의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023-10-25</td><td>접수번호</td><td>20230164612, 20230164189,
20230156001</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">(주)삼오제약</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">복스조고주1.2밀리그램(보소리타이드)
복스조고주0.56밀리그램(보소리타이드)
복스조고주0.4밀리그램(보소리타이드)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">보소리타이드</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 바이알(46.30 mg) 중 보소리타이드 1.2 밀리그램
1 바이알(53.175 mg) 중 보소리타이드 0.56 밀리그램
1 바이알(37.975 mg) 중 보소리타이드 0.4 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.12.31.</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, 빛을 피하여 냉장(2-8 ℃)보관, 얼리지 않는다., 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA('21.08.26), FDA('21.11.19), 브라질('21.11.29), 일본('22.06.20), 호주('22.06.29)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과
(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 도희정, 박현정</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>혁신제품심사팀
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>황혜정, 정경아, 박송희, 임숙, 박재현
김성민, 김영림, 안광수</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>인경실, 문성은, 안광수</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

골단(성장판)이 닫히지 않은 4개월 이상의 소아 연골무형성증 환자의 치료. 연골무형성증의 진단은 반드시 적절한 유전자 검사(FGFR3 변이)를 통해 확인되어야 한다.

○ 용법·용량

이 약은 성장 장애 또는 골격 이형성 관리에 적절한 자격을 갖춘 의사에 의해 투여가 시작되어야 하고 그 이후 의사의 지시에 따라 사용되어야 한다.
이 약은 매일 피하주사로 투여된다. 이 약의 권장용량은 환자의 체중을 기준으로 하며, 약 15-30 μg/kg이다. 체중이 낮을수록 kg 당 더 높은 용량이 투여된다.
표 1. 이 약의 투여 용량

		사용 제형		
체중 (kg)	용량 (mg)	주사용 동결건조분말 0.4 mg 주사용수 시린지 0.5 mL 농도 : 0.8 mg/mL	주사용 동결건조분말 0.56 mg 주사용수 시린지 0.7 mL 농도 : 0.8 mg/mL	주사용 동결건조분말 1.2 mg 주사용수 시린지 0.6 mL 농도 : 2 mg/mL
	일별 투여 액량(volume) mL			
3	0.096 mg	0.12 mL		
4	0.12 mg	0.15 mL		
5	0.16 mg	0.20 mL		
6-7	0.20 mg	0.25 mL		
8-11	0.24 mg	0.30 mL		
12-16	0.28 mg		0.35 mL	
17-21	0.32 mg		0.40 mL	
22-32	0.40 mg		0.50 mL	
33-43	0.50 mg			0.25 mL
44-59	0.60 mg			0.30 mL
60-89	0.70 mg			0.35 mL
≥90	0.80 mg			0.40 mL

1) 성장속도가 1.5 cm/year 미만인 경우 및 골단(성장판) 폐쇄가 나타나 더 이상 성장 가능성이 없는 것으로 확인되면 이 약의 치료를 중단해야 한다.
2) 투여를 놓친 경우 12시간 이내로 투여되어야 한다. 만약, 원래 투여시간보다 12시간이 지났다면 빠트린 용량을 주사하지 않는다. 환자 및/또는 보호자에게 다음날의 원래 투여시간에 예정된 용량을 계속 투여받을 수 있도록 설명하여야 한다.
3) 환자들의 체중, 신장 및 신체발달을 3-6개월 마다 주기적으로 모니터링 및 평가해야 한다. 투여용량은 환자의 체중에 따라 조절해야 한다(표1 참조).

<투여 방법>
이 약은 피하주사로만 투여하여야 한다.

의사는 이 약의 주입 전, 모든 환자 및/또는 보호자에게 의약품의 준비방법 (사용상의 주의사항 10. 적용상의 주의사항-가. 주사제 준비 전, 나. 주사제의 준비 및 주사 참조) 및 피하주사임을 설명하여야 한다. 또한, 환자 및/또는 보호자에게 혈압 감소의 징후와 증상 및 혈압 감소 징후가 나타나는 경우에 해야 할 일을 설명하여야 한다 (사용상의 주의사항 10. 적용상의 주의사항- 다. 주사제 주입 후 참조).

환자 및/또는 보호자는 피하주사 부위에 대하여 교육받아야 한다. 이 약은 허벅지 앞면 중앙, 배꼽 중심에서 5 cm를 제외한 하복부, 엉덩이 윗부분, 상완(위팔) 뒷면에 주사하는 것이 권장된다. 동일한 주사부위에 연속적으로 주사하지 않으며 주사부위는 매일 번갈아가며 주사한다. 빨갛거나 부기, 압통이 있는 주사부위에 주사하지 않는다.

잠재적인 혈압 감소의 징후와 증상(현기증, 피로 및/또는 오심)을 줄이기 위해 환자는 주사 전에 충분한 수분공급을 받아야 한다. 이 약은 투여하기 30분 전에 간단한 간식 및 충분한 양의 음료수(예, 물, 우유, 주스 등)를 마시는 것이 권장된다.

가급적이면 매일 같은 시간에 주사를 실시하도록 한다.

<특수 환자군>
- 신장애 또는 간장애 환자 : 신장애 또는 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

가. 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

가. 중대한 심장 질환 또는 혈관 질환을 가진 환자(3. 이상반응_가. 저혈압 관련)
나. 항고혈압제 등 혈압을 낮추는 제제를 복용 중인 환자(3. 이상반응_가. 저혈압 관련)

3. 이상반응

이 약에 대한 가장 흔하게 보고된 이상 반응은 주사 부위 반응(85%), 구토(27%), 혈압 감소(13%) 였다.
이 약의 투여 후 보고된 이상반응은 다음의 빈도를 근거로 분류되었으며 중증도가 감소하는 순으로 표 1에 나타내었다. 발생빈도는 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), 알려지지 않음(이용 가능한 자료로부터 추정 불가능함)으로 정의하였다.
표 1. 이 약을 투여받은 환자에서 발생한 이상반응

기관계	매우 흔함 (≥1/10)	흔함 (≥1/100 - <1/10)	흔하지 않음 (≥1/1,000 - <1/100)

신경계 장애		실신	
		전-실신	
		어지러움	
혈관 장애	저혈압[a]		
위장관 장애	구토	오심	
피부 및 피하조직의 장애			다모증
전신 장애 및 투여 부위 병태	주사 부위 반응[b]	피로	
임상 검사	알칼리 인산 분해 효소 증가		

[a.] 저혈압은 무증상 및 증상 이상반응을 포함한다.

[b.] 주사 부위 반응은 우선순위용어를 포함한다; 주사 부위 홍반, 주사 부위 반응, 주사 부위 종창, 주사 부위 두드러기, 주사 부위 통증, 주사 부위 타박상, 주사 부위 소양증, 주사 부위 출혈, 주사 부위 변색, 주사 부위 경화

가. 저혈압

FGFR3 유전자 변이가 확인된 5세 이상 연골무형성증 환자 대상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 52주 임상 시험(111-301)에서 이 약으로 치료받은 환자의 13%, 위약으로 치료받은 환자의 5%에서 일시적이고 중재 없이 해결되는 혈압 감소 사례가 보고되었다. 주입 후 발생까지의 시간 중앙값은 31분 (18분-120분) 이었고, 31분 (5분-90분) 이내에 해소되었다. 보고된 사례는 52주의 치료 기간에 걸쳐 투여 후 방문에서 활력징후 모니터링 기간 동안 주로 확인되었다. 이 약을 투여한 환자의 2%에서 증상성 저혈압의 징후로 어지러움 및 구토가 보고되었다.

FGFR3 유전자 변이가 확인된 5세 미만 연골무형성증 환자 대상 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 52주 임상 시험(111-206)에서 혈압 감소는 위약군 2명(6%)에 비해 이 약 투여군 2명(5%)에서 발생했다. 2세 초과 5세 미만 환자의 경우, 이 약 투여군 1명(5%), 위약군 환자 1명(6%)에서 혈압 감소가 보고되었고, 6개월 이상 2세 미만 환자의 경우, 위약군 1명(13%)에 비해 이 약 투여군 0명에서 혈압감소가 보고되었다. 6개월 미만 환자의 경우, 위약군 0명에 비해 이 약 투여군 1명(8%)에서 혈압감소가 보고되었다. 보고된 이상반응은 일시적이었고, 의료적 개입없이 해결되었으며 투여 제한은 없었다.

나. 주사 부위 반응

연골무형성증 임상 시험(111-301)에서, 5세 이상의 환자 중 주사 부위 반응은 위약군 82%에 비해 이 약 투여군 85%에서 보고되었다. 52주 기간 동안 주사 부위 반응은 위약군에서 7.5 건(중앙값), 이 약의 투여군에서 76 건(중앙값)이 보고되었다. 이 약의 투여군에서 10% 이상 보고된 가장 흔한 주사 부위 이상반응은 주사 부위 반응(73%), 주사 부위 홍반(68%), 주사 부위 종창(38%), 주사 부위 두드러기(13%)이었다. 대부분의 주사 부위 반응은 grade 1(경증)이었고, 2명의 환자에서 grade 2(중등증)로서 5건이 보고되었다. Grade 2로는 2명의 시험대상자에서 주사 부위 두드러기 2건 및 주사 부위 소수포 1건이포함되었다. 이 약 투여군에서 통증과 불안을 동반한 주사 이상반응으로 2명이 투여 중단하였다.

연골무형성증 임상 시험(111-206)에서 5세 미만의 환자 중 주사 부위 반응은 위약군 53%에 비해 이 약 투여군 치료 환자 86%에서 보고되었다. 주사 부위 반응을 경험한 이 약 투여군은 52주 치료기간 동안 위약군의 114건(중앙값)에 비해 224건(중앙

값)이었으며 모두 중증도가 1등급(경증)이었다. 2세 이상 5세 미만 환자에서 이 약 투여군 84%, 위약군 44%에서 주사 부위 반응이 보고되었으며, 6개월 이상 2세 미만 환자의 경우, 이 약 투여군 83%, 위약군 50%에서 주사 부위 반응이 보고되었다. 6개월 미만 환자의 경우, 이 약 투여군 92%, 위약군 75%에서 주사 부위 반응이 보고되었다.

전 연령대에서 주사 부위 반응은 일시적이었다.

다. 면역원성

5세 이상의 연골무형성증 환자 131명이 이 약 15 μg/kg/day로 치료받았고 최대 240주차까지 항-약물 항체(ADA)의 존재를 평가할 수 있었으며 환자의 35%에서 ADA가 검출되었다. 가장 빠른 ADA 생성은 85일차에서 확인되었다. 모든 항-약물 항체 양성 환자에서 약물 특이적인 중화항체(NAb)는 검출되지 않았다. 과민성 이상반응 또는 주사 부위 반응의 수, 기간, 중증도와 ADA 양성 또는 평균 ADA 역가 사이에 상관관계는 없었다. ADA 양성 또는 평균 ADA 역가와 12 개월에서의 기저치 대비 연간 성장 속도(AGV) 또는 신장 z-점수 사이에 연관성이 없었다. 이 약의 혈장 PK 측정에서 검출된 혈청 ADA의 영향은 없었다.

5세 미만의 환자에서 이 약 투여군의 19%(8/43)이 ADA 양성이었고 위약군 모두에서 ADA 음성이었다. 가장 빠른 ADA 생성은 26주차에서 확인되었다. 모든 시점에서 ADA 양성 환자의 약물 특이적인 중화항체(NAb)는 검출되지 않았다. 이 약의 안전성, 유효성 또는 PK 에 대한 ADA 생성의 영향은 없었다.

4. 일반적 주의

가. 중대한 심장 질환, 혈관 질환을 가진 환자 및 항고혈압제를 복용 중인 환자는 이 약의 시판 전 임상시험에서 제외되었다. 혈압 감소 및 관련 증상(현기증, 피로 및/또는 오심)의 잠재적 위험을 줄이기 위해 이 약을 주사하기 전에 환자에게 충분한 수분을 공급해야 한다 (용법·용량 및 3. 이상반응 참조)

나. 이 약을 투여할 때마다 체중(kg), 투여 용량(mg), 주사 부위, 투여 시점 및 사용한 제품의 로트번호를 기록해야 한다. 로트번호는 바이알 라벨에 기록되어 있다.

다. 이 약을 과량 투여 하지 않도록 주의한다 (9. 과량투여시의 처치).

라. 이 약을 투여 후 발생할 수 있는 주사부위 반응이 며칠이 지나도 호전되지 않거나 악화될 경우 의료기관을 방문하여 진료를 받아야 한다. 만약, 심각한 알레르기 반응(전신 두드러기, 입과 목의 부종, 가슴조임, 호흡곤란 등)이 의심될 경우 신속히 응급실을 방문하여야 한다.

5. 약물 상호작용

시험관 내(*In vitro*) 시토크롬 P450(CYP) 억제 및 유도 연구와 약물 수송체 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATPB3, MATE1, KATE2-K, BCRP, P-gp 및 BSEP 와의 상호작용에 대한 시험관 내(*in vitro*) 수송체 억제 연구가 수행되었다. 보소리타이드는 치료 농도에서 CYP 효소를 억제하거나 유도하지 않았고, 약물 수송체의 작용을 억제할 가능성이 없는 것으로 간주되었다. 이에 약물 수송체의 기질인 병용약물에 대한 보소리타이드의 영향은 없음을 시사한다. 보소리타이드의 약물-약물 상호작용 잠재성을 평가하는 임상시험은 수행되지 않았다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

가. 임부

이 약은 소아용 제제로 이 약의 임부에 대한 투여를 평가하기 위해서 사용 가능한 임상 시험 결과는 없다. 이 약에 대한 동물 생식독성 시험에서 직접적 또는 간접적으로 유해한 영향이 나타나지 않았다. 임신한 랫드와 토끼에게 최대 권장 임상 용량(maximum recommended human dose; MRHD) 노출도의 각각 14 배, 200 배에 해당하는 보소리타이드를 피하주사로 투여하였을 때, 배태자 독성 또는 선천성 기형의 증거는 없었다. 그러나 예방조치로 임신 중에 이 약의 사용을 피하는 것이 바람직하다.

나. 수유부

이 약은 소아용 제제로 이 약의 사람 모유로의 이행 여부를 확인할 수 있는 데이터는 없다. 동물 시험의 약력학/독성학 결과는 이 약의 모유로의 이행을 나타낸다. 신생아에 노출 시의 위험을 배제할 수 없으므로 모유 수유 중에 이 약의 사용을 중단해야 한다.

다. 수태능

비임상 시험에서 수컷 또는 암컷의 수태능에 대한 손상은 관찰되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

4개월 미만 연골무형성증 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확인되지 않았다(12. 전문가를 위한 정보_다. 임상시험 정보 참조).

60개월 미만의 연골무형성증 환자에 대한 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 임상시험 111-206의 스크리닝 당시 시험대상자의 연령은 2개월 ~ 59개월이었고, 시험 1일차(이 약의 최초 투여일)에서의 시험대상자의 연령은 4.4개월 ~ 59.8개월이었다.

8. 운전 및 기계조작능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 중등증의 영향을 미칠 수 있다. 이 약은 보통 경미하지만 실신, 전-실신, 어지러움을 일으킬 수 있는 일시적인 혈압 저하를 일으킬 수 있으며, 이 약에 대한 이상반응으로 혈압 감소의 다른 징후 및 증상이 보고되었다. 치료에 대한 환자의 반응을 고려해야 하며, 이 약을 투여 받은 후 최소 60분 동안은 운전 및 기계 사용을 피하도록 주의해야 한다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험에서, 이 약은 최대 30 μg/kg/day까지 노출되었다. 투약 오류로 의도한 용량의 20% 이상 투여한 두 명의 환자 중 1명은 최대 5주 동안 일일 권장량인 15 μg/kg/day의 최대 3배까지 투여 받았다. 의도된 용량보다 고용량과 관련된 징후, 증상 또는 이상반응은 관찰되지 않았다. 의도한 용량의 20% 이하로 과량 투여한 환자 1명에서 현기증과 관련된 증상성 저혈압이 일시적으로 나타난 사례가 있었다.

이 약의 과량투여 시, 의사, 약사 혹은 간호사에게 문의하도록 한다.

10. 적용상의 주의

이 약을 대상 환자에게 투여하기 전에 의료진 및 보호자가 체중 기반으로 계산된 투

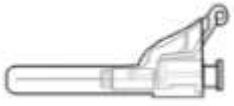
여 용량을 적절하게 피하주사할 수 있도록 준비되어야 한다.

가. 주사제 준비 전

- 환자의 체중(kg)을 기준으로(용법 · 용량 표 1 참조) 이 약 동결건조분말 바이알 및 첨부용제인 주사용수 시린지가 정확한 용량으로 준비되었는지 확인한다.
- 이 약 동결건조분말 및 주사용수 시린지는 냉장보관 제품으로, 재구성 전 바이알과 주사용수 시린지가 실온(1-30℃) 이 되도록 냉장고에서 꺼낸다.
- 수동식 의약품 혼합용 기구는 반드시 주사용수 시린지에 부착되어야 한다.
- 주사용수 시린지 내의 주사용수 전체량을 바이알에 내로 주입한다.
- 바이알 내 분말이 완전히 녹을 때까지 바이알을 부드럽게 돌린다. 이 때 흔들지 않는다.
- 바이알에서 환자 체중 당 필요한 용량에 해당하는 재구성 용액을 일회용 주사기로 천천히 빼낸다.
- 재구성 후, 무색 내지 연한 노란색의 투명한 액체이며, 용액이 변색되었거나 탁하거나 눈에 보이는 입자가 관찰되면 용액을 폐기한다.
- 이 약은 보존제를 함유하지 않는다. 재구성 후, 이 약을 유리바이알 내에서 보관할 때 상온(15-25 ℃)에서 최대 3시간 동안 화학적 및 물리화학적으로 안정한 것으로 입증되었다.
- 동결건조분말 바이알 및 첨부용제인 주사용수 시린지는 일회용으로만 사용되어야 한다.
- 이 약은 피하주사에 적합한 일회용 주사기를 사용하여 투여해야 한다.

나. 주사제 준비 및 주사

다음을 잘 읽고, 이해하여 이 약의 투여방법을 잘 따른다. 문의사항이 있을 경우, 의사, 약사 혹은 간호사에게 문의하도록 한다. 이 약을 준비하기 전에 손을 깨끗이 씻고 작업대가 깨끗한지 확인한다.

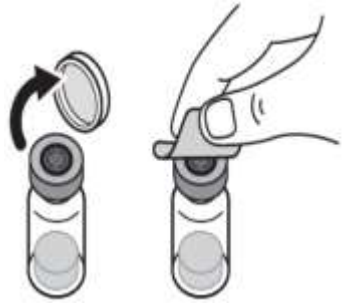
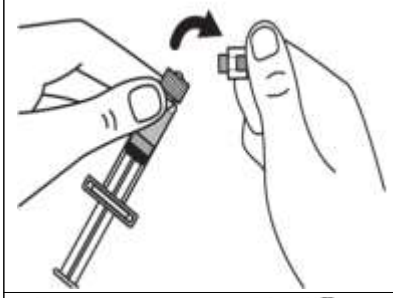
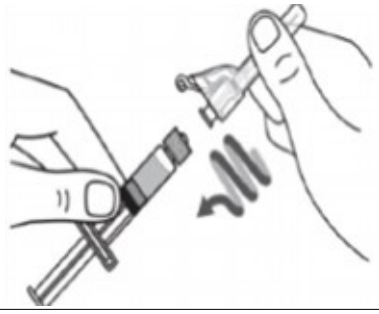
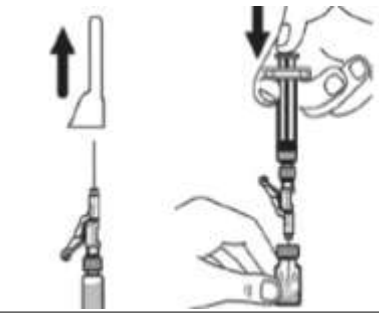
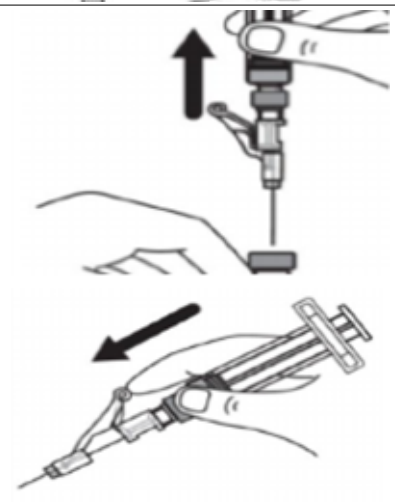




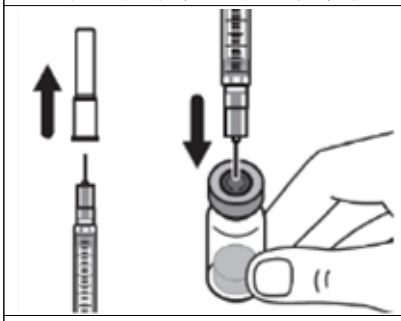
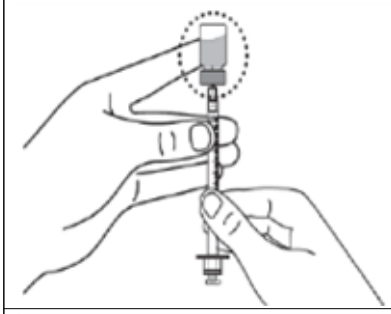
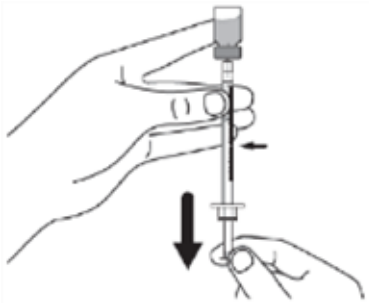
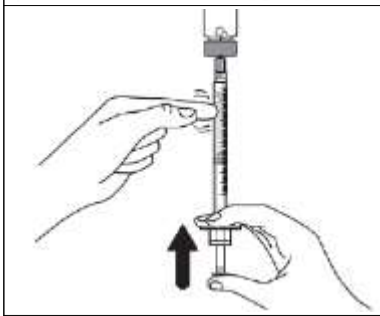
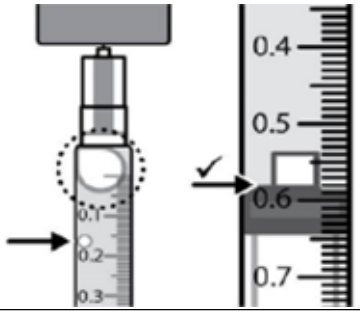
투여를 위한 준비 물품

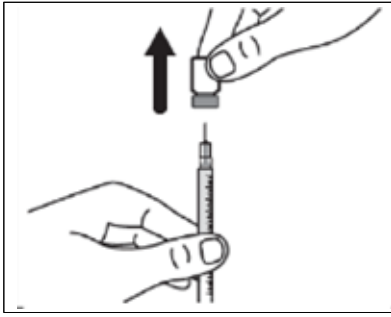
· 이 약 바이알 1개
· 재구성용 주사용수 시린지 1개
· 일회용 수동식 혼합용 기구 (23 G) 1개 (제공 물품에 포함되지 않음)
· 투여용 일회용 주사기 (30 G) 1개 (제공 물품에 포함되지 않음)
· 알코올솜 (제공 물품에 포함되지 않음)

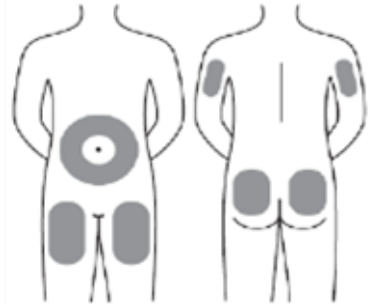
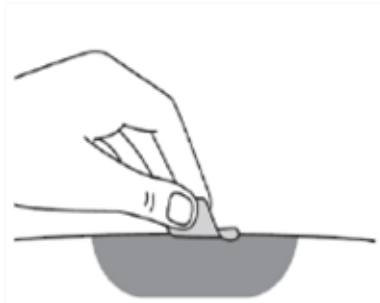
1단계 : 이 약의 준비

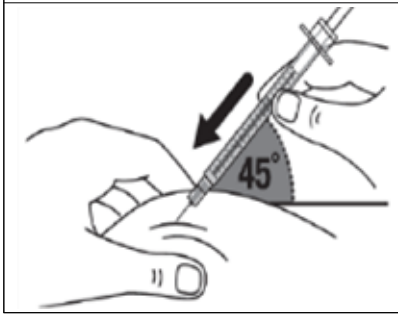
	(1) 바이알을 평평하고 깨끗한 작업대에 놓고 바이알의 밀봉(flip off) 캡을 제거하고 알코올 패드로 소독한다. 바이알 뚜껑을 알코올 패드로 닦은 후 뚜껑을 만지지 않는다.
	(2) 주사용수 시린지에서 뚜껑을 구부려서 제거한다.
	(3) 수동식 의약품 혼합용 기구를 주사용수 시린지에 연결하여 더 이상 비틀 수 없을 때까지 돌려 끼운다.
	(4) 수동식 의약품 혼합용 기구의 주사바늘 뚜껑(cap)을 제거하고 바이알 마개의 중심부에 주사바늘을 찔러 넣어 바이알 내로 주입한다. 천천히 플런저를 최대한 밀어 넣어 주사용수 시린지 내의 주사용수 전체를 바이알 내로 주입한다.
	(5) 바이알과 연결된 수동식 의약품 혼합용 기구-주사용수 시린지를 수직으로 잡아당겨 빼낸다. 사용한 수동식 의약품 혼합용 기구와 주사용수 시린지를 찔림 사고를 방지하기 위해 지정된 용기에 폐기한다. 주사용수 시린지를 이 약을 피하주사 하는 용도로 사용하지 않는다. * 주의 : 모든 과정에서 주사침 끝에 닿지 않도록 주의한다.

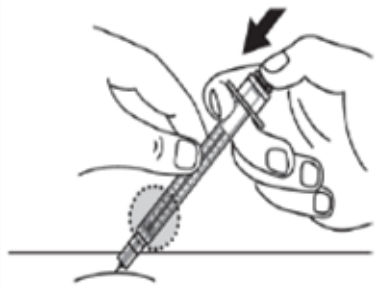
	(6) 모든 분말이 완전히 녹을 때까지 바이알을 천천히 돌린다. 흔들지 않는다. 무색 내지 연한 노란색의 투명한 액체인지, 탁하거나 눈에 보이는 입자는 없는지 확인한다.

2단계 : 이 약의 일회용 주사기로 이동	
	(7) 피하주사를 위한 일회용 주사기의 주사바늘 뚜껑(cap)을 제거하고 바이알 마개의 중심부에 주사바늘을 찔러 넣어 바이알 내로 주입한다. 주사바늘이 구부러지지 않도록 한다. * 주의 : 사용한 주사바늘에 다시 뚜껑을 닫지 않는다.
	(8) 바이알과 일회용 주사기를 단단히 잡은 채 주사바늘이 삽입된 상태로 바이알을 거꾸로 뒤집는다. 주사바늘이 구부러지지 않도록 한다.
	(9) 주사바늘의 끝이 용액 내에 위치하도록 유지하면서 플런저를 뒤로 당겨 원하는 양만큼의 약물을 뽑아낸다. 용법·용량의 표 1에 따라 주사기로 뽑아낼 약물의 양을 확인한 후, 필요량의 약물을 뽑는다.
	(10) 주사기의 큰 공기 방울을 제거하기 위하여 손가락으로 주사기를 가볍게 두드린다. 그리고 천천히 플런저를 눌러 공기가 다시 바이알에 들어가도록 한다.
	(11) 큰 공기방울이 제거되고 원하는 양만큼의 약물을 뽑아낼 때까지 앞의 과정 (9)와 (10)을 반복한다. 뽑아진 양이 지시된 용량과 일치하는지 확인한다. 그림과 같이 플런저 바닥의 수치를 읽는다. * 주의 : 큰 공기방울을 제거해야 한다. 1-2 개의 작은 공기방울은 허용된다.

	(12) 지시된 용량을 주사기로 추출했으면 주사기를 바이알에서 분리한다. * 주의 : 주사기 분리 전 뽑아진 양이 지시된 용량과 일치하는지 확인한다.

3단계 : 주사부위 선택 및 주입	
	(13) 상완(팔 위쪽)의 뒷부분, 허벅지 앞부분, 복부(배꼽 중심에서 5cm 떨어진 부분), 엉덩이에서 주사 부위를 선택한다. 이 약은 피하(피부 아래 지방층)에 주사되어야 한다. * 주의 · 옷 위로 주사해서는 안된다. · 동일 부위에 두 번 연속해서 주사하지 않는다. · 상처 또는 통증, 멍이 들었거나 빨갛거나 또는 딱딱하거나 반흔(흉터)이 있는 부위는 주사하지 않는다.
	(14) 주사 부위를 알코올 패드로 닦고, 피부를 건조시킨다. 소독한 부위를 다시 만지지 않는다.

4단계 : 주사	
	(15) 주사부위의 피부를 잡아 들어올린다.
	(16) 주사바늘은 45도 각도로 피부 속까지 재빠르게 찌른다.

	(17) 피부의 접힌 부분을 놓으며 이 약이 모두 주입될 때까지 플런저를 천천히 끝까지 누른다.
	(18) 사용한 바이알, 일회용 주사기를 (5)의 수동식 의약품 혼합용 기구, 주사용수 시린지와 함께 지정된 용기에 폐기한다. 일상 생활 쓰레기와 섞이지 않도록 한다.

다. 주사제 주입 후

- 주사부위를 확인한다. 주사부위에 소량의 혈액이 관찰되면 몇 초 동안 거즈로 압박하거나 붕대로 압박해서 감아준다.
- 주사부위를 문지르지 않는다.
- 어지러움, 피로, 구역 및 아픈 느낌과 같은 저혈압의 징후가 있는지 관찰한다. 만약 이러한 증상이 있다면 의사, 약사 혹은 간호사에게 문의한다. 그런 다음 등을 대고 누워 다리 아래에 쿠션을 놓아 다리를 들어 올리도록 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

가. 차광하기 위해 원래의 포장 상태로 냉장(2-8 ℃) 보관하고 얼리지 않는다.

나. 이 약은 30 ℃ 이하의 실온에서 단일 기간 동안 최대 90일까지 보관될 수 있지만 사용 기간을 초과할 수는 없다. 한 번 실온에서 보관했다가 다시 냉장고에 보관하지 않는다.

다. 재구성한 용액은 유리 바이알 내에서 보관할 때 25 ℃에서 3시간 동안 화학적 및 물리적으로 안정한 것으로 입증되었다. 그러나, 미생물학적 관점에서 재구성 방법이 미생물 오염의 위험을 배제하지 않는 한 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우 사용 중 보관 시간 및 조건은 사용자의 책임이다.

12. 전문가를 위한 정보

가. 약리작용 정보

작용기전

보소리타이드는 변형된 C형 나트륨 이뇨펩타이드(CNP)이다. 연골무형성증 환자에서; 섬유모세포 성장 인자 수용체 3 (FGFR3) 의 기능 획득 돌연변이로 연골 내 골성장은 음성적으로 조절된다. 보소리타이드의 나트륨 이뇨펩타이드계 수용체(natriuretic peptide receptor, NPR) 유형 B 수용체와 결합은 급속 진행성 섬유육종 세린/트레오닌 단백질 효소(RAF-1) 수준에서 미토겐활성화 단백질 효소(MAPK) 경로 내의 세포 외 신호조절 키나아제1/2(ERK1/2)를 차단하여 FGFR3 하위경로 신호

전달을 억제한다. 그 결과로 보소리타이드는 CNP처럼 연골세포 증식과 분화를 촉진하므로 연골 내 골 성장의 양성 조절자 역할을 한다.

약력학적 효과

이 약을 투여받을 시 소변 고리형 구아노신 일인산(cGMP, NPR-B 활성의 바이오마커) 농도 및 혈청 콜라겐 타입 X 마커 (CXM, 연골 내 골화의 바이오마커)는 기저치로부터의 노출-의존적 (AUC 및 Cmax) 증가를 나타내었다. 투여 전 기저치로부터의 소변 cGMP 농도 증가는 이 약 투여 후 첫 4시간 이내에 발생하였다. 혈청 CXM 농도 중앙값은 이 약의 투여 29일차에 기저치보다 증가했다. 이러한 효과는 치료 24개월 이후에도 지속되었다. 1일 1회 15 µg/kg 피하투여 시, 소변 cGMP에 의해 측정된 보소리타이드의 활성은 거의 포화에 도달한 반면 CXM에 의해 표시된 성장판 활성에서는 최대증가가 나타났다.

나. 약동학적 정보

보소리타이드는 변형된 재조합 인간 나트륨 이뇨펩타이드(CNP) 이다. 39개 아미노산 펩타이드 유사체는 인간 CNP53 서열의 37 C 말단 아미노산에 중성 엔도펩티다제 분해에 대한 내성을 전달하기 위해 2개 아미노산(Pro Gly)을 추가하여 내인성 CNP에 비해 반감기가 길어진다.

보소리타이드의 약동학은 52주 동안 매일 15 µg/kg 보소리타이드를 피하주사를 투여한 5세-18세의 연골무형성증 환자 58명에서 평가되었다. 52주차 Cmax와 AUC(0-t) 범위는 각각 4.71~7.18 ng/mL, 161~290 ng-min/mL이었다. 이 때, 1일차 대비 52주차 평균 AUC(0-t)는 약 1.2배 증가하였다. 2세 이상~5세 미만 환자 15명에서 보소리타이드의 약동학적 노출은 그 보다 나이가 많은 소아(5세-18세)와 비슷하였다.

<u>흡수</u>

보소리타이드는 Tmax 중앙값 15분으로 흡수되었다. 52주 치료 후 평균(±SD) 피크 농도(Cmax) 및 시간 0에서 마지막 측정 가능한 농도 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC0-t)은 각각 5.80(±3.68) 및 290(±235) ng-min/mL이었다. 보소리타이드의 생체이용률은 임상시험에서 평가되지 않았다.

<u>분포</u>

52주 치료 후의 평균 (±SD) 겉보기 분포용적은 2,910(±1,660) mL/kg이었다.

<u>생체 전환</u>

보소리타이드의 대사는 이화경로를 통해 일어나 작은 펩타이드 절편과 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

<u>제거</u>

52주 치료 후의 평균(±SD) 겉보기 청소율은 79.4 (±53.0) mL/min/kg이었다. 평균(±SD) 반감기는 27.9 (±9.9)분 이었다. 겉보기 청소율에서의 시험대상자 간 변동성(변이 계수)는 33.6% 이었다.

<u>선형성/비선형선</u>

2.5 ~ 30 µg/kg/day의 용량 범위에서 혈장 노출 증가(AUC 및 Cmax)는 용량 비례보다 더 크게 증가했다.

<u>특수 인구</u>

연령 (0.9-16세), 성별 및 인종에 따른 임상적으로 유의한 보소리타이드의 약동학 차

이는 관찰되지 않았다.

체중

체중은 보소리타이드 청소율 또는 분포 용적에 대한 유일한 공변량이다. 보소리타이드의 겉보기 청소율과 분포용적은 연골무형성증 환자(9-74.5 kg) 체중이 증가함에 따라 증가했다. 제안된 용량은 이러한 편차를 고려하고 모든 체중 범위에 걸쳐 유사한 수준의 노출을 가능하게 하기 위해 15 µg/kg "표준 용량" 이상 (체중 10-16 kg 환자) 또는 이하 (체중 44 kg 이상의 환자)의 용량 사용을 권장한다.

간장애 및 신장애 환자

간장애 또는 신장애 환자에서의 보소리타이드의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다. 제거 기전에 근거할 때, 간장애 또는 신장애는 보소리타이드의 약동학을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

약물 상호작용 시험

체외 시험(*in vitro*) 사이토크롬 P450 억제 및 유도시험에서 보소리타이드는 임상적으로 관련된 농도에서 CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 또는 3A4/5 를 억제하거나 CYP 1A2, 2B6 또는 3A4/5를 유도하지 않았다. 또한, 보소리타이드는 임상적으로 관련된 농도에서 약물 수송체 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 , OATP1B3, MATE1, KATE2-K, BCRP, P-gp 및 BSEP를 억제할 가능성은 낮은 것으로 확인되었다.

이 약의 약물-약물 상호작용을 평가하는 임상 시험은 수행된 바 없다.

다. 임상시험 정보

5세 이상의 소아환자

FGFR3 유전자 변이가 확인된 연골무형성증 환자에서의 무작위, 이중맹검, 위약 대조, 52주 시험 (ACH study 111-301)을 통해 이 약의 안전성 및 유효성이 평가되었다. 이 시험에서 이 약 (n=60) 또는 위약 (n=61)에 무작위 배정된 환자에게 각각 이 약 15 µg/kg 또는 위약을 하루에 한 번 피하 주사 하였다. 무작위 배정 전 모든 환자들은 연골무형성증 소아 환자에 대한 관찰 연구 (ACH study 111-901) 에 등록되어 최소 6개월 동안 기저치 선 키(standing height) 및 다른 치료 전 성장 평가가 수집되었다. 18개월 이전 사지 연장술을 받은 환자나 또는 시험 기간 중 사지 연장술을 받을 계획이 있는 환자는 시험에서 제외되었다. 1일차 평균 연령은 8.71(±2.47)세, 남성 53%, 여성 47%였고, 백인 71%, 아시아인 19%, 흑인 4% 등이었다.

이 시험은 52주의 위약 대조 치료 단계에 이어 모든 환자가 이 약을 투여 받는 공개 라벨 치료 연장 시험으로 구성되어 있다. 일차 유효성 평가변수는 위약군과 비교하여 52주차에서의 연간 성장 속도(AGV)의 기저치 대비 변화량이다.

환자 인구학적 정보 및 기저 특성이 표 1 에 요약된다.

표 1. ACH study 111-301 및 ACH study 111-205의 환자 인구학적 정보 및 특성

평가변수	ACH study 111-301	
	위약군 (N=61)	이 약 15 µg/kg/일 (N=60)
1일차에서의 나이 (세) 평균(표준편차) 최소값, 최대값	 9.06 (2.47) 5.1, 14.9	 8.35 (2.43) 5.1, 13.1

1일차에서의 나이(세), n(%)[a] ≥5세 - <8세 ≥8세 - <11세 ≥11세 - <15세	 24 (39.3) 24 (39.3) 13 (21.3)	 31 (51.7) 17 (28.3) 12 (20.0)
태너 스테이지 b, n(%)[a]		
I	48 (78.7)	48 (80.0)
> I	13 (21.3)	12 (20.0)
성별, n(%)[a] 남성 여성	 33 (54.1) 28 (45.9)	 31 (51.7) 29 (48.3)
체중 (kg)		
평균(표준편차) [최소값, 최대값]	24.62 (9.07) [11.6, 68.9]	22.88 (7.96) [13.6, 53.0]

[a]모든 분석 대상자군 (FAS)의 총 환자수를 분모로 하여 계산한다.

ACH study 111-301 에서 위약군과 비교하여 이 약 15 µg/kg/일로 치료한 환자에서 기저치 대비 연간 성장 속도(AGV) 및 신장 z-점수(height Z-score)의 향상이 관찰되었으며, 결과는 표 2 에 요약된다.

표 2. 위약 대조 임상시험의 결과

	위약군 (N=61)			이 약 15 µg/kg/일 (N=60[c])			이 약 vs 위약군
	기저치	52주차	변화량	기저치	52주차	변화량	기저치로부터 최소 제곱 평균 변화량의 차이 (95% 신뢰구간)
연간 성장 속도 (cm/year)							
평균±SD	4.06 ±1.20	3.94 ±1.07	-0.12 ±1.74	4.26 ±1.53	5.61 ±1.05	1.35 ±1.71	1.57[a] (1.22, 1.93) (p=<0.0001)[b]
신장 z-점수							
평균±SD	-5.14 ±1.07	-5.14 ±1.09	0.00 ±0.28	-5.13 ±1.11	-4.89 ±1.09	0.24 ±0.32	0.28[a] (0.17, 0.39) (p=<0.0001)[b]

[a] 이 약 15 µg/kg - 위약군

[b] 양측 p-값

[c] 이 약 15 µg/kg군 중 2명의 시험대상자는 52주차 이전 시험을 중단했다. 이들 두 환자의 수치는 분석을 위해 대체되었다. LS 평균은 두 군 간의 기준치 차이에 대해 조정된 ANCOVA(공분산 분석) 으로부터 추정되었다.

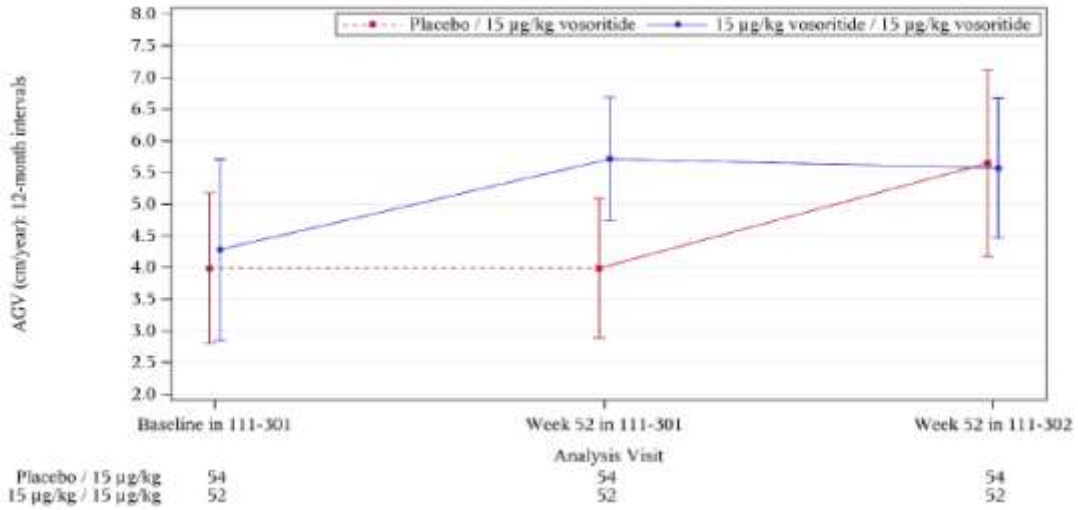
이 약에서 유리한 연간 성장 속도(AGV)의 이점은 성별, 연령 단계, 테너 단계, 기저치 신장 z-점수 및 기저치 AGV를 포함하여 모든 사전 정의된 하위군에서 일관되었다. 남성, 테너 스테이지>I의 하위군에서 치료효과의 점 추정치는 이 약을 투여한 군에 우세하였지만 하위군에 8명의 시험대상자 밖에 없었다 (각각 이 약 군 3명, 위약군 5명).

관찰된 성장 증가는 척추 및 하지 모두에서 비례적으로 발생했다. 위약군과 비교하여 이 약의 치료 후 골 밀도에는 차이가 없었다. 이 약으로 치료하는 동안 골 연령의 평균 증가는 실제 연령의 평균 증가와 비슷했다.

그림 1은 이 약 치료군에서의 2년 간의 이 약의 효과와 공개 라벨, 연장 시험(ACH study 111-302 데이터 컷오프 : 2019.10.31.)에서 이 약을 52주 동안 매일 피하주사한

위약군에서의 효과를 나타낸다. 이 약을 2년간 투여 시 위약 대조 기간에서 나타난 AGV 개선이 유지되었고, 위약군에서 보소리타이드 투여군으로 전환 후 52주차에 나타난 AGV 개선은 위약 대조 기간에서의 이 약 투여군에서 52주차에 나타난 개선된 크기와 유사하였다.

그림 1 : 시간 경과에 따른 12개월 간격 평균(±SD) 연간 성장 속도(AGV)



이 그림은 연장 시험의 52주차에서 신장(height) 평가를 한 핵심시험에 등록된 모든 시험대상자를 포함한다. 실선은 이 약 15 µg/kg 치료를 나타내고 점선은 위약군을 나타낸다. 기저치는 ACH study 111-301에서 이 약 또는 대조약의 첫번째 용량 투여 전 마지막 측정으로 정의된다.

5세 미만의 소아환자

투여 1일에 4.4개월 ~ 59.8 개월의 75명의 환자가 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 52주 시험(ACH study 111-206)에 등록되었다. 관찰 연구에서 무작위 배정 시 6개월 이상 연령의 환자에 대한 최소 6개월의 기저치 성장 데이터와 무작위 배정 시 6개월 미만 연령의 환자에 대한 최소 3개월의 기저치 성장 데이터가 수집되었다. 총 64명의 환자가 무작위 배정되어 이 약 또는 위약을 투여 받았고, 11명의 환자는 공개 라벨 치료를 받았다. 52주차에서 이 약으로 치료받은 환자는 전체군은 위약군과 비교하여 +0.30 SDS (95% CI 0.07, 0.54)의 신장 z-점수의 향상을 나타냈다.

라. 비임상시험 정보

임상시험에서 이상반응은 관찰되지 않았으나, 동물 시험에서 임상 노출 수준과 유사하고 임상 사용과 관련이 있을 수 있는 노출수준에서 관찰되었다. 용량의존적으로 28-300 µg/kg의 용량의 여러 시험에 걸쳐 건강한 원숭이에서 일시적인 혈압감소와 심박수 증가가 관찰되었다. 피크 효과는 일반적으로 투여 후 1시간 이내에 관찰되었으며 무증상이었다. 이보다 고용량의 보소리타이드를 투여 받은 일부 원숭이에서 짧은 흉골/측면 누운자세 또는 저활동성이 관찰되었다. 이러한 효과는 혈압감소와 관련이 있을 수 있다.

랫드와 원숭이의 반복 투여 독성시험에서 정상동물의 자세, 체형, 이동성 및 골강도에 대한 이상영향이 관찰되었다. 원숭이에서 44주동안 보소리타이드를 매일 피하 주사했을 때의 NOAEL은 25 µg/kg이다 (평균 Cmax 1,170 pg/mL; 20 kg 사람에 대한 인간 권장용량과 거의 동일하다).

발암성/변이원성

보소리타이드에 대한 발암성 및 변이원성 시험은 수행되지 않았다.

수태능 장애

랫드 수컷 및 암컷에서의 수태능 및 생식독성시험에서 540 μg/kg/day까지 보소리타이드는 교미 성능, 수태능 또는 태자 특성에 영향을 미치지 않았다.

생식 및 발생 독성시험

출생 전 · 후 발생 독성시험에서 보소리타이드는 랫드와 토끼에서 측정된 발달 파라미터 및 자궁 내에서 생식능에 영향을 미치지 않았다.

보소리타이드는 랫드의 유즙에서 관찰되었다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	(주)삼오제약	대한민국	서울특별시 강남구 역삼로 151, 삼오빌딩7층 (역삼동)
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	BioMarin International Limited	아일랜드	Shanbally, Ringaskiddy, County Cork, P43 R298, Ireland
일부공정위탁제조(제조자)	BioMarin Pharmaceutical Inc.	미국	46 Galli Drive, Novato, California 94949
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Eisenbahnstrasse 2-4 88085 Langenargen Germany

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 면제

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제3항제2호

○ **(위해성 관리계획)** v1.0

* 「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	RMP 관련 자료	첨부물 관련 자료
신청일자	‘23.10.25.	‘23.10.25.	‘23.10.25.	‘23.10.25.	‘23.11.09.
보완요청일자	‘24.01.30.	‘24.01.25.	‘24.02.23.	‘24.01.29.	‘23.12.07.
보완접수일자	‘24.09.02.	‘24.09.05.	‘24.10.21.	‘24.09.03.	‘24.09.05.
재보완요청일자	‘24.10.24.	‘24.09.26.		‘24.10.22.	‘24.09.24.
재보완접수일자	‘24.11.04	‘24.11.05.		‘24.11.05.	-
최종처리일자	‘24.12.31.	‘24.11.14.	‘24.12.16.	‘24.12.02.	-

<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 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

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	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																			
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	○	○	○	○	×*	○	○
면제사유	4.다, 마, 바 : ICH S6에 따라 면제 가능/ICH S9에 따라 발암성 시험 미수행/반복투여 독성시험의 일부로 국소반응 평가함 6.나 가교 자료 면제(희귀의약품)																																			

○ 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

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 보소리타이드(C-type 나트륨 이뇨 펩타이드 유사체)가 주성분인 동결건조 분말 형태의 피하주사제이며, 투여 대상은 유전자 검사(FGFR3 변이)로 진단되고, 골단이 닫히지 않은 4개월 이상의 소아 연골무형성증 환자임. 다만, 성장속도가 1.5cm/year 미만인 경우 및 골단 폐쇄로 더 이상 성장 가능성이 없는 것으로 확인되면 이 약의 투여를 중단해야 함.
- 이 약은 주사용수로 바이알 내 동결건조 분말을 녹여 재구성 후에 환자의 체중(kg)에 근거한 투여용량(대략 15~30㎍/kg 범위)을 매일 한 번 피하 주사하는 제제로 매번 주사부위를 번갈아 투여함. 이 약을 투여하기 30분 전에 환자는 충분히 물을 마시거나 간식을 먹어야 함. 투여 시에는 주사부위반응, 구토 및 혈압 감소 징후와 관련하여 주의 필요함. 이 약의 '사용상주의사항_적용상주의'에 투여 시 필요한 물품 및 주의사항이 반영되어 있으나, 투약 오류를 줄이기 위해 투여를 수행할 보호자에게 이 약의 보관방법, 주사제 준비과정, 투여용량, 투여부위, 투여시점 및 주사방법에 대한 주의사항과 주요 이상반응에 대해서 충분하게 설명되어야 할 필요가 있음.
- 이 약은 희귀의약품으로 연골무형성증 소아 대상 임상시험 및 비임상시험을 통해 안전성·유효성을 입증하였고, 위해성관리계획 개요에서 중요한 규명된 위해성, 중요한 잠재적 위해성 및 부족정보를 설정하였고, 첨부문서 및/또는 환자용 설명서를 통한 위해성 완화조치하였음. 사용성적조사 개요에서 4년간 전수 조사(희귀의약품)를 설정하였음. 다만, 허가된 범위 외 키 성장 관련 오남용 우려, 매일 자가투여 시의 안전성, 효율적인 전수조사를 위해 환자등록프로그램을 설정을 통해 관리되어야 할 것으로 판단됨.
- 독성시험 자료에 대한 검토의견

  - 독성시험 자료로서 단회, 반복, 생식발생독성시험 결과가 제출되었으며, 랫드, 원숭이 및 토끼로 수행되었음. 단회 독성시험은 피하 및 정맥투여로 시험하였고, 반복 및 생식발생독성시험은 임상 투여경로인 피하투여로 수행되었음. 의약품 등의 독성시험 기준의 단회 투여 독성 시험 시 투여 경로는 적어도 2개의 투여 경로로 시

험해야 함을 충족함.

- 반복투여독성시험으로 SD랫드 및 사이노몰거스 원숭이에게 최대 각 26주 및 44주 동안 매일 피하 투여하였음. 성숙 및 미성숙 랫드로 최대 26주 반복투여시험한 결과, 성숙 동물에서는 정자 수 감소, 비정상적인 골 형태가 관찰되었으며, 미성숙한 동물에서는 감소된 관절 기능 및 비정상적인 외형이 관찰되었음. 원숭이로 최대 44주 반복 투여시험한 결과, 고관절 사용 제한 및 비정상적인 뼈 모양이 관찰되었음. NOAEL은 랫드(26주) 및 원숭이(44주)에서 각각 10 및 25μg/kg이며, 임상 대비 Cmax 값은 각 0.1배, 0.27배에 해당함.
- 유전독성시험은 미수행하였으며, 이는 바이오 기술 유래의 의약품에는 유전독성 시험에 적용되지 않으므로 면제 가능함. 사용상의주의사항의 '6. 임부, 수유부에 대한 투여_가. 임부'에서 임신 중에 이 약의 사용을 피하는 것이 바람직한 것으로 설정하였음.
- 생식발생독성시험(Seg I~III)으로 랫드로 수행하였으며, Seg II(배·태자 발생독성)시험은 토끼도 포함하였음. 생식발생독성시험 결과, 뚜렷한 독성은 관찰되지 않았음. 다만, SegI(랫드)시험에서 부계 및 모계에서 NOAEL이 낮은 용량에서 관찰되었으며, 이는 투여 횟수가 50~52회로 다른 생식발생독성시험보다 높은 횟수로 투여되었음. Seg III의 결과 낮은 수준으로 모유에서 약물이 검출되는 것이 확인되었음. 사용상주의사항의 '6 임부, 수유부에 대한 투여'란에 임신 중에 이 약의 사용을 피하는 것이 바람직한 것으로 설정하였고, 사람 모유로의 이약의 이행 및 신생아에 대한 위험을 배제할 수 없으므로 모유 수유중에 이 약의 사용을 중단해야 함을 설정하였음.
- 발암성 시험은 미수행하였으며, 이 약물은 희귀의약품으로 발암성은 면제가 가능함.
- 국소내성시험은 반복투여독성 연구로 일부 평가되었으며, 대조군에 비해 약물투여군의 주사부위에 병변이 관찰되었음. 임상시험에서도 주사부위반응이 흔하게 나타나, 이는 사용상주의사항의 '3. 이상반응' 항에 반영되었으며, '4. 일반적 주의'항에 주사부위반응이 호전되거나 악화 시 의료기관을 방문하여 진료받아야 함을 설정하였음.

• 약리시험 자료에 대한 검토의견

- 시험관 내(in vitro) 시험 결과, BMN111 프로파일은 성장판 및 혈관구조에서 NPR-B 신호전달에 대한 BMN111 활성과 관련이 있었음. CNP와 마찬가지로 BMN111은 연골 내 골형성을 촉진함. BMN111는 NPR-B 및 NPR-C에는 결합하지만 NPR-A에는 결합하지 않으며, 세포내 cGMP 생산의 증가 및 FGFR3 기능획득 돌연변이가 있는 인간 성장판 연골세포에서 FGF 매개 MAPK 인산화(ERK1/2)의 증가 억제, BMN111의 1일 1회 투여에 의한 FGF2의 감소는 연골세포 증식 및 기질 생산의 억제를 유발했으며, 연속 노출의 효과와 비슷했음.
- 생체 내(in vivo) 시험 결과, 골격 성장에 대한 BMN111 약리활성은 FGFR3 관련 연골이형성증의 경증(ACH 모델) 및 중증(TD 모델)마우스 모델과 정상마우스, 랫드 및 원숭이 모두에서 확인됨. BMN111에 대한 이들 종의 NPR-B의 역가 및 친화력은 이들 종에서 인간 NPR-B와 유사했으며, 이는 이러한 효과가 인간에서 BMN111의 안전성과 유효성 모두를 예측할 수 있음을 시사함. 성장판이 열려있거나 불완전하게 융합된 모든 동물 모델에서 BMN111 투여로 연골세포 증식 및 분화가 촉진되어 성장판이 넓어지고 이후 골격이 성장함.
- 안전성 약리학 시험결과에서, 혈관 구조에서의 CNP 작용기전에 근거하여, BMN111 투여는 혈관 평활근 이완 및 그에 따른 BP 감소 및 HR의 보상적 증가를 유도할 것으로 예상됨.
- 랫드와 원숭이에 대한 단일 및 반복투여독성시험의 독성동태 분석에 근거 시, SC 주사 후 BMN111는 빠르게 흡수되었음. SC 투여로 인한 절대 생체이용률은 낮았으나 충분한 전신 노출과 표적 조직 분포가 나타났음. 제거반감기 t1/2는 일반적으로 30분 미만임(9-126분 범위). 암수컷 차이는 없으며, 매일 반복 투여 시 혈장 노출이 증가하였음. 이는 반복투여시험 과정에서 동물 체중이 증가함에 따라 총 BMN111 투여량이 증가했기 때문일 가능성이 높음. BMN111의 생체 분포는 주로 말초에 있었으며, 대부분의 BMN111은 주사 부위, 혈장 순환 및 고도로 관류된 기관에 남아있었음. 뇌에 대한 생체 분포는 수집된 조직 중에서 가장 적었고, 이는 BMN111이 BBB를 통과하는 것인 제한적임을 나타냄.

- 보소리타이드에 대한 CYP 매개-약물상호작용은 가능성이 낮으며, 주요 제거기전(이화작용, 신장 제거 및 NPR 수용체 매개 세포 흡수)를 고려 시 손상된 간 기능과 신장 기능은 보소리타이드의 약동학에 중요한 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨.

• 이 약은 유전적 FGFR2 돌연변이가 확인되었고, 사지연장술의 영향을 받지 않는 연골무형성증 소아 환자 대상으로 한 위약-대조 임상시험을 수행하였음. 신청 효능효과, 용법용량 및 사용상주의사항 설정은 제출된 자료를 통해 뒷받침되었음.

- 유효성 측면에서 5세이상 연골무형성증 소아 환자 대상 핵심임상시험(111-301)에서 52주차에서의 년성장속도(AGV)에 대한 베이스라인 대비 변화량 확인 시 유의미한 효과를 확인하였음. 1차 유효성 평가변수에서 위약군과 보소리타이드로 치료한 환자의 AGV 최소 제곱 평균 차이(FAS 분석군)는 1.57 cm/year(95% 신뢰구간, CI 1.22, 1.93, 양측 p-value <0.0001)이었음. 위약군과 보소리타이드로 치료한 환자의 height Z-score 최소 제곱 평균 차이(FAS 분석군)는 +0.28 (95% 신뢰구간 0.17, 0.39, 양측 p-value <0.0001)이었음. 5세미만 연골무형성증 소아 환자 대상 임상시험(111-206)에서 52주차에서의 Height-Z-Score 변화를 확인 시, 전체 집단에서 보소리타이드 치료는 0.25SDS만큼 수치 개선이 확인되었음. FAS(무작위배정)군에서 LS평균 차이는 통계적 유의성을 나타내지는 못하였으나 보소리타이드 치료군에 더 유리한 것으로 나타났으며, FAS군에서도 동일하게 유리한 경향 나타남. 연령에 따른 구분 분석 시에도 통계적 유의성은 확인이 어려우나 LS평균 차이는 보소리타이드 치료군에 유리한 것으로 분석되었음. 이는 각 코호트의 적은 표본수에 의한 영향인 것으로 판단되며, LS평균 차이는 5세이상의 임상시험인 111-301시험과 동일한 경향(52주차, LS평균 차이: 0.24)으로 확인됨에 따라, 5세미만 연령에서 보소리타이드의 치료효과는 있는 것으로 판단됨.

- 안전성 측면에서 안전성 통합 분석시, 모든 보소리타이드 투여군(n=239)에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 발열[93건(38.9%)], 비인두염[88건(36.8%)], 상기도 감염[74건(31.0%)], 구토[70건(29.3%)], 두통[59건(24.7%)], 기침[57건(23.8%)], 귀 감염[52건(21.8%)]이었음. 34건의 CTCAE 등급 사건 중 치료와 관련된 것으로 평가된 사건은 임상시험 111-301/111-302에게서 발생한 무릎 변형 사례 1건이었으며, 4등급 독성은 1건(급성 맹장염)이 보고되었으나 치료와 관련없었음.

  관심이상반응으로 주사부위 반응(관심이상반응)은 111-301시험(5세 이상 ACH환자)에서 보소리타이드 투여군과 위약군과의 주사부위 반응(ISR) 발생빈도의 차이는 없었으나, 111-206시험(5세미만 ACH환자) 보소리타이드군의 발생율이 더 높은 것으로 확인되었으며, 연령이 어릴수로 더 높은 발생율이 나타내었음(6개월 미만: 91.7%). 치료 중 발생하고 24시간 이상 지속되는 치료 관련 주사부위 반응(멍 제외)은 5세미만과 5세이상의 빈도는 유사(14명(18.2%) 대 28명(17.3%)한 것으로 확인되나, 노출 반영시, 5세미만이 5세이상보다 빈번하게 보고되었음((1.04건/인-년) 대 (0.12건/인-년). 또한, 저혈압의 발생은 5세미만 그룹보다 5세이상의 그룹에서 더 흔하게 발생되며, 5세 미만은 위약군과 보소리타이 투여군 간의 차이는 없었으나, 5세 이상 그룹은 위약군보다 보소리타이드 투여군에서 높은 발생율을 나타내었음. 보소리타이드는 CNP(C-type natriuretic peptide) analog임에 따라, 저혈압(hypotesion)은 예상된 TEAE에 해당함. 주사부위 반응(ISR) 및 저혈압과 관련하여 사용상의 주의사항에 기재된 111-301 및 111-206 시험결과는 제출된 CSR을 통해 확인 가능함. 두 가지 EOI는 대부분 CTCAE 2등급 이하 독성으로 3등급 이상 사례는 없어, 심각한 부작용은 아님에 따라 임상적용시 관리 가능한 수준으로 판단됨. 과민반응에 대한 통합 안전성 분석결과, 발진(rash)에 대한 발생율은 5세이상 ACH 환자 대비 5세미만 환자에서 높은 발생율을 나타내었으며(20.8%대 8.6%), 노출 조정 비율 적용 시 연도별로 감소하는 것으로 확인됨(1년차:0.13/인-연, 2년차:0.04/인-연, 3년차:0.01/인-연) 노출 기간 증가에 따른 과민 반응의 위험성이 증가되지 않으며, CTCAE 2등급 이하 독성으로 위해도는 높지 않음에 따라, 이 약의 임상적용 시 관리 가능한 수준으로 판단됨. 그 외 골절, 근골격계 이상등이 관심이상반응으로 분류되었으나, 보소리타이드 사용에 의한 악화 증거는 없었음. 다만, 위해성관리계획 개요의 부족정보로 '사지 및 관절의 기능장애 및 잠재적 면역원성으로서의 골격영향을 포함한 장기간 안전성'으로 설정하였음. 면역원성 측면에서 이 약을 투여받은 환자의 19%가 ADA

양성이었고, 모든 시점에서 중화항체는 검출되지 않았음. ADA 생성으로 인한 안전성(특히, 주사부위 반응), 유효성 및 PK에 대한 영향은 없었음.

