의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022. 07. 29.	접수번호	20220105892
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)한국팜비오		
제 품 명		마크릴렌과립(마시모렐린아세트산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		마시모렐린아세트산염		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		과립제 / 이 약 1 포 중 마시모렐린아세트산염 67.6밀리그램(마시모렐린으로서 60 밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2023.09.07		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	1.4. 허가조건 참조		
국외 허가현황		미국(2017.12.), 유럽(2019.11.)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	박종숙, 이근아, 김은주, 강석연, 김유미
심사부서		종양약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정혜선, 백주현, 홍정희, 박윤주 (기시) 홍상미, 권오석, 박상애 (위해성) 이승진, 박선임, 최희정
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이영재, 정수경, 김춘래

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인 성장 호르몬 결핍의 진단

○ 용법·용량

이 약의 권장 용량은 재구성한 용액 상태의 마시모렐린으로서 0.5mg/kg을 반드시 8시간 이상 금식한 상태에서 단회 경구투여한다. 이 약을 투여하기 전 24시간 이내 격렬한 신체 활동을 삼간다. 이 약을 투여하기 전에 강력한 CYP3A4 유도제 사용을 중단하고 성장호르몬 치료 요법은 최소 1개월 전 중단한다. 이 약과 뇌하수체의 성장호르몬 분비에 영향을 미치는 약물(소마토스타틴 유사체, 클로니딘, 레보도파, 도파민 작용제 등)의 사용을 피한다. 성호르몬, 갑상선호르몬 또는 글루코코르티코이드 결핍이 있는 환자의 경우 이 약을 투여하기 전 결핍된 각 호르몬에 대해 적절하게 보충한다. 성장호르몬 자극 검사의 특성을 고려할 때, 이 약의 검사 결과는 환자의 다른 진단 검사 결과와 함께 종합적으로 해석되어야 한다. 1. 용액 조제: 환자의 몸무게를 킬로그램(kg)으로 측정하고 복용해야 하는 이 약의 용량을 결정한다. • 체중 120 kg 이하의 환자는 이 약 1포를 사용한다. • 체중 120 kg 초과의 환자는 이 약 2포를 사용한다. 밀리리터 단위의 눈금이 있는 유리 또는 투명한 플라스틱 용기를 사용하여 아래와 같이 정해진 용량의 물로 포의 내용물 전체를 녹인다. • 포 1개: 물 120 mL에 녹인다(60 mg/120 mL에 해당). • 포 2개: 물 240 mL에 녹인다(120 mg/240 mL에 해당). 용액을 약 2-3분 동안 부드럽게 저어 과립을 녹인다(녹지 않은 작은 양의 입자들이 남아있을 수 있다). 용액의 최종 농도는 0.5 mg/mL이다. 조제 후 30분 이내에 복용하여야 하며, 사용하지 않은 용액은 폐기한다. 2. 진단에 필요한 용량 결정

환자 체중(kg)에 0.5mg/kg을 곱하여 투여할 권장 용량을 결정한다. 예를 들어, 70kg 환자는 35mg이 필요하다. 이 권장 용량을 0.5 mg/mL로 나누어 투여할 용액의 부피를 정한다. 예를 들어, 35mg의 용량이 필요한 환자는 용액 70 mL를 투여한다.

mL 단위로 눈금이 있는 바늘이 없는 주사기를 사용하여 투여할 용액의 정확한 부피를 측정하여 마실 수 있는 용기에 옮겨 담는다.

3. 용액의 복용 및 진단

진단 검사를 받는 환자는 30초 이내에 용기에 담긴 용액을 전부 마신다. 검사 기간 동안 지속적으로 환자를 관찰한다.

이 약 투여 후 30분, 45분, 60분 및 90분에 정맥혈을 채취하여 얻은 검체를 성장호르몬 측정을 위해 실험실에 보낸다.

특수 집단

1. 체질량 지수(BMI)
BMI가 40kg/m2를 초과하는 환자에 대한 이 약의 안전성 및 진단 성능은 확립되지 않았다.

2. 신장애/간장애 환자
신장애 또는 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) QT 간격 연장
이 약은 QT 간격을 연장시키므로며, 부정맥 발생 가능성이 있는 환자(예. 심근경색, 심부전 병력 또는 심전도 검사 결과 QTc 간격 연장(QTc>500ms))는 투여 전후에 심전도 모니터링을 실시하고 신중하게 투여한다. QT 간격을 연장시키는 다른 약물과 병용투여 했을 때, 상가 또는 상승작용이 나타날 가능성이 있으므로, 병용을 피한다. 염전성 심실빈맥(Torsade de Pointes) 병력의 환자에게 이 약 투여 시 QT 연장 위험성이 증가될 수 있으므로 이 약의 투여를 권장하지 않는다.

2) CYP3A4 유도제 사용 시 위양성 결과 가능성
강력한 CYP3A4 유도제와 이 약의 병용 투여는 마시모렐린 혈장 농도를 유의하게 감소시켜 위양성 결과를 초래할 수 있다. 따라서, 진단검사 시행 전에 CYP3A4 유도제의 투여를 중단하고 CYP3A4 유도제가 체내 소실 될 수 있도록 충분한 시간을 두고 이 약의 투여간격을 조절하여야 한다.

3) 시상하부 질환 관련 위음성 결과 가능성
시상하부 병변으로 인한 성인 성장 호르몬(GH) 결핍은 질병 진행 초기에는 발견되지 않을 수 있다. 마시모렐린은 시상하부 하류로 작용하여 뇌하수체 전엽에 저장된 성장호르몬 분비를 자극하므로 병변이 시상하부와 관련된 경우, 초반에는 위음성 결과가 도출될 수 있으며 이러한 경우에는 반복 검사를 수행하여 결과를 검증하여야 한다.

4) 쿠싱 증후군 또는 생리학적 수준 이상의 글루코코르티코이드 치료 관련 위양성 결과 가능성
고코르티솔증은 시상하부-뇌하수체-부신 축에 상당한 영향을 미치므로 쿠싱 증후군 환자 또는 생리학적 수준 이상의 글루코코르티코이드 치료(예. 히드로코르티손(또는 이와 동등) 1일 노출량 15mg/m2 초과)를 받는 환자에서 위양성 결과를 초래할 수 있다.

3. 이상반응

1) 임상시험
임상시험은 다양한 조건에서 수행되었기 때문에 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험과 직접적으로 비교할 수 없으며 실제 사용 환경에서의 발생률을 반영하지 못할 수 있다.
성인 성장 호르몬 결핍증 진단을 위해 이 약의 진단 성능을 인슐린 부하 검사(ITT)와 비교한 공개, 무작위, 교차 연구에서 확인된 이상반응 사례는 표 1과 같다. 진단 전 성인 성장 호르몬 결핍증일 확률이 높거나 낮은 총 154명의 피험자에게 마시모렐린 0.5mg/kg 용량으로 단회 경구 투여하였으며, 154명의 피험자 중 58%가 남성, 42%가 여성, 86%가 백인이였다. 연령 중앙값은 41세(범위: 18 – 66세)이고 체질량 지수 중앙값은 27.5kg/m2(범위: 16 – 40kg/m2)이었다. 마시모렐린 투여 중에 최소 2명 이상의 개인에게 발생한 이상반응의 발현빈도는 표1과 같다.

[표 1] 공개 연구에서 마시모렐린 투여 후 보고된 이상반응(최소 2명 이상 발생)

	발생 환자 수 (n=154)	발생 환자 비율 (%)
미각 이상	7	4.5
어지러움	6	3.9
두통	6	3.9
피로	6	3.9
오심	5	3.2
공복감	5	3.2
설사	3	1.9
상기도 감염	3	1.9
열감	2	1.3
다한증	2	1.3
비인두염	2	1.3
동성 서맥	2	1.3

2) 특정 이상반응
(1) QT 연장
개발 단계의 임상 연구에서 심전도 검사 결과 비정상적 T파 및 QT 연장 사례가 보고되었다.
치료용량을 상회하는 마시모렐린 2mg/kg를 투여한 QT 연구와 0.5~2mg/kg 범위의 단회 용량증량 연구에서 심전도 평가 시, 마시모렐린은 QTc 간격 증가(약 11ms)를 야기하였으며 명확한 기전은 알려지지 않았다.

4. 상호작용

1) QT 간격을 연장하는 약물
QT 연장 약물(예: 항정신병 약물(예: 클로르프로마진, 할로페리돌, 티오리다진, 지프라시돈), 항생제(예: 목시플록사신), 클래스 1A(예: 퀴니딘, 프로카인아미드) 및 클래스 III(예: 아미오다론, 소타롤) 항부정맥제 또는 QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 다른 약물은 Torsade de Pointe 형의 심실 빈맥을 유발할 수 있으므로 QT 연장 약물과 마시모렐린의 병용 사용을 피하고, 복용 중단 기간에 대하여 전문가와 상의하여야 한다.

