 기간 1의 두 치료군에서 대부분의 AE는 중증도가 경증 또는 중등도였다. 기간 1 또는 기간 2 에서

TEAE 분포, 사례 중증도 또는 시험 치료와의 관계에서 성별 또는 연령 간의 불균형은 관찰되지 않았다.

- 치료 기간 1 및 2 에서 치료 관련 중대한 이상사례(SAE)는 없었다.
- 소마트로곤군 피험자 2명과 위약군 피험자 1명이 치료 관련 AE로 인해 치료 기간 1 동안 중단하였다. 치료 기간 2 동안 중단을 초래한 치료 관련 AE는 없었다.
- 치료 기간 1 및 2 에서 국소 내약성, 포도당 또는 지질 대사 및 갑상선 기능에 대해 치료군 간에 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다. LT-OLE 동안 이러한 매개변수에 대한 주목할 만한 효과는 없었다.
- 주 시험에서의 항약물 항체 발생률은 치료 기간 1 및 2 종료 시점에 각각 8.3% 및 7.1%이었다. 한 명의 피험자에서 검출된 소마트로곤에 대한 중화 항체는 14 - 16주차 동안 수집된 샘플부터 시작하여 기간 2 종료 시점까지 지속되었으며, 안전성 실마리정보(safety signal)와 연관되지 않았다.
- LT-OLE 동안, 대다수의 AE는 중증도가 경증에서 중등도였으며 시험 치료와 관련이 없었다. 대부분의 SAE는 시험 치료와 관련이 없었으며 다수의 기관계 분류(SOC)에 걸쳐 분포되었다. 세 명의 피험자가 세 건의 치료 관련 SAE(반맹, 뇌하수체 의존적 쿠싱 증후군 및 혈관종)를 보고하였다.
- 2명의 피험자가 LT-OLE 동안 치료 관련 AE로 인해 중단하였다.
- 주 시험에서 사망은 기록되지 않았으며, LT-OLE에서는 시험 치료 및 시험 절차와 관련이 없는 것으로 간주된 한 건의 사망(심근경색증)이 기록되었다.
- 일부 피험자가 최대 4 년 동안 소마트로곤을 투여받은 전체 시험 기간 동안 활력 징후, ECG, 신체검사 및 안저검사에 주목할 만한 효과는 없었다.

성인 성장 호르몬 결핍증(GHDA)을 대상으로 한 MOD-4023 의 2 상, 투여량 및 빈도 조사 시험

- **목적**

- 일차 목적

· 이전에 안정적인 r-hGH 치료를 받고 있었던 GHDA 환자를 대상으로 4 주 동안 여러 투여량 수준의 MOD-4023 매주 1 회 투여 요법과 단일 투여량 수준의 MOD-4023 2 주 1 회(EOW) 투여 요법의 안전성, 내약성 및 PK/PD 프로파일을 평가하기 위함

- 이차 목적

· 4 주 및 16 주 치료 후 안전성 및 PK/PD 프로파일을 기반으로 후속 3 상 시험을 위한 MOD-4023 의 최적 투여량 및 투여 요법을 선택하기 위함

· 16 주 투여량 투여 후 MOD-4023 의 장기간 안전성 및 내약성을 평가하기 위함

· PK/PD 모델링에 대한 PK 농도를 예측하고 추가 PROLOR-Biotech 시험에 대한 다양한 투여 요법 시나리오를 시뮬레이션하고 탐색하기 위해 이후 시험에 사용될 수 있는 집단 약동학(PK) 및 PK/PD 관계 모델을 개발하기 위함

- **임상시험 대상자**

- 23 - 60세의 남성과 23 - 50세의 여성을 포함하여 성장호르몬 결핍증(GHD)II 가 있는 성인 임상시험에서는 최대 56명의 GHDA 환자(남성 48명, 여성 8명)를 모집하도록 계획되었다. 총 87명의 환자가 스크리닝되었다. 54 명의 환자(남성 46명, 여성 8명)가 등록되었고, 시험 치료를 받았다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

- 1 단계: 스크리닝: 설명에 입각한 사전 동의서(ICF) 서명 후 최대 21 일
  최적화(기간 1): 3-9 주 동안 표준 일일 r-hGH 치료
  치료(기간 2): 4 주 동안 매주 또는 EOW MOD-4023 치료
  간격(기간 3): 8-50 주 동안 매일 r-hGH 치료
- 2 단계: 선택적 치료 연장기간(기간 1): 16 주 동안 매주 MDD-4023 치료

추적관찰(기간 2): 2 주 동안 무치료 추적관찰.

- **평가변수**

유효성:

- 일차 평가변수:
  · 시간 단위로 표현된 1 단계 동안의 마지막 투여 후 ±1.5 표준편차 점수(SDS) 내에 있는 인슐린 유사 성장 인자-1(IGF-1) 수치의 평균 시간 간격
- 이차 평가변수:
  · 절대 및 SDS 값으로 표현된 1 단계 및 2 단계에서의 시간 경과에 따른 IGF-1 수치 변화
  · 절대 및 SDS 값으로 표현된 1 단계 및 2 단계에서의 시간 경과에 따른 IGF-1 결합 단백질 3(IGF-BP3)의 변화
  · 2 단계에서 투여량 적정 동안의 IGF-1 정상화를 달성한 환자 수

안전성:

- 전체 시험 동안의 이상사례(AE)
- MOD-4023 의 면역원성(중화 항체[NAb]의 발생)
- 활력 징후 및 신체검사 변화
- 체중 변화
- 두개내압 상승 발생에 대한 안전검사
- 포도당 대사 매개변수의 변화
- 기타 호르몬 축의 상태
- 혈청화학 프로파일, 간 효소, 혈액학, 지질단백질 및 소변검사를 포함한 실험실 매개변수
- 국소 내약성(주사 부위 반응)
- IGF-1 및 IGF-BP3 변화의 관계.

- **결과**

(PK/PD 및 유효성 결과)

- MOD-4023의 PK는 40배의 투여량 범위에 걸쳐 선형인 것으로 확인되었다. MOD-4023 투여 후 달성된 평균 농도(Cavg)는 코호트 2와 코호트 3 모두에서 r-hGH의 평균 농도와 유사하였다(각각 매주 r-hGH 누적 투여량의 37% 및 55.5%).
- 코호트 1A에 MOD-4023 투여 후 Cavg(일일 r-hGH 누적 투여량의 123.4%)는 r-hGH 투여 후보다 ~2 배 더 높았다. 평균 반감기($t_{½}$)는 MOD-4023(32.7-36.9 시간) 투여 후 r-hGH(3.76 – 5.36 시간)보다 상당히 길었다.
- 예상대로 코호트 4A(EOW)와 1A 는 사람 성장 호르몬(hGH) 함량과 유사한 비율로 투여하였기 때문에 유사한 $t_{½}$ 및 C avg를 입증하였다. MOD-4023은 코호트 4A 환자의 경우 최소 264시간(11 일) 동안 검출 가능하였다.
- r-hGH 투여 후 산술 및 기하평균 IGF-1 Cavg의 PD 매개변수는 세 코호트 간에 유사하였다. 일일 r-hGH 누적 투여량의 37% 투여량으로 MOD-4023을 투여한 후(코호트 2), 기하평균 비율 68.1%로 평균 IGF-1 Cavg가 감소하였다. 일일 누적 r-hGH 투여량의 55.5%(코호트 3)및 123.4%(코호트 1A)에서 MOD-4023 투여는 rhGH 투여 후와 유사하지만 r-hGH 투여 후보다 낮은 산술 및 기하평균 IGF-1 Cavg를 야기하였다.
- 기하평균 비율인 MOD-4023 대 r-hGH는 각각 80.4% 및 79.2%로 본질적으로 동일하였다.
- MSD-4023 투여 후 Eavg IGF-1 SDS에 대한 산술평균값은 세 개 코호트 모두에서 ±1.5 SDS 내에 있었으나, 단 코호트 2 와 코호트 1A 모두에 대한 평균 Emin IGF-1 SDS 값은 < -2 이었다. 모든 코호트에서 IGF-1 Cavg는 MOD-4023 투여 후 96 시간에 IGF-1 평균값과 주로 상관관계가 있는 것으로 나타났으며, 이는 이 타임 포인트가 향후 임상시험에서 IGF-1 혈청 농도 모니터링에 최적임을 시사한다.
- 일차 유효성 평가변수 분석에서, 코호트 2의 IGF-1 수치는 평균 113시간 동안 ±1.5 SDS 내에 있었고 평균

133시간 동안 ±2 SDS 내에 있었다. 코호트 3 에서 환자의 평균 IGF-1 수치는 평균 143시간 동안 ±1.5 SDS 내에 있었고 평균 151시간 동안 ±2 SDS 내에 있었다. 코호트 1A에서 환자의 IGF-1 수치는 평균 116시간 동안 ±1.5 SDS 내에 있었고 평균 122 시간 동안 ±2 SDS 내에 있었다. 그러나 이 코호트는 IGF-1 베이스라인 수치가 코호트 2 및 3 에 비해 더 낮게 나타나기 시작했음에 유의해야 한다. 탐색적 EOW 코호트 4A의 경우 IGF-1 수치는 평균 192시간 동안 ±1.5 SDS 내에 있었고 평균 254시간 동안 ±2 SDS 내에 있었다.