- 유익성-위해성 평가 시, 보소리타이드는 모든 연령대에서 지속적으로 내약성이 양호한 것으로 평가되며, 5세미만 아동에서도 임상적 치료 효과가 확인되었음. 현재 이용가능한 연골무형성증 치료제는 없으며, 사지연장술 등의 외과적 치료법이 사용 가능하나, 고비용외에도 장기간의 치료 및 신체적 고통등의 장애 요인이 있음. 이외 성장호르몬제의 적용에도 한계가 있음. 보소리타이드는 연골무형성증 환자의 유전적 특성에 맞게 고리형 구아노신 일인산(cyclic GMP, cGMP) 생성 유도를 통해 FGFR3 하위경로 신호전달을 억제하고 연골세포증식 및 분화시킬 수 있도록 고안되었으며, 임상 적용 시, 키 성장에 대한 긍정적 치료효과가 확인되었음에 따라, 연골무형성증 환자가 이용 가능한 유의미한 치료제로 판단됨.
- 위해성관리계획에서 중요한 규명된 위해성으로 혈압감소(증상성 및 부증상성), 중요한 잠재적 위해성(투약 오류) 및 중요한 부족정보(임부 사용, 사지 및 관절의 기능장애 및 잠재적 면역원성으로서 골격 영향을 포함한 장기간 안전성, 0~5세 환자에서의 사용)을 설정하였고, 위해성완화조치로 첨부문서 및 환자용사용설명서 설정하였음. 희귀의약품으로서 사용성적조사 개요(전수조사, 4년)를 제출하였고, 소아에서 이 약이 오남용되는 것을 주의하여 관리할 필요 있음.

[약어 및 정의]

ACE	angiotensin-converting enzyme
ACH	achondroplasia
ADA	anti-drug antibody
AE	adverse event
AGV	annualized growth velocity
ALT	alanine aminotransferase
ANCOVA	analysis of covariance
ANP	atrial natriuretic peptide
AP	anterior-posterior
AST	aspartate aminotransferase
BMD	bone mineral density
BMI	Body mass index
BNP	B-type natriuretic peptide
BP	blood pressure
cGMP	cyclic guanosine monophosphate
CI	confidence interval
CNP	C-type natriuretic peptide
CNP-53	C-type natriuretic peptide (53 amino acids in length)
CRA	clinical research associate
CSR	clinical study report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CXM	collagen X biomarker
DXA	dual X-ray absorptiometry
EOI	event(s) of interest
ERK	extracellular signal-regulated kinase
FAS	full analysis set
HRQoL	health-related quality of life
IgE	immunoglobulin E
NP	natriuretic peptide
NPR-B	natriuretic peptide receptor type B
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PK	pharmacokinetics
PP	Per Protocol
PT	preferred term

QTc-F	Fridericia's corrected QT interval
rhCNP	recombinant C-type natriuretic peptide
SAE	serious adverse event
SC	subcutaneous
SD	standard deviation
SDS	standard deviation score
SOC	system organ class
TAb	total antibody
TEAE	treatment-emergent adverse event

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 복스조고주1.2밀리그램(보소리타이드), 복스조고주0.56밀리그램(보소리타이드), 복스조고주0.4밀리그램(보소리타이드)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 430(조직세포의 치료 및 진단 목적)
- 약리작용 기전: 보소리타이드는 변형된 C형 나트륨 이뇨펩타이드(CNP)으로 나트륨 이뇨 펩타이드계 수용체(NPR-B)에 결합하여 고리형 구아노신 일인산(cyclic GMP, cGMP) 생성 유도를 통해 Raf-1 수준에서 FGFR3 하위경로 신호전달을 억제하고 연골세포증식 및 분화를 유도함.

1.2. 기원 및 개발경위

1) 개발 경위

- 연골무형성증(ACH)가 있는 소아를 위한 치료 옵션으로 보소리타이드를 개발하는 이론적 근거는 ACH의 근본적인 병리생리학을 직접적으로 표적으로 삼고 결과적으로 연골 내 뼈 형성을 촉진함으로써 충족되 지 않은 요구를 해결하는데 중점을 두었음.
- 보소리타이드 요법은 연골 내 뼈 형성을 회복하여 평균 키의 소아에 근접한 연간 성장 속도(AGV) 를 지속적으로 개선하고 그 상태에서 볼 수 있는 다른 많은 동반 질환들 중 발달의 기초가 되는 ACH의 골격 구조 변화를 개선할 가능성이 있는 연골 내 성장에 더 광범위한 영향을 미치는 것을 목표함.

2) 작용 기전

- 연골무형성증(achondroplasia)는 섬유아세포 성장 인자 수용체 3(FGFR3)의 기능획득 돌연변이(gain-of-function mutations)에 의해 발생한다. 활성화된 FBFR3는 연골 세포 증식 및 분화를 억제하고 매트릭스 합성을 방해한다(그림 A) 보소리타이드는 고리형 구아노신 일인산(cyclic GMP, cGMP) 생성 유도를 통해 성장판의 Raf-1 수준에서 FGFR3 하위 경로 신호전달을 억제하고 연골세포증식 및 분화를 유도함.
- 이황화 결합(23번 위치, 39번 위치)에 의해 형성된 보소리타이드 고리의 잘 보존된 잔기는 나트륨 이뇨펩타이드계 수용체 type B (NPR-B)에 결합하여 세포내 구아닐릴 사이클라제 도메인을 활성화함. 이는 단백질 키나아제, 이온 채널 및 포스포다이에스터레이스와 같은 세포 단백질을 조절하는 것으로 알려진 이차 메신저인 세포내 고리형 구아노신 일인산(cyclic GMP, cGMP) 수준을 증폭시킴. cGMP 신호 전달은 혈관 긴장도(PKGI) 및 연골내 골 성장(PKGII)의 조절에 관여하는 cGMP-의존성 티로신 키나아제(PKG)에 의해 매개된다. CNP-53 및 CNP-22와 유사하게 변형된 rhCNP는 MAPK (ERK1/2) 경로를 조절하여 결과적으로 연골내 골 형성을 촉진하여 잠재적으로 연골무형성증(ACH) 환자의 골 성장을 유발할 것으로 예상됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1) 발병 원인

- 상염색체 우성질환

- 연골무형성증 환자의 약 75%-80%는 평균 신장의 부모에게서 태어나며, 영향을 받은 개인의 FGFR3 유전자에서 새로운 우성 돌연변이를 나타남. 이 FGFR3 유전자는 4번 염색체의 짧은 팔(단완)(4p16.3)에 위치함.

2) 진단

- 출생 전 태아 상태에서 진단

- 양수검사 또는 융모막검사를 통한 유전자 검사
- 임신 3기 이후 초음파 진단 : 뿌리줄기를 동반한 짧은 사지-작은 키, 26주부터 대퇴골 만곡 및 대퇴골 성장 감속, 대퇴골 길이 대 발 길이 비율이 1 미만, 삼지창 형태의 손을 가진 단지증, 폐 형성 부전이 없는 좁은 흉강,

특징적인 얼굴(전두엽 돌출, 중안면 형성 부전 및 편평한 콧대), 사각 장골 날개 및 양수과다증(polyhydramnios) 확인

- 출생 후 진단

- 전문의 검사 및 방사선 촬영에 의한 골변형 확인

3) 증상

- 연골무형성증은 다양한 임상적 상태와 관련이 있음. 주로 근골격계 이상을 포함하지만 특유의 안면 특징, 신경학적 합병증, 비만, 심혈관 질환 등을 포함함. 골격 구조의 가장 특징적인 변화 중에는 저신장(평균: 남성의 경우 131 ± 5.6cm, 여성의 경우 124± 5.9cm)과 사지의 근위부가 짧아지는 근경지(rhizomelia)가 있음. 전형적인 안면 특징은 눈에 띄는 이마와 중앙 안면 저형성증이 있는 대두증을 특징으로 함. 연골무형성증 환자의 얼굴 모양에 영향을 미치는 FGFR3 돌연변이와 지연된 골화의 또 다른 효과는 저형성증과 하악골의 비정상적인 조직 형성임. 이것은 씹는 것을 방해하고 의사소통에 어려움을 야기함. 척추에서 과도한 요추 전만증(lumbar lordosis)은 흉요추 연결부의 후만증(kyphosis of the thoracolumbar connection)(유아에서 흔함) 및 척추 협착증(spinal stenosis)(성인의 L1-L4 분절에서 빈번함)과 마찬가지로 만연함. 다른 근골격계 장애로는 팔꿈치의 신전 및 회전(extension and rotation of the elbow), 삼지창 손, 단지증(brachydactyly), 구부러진 다리(bandy legs) 및 종종 증가된 관절 이동성(joint mobility)이 있음. 발달 지연은 연골무형성증의 임상 증상 중 하나이며 이정표 달성, 운동 기능 및 말하기 문제(청력 상실 환자)를 포함함. 일반적으로 지능은 보존되지만 수두증(hydrocephalus)과 같은 중추신경계 장애의 경우 지적 기능의 저하가 관찰될 수 있음.

  신경학적 문제는 대후두공의 협착과 관련있으며, 수두증(hydrocephalus) 및 척추 협착증 유발 신경 압박으로 이어질 수 있음. 외과적 개입은 두 상황 모두 필요할 수 있음. 두개척추 접합부 협착증(craniovertebral junction stenosis)는 일반적이며 수많은 합병증을 유발함. 경추 척수병증(cervical myelopathy), 호흡곤란을 유발하는 뇌간 압박(돌연사 위험 증가) 및 중추성 수면 무호흡증. 연골무형성증 환자는 비만 소인이 있어 심혈관 질환, 관절 과부하 또는 무호흡증을 유발할 수 있음. 연골무형성증 환자는 비만 소인이 있어 심혈관 질환, 관절 과부하 또는 무호흡증을 유발할 수 있음. 지방 조직은 전형적인 대사 합병증을 일으키지 않고 복부(안드로이드 유형)에 우선적으로 축적됨. 반대로 연골무형성증 환자는 콜레스테롤과 트리글리세리드 수치가 낮고 포도당과 인슐린 수치는 정상임. 다음으로 영향을 받는 시스템은 호흡기이다. 연골무형성증의 흉부는 크기가 작아 일회 호흡량이 감소하고, 상기도의 작은 크기는 폐쇄성 수면 무호흡증 유발할 수 있음. 유스타키오관의 비정상적 발달로 인해 발생하는 중이 기능 장애로, 청력 상실을 초래한다. 비만 및 기타 위험 요인(예: 신체 활동 부족 또는 낮은 수준)으로 인해 심혈관 질환은 저신장 환자에서 발생할 수 있으며 사망률 증가에 기여함. 흑색가시세포증(acanthosis nigricans)은 연골무형성증 환자에서 덜 빈번한 증상이지만, 여전히 10%의 경우에서 발생함.

4) 기존치료법

- 국내 연골무형성증 치료제 허가내역은 없음

- 사지연장술

- 사지연장은 길고 비용이 많이 드는 과정으로 신체적 고통을 수반함. 골단폐쇄이전에 시행하는 것이 일반적이며, 많은 경우 10세미만에서 시작하는 것이 권장되고 있음.

- 성장호르몬제

- 환자의 치료방법으로 생각할 수 있으나 연골무형성증환자에게는 효과가 없는 것으로 확인됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품지정(346번, 2023.6.8.), 신속심사대상 지정(GIFT 10호, 2023.7.11.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 보소리타이드(Vosoritide)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH □ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 순도, 펩타이드 농도, 미생물한도, 삼투압, 폴리소르베이트80 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 시트르산일수화물, 시트르산나트륨이수화물, 트레할로스이수화물, D-만니톨, L-메티오닌, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ pH ■ 성상 □ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 □ 보존제(사용 보존제명) ■ 엔도톡신 ■ 역가 □ 이상독성부정 ■ 수분 ■ 확인 ■ 주사제 관련 시험(■ 불용성미립자 □ 불용성이물 □ 실용량 ■ 제제균일성) ■ 기타(순도, 펩타이드 농도, 삼투압, 폴리소르베이트80 함량, 재구성시간, 온전한 보소리타이드)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -20℃ 이하, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5℃	EVA 백	적합
가속시험	5±3℃	EVA 백	
가혹시험	1,200,000 lux	유리 바이알	

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 빛을 피하여 냉장(2-8 ℃) 보관, 얼리지 않는다. 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	유리 바이알	적합
가속시험	25±2℃/60±5% RH		

	30±2℃/75±5% RH		
가혹시험	40±2℃/75±5% RH		
	1,200,000 lux		
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션 (물리화학적 안정성)		

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

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (μg/kg/day)	GLP 준수	study #
단회 투여 독성시험	랫드(SD)	피하/정맥	단회 (7일 회복)	SC: 0, 80, 240, 800 IV: 0, 15, 50, 150 (13~19/sex/group) ↳ ALP 활성 증가	○	BMN111-11-015
	사이노몰거스 원숭이	피하/정맥	단회 (7일 회복)	SC: 0, 20, 60, 200 IV: 0, 2, 6, 20 (3/sex/group) ↳ 소변량 증가	○	BMN111-11-006
반복투여 독성시험	랫드(SD)	피하	21일	[용량설정] 0, 90 (4/sex/group) ↳ 내약성 좋음	X	BMN111-11-053
			28일 (7일 회복)	0, 50, 150, 500 (5/sex/group) ↳500에서 뒷다리 이동성 감소, 발목부종, 수컷에서 더 심함	○	BMN111-11-029
			26주 (28일 회복)	0, 50, 150, 500 (15/sex/group) ↳비정상적인 골형태	○	BMN111-11-036
			26주 (6주 회복)	[어린 랫드, 7일령] 0, 10, 30, 90 (9~27/sex/group) ↳ 감소된 관절 기능, 비정상적인 외형	○	BMN111-11-052
	사이노몰거스 원숭이	피하	Phase I: 1, 4, 7일(anesthetized) 9,10일(conscious) Phase II: 7일	Phase I: 0, 1.4, 7, 14, 28, 70 (anesthetized) 0, 28, 49, 70, 140 (conscious) Phase II: 0, 28, 70 (conscious) (4/sex/group) ↳ 골단 성장판 비대	X	BMN111-19-067
			28일	0, 20, 90, 300	○	BMN111-11-

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (μg/kg/day)	GLP 준수	study #
				(7일 회복)	(4~7/sex/group) ↳ 300에서 심박수 증가, 대퇴골 및 흉골에서 조직학적 변화		019
				26주 (28일 회복)	0, 20, 90, 300 (4/sex/group) ↳ 300에서 뒷다리 및 고관절 기능 변화	○	BMN111-11-035
				44주 (13주 회복)	0, 25, 75, 250 (4/sex/group) ↳ 고관절 사용 제한, 비정상적인 뼈 모양	○	BMN111-11-043
유전독성 시험		• 미수행 ⇒ ICH S6에 따라 유전독성/돌연변이원성 시험은 수행되지 않음					
생식· 발생 독성시험	Seg I (수태능 및 초기)	랫드(SD)	피하	수컷: 교배 전 28일부터(총 50~52회) 암컷: 교배 15일전~GD7일	0, 90(부모체), 270, 540(생식독성) (25/sex/group) ↳ 부모체≥270에서 등굽은 자세 및 불칙한 보행	○	BMN111-14-060
	Seg II (배태자)	랫드(SD)		임신 제6일~17일 (1회/일)	0, 90, 270, 540 (25/F/group) ↳ 독성 없음	○	BMN111-14-061
		토끼 (NZW)		GD 7-19	[용량 설정] 0, 45, 135, 240 (8/F/group) ↳ 최고용량은 240으로 선택됨	X	BMN111-14-055
				GD 7-19	0, 45, 135, 240 (20/F/group) ↳ 독성 없음	○	BMN111-14-081
	SegIII (출생전후 모체기능)	랫드(SD)		GD6-LD20	0, 90, 270, 540 (24/group) ↳ 낮은 수준으로 모유에서 약물검출	○	BMN111-18-103
발암성		• 미수행					
국소내성		• 미수행(반복투여 독성시험의 일부로써 평가됨)					

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

4.2.1.1. SD 랫드에서 BMN111의 피하 또는 정맥 투여에 의한 단일 용량 독성 및 독성 동태학 연구, 7일 회복(BMN111-11-015, GLP)

- (실험 설계) 군당 19마리(대조군은 각 13마리)의 암수컷 SD 랫드에 BMN111를 (SC)0, 80, 240, 800μg/kg 및 (IV) 0, 15, 50, 150μg/kg으로 단회 투여함.

- (사망례) 없음

- (임상 징후, 사료 섭취량, 체중 변화, 주사부위 반응 및 체온 변화) 변화 없음
- (임상 화학) 800μg/kg(SC) 수컷 4/10마리는 총 알칼리성포스파타제(ALP)활성이 크게 증가함
- (임상 병리, 장기 중량, 육안 또는 조직학) 변화 없음
- (TK) 240 및 800μg/kg 피하투여에서 수컷의 AUC_{0-t} 값은 암컷보다 2배 이상 높았으며 C_{max} 값은 암수컷 비슷함. BMN111의 평균 혈장 농도와 AUC_{0-t} 및 C_{max} 값은 15μg/kg을 정맥 주사는 암수컷 비슷함. 50 및 150μg/kg 정맥 주사의 경우 수컷의 AUC_{0-t} 및 C_{max} 값 모두 암컷보다 2배 이상임. 평균 반감기($t_{1/2}$) 값은 투여 경로에 따라 유사했으며, 80, 240 및 800μg/kg 피하 용량의 경우 19-23분, 15, 50 및 150μg/kg 정맥 용량의 경우 8분-19분임. 피하주사 후 BMN111의 생체 이용률은 80 및 240μg/kg의 경우 약 5%였으며 800μg/kg의 경우 7.23%로 증가함. 용량 수준에 따른 평균 AUC_{0-t} 및 C_{max} 값을 비교한 결과 80-800μg/kg의 피하용량과 15-150μg/kg의 정맥 용량 사이에서 노출이 대략 용량 비례적으로 증가함. 용량 비례 증가보다 더 큰 것으로 나타남.
- (결론) BMN111을 랫드에 80, 240, 800μg/kg으로 단회 피하주사와 15, 50, 150μg 용량 수준의 단회 정맥주사는 내약성이 우수함. 피하 투여된 NOAEL은 800μg/kg이었으며, 이는 수컷의 C_{max} 130,000pg/mL 및 AUC_{0-t} 6,367,250min·pg/mL, 암컷의 C_{max} 77,367pg/mL, AUC_{0-t} 2,453,833min·pg/mL에 해당함. 정맥 투여된 NOAEL은 150μg/kg이었고, 이는 수컷의 C_{max} 2,035,000pg/mL 및 AUC_{0-t} 16,695,267min*pg/mL, 암컷의 C_{max} 891,000pg/mL 및 AUC_{0-t} 8,388,142min·pg/mL에 해당함.

4.2.1.2. 시노몰거스 원숭이에서 BMN111을 피하 또는 정맥투여에 의한 단회용량 및 독성동태학 연구, 7일 회복(BMN111-11-006, GLP)

- (실험 설계) 군당 3마리의 암수컷 사이노몰거스 원숭이에 BMN111를 (SC)0, 20, 60, 200μg/kg 및 (IV)0, 2, 6, 20μg/kg으로 단회 투여함.

- (사망례) 없음
- (임상 징후, 사료섭취량, 체중 변화, 주사부위 반응, 체온, 호흡수, 심박수, 혈압) 변화 없음
- (소변량 증가) (SC) 200μg/kgr군에서 수컷 1/3마리 및 암컷 3/3마리에서 경증 내지 중등도 이지만 통계적으로 유의미한 소변량 증가가 8일째에 관찰됨.
- (장기 중량, 육안 또는 조직학 변화) 변화 없음
- (TK) 피하주사에서 평균 AUC_{0-t} 값은 200μg/kg에서 암수컷 차이 없음. 20 및 60μg/kg군의 경우 암컷의 평균 AUC_{0-t} 값은 수컷보다 2배 이상임. 20μg/kg군을 제외하고는 암컷의 C_{max}가 수컷보다 2배 이상임. 평균 AUC_{0-t} 및 C_{max} 값은 암컷의 평균 AUC_{0-t}가 수컷보다 2배 이상 더 큰 6μg/kg 정맥 주사의 유일한 예외를 제외하고는 정맥 투여에 대해 암수컷 비슷함. 용량 수준에 따른 평균 AUC_{0-t} 및 C_{max} 값을 비교하면 2-20μg/kg의 정맥 투여 사이에서 대략 용량 비례적으로 증가하고 20-200μg/kg 피하군 사이에서 노출이 용량 비례적으로 증가하는 것으로 나타남. 평균 $t_{1/2}$ 값은 20, 60 및 200μg/kg 피하용량에 대해 12-19분 사이였으며, 2, 6 및 20μg/kg 정맥 용량에 대해 9-22분임. 생체이용률은 20, 60 및 200μg/kg의 단일 피하 주사 후 각각 1.23%, 3.25% 및 11.04%임.
- (결론) 원숭이에 대한 BMN111의 투여는 최대 200μg/kg의 단일 피하주사와 최대 20μg/kg의 단일 정맥주사는 내약성이 우수함. 피하 주사시 NOAEL는 200μg/kg이었으며, 이는 수컷 C_{max} 52,483pg/mL 및 수컷 AUC_{0-t} 2,017,925min·pg/mL, 암컷 C_{max} 49,817pg/mL 및 암컷 AUC_{0-t} 1,203,425min·pg/mL에 해당함. 정맥 주사 시 NOAEL는 20μg/kg이었으며, 이는 수컷 C_{max} 215,500pg/mL, AUC_{0-t} 2,729,607min·pg/mL 및 암컷 C_{max} 202,500pg/mL 및 암컷 AUC_{0-t} 3,048,791min·pg/mL에 해당함.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

4.2.2.1. 7일령의 랫드에 대한 BMN111 파일럿 타당성 조사(BMN111-11-053, Non-GLP)

• (시험 목표) 어린 랫드에서 만성 독성시험을 시작하기 전에 BMN111은 7일령의 랫드에 매일 90μg/kg/day를 피하 투여할 때의 내약성 및 타당성에 대한 예비 평가를 수행하는 것임.

• (실험 설계) 군당 4마리의 암수컷 랫드에 BMN111를 0, 90μg/kg/day로 21일 동안 피하 주사함

- (임상 증상) 변화 없음
- (체중 변화) BMN111 처리된 수컷의 평균 체중은 연구 16일까지 여러 시점에서 vehicle 처리된 수컷과 상당히 달랐고, 그 이후에는 차이가 관찰되지 않았음. 시험군과의 관계를 배제할 수는 없지만 체중 기반 무작위화가 부족하고 체중에 대한 한배 새끼 효과 편향 가능성이 있는 점을 고려할 때 이러한 차이는 생물학적으로 의미가 없을 것 같음. BMN111 또는 vehicle로 처리된 암컷 사이에는 차이가 없음.
- (꼬리 길이) 연구 종료 시, BMN111군의 암수컷에서 대조군보다 증가함(수컷에서 0.7cm, 암컷에서 1.2cm 더 증가함).
- (코-항문 길이) 변화 없음. 마이크로 컴퓨터 단층촬영(CT)로 측정했을 때 ex vivo 대퇴골 길이에도 차이 없음.
- (결론) 90μg/kg/day군은 7일령의 랫드에 3주 동안 매일 피하주사로 투여했을 때 내약성이 양호함. 꼬리 길이에서 약간의 차이가 관찰되었으며 이는 용량 수준에서 가능한 약리학적 효과를 나타냄. 그 결과, 90μg/day이 어린 랫드를 대상으로 한 GLP 반복 투여 독성 시험을 위한 고용량으로 선택됨.
-

4.2.2.2. SD 랫드에서 7일 회복기간을 포함한 BMN111의 28일 반복투여 피하 주사 독성 및 독성 동태시험(BMN111-11-029, GLP)

• (시험 목표) BMN111을 랫드에게 28일 동안 매일 피하주사로 투여했을 때 독성을 평가하고 TK를 결정하고 7일 회복 후 가역성, 지속성 또는 모든 효과의 발생지연을 평가하는 것임.

• (실험 설계) 군당 5마리의 암수컷 SD 랫드에 BMN111를 0, 50, 150, 500μg/kg/day로 28일 동안 피하 투여함.

- (사망례) 투여 5일차에 수컷 150μg/kg군의 1마리가 사망함.
- (임상 관찰)

✓ (관절 부종 및 뒷다리 이동성 감소) 수컷 150 및 500μg/kg군 및 암컷 500μg/kg군에서 관절 부종, 암수컷 500μg/kg군에서 뒷다리의 이동성 감소가 관찰됨.

✓ (족근 부종) 500μg/kg군에서 암컷보다 수컷에서 족근 부종의 더 큰 발생률이 관찰됨.

- (사료섭취량, 체온 변화) 변화 없음
- (체중 변화) 500μg/kg군의 암컷에서 증가함
- (주사 부위) 투여 말기에 모든군에서 조직학 변화와 함께 주사부위에 변색이 관찰됨
- (임상병리학 및 뇨검사) 변화 없음. 회복기간 7일차에 500μg/kg군의 수컷은 대조군 값에 비해 소변 크레아티닌, 총 단백질, 인 및 칼륨 농도가 약간 증가함. 그러나 전해질 배설과 소변 단백질 대 소변 크레아티닌 비율은 대조군 값의 범위와 유사함.
- (장기 무게) 50 및 500μg/kg군의 암컷에서 증가된 평균 절대 및 상대(뇌) 간 중량이 관찰됨
- (육안 관찰) 대퇴골, 경골 및 족근 관절에서 거시적 변화가 관찰됨. 500μg/kg군의 수컷의 경우 대퇴골과 족근 관절이 비정상적인 형태로 관찰됨.

✓ (비정상 족근 관절) 1마리의 회복 암컷(고용량)은 비정상 족근 관절이 관찰됨

✓ (경골과 대퇴골의 길이 증가) 150μg/kg군의 수컷에서 관찰되었고 증가된 대퇴골 길이는 500μg/kg군의 암컷에서 관찰됨. 회복단계의 끝에서 뼈 길이의 차이는 관찰되지 않음. 뼈 모양의 변화는 성장판 확장의 미세한 상관관계에 의해 확인된 바와 같이 연골 내 뼈 형성에 대한 BMN111의 심한 과장된 약리학적 활성으로 인한 것 같음.

- (조직학) 일부 골격 조직과 주사 부위에 국한됨. 대퇴골, 흉골 및 족근골의 현미경 분석에서 성장판 및 주변 뼈 조직의 구조에서 용량 관련 변화가 밝혀졌음.

✓ (주사 부위) 주로 피부 근육 아래와 혈관 주변에 위치한 단핵세포 침윤이 있었으며 대식세포, 림프구 및 혈장 세포로 구성되어 있음.

✓ (대퇴골) 50μg/kg군의 수컷을 제외한 모든 동물에서 증식 영역의 두께가 최소로 증가했으며, 대부분 150 및 500μg/kg군의 수컷에서 연골세포 배열이 무질서화된 최소 두께의 비후성/석화 영역이 발견됨.

✓ (흉골) 위의 변화(대퇴골)와 유사한 미시적 소견이 관찰됨.

✓ (비골 관절) 비정상적으로 형성된 비골 관절의 조직학적 분석(거시적 관찰)에서는 발목뼈와 중족골 뼈의 성장판 변형이 유사하지만 악화된 것으로 관찰됨. 성장판은 불규칙한 윤곽으로 더 두꺼웠고 때때로 세포 메트릭스에 의해 분리되는 연골세포의 다양한 크기의 타원형에서 원형 클러스터로 구성됨.

✓ (성장판) 최소 변성/출혈은 ≥150μg/kg군에서 관찰되었으며, 농축핵, 잔해를 포함하는 낭포성 공간, 적혈구가 있는 다양한 크기의 과호산구성 연골 세포 영역을 특징으로 함.

✓ (연골 내 골 형성) 둥그스름한 골아세포를 가진 불규칙한 모양의 섬유주 수가 증가한 것이 관찰되어 연골 내 골 형성이 증가했음을 확인함.

✓ (관절 주위) 500μg/kg군은 교원질 또는 옅은 호염기성 기질 내의 성상 세포 및 섬유모세포로 구성된 관절주위 섬유종/점액종 조직이 최소에서 약간 증가함.

✓ (발목) 수컷에서 해결된 퇴행/출혈과는 별개로 7일간의 회복 부검에서 지속됨.

- (회복군) 암수컷의 500μg/kg군에서 증식 영역과 비대 영역의 면적이 감소함.
- (Vos Kossa 염색) BMN111 처리된 동물의 폐에서 미네랄 침착이 관찰되지 않았음.
- (TK) BMN111은 빠르게 흡수되었고 피하 주사 후 혈장 순환에서 제거됨. 수컷은 암컷에 비해 BMN111 노출이 높았음. 그러나 M/F 비율은 일반적으로 28일에만 2배 이상임. C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}180m}$ 값은 1일차에 비해 28일차에 더 높았음. 투여 간격에 비해 말기 반감기가 상대적으로 짧고 투여 전 수준이 28일 분석의 정량 수준보다 낮았기 때문에 축적으로 인해 반복 투여 후 노출의 증가는 없을 것임.
- (총 항-BMN111 결합 항체) 투여 기간 및 회복 기간 종료 시 BMN111 처리군에서 측정되었으며 암컷에서 더 많이 발생함.
- (콜라겐 유형 II 수준) 콜라겐 유형 II의 리모델링은 연골 내 골 형성과정의 일부로 예상됨.
- (결론) 1) 심한 과장된 약리학을 반영하는 골격 관련 소견으로 이어진 연골내 골형성의 촉진과 2) 독성학적 의미가 없는 것으로 보이는 총 항-BMN111 항체의 존재를 포함함. 일부 조직학적 소견은 암컷보다 수컷에서 더 심각한 것으로 보임. 이는 암컷에 비해 수컷이 전반적으로 더 많이 노출되기 때문일 수 있음. 500μg/kg군에서 뒷다리 이동성 감소, 발목부종 및 관련 육안 및 현미경적 관찰을 제외하고 결과는 일반적으로 가역적임. 500μg/kg의 용량 수준에서 뒷다리의 사용을 제한하는 지속적인 육안 및 현미경적 발목 관찰에 기초하여 이 연구에서 BMN111에 대한 NOAEL은 150μg/kg임. 150μg/kg 을 28일 동안 랫드에 BMN111을 매일 투여한 결과 수컷의 평균 C_{max}는 73,333pg/mL, $AUC_{0\text{-}t}$는 3,381,317pg*min/mL 이었고 암컷의 평균 C_{max}는 36,633pg/mL, $AUC_{0\text{-}t}$는 1,043,417pg*min/mL임.

4.2.2.3. 28일 회복기간이 포함된 SD 랫드에 BMN111 피하투여에 대한 26주 반복 투여 독성시험 및 독성동태학시험(BMN111-11-036, GLP)

- (시험 목표) 최소 26주 동안 성숙한 랫드에 피하 주사를 통해 매일 BMN111을 투여할때 독성을 평가하고 TK를 결정하고 가역성, 지속성 또는 28일 회복기간 후 지연발생을 평가함. 이 시험은 연령이 있는 랫드(~8-9개월령)에서 수행되었는데 이는 이 연령의 랫드에서 연구 초기 단계 또는 이전에 성장판이 닫힐 것으로 예상되기 때문임. BMN111을 사용한 만성 치료의 장기시스템에 대한 다른 가능한 독성 영향 평가를 허용함.
- (실험 설계) 군당 15마리(회복군은 각 5마리, TK군은 각 6~9마리)의 암수컷 SD 랫드에 BMN111를 0, 50, 150, 500μg/kg으로 26주 동안 반복 피하 투여함.

- (사망례) 수컷 8마리와 암컷 9마리는 예정된 투여 단계 부검까지 생존하지 못했음.
- (임상 징후) 연골 내 골 성장과 관련된 임상 징후가 용량 관련 방식으로 관찰되었으며 사지, 외반의 제한된 사용, 변경된 보행 및 꼬리 꼬임이 포함됨.
- (혈액학) 500μg/kg군의 암컷에서 투여 86일차 및 177일차에 백혈구 및 절대 림프구 수가 경미하게 증가함.
- (임상 화학) 투여 86/87일 및 177일에 500μg/kg군의 암컷에서 최소로 낮은 크레아티닌, 투여 177일차에 500μg/kg군의 수컷에서 약간 낮은 콜레스테롤, 투여 86/87일 및 177일에 ≥150μg/kg군의 수컷에서 낮은 트리글리세리드, 투여 86/87일에 ≥500μg/kg군의 암수컷에서 약간 더 높은 무기 인, ≥150μg/kg군의 수컷과 86/87일 및 177일에 500μg/kg군의 암컷에서 최소로 더 높은 알칼리성 포스파타제는 BMN111 약리학적 효과로 인한 조골세포 활성 증가와 관련이 있는 것으로 간주됨.
- (뇨 검사) ≥ 150μg/kg군의 암컷에서 투여 단계의 177일차에 소변량과 소변 크레아티닌 비율이 약간 높은 소변 감마 글루타밀 전달 효소로 관찰됨.
- (장기 무게)

✓ (폐) 500μg/kg군의 모든 동물에서 절대/상대적 폐 무게은 통계적으로 유의미하게 증가함.

✓ (부신) 500μg/kg군의 수컷에서 절대/상대적 부신은 대조군 대비 상당히 높았음(17% 증가).

✓ (뇌) 회복군의 500μg/kg군의 수컷에서 더 낮은 절대 및 뇌 중량, 상대 간 중량이 관찰됨.

- (육안 소견)

✓ (뼈) 비정상적인 형태의 뼈가 관찰됨.

✓ (두개골 변화) 두개골 뚜껑의 비정상적인 형태가 관찰됨

✓ (대퇴골, 흉골, 무릎 관절, 손목 관절뼈, 경골, 척수 및 미골 척추) 연골 세포의 증가 및 해체를 특징으로 하는 증가된 성장판 두께 및 성장판 이형성증을 포함한 약물 관련 현미경적 소견이 ≥50μg/kg군의 수컷 및 ≥ 150μg/kg군의 암컷에서 관찰됨.

- (정자수 감소) 150 및 500μg/kg군의 수컷에서 30.5% 및 26.5%의 정자 수가 현저하게 감소함.
- (ADA) 일부 동물은 176일차 및 211일차에 양성 ADA 결과를 보였음. 양성 ADA 결과(>20-2500 역가)가 모든 약물투여군에서 관찰됨. 그러나 양성 응답률은 용량 수준에 의존하지 않았음. 50μg/kg군의 경우, 수컷 10/13마리 및 암컷 9/14마리가 176일차에 양성 ADA 반응을 보였음. 150μg/kg의 경우 수컷 11/15마리 및 암컷 11/15마리가 양성 ADA 반응을 보임. 500μg/kg의 경우 176일차에 수컷 5/19마리 및 암컷 12/24마리가 ADA 양성을 보였고 211일차에 수컷 1/5마리 및 암컷 3/5마리가 ADA 양성을 보였음. 500μg/kg군의 수컷 1마리는 176일차에 양성 반응을 보였지만 211일차에는 음성이었음. 500μg/kg군의 암컷 2마리는 211일에 음성 ADA 결과를 보였음. 그러나 연구로 인해 설계 및 이들 동물에서 독성동태학적 농도 샘플이 수집되지 않았다는 사실 때문에 양성 ADA가 BMN111의 TK에 미치는 영향을 직접 평가할 수는 없었음.
- (TK) 피하 주사 후 BMN111은 이전의 랫드 연구에서 관찰된 것처럼 빠르게 흡수되고 제거됨. 수컷은 일반적으로 1일차와 85일차에 암컷에 비해 BMN111 노출이 약간 더 높았음. 176일차에 BMN111에 대한 노출은 일반적으로 암컷에 비해 수컷에서 비슷함. 500μg/kg군을 제외하고 AUC 및 C_{max} 모두에서 수컷의 노출이 암컷보다 2배 이상임. 암수컷의 평균 농도 시간 프로파일은 BMN111에 대한 노출이 일반적으로 평가된 모든 TK 일에 50~500μg/kg으로 용량 수준이 증가함에 따라 증가했음. 결과는 BMN111의 평균 농도가 일반적으로 매일 반복 투여 후 1일차보다 높았음. 수컷과 암컷에 대한 혈장 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}180m}$의 50~500μg/kg/day로의 상응하는 증가는 일관되게 용량 비례하지 않았음(1:1).
- (결론) BMN111의 50, 150 또는 500μg/kg의 매일 피하 투여는 연골 내 골 형성 촉진에 대한 BMN111의 약리학적 효과와 크게 관련된 독성이 관찰됨. 효과는 암컷보다 수컷에서 더 심각한 것으로 나타났는데 아마도 수컷의 더 많은 노출 때문일 것임. 생체 내에서 관찰된 뼈 구조 및 기능에 대한 영향과 ≥150μg/kg군에서 관찰된 정자수에 대한 영향으로 인해 26주 동안 매일 처리된 랫드의 BMN111에 대한 NOAEL는 50μg/kg으로 결정되었으

며 이는 수컷의 경우 C_{max} 19,830pg/mL 및 AUC_{0-180} 592,675pg*min/mL, 암컷의 경우 C_{max} 16,800pg/mL, AUC_{0-180} 635,775pg*min/mL에 해당함.

4.2.2.4. 어린 랫드에서 BMN111의 26주 피하 주사 독성 연구 후 6주 회복 시험(BMN111-11-052, GLP)

- (시험 목표) BMN111의 독성을 평가하고 골격 및 생식 발달을 포함하는 랫드의 PND에서 유아기부터 성숙기까지 26주 동안 매일 투여한 후 6주 회복 기간을 거쳐 독성 효과의 가역성 또는 후기 발병을 평가함. 이 연구는 생후 7일령의 랫드에서 수행되었으며, 이는 일반적인 발달을 위해 0-4 주령의 인간 영아와 동등하다고 간주되며 신생아 랫드의 긴 뼈에서 1차 및 2차 골화 중심이 나타나기 전임(Kilborn 2002). 이 연구는 26주 동안 진행되었으므로 긴 뼈의 성장판 융합을 통해서는 아닐지라도 유아기, 청소년기 및 완전 성숙기까지 동물을 평가함.
- (실험 설계) 군당 최대 27마리의 암수컷 SD 랫드에 BMN111를 0, 10, 30, 90μg/kg으로 26주 동안 반복 피하 투여함.

- (사망례)

✓ (이유기 전) 90μg/kg군의 수컷 1마리와 30μg/kg군의 암컷 1마리가 PND15일에 사망함.

✓ (이유기 후) 대조군, 10, 30, 90μg/kg군에서 각 1, 2, 4, 1마리가 발생함.

- (안과 검사, 놀람 반응, 질 개방 시기, 귀두 포피 분리 시기, 발정 주기, 응고 평가변수, 소변 검사 평가변수, 정자 발달, 정자 평가변수 또는 장기 중량) 변화 없음.
- (임상 징후) 90μg/kg군에서 12주차(PND 84)부터 수컷에서 14주차(PND98)에 암컷에서 뒷발 및 뒷다리의 사용 및 모양, 비정상적인 보행, 발이 튀어나온 것, 두드러진 등뼈, 구부린 자세 및 구부러진 꼬리가 관찰됨. 30μg/kg군의 암컷 3마리에서도 마른 체형이 관찰됨. 심한 경우 뒷발의 비정상적인 일반적인 형태 또는 모양은 방사선학적 평가 및 전체 병리학적 발견에서 골곡된 경골에 해당함.
- (체중 변화) 90μg/kg군의 수컷의 평균 체중이 낮아지는 경향이 있었는데 이는 치료 기간이 끝날 무렵 체중 증가가 약간 더 낮아졌기 때문임(대조군 대비 최대 6%). 반대로 30μg/kg군의 수컷은 20주부터 약간 더 높은 체중을 보였고 회복 기간이 끝날 때까지 지속됨(대조군 대비 최대 +5%). 대조군과 비교하여 하위집단 C(짝짓기를 위한 동거가 시작될 때까지)에 할당된 수컷에서 기록된 체중의 차이는 없음
- (성장 평가) 정수리 엉덩이와 꼬리 길이 측정으로 평가한 성장은 90μg/kg군의 암컷에서 8주차부터 시작하여 15주차에 90μg/kg군의 수컷에서 증가함. 성장의 차이는 투여기간과 회복 단계 전반에 걸쳐 지속됨. 30μg/kg군의 꼬리와 정수리 엉덩이 길이는 때때로 대조군보다 길었지만 수컷의 경우 더 높은 체중으로 설명됨.
- (체중 및 사료 섭취량 변화) 90μg/kg군의 수컷의 체중에 대한 영향은 16주차부터 이 그룹의 평균 사료소비가 감소했기 때문일 가능성이 높음. 마찬가지로 90μg/kg군의 수컷의 더 높은 체중 증가는 16주차에 시작하는 대조군에 비해 이 그룹의 사료소비량 증가와 관련이 있을 가능성이 높음.
- (신경 기능) 24/25주 및 30/31주 FOB(Functional observational battery, 기능관찰 종합평가) 시점에 90μg/kg군의 특히 수컷에서 신경근 기능에 대한 변화가 관찰됨. 경우에 따라 동물의 상태로 인해 신근 추진력, 발가락 핀치, 위치 활동 및 뒷다리 그립 강도와 같은 일부 시험을 고용량 동물에서 수행할 수 없었음. 암수컷 모두 비정상적인 보행이 관찰되었으며 운동 활동, 신체 위치, 양육 활동, 발가락 핀치에 대한 반응 및 각성의 변화는 수컷에서만 나타남.
- (운동 감소) 13/14주부터 90μg/kg군의 수컷에서 운동 활동의 감소가 관찰되었으며 이는 투여 및 회복 단계 전반에 걸쳐 지속되었으며, 암컷에서는 변화 없음. FOB 관찰과 마찬가지로 이러한 차이는 수컷의 뒷다리와 발의 신체 상태와 관련된 보행장애에 기인함.
- (기억 학습) 신시내티 물 미로(Cincinnati Water Maze)에서 기억과 학습에 대한 평가에서 수영 능력은 고용량 수컷의 뒷발 및 다리 상태에 의해 영향을 받음. 각 경로를 완료하는데 걸리는 시간은 대조군에 비해 90μg/kg군의 수컷의 경우 크게 증가했지만 오류 수는 증가하지 않았으며 미로를 완료하는데 걸리는 시간의 차이는 순전

히 BMN이 아닌 신체 상태로 인한 수영 능력 저하 때문임을 시사함.

- (생식능; 가임지수) 대조군 대비 90μg/kg군에서 약간 감소했지만 과거 대조군 범위 내임. 수태능 및 짝짓기까지의 평균 일수는 치료에 의해 영향을 받지 않았으며 이러한 변화는 발생동안 BMN111 처리가 아닌 생물학적 변이에 기인한 것임.
- (경골 및 골 변화) 16주부터 90μg/kg군의 모든 수컷에서 경골 말단부 및 골 간단부의 약측 방사선 투과성이 경미하거나 크게 증가함.
- (원위 대퇴골 및 근위 경골) 16주부터 원위 대퇴골 및 근위 경골의 최소에서 중간정도의 방사선 투과도가 90μg/kg군의 수컷의 약 절반에서 관찰됨.
- (상완골 근위부, 요골, 척골/주두골, 발꿈치 뼈 또는 중족골 뼈) physes도 90μg/kg군의 수컷과 30μg/kg군의 소수의 수컷에서 최소에서 약간의 방사선 투과성으로 관찰됨.
- (올레크라논만(팔꿈치의 염증)의 방사선 투과성) 대부분 ≥30μg/kg군의 암컷에서 관찰됨.
- (종골) 종골의 비정상적인 모양은 90μg/kg군의 수컷 약 절반과 90μg/kg군의 암컷의 1마리에서 원위 경골의 변위와 관련이 있음.
- (방사선학) 26주차에서 방사선학적 병변은 16주차 연구에서 관찰된 병변과 유사했으며 꼬리 척추에 대해 지적된 추가 소견(척추간 공간 감소 및 척추측만증/후만증 및 방사선투과성 증가 및 비정상적인 모양)과 더불어 주로 90μg/kg군의 수컷에서 발생률과 중증도가 증가함. 회복 기간 말기에 대퇴골 근위부와 경골 원위부에서 방사선 소견은 치료 기간 말기에 평가된 동일한 동물(원위 경골에서 90μg/kg군의 암컷 제외)과 발생률 및 중증도가 유사했으며 근위 대퇴골 및 원위 경골 병변과 관련된 더 두드러진 골막 주위반응을 보임. 90μg/kg군의 암컷의 올레크라논, 중족골, 요골/척골에서 발생률 및 중증도가 낮은 일부 성장에서 부분적인 회복을 보임.
- 방사선학적 평가와 유사한 경향으로 in vivo DEXA 스캔은 대조군에 비해 대퇴골 및 요추에서 BMC(골 무기질 함량) 및 BMD(골 무기질 밀도)가 감소한 것으로 나타남. 26주차까지 BMC 및 BMD 감소는 90μg/kg군의 암컷에서도 관찰됨. 회복 기간 말기에 투여 기간에서 관찰된 변화는 일반적으로 지속됨.
- pQCT에 의한 BMD 및 BMC 평가는 BMN111 치료와 관련하여 유사한 효과를 나타냄. 14/15주부터 시작하여 투여 및 회복 기간 동안 계속해서 90μg/kg BMD 및 BMC로 치료받은 암수컷에서 대조군에 비해 근위 경골 형이상학에서 감소함. 경골골의 스캔은 또한 90μg/kg군의 수컷에서 감소된 BMC, 피질 영역 및 피질 두께를 보여줌. 25/26주까지 이러한 차이는 90μg/kg군의 암컷에서도 관찰됨.
- (경골 길이) 6주차부터 90μg/kg군의 수컷에서 통계적으로 유의한 증가가 관찰됨(암컷은 유의하지 않았음).
- (대퇴골 및 요추 길이) 16주차까지 90μg/kg군의 암수컷 모두 증가함.
- (상완골 길이) 고용량 수컷에서 증가하였으며, 암컷의 경우 증가했지만 유의미하지 않음.
- (두개골 및 상완골 길이) 26주차까지 수컷의 경우 유의한 증가가 관찰됨.
- (혈액학) 최소 증가 호중구 수(대조군 대비 +56%)가 치료기간 종료 시 90μg/kg군의 암컷 3/8마리에서 관찰되었지만 이러한 값은 통계적으로 유의하지 않음.
- (임상 화학) ≥30μg/kg군의 수컷의 혈청인 증가와 혈청 알칼리성 포스파타아제 증가 및 크레아티닌 감소가 90μg/kg군의 수컷에서 관찰됨.
- (방사선 사진 결과) ≥30μg/kg군의 암수컷 모두 대퇴골 두경부에서 변색, 함몰 또는 융기, 골절 및 비정상적인 크기가 관찰됨. 비구의 비후화 및 대퇴-비구관절의 확대가 90μg/kg군의 암수컷에서 관찰됨. 90μg/kg군의 수컷에서도 경골과 경골-족골 관절의 비대 및 융기 부분이 관찰됨. 6주간의 회복기간 후, PND 231 부검에서 유사한 육안 관찰이 대퇴골, 경골 및 관절에서 나타남.
- (조직학) PND189에 안락사시킨 동물에서 BMN111 관련 소견은 임상적, 육안적 및 방사선학적 소견과 일치하는 ≥30μg/kg군의 골격 구조에서 관찰됨. 영향을 받은 뼈는 부속기 골격(후방 및 전방), 축골 및 관절임. 변화는 주로 성장판 및 관련된 골간단(뼈의 양 끝인 골단과 가운데 긴 부분인 골간 사이의 부분)에 영향을 미침. 관절

과 관절 연골도 이차적으로 영향을 받음. 암수컷 차이 없음. 변화는 연골 세포 증식, 대퇴골 두경부 및 비구의 변성 및 괴사, 경골의 무질서한 연골 및 뼈 성장에 대한 약리학적 효과와 관련된 수많은 뼈의 physes의 확대 및 지속성 및 경골 관절의 관절/관절주위 염증으로 구성됨.

- PND231 부검에서 6주간의 무치료 기간 후 뼈의 현미경 소견 대부분은 척골과 요골을 제외하고 여전히 존재함. PND 189 부검에서 관찰된 것과 비교하여 근위 대퇴골 및 비구에서 퇴행성/괴사성 변화의 중증도가 약간 감소하고 원위 경골에서 무질서한 연골/뼈 성장의 중증도가 약간 증가함.
- (뼈 너비 및 길이) 90μg/kg군의 뼈 너비가 감소함에 따라 뼈 길이가 증가함.
- (성장판) PND189에 안락사한 동물에서 성장판 두께의 BMN111 관련 증가는 대조군 대비 90μg/kg군의 수컷(9%)과 암컷(15%) 모두에서 관찰됨.
- (대퇴골) PND189에서 수집된 대퇴골에 대한 ex vivo DEXA 스캔은 in vivo 스캔과 일치하여 90μg/kg군의 암수컷에서 전체 대퇴골 BMD와 90μg/kg군의 수컷에서 BMC의 상당히 감소함. Ex vivo에서 평가된 여러 표본은 대퇴골 두/경부의 골절 또는 제한된 광물화로 인해 대퇴골두 또는 경부가 없었으며(수컷 5마리, 암컷 1마리는 90μg/kg으로 처리됨) 근위 대퇴골 영역이 감소한 것으로 보고됨. 90μg/kg군의 손상되지 않은 샘플에서 증가가 관찰되었으며 이는 in vivo 결과와 일치함.
- (Ex vivo pQCT 스캔) PND 189 부검에서 90μg/kg군의 대퇴골이 총 면적과 피질면적, BMD, BMC 및 두께가 감소하여 모든 수컷에 대해 유의미한 수준에 이르렀고 암컷에 대한 피질 면적과 BMD에서만 유의미한 것으로 나타남. 내골 둘레와 골막둘레도 감소함.
- (L4 척추골) PND 189에 90μg/kg군의 수컷과 ≥30μg/kg군의 암컷에서 채취한 L4 척추골은 총 및 섬유주 BMD 및 BMC가 감소함.
- (뼈 폭, BMD, BMC 및 미세한 퇴행성 변화) 감소는 뼈 생체역학의 변경에 반영됨. 골질량과 골강도 사이에는 강한 상관관계가 있음. 여러 대퇴골에 대한 실험은 고용량 동물에서 채취하는 동안 골절된 뼈와 뼈 손상으로 인해 불가능했음. 손상되지 않은 상태로 시험된 대퇴골은 ≥30μg/kg군의 수컷과 90μg/kg군의 암컷에서 최대 하중, 강성, 실패까지의 작업(AUC) 및 인성(toughness, 강인함)이 감소함. 90μg/kg군의 L4 척추체도 피크 하중, 강성 및 AUC가 감소함. 6주간의 회복 기간 후 뼈 역학에 대한 영향은 30μg/kg군의 수컷에서 회복되었지만 90μg/kg군에서 지속됨.
- (TK) BMN111에 대한 노출이 PND188에서 용량 수준이 증가함에 따라 증가함. BMN111의 평균 농도는 매일 여러번 투여한 후 PND7보다 PND188에서 더 높음. 암수컷에 대한 BMN111 용량 증가에 따른 BMN111 노출의 상응하는 증가는 일관되게 용량 비례(1:1)가 아님. 모든 치료군에 대해 PND7 및 188의 다양한 독성동태학적 시점에서 BMN111 농도 값(대부분의 CV>40%)에서 넓은 가변성이 관찰됨. 피하 주사 후, BMN111은 빠르게 흡수되었으며 T_{max} 값은 PND 7의 첫 번째 투여 후 5.0분에서 26주 일일 투여 후 PND188의 5~30분임. C_{max}에 도달한 후 BMN111 농도는 PND 188에서 40.1-44.1분 범위의 $t_{1/2}$ 값으로 급격히 감소함. PND 7에서 여러 PK 평가 변수는 제거율 상수 λz.의 계산을 위해 필요한 정량화 가능한 BMN111 수준이 충분하지 않아 모든 용량 수준에서 계산할 수 없었음. BMN111 관련 효과의 연구 종료점에서 관찰된 성별 차이와 일치하게, 수컷은 C_{max}와 AUC_{0-t} M/F 비율이 각각 0.87-12.3, 1.60-2.25 사이인 모든 용량에서(PND 7의 90μg/kg에서 C_{max} 제외)에서 PND 7(C_{max}) 및 PND188(C_{max} 및 AUC_{0-t})에서 암컷에 비해 BMN111 노출이 더 높았음. C_{max}값은 10μg/kg군의 수컷을 제외하고 PND 7에 비해 PND 188에서 더 높았음. 반감기가 짧기 때문에 C_{max}의 182일째 용량 증가가 축적으로 인한 것 같지 않으며 여러 일일 용량 투여 및 유아기에서 성인기로의 생리적 발달로 인한 청소율의 변화를 반영할 가능성이 있음.
- (ADA) 모든 용량에서 관찰되었으며 3가지 치료군 모두에서 PND188에서 유사한 양성 ADA 반응 발생률을 보였음. 암수컷 차이 없음. 6주의 회복기간 후, PND 230에 검출된 양성 ADA 발생률은 10μg/kg 및 90μg/kg군에서 188일에 비해 감소함. 항체 발생률은 회복 기간 이후 처리된 동물에서 30μg/kg으로 일정하게 유지됨. 6주의

회복 기간 이후 평균 및 중앙값 ADA 역가가 감소했으며 용량 그룹 전체에서 평균 72% 감소함. 관찰된 CTX I 값에는 차이가 없음. 골 형성 마커인 P1NP는 PND21에서 대조군에 비해 90μg/kg군의 암컷과 30 및 90μg/kg군의 수컷에서 더 낮음.

- (골 재흡수 마커인 **TRACP 5b)** 대조군에 비해 모든 용량 수준의 수컷과 고용량 암컷에서 16주와 26주에 더 높았고 90μg/kg군의 수컷에서 유의미한 수준에 도달했음. PND21일과 26주차에 **연골 분해 마커인 CTx-II**는 90μg/kg군의 수컷에서 더 높았고 26주차에 유의미한 수준에 도달함. 회복기간 말기에 뼈 바이오마커 수준은 모든 동물의 대조군과 유사함.
- (결론) PND 7~188까지 어린 랫드를 10, 30 또는 90μg/kg로 매일 피하주사로 치료하면 뼈 병변의 용량 관련 증가, 뼈 무기질 및 밀도 감소, 그에 상응하는 생체역학 감소가 발생함. 감소된 사지 및 관절 기능, 종창 및 변위된 관절 표면으로 인한 관절의 비정상적인 외형이 관찰됨. 이러한 변화는 성장의 증가(엉덩이와 꼬리 길이), BMD/BMC의 감소, 랫드가 성체가 될 때까지(약 8-15주) 뼈의 과성장과 관련된 임상 징후가 거의 나타나지 않는 초기 발달 동안 관찰되지 않음. 연구에 대한 골격 영향을 발생률과 중증도에는 성별 차이가 있었는데, 이는 수컷의 BMN111 노출이 더 높았기 때문일 가능성이 높음. 26주 동안 치료받은 어린 랫드에 대한 NOAEL은 이 용량 수준에서 낮은 유병률과 발견의 심각성으로 인해 10μg/kg/day로 결정됨. 이는 PND 188에서 수컷의 C_{max} 680pg/mL 및 $AUC_{0\text{-}t}$ 22,842pg*min/mL, 암컷의 평균 C_{max} 527pg/mL 및 $AUC_{0\text{-}t}$ 10,133pg*min/mL에 해당함.

4.2.2.5. 원격 계측되는 원숭이에서 BMN111 B3의 피하 투여 후 용량 결정 연구 및 7일 반복투여 혈역학, 독성 및 독성동태연구 (I 상 및 II 상) (BMN111-09-067, Non-GLP)

- (시험 목표) CV 기능(I 상)과 관련하여 BMN111의 최대 허용 단일 피하 용량(MTD)을 결정하고 원숭이에 연속 7일 매일 투여했을 때 (II 상) MTD의 효과와 MTD보다 2.5배 높은 용량의 효과를 관찰하는 것임. MTD는 명백한 CV 관련 임상 징후 없이 관찰된 BP의 10% 감소 및 HR의 25% 증가가 관찰된 용량 수준으로 정의됨.
- (실험 설계) 군당 4마리의 암수컷 사이노몰거스 원숭이에 BMN111를 (I 상)0, 1.4, 7, 14, 28, 70μg/kg/day(anesthetized), 0, 28, 49, 70, 140μg/kg/day(conscious) 및 (II 상) 0, 28, 70μg/kg/day(conscious)로 7일 동안 피하 주사함

- (사망례) I상 동안, 마취와 관련된 사망이 4일째 1건 발생함. 사후 육안 검사는 기관 내 삽관이 기도 자극 및 그에 따른 인두 부종을 초래했음. 마취 후 회복 동안의 이러한 합병증은 BMN111 투여와 관련되지 않은 절차와 관련된 것으로 간주됨.
- (임상 징후, 사료섭취량 및 체중 변화) I 상 또는 II 상 동안 변화 없음.
- (주사 부위) 피하조직의 염증 및 약간의 출혈이 모든군의 주사부위에서 나타났고 약물처리군에서 더 두드러졌음.
- (II 상에서는 혈액학, 임상화학 또는 소변검사 평가변수, 절대/상대적 장기 중량 및 육안 병리학) 변화 없음.
- (조직학) 모든 BMN111군의 골단 성장판의 비대 영역의 최소 내지 경미한 확장이 관찰됨
- (결론) BMN111을 최대 70μg/kg의 용량 수준으로 7일 동안 피하 투여한 어린 의식이 있는 사이노몰거스 원숭이에게서 임상징후, 사료 섭취량, 체중, 절대적 또는 상대적 장기 무게 및 육안적 병리학 평가변수의 약물 관련 변화는 관찰되지 않았음. 조직학적 발견은 BMN111의 작용 메커니즘을 확인하는 성장판의 비대 영역의 확장으로 제한됨.

4.2.2.6. 7일간의 회복기간이 포함된 사이노몰거스 원숭이에서의 28일 반복 투여 피하 주사 독성 및 독성동태학 시험(BMN111-11-019, GLP)

- (시험 목표) 사이노몰거스 원숭이에게 28일 동안 피하주사를 통해 매일 투여했을 때 BMN111의 독성을 평가하고 TK를 결정하고 7일 회복 후 가역성, 지속성 또는 모든 효과의 발생지연을 평가하는 것임.

• (실험 설계) 군당 4~7마리(회복군은 군당 3마리)의 암수컷 사이노몰거스 원숭이에 BMN111를 0, 20, 90, 300μg/kg/day로 28일 동안 피하 주사함

- (사망례) 없음
- (임상 징후, 사료 섭취, 체중, 혈압 및 심전도) 변화 없음
- (심박수) 투여 1일차에 투여 후 2-3시간에 300μg/kg군의 수컷(28-42%)과 암컷(9-33%)에서 더 높은 심박수가 관찰됨. 5시간 후, 투여 단계의 8일, 15일 및 22일에 덜 두드러진 효과로 베이스라인으로 돌아옴. 본 연구에서는 이 평가변수의 늦은 측정, 투여 후 4시간(최하점은 투여 후 -1시간) 및 BP 측정 동안 동물에 적용된 스트레스(의식 있는 동물에게 커프를 배치하는 것) 때문에 본 연구에서 일관된 BP의 변화는 관찰되지 않음.
- (혈액학, 응고, 임상화학, 뇨검사 및 뇨화학) 변화 없음
- (장기 무게 및 육안 검사) 변화 없음
- (대퇴골 길이) 통계적으로 유하지 않은 증가를 초래했으며, 이는 어린 동물에서 예상되는 약력학적 효과임.
- (조직학)

✓ (흉골) 약물투여 모든군에서 흉골 성장판의 두께가 증가함. 비후는 주로 증식, 성숙 및 비대 영역에서 연골 세포의 증가된 층을 특징으로 함. 최소에서 경미한 범위였으며 수컷에서 더 뚜렷했으며 명확하게 용량 의존적이지 않음. 흉골 부분의 골화 성분은 정상으로 나타났으며, 이는 연골 내 골화가 정상적으로 진행되었음을 시사함.

✓ (대퇴골의 해면골, 일차 해면체 및 해면골) ≥20μg/kg군에서 변화가 관찰됨. 원위 대퇴골의 성장판의 3개의 하위영역(예비 연골 영역, 증식 영역 및 비대/석회화 영역)의 전체 면적과 높이는 90 또는 300μg/kg군의 암수컷의 증식 및 비대 영역의 면적과 높이가 증가함.

✓ 300μg/kg군의 수컷의 키와 암컷의 면적 및 키 증가가 관찰됨.

✓ (원발성 해면체) 두께 증가, 괴사 및 혈관 침범 감소가 포함됨.

✓ (해면골) 섬유증과 출혈이 포함됨.