2) CYP3A4 유도제

강력한 CYP3A4 유도제(예 : 카르바마제핀, 엔잘루타미드, 미토테인, 페니토인, 리팜피신, 세인트존스 워트, 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐, 아르모다피닐, 루피나미드 등)와 병용 투여는 마시모렐린의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으며, 위양성 결과를 초래할 수 있으므로 마시모렐린의 병용 사용을 피하고, CYP3A4 유도제의 복용 중단 기간에 대하여 전문가와 상의하여야 한다.

3) 성장 호르몬 분비 영향
마시모렐린 진단 검사의 정확도에 영향을 미칠 수 있기 때문에 다음 약물과의 병용 투여를 피하고, 해당 약물이 체내 소실되기에 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하여야 한다.
- 성장 호르몬의 뇌하수체 분비에 직접적인 영향을 미치는 약물(소마토스타틴, 인슐린, 글루코코르티코이드 및 아스피린 또는 인도메타신과 같은 사이클로옥시게나제 억제제)
- 일시적으로 성장 호르몬 농도를 높일 수 있는 약물(예: 클로니딘, 레보도파 및 인슐린)
- 마시모렐린에 대한 성장 호르몬 반응을 둔화시킬 수 있는 약물(예: 무스카린성 길항제(아트로핀), 항갑상선 약물(프로필티오우라실) 및 성장 호르몬 제품)

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에서의 마시모렐린 사용에 대한 임상자료는 제한적이다. 마시모렐린의 동물 생식 연구는 수행되지 않았고 인체에서의 잠재적인 위험성은 밝혀지지 않았다. 임부에게 사용은 권장되지 않으며 가임 여성은 마시모렐린 투여 시 적절한 피임방법을 사용하여야 한다.

2) 수유부: 사람 또는 동물의 모유와 모유 수유중인 유아에 대한 영향 또는 모유 발생에 대한 마시모렐린의 영향에 대해 평가한 자료는 없다. 수유에 대한 임상 데이터가 부족하기 때문에 수유 중인 유아에 대한 마시모렐린의 위험성은 밝혀지지 않았다. 이에 따라 이 약 사용 시 수유를 중단하거나 이 약을 사용하지 않는 것을 모체의 임상적 유익성과 모유 수유의 이점을 고려하여 결정하여야 한다.

6. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 마시모렐린의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

성장 호르몬 분비는 일반적으로 나이가 들수록 감소한다. 고령자에서의 성인 성장 호르몬 결핍 진단을 위해 더 낮은 기준점이 필요할 수 있다. 다만 마시모렐린의 임상 연구에는 반응 양상을 비교할 수 있는 65세 이상의 피험자가 충분히 확보되지 않았다.

8. 과량투여시의 처치

과량투여 시 대증요법 및 보조요법을 실시하고 필요시 심전도 모니터링을 수행한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 냉장 (2 ~ 8 ℃)보관 한다.

조제 후 30분 이내에 사용하고 사용하지 않은 용액은 폐기한다.

10. 기타
1) 동물실험에서 발암성이 있는 것으로 나타난 사카린을 함유하고 있어 건강에 해로울 수 있다. (감미제로서 사카린이 함유되어 있다.)

11. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

① 성장 호르몬 분비 촉진제 수용체 작용제
② 작용기전 : 뇌하수체와 시상 하부에 존재하는 성장 호르몬 분비 촉진제 수용체를 활성화하여 성장 호르몬 분비 자극

2) 약력학적 효과
① 성장호르몬 자극 : 이 약 투여 후 30분 ~ 90분 사이에 최대 GH 수치가 관찰된다.
② 심장 전기생리학 : 마시모렐린이 ECG 매개 변수에 미치는 영향은 60명의 건강한 피험자를 대상으로 한 3-way 교차 시험에서 위약 및 목시플록사신 대비 마시모렐린(2mg/kg, 권장 용량의 4배) 용량의 영향을 조사한 QT 연구에서 확인하였다.
이 연구는 투여 후 4시간에 QTcF의 평균 기준선 및 위약 조정된 변화(단측 상한 신뢰구간 : 95%)가 9.6msec(11.4msec)로 나타났으며, 이는 마시모렐린 최대 평균 혈장 농도(투여 후 0.5 시간)에서 발생하였다. QTcF 간격의 증가는 3개의 용량 수준(0.5mg/kg 및 1mg/kg 및 2mg/kg(각각 권장 용량의 2배 및 4배)을 포함하는 단일 용량상승 연구에서도 유사하게 관찰되었다. 연구된 3개의 용량 수준 모두 QT 연구에서 유사한 정도의 QTcF 연장을 보여 용량 의존적 변화가 없음을 확인하였으며, QTcF 연장에 대한 작용 기전은 알려지지 않았다.

3) 약동학적 정보
마시모렐린 평균 혈장 농도는 0.5mg/kg 용량으로 경구 투여한 후 1.5시간 동안 관찰한 결과, 성인 성장호르몬 결핍 환자와 건강한 피험자 간에 유사하였다.
흡수
공복 상태의 성인 성장호르몬 결핍 환자에게 마시모렐린을 0.5mg/kg 용량으로 경구 투여한 후 최대 혈중 농도(Cmax)는 0.5시간에서 1.5시간 후 도달하였다. 유동식을 섭취한 경우, 마시모렐린의 Cmax와 AUC가 각각 55%와 49% 씩 감소되었다.
대사 및 배설
이 약은 CYP3A4(in vitro)에 의해 주로 대사되는 것으로 관찰되었다.
건강한 성인에게 0.5mg/kg의 마시모렐린을 단회 경구 투여한 후, 평균 소실 반감기(T1/2)는 4.1시간이었다.

4) 임상시험 정보
마시모렐린의 진단 유효성을 평가하기 위하여 무작위, 공개, 단회, 교차 임상시험을 실시하였다. 예비검사에 따라 성장호르몬 결핍 확률이 다른 성인 환자와 건강한 성인 대상 4개 그룹으로 나누어 마시모렐린 검사 결과와 인슐린 부하 검사(ITT) 결과 간 일치도의 수준을 비교하였다.

① 그룹 A: 성장 호르몬 결핍증(GHD) 가능성이 높은 성인(다음 조건 하나 이상을 만족하는 경우)
- 시상하부 또는 뇌하수체의 구조적 손상으로 인한 낮은 인슐린유사성장인자-1(IGF-1)
- 3개 이상의 뇌하수체 호르몬 결핍으로 인한 낮은 IGF-1
- 구조적 손상으로 아동기에 발병한 GHD로 인한 낮은 IGF-1
② 그룹 B: 중간 정도의 GHD 가능성이 있는 성인(그룹 A 또는 C로 평가되지 않는 경우)
③ 그룹 C: GHD 가능성이 낮은 성인
- GHD 위험 요소가 한 가지만 해당되는 경우(예. 원격 부위의 외상성 뇌손상 이력 또는 다른 기능은 정상인 뇌하수체 호르몬 1개 단독 결핍 상태)
- 뇌하수체 추가결손 없이 유년기에 발병한 단독 특발성 GHD
④ 그룹 D: 건강한 성인 대조군
- 그룹 A의 건강한 성인 대조군 : 성별, 연령±5세, 체질량지수(BMI±2kg/m2) 및 에스트로겐 상태(여성만 해당)
ITT와 마시모렐린 검사 모두 약물 투여 후 30분, 45분, 60분, 90분에 성장 호르몬의 혈청 농도를 측정하였다. 자극 후 관찰된 혈청 최대 GH 수치가 마시모렐린 시험의 경우 2.8 ng/mL, ITT의 경우 5.1 ng/mL로 미리 지정된 컷 포인트 값보다 낮으면 양성(성장 호르몬 결핍 진단)으로 간주한다.
ITT와 마시모렐린 시험 결과 사이의 음성 및 양성 일치 수준은 마시모렐린 시험의 유효성을 평가하는 것에 사용되었다.
음성 일치는 ITT를 음성인 피험자(ITT에 따라 GHD가 아닌 피험자) 중 마시모렐린 시험에서도 음성인 피험자의 비율을 나타낸다. 높은 음성 일치도는 마시모렐린 시험이 ITT에 따라 GHD가 아닌 개

인을 GHD로 오진하지 않는 것을 나타낸다.
양성 일치는 ITT가 양성인 피험자(ITT에 따라 GHD가 있는 피험자) 중 마시모렐린 시험에서도 양성인 피험자의 비율을 나타낸다. 높은 양성 일치도는 마시모렐린 시험이 ITT에 따라 GHD 환자를 GHD가 아닌 것으로 오진하지 않는 것을 나타낸다. 일치도는 아래와 같이 수치적으로 정의한다.

		인슐린 내성 검사		Total
		+	-	
마시모렐린	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	a+b+c+d

양성 일치도(%) = 100% x a/(a+c)
음성 일치도(%) = 100% x d/(b+d)
전체 일치도(%) = 100% x (a+d)/(a+b+c+d)

결과
157명의 피험자들이 이 연구에서 두 가지 검사 중 하나 이상을 받았으며 남성 59%, 여성 41%, 백인 86%였다. 연령 중앙값은 41세(범위 18~66세)였으며 체질량 지수 중앙값은 27.5kg/m2 (범위 16~40kg/m2)였다. 이 연구는 교차 설계로 진행하였으며 참가자들은 2가지 진단 테스트를 받고 스스로 통제 역할을 수행하였다.