- 이 시험의 2 단계에 참여하기로 동의한 모든 환자는 1 단계, 기간 3 에서 최적화된 r-hGH 매주 누적 투여량인 61.7%를 MOD-4023의 매주 투여량으로 하여 이 단계를 시작하였다. 필요할 경우 MOD-4023 투여량 수준을 환자의 IGF-1 수치를 바탕으로 시작용량의 33%까지 증가 또는 감량 적정하였다.
- 전체 분석(0-3 투여량 조절)에서 대부분의 환자는 2 단계(16 주) 내내 ±2.0 SDS 내의 안정적인 IGF-1 수치를 유지했으며, 이는 투여량 적정 성공을 나타냅니다. 2 단계를 완료한 42명의 환자 중 37명(88%)이 2 단계 기간 1 동안 IGF-1의 정상화를 달성했으며(즉, 방문 9 에서 ±2.0 SDS 이내), 여기에는 ±1.5 SDS 이내인 33명의 환자가 포함되었습니다. 2 단계를 완료한 환자 중 26명(60%, 남성 23명 및 여성 3명)은 투여량 조절이 필요하지 않았으며, 2 단계 기간 1 내내 각 평가 방문에서 IGF-1 수치가 매우 잘 조절되어 61.7%의 MOD-4023 투여량 수준을 유지하였다.
- 투여량 조절이 필요한 17명의 환자 중 대부분(14명[82%])이 투여량 증가를 필요로 하였다. 6명의 환자는 투여량을 1회 증가시켰고, 5명의 환자는 투여량을 2회 증가시켰으며, 3명의 환자는 투여량을 3회 증가시켰습니다. 시험 중 과다보정(투여량 증가, 이후 투여량 감량 필요)은 관찰되지 않았습니다. 투여량을 조절한 17명의 환자 중 12명(71%)이 MOD-4023 투여 종료 시까지 IGF-1 수치(SDS ±2.0 이내) 정상화를 달성하였다.

(안전성 결과)

- 전체적으로 환자 54명 중 28명(51.9%)이 매일 r-hGH 치료(1 단계, 기간 1 및 기간 3) 동안 최소 1건의 AE를 경험하였다. 5명의 환자(9.3%)는 매일 r-hGH 치료 중에 총 5건의 중대한 이상사례(SAE)를 경험했으며, 이들 모두 시험 치료와 관련이 없거나 낮은 것으로 간주되었다.
- 1 단계, 기간 2 동안(MOD-4023 치료), 환자 21명(38.9%)이 최소 한 건의 AE를 경험하였다. 1 단계, 기간 2 동안 중증 AE 및 SAE는 발생하지 않았다. 이 기간 중 가장 흔한 AE는 두통, 바이러스성 감염, 고혈압, 현기증, 호중구 감소증 및 기관지염이었다. 서로 다른 코호트에서 AE 보고의 유일하게 가능한 차이는 가장 높은 MOD-4023 투여군인 코호트 1A에 속한 환자의 두통 발생이었다. 두통은 성인에서 GH 치료 중 흔한 AE입니다. 1 단계, 기간 2 동안 MOD-4023 치료 중단으로 이어진 AE는 없었다.
- 2 단계에 참여한 43명의 환자 중 20명(46.5%)이 최소 한 건의 AE를 경험하였다. 3명의 환자(7.0%)는 2 단계 동안 총 4건의 SAE를 경험했으며, 이들 모두 시험 치료와 관련이 없거나 관련이 있을 가능성이 낮은 것으로 간주되었다. 3명의 환자(7.0%)는 총 4 건의 중증 사례를 경험하였다(심근허혈[MI] - 감염성 설사, 위장염 및 기억상실 또한 SAE로 기록됨, 모두 시험자가 시험 치료와 관련이 없거나 관련이 있을 가능성이 낮은 것으로 간주함). MI 사례를 경험한 환자는 SAE로 인해 시험을 중단하였다.
- 평균 포도당 수치 및 포도당 대사에 대한 기타 실험실 평가는 MOD-4023 치료(1 단계, 기간 2 및 2 단계, 기간 1) 동안 정상 한계 내에 있었다.
- r-hGH의 사용은 잠복성 중추 갑상선기능저하증 및 부신기능저하증을 드러낼 수 있기 때문에 스크리닝 시, 1 단계 기간 2 의 0 일차, 1 단계 기간 2 의 28 일차, 그리고 2 단계 기간 1의 매 4 차 투여 후에 갑상선 자극호르몬(TSH), 유리 티록신(fT4), 유리 트리요오드티로닌(fT3) 및 코르티솔 수치를 평가했습니다. 코호트 1 및 코호트 4에서 평균 TSH 수치는 1 단계, 기간 2 내내 정상보다 낮았습니다. 모든 코호트에서 평균 fT3 및 fT4 수치는 정상 범위 내에서 변동되었으며 시험 기간 내내 기본적으로 변하지 않은 상태로 유지되었다. 시험 중 임상적으로 유의성 있는 코르티솔 수치 벗어남은 관찰되지 않았다.
- 평균 혈액학 매개변수는 시험 전반에 걸쳐 정상 범위 내에 있었다.

- 시험 1 단계, 기간 1(매일 r-hGH 치료) 동안, 두 명의 환자, 즉 환자 02001 및 12001에서 IGF-1 수치가 +2 SDS 보다 높은 것으로 측정되었다. 기간 2(MOD-4023 치료) 동안, 코호트 1A 의 환자 두 명이 +2 SDS 보다 높은 IGF-1 수치를 경험하였다. IGF-1 수치의 전체적인 증가는 일시적이었으며 주로 일일 치료와 주별 치료 간의 전환 시점부터의 잔효 때문이었는데, 높은 값의 대다수는 매일 r-hGH 치료 시 또는 최초 MD-4023 투여 후 48 시간에 발생하였다.
- 시험의 2 단계, 기간 1(투여량 적정) 동안, 두 명의 환자가 +2 SDS 보다 큰 IGF-1 수치를 경험하였다. 환자 15003은 방문 5에서 IGF-1 수치가 +2 SDS 보다 높았으나, 투여량은 1.8mg MOD-4023에서 1.2mg MOD-4023으로 감소되었고 IGF-1 수치는 나머지 시험 기간 동안 정상 범위로 회복되었다.
- MOD-4023 주사의 국소 내약성은 환자에게서 주사 부위 반응을 관찰하여 평가하였으며, 이는 환자 세 명에게서 나타났고 통증, 타박상 및 홍반이 포함되었으며 실질적으로 경증이었다. 이들 사례는 모두 중재 요법 없이 해소되었다.
- 2 단계에서 3명의 환자로부터 경증(1) 내지 중등도(2) 지방위축이 발생했고, 이는 주사 부위의 순환이 불충분했을 가능성이 높습니다(환자 중 1 명은 이전에 r-hGH 로 매일 치료했을 때 지방위축 병력이 있었음). 모든 지방위축 사례는 해소되었고 세 명의 환자 모두 시험을 완료하였다.
- 시험 치료 전에 기존 항 hGH 항체(Abs) 검사 결과가 양성인 환자는 없었다. 어느 시험 타임 포인트에서도 MOD-4023 의 C-말단 펩티드(CTP) 영역에 대한 Abs 를 가진 환자는 없었다. 단 한 명의 환자만이 매우 낮은 역가로 1 단계 종료 시 항 MOD-4023 Abs 에 양성으로 확인되었다. 이 환자는 1 단계의 투여 전과 투여 후 샘플에서의 GH-중화 활성에 대해서도 양성이었다. 그러나 이 환자에 대한 2 단계의 투여 전 또는 투여 후 샘플에서 중화 활성은 검출되지 않았다. 따라서 이 환자는 일부 비 Ab 와 관련되어, 1 단계 샘플에 존재하는 일시적인 속성의 활성을 억제한 것으로 보였다. 5 명의 환자는 2 단계 종료 시 항 MOD-4023 및 항 hGH Abs 결합에 양성으로 확인되었다. Ab 역가는 모든 양성 환자에서 매우 낮았으며 오직 한 명만 역가가 1:50 에 도달하였다. 결합 Abs 에 양성인 5 명의 환자 중 항 MOD-4023 또는 항 hGH 중화 활성에 대해 양성인 환자는 없었다. 결합 Abs 가 양성인 환자에서 중화 활성의 부재 또한 전체 시험 기간 동안 측정된 IGF-1 수치에 의해 확증되었다.
- 이 보고서에 요약된 기간 동안 수행된 소변검사, 혈청 생화학, 활력 징후, 심전도(ECG) 및 안전검사의 평가 결과 주목할 만한 사항은 없었다.

- **결론**

- 이 시험 중 조사한 주간 투여 코호트 전반의 MOD-4023 에 대한 1 단계 PK 데이터를 분석한 결과, Cmax 및 AUC(0-τ)값 분석으로 측정한 40배 투여량 범위에 걸친 선형 PK와 함께 예상되는 용량-반응 관계를 보였습니다. PD 데이터 분석에서 유사한 용량-반응 상관관계가 관찰되었다. IGF-1 Cavg 는 MOD-4023 투여 후 96 시간 뒤에 IGF-1 평균 값과 주로 상관관계가 있는 것으로 나타났으며, 이는 이 타임 포인트가 향후 임상 시험에서 IGF-1 혈청 농도 모니터링에 최적임을 시사한다.
- 전반적으로, 1 단계 유효성 분석 및 PK/PD 용량-반응은 MOD-4023 매주 투여량에 대한 치료 범위가 매주 hGH 누적 투여량의 55.5-123.4%임을 입증한다. 안전성을 이유로 매주 r-hGH 누적 투여량(매주 투여) 중 61.7%가 시험의 2 단계 시작 용량으로 선정되었다.
- 이 연구의 2 단계는 선택된 투여량 범위를 확인하고 16 주 투여 기간 동안 선택한 투여량 수준에서 매주 MOD-4023 투여의 장기 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하였다. 이 평가 결과는 매우 유리했으며, 대부분의 환자(88%)가 최종 2 단계 투여 후 평가 시점에 IGF-1(즉, ±2.0 내 IGF-1 SDS) 정상화를 달성하였다. 더 낮은 hGH 누적 투여량을 사용한 환자 대부분에서 정상화가 달성되었기 때문에, 일일 치료에서 매주 MOD-4023 투여로 전환하는 환자는 hGH 에 대한 장기간 전체 노출량을 감소시킬 수 있으며, 이는 특히 이 적응증의 만성 특성에 비추어 긍정적인 안전성 영향을 미칠 수 있었다. 결론적으로 이 2 상 시험 동안 MOD-4023 을

통해 달성된 안전성 및 유효성 결과는 핵심 3 상 임상시험을 상당히 뒷받침한다.