- (TK) 피하 주사 후 BMN111은 빠르게 흡수되어 혈장 순환에서 제거됨. 평균 $t_{1/2}$ 값은 일반적으로 2일차에 모든 용량군에서 유사했지만 28일차 300μg/kg/day군에서 더 높음. 일반적으로 90 및 300μg/kg/day군에서 2일차 및 28일에 암수컷 차이 없음. 그러나 2일과 28일의 20μg/kg/day군(정량화 하한에 대한 데이터가 제한적임)에서 수컷은 일반적으로 암컷에 비해 BMN111 노출이 증가했으며 2일차 및 28일차에 각각 평균 C_{max} M/F 비율은 1.73 및 1.63, AUC_{0-600m} M/F 비율은 4.74 및 4.14임. C_{max} 및 AUC_{0-600m}의 평균값은 일반적으로 1.22에서 3.88 범위의 평균 축적 비율로 2일보다 28일에 더 높음. BMN111의 상대적으로 짧은 반감기와 28일에 관찰된 정량 한계 미만의 많은 농도 값을 감안할때 축적으로 인해 반복투여 후 노출 증가가 일어날 가능성은 낮음. 반복 투여 후 노출 증가는 시간 의존적 약동학을 시사함. 이는 원숭이에서 BMN111의 NPR-C 매개 청소율 조절과 같은 여러 메커니즘에 기인할 수 있음. 암수컷의 평균 농도 시간 프로필은 BMN111에 대한 노출이 20~300μg/kg/day로 용량 수준이 증가함에 따라 증가함. 평균 혈장 C_{max} 및 AUC_{0-600m}의 증가는 일반적으로 용량 비례보다 컸음.
- (심방 나트륨이뇨 펩티드, ANP) 변화 없음
- (혈장 cGMP) 증가는 2일차 및 28일차에 모든 BMN111 치료군에서 투여후 30분 및 60분에 관찰됨. cGMP 수준은 일반적으로 용량 수준이 증가함에 따라 증가했으며 cGMP수준이 매우 변동성이 큰 300μg/kg군의 수컷을 제외하고 2일차 및 28일사이에 유사함. 28일차의 노출 증가는 cGMP 수준에 영향을 미치지 않음. 동물 I01451(항 BMN111 항체가 있는 20μg/kg 암컷)의 경우 cGMP 수준의 증가가 2일차에 관찰되지 않았고 28일차에는 최소한의 증가만 관찰됨. 동물 I01464(항-BMN111 항체가 있는 300μg/kg 암컷)의 경우, cGMP 수준은 300μg/kg군의 암컷의 평균 cGMP 수준과 비슷함.
- (CTX II 수준) 연골 리모델링이 연골 내 뼈 형성 과정의 일부이기 때문에 예상대로 BMN111 투여에 대한 반응으로 증가함.
- (결론) BMN111을 사이노몰거스 원숭이에게 투여하는 것은 20, 90 및 300μg/kg으로 매일 28회 피하주사로 내약

성이 우수함. BMN111 관련 효과는 1) 300μg/kg군에서만 볼 수 있는 일시적 심박수 증가, 2) BMN111군에서 연골 내 골 형성 촉진 및 3) 노출이 감소한 한 암컷에서의 전체 항-BMN의 존재로 예상되고 제한됨. 암컷보다 수컷에서 관찰된 더 높은 노출과 일치하는 대퇴골에서 더 뚜렷한 조직학적 효과를 나타냄. 흉골과 대퇴골의 성장판 관찰은 BMN111의 작용 메커니즘과 일치했으며 회복 단계가 끝날 무렵 부분적으로 역전됨. 따라서 이러한 관찰은 불리한 것으로 간주되지 않음. 이러한 조직학적 변화는 고용량군에서 BMN111의 과장된 약리학적 활성에 기인한 것임. 예상한 바와 같이 cGMP 및 CTX II 수준은 BMN111 투여에 대한 반응으로 증가함. ANP 수준에는 변화가 없음. 표적 장기 독성은 정의되지 않았으며, NOAEL은 300μg/kg이었으며, 이는 수컷의 C_{max} 132,071pg/mL, $AUC_{0\text{-}600m}$ 11,646,607pg·min/mL, 암컷의 평균 C_{max} 144,357pg/mL 및 $AUC_{0\text{-}600m}$ 10,673,021pg·min/mL임.

4.2.2.7. 28일간의 회복기간이 포함된 사이노몰거스 원숭이에서의 26주 반복 투여 피하 주사 독성 및 독성동태학 시험(BMN111-11-035, GLP)

- (시험 목표) 26주 동안 매일 투여했을 때 BMN111의 독성을 평가하고 TK를 결정하는 것임. 26주 동안 매일 투여한 후 28일 회복 기간을 거쳐 독성 효과의 가역성 또는 후기 발병을 평가함. 이 연구는 수컷의 경우 57개월령, 암컷의 경우 63개월령의 평균 성장판 폐쇄 연령에 도달하지 않은 성적으로 미성숙한 2-3세령 원숭이를 대상으로 수행됨(Kilborn 2002).
- (실험 설계) 군당 4마리(회복군은 군당 3마리)의 암수컷 사이노몰거스 원숭이에 BMN111를 0, 20, 90, 300μg/kg/day로 26주 동안 피하 주사함

- (사망례) 없음
- (사료섭취량, 체중, 심전도 평가 변수, 혈압, 임상 병리 평가 변수, 장기 무게 또는 뼈 생체 역학) 변화 없음
- (임상 징후) 300μg/kg(수컷 4/7, 암컷 1/7)군의 뒷다리와 고관절 기능의 변화가 관찰됨. 한 수컷의 경우 빠르면 투여 단계 88일째에 움직임의 범위가 감소했고 엉덩이 사용의 제한은 투여 단계가 끝날 무렵(~21주차)에 나타남.
- (BMC, Bone mineral content_뼈 미네랄 함량 및 BMD, Bone mineral density_뼈 미네랄 밀도) 전신 측정과 오른쪽 대퇴골 및 오른쪽 경골/비골에 대한 국소측정에서 BMC 및 BMD에 영향을 미치지 않음. 모든 그룹에서 BMC는 일반적으로 연구가 진행됨에 따라 전반적으로 증가했지만, BMD는 연구 기간 동안 비교적 변화가 없음. BMN111의 투여는 긴 뼈 성장(경골, 대퇴골 및 상완골)에서 선량 의존적으로 증가함. 그 효과는 경골과 상완골에서 더 뚜렷했으며, 통계적 유의성은 더 높은 선량 수준(≥90μg/kg)에서 평균 성장 속도에 주목함. 13~25주에 일반적으로 통제 및 치료 동물에서 성장 속도가 느려졌으며 회복 단계가 끝날 무렵에는 차이가 관찰되지 않음. 이러한 성장 증가는 ≥90μg/kg군의 경골 성장판 높이 증가에 해당하며, ≥90μg/kg군의 수컷과 300μg/kg군의 암컷에서 유의성에 도달함.
- (고관절 및 뒷다리 기능) 감소에 대한 임상 관찰과 일치하여 투여 단계 종료 시 300μg/kg을 안락사시킨 수컷 1마리와 암컷 1마리에서 비정상적인 양측 대퇴골두가 관찰됨. 부검에서 비정상적인 양측 대퇴골두를 가진 300μg/kg군의 수컷에 대해 골반 비구를 현미경으로 검사함. 오른쪽 비구를 형성하는 뼈의 히알린 연골 성장 중심은 왼쪽 비구에 비해 무질서하고 확대됨. 양쪽 비구의 관절 연골은 퇴행성임. 오른쪽 비구에는 관절 연골뿐만 아니라 한쪽 림에서 대략 중심까지의 기저에 있는 대부분의 히알린 연골이 부재하고 과립형 조직으로 대체됨. 오른쪽 비구의 나머지 부분에서는 관절 연골 퇴화가 광범위한 연골 하 구개열과 국소 낭포성 변화를 특징으로 함. 이러한 병변의 회복 가능성은 회복 동물로부터 비구의 절편이 채취되지 않았기 때문에 평가할 수 없음.
- (부검 소견) 흉골 성장판의 두께가 최소에서 약간 증가하는 것이 관찰되었으며, 용량 수준에 따라 발병률과 중증도가 증가함. 28일의 회복 기간 이후, 300μg/kg군의 흉골 성장판은 정상 두께임.
- (L1~L4 척추 길이, 대공 치수 또는 두개골 측정) 변화 없음. 투여 단계가 끝날 때 BMN111을 사용한 매일의 치료는 대조군과 비교할 때 모든 치료 그룹에서 근위 대퇴골 성장판의 면적과 높이에서 선량에 의존적인 증가를

초래함. 현미경 검사에서 모든 치료 그룹에서 일반적으로 최소에서 경도로 처리된 피질 연골의 증식 및 비후성/석화 영역의 두께가 증가한 것으로 나타남. 증식 영역에서 연골 조직화되지 않은 기둥 배열이 또한 90μg/kg군의 암수컷에서 관찰됨. 일차 해면골의 두께 증가는 모든 치료 그룹에서 또한 관찰됨. 이러한 발견은 회복 기간이 끝날 때까지 암컷에서 해결되었지만 300μg/kg군의 2/3 수컷에서 여전히 존재함. 이러한 발견은 골격 성장 및 이 종의 이전 관찰에 대한 BMN111의 약리학적 효과와 일치함.

- (주사 부위) 혈관 주변 백혈구 침윤(림프구/대식세포 및 호산구), 급성 염증, 모발 축을 중심으로 한 육아종성 염증의 작은 초점, 출혈, 섬유화 및 지방근의 퇴행 및 재생은 대조군을 포함한 대부분의 동물의 주사 부위에서 존재함. 주사 부위 발견의 심각도는 미미함. 전반적으로 치료 동물은 혈관 주변 침윤의 발생률/심각도가 약간 더 높았는데, 이는 BMN111이 대조군보다 약간 더 자극적임을 시사함. 모든 주사 부위에서, BMN111군의의 림프구/대식세포 및 호산구의 침윤 발생률/심각도는 대조군보다 높았지만 명확한 투여량에 의존하지는 않았음. 또한, 마지막으로 사용된 주사 부위의 경우, ≥90μg/kg군에서 암컷의 급성 염증 발생률/심각도가 약간 더 높았음. 회복 가능성과 일치하여, 회복군에 대한 전반적인 주사 부위 발견의 발생률과 심각도는 투여 기간이 끝날 때 관찰된 것보다 감소함. 연령, 체중 및 고환 형태학을 평가한 결과 20 또는 300μg/kg군의 수컷 1마리는 투여 단계가 끝날 때 주변부로 간주되었으며, 나머지 수컷은 이 간격으로 안락사되었고 회복 기간이 끝날 때는 모두 안락사된 수컷이 미성숙했음. 주변부 동물에서는 정자 생성에 대한 뚜렷한 효과가 없었음.
- (TK) BMN111이 85일째 20μg/kg군의 3/4 수컷 및 2/4 암컷과 20μg/kg군의 3/4 수컷 및 모든 암컷, 176일째 90μg/kg군의 수컷 1마리에서 검출되지 않았기 때문에 85일째와 176일째에 제한됨. 평균 농도 시간 프로필에 따르면 BMN111에 대한 노출은 20~300μg/kg으로 선량 수준이 증가함에 따라 증가했지만 혈장 농도는 매우 가변적인 것으로 확인됨. 그 후 계산된 PK 매개 변수는 매우 가변적임(CV% > 30%). 평균 C_{max}및 AUC_{0-600m}의 증가는 일반적으로 선량 비례보다 더 컸음. 이전 연구에서 관찰된 바와 같이 피하 투여후 BMN111이 빠르게 흡수되어 혈장 순환에서 제거됨. C_{max} 또는 AUC에 의한 평균 BMN111 노출에서 암수컷 차이 없음. 노출은 일반적으로 85일째와 176일째에 20 및 90μg/kg선량 수준에서 첫 번째 선량 이후보다 낮음. 이러한 계산도 작은 표본 크기로 인해 제한됨. 반대로 300μg/kg 선량 수준의 노출은 일반적으로 85일째와 176일째에 첫 번째 선량 이후보다 더 높았음.
- (ADA) 양성 ADA가 85일째 및 176일째에 여러 동물에서 검출되었으며, 20μg/kg군의 7/8(88%), 90μg/kg군의 2/8(25%), 300μg/kg군의 5/14(36%)에서 항체가 검출됨. 85일째에 양성 ADA 역가를 가진 모든 동물은 176일째에 양성으로 유지됨. 20μg/kg군에서 ADA 발생률이 더 높은 것은 더 높은 선량 수준으로 투여된 동물에 대한 항체 검출 검사에서 약물 간섭의 결과였을 수 있음. 전체 선량 간격(1.03ng/ml)에서 ≥90μg/kg에서 가장 높은 전치 약물 수준은 검사의 특성화된 약물 허용 수준(10ng/ml)보다 약간 낮음. 따라서 ≥90μg/kg에서 약물 간섭이 낮은 항체 검출에 역할을 했을 수 있음. 이는 약물 세척 기간 후 샘플이 항체에 대해 재검사되지 않았기 때문에 결정적으로 결정될 수 없음. 저선량 그룹에서 볼 수 있는 높은 ADA 발생률에 대한 또 다른 가능한 설명은 더 높은 선량의 면역 허용 효과임. 이러한 개인에 대한 집중 시간 데이터의 플롯을 육안으로 검사했으며 ADA 양성 또는 역가 수준의 결과로 TK에 대한 결정적인 영향을 볼 수 없음. TK에 대한 항체의 영향 평가는 20μg/kg군의 85일째와 176일째에 얻은 제한된 TK 데이터에 의해 교란됨.
- (cGMP 수준) BMN111의 투여는 선량에 의존하는 방식으로 혈장 cGMP 수준을 증가함. 300μg/kg군의 암수컷에서 투여 30분 후 및 60분 후 혈장 cGMP 수준이 상당히 증가함(통계적으로 유의하지 않은 13주차 간격에서 수컷의 투여 후 30분 후를 제외하고는 각각의 전치 값의 243~462%). 또한, 90μg/kg(각각의 전치 값의 174%)으로 처리된 암컷에서 26주차에 혈장 cGMP 수준의 상당히 증가함. 13주차와 26주차 cGMP 수준은 유사하게 나타나 BMN111의 약동학적 활동이 26주간 매일 투여해도 크게 변화하지 않았음을 시사함.
- (CTx II) ≥90μg/k군의 CTx II (콜라겐 분해 마커) 수준을 증가시켰지만 회복 단계 동안 역전이 관찰되어 연골 모델링의 미시적 관찰과 일치했다. 뼈 형성마커 P1NP와 BSAP에서 적당히 선량 반응성 증가가 관찰되어

BMN111의 약리학과 관련된 골격 성장의 선량 증가와 일치함. 투여 후 약 30분 및 90분 후와 예정된 안락사일에 측정된 혈장 ANP 및 BNP 수준에 명확한 영향을 미치지 않는 것으로 확인됨.

- (결론) 26주 동안 20, 90 또는 300μg/kg/day으로 BMN111을 매일 피하 투여하는 것은 사이노몰거스 원숭이에서 내성이 있음. BMN111 관련 효과는 골격 성장 및 그에 따른 기능 변화와 관련된 것으로 제한됨. 주입 부위의 가벼운 반응성 증가는 BMN111을 사용한 일상적인 치료에 기인하며 시험약에 대한 면역 반응과 관련되거나 향상되었을 가능성이 있음. 300μg/kg군에서 관찰되는 지속적인 뼈 및 관절 임상 효과로 인해 사이노몰거스 원숭이에서 매일 만성투여를 위한 NOAEL은 90μg/kg/day로 이는 176일차의 C_{max} 10,984pg/mL 및 $AUC_{0\text{-}600m}$ 523,098pg·min/mL에 해당함.

4.2.2.8. 13주의 회복기간이 포함된 BMN111을 매일 피하 투여할 때의 사이노몰거스 원숭이에서의 44주 반복 투여 피하 주사 독성 및 독성동태학 시험(BMN111-11-043, GLP)

- (시험 목표) 최소 44주 동안 사이노몰거스 원숭이에 피하 주사를 통해 매일 투여될 때 BMN111의 독성과 TK를 평가하고 13주 회복 후 효과의 가역성, 지속성 또는 지연 발생을 평가하는 것임. 26주간의 랫드 연구(BMN111 11036)와 유사하게, 이 연구는 BMN111로 만성 치료의 가능한 독성 효과를 평가할 수 있도록 뼈 성장에 대한 약리학적 효과의 영향을 줄이고 더 많은 동물이 치료 기간에서 살아남도록 하기 위해 나이 든 성인 동물을 대상으로 수행됨. 또한, 나이 든 동물은 성적으로 성숙한 영장류에서 BMN111의 만성 투여를 평가할 수 있었음.
- (실험 설계) 군당 4~7마리(회복군은 군당 3마리 추가)의 암수컷 사이노몰거스 원숭이에 BMN111를 0, 25, 75, 250μg/kg/day로 44주 동안 피하 주사함

- (사망례) 없음
- (체중, 사료섭취, 안과적 관찰, 월경 주기 길이, 혈압, 혈액학, 응고, 임상화학, BMC, BMD, 대공 치수, 대퇴골 기계적 검사, 두정골 조직형태계측, 기관 중량, 정자 수, 정자 형태, 정자 운동성, 고환 부피 또는 정자형성) 명백한 BMN111 효과는 없음.
- (임상적 관찰)

✓ (뒷다리) BMN111의 약리학적 효과로 인한 것으로 250μg/kg군의 수컷 5마리와 암컷 1마리, 75μg/kg군의 수컷 1마리의 뒷다리 제한 사용이 관찰됨.

✓ (대퇴골) 약간 아탈구(조금 이탈된 상태) 되었으며, 비구(골반뼈)는 얕고 불규칙함.

✓ (저활성) 투여 직후 여러 차례에 걸쳐 250μg/kg군의 수컷에게서 저활성 및 일시적인 반복이 관찰되었는데, 이는 고관절 불편과 관련된 통증 때문임. 이 효과는 이 연구에서 더 낮은 혈압이 관찰되지 않았지만 영장류에서 이전에 비슷한 용량의 BMN111과 관련된 혈압이 낮았기 때문일 수도 있음.

- (심박수) 250μg/kg군은 대조군과 비교하여 연구의 305일째에 블록 1에서 수컷의 경우 33bpm, 암컷의 경우 47bpm의 심박수 증가와 관련이 있음. 심박수 증가에 이차적으로, QT 간격은 이동물들에서 감소됨. 25 또는 75μg/kg에서 심박수 또는 QT 간격에는 뚜렷한 영향이 없었음. PR 간격, QRS 간격, QTC 간격과 같은 다른 ECG 매개 변수에는 추가적인 변화가 없었고 리듬 이상이 관찰되지 않았음.
- (소변 검사) 250μg/kg군의 암컷의 투여 단계 304일째 소변 pH의 최소 감소로 제한되었으며, 이는 회복 단계에서 역전됨.
- (뼈 길이) 75 또는 250μg/kg군의 암수컷에서 그룹 간 비교가 관찰되었지만 대조군과 비교하여 이 그룹의 수컷과 암컷의 짧은 뼈 길이에 영향을 받았음. 베이스라인과 비교하여 75 및 250μg/kg군 경우 44주차에, 250μg/kg군의 경우 13주차에 비해 24주차에 뼈 길이 증가가 관찰됨. 변경 사항은 24주차와 36주차 사이에 덜 표시되었고 대조군과 36주차와 44주차 사이에 유사했음. 근위 경골 성장판은 75 및 250μg/kg군에서 용량 의존적인 방식으로 증가됨. 투여 단계 성장판의 44주차까지 대조군에서는 일반적으로 폐쇄되었지만 75μg/kg군의 일부 동물과

특히 250μg/kg군에서는 개방된 상태로 유지되고 증가했음. 13주차 회복 단계에 따라 성장판은 모든 동물에서 폐쇄됨.

- (부검 소견) 75μg/kg군의 수컷과 250μg/kg군의 암컷의 대퇴골, 골반 아세트아, 경골, 슬개골, 상완골, 견갑골, 척골, 척골을 포함한 뼈에 대한 영향이 관찰됨. 이 변화는 관절 연골 침식, 섬유연골 확장증, 관절 주위 외사증, 두꺼워진/섬유성 활막과 같은 미시적 발견에 해당함. 회복 괴사에서, 250μg/kg군의 수컷은 말기 부검에서 관찰된 것과 유사한 지속적인 뼈 변화가 관찰됨. 수컷 250μg/kg군의 1마리는 상완골 물리적으로 불완전한 골절(최소)이 관찰됨. DEXA 스캔 관찰과 상관관계가 있는, 조직학적으로 두꺼운 성장판이 관찰됨.
- (주사 부위) 조직학 결과, 약물투여군의 특히 반복 투여 부위에서 대조군보다 약간 심한 변화가 관찰됨. 이는 암컷 75μg/kg군에서 단핵 세포와 섬유증의 용량에 따른 증가가 관찰되었으며, 회복기에 일부 동물에서 최소 단핵 침투와 250μg/kg군의 한 수컷의 한 부위에서 최소 섬유화로 모든 동물에서 완전히 해결되지 않았음.
- (두개골 치수 및 L1~L4의 길이) 회복 기간 말에 주목되었지만 평가된 동물의 수가 적기 때문에 치료와 관련성이 의심스러움. 유사하게, 투여 기간 말에는 관찰되지 않았지만 회복 기간 말에 L3 압축 매개 변수의 감소가 관찰됨.
- (대퇴골) 대퇴골의 미세한 변화는 뇌하수체, 형이상학, 물리학으로 제한됨. 뇌하수체와 형이상학에서 유일한 발견은 경골의 두께 증가임. 성장판에서 완전 폐쇄와 불완전 폐쇄, 증식 영역의 연골세포 증식, 연골의 비후성 영역의 두께 감소가 관찰됨. 성장판의 완전 또는 불완전 폐쇄의 높은 발병률은 75μg/kg군보다 대조군과 저선량 동물에서 약간 더 컸으며, 비록 적은 동물 수와 발병률을 고려할 때 확정적인 결론을 내릴 수 없지만 BMN111을 사용한 치료는 성장판의 폐쇄를 지연시킬수 있음을 시사함. 관절 연골에 조직학적 이상은 없었음. 회복 부검에서는 고선량 동물에 비해 대조군 동물에서 더 진행된 성장판의 폐쇄와 유사한 결과가 주목됨. 또한, 물리학의 증식 영역에서 연골세포의 증식은 대조군의 암수컷에서는 존재하지 않았지만 회복 부검에서 250μg/kg군의 암수컷에게 최소로 존재함. 250μg/kg군의 수컷의 투여 단계에서 대퇴골의 증식 영역과 너비가 증가함. 회복 단계 250μg/kg군의 수컷의 총 성장판 너비가 감소하였지만 암컷의 성장판 형태 측정에 대한 관련 효과는 확인되지 않음.
- (TK) 약물에 대한 노출이 25~250μg/kg으로 선량 수준이 증가함에 따라 증가함. 암수컷의 선량에 따른 평균 C_{max} 및 AUC_{0-6} 값의 증가는 일반적으로 선량 비례보다 컸음. BMN111의 평균 농도는 25μg/kg의 최저 선량 수준을 제외하고는 단일 선량과 비교할 때 일반적으로 다중 선량 후에 더 높았음. 이전 연구에서 관찰된 바와 같이 피하 주사 투여 후 BMN111은 빠르게 흡수되고 제거됨. 모든 TK 샘플링 일에 암컷 평균 C_{max} 값이 수컷보다 일관적으로 큰 250μg/kg군을 제외하고 일관된 성별 차이는 없음. 25μg/kg군에서 평균 C_{max} 및 AUC 값은 2일차부터 수컷에서 감소하고 4주차부터 암컷에서 감소 추세이며 전체적으로 44주차까지 측정할 수 없는 노출임. 평균 C_{max} 및 AUC 값은 일반적으로 4주차와 12주차에 75μg/kg군에서 2일차보다 높았지만 44주차까지 수컷의 2일차 노출보다 낮았음. 평균 C_{max} 및 AUC 값은 일반적으로 2배 이상 높은 2주차보다 4주차, 12주차 및 44주차에 250μg/kg군에서 여러 번 투여한 후 관찰된 평균 AUC_{0-6} 값보다 높았음. 이러한 선량에 따른 노출 증가는 일반적으로 겉보기 청소율(CL/F)의 완만한 감소에 해당함.
- (ADA) 4주차까지 항 BMN111 항체를 생산한 동물은 거의 없었지만, 연구가 진행됨에 따라 양성 반응을 보인 동물의 수가 증가했으며, 44주차까지 대부분의 동물이 양성 항 BMN111 항체 역가로 관찰됨. 직접적인 상관관계를 만들 수는 없었지만, 항 약물 항체가 약물 혈장 농도 수준의 변동성에 기여했을 가능성이 있으며, 특히 44주차에 암컷에게 BMN111의 낮은 또는 탐지할 수 없는 수준이 존재함. 항 약물 항체는 저용량 그룹과 중간 용량 그룹에 비해 고용량 그룹에서 시작이 지연되는 것으로 나타남.
- (ANP 수준) 매우 가변적이었고 그룹 평균의 해석을 배제함. 그러나 높은 발생률은 ≥75μg/kg군에서 투여 후 30분 및 90분에 기록됨.
- (cGMP) BMN111의 투여는 선량에 의존하는 방식으로 혈장에서 cGMP 수준을 증가시킴. 암수컷의 평균 cGMP

는 25 또는 75μg/kg군에서 시간이 지남에 따라 cGMP 반응이 감소함. 대조적으로, 이러한 경향은 250μg/kg군의 암수컷에서 관찰되지 않았음. 회복일에 cGMP 수준을 분석한 결과 수컷의 기준 수준보다 회복 단계 1일차(마지막 투여 후 24시간)에 더 높은 평균 cGMP 수준을 보임. 이러한 경향은 암컷에서는 관찰되지 않았음.

- (바이오 마커, CTxII) 75μg/kg군의 암수컷에서 약간 증가하여 투여 단계 36주 및 44주차의 대조군에 비해 통계적 유의성에 도달함. 회복 기간이 끝날 때 250μg/kg군의 두 암컷에서 값이 증가한 상태로 남아 있었지만 수컷의 대조군 동물과 유사한 값으로 돌아감.
- (결론) 44주 동안 25, 75 또는 250μg/kg을 1일 1회 피하주사로 투여한 것은 시노몰거스 원숭이에게 내약성이 있음. BMN111 관련 효과는 뼈 성장 및 성장판 폐쇄에 대한 예상되는 약리학적 효과와 용량 투여 직후 심박수 증가로 제한됨. 고관절 사용이 제한되고 뼈 모양이 비정상적이라는 지속적인 뼈 및 관절 소견에 근거하여 시노몰거스 원숭이에서 44주 동안 BMN111의 일일 투여량에 대한 NOAEL은 25μg/kg/day이며, 이는 투여 단계 종료 시의 평균 C_{max} 1,170pg/mL에 해당함.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 미수행

- BMN111은 천연 아미노산으로 구성된 펩타이드이며 비천연 링커를 포함하지 않기 때문에 DNA와 직접 반응할 것으로 예상되지 않음(Sawant 2014; Thybaud 2016; ICH S6(R1)2011). 따라서 BMN111은 유전독성 효과를 가질 가능성이 높지 않음.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

4.2.4.1.1. (Seg I) BMN111를 랫드에 피하투여 후 착상을 위한 생식능 및 초기 배자 발달 연구 (BMN111-014-060, GLP)

- (실험 설계) 군당 25마리(TK군은 각 6마리 추가, 대조군은 각 3마리)의 암수컷 SD 랫드에 BMN111를 0, 90, 270, 540μg/kg으로 매일(1회/일) 피하 투여함.
- (사망례) 없음
- (사료 섭취량, 발정 주기 또는 제왕 절개 및 한배 새끼 평가변수) 변화 없음
- (임상 징후) ≥90μg/kg군의 수컷에서 등 굽은 자세와 불규칙한 보행이 관찰됨. ≥270μg/kg군에서 이러한 효과는 부작용으로 간주됨. 또한, 이러한 동물에서는 터치에 대한 증가된 민감도(발성) 뿐만아니라 뒷다리 및 털세움이 관찰됨. 540μg/kg군의 수컷에서 꼬리가 휘거나 꼬이거나 색소변증의 발생률이 증가함. 일부 동물은 또한 색소 변색증이 있었고 운동 활동이 감소함. 270μg/kg군의 암컷에서 용량과 관련된 방식으로 불규칙한 보행과 구부린 자세가 증가함. 임신 기간 동안 구부린 자세와 불규칙한 보행이 관찰됨. ≥270μg/kg군의 일부 암컷의 경우 교미 전 및 임신 중에도 뒷다리의 제한된 사용이 관찰됨. 이는 불리한 것으로 간주됨.
- (체중 변화) 동거 전 4주 용량 기간(1~28일) 동안 270, 540μg/kg군의 수컷에서 체중 증가가 유의하게 감소함. 안락사가 시행될 때까지의 동거 후 기간 동안 체중 증가는 대조군 값과 비교하여 90, 270μg/kg군에서 변동함. 이 값은 540μg/kg군의 대조군 값과 유사했지만 전체 연구 기간(1~50일)의 전체 체중 증가는 540μg/kg군에서 유의하게 감소함. 동거 전(11, 15, 18, 22, 25, 28일)과 동거 후(32, 36, 39일만) 270, 540μg/kg군에에서 체중이 유의하게 감소함. 동거 전 기간 또는 임신 중 암컷의 체중에 대한 약물 관련 효과는 없음. 말기 체중에 차이가 없음. 동거 일수는 동시 대조군에 비해 540μg/kg군에서 유의하게 증가함.
- (짝짓기) 동거 첫 주 동안 짝짓기를 하는 암컷의 수가 크게 줄었지만, 이 그룹에서 동거 두 번째 주 동안 짝짓기를 하는 암컷의 수가 크게 증가하여 이를 상쇄함. 전반적인 출산율 지수와 짝짓기 암컷의 수는 음성대조군과

비교하여 처리된 동물에서 차이가 없음.

- (부검 소견) 암컷에서 시험약 관련 거시적 관찰 또는 장기 중량 차이 없음.
- ✓ (고환) 대조군, 90, 270, 540μg/kg군에서 각각 1마리, 1마리, 2마리, 2마리에서 약간의 이완된 고환과 작은 부고환이 관찰됨. 540μg/kg군의 1마리에서 큰 고환이 관찰됨.
- (장기 중량) 540μg/kg군에서 오른쪽 고환의 중량이 유의하게 증가하였고, 정낭의 절대/상대 중량이 유의하게 감소함
- (고환 정자 수와 밀도) 대조군에 비해 540μg/kg군에서 유의미하게 감소함.
- (TK) BMN111은 암수컷 모두에서 빠르게 흡수되어 혈장 순환에서 제거됨. C_{max}에 의한 노출은 1일차, 50일차(수컷) 및 7일차(암컷)의 수컷과 암컷 모두에서 90~540μg/kg의 약 6배 범위에 걸쳐 용량 비례(1:1) 방식으로 용량 수준에 따라 증가함. 90~540μg/kg의 AUC_{0-t}에 의한 노출은 암수컷 모두에서 1일차에 약 2:1 비율로 용량 수준에 따라 증가한 반면, 여러 날 투여 후 수컷의 경우 day 50, 암컷의 경우 GD 7일차 암컷에서 약 1:1로 증가함. 전반적으로 용량 범위와 평가된 TK일에 걸쳐 선량 노출 비례성과 선량 노출 선형성에서 일관성이 부족함. 암컷에게 반복 투여한 후 GD 7에서 AUC_{0-t}에 의해 측정된 BMN111 노출은 1일차와 비교할때 90μg/kg군에서 약 7배, 270 및 540μg/kg군에서 약 2배 증가함. 수컷의 50일차의 AUC_{0-t}는 90μg/kg군에서 약 2배 증가했고 270 및 540μg/kg군에서 1일차와 비교할 때 2배 미만 증가함. C_{max}에 의해 측정된 BMN111 노출은 수컷 랫드에서 1~50일차까지 <2배 증가를 보여주었고 1일차부터 GD 7까지 암컷에서는 본질적으로 변경되지 않았음.
- (ADA) 대부분의 약물 처리군에서 양성 ADA 역가가 관찰됨.
- (결론) 매일 90, 270 또는 540μg/kg/일 BMN111의 피하 주사 뼈 성장에 대한 BMN111의 약리학적 효과와 관련된 부성 및 모성 효과는 모든 용량 수준에서 관찰되었으며 ≥270μg/kg에서 부작용으로 간주됨. 결과적으로 랫드의 모계 및 부계 독성에 대한 NOAEL은 90μg/kg/day이었고, 이는 수컷 50일차에서 C_{max} 13.6ng/mL 및 AUC_{0-t} 411min·ng/mL, 암컷 GD 7에서 C_{max} 8.46ng/mL, AUC_{0-t} 628min·ng/mL에 해당함. 540μg/kg에서 교배 시간이 약간 증가하고 정자 수 감소 및 정낭 중량 감소가 관찰되었지만 생식력 지수에 대한 영향이 부족하여 불리한 것으로 간주되지 않음. 랫드에서의 생식 독성에 대한 NOAEL는 540μg/kg/day이고, 이는 수컷 50일차에서 C_{max} 86.1ng/mL 및 AUC_{0-t} 4,510min·ng/mL 및 암컷 GD 7에 C_{max} 45.0ng/mL 및 AUC_{0-t} 3,280min·ng/mL에 해당함.

4.2.4.2. 배 · 태자발생시험

4.2.4.2.1. (Seg II) 랫드에 BMN111을 피하 투여후 배·태자 발생 시험(BMN111-14-061, GLP)

- (실험 설계) 임신한 SD 랫드를 군당 25마리(TK 그룹은 각 6마리(대조군은 각 3마리))로 구성하여 BMN111를 0, 90, 270, 540μg/kg 용량으로 임신 6~17일(TK군은 임신 6~18일)에 1회/일 반복 경구투여함.
- (사망례) 없음
- (임상 관찰, 체중 변화, 사료 섭취량, 제왕절개 평가 변수 또는 새끼 발생) 변화 없음
- (외부, 연조직 또는 골격 이상) 대조군 발생률과 유사함.
- (태자 골화 부위 평균) 대조군과 비슷함.
- (TK) BMN111의 최대 혈장 농도에 대한 시간은 선량 후 5분 또는 15분에서 관찰되었으며 선량 그룹 간에 현저하게 다르지 않음. 평균 혈장 제거 $t_{1/2}$는 세 선량 그룹에 걸쳐 13.6~ 25.0분 사이임. C_{max}와 AUC_{0-t}에 의해 평가된 BMN111에 대한 노출은 선량에 비례하는 방식으로 증가함. 반복 투여 후 AUC_{0-t} 90μg/kg군에서 약 2.3배, 270μg/kg군에서 1.5배, 540μg/kg군에서 2.6배 증가함. 일부 통합된 태자 샘플은 임신한 어미에서 투여 후 30분 후에 확인됨. 대부분의 통합된 태자 농도가 모든 선량 그룹에서 정량 검사 한계(LOQ; (< 0.1ng/mL) 미만이었지만, GD 18의 산모 선량 투여 후 30분 후에 0.106~0.144ng/mL의 일부 태자 샘플에서 측정 가능함. 이러한 태자 수준은 GD 17의 평균 산모 수준 7.74에서 51.4ng/mL로 일치한 시간보다 약 50~500배 낮음

- (결론) 임신한 암컷 랫드에 GD6~17일까지 매일 0, 90, 270 또는 540μg/kg/day를 피하투여해도 모체 또는 발생 독성이 관찰되지 않음. 모체 및 배·태자 발생을 위한 BMN111의 NOAEL은 540μg/kg/day로 이는 C_{max} 64.5 ng/mL 및 AUC_{0-t} 3,950 min*ng/mL에 해당함.

4.2.4.2.2. (Seg II) [용량 결정] 토끼에 BMN111를 피하 주사 후 배·태자 발생시험(BMN111-14-055, Non-GLP)

- (시험 설계) 군당 임신한 8마리(TK군은 3마리, 대조군은 2마리 추가)의 토끼에 BMN111를 0, 45, 135, 240μg/kg으로 매일(1회/일) 피하 투여함.
- (사망례) 없음
- (체중, 사료 섭취량, 부검 소견) 변화 없음.
- (임상 징후) 240μg/kg군에서 묽은 변 또는 액상변과 관련이 있었으며 4/8마리에서 관찰됨.
- (태자 변화) 240μg/kg군에서 태자 생존율과 태자 무게에 영향을 미침. 대조군(25%)과 과거 대조군 평균 및 범위(27.3%; 50%)에 비해 이 그룹(적어도 하나 이상의 흡수가 있는 71%)에서 더 높은 흡수 발생률이 관찰됨. 평균 흡수 횟수도 증가함. 착상 후 손실률은 대조군에 비해 증가했지만 과거 대조군 범위 내에 있음. 240μg/kg군의 태자 1마리는 복벽파열증이 관찰됨. 그러나 이 변경은 단일 발병률은 과거 통제 범위내에 있었음.
- (TK) C_{max}와 AUC_{0-t}는 용량 수준이 증가함에 따라 증가했으며 용량 비례 방식보다 더 컸음(> 1:1). 모든 용량 수준에서 BMN111 노출은 임신 기간 동안 약간 감소하는 것으로 관찰됨. 투여 기간 동안 관찰된 노출 감소는 다중 선량 투여로 축적이 부족했음을 나타냄. BMN111 혈장 농도의 최대 시간은 다른 종에서 관찰된 것보다 늦었고, 주로 GD 7~19에서 투여 후 60분 또는 90분에서 관찰되었으며 선량에 따라 증가함. C_{max} 이후, 혈장 BMN111 수준은 GD 7과 19 어미 중 약 1시간으로 추정되는 그룹 평균 $t_{1/2}$값으로 감소함. 그러나 개별 제거 반감기는 가변적이며(25.2~117분) C_{max} 이후 TK 샘플링 간격 동안 BMN111 의 혈장 제거가 충분하지 않았기 때문에 중선량 및 고선량 그룹의 일부 동물에서 계산할 수 없었음. 임신한 어미에게 마지막 용량을 투여한 후 약 30분에 GD20에 대한 BMN111의 정량 가능한 통합 태자 혈장 농도(<0.100 ng/mL)는 없었음.
- (결론) BMN111은 일반적으로 임신한 토끼에서 최대 240μg/kg/day까지 내성이 있었음. 임상징후는 묽은 변 또는 액상변의 관찰로 제한됨. 배·태자 발달에 대한 영향은 더 큰 규모의 연구에서 추가로 평가할 모체 독성에서 관찰된 영향에서 일반적임. 토끼를 대상으로 한 최종 GLP 배태자 독성시험에서 평가를 위해 240μg/kg의 용량이 선택됨(BMN111-14-081).

4.2.4.2.3. (Seg II) 토끼의 BMN111 피하주사 후 배·태자 발생시험(BMN111-14-081, GLP)

- (시험 설계) 군당 임신한 20마리(TK군은 3마리, 대조군은 2마리 추가)의 토끼에 BMN111를 0, 45, 135, 240μg/kg으로 매일(1회/일) 피하 투여함.
- (사망례) 없음
- (임상 관찰, 체중, 사료섭취량, 부검 시 육안관찰, 제왕절개 또는 분뇨 평가변수) 변화 없음
- (변이 및 기형) 과거 대조 데이터에서 관찰된 유형 및 발생률과 유사했으며 음성대조군의 어미의 태자에서 주로 관찰됨. 태자 골화 부위 평균에는 차이가 없었음.
- (TK) 다른 종에 비해 최고 혈장 농도 및 $t_{1/2}$ 연장된 시간이 관찰됨. 혈장 C_{max} 및 AUC_{0-t}는 용량 수준이 증가함에 따라 증가했으며 전체적으로 45-240μg/kg에서 용량비례(1:1) 방식보다 더 크게 증가함. BMN111의 축적은 관찰되지 않음. 통합된 태자 농도는 음성대조군과 45μg/kg군에서 LOQ(<0.100 ng/mL) 미만임. 평균 태자 농도는 135μg/kg군에서 0.253ng/mL, 240μg/kg군에 0.460ng/mL(용량 1.8배 증가에 대한 농도 1.8배의 비례적 증가)였으며 전체적으로 투여 후 30분에 모체 수준과 시간을 일치시켰을 때 모체 수준보다 수백 배 낮음.

- (ADA) 5개 샘플을 제외한 모든 샘플은 항-약물 항체(ADA) 활성에 대해 음성으로 나타남. ADA 반응이 없음을 나타냄.
- (결론) 임신한 토끼에게 BMN111 45, 135, 240μg/kg로 매일 피하 투여하면 GD7~GD18까지 분만 시 내약성이 좋았음. 임신 또는 배·태자 발생에 영향을 미치지 않았음. 그 결과, 토끼의 모체 독성 및 배·태자 발달독성에 대한 NOAEL은 240μg/kg/day로 결정됨. 이는 GD19에서 모체 C_{max} 379ng/mL 및 AUC_{0-t} 58,000min·ng/mL에 해당함.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

4.2.4.3.1. (Seg III) 랫드에 BMN111의 피하 투여로 출생 후 행동/기능 평가를 포함한 출생 전후 생식 독성 시험(BMN111-18-103, GLP)

• (시험 설계) 군당 임신한 24마리(F1 세대는 암수컷 각 24마리)의 SD 랫드에 BMN111를 0, 90, 270, 540μg/kg으로 매일(1회/일) 피하 투여함.

- (사망례) 90μg/kg군의 모체 1마리는 사산된 새끼 1마리의 출산과 난산의 증거로 인해 GD22에 안락사됨. 자궁 내에서는 추가로 15마리의 죽은 태자가 관찰됨.

(모체 결과)

- (임상 관찰, 체중, 사료 섭취량, 출산 평가변수, 육안 관찰 또는 장기 중량) 변화 없음

(F1 세대 결과)

- 임상 관찰, 체중, 사료섭취, 성적 성숙 달성, 신경 행동 발달, 생식 능력, 육안 관찰, 장기 체중 또는 F2 세대의 초기 배태자 발생을 포함하여 F0 어미 90, 270 또는 540μg/kg에서 약물 관련된 F1 세대에는 영향이 없음.
- (TK) LD 14의 투여 30분 후 평균 혈장 농도로 설명한 바와 같이 BMN111 에 대한 전신 노출은 90~540μg/kg으로 투여량이 증가함에 따라 증가함. GD6~LD20까지, LD 14에 대한 BMN111의 모유 농도는 90μg/kg군에서 1/5마리, 270μg/kg군에서 3/5마리, 540μg/kg군에서 5/5마리 정량화 할 수 있음. LD 14에 대한 BMN111의 개별 모유 농도는 분석(BQL)의 정량적 수준 미만에서 90μg/kg군에서 0.452ng/mL, 270μg/kg군에서 BQL에서 0.563ng/mL, 540μg/mL군에서 0.489~1.57ng/mL임. 일반적으로 모유의 LD 14에 대한 BMN111의 농도는 플라즈마의 5% 미만임. 추정 가능할 때 모유 대 혈장 농도 비율은 270μg/kg군에서 0.0130~0.0473까지, 540μg/kg군에서 0.0162~0.0502까지 다양함. GD6~LD20까지 어미로부터 태어난 새끼로부터 PND 1~14에서 수집된 샘플에서 BMN111은 검출될 수 없었으나 PND 1(동물 번호 1189 F1)이었고, 정량 가능한 농도는 0.137ng/mL였으며, 540μg/kg군의 어미(동물 번호 1189)로부터 태어남.
- (결론) BMN111 90, 270, 540μg/kg로 피하 투여는 GD6(착상)에서 LD20(이유)까지 분만했을 때 임신 및 수유 중인 암컷에서 내성이 있었음. 수유한 자손의 출생 전후 또는 생존가능성이나 발달에 미치는 영향은 없었음. 낮은 수준의 약물이 암컷의 모유에서 검출되었으며 이는 F1 세대의 출생 후 노출 가능성, 특히 더 높은 용량 수준에서 입증되었지만 약물은 혈장 수집 전에 수유하지 않은 1마리에서만 검출 가능했음. 랫드의 모체독성과 출생 전후 발달 독성에 대한 NOAEL은 540μg/kg/day였으며, 이는 LD14 투여 후 30분 시점의 혈장 농도 범위 16.0-42.3ng/mL에 해당함.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

• 미수행

- BMN111에 대한 발암성 위험 평가는 ICH S1A 가이드라인 "의약품의 장기 설치류 발암성 연구의 필요성"을 고려하여 수행됨. (1) BMN111의 작용 메커니즘을 고려하여, (2) BMN111의 종양 형성, 성장 또는 전이의 잠재적 영향에 대한 문헌 평가, (3) 세포 증식 징후에 대해 BMN111과 함께 수행한 비임상 독성학 연구 평가, (4)

BMN111의 유전자 독성 잠재성을 고려하여 수행됨. 증거 가중치 접근법을 사용하여 BMN111이 있는 설치류에서 표준 발암성 연구를 수행하는 것이 FGFR3 경로의 길항 작용과 관련하여 이미 알려진 것 이상으로 BMN111의 잠재적 발암 위험을 예측하는 추가적인 임상적으로 의미 있는 안전 데이터를 제공할 가능성이 낮다고 판단함.

✓ BMN111 또는 C형 나트륨 이뇨 펩티드(CNP)가 발암에 미치는 영향에 대한 직접적인 데이터는 거의 없음. 이용가능한 데이터는 CNP(더 나아가 CMN111)가 발암의 약한 억제제임을 나타냄(Vesely 2006; Vesely 2016; Zenitani 2016).

✓ BMN111은 FGFR3 경로에 길항작용을 하므로 기능 변이의 FGFR3 이득을 가지고 있기 때문에 ACH 환자에게 효과적인 치료법임. 따라서 BMN111의 투여는 FGFR3 수용체의 직접적인 억제에 의해 발암성에 영향을 미칠 가능성이 있으므로 BMN111의 투여는 암세포 성장을 억제할 가능성이 높음.

✓ 랫드(6개월; BMN111-11-036, BMN11-11-052 참조)와 사이노몰거스 원숭이(6개월 juvenile; BMN111-11-035, 10개월 성성숙; BMN111-11-043 참조)는 조직병리학에 의한 증식성, 재생성 또는 종양성 병변 없음

✓ 5년간의 임상데이터에서 BMN111이 발암 위험성이 있다는 증거는 없음.

✓ 정상적인 동물은 BMN111의 만성 투여를 견딜 수 없기 때문에 전형적인 설치류 모델에서의 발암성 시험은 ACH 환자에게 실행 가능하거나 관련이 없을 것 같음.

- 따라서, BMN111은 발암 가능성이 없을 것으로 예상됨. CNP/FGFR3 축의 발암 가능성은 광범위하게 조사되었으며, BMN111이 발암 가능성이 있다고 믿을 만한 설득력 있는 이유는 없음. 사실, 이용 가능한 증거는 반대로 CNP 및 관련 펩타이드가 일부 종양 유형의 성장을 억제할 수 있는 잠재력을 가지고 있을 수 있음을 시사함. 또한, BMN111은 건강한 동물에서 장기간 잘 용인될 가능성이 없음. 또한, 이러한 결과는 ACH 환자와 관련이 없을 것임. 따라서 허용된 선량의 설치류에서 표준 발암성 연구는 발암 위험 평가를 더 이상 알리지 않을 것이며, 실현 가능성이 없으며 과학적으로 보장되지 않음. ACH 환자 모집단에 특정될 수 있는 잠재적 위험을 포함하여 BMN111의 잠재적 인간 발암 위험을 해결하기 위한 가장 임상적으로 의미 있는 접근 방식은 만성적으로 투여되는 인간 환자의 엄격한 임상 모니터링 및 사후 마케팅 감시를 통한 것임. 현재까지(5년 노출), BMN111이 환자의 발암 위험을 증가시킨다는 증거는 없음.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 국소 내성은 반복 투여독성 연구의 일부로 평가됨. 랫드와 원숭이에서 관찰된 피하 주사 부위 발견은 BMN111이 부형제 단독보다 약간 더 자극적임을 암시함.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 본 독성시험은 단회, 반복, 생식발생독성시험으로 구성되었으며, 랫드, 원숭이 및 토끼로 수행되었음. 단회 독성시험으로는 피하 및 정맥투여로 시험을 하였으며, 반복 및 생식발생독성시험은 임상 경로인 피하투여로 수행되었음. 의약품 등의 독성시험 기준의 단회 투여 독성 시험 시 투여 경로는 적어도 2개의 투여 경로로 시험해야 하며, 이는 모두 충족함.

- 반복투여독성시험으로는 SD 랫드 및 사이노몰거스 원숭이로 최대 각 26주 및 44주 매일 피하 투여하였음. 성숙 및 미성숙 랫드로 최대 26주 반복시험한 결과, 성숙 동물에서는 정자 수 감소, 비정상적인 골 형태가 관찰되었으며, 미성숙한 동물에서는 감소된 관절 기능 및 비정상적인 외형이 관찰되었음. 원숭이로 최대 44주 반복투여시험한 결과, 고관절 사용 제한 및 비정상적인 뼈 모양이 관찰되었음. NOAEL은 어린 랫드(26주) 및 원숭이(44주)에서 각각 10 및 25μg/kg이며, 임상 대비 C_{max} 값은 각 0.1배, 0.27배에 해당함.

- 유전독성시험은 미수행하였으며, 이는 바이오 기술 유래의 의약품에는 유전독성 시험에 적용되지 않으므로, 면제 가능함. 사용상의주의사항의 5. 임부, 수유부에 대한 투여의 가. 임부란에 예방조치로 임신 중에 이약의 사

용을 피하는 것이 바람직하다라고 기재되어 있음

- 생식발생독성시험(Seg I~III)으로 랫드로 수행하였으며, Seg II(배·태자 발생독성)시험은 토끼도 포함하였음. 생식발생독성시험 결과, 뚜렷한 독성은 관찰되지 않았음. 다만, SegI(랫드)시험에서 부계 및 모계에서 NOAEL이 낮은 용량에서 관찰되었으며, 이는 투여 횟수가 50~52회로 다른 생식발생독성시험보다 높은 횟수로 투여되었음. Seg III의 결과 낮은 수준으로 모유에서 약물이 검출되는 것이 확인되었음. 사용상의 주의사항의 5. 임부, 수유부에 대한 투여란에 임신중에 이 약의 사용을 피하는 것이 바람직하다고 기재되어 있으며, 모유에서의 이 약의 배설을 보여주기에 신생아에 대한 위험을 배제할 수 없으므로 모유 수유중에 이 약의 사용을 중단해야 함이 설정됨
- 발암성 시험은 미수행하였으며, 이 약물은 희귀의약품으로 발암성은 면제가 가능함
- 국소내성시험은 반복투여독성 연구로 일부 평가되었으며, 대조군에 비해 약물투여군의 주사부위에 병변이 관찰되었으며, 이는 사용상의주의사항의 주요 이상반응_주사 부위 반응에 따르면, 연구 111-301 및 111-206에서, 주사 부위 반응은 이 약 투여군에서 약 85~86%에서 보고됐다고 기재되어 있음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학

시험항목	시험계	시험성적	GLP 준수	study #
In vitro				
사이노몰거스 원숭이 NPR-A, -B, -C 서열 및 인간 NPR A, -B, -C와의 상동성 비교	In-vitro	- 인간과 원숭이 단백질 서열은 - NPR-A 및 - B와 99%, - NPR-C와 98% 동일함	X	BMN111-11-044
뮤린 섬유아세포(NIH/3T3)에서 BMN111 처리 후 in vitro 내 cGMP 자극 시험	In-vitro	- CNP22와 BMN111은 비슷한 역가로 cGMP를 증가함	X	BMN111-10-110
NPR-A, NPR-B 및 NPR-C와 BMN111의 상대 친화도 결정	In-vitro	- BMN111은 CNP22와 비슷한 역가 및 특이성을 가지며, NPR-B에 대한 BMN111 친화도는 NPR-A보다~1,000~3,000배 더 큼.	X	BMN111-11-028
랫드, 마우스, 토끼 및 사이노몰거스 원숭이/인간 유래 NPR-B에 대한 BMN111의 상대적 친화도 결정 및 역가	In-vitro	- NPR-B의 각종의 역가(EC_{50})는 유사했으며, 토끼 NPR-B에서 관찰된 가장 낮고 가장 가변적인 역가(5-15배 더 낮은 EC_{50} CNP22)가 있음	X	BMN111-18-002
In vitro 1차 연골세포의 BMN111 활성	In-vitro	- BMN111이 인간 관절 연골 세포에서 NPR-B를 활성화함	X	BMN111-11-004
In Vitro에서 BMN111이 불멸화 또는 일차 인간 정상, 연골 형성 또는 치사성 형성 이상 성장판 연골세포에 미치는 영향 평가	In-vitro	- 1차 정상 성장판 연골세포(P0) 및 불멸화 정상 성장판 연골 세포를 BMN111로 전처리하면 FGF 매개 MARK(ERK1 및 ERK2) 인산화 증가가 부분적으로 방지됨	X	BMN111-10-086
BMN111에 의한 FGF2 신호 전달의 억제 및 증식 및 기질 침착의 회복에 대한 투여 빈도의 평가	In-vitro	- BMN111 치료간에 유의미한 차이는 없음	X	RS19-001
In Vitro에서 BMN111을 투여한 배아(E16.5)Egfr3Y367C/+(TD) 마우스의 골 외식편에서 연골 내 골 성장의 평가	Ex-vivo	- 성장판의 크기와 구조를 개선함	X	BMN111-10-002
In vivo				

시험 항목	시험계	투여경	시험성적	GLP	study #

		로 및 기간		준수	
BMN111의 다중 피하 투여 후 Fgfr3Y367C(TD) 마우스에서 연골내 골성장의 평가	마우스, C57BL/6J-129Sv/PAS,Fgfr3$^{Y367C/+}$	피하 (10일, 1회/일)	- BMN111 매일 피하 투여가 심한 연골 무형성증 모델에서 연골내골 형성을 촉진함	X	BMN111-10-046
20일 동안 매일 BMN111을 피하 주사한 Fgfr3$^{Y367C/+}$ (TD) 마우스의 전반적인 발달 및 연골내 골 성장의 파일럿 연구 평가	마우스, C57BL/6J-129Sv/PAS,Fgfr3$^{Y367C/+}$	피하 (20일, 1회/일)	- BMN111이 중증 연골무형성증 마우스 모델에서 축 및 사지 골격의 성장을 촉진함	X	BMN111-11-045
36일 동안 BMN111을 피하 투여한 후 Fgfr3ach (Ach) 마우스의 골 성장 평가	마우스, ,FVB,Fgfr3^{ach}	피하 (36일, 1회/일)	- 280μg/kg군에서 경미한 꼬리 꼬임이 관찰됨	X	BMN111-11-001
WT 마우스에서의 용량 결정 연구	마우스, ,FVB	피하 (36일, 1회/일)	- 축 및 사지 골격의 용량 관련 성장이 관찰됨	X	BMN111-19-048
	마우스, ,FVB	피하 (36일, 1회/일)		X	BMN111-09-075
	마우스, ,FVB		- 사지 성장의 더 큰 증가와 함께 축 및 사지 골격의 성장이 관찰됨	X	BMN111-09-074
SD 랫드에서 BMN111을 36일 동안 피하투여한 후 골 성장 관련 효과 평가	랫드, HSD:SD	피하 (36일, 1회/일)	- 과성장과 관련된 최소한의 임상 징후와 함께 축 및 사지 골격이 성장함.	X	BMN111-11-017
원숭이에서의 6개월 파일럿 피하주사 약동학, 약력학 및 안전성 연구	원숭이, 사이노몰거스	피하 (6개월, 1회/일)	- 골 성장, 골성장 속도, 성장판 크기(폭 및 부피) 및 활동(비대영역의 연골 세포수/크기 증가)의 촉진	X	BMN111-09-072

(2) 2차 약력학

시험항목	시험계	시험성적	GLP 준수	study #
SpectrumScreen®:Off-Target Activity of BMN111	In-vitro	- 8개의 수용체/채널(NPRA 포함)은 리간드로 BMN111을 갖는 것으로 확인되었으며 IC_{50}값 범위는 2.1-11.4μmol/L(8-46μg/mL)임	X	BMN111-11-026

(3) 약력학적 약물간 상호작용

시험항목	시험성적	GLP 준수	study #
• 미수행			

5.2. 효력시험

5.2.1. 일차 약력학(CTD 2.6.2.1)

5.2.1.1. 시험관 내(In Vitro) 약리학

5.2.1.1.1. 사이노몰거스 원숭이 NPR-A, -B, -C 서열 및 인간 NPR A, -B, -C와의 상동성 비교 (BMN111-11-044, Non-GLP)

- (목적) NPR-A, -B 및 -C 아미노산 서열은 사이노몰거스 원숭이에서 결정되었고 다중 서열 정렬 소프트웨어 CLUSTAL W2 및 BOXSHADE 3.21을 사용하여 인간 NPR-A, -B 및 -C 서열과 비교됨.
- (결과) NPR-A와 -B의 사이노몰거스 원숭이 단백질 서열은 인간 NPR-A 및 -B와 99% 동일하며, NPR-C의 사이노몰거스 원숭이 단백질 서열은 인간 NPR-C와 98% 동일함.

Table 2.6.2.2.1.1 : Amino acid sequence identity with human NPR-A, NPR-B and NPR-C

Natriuretic Peptide Receptor	Mouse	Rat	Monkey
NPR-A	90%	90%	99%
NPR-B	98%	98%	99%
NPR-C	90%	92%	98%

NPR, natriuretic peptide receptor.
Sequences obtained from National Center for Biotechnology Information Protein Database.

5.2.1.1.2. 뮤린 섬유아세포(NIH/3T3)에서 BMN111 처리 후 in vitro 내 cGMP 자극 시험 (BMN111-10-110, Non-GLP)

- (목적) cGMP 생성 측면에서 BMN111 및 CNP22 약리학적 활성을 NIH/3T3 불멸화 배아 마우스 섬유아세포에서 평가함.
- (방법) NIH/3T3 세포는 NPR-B를 내생적으로 발현함. CNP22와 마찬가지로 NPR-B에 결합하는 BMN111은 cGMP 생산을 증가시킬 것으로 예상됨. cGMP는 세포 과정을 조절하는 2차 세포내 메신저임. NIH/3T3 세포를 다양한 농도의 BMN111 및 CNP22(0.001 – 10μmol/L)와 함께 배양함. Catch point Cyclic-GMP 형광 분석 키트(Molecular Devices)를 사용하여 세포 용해물에서 cGMP 생산을 측정함.
- (결과) BMN111 및 CNP22 처리 후 유사한 cGMP 증가가 관찰됨. 예상대로(Koller 1991: Suga 1992), ANP 처리는 NPR-B에 대한 친화도가 낮고(CNP보다 ~100배 적음) 이 세포주에서 NPR-A 발현이 없기 때문에 cGMP 생산의 실질적인 증가를 가져오지 않았음.
- (결론) NIH/3T3 세포에서 CNP22와 BMN111은 비슷한 역가로 cGMP를 증가함

5.2.1.1.3. NPR-A, NPR-B 및 NPR-C와 BMN111의 상대 친화도 결정(BMN111-11-028, Non-GLP)

- (목적) 상이한 NPR(NPR-A, -B 및 –C)에 대한 BMN111, CNP22 및 ANP의 상대 친화도(50% 유효 농도[EE_{50}]로 결정됨)를 평가하기 위해 신호 경쟁 검정이 개발됨.
- (방법) NPR-A, -B 및 –C 과발현 HEK293T 세포를 다양한 농도의 CNP22, ANP 또는 BMN111 단독으로 또는 NPR-C의 존재하에서 처리함. Catchpoint Cyclic GMP 형광 분석 키트(Molecular Devices)를 사용하여 세포 용해물에서 cGMP 생산을 측정함.
- (결과) CNP22는 NPR-B(EC_{50}~10nmol/L) 및 NPR-C(EC_{50}~50nmol/L)에 대한 강한 친화성을 보였고 NPR-A(EC_{50}>10μmol)에 대해서는 낮은 친화성을 보임. BMN111은 CNP22와 마찬가지로 NPR-B 및 NPR-C 모두에 대해 유사한 역가 및 상대적 친화도를 갖는 것으로 나타남(Figure 2.6.2.2.3.2). CNP와 마찬가지로, BMN111은 NPR-A 신호전달에 대한 agonist임(EC_{50}>10μmol/L).
- (결론) BMN111은 CNP22와 비슷한 역가 및 특이성을 가지며, NPR-B에 대한 BMN111 친화도는 NPR-A보다~1,000~3,000배 더 큼.

5.2.1.1.4. 랫드, 마우스, 토끼 및 사이노몰거스 원숭이/인간 유래 NPR-B에 대한 BMN111의 상대적 친화도 결정 및 역가(BMN111-18-002, Non-GLP)

- NPR-B의 각종의 역가(EC_{50})는 유사했으며(Figure 2.6.2.2.3.4) 토끼 NPR-B에서 관찰된 가장 낮고 가장 가변적인 역가(5-15배 더 낮은 EC_{50} CNP22)가 있음. 각각의 수용체는 비오티닐화된 BMN111에 대해 유사한 결합 포화 및 해리(EC_{50}~Kd)를 가짐(Table 2.6.2.2.3.2). 각각의 NPR-BFc는 포화 EC_{50} 및 해리 50% 억제농도(IC_{50})에 의해 측정된 바와 같이 BMN111에 대해 친화도가 유사함.

5.2.1.1.5. In vitro 1차 연골세포의 BMN111 활성(BMN111-11-004, Non-GLP)

- (목적) NPR-B의 다운스트림 매개체인 cGMP를 측정하여 일차 인간 정상 및 연골 형성 관절 연골 세포에서 인간 NPR-B 수용체를 활성화하는 BMN111 및 CNP22를 비교하는 것임.
- (방법) 건강한 기증자로부터 분리된 정상 인간 관절 연골세포는 Lonza Walkersville, Inc에서 입수함. 세포를 BMN111 또는 CNP22(0.001~10μmol/L 투여량 범위)로 처리함. cGMP Enzyme Immunoassay Kit(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA)를 사용하여 세포 용해물에서 cGMP 수준을 측정함.
- (결과) cGMP 생성의 용량 관련 증가는 CNP22 또는 BMN111 처리 후 연골세포에서 관찰되었으며, 따라서 CNP22와 마찬가지로 BMN111이 인간 관절 연골세포에서 NPR-B를 활성화함. 정상 인간 관절 연골세포를 $FGFR3^{G380R}$로 형질 감염시켜 in vitro 인간 연골 무형성증 모델을 생성함. 문헌에서 관찰된 바와 같이(Benoist Lasselin 2007), 상승된 ERK 인산화 측면에서 돌연변이 수용체의 구성적 활성에 대한 증거는 없음. BMN111 활성(ERK 인산화 및 cGMP 생성)은 $FGFR3^{wt}$ 및 $FGFR3^{G380R}$ 인간 관절 연골세포에서 비슷함.