2가지 검사를 모두 실시한 총 140명의 자료 : 그룹 A 38명(27%), 그룹 B 37명(26%), 그룹 C 40명(29%), 그룹 D 25명(18%)
마시모렐린 검사를 받은 154명 중 기술 오류로 인한 검사 실패 1명(0.6%)과, ITT 검사를 받은 157명 중 심각한 저혈당 발생으로 인한 27명(17.2%)이 탈락되었다.

ITT 및 마시모렐린 시험에 대해서 미리 지정된 1차 분석 결과를 나타내는 2 x 2 표는 모든 피험자(그룹 A, B, C 및 D) 및 각 그룹에 대해서 개별적으로 아래와 같이 확인 할 수 있다. 전체 연구 모집단에서 마시모렐린과 ITT 간의 음성 및 양성 일치도는 각각 94% 및 74%였으며 95% 신뢰 구간 하한은 각각 85% 및 63%였다. 중간 또는 저위험 피험자(그룹 B 및 C)에서 마시모렐린과 ITT 간의 음성 및 양성 일치는 각각 93% 및 61%였으며 95% 신뢰 구간 하한은 각각 80% 및 43%였다. 이 결과는 피크 GH 값(모든 측정 시점에서 최대 GH 농도)을 기반으로 한다.

전체 피험자		인슐린 내성 검사 (ITT)		총합	마시모렐린과 ITT 사이의 일치도
		+	-		
마시모렐린	+	55	4	59	양성 : 74 %
	-	19	62	81	음성 : 94 %
총합		74	66	140	전체 : 84 %
그룹 A (성인 GHD 고위험군)		인슐린 내성 검사 (ITT)		총합	마시모렐린과 ITT 사이의 일치도
		+	-		
마시모렐린	+	33	0	33	양성 : 89 %
	-	4	1	5	음성 : 100 %
총합		37	1	38	전체 : 89 %
그룹 B (성인 GHD 중간 위험군)		인슐린 내성 검사 (ITT)		총합	마시모렐린과 ITT 사이의 일치도
		+	-		
마시모렐린	+	20	1	21	양성 : 67 %
	-	10	6	16	음성 : 86 %
총합		30	7	37	전체 : 70 %
그룹 C (성인 GHD 저위험군)		인슐린 내성 검사 (ITT)		총합	마시모렐린과 ITT 사이의 일치도
		+	-		

마시모렐린	+	2	2	4	양성 : 33 %
	-	4	32	36	음성 : 94 %
총합		6	34	40	전체 : 85 %
그룹 D (건강한 대조군)		인슐린 내성 검사 (ITT)		총합	마시모렐린과 ITT 사이의 일치도
		+	-		
마시모렐린	+	0	1	1	양성 : 0 %
	-	1	23	24	음성 : 96 %
총합		1	24	25	전체 : 92 %

반복성은 두 번의 마시모렐린 검사를 받은 34명의 피험자 하위 집합에서 확인하였다. 1차 검사와 2차 검사 결과가 일치하는 경우는 31건(91.2%)이었다.

5) 독성시험 정보
① 발암성시험 및 생식발생독성시험
설치류에 대한 장기 발암성 및 생식능에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.
② 유전독성시험
대사 활성화 여부에 관계없이 마시모렐린은 박테리아에서 돌연변이의 발생이 없었으며 마우스 림프종 세포에서 돌연변이 또는 염색체이상이 발생하지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

냉장(2-8℃)보관, 차광기밀용기, 제조일로부터 48개월

○ 제조원

수입(수입자), ㈜한국팜비오, 충청북도 충주시 대소원면 첨단산업9로 36

전공정위탁제조(제조자), Allphamed Pharbil Arzneimittel GmbH, Hildebrandstrasse 12 D-37081 Goettingen, 독일

전공정위탁제조(제조의뢰자) Aeterna Zentaris GmbH, Weismullerstrasse 50, 60314 Frankfurt, 독일

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음(희귀의약품)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제7조의2제1항제2호 (붙임2 참조)

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2022.07.29.				
보완요청 일자	2022.10.04.	2022.09.26	2022.09.27.	2023.06.05.	2022.09.28.
보완접수 일자	2023.04.03.			2023.09.07.	
최종처리 일자	2023.09.07	2023.04.25.	2023.05.01.	2023.09.07.	2023.05.02.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 희귀의약품으로서 제출자료 요건은 '의약품의 품목허가·신고·심사규정' [별표1] 외 제7조제6호 및 [별표6], 제28조제1항에 따름.

- (독성) 동 규정 제28조제1항에 따라 희귀의약품으로서 단회투여독성시험, 1~3개월 반복투여독성시험으로 독성시험 자료를 갈음할 수 있고, 제28조제2항(개발국(독일) 이외의 사용국(미국 등)이 있는 품목)에 따른 4호(독성) 및 5호(약리) 자료 면제 대상임.(접수일자 기준 규정 적용)
- (약리) 제28조제1항에 따라 희귀의약품으로서 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있고, 제28조제2항(개발국(독일) 이외의 사용국(미국 등)이 있는 품목)에 따른 4호(독성) 및 5호(약리) 자료 면제 대상임.(접수일자 기준 규정 적용)
- (핵심 임상) 핵심 임상에 사용된 진단기준 2.8ng/mL은 건강한 성인과 GHD로 진단된 환자를 대상으로 실시한 047 임상시험에서 얻은 결과(GHD 환자에서 관찰된 마시모렐린 검사의 peak GH 농도 2.70ng/mL)에 근거하며, 건강한 성인에서의 peak GH 농도 17.71ng/mL과 뚜렷하게 대비되어 성장호르몬 결핍 상태를 시사하는 수치였음.

  핵심 임상(052)에서 co-primary 변수는 ITT 검사와의 음성 및 양성 일치도였고 GHD 진단 시 standard test로 통용되는 인슐린 내성검사(ITT, 문헌 근거 cut-point 5.1ng/mL)와의 일치율을 평가한 결과, 각각 양성 74.32%(95% CI 62.84, 83.78), 음성 93.94%(95% CI 85.20, 98.32)로 양성일치율의 미리 설정된 기준을 만족하지 못함(95% CI 하한값 양성≥70%, 음성≥75%). 이와 관련하여 052 임상 하위군에서의 결과를 살펴보면, GHD로 의심되는 환자(GHD 가능성이 높거나/중간이거나/낮은 Group A/B/C)와 건강한 성인(Group D)을 대상으로 ITT 검사, 마시모렐린 검사(MAC)를 실시하였을 때 GHD 가능성이 높거나 중간인 Group A, B는 ITT와 MAC 결과 혈중 peak GH 농도 중앙값이 유사한 수준이었으나, GHD 가능성이 낮은 Group C와 건강한 성인 Group D에서는 MAC 검사의 GH 농도가 ITT 보다 높은 결과가 관찰되었음. 이는 GHD 가능성이 높은 환자에서는 저하된 GH 분비능으로 인해 검사방법에 따른 농도 차이가 없으나, 이외 대상군에서는 ITT 보다 MAC에 의해 GH 분비가 높은 양상을 보임을 알 수 있음. 즉 ITT 검사 peak GH 농도 대비 마시모렐린의 peak GH 농도가 1.4~1.5배 정도 높은 점을 고려할 때, post-hoc 분석에 따른 4.74ng/mL 이상 범위에서 일치율 기준을 만족하는 고찰의 과학적 타당성은 인정될 수 있겠음.

  또한 △정상-비정상의 경계 구간은 대개 의료진의 임의적 판정이 필요한 상황이므로 2가지 이상의 진단검사가 필요하여 다른 진단 검사 또는 재검사받을 가능성이 있으며(Lissett et al., 1999), △GHD 가능성이 높거나 낮은 환자에서의 민감도/특이도를 고려하여 진단 검사별 적절한 cut-off point를 활용하도록 권고되고 있고(Biller et al., 2002), △임상적으로 성장호르몬 결핍은 위음성에 따른 위험보다 위양성 환자에서의 호르몬 치료 부작용이 주요 경계 대상이므로 마시모렐린의 임상적 유익성은 ITT와의 높은 음성 일치율(93.94%) 및 ITT 검사 대비 뚜렷한 안전성 개선의 측면에서 인정 가능하겠음.