건강한 백인 및 일본인 자원자를 대상으로 장기 지속성 hGH 제제(MOD-4023)의 세 가지 투여량에 대한 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 부형제 대조군, 평행군, 단회 투여 시험

- **목적**

- 일차 목적

· 건강한 백인 및 일본인 피험자를 대상으로 단회 피하(SC) 투여 후 MOD-4023의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가

· 건강한 백인 및 일본인 피험자를 대상으로 단회 SC 투여 후 MOD-4023 의 약동학(PK)을 평가.

- 이차 목적

· 건강한 백인 및 일본인 피험자를 대상으로 단회 SC 투여 후 MOD-4023 에 대한 약력학(PD) 반응(IGF-1 및 IGFBP-3)을 평가.

- **임상시험 대상자**

- 총 42명의 건강한 일본인 및 백인 남성의 연령은 만 18 – 45세였고 체질량지수(BMI)는 18 – 30kg/m2(해당 값 포함)였으며 체중은 최소 55kg이었다.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

- MOD-4023 은 아침 시간에 복부 및/또는 상완 및/또는 허벅지에 SC 주사로 투여되었다.

- MOD-4023은 다음 세 가지 투여량으로 투여되었다. 2.5mg(0.13mL), 7.5mg(0.38mL) 및 15mg(0.75mL).

- **평가변수**

- 일차 약리학 평가변수

· PK 프로파일

- 탐색적 약리학 평가변수

· PD 반응(IGF-1 및 IGFBP-3 수치)

· 일차 안전성 평가변수는 단회 투여로 MOD-4023을 투여한 후 임상적으로 유의성 있는 실험실 검사 이상을 포함한 AE의 빈도, 중증도 및 기간으로 구성되었다.

- 안전성 평가변수

· AE 비율 및 프로파일

· 신체검사, 활력 징후 및 ECG

· 안전성 실험실 평가(혈액학, 생화학 및 소변검사)

- 면역원성 평가변수

· 면역원성 반응(MOD-4023에 대한 항체, 자연 hGH 및 C-말단펩티드(CTP)).

- 내약성 평가변수

· Draize 점수를 사용한 국소 주사 부위 반응 평가

- **결과**

(유효성 결과)

- 혈장 농도 및 PK 매개변수로 측정했을 때 2.5mg, 7.5mg 및 15mg의 단회 SC 투여 후 일본인 피험자와 백인 피험자 간에 MOD-4023의 PK와 관련하여 뚜렷한 차이는 없었다.

- 투여량에 따라 노출[AUC(inf)]이 용량 비례를 초과하여 증가했지만, AUC(inf)와 투여량 간의 관계는 두 민족 집단에서 동일하였다.

- IGF-1 및 IGFBP-3 혈장 농도와 PD 매개변수로 측정했을 때 2.5mg, 7.5mg 및 15mg의 단회 SC 투여 후 일본인 피험자와 백인 피험자 간에 MOD-4023의 PD와 관련하여 분명한 차이는 없었다.

- 베이스라인 보정 농도에 대해 IGF-1 AUEC(0-t)로 측정한 MOD-4023의 PD 효과와 MOD-4023 AUC(0-t) 간에는 분명한 Emax 관련성이 있었으며, 투여량 또는 민족과는 관련이 없었다.

(안전성 결과)

- 전반적으로, MOD-4023는 투여량 및 민족 집단 전체에 걸쳐 분명한 차이없이 SC 투여 후 유리한 안전성 프로파일과 국소 내약성을 입증하였다.
- 모든 MOD-4023 투여군에 걸쳐, 특히 투여량이 더 낮은 투여군(2.5mg 및 7.5mg)에서 시험 중재에 기인한 안전성 매개변수 이상의 일관된 패턴은 없었다. 민족 집단에 걸쳐 경미한 차이가 있었는데, 일본인은 더 적은 AE 및 더 적은 국소주사 반응을 보고하였다. AE를 보고한 피험자 9명 중 1/3은 일본인 피험자였다. 거의 모든 투여 후 발생한 이상사례(TEAE)인 8/9건(88.9%)은 강도가 '경증'으로 간주되었고, 1건의 AE(15mg 투여군의 중이염 - 백인)만이 '중등도'로 분류되었으며 시험 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다. 관련이 있거나, 중증이거나, 중대한 TEAE나 조기 중단으로 이어진 TEAE는 없었다. 가장 흔하게 보고된 TEAE는 상기도 감염이었다.
- 어떠한 MOD-4023 투여군 또는 민족 집단에서도 면역원성 반응은 관찰되지 않았다. 실험실 평가, 활력 징후 및 ECG를 포함한 기타 안전성 매개변수 가운데 투여군 간에 뚜렷한 차이는 없었다. 두 민족 집단 모두에서 투여 후 이상은 거의 관찰되지 않았으나 일관된 패턴은 없었다.

- **결론**

- 건강한 백인 및 일본인 자원자에게 2.5, 7.5 및 15mg을 단회 SC 주사한 결과 새로운 안전성 실마리정보(safety signal)는 규명되지 않았다.
- PK 및 PD 프로파일과 관련하여 일본인 피험자와 백인 피험자 간에 분명한 차이는 없었다.

두 가지 서로 다른 완제 의약품 제형에서 소마트로곤의 동등성을 조사하는 1 상, 단일 기관, 무작위배정, 교차 임상시험

- **목적**

- 일차 목적:
  · 건강한 성인 남성 자원자에게 동일 투여량을 sc 투여했을 때 단일 피험자, 다회 투여, 일회용, 프리필드 펜 장치(PEN)로 제공된 소마트로곤(시험약)과 일회용 바이알(VIAL)로서 바늘과 주사기를 통해 제공된 소마트로곤(대조약) 간의 생물학적 동등성을 확립.
- 이차 목적:
  · PEN 을 통한 소마트로곤 단회 투여의 안전성 및 내약성을 평가.
  · VIAL 또는 PEN 에 의한 단회 sc 투여 후 소마트로곤에 대한 약력학(PD) 반응(IGF-1 및 IGFBP-3)을 평가.

- **임상시험 대상자**

- 총 49 명의 만 18-55 세(해당 연령 포함)이며 이 시험의 모든 기타 선정 기준을 충족하고 어떠한 제외기준도 충족하지 않는 건강한 남성 자원자.

- **투여약물/투여용량/투여기간**

- 시험약(소마트로곤 PEN):소마트로곤 12mg, sc 주사
- 대조약(소마트로곤 VIAL):소마트로곤 12mg, sc 주사

- **평가변수**

- 약동학(PK) 평가
  · 통계적 분석계획(SAP) 및 PK/PD계획에 기술된 대로 적절한 비모수적 방법을 사용하여 소마트로곤의 농도 프로파일을 통해 PK 분석

· 소마트로곤의 다음 매개변수(Cmax, Tmax, t1/2, AUCt, AUC∞, MRT, CL/F 및 Vz/F)

- 약력학(PD) 평가

· PD 분석은 SAP 및 PK/PD 계획에 기술된 대로 적절한 비모수적 방법을 사용하여 IGF-1 및 IGFBP-3 농도

- 안전성 평가

· 안전성 평가는 피험자가 보고하거나 시험자가 관찰한 임상적 이상사례(AE), 활력 징후, 심전도(ECG), 신체검사, 실험실 평가(혈액학, 혈액 화학, 면역원성 및 소변검사) 및 주사 부위 반응 평가의 스크리닝

• **결과**

(약동학 및 약력학 결과)

- PEN을 통한 소마트로곤의 sc 주사(시험약) 후 AUCt 및 AUC∞의 PK 매개변수는 VIAL을 통한 소마트로곤 주사(대조약)와 생물학적으로 동등했으며, PEN(시험약) 후 소마트로곤의 Cmax에 대한 90% CI의 하한은 사전 지정된 한계인 0.80보다 약간 낮았습니다(0.74). GMR 평균 및 상한은 사전 지정된 범위 내에 있었다.
- PEN(시험약)을 통한 소마트로곤의 sc 주사 후 IGF-1의 베이스라인 보정 Cmax, AUCt 및 AUC∞에 대한 PD 반응 매개변수는 VIAL(대조약)을 통한 소마트로곤의 주사 후 매개변수에 대한 생물학적 동등성 한계 내에 있었다.
- PEN(시험약)을 통한 소마트로곤의 sc 주사 후 IGFBP-3 의 베이스라인 보정 Cmax 및 AUCt 에 대한 PD 반응 매개변수는 VIAL(대조약)을 통한 소마트로곤의 주사 후 매개변수에 대한 생물학적 동등성 한계 내에 있었다.