5.2.1.1.6. In Vitro에서 BMN111이 불멸화(Immortalized) 또는 일차 인간 정상, 연골 형성 또는 치사성 형성 이상 성장판 연골세포에 미치는 영향 평가(BMN111-10-086, Non-GLP)

- (목적) 정상, 연골무형성증(ACH, 경증 모델) 및 TD(중증 모델) 인간 태아로부터 분리된 1차 및 불멸화 성장판 연골세포의 세포 활동에 대한 BMN111의 효과를 평가하는 것임.
- (결과) 1차 정상 성장판 연골세포(P0) 및 불멸화 정상 성장판 연골 세포(KHAIE 세포주)를 BMN111로 전처리하면 FGF 매개 MARK(ERK1 및 ERK2) 인산화 증가가 부분적으로 방지됨(Figure 2.6.2.2.3.8). 유사하게, 일차 연골무형성증(P1) 및 TD(P0) 연골 세포의 BMN111 전처리는 MAPK(ERK1/2) 인산화에서 FGF 매개 증가를 부분적으로 방지함.
- (결론) 인간성장판으로부터의 정상, 연골무형성증(ACH), TD 연골세포의 BMN111 전처리는 MAPK 인산화(ERK1/2)에서 FGF-매개 증가를 부분적으로 방지함. 전체적으로 이일련의 in vitro 연구는 BMN111 분자 작용 메커니즘을 확인함. 1)BMN111은 NPR-B 및 NPR-C에 결합하지만 NPR-A에는 결합하지 않으며, 2)BMN111 결합은 세포내 cGMP 생성을 초래하고 FGF 매개 MAPK 인산화 증가(ERK1/2)를 억제함. 기능 획득 FGFR3 돌연변이가 있는 인간 성장판 연골세포에서의 활성이 확인됨.

5.2.1.1.7. BMN111에 의한 FGF2 신호 전달의 억제 및 증식 및 기질 침착의 회복에 대한 투여 빈도의 평가(RS19-001, Non-GLP)

- (목적) 랫드 연골 육종(RCS) 세포에서 BMN111이 FGF2 유도 신호 전달 및 증식 억제 및 기질 침착에 미치는 영향을 특성화하는 것임.
- (결과) BMN111이 있는 경우 ERK1/2의 FGF2 활성화가 최대 1시간 동안 크게 감소함. FGF2 처리된 RCS 세포를 200nmol/L BMN111로 처리하면 증식 억제가 부분적으로 회복됨($p<0.01$). BMN111 치료전략의 뚜렷한 효과는 없었으며, 하루에 한번 또는 하루에 두 번 지속적으로 처리된 세포간에 차이가 관찰되지 않았음($p=0.39$). FGF2와 RCS 세포의 배양에 의한 기질 침착의 억제 효과는 200nmol/L BMN111로 처리하여 차단됨. BMN111 치료 전략간에 유의미한 차이는 보이지 않음.
- (결론) CNP22의 효과를 복제하여 BMN111 및 천연 CNP의 유사한 약리학적 효과를 추가로 확인함. 세포배양에서 편재하는 프로테아제의 존재하에서 BMN111의 짧은 반감기에도 불구하고, 1일 1회 처리를통해 200nmol/L BMN111을 지속적으로 전달하는 명백한 이점은 없음.

5.2.1.2. Ex vivo 시험

5.2.1.2.1. In Vitro에서 BMN111을 투여한 배아(E16.5)Egfr3$^{Y367C/+}$(TD) 마우스의 골 외식편에서 연골 내 골 성장의 평가(BMN111-10-002, Non-GLP)

- (목적) 중증 연골무형성증(ACH)의 ex vivo 모델(Egfr3$^{Y367C/+}$(TD) 마우스)에서 BMN111의 약리학적 활성을 특성화하는 것임
- (결과) 베이스라인(1일)에서 TD 대퇴골 길이는 WT 대퇴골 길이보다 상당히 짧았음. 치료 6일 후, vehicle(WT) 골은 vehicle(TD) 골보다 훨씬 더 길었음. TD 및 WT 대퇴골 모두에 대해 10^{-6}~10^{-9}mol/L에서 골 길이 증가의 상당한 증가가 관찰됨(Figure 2.6.2.2.4.1). 6일 동안 대퇴골과 함께 배양했을 때 BMN111에 대해 10^{-6}mol/L 및 10^{-7}mol/L 모두에서 최대 효과가 관찰됨. 전반적으로 골 길이의 증가는 TD 및 WT 대퇴골에 대해 각각 10^{-7}mol/L에서 약 10% 및 14%, 10^{-6}mol/L에서 8% 및 13%임(Figure 2.6.2.2.4.2, Figure 2.6.2.2.4.3) Vehicle(WT)와 비교하여, vehicle(TD)의 원위 대퇴골의 H&E 염색된 조직학적 분석은 성장판의 크기, 전비대 영역의 결여, 기둥형 배열 및 비정상적인 형태의 결여 및 비대전 세포와 유사한 작은 크기의 비대 세포를 나타냄. TD 성장판 대퇴골에서 증가된 세포 분열이 KI67 염색으로 관찰됨. 이것은 인간 연골 무형성증(ACH) 및 TD 환자에서 세포 주기의 중단이 이전에 보고되었기 때문에 예상된 관찰임(Schibler 2009). FGF 활성화는 세포 주기 정지 및 후속 조기 및 불완전 연골 세포 분화를 중재하는 것으로 나타남. KI67 염색은 BMN111 처리된 대퇴골에서 감소되어 세포주기 결함의 부분적인 교정을 시사함. Vehicle(TD) 대퇴골에서 감소된 X형 콜라겐 발현은 불완전한 연골세포 분화를 확인함. BMN111군 대퇴골에서 X형 콜라겐 염색의 현저한 증가가 관찰되었으며 이는 연골세포 분화의 회복을 암시함. TD 대퇴골의 BMN111 동시 배양은 연골세포 주기를 부분적으로 복원하고 연골 세포 전구체의 비대성 연골세포로의 분화를 촉진함(KI67 염색 감소 및 콜라겐 X형 염색 증가로 나타남)(Figure 2.6.2.2.4.5).
- (결론) BMN111 공동 배양은 세포 주기, 세포 증식 및 분화를 부분적으로 정상화함으로써 심한 연골무형성증(ACH) 표현형을 가진 근위골의 연골 내골화 과정을 부분적으로 구제함. 따라서 성장판의 크기와 구조를 개선함.

5.2.1.3. 생체 내(In Vivo) 약리학

5.2.1.3.1 (질병 모델) BMN111의 다중 피하 투여 후 Fgfr3^{Y367C}(TD) 마우스에서 연골내 골성장의 평가 (BMN111-10-046, Non-GLP)

- (목적) 7~10일된 TD 마우스에 투여했을 때 골격 성장을 포함하는 전반적인 발달에 대한 BMN111를 240 및 800g/kg으로 1일 1회 피하투여의 효과를 평가하는 것임.
- (결과) BMN111을 800μg/kg군의 암컷 마우스 1마리를 제외하고 연구 그룹 전체에서 뒷다리 움직임, 자세, 꼬리, 발 및 관절 종창(확대)에 대해 이상이 관찰되지 않았음. 연구 11일차에, 이 동물은 발부기 및 발의 경미한 만곡(운동성 및 수축 정상) 이외에 뒷다리 운동성 및 수축에서 경미한 감소를 갖는 것으로 관찰됨. 일반적으로 80μg/kg군의 대부분의 마우스는 아마도 BMN111 관련 혈역학적 변화로 인해 치료 첫 5일 동안 약물투여 후 일시적인 운동활성 감소를 보임. 정상적인 운동 활동은 약물 투여 후 약 2시간 후에 재개됨. 다른 BMN111 관련 임상 관찰은 없었음.
- (체중 변화) TD 마우스의 체중은 7일령과 17일령에 WT 한배새끼보다 각각 40%와 60% 작았음. Vehicle TD 마우스와 비교하여 BMN111 처리된 TD 마우스에서 체중의 명백한 변화는 관찰되지 않았음.
- 800μg/kg군의 TD 마우스에서 처리 10일 후 BMN111과 관련된 몸체 및 꼬리 길이의 증가와 두개골 모양의 변화가 두드러졌음(Figure 2.6.2.2.4.1). 부검시, 사지 및 축골격의 용량 관련 성장이 관찰됨. 이 성장은 척골을 제외한 장골(대퇴골, 경골 및 상완골)에서 중요했음. 요추(L4-L6)에서 더 작은 성장이 관찰되었는데, 이는 BMN111을 10일 동안 매일 피하 투여하면 척추보다는 장골의 성장이 우선적으로 촉진되어 성장결함이 더 두드러지는 연골무형성증 환자의 실체 불균형을 잠재적으로 교정할 수 있음을 시사함. 요추 L4-L6에 비해 비항문 분절의 상대적으로 더 큰 성장은 TD에서 유의하게 더 큰 두개골의 전후방(AP) 직경과 개별 척추의 성장의 누적효과 때문

일 가능성이 가장 컸음. vehicle(WT)와 비교하여 vehicle(TD)에서 C0 및 C1의 감소된 시상면 및 측면 직경뿐만 아니라 대후두공의 감소된 면적을 측정함; 직경은 약20~35% 더 짧았고(C1 시상면은 겨우 ~8.5% 더 짧음) TD 마우스의 경우 면적이 약 40% 더 작았음. 이 들 관찰은 인간 병리학과 일치함. Vehicle(TD)와 비교하여 BMN111(TD) 마우스에서 시상 및 측면 C0 및 C1 직경의 약간의 증가가 관찰되었지만 측면 C1 직경은 800μg/kg군의 TD 마우스에서 현저하게 증가함(+9.14%, 중요성에 접근[p=0.06]).

- 10일 동안 TD 마우스에 대한 BMN111 매일 투여가 척추 협착증을 과장하지 않았으며 오히려 연골무형성증 환자에 대한 BMN111 투여가 잠재적으로 척수 압박의 위험을 약화시킬 수 있음을 시사함. 이러한 직경의 약간의 증가는 아마도 짧은 치료 기간 및 모양의 변화로 인해 C0 면적의 측정 가능한 변화로 변화되지 않음. 증가된 C0 및 C1 직경은 ERK1 및 ERK2의 유전적 불활성화를 갖는 마우스에서 관찰된 척추관의 확장과 일치함 (Sebastian 2010). FGF 유도 ERK1 및 ERK2 인산화의 부분적 억제는 BMN111과 함께 배양된 정상, ACH 및 TD 인간 성장판 연골세포에서 입증됨.
- (장기 중량) 뇌를 제외하고, vehicle(WT)와 비교하여 vehicle(TD) 마우스에서 모든 장기 중량이 감소함(약 50~70% 감소). Vehicle(TD)와 비교할 때 BMN111(TD) 마우스에서 뇌, 심장, 신장, 폐 및 고환에 대한 기관 중량의 변화는 없음. 간(+22. 30%) 및 내장(+17.59%)무게의 상당한 증가가 vehicle(TD) 마우스와 비교하여 800μg/kg(TD) 마우스에서 관찰됨. 이러한 증가는 BMN111을 투여한 ACH 마우스(BMN111-11-001)에서 관찰된 바와 같이 기관 크기 정상화와 관련될 수 있음.
- Vehicle(WT)와 비교하여 TD 마우스의 원위 대퇴골의 조직학적 분석은 골단두 크기의 현저한 감소, 이차 골화 지연, 성장판 크기 감소, 전비대 영역의 결여, 원주형 배열 및 비정상적 형태 및 작은 크기의 비대 세포. 10일 동안 BMN111을 매일 피하투여하면 위에서 언급한 결함이 부분적으로 회복되어 BMN111 매일 피하 투여가 심한 연골 무형성증 모델에서 연골내골 형성을 촉진한다는 것을 확인함.
- (결론) 10일 동안 BMN111의 매일 피하 투여는 중증 ACH 마우스 모델에서 축 및 사지 골격의 성장을 촉진했음. 척추 협착증의 과장은 관찰되지 않았으며 축골보다 사지 골격의 우선적인 성장으로 인해 신체 불균형의 개선됨.

5.2.1.3.2. (질병 모델) 20일 동안 매일 BMN111을 피하 주사한 $Fgfr3^{Y367C/+}$ (TD) 마우스의 전반적인 발달 및 연골내 골 성장의 파일럿 연구 평가(BMN111-11-045, Non-GLP)

- (목적) 어린 TD 마우스에 20일 동안 BMN111을 1일 1회 피하 투여했을 때 전반적인 발달 및 골 성장에 미치는 영향을 평가하는 것임.
- (사망례) 약물관련 사망은 없었지만 몇몇 동물은 예정된 안락사 시점까지 생존하지 못했음. 4마리는 일반적으로 관찰되는 뚜렷한 예후로 인해 이 모델에 일반적으로 필요한 치아 트리밍후 사망함. 또한 추가로 한 마리의 마우스가 죽은채 발견되었고 6마리는 체중 감소로 인해 조기에 안락사됨. 이러한 예정되지 않은 사망은 TD 표현형의 심각성으로 인해 번성하지 못하기 때문임.
- 결과) BMN111을 800μg/kg/day로 투여한 생존한 5마리의 TD 마우스(수컷 3마리 및 암컷 2마리)중에서 연구기간 동안 수컷 1마리만이 BMN111 관련 임상관찰을 하지 않음. 2마리의 수컷은 21일차에 뒷다리 운동성 및 수축에서 경미한 일시적인 감소를 보였고, 1마리는 적당한 꼬리 꼬임도 나타냄. 두 암컷 모두 21일에 경미한 꼬리꼬임 및 발 부기 및 경미한 발만곡이 있음. 대부분의 BMN111 처리된 TD 마우스는 치료 첫 4-5일에 투여 후 약 5-10분 동안 운동 활동의 일시적인 감소를 보임. 이는 BMN111 관련 혈역학적 변화에 기인함.
- (골 변화) 처리 20일후, vehicle(TD) 마우스와 비교하여 BMN111(TD) 마우스의 주동이가 있는 두개골의 현저한 편평화, 감소된 돌출, 더 큰발과 손가락, 더 길고 곧은 경골과 대퇴골을 포함한 극적인 표현형 변화가 관찰됨 (Figure 2.6.2.2.5.3). BMN111은 두개골 상단의 앞쪽 천문폐쇄를 회복시키는 것으로 나타남.
- (체중 변화) 없음

- (평균 꼬리, 코-항문 및 AP 두개골 직경) vehicle(TD) 마우스에 비해 처리된 동물에서 20일 후 처리된 군에서 더 긴 경향을 보였으며, vehicle(TD) 마우스와 비교했을때에도 대부분의 생체 외 골 길이 측정은 BMN111(TD) 마우스에서 더 길었음.
- 근위 및 원위 대퇴골의 현미경 검사는 800μg/kg BMN111의 매일 투여가 이 모델에 대해 전형적으로 보여지는 것과 비교하여 성장판의 상이한 영역의 높이 및 구조를 구조하는 것으로 나타났으며 평가된 vehicle(TD) 마우스에서 관찰됨. 증식구역에서는 복제하는 연골세포의 원주배열이 복원된 것이 관찰됨. 비대 영역에서 분화된 연골 세포는 원주 정렬을 회복함. 두 영역의 모양과 크기가 수정됨. 1차 해면체 결손은 연골하 섬유주(subchondral trabeculae)의 증가와 함께 부분적으로 구제된 것으로 나타남.
- (결론) TD 마우스에 800μg/kg의 BMN111을 추가로 10일 동안 매일 처리한 결과, 총 20일의 치료는 BMN111이 중증 연골무형성증 마우스 모델에서 축 및 사지 골격의 성장을 촉진함. 투약 기간의 연장은 더 많은 성장과 더 극적인 개선을 가져왔음. 뒷다리 운동성 변화, 꼬리 꼬임 및 구부러진 발과 같은 과장된 약리학적 효과도 관찰되었지만, 일반적으로 경미했음.

5.2.1.3.3. (질병 모델) 36일 동안 BMN111을 피하 투여한 후 Fgfr3^{ach} (Ach) 마우스의 골 성장 평가 (BMN111-11-001, Non-GLP)

- (목적) ACH의 뮤린 모델인, Fgfr3^{ach}(Ach) 마우스에 대한 BMN111의 효과를 평가하는 것임.
- (결과) 경미한 꼬리 꼬임이 관찰됨. 연골 무형성증 동물의 체중은 연구 초기에 WT 한배새끼보다 상당히 낮음. Vehicle 처리된 연골 무형성증 마우스와 비교할 때 BMN111 처리는 ACH 마우스에서 체중 증가를 가져옴. 처리 18일 후, 280μg/kg을 투여한 ACH 동물의 체중은 vehicle 처리된 WT 마우스와 통계적으로 다르지 않았음.
- Vehicle 처리된 ACH 동물과 비교할 때 BMN111 처리된 ACH 동물에서 사지 및 축골격의 현저한 성장이 관찰됨. 이 증가는 일반적으로 용량과 관련이 있음.
- ACH 동물의 코-항문 및 꼬리 길이는 연구 시작 시 WT 동물보다 통계적으로 더 짧음. 꼬리 길이의 교정은 BMN111을 280μg/kg으로 매일 피하투여한지 29일 후에 관찰됨. 36일 동안 BMN111을 매일 투여한 후 코-항문 길이는 80μg/kg에서 교정되었고 280μg/kg에서 과잉 교정됨. 꼬리 표현형의 과잉 교정은 과장된 약리학에 기인했으며 FGFR3 KO 마우스(Colvin 1996) 및 BMN111(WT) 마우스에서 볼 수 있는 꼬리 꼬임으로 이어짐.
- vehicle(WT)과 비교할 때 vehicle(ACH) 마우스에서 꼬리 길이가 더 짧았지만, 척추요추분절 L4-L6 길이는 vehicle(ACH) 마우스에서 동일한 정도로 영향을 받지 않았음. 2개의 측정값 사이의 이러한 차이는 각 개별 척추의 최소 결손의 누적 효과와 관련이 있을 수 있음(FVB 마우스의 경우 L4-L6 분절에 대한 척추뼈 2개 및 꼬리에 대한 척추뼈 ~24개). 80 및 240μg/kg에서 36일 동안 BMN111을 매일 피하투여하면 꼬리 길이가 정상화되지만 L4-L6 분절이 과도하게 성장함.
- vehicle(WT) 마우스와 비교할 때 vehicle(ACH) 마우스에서 더 짧은 긴골 및 감소된 AP 두개골 길이가 측정됨. 280μg/kg BMN111을 매일 36일 동안 피하 투여 한 후, 280μg/kg BMN111에서 AP 두개골 결손의 부분 교정만이 관찰된 반면 장골(경골)길이의 정상화가 관찰됨.
- ACH 환자에서 대후두공 협착이 관찰되는 반면, ACH 동물은 더 큰대후두 공직경(시상면 및 측면)을 보임. BMN111을 280μg/kg으로 매일 36일 동안 피하투여한 후, 대퇴골 및 경골의 과성장과 함께 대후두공 직경의 정상화가 관찰됨.
- (육안 검사) 고환, 신장, 간, 심장, 폐 및 뇌에서 변화 없음.
- (장기 중량) ACH 동물에서 간, 폐, 심장 중량이 상당히 낮음. BMN111 치료는 간 무게를 개선함. 280μg/kg군의 ACH 동물의 간 무게는 WT군과 비슷함. 폐에서 BMN111 관련 조직학적 소견은 없었고 모든 폐는 von Kassa 염색 후 광물화에 대해 음성임.
- 280μg/kg BMN111로 처리된 ACH 마우스에서 예비 연골, 증식 및 비대 영역의 증가된 면적 및 높이를 포함하

여 원위 대퇴골의 성장판 구조의 정상화가 관찰됨.

- (결론) 20, 80 및 280μg/kg으로 36일 동안 BMN111을 매일 피하 투여한 결과, CV 효과에 기인한 명백한 임상 징후 없이 ACH 마우스에서 축 및 사지 골격의 용량 관련 성장이 나타남. 왜소증 표현형의 정상화 또는 과보정이 280μg/kg BMN111에서 관찰됨. 과장된 약리학과 관련된 임상 징후는 280μg/kg군에서 경미한 꼬리 꼬임이 관찰됨.

5.2.1.3.4. (정상 모델) WT 마우스에서의 용량 결정 연구(BMN111-09-048, BMN111-09-075 및 BMN111-09-074, Non-GLP)

- (목적) BMN111의 매일 피하투여가 WT 마우스의 골격 성장 및 전반적인 발달에 미치는 영향을 평가하는 것임

✓ (결과)

- CV 효과로 인한 명백한 임상징후 없이 축 및 사지 골격의 용량 관련 성장이 관찰됨.
- 발말림, 꼬인 꼬리 및 구부린 자세가 관찰됨. 이러한 관찰의 중증도는 일반적으로 용량과 관련된 것으로 나타남. 이러한 관찰은 Fgfr3 KO 마우스의 표현형과 일치했으며, 따라서 과장된 약리학에 기인함(Colvin1996). 80 및 280μg/kg군의 동물의 하나 이상의 관절에서 눈꺼풀 관절의 확대가 관찰됨. 영향을 받은군의 발목에 대한 X선 분석에서 아래에 설명된BMN 감소와 관련이 있을 가능성이 있는 골절선에서 굳은살 같은 형성에 이르는 비정상적인 골구조의 스펙트럼이 밝혀짐.
- 280μg/kg군에서 BMN에서 용량 관련 감소를 나타냈고, 반면 골 면적의 증가는 가속 성장 동안 골 광물화의 지연을 암시하는 것으로 측정됨. 이러한 골 광물화의 지연은 위에서 언급한 비정상적인 골 구조의 존재를 설명할 수 있는 체중을 지탱하는 골(발목)에 약간의 골 취약성을 유발했을 수 있음.
- 일반적으로 사지 및 축골격의 성장은 선량과 관련이 있음. 꼬리 길이의 현저한 증가는 치료 8일차부터 감지할 수 있음. 대퇴골과 경골의 성장은 20μg/kg군에서 관찰되었지만 축 골격의 변화는 감지되지 않았음. 성장변수의 증가는 표에 요약되어 있음(Table 2.6.2.2.5.9).
- (육안검사) 고환, 신장, 간, 심장, 폐 및 뇌에서 변화 없음.
- (장기 중량) 변화 없음.
- (조직학) 모든 군의 폐에서 혈관 주위 염증이 관찰됨. 80 및 280μg/kg군에서 60%의 폐 간질 공간에서 VonKossa 염색(2-3 세포 폭, 1-2 incidence/10x filed)후에 미네랄 침전물이 검출됨. 이들 광물 침전물은 80μg/kg군의 1마리를 제외하고는 H&E 염색후 관찰되지 않았음. 이러한 미네랄 침전물의 존재는 최소로 간주되었으며 임상적으로 중요하지 않은 것으로 간주됨.
- 증가된 연골 세포 증식으로 인해 성장판 높이의 상당한 증가(~25%)를 제외하고 280μg/kg군s의 원위 대퇴골의 골 구조 및 성장 역학에서 BMN111 관련 변화는 없음 (Figure 2.6.2.2.5.4). vehicle와 280μg/kg군에서 종적 성장 속도는 정적 또는 동적 조직 형태 계측법으로 분석했을 때 유의한 차이가 없음. 성장판의 확대는 BMN111의 연골세포 작용기전(연골세포 증식 및 분화 촉진)을 확인시켜줌.
- 증가된 cGMP 수준은 마지막 BMN111 투여후 15분 후인 36일에 관찰되었으며, 따라서 36일 동안 매일 투여후 BMN111 활성을 확인함. 유사하게, 증가된 콜라겐 유형 II 분해 산물 및 ALP 수준은 마지막 투여후 종료 시점 37일차에 관찰되었으며, 이는 BMN111의 작용 메커니즘에 의해 예상되는 증가된 연골 및 골 형성과 관련되었을 가능성이 가장 높음. 총 IgG 항체 BMN111 항체는 검출되지 않음.
- (결론) 5주에 걸쳐 BMN111을 매일 피하투여하면 축 및 사지골격의 용량 관련 성장이 발생함. 과장된 약리학의 징후는 대부분 약리학적 투여량 초과로 인해 관찰되었으며 정상동물에서 예상됨. BMN111을 280μg/kg으로 투여하면 정상적인 denovo(새로) 골이 형성됨.

[BMN111-09-074]

- 사지 및 축골격의 성장은 모든 투여요법에서 관찰됨. 정상동물에서 예상한 바와같이 과장된 약리와 관련된 임

상 징후가 관찰됨. 약물 처리 모든군에서 어느 정도의 발말림, 꼬인꼬리 및 굽은 자세를 나타냄. 그러나 이러한 임상징후의 발병은 이전 연구(BMN111-09-048, BMN111-09-075)에 비해 상대적 심각도가 감소하면서 나중에 발생함. 이 연구에서 족근 관절의 확장에 대한 관찰은 없음.

- 약물 처리군에서 Vehicle군과 비교하여 현저하게 증가된 성장이 관찰됨.
- 축성장의 지표로서 코항문 길이를 검사할 때 용법 용량 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 발견되지 않았음. 그러나 대퇴골 길이를 사지 성장의 지표로 사용하여 Group4(매일 20μg/kg)는 간헐적 투여요법과 비교하여 BMN111의 더 낮은 총 용량에서 축성장에 대한 사지 성장의 비율을 유의하게 증가시킴.
- Group3은 성장에 대한 1주 투여 중단의 효과를 조사함. 활성 성장기(3주-10주령, 치료일 1-50일에 해당함)동안 마우스에게 80μg/kg군의 경우, 음성대조군에 비해 성장속도가 더 컸음. 이 군에서 투약 사이에 1주일 동안 치료를 중단했을 때, 성장은 정상 속도로 돌아옴. 처리 50일후, 음성대조군과 약물처리군 사이의 성장속도는 일반적으로 유사함(Figure 2.6.2.2.5.5).
- (육안 검사) 고환, 신장, 간, 심장, 폐 및 뇌의 육안검사는 정상임. Group2와 Group4에서 간과 심장무게의 약간의 증가가 관찰됨. Group4의 신장에서도 무게가 증가함. 관련 육안 관찰은 기록되지 않음. 이러한 장기 중량의 증가는 신체 크기의 전반적인 증가 (체중으로 결정됨)와 관련이 있을 수 있음. 폐 샘플의 부분 집합에 대한 조직학적 분석은 vehicle 대조군 동물을 포함하여 검사된 모든 샘플에서 혈관 주위 염증의 발생률을 다시 보여줌. Von Kossa 염색에 의해 처리된 군의 샘플의 20-40%에서 간질공간의 최소 미네랄화(2-3 cell wide, 1-2/10x filed)가 관찰됨. 이러한 작은 병소는 H&E 염색으로 검출되지 않았으며 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주됨.
- ALP는 마지막 주입 1일 후 혈액을 채취한 5주차에 증가함. vehicle군과 비교할 때 마지막 주사후 1주째인 연구 10주차에 ALP 및 유형 II 콜라겐 분해 생성물의 증가가 검출되지 않음. 이는 연구 9~10주차의 치료 휴일로 인해 및 동물이 더 이상 활발하게 성장하지 않기 때문에(13주령) vehicle군과 BMN111 처리된 동물에서 성장속도가 유사함을 시사함. Group2의 한 동물을 제외하고는 항-CNP 항체가 검출되지 않음. 이 동물의 성장은 group2의 다른 동물과 비슷했으며 임상 관찰은 기록되지 않음.
- (결론) BMN111의 매일 투여는 연골무형성증 환자에서 볼 수 있는 신체 불균형 교정에 유리한 사지 성장의 더 큰 증가와 함께 축 및 사지 골격의 성장을 가져옴. 활성 성장기 동안 치료 중단후 정상적인 성장 속도가 회복됨. 전반적으로 생후 3주차부터 활성 성장 기간이 끝날 때까지 매일 BMN111 투여한 WT 마우스에서 증가된 성장 속도와 축 및 사지 골격의 최종 크기가 더 큰 것으로 관찰되었으며 이는 BMN111이 투여된 연골무형성증 환자에서 더 큰 최종키가 잠재적으로 달성될 것임을 시사함.

5.2.1.3.5. (정상 모델) SD 랫드에서 BMN111을 36일 동안 피하투여한 후 골 성장 관련 효과 평가 (BMN111-11-017, Non-GLP)

- (목적) 8개월령의 수컷 SD 랫드의 축 및 사지 골격의 성장에 대한 BMN111의 골 성장 관련 효과를 평가하는 것임.
- (체중 변화) 변화 없음
- (임상 징후) 모든 BMN111군에서 꼬리의 경미한 곡률 및 240μg/kg군의 수컷 2마리 및 800μg/kg군의 수컷 1마리의 뒷다리 운동성 감소가 관찰됨. 이는 중증도가 경미했으며 약물 투여 3주차 초에 관찰됨. 이는 정상적인 동물에서 BMN111에 의해 유발된 과성장과 관련이 있는 것으로 간주되었으며 반복적인 BMN111 피하투여를 받는 WT 마우스의 이전 관찰과 일치함. 연구가 끝날 때 DXA에 의해 결정된 골면적, 미네랄 함량 또는 미네랄 밀도에는 유의미한 차이가 없음.
- 종료시, 80 및 240μg/kg군에서 꼬리 길이의 현저한 증가가 관찰됨. 코항문 길이는 240μg/kg 및 800μg/kg군에서 증가함. 약물투여 모든군에서 대퇴골 길이의 통계적으로 유의미한 증가가 관찰됨.
- (조직학) 종적 성장(physis[성장판]), 해면골[일차 해면질] 및 대퇴골의 골간단과 관련된 영역으로 제한되었으며

증식 및 비대/석회화 영역의 증가된 두께를 포함함. 이러한 관찰은 연골세포에서 BMN111 작용 메커니즘(연골세포 증식 및 분화 촉진)과 일치함. BMN111 조공세포에 대한 작용기전(골아세포 증식 촉진)과 관련이 있는 골단부의 직경과 원발성 해면체의 섬유주 및 골막의 두께가 증가함.

- 800μ/kg군에서 분열하는 연골세포의 클러스터 형성과 관련된 일부 조직학적 변화와 일차 해면체 섬유주의 감소된 혈관 형성이 관찰되었으며 이는 과장된 약리학에 기인하는 것임. 이러한 관찰은 종적 성장으로 이어지는 세포 및 분자 이벤트의 미세 조정에서의 변경을 제안했으며 정상 동물 및 이 연구에서 사용된 고용량 수준에서 FGFR3 신호전달의 과장된 하향 조절과 관련되었을 가능성이 있음. FGFR3은 세포주기의 주요 조절자이며 신호전달의 과장된 조절은 세포주기, 세포외기질 침착 및 혈관 침범을 변경하는 것으로 알려져 있음(Schibler 2009; Horton 2007).
- (결론) 8개월령의 랫드에게 36일 동안 BMN111을 매일 투여한 결과 과성장과 관련된 최소한의 임상 징후와 함께 축 및 사지 골격이 성장함. 조직학적 변화는 불완전하게 융합된 성장판을 가진 정상적인 8개월령 랫드의 과장된 약리학에 기인함.

5.2.1.3.6. (정상 모델) 사이노몰거스 원숭이에서의 6개월 파일럿 피하주사 약동학, 약력학 및 안전성 연구(BMN111-09-072, Non-GLP)

- (목적) BMN111의 PD 및 약동학(PK) 프로파일을 결정하고 181일 동안 사이노몰거스 원숭이에게 매일 피하 주사 투여후 안전성을 예비적으로 평가하는 것임
- (사망례) 없음
- (임상 징후 및 체중 변화) 변화 없음
- (주사부위 변화) 투여 모든군에서 암적색 영역 및 피하 조직의 비후로 이루어진 주사 부위의 변화가 관찰되었으나 현미경으로 평가되지 않았기 때문에 이러한 변화의 특성과 심각도를 확인할 수 없음.
- (전체 신장, 상완골 길이, 전체 팔길이, 대퇴골 길이, 뒷다리 길이(Figure 2.6.2.2.5.6) 및 측정시점 사이의 꼬리 길이의 증가는 음성대조군 대비 약물처리군에서 더 컸음.
- (골 길이) 9μg/kg(p=0.068) 및 33μg/kg(p=0.032)군의 경우 163일차에 경골 길이의 용량 의존적 점진적 증가가 관찰됨. 경골 성장 속도는 BMN111군에서 선형이었고 시간 경과에 따라 플롯된 경골 길이 데이터를 통해 맞춰 증가함(Figure 2.6.2.2.5.7). 치료 6개월 후 경골 길이의 증가는 33μg/kg군의 경우 약 14mm인 반면 음성대조군의 경우 같은 기간 동안 약 8mm 증가함.
- 음성대조군보다 4주차($p<0.05$) 및 8주차($p<0.01$)에 33μg/kg군에서 경골 성장판 높이가 상당히 증가함. MRI 평가에서 경골 성장판 높이의 유사한 증가가 나타남. 또한, MRI는 4주차에 33μg/kg군에 오른쪽 경골 성장판의 부피가 유의하게 증가한 것으로 나타남($p<0.05$). X선과 MRI를 사용하여 치료 4주차와 8주차에서 증가된 성장판 폭과 부피가 나타났지만 23주후에 베이스라인으로 돌아옴. 그러나 조직학적 평가에서 전체 성장판 두께, 증식부 두께 및 비대부 두께는 연구가 종료될때까지 유지되는 것으로 나타남. 증가된 성장속도(경골 길이로 표시됨)도 연구가 끝날때까지 지속됨.
- 음성대조군보다 두 BMN111 처리된군 모두에서 ALP의 증가를 제외하고 임상병리학적 평가변수에 대한 BMN111 관련 효과는 없었음. 이 상승은 21일차에 시작되었고 연구의 나머지 기간 동안 지속됨. 이 마커는 조골 세포 및 연골 세포 활동이 증가하면 증가하는 것으로 알려져 있음(즉, 새로운 골형성).
- (조직학) 좌측 대퇴골원위부 성장판의 최소 내지 경미한 확장이 9μg/kg군의 2마리와 33μg/kg군의 모든 동물에서 관찰됨. 이것은 비대 영역의 연골 세포의 수/크기 증가로 인한것이며 BMN111 작용 메커니즘을 기반으로 예상됨. 성장판 형태의 변화는 좌측 근위 경골 성장판의 조직형태학적 평가에 의해 확인되었지만, 좌측 경골에서는 골회전율 파라미터의 변화가 관찰되지 않았음. 성장판 두께 및 종적 성장속도는 33μg/kg군에서 음성대조군과 비교하여 증가함(Figure 2.6.2.2.5.8). 증식 구역 두께의 감소와 함께 증가된 비대 구역 두께 및 비대 세포

부피에 대한 BMN111 투여량 관련 경향이 있었음. 골 부피와 섬유주 구조 평가 변수의 차이는 분명하지 않았음. 골형성 속도도 변하지 않았음. 조골세포 및 파골 세포수가 영향을 받지 않았다는 관찰과 함께, 이는 BMN111 처리가 정상동물에서 골형성 또는 흡수에 영향을 미치지 않았음을 나타냄. H&E 또는 von Kossa 염색 후 폐에서 칼슘 침착이 관찰되지 않았음.

- 33μg/kg군에서, L2 척추대 후두공의 평균 면적은 상당히 더 컸고(p=0.03), L3 및 L4 추간공의 평균 면적은 음성대조군과 비교하여 더 높은 경향을 보임. TK 샘플의 무결성을 손상시키는 장기 보관조건으로 인해 1일 노출은 정량한계(BLOQ)미만임. 노출은 181일째에 확인됨. 연구동안 총 BMN111 항체는 검출되지 않았음. 음성대조군과 33μg/kg군에서 약간 증가된 절단된 유형 II 콜라겐이 측정됨. BMN111 9 및 33μg/kg군에서 골 특이적 ALP가 증가함. cGMP는 1일 및 181일차에 측정되었으며 BMN111 투여후 최대농도는 60분에 800pmol/L를 초과했고 15분에 최대농도는 400pmol/L임.
- (결론) 9 및 33μg/kg 및 음성대조군에서 어린 수컷 사이노몰거스 원숭이에게 연속 181일 동안 피하주사를 통한 BMN111의 매일투여는 내성이 좋았음. 명백한 CV 관련 임상징후는 관찰되지 않았음. BMN111 관련 효과에는 골 성장, 골성장 속도, 성장판 크기(폭 및 부피) 및 활동(비대영역의 연골 세포수/크기 증가)의 촉진과 관련된 약간의 용량 관련 증가가 관찰됨. 또한, 요추 2-4번 공의 면적이 증가하는 경향과 전체 및 골 특이 혈청 ALP가 관찰됨. 모든 효과는 예상되었으며 BMN111 작용 메커니즘에 기인함. 전체 항-BMN111 항체는 검출되지 않았음.

- **이차 약력학 : SpectrumScreen®:Off-Target Activity of BMN111(BMN111-11-026, Non-GLP)**

- (목적) in vitro 수용체 결합 분석 패널에서 BMN111의 표적 외 효과를 평가하는 것임
- (결과) BMN111(11.44μmol/L in aqueous 5mmol/L citrate butter, pH5.5)를 NPR-A(Catalog No.21000; Atrial Natriuretic Factor[ANF])를 포함한 165개의 서로 다른 수용체 또는 채널 기반 세포 시스템과 함께 배양함. 상당한 양성 억제(50% 이상으로 정의됨)가 있는 수용체/채널은 11.44, 1.144, 0.1144 및 0.01144μmol/L에서 BMN111과 함께 배양하여 IC_{50}값을 결정함. 8개의 수용체/채널(NPRA 포함)은 리간드로 BMN111을 갖는 것으로 확인되었으며 IC_{50}값 범위는 2.1-11.4μmol/L(8-46μg/mL)임(Table 2.6.2.3.1.1). 3상 임상시험(study111-301)에서 0.0014μmol/L의 BMN111의 관찰된 평균 52주 최대 관찰농도(C_{max})에 대해 확인된 각 수용체에 대한 IC_{50}이 최소 1,500배 마진을 가지므로 표적 약리 활성이 예상됨(5.8ng/mL). 이 데이터는 또한 BMN111이 (BMN111-11-028)에 표시된 것처럼 NPRA에 대한 친화력이 좋지 않음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(μg/kg)/적용농도	시험결과	GLP 여부	study #
중추신경계	CNS	랫드	피하	0, 30, 100, 300	CNS 기능에 대한 변화 없음 ↳ NOAEL 300μg/kg	○	BMN111-11-021 (Covance, USA)
순환기계	in vitro (HERG assay)	HEK-293 cell	-	0, 50μg	BMN111은 50μg/mL에서 hERG 전류를 1.8±1.2% 억제 HED C_{max} 대해 114,000배 이상임	○	BMN111-11-023 (ChanTes, USA)
	CV	마우스	피하	0, 80, 280, 800, 8,000	동맥압 ~10% 감소, HR <10% 증가	X	BMN111-09-060
		원숭이	피하	PhaseI:0,1.4,7,14,28,70(마취군) 0,28,49,70,140(의식군)	- 마취군에서 BP 변화 없음 - 의식군에서 BP 강하 ≤10% 및 HR ≤25% 증가 - MTD는 28μg/kg	X	BMN111-09-067

				PhaseII:0,28,70(의식군)			
		원숭이	피하	0, 250	HR 증가 및 BP 감소 → 투여 360분에 회복됨	X	BMN111-11-041
		원숭이	피하	0, 10, 50, 200	용량 관련 BP 감소, HR 증가 NOEL은 10μg임	○	BMN111-11-040 (Covance, USA)
호흡기계	in vivo	랫드 (2~4/Sex/group)	피하	0, 30, 100, 300	호흡 기능 측정치에 대한 영향은 관찰되지 않음 ↳ NOAEL 300	○	BMN111-11-022

5.3.1. 인간 배아 신장 세포에서 발현되는 클로닝된 hERG 칼륨 채널에 대한 BMN111의 효과 (BMN111-11-023, GLP)

- (결과) BMN111은 50μg/mL에서 hERG 전류를 1.8±1.2% 억제한 반면 대조군에서는 1.4±0.7% 억제함. 50μg/mL에서 hERG 억제는 음성대조군과 비교할 때 통계적으로 유의하지 않음($p<0.05$). hERG 칼륨 전류에 대한 BMRN111의 억제 효과에 대한 IC_{50}은 계산할 수 없었지만 50μg/mL보다 더 큰 것으로 추정됨.
- (결론) 5μg/kg 피하 BMN111을 투여한 원숭이의 예측된 C_{max}를 기반으로 114,000x보다 더 큰 안전 계수가 계산되었으므로 예측된 임상노출에서 효과가 예상되지 않음.

5.3.2. 피하 투여시 BMN111-B2, BMN111-C, BMN111-B3, BMN111-C2 및 CNP-A(E/D)의 효과를 조사하는 마취된 수컷 FVB 마우스의 심혈관 조사(BMN111-09-060, Non-GLP)

- (목적) 다양한 CNP 유사체(BMN111-B2, BMN111-C, BMN111-B3[BMN111], BMN111-C2 및 CNP-A[E/D])의 CV 활성 용량 결정 및 파일럿 독성을 결정. 투여용량은 0, 80, 280, 800, 8,000μg/kg임.
- (사망례) 일부 동물은 아마도 마취로 인해 연구 수행중에 죽었고 교체됨.
- (결과) MAP의 감소는 용량 투여 직후였으며 약 30분 동안 지속됨. HR의 보상적 변화 범위는 일반적으로 마취의 존재로 인해 제한되었으며 HR이 15% 증가한 800μg/kg군인 경우를 제외하고 80μg/kg +3%에서 8,000μg/kg +10% 범위임.
- (호흡률 또는 체온 변화) 변화 없음
- (결론) BMN111을 마취된 마우스에 최대 80μg/kg(마우스 PD 연구에서 시험된 용량수준)의 용량 수준으로 투여하면 동맥압이 ~10% 감소하고 HR이 <10% 증가함. 이 데이터는 BMN111 처리된 마우스에서 혈압 강하를 기준으로 혈역학적으로 허용 가능한 용량수준에서 성장이 달성될 수 있음을 시사함.

5.3.3. 랫드에 단회 피하 주사후 BMN111의 중추신경계 안전성 약리학 평가(BMN111-11-021, GLP)

- (목적) BMN111을 암수컷 랫드에게 피하주사를 통해 0, 30, 100, 300μg/kg으로 투여했을 때 신경학적 효과를 평가하고 TK를 결정하는 것임
- (사망례) 없음
- (결과) 300μg/kg군의 암컷에서 낮은 체온이 측정됨. 이 결과는 BMN111과 관련이 있을 수 있음. 그러나 이 발견은 이 CNS 평가에서 300μg/kg군의 수컷 또는 단일 용량 독성 및 TK 연구(BMN111-11-015)에서 800μg/kg군의 암수컷에서 관찰되지 않았기 때문에 이 발견은 부수적일 가능성이 높음. 원인에 상관없이, 이 관찰은 생리학적 문제로 간주되지 않았음. BMN111을 투여한 랫드에 대한 modified Irwin 평가의 일부에 대해 군 또는 성별 간에 다른 비정상적인 관찰이나 통계적 차이는 없었음.
- (결론) BMN111을 최대 300μg/kg까지 암수컷 랫드에게 단일 피하 투여하면 음성대조군과 비교하여 CNS 기능

에 대한 변화가 없었음. BMN111에 대한 NOEL은 300μg/kg이었으며 AUC_{0-t}는 1,471,240min·pg/mL이고, C_{max}는 49,742pg/mL이며, 암수컷에 대해 14.76분의 $t_{1/2}$임.

5.3.4. 수컷 랫드에 단회 피하 주사 후 헤드 아웃 체적변동기록기를 사용한 BMN111의 호흡 안전성 약리학 평가(BMN111-11-022, GLP)

- (목적) BMN111이 수컷 랫드에 0, 30, 100, 300μg/kg으로 피하 투여되었을 때 일회 호흡량, 호흡수 및 분당 호흡량으로 표시되는 호흡 기능에 미치는 영향을 평가하는 것임
- 0, 30, 100 또는 300μg/kg을 투여한 군에서 사망률, 임상 징후 또는 측정된 호흡 평가 변수에 대한 BMN111 관련 효과를 나타내지 않았음.
- (결과) 모든군에서 호흡 기능에 대한 변화가 없음. 따라서, NOEL은 300μg/kg임.

5.3.5. 원격 계측된 원숭이에서 BMN111-B3의 피하투여 후 용량 결정 시험 및 7일 반복 용량 혈역학, 독성 및 독성동태연구(PhaseI 및 II)(BMN111-09-067, Non-GLP)

- (목적) BMN111-B3으로 언급된 BMN111의 최대 허용 단일 피하 용량(MTD)을 CV 기능과 관련하여(Phase I)결정하고 원숭이를 대상으로 7일 연속 매일 투여할때(이 시험의 phaseII) 해당 MTD 및 MTD보다 2.5배 더 많은 용량의 효과를 관찰함. MTD는 이 연구 이전에 MAP를 10% 이하로 저하시키거나 HR를 25% 이하로 증가시키는 것으로 정의됨. 심혈관 효과(BP, HR)는 외과적으로 대동맥에 삽입한 압력 변환 카테터를 사용하여 사이노몰거스 원숭이에서 평가됨.
- (결과) 임상 I상에서 마취된 원숭이와 의식이 있는 원숭이 모두에서 MAP의 용량 관련 감소가 관찰됨. 의식이 있는 동물의 경우 HR이 동시에 증가함. 이 반응은 마취된 동물에서 둔화됨. 마취된 동물에서 1.4μg/kg군에서 MAP 또는 HR의 BMN111 관련 변화는 없음. 마취된 동물에서 BMN111을 28μg/kg으로 피하투여하면 BP에는 거의 변화가 없었지만 HR은 약 25% 증가함. HR의 증가는 투여 후 10~20분까지 일시적이고 최대였음. MTD는 28μg/kg으로 결정되었으며, HR은 용량 제한 결정 인자로 사용됨.
- 임상 II상에서 BMN111을 28(MTD) 및 70μg/kg(2.5XMTD)용량수준으로 매일 피하 투여한지 7일 후 원숭이에서 용량 관련 BP 감소 및 HR 증가가 측정됨. HR이 아닌 BP에 대한 이러한 효과는 후속 치료 후 신속하고 일시적이며 덜 뚜렷하여 어느 정도의 둔감화를 암시함(Figure2.6.2.4.5.1). ECG는 정의에 따라 PR 감격이 HR과 반비례하므로 HR 증가로 인한 것으로 생각되는 두용량 수준 모두에서 2일차에 RR 간격의 감소를 보임. ECG 평가 변수에 BMN111 관련 변경사항이 없었음.
- (결론) 1.4μg/kg BMN111(phaseI)을 투여한 마취된 동물에서 BP에 대한 영향은 관찰되지 않았음. MTD는 의식이 있는 동물에서 BP 강하 ≤10% 및 HR ≤25% 증가를 기준으로 28μg/kg으로 정의됨. II상에서 CV 기능의 평가는 모든 BMN111 치료군에서 투여량과 관련된 일시적이고 BP의 급격한 감소와 동시에 HR의 증가를 나타냄. 혈압 강하의 감쇠는 혈관 조직에서 BMN111 수용체(NPRB)의 둔감화 정도를 시사하는 반복적인 일일투여 후 관찰됨. ECG 측정변수에 BMN111 관련 변경 사항이 없었음.

5.3.6. 원격 측정 장치를 갖춘 의식이 있는 사이노몰거스 원숭이에게 피하 투여후 BMN111의 파일럿 심혈관 안전성 약리학평가(BMN111-11-041, Non-GLP)

- (목적) BMN111을 0, 250μg/kg으로 투여후 CV 안전성 약리학 연구에서 사용할 수 있는 투약 일정을 결정하는 것임
- (결과) 사망례는 없으며, 투여 후 40~60분에 첫 번째 투여후 5/8마리에서 1일째 활동 감소가 관찰됨. 이는 BMN111 관련 혈압 감소 때문일 가능성이 높음. 임상 증상, 사료섭취 및 체중 변화는 없음. 약물을 투여하지 않

은 7일과 비교하여 투여후 8일에 소변 부피의 증가(+25~75mL)가 기록됨. 최대 300μg/kg까지 매일 피하 투여한 원숭이에 대한 28일 반복투여 독성시험에서 이러한 발견이 관찰되지 않았기 때문에 이러한 소변량의 증가가 ANP 활동을 반영하는지 여부는 명확하지 않음. 일반적으로, MAP(평균 동맥 혈압)의 감소는 투여후 30분에 시작하여 최대 120분 동안 지속되는 것으로 관찰되었으며, 30~60분 사이에 관찰된 최저점과 함께, BMN111을 연속 2일 투여했을 때 혈압 감소의 약화가 관찰됨. BMN111 투여가 2일 간격으로 또는 더긴 휴약기간 동안 수행되었을 때 CV naïve 같은 반응이 관찰됨. HR의 보상적 증가는 투여 후 최대 90분까지 측정되었고 조절은 보이지 않았음. 투여 후 약100분 및 200분에 BP가 베이스라인 값으로 돌아가는 동안 추가로 경미한(~5mmHg) 일시적인(~30분) BP 감소가 관찰됨. 일반적으로 모든 혈역학적 변화는 BMN111 투여후 360분까지 베이스라인으로 돌아옴.

5.3.7. 수컷 원격측정장치를 갖춘 의식이 있는 사이노몰거스 원숭이에 피하 투여된 BMN111의 심혈관 안전성 약리학 평가(BMN111-11-040, GLP)

- (목적) BMN111를 원숭이에 0, 10, 50, 200μg/kg으로 투여후 잠재적인 CV 효과를 평가하는 것임. BMN111은 이중 Latin square dosing design(I상) 및 7일 반복 투여 연구 설계(II상)으로 동물에게 원격 피하 주입으로 투여함.

▶ I상

- (사망률, 임상 관찰 또는 사료섭취량 및 체중 변화) 없음
- HR의 용량 의존적 증가 및 혈압의 감소가 주목되었고 투여 후 19시간에 회복됨. 10μg/kg군에서 BP 또는 HR의 변화가 거의 또는 전혀 관찰되지 않았음. 200μg/kg군은 50μg/kg군에 비해 더 오래 지속되는 혈류역학 효과의 더 빠른 개시를 보였음. 최대 효과는 200μg/kg군의 경우 투여후 15-30분 이내에, 50 또는 10μg/kg군의 경우 각각 1.75 또는 2시간내에 도달함. 최하점에서 BP 감소는 각각 50 및 200μg/kg군에서 6.8% 및 12.2%임. 최대 HR 증가는 각각 50 및 200μg/kg군에서 ~37% 및 ~49%임. 평가된 모든 ECG 평가변수는 질적으로 정상인 것으로 간주됨. 일부 간격(예:PR, QT 및 QTcB)이 단축되었지만 QRS 지속시간은 영향을 받지 않았음. 이 변화는 HR 증가에 부차적인 것으로 간주되었으나 생리학적 문제가 아님.

▶ II상(200μg/kg으로 7일 반복)

- (임상 관찰) 투여후 첫 1시간 동안 3/8마리에서 특유의 짧고 반복적인 흉골 또는 측면와 위발작으로 제한됨. 이것은 BMN111의 혈역학적 효과와 관련이 있을 수 있지만 길게 눕는 임상적 관찰이 II상에서만 나타나는지 명확하지 않음. BMN111은 I상에서 볼수 있는 것과 비슷한 시기와 크기로 동맥압을 빠르게 감소시키고 HR을 증가시킴. 다음날의 혈압 영향은 일반적으로 크기가 더 작고 나중에 나타났으며 패턴은 I상에서 더 낮은 용량의 효과와 유사함. 초기 투여 후 덜 영향을 받는 것으로 나타났으며 일일 투여에 최소한으로만 수용됨. HR에 대한 명백한 편의는 보이지 않았음.
- (결론) 원격 측정 원숭이에서 BMN111 피하투여는 용량 관련 감소된 BP(혈압) 및 증가된 HR(심박수)을 초래함. NOEL는 HR 및 BP의 측정 가능한 변화 부재 및 임상 관찰에 근거하여 10μg/kg임. 50μg/kg군에서는 명백한 CV 관련 임상 징후가 관찰되지 않았음. 명백한 CV 관련 임상 징후는 ≥200μg/kg군의 일부에서 관찰됨. 반복투여 7일후, 일반적으로 후속 투여에 대해 BP 효과의 감쇠가 관찰됨. 이것은 매일 연속적인 BMN111 투여 후 혈관 구조에서 NPR-B의 탈감작화와 관련이 있을 가능성이 높음. 시간이 지남에 따라 HR에 대한 조정이 최소화되거나 전혀 나타나지 않았음. 혈관 구조의 NPR-B 분포가 대부분 말초 혈관구조로 제한되기 때문에 측정 가능하고 관찰 가능한 혈역학적 변화의 심각성이 제한되었을 가능성이 있음.

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

5.4.1.1. 단회 투여 약동학 시험

5.4.1.1.1 어린 FGFR3^{ACH} 및 야생형 마우스에서 피하 주사에 의한 BMN111의 약동학 연구 (BMN111-15-100, Non-GLP)

- (시험 목적) 출생 후 24~31일까지 연골형성증(FGFR^{ACH}) 및 야생형 마우스에서 단회 피하로 BMN111의 PK를 결정하고 비교하는 것임.
- (결과) 5-15분의 T_{max} 및 14.8-17.4분 $t_{1/2}$가 두 용량 수준에 걸쳐 두 유전자형에 대해 관찰됨. BMN111에 대한 노출은 두 유전자형 모두에서 용량 수준에 따라 증가함. 수컷의 경우, 증가는 야생형 FVB 마우스의 경우 용량 비례에 가까웠지만, FGFR3ACH FVB 마우스의 경우 증가는 용량 비례보다 크거나 용량 비례에 가까움. 암컷의 경우, 용량 수준의 증가는 일반적으로 두 유전자형 모두에 대해 용량 비례보다 적었음. 전반적으로 BMN111의 PK는 야생형 FVB와 FGFR3ACH FVB 마우스 사이에서 280 및 600μg/kg으로 유사했으며, 이는 ACH 표현형이 피하 BMN111 투여 시 야생형과 비교하여 유사한 노출 및 동력학을 나타냄.
- (결론) 야생형 FVB와 FGFR3ACH FVB 마우스의 280 및 600μg/kg으로 유사했으며, 이는 ACH 표현형이 피하 BMN111 투여 시 야생형과 비교하여 유사한 노출 및 동력학을 나타냄.

5.4.1.1.2. [독성 시험] SD 랫드에서의 BMN111 의 피하 또는 정맥 내 투여에 의한 단일 용량 독성 및 독성 동태학 연구(BMN111-11-015, GLP)

- (시험 목적) SD 랫드에게 SC 또는 IV 주사를 통해 단일 용량으로 투여되었을 때 독성을 평가하고 BMN111의 TK 평가변수를 결정하는 것임.
- (결과) BMN111의 평균 혈장 농도는 AUC_{0-t} 및 C_{max}의 평균값과 마찬가지로 80μg/kg SC 및 15μg/kg IV를 투여한 암수컷에서 비슷함. 240 및 800μg/kg SC의 경우 수컷의 AUC_{0-t} 값은 암컷보다 2배 이상 높았으며 C_{max} 값은 암수컷에서 비슷함. 50 및 150μg/kg IV의 경우 수컷의 AUC_{0-t} 및 C_{max} 값은 모두 암컷보다 2배 이상임.
- BMN111의 평균 $t_{1/2}$ 값은 80, 240 및 800μg/kg SC의 경우 19-23분이었고 15, 50 및 150μg/kg IV의 경우 8-19분임. SC 그룹의 경우 평균 CL/F 값은 186-267mL/min/kg이었고 평균 Vz/F 값은 61,69-8,328mL/kg임. IV 그룹의 평균 CL값은 11.95-13.51mL/min/kg이었고 평균 Vz값은 148-330mL/kg임. SC 주사 후 BMN111의 생체이용률은 80 및 240μg/kg SC의 경우 약 5%였으며 800μg/kg SC의 경우 7.23%로 증가했는데, 이는 아마도 최고 용량에서는 BMN111의 제거 메커니즘이 포화되었기 때문일 수 있음. 용량 수준에 따른 평균 C_{max} 및 AUC_{0-t} 수치를 비교하면 용량 비례보다 더 큰 것으로 나타난 IV 그룹의 C_{max}를 제외하고 80-800μg/kg SC와 15-150μg/kg IV 사이의 노출에서 대략적인 용량 비례증가로 나타남.

5.4.1.1.3. [안전성 약리학] 랫드에게 단일 피하 투여 후 BMN111의 중추신경계 안전성 약리학 평가 (BMN111-11-021, GLP)

- (시험 목적) 암수컷 랫드에게 피하 주사를 통해 단일 용량으로 투여되었을 때 BMN111의 신경학적 효과를 평가하고 TK 평가변수를 결정하는 것임.
- (결과) AUC_{0-t} 와 C_{max}의 평균 값은 30~300μg/kg에서 암수컷 비슷함. 수컷의 AUC_{0-t} 와 C_{max}의 값은 100μg/kg에서 암컷보다 ≥2배임. 주입 후 15분 이내에 C_{max}에 도달함. 평균 $t_{1/2}$은 11-15분임. 평균 CL/F값은 171-303mL/min/kg 이었고 평균 Vz/F 값은 2,688-4,596mL/kg임. AUC_{0-t} 와 C_{max}의 값은 SC 주사에 의한 30~300μg/kg에서 용량 비례적으로 증가함.

5.4.1.1.4. 7일령 랫드에게 피하 투여된 BMN111의 파일럿 단일 용량 약동학 연구(BMN111-15-072, Non-GLP)

- (시험 목적) 7일령 암컷 SD 랫드에 SC 투여 후 BMN111의 노출 및 PK를 결정하는 것임.
- (결과) BMN111은 혈장에 빠르게 흡수되고(C_{max} 5분) 혈장에서 빠르게 제거됨(반감기는 180μg/kg 및 360μg/kg에서 각각 19.4분 및 31.8분). 평균 C_{max}와 AUC_{0-t}로 측정했을 때, BMN111에 대한 노출은 용량 비례적으로 증가는 용량 증가에 비례하는 것 이상임. BMN111의 겉보기 청소율과 겉보기 분포용적은 모두 높은 것으로 분류됨.

5.4.1.1.5. 랫드에게 피하 투여된 BMN111의 단일 용량 약동학 연구(BMN111-15-076, Non-GLP)

- (목적) 신생아부터 청소년 연령 그룹까지 연령 관련 BMN111 용량 노출 관계를 알리기 위해 연령 범위 BMN111 PK를 수행하는 것임
- (결과) 360μg/kg의 단일 피하 투여후 BMN111은 모든 연령 층에서 T_{max} 5-15분으로 빠르게 흡수됨. BMN111의 혈장 제거 반감기는 10.1-15.9분으로 모든 연령대에서 일관됨. 동일한 용량 수준의 BMN111에 대한 혈장 노출은 일반적으로 생후 7일~13주령까지 연령에 따라 증가함. 13주령의 랫드의 전체 혈장 노출(AUC_{0-t})는 7일령에 비해 ~13배 높았고, 21일령에 비해 3~4배 높았으며, 45일령에 비해 2~3배 높음. C_{max}는 7일령에 비해 12-13주령에서 약 4배 더 높았고 21일령 및 45일령에 비해 2배 더 높았음. 동물 연령에 따른 더 높은 노출은 연령과 동물의 해당 체중에 따라 크게 변하지 않는 총 제거율을 갖는 체중 기반 투여 방식으로 인해 발생할 가능성이 높음. 따라서 더 가볍고 어린 동물은 더 낮은 용량(7일령에 평균 총 용량 6.86μg/랫드)을 받고 더 나이 많고 무거운 동물은 훨씬 더 높은 용량(13 주차에 평균 총 용량 104μg/랫드)을 받음. 두 가지 모두 거의 비슷한 총 제거율을 나타냄(총 CL=7 일차에 23.6mL/분, 13주차에 30.2mL/분). 이는 체중 정규화 관찰 청소율(CL/F)이 그룹 1(7일령, 평균 체중 15.6mg)의 1,520 mL/min/kg 에서 그룹 4의 111mL/min/kg으로 감소한 결과에 의해 추가로 뒷받침됨(133주령, 271gm) 평균 C_{max} 및 AUC의 암수컷 차이는 없음. 평균 C_{max} 및 AUC 또는 반감기로 표현되는 암수컷 차이는 2배 미만임.

5.4.1.1.6. 랫드에게 근육 내 또는 피하 투여 후 BMN111의 약동학(BMN111-17-048, Non-GLP)

- (목적) 랫드에게 단일 근육 내(IM) 또는 피하(SC) 투여 후 BMN111의 PK를 조사하는 것임
- (결과) T_{max} 값은 SC 투여후 5-15분이며, 근육 투여 후 5분임. 평균 $t_{1/2}$ 값은 SC 투여 후 13.38-16.62분이었고 IM 투여 후 17.04분임. SC 투여와 비교했을 때 IM 투여 후 BMN111 노출 비율은 C_{max} 및 AUC_{0-3} 에 대해 각각 2.42 및 1.47임. 이들 값은 BMN111의 상대적 생체이용률이 SC 투여와 비교하여 IM 투여 후에 더 컸음을 나타냄.

5.4.1.1.7. [독성 시험] 사이노몰거스 원숭이에서 BMN111의 피하 또는 정맥내 투여에 의한 단일 용량 독성 및 독성동태학 연구(BMN111-11-006, GLP)

- (목적) 사이노몰거스 원숭이에게 단일 용량 SC 또는 IV 투여되었을 때 BMN111의 독성을 평가하고 TK 평가변수를 결정하는 것임
- (결과) 평균 AUC_{0-t} 값은 200μg/kg SC군과 2 및 20μg/kg IV군의 암수컷 차이 없음. 20 및 60μg/kg SC군과 6μg/kg IV군의 경우 암컷의 평균 $AUC_{0-\infty}$ 수치는 수컷보다 2배 이상임. 평균 C_{max} 값은 암컷이 수컷보다 2배 이상인 20μg/kg SC군을 제외하고 SC 및 IV 투여 모두에 대해 암수컷 비슷함. BMN111의 평균 $t_{1/2}$ 수치는 20, 60 및 200μg/kg SC군의 경우 12-19분이었고, 2, 6 및 20μg/kg IV군의 경우 9-22분임. 이들 3개 그룹의 평균 CL/F 수치는 159.12-527.21mL/min/kg이었고, 평균 Vz/F 수치는 3,966-7,084mL/kg임. 이들 세 IV 그룹의 평균 CL 수치는 6.95-16.32mL/min/kg 이었고 평균 Vz 수치는 174-220mL/kg, 평균 Vss 값은 128-151mL/kg임. SC 주사 후 BMN111의 생체이용률은 투여 용량이 증가함에 따라 증가함: 20μg/kg SC의 경우 1.23%, 60μg/kg SC의 경우 3.25%, 200μg/kg SC의 경우 11.04%. 이는 아마도 고용량에서 BMN111의 제거 메커니즘이 포화되었기

때문일 수 있음. 용량 수준 전반에 걸쳐 평균 C_{max} 및 AUC_{0-t} 값을 비교하면 2-20μg/kg IV 사이의 노출은 대략 용량 비례 증가하고 20-200μg/kg SC 사이의 노출은 용량 비례 증가보다 이상임.