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명/코드명 : 마크릴렌과립 / AEZS-130, ARD-07, EP01572
- 신청 효능효과 : 성인 성장 호르몬 결핍의 진단
- 신청 용법용량 : 8시간 이상 금식한 후 단일 경구 용량으로 0.5mg/kg 투여

1.2. 기원 및 개발경위

- 합성화합물인 마시모렐린아세트산염은 성장호르몬 분비 활성이 있는 ghrelin 수용체 작용제로서 성장호르몬 결핍(GHD) 진단을 위한 경구투여 의약품으로 개발되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **(증상)** 성인에서 성장호르몬(GH) 결핍은 체지방, 특히 내장지방 증가 및 근육량 감소, 골다공증, 이상지질혈증, 인슐린 저항성 등과 관련되어 심혈관 질환 및 골절 위험을 높임. 성인 GH 결핍 환자는 쇠약감, 피곤함, 불안, 우울, 수면장애 등 삶의 질 저하를 호소할 수 있으나 임상 양상이 비특이적이고 GH 투약 후 증상 호전 여부도 뚜렷하지 않을 수 있어 정확한 진단 및 치료가 중요함.
- **(원인)** 소아 결핍이 성인까지 이어질 수도 있으나 일반적으로 뇌하수체, 시상하부 종양 또는 수술, 방사선 치료, 침윤성 질환, 혈관 손상, 감염 등에 따른 후천적인 경우가 많음. 시상하부-뇌하수체 종양이 가장 흔한 원인이며 수술을 통해 뇌하수체 기능 저하는 회복될 수 있으나 성장호르몬은 회복이 잘되지 않는 뇌하수체 호르몬임.
- **(진단)** 기질적인 성장호르몬 결핍증의 원인 질환에 대한 병력 확인이 중요하며 성장호르몬 결핍은 반드시 성장호르몬 자극 검사를 통해 진단해야 함.
  - **인슐린 내성 검사(ITT)** : 성장호르몬 자극 검사의 standard test로 권장되는 방법이지만 저혈당을 유발하므로 의사의 철저한 모니터링이 필요하며 대상 환자가 제한적인 단점이 있음.
  - **성장호르몬방출호르몬(GHRH)-아르기닌 자극 검사** : GHRH는 시상하부 소마토스타틴의 분비를 억제하는 아르기닌과 함께 투약 시 강력하고 안전한 검사로서, GH 기준치 5.1ug/L에서 인슐린 내성 검사의 민감도 96%, 특이도 92%와 비교하여 기준치 4.1ug/L에서 민감도 95%, 특이도 91%로 유사한 진단 타당성을 보였음. 다만 GHRH는 뇌하수체를 직접 자극하므로 시상하부 질환이 있는 환자에서 위음성을 유발할 수 있음.
  - **글루카곤 자극 검사** : 인슐린 분비를 통해 간접적으로 성장호르몬을 자극하므로 천천히 반응이 일어나며 지연된 저혈당 위험이 있음. 혈당 수치가 높을수록 성장호르몬 반응이 약해질 수 있으며 부작용으로는 메스꺼움, 구토 및 두통이 있고 노인에서 심한 저혈압, 저혈당 및 경련이 보고되었음.
  - **Macimorelin 자극 검사** : 최근 미국, 유럽에서 승인된 경구용 성장호르몬 분비촉진 수용체-1a 작용제인 macimorelin은 인슐린 내성 검사와 유사한 민감도(92%) 및 특이성(96%)으로 성장호르몬 방출을 자극함.
  - **레보도파** : 시상하부의 도파민 수용체를 통해 성장호르몬을 자극함.
  - **클로니딘 자극 검사** : 알파 수용체를 통해 GHRH를 방출하여 성장호르몬을 자극함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- QT 연장

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(2020084716, 2022.5.2.) 및 공고(제2022-309호, 2022.7.8.)

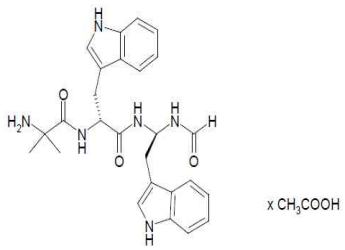
- 연번 325 : 성인 성장호르몬 결핍의 진단

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 마시모렐린 아세트산염(Macimorelin acetate)
- 일반명(화학명): D-Tryptophanamide, 2-methylalanyl-N-[(1R)-1-(formylamino)-2-1H-indol-3-yl)ethyl]-acetate
- 분자식: $C_{21}H_{30}N_6O_3P$(free base): 474.5g/mol, $C_{28}H_{34}N_6O_3P$(acetate salt): 534.6g/mol
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험) ■ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험(미생물한도시험) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험

□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험 종류	시험 조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃±2℃/60%±5%RH	블리스터포장 (Al-PVC/Al-foil)	9개월에서 기준 내 적합
가속시험	40℃±2℃/75%±5%RH		6개월에서 기준 내 적합
가혹시험	온도/습도, 산화, 산, 염기, 광선	노출	모든 가혹조건에 노출시 분해됨. 광선 노출시 ~6% 유연물질 발생

3.2. 완제의약품의 안정성

시험 종류	시험 조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	PE Laminated Aluminum Foil	48개월에서 기준 내 적합
가속시험	25℃±2℃/60%±5%RH		6개월에서 기준 내 적합
가혹	광선	노출	차광 대비 광선 노출시 분해산물 증가되어 차광 설정 필요

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 냉장(2-8℃)보관, 차광 기밀용기, 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기 48개월 및 가속 6개월 안정성 시험자료 제출하였고, 장기보존시험자료는 시간에 따른 변화없고, 가속시험은 모든 항목은 기준내 적합하여 '제조일로부터 48개월' 사용기간 신청은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여기간	투여경로	투여용량(mg/kg)	
단회투여독성시험	랫드	단회	IV	-	0, 30, 45, 60
반복투여독성시험	**랫드**	2주	IV	QD	0, 3, 10, 30
		5일	경구	QD	0, 50, 250, 1000

시험종류		종 및 계통	투여기간	투여경로	투여용량(mg/kg)	
			2주	경구	QD	0, 10, 50, 150
			4주	경구	QD	0, 250, 500, 1000
		비글견	12일	IV	QD	30, 40, 60
			10일	경구	QD	5, 20, 50, 100, 200
			5일	경구	QD	0, 50, 250, 1000
			5일	경구	QD	50, 100, 250, 500, 1000
			4주	경구	QD	0, 25, 50, 100
유전독성	복귀돌연변이	*S.typhimurium (TA 1535, 1537, 98, 100, 102)*	-	-	-	5-5000ug/plate ±S9
	체외 마우스 림포마 TK	L5178Ytk+/- 마우스 림프구	-	-	-	125-4741ug/mL ±S9
	체외 소핵	CHO-K1	-	-	-	4.44-53.3uM ±S9

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

• 단회투여독성

- (GLP) (랫드, R14810) 60mg/kg IV 투여 직후 진정과 얕은 호흡이 나타났고, 활동저하, 털 세움, 구부린 자세, 혈뇨 등의 증상이 나타남. 45mg/kg 투여군에서 투여 직후 진정이 나타났고 이후에 활동저하와 털 세움이 나타남. 임상적인 변화는 일주일 이내에 회복됨. 30mg/kg 투여군과 대조군에서는 일시적인 활동저하와 털 세움이 나타남. 모든 용량에서 체중 변화는 없었음. 암수 모두 60mg/kg까지 내약성이 있었음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

• 설치류 반복투여독성

- (GLP) (랫드, R14810) 2주 1일 1회 IV 투여 시 모든 용량에서 사망은 발생하지 않음. 10, 30mg/kg/day 투여군에서 주사 직후 진정과 활동이 감소했고 일시적으로 귀가 붉어짐. 이후 10mg, 30mg/kg/day 투여군에서 혈뇨가 나타났고 30mg/kg/day 투여군에서 과호흡이 관찰됨. 30mg/kg/day 투여군의 암컷 1마리에서 주사 부위의 울혈이 관찰되었으나 시험 종료 시점에서 회복됨.
- (GLP) (랫드, 2732-008) 5일 1일 1회 0, 50, 250, 1000mg/kg/day 경구투여 시 1000mg/kg/day까지 내약성이 있었고 임상적인 변화가 관찰되지 않았음
- (랫드, AA32387) 2주 1일 1회 경구투여 시 모든 용량에서 임상적인 변화는 관찰되지 않았고 체중에도 영향이 없었음.
- (GLP) (랫드, 1502-002) 4주 1일 1회 0, 250, 500, 1000mg/kg/day 경구투여 시 모든 용량에서 내약성이 있었고 유의미한 임상적 변화가 관찰되지 않음. NOAEL은 1000mg/kg/day로 간주됨.

• 비설치류 반복투여독성

- (비글견, AA33826) 1단계로 0일차 40mg/kg/day, 2일차 60mg/kg/day, 5일차 30mg/kg/day IV 투여했고, 2단계에는 7일간 매일 40mg/kg/day를 IV로 투여함. 1단계에서 모든 용량에서 과다침분비, 점막의 충혈, 구토 및 머리 흔듦이 관찰됨. 60mg/kg 투여 후 불안정한 걸음과 운동협응의 저하가 나타남. 2단계에서도 과다침분비, 점막 충혈 및 머리 흔듦이 주사 이후 35분간 지속됨. 체중이나 식이의 변화는 없었음.
- (비글견, AA33826) 10일간 5mg/kg/day로 경구투여로 시작하여 2일마다 20, 50, 100, 200mg/kg/day로 단계적

으로 투약량을 늘림. 200mg/kg까지 내약성이 있었고 독성이나 임상적인 변화는 관찰되지 않았음.