(안전성 결과)

- 이 시험의 피험자 16명에서 총 18건의 투여 후 발생한 이상사례(TEAE)가 관찰되었다. 그 중 10건은 PEN을 통한 소마트로곤 투여 후 10명의 피험자에서 관찰되었고, 여덟 건은 VIAL을 통한 소마트로곤 투여 후 6명의 피험자에서 관찰되었다. 이 시험에서 투여 후 발생한 중대한 이상사례(TESAE)는 관찰되지 않았다.
- 이 시험에서 관찰된 18건의 TEAE 중 두 건의 TEAE(모두 두통)만이 시험자가 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 판단했으며, 이는 각각 PEN 및 VIAL과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 그 외 16건의 TEAE는 시험자가 시험약과 관련이 없는 것으로 판단하였다.
- 시험 기간 중 중증 TEAE는 관찰되지 않았다. PEN을 통한 소마트로곤 주사 후 한 명의 피험자에서 관찰된 중등도 TEAE(등통증) 한 건을 제외하고 모든 TEAE는 중증도가 경증이었다. 대부분의 TEAE 는 회복/해소되었으며, 예외적으로 한 건의 TEAE(윤활낭염)는 진행 중이었고 두 건의 TEAE(상기도 감염 및 등통증)는 추적 관찰 실패로 인해 알 수 없었다.
- 시험 기간 중 혈액학, 화학(공복 혈당, 공복 인슐린 수치, HbA1c 및 지질 프로파일 포함), 소변검사, 신체검사 및 ECG 결과에서 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았다. 시험 기간 중 활력 징후에서 임상적으로 유의성 있는(CS) 이상은 관찰되지 않았으나, 예외적으로 두 명의 피험자는 주사 후 혈압(BP) 상승이 관찰되었지만 시험자가 시험 치료와 관련이 없는 것으로 판단하였다. 임상시험 종료(EOS) 시점에 모든 피험자의 활력 징후는 정상 또는 이상이지만 임상적으로 유의하지 않음(NCS)이었다.
- 시험 기간 중 항약물 항체(ADA)는 검출되지 않았다.
- 국소 내약성(주사 부위 반응)에 대한 평가는 AE 와 별도로 고려되었으며 매 방문 시 평가되었다. 전체 시험 기간 동안 PEN 을 통한 주사 후 여섯 명의 피험자에서, 그리고 VIAL 을 통한 주사 후 12 명의 피험자에서 주사 부위 반응이 관찰되었다. 세 명의 피험자에서 PEN 과 VIAL 주사 모두에 대한 주사 부위 반응이 관찰되었다. 이러한 사례 중 어느 것도 임상시험계획서의 정의에 따른 AE 로 간주되지 않았다.

• **결론**

- 이 시험에서 소마트로곤의 PK 결과는 건강한 남성 자원자에게 sc 주사했을 때 단일 피험자, 다회 투여, 일회용, 프리필드 펜 장치(PEN)(시험약)로 제공된 동일한 투여량의 소마트로곤은 일회용 바이알(VIAL)로 바늘 및

주사기를 통해 제공된 소마트로곤과 생물학적으로 동등함을 입증했으며, 경미한 예외는 소마트로곤 Cmax에 대한 90% CI의 하한이었습니다. 두 제형으로 제공된 투여량은 IGF-1 및 IGFBP-3 모두로 측정했을 때 대체로 생물학적 동등성 한계 내에 있는 PD 반응을 유도하였다.

- 전반적으로 이 시험에서 PEN 및 VIAL 을 통한 소마트로곤 단회 투여의 안전성 프로파일은 유사한 것으로 나타났으며 건강한 성인 남성 피험자에서 내약성이 양호하였다.

건강한 자원자를 대상으로 장기 지속성 hGH 제품(MOD-4023)의 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 1 상, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군, 단회 투여, 용량 증가요법 시험

- **목적**

- 일차 목적
  · 건강한 피험자를 대상으로 세 가지 다양한 투여량으로 1 단회 피하(SC) 투여 후 MOD-4023 의 안전성 및 내약성 평가
  · 단회 SC 투여 후 MOD-4023 의 PK 프로파일 평가
- 이차 목적
  · 건강한 피험자를 대상으로 단회 SC 투여 후 MOD-4023 에 대한 면역원성 반응 평가 탐색적 목적
  · 건강한 피험자에게 단회 SC 투여 후 MOD-4023 에 대한 PD 반응(insulin-like growth factor-1(IGF-1) 및 IGF-1 binding protein-3(GF-BP3) 수치)을 평가

- **임상시험 대상자**

- 총 24 명의 건강한 남성 피험자(각 투여군에 6 명씩, 위약군에 6 명)의 만 18 세에서 45 세의 건강한 남성 자원자

- **투여약물/투여용량/투여기간**

- 코호트 1: 단회 투여 7mg(0.35ml) MOD-4023(4mg 의 순 hGH 함량을 산출함) 또는 동량의 위약을 팔에 SC 주사로 투여
- 코호트 2: 단회 투여 21mg(1.05ml) MOD-4023(12mg 의 순 hGH 함량을 산출함) 또는 동량의 위약을 동량의 두 가지 SC 주사(각각 0.525ml)로 팔에 한 번과 대퇴부의 외부 측면에 한 번 투여
- 코호트 3 에서 단회 투여 4mg(0.2 ml) MOD-4023(2.3mg 의 순 hGH 함량을 산출함) 또는 동량의 위약을 팔에 단회 SC 주사로 투여

- **평가변수**

- 일차 약리학 평가변수
  · PK 프로파일
- 탐색적 약리학 평가변수
  · PD 반응(IGF-1 및 IGF-BP3 수치)
- 일차 안전성 평가변수
  · AE 비율 및 프로파일
  · 신체검사, 활력 징후 및 ECG
  · 실험실 평가(혈액학, 생화학 및 소변검사)
- 이차 안전성 평가변수
  · 면역원성 반응(MOD-4023, 천연 hGH 및 CTP 에 대한 Abs)
- 내약성 평가변수
  · 드레이즈 점수를 사용한 국소 주사 부위 반응 평가

- **결과**

(약동학 및 약력학 결과)

- 4mg, 7mg 또는 21mg의 MOD-4023 SC주사는 투여량과 관련이 있었지만 혈청 농도의 용량 비례적 상승을 다소 초과하여 48 - 96 시간 동안 지속되었다.
- 혈청 IGF-1농도의 베이스라인 대비 증가로 측정된 PD 반응은 모든 투여량 수준에서 최소 168시간 동안 지속되었다. IGF-1은 4mg 투여량보다 7mg 투여 후에 더 많이 증가했지만, 7mg에서 21mg으로의 변화는 경미했습니다. IGF-1 반응은 세 개 치료군 모두에서 투여 후 48시간에 피크에 도달했으나, 피크 이후의 감소는 4mg 및 7mg 투여 후보다 21mg 투여 후 더 가파른 것으로 나타났다. IGF-BP3은 세 가지 수준 모두에서 투여 후 증가했으며, 뚜렷한 투여량 관련 영향은 없었다.
- 전반적으로, MOD-4023 은 투여 시 유리한 안전성 프로파일과 높은 국소 내약성을 나타냈으며, 이는 대부분 4mg 투여량에서 두드러졌다

(안전성 결과)

- 11/24명의 피험자(45.8%)에서 22 건의 AE 가 발생했으며, 이들 중 대다수는 시험 치료와 관련이 없는 것으로 간주된 반면 8/22건(36.4%)의 AE가 치료와 관련 '가능성이 있는 것'으로 간주된 반면, 시험 치료와 관련 가능성이 있는 AE는 없었다. 한 건을 제외한 모든 AE는 중증도가 '경증'으로 간주되었고(21/22 건[95.5%]), 7mg 코호트에서 1/22 건(4.5%)만이 현기증을 경험했고 '중등도'로 분류되었으며 시험 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다.
- 중증 AE, 중대한 AE(SAE) 또는 유의성 있는 AE는 없었다. AE로 인한 중단 및 사망은 없었다.
- 국소 내약성
  · 일시적이고 거의 무시할 수 있는 수준의 효과를 보였다. MOD-4023을 SC투여 후, 더 낮은 투여량 코호트(4mg 및 7mg)의 피험자 중 33.3%가 팔의 주사 부위에서 홍반을 경험했고, 각 투여 코호트당 2명씩 발생한 데 비해 21mg 코호트에서는 피험자 1명(16.7%)에서 발생하고 위약에서는 발생하지 않았으며 대부분은 투여 후 60분 내에 발생했고 48시간 후에는 발생하지 않았으며 모든 홍반 사례는 '매우 경미한'(거의 감지할 수 없음) 수준이었다.
  · 21mg 코호트의 피험자 3명(3명/6명, 50.0%)은 대퇴부에서 매우 경미한 홍반을 경험했고, 투여 후 30분 내에 시작되어 투여 후 4시간 뒤에 해소되었다. 1시간 후에만 4mg 투여군에서 투여 후 발생한 부종 사례는 단 한 건뿐이었으며, 이는 '매우 경미한'(거의 감지할 수 없음) 수준이었다.
  · 모든 증례는 신속하게 해소되었다.
- 실험실 평가
  · 21mg 투여량 코호트 내에서는 다른 투여량 또는 위약에 비해 약간 더 많은 투여 후 실험실 검사 이상이 관찰되었으며, 4mg 투여량의 경우에는 검사 이상이 거의 없었고 위약보다는 약간 많긴 하였으나 비슷한 수준이었다. 특정 실험실 값 또는 시간 경과에 따른 누적효과 중에서 어떤 패턴이나 일반적인 이상도 없었으며 치료와 관련된 것으로 간주된 AE 와 관련된 것도 없었다.
- 활력 징후
  · 거의 모두 임상적으로 유의하지 않은 활력 징후 이상은 매우 적었으며 일관된 패턴 또는 누적 효과는 관찰되지 않았습니다. 7mg 및 21mg 코호트에서 다른 치료군에 비해 약간 더 많은 이상이 관찰되었고, 4mg 코호트에서는 이상이 거의 없었고 위약과 비슷한 수준이었다.
  · 4mg 코호트에서 나타난 경증의 일시적인 확장기 저혈압 AE 1건이 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었다.
- 신체검사
  · 대부분의 피험자는 스크리닝 시 정상 소견이 있었고 대다수는 시험 과정 동안 변동 없이 그대로 유지되었다. 호흡기 이상 4건이 21mg 투여군에서 발생하였고 피험자 2/6명(33.3%)에 영향을 미치고 이 중 한 건은 투여 후 1일차부터 시작하여 3일차까지 해소되었고 다른 한 건은 투여 후 8일차에 시작되어 15일차에 해소

되었으며, 이는 특성상 일시적이었으며 AE로 보고되었고, '경증' 및 시험 치료와 무관한 것으로 간주되었다.

