의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.05.02	접수번호	20160106269
신청구분		전문의약품		
신 청 인 (회사명)		노보노디스크제약(주)		
제 품 명		노디트로핀노디렛주 15mg/1.5ml		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		소마트로핀		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		*이 약 1ml중 소마트로핀 10밀리그램*		
최종 허가 사항	허가일자	2016.12.07.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		*미국 2000.06.20. 유럽 2000.03.19.*		
허가부서		유전자재조합의약품과	허가담당자	*강수현 심사관, 백대현 주무관, 김세은 연구관, 박윤주 과장*
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	*강수현 심사관, 백대현 주무관, 김세은 연구관, 박윤주 과장*
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1-1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 소아

1) 뇌하수체 성장호르몬 장애로 인한 소아의 성장 부전
2) 골단이 폐쇄되지 않고 염색체분석(chromosomal analysis)에 의해 터너증후군(Turner syndrome)으로 확인된 소아의 왜소증
3) 만성 신부전으로 인한 소아의 성장장애
4) 누난증후군(Noonan syndrome)으로 인한 소아의 성장장애
5) 2세-4세까지의 따라잡기 성장(catch-up growth)이 없는 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아의 성장장애
6) 소아의 특발성 저신장증(성장호르몬 부족과 관련되지 않은 성장부전, 신장 백분위 3% 미만으로 정의 되는)으로, 진단 검사를 통해 관찰치료 또는 다른 치료법이 요구되는 타 원인에 의한 저신장증을 배제한 소아환자

2. 성인

Two dynamic test에 의해 확진된 성장 호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체요법으로 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 한다.

1) 유년기 개시형 결핍증 환자는 성장 완료 후 성장호르몬 분비능을 재평가해야 한다. 다음의 환자들에 대해서는 성장호르몬 치료 후 최소 4주 후에 혈청 인슐린 유사 성장 인자(IGF-1)를 측정했을 때 -2SDS 보다 작으면 검사가 필요치 않다; 세 가지 이상의 뇌하수체 호르몬 결핍이 있는 환자, 명백한 유전적 요인 또는 구조적 시상하부-뇌하수체 이상 또는 중추신경계 종양 또는 고용량의 두개내방사선 치료로 인한 중증의 성장호르몬 결핍증 환자, 뇌하수체/시상하부의 질병 또는 손상에 의한 2차적 성장호르몬 결핍증 환자
2) 성인기 개시형 결핍증(Adult Onset) 대체요법을 시작하기 전에 적절한 대체요법에 부가적으로 시상하부 또는 뇌하수체 장애에 대한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프롤락틴 제외)을 가지고 있어야한다.

○ 용법·용량

1. 소아

이 약의 용법 및 용량은 환자마다 개별화되어야 한다. 골단 융합이 발생하면 치료를 중지한다. 성장호르몬 요법에 대한 반응은 시간에 따라 감소하는 경향이 있다. 그러나 치료 첫해에 성장속도 증가에 실패하였을 경우에는 순응도 측정과 갑상선 기능 저하증, 영양부족, 뼈의 고령화와 같은 다른 성장장애의 원인들에 대하여 철저히 평가하여야 한다.

1) 소아 성장 호르몬 결핍증
권장용량으로 1일 체중 kg당 0.07-0.1 IU (0.025-0.035mg), 또는 1일 체표면적(㎡)당 2-3 IU (0.7-1.0mg)를 피하 주사한다.

2) 터너증후군(Turner syndrome)
권장 용량으로 1일 체중 1kg당 0.13-0.2 IU (0.045-0.067mg)을 피하 주사한다. 또는 1일 체표면적(㎡)당 3.9-6 IU (1.3-2.0mg)을 피하 주사한다.

3) 만성 신부전으로 인한 성장부전
권장용량으로 1일 체중 kg당 0.14 IU (0.050mg)을 피하 주사한다. 또는 1일 체표면적(㎡)당 4.3 IU (1.4mg)을 피하 주사한다.

4) 누난증후군(Noonan syndrome)으로 인한 소아의 성장장애
누난증후군 환자 모두가 단신은 아니다. 어떤 환자들은 치료 없이도 정상 성인 신장에 도달하기도 한다. 그러므로, 이 약으로 누난증후군 환자의 치료를 개시하기 전 환자가 정말 작은지에 대해 확인을 해야 한다.
투여 용량은 0.066 mg/kg/일 까지를 권장한다.

5) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아에서의 성장장애
권장 용량으로 1일 체중 1kg당 0.1 IU (0.035mg)까지 피하 주사한다. 또는 1일 체표면적(㎡)당 3 IU (1.0 mg)까지 피하 주사한다.
의사는 성장 반응을 주의 깊게 관찰하고, 투여 용량을 결정한다.

6) 소아의 특발성 저신장증
1일 체중 1kg당 0.067mg을 피하 주사한다.

2. 성인

성인성장호르몬 결핍증
투여 용량은 환자마다 개별화 되어야 한다.
유년기 개시형 결핍증 환자는 치료의 재시작 시 0.2-0.5mg/day의 용량이 권장되며, 이후 IGF-1 농도에 기초하여 용량을 조절한다.
성인기 개시형 결핍증 환자는, 권장 시작 용량으로 1일 0.45-0.9 IU (0.15-0.3mg)의 낮은 용량을 피하 주사한다. 이 투여량은 환자 필요량에 따라 한 달 간격으로 점차적으로 증량할 수 있다. 유지용량은 사람에 따라 다양하지만 1일 최대 3 IU (1mg)을 초과하여서는 안 된다. 부작용의 발생 및 혈청 IGF-1 수치에 따라 연령과 성별에 맞게 투여용량을 적정화한다. 최소효과 용량이 사용되어야 하며 지속적인 부종 혹은 중증의 이상 감각의 경우 팔목터널 증후군을 피하기 위해 감량하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 당뇨병 환자
2) 이 약 및 이 약 성분에 대한 과민증 환자
3) 활동성 종양 환자. 두개강내 종양은 비활동성이어야 하며 항종양 치료는 성장호르몬 치료 시작 전에 완료되어야 한다. 종양의 성장이 보이면 치료가 중단되어야 한다.
4) 골단폐쇄 환자
5) 심장수술, 복부수술, 사고로 인한 다발성 외상, 급성 호흡 부전 및 유사한 질환에 따른 합병증에 의한 중대한 급성 질환 환자
6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부
7) 이 약으로 치료받고 있는 만성 신질환 소아가 신장이식을 한 경우

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심 신질환 환자(때때로 일과성의 부작용이 나타날 수 있다.)
2) 당뇨병 및 그 가족력이 있는 환자
3) 성장호르몬결핍증을 포함한 내분비장애 환자(두부골단분리증의 위험이 증가한다. 성장호르몬 요법 중 절름발이, 고관절부 또는 무릎통증을 호소하는 소아는 모두 검사하여야 한다.)

3. 이상반응

1) 소아
   ① 과민증: 때때로 발진(두드러기, 홍반등), 전신소양, 또한 주사부위의 발적, 열감, 동통 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
   ② 내분비계: 갑상선기능저하증이 나타나거나 악화되어 이 약에 의한 치료효과가 떨어질 수 있으므로 갑상선 기능을 정기적으로 검사하고 이러한 경우에는 적당한 치료를 하는 것이 바람직하다.
   ③ 간장: 때때로 AST, ALT, ALP의 상승이 나타날 수 있다.
   ④ 소화기계: 때때로 구역, 구토, 복통이 나타날 수 있다.
   ⑤ 근육, 골격계: 때때로 성장에 수반하는 견관절통, 유통성이경골, 외골증 (外骨症), 대퇴골골두활증, 대퇴골 골두괴사, 종골골기염, 측만증등의 척추변형 진행, 주기성 사지마비가 나타날 수 있다.
   ⑥ 혈액계: 백혈구수 증가, 유리지방산의 상승, 혈청 인상승이 나타날 수 있다.
   ⑦ 터너증후군환자: 이 약과 동일한 주성분을 함유하는 타제제의 무작위, 동시투여시험에서 비투여 대조군과 비교시 이 약을 투여 받은 환자에서 중이염(43％ vs 26％), 외과수술처치의(45% vs 27 %) 증가가 통계학적으로 유의성 있게 나타났다.
   ⑧ 기타: 때때로 부종, 두통, 주사부위의 동통, 피하지방의 손실, 현미경적 혈뇨, 드물게 단백뇨, CPK상승, 미오글로빈 상승이 있을 수 있다. 또 두개내압항진에 수반하는 유두부종, 시각이상, 두통, 오심 및 구토가 보고되어 있으므로 이러한 증상이 나타날 때에는 이 약의 투여를 중단하거나 감량한다.
   ⑨ 누난증후군환자 : 이 약으로 3-14세의 누난증후군 소아환자 21명을 대상으로 한 2년간의 무작위, 평행 용량군의 전향적 연구를 수행하였다. 용량은 0.033mg/kg/day와 0.066mg/kg/day을 투여하였다. 최초 2년간의 무작위 시험 후에 시험에 참여한