- (GLP) (비글견, 2732-009) 5일 1일 1회 0, 50, 250, 1000mg/kg/day 경구투여 시 1일차에 250mg/kg/day 투여군 1마리와 1000mg/kg/day 투여군 중 2마리에서 투여 직후 구토가 나타남. 4일차에도 1000mg/kg 투여군 중 1마리에서 구토가 관찰됨. 모든 용량군에서 산발적으로 투약 후 4시간 이내에 무르고 흰색 대변이 관찰됨. 그 외에 유의미한 임상적 변화는 나타나지 않았고 1000mg/kg/day까지 내약성이 있었음.
- (GLP) (비글견, 1502-001) 4주 1일 1회 0, 25, 50, 100mg/kg/day 경구투여 시 모든 용량에 대해 내약성이 있었고 임상적인 변화가 나타나지 않음. 따라서 NOAEL은 100mg/kg/day임.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 유전독성(GLP) : 복귀돌연변이 음성, 체외 마우스 림포마 TK 시험 음성

- (non-GLP) 체외소핵시험 음성

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제28조제1항에 따라 희귀의약품으로서 단회투여독성시험, 1~3개월 반복투여 독성시험으로 독성시험 자료를 갈음할 수 있고, 제28조제2항(개발국(독일) 이외의 사용국(미국 등)이 있는 품목)에 따른 4호(독성) 및 5호(약리) 자료 면제 대상임.(접수일자 기준 규정 적용)

- 단회투여 진단용의약품으로서 랫드/비글견 4주 반복투여(경구) 시 뚜렷한 독성은 관찰되지 않았고 유전독성시험(GLP) 2종 및 체외소핵시험에서 음성 결과를 확인하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 약리에 관한 자료로서 효력시험, 안전성약리시험(필수시험) 및 ADME 자료 제출

5.2. 효력시험

- (in vitro) 마시모렐린의 결합 친화도 : 그렐린이 있는 경쟁적 결합조건에서 그렐린 수용체 GHS-R1A에 대한 마시모렐린의 EC50값은 13.3nM로 높은 결합 친화도를 나타냄.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 중추신경계(GLP, in vivo) : [AA32756] 수컷 랫드 대상(n=6) 마시모렐린 0, 1, 10, 30mg/kg IV 단회 투여 후 다차원관찰법(Irwin 시험)을 통해 행동에 미치는 영향을 평가함. 1mg/kg/ 투여 시 영향이 없었음. 10, 30mg/kg 투여 후 경증~중등증의 행동 변화가 관찰됨(활동저하, 자세 불안정, 털고르기 등).
- 호흡기계(GLP, in vivo) : [AA32757] 수컷 랫드 대상(n=8) 마시모렐린 0, 1, 10, 30mg/kg IV 단회 투여 후 30분~60분 사이에 호흡 속도가 10, 30mg/kg 투여군에서 유의미하게 증가하였고 호흡시간은 감소함. 10. 30mg/kg 투여군에서 최대흡기속도와 최대호기속도 또한 증가함. 이러한 변화는 투여용량에 비례함.
- 심혈관계, 호흡기계(GLP, in vivo) : [AA34941] 수컷 비글견 대상(n=6) 마시모렐린 0, 0.3, 1, 10, 30mg/kg 농도로 IV 단회 투여 시 30mg/kg로 투여군중 2마리에서 심한 경련과 떨림이 나타났고 심장호흡기계의 정지로 사망함. 10mg/kg 투여 시 일시적으로 혈압 감소, 심박수 증가(3분 이내 회복)되었고 좌심실의 수축성은 소폭 감소하

였지만 유의미하지 않았으며 RR 간격, PR 간격에는 유의미한 변화가 없었음. 10mg/kg 투여 후 10분간 호흡 속도가 유의미하게 증가하였고 분당 호흡량이 증가함. 1회 호흡량 및 1회 호흡 시간은 감소함.

- 심혈관계(GLP, in vitro) : [8100_2012_883] HEK 세포에 hERG를 발현시켰을 때 마시모렐린에 의한 hERG 전류는 10μM에서 1.2±0.5%, 300μM에서 1.4±0.5% 억제됨. 양성 대조군인 테르페나딘 60nM 조건에서는 77.8% 억제됨.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 동물종별, 단회 및 반복투여시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과, 규명된 대사체, 대사경로, 대사체의 약물효과, 대사체의 배설경로 등이 포함된 체내동태 평가자료를 기재한다.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- [랫드] 마시모렐린 5mg/kg IV 및 0.5, 5, 50mg/kg 경구(용매: 0.5% 메틸셀룰로오스 용액) 공복 단회투여 시 청소율 2.07L/h/kg, 분포용적 3.22L/kg, T_{max} 0.25~1시간, 생체이용률은 0.038~0.049%이었음.
- [랫드] 마시모렐린 1, 3, 10, 30mg/kg IV 단회투여 시 AUC와 Cmax 모두 용량증가에 비례하여 증가함. 성별에 따른 차이는 없었음. 반감기는 0.90~1.86 시간이었음.
- [랫드] 마시모렐린 50, 100, 250, 500, 1000mg/kg 경구(용매: 0.5% 메틸셀룰로오스 용액) 단회투여 시 20배 농도 증가에 대하여 수컷에서 $AUC_{0\text{-}6h}$는 8.8배 증가하였고 암컷에서는 용량증가와 비례하여 노출이 증가하였음. 암컷에서 C_{max}는 20배 용량증가에 대하여 71.4배 증가하였고 1000mg/kg 투여 시 수컷에 비해 $AUC_{0\text{-}6h}$는 1.8배, C_{max}는 3.4배 높았음. t_{max}는 0.25~1시간이었음.
- [비글견] 마시모렐린 0.5, 10, 40mg/kg를 IV 및 경구(용매: 0.5% 메틸셀룰로오스 용액) 공복 단회투여 시 청소율 0.74~3.64L/h/kg, 분포용적 1.39~8.85L/kg, T_{max} 0.5~2시간, 생체이용률은 0.58~2.43% 이었음. 암수 모두에서 0.5~10mg/kg 구간에서는 용량 비례보다 높은 수준으로 노출이 증가하였으나, 10~40mg 구간에서는 용량 비례보다 낮은 수준으로 노출이 증가함.
- 마시모렐린 2.5~1000μM 조건에서 CaCo-2 세포 투과도는 Papp(a→b) 1.33x106cm/s, Papp(b→a) 2.37x10^{6}cm/s 이었음. Papp(efflux/influx)는 1.8이었음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- (분포) 혈장단백결합률은 사람에서 62~78%, 랫드에서 55~57%, 비글견에서 66~68%이었음.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- (대사) in vitro에서 사람과 마우스, 랫드, 비글견의 간세포에 의한 AEZS=130의 대사를 비교하였음.
  - [8100-2012-914] 마우스, 랫드, 비글견, 사람에서 추출한 간 마이크로솜과 마시모렐린 10μM를 1시간 반응시켜 마시모렐린이 대사되는 정도를 평가함. 남은 마시모렐린의 비율은 마우스 18.0%, 랫드 47.2%, 비글견 61.6%, 사람 47.2%이었음. 인간 간 S9 fraction과 마시모렐린 10μM를 1시간 반응시켰을 때 NADPH만 있는 조건에서는 24.7%가 대사되었고, 다른 보조인자(GSH, UDPGA, PAPS)를 추가로 넣어도 2상 약물대사가 추가로 일어나지는 않았음.
  - [ADM-19-2450] 랫드, 비글견, 사람에서 추출한 간세포와 마시모렐린 10μM를 2시간 반응시켰을 때 생성되는 대사체를 분석함. 사람에서는 96.5%가 대사되지 않았고, M21(탈수소화) 1%가 검출됨. 랫드에서는 42.8%가 대사되지 않았고 M3(히드록실화) 19.2%, M21 12.5%, M2(산화) 6%, M4(히드록실화) 3.9%가 검출됨. 비글견에서는

97.7%가 대사되지 않았고 M21 0.9%가 검출됨.