- 면역원성

· 모든 코호트에서 어떠한 면역원성 반응도 관찰되지 않았다.

- **결론**

- 전체적으로 4mg 및 7mg의 더 낮은 투여 코호트에서 유리한 안전성 및 내약성 프로파일이 입증되었습니다. 4mg 및 7mg 투여량은 가장 유리한 약리학적 활성 프로파일과 관련이 있는 것으로 나타났다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- MOD-4023에 대한 PK 데이터를 분석한 결과, Cmax 및 AUC(0-τ)값 분석으로 측정한 40배 투여량 범위에 걸친 선형 PK와 함께 예상되는 용량-반응 관계를 보였음. PD 데이터 분석에서 유사한 용량-반응 상관관계가 관찰되었음. IGF-1 Cavg 는 MOD-4023 투여 후 96 시간 뒤에 IGF-1 평균 값과 주로 상관관계가 있는 것으로 나타났으며, 이는 이 타임 포인트가 향후 임상시험에서 IGF-1 혈청 농도 모니터링에 최적임을 입증함.
- 펜과 바이얼을 통한 소마트로곤의 sc 주사 후 IGF-1의 베이스라인 보정 Cmax, AUCt 및 AUC∞에 대한 PD 반응 매개변수는 생물학적 동등성 한계 내에 있었음.
- GHD가 있는 사춘기 전 소아에서 12개월 시점의 연간 HV 와 관련하여 1일 1회 투여한 지노트로핀 대비 1주 1회 투여한 소마트로곤의 비열등성을 입증하였음.
- CP-4-006 주 시험에서 12개월의 치료 기간 동안 소마트로곤은 지노트로핀에서 관찰된 것과 유사한 HT SDS, IGF-1 SDS 개선 및 뼈성숙을 보였으며 장기간까지 개선 효과가 입증되었음.
- GH 분비 부족으로 인한 성장 장애가 있는 소아 환자의 치료에서 1주 1회 투여한 소마트로곤이 1일 1회 투여하는 지노트로핀과 유사한 효능을 입증하였음.
- 지노트로핀에서 소마트로곤으로 전환에 있어서 최대 5년 동안 치료받은 피험자는 연간 HV, 베이스라인 대비 HT SDS 변화 및 HT SDS를 포함한 성장의 임상 매개변수에서 지속적인 개선을 입증하였음.
- 소마트로곤 치료 피험자에서 ADA의 존재(ADA+ 77.1%)가 ADA- 피험자와 임상소견의 차이를 보이지 않았고, IGF-1 수치 또는 성장 정상화와 관련하여 소마트로곤의 유효성을 손상시키지 않았으므로, 0.66mg/kg/wk의 투여량으로 SC 투여된 소마트로곤은 유효성 결과에 영향을 주는 면역원성 효과를 유발하지 않았음.
- 바이알에서 펜으로의 전환 및 지노트로핀에서 소마트로론으로의 전환 후 성장의 임상 매개변수에 대한 영향은 관찰되지 않았고, 평균 연간 HV는 이전 6개월 및 12개월 타임 포인트와 유사하게 유지됨을 확인함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 소마트로곤 투여는 대체로 내약성이 양호함이 입증됨.

- 치료 기간 동안 치료 관련 중대한 이상사례(SAE)는 없었음.
- 모든 인과관계의 TEAE가 발생한 피험자의 총 발생률은 소마트로곤 치료군과 지노트로핀 치료군 간에 유사하게 관찰되었음
- 안전성 분석 결과 MOD-4023는 우수한 안전성 프로파일을 보였고 시험약과 관련된 것으로 간주된 예상치 못한 AE는 없었음. 전체적으로 MOD-4023 에 기인한 AE는 상대적으로 소수였고, 보고된 잠재적으로 관련된 AE는 r-hGH 치료에 대해 예상된 AE(두통, 유리 티록신[fT4] 증가, 혈당 증가, 당화 헤모글로빈[HbA1c] 증가, 헤모글로빈[Hb] 감소)와 유사하였음. 실험실 평가, 활력 징후 평가 및 신체검사는 일반적으로 주목할 만한 사항이 없었으며 예상치 못한 안전성 검토항목은 관찰되지 않았음.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 핵심 3상 임상시험 CP-4-006이 가교시험의 일부로 수행되었음.

6.6.2. 가교자료평가

	핵심 3상임상 CP-4-006(C0311009)의 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자 간 PK, 임상 유효성 및 안전성 비교 요약
인구학적 정보 및 기타 베이스라인 특성	**표 9. 소마트로곤 임상시험계획서 CP-4-006(C0311009) 인구학적 정보 특성 안전성 분석군**

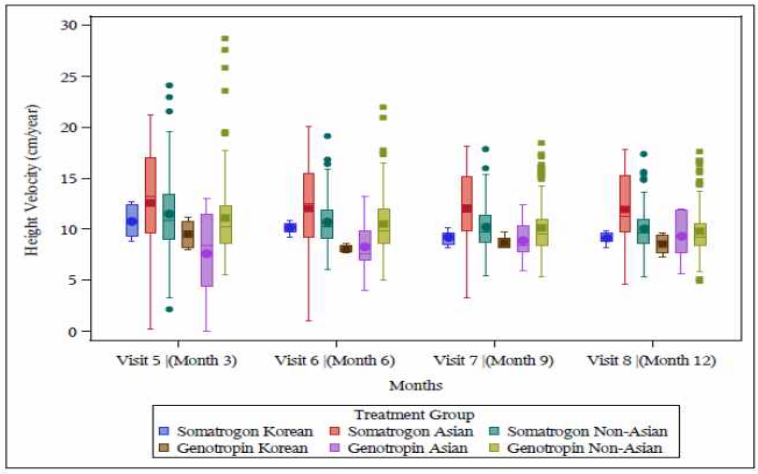
	Somatrogon (N=109)			Genotropin (N=115)			Total (N=224)		
	Korean (N=8)	Asian (N=12)	Non-Asian (N=89)	Korean (N=4)	Asian (N=16)	Non-Asian (N=95)	Korean (N=12)	Asian (N=28)	Non-Asian (N=184)
Age (Years):									
N	8	12	89	4	16	95	12	28	184
Mean (SD)	6.55 (2.10)	8.52 (2.75)	7.86 (2.68)	9.25 (1.32)	7.89 (2.46)	7.49 (2.37)	7.45 (2.25)	8.16 (2.56)	7.67 (2.53)
Median	5.70	9.47	7.94	9.35	8.11	7.66	7.59	8.46	7.76
Range (min,max)	(4.08, 9.67)	(3.01, 11.96)	(3.22, 11.93)	(7.89, 10.43)	(3.20, 11.61)	(3.05, 11.85)	(4.08, 10.43)	(3.01, 11.96)	(3.05, 11.93)
>3 years to =<7	5 (62.5)	3 (25.0)	35 (39.3)	0	5 (31.3)	42 (44.2)	5 (41.7)	8 (28.6)	77 (41.8)
>7 years	3 (37.5)	9 (75.0)	54 (60.7)	4 (100.0)	11 (68.8)	53 (55.8)	7 (58.3)	20 (71.4)	107 (58.2)
Sex									
Male	6 (75.0)	8 (66.7)	68 (76.4)	3 (75.0)	8 (50.0)	68 (71.6)	9 (75.0)	16 (57.1)	136 (73.9)
Female	2 (25.0)	4 (33.3)	21 (23.6)	1 (25.0)	8 (50.0)	27 (28.4)	3 (25.0)	12 (42.9)	48 (26.1)
Height (cm)									
N	8	12	89	4	16	95	12	28	184
Mean (SD)	107.8 (11.07)	100.0 (15.11)	111.5 (15.29)	120.5 (5.90)	102.4 (17.07)	110.7 (13.10)	112.0 (11.23)	101.4 (16.01)	111.1 (14.17)
Median	103.8	101.0	111.4	120.2	101.4	110.7	114.3	101.0	111.1
Range (min,max)	(94.80, 123.2)	(75.10, 118.9)	(80.00, 139.6)	(113.7, 127.8)	(77.10, 129.3)	(85.90, 144.3)	(94.80, 127.8)	(75.10, 129.3)	(80.00, 144.3)
Weight (kg)									
N	8	12	89	4	16	95	12	28	184
Mean (SD)	18.08 (3.43)	14.91 (5.51)	20.49 (7.31)	21.78 (3.53)	16.34 (5.73)	19.53 (5.61)	19.31 (3.77)	15.73 (5.58)	19.99 (6.49)
Median	18.10	14.60	19.60	21.40	16.20	18.20	19.65	15.30	19.15
Range (min,max)	(13.40, 23.10)	(8.00, 25.20)	(9.20, 46.10)	(18.00, 26.30)	(8.30, 25.50)	(10.30, 42.80)	(13.40, 26.30)	(8.00, 25.50)	(9.20, 46.10)
BMI (kg/m**2)									
N	8	12	89	4	16	95	12	28	184
Mean (SD)	15.47 (1.03)	14.36 (1.55)	15.97 (2.31)	14.91 (0.96)	15.21 (2.14)	15.65 (1.64)	15.28 (1.00)	14.85 (1.92)	15.81 (1.99)
Median	15.20	14.19	15.36	14.81	14.89	15.37	15.19	14.53	15.36
Range (min,max)	(14.15, 17.52)	(12.29, 18.41)	(13.20, 26.44)	(13.92, 16.12)	(12.82, 20.25)	(12.47, 22.17)	(13.92, 17.52)	(12.29, 20.25)	(12.47, 26.44)

유효성 평가 결과	**일차 유효성 평가변수: 연간 HV** · 12 개월 시점의 연간 HV는 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자 간에 일반적으로 유사했으며 치료군 내에서 HV 값의 범위가 중복되었다(표 10). 소마트로곤군의 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자는 지노트로핀군의 피험자와 유사한 HV 값을 보였다.