소아들은 최종 신장에 도달할 때까지 이 약으로 지속적인 치료를 하였다. 무작위 용량군은 유지하지 않았다. 최종 신장과 이상반응 자료는 나중에 18명의 소아로부터 수집하였다. 추적조사는 총 11년간 이루어 졌다. 6명의 추가 인원은 무작위 배정을 하지 않았으나 프로토콜을 준수하여 이상 반응 평가에 포함하였다. 시험군별 평균 투여용량을 기초로 하였을 때, 두 군간의 이상반응 발생율에 유의성 있는 차이는 없었다. 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 인플루엔자 감염, 이염, 위장염, 상기도 감염을 포함한 일반감염이었다. 순환기계통이상으로는 심장계통 이상이 보고된 이상반응 중 두 번째로 많이 보고되었다. 그러나, 선천적 심장질환은 누난증후군의 선천적인 요소이고, 이 시험기간 동안 소마트로핀 유도성 심실비대 또는 (심초음파로 판단하건데) 이미 있었던 심실비대의 확대에 대한 명확한 근거는 없었다. 성장에 영향을 줄만큼 충분히 유의성이 있다고 판단되는 기본 심장 질환이 있는 소아는 시험에서 제외하였다. 그러므로 누난증후군과 중요 심장질환이 있는 소아 환자에 대한 이 약의 안전성은 알려진바 없다. 0.033mg/kg/day을 투여한 소아 중, 척추만곡증 이상반응 1건이 있었고, 0.066mg/kg/day을 투여한 소아 중에는 4건의 척추만곡증 이상반응 4건이 있었다. 소마트로핀 치료에 대한 평균 혈청 IGF-1 표준편차수치(SDS)는 +1을 넘지 못했다. 평균 혈청 IGF-1 수치는 초기에는 낮았고, 치료기간동안은 정상이었다.

2) 성인

① 이 약과 동일한 주성분을 함유하는 타제제의 임상연구에서 건강한 성인에게 이 약의 고용량 투여시 다음 반응이 드물게 발생하였다: 두통, 국소화된 근육통, 허약, 경미한 과혈당증, 당뇨

② 생물학적 활성 또는 성장호르몬의 투여량과 연관성이 있을 수 있는 이상반응은 다음과 같다: 부종(국소화 또는 일반화) 사지경직, 관절통 및 근육통, 감각이상, 고혈압

③ 성장호르몬 결핍증을 가진 성인 환자에서 일시적인 부종, 근육통, 관절통 등이 치료초기에 보고되었다.

④ 유년기 때 성장호르몬으로 치료받은 성인들은 성인기에 생긴 결핍증 환자 보다 이상약물반응 발현이 적다.

⑤ 113명의 성인 개시형 환자 중 2명이 이 약과 동일한 주성분을 함유하는 타제제로 저용량 도입기 없이 유지요법을 시작한 후 팔목터널증후군으로 진행되었다. 투여량 감량 후 증상은 경감되었다.

3) 기타

① 대사계: 드물게 미약하고 일시적인 말초부종 또는 일반화된 부종이 나타날 수 있다.

② 근골격계: 드물게 팔목터널증후군이 나타날 수 있다.

③ 피부: 드물게 이미 존재하는 모반의 성장증가, 악성으로서의 형질전환이 나타날 수 있으므로 주의깊게 검사한다.

④ 내분비계: 드물게 여성형 유방 및 췌장염이 나타날 수 있다.