- (약물상호작용)
  - [저해] 마시모렐린은 88.768μM까지 P-glycoprotein(P-gp)의 ATPase 활성을 50% 이상 억제하지 않음.
  - [유도] 사람 간세포에 마시모렐린 3.16, 10, 31.6μM 투여 시 CYP1A2의 mRNA 발현은 최대 1.6배 증가함. CYP2B6의 mRNA 발현은 마시모렐린에 의해 최대 4.4배 증가하였고 이는 양성 대조군(페노바비탈) 증가량의 약 15%이었음. CYP3A4의 mRNA 발현은 마시모렐린에 의해 최대 3.7배 증가하였고 이는 양성 대조군(리팜피신) 증가량의 약 9%이었음. CYP1A2의 증가량은 유의미하지 않았고, CYP2B6와 CYP3A4의 증가량은 양성 대조군에 비해 낮았음. 마시모렐린 3.16, 10, 31.6μM 조건은 실체 사람에서의 노출의 100~1000배를 초과하는 값이므로 마시모렐린과 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4의 상호작용은 임상적 연관성은 적을 것으로 예측됨.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'제28조제1항에 따라 희귀의약품으로서 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있고, 동 규정 제28조제2항(개발국(독일) 이외의 사용국(미국 등)이 있는 품목)에 따른 4호(독성) 및 5호(약리) 자료 면제 대상임.(접수일자 기준 규정 적용)

- 시험관내 ghrelin 수용체에 대한 효력(EC_{50} 13.3nM) 및 안전성 약리, ADME 평가 자료 제출함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제7조6호 가목 2)의 가)에 해당하는 자료 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

구분	단계	시험번호	목적	설계	대상자
문헌	1상	Broglio et al., 2002	안전성	공개, 교차, 단회	건강한 성인
임상약리	1상	ARD-0705-003	BA, 식이영향	공개, 교차, 단회	건강한 성인
	1상	AEZ-130-IIT-1	안전성, PK/PD	공개, 무작위, 위약대조, 교차	건강한 성인
	1상	AEZS-130-054	안전성, PK/PD	이중눈가림, 위약대조, 용량증량	건강한 성인
	1상	AEZS-130-055	thorough QT PK/ECG	이중눈가림, 위약-활성대조, 3군 교차	건강한 성인
	2a상	AEZS-130-P01	안전성, PK/PD	공개, 용량증량	GHD 의심 소아 (2~18세)
안전성· 유효성	핵심 3상	AEZS-130-052	안전성·유효성 PK/PD	공개, 무작위, 교차	건강한 성인, GHD 의심되는 성인
	3상	AEZS-130-047	안전성·유효성	공개, 무작위, 교차	건강한 성인, GHD 성인 환자

6.3. 생물약제학시험

- (제제 개발 이력) 개발 초기에는 산성 용액이 용출 양상을 개선시킬 것으로 예측하여 AEZS-IIT-1 임상에 1mM

염산 용액을 사용했으나, 특별한 이점이 없었으므로 편의성을 고려하여 물을 재구성 용매로 설정함. 맛 개선을 위해 감미제를 추가하고 환자 체중에 따른 투여량을 고려하여 포 당 주성분 함량을 60mg으로 증가시킨 제제를 핵심 3상 및 시판용으로 사용하였음.

6.4. 임상약리시험

- **건강한 사람 대상 PK/PD**

- (식이영향) 마시모렐린 경구투여 시 음식물 섭취에 따라 노출도가 감소하였으므로 이후 임상 연구 및 허가사항에서 이 약은 공복 투여하도록 조치하였음.
- (용량별 PK/PD) 2건의 임상에서 마시모렐린 0.005~2.0mg/kg 경구투여 시 대체로 용량 의존적으로 노출도가 증가하였고 마시모렐린 투여에 따른 GH 분비 증가가 관찰되었음.

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
EP01572(ARD-07) 공복/식후 경구투여 시 생체이용률 평가 임상시험								
1상	ARD-0705-003 2007.11~ 2007.12	BA 식이영향	공개 교차 단회투여	건강한 성인 16명	- 마시모렐린 0.5mg/kg 공복 또는 식사와 함께 경구투여	단회	-PK: AUC_{0-24}, Cmax, tmax, $t_{1/2}$ -안전성: AEs, ECG, 활력징후, 실험실 검사	- 공복 AUC_{0-t} 및 AUC_{0-inf}는 식후 대비 약 2배 - 공복 Cmax는 식후 대비 2배 이상 - 공복/식후의 AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, Cmax는 동등 범위(0.8-1.25)를 초과하여 음식물의 영향이 임상적으로 유의하였음 - 공복/식후 최종 $t_{1/2}$는 3.8~3.9h로 유사하였음
마시모렐린아세트산염의 성장호르몬 분비 활성과 약동학적 특성 평가를 위한 건강한 지원자 대상 공개, 무작위, 위약대조 임상시험								
1상	AEZS-130-IIT-1 2004.04~ 2005.10	투여경로에 따른 BA PK/PD	무작위 위약대조 용량증량	건강한 성인 남성 36명 *양성대조로서 모든 시험대상자는 GHRH 자극검사 실시 (마시모렐린 또는 위약 처치와의 투여간격 3일 이상, GHRH 1.0㎍/kg IV)	<공복 경구투여> - 마시모렐린 0.005mg/kg 0.05mg/kg 0.125mg/kg 0.25mg/kg 0.5mg/kg - 위약 <공복 십이지장 내 투여> - 마시모렐린 0.2mg/kg 0.35mg/kg 0.5mg/kg - 위약	단회	-PK: Cmax, AUC, Tmax, $t_{1/2}$ 등 -PD: GH, prolactin, ACTH, cortisol, ghrelin, insulin, glucose 혈중 농도	<PK> 1) 경구투여 - 0.005mg/kg 용량은 PK 분석 결과 검출한계 미만이었음(<2ng/mL) - AUC_{0-inf}, AUC_{0-5h}, Cmax는 용량비례적으로 증가하여 직선성을 나타내었음 - Tmax 0.8-1.25h로 용량에 따른 뚜렷한 차이 없었음 2) 십이지장 내 투여 - 경구투여 대비 현저하게 높은 혈중 AUC 및 Cmax 관찰되었고 Tmax도 0.5~0.8h로 당겨짐 - 용량비례적으로 증가하여 직선성을 나타내었음 - 0.5mg/kg 용량에서 Cmax는 경구투여 대비 2배 수준이었음 - 용량에 따른 Tmax, $t_{1/2}$의 차이는 없었음 <PD> - 경구투여한 마시모렐린은

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
								용량의존적으로 위약 및 GHRH 자극검사 대비 GH 분비를 자극하였음 - GH Tmax는 1.2h이며 GH 농도 증가는 마시모렐린 경구투여 후 약 180분까지 지속되었음 - 마시모렐린 0.5mg/kg 경구투여는 ACTH, cortisol, ghrelin, glucose, insulin, prolactin의 혈중 농도에 뚜렷한 영향을 미치지 않았음
마시모렐린 3가지 용량의 경구투여 시 안전성, 내약성, 약동학, 약력학적 특성을 평가하기 위한 건강한 성인 대상 임상시험								
1상	AEZS-130-054 2015.12~2016.1	안전성 내약성 PK/PD	무작위 이중눈가림 위약대조 SAD	건강한 성인 28명	<공복 경구투여> - 마시모렐린 0.5mg/kg 1.0mg/kg 2.0mg/kg - 위약	단회	-PK: AUC, Cmax, t1/2, Tmax 등 -PD: GH, ACTH, TSH, prolactin, cortisol 혈중 농도 -안전성: AEs, ECG, 활력징후, 실험실 검사	<PK> - 0.5mg/kg 및 1.0mg/kg 간 노출도는 유사하였고 2.0mg/kg는 약 2배 증가함 <PD> - GH: 마시모렐린 투여 후 급격히 증가하고 peak 이후 빠르게 소실되었으며 Tmax는 0.75~1.0h로 모두 마시모렐린 Tmax 보다 0.25h 늦은 시점이었음 - ACTH, cortisol, prolactin: 마시모렐린 투여 후 0.5~1h 시점에 용량과 관계없는 일시적인 증가가 관찰되었음 - TSH: 뚜렷한 영향 없었음 <안전성> - 10명, 19건의 경증~중등증 TEAEs가 발생하였고 가장 빈번한 사례는 두통이었음 - ECGs: 용량과 관계없는 심박 변화, 모든 용량군에서 투여 후 3-4h 시점 QTcF 간격 변화, 위약을 포함한 모든 군에서 투여 후 8h 시점 QTcF 단축 등의 임상적으로 유의한 소견이 관찰되었음 - 실험실검사, 활력징후는 영향 없었음

- **심혈관계 영향**

- 마시모렐린의 심혈관계 영향을 확인하기 위해 thorough QT 연구를 실시하였음. 연구 결과, QTcF 약 10ms 연장되었으므로 마시모렐린은 ICH E14에 따라 심장 재분극에 영향을 주는 약물로 간주할 수 있고 이에 대한 주

의사항을 허가사항에 반영하였음.