표 10. 소마트로곤 임상시험계획서 CP-4-006(C0311009) 일차 유효성 결과 요약 - 12 개월 시점의 연간 HV 전체 분석군

End Point Analysis Method Statistics	Somatrogon (N=109)			Genotropin (N=115)		
	Korean (N=8)	Asian (N=12)	Non-Asian (N=89)	Korean (N=4)	Asian (N=16)	Non-Asian (N=95)
Annual Height Velocity at 12 Months (cm/year)						
Observed						
N	8	12	88	4	15	94
Mean (SD)	9.16 (0.57)	11.95 (4.12)	10.03 (2.12)	8.53 (1.06)	9.30 (2.13)	9.79 (2.54)
Median	9.21	11.24	9.65	8.66	9.28	9.22
Range (min, max)	8.17, 9.83	4.57, 17.80	5.31, 17.37	7.22, 9.60	5.62, 11.94	4.90, 17.60

그림 6. 소마트로곤 임상시험계획서 CP-4-006: 시간 경과에 따른 신장 속도 상자그림 – 전체 분석군



이차 발육학/임상 평가변수

· 이차 유효성 평가변수의 결과는 아래 기술된 바와 같이 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자 간에 일반적으로 유사하였다.

6 개월 치료 후 신장 속도

· 두 치료군 내 한국인, 아시아인, 비아시아인 피험자 간의 6개월 시점의 연간으로 환산한 HV 비교는 12개월 시점의 연간 HV와 유사한 패턴을 보였다(표 11).

표 11. 소마트로곤 임상시험계획서 CP-4-006(C0311009) 이차 유효성 결과 요약 - 6 개월 시점의 연간으로 환산한 HV 전체 분석군

End Point Analysis Method Statistics	Somatrogon (N=109)			Genotropin (N=115)		
	Korean (N=8)	Asian (N=12)	Non-Asian (N=89)	Korean (N=4)	Asian (N=16)	Non-Asian (N=95)
Annualized Height Velocity at 6 Months (cm/year)						
Observed						
N	8	12	88	4	16	94
Mean (SD)	10.18 (0.56)	12.03 (5.14)	10.76 (2.46)	8.06 (0.42)	8.28 (2.38)	10.52 (3.05)
Median	10.34	12.48	10.22	7.99	7.57	9.81
Range (min, max)	9.25, 10.86	1.03, 20.06	6.05, 19.15	7.64, 8.63	3.97, 13.25	4.97, 21.96

신장 SDS 변화

· 두 치료군의 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자는 각 베이스라인 이후 시험 방문 시점에 베이스라인 HT SDS 값 대비 긍정적인 변화를 보였다. 소마트로곤군 내 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자의 12 개월 시점의 SDS 변화는 지노트로핀군의 해당 피험자와 유사한 SDS 변화를 보였다.

· 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자의 6 개월 시점의 HT SDS 변화에 대한 결과 패턴은 12 개월 시점의 결과와 유사하였다.

골성숙도

· 베이스라인 대비 12개월까지 골성숙도의 평균 변화는 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자 간에 유사했으며 CI가 중복되었다(표 12). 모든 피험자에서 평균 변화는 1에 가까웠으며 이는 골연령과 실제 연령 간의 일치를 나타낸다.

표 12. 소마트로곤 임상시험계획서 CP-4-006(C0311009) 12 개월 시점의 실제 연령과 비교한 골연령의 변화 요약 - 전체 분석군

	Somatrogon (N=109)			Genotropin (N=115)		
	Korean (N=8)	Asian (N=12)	Non-Asian (N=89)	Korean (N=4)	Asian (N=16)	Non-Asian (N=95)
Change in Bone Age Relative to the Change in Chronological Age						
N	8	11	85	4	14	84
Mean (SD)	1.07 (0.88)	1.10 (0.74)	1.06 (0.72)	1.10 (0.85)	1.07 (0.90)	1.13 (0.73)
Median	0.82	0.92	0.97	1.28	0.90	1.01
Range (min, max)	(0.00, 2.37)	(0.00, 2.67)	(0.00, 3.27)	(0.00, 1.83)	(0.00, 3.14)	(0.00, 3.16)
95% CI [a]	0.33, 1.80	0.60, 1.59	0.91, 1.22	-0.25, 2.45	0.55, 1.59	0.97, 1.28

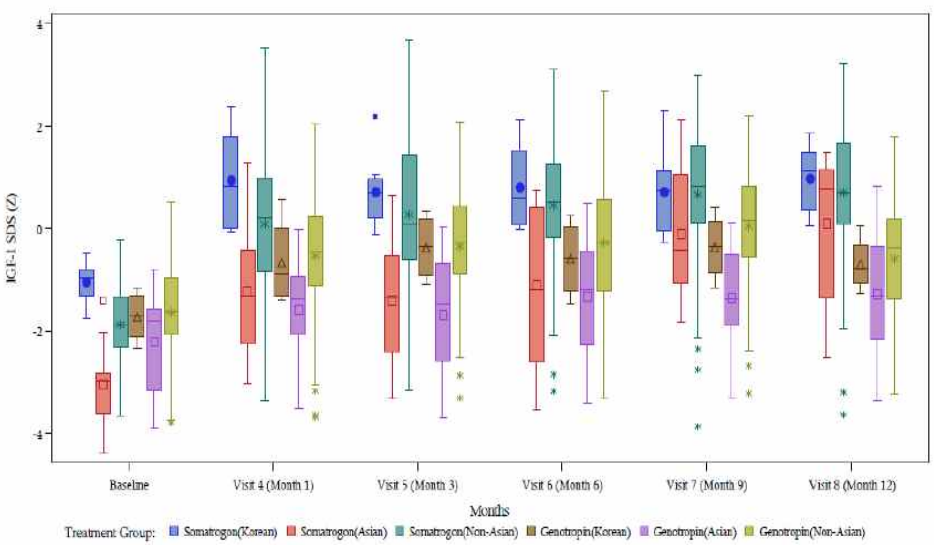
이차 생화학 표지자 평가변수: IGF-1 및 IGFBP-3

IGF-1

베이스라인에서 평균 혈청 IGF-1 농도는 두 치료군 모두에서 한국인 피험자가 가장 높았고 아시아인 피험자가 가장 낮았다. IGF-1 수치는 두 치료군 모두에서 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자에 대해 베이스라인 이후 모든 시험 방문 시 베이스라인에 비해 증가하였고, 일반적으로 지노트로핀군보다 소마트로곤에서 더 높았다

한국인 및 비아시아인 피험자에서 평균 IGF-1 SDS 값은 베이스라인 후 이르게는 1개월 차에 0보다 높게 증가했고(각각 0.95 및 0.08) 최대 12개월까지 0을 초과하여(12개월 시점에 각각 0.98 및 0.70 SDS) 유지되었다(그림 8). 지노트로핀군의 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자는 시험 방문 동안 IGF-1 SDS에서 유사한 긍정적인 변화를 보였다.

그림 8. 임상시험계획서 CP-4-006, 시간 경과에 따른 IGF-1 SDS 의 상자 그림 - 전체 분석군



IGFBP-3

IGFBP-3 혈청 수치 및 IGFBP-3 SDS 에 대한 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자 비교 결과 패턴은 IGF-1 에서 관찰된 것과 유사하였다.

안전성 평가 결과

이상사례

· 두 치료군 모두에서 유사한 비율의 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자가 AE를 경험하였다. SAE를 경험한 피험자 수는 전반적으로 적었고 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자 간에 유사했습니다. 시험 동안 사망은 보고되지 않았다.

표 13. 소마트로곤 임상시험계획서 CP-4-006(C0311009) 투여 후 발생한 이상사례(모든 인과관계) 안전성 분석군 하위군: 한국인

Number (%) of Subjects	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	8	4	12
Number of adverse events	79	20	99
Subjects with adverse events	8 (100.0)	3 (75.0)	11 (91.7)
Subjects with serious adverse events	1 (12.5)	1 (25.0)	2 (16.7)
Subjects with severe adverse events	1 (12.5)	0	1 (8.3)
Subjects discontinued from study due to adverse events [a]	0	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study [b]	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

표 14. 소마트로곤 임상시험계획서 CP-4-006(C0311009) 투여 후 발생한 이상사례(모든 인과관계) 안전성 분석군 하위군: 아시아인

Number (%) of Subjects	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	12	16	28
Number of adverse events	16	25	41
Subjects with adverse events	8 (66.7)	12 (75.0)	20 (71.4)
Subjects with serious adverse events	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Subjects with severe adverse events	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Subjects discontinued from study due to adverse events [a]	0	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study [b]	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

표 15. 소마트로곤 임상시험계획서 CP-4-006(C0311009) 투여 후 발생한 이상사례(모든 인과관계) 안전성 분석군 하위군: 비아시아인

Number (%) of Subjects	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	89	95	184
Number of adverse events	773	525	1298
Subjects with adverse events	79 (88.8)	82 (86.3)	161 (87.5)
Subjects with serious adverse events	2 (2.2)	0	2 (1.1)
Subjects with severe adverse events	8 (9.0)	5 (5.3)	13 (7.1)
Subjects discontinued from study due to adverse events [a]	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study [b]	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	3 (3.4)	2 (2.1)	5 (2.7)

· 소마트로곤군의 SOC 수준에서 한국인 및 비아시아인 피험자는 전신장애 및 투여 부위 이상(한국인: 62.5%, 비아시아인: 51.7%) 및 감염(한국인: 100%, 비아시아인 56.2%) SOC에서 가장 빈번하게 AE를 보고했으며, 이러한 SOC에서 AE를 보고한 아시아인 피험자는 더 적었다(각각 25.0% 및 8.3%). 지노트로핀군에서는 전신장애 및 투여 부위 이상 SOC에서 전반적으로 AE를 보고하였다(한국인: 0%, 아시아인: 12.5%, 비아시아인: 37.9%).