4) 성장호르몬 결핍 환자는 세포외 용적 부족을 특징으로 한다. 소마트로핀으로 치료를

시작하면, 이 부족은 해소 된다. 말초 부종을 동반하는 수분저류는 특히 성인에서 나타날 수 있다. 팔목터널증후군은 흔하지 않지만 성인에게 나타날 수 있다. 이는 보통 일시적이고, 용량의존적이며 일시적인 감량을 요할 수 있다. 경미한 관절통, 근육통, 감각이상이 나타날 수 있지만 보통 제한적이다.

소아에서의 이상약물반응은 흔하지 않거나 드물다.

임상시험에 따른 이상약물반응은 아래 표와 같다.

기관계 분류	매우 흔한 (≥1/10)	흔한 (≥1/100, <1/10)	흔하지 않은 (≥1/1,000, <1/100)	드문 (≥1/10,000, <1/1,000)
대사계 및 영양이상			성인에서 제2형 당뇨	
신경계 이상		성인에서 두통과 감각이상	성인에서 팔목터널증후군. 소아에서 두통	
피부와 피하조직 이상			성인에서 가려움증	소아에서 발진
근골격계, 결합조직이상		성인에서 관절통, 관절 강직, 근육통	성인에서 근육 강직	소아에서 관절통과 근육통
전신과 투여부위 이상	성인에서 말초 부종		성인과 소아에서 주사부위 통증. 소아에서 주사부위 반응	소아에서 말초 부종

터너증후군 소아에서 소마트로핀 치료 동안 손과 발의 성장이 증가함이 보고되었다.

고용량의 이 약으로 치료 받은 터너증후군 환자에서 중이염의 발현 빈도가 증가하는 경향이 한 공개 무작위 임상시험에서 보고된 바 있다. 하지만, 임상시험에서 낮은 용량의 그룹과 비교했을 때 귀의 감염 증가가 더 많은 귀의 수술/관 삽입을 초래하지는 않았다.

시판 후 사용 경험에 따른 이상약물반응:

위에서 언급한 이상약물반응들과 더불어 아래에 나열된 이상반응들이 자발적으로 보고되었고 이 약의 치료와 관련 가능성이 있을 것으로 판단된다. 이 이상반응들의 발생 빈도는 가용한 자료로부터 추정될 수 없다.

- 양성과 악성의 신생물(낭종과 폴립 포함):
  백혈병이 적은 수의 성장호르몬 결핍 환자에서 보고되었다.
- 면역계 이상:

과민반응.
소마트로핀에 대한 항체 형성. 이러한 항체의 역가와 결합능은 매우 낮았고 이 약 투여에 대한 성장 반응을 방해하지 않았다.

- 내분비계 이상:
  갑상선기능저하증. 혈중 티록신 수치의 감소.
- 대사계 및 영양 이상:
  고혈당
- 신경계 이상:
  양성의 두개강내 고혈압
- 근골격계와 결합조직 이상:
  대퇴골두골단분리. 이는 내분비계 이상을 나타내는 환자들에게서 더 자주 나타날 수 있다.
  레그-칼베-페르테스병. 이는 단신의 환자들에게서 더 자주 나타날 수 있다.
- 검사치:
  혈중 알칼리성 인산분해효소(alkaline phosphatase)의 증가.

4. 일반적 주의

1) 이 약으로 치료 받는 소아는 성장에 대해 전문가에 의해 주기적으로 평가 되어야 한다. 이 약으로의 치료는 성장 호르몬 결핍과 치료에 대한 전문 지식을 가진 의료진에 의해 행해져야 한다. 이는 터너 증후군, 만성 신부전과 임신주수에 비해 작게 태어난 환아의 치료에도 마찬가지다. 만성 신부전 환아의 노디트로핀 사용에 따른 최종 성인 신장에 대한 데이터는 없다.
2) 일일 최대 권장 투여량을 초과해서는 안 된다.
3) 소아에서의 신장 증가 촉진은 골단이 폐쇄 될 때까지만 기대할 수 있다.