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
마시모렐린 경구투여 시 심장에 대한 영향을 평가하기 위한 tQT(thorough QT) 임상시험								
1상	AEZS-130-055 2016.3~ 2016.6	심독성 평가 (QTcF, RR, QRS, PR, HR)	무작위 이중눈가림 위약대조 3군 교차	건강한 성인 60명	<공복 경구투여> -마시모렐린 2.0mg/kg -위약 -목시플록사신 400mg	단회	투여 1시간 전~투여 24시간 후까지 Holter ECG 기록 - 평가변수 : QTcF(1차), PR, QRS, RR, HR 등 - PK, 안전성	<분석집단> - 등록 60명, 중단 4명 - Safety set 60명 - Cardiac SS 59명 - PK set 57명 <심장에 대한 평가> - 투여 후 4시간 시점에 위약 대비 유의한 QTcF 연장(최대 평균값 9.61ms, 90% CI 7.34, 10.94) - 기타 ECG 변수에서 시험약의 영향은 없었음 - 연구의 민감도: 양성대조군(목시플록사신)에서 위약 대비 QTcF 간격 12~13ms 증가 확인

- **소아 환자 대상 PK/PD**

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
성장호르몬 결핍(GHD)이 의심되는 소아 대상 마시모렐린아세트산염 0.25mg/kg, 0.5mg/kg, 1mg/kg 경구투여의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학적 특성을 평가하기 위한 군간 비교 단회투여 용량증량 공개 임상시험								
1상	AEZS-130-P01 2019.2~ 2020.1	안전성 내약성 PK/PD	공개 용량증량	GHD 의심 소아 (2~18세) 환자 24명 - 군당 8명	-공복 경구투여 -마시모렐린 C1: 0.25mg/kg C2: 0.5mg/kg C3: 1.0mg/kg	단회	-안전성: AEs, ECG, 실험실 검사 등 -PK/PD	<인구학적 특성> - 연령 중앙값 10.5세(4~15) - 체중 중앙값 25.5kg(12-43) - BMI 중앙값 16.1kg/m^2 (12.4-21.4) <안전성> - 21명 중 TEAEs 70건 관찰되었고 SAEs, 중대한 TEAEs나 약물과 관련된 TEAEs는 보고되지 않았음 - ECG 등 이상소견 없었음 <PK> - 투여 후 0.25~2h 동안 혈중 마시모렐린 농도는 급격히 증가함(평균 Tmax 32~46 min) - AUC, Cmax는 용량에 따라 증가함 <PD> - 혈중 GH 농도의 평균 Tmax 38~53분

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 건강한 사람 및 성인 성장호르몬 결핍(AGHD)이 의심되는 환자 대상 3상 임상 2건(052, 047)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
성인 성장호르몬 결핍(AGHD) 진단을 위한 성장호르몬 자극 검사(GHST)로서 마시모렐린 경구투여와 인슐린 내성 검사(ITT)를 비교 평가하는 확증 임상시험								
3상	AEZS-130-052 2015.12~ 2016.11	안전성 유효성	공개 무작위 단회투여 2군 교차	건강한 성인 및 AGHD로 추정되는 환자 (하단 참조) - GHST seq A: MAC → ITT - GHST seq B: ITT → MAC	<MAC> 마시모렐린 0.5mg/mL 용액으로서 0.5mg/kg 공복 경구투여 <ITT> 인슐린 0.10U/kg (BMI 30kg/m^2 이상인 경우 0.15 U/kg) 정맥투여	단회	<1차> -MAC-ITT 간 양성/음성 일치율 <2차> -MAC-ITT 간 전반적 일치율 -MAC 검사의 민감도 및 특이도 -MAC 반복검사 <안전성> -AEs, ECGs, 실험실 검사 등	<1차_하단 Table 10> *cut-point :MAC 2.8ng/mL, ITT 5.1ng/mL -양성 : 74.32%(95% CI 62.84, 83.78) -음성 : 93.94%(95% CI 85.20, 98.32) ∴ 2.8ng/mL에서 입증하고자 했던 음성 95% CI 하한값 75%는 만족하였으나 양성 95% CI 하한값 70%에는 부합하지 않았음 ☞ MAC cutpoint 4.74~8.31ng/mL 범위에서 post-hoc 분석 시 양성/음성 일치율 모두 기준에 부합하였음(6.5.7 참조) *최대 혈중 GH 농도[ng/mL] - 건강인(그룹 D) 16.1 - 그룹A 0.1 ~ 그룹C 14.5 - ITT 대비 MAC 투여 시 GH 농도 1.4배 <2차> - 전반적 일치율 : 83.57% (95% CI 76.38, 89.29) - 그룹A를 진양성(전체 또는 음성 제외), 그룹D를 진음성으로 가정하였을 때 ·MAC : 민감도 0.87/특이도 0.96 ·ITT : 민감도 0.97/특이도 0.96 - mITT군의 34명 대상 MAC 반복검사를 실시하였으며 양성 및 음성 대상자 모두 peak GH의 유의한 차이 없었음 <안전성> - TEAEs: MAC군 154명 중 39명(25.3%)에서 77건, ITT군 157명 중 151명(96.2%)에서 761건 발생하였고 심각한 사례는 각각 MAC 1명(골절, 약물 관련x), ITT군 11명(졸음, 다한, 무력, 배고픔, 신경과민, 진전)이었음 - MAC과 관련된 TEAEs로는 37건(미각이상, 피로, 두통, 오심 등)이 보고되었고, MAC에 의한 사망, 시험 조기중단, SAE는 없었음
• **시험대상자** - 성장호르몬 결핍(GHD) 가능성이 있는 성인(group A~C) 및 건강한 성인(group D)								

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과

△ group A : GHD 가능성이 높은 환자로 다음 조건 하나 이상을 만족
· 시상하부 및 뇌하수체의 구조적 이상, 낮은 IGF-1(인슐린 유사 성장인자)
· 세 가지 이상의 뇌하수체호르몬결핍증(PHD)과 낮은 IGF-1
· 구조적 병변으로 유년기에 발병한 GHD와 낮은 IGF-1
△ group B : GHD 가능성이 중간 정도인 환자 (group A 또는 C로 평가되지 않음)
△ group C : GHD 가능성이 낮은 환자로 다음 조건 하나 이상을 만족
· 외상성 뇌손상(TBI)과 연관성이 먼 병력 또는 다른 시상하부 기능은 정상인 PHD 환자
· 뇌하수체의 추가적 결손 없이 GHD의 단독 특발성 유년기 발병

• **선정기준**
- GHD로 의심되는 병력 : 시상하부 및 뇌하수체의 구조적 이상, 시상하부 및 뇌하수체 부위의 수술 또는 방사선 요법 이력, 두부 외상, 다른 뇌하수체호르몬 결핍, 뇌하수체 또는 시상하부 병변 또는 손상이 없는 유년기의 특발성 GHD 이력

• **제외기준**
- 1개월 내 GH 치료 이력, 7일 전 GHST 실시 이력, 치료되지 않은 갑상선 질환, 성기능 저하, 약물 치료(GH 분비에 영향을 미치는 약물, 소마토스타틴, 항무스카린, CYP3A4 유도제, QT/QTc 연장 약물), 파킨슨병, 쿠싱증후군, 과량의 글루코코르티코이드 치료, type 1 당뇨 또는 잘 조절되지 않는 type 2 당뇨, 심혈관계 병력, BMI 40kg/m^2 이상인 경우 등

• **인구학적 특성**
- 166명 등록 = AGHD 의심 환자 137명 + 건강한 성인 29명
- 안전성 평가(SAF) : 1회 이상의 GHST를 실시한 157명(⊃MAC 154명, ITT 157명)
- 유효성 평가(mITT) : MAC/ITT 모두 평가 가능한 140명(Group D 25명, Group A~C 115명)

• **시험설계**
- 공개 임상이었으나 시험군 및 대조군의 GH 수치는 눈가림되었으며 각 군의 성장호르몬 자극 검사 결과가 모두 취합된 후에 연구자에게 제공하였음.
- 대상자는 7~30일 간격을 두고 순차적으로 2가지 검사를 실시하였고 serum GH 농도는 MAC 및 ITT 검사 전후 미리 설정된 시간에 측정되며 시험 결과 peak GH 수치가 cutpoint 미만인 경우 GHD 양성으로 판정함.
· MAC : 투여 전 / 투여 후 30, 45, 60, 90분 측정 → cutpoint 2.8ng/mL
· ITT : 투여 전 / 투여 후 15, 30, 45, 60, 90, 120분 측정 → cutpoint 5.1ng/mL
- 반복시험 : group A~C에서 10명씩, 총 30명 대상 MAC 검사 재실시하여 peak GH 수치 비교

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
성장호르몬 자극 검사방법으로써 새로운 성장호르몬 분비 촉진제의 안전성·유효성 평가 임상시험								
3상	AEZS-130-047 (ARD-0705-001) 2007.07~ 2011.07	안전성 유효성 PK/PD	무작위배정 교차	-건강한 성인 48명 -AGHD 환자 53명 i)GHST 결과 cut-off 미만으로 확인된 자 ·L-ARG+GHRH <4.1ug/L ·ITT <5.0ug/L ·Glucagon <3.0ug/L ·ARG <0.4ug/L ii) 뇌하수체호르몬 결핍(TSH, ACTH, GnRH, AVP)과 낮은 IGF-1이 동반된 자	<MAC> 마시모렐린 0.35mg/mL 용액으로서 0.5mg/kg 공복 경구투여 <L-ARG+GHRH> L-ARG 30g iv inf + GHRH 1.0ug/kg 최대 100ug IV bolus ※ GHRH의 유통 중단으로 시험 도중 protocol 변경되어 AGHD 환자 10명,	단회	-유효성(1차): 민감도/특이도 -안전성 -PD: GH, IGF-1 농도 -PK	<peak GH 농도 중앙값> - AGHD 환자 2.70ng/mL 건강한 성인 17.71 ng/mL - ROC 분석 시 2.7ng/mL에서 민감도 81%, 특이도 92%. <안전성> - MAC 투여한 AGHD 환자 52명 및 건강한 성인 48명 중 각각 36.5%, 20.8%에서 AE를 경험하였고 이는 L-ARG+GHRH의 60.5%, 30% 대비 낮았음 - 주요 AEs는 미각장애, 설사였고 건강한 성인 1명에서 QT 연장, T wave 이상이 관찰되었음