5.4.1.2. 반복 투여 독성 시험

5.4.1.2.1. [독성 시험] 랫드에게 피하주사로 투여된 BMN111의 배·태자 발생 연구(BMN111-14-061, GLP)

- (목적) BMN111의 단회 및 반복 피하 투여 후 임신한 암컷 랫드의 혈장에서 BMN111의 TK를 설명하기 위함임
- (결과) C_{max}는 투여 후 5분 또는 15분에 빠르게 도달함. 혈장 제거 $t_{1/2}$ 13.6-25.0분임. C_{max}와 AUC_{0-t}에 의한 노출은 복용량이 6배 증가하면 각각 4.4-6.0배 및 7.0-7.5배 증가로 대략 복용량 비례 방식으로 증가함. 반복 투여 후 노출은 약 2배 증가함. 겉보기 분포 용적 및 겉보기 청소율은 GD6~GD17에 감소함. BMN111의 측정 가능한 수준은 소수의 통합 태자 샘플에서 발견되었으며 시간 일치 모체 혈액 수준 보다 상당히 낮은 수준임.

5.4.1.2.2. [독성 시험] 7일 회복기간을 포함한 SD 랫드에 BMN111의 28일 반복 투여 피하 주사 독성 및 독성 동태학 연구(BMN111-11-029, GLP)

- (목적) SD 랫드에게 28일 동안 매일 SC 주사로 투여한 후 7일의 회복기간을 가질 때 BMN111의 독성 및 TK 평가변수를 평가하는 것임
- (결과) 대조군의 BMN111의 모든 농도 값은 정량 하한치(500pg/mL) 미만임. 암수컷의 평균 농도시간은 BMN111의 노출이 50~500μg/kg/day로 증가함에 따라 증가함. SC 주사 후, BMN111은 치료군에서 빠르게 흡수되었으며 T_{max} 값은 1 일차에 5-15분, 28일차에 5-30분임. 제거 $t_{1/2}$ 수치는 1일차에 13.5-15.7분, 28일차에 15.2-35분임. CL/F 수치의 범위는 1 일차에 256-399mL/min/kg, 28일차에 43.5-136mL/min/kg임. Vz/F 수치의 범위는 1일차에 5,781-8,133mL/kg, 28일차에 1,059-7,012mL/kg임. 1일차에 수컷에서 더 높은 노출을 나타냈으며, C_{max} 암수컷 비율은 0.987-1.19범위이고 AUC_{0-180m} 암수컷 비율는 1.22-1.50임. 28일차에 수컷에서 더 높았으며 암수컷 비율은 C_{max} 및 AUC_{0-180m}에 대해 각각 0.704-2.37 및 0.582-3.13범위임. 28일차의 암수컷 비율은 저용량 및 중간 용량 수준에서만 2배 이상임. AUC_{0-180m}에 대한 축적 비율은 모든 용량 수준에서 3.06-9.01 범위임. 투여 간격에 비해 최종 반감기가 상대적으로 짧고 투여 전 수준이 28일차 정량 하한(BLQ) 미만이므로 반복 투여 후 노출 증가는 축적으로 인해 발생하지 않음. 암수컷의 혈장 C_{max} 와 AUC_{0-180m}이 50~500μg/kg/day로 증가한 것으로 일반적으로 용량 비례 이상임.

5.4.1.2.3. [독성 시험] 랫드에 피하주사로 투여되는 BMN111 의 이식까지 수태능 및 초기 배 발달 연구 (BMN111-14-060, GLP)

- (목적) 짝짓기 및 이식을 통해 동거 전 암수 랫드에 대한 BMN111 치료의 독성 및 TK를 평가하는 것임.
- (결과) C_{max}는 암수컷에서 1일차, GD 7일 및 50일에 투여 후 5분 또는 15분에 빠르게 도달함. 혈장 제거 $t_{1/}$ 는 모든 TK 분석일에 암수컷 모두에서 1시간 미만임. 암수 차이는 1 일차에 관찰되었으며, 수컷의 노출은 암컷보다 최대 4배 더 많았으며, 50일차 수컷의 여러 날 노출은 일반적으로 암컷 GD7과 유사함. 혈장 C_{max}로 측정한 BMN111 노출은 일반적으로 용량 비례 방식(1:1)로 증가함. BMN111 노출 AUC_{0-t}는 수컷의 경우 50일차 용량 비례보다 컸지만 GD7에서는 암컷의 경우 대략 용량 비례적임. 반복 투여 후 노출 증가는 암컷에서 관찰됨. GD7일과 1일차를 비교할 때 최대 7배 증가했고, 50일차와 1일차를 비교할 때 수컷의 경우 2배 미만임. 여러 날 투여에 따른 노출 증가는 부분적으로 관찰된 제거율의 감소에 기인함. 청소율도 용량 수준 증가에 따라 감소함.

5.4.1.2.4. [독성 시험] 출생 후 행동/기능 평가를 포함하는 랫드에서의 BMN111의 피하 투여로 출생 전 후 생색 독성 시험(BMN111-18-103, GLP)

- (목적) SD 랫드에 대한 BMN111의 부작용과 착상부터 수유 및 이유까지 암컷의 노출로 인한 새끼의 발달을 탐지하는 것임
- (결과) LD14에 대한 투여 후 30분 평균 농도로 설명된 바와 같이 모체 혈장 및 모유에서 BMN111를 90~540μg/kg으로 증가함에 따라 증가함. 일반적으로 모유 내 LD14에 대한 BMN111의 농도는 혈장의 5% 미만임. 측정 가능한 경우 모유 대 혈장 농도 비율은 270μg/kg에서 0.0130-0.0473, 540μg/kg에서 0.0162-0.0502 범위임. BMN111은 GD6~산후 20일까지 하루에 한 번 BMN111을 투여한 어미에게서 태어난 새끼로부터 PND1 및 PND14 에 수집된 샘플에서 BLQ임. 예외는 540μg/kg군에서 태어난 정량 가능한 농도가 0.137ng/mL인 PND1의 랫드 1마리임.

5.4.1.2.5. [독성 시험] 28일 회복기간을 포함하여 SD 랫드에게 BMN111의 피하 투여에 의한 26주 반복 투여 독성 및 독성동태학 연구(BMN111-11-036, GLP)

- (목적) 26주 이상 동안 랫드에게 SC 주사를 통해 매일 투여했을 때 독성을 평가하고 BMN111의 TK를 결정하는 것임
- (결과) 대조군의 BMN111 농도 값은 모두 BLQ(<500 pg/mL)임. SC 주사 후, BMN111은 빠르게 흡수되었으며, T_{max} 값은 1일차, 85일차, 176일차(용량과 관련 없음)에 5-15분 범위임. 제거 $t_{1/2}$ 값의 범위는 1일차에 15.1-22.6분, 176일차에 21.7-72.3분임. BMN111에 대한 노출은 일반적으로 용량 수준이 50~500μg/kg으로 증가함에 따라 증가함. C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}180m}$의 증가는 일관되게 용량 비례적이지 않음. 수컷은 일반적으로 1일차와 85일차에 암컷에 비해 더 높은 BMN111 노출을 보였고 176 일차에도 일반적으로 비슷한 노출을 보임. 보고된 BMN111 관련 임상 징후에서 수컷이 더 많은 영향을 받은 것과 연관됨. C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}180m}$는 일반적으로 다회 투여 후 더 높았음. 몇몇 독성 동물은 176일 및 211일에 양성 항약물항체(ADA)결과를 보임. 50μg/kg군에서 19/27마리(70.4%), 150μg/kg군에서 22/30마리(73.3%), 500μg/kg에서는 17/43마리(39.5%)에서 ADA 양성임.

5.4.1.2.6. [독성 시험] 6주 회복기간을 포함한 어린 랫드를 대상으로 한 BMN111의 26주 피하 주사 독성 (BMN111-11-052, GLP)

- (목적) 1일차(출생 후 7일) 및 182 일차(PND188)에 BMN111의 TK를 결정하고 BMN111 투여 완료 시 면역원성 반응을 평가하는 것임.
- (결과) BMN111에 대한 노출은 용량 1 일차(PND7)에 비해 용량 182 일차(PND188)에 다회 투여 후 더 높음. 10~90μg/kg으로 증가함에 따라 노출이 증가함. C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}t}$의 증가는 일관되게 용량 비례적이지 않음. 노출은 PND7의 첫번째 용량(C_{max} 만)에서 용량 비례보다 낮고 PND 188의 26주 투여 후 용량 비례(C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}t}$)보다 큼. 수컷은 암컷에 비해 BMN111 노출이 더 높음. PND 188에서의 ADA 양성 발생률은 세 치료군 모두에서 유사했으며 범위는 56-76%임. 세 가지 치료 그룹에 대한 평균 역가는 138(10μg/kg), 767(30μg/kg), 1,368(90μg/kg)임. 6주간의 회복 기간 이후 발생률과 역가 수준이 감소함. 두 시점 모두에서 발생률이나 평균 및 중앙 역가에 있어 성별에 따른 유의미한 차이는 발견되지 않음. 성별 차이는 치료 군 간에 변동이 있었지만 일관된 추세는 나타나지 않음. ADA가 BMN111 노출을 감소시킨다는 증거는 없음.

5.4.1.2.7. [독성 시험] 토끼 피하 주사에 의한 BMN111의 용량 결정 시험 배·태자 발생 시험 (BMN111-14-055, Non-GLP)

- (목적) 임신한 뉴질랜드 흰 토끼에게 임신일(GD) 7~20일까지 45, 135, 240μg/kg/day로 BMN111을 단회 및 반복 피하 투여한 후 용량 혈장 TK를 확인하기 위함임.
- (결과) BMN111 혈장 농도가 최고치에 도달하는 시간은 GD7 및 19에 투여 후 60분 또는 90분임. T_{max}는 투여량에

따라 증가하는 것으로 나타났으며, 저용량 투여군에서는 30-60분, 중/고용량 투여군에서는 60-90분에 T_{max}가 관찰됨. C_{max}는 GD7 및 19일에 F1세대 사이에서 약 1시간으로 추정되는 그룹 평균 $t_{1/2}$ 값으로 감소함. 마지막 BMN111 용량을 투여한 후 대략 30분째에 GD20에 대한 BMN111(<0.100ng/mL)의 정량화 가능한 통합 태자 농도는 없음. CL/F 및 Vz/F 값의 해석은 최저 용량 그룹으로 제한되었기 때문에 최종 제거 단계는 중간 및 고용량 그룹의 대부분의 동물에 대해 특성화되지 않음. 저용량 그룹의 겉보기 청소율 값은 GD7~GD19까지 약 50% 증가하고 분포 용적도 평행하게 증가함. 예상대로 평균 혈장 반감기는 크게 변하지 않음(GD7에서는 52.1분, GD19에서는 42분) C_{max} 및 AUC_{0-t}로 는 용량 비례 방식(>1:1)보다 더 크게 증가함. 용량수준이 전체적으로 5.33배 증가한 경우, GD7에서 C_{max} 및 AUC_{0-t}가 각각 9.93배 및 9.25배 증가되었으며, C_{max}는 12.3배 및 11.1배 증가함.

- GD19에서 각각 AUC_{0-t}가 증가함. 모든 용량 수준에서 BMN111 노출은 임신 기간 동안 약간 감소한 것으로 관찰되었으며 각각 AUC_{0-t}는 15-29% 감소하고 C_{max}는 GD7에 비해 GD19에서는 6.8-25% 감소로 BMN111 투여 기간 동안 관찰된 노출 감소는 다회 투여 시 축적되지 않음.

5.4.1.2.8. [독성 시험] 토끼 피하 주사에 의한 BMN111의 배·태자 발달 연구(BMN111-14-081, GLP)

- (목적) 임신한 뉴질랜드흰 토끼의 임신일(GD) 7~20일까지 45, 135, 240μg/kg/day으로 BMN111을 매일 피하 주사 투여 한 후 혈장 TK를 확인하기 위함임.
- (결과) 개별 토끼 최고 농도는 투여 후 30~120분임. 평균 $t_{1/2}$ 수치 범위는 GD7에서 46.3-60.7 분, GD19에서 31.4-48.2분으로 GD7~GD19까지 모든 용량군에서 감소함. 통합된 태자 농도는 대조군과 저용량 45μg/kg군의 경우 LOQ(<0.100 ng/mL)미만임. 태자 BMN111 농도는 산모의 중간 및 고용량 수준에서 정량화 가능했음. 평균 통합 태자 농도는 135μg/kg군에서 0.253ng/mL, 240μg/kg군에서 0.460ng/mL(용량 1.8 배 증가에 대한 농도 1.8 배 비례 증가)였으며 전체적으로 시간이 일치하는 산모 수준보다 수백 배 낮음. BMN111의 혈장 노출은 45-240μg/kg에서 용량 비례(1:1) 방식보다 더 크게 증가함. 용량 수준의 전체 5.3배 증가에 대해 GD7에서 C_{max} 및 AUC_{0-t}가 각각 8.3배 및 7.6배 증가하며. GD19에서 C_{max} 및 AUC_{0-t}가 각각 9.8배 및 9.8배 증가함. 반복 투여 후, GD7~GD19까지 관찰된 임신 기간 동안 노출이 일관되게 유지되는데, 이는 반복 투여 시 축적되지 않음.

5.4.1.2.9. [독성 시험] 7일 회복 기간을 포함한 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 BMN111의 8일 투여 반복 피하 주사 독성 및 독성동태학 연구(BMN111-11-019, GLP)

- (목적) 사이노몰거스 원숭이에게 28일 동안 매일 SC 주사로 투여 한 후 7일의 회복기간을 갖는 경우 BMN111의 독성 및 TK 평가변수를 평가하는 것임
- (결과) 대조군의 BMN111의 모든 농도 값은 정량 하한치(250pg/mL) 미만임. 피하 주사 후 BMN111은 쉽게 흡수되었으며 2일과 28일에 평균 T_{max} 값은 5-15분임. C_{max}에 도달한 후 BMN111 농도는 쉽게 감소했으며 평균 $t_{1/2}$ 값은 2일과 28일에 23.3-34.7분, 22.2-83.6분임. 평균 $t_{1/2}$ 값은 2일차에는 모든군에서 일반적으로 유사했지만 28일차에는 300μg/kg/day군에서 더 높음. 평균 CL/F 값은 2일차에 86.5-196mL/min/kg, 28일차에 26.5-317mL/min/kg임. 평균 Vz/F 범위는 2일차에 3,302-5,640mL/kg, 28일차에 3,104-12,895mL/kg임. 평균 CL/F 와 Vz/F 수치는 용량 증가에 따라 감소하는 것으로 보였지만 이러한 결과는 생체 이용률(F)의 변화와 혼동될 수 있음. 일반적으로 90 및 300μg/kg/day군에서 2일차와 29일차에 C_{max}와 AUC_{0-600m} 는 암수컷 차이 없음. 그러나 2일차와 29일차에 20μg/kg/day의 경우 수컷은 일반적으로 암컷에 비해 BMN111 노출이 증가했으며, 평균 C_{max} M/F 비율은 2 일차에 28일차에 각각 1.73과 1.63, 평균 AUC_{0-600m} M/F 비율은 각각 4.73 와 4.14 임. C_{max} 와 AUC_{0-600m}의 평균 값은 일반적으로 2일차보다 28일차에 더 높았으며 평균 축적 비율 범위는 1.22-3.83임. BMN111의 상대적으로 짧은 $t_{1/2}$ 과 28일차에 관찰된 정량한계(250pg/mL) 미만의 투여 전 농도 값이 다수 존재한다는 점을 고려할 때, 반복 투여 후 노출 증가는 축적으로 인한 것 같지 않음. 다회 투여 후 노

출은 원숭이에서 BMN111의 시간 의존적 PK를 암시하며, 이는 NPR-C 매개 제거 조절과 같은 다중 메커니즘에 기인할 수 있음. 암수컷의 평균 농도시간 프로파일은 BMN111 에 대한 노출이 투여량 수준이 20~300μg/kg/day로 증가함에 따라 증가함. 암수컷의 평균 혈장 C_{max}와 $AUC_{0\text{-}600m}$의 해당 증가는 일반적으로 용량 비례보다 컸음.

5.4.1.2.10. [독성 시험] 사이노몰거스 원숭이에서 BMN111 피하투여에 대한 26주 반복 투여 독성 및 독성동태학 연구(BMN111-11-035, GLP)

- (목적) 독성을 평가하고 28일 회복기간과 함께 26주 동안 사이노몰거스 원숭이에게 1일 1회 SC 투여한 후 BMN111의 TK를 결정하는 것임
- (결과) SC 투여 후 BMN111은 빠르게 흡수되어 평균 T_{max}는 1일차에 5-10분, 85일차에 12.5-40.7분, 176일차에 15.0-31.7분임. 평균 $t_{1/2}$ 값은 1일차에 28.3-39.6분, 85일차에 36.6-126분, 176일차에 18.7-68.5분임. 평균 C_{max}와 $AUC_{0\text{-}600m}$에서는 암수컷 차이 없음. 평균 C_{max}와 $AUC_{0\text{-}600m}$는 20 및 90μg/kg에서 1일차보다 85일차 및 176일차에 더 낮음. 이 결과는 원숭이에게 반복 투여한 후 300μg/kg군에서 BMN111 이 축적될 가능성이 있음을 나타냄. 암수컷의 평균 C_{max} 와 $AUC_{0\text{-}600m}$의 증가는 용량 비례보다 컸음. 13주차(85일차) 및 26주차(176일차)동안 여러 동물에서 양성 ADA가 검출됨. 발생률은 그룹 2, 3, 4에서 각각 7/8(88%), 2/8(25%), 5/14(36%)임. 13주차에 양성 ADA 역가를 보인 모든 동물은 26주차에도 양성 상태를 유지했음. 가장 낮은 용량 그룹(그룹 2)에서 더 높은 ADA 발생률은 더 높은 용량 수준으로 투여된 동물에 대한 항체 검출 분석에서 약물 간섭의 결과일 수 있음(그룹 3 및 그룹 4). 모든 투여 간격에 걸쳐 그룹 3 및 4의 가장 높은 투여 전 약물 수준(1.03 ng/mL)은 분석의 특성화된 약물 내성 수준(10ng/mL)보다 약간 낮음. 따라서 약물 간섭이 그룹 3과 4의 낮은 항체 검출에 중요한 역할을 했을 수 있음. 이는 약물 휴약 기간 후에 항체에 대해 샘플을 재검사하지 않았기 때문에 확실하게 결정할 수 없었음. 저용량 그룹에서 나타나는 높은 ADA 발생률에 대한 또 다른 가능한 설명은 고용량의 면역 효과임.

5.4.1.2.11. [독성 시험] 13주 회복기간을 포함한 사이노몰거스 원숭이에게 BMN111을 매일 피하 투여에 대한 44주 반복 투여 독성 및 독성동태학 연구(BMN111-11-043, GLP)

- (목적) 13주 회복기간과 최소 44주 동안 원숭이에게 매일 피하주사후 BMN111의 TK를 결정하는 것임.
- (결과) SC 투여 후, BMN111은 2일차에 5-12.84분, 4주차에 5-17.16분, 12주차에 8.34-21.42분, 44주차에 10.02-26.28분의 평균 T_{max} 값으로 빠르게 흡수됨. BMN111은 75 및 250μg/kg군에서 < 1시간의 반감기로 빠르게 제거됨. 암컷 C_{max} 값이 수컷보다 지속적으로 더 컸던 250μg/kg 용량을 제외하고는 암수컷 차이 없음. 평균 C_{max} 와 $AUC_{0\text{-}6}$ 값은 2 일차보다 4주차, 12주차 동안 75μg/kg에서 더 높았고, 2일차 보다 4주차, 12주차, 44주차에 250μg/kg에서 더 높음. 반복 투여 후 250μg/kg에서 2배 더 높은 평균 $AUC_{0\text{-}6}$가 관찰됨. 암수컷의 평균 C_{max}와 $AUC_{0\text{-}6}$ 값의 증가는 용량 비례보다 컸음. 대조군에서는 BMN111에 대한 항체가 검출되지 않음. 항-BMN111 항체에 대해 양성 반응을 보인 동물의 발생률은 4주차 동안 낮음. 항-BMN111 항체에 대해 양성 반응을 보이는 동물의 발생률은 연구가 진행됨에 따라 증가했으며, 12주차와 24주차에 발생률이 증가하고 44주차까지 대부분의 동물에서 면역반응이 관찰됨. 25μg/kg 및 75μg/kg군의 대략 절반이 12주차에 ADA 양성인 반면(각각 50%, 62.5% ADA 양성), 250μg/kg군에서는 동물의 21.4%만이 ADA 양성임. 44주차까지 대부분의 동물은 3개군 모두에서 ADA 양성임(25μg/kg, 75μg/kg 및 250μg/kg군에서 각각 100%, 87.5%, 78.6%) 항-BMN111 항체 발생률이나 역가 값 및 노출 변화와 직접적인 상관관계는 없지만, 특히 25μg/kg군에서 다중 투여 시 농도 데이터의 변동성에 기여할 가능성이 있음. 낮은 수준의 BMN111 관찰됨.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

5.4.2.1. BMN111의 단일 피하 투여 후 cGMP 활성화 야생형 마우스(BMN111-11-002, Non-GLP)

- (목적) cGMP 검출을 위한 최적의 시점을 결정하고 본 연구를 위한 시점을 선택할 수 있도록 하는 것임
- (결과) 연조직과 경조직 간의 데이터 비교는 조직 구성의 차이로 인해 손상됨. 경조직(대퇴골 원위부, 중간축, 귀 연골)은 주로 광물성 또는 연골성 기질로 구성되어 있으며 소수의 세포로 구성되어 있는 반면, 연 조직은 주로 세포로 구성됨. 파일럿 연구에서 800μg/kg의 BMN111을 단일 SC 주사한 후, vehicle 처리 대조군과 비교하여 cGMP 생성의 증가가 원위 대퇴골, 피질골, 신장 및 귀 연골에서 관찰됨. 전체적으로 15분 샘플링 지점은 조직에서 가장 높은 cGMP 신호를 보여줌. 예비 연구와 유사한 주 연구에서는 혈장에서 투여 후 15분에 최고 cGMP가 관찰됨. 내인성 CNP 발현은 조직 특이적이며 연골, 뇌, 신장, 혈액 세포, 혈관 내피 세포 및 심장 섬유아세포에서 관찰됨. 주 연구에서는 BMN111에 의한 명확한 cGMP 유도가 표적 조직, 즉 원위 대퇴골 및 경골에서 관찰됨. 이러한 샘플링을 통해 연골세포(chondrocytes)의 존재가 보장되지만, 이 제제에는 광물화 및 연골 기질뿐만 아니라 비연골 세포도 포함됨. BMN111에 대한 cGMP 반응은 신장, 폐 및 뇌를 포함한 뇌 비표적 조직에서 분명했음. CNP 생산은 인간 신장의 사구체뿐만 아니라 근위부, 원위부 및 수질 집합관 관형 세포에서도 보고됨. CNP와 NPR-B 는 뇌에서 높게 발현되지만 CNP는 혈액 뇌 장벽을 통과하지 못하는 것으로 여겨짐. 이번 연구에서 BioMarin은 BMN111의 전신 투여가 뇌에서 NPR-B 활성화로 이어지지 않음을 확인했음. BMN111에 반응한 cGMP 생산은 간과 심장에서 관찰되지 않음.
- (결과) 800μg/kg의 BMN111을 단일 SC 주사한 후 연골 함유 원위 대퇴골(성장판 연골 및 관절 연골 포함)에서 cGMP가 검출됨. cGMP 생산의 자극은 피질골에서도 관찰됨. 간, 심장 및 뇌는 시험된 시점 내에 cGMP 생산으로 BMN111에 반응하지 않았음. cGMP 신호는 신장에서도 검출되었으며, 그 정도는 덜하지만 폐에서도 검출됨. 이 연구는 표적 조직(성장판, 연골 및 뼈)에서의 BMN111 활성을 입증함.

5.4.2.2. BMN111의 다회 피하 투여 후 야생형 마우스의 연골, 뼈 및 연조직에서의 cGMP 활성화 (BMN111-11-003, Non-GLP)

- (목적) 연골 함유 조직에서 cGMP 생산 및 CNP 면역반응성에 대해 다회 BMN111 투여의 효과를 결정하는 것임
- (결과) BMN111로 처리하면 성장판이 포함된 원위 대퇴골 및 신장에서 투여 후 15분에 cGMP 신호가 검출됨. 예상한 대로, BMN111을 다중 투여는 잠재적으로 신장에서 NPR-B 탈감작을 나타내는 cGMP 반응이 감소함(Figure 2.6.4.4.2.1B). 원위 대퇴골에서는 탈감작의 증거가 없었으나, 다중 투여 후 cGMP 신호가 증가함(Figure 2.6.4.4.2.1A)
- 원위 대퇴골은 신장보다 조직 mg 당 세포 수가 더 적은 광물화 미 연골 기질로 주로 구성되어 있으므로 원위 대퇴골의 세포 분획당 생산되는 cGMP의 양은 현재 방법으로 결정된 것보다 훨씬 높을 것으로 예상됨. BMN111을 매일 투여하면 성장판에서 CNP 관련 면역형광이 증가하여(Figure 2.6.4.4.2.2) 매일 치료를 중단한 후 최대 5일까지 지속됨. 이러한 관찰은 BMN111이 성장판에 도달하고 성장판에서의 $t_{1/2}$가 혈장 $t_{1/2}$(~30분)을 초과할 수 있음을 나타냄. 관찰된 면역형광의 증가는 항체가 두 가지 모두와 교차 반응하기 때문에 BMN111 뿐만아니라 잠재적으로 유도된 CNP의 내인성 발현을 나타낼 수 있음. 치료 중단 후 최대 5일까지 CNP 면역형광 수준의 증가가 관찰되었지만, cGMP 신호는 유사하게 유지되지 않았음. 이는 제안된 증가된 연골 BMN111이 활성이 아니거나 수용체에 이용가능하지 않음을 나타냄.
- (결론) 매일 8회 처리 후 성장판에서 지속적인 cGMP 생산이 관찰되었으며, 반대로 매일 반복적으로 투여하면 신장의 cGMP 신호가 감소하여 잠재적으로 이 조직의 수용체 탈감작을 반영함.

5.4.2.3. SD 랫드의 PET 영상을 사용하여 ^{124}I-BMN111의 생체 분포 특성화(BMN111-17-027, Non-GLP)

- (목적) SD 랫드에게 90μg/kg로 단일 피하(SC) 주사 또는 50μg/kg로 단일 정맥(IV)주사로 투여했을 때 PET 영상을 사용하여 ^{124}I-BMN111의 생체 분포를 특성화하는 것임
- (결과) 최종 반감기는 Cranial(두개골) SC, Cranial IV, 및 Caudal(꼬리) IV 군에서 각각 27.8분, 19.6분 및 23.1분임. 50μg/kg IV군의 경우, 평균은 AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$는 각각 3,260±2,470 및 3,270±2,470min·ng/mL이었고 이는 90μg/kg SC군에 비해 약 4배 컸으며, 이 약의 SC 생체이용률이 상대적으로 낮음. BMN111의 SC 및 IV 투여 후에 PK의 높은 수준의 동물 간 변동성이 관찰됨. 전반적으로, PET 또는 ex vivo 감마 계수를 통해 모든 조직에서 매우 낮은 수준의 추적자(tracer) 활성이 검출됨. SC 주사의 경우 동적 PET 데이터는 주사 부위 활동에 의해 지배되었으며 뇌 조직에서 감지된 활동은 거의 없지만 증가했으며 주사 후 60분에 최고조에 도달함. IV 주입 후, 동적 PET 데이터는 90분 동안 획득하는 동안 방광 및 위 활동의 지속적인 증가를 보여줌. 고환, 뇌, 무릎 관절에서는 훨씬 작은 증가가 나타났으며 주사 후 50-60분에 최고조에 도달함. 심장, 간, 신장 모두 주사 후 활동이 감소함.

5.4.2.4. 랫드에게 피하투여 후 ^{124}I-BMN111의 생체 분포(BMN111-18-004, Non-GLP)

- (목적) SD 랫드에게 ^{124}I-BMN111를 단일 SC 투여한 후 생체 분포를 평가하는 것임
- (결과) ^{124}I-BMN111의 혈장농도는 1시간에 가장 높았으며 평균 191ng에 해당함. 주사 부위와 위를 제외하고 농도는 조직보다 혈장에서 더 높음. 시험물질 관련 방사능은 첫번째 시점(투여 후 0.25시간)에 수집된 모든 조직에서 검출되었으며 주사 부위를 제외하고는 투여 후 0.5 또는 1시간에 최대임. 가장 높은 농도는 주사 부위> 신장> 위> 폐> 심장> 비장> 소장> 간 순서로 검출됨. 주사부위를 제외하고 조직:혈장 농도 비율은 일반적으로 <1이었으며 시험물질 관련 방사능이 표적을 벗어난 조직과 관련이 거의 없음을 나타냄. 표적 조직, 즉 대퇴골 및 경골은 투여 후 0.5 또는 1시간에 최대값을 갖는 합리적인 농도를 나타냄. 90μg/kg의 ^{124}I-BMN111 피하투여 후, ECLA로 측정한 평균 혈장 BMN111 농도는 투여 후 15분에 가장

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

5.4.3.1. In Vitro에서 재조합 인간 NEP에 대한 BMN111 내성 평가(BMN111-10-109, Non-GLP)

- (목적) 정제된 재조합 인간 NEP를 사용하는 in vitro 분석에서 중성엔도펩티다제(NEP)에 대한 BMN111 내성을 평가하는 것임
- (방법) BMN111을 PBS 완충용액 중 NEP 존재하에 37°C에서 최대 160분 동안 배양함. 소화 생성물은 HPLC로 분리하고 UV 및 질량 분석 검출기로 모니터링함. CNP22는 NEP에 의해 절단되기 쉬운 것으로 알려져 있으므로 동일한 조건에서 처리하여 대조군으로 사용함.
- (결과) NEP가 있는 경우 BMN111은 그대로 유지되는 반면, 시간에 따라 손상되지 않은 CNP22가 사라지는 것이 관찰됨(Figure 2.6.4.5.1.1) BMN111은 NEP에 의한 절단에 대한 저항성을 입증함. 또한 이 CNP 유사체는 in vitro 세포 기반 cGMP 분석(Study BMN111-10-110)에서 CNP22와 비교하여 완전한 생물학적 활성을 유지함.

5.4.3.2. NPR-B 및 NPR-C의 표적 유전자 발현 분석(BMN111-16-024, Non-GLP)

- (목적) 마우스, 랫드, 원숭이의 NPR-B(NPR2) 및 NPR-C(NPR3) 유전자 발현 수준을 평가하기 위함임.
- (결과)

✓ (마우스) 야생형과 ACH 마우스 사이에 NPR2 또는 NPR3 발현의 차이 없음. 유일한 예외는 ACH 마우스에서 NPR2 발현이 감사하는 것으로 관찰된 우측 부신임.

✓ (랫드) NPR2와 NPR3의 발현은 나이든 동물, 특히 부신, 신장, 간, 심장 및 폐에서 감소함.

✓ (원숭이) 여러 기관에서 NPR2의 발현이 있어 암수컷 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없음. 유사하게, 암

컷이 수컷보다 발현이 더 높은 폐를 제외하고는 NPR3 발현에 대해 암수컷 차이 없음.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- (미수행) 펩타이드인 BMN111은 NPR-C에 결합한 후 자유 순환에서 또는 세포 내에서 프로테아제에 의해 분해되고 작은 펩타이드 단편과 아미노산으로 분해될 것으로 예상됨. 따라서 배설을 특성화하는 전통적인 연구는 수행되지 않음.

5.5. 약물상호작용

5.5.1. 인간 마이크로좀에서 BMN111의 사이토크롬 P450 대사 안전성 결정(BMN111-18-101, Non-GLP)

- 보소리타이드의 대사 안정성은 통합된 인간마이크로좀(HLM)에서 평가됨. 40μg/mL를 환원된 NADPH 유무에 관계없이 37°C에서 InVitro CYPTM 풀링 HLM(1mg/mL)과 함께 배양함. 완충액+보소리타이드 및 완충액 단독을 음성대조군으로 사용하였고, 쿠마린을 양성대조군으로 사용함. 보소리타이드는 120분 동안 배양할때까지 완충액에서만 안정적임. 보소리타이드의 농도는 NADPH의 존재와 부재에서 모두 배양 시간에 따라 단일 지수 방식으로 감소함. NADPH의 존재 또는 부재하에서 제거 속도 상수에는 차이가 없었는데, 이는 인간 간마이크로좀에서 보소리타이드 분해에 대한 NADPH의 효과가 부족하다는 것을 나타냄. 완충액에서 보소리타이드의 안정성과 NADPH가 풀링된 인간 간 마이크로좀에 첨가되었을때 보소리타이드 분해에 대한 NADPH의 효과 부족은 cytochrome P450s(CYPs)가 vosoritide 분해에 관여하지 않았음을 시사함.

5.5.2. 인간 간 마이크로좀에서 사이토크롬 P450 효소의 억제제로서 BMN111의 in vitro 특성화 (BMN111-18-093, Non-GLP)

- (방법) 보소리타이드의 CYP 효소억제(가역성 및 시간 의존적 억제 효과) 잠재력을 평가하기 위해 인간 간 마이크로좀을 활용함. CYP1A2(phenacetinO-dealkylation), CYP2B6(bupropion hydroxylation), CYP2C8 (amodiaquineN-dealkylation), CYP2C9(diclofenac 4′-hydroxylation), CYP2C19(S-mephenytoin 4′-hydroxylation), CYP2D6(dextromethorphanO-demethylation), CYP3A4/5(midazolam 1′-hydroxylation and testosterone 6β -hydroxylation)의 활성에 대한 보소리타이드의 효과를 측정함.
- (결과) 최대 1μg/mL의 보소리타이드가 가역적 또는 시간 의존적 방식으로 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 또는 CYP3A4/5를 억제하지 않음.

5.5.3. 샌드위치 배양 수용체 인증TM 간세포를 사용한 CYP 유도 잠재력에 대한 BMN111의 in vitro 특성화(BMN111-18-102, Non-GLP)

- 인간 간세포 배양은 유도를 매개하는 3가지 핵 수용체 경로를 유도하는 다양한 농도의 시험 물질, 음성 대조군 및 양성 대조군으로 처리됨. 유도를 측정하기 위해 모든 대상의 유전자 발현을 정량화하고 유전자 발현 분석 결과를 확인하기 위해 대상 CYP의 효소 활성을 추가로 결정함.
- (결과) 보소리타이드가 배양된인간 간세포에서 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4/5 유도체가 아니며 핵 수용체 활성화를 통해 임상적으로 유의미한 CYP 유도를 직접 유발할 가능성이 없음을 입증함.

5.5.4. 인간 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP 매개 수송의 억제제로서 보소리타이드 평가(BMN111-21-004, Non-GLP)

- (목적)은 보소리타이드가 인간 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP에 의해 매개되는 운송을 억제하는지 여부를 결정하는 것임.

- (결과) 3상 연구에서 반수 최대 억제 농도(IC50)값이 15μg/kg에서 관찰된 평균 Cmax값보다 290배 이상 높았으며, 이는 보소리타이드가 수송체 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp 또는 BSEP를 권장 용량인 2세 이상의 ACH 환자의 경우 15μg/kg, 0~2세의 ACH 환자의 경우 30μg/kg으로 억제하지 않을 것으로 예상됨을 시사함.

5.6. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험

- BMN111 프로파일은 성장판 및 혈관구조에서 NPR-B 신호전달에 대한 BMN111 활동과 관련이 있었음. CNP와 마찬가지로 BMN111은 연골내 골형성을 촉진함.
- BMN111는 NPR-B 및 NPR-C에는 결합하지만 NPR-A에는 결합하지 않으며, 세포내 cGMP 생산의 증가 및 FGFR3 기능 획득 돌연변이가 있는 인간 성장판 연골세포에서 FGF 매개 MAPK 인산화(ERK1/2)의 증가 억제, BMN111의 1일 1회 투여에 의한 FGF2의 감소는 연골 세포 증식 및 기질 생산의 억제를 유발했으며, 연속 노출의 효과와 비슷했음.
- 골격 성장에 대한 BMN111 약리활성은 FGFR3 관련 연골이형성증의 경증(ACH 모델) 및 중증(TD 모델)마우스 모델과 정상마우스, 랫드 및 원숭이 모두에서 확인됨.
- BMN111에 대한 이들 종의 NPR-B의 역가 및 친화력은 이들 종에서 인간 NPR-B와 유사했으며, 이는 이러한 효과가 인간에서 BMN111의 안전성과 유효성 모두를 예측할 수 있음을 시사함.
- 성장판이 열려있거나 불완전하게 융합된 모든 동물 모델에서 BMN111 투여로 연골 세포 증식 및 분화가 촉진되어 성장판이 넓어지고 이후 골격이 성장함.

- 안전성 약리학 - 혈관 구조에서의 CNP 작용기전에 근거하여, BMN111 투여는 혈관 평활근 이완 및 그에 따른 BP 감소 및 HR의 보상적 증가를 유도할 것으로 예상됨.

- ADME

- 랫드와 원숭이에 대한 단일 및 반복 투여 TK 연구의 분석에 기초하면, SC 주사 후 BMN111- 의 흡수가 빨랐음. SC 투여로 인한 절대 생체이용률은 낮았지만 충분한 전신 노출과 표적 조직 분포가 얻어졌음. 제거 t1/2는 일반적으로 30분 미만임[redacted]. 암수컷 차이는 없으며, 매일 반복 투여 시 혈장 노출이 증가함. 이는 반복 투여 연구 과정에서 동물 체중이 증가함에 따라 총 BMN111 투여량이 기본적으로 증가했기 때문일 가능성이 높음. BMN111의 생체 분포는 주로 말초에 있었으며 대부분의 BMN111 은 주사 부위, 혈장 순환 및 고도로 관류된 기관에 남아있음. 뇌에 대한 생체분포는 수집된 조직 중에서 가장 적으며 이는 BBB를 통과하는 제한된 BMN111을 암시함.

- 약물상호작용

- 보소리타이드에 대한 CYP 매개 약물 상호 작용은 가능성이 낮으며, 주요 제거기전(이화작용, 신장 제거 및 NPR 수용체 매개 세포 흡수)를 고려할 때, 손상된 간 기능과 신장 기능은 보소리타이드 PK에 중요한 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC 제출
- EMA, FDA, 브라질, 호주, 일본 허가 완료

6.2. 임상시험자료집 개요

- 1상 1건, 2상 4건, 3상 2건
- 1상 1건(111-101)
- 2상 4건(111-202, 205, 206, 208)
- 3상 2건(111-301, 302)
- 후향적 연구 1건(111-901)

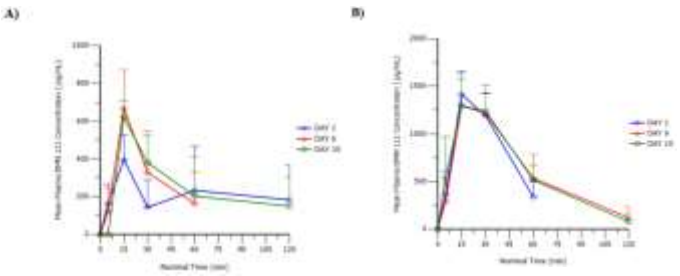
6.3. 생물약제학시험

- 생체이용률 및 생물학적 동등성 시험 미수행 - 주사제이며, 임상시험 제제와 시판 제제와 조성 동일
- 혈장 중 보소리타이드
- PK ELISA와 PK ECLA분석 결과 간의 비교를 위한 가교 시험 수행(BAS-GR-20-025)
- 30개 샘플에 대한 비교시 평균 퍼센트 차이 0.21%로 동등
- 항약물항체(ADA): ELCA 분석법(BMN111-12-022) 제출
- Nab 분석법: BMN111-13-044 제출

6.4. 임상약리시험

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

6.4.1.1. 건강한 사람에서의 약동학시험(PK)

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">(111-101) 건강한 지원자 대상, 이중맹검, 위약대조 연구</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성인 남성 34명</td><td>·코호트1:SAD
-단회, 5, 10, 15μg/kg SC
·코호트2:MAD
-2.5, 5μg/kg QD SC
·코호트3:MAD
-0.5~8ug/kg QD SC, 10일</td><td>·PK, 안전성, 내약성</td><td>1) part 1(SAD)
• PK
- Tmax(중앙값 범위): 15~30분
- T1/2:53.8-69.5분
- 15ug/kg 청소율: 20.3±11.3mL/min/kg
- 15ug/kg 분포용적: 1500±530mL/kg
- Cmax 용량 비례성: 2.5-15 μg/kg의 용량 비례보다 더 컸음
- AUC0-t 용량 비례성: 5-15 μg/kg의 용량 비례보다 더 컸음
Table 9.1.1.2: BMN111 Dose Proportionality Based on Mean Plasma Pharmacokinetic Parameters C_{max} and AUC_{0-t} Following Single Dosing in Human Adult Male Subjects
<table><tr><th>Dose μg/kg</th><th>Dose Proportionality</th><th>Cmax pg/mL</th><th>Cmax Proportionality</th><th>AUC_0 pg/mL/min</th><th>AUC_{0-t} Proportionality</th></tr><tr><td>2.5</td><td>1.0</td><td>749</td><td>1.0</td><td>129000</td><td>1.0</td></tr><tr><td>5.0</td><td>2.0</td><td>1815</td><td>2.42</td><td>82100</td><td>0.636</td></tr><tr><td>10</td><td>4.0</td><td>6752</td><td>9.01</td><td>607499</td><td>4.71</td></tr><tr><td>15</td><td>6.0</td><td>8828</td><td>11.8</td><td>687228</td><td>5.33</td></tr></table>Note: AUC_{0-t} for low dose 2.5 μg/kg is from an N=1 subject. All other subjects at this dose did not have > 2 measurable plasma concentration values and AUC values were not calculated. Cmax and AUC_{0-t} values at the 5 μg/kg dose included data from Day 1 subjects in both study Parts 1 and 2.
2) part 2(MAD)
- 반복투여에 따른 누적성 없음

111-101, CSR, Figure 9.1.2.1: Mean (+SD) Plasma</td></tr>
</table>

				Concentration-Time Profiles From Fixed Multiple SC Doses of BMN 111 from A) 2.5 µg/kg/day and B) 5.0 µg/kg/day for 10 days in Human Adult Male Subjects

6.4.1.2. 환자에서의 약동학시험(PK)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
(111-202) ACH환자 대상, 공개 라벨 용량 증량 시험				
2상	**5 ~ 14 세** ACH 환자 35명	·2.5, 7.5, 15, 30µg/kg QD SC 6개월투약후 -> 2.5, 7.5, 15µg/kg →15ug.kg 변경 및 15, 30µg/kg유지하여 최대 18개월까지 공개 연장시험	·PK, 안전성, 내약성	• PK - Tmax(중앙값 범위): 5~16분(단일 투여), 15~30분(반복 투여) - T1/2: 24.4~27.0분(단일투여), 21.2~42.7분(반복투여) - Cmax, AUC_{0-t} 용량 비례성: 2.5-30 µg/kg의 용량 비례보다 더 컸음 ※ 단회 투약시 약동학

PK 매개변수	15ug/kg, n=10 (mean±SD)	30ug/kg, n=9 (mean±SD)
Tmax(min)	15.8±5.98	14.4±7.26
Cmax(pg/mL)	4750±1990	16800±11500
AUC0-t(pg-min/mL)	175000±113000	689000±383000
AUC0-∞(pg-min/mL)	293000±258000	779000±393000
CL/F(mL/min/kg)	83.7±73.8	49.2±28.4
Vz/F(mL/kg)	2560±1730	1830±1020
t1/2(min)	24.4±7.17	27±7.72

※ 다회
- 15ug/kg투약시 노출 및 평균 PK 평가 변수의 변동성은 치료초기 6개월후 증가 경향(Figure2.7.2.2.2.2.2)

Figure 2.7.2.2.2.2.1 : Mean (+SD) Single-dose Concentration-Time Profiles of Vosoritide in Plasma

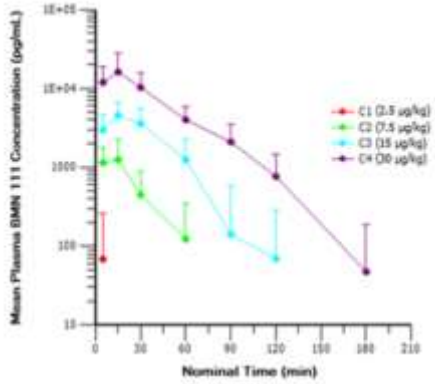
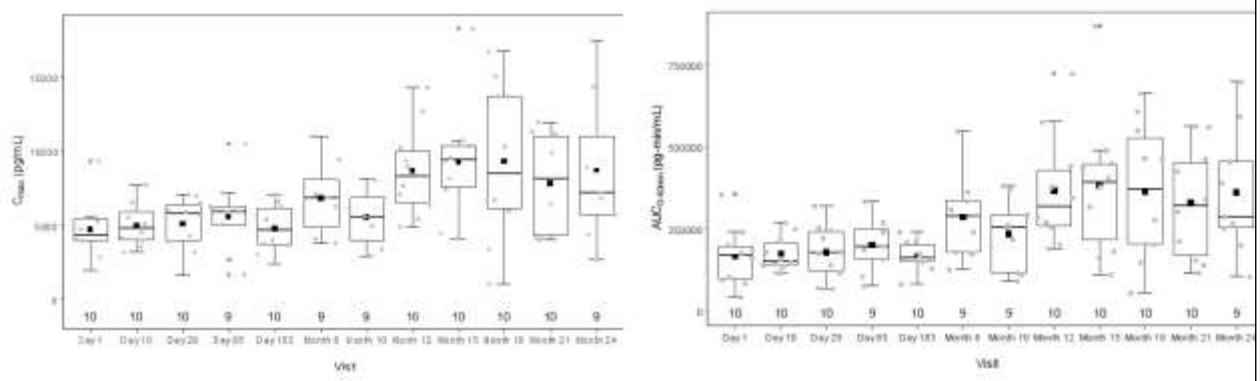


Figure 2.7.2.2.2.2.2 : Distribution of Vosoritide C_{max} and $AUC_{0-60min}$ in Cohort 3 (15 µg/kg) Through 24 Months



AUC,area under the curve; Cmax,maximum observed plasma concentration;IQR,inter quartile range.

<table>
<tr><td colspan="5">(111-205) 111-202완료 소아 대상, 다기관, 오픈라벨, 2상 연장연구</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>111-202시험 완료 30명</td><td>·코호트1~3: 15μg/kg QD SC(day 24~60)
·코호트4: 30μg/kg QD SC(day 24~48)</td><td>·PK, 안전성, 내약성</td><td>• PK
- T1/2: 13 ~30.3분
<table><tr><th>PK 매개변수</th><th>15ug/kg</th><th>30ug/kg</th></tr><tr><td>Cmax(pg/mL)</td><td>6,890-14,200</td><td>20,400-24,600</td></tr><tr><td>AUC0-t(pg-min/mL)</td><td>353,000- 859,000</td><td>1,240,000-
1,470,000</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="5">(111-206) 출생~5세 ACH 소아 대상, 다기관, 무작위, 이중맹검, 52주 위약대조임상시험</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>출생~5세 ACH 소아</td><td>·코호트1,n=18 (24~60개월): 15μg/kg QD SC
·코호트2, n=8(6~24개월): 15μg/kg QD SC → 30μg/kg 증량(n=3), 30μg/kg 증량 QD(n=7)

·코호트3, (0~6개월): 30μg/kg QD SC (n=11)
·투약기간: 52주</td><td>·PK, 안전성, 내약성</td><td>• 코호트1(24~60개월) 52주까지 PK
<table><tr><th>PK 매개변수</th><th>15ug/kg</th></tr><tr><td>Tmax, 중앙값</td><td>15.0분</td></tr><tr><td>Cmax(pg/mL)</td><td>4350~5850</td></tr><tr><td>AUC0-t(pg-min/mL)</td><td>132000~282000</td></tr><tr><td>AUC0-120min(pg-min/mL)</td><td>13400~283000</td></tr><tr><td>AUC0-∞(pg-min/mL)</td><td>149000~306000</td></tr><tr><td>CL/F(mL/min/kg)</td><td>63.5~134</td></tr><tr><td>Vz/F(mL/kg)</td><td>2330 ~ 4070</td></tr><tr><td>t1/2(min)</td><td>21.7~29.2</td></tr></table>
• 코호트2(6~24개월) 52주까지 PK
<table><tr><th>PK 매개변수</th><th>15ug/kg</th><th>30ug/kg</th></tr><tr><td>Tmax, 중앙값</td><td>6.0~15.0분</td><td>13.0~15.0분</td></tr><tr><td>Cmax(pg/mL)</td><td>2840~6800</td><td>6980~14500</td></tr><tr><td>AUC0-t(pg-min/mL)</td><td>65900~196000</td><td>365000~672000</td></tr><tr><td>AUC0-120min(pg-min/mL)</td><td>83100~197000</td><td>365000~670000</td></tr><tr><td>AUC0-∞(pg-min/mL)</td><td>74500~233000</td><td>387000~768000</td></tr><tr><td>CL/F(mL/min/kg)</td><td>75.5~201</td><td>49.7~79.4</td></tr><tr><td>Vz/F(mL/kg)</td><td>2250~7810</td><td>1960~3190</td></tr><tr><td>t1/2(min)</td><td>20.9~32.7분</td><td>21~40.1분</td></tr></table>
• 코호트3(0~6개월) 52주까지 PK
<table><tr><th>PK 매개변수</th><th>30ug/kg</th></tr><tr><td>Tmax, 중앙값</td><td>5.0~15.5분</td></tr><tr><td>Cmax(pg/mL)</td><td>10500~184000</td></tr><tr><td>AUC0-t(pg-min/mL)</td><td>297000~567000</td></tr><tr><td>AUC0-120min(pg-min/mL)</td><td>300000~591000</td></tr><tr><td>AUC0-∞(pg-min/mL)</td><td>305000~622000</td></tr><tr><td>CL/F(mL/min/kg)</td><td>73.6~115</td></tr><tr><td>Vz/F(mL/kg)</td><td>2200~5240</td></tr><tr><td>t1/2(min)</td><td>19.2~41.1분</td></tr></table></td></tr>
</table>

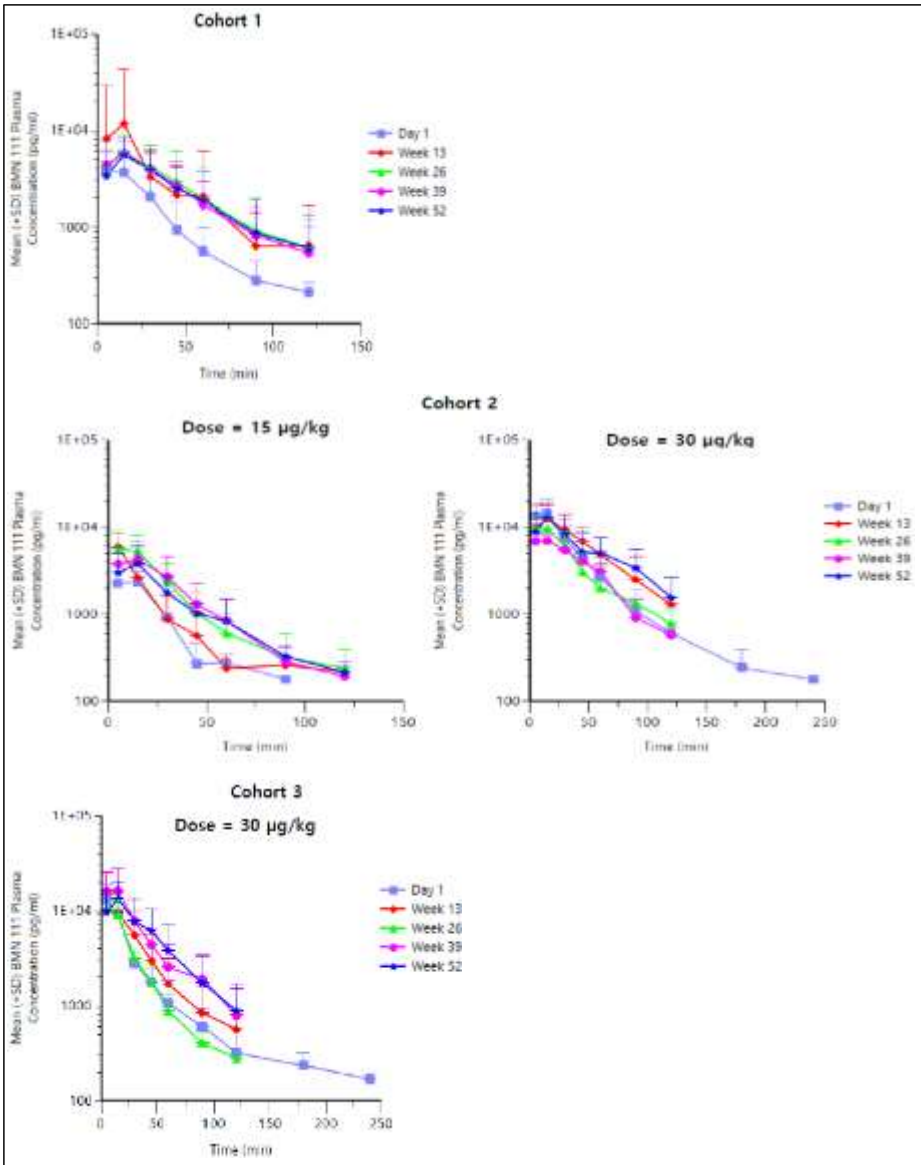


Figure 2.7.2.2.2.1.1: Mean (+SD) Concentration-Time Profiles of Vosoritide by Visit

(111-208) 출생~5세 ACH 소아 대상 연장시험

2상	111-206시험 완료자 56명 (보소리타이드 33명, 위약 23명)	·코호트1~3: 15µg/kg QD SC 206(52주종료)~최대182주	·PK, 안전성, 내약성	• 코호트1

PK 매개변수	보소리타이드/보소리타이드 (n=19)	위약/보소리타이드 (n=16)
Tmax, 중앙값	15.0~17.0분	15분~35분
Cmax(pg/mL)	4750~6460	3670~6110
AUC0-t(pg-min/mL)	158000~279000	134000~450000
AUC0-120min(pg-min/mL)	161000~278000	135000~447000
AUC0-∞(pg-min/mL)	162000~290000	150000~264000
CL/F(mL/min/kg)	71~92.8	60.2 ~ 106
Vz/F(mL/kg)	1730~2760	2190~3530
t1/2(min)	14.5분~26.3분	22.7분~ 27.3분

• 코호트2
- 시험참여자 전원 24개월이상

PK 매개변수	보소리타이드/보소리타이드 (n=10)	위약/보소리타이드 (n=5)
Tmax, 중앙값	15.0~19.0분	15분~18분

				Cmax(pg/mL) 5160~5610 1180~4880 AUC0-t(pg-min/mL) 177000~246000 36900~169000 AUC0-120min(pg-min/mL) 179000~246000 36900~170000 AUC0-∞(pg-min/mL) 181000~368000 178000~238000 CL/F(mL/min/kg) 49.6~94.3 63~92.5 Vz/F(mL/kg) 1450~2150 1950~2260 t1/2(min) 16.4~25.3분 17.7분~ 21.5분 • 코호트3 - 시험참여자 전원 24개월이상 PK 매개변수 / 보소리타이드/보소리타이드 (n=4) / 위약/보소리타이드 (n=2), 26wk Tmax, 중앙값 18.0~18.5분 16분 Cmax(pg/mL) 5090~5480 2570 ± 1050 AUC0-t(pg-min/mL) 181000~185000 97600 ± 59300 AUC0-120min(pg-min/mL) 182000~185000 101000 ± 63700 AUC0-∞(pg-min/mL) 186000~269000 150000 CL/F(mL/min/kg) 55.8~80.9 100 Vz/F(mL/kg) 1470~2150 2990 t1/2(min) 18.1분~18.3분 20.6분 **Table 9.1.1: Available PK data from Subjects in 111-208** Cohort / Group / Visit (Week): Week 26 (N) / Week 52 (N) / Week 78 (N) / Week 104 (N) / Week 130 (N) / Week 156 (N) / Week 182 (N) Cohort 1 BMN 111/BMN 111 - - 17 13 15 8 1 Placebo/BMN 111 8 14 10 3 - - - Cohort 2 BMN 111/BMN 111 - - 7 9 4 - - Placebo/BMN 111 5 4 1 - - - - Cohort 3 BMN 111/BMN 111 - - 3 2 1 - - Placebo/BMN 111 2 - - - - - - Note: This table only included subjects with at least one measuable post-dose PK data.
(111-301) 5세~18세 ACH 소아 대상, 다기관, 무작위, 이중맹검, 52주 위약대조임상시험				
3상	**5~18세** ACH 환자 60명	·15μg/kg 또는 위약 QD SC, 52주간	·PK, 안전성, 유효성	• PK PK 매개변수 / 52wk까지 평균값범위 / 52wk (mean±SD) Tmax(min) 15분(median) 16.8±11.7 Cmax(pg/mL) 4,710-7,180 5800±3680 AUC0-60min(pg-min/mL) 160,000-212,000 212000±133000 AUC0-t(pg-min/mL) 161,000-290,000 290000±235000 AUC0-∞(pg-min/mL) 244,000-283,000 276000±187000 CL/F(mL/min/kg) 79.4-104 79.4±53 Vz/F(mL/kg) 2,880-3,020 2910±1660 t1/2(min) 21.0-27.9 27.9±9.91

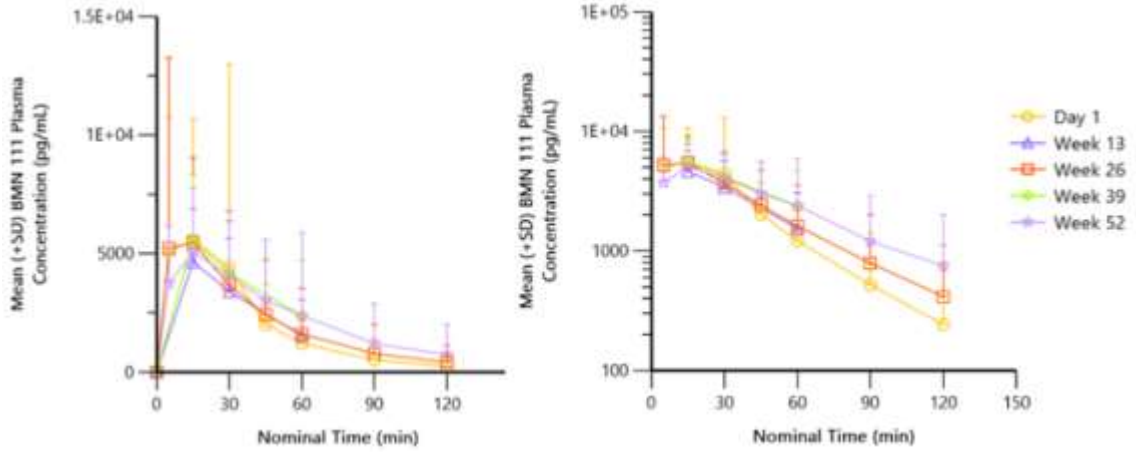


Figure 9.1.1: Mean (+SD) Concentration-Time Profiles of BMN 111 in Plasma at 15 µg/kg in Linear and Logarithmic scalesMean (+SD) concentration-time profiles of BMN 111 in plasma on a linear (left) and logarithmic scale (right). Each line represents the mean plasma BMN 111 concentration across subjects for each visit. Error bars represent the standard deviation of the mean, and only the upper error bars are shown. The data used for these plots are contained in Appendix 3. Subject [redacted] was dosed at 44.4 µg/kg on Day 1and the associated PK was excluded from these plots.

(111-302) 11-301 연장시험

3상	**5~18세** ACH 환자 60명	·15µg/kg 또는 위약 QD SC(301시험)-→15 µg/kg, 5년	·PK, 안전성, 유효성	• PK(52주 추가 연장) - 보소리타이드/보소리타이드:52주차n=56, 78주차n=12, 104주차 n=3, 130주차n=1 - 위약/보소리타이드:1일차n=49, 26주차n=14, 52주차n=1

PK 매개변수	보소리타이드/ 보소리타이드 (평균값범위)	위약/ 보소리타이드 (평균값범위)
Tmax(min)	15.0-16.0	15.0-46.0
Cmax(pg/mL)	5,220-7,330	5,390 - 8,470
AUC0-60min(pg-min/mL)	184,000-262,000	186,000 - 341,000
AUC0-t(pg-min/mL)	224,000-355,000	220,000-611,000
AUC0-∞(pg-min/mL)	237,000-372,000	237,000-789,000
CL/F(mL/min/kg)	58.4-73.4	19.0-88.0
Vz/F(mL/kg)	2,630-3,560	791-3,030
t1/2(min)	30.2-31.1	23.8-28.9

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 신장애, 간장애 환자군 시험 미실시

- 보소리타이드는 단백질임에 따라 체내 이화작용 및 NPR-C수용체매개 세포 흡수됨에 따라 미실시

6.4.3. 집단 약동학시험

1) 2세이상의 집단 약동학 분석

- 포함 임상시험

  - 2상 3건, 3상 2건(111-202, 111-205, 111-301, 111-302, 111-206)

    ※ 159명으로부터 얻은 4819개 데이터 포함

① 공변량

- 체중

- 연골무형성증환자(9~74.5kg)의 체중이 증가함에 따라 보소리타이드의 겉보기청소율과 분포용적이 증가

※ 체중변화에 따른 청소율, 분포용적 변화

Weight (kg)	CL/F (L/hr)	Percent of Reference (Weight = 20 kg)	V/F (L)	Percent of Reference (Weight = 20 kg)
9	35.72	75.26	7.54	41.88
20	47.47	100.00	17.99	100.00
40	60.75	127.99	38.30	212.87
60	70.18	147.86	59.59	331.18
74.5	75.80	159.71	75.45	419.30

WT - body weight, CL/F - apparent clearance, L - liter, hr - hour, V/F - apparent volume of distribution

- 인종, 성별, 연령 및 ADA는 보소리타이드 청소율이나 분포량에 대한 중요한 공변량이 아님

2) 0세이상의 집단 약동학 모델분석

- 포함 임상시험

- 2상 3건, 3상 2건(111-202, 111-205, 111-301, 111-302, 111-206)

※ 194명으로부터 얻은 6,077개 데이터 포함

- 집단 약동학 모델에 사용된 보소리타이드 용량

body Weight (kg)	Vial Strength for Reconstitution*	Dose	Injection Volume
3	0.4 mg	0.096 mg	0.12 mL
4	0.4 mg	0.12 mg	0.15 mL
5	0.4 mg	0.16 mg	0.2 mL
6-7	0.4 mg	0.20 mg	0.25 mL
8-11	0.4 mg	0.24 mg	0.3 mL
12-16	0.56 mg	0.28 mg	0.35 mL
17-21	0.56 mg	0.32 mg	0.4 mL
22-32	0.56 mg	0.4 mg	0.5 mL
33-43	1.2 mg	0.5 mg	0.25 mL
44-59	1.2 mg	0.6 mg	0.3 mL
60-89	1.2 mg	0.7 mg	0.35 mL
>=90	1.2 mg	0.8 mg	0.4 mL

* The concentration of vosoritide in reconstituted 0.4 mg vial and 0.56 mg vial is 0.8 mg/mL. The concentration of vosoritide in reconstituted 1.2 mg vial is 2 mg/mL.