소아

1) 프라더 윌리 증후군 환자에서의 성장호르몬 결핍 치료: 프라더 윌리 증후군 환자에게 소마트로핀 치료를 시작한 후 갑작스런 사망이 보고된 예가 있다. 이 경우 환자에게는 다음 중 한 가지 이상의 위험 인자가 있었다: 중증의 비만, 상기도 폐쇄 또는 수면 무호흡의 병력, 미확인의 호흡기 감염.
2) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 소아: 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아에서 성장 장애의 다른 의학적 이유나 치료는 투여 시작 전에 배제되어야 한다.
   사춘기 무렵에 이 약으로 임신주수에 비해 작게 태어난 환자의 치료가 시작 되는 것에 대한 경험은 제한적이므로 권장 되지 않는다.
   실버-러셀증후군(Silver-Russell syndrome) 환자에 대한 치료 경험은 제한적이다.
3) 터너 증후군: 이 약으로 치료 받는 터너 증후군 환자의 경우 손과 발의 성장에 대한 모니터링이 권장되며 만약 성장의 증가가 관찰된다면 용량의 범위 중 낮은 용량으로의 감량을 고려해야 한다.
   터너 증후군의 여아는 보통 중이염의 위험성이 증가하므로 적어도 연 1회 면밀한 귀에 대한 평가가 권장된다.
4) 만성 신부전: 만성신부전 소아의 용량은 개인에 따라 결정되어져야 하며 치료에 대한

반응에 따라 조절되어야 한다. 1년 이상 신장 질환에 대한 적절한 치료가 이루어졌을 때의 성장에 대한 지연이 명백히 확립되어야 한다. 통례적 약제 치료를 통한 요독증의 보존적 관리와 필요 시 투석은 소마트로핀의 치료 동안 유지 되어야 한다.

만성신부전 환자는 질환으로 인해 신장 기능의 감소를 일반적으로 경험한다. 그러나 소마트로핀의 치료 기간 동안 주의 깊은 관찰로 과도한 신장 기능의 감소 또는 사구체 여과율의 증가(과여과를 의미 할 수 있음.)에 대한 신장 기능 모니터링이 행해져야 한다.

5) 척추측만증: 척추측만증은 성장기에 있는 어떠한 소아에서도 진행될 수 있다. 척추측만증의 징후는 치료 중에 모니터링 되어야 한다. 그러나, 소마트로핀 치료가 척추측만증의 발생 또는 중증도를 증가시키는 것으로 보여지지는 않았다.
6) 혈당 및 인슐린: 터너 증후군과 임신주수에 비해 작게 태어난 환아는 치료 시작 전과 이후에는 매년 공복 시 인슐린과 혈당을 측정할 것이 권장된다. 당뇨의 발생 위험이 증가 된 환자의 경우(예: 당뇨의 가족력이 있는 경우, 비만, 중증의 인슐린 저항성, 흑색가시세포증)에는 경구 포도당 부하 검사가 행해져야 한다. 당뇨병이 발생하면 소마트로핀은 투여되지 말아야 한다.

   소마트로핀은 탄수화물 대사에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으므로 환자들은 포도당불내성에 대해 관찰되어야 한다.
7) IGF-1: 터너 증후군 소아와 임신주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아에서 투여 시작 전과 이후 1년에 2번씩 IGF-1 수치를 측정하는 것이 권장된다. 반복 측정한 IGF-1 수치가 연령과 사춘기 단계를 고려한 표준 수치에 비해 +2 SD를 초과할 경우, IGF-1 수치가 정상 범위 이내에 도달하도록 용량을 감소시켜야 한다.

   임신주수에 비해 작게 태어난 환아에 있어서 최종 신장 도달 전에 치료를 중단할 경우 소마트로핀 치료로 얻을 수 있는 성장의 일부가 소실될 수 있다.

성인

성인에서의 성장호르몬 결핍: 성인에서의 성장호르몬 결핍은 평생의 질환이며 적절한 치료가 필요하다. 그러나 60세 이상의 환자에서와 5년 이상의 치료 경험은 제한적이다.

일반

1) 신생물: 소마트로핀으로 치료 받은 소아 및 성인에서의 새로운 원발성 암의 위험성 증가에 대한 증거는 없다.

   종양 또는 암으로부터 완전 관해에 이른 환자들에서, 소마트로핀의 치료가 재발율의 증가와 관련이 있지 않았다.