· 지노트로핀군의 경우 감염 SOC에서 AE를 보고한 피험자 수는 한국인과 비아시아인 간에 유사하였다(한국인: 50.0%, 비아시아인: 52.6%). 이 SOC에서 AE를 보고한 아시아인 피험자는 더 적었다(25.0%).
· 두 치료군에서 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자가 보고한 AE 중 대부분은 중증도가 경증 또는 중등도였다.
· 소마트로곤 함유 제품과 관련된 계열 기반 잠재적 규명된 위해성에서 면역원성 및 주사 부위 반응 범주는 소마트로곤군에서 1명이 넘는 한국인 피험자가 사례를 보고한 유일한 AESI 범주였다(각각 37.5% 및 62.5%). 또한 이러한 2개 범주에서 AESI를 보고한 아시아인과 비아시아인 피험자의 백분율이 가장 높았다(면역원성: 각각 16.7% 및 16.9%, 주사 부위 반응: 각각 25.0% 및 43.8%). 2개 범주에 속하는 AESI를 보고한 피험자의 백분율은 지노트로핀군의 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자가 소마트로곤군의 피험자보다 더 낮았다.
· 주사 부위 통증은 소마트로곤군에서 한국인 및 비아시아인 피험자가 가장 많이 보고한 AESI PT였다(각각 62.5% 및 40.4%). 소마트로곤군의 아시아 피험자가 더 낮은 비율로 주사 부위 통증(16.7%)을 보고하였다. 대부분의 피험자는 중증도가 경증 또는 중등도인 주사 부위 통증 사례를 보고하였다(한국인: 피험자 4/5명, 아시아인 2/2명, 비아시아인: 피험자 32/36명). 피험자 일지에 보고된 주사 부위 증상은 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자 간에 전반적으로 유사하였다.

실험실 매개변수

· 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자 간에 실험실 값(포도당, 혈액학, 화학, 지질, 내분비학, 소변검사)의 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.
· 소마트로곤군에서 시험 중 ALT 또는 AST 값 > 2xULN 이거나 빌리루빈 값 > 3xULN(ALT 또는 AST >2xULN 동반)인 한국인, 아시아인 또는 비아시아인 피험자는 없었다.
· 간 기능 검사 결과(최대 총 빌리루빈과 AST 및 ALT)는 한국인 두 치료군의 경우 정상 범위에 있었고 비아시아인 피험자의 경우도 정상치 이내였다.

면역원성

·한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자의 유사한 비율이 ADA 양성 반응을 보였다. 소마트로곤 NAb 검사 결과가 양성인 피험자 두 명은 아시아인이었다. 위의 섹션 4.5.1 에서 언급한 바와 같이, NAb 를 포함한 ADA 양성 판정은 모든 피험자의 임상 결과에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

표 17. 소마트로곤 임상시험계획서 CP-4-006(C0311009) 요약, 항체 존재 안전성 분석군

	Somatrogon (N=109)			Genotropin (N=115)		
Parameter Visit (Time Point) Result	Korean (N=8)	Asian (N=12)	Non-Asian (N=89)	Korean (N=4)	Asian (N=16)	Non-Asian (N=95)
ADA*						
Visit 5 (Month 3)	2 (25.00)	0	6 (6.74)	1 (25.00)	3 (18.75)	8 (8.42)
Neutralizing	0	0	0	0	0	0
Non-Neutralizing	2 (25.00)	0	6 (6.74)	1 (25.00)	3 (18.75)	8 (8.42)
Visit 6 (Month 6)	5 (62.50)	10 (83.33)	56 (62.92)	1 (25.00)	4 (25.00)	7 (7.37)
Neutralizing	0	1 (8.33)	0	0	0	0
Non-Neutralizing	5 (62.50)	9 (75.00)	56 (62.92)	1 (25.00)	4 (25.00)	7 (7.37)
Visit 7 (Month 9)	6 (75.00)	0	41 (46.07)	1 (25.00)	3 (18.75)	4 (4.21)
Neutralizing	0	0	0	0	0	0
Non-Neutralizing	6 (75.00)	0	41 (46.07)	1 (25.00)	3 (18.75)	4 (4.21)
Visit 8 (Month 12)	4 (50.00)	10 (83.33)	61 (68.54)	1 (25.00)	3 (18.75)	3 (3.16)
Neutralizing	0	2 (16.67)	0	0	0	0
Non-Neutralizing	4 (50.00)	8 (66.67)	61 (68.54)	1 (25.00)	3 (18.75)	3 (3.16)

ECG

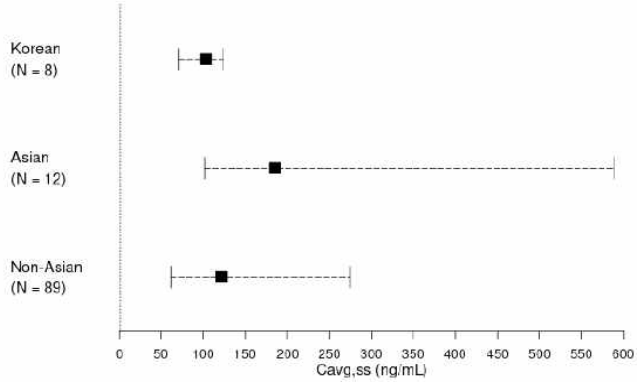
· 두 치료군 모두에서 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자 간에 임상적으로 유의미한 베이스라인 대비 변화나 ECG 값의 차이는 없었다.

약동학

집단 약동학

· 이전 분석에서 개발된 최종 집단 약동학 모델을 사용하여 모든 피험자에 대해 개별 항정상태 소마트로곤 농도 시간 프로파일(항정상태 평균 소마트로곤 농도(Cavg) 5~ 95% 백분위수와 중앙값)을 시뮬레이션하였다(그림 9). Cmax 또는 Cmin 등 여러 매개변수에 대한 평균값이 치료군 간에 다를 수 있다는 관찰에도 불구하고, 소마트로곤 PK 매개변수의 최소값 및 최대값이 서로 거의 중복됩니다(표 18). 모든 군에서, 약1의 축적 비율과 28~34시간의 추정 유효 반감기(hr)에서 입증된 바와 같이, 소마트로곤은 SC 주사 후 천천히 흡수되며 주1회 다회 투여로 축적되지 않는 것으로 보였다.

그림 9. 한국인, 아시아인 및 비아시아인 참여자의 소마트로곤 $C_{avg,ss}$ 중앙값(5, 95 백분위수) 시뮬레이션

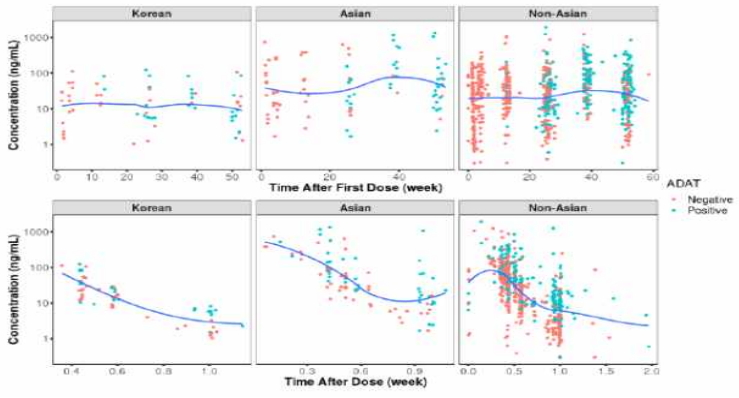


· 한국인 피험자에서 관찰된 평균과 Cavg 중앙값은 아시아인과 비아시아인에서 관찰된 것보다 더 낮았지만, 최소값 및 최대값은 비아시아인의 최소값 및 최대값 범위 이내였다(그림 10).