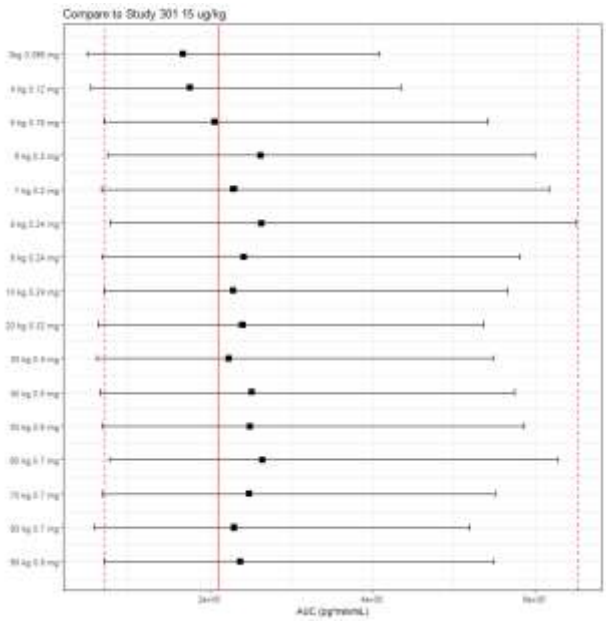
- 집단 약동학 모델 평가 결과

※ 시뮬레이션된 Cmax, AUC

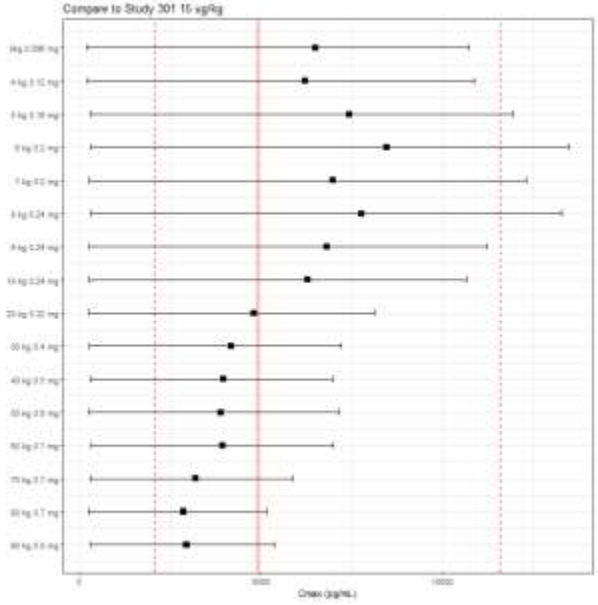
ID	체중(kg)	용량(mg)	AUC			Cmax		
			중앙값 (pg-min/mL)	하위5%	상위95%	중앙값 (pg/mL)	하위5%	상위95%
1	90	0.8	236993	68809	549773	2938	281	5365
2	80	0.7	229814	57132	519983	2854	227	5143
3	70	0.7	247978	67423	551498	3193	273	5861
4	60	0.7	264337	75793	628678	3927	307	6977
5	50	0.6	248825	66883	587507	3875	255	7137
6	40	0.5	251584	63172	575073	3954	268	6958
7	30	0.4	223115	60908	548754	4177	251	7201
8	20	0.32	240053	61681	537448	4802	266	8118
9	10	0.24	228452	68676	566558	6288	266	10660
10	9	0.24	241657	66505	581967	6810	265	11219
11	8	0.24	263291	77066	650937	7777	306	13298
12	7	0.2	229205	65374	617670	6987	263	12315
13	6	0.2	262230	73800	599974	8466	296	13489
14	5	0.16	206190	68738	543070	7427	288	11943
15	4	0.12	175231	52322	435427	6199	204	10871
16	3	0.096	166373	48836	408973	6494	192	10732

AUC - area under the concentration time curve, Cmax - maximal concentration, pg - picogram, mg - milligram, min - minute, mL - milliliter.

※ Simulated Vosoritide AUC Values as Compared to Observed AUC Values at 15 μg/kg From 111-301



※ Simulated Vosoritide Cmax Values as Compared to Observed Cmax Values at 15 μg/kg From 111-301

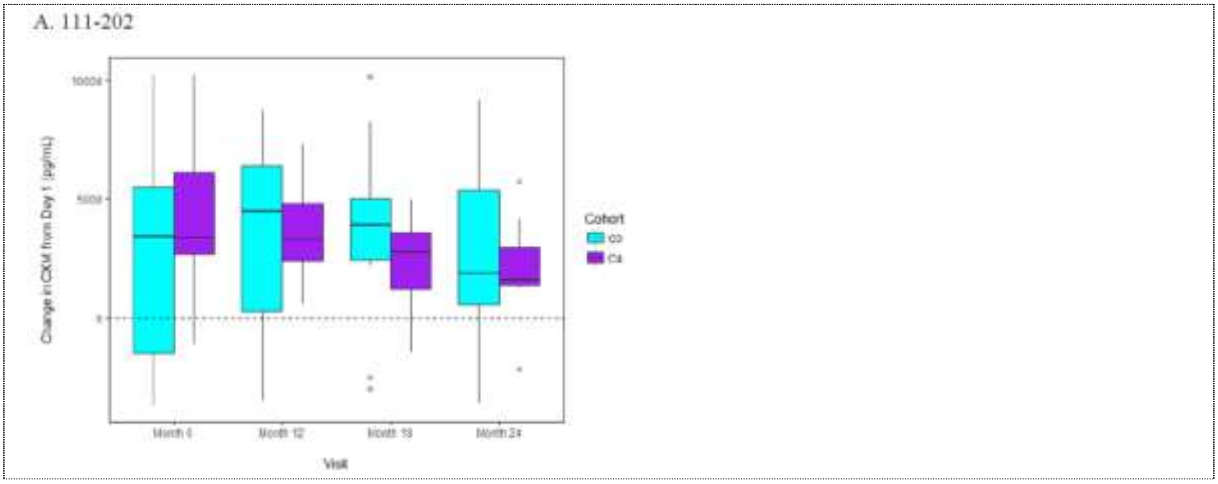


- 시뮬레이션된 AUC 5~95%값은 111-301시험의 5~95%범위내에 위치
- 체중이 10kg 미만인 피험자에 대한 시뮬레이션된 최대 혈장 농도(Cmax)의 중앙값은 시험 111-301에서 관찰된 Cmax보다 약간 높음 → 내약성 양호함에 따라, 안전성 우려 낮음

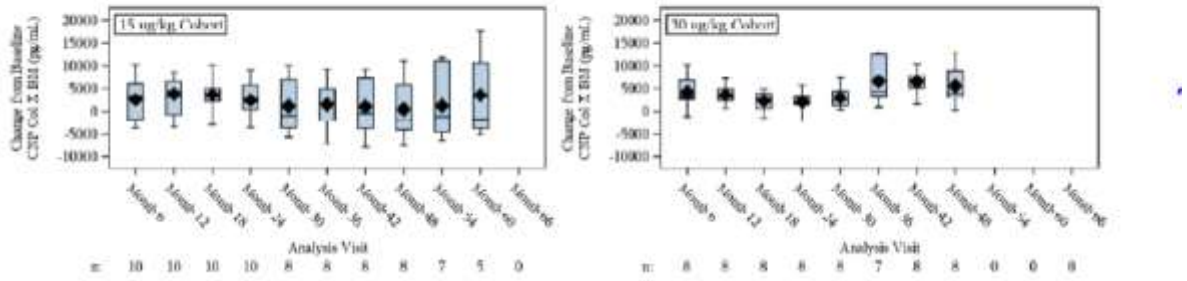
6.4.4. 약력학시험(PD)

1) 보소리타이드 투여에 따른 혈청 CXM 농도 변화

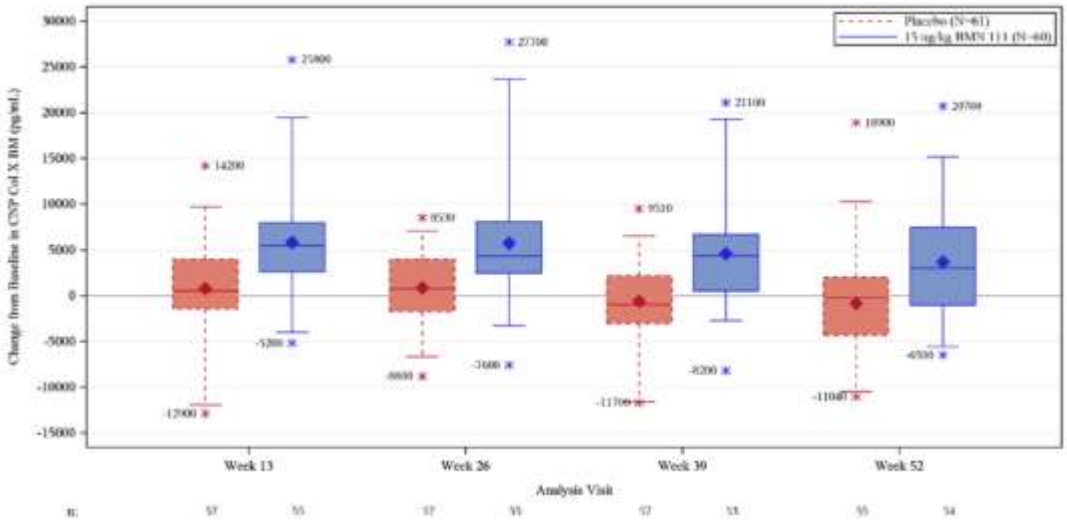
- 111-202, 205 시험 : 혈청 CXM 농도는 베이스라인에서 각각60개월 및 48개월까지 상승된 상태 유지
- 111-301 시험 : 위약과 비교하여 52주 연구기간에 걸쳐 CXM의 지속적인 증가 관찰



B. 111-205



C. 111-301

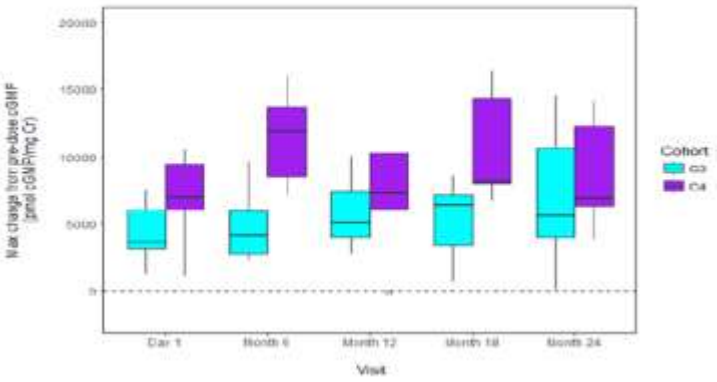


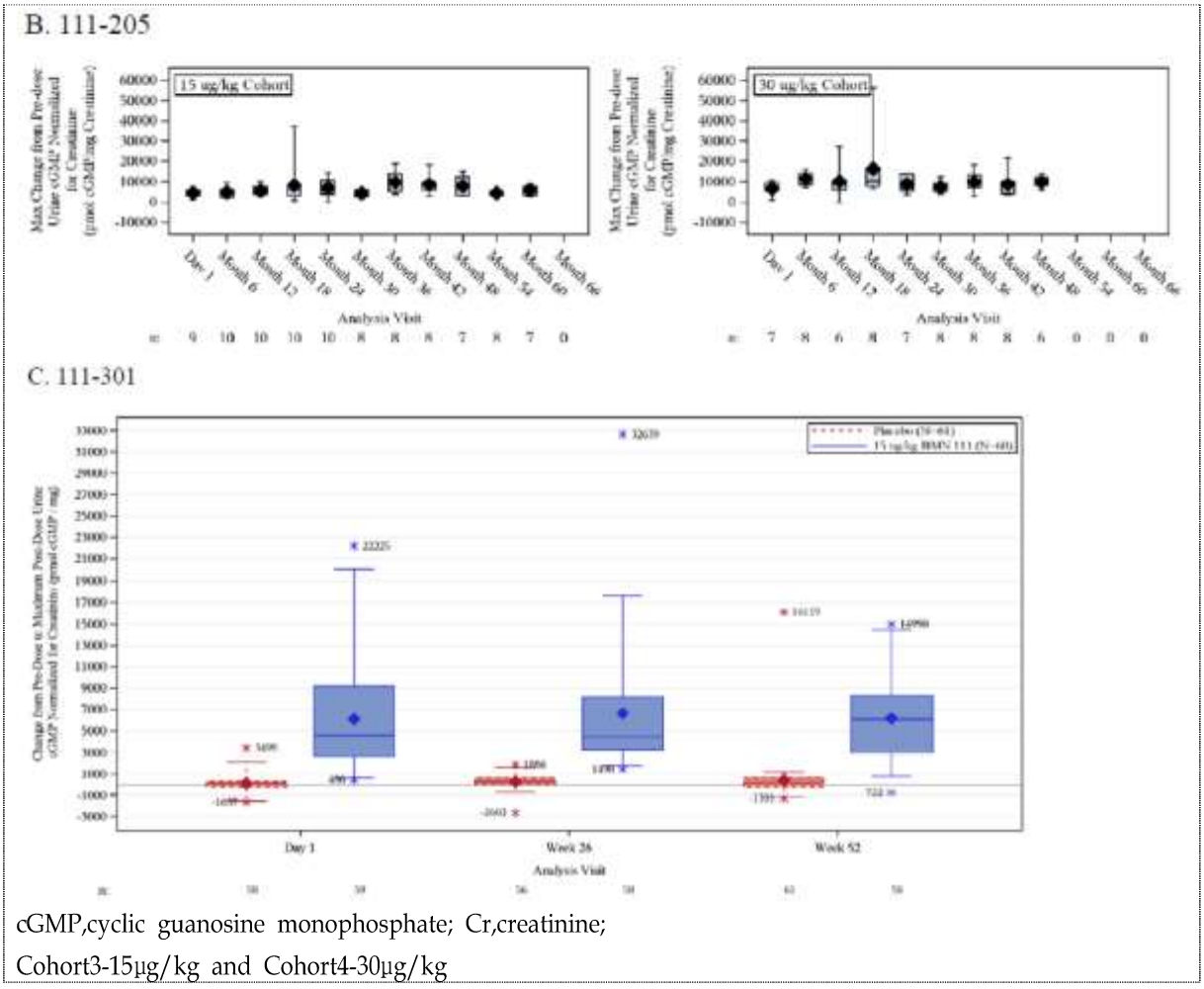
CNP,C-type natriuretic peptide; CXM, collagen X biomarker.
Cohort3-15μg/kg and Cohort4-30μg/kg

2) 보소리타이드 투여에 따른 뇨중 cGMP 농도 변화

- 소변 cGMP는 투여후 4시간이내에 최대로 증가한 후 투여전 수준으로 복귀
- 111-202, 205 시험: 소변 cGMP농도는 베이스라인에서 각각 60개월 및 48개월까지 유사한 수준 유지
- 111-301 시험: 위약과 비교하여 52주 연구기간에 걸쳐 cGMP의 지속적인 증가 관찰

A. 111-202





cGMP,cyclic guanosine monophosphate; Cr,creatinine;
Cohort3-15μg/kg and Cohort4-30μg/kg

3) 용량-반응 또는 농도-반응 관계

(1) AGV의 용량 상관성

- 111-202에서 AGV 변화
  - 2.5μg/kg에서 30μg/kg 용량의존적 AGV 반응 관찰
  - 15μg/kg 및 30μg/kg용량(코호트3 및 4)에서 plateau에 도달
- 111-205에서 AGV 변화
  - 코호트3과 4는 최대48개월(사용가능한 최장기간)까지 AGV가 유사하게 개선

		111-202(Day183)				111-205(48개월)	
		Cohort1 2.5μg/kg (N=8)	Cohort2 7.5μg/kg (N=8)	Cohort3 15μg/kg (N=10)	Cohort4 30μg/kg (N=8)	Cohort3 15μg/kg (N=10)	Cohort4 30μg/kg (N=8)
n		7	8	10	8	9	8
Change in AGV(cm/year)	Mean(SD)	-0.37(1.59)	1.28(1.44)	2.01(2.00)	2.09(2.14)	1.58(1.27)	1.62(1.30)
	Median	-0.15	1.35	2.65	2.90	1.42	1.61
	Min,Max	-2.61,2.01	-0.59,3.75	-2.08,4.89	-1.73,4.53	-0.4,3.2	-0.5,3.2
	95%CI	-1.84,1.10	0.07,2.48	0.58,3.44	0.30,3.87	0.60,2.55	0.54,2.71

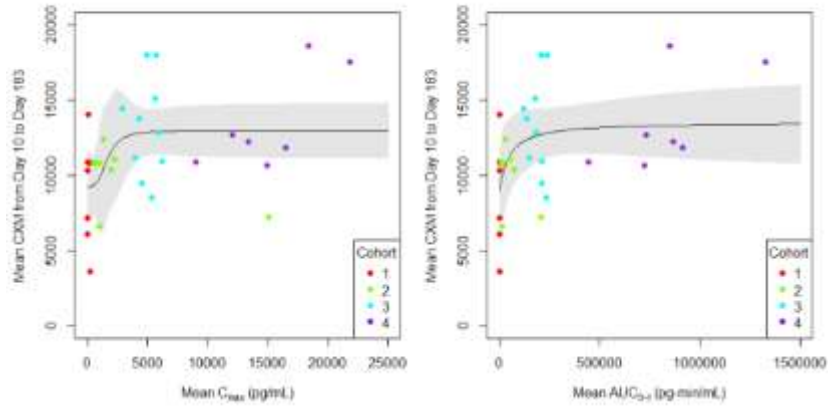
- 111-301에서 AGV 변화(52주 치료)
  - 위약대비 치료군의 AGV 최소 제곱 평균 차이: 1.57cm/년(95%CI1.22,1.93, 양측 p-value <0.0001)

(2) 보소리타이드 농도와 바이오마커 CXM 변화

- 111-202에서 CXM 변화

- 2.5ug/kg과 7.5ug/kg사이의 CXM은 급격히 변화되나, 15ug/kg과 30ug/kg사이는 변화없음(platue status)

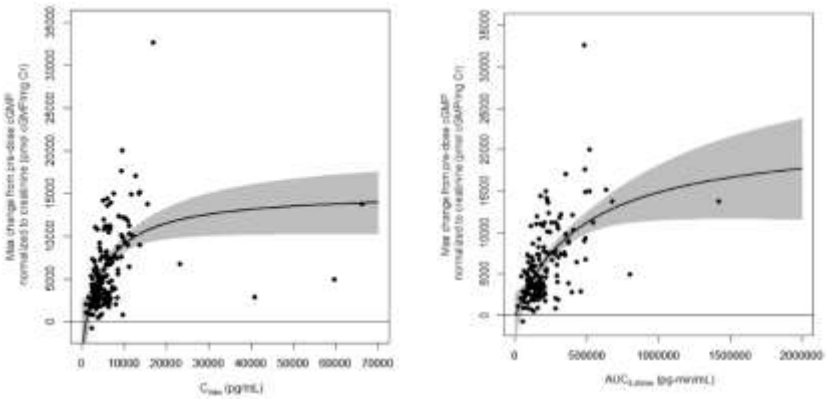
Figure 9.2.1.3.3: Mean of CXM of Individual Subjects from Day 10 to Day 183 by Individual Mean C_{max} and AUC_{0-t} (Initial 6 months)



Points represent mean of CXM of individual subjects from Day 10 to Day 183and individual mean BMN 111 Cmax(left) and AUC0-t(right), color coded by study cohort (C1 = Cohort 1 [2.5 µg/kg]; C2 = Cohort 2 [7.5 µg/kg]; C3= Cohort 3 [15 µg/kg]; C4 = Cohort 4 [30 µg/kg]). Solid line represents the Emaxmodel fit through the data and the shaded region represents the 95% confidence interval

- 111-301에서 CXM 변화

- 13주, 52주 사이 확인된 개인별, 평균 보소리타이드 농도와 평균 CXM의 상관관계는 확인되지 않음($R < 0.1$, $p > 0.05$)



Scatter plots of individual subject mean BMN 111 Cmax (top), AUC0-60min (middle) and AUC0-∞(bottom) in plasma and individual subject mean collagen X (CXM) from Week 13 to Week 52. Solid line represents the linear fit through the data and the shaded region represents the 95% confidence interval.

(3) 보소리타이드 농도와 바이오마커 cGMP 변화

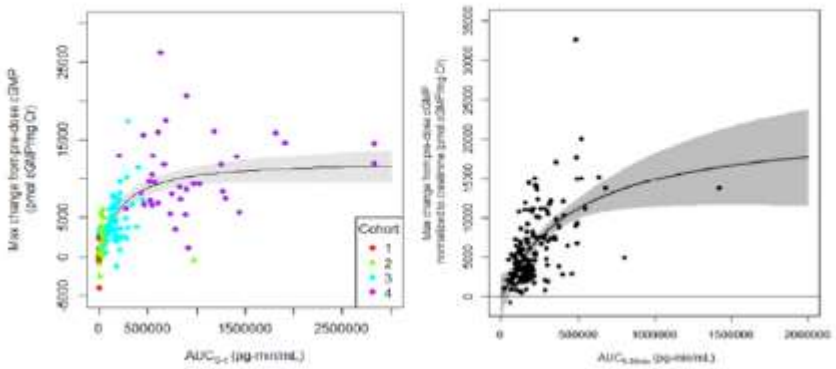
- 111-202 및 301에서 뇨중 cGMP 변화

- 2.5ug/kg~ 15ug/kg사이의 cGMP는 농도의존적으로 반응이 증가되며, 30ug/kg 용량에서 포화상태에 도달

※ AGV, CXM가 15ug/kg용량에서 포화상태 도달한점 고려시, 30ug/kg용량에서의 cGMP 증가는 연골내 뼈 형성과 관련없을 수 있음

Figure 2.7.2.3.3.2.1.2: Exposure Response Analysis for Changes in cGMP from Baseline

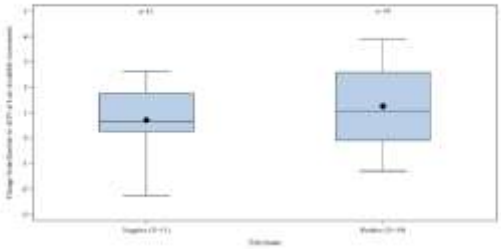
A. 111-202 B. 111-301



Points represent individual subject data from study visits with available urine cyclic guanosine monophosphate data andplasma BMN 111 Cmax(left) and AUC0-t(right), color coded by study cohort (C1 = Cohort 1 [2.5 µg/kg]; C2 = Cohort 2 [7.5 µg/kg]; C3= Cohort 3 [15 µg/kg]; C4 = Cohort 4 [30 µg/kg]). Solid line represents sigmoid Emaxmodel fit through the data and the shaded region representsthe 95% confidence interval.

4) 면역원성

(1) 임상시험별 항약물항체(ADA) 및 중화항체(Nab)

임상시험 번호	ADA	Nab
111-101(PhaseI)	• 평가시점 - 파트 1(1일차), 파트2(1일차, 17일차) • 결과: 음성	
111-202(Phase2)	• 시험종료(24개월)시까지 40%(14/35) 검출 - 가장 빠른 ADA 출현시점: 89일째	• 2명/14명 검출 - 치료 개시후 단 한번 방문에서만 양성, 다른 모든 시점은 음성이었음
	• PK에 대한 영향 - 노출(AUC 및 Cmax)은 양성과 음성시 차이 없었음	
111-205(Phase2)	• 시험기간(코호트1-3:60개월, 코호트 4:48개월) 동안 63%(19/30) 검출 - 15ug/kg, 30ug/kg 용량에 따른 ADA 출현 경향성 분석 불가	• 3명/19명 검출
	• 유효성에 대한 영향 - 12개월간격 AGVs는 ADA 양성과 음성시 차이 없었음 Figure 7.3.1: Box Plot of Change in Baseline in 12 Month Interval AGV by TAb Status (Immunogenicity Population)  AGV: annualized growth velocity; TAb: total anti-drug antibody • PK에 대한 영향 - 노출(AUC 및 Cmax)은 ADA 양성과 음성시 차이 없었음	
111-206(Phase2) -5세미만 그룹	• 총 시험대상자의 19% (8/43) ADA 검출 - 가장 빠른 ADA 출현시점: 26주 • 코호트별 ADA 검출 - 코호트1: 26% (5/19)	• Nab 음성

	- 코호트2: 8% (1/12) - 코호트3: 17% (2/12)	
111-301(Phase3)	• 시험종료(52주))시까지 42% (25/60) 검출	• 음성
111-302(Phase2)	• 시험기간(111-301시작부터 최대 130주) 동안 34% (40/116) ADA양성 - plc/vos 군: 15% (9/60) - vos/vos군: 55% (31/56)	• 음성
	• 안전성에 대한 영향 - 3등급이상 과민반응, 아나필락쇽 보고 없음 - ADA와 ISR 및 심장/신장기능, 전해질균형에 대한 상관성 확인안됨 • 유효성에 대한 영향 - ADA 역가에 따른 AGV 차이 없음 • PK에 대한 영향 - 노출(AUC 및 Cmax)은 ADA 양성과 음성시 차이 없었음	

(2) 면역원성 통합 분석

ref) INTEGRATED SUMMARY OF IMMUNOGENICITY (ISI) FOR Vosoritide – A CNP Analog for Treatment of Pediatric Patients with Achondroplasia(15 June 2020)

- 포함 임상시험
  - 111-202, 111-205, 111-301, 111-302
- ADA 양성 비율
  - 전체 보소리타이드 투여군: 38% (59/156)
  - 최대 15ug/kg 보소리타이드 투여군: 36% (52/143)
  - 순수 15ug/kg 보소리타이드 투여군: 35% (46/131)

  ※ 순수 15ug/kg 투여군의 ADA 양성대상자의 44%(20/46)에서 ADA역가 유지
- 중화항체 양성 비율
  - 전체 보소리타이드 투여군: 2% (3/156)
  - 최대 15ug/kg 보소리타이드 투여군: 1% (1/143)
  - 순수 15ug/kg 보소리타이드 투여군: 0% (0/131)
- 안전성에 대한 영향
  - 3등급이상 과민반응, 아나필락쇽 보고 없음
  - ADA와 ISR등 부작용과 상관성 확인안됨
- 유효성에 대한 영향
  - ADA 역가에 따른 AGV, 신장z-점수 차이 없음
- PK에 대한 영향
  - 노출(AUC 및 Cmax)은 ADA의 상관관계는 없음

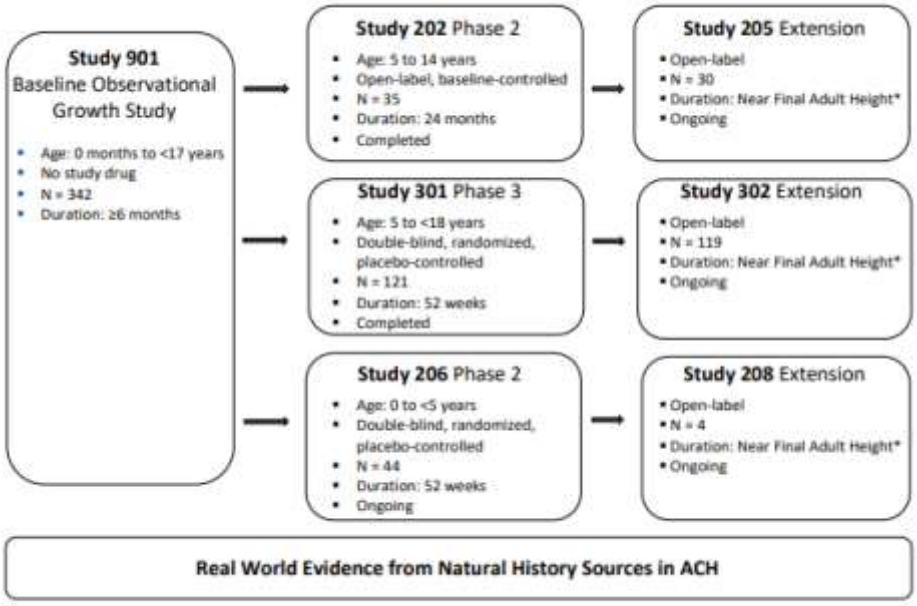
6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 핵심임상시험 2건
  - 5세이상: 111-301(3상)
  - 5세미만: 1111-206(2상)

Study number	단계	디자인	용법용량	환자 수	기타
111-101	1상	위약대조, 이중눈가림	파트1: 5, 10 또는 15 μg/kg 단일 피하주사파트 2: 0.5-8μg/kg 다회 피하주사	건강한 남성 지원자 48명	
111-202	2상	공개, 연속 코호트 용량 증량, 다국가, 다기관	2.5, 7.5, 15 또는 30 μg/kg 매일 피하주사	5세~14세의 연골무형성증환자 35명	공개 연장시험 진행중 (111-205)
111-301	3상	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다국가, 다기관	15μg/kg 매일 피하주사	5세~18세 미만의 연골무형성증환자 121명	공개 연장시험 진행중 (111-302)
111-206	2상	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다국가, 다기관	생후-6개월 미만: 30 μg/kg 6개월 이상-2세 미만 :30 μg/kg 2세이상 - 5세미만: 15 μg/kg	출생~생후 60개월 미만의 연골무형성증환자 75명	공개 연장시험 진행중 (111-208)
111-209(진행 중)	2상	공개, 무작위배정, 위약대조	출생-12개월 이하: 30 μg/kg	출생~생후 12개월 이하의 연골무형성증환자 약 20명	
111-901	-	전향적, 비-개입시험, 다기관, 다국가 관찰연구	해당사항 없음	출생~생후 17세 미만의 연골무형성증환자 342명	

Figure 2.7.3.1.2.1 : Overview of Studies Contributing to Vosoritide Efficacy in Achondroplasia



ACH; achondroplasia.

*Near final adult height is defined as evidence of growth plate closure and <1.5 cm/year AGV.

$$\text{AGV (cm/yr)} = \frac{Standing\ Height\ at\ Date\ 2 - Standing\ Height\ at\ Date\ 1}{Interval\ Length\ (Days)} \times 365.25$$

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1 111-301**(5세이상 pivotal, 3상) 연골무형성증 어린이 환자에서 보소리타이드의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험** ('16.11.21 ~'19.10.30)

1) 임상시험 개요

- 시험디자인

- 스크리닝(4주) + **투여기간(52주)** + 안전성 추적조사(4주)

- 보소리타이드군과 위약군으로 1:1 무작위배정
- 보소리타이드 15㎍/kg 또는 위약을 매일 피하투여

• 시험대상자

- 유전자 검사 및 임상 검사로 연골무형성증으로 진단받은 **5세에서 18세 미만의 소아 환자**
- 적어도 투여전 6개월의 성장평가 결과가 있어야 함
- 저연골형성증이 있거나 ACH이외의 다른 저신장관련 질환있으면 제외(예: trisomy21)
- AGV <1.5 cm/year인 환자 제외
- **121명 무작위 배정**[보소리타이드군 : 60명 등록(2명 중도탈락), 위약군: 61명 등록(모두 완료)]

* 성별 및 태너 척도(태너 단계 1 또는 태너 단계<1)에 의해 층화 되었고, 태너 척도>1의 20% 이하가 포함

참고) 태너 척도: 사춘기 성성숙 발달을 평가하는 기준

2) 유효성 평가

(1) 분석군

• FAS

Analysis Population	Placebo (N = 61)	Vosoritide 15 µg/kg (N = 60)	Overall (N = 121)
Subjects randomized, n (%)[a]	61 (100.0)	60 (100.0)	121 (100.0)
Full Analysis Set, n (%)[a]			
Included	61 (100.0)	60 (100.0)	121 (100.0)
Per-Protocol population, n (%)[a]			
Included	57 (93.4)	56 (93.3)	113 (93.4)
Excluded	4 (6.6)	4 (6.7)	8 (6.6)
Reason for exclusion			
Did not complete allocated treatment[b]	2 (3.3)	4 (6.7)	6 (5.0)
Assigned to incorrect strata	1 (1.6)	0	1 (0.8)
Major protocol deviation[c]	1 (1.6)	0	1 (0.8)
Failed inclusion/exclusion criteria	0	0	0

• FAS(층화분석용 분포)

Analysis Population	Placebo (N = 61)	Vosoritide 15 µg/kg (N = 60)	Overall (N = 121)
Subjects randomized, n (%)[a]	61 (100.0)	60 (100.0)	121 (100.0)
Full Analysis Set			
n	61	60	121
Male Tanner Stage I	29 (47.5)	28 (46.7)	57 (47.1)
Female Tanner Stage I	19 (31.1)	19 (31.7)	38 (31.4)
Male Tanner Stage >1	4 (6.6)	3 (5.0)	7 (5.8)
Female Tanner Stage >1	8 (13.1)	9 (15.0)	17 (14.0)
Female Age ≤ 11 years	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (1.7)
Per-Protocol population			
n	57	56	113
Male Tanner Stage I	28 (49.1)	27 (48.2)	55 (48.7)
Female Tanner Stage I	19 (33.3)	19 (33.9)	38 (33.6)
Male Tanner Stage >1	2 (3.5)	2 (3.6)	4 (3.5)
Female Tanner Stage >1	7 (12.3)	7 (12.5)	14 (12.4)
Female Age ≤ 11 years	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)

(2) **인구학적 정보 등**

• 평균 연령

- 1일차에서의 평균(SD) 연령은 보소리타이드 군 (8.35[2.43]세, 중앙값 7.78세)이 위약군 (9.06[2.47]세, 중앙값 9.31세)에 비해 약간 낮음

• 성비 : 남(52.9%), 여(47.1%)

• 인종 : 백인(71.1%) > 아시아계(19%)

Demographic Variable	Placebo (N = 61)	Vosoritide 15 µg/kg (N = 60)	Overall (N = 121)
Age at Day 1 (years)			
n	61	60	121
Mean (SD)	9.06 (2.47)	8.35 (2.43)	8.71 (2.47)
Median	9.31	7.78	8.99
Min, Max	5.1, 14.9	5.1, 13.1	5.1, 14.9
Age at Day 1, n (%)[a]			
≥ 5 to < 8 years	24 (39.3)	31 (51.7)	55 (45.5)
≥ 8 to < 11 years	24 (39.3)	17 (28.3)	41 (33.9)
≥ 11 to < 15 years	13 (21.3)	12 (20.0)	25 (20.7)
Sex, n (%)[a]			
Male	33 (54.1)	31 (51.7)	64 (52.9)
Female	28 (45.9)	29 (48.3)	57 (47.1)
Race, n (%)[a]			
White	41 (67.2)	45 (75.0)	86 (71.1)
Asian	13 (21.3)	10 (16.7)	23 (19.0)
Other	9 (14.8)	7 (11.7)	16 (13.2)

Japanese	4 (6.6)	3 (5.0)	7 (5.8)
Multiple	5 (8.2)	2 (3.3)	7 (5.8)
Black or African American	2 (3.3)	3 (5.0)	5 (4.1)
Ethnicity, n (%)a			
Not Hispanic Or Latino	55 (90.2)	59 (98.3)	114 (94.2)
Hispanic Or Latino	6 (9.8)	1 (1.7)	7 (5.8)

- 성성숙도

- Tanner stage: I (79.3%), > I (20.7%)

Characteristic Variable	Placebo (N = 61)	Vosoritide 15 μg/kg (N = 60)	Overall (N = 121)
Tanner Stage[a],n(%)[b]			
I	48 (78.7)	48 (80.0)	96 (79.3)
> I	13 (21.3)	12 (20.0)	25 (20.7)
Weight (kg)			
n	61	60	121
Mean (SD)	24.62 (9.07)	22.88 (7.96)	23.76 (8.55)
Median	23.00	21.33	21.50
Min, Max	11.6, 68.9	13.6, 53.0	11.6, 68.9
Weight Z-Score			
n	61	60	121
Mean (SD)	102.94 (10.98)	100.20 (11.90)	101.58 (11.48)
Median	104.63	98.58	101.47
Min, Max	79.9, 129.3	80.1, 136.8	79.9, 136.8
BMI (kg/m^2)			
n	61	60	121
Mean (SD)	−1.62 (1.44)	−1.49 (1.19)	−1.56 (1.32)
Median	−1.52	−1.27	−1.45
Min, Max	−5.1, 2.6	−4.8, 1.6	−5.1, 2.6
BMI Z-Score			
n	61	60	121
Mean (SD)	1.71 (0.61)	1.86 (0.62)	1.78 (0.61)
Median	1.73	1.90	1.85
Min, Max	0.0, 3.1	0.2, 3.2	0.0, 3.2

a Tanner Stage (I, > I) is determined using the genitalia and breast Tanner Stage for males and females respectively.

b Percentages were calculated using the total number of subjects in the full analysis set (N for each treatment group) as the denominator.

- 베이스라인 AGV

- 년 평균 4.16 ± 1.37 cm 성장

Growth Measure (Unit)	Placebo (N = 61)	Vosoritide 15 μg/kg (N = 60)	Overall (N = 121)
Annualized Growth Velocity (cm/year)			
n	61	60	121
Mean (SD)	4.06 (1.20)	4.26 (1.53)	4.16 (1.37)
Median	4.13	4.14	4.14
Min, Max	1.5, 6.7	−0.1, 6.9	−0.1, 6.9
Height Z-Score			
n	61	60	121
Mean (SD)	−5.14 (1.07)	−5.13 (1.11)	−5.13 (1.09)
Median	−5.15	−5.27	−5.19
Min, Max	−7.9, −2.7	−7.7, −1.1	−7.9, −1.1
Standing Height (cm)			

n	61	60	121
Mean (SD)	102.94 (10.98)	100.20 (11.90)	101.58 (11.48)
Median	104.63	98.58	101.47
Min, Max	79.9, 129.3	80.1, 136.8	79.9, 136.8
Sitting Height (cm)			
n	61	60	121
Mean (SD)	68.46 (6.29)	66.24 (6.17)	67.36 (6.30)
Median	69.43	65.83	67.87
Min, Max	54.7, 80.9	55.5, 80.5	54.7, 80.9
Upper to Lower Body Segment Ratio			
n	61	60	121
Mean (SD)	2.01 (0.21)	1.98 (0.20)	2.00 (0.20)
Median	1.99	2.01	2.00
Min, Max	1.5, 2.6	1.3, 2.3	1.3, 2.6

(3) 1차 유효성 평가

Primary efficacy endpoint: Annualized Growth Velocity at Week 52

The following primary hypothesis was tested (two-tailed):

H0: Difference in mean AGV change from baseline at Week 52 between vosoritide group and the placebo group = 0

Ha: Difference in mean AGV change from baseline at Week 52 between vosoritide group and the placebo group ≠ 0

The estimand formulation is as follows:

- **Population:** FAS
- **Variable:** Change from baseline in AGV at 52 weeks
- **Intercurrent event:** Regardless of whether switching to rescue medication had occurred or subjects had discontinued from the study.
- **Population-level summary:** Difference in estimated means between the treatment groups

The study was considered positive if the two-sided p-value in favor of vosoritide was < 0.05.

① **52주차에서의 년성장속도(AGV)에 대한 베이스라인 대비 변화량**

- 보소리타이드로 치료한 환자의 AGV 최소 제곱 평균 차이(FAS 분석군): **1.57 cm/year** (95% 신뢰구간, CI 1.22, 1.93, 양측 p-value <0.0001),

- 26주차 관찰되어 52주까지 유지

- 보소리타이드로 치료한 환자의 AGV 최소 제곱 평균 차이(PP 분석군): **1.58 cm/year** (95% 신뢰구간, CI 1.22, 1.95, 양측 p-value <0.0001)

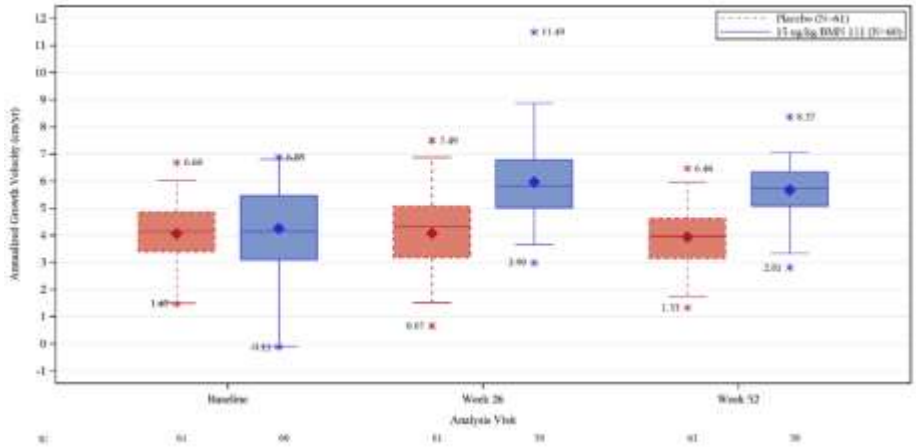
※Change from Baseline in AGV at Week 52 (ANCOVA Model) - Full Analysis Set

Annualized Growth Velocity (cm/year)	Placebo (N = 61)	Vosoritide 15 μg/kg (N = 60)
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	4.06 (1.20)	4.26 (1.53)
Median	4.13	4.14
Min, Max	1.5, 6.7	−0.1, 6.9
Week 52		
n	61	60[c]
Mean (SD)	3.94 (1.07)	5.61 (1.05)
Median	3.97	5.75
Min, Max	1.3, 6.5	2.3, 8.4
Change from baseline		
n	61	60
Mean (SD)	−0.12 (1.74)	1.35 (1.71)
Median	−0.37	1.44
Min, Max	−3.6, 4.5	−2.1, 6.5
LS mean change from baseline (95% CI)	**0.13**	**1.71**

	(−0.18, 0.45)	(1.40, 2.01)
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[a]		**1.57 (1.22, 1.93)**
P-value[b]		**<0.0001**

a Difference is 15 μg/kg vosoritide minus placebo
b Two-sidedp-value
c Two subjects in the vosoritide group discontinued from the study before Week 52. The values for these 2 subjects were imputed for this analysis

Figure 10.4.1.1.1: Box Plot of AGV over Time – Full Analysis Set



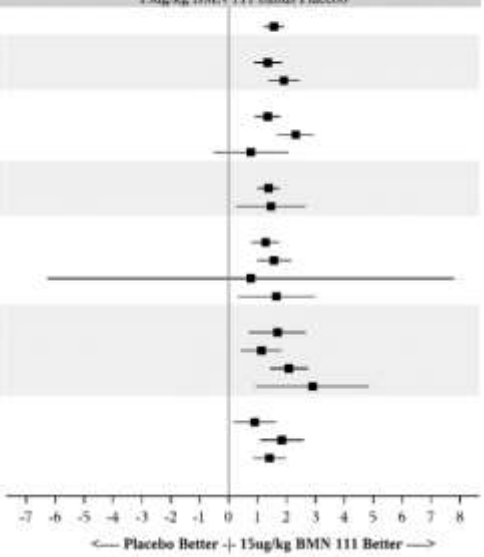
② 하위 분석

- 성별, 연령, 테너 단계등에 대한 하위분석 실시 결과 보소리타이드의 유의한 치료효과 확인됨

- 남성, tanner stage >1은 보소리타이의 치료가 유리한 것으로 분석되나 95%CI가 넓음

Figure 10.4.1.1.2: Forest Plot of Difference in Mean Change from Baseline in Annualized Growth Velocity at Week 52 by Subgroup – Full Analysis Set

Subgroup	No. of Subjects (%) 15ug/kg BMN 111	Placebo	LS Mean Change from Baseline Difference (cm/yr)
Overall	60 (100.0)	61 (100.0)	1.57
Sex			
Male	31 (51.7)	33 (54.1)	1.36
Female	29 (48.3)	28 (45.9)	1.91
Age Group			
>= 5 to < 8 years	31 (51.7)	24 (39.3)	1.35
>= 8 to < 11 years	17 (28.3)	24 (39.3)	2.32
>= 11 to < 15 years	12 (20.0)	13 (21.3)	0.77
Tanner Stage			
1	48 (80.0)	48 (78.7)	1.38
>1	12 (20.0)	13 (21.3)	1.47
Strata			
Male Tanner Stage 1	28 (46.7)	28 (45.9)	1.27
Female Tanner Stage 1	20 (33.3)	20 (32.8)	1.57
Male Tanner Stage >1	3 (5.0)	5 (8.2)	0.76
Female Tanner Stage >1	9 (15.0)	8 (13.1)	1.65
Height Z-Score Category			
<= -6	15 (25.0)	10 (16.4)	1.69
> -6 to <= -5	18 (30.0)	24 (39.3)	1.14
> -5 to <= -4	22 (36.7)	19 (31.1)	2.09
> -4	5 (8.3)	8 (13.1)	2.90
AGV Category			
<= 3.5 cm/yr	19 (31.7)	19 (31.1)	0.90
> 3.5 to <= 4.5 cm/yr	14 (23.3)	18 (29.5)	1.84
> 4.5 cm/yr	27 (45.0)	24 (39.3)	1.42



(4) 2차 유효성 평가

① 52주차에서의 height Z-score에 대한 베이스라인 대비 변화량

- 보소리타이드로 치료한 환자의 height Z-score 최소 제곱 평균 차이(FAS 분석군): +0.28 (95% 신뢰구간 0.17, 0.39, 양측 p-value <0.0001)

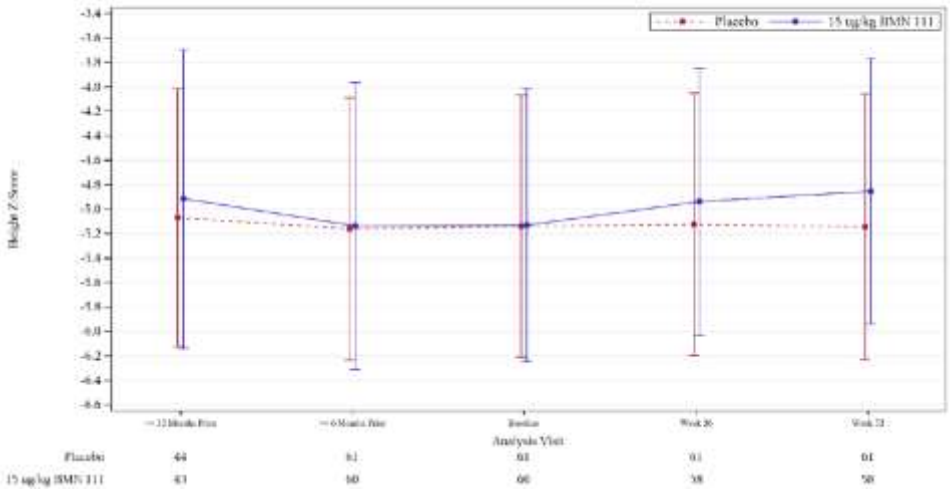
Table 10.4.2.1.1: Change from Baseline in Height Z-score at Week 52 (ANCOVA Model) – Full Analysis Set

Height Z-Score	Placebo (N = 61)	Vosoritide 15 µg/kg (N = 60)
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	−5.14 (1.07)	−5.13 (1.11)
Median	−5.15	−5.27
Min, Max	−7.9, −2.7	−7.7, −1.1
Week 52		
n	61	60
Mean (SD)	−5.14 (1.09)	−4.89 (1.09)
Median	−5.11	−4.86
Min, Max	−7.8, −2.8	−7.5, −1.1
Change from baseline		
n	61	60
Mean (SD)	0.00 (0.28)	0.24 (0.32)
Median	0.00	0.19
Min, Max	−0.8, 0.5	−0.4, 1.0
LS mean change from baseline (95% CI)	**−0.01 (−0.10, 0.09)**	**0.27 (0.18, 0.36)**
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[a]	-	**0.28 (0.17, 0.39)**
P-value[b]	-	**<0.0001**

AGV, annualized growth velocity; ANCOVA, analysis of covariance; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; LS, least-square; Max, maximum; Min, minimum; SD, standard deviation a Difference is 15µg/kg vosoritide minus placebo.
b Two-sided p-value.
LS means and difference in LS means were obtained from an analysis of covariance model. Model terms included stratum defined by sex and Tanner stage, treatment, baseline age, baseline AGV and baseline height Z-score.
Z-Scores were derived using age-sex specific reference data (means and SDS) for average stature children per the Centers for Disease Control and Prevention.

- 보소리타이드로 치료한 환자의 height Z-score 최소 제곱 평균 차이(PP 분석군): +0.27 (95% 신뢰구간 0.16, 0.37, 양측 p-value <0.0001)

Figure 10.4.2.1.1: Mean (SD) Height Z-scores Over Time – Full Analysis Set



② 52주차에서의 상체-하체 분율에 대한 베이스라인 대비 변화량

- 차이없음

- 베이스라인으로부터의 최소 제곱 평균 변화량은 차이는 -0.01(95% 신뢰구간:-0.05, 0.02; p<0.5060)는 치료군 간에 차이가 없음

Table 2. Primary and Key Secondary Results in 111-301 (Full Analysis Set; ANCOVA Model)

Endpoint	Placebo N = 61	Vosoritide N = 60
Primary – Change from baseline in AGV		
LS mean change from baseline (95% CI)	0.13 (−0.18, 0.45)	1.71 (1.40, 2.01)
Difference in LS means (95% CI)	1.57 (1.22, 1.93)	
Two-sided p-value	**p < 0.0001**	
Key Secondary – Change from baseline in height Z-score		
LS mean change from baseline (95% CI)	−0.01 (−0.10, 0.09)	0.27 (0.18, 0.36)
Difference in LS means (95% CI)	0.28 (0.17, 0.39)	
Two-sided p-value	**p < 0.0001**	
Key Secondary – Change from baseline in upper to lower body segment ratio		
LS mean change from baseline (95% CI)	−0.02 (−0.05, 0.01)	−0.03 (−0.06, 0.00)
Difference in LS means (95% CI)	−0.01 (−0.05, 0.02)	
Two-sided p-value	p = 0.5060	

(3) 기타 유효성 평가

① 52주차에서의 선 키(staindingheight) 대한 베이스라인 대비 변화량

- 보소리타이드로 치료한 환자의 선 키(staindingheight) 대한 최소 제곱 평균 차이(FAS 분석군): 1.57 cm (95% 신뢰구간 1.21, 1.93; p<0.0001)

Table 10.4.3.1.1: Change from Baseline in Standing Height at Week 52 (ANCOVA Model) – Full Analysis Set

Standing Height (cm)	Placebo (N = 61)	Vosoritide 15 µg/kg (N = 60)
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	102.94 (10.98)	100.20 (11.90)
Median	104.63	98.58
Min, Max	79.9, 129.3	80.1, 136.8
Week 52		
n	61	60
Mean (SD)	106.87 (10.84)	105.80 (12.03)
Median	108.07	104.88
Min, Max	84.9, 134.0	85.5, 142.3
Change from baseline		
n	61	60
Mean (SD)	3.93 (1.08)	5.59 (1.06)
Median	3.97	5.72
Min, Max	1.3, 6.6	2.3, 8.2
LS mean change from baseline (95% CI)	**4.29 (3.97, 4.61)**	**5.86 (5.56, 6.17)**
Difference in LS mean change from baseline (95% CI)[a]	-	**1.57 (1.21, 1.93)**
P-value[b]	-	**<0.0001**

② 52주차에서의 HRQoL 및 일상생활 동작평가(functional independence) 대한 베이스라인 대비 변화량

- 차이없음

6.5.2.2 111-206(5세미만, 2상) 0~60개월 미만 연골무형성증 어린이 환자에서 보소리타이드의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 2상 임상시험 ('18.6.13 ~'22.01.26)

1) 임상시험 개요

- 시험디자인

- 보소리타이드 15㎍/kg, 30㎍/kg 또는 위약을 매일 피하투여

• 시험대상자

- 유전자 검사 및 임상 검사로 연골무형성증으로 진단받은 0**세에서 60개월미만의 소아 환자**
- 코호트 1,2: 적어도 투여전 6개월의 성장평가 결과가 있어야 함(코호트3은 3개월 평가결과)
- 저연골형성증이 있거나 ACH이외의 다른 저신장관련 질환있으면 제외(예: trisomy21)
- 코호트 1,2: <5KG, 코호트 3: <4kg 제외
- 6개월이내 성장호르몬, anabolic steroids 투여자 제외(코호트 3은 1개월 이내)

• 시험군 배정

- 코호트 1(24~60개월): 4명(sentinal), 15명(Vos), 16명(plc)
- 코호트 2(6~24개월): 4명(sentinal), 8명(Vos), 8명(plc)
- 코호트 3(0~6개월): 3명(sentinal), 9명(Vos), 8명(plc)

2) 유효성 평가

(1) 분석군

Table 10.1.1: Analysis Populations (Overall)

Analysis Population		Randomized		
	Sentinel (N=11)	Vosoritide (N=32)	Placebo (N=32)	All Vosoritide (N=43)
Participants enrolled, n (%)[a]	11 (100.0)	32 (100.0)	32 (100.0)	43 (100.0)
Full Analysis Set, n (%)[a]	11 (100.0)	32 (100.0)	32 (100.0)	43 (100.0)
Cohort 1				
≥36 to <60 months	3	7	12	10
≥24 to <36 months	1	8	4	9
Cohort 2				
≥15 to <24 months	2	5	5	7
≥6 to <15 months	2	3	3	5
Cohort 3 (0 to <6 months)	3	9	8	12
Full Analysis Set* (randomized)	0	32 (100.0)	32 (100.0)	43 (100.0)
Per-Protocol population, n (%)[a]	6 (54.5)	27 (84.4)	29 (90.6)	33 (76.7)
Excluded	5 (45.5)	5 (15.6)	3 (9.4)	10 (23.3)
Reason for exclusion				
No height/length assessment at Week 52	5 (45.5)	5 (15.6)	3 (9.4)	10 (23.3)

(2) **인구학적 정보 등**

• 평균 연령

- 1일차에서의 평균(SD) 연령은 4.4 months ~ 59.8 months

• 인종: 백인(67.4%), 일본인(9.3%)

Demographic Variable		무작위 배정		
	Sentinel (N=11)	Vosoritide (N=32)	Placebo (N=32)	All Vosoritide (N=43)
Age at Screening, months				
Mean (SD)	23.4 (21.0)	23.0 (16.9)	26.5 (19.3)	23.1 (17.8)
Median	15.0	22.0	25.5	20.0
Min, Max	3, 59	3, 54	2, 58	3, 59
Age on Day 1, months				
Mean (SD)	24.71 (20.79)	24.39 (16.83)	27.82 (19.25)	24.47 (17.66)
Median	16.03	23.29	26.43	21.82
Min, Max	4.5, 59.8	4.8, 55.3	4.4, 59.8	4.5, 59.8
Sex, n (%) [a]				
Male	8 (72.7)	17 (53.1)	13 (40.6)	25 (58.1)
Female	3 (27.3)	15 (46.9)	19 (59.4)	18 (41.9)
Race, n (%) [a]				

White	8 (72.7)	21 (65.6)	25 (78.1)	29 (67.4)
Asian	1 (9.1)	10 (31.3)	6 (18.8)	11 (25.6)
Other	1 (9.1)	6 (18.8)	2 (6.3)	7 (16.3)
Japanese	0	4 (12.5)	4 (12.5)	4 (9.3)
Multiple	2 (18.2)	1 (3.1)	0	3 (7.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (3.1)	0
Ethnicity, n (%) [a]				
Not Hispanic or Latino	11 (100.0)	29 (90.6)	29 (90.6)	40 (93.0)
Hispanic or Latino	0	3 (9.4)	3 (9.4)	3 (7.0)
Hispanic Or Latino	6 (9.8)		1 (1.7)	7 (5.8)

(3) **1차 유효성 평가 결과**

① 52주차 Height-Z-Score 변화

- FAS (무작위 배정)

- 전체집단에서 보소리타이드 그룹은 0.25SDS만큼 수치 개선확인

- 모든 코호트에서 위약군은 Height-Z-Score 감소

- 보소리타이드 그룹은 위약군보다 Height-Z-Score 감소폭이 작음

- 치료 그룹간 LS평균 차이는 보소리타이드 치료군에 더 유리한 것으로 나타남

- FAS

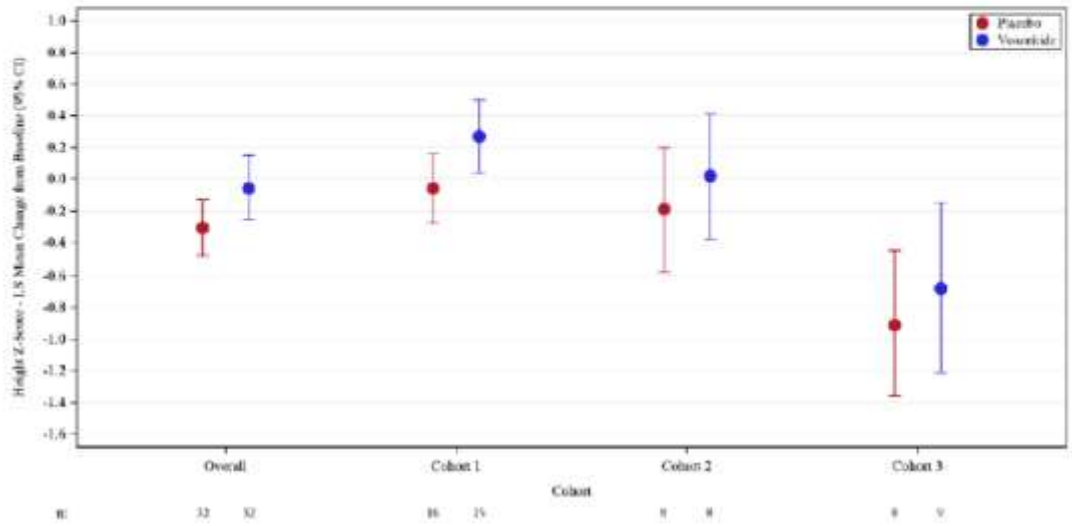
- FAS (무작위 배정)군 경향과 유사

분석군	Assessment	Overall		Cohort 1 (24~60개월)		Cohort 2 (6~24개월		Cohort 3 (6개월미만)	
		Placebo	Vos	Placebo	Vos	Placebo	Vos	Placebo	Vos
FAS (무작위 배정)	N	32	32	16	15	8	8	8	9
	Baseline, mean (SD)	-4.28 (0.26)	-3.79 (0.17)	-5.13 (1.15)	-4.27 (0.81)	-4.21 (1.24)	-3.39 (0.84)	-2.65 (0.28)	-3.34 (0.34)
	LSM change from baseline (95% CI)	-0.31 (-0.48, -0.13)	-0.06 (-0.26, 0.15)	-0.06 (-0.28, 0.16)	0.27 (0.04, 0.50)	-0.19 (-0.58, 0.20)	0.02 (-0.38, 0.41)	-0.91 (-1.36, -0.45) [c]	-0.68 (-1.21, -0.15) [c]
	Difference in LSM (95% CI) [a]	0.25 (-0.02, 0.53)		0.33 (0.00, 0.67)		0.21 (-0.37, 0.79)		0.23 (-0.45, 0.91) [c]	
	p-value[b]	0.0712		0.0510		0.4427		0.5083	
FAS	N	32	43	16	19	8	12	8	12
	Baseline, mean (SD)	-4.28 (0.26)	-3.88 (0.14)	-5.13 (1.15)	-4.32 (0.73)	-4.21 (1.24)	-3.67 (0.83)	-2.65 (0.28)	-3.39 (0.28)
	LSM change from baseline (95% CI)	-0.30 (-0.47, -0.13)	0.01 (-0.15, 0.17)	-0.03 (-0.24, 0.18)	0.26 (0.07, 0.45)	-0.17 (-0.53, 0.18)	0.24 (-0.05, 0.52)	-0.91 (-1.33, -0.49) [c]	-0.64 (-1.08, -0.20) [c]
	Difference in LSM (95% CI) [a]	0.30 (0.07, 0.54)		0.29 (-0.01, 0.58)		0.41 (-0.06, 0.87)		0.27 (-0.34, 0.89) [c]	
	p-value[b]	0.0110		0.0589		0.0804		0.3876[c]	

a Difference is vosoritide minus placebo. b Two-sided p-value.
c Based on 10 imputed datasets
height Z-score refences: https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm Accessed October 2019

Figure 2.7.3.2.1.2.2.1: LS Mean Change from Baseline (95% CI) for Height Z-Score at Week 52

Analysis Population (Full Analysis Set [Randomized])



(4) **2차 유효성 평가 결과**

① 52주차 Height 변화

- FAS (무작위 배정)