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
					건강한 성인 38명이 MAC 단독검사만 실시			

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- (유효성 평가)
  - (1차 평가변수) 전통적인 GHD의 gold-standard 진단방법인 ITT 검사와의 일치율을 평가하였음. ITT군의 양성 중 MAC 검사 결과도 양성인 경우, ITT군의 음성 중 MAC 검사 결과도 음성인 경우를 백분율로 평가하였음.
  - (민감도 및 특이도) AGHD 가능성이 높은 group A에서 모두 양성, 건강한 성인 group D에서 모두 음성일 것으로 가정하고 ROC 분석을 통해 MAC 검사 결과의 민감도 및 특이도를 평가하였음.
    또한 AGHD 판정에 대한 절대적인 기준이 부재하므로(개인차가 있고 비만 환자에서 조정이 필요할 수 있는 등 진단 기준은 검사마다 상이함), 052 임상에서 MAC의 cutpoint를 2.8~8.1ng/mL 범위에서 탐색적으로 평가했을 때 2.8ng/mL에서 민감도 87%, 특이도 96%였고 ~8ng/mL까지는 특이도에 최소한의 영향으로 민감도가 증가하였으며 5.1ng/mL에서 민감도 92%, 특이도 96%였음.
  - (결과) 047 임상은 건강한 성인과 GHD로 진단된 환자를 대상으로 실시한 3상 임상시험으로 마시모렐린 검사를 실시한 GHD 환자에서 관찰된 peak GH 농도는 2.70ng/mL이었음. 이는 건강한 성인에서의 peak GH 농도 17.71ng/mL과 뚜렷하게 대비되어 성장호르몬 결핍 상태를 시사하는 결과였으며 이후 핵심 052 임상 진단기준(2.8ng/mL)의 설정 근거가 되었음. 다만 052 임상의 co-primary 변수는 ITT 검사와의 음성 및 양성 일치도이고 진단기준 2.8ng/mL에서는 95% CI 하한값이 70%를 넘지 못함에 따라 post-hoc 분석을 실시하였음. co-primary를 만족하는 진단기준은 4.74ng/mL 이상이며 해당 범위에서 음성일치도는 여전히 설정된 기준(95% CI 하한≥75%)을 만족하게 되나, 이와 같이 진단기준 상향 시 현행 ITT 검사의 진단기준(5.1ng/mL)과 ITT 검사 peak GH 농도 대비 마시모렐린의 peak GH 농도가 1.4배 정도 높은 점을 근거로 과학적 타당성은 인정될 수 있지만 위양성 확률이 높아지므로 임상적으로 바람직하지 않음. GHD 진단은 성장호르몬 결핍의 절대값이 정해져 있지 않고 체중 등의 환자 내인적 요인이 크게 작용하므로 종합적인 판단이 필요하며, 불필요한 호르몬 치료를 받지 않도록 위양성 판정을 경계하는 것이 진단과정에서 주요한 과제이므로 진단기준(2.8ng/mL)에 근거한 신청사항은 인정 가능하겠음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 052 임상에서 TEAEs 발생률은 MAC 25.3%, ITT 96.2%로 인슐린 대비 마시모렐린의 안전성·내약성은 양호하였음. 약물과 관련된 SAEs는 MAC군에서는 보고되지 않았고 ITT군에서 11명, 25건 발생하였음. MAC군에서 약물과 연관된 것으로 보이는 TEAEs는 미각상실(4.5%)이 가장 빈번하였으며 피로감, 두통, 메스꺼움 등이 보고되었음. 실험실검사, 신체검사 등에서 유의한 이상소견은 없었으며 MAC군의 중단 및 조기탈락 사례는 관찰되지 않았음.
- 047 임상에서의 안전성 평가 결과 이상반응 발생률은 L-ARG+GHRH 대비 낮았고 미각이상, 설사가 주요 사례였음. 다만 이전에 T wave 이상이 관찰된 바 있었고 QT 연장에 영향을 주는 약물을 복용하던 1명에서 ECG 검사 결과 QTc 연장 및 비정상적 T wave가 보고되었음. 별도의 tQT 연구(055)를 수행한 결과 치료용량을 초과한 2.0mg/kg 단회 투여 시 약간의 QTcF 간격 연장(10ms)이 관찰되었으나 확실한 부정맥 유발 가능성(QT/QTc 간격 >20ms)은 배제되었으며 진단검사용으로 단회투여하므로 심혈관계 병력이 있고, QT 연장 약물을 투여하는 환자에 대한 잠재적 위해성을 허가사항에 명시하는 것으로 관리 가능함.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 성장호르몬 결핍의 진단 시 표준검사인 ITT는 저혈당증 등 중대한 위해성 때문에 의사의 철저한 감독하에 신중하게 수행되어야 하는 한계가 있으나 마시모렐린 경구투여를 통한 진단은 ITT 대비 절차가 단순하고 이상반응 발생률이 낮은 임상적 이점이 존재함.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로서 '의약품의 품목허가·신고·심사규정' [별표6]에 따라 해당없음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 3상 052 임상에서 GHD 진단 시 standard test로 통용되는 인슐린 내성검사(ITT, 문헌 근거 cut-point 5.1ng/mL)와의 일치율을 평가한 결과, 047 임상을 통해 미리 설정한 마시모렐린 cut-point 2.8ng/mL에서의 일치율은 각각 양성 74.32%(95% CI 62.84, 83.78), 음성 93.94%(95% CI 85.20, 98.32)였으며 미리 설정된 기준을 일부 만족하지 못함(95% CI 하한값 양성≥70%, 음성≥75%).
- 다만 cut-point가 낮아 발생하는 위음성 우려는 다음의 관점에서 고려될 수 있음.
  △정상-비정상의 경계 구간은 대개 의료진의 임의적 판정이 필요한 상황이므로 2가지 이상의 진단검사가 필요하여 다른 진단 검사 또는 재검사받을 가능성이 있으며(Lissett et al., 1999), △GHD 가능성이 높거나 낮은 환자에서의 민감도/특이도를 고려하여 진단 검사별 적절한 cut-off point를 활용하도록 권고되고 있고(Biller et al., 2002), △임상적으로 성장호르몬 결핍은 위음성에 따른 위험보다 위양성 환자에서의 호르몬 치료 부작용이 주요 경계 대상이므로 마시모렐린의 임상적 유익성은 ITT와의 높은 음성 일치율(93.94%) 및 ITT 검사 대비 뚜렷한 안전성 개선의 측면에서 인정 가능하겠음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 희귀지정 : 미국(2007.5.14., diagnosis of growth hormone deficiency)
- 허가 : 미국(2017.12.), 유럽(2019.11.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품/성분	지에이치알에이치페링(소마토렐린아세트산염), 한국페링제약(주)
허가일자	1999.6.18. (희귀)
효능효과	뇌하수체 기능 검사
용법용량	성인은 보통 1앰플을 첨부된 용제에 용해시켜 투여합니다. 비만한 환자 및 소아의 경우 1㎍/kg을 투여합니다. - GHRH 항진시험 ; 본제품을 투여하기 15-30분전 정맥카눌라를 삽입한 뒤 본제품을 투여하기 바로 직전에 혈액 2ml를 채취하여 성장호르몬 기저치를 정합니다. 본 제품 1앰플을 첨부된 용제(생리식염수) 1ml에 용해한 뒤, 그 혼합액을 1㎍/kg 용량으로 30초 이내에 정맥주사합니다. 본 제품을 투여 30분후에 정맥혈액 약 2ml를 채취하여 혈장 또는 혈청 중 성장호르몬레벨이 증가된 정도를 관찰합니다. 최대성장호르몬치가 빠르게 혹은 느리게 나타날 수 있으므로, 본 제품투여 15분, 45분, 60분, 90분후에 각각 혈액을 채취하여 검사하면 더 정확한 결과를 알 수 있습니다. 본제품은 1회 검사용입니다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국팜비오	**허가일**	2023.09.07
제품명	마크릴렌과립(마시모렐린아세트산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v2.1, 2023.4.17.
주성분 및 함량	이 약 1포 중 마시모렐린아세트산염 68mg (마시모렐린으로 60.0mg)		
효능·효과	성인 성장 호르몬 결핍의 진단		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
해당없음	해당없음	해당없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 염전성 심실 빈맥 - BMI>40kg/m2인 환자 및 CYP3A4 유도제를 병용 투여받은 환자에서 성장 호르몬 결핍의 위양성 진단	- 일반적인 의약품 감시활동 - 능동적감시방법(시판후조사)	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 임신 중 검사의 유효성과 임신 중 태아에 대한 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 능동적감시방법(시판후조사)	- 첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)