표 18. 5 주 동안 0.66mg/kg 을 주 1 회 투여받은 한국인, 아시아인 및 비아시아인 소아 환자의 항정상태 소마트로곤 PK 시뮬레이션 요약

Parameter		All	Korean (N = 8)	Asian(N=12)	Non-Asian (N = 89)
C_{max} (ng/mL)	Mean ± sd	593 ± 351	448 ± 87.5	967 ± 609	556 ± 286
	Median	495	437		513
	min - max	83.4 - 2380	331 - 581	418 - 2380	83.4 - 1680
C_{min} (ng/mL)	Mean ± sd	12.4 ± 16.9	3.95 ± 2.45	26.6 ± 37.2	11.2 ± 11.8
	Median	7.07	3.24	12.4	7.11
	min - max	1.14 - 129	1.58 - 7.8	2.89 - 129	1.14 – 70.6
T_{max} (hr)	Median	8	8	8	8
	min - max	6 - 24	8 - 8	8 - 12	6 - 24
AUC_{ss} (ng*hr/mL)	Mean ± sd	25200 ± 16000	16500 ± 3550	42700±30700	23600 ± 12000
	Median	20400	17400	31100	20400
	min - max	6700 - 99500	11700 - 21100	15700-99500	6700 - 58300
Accumulation Ratio	Mean ± sd	1.03 ± 0.0218	1.02 ± 0.0069	1.04 ± 0.0351	1.03 ± 0.0199
	Median	1.03	1.02	1.03	1.03
	min - max	1.01 - 1.14	1.01 - 1.03	1.01 – 1.14	1.01 - 1.11
Effective Half-life (hr)	Mean ± sd	33.1 ± 5.59	28.8 ± 2.62	35.5 ± 7.85	33.1 ± 5.25
	Median	32	28.1	33.8	32.2
	min - max	25.7 - 55.6	25.7 - 32.6	26.7 – 55.6	25.8 – 50.4
C_{avg} (ng/mL)	Mean ± sd	150 ± 95.3	98.2 ± 21.2	255 ± 183	141 ± 71.4
	Median	122	104	185	122
	min - max	40.1 - 593	69.9 - 126	93.7 - 593	40.1 - 349

그림 10. 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자에서 소마트로곤 농도 vs. 첫 투여 후 시간 및 투여 후 시간 프로파일



민족적 감수성 평가

표 19. 소마트로곤에 대한 ICH E5 민족적 감수성 요인

Factor	Less Likely to be Subject to Ethnic Factor	More Likely to be Subject to Ethnic Factor	설명
Pharmacokinetics	**Linear (linear with dose; nonlinear with time)**	Nonlinear	소아 연구 참가자에서 평가된 범위 내에서 선형적입니다 (0.25, 0.48 and 0.66 mg/kg/wk).
Pharmacodynamics	**Flat (for efficacy)**	Steep	완만함. 허용되는 IGF-1 SDS 범위는 -2 SDS ~ +2 SDS 입니다.
Therapeutic Dose Range	Broad	Narrow	용량 범위는 투여할 수 있는 약물의 양에 따라 제한됩니다. 2 상 임상 연구에서는 0.66mg/kg/wk 가 평가된 다른 용량 (0.25 와 0.48mg/kg/wk)에 비교하여 최적 용량인 것으로 나타났습니다.
Metabolism	**Minimal/ Multiple pathways**	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	치료용 단백질이므로 대사되지는 않지만 단백분해 이화작용에 의해 분해될 것으로 예상됩니다.
Prodrug Administration	**Not administered as prodrug**	Administered as prodrug	전구약물로 투여되지 않습니다.
Bioavailability	High	Low	평가되지 않았습니다. 이 약은 피하 주사로 투여하게 됩니다.
Protein Binding	Low-medium	High	치료용 단백질이기 때문에 평가되지 않습니다.
Drug-Drug/ Drug-Food/ Drug-disease interaction	**Low**	High	약물-약물 대사를 일으키거나 희생이 될 가능성이 적습니다. SC 주사로 투여됨으로 식이 효과에 민감하지 않습니다. 성장호르몬 결핍증이 있는 성인은 건강한 백인 성인에 비해 청소율이 높고 분포용적이 더 큽니다.
Mode of Action	Non-systemic	**Systemic**	전신작용
Inappropriate Use	**Low**	High	GHD 소아 환자의 부적절한 사용 가능성은 낮습니다.
Multiple-Co-medication	**Low**	High	병용약물 치료의 가능성이 있습니다.

Note: Bolded text in table above indicates the parameter "fit" for somatrogon, where it could be determined.

결론

- 주1회 투여되는 제안된 용량 0.66mg/kg의 소마트로곤이 효과적이며 전반적으로 내약성이 있고 관리 가능한 안전성 프로파일을 보여 한국 GHD 소아 환자에 대한 치료를 뒷받침한다고 판단한다.
- 3 상 등록 시험인 CP-4-006에서는 소마트로곤으로 주1회 치료를 받은 한국인 피험자가 소마트로곤으로 치료받은 아시아인 및 비아시아인 피험자와 비교했을 때 연간 HV, HT SDS 변화 및 골성숙도를 포함한 성장 결과에서 유사한 개선을 보였고 주1회 소마트로곤으로 치료를 받은 모든 피험자가 1일 1회 투여하는 지노트로핀으로 치료를 받은 피험자와 비슷한 성장 결과를 보인 것으로 입증되었다.
- 시험 CP-4-006에서는 소마트로곤을 주1회 투여받은 한국인 피험자가 아시아인 및 비아시아인 피험자와 비교했을 때 IGF-1 SDS 에서 유사한 개선을 보인 것으로 입증되었다.
- 3 상 등록 시험인 CP-4-006에서 한국인, AE 를 보고한 아시아인 및 비아시아인 피험자 백분율은 유사했으며 모든 피험자에서 AE 의 대다수는 중증도가 경증 내지 중등도였다.
- 시험 CP-4-006 에서 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자 간에 임상적으로 유의미한 실험실 매개변수 차이는 없었다.
- 집단 약동학 분석 결과, 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자에서 주1회 투여 시 흡수가 느리고 축적 되지 않았으며, 주1회 투여를 뒷받침하는 t1/2를 보임으로서 각 하위 분석군에서 유사한 약동학 프로파일을 보였다.
- 민족적 감수성에 대한 분석에서 소마트로곤의 특성이 민족적 요인에 영향을 받을 가능성이 낮은 약물을 시사한다는 결론을 뒷받침하는 것으로 확인되었다.
- 소마트로곤에 대한 이용 가능한 데이터와 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자 간의 유효성, 안전성 및 약동학의 유사성을 바탕으로, 당사는 한국인에 대한 가교시험이 필요하지 않을 것으로 고려된다.

6.4.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 집단 약동학 분석 결과, 한국인, 아시아인 및 비아시아인 피험자에서 주1회 투여 시 흡수가 느리고 축적되지 않았으며, 주1회 투여를 뒷받침하는 t1/2를 보임으로서 각 하위 분석군에서 유사한 약동학 프로파일을 보였음.
- 주1회 투여되는 제안된 용량 0.66mg/kg의 소마트로곤이 효과적이며 전반적으로 내약성이 있고 관리 가능한 안전성 프로파일을 보여 한국 GHD 소아 환자에 대한 치료를 뒷받침한다고 판단됨.

- 3상 등록 시험(CP-4-006)에서는 소마트로곤으로 주1회 치료를 받은 한국인 피험자가 소마트로곤으로 치료받은 아시아인 및 비아시아인 피험자와 비교했을 때 연간 HV, HT SDS 변화, IGF-1 SDS 및 골성숙도를 포함한 성장 결과에서 유사한 개선을 보였고 주1회 소마트로곤으로 치료를 받은 모든 피험자가 1일 1회 투여하는 지노트로핀으로 치료를 받은 피험자와 비슷한 성장 결과를 보인 것으로 입증되었음.
- 한국인에서의 안전성 프로파일에서 AE는 아시아인 및 비아시아인 피험자 백분율은 유사했으며 모든 피험자에서 이상사례의 대다수는 중증도가 경증 내지 중등도였으며, 피험자 간에 임상적으로 유의미한 실험실 매개변수 차이는 없었음.
- 민족적 감수성에 대한 ICH 분석 결과, 대부분의 기준은 소마트로곤의 특성이 민족적 요인에 영향을 받을 가능성이 낮은 약물을 시사한다는 결론을 뒷받침하는 것으로 확인되었음.

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 품목은 재조합 사람 성장 호르몬(rhGH)으로 당사의 기허가제품인 매일 피하주사제형으로 개발된 지노트로핀의 분자변형을 통해 반감기를 증가시켜 주1회 투여 가능하도록 개발되어 투약 용이성을 가진 제품임
- 2상 시험(CP-4-004)에서 관찰된 유사한 유익성/위험성 프로파일을 고려하여, 1주 1회 0.66mg/kg의 소마트로곤 투여량이 0.034mg/kg의 투여량으로 1일 1회 투여하는 지노트로핀과 비교했을 때 유사한 연간 HV 및 IGF-1 정상화를 야기할 가능성을 보인바 소마트로곤의 용량을 0.66mg/kg으로 설정함이 타당함.
- 소마트로곤의 안전성 및 내약성 프로파일은 매일 투여하는 hGH 제품과 유사하였고, 예상치 못한 새로운 안전성은 관찰되지 않았음
- 소아 환자 치료에 사용되는 현재 이용 가능한 rhGH 요법은 일일 피하(SC) 투여를 통해 유효성을 달성하고 있는데 일일 피하투여 용법이 청소년 치료 시에는 치료 불순응이 흔하게 발생하며, 낮은 순응도는 유효성 결과 감소와 관련있으므로 현행 표준치료에 유사한 안전성 프로파일을 가진 지속성 rhGH 요법은 치료 순응도/준수를 향상시켜 장기적인 GH 요법의 결과를 개선시킬 수 있다고 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA(2022.02.14.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	23.01.31.
제품명	엔젤라프리필드펜주24mg (소마트로곤) 엔젤라프리필드펜주60mg (소마트로곤)	**위해성관리계획 번호**	v 2.0
주성분 및 함량	엔젤라24mg : 소마트로곤 20 밀리그램 엔젤라60mg : 소마트로곤 50 밀리그램		
효능·효과	뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아(만3세 이상)의 성장부전		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
양성 및 악성 종양(신규 신생물, 소아암 생존자의 2 차 신생물, 재발 또는 기존 종양의 진행)	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
제2형 당뇨		
투약 오류(이 장기 지속형 제형의 과소투여 또는 과량투여로 이어짐)		
(특히 중증 주사 부위 반응과 관련하여)유효성과 안전성 부족에 대한 장기적인 임상적 영향과 구체적으로 관련된 면역원성		
3. 중요한 부족정보		
-	-	-