- 전체집단에서 보소리타이드 그룹은 위약군 대비 0.77cm 개선(95% CI: -0.02, 1.56)

- 치료 그룹간 LS평균 차이는 모든 코호트에서 보소리타이드 치료군에 더 유리한 것으로 나타남

분석군	Assessment	Overall		Cohort 1 (24~60개월)		Cohort 2 (6~24개월)		Cohort 3 (6개월미만)	
		Placebo	Vos	Placebo	Vos	Placebo	Vos	Placebo	Vos
FAS (무작위 배정)	N	32	32	16	15	8	8	8	9
	Baseline, mean (SD)	70.84 (1.92)	70.90 (1.84)	79.38 (6.79)	79.77 (4.87)	66.45 (6.68)	69.16 (5.60)	58.15 (1.00)	57.65 (0.64)
	LSM change from baseline (95% CI)	7.38 (6.87, 7.89)	8.15 (7.55, 8.75)	5.41 (4.72, 6.11)	6.38 (5.66, 7.10)	7.99 (7.09, 8.89)	8.70 (7.80, 9.60)	10.29 (8.94, 11.64)*	10.99 (9.47, 12.51) c
	Difference in LSM (95% CI) [a]	0.77 (-0.02, 1.56)		0.96 (-0.09, 2.02)		0.71 (-0.62, 2.04)		0.70 (-1.28, 2.68) c	
	p-value[b]	0.0570		0.0710		0.2564		0.4884	
FAS	N	32	43	16	19	8	12	8	12
	Baseline, mean (SD)	70.84 (1.92)	70.61 (1.64)	79.38 (6.79)	80.48 (4.98)	66.45 (6.68)	68.59 (4.69)	58.15 (1.00)	57.00 (0.58)
	LSM change from baseline (95% CI)	7.45 (6.95, 7.95)	8.41 (7.93, 8.89)	5.51 (4.84, 6.18)	6.38 (5.77, 6.99)	8.01 (7.16, 8.86)	9.04 (8.35, 9.72)	10.32 (8.98, 11.67) c	11.29 (9.96, 12.62) c
	Difference in LSM (95% CI) [a]	0.96 (0.26, 1.66)		0.87 (-0.07, 1.81)		1.02 (-0.10, 2.15)		0.96 (-0.96, 2.89)c	

	p-value[b]	0.0072	0.0689	0.0702	0.3272

a Difference is vosoritide minus placebo. b Two-sided p-value.
c Based on 10 imputed datasets

② 52주차 AGV 변화

- FAS (무작위 배정)

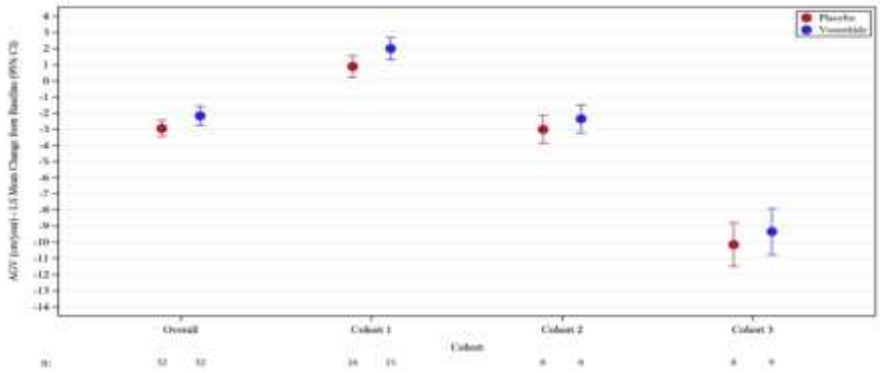
- 전체집단에서 보소리타이드 그룹은 위약군 대비 0.78cm/year 개선(95% CI: 0.02, 1.54)

- 치료군 간의 LS 평균 차이는 코호트1에서 코호트3까지 보소리타이드에 유리한 점수 추정치와 함께 코호트 전체에서 일관되게 확인됨

분석군	Assessment	Overall		Cohort 1 (24~60개월)		Cohort 2 (6~24개월)		Cohort 3 (6개월미만)	
		Placebo	Vos	Placebo	Vos	Placebo	Vos	Placebo	Vos
FAS (무작위 배정)	N	32	32	16	15	8	8	8	9
	Baseline, mean (SD)	9.60 (1.37)	11.06 (1.34)	4.20 (1.78)	4.74 (1.68)	10.55 (4.78)	11.51 (4.66)	19.45 (2.67)	21.19 (0.93)
	LSM change from baseline (95% CI)	-2.95 (-3.45, -2.45)	-2.17 (-2.76, -1.58)	0.89 (0.23, 1.55)	1.99 (1.31, 2.67)	-3.00 (-3.86, -2.13)	-2.36 (-3.22, -1.50)	-10.14 (-11.48, -8.79)c	-9.34 (-10.78, -7.91)c
	Difference in LSM (95% CI) [a]	**0.78 (0.02, 1.54)**		1.10 (0.13, 2.07)		0.63 (-0.60, 1.87)		0.79 (-1.08, 2.67) [c]	
	p-value[b]	0.0452		0.0276		0.2802		0.4072	
FAS	N	32	43	16	19	8	12	8	12
	Baseline, mean (SD)	9.60 (1.37)	11.66 (1.19)	4.20 (1.78)	5.07 (1.74)	10.55 (4.78)	11.66 (4.61)	19.45 (2.67)	22.09 (1.07)
	LSM change from baseline (95% CI)	-3.32 (-3.81, -2.84)	-2.41 (-2.88, -1.94)	0.77 (0.14, 1.40)	1.78 (1.20, 2.35)	-3.14 (-3.96, -2.31)	-2.23 (-2.90, -1.55)	-10.84 (-12.11, -9.57)c	-9.79 (-10.97, -8.62)c
	Difference in LSM (95% CI) [a]	0.92 (0.24, 1.59)		1.00 (0.13, 1.88)		0.91 (-0.17, 1.99)		1.04 (-0.62, 2.71) [c]	
	p-value[b]	0.0075		0.0256		0.0932		0.2200	

a Difference is vosoritide minus placebo. b Two-sided p-value.
c Based on 10 imputed datasets

Figure 10.4.2.2.1: LS Mean Change from Baseline (95% CI) for Annualized Growth Velocity at Week 52
Analysis Population (Full Analysis Set [Randomized])



③ 상체-하체 분율에 대한 베이스라인 대비 변화량

- FAS (무작위 배정)

- 전체 모집단에서 위약 대비 보소리타이드 투여군의 상체 대 하체 분절 비율이 수치적으로 더 크게 감소 (LSM 차이 -0.07 [95% CI: -0.17, 0.04])

- 코호트 2가 가장 크게 개선되었으며, 코호트 3은 위약군과 보소리타이드군의 차이가 크지 않음

분석군	Assessment	Overall		Cohort 1 (24~60개월)		Cohort 2 (6~24개월)		Cohort 3 (6개월미만)	
		Placebo	Vos	Placebo	Vos	Placebo	Vos	Placebo	Vos
FAS (무작위 배정)	N	32	32	16	15	8	8	8	9
	Baseline, mean (SD)	2.52 (0.06)	2.60 (0.07)	2.25 (0.19)	2.35 (0.17)	2.68 (0.33)	2.65 (0.30)	2.87 (0.07)	2.99 (0.16)
	LSM change from baseline (95% CI)	-0.13 (-0.21, -0.06)	-0.20 (-0.28, -0.13)	-0.08 (-0.18, 0.01)	-0.14 (-0.24, -0.04)	-0.08 (-0.22, 0.07)	-0.2 8 (-0.43, -0.14)	-1.27 (-0.47, -0.07)[c]	-1.24 (-0.43, -0.05)[c]
	Difference in LSM (95% CI) [a]	-0.07 (-0.17, 0.04)		-0.06 (-0.20, 0.09)		-0.21 (-0.42, 0.00)		0.03 (-0.27, 0.32)[c]	
	p-value[b]	0.2163		0.4253		0.0534		0.8533	
FAS	N	32	43	16	19	8	12	8	12
	Baseline, mean (SD)	2.52 (0.06)	2.60 (0.06)	2.25 (0.19)	2.33 (0.21)	2.68 (0.33)	2.62 (0.27)	2.87 (0.07)	3.02 (0.12)
	LSM change from baseline (95% CI)	-0.13 (-0.20, -0.06)	-0.19 (-0.25, -0.13)	-0.08 (-0.17, 0.01)	-0.12 (-0.20, -0.04)	-0.07 (-0.21, 0.08)	-0.23 (-0.34, -0.11)	-0.30 (-0.49, -0.11)[c]	-0.29 (-0.44, -0.13)[c]
	Difference in LSM (95% CI) [a]	-0.06 (-0.15, 0.03)		-0.04 (-0.16, 0.09)		-0.16 (-0.35, 0.03)		0.01 (-0.25, 0.27)[c]	
	p-value[b]	0.2050		0.5481		0.0908		0.9276	

a Difference is vosoritide minus placebo. b Two-sided p-value.
c Based on 10 imputed datasets

④ 52주차에서의 HRQoL 및 일상생활 동작평가(functional independence) 대한 베이스라인 대비 변화량

- 차이없음

⑤ 52주차에서의 자기공명영상(MRI, Magnetic Resonance Imaging) 변화(MRI report)

- 보소리타이드로 치료받은 참가자의 얼굴 부피와 부비동 부피가 더 크게 증가한 젊은 집단(코호트3, 0세에서 6개월 미만)에서 잠재적인 치료 효과 확인

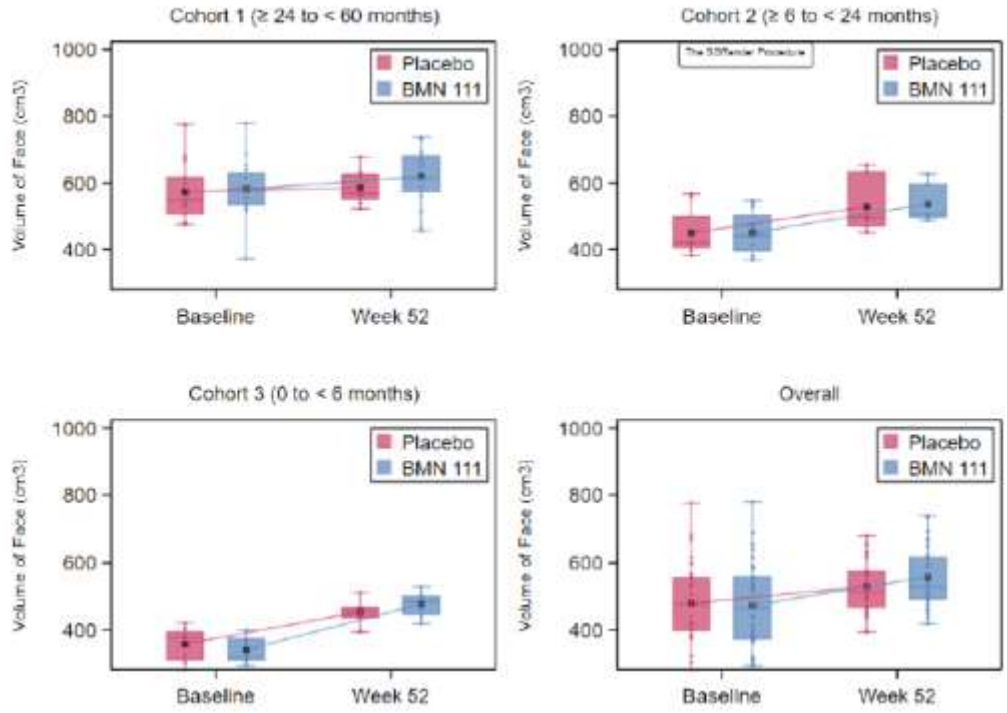
- 코호트 3의 보소리타이드와 위약 간의 LS 평균 차이 및 95% CI는 31.51mL(3.66, 59.36) (p=0.03)
- 전반적으로, 얼굴 부피에 대한 LS 평균 차이는 12개월 미만 참가자(n=19)에서 36.32mL (11.30, 61.33)(p=0.01)로 12개월 이상 참가자(n=32)에서 -16.96mL (-44.42, 10.51)(p=0.22)보다 더 뚜렷하게 확인됨

Table 4.1.1.1.1: Analysis of Covariance of Volume of Face at Week 52 Analysis Population: Safety

Assessment	Age Group							
	<6 Months		<12 Months		≥ 12 Months		≥24 Months	
	Placebo	Vosoritide	Placebo	Vosoritide	Placebo	Vosoritide	Placebo	Vosoritide
N	6	9	8	11	13	19	8	14
LS mean at Week 52 (95% CI)	452.11 (430.5, 473.67)	483.61 (466.02, 501.21)	451.54 (429.67, 473.41)	487.86 (468.57, 507.15)	593.91 (572.96, 614.86)	576.95 (559.87, 594.04)	616.98 (588.65, 645.30)	589.60 (568.81, 610.40)
LS Mean Difference in Vosoritide vs. Placebo (95% CI)	31.51 (3.66, 59.36)		36.32 (11.30, 61.33)		-16.96 (-44.42, 10.51)		-27.37 (-63.46, 8.71)	
p-value[a]	0.0298		0.0074		0.2160		0.1284	

CI: confidence interval; LS, least squares; N, number
[a] Two-sided p-value.

Figure 2.7.3.2.1.2.2.5: Box Plots of Volume of Face Magnetic Resonance Imaging



- 52주차에 보소리타이드와 위약의 부비동 용적의 LS 평균(95% CI) 차이

- 부비동 용적의 LS 평균 차이는 12개월 미만 참가자(n=20)에서 2.38mL(0.56, 4.19)(p=0.01)로 12개월 이상 참가자(n=39), 0.76mL (-1.68, 3.20)(p=0.53)보다 더 뚜렷gka

- 52주차에 보소리타이드와 위약의 FM(forement magnum) 면적 간 LS 평균(95% .CI) 차이

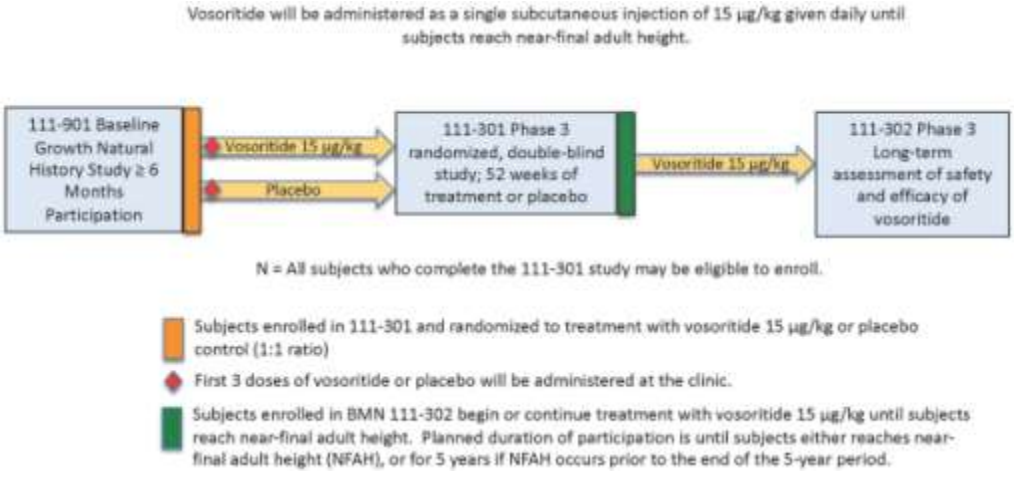
- FM의 전반적인 차이의 크기는 미미

6.5.3. 비핵심 임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.3.1 111-302(111-301 연장시험, 임상 3상, 진행중)

1) 임상시험 개요

- 시험디자인



- 위약/보소리타이드: 61명

- 보소리타이드/보소리타이드: 58명

- data cut-off: 2019.10.31

- 1차연도와 2차연도의 12개월간격 AGV평가: 2020.11.02

• 유효성 평가 목표

- vos/vos그룹(111-301)에서 치료 첫 26주동안 관찰된 유효성이 111-302의 위약에서 보소리타이드 치료로 전환한 후 plc/vos시험대상자에서 치료 첫 26주 동안 관찰된 유효성과 유사한 지 평가
- vos/vos그룹(111-301)에서 치료 첫 52주동안 관찰된 유효성이 111-302의 vos/vos시험대상자에서 52주이상 및 78주 연속 치료 효과 유지 여부

2) 유효성 평가

(1) 인구학적 정보

• 평균 연령

- 1일차에서의 평균(SD) 연령: 9.2세
- 1명만 15세이상이었음

• 성비 : 남(52.9%), 여(47.1%)

• 인종 : 백인(71.1%)

• 테너 단계 Ⅰ:74.8%

(2) 유효성 평가 결과

① AGV

• 26주차 AGV 변화

- plc/vos 및 vos/vos그룹 모두에서 개선 효과 확인

Annualized Growth Velocity (cm/year)	Plc/vos (N = 14)	vos/vos (N = 58)	Overall (N=72)
Baseline			
n	14	58	72
Mean (SD)	3.80 (0.93)	4.26 (1.54)	4.17 (1.45)
26wk			
n	14	58	72
Mean (SD)	5.96 (0.87)	5.96 (1.51)	5.96 (1.40)
26차 베이스라인 대비 변화량			
n	14	58	72
Mean (SD)	2.15 (1.35)	1.70 (2.45)	1.79 (2.28)

• vos/vos군에서의 AGV 변화

- 78주간 보소리타이드 치료 받은 시험대상자는 치료기간동안 AGV 개선 효과 확인

vos/vos군(n=13)	26주(cm/year)	52주(cm/year)	78주(cm/year)
AGV, Mean (SD)	5.95(1.31)	5.59(1.22)	5.89(0.79)
베이스라인 대비 변화량, Mean (SD)	1.43(2.48)	1.07(1.80)	1.37(1.87)

② height Z-score에 대한 베이스라인 대비 변화량

• 26주차에 평균신장 z-점수의 베이스라인변화는 plc/vos군과 vos/vos군에서 각각 +0.16(0.14)과 +0.15(0.20)SDS이었음 → 두그룹간 차이는 없음

Height Z-Score Height Z-Score(FAS)	**Plc/vos (N = 14)**	**vos/vos (N = 58)**	**Overall (N=72)**
Baseline			
n	14	58	72
Mean (SD)	-5.05 (0.94)	-5.09 (1.11)	-5.08 (1.07)
26wk			
n	14	58	72
Mean (SD)	-4.89(0.87)	-4.94 (1.09)	-4.93 (1.05)

Z-Scores were derived using age-sex specific reference data (means and SDs) for average stature children per the Centers for Disease Control and Prevention

- vos/vos군에서의 height Z-score에 대한 베이스라인 대비 변화량

- 78주간 보소리타이드 치료 받은 시험대상자는 치료기간동안 height Z-score 개선 효과 확인

vos/vos군(n=13)	베이스라인	26주	52주	78주
height Z-score, Mean (SD)	-4.90(0.76)	-4.72(0.77)	-4.61(0.87)	-4.41(0.85)
베이스라인 대비 변화량, Mean (SD)	-	+0.18(0.13)	+0.28(0.27)	+0.49(0.34)

④ 상체-하체 분율에 대한 베이스라인 대비 변화량

- 성장의 개선은 신체비례성의 악화와 관련이 없었음

vos/vos군(n=13)	베이스라인	26주	52주	78주
상체-하체 분율	2.03(0.10)	2.00(0.14)	1.97(0.11)	1.95(0.12)
베이스라인 대비 변화량, Mean (SD)	-	-0.04 (0.10)	-0.07 (0.06)	-0.09 (0.07)

⑤ HRQoL :의미있는 변화 없음

6.5.3.2 111-208(5세미만, 111-206연장시험) 연골무형성증 어린이 환자에서 보소리타이드의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 2상 공개 연장 임상시험('19.6.12 ~'22.10.11(진행중)

1) 임상시험 개요

- 시험디자인

- 보소리타이드 15㎍/kg, 30㎍/kg

- data cut-off: 2022.01.26

- 시험대상자 73명

- plc/vos: 31명

- vos/vos: 42명

2) 유효성 평가

(1) 인구학적 정보 등

- **111-206, 111-208 시험 보소리타이드 처음 투여시**

- 0~6개월: 11명

- 6~24개월: 22명

- 24~60개월: 34명

- 60개월이상: 6명

- 연령범위 : 4.5개월 ~72개월

- 성비 : 남(50.7%), 여(49.3%)

- 인종 : 백인(69.9%)

- 베이스라인 성장 data(FAS군)

Measure	0 to <6a (N=11)	≥6 to <24a (N=22)	≥24 to <60a (N=34)	≥60a (N=6)
Height Z-score	-3.42 (0.99)	-3.63 (0.75)	-4.72 (1.04)	-4.71 (1.10)
Height (cm)	56.83 (2.03)	68.98 (4.08)	79.72 (4.87)	91.86 (4.65)
AGV (cm/year)	22.03 (3.87)	10.61 (3.75)	5.49 (1.78)	4.80 (0.91)
U:L Body Segment Ratio	3.03 (0.45)	2.62 (0.24)	2.31 (0.22)	2.11 (0.18

(2) 유효성 평가 결과

① Height-Z-Score 변화

- 24~60개월 그룹: 104주차 Height-Z-Score는 - 4.09(0.92)로 개선

Height Z-Score	Age on Day 1 of Vosoritide (Months)			
	0 to <6 N=3	≥6 to <24 N=11	≥24 to <60 N=21	≥60 N=1
Baseline				
n	3	11	21	1
Mean (SD)	-3.54 (0.87)	-3.76 (0.81)	-4.43 (0.82)	-2.80 (NA)
Week 52				
n	3	11	21	1
Mean (SD)	-4.10 (0.58)	-3.47 (0.73)	-4.19 (0.73)	-2.68 (NA)
Mean (SD) change from baseline to Week 52	-0.55 (0.43)	0.29 (0.46)	0.24 (0.53)	0.12 (NA)
Week 78				
Height Z-Score	**Age on Day 1 of Vosoritide (Months)**			
	0 to <6 N=3	**≥6 to <24 N=11**	**≥24 to <60 N=21**	**≥60 N=1**
n	3	11	19	1
Mean (SD)	-3.78 (0.46)	-3.95 (0.99)	-4.19 (0.83)	-2.23 (NA)
Mean (SD) change from baseline to Week 78	-0.23 (0.49)	-0.19 (0.56)	0.17 (0.70)	0.57 (NA)
Week 104				
n	3	11	21	1
Mean (SD)	-4.51 (0.65)	-3.96 (0.97)	-4.09 (0.92)	-1.81 (NA)
Mean (SD) change from baseline to Week 104	-0.97 (0.91)	-0.19 (0.60)	0.33 (0.82)	1.00 (NA)

- 104주차 치료받지 않은 아동과의 비교

- 모든 연령대에서 시간이 지남에 따라 키Z-점수가 긍정적으로 개선된 결과로 나타남

(베이스라인대비 평균 변화량: 0.26cm~1.1cm)

Height Z-Score	Age on Day 1 of Vosoritide (Months)			
	0 to < 6 N=3	≥ 6 to < 24 N=11	≥ 24 to < 60 N=21	≥ 60 N=1
Baseline				
n	3	11	21	1
Mean (SD)	-0.29 (0.44)	0.45 (0.80)	0.39 (0.62)	2.48 (NA)
Week 52				
n	3	11	21	1
Mean (SD)	-0.03 (0.14)	1.17 (0.64)	0.82 (0.76)	2.63 (NA)
Mean (SD) change from baseline to Week 52	0.26 (0.38)	0.73 (0.34)	0.42 (0.34)	0.16 (NA)
Week 78				
n	3	11	19	1
Mean (SD)	0.46 (0.27)	1.00 (0.88)	0.86 (0.86)	3.11 (NA)
Mean (SD) change from baseline to Week 78	0.75 (0.40)	0.55(0.47)	0.44 (0.45)	0.63 (NA)
Week 104				
n	3	11	21	1

Mean (SD)	-0.03 (0.42)	1.13 (0.97)	1.03 (0.93)	3.58 (NA)
Mean (SD) change from baseline to Week 104	0.26 (0.77)	0.68 (0.62)	0.64 (0.55)	1.10 (NA)

② Height 변화

• 키 증가는 0~6개월 그룹에서 가장 두드러졌음

- 0~6개월 그룹>6~24개월 그룹>24~60개월 그룹

• 60개월 상 보소리타이드 치료한 참가자는 치료 2년후 16.6cm 이상 증가

Height (cm)	Age at Day 1 of Vosoritide (Months)			
	0 to < 6 N=3	≥ 6 to < 24 N=11	≥ 24 to < 60 N=21	≥ 60 N=1
Baseline				
n	3	11	21	1
Mean (SD)	55.04 (0.51)	68.93 (4.76)	80.14 (4.68)	100.90 (NA)
Week 52				
n	3	11	21	1
Mean (SD)	67.31 (0.29)	77.92 (3.21)	86.53 (5.42)	107.23 (NA)
Mean change from baseline to Week 52	12.27 (0.80)	8.98 (2.01)	6.39 (1.63)	6.33 (NA)
Week 78				
n	3	11	19	1
Mean (SD)	72.59 (0.97)	79.92 (4.10)	89.05 (6.03)	112.40 (NA)
Mean change from baseline to Week 78	17.54 (1.45)	10.98 (2.48)	8.87 (2.15)	11.50 (NA)
Week 104				
n	3	11	21	1
Mean (SD)	73.63 (1.67)	82.73 (4.23)	92.23 (6.54)	117.53 (NA)
Mean change from baseline to Week 104	18.59 (1.75)	13.80 (3.05)	12.09 (2.77)	16.63 (NA)

③ AGV 변화

• 베이스라인대비 AGV는 연령증가에 따라 감소

- (24개월 이하의 참가자) 베이스라인 이후 모든 시점에AGV 감소, 0개월에서6개월 미만 참가자에서 더 뚜렷하게 감소

- (24 개월 이상의 참가자) 이 연령대의 자연스러운 성장 속도 감속 패턴에 따라 단 한 번의 시점(18개월)을 제외하고는 평균AGV에서 베이스라인대비 증가 확인

6-Month Annualized Growth Velocity(cm/year)	Age on Day 1 of Vosoritide (Months)			
	0 to < 6 N=3	≥ 6 to < 24 N=11	≥ 24 to < 60 N=21	≥ 60 N=1
Baseline				
n	3	11	19	1
Mean (SD)	24.78 (5.39)	11.56 (4.82)	5.22 (1.84)	6.12 (NA)
Month 6				
n	1	10	19	0
Mean (SD)	14.43 (NA)	9.07 (2.99)	6.30 (2.69)	-
Mean (SD) change from baseline to Month 6	-5.03 (NA)	-1.80 (5.13)	1.08 (3.49)	-
Month 12				
n	1	10	19	0
Mean (SD)	9.67 (NA)	8.56 (2.43)	6.37 (1.80)	-
Mean (SD) change from baseline	-9.79 (NA)	-2.30 (2.67)	1.15 (2.10)	-

to Month 12				
Month 18				
n	3	11	19	1
Mean (SD)	10.49 (1.11)	3.96 (2.56)	4.98 (2.15)	10.37 (NA)
Mean (SD) change from baseline to Month 18	-14.29 (5.52)	-7.60 (5.97)	-0.24 (2.40)	4.25 (NA)
Month 24				
n	3	11	19	1
Mean (SD)	2.09 (3.19)	5.77 (2.76)	6.23 (2.07)	9.92 (NA)
Mean (SD) change from baseline to Month 24	-22.69 (8.56)	-5.79 (5.10)	1.01 (3.13)	3.80 (NA)

④ 상체-하체 분율에 대한 베이스라인 대비 변화량

- 베이스라인대비 상체 대 하체 분절 비율은 연령증가에 따라 감소

- 생후0개월에서 6개월 미만의 참가자에서 가장 높았으며, 모든 연령대에서 시간이 지남에 따라 상체 대 하체 분절 비율 감소

Upper to Lower Body Segment Ratio	Age at Start of Vosoritide (Months)			
	0 to < 6 N=3	≥ 6 to < 24 N=11	≥ 24 to < 60 N=21	≥ 60 N=0
Baseline				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	3.12 (0.37)	2.58 (0.23)	2.35 (0.18)	-
Week 52				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	2.64 (0.23)	2.40 (0.20)	2.23 (0.21)	-
Mean change from baseline to Week 52	-0.48 (0.15)	-0.18 (0.22)	-0.12 (0.19)	-
Week 78				
n	3	11	19	0
Mean (SD)	2.42 (0.08)	2.46 (0.29)	2.17 (0.18)	-
Mean change from baseline to Week 78	-0.69 (0.43)	-0.11 (0.27)	-0.19 (0.14)	-
Week 104				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	2.18 (0.44)	2.27 (0.16)	2.15 (0.19)	-
Mean change from baseline to Week 104	-0.94 (0.69)	-0.31 (0.15)	-0.20 (0.15)	-

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

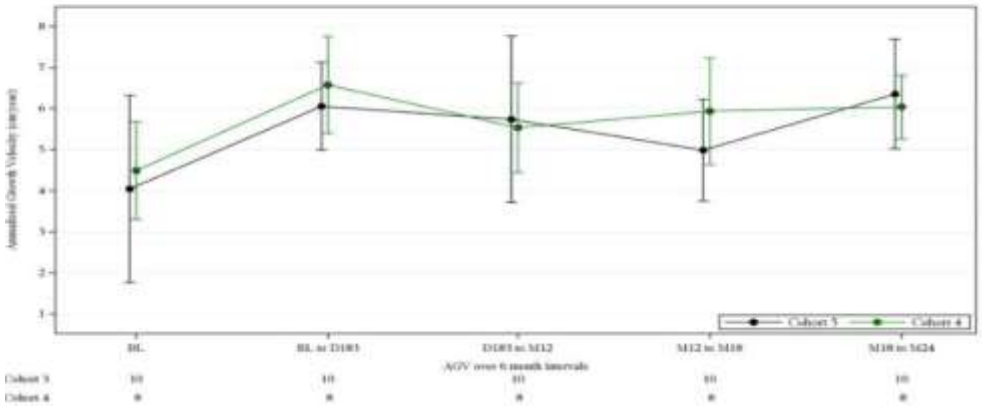
단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
(111-202) ACH환자 대상, 공개 라벨 용량 증량 시험				
2상	**5 ~ 14 세** ACH 환자 35명	·2.5(코호트1), 7.5(코호트2), 15(코호트3), 30(코호트4)μg/kg QD SC 6개월투약후 -> 2.5, 7.5, 15μg/kg → 15ug.kg 변경 및 15, 30μg/kg유지하여 최대 18개월까지 공개 연장시험	·PK, 안전성, 내약성	1) 임상시험 정보 • 등록시험자 - 코호트1 및 2: 각 8명 - 코호트3: 10명 - 코호트4: 9명 - 시험중단 3명(코호트1, 2에서 각각1명, AE로인해 코호트4에서 1명) • 인구학적 정보 - 평균(SD) 연령: 7.6세(1.68세) - 성비:남성(54%), 여성(46%) 2) 유효성 결과

				• AGV - 초기 6개월 치료 기간 동안 AGV의 변화는 용량에 의존적이었으며, 15μg/kg에서 plateau달성 - 초기 6개월 치료 후 15 μg/kg과 비교하여 일일 용량 30 μg/kg의 이점은 없었음 - 코호트 1과 2 시험대상자의 용량상승후 AGV개선은 코호트3과 4에서 본 것과 동일하게 관찰되었으며 연구의 24개월동안 지속 • Height Z-score - AGV와 일치하게 용량의존적 반응 결과 확인 - 18개월 연장기간동안 6개월 동안 코호트 3 (15 μg/kg)과 코호트 4 (30 μg/kg)에서 관찰된 신장 z-점수의 개선은 최대 24개월 동안 계속 개선 ⇒ AGV 및 신장 z-점수와의 용량-반응 관계는 15 μg/kg에서 치료 효과의 포화를 보여주며, 보소리타이드 노출의 선량 비례적 증가에도 불구하고 30 μg/kg에서 유사한 효과가 확인(5세이상 용량 설정 근거)

※AGV 변화

AGV(cm/year)	Cohort1 2.5μg/kg (N=8)	Cohort2 7.5μg/kg (N=8)	Cohort3 15μg/kg (N=10)	Cohort4 30μg/kg (N=8a)
Baseline,n	7	8	10	8
Mean(SD)	3.76(1.109)	2.89(1.392)	4.04(2.275)	4.49(1.189)
Median(Min,Max)	3.71(1.8,5.4)	3.20(0.4,4.9)	4.05(0.7,7.6)	4.49(2.9,6.7)
Day183 Visit, n	7	8	10	8
Mean(SD)	3.38(0.888)	4.17(1.276)	6.06(1.067)	6.58(1.180)
Median(Min,Max)	3.40(1.9,4.7)	4.01(2.7,7.0)	5.88(4.1,7.9)	6.96(4.9,7.7)
Change from Baseline at Day183 Visit, n	7	8	10	8
Mean(SD)	-0.37(1.592)	1.28(1.439)	2.01(1.999)	2.08(2.137)
Median(Min,Max)	-0.15(-2.6,2.0)	1.35(-0.6,3.8)	2.65(-2.1,4.9)	2.90(-1.7,4.5)
95%CI	-1.84,1.10	0.07,2.48	0.58,3.44	0.30,3.87
p-value(2-sided)	0.5600	0.0405	0.0111	0.0282
Month 24 Visit, n	6	5b	10	8
Mean(SD)	4.53(0.89)	4.96(0.58)	5.79(0.6911)	6.03(0.4444)
Median(Min,Max)	4.44(3.4,6.1)	4.69(4.3,5.7)	5.931(4.23,6.48)	6.201(5.25,6.44)
Change from Baseline at Month 24 Visit, n	6	5	10	8
Mean(SD)	1.34(1.34)	2.12(0.85)	1.75(1.7974)	1.54(1.3387)
Median(Min,Max)	1.13 (−0.2, 3.6)	1.85(1.1,3.3)	2.066(-1.13,3.81)	1.603(-0.34,3.50)
95%CI	−0.06, 2.75	1.06,3.17	0.46,3.03	0.42,2.66
p-value(2-sided)	0.0577	0.0051	0.0134	0.0141

Figure 11.4.1.1.3: Mean Annualized Growth Velocity (AGV) Over Every 6-Month Interval in Entire Study Period
Cohort 3 and 4 (Analysis Population: Efficacy)



※Height Z-score(6개월까지)

Measure Visit Statistic	Cohort 1 (N=8)	Cohort 2 (N=8)	Cohort 3 (N=10)	Cohort 4 (N=8)	All Cohorts (N=34)
Height z-score					
Baseline					
n	7	8	10	8	33
Mean (SD)	-6.056 (0.6331)	-5.145 (0.8530)	-4.613 (1.1355)	-5.193 (0.7486)	-5.189 (0.9940)
Day 183					
n	7	8	10	8	33
Mean (SD)	-6.064 (0.5262)	-5.067 (0.7627)	-4.383 (1.0637)	-4.928 (0.8228)	-5.038 (1.0065)
Change from Baseline[a] to Day 183					
n	7	8	10	8	33
Mean (SD)	-0.008 (0.1788)	0.078 (0.1440)	0.229 (0.1505)	0.265 (0.1869)	0.151 (0.1914)

※Height Z-score(6개월+18개월 연장)

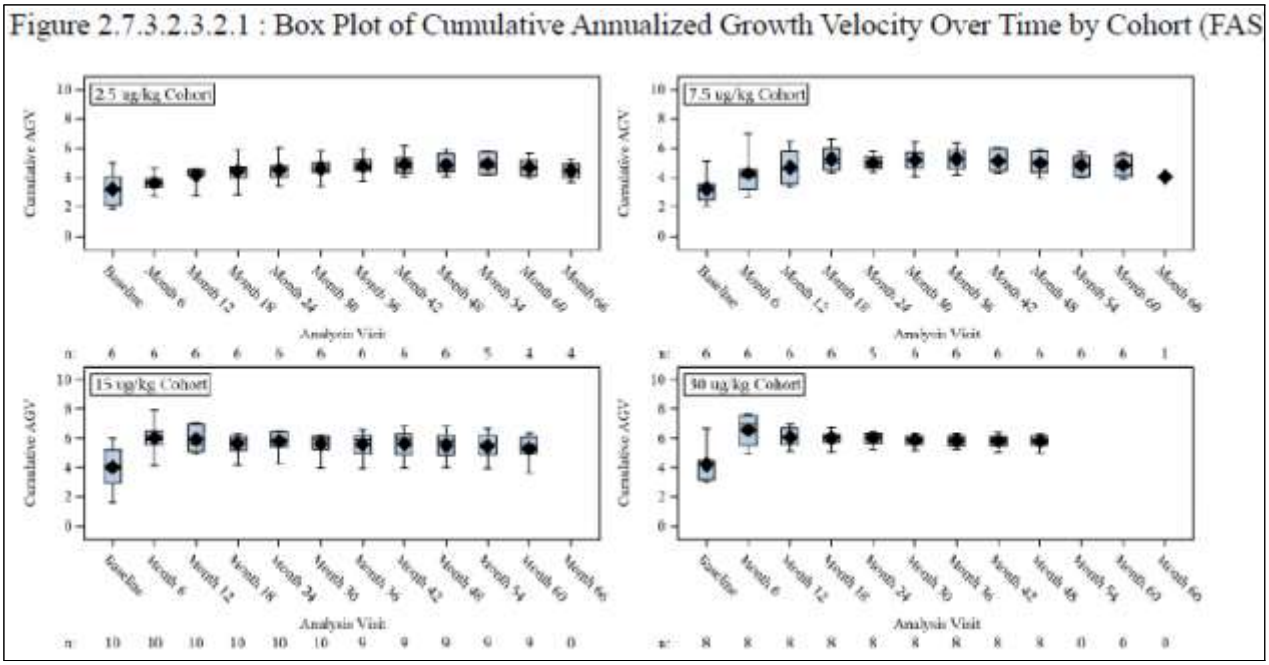
Measure Visit Statistic	Cohort 3 (N=10)	Cohort 4 (N=8)	Cohorts 3 & 4 (N=18)
Change from Baseline[a] to Day 183			
n	10	8	18
Mean (SD)	0.229 (0.1505)	0.265 (0.1869)	0.245 (0.1635)
Median	0.264	0.256	0.256
25th , 75th Percentile	0.09 , 0.33	0.17 , 0.43	0.10 , 0.35
Min , Max	0.01 , 0.49	-0.07 , 0.49	-0.07 , 0.49
95% CI	0.12 , 0.34	0.11 , 0.42	0.16 , 0.33
p-value	0.0009	0.0051	<.0001
Change from Baseline[a] to Month 12			
n	10	8	18
Mean (SD)	0.420 (0.0696)	0.424 (0.2115)	0.422 (0.1449)
Median	0.427	0.416	0.427
25th , 75th Percentile	0.38 , 0.46	0.29 , 0.54	0.33 , 0.51
Min , Max	0.30 , 0.53	0.11 , 0.79	0.11 , 0.79
95% CI	0.37 , 0.47	0.25 , 0.60	0.35 , 0.49
p-value	<.0001	0.0008	<.0001
Change from Baseline[a] to Month 18			
n	10	8	18
Mean (SD)	0.552 (0.1891)	0.652 (0.2354)	0.596 (0.2105)
Median	0.531	0.701	0.600
25th , 75th Percentile	0.39 , 0.74	0.49 , 0.82	0.49 , 0.75
Min , Max	0.24 , 0.79	0.23 , 0.95	0.23 , 0.95
95% CI	0.42 , 0.69	0.45 , 0.85	0.49 , 0.70
p-value	<.0001	0.0001	<.0001
Change from Baseline[a] to Month 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	0.788 (0.2842)	0.896 (0.3010)	0.836 (0.2883)
Median	0.829	0.945	0.867
25th , 75th Percentile	0.59 , 1.02	0.70 , 1.15	0.61 , 1.11
Min , Max	0.23 , 1.15	0.35 , 1.23	0.23 , 1.23
95% CI Limit	0.58 , 0.99	0.64 , 1.15	0.69 , 0.98
p-value	<.0001	<.0001	<.0001

(111-205) 111-202완료 소아 대상, 다기관, 오픈라벨, 2상 연장연구(진행중)

2상	111-202시험 완료	·코호트1~3: 15μg/kg QD SC(day 24~60)	·PK, 안전성, 내	1) 임상시험 정보 • 등록시험자 총 30명

<table>
<tr>
<td></td>
<td>30명</td>
<td>·코호트4: 30μg/kg QD SC(day 24~48)</td>
<td>약성</td>
<td>
- 코호트1 및 2: 각 6명
- 코호트3: 10명
- 코호트4: 8명
- 시험중단 3명(코호트1: 2명, 코호트3: 1명)
• 인구학적 정보
- 평균(SD) 연령: 7.50세(0.95세)
- 성비:남성(43.3%), 여성(56.7%)
- 인종: 백인 70%, 아시아인 20%
2) 유효성 결과
• AGV
- 모든 코호트에서 베이스라인과 비교하여 시간 및 연도별 AGV의 일관된 개선 관찰
- 베이스라인에서 48개월까지의 AGV의 평균(SD) 개선:(코호트1) 1.67(1.20), (코호트2) 1.76(0.96), (코호트3) 1.58 (1.27) 및 (코호트4) 1.62 (1.30) cm/년
- 15ug/kg과 30ug/kg용량간 효과 차이는 없음
- 48개월과 60개월의 베이스라인으로부터 AGV의 전체 평균(SD)개선: 1.65(1.14), 1.35(1.07)cm/년
- 시간이 지남에 따라 AGV의 약간의 하락 추세가 관찰
• Height Z-score
- 48개월과 60개월 베이스라인에서 신장 z-점수의 전체 평균(SD)개선: +1.04(0.70)와+0.78(0.70)
- 개별 성장 곡선 확인시, 성장속도가 지속적으로 향상되어 ACH를 가진 치료 받지 않은 어린이의 발표된 자연사 데이터에서 도출된 연령 및 성별에 따른 적절한 성장곡선에 비해서 있는 키 증가 확인
<table>
<tr><th>Height Z-Score</th><th>코호트1 (N=6)</th><th>코호트2 (N=6)</th><th>코호트3 (N=10)</th><th>코호트4 (N=8)</th><th>Overall (N=30)</th></tr>
<tr><td colspan="6">Change from Baseline to Month 48</td></tr>
<tr><td>n</td><td>6</td><td>6</td><td>9</td><td>8</td><td>29</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>+1.06 (0.94)</td><td>+0.52 (0.53)</td><td>+1.00 (0.69)</td><td>+1.46 (0.36)</td><td>+1.04 (0.70)</td></tr>
<tr><td>p- value</td><td>0.0398</td><td>0.0598</td><td>0.0024</td><td>< 0.0001</td><td>< 0.0001</td></tr>
<tr><td colspan="6">Change from Baseline to Month 60</td></tr>
<tr><td>n</td><td>4</td><td>6</td><td>9</td><td>0</td><td>19</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>+0.93 (0.86)</td><td>+0.58 (0.57)</td><td>+0.85 (0.75)</td><td>-</td><td>+0.78 (0.70)</td></tr>
<tr><td>p- value</td><td>0.1183</td><td>0.0553</td><td>0.0093</td><td></td><td>0.0001</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr><td colspan="5"></td></tr>
</table>

Figure 2.7.3.2.3.2.1 : Box Plot of Cumulative Annualized Growth Velocity Over Time by Cohort (FAS



6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

6.5.5.1. 안전성 통합 분석

1) 포함 임상시험

- 안전성 통합 분석 포함 임상시험 진행 정보

Study	Date of Data Cut-Off [a]/Last Participant Last Visit[b]	Person-years of Exposure[c]	Study Status
111-202	LPLV: 02 October 2017	62.90	Completed
111-205	Data Cut-off: 25 February 2022	129.52	Ongoing
111-206	LPLV: 26 January 2022	42.73	Completed
111-208	Data Cut-off: 26 January 2022	104.07	Ongoing
111-209	Data Cut-off: 25 February 2022	44.10	Ongoing
111-301	LPLV: 30 October 2019	58.03	Completed
111-302	Data Cut-off: 25 February 2022	313.68	Ongoing
Overall	-	715.89	-

a For ongoing studies.
b For completed studies.
c Derived up to the date of the data cut-off for ongoing participants and, for extension studies, does not include exposure in the parent study.

- 안전성 통합 분석 포함 임상시험 참자가 정보

Study (Status) as of 26 January 2022	Age at Initiation of Vosoritide		
	< 5 years N = 77	≥ 5 years N = 162	All Vosoritide Treated N = 239
111-202 (complete)	n = 0	All 4 cohorts: n = 35	n = 35
111-205 (ongoing)	n = 0	n=30	n=30
111-206[a] (complete) / 111-208 (ongoing)	• 111-206: All vosoritide participants, n = 43 • 111-208: All vosoritide/vosoritide participants who completed 111-206 (n = 42) and all placebo/vosoritide participants aged < 5 years at first dose in 111-208 (n = 25)	• 111-206: n = 0 • 111-208: data only from Cohort 1 placebo/vosoritide participants aged ≥ 5 years at first dose in 111-208, n = 6	n = 74
111-209 (ongoing)	• All participants randomized to receive vosoritide n = 9	n = 0	n = 9
111-301(complete) / 111-302(ongoing)	n = 0	• All vosoritide/vosoritide treated participants (111-301 and 111-302 data) n = 60 • All placebo/vosoritide treated participants (111-302 data only)n = 61	n = 121

2) 전체 노출 범위

- 전체 보소리타이드 노출군

- 노출 기간의 중앙값: 32.69개월(715.89인년)

- 평균(SD) 치료 기간: 5세 이상 42.61(19.77)개월 > 5세 미만 (21.91(12.13)개월

- 5세 미만 참가자 77명 중 43명은 2세 미만

Table 2.7.4.1.2.1: Extent of Exposure to Vosoritide - Pooled Safety Population	Age at Day 1 of Vosoritide		
	< 5 years N=77	≥ 5 years N=162	All Vosoritide Treated N=239
Person-years of exposure	**140.59**	**575.30**	**715.89**
Duration of treatment, months [a]			
Mean (SD)	21.91 (12.13)	42.61 (19.77)	35.94 (20.13)
Median	22.60	40.64	32.69
Min, Max	0.0, 43.5	0.2, 97.4	0.0, 97.4
Number of doses administered per participant			
Mean (SD)	631.2 (363.5)	1228.1 (577.6)	1035.8 (588.3)
Median	647.0	1090.0	972.0
Min, Max	1, 1323	2, 2930	1, 2930
Number of doses missed per participant [b]			
Mean (SD)	15.1 (24.5)	40.1 (62.5)	32.0 (54.5)
Median	6.0	13.5	10.0
Min, Max	0, 128	0, 356	0, 356
Number of participants who missed at least 1 dose, n (%)[c]	67 (87.0)	145 (89.5)	212 (88.7)
Number of participants who missed > 1 dose, n (%)[c]	58 (75.3)	138 (85.2)	196 (82.0)
Number of participants who missed > 5 consecutive doses, n (%)[c]	14 (18.2)	53 (32.7)	67 (28.0)
Number of participants who missed > 10 consecutive doses, n (%)[c]	10 (13.0)	32 (19.8)	42 (17.6)
Number of participants who missed > 15 consecutive doses, n (%)[c]	10 (13.0)	27 (16.7)	37 (15.5)
Number of participants who missed doses between the treatment study (111-202, 111-206, 111-301 randomized to Vosoritide and respective extension study (111-205, 111-208, 111-302), n (%)[c]	4 (5.2)	6 (3.7)	10 (4.2)

a Duration of treatment was defined as the time between the first dose and the last dose of vosoritide for completed studies (and participants who discontinued study drug), and first dose and date of data cut-off for ongoing participants, in months.

b Defined as any calendar day without a dose between Day 1 and date of last dose.
c Percentages were calculated using the total number of participants in the safety population (N for each pooled group) as the denominator.
d Participants should take a single dose of study drug daily. Planned doses are defined as the calendar days between the date of Day 1 and date of last dose.
e Percentages were calculated using the total number of doses missed as the denominator. Doses that are not reported, will have missed reasons.

- 투여용량

- 전체 평균(SD) 체중 조정 일일 평균 용량: 16.57(5.30) μg/kg/day
- 5세이상(중앙값) : 14.68 μg/kg/일
- 5세미만(중앙값) : 15.78 μg/kg/일
- 15 μg/kg/일 및 30 μg/kg/일 용량 그룹에서 투여된 평균 및 중앙값은 5세 미만 참가자와 5세 이상 참가자에서 유사

Average daily dose administered, μg/kg/day[a]	Age at Day 1 of Vosoritide		All Vosoritide Treated N=239
	< 5 years N=77	≥ 5 years N=162	
Overall, μg/kg dose [b]			
n	77	162	239
Mean (SD)	20.07 (6.38)	14.91 (3.71)	16.57 (5.30)
Median	15.78	14.68	14.81
Min, Max	13.5, 31.4	2.4, 30.2	2.4, 31.4
For the 15 μg/kg dose [b]			
n	59	156	215
Mean (SD)	14.60 (1.06)	14.48 (0.77)	14.51 (0.86)
Median	14.77	14.70	14.70
Min, Max	10.1, 16.8	11.2, 16.1	10.1, 16.8
For the 30 μg/kg dose [b]			
n	40	9	49
Mean (SD)	29.38 (2.19)	29.61 (0.54)	29.42 (1.99)
Median	29.48	29.75	29.64
Min, Max	21.2, 33.3	28.3, 30.2	21.2, 33.3

a Participants may have received vosoritide at more than one dose level.
b Calculated as: total amount of weight-adjusted dose administered / duration of treatment. Duration is defined as the time between the first dose and the last dose of vosoritide in days.

3) 인구통계학적 특성 및 기타

(1) 인구학적 특징

- 성별: 남성(51.5%)
- 인종: 백인(71.5%)
- 평균 연령 : 6.70세(5세미만: 2.11세, 5세이상: 8.87세)
- 테너 단계

- 사춘기전(stage I): 62.8%

Demographic Variable	Age at Day 1 of Vosoritide		
	< 5 years N=77	≥ 5 years N=162	All Vosoritide Treated N=239
Age on Day 1, years			
n	77	162	239
Mean (SD)	2.11 (1.44)	8.87 (2.47)	6.70 (3.85)
Median	1.79	8.48	6.92
Min, Max	0.1, 5.0	5.1, 15.9	0.1, 15.9
Age on Day 1, n (%) [a]			
0 to < 6 months	17 (22.1)	0	17 (7.1)
≥ 6 to < 15 months	9 (11.7)	0	9 (3.8)
≥ 15 months to < 2 years	17 (22.1)	0	17 (7.1)
≥ 2 to < 3 years	12 (15.6)	0	12 (5.0)
≥ 3 to < 5 years	22 (28.6)	0	22 (9.2)
≥ 5 to < 8 years	0	69 (42.6)	69 (28.9)
≥ 8 to < 11 years	0	54 (33.3)	54 (22.6)
≥ 11 to < 15 years	0	38 (23.5)	38 (15.9)
≥ 15 to < 18 years	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Sex, n (%) [a]			
Male	41 (53.2)	82 (50.6)	123 (51.5)
Female	36 (46.8)	80 (49.4)	116 (48.5)
Race, n (%) [a]			
White	56 (72.7)	115 (71.0)	171 (71.5)
Asian	17 (22.1)	31 (19.1)	48 (20.1)
Other	10 (13.0)	21 (13.0)	31 (13.0)
Japanese	7 (9.1)	9 (5.6)	16 (6.7)
Multiple	3 (3.9)	7 (4.3)	10 (4.2)
Black or African American	0	7 (4.3)	7 (2.9)
Tanner Stage [b], n (%) [c]			
I	20 (26.0)	130(80.2)	150 (62.8)
> I	0	30 (18.5)	30 (12.6)
Not Done	57 (74.0)	2 (1.2)	59 (24.7)

(2) 병력

- 연골무형성증 관련 병력 상태(86.6%)
- SOC에 따른 베이스라인 병력

- 감염(infections) 및 감염 (infestations)(65.7%), 흉부 및 종격동 장애(63.6%), 수술 및 의료 시술(60.7%)

- 가장 흔한 의학적 상태

- 수면 무호흡 증후군(47.3%), 이관 삽입(36.0%), 중이염(36.0%), 아데노이드 절제술(28.9%), 선천성 장골 휨(21.3%), 후만증(20.5%)

4) 이상반응

(1) 선호용어(Preferred Term)별 이상반응

① 111-301(5세이상)

- 보소리타이드군 및 위약군 모두에서 10%이상 발생된 이상반응

- 주사 부위 반응(보소리타이드 73.3% vs 위약 47.5%), 주사 부위 홍반(68.3% vs 65.6%), 주사 부위 부종(38. 3% vs 9.8%), 비인두염(26.7% vs 29.5%), 구토(26.7% vs 19.7%), 두통(23.3% vs 26.2%), 발열(16.7% vs 21.3%)

Adverse Events Reported in ≥10% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term - Safety Population

Preferred Term	Placebo (N = 61)		15 μg/kg Vosoritide (N = 60)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	60.93	-	57.99
Subjects with any AE	**60 (98.4)**	**2121 (34.8)**	**59 (98.3)**	**7345 (126.7)**
Injection site reaction	29 (47.5)	229 (3.8)	44 (73.3)	2280 (39.3)
Injection site erythema	40 (65.6)	1215 (19.9)	41 (68.3)	3987 (68.7)
Injection site swelling	6 (9.8)	53 (0.9)	23 (38.3)	322 (5.6)
Nasopharyngitis	18 (29.5)	29 (0.5)	16 (26.7)	26 (0.4)
Vomiting	12 (19.7)	16 (0.3)	16 (26.7)	25 (0.4)
Headache	16 (26.2)	30 (0.5)	14 (23.3)	23 (0.4)
Pyrexia	13 (21.3)	22 (0.4)	10 (16.7)	11 (0.2)
Arthralgia	4 (6.6)	7 (0.1)	9 (15.0)	11 (0.2)
Injection site urticaria	2 (3.3)	5 (0.1)	8 (13.3)	71 (1.2)
Upper respiratory tract infection	10 (16.4)	12 (0.2)	8 (13.3)	8 (0.1)
Blood pressure decreased	3 (4.9)	3 (0.0)	7 (11.7)	10 (0.2)
Cough	8 (13.1)	10 (0.2)	7 (11.7)	8 (0.1)
Diarrhoea	2 (3.3)	2 (0.0)	6 (10.0)	8 (0.1)
Ear infection	6 (9.8)	6 (0.1)	6 (10.0)	8 (0.1)
Ear pain	3 (4.9)	3 (0.0)	6 (10.0)	11 (0.2)
Influenza	3 (4.9)	3 (0.0)	6 (10.0)	8 (0.1)
Oropharyngeal pain	4 (6.6)	4 (0.1)	6 (10.0)	13 (0.2)
Otitis media	6 (9.8)	9 (0.1)	6 (10.0)	7 (0.1)
Injection site bruising	8 (13.1)	16 (0.3)	5 (8.3)	19 (0.3)
Vitamin D deficiency	7 (11.5)	7 (0.1)	3 (5.0)	3 (0.1)
Injection site haemorrhage	7 (11.5)	15 (0.2)	2 (3.3)	4 (0.1)

111-301 CSR

[a] Percentages were calculated using the total number of participants in the safety analysis set of each column as the denominator. Participants with more than one AE of the same PT were counted for each occurrence for that PT.

[b] Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure up to the last dose reported in each column. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a participant were counted for each occurrence for that PT.

② 111-206(5세미만)

- 보소리타이드군 및 위약군 모두에서 10%이상 발생된 이상반응

- 주사 부위 반응(79.1% 및 40.6%), 주사 부위 홍반(76.7% 및 40.6%), 발열(37.2% 및 59.4%), 상기 도 감염(37.2% 및 34.4%), 비인두염(27.9% 및 28.1%)

- 111-301 시험에서 보고된 이상반응과 대체로 유사

- 주사 부위 반응과 주사 부위 홍반이 두 시험에서 가장 흔하게 나타났으며, 관찰된 이상반응의 성격이나 심각도는 차이 없음

Adverse Events Reported in ≥10% Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term - Safety Population

Preferred Term	Placebo (N = 32)		All Vosoritide (N=43)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure (person-years)	-	32.02	-	42.73
Any AE	**32 (100.0)**	**2357 (73.6)**	**43 (100.0)**	**8737 (204.5)**

Injection site reaction	13 (40.6)	154 (4.8)	34 (79.1)	3057 (71.5)
Injection site erythema	13 (40.6)	1738 (54.3)	33 (76.7)	5100 (119.4)
Pyrexia	19 (59.4)	37 (1.2)	16 (37.2)	37 (0.9)
Upper respiratory tract infection	11 (34.4)	30 (0.9)	16 (37.2)	35 (0.8)
Nasopharyngitis	9 (28.1)	15 (0.5)	12 (27.9)	21 (0.5)
Teething	10 (31.3)	19 (0.6)	12 (27.9)	32 (0.7)
Vomiting	17 (53.1)	47 (1.5)	11 (25.6)	22 (0.5)
Diarrhoea	7 (21.9)	15 (0.5)	8 (18.6)	14 (0.3)
Ear infection	6 (18.8)	13 (0.4)	8 (18.6)	13 (0.3)
Injection site swelling	2 (6.3)	3 (0.1)	8 (18.6)	36 (0.8)
Rhinorrhoea	6 (18.8)	11 (0.3)	8 (18.6)	13 (0.3)
Viral infection	4 (12.5)	8 (0.2)	8 (18.6)	28 (0.7)
Fall	3 (9.4)	5 (0.2)	7 (16.3)	9 (0.2)
Rash	4 (12.5)	4 (0.1)	7 (16.3)	10 (0.2)
Arthropod bite	2 (6.3)	2 (0.1)	6 (14.0)	6 (0.1)
Conjunctivitis	6 (18.8)	8 (0.2)	6 (14.0)	7 (0.2)
Injection site urticaria	1 (3.1)	1 (0.0)	6 (14.0)	22 (0.5)
Nasal congestion	6 (18.8)	8 (0.2)	6 (14.0)	10 (0.2)
Otitis media	6 (18.8)	14 (0.4)	6 (14.0)	9 (0.2)
Constipation	2 (6.3)	4 (0.1)	5 (11.6)	7 (0.2)
Injection site bruising	6 (18.8)	39 (1.2)	5 (11.6)	26 (0.6)
Injection site induration	0	0	5 (11.6)	14 (0.3)
Cough	7 (21.9)	9 (0.3)	4 (9.3)	5 (0.1)
Ear pain	4 (12.5)	6 (0.2)	4 (9.3)	5 (0.1)
Gastroenteritis	5 (15.6)	5 (0.2)	3 (7.0)	9 (0.2)
Headache	4 (12.5)	8 (0.2)	0	0

[a] Percentages were calculated using the total number of participants in the safety analysis set of each column as the denominator. Participants with more than one AE of the same PT were counted for each occurrence for that PT.

[b] Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure up to the last dose reported in each column. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a participant were counted for each occurrence for that PT.

③ 통합 분석

- 모든 보소리타이드 치료군에서 가장 흔하게 보고된 이상반응

- 발열[93건(38.9%)], 비인두염[88건(36.8%)], 상기도 감염[74건(31.0%)], 구토[70건(29.3%)], 두통[59건(24.7%)], 기침[57건(23.8%)], 귀 감염[52건(21.8%)]

- 유아기에 흔히 발생하는 특정 사건을 제외하고는 연령대(5세 미만과 5세 이상)에 걸쳐 전반적으로 비슷

	Age at Day 1 of Vosoritide				**All Vosoritide Treated N=239**	
	< 5 years N=77		**≥ 5 years N=162**			
	Incidence, n (%)[a]	**Event rate m (rate)[b]**	**Incidence, n (%)[a]**	**Event rate m (rate)[b]**	**Incidence, n (%)[a]**	**Event rate m (rate)[b]**
Treatment exposure (person-years)	-	**136.20**	-	**562.38**	-	**698.58**
Any AE	**74 (96.1)**	**1312 (9.63)**	**158 (97.5)**	**2816 (5.01)**	**232 (97.1)**	**4128 (5.91)**
Pyrexia	31 (40.3)	112 (0.82)	62 (38.3)	99 (0.18)	93 (38.9)	211 (0.30)
Nasopharyngitis	24 (31.2)	49 (0.36)	64 (39.5)	153 (0.27)	88 (36.8)	202 (0.29)
Upper respiratory tract infection	29 (37.7)	73 (0.54)	45 (27.8)	75 (0.13)	74 (31.0)	148 (0.21)
Vomiting	25 (32.5)	61 (0.45)	45 (27.8)	131 (0.23)	70 (29.3)	192 (0.27)
Headache	4 (5.2)	5 (0.04)	55 (34.0)	235 (0.42)	59 (24.7)	240 (0.34)
Cough	13 (16.9)	25 (0.18)	44 (27.2)	75 (0.13)	57 (23.8)	100 (0.14)
Ear infection	16 (20.8)	38 (0.28)	36 (22.2)	86 (0.15)	52 (21.8)	124 (0.18)
Pain in extremity	9 (11.7)	13 (0.10)	37 (22.8)	66 (0.12)	46 (19.2)	79 (0.11)
Viral infection	20 (26.0)	84 (0.62)	23 (14.2)	48 (0.09)	43 (18.0)	132 (0.19)

Arthralgia	5 (6.5)	11 (0.08)	36 (22.2)	69 (0.12)	41 (17.2)	80 (0.11)
Ear pain	7 (9.1)	9 (0.07)	34 (21.0)	70 (0.12)	41 (17.2)	79 (0.11)
Otitis media	12 (15.6)	24 (0.18)	27 (16.7)	52 (0.09)	39 (16.3)	76 (0.11)
Diarrhoea	15 (19.5)	22 (0.16)	20 (12.3)	38 (0.07)	35 (14.6)	60 (0.09)
Oropharyngeal pain	7 (9.1)	8 (0.06)	27 (16.7)	71 (0.13)	34 (14.2)	79 (0.11)
Fall	15 (19.5)	24 (0.18)	18 (11.1)	23 (0.04)	33 (13.8)	47 (0.07)
Rhinorrhoea	19 (24.7)	33 (0.24)	12 (7.4)	13 (0.02)	31 (13.0)	46 (0.07)
Back pain	2 (2.6)	2 (0.01)	28 (17.3)	37 (0.07)	30 (12.6)	39 (0.06)
Rash	16 (20.8)	22 (0.16)	14 (8.6)	22 (0.04)	30 (12.6)	44 (0.06)
Gastroenteritis	11 (14.3)	24 (0.18)	18 (11.1)	20 (0.04)	29 (12.1)	44 (0.06)
Injection site reaction	8 (10.4)	45 (0.33)	20 (12.3)	50 (0.09)	28 (11.7)	95 (0.14)
Nasal congestion	10 (13.0)	15 (0.11)	18 (11.1)	26 (0.05)	28 (11.7)	41 (0.06)
COVID-19	8 (10.4)	8 (0.06)	19 (11.7)	19 (0.03)	27 (11.3)	27 (0.04)
Vitamin D decreased	3 (3.9)	3 (0.02)	22 (13.6)	22 (0.04)	25 (10.5)	25 (0.04)
Hypotension	1 (1.3)	1 (0.01)	23 (14.2)	42 (0.07)	24 (10.0)	43 (0.06)
Arthropod bite	9 (11.7)	13 (0.10)	14 (8.6)	24 (0.04)	23 (9.6)	37 (0.05)
Influenza	4 (5.2)	4 (0.03)	19 (11.7)	25 (0.04)	23 (9.6)	29 (0.04)
Abdominal pain upper	2 (2.6)	2 (0.01)	19 (11.7)	22 (0.04)	21 (8.8)	24 (0.03)
Constipation	12 (15.6)	14 (0.10)	6 (3.7)	6 (0.01)	18 (7.5)	20 (0.03)
Dizziness	1 (1.3)	2 (0.01)	17 (10.5)	24 (0.04)	18 (7.5)	26 (0.04)
Teething	16 (20.8)	42 (0.31)	0	0	16 (6.7)	42 (0.06)
Conjunctivitis	9 (11.7)	12 (0.09)	4 (2.5)	4 (0.01)	13 (5.4)	16 (0.02)
Rhinitis	8 (10.4)	16 (0.12)	5 (3.1)	7 (0.01)	13 (5.4)	23 (0.03)
Skin laceration	9 (11.7)	10 (0.07)	4 (2.5)	4 (0.01)	13 (5.4)	14 (0.02)
Respiratory syncytial virus infection	8 (10.4)	8 (0.06)	0	0	8 (3.3)	8 (0.01)

(2) 중증도별 이상반응

① 111-301(5세이상)

- 모든 등급의 AE 의 전체 발생률은 두 치료군 간에 유사
- 3등급 AE

- 보소리타이드군: 인플루엔자(1명), 수면 무호흡 증후군(3 회 연속 사건 1명), 외상성 요골 골절(1명)
- 위약군: 충수염/척수 압박 및 두 개강내압박(1명), 압력 증가(1명), 중이염 및 아데노이드 비대증(1명),

- 4등급 AE 또는 사망: 없음

CTCAE Grade	Placebo (N=61)		15 μg/kg Vosoritide (N=60)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Subjects with any AE, n (%)	**60 (98.4)**	**2121 (34.8)**	**59 (98.3)**	**7345 (126.7)**
Grade 1	59 (96.7)	2059 (33.8)	58 (96.7)	7294 (125.8)
Grade 2	24 (39.3)	57 (0.9)	19 (31.7)	46 (0.8)
Grade 3	3 (4.9)	5 (0.1)	3 (5.0)	5 (0.1)
Grade > 3	0	0	0	0

② 111-206(5세미만)

- 3등급 AE

- 코호트 3에서만 보고, 치료와 관련성 없었음

- 5등급 AE(사망): 1건 보고

- 참가자 1명(시험 111-206, 코호트 3, 보소리티드 30 μg/kg, PT = 영아 돌연사 증후군), 치료와 관련성 없었음

③ 통합 분석

- 3등급 AE

- 34건의 3등급 사건 중 치료와 관련된 것으로 평가된 사건: 1건(임상시험 111-301/111-302에게서 발생한 무릎 변형 사례)

- 4등급 AE

- 참가자 1명(임상시험 111-301/111-302)에게서 발생한 맹장염 : 치료관련성 없음

Incidence and Exposure-adjusted Event Rates of Treatment Emergent Adverse Events by CTCAE Grade - Pooled Safety PopulationIncidence and Exposure-adjusted Event Rates of Treatment Emergent Adverse Events by CTCAE Grade - Pooled Safety Population

	Age at Day 1 of Vosoritide				All Vosoritide Treated N=239	
	< 5 years N=77		≥ 5 years N=162			
	Incidence, n (%)[a]	Event rate m (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate m (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate m (rate)[b]
Treatment exposure (person-years)	**-**	**136.20**	**-**	**562.38**	**-**	**698.58**
Any AE	**74 (96.1)**	**1312 (9.63)**	**158 (97.5)**	**2816 (5.01)**	**232 (97.1)**	**4128 (5.91)**
Missing	5 (6.5)	6 (0.04)	30 (18.5)	84 (0.15)	35 (14.6)	90 (0.13)
Grade 1	71 (92.2)	949 (6.97)	151 (93.2)	2208 (3.93)	222 (92.9)	3157 (4.52)
Grade 2	43 (55.8)	347 (2.55)	94 (58.0)	498 (0.89)	137 (57.3)	845 (1.21)
Grade 3	8 (10.4)	9 (0.07)	20 (12.3)	25 (0.04)	28 (11.7)	34 (0.05)
Grade 4	0	0	1 (0.6)	1 (0.00)	1 (0.4)	1 (0.00)
Grade 5	1 (1.3)	1 (0.01)	0	0	1 (0.4)	1 (0.00)
Grade ≥ 3	8 (10.4)	10 (0.07)	21 (13.0)	26 (0.05)	29 (12.1)	36 (0.05)

Incidence and Exposure-adjusted Event Rates of Treatment Emergent Adverse Events of CTCAE Grade ≥ 3 - Pooled Safety Population

	Age at Day 1 of Vosoritide				All Vosoritide Treated N=239	
	< 5 years N=77		≥ 5 years N=162			
	Incidence, n (%)[a]	Event rate m (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate m (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	**-**	**136.20**	**-**	**562.38**	**-**	**698.58**
All Grade ≥ 3 events	**8 (10.4)**	**10 (0.07)**	**21 (13.0)**	**26 (0.05)**	**29 (12.1)**	**36 (0.05)**
Infections and infestations	4 (5.2)	4 (0.03)	3 (1.9)	3 (0.01)	7 (2.9)	7 (0.01)
General disorders and administration site conditions	1 (1.3)	1 (0.01)	0	0	1 (0.4)	1 (0.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.3)	1 (0.01)	5 (3.1)	7 (0.01)	6 (2.5)	8 (0.01)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.3)	1 (0.01)	5 (3.1)	5 (0.01)	6 (2.5)	6 (0.01)
Nervous system disorders	2 (2.6)	2 (0.01)	5 (3.1)	6 (0.01)	7 (2.9)	8 (0.01)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.3)	1 (0.01)	2 (1.2)	2 (0.00)	3 (1.3)	3 (0.00)
Congenital, familial and genetic disorders	0	0	3 (1.9)	3 (0.01)	3 (1.3)	3 (0.00)

Only ISRs that are CTCAE Grade ≥ 2, or any ISR (excluding bruising) lasting > 24 hours for ISRs with non-missing, or partially reported start and end dates are included.

For Study 111-206, some Cohort 1 participants randomized to placebo were aged ≥ 5 years when receiving their first dose of vosoritide in Study 111-208. All Vosoritide Treated group includes all participants who took any dose of vosoritide.

a Percentages were calculated using the total number of participants in the safety population (N for each pooled group) as the denominator. Participants with more than one AE of the same SOC/PT/CTCAE grade were counted only once for that SOC/PT/CTCAE grade.

b Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure up to the last dose reported in each pooled group. Multiple occurrences of an AE with the same category were counted for each occurrence for that category..

(3) 치료관련 이상반응(TEAE)

① 111-301(5세이상)

- 보소리타이드(위약 대비) 그룹 피험자의 10% 이상에서 보고된 치TEAE

- 주사 부위 반응(71.7% 대 45.9%), 주사 부위 홍반(68.3% 대 63.9%), 주사 부위 부종(38.3% 대 9.8%), 주사 부위 두드러기(11.7% 대 3.3%), 혈압 감소 (11.7% 대 4.9%)

② 111-206(5세미만)

- 치료와 관련된 이상반응 발생율

- 보소리타이드군(86.0%, 8232건, 192.7건/인년) > 위약군(53.1%, 1,930건, 60.3건/인년)

• PT별 TEAE

- (보소리타이군, 위약군순)주사 부위 반응(79.1% 및 40.6%), 주사 부위 홍반(76.7% 및 40.6%), 주사 부위 부종(18.6% 및 6.3%), 주사 부위 두드러기(14.0% 및 3.1%), 주사 부위 멍(11.6% 및 15.6%), 주사 부위 경결(11.6% 및 0%)
- 설사
- 저혈압

System Organ Class	Placebo (N=32)		All Vosoritide (N=43)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure (person-years)	**-**	**32.02**	**-**	**42.73**
Any treatment-related AE	17 (53.1)	1930 (60.3)	37 (86.0)	8232 (192.7)
General disorders and administration site conditions	**16 (50.0)**	**1928 (60.2)**	**37 (86.0)**	**8229 (192.6)**
Injection site reaction	13 (40.6)	153 (4.8)	34 (79.1)	3037 (71.1)
Injection site erythema	13 (40.6)	1730 (54.0)	33 (76.7)	5071 (118.7)
Injection site swelling	2 (6.3)	3 (0.1)	8 (18.6)	36 (0.8)
Injection site urticaria	1 (3.1)	1 (0.0)	6 (14.0)	22 (0.5)
Injection site bruising	5 (15.6)	37 (1.2)	5 (11.6)	26 (0.6)
Injection site induration	0	0	5 (11.6)	14 (0.3)
Injection site haemorrhage	2 (6.3)	2 (0.1)	4 (9.3)	4 (0.1)
Injection site mass	2 (6.3)	2 (0.1)	4 (9.3)	17 (0.4)
Injection site rash	0	0	1 (2.3)	2 (0.0)
Gastrointestinal disorders	**0**	**0**	**1 (2.3)**	**1 (0.0)**
Diarrhoea	0	0	1 (2.3)	1 (0.0)
Investigations	**1 (3.1)**	**1 (0.0)**	**1 (2.3)**	**1 (0.0)**
Blood pressure decreased	1 (3.1)	1 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.0)
Vascular disorders	**0**	**0**	**1 (2.3)**	**1 (0.0)**
Hypotension	0	0	1 (2.3)	1 (0.0)
Infections and infestations	**1 (3.1)**	**1 (0.0)**	**0**	**0**
COVID-19	1 (3.1)	1 (0.0)	0	0

③ 통합 분석

• 연령에 따른 TEAE

- 5세미만 참가자의 발생율이 5세이상 참가자보다 낮음(19.5% 대 39.5%)
- 노출 보정시, 5세 미만 참가 자(1.06건/인-년)에서 5세 이상 참가자(0.32건/인-년)보다 더 높은 비율로 사건이 보고

• 전체 보소리타이드 치료군에서 10% 이상 발생한 TEAE

- ISR(11.7%)

Treatment-Related (Investigator-Assessed) Adverse Events by Reported in > 1 Participant in the All Vosoritide Treated Group – Pooled Safety Population

	Age at Day 1 of Vosoritide				All Vosoritide Treated N=239	
	< 5 years N=77		≥ 5 years N=162			
	Incidence, n (%)[a]	Event rate m (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate m (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	**-**	**136.20**	**-**	**562.38**	**-**	**698.58**
Any treatment related AE	**15 (19.5)**	**144 (1.06)**	**64 (39.5)**	**180 (0.32)**	**79 (33.1)**	**324 (0.46)**
General disorders and administration site conditions	**13 (16.9)**	**139 (1.02)**	**32 (19.8)**	**72 (0.13)**	**45 (18.8)**	**211 (0.30)**
Injection site reaction	8 (10.4)	44 (0.32)	20 (12.3)	50 (0.09)	28 (11.7)	94 (0.13)
Injection site erythema	7 (9.1)	92 (0.68)	11 (6.8)	14 (0.02)	18 (7.5)	106 (0.15)

Fatigue	0	0	2 (1.2)	2 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Injection site induration	2 (2.6)	2 (0.01)	0	0	2 (0.8)	2 (0.00)
Injection site swelling	0	0	2 (1.2)	2 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Injection site urticaria	1 (1.3)	1 (0.01)	1 (0.6)	2 (0.00)	2 (0.8)	3 (0.00)
Vascular disorders	**1 (1.3)**	**1 (0.01)**	**23 (14.2)**	**37 (0.07)**	**24 (10.0)**	**38 (0.05)**
Hypotension	1 (1.3)	1 (0.01)	22 (13.6)	34 (0.06)	23 (9.6)	35 (0.05)
Pallor	0	0	2 (1.2)	3 (0.01)	2 (0.8)	3 (0.00)
Investigations	**1 (1.3)**	**1 (0.01)**	**12 (7.4)**	**14 (0.02)**	**13 (5.4)**	**15 (0.02)**
Blood pressure decreased	1 (1.3)	1 (0.01)	10 (6.2)	12 (0.02)	11 (4.6)	13 (0.02)
Nervous system disorders	**0**	**0**	**12 (7.4)**	**18 (0.03)**	**12 (5.0)**	**18 (0.03)**
Dizziness	0	0	7 (4.3)	8 (0.01)	7 (2.9)	8 (0.01)
Headache	0	0	3 (1.9)	5 (0.01)	3 (1.3)	5 (0.01)
Presyncope	0	0	3 (1.9)	3 (0.01)	3 (1.3)	3 (0.00)
Gastrointestinal disorders	**1 (1.3)**	**1 (0.01)**	**7 (4.3)**	**9 (0.02)**	**8 (3.3)**	**10 (0.01)**
Vomiting	0	0	5 (3.1)	5 (0.01)	5 (2.1)	5 (0.01)
Nausea	0	0	2 (1.2)	2 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**0**	**0**	**7 (4.3)**	**13 (0.02)**	**7 (2.9)**	**13 (0.02)**
Kyphosis	0	0	2 (1.2)	3 (0.01)	2 (0.8)	3 (0.00)
Back pain	0	0	1 (0.6)	2 (0.00)	1 (0.4)	2 (0.00)
Pain in extremity	0	0	1 (0.6)	2 (0.00)	1 (0.4)	2 (0.00)
Infections and infestations	**1 (1.3)**	**1 (0.01)**	**1 (0.6)**	**2 (0.00)**	**2 (0.8)**	**3 (0.00)**
Ear infection	1 (1.3)	1 (0.01)	1 (0.6)	2 (0.00)	2 (0.8)	3 (0.00)

5) 사망 1건

① 111-206(5세미만)

• 영아 돌연사 증후군, 참여자 1명, 111-206 시험의 코호트 3, 무작위 배정

- 보소리타이드 30ug/kg 투여, 5.32개월 남자
- 시험 207일차 사망
- 원인분석: 산소 보충과 양압호흡기(CPAP)가 모두 필요할 정도로 심각한 폐쇄성 수면 무호흡증으로 인해 위험이 증가했을 가능성이 있음
- 시험물질과 관련없는 것으로 결론

6) 심각한 이상반응(SAE)

① 111-301(5세이상)

• 보소리타이드군

- 3명(7.0%)에서 4건의 심각한 이상반응(각각 1명의 피험자에서 인플루엔자와 요골 골절, 1명의 피험자에서 수면 무호흡증 및 아데노이드 비대)

• 위약군

- 4명(6.6%)에서 5건의 심각한 이상반응(각각 1명의 피험자에서 충수염, 호흡 곤란 및 아데노이드 비대증, 1명의 피험자에서 척수 압박 및 두개내압 증가)

• ACH 질환 특성에 의한 것으로 모든 심각한 이상반응은 연구 치료와 관련없었음

② 111-206(5세미만)

• 보소리타이드군

- 3명(5.0%)에서 4건의 심각한 이상반응(산소 포화도 감소, 호흡기 세포융합 바이러스 세기관지염, 영아 돌연사 증후군(치명적), 폐렴)

• 위약군

- 6명(18.8%)에서 8건의 심각한 이상반응(소아 간질, 자폐 스펙트럼 장애, 위장염, 구토, 파라인플루엔자 바이러스 감염, 호흡곤란, 두개골 골절, 중이염)

• 모든 심각한 이상반응은 연구 치료와 관련없었음

③ 통합 분석

• 전체 보소리타이드 치료군

- 참가자 33명(13.8%)에서 42건의 심각한 이상반응 보고 (노출 조정 비율: 0.06건/인-년)
- 5세 미만[10명(13.0%), 0.10건/인-년]과 5세 이상[23명(14.2%), 0.05건/인-년] 그룹에서 비슷

• 가장 빈번하게 보고된 SAE

- 감염(infections) 및 감염(infestations) SOC [9건(3.8%)]

• 한 명이상의 참가자에서 보고된 SAE

- 수면 무호흡 증후군[4(1.7%)], 경추 압박[3(1.3%)], 무릎 변형[3(1.3%)], 척추 협착[2(0.8%)], 아데노이드 비대[2(0.8%)] 및 척수 공동증[2(0.8%)]

• 보소리타이드에 의한 것으로 평가된 SAE : 무릎 변형 1건

7) 기타 중대한 이상반응

(1) 약물 중단으로 이어진 이상반응

• 보소리티드 치료군에서 시험 약물 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응

- 발열[24명(10.0%)], 구토[22명(9.2%)], 위장염[13명(5.4%)], 바이러스 감염[12명(5.0%)], 바이러스성 위장염[8명(3.3%)] 및 두통[8명(3.3%)]
- 5세미만 및 5세 이상 치료군에서 모두 발생, 급성 소아질환과 관련

Preferred term	Age on Day 1 of Vosoritide		All Vosoritide Treated N=239
	< 5 years N=77	≥ 5 years N=162	
Participants with any AE leading to study drug interruption, n (%)	**31 (40.3)**	**54 (33.3)**	**85 (35.6)**
Pyrexia	8 (10.4)	16 (9.9)	24 (10.0)
Vomiting	6 (7.8)	16 (9.9)	22 (9.2)
Gastroenteritis	6 (7.8)	7 (4.3)	13 (5.4)
Viral infection	6 (7.8)	6 (3.7)	12 (5.0)
Gastroenteritis viral	1 (1.3)	7 (4.3)	8 (3.3)
Headache	1 (1.3)	7 (4.3)	8 (3.3)
Influenza	2 (2.6)	5 (3.1)	7 (2.9)
Diarrhoea	2 (2.6)	4 (2.5)	6 (2.5)
Nasopharyngitis	2 (2.6)	4 (2.5)	6 (2.5)
Abdominal pain	1 (1.3)	4 (2.5)	5 (2.1)
Ear infection	0	5 (3.1)	5 (2.1)
Upper respiratory tract infection	3 (3.9)	2 (1.2)	5 (2.1)
COVID-19	1 (1.3)	3 (1.9)	4 (1.7)
Pneumonia	1 (1.3)	3 (1.9)	4 (1.7)
Sleep apnoea syndrome	1 (1.3)	3 (1.9)	4 (1.7)
Asymptomatic COVID-19	0	3 (1.9)	3 (1.3)
Cervical cord compression	2 (2.6)	1 (0.6)	3 (1.3)
Drug hypersensitivity	0	3 (1.9)	3 (1.3)
Nausea	0	3 (1.9)	3 (1.3)
Otitis media	1 (1.3)	2 (1.2)	3 (1.3)
Procedural pain	1 (1.3)	2 (1.2)	3 (1.3)
Respiratory syncytial virus infection	3 (3.9)	0	3 (1.3)
Dizziness	0	2 (1.2)	2 (0.8)
Gastrointestinal viral infection	0	2 (1.2)	2 (0.8)
Hand-foot-and-mouth disease	2 (2.6)	0	2 (0.8)
Muscular weakness	0	2 (1.2)	2 (0.8)
Pain	0	2 (1.2)	2 (0.8)
Rash	0	2 (1.2)	2 (0.8)
Spinal stenosis	0	2 (1.2)	2 (0.8)

Tonsillar hypertrophy	0	2 (1.2)	2 (0.8)
Viral upper respiratory tract infection	0	2 (1.2)	2 (0.8)

(2) 시험 약물의 영구 중단 및/또는 시험 중단으로 이어지는 이상반응

- 5세미만 1건(111-206 시험 : 임상시험 중단)
  - 호흡 정지의 치명적 사건과 관련됨(영아 돌연사 증후군으로 보고되었으나 관련 없음, 이전에 동반 질환이 있는 참가자에게서 발생)
- 5세이상 3건

Preferred term	Age on Day 1 of Vosoritide		All Vosoritide Treated N=239
	< 5 years N=77	≥ 5 years N=162	
Subjects with any AE leading to study or study drug discontinuation, n (%) a	1 (1.3)	3 (1.9)	4 (1.7)
Procedural anxiet	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Sudden infant death syndrome	1 (1.3)	0	1 (0.4)
Transaminases increased	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Wolff-Parkinson-White syndrome	0	1 (0.6)	1 (0.4)

8) 관심 이상 반응(EOI, Event of Interest)

(1) 주사 부위 반응(ISR)

① 111-301(5세이상)

- 보소리타이드(51명(85.0%) 대상자) 그룹과 위약(50명(82.0%) 대상자) 그룹간 총 발생율은 유사
- 52주간 발생한 ISR의 평균(SD)
  - 위약 : 보소르티아드군=136.9(137.9)건 : 35.5(70.0)건
- 52주간 발생한 ISR의 중앙값
  - 위약 : 보소르티아드군 = 76.0(범위 1~365) 대 7.5(범위 1~355) 이벤트
- 보소리타이드 치료를 받은 피험자 2명에서 5건의 2등급(중등도) 사례(주사 부위 반응 2건, 주사 부위 두드러기 2건, 주사 부위 수포 1건)를 제외하고 모든 사례는 1등급(경증)이었음

Preferred Term	Placebo (N=61)		15μg/kg Vosoritide (N=60)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	**-**	**60.93**	**-**	**57.99**
Subjects with any injection site reaction	50 (82.0)	1776 (29.2)	51 (85.0)	6983 (120.4)
Injection site reaction	29 (47.5)	229 (3.8)	44 (73.3)	2280 (39.3)
Injection site erythema	40 (65.6)	1215 (19.9)	41 (68.3)	3987 (68.7)
Injection site swelling	6 (9.8)	53 (0.9)	23 (38.3)	322 (5.6)
Injection site urticaria	2 (3.3)	5 (0.1)	8 (13.3)	71 (1.2)
Injection site bruising	8 (13.1)	16 (0.3)	5 (8.3)	19 (0.3)
Injection site mass	1 (1.6)	1 (0.0)	4 (6.7)	34 (0.6)
Injection site rash	0	0	3 (5.0)	5 (0.1)
Injection site haemorrhage	7 (11.5)	15 (0.2)	2 (3.3)	4 (0.1)
Injection site induration	0	0	2 (3.3)	2 (0.0)
Injection site inflammation	1 (1.6)	17 (0.3)	2 (3.3)	3 (0.1)
Injection site pain	5 (8.2)	104 (1.7)	2 (3.3)	7 (0.1)
Injection site vesicles	3 (4.9)	14 (0.2)	2 (3.3)	28 (0.5)
Injection site discolouration	2 (3.3)	2 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.0)
Injection site pruritus	4 (6.6)	102 (1.7)	1 (1.7)	220 (3.8)
Injection site haematoma	1 (1.6)	3 (0.0)	0	0

② 111-206(5세미만)

- 보소리타이드군의 발생율이 더 높음

- 전체 보소리타이드 투여군의 37명(86.0%, 193.8건/인-년)과 위약 투여군의 17명(53.1%, 60.5건/인-년

• ISR 사건의 수는 연령이 증가할수록 감소했으며, 코호트 3에서 가장 높은 사건 발생률이 관찰

- 24개월이상 60개월 미만: 84.2%
- 6개월이상 24개월 미만: 83.3%
- 6개월 미만: 91.7%

③ 통합 분석

• 치료 중 발생하고 24시간 이상 지속되는 치료 관련 주사부위 반응(멍 제외)

- 328건의 주사 부위 반응 중 42명(17.6%)의 참가자에서 24시간 이상 지속되는 208건의 ISR(멍 제외)이 보고
- 5세미만과 5세 이상의 빈도는 유사 (14명(18.2%) 대 28명(17.3%)
- 노출 반영시, 5세미만이 5세 이상보다 빈번하게 보고 ((1.04건/인-년) 대 (0.12건/인-년)
- 24시간 이상 지속된 ISR은 1등급 독성, 치료중단으로 이어진 사건 없음

Table 2.7.4.2.1.9.3.2: Incidence and Exposure-adjusted Event Rates of Treatment Emergent Injection Site Reaction Events (Excluding Bruising) Lasting > 24 hours, by Preferred Term and Pooled Group

	Age at Day 1 of Vosoritide				All Vosoritide Treated N = 239	
	< 5 years N = 77		≥ 5 years N = 162			
	Incidence, n (%)[a]	Event rate in (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate in (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate in (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**136.20**	-	**562.38**	-	**698.58**
Any injection site reaction	**14 (18.2)**	**141 (1.04)**	**28 (17.3)**	**67 (0.12)**	**42 (17.6)**	**208 (0.30)**
Injection site reaction	8 (10.4)	45 (0.33)	18 (11.1)	47 (0.08)	26 (10.9)	92 (0.13)
Injection site erythema	7 (9.1)	92 (0.68)	11 (6.8)	14 (0.02)	18 (7.5)	106 (0.15)
Injection site induration	2 (2.6)	2 (0.01)	0	0	2 (0.8)	2 (0.00)
Injection site swelling	0	0	2 (1.2)	2 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Injection site injury	1 (1.3)	1 (0.01)	0	0	1 (0.4)	1 (0.00)
Injection site pain	0	0	1 (0.6)	1 (0.00)	1 (0.4)	1 (0.00)
Injection site pruritus	0	0	2 (1.2)	2 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Injection site urticaria	1 (1.3)	1 (0.01)	0	0	1 (0.4)	1 (0.00)

ISR; injection site reaction; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term.
ISRs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation were included. ISRs were coded using MedDRA version 24.1.
Only ISRs (excluding bruising) lasting > 24 hours with non-missing, or partially reported start and end dates are included.
For Study 111-206, some Cohort 1 participants randomized to placebo were aged ≥ 5 years when receiving their first dose of vosoritide in Study 111-208. All Vosoritide Treated group includes all participants who took any dose of vosoritide.
[a] Percentages were calculated using the total number of participants in the safety population (N for each pooled group) as the denominator. Participants with more than one ISR of the same PT were counted only once for that PT.
[b] Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (n) by the total treatment exposure up to the last dose reported in each pooled group. Multiple occurrences of an AE in the same category were counted for each occurrence for that category.
Source: Module 5.3.5.3, ISS, Table 14.3.1.6.2

• 치료 중 발생한 응급 ISR(타박상 제외) 또는 2등급 이상이고 24시간 이상 지속되는 주사부위 반응(멍 제외)

- 참가자 3명(1.3%)에서 6건의 사건 보고, 노출 조정 사건 발생률은 0.01건/인-년

• 보고된 ISR 증상 중 3명(1.3%)의 참가자에서 11건(11.3%)이 CTCAE 2등급 이상

- 모두 5세 이상 [3명(1.9%), 0.01 AE/인년].
- 가장 자주 보고된 2등급 이상의 이상반응(모든 보소리타이드 투여군)은 주사 부위 홍반[3건(1.3%)]과 주사 부위 두드러기[2건(0.8%)
- 기타 2등급 이상의 유일한 이상반응은 주사 부위 통증[1명(0.4%)], 주사 부위 반응[1명(0.4%)], 주사 부위 수포[1명(0.4%)]

(2) 저혈압

• 저혈압에 포함된 PT: 보행 혈압 감소, 혈압 감소, 이완기 혈압 감소, 기립성 혈압 감소, 수축기 혈압 감소, 수축기 흡기 혈압 감소, 이완기 저혈압, 저혈압 및 기립성 저혈압

① 111-301(5세이상)

• 주입후 발병까지 중앙값

- 보소리타이드군: 0.52(범위 0.3 ~ 2.0)시간(약 31[범위 18 ~ 120]분)

- 위약군: 1.55(범위0.3 ~ 23.5)시간

• 2시간 이내에 해결된 보소리타이드 그룹의 1개 사례를 제외하고 나머지 모든 사례는 1시간 이내에 해결

- 보소리타이드군(중앙값): 31.0[범위 5~90]분

Table 11.2.3.5.2.1: Incidence and Exposure-adjusted Event Rates of Treatment-Emergent Blood Pressure Decrease AEs by PT: Safety Population

	Placebo		15 µg/kg Vosoritide	
	(N = 61)		(N = 60)	
Preferred Term	**Incidence n (%)[a]**	**Event Rate m (rate)[b]**	**Incidence n (%)[a]**	**Event Rate m (rate)[b]**
Total treatment exposure, person-years	-	**60.93**	-	**57.99**
Subjects with any blood pressure decrease AE[c]	**3 (4.9)**	**3 (0.0)**	**8 (13.3)**	**11 (0.2)**
Blood pressure decreased	3 (4.9)	3 (0.0)	7 (11.7)	10 (0.2)
Hypotension	0	0	1 (1.7)	1 (0.0)

AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term.

AEs with onset or worsening after the initiation of study drug and up to 30 days after study drug discontinuation were included. AEs were coded using MedDRA version 22.0.

[a] Percentages were calculated using the total number of subjects in the safety population (N for each treatment group) as the denominator. Subjects with more than one AE of the same PT were counted only once for that PT.

[b] Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure in each treatment group. Multiple occurrences of an AE with the same PT for a subject were counted for each occurrence for that PT.

[c] PTs included for blood pressure decreases: blood pressure ambulatory decreased, blood pressure decreased, blood pressure diastolic decreased, blood pressure orthostatic decreased, blood pressure systolic decreased, blood pressure systolic inspiratory decreased, diastolic hypotension, hypotension, and orthostatic hypotension. Note: Table 14.3.1.7.2 lists this as Hypotension.

Table 14.3.1.7.6
Profile of Treatment Emergent Hypotension
Analysis Population: Safety (Study 111-301)

	Placebo (N=61)	15 ug/kg BMN 111 (N=60)
Time from last dose to first event onset, hours [a]		
n	3	7
Mean (SD)	8.44 (13.07)	0.82 (0.65)
Median	1.55	0.52
25th, 75th Percentile	0.27, 23.52	0.45, 1.50
Min, Max	0.3, 23.5	0.3, 2.0
Total number of hypotension events	3	11
Duration of events, minutes [a]		
n	3	9
Mean (SD)	20697.7 (35701.3)	37.0 (28.6)
Median	128.0	31.0
25th, 75th Percentile	43.0, 61922.0	17.0, 60.0
Min, Max	43, 61922	5, 90

Listing 16.2.7.8
Adverse Events of Documented Symptomatic Hypotension

15 ug/kg BMN 111

Subject ID	Age, Years/ Sex	Adverse Event (SOC/Preferred Term)	Symptoms	Onset Date Time (Day) /Stop Date Time (Day)	Did Subject Require Assistance> (Yes/No/Other, Specify)	Comments Regarding the Required Assistance
0184-1012	7.93/F	symptomatic hypotensive event (Vascular disorders / Hypotension)	dizziness	27JUL2018 10:12 (179) /27JUL2018 10:17 (179)	No	
			vomiting		No	

② 111-206(5세미만)

- 보소리타이드군에서는 2명(4.7%)의 참가자가 혈압 감소와 저혈압(증상)을 각각 1건씩 경험하였으며 위약군에서는 2명(6.3%)의 참가자가 혈압 감소를 각각 2건씩 경험하였음

- 코호트 1: 보소리타이드군, 위약군 각 1명
- 코호트 2: 위약군 각 1명
- 코호트 1: 보소리타이드군 1명

- 111-301시험보다 저혈압 발생율이 낮음

Table 14.3.1.8.2.1
Incidence and Exposure-adjusted Event Rates of Treatment-Emergent Hypotension by Preferred Term (Overall)
Analysis Population: Safety

	Randomized							
	Sentinel (N=11)		Vosoritide (N=32)		Placebo (N=32)		All Vosoritide Treated (N=43)	
Preferred Term	Incidence n (%)*	Event Rate m (rate)*	Incidence n (%)*	Event Rate m (rate)*	Incidence n (%)*	Event Rate m (rate)*	Incidence n (%)*	Event Rate m (rate)*
Total treatment exposure, person-years	-	11.10	-	31.63	-	32.02	-	42.73
Subjects with any hypotension	0	0	2 (6.3)	2 (0.1)	2 (6.3)	2 (0.1)	2 (4.7)	2 (0.0)
Blood pressure decreased	0	0	1 (3.1)	1 (0.0)	2 (6.3)	2 (0.1)	1 (2.3)	1 (0.0)
Hypotension	0	0	1 (3.1)	1 (0.0)	0	0	1 (2.3)	1 (0.0)

③ 통합 분석

- 35명의 참가자, 60건의 저혈압 보고(노출조정시, 0.09 AE/인-년)

- PT에 따른 구분: 저혈압[24건(10.0%), 0.06 AE/인-년], 혈압 감소[13건(5.4%), 0.02 AE/인-년], 기립성 저혈압[1건(0.4%), 0.00 AE/인-년
- 독성등급별 구분: CTCAE 1등급 28명, 2등급 7명, 3등급이상 없음
- 마지막 투여 후 부터 사건 발생까지의 평균(SD) 시간은 0.68(0.46)시간으로 연령에 따른(5세이상 및 미만) 차이 없음
- 사건의 평균(SD) 지속 시간은 0.84(1.07)시간

(3) 심박수 변화

- 심박수 변화에 포함된 PT: 심방 빈맥, 체위 기립성 빈맥 증후군, 반동성 빈맥, 부비동 빈맥, 상심실 빈맥, 빈맥, 발작성 빈맥, 심실 빈맥, 서맥

① 111-301(5세이상)

- 보고되지 않음

② 111-206(5세미만)

- 보고되지 않음

③ 통합 분석

• 3명(1.3%)의 참가자에게서 4건의 심박수 변화 보고(노출조정시 발생율 0.01 AE/인-년)

- 5세이상 참자가에서 발생
- 3명(1.3%)의 참가자에게서 발생한 3건의 빈맥, 1명(0.4%)의 참가자에게서 발생한 1건의 부비동 빈맥
- CTCAE 2등급 이하

(4) 과민증

① 통합 분석

• 65명(27.2%)의 참가자에서 115건의 과민 반응 보고 (노출조정시 발생율 0.16AE/인-년)

- 5세 미만[26명(33.8%) 참가자, 노출 조정 사건 발생률 0.34건/인-년]
- 5세 이상그룹[39명(24.1%) 참가자, 노출 조정 사건 발생률 0.12건/인-년]
- CTCAE 2등급 이하, 경미
- 아나필락시스 기준 충족 참가자 없음

Table 2.7.4.2.1.9.3.4.1: Incidence and Exposure-adjusted Event Rates of Hypersensitivity Adverse Events by Preferred Term – Pooled Safety Population

Hypersensitivity Preferred Term	Age at Day 1 of Vosoritide				All Vosoritide Treated N=239	
	< 5 years N=77		≥ 5 years N=162			
	Incidence, n (%)[a]	Event rate m (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate m (rate)[b]	Incidence, n (%)[a]	Event rate m (rate)[b]
Total treatment exposure, person-years	-	**136.20**	-	**562.38**	-	**698.58**
Any hypersensitivity (SMQ narrow terms)	**26 (33.8)**	**46 (0.34)**	**39 (24.1)**	**69 (0.12)**	**65 (27.2)**	**115 (0.16)**
Rash	16 (20.8)	22 (0.16)	14 (8.6)	22 (0.04)	30 (12.6)	44 (0.06)
Eczema	6 (7.8)	9 (0.07)	4 (2.5)	4 (0.01)	10 (4.2)	13 (0.02)
Urticaria	2 (2.6)	6 (0.04)	6 (3.7)	7 (0.01)	8 (3.3)	13 (0.02)
Drug hypersensitivity	0	0	4 (2.5)	5 (0.01)	4 (1.7)	5 (0.01)
Hypersensitivity	1 (1.3)	1 (0.01)	3 (1.9)	4 (0.01)	4 (1.7)	5 (0.01)
Rhinitis allergic	1 (1.3)	1 (0.01)	3 (1.9)	3 (0.01)	4 (1.7)	4 (0.01)
Dermatitis	1 (1.3)	1 (0.01)	2 (1.2)	5 (0.01)	3 (1.3)	6 (0.01)
Rash erythematous	0	0	3 (1.9)	3 (0.01)	3 (1.3)	3 (0.00)
Rash pruritic	0	0	3 (1.9)	5 (0.01)	3 (1.3)	5 (0.01)
Dermatitis allergic	1 (1.3)	1 (0.01)	1 (0.6)	1 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Dermatitis contact	1 (1.3)	1 (0.01)	1 (0.6)	1 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Drug eruption	1 (1.3)	1 (0.01)	1 (0.6)	1 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Injection site urticaria	1 (1.3)	1 (0.01)	1 (0.6)	2 (0.00)	2 (0.8)	3 (0.00)
Rash macular	1 (1.3)	2 (0.01)	1 (0.6)	1 (0.00)	2 (0.8)	3 (0.00)
Blood immunoglobulin E increased	0	0	1 (0.6)	1 (0.00)	1 (0.4)	1 (0.00)
Henoch-Schonlein purpura	0	0	1 (0.6)	1 (0.00)	1 (0.4)	1 (0.00)
Injection site rash	0	0	1 (0.6)	1 (0.00)	1 (0.4)	1 (0.00)
Lip swelling	0	0	1 (0.6)	1 (0.00)	1 (0.4)	1 (0.00)
Perioral dermatitis	0	0	1 (0.6)	1 (0.00)	1 (0.4)	1 (0.00)

a Percentages were calculated using the total number of participants in the safety population (N for each pooled group) as the denominator. Participants with more than one hypersensitivity of the same PT were counted only once for that PT.

b Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure up to the last dose reported in each pooled group. Multiple occurrences of an AE in the same category were counted for each occurrence for that category.

(5) 골절

① 통합 분석(2022.08.25. 기준)

• 10명의 치료 참가자(4.1%)가 11건 보고

- 가장 흔한 유형: 대퇴골 골절[4명의 참가자(1.7%, 연간 발생률 0.005)]

• 연간 골절 발생률 추정치

- 보소리타이드 군(0.013건/인-연), 위약군(0.011건/인-연)

• 상대 위험도: 1.17

Cumulative Incidence of Fractures in the Vosoritide Clinical Program as of 25 August 2022

	Vosoritide N=241	Placebo N=93
Total number of participants who had at least one fracture	10	1
Total person years of exposure	795	93
Cumulative incidence (CI) of fracture for a period of one year*	0.01258*	0.01075
Number of participants exposed	241	93
Number of participants with event in one year	3.0**	1
Relative Risk= cumulative incidence on Vosoritide/ cumulative incidence on Placebo	1.17	

* Estimated using annualized incidence rate for the full participant follow up.
** Estimated using the cumulative incidence

• 보소리타이드가 골밀도 변화에 영향을 주었다는 증거 미비함

- 골절이 성장판에서 발생하지는 않았음
- 전임상 및 임상 경험에서 보소리타이드 치료와 관련된 골질 변화에 대한 증거가 부족
- 보소리타이드 골절율은 일반소아 골절비율, 연골무형성증 인구(CPRD Aurum)의 골절율과 차이 없음

Table 2.7.4.2.1.9.3.5.2: Summary Table Comparing Fracture Rates Between General Population, ACH CPRD and Treated Patients in the Vosoritide Clinical Development Program

	Incidence Rates per 100,000 among 0 to 19 year olds (95% CI)		
	General population (GBD)	ACH (CPRD Aurum)	Calculated rates from Vosoritide Clinical Development Program
All fractures	1872 (1575 – 2236)	1731 (1340 – 2240)	1532 (870-2698)

ACH = achondroplasia; CPRD = Clinical Practice Research Database (UK); GBD = Global Burden of Disease group

Source: GBD 2019 data reports 95% uncertainty intervals. GBD 2019.
Femur fracture definition excludes femoral neck fractures.

• 사지 및 관절의 기능장애 및 잠재적 면역원성으로서의 골격 영향을 포함한 장기간 안전성을 RMP 부족정보에 포함 관리 예정

(6) 근골격계 이상

① 통합 분석

• 101명(42.3%)의 참가자에게서 총 327건의 사건 보고

- 조정된 사건 발생율(0.47 AE/인-년)
- 주요 특정 이상반응: 통증 관련 이상반응, 척추 장애 및 골격 기형 관련 이상반응

• 통증

- 통증과 관련된 가장 흔한 PT : 사지 통증(19.2%, 0.11 AE/인-년), 관절통(17.2%, 0.11 AE/인-년), 허리 통증(12.6%, 0.06 AE/인-년)
- 1등급(74건, 0.11 AE/인-년) 또는 2등급(4건, 0.01 AE/인-년)
- 3등급이상의 사건은 없음

Musculoskeletal Pain Related Preferred Terms Reported in the Pooled Safety Population

	Age at Day 1 of Vosoritide				All Vosoritide Treated N=239	
	< 5 years N=77		≥ 5 years N=162			
	Incidence, n (%)a	Event rate m (rate)b	Incidence, n (%)a	Event rate m (rate)b	Incidence, n (%)a	Event rate m (rate)b

Treatment exposure (person-years)	**-**	**136.20**	**-**	**562.38**	**-**	**698.58**
Pain in extremity	9 (11.7)	13 (0.10)	37 (22.8)	66 (0.12)	46 (19.2)	79 (0.11)
Arthralgia	5 (6.5)	11 (0.08)	36 (22.2)	69 (0.12)	41 (17.2)	80 (0.11)
Back pain	2 (2.6)	2 (0.01)	28 (17.3)	37 (0.07)	30 (12.6)	39 (0.06)
Neck pain	2 (2.6	2 (0.01)	15 (9.3)	20 (0.04)	17 (7.1)	22 (0.03)
Myalgia	0	0	6 (3.7)	8 (0.01)	6 (0.25)	8 (0.01)
Bone pain	0	0	2 (1.2)	2 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Musculoskeletal chest pain	0	0	2 (1.2)	2 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Patellofemoral pain syndrome	0	0	1 (0.6)	2 (0.00)	1 (0.4)	2 (0.00)
Musculoskeletal discomfort	2 (2.6)	2 (0.01)	0	0	2 (0.8)	2 (0.00)
Groin pain	0	0	1 (0.6)	3 (0.1)	1 (0.4)	3 (0.00)

• 척추 기형, 척추 협착증

- 전만증: 6명 (2.5 %), 가장 흔한 척추이상 반응, 사건 발생률(1인당 0.01건)
- 후만증: 5명 (2.1 %), 사건 발생률(1인당 0.01건), 1건만 3등급, 약물중단 사례는 없음
- 측만증: 1명 (0.4 %), 보소리타이드와 관련이 없는 것으로 평가된 1등급 독성
- 만곡증: 1명 (0.4 %)

※ ACH 환자 척추질환 유병율
- 후만증: 3세에서 12세 사이 여성(68 %), 남성(92 %)
- 측만증: 3세에서 12세 사이 여성(61 %), 남성(54 %)

Spine and Spinal Stenosis Related Preferred Term - Pooled Safety Population

	Age at Day 1 of Vosoritide				All Vosoritide Treated N=239	
	〈 5 years N=77		≥ 5 years N=162			
	Incidence, n (%)a	Event rate m (rate)b	Incidence, n (%)a	Event rate m (rate)b	Incidence, n (%)a	Event rate m (rate)b
Treatment exposure (person-years)	-	136.20	-	562.38	-	698.58
Lordosis[c]	2 (2.6)	2 (0.01)	4 (2.5)	4 (0.01)	6 (2.5)	6 (0.01)
Grade 1	2 (2.6)	2 (0.01)	0	0	2 (0.8)	2 (0.00)
Grade 2	0	0	1 (0.6)	1 (0.00)	1 (0.4)	1 (0.00)
Kyphosisc	1 (1.3)	1 (0.01)	4 (2.5)	5 (0.01)	5 (2.1)	6 (0.01)
Grade 1	0	0	2 (1.2)	2 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Grade 2	0	0	2 (1.2)	2 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Grade 3	1 (1.3)	1 (0.01)	0	0	1 (0.4)	1 (0.00)
Scoliosis	0	0	1 (0.6)	1 (0.00)	1 (0.4)	1 (0.00)
Grade 1	0	0	1 (0.6)	1 (0.00)	1 (0.4)	1 (0.00)
Lumbar stenosisc	0	0	4 (2.5)	4 (0.01)	4 (1.7)	4 (0.01)
Grade 1	0	0	1 (0.6)	1 (0.00)	1 (0.4)	1 (0.00)
Grade 2	0	0	3 (1.9)	3 (0.01)	3 (1.3)	3 (0.00)
Spinal Stenosisc	0	0	4 (2.5)	5 (0.01)	4 (1.7)	5 (0.01)
Grade 2	0	0	1 (0.6)	2 (0.00)	1 (0.4)	2 (0.00)
Grade 3	0	0	2 (1.2)	2 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)

• 척추 기형, 척추 협착증

- 척추 전만증: 6명 (2.5 %), 가장 흔한 척추이상 반응, 사건 발생률(1인당 0.01건)
- 척추 후만증: 5명 (2.1 %), 사건 발생률(1인당 0.01건), 1건만 3등급, 약물중단 사례는 없음
- 척추 측만증: 1명 (0.4 %), 보소리타이드와 관련이 없는 것으로 평가된 1등급 독성
- 척추 만곡증: 1명 (0.4 %)
- 척추 협착증 및 요추 척추 협착증: 4명 (1.6 %), 사건 발생률(1인당 0.01건)

※ ACH 환자 척추질환 유병율
- 후만증: 3세에서 12세 사이 여성(68 %), 남성(92 %) (Khan 2016)
- 측만증: 3세에서 12세 사이 여성(61 %), 남성(54 %) (Khan 2016)
-협착증: 30~70%(https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/8173/achondroplasia)

• 골격 및 뼈 기형

- 가장 흔하게 보고된 PT: 슬관절 변형(내발슬, 외반슬 포함) 8명(3.3%) 총 10건(발생율 0.014건/연)
- 이중 1건은 보소리타이드 투여전 발생
- 독성등급: 1등급 2건, 2등급 4건, 3등급 3건
- 9건중 8건은 보소리타이드와 관련없는 것으로 평가
- 보소리타이드에 의한 것으로 평가된 1건: 시험 1135일에 참가자는 정형외과 의사로부터 새로운 X-선 검사를 통해 평가를 받았고, 그 결과 양측 슬개골 변형 발견. 참가자는 슬개골 악화(무릎 변형) 진단을 받았고 CTCAE 3등급으로 평가

※ 무릎 기형 관련 유병율
- 연골무형성증이 있는 성인의 경우 93%가 영향을 받아 종종 통증, 관절 불안정성 및 기능 제한을 유발한다(Hoover Fong 2021). 영향을 받은 개인의 약 1/4은 증상이 있는 휜다리 변형과 관련된 외과적 개입이 필요
- 일반 소아 청소년 인구에서 보고된 배경 발병률: 3.5% ~ 7% (Ciaccia 2017, Shohat 2018, Souza 2013).

Skeletal and Bone Deformity Related Preferred Terms - Pooled Safety Population

	Age at Day 1 of Vosoritide				All Vosoritide Treated N=239	
	〈 5 years N=77		≥ 5 years N=162			
	Incidence, n (%)a	Event rate m (rate)b	Incidence, n (%)a	Event rate m (rate)b	Incidence, n (%)a	Event rate m (rate)b
Treatment exposure (person-years)	-	136.20	-	562.38	-	698.58
deformityc	1 (1.3)	1 (0.01)	7 (4.3)	9 (0.2)	8 (3.3)	10 (0.01)
Grade 1	1 (1.3)	1 (0.01)	1 (0.06)	1 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Grade 2	0	0	3 (1.9)	4 (0.01)	3 (1.3)	4 (0.01)
Grade 3	0	0	3 (1.9)	3 (0.01)	3 (1.3)	3 (0.00)
Osteochondrosis	0	0	3 (1.9)	3 (0.01)	3 (1.3)	3 (0.00)
Grade 1	0	0	3 (1.9)	3 (0.01)	3 (1.3)	3 (0.00)
Foot deformity	0	0	2 (1.2)	2 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Grade 1	0	0	2 (1.2)	2 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Limb deformityd	0	0	2 (1.2)	4 (0.01)	2 (0.8)	4 (0.01)
Wrist deformity	1 (1.3)	1 (0.01)	1 (0.6)	1 (0.00)	2 (0.8)	2 (0.00)
Grade 1	0	0	1 (0.6)	1 (0.00)	1 (0.4)	1 (0.00)
Grade 2	1 (1.3)	1 (0.01)	0	0	1 (0.4)	1 (0.00)

a Percentages were calculated using the total number of participants in the safety population (N for each pooled group) as the denominator. Participants with more than one hypersensitivity of the same PT were counted only once for that PT.

b Exposure-adjusted event rates were calculated by dividing the total number of events (m) by the total treatment exposure up to the last dose reported in each pooled group. Multiple occurrences of an AE in the same category were counted for each occurrence for that category.

c Grade was 'missing' for 1 participant

d Grade was 'missing' for both participants

Incidence and Exposure-adjusted Event Rates of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Studies 111-301 and 111-302)
Analysis Population: Safety (111-302 Subjects)

System Organ Class Preferred Term	Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61)		15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58)		Overall (N=119)	
	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[a]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[a]	Incidence n (%)[a]	Event Rate m (rate)[a]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (3.3)	2 (0.01)	2 (3.4)	3 (0.01)	4 (3.4)	5 (0.01)
Knee deformity	1 (1.6)	1 (0.01)	2 (3.4)	2 (0.01)	3 (2.5)	3 (0.01)
Lumbar spinal stenosis	1 (1.6)	1 (0.01)	0	0	1 (0.8)	1 (0.00)
Torticollis	0	0	1 (1.7)	1 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)

9) 임상실험실 평가

(1) 혈액학

① 통합 분석

- (5세 이상) 14명이 치료 후 3등급으로 전환
- 정상에서 3등급: 빈혈 1 명 (0.6%), 호중구 수 감소 6 명 (3.7%), 림프구 수 감소 1 명 (0.6%)
- 1등급에서 3등급: 백혈구 감소 2 명 (1.2%), 호중구 수 감소 3 명 (1.9%)
- 2등급에서 3등급: 호중구 수 감소 1명(0.6%)
- (5세 미만) 3명이 치료 후 3등급으로 전환
- 모든 경우에서 호중구 수 감소가 포함되었으며, 정상에서 3등급으로 전환을 경험한 참가자 2명(2.6%), 2등급에서 3등급으로 전환을 경험한 참가자 1명(1.3%)이 포함

(2) 임상 화학

① 통합 분석

- (5세 이상) 2명이 치료 후 3등급으로 전환, 1명(0.6%)이 정상에서 4등급으로 전환
- 정상에서 3등급: 나트륨 수치 감소
- 정상에서 2등급: 나트륨 수치 증가
- (5세 미만) 2명이 치료 후 3등급으로 전환
- 두 경우 모두 알칼리성 포스파타제의 수치 상승

(3) 이상반응으로 보고된 실험실 이상 현상

- 111-206
- 5명 7건 보고
- 5명의 참가자 모두 호중구 수치가 낮았고 5명 중 1명은 호중구 수 감소 2건, 알칼리성 포스파타제 상승 1건의 이상 반응
- 통합 분석
- 참가자 대다수는 비타민 D 감소(10.5%, 사건 발생률 0.04건/년) 및 비타민 D 결핍(7.1%, 사건 발생률 0.03건/년)을 포함하여 비타민 D와 관련된 이상반응 경험
- 호중구 감소증: 두 번째로 흔한 실험실 이상반응(보소리타이드와 관련없음)

6.5.6. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 5세이상 연골무형성증 어린이 환자 대상 핵심임상시험(111-301)에서 52주차에서의 년성장속도(AGV)에 대한 베이스라인 대비 변화량 확인시 유의미한 효과성을 확인하였음
- (1차 유효성 평가지표) 위약군과 보소리타이드로 치료한 환자의 AGV 최소 제곱 평균 차이(FAS 분석군)는 1.57 cm/year(95% 신뢰구간, CI 1.22, 1.93, 양측 p-value <0.0001)이었음
- 위약군과 보소리타이드로 치료한 환자의 height Z-score 최소 제곱 평균 차이(FAS 분석군)는 +0.28 (95% 신뢰

구간 0.17, 0.39, 양측 p-value <0.0001)이었음

- 5세미만 연골무형성증 어린이 환자 대상 임상시험(111-206)에서 52주차에서의 Height-Z-Score 변화 확인시 전 체집단에서 보소리타이드 치료는 0.25SDS만큼 수치 개선확인이 확인되었음
  - FAS(무작위배정)군에서 LS평균 차이는 통계적 유의성을 나타내지는 못하였으나 보소리타이드 치료군에 더 유리한 것으로 나타났으며, FAS군에서도 동일한 경향이 나타남
  - 연령에 따른 구분 분석시에도 통계적 유의성은 확인이 어려우나 LS평균 차이는 보소리타이드 치료군에 유리한 것으로 분석되었음.
  - 이는 각 코호트의 적은 표본수에 의한 영향으로 인한 것으로 판단되며, LS평균 차이는 5세이상의 임상시험인 111-301시험과 동일한 경향(52주차, LS평균 차이: 0.24) 으로 확인됨에 따라, 5세미만 연령에서 보소리타이드의 치료효과는 있는 것으로 판단됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이상반응
  - 안전성 통합 분석시, 모든 보소리타이드 치료군(n=239)에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 발열[93건(38.9%)], 비인두염[88건(36.8%)], 상기도 감염[74건(31.0%)], 구토[70건(29.3%)], 두통[59건(24.7%)], 기침[57건(23.8%)], 귀 감염[52건(21.8%)]이었음
- 중등도별 이상반응
  - 안전성 통합 분석시, 34건의 3등급 사건 중 치료와 관련된 것으로 평가된 사건은 임상시험 111-301/111-302에게서 발생한 무릎 변형 사례 1건이었으며, 4등급 독성은 1건(급성 맹장염)이 보고되었으나 치료와 관련없었음
- 주사부위 반응(관심이상반응)
  - 111-301시험(5세이상 ACH환자)에서 보소리타이드 투여군과 위약군과의 ISR 발생빈도의 차이는 없었으나, 111-206시험(5세미만 ACH환자) 보소리타이드군의 발생율이 더 높은 것으로 확인되었으며, 연령이 어릴수로 더 높은 발생율이 나타내었음(6개월 미만: 91.7%)
  - 통합분석시, 치료 중 발생하고 24시간 이상 지속되는 치료 관련 주사부위 반응(멍제외)은 5세미만과 5세 이상의 빈도는 유사 (14명(18.2%) 대 28명(17.3%)한 것으로 확인되나,
  - 노출 반영시, 5세미만이 5세 이상보다 빈번하게 보고되었음((1.04건/인-년) 대 (0.12건/인-년)
- 저혈압(관심이상반응)
  - 저혈압의 발생은 5세미만 그룹보다 5세 이상의 그룹에서 더 흔하게 발생되며, 5세미만은 위약군과 보소리타이 그룹간의 차이는 없었으나, 5세이상 그룹은 위약군보다 보소리타이드 치료군에서 높은 발생율을 나타내었음
  - 보소리타이드는 CNP(C-type natriuretic peptide) analog임에 따라, 저혈압(hypotesion)은 예상된 TEAE에 해당함
- 주사부위 반응(ISR) 및 저혈압과 관련하여 사용상의 주의사항에 기재된 111-301 및 111-206 시험결과는 제출된 CSR을 통해 확인 가능함.
  - 두가지 EOI는 대부분 CTCAE 2등급 이하 독성으로 3등급 이상 사례는 없어, 심각한 부작용은 아님에 따라 임상적용시 관리 가능한 수준으로 판단됨
  - 다만, 5세미만 및 5세 이상 적용으로 구분하여 핵심 임상시험 결과를 통해 주요 안전성 정보를 제공하도록 신청되었음에 따라, 신청된 허가사항은 타당한 것으로 판단됨.
- 과민반응(관심이상반응)
  - 과민증에 대한 통합 안전성 분석결과, 발진(rash)에 대한 발생율은 5세이상 ACH 환자대비 5세미만 환자에서 높은 발생율을 나타내었으며 (20.8%대 8.6%) 노출 조정 비율 적용시, 연도별로 감소하는 것으로 확인됨(1년차:0.13/인-연, 2년차:0.04/인-연, 3년차:0.01/인-연)
  - 노출 기간 증가에 따른 과민 반응의 위험성이 증가되지 않으며, CTCAE 2등급 이하 독성으로 위해도는 높지

않음에 따라, 이약의 임상적용시 관리 가능한 수준으로 판단됨

- 그 외 골절, 근골격계 이상등이 관심이상반응으로 분류되었으나, 보소리타이드 사용에 의한 악화 증거는 없었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 보소리타이드는 모든 연령대에서 지속적으로 내약성이 양호한 것으로 평가되며, 5세미만 아동에서도 임상적 치료효과가 확인되었음
- 현재 이용가능한 연골무형성증 치료제는 없으며, 사지연장술 등의 외과적 치료법이 사용 가능하나, 고비용외에도 장기간의 치료 및 신체적 고통등의 장애 요인이 있음
- 이 외 성장호르몬제의 적용을 고려해 볼 수 있으나, 연골무형성증 환자에는 효과가 없는 것으로 확인되어 권고되지 않고 있어 보소리타이드외에는 대안이 없음
- 보소리타이드는 연골무형성증 환자의 유전적 특성에 맞게 고리형 구아노신 일인산(cyclic GMP, cGMP) 생성 유도를 통해 FGFR3 다운스트림 신호전달을 억제하고 연골세포증식 및 분화시킬 수 있도록 고안되었으며, 임상적용시 키 성장에 대한 긍정적 치료효과가 확인되었음에 따라, 연골무형성증 환자가 이용 가능한 유의미한 치료제로 판단됨

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 희귀의약품으로 가교 대상 아님

* 동 규정 제7조제6호가목 및 [별표 6]외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 Ⅰ.대상 제2호 가목

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 연골무형성증 소아 환자 대상으로 한 위약-대조 임상시험에서 유효성 및 안전성 입증함.

- 5세 이상의 환자 대상으로 15ug/kg/day로 매일 피하주사하였을 때, 위약군 대비 보소리타이드 투여군에서 기저치 대비 52주차의 연간 성장 속도(AGV)(LS 평균 변화량 1.57) 및 신장-Z-점수(LS 평균 변화량 0.28) 평가 시, 유의미한 개선을 나타냈음(p=<0.0001).
- 5세 미만의 환자 대상의 임상시험에서도 이 약 투약군이 위약군보다 유리한 개선 경향을 나타내었음. 이때, 최대 및 최소 연령은 111-301시험(만 14.9세), 111-206시험(4.4개월) 이었으며, 4개월 미만은 이 약의 사용 경험이 없어 안전성·유효성이 확보되지 않았음.
- 안전성 측면에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 주사 부위 반응(85%), 구토(27%), 혈압감소(13%) 였음.
- 면역원성 측면에서 이 약을 투여받은 환자의 19%가 ADA 양성이었고, 모든 시점에서 중화항체는 검출되지 않았음. ADA 생성으로 인한 안전성(특히, 주사부위 반응), 유효성 및 PK에 대한 영향은 없었음.

- 신청 효능효과 “골단(성장판)이 닫히지 않은 소아 연골 무형성증 환자의 치료. 연골 무형성증의 진단은 적절한 유전자 검사를 통해 확인되어야 한다”는 위의 임상시험을 통해 안전성·유효성이 뒷받침되었음. 다만, 4개월 미만의 환자에서 안전성·유효성 평가된 바 없으므로 제한함. 용법·용량에서 임상시험 결과를 기반하여 체중 기반 투여량 및 성장 가능성이 없을 경우 치료 중단을 설정하였고 이를 위한 모니터링 필요성을 설정하였음. 임상시험 및 비임상시험 자료에서 확인된 안전성 프로파일은 사용상주의사항에 반영됨.
- 해당 품목이 최초 진단 및 투여는 병원에서 진행되나, 매일 투여 및 적용 대상이 소아인 점을 고려 시, 보호자(성인)이 이 약을 보관 및 재구성하여 자가 투여하게 됨.
  그에 따라 사용상주의사항_9. 적용상주의에 주사제 보관, 조제, 투여 및 폐기 시의 주의사항을 그림 자료로 상세히 기재하였음.

- 소아에서 매일 피하주사로 자가 투여하며, 주요 이상반응에서 가장 높은 비율로 주사부위이상반응이 관찰됨에 따라, 주사부위반응에 따른 조치사항을 추가하였음.(식약처 자가투여주사제 리플렛 일부 사항 참조)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(21.08.26.), 미국(21.11.19.), 일본(22.06.12.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 연골무형성증으로 국내 허가품목은 없음

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)삼오제약	허가일	24.12.31.
제품명	복스조고주0.4밀리그램 복스조고주0.56밀리그램 복스조고주1.2밀리그램	위해성관리계획 번호	v1.0
주성분 및 함량	보소리타이드 0.4mg, 0.56mg 및 1.2mg		
효능·효과	골단(성장판)이 닫히지 않은 4개월 이상의 소아 연골무형성증 환자의 치료. 연골무형성증의 진단은 반드시 적절한 유전자 검사(FGFR3 변이)를 통해 확인되어야 한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
혈압 감소 (증상성 및 무증상성)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
투약 오류	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
임부에서의 사용	· 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
사지 및 관절의 기능장애 및 잠재적 면역원성으로 서의 골격 영향을 포함한 장기간 안전성		- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
0~5세 환자에서의 사용		- 첨부문서