   성장 호르몬 치료를 받은 소아암 생존자들에서 이차 신생물(second neoplasm)의 발생 위험 증가가 관찰되었다. 원발성 종양에 대해 두부의 방사선 요법을 받은 환자에게서 두개내 종양의 발생위험성이 증가했다.

   암질환의 완전 관해에 이른 환자들은 이 약으로 치료 개시 후 재발에 대해 면밀히 조사해야 한다.
2) 백혈병: 백혈병은 성장호르몬 결핍 환자의 소수에서 보고되었다. 그 중 일부는 소마트로핀으로 치료되었다. 그러나, 아무런 소인 없이 소마트로핀을 투여 받은 사람들에게서 백혈병의 발생이 증가한다는 증거는 없다.
3) 양성 구개강내 고혈압: 중증 또는 재발성 두통, 시각이상, 구역·구토가 나타날 경우

유두부종을 확인하기 위해 안기저검사를 실시해야 한다. 유두부종이 확실한 경우 양성 두개강내 고혈압을 고려해야 하며 필요 시 소마트로핀 치료를 중지한다.

현재까지 두개강내 고혈압이 정상화된 환자에의 임상처리지침에 대한 충분한 자료는 없다. 소마트로핀 치료가 재개되면, 두개강내 고혈압의 징후에 대한 신중한 모니터링이 필요하다.

두개강내 병변에 의한 성장호르몬 결핍 환자는 기저 질환의 진행 또는 재발에 대해 자주 검사해야 한다.

4) 갑상선 기능: 소마트로핀은 갑상선외 T4의 T3로의 전환을 증가시켜 초기의 갑상선기능저하증을 나타낼 수 있다. 그러므로 모든 환자에서 갑상선 기능에 대한 모니터링이 행해져야 한다. 뇌하수체저하증 환자의 경우 소마트로핀이 투여될 때 표준 대체요법은 면밀히 모니터링 되어야 한다.

뇌하수체 질환이 진행되는 환자의 경우 갑상선기능저하증이 발생할 수 있다. 터너증후군 환자의 경우 항갑상선 항체와 관련된 원발성 갑상선기능저하증의 발생 위험성이 증가한다. 갑상선기능저하증은 소마트로핀 치료 반응을 방해하므로 환자들은 갑상선 기능을 정기적으로 검사해야 하며, 필요 시 갑상선 호르몬 치료를 해야 한다.

5) 인슐린 감수성: 소마트로핀이 인슐린 감수성을 감소시킬 수도 있으므로, 포도당 불내성의 증거에 대해 환자들을 모니터링해야 한다('5. 상호작용' 항 참조). 당뇨병이 있는 환자들에 대해서는, 소마트로핀 제제의 치료가 시작된 후 인슐린 투여량의 조절이 필요할 수 있다. 당뇨병 또는 포도당 불내성이 있는 환자들은 소마트로핀 치료 기간 동안 면밀히 모니터링되어야 한다.

6) 항체: 모든 소마트로핀 제제와 마찬가지로, 소수의 환자에서 이 약에 대한 항체가 생길 수 있다. 이러한 항체들의 결합능은 낮으며 성장률에 영향이 없다. 치료에 실패한 환자는 소마트로핀에 대한 항체 테스트를 시행해야 한다.

임상시험

2개의 위약-비교 임상시험에서 심장절개나 복부수술 및 다수의 사고성 외상에 수반하는 합병증에 의한 중대한 급성질환 환자 또는 급성 호흡부전증 환자들의 사망률이 높아졌음이 보고되었다. 이들은 소마트로핀 고함량(5.3-8mg/day)이 투여 되었다. 이러한 질환을 동반하고 허가 받은 효능효과에 대한 대체용량을 투여 받는 환자에서 성장호르몬의 지속투여에 대한 안전성이 확립되지 않았다. 그러므로 중대한 급성질환을 가진 환자에서 투여지속에 대한 잠재적 위험과 유익성을 비교 평가해야 한다.

터너증후군 환자를 대상으로 한 개방표지형 무작위 임상시험(용량 범위: 0.045-0.090 mg/kg/day)에서 용량 의존적으로 외이도염과 중이염의 위험성이 증가하는 경향을 보였다. 임상시험에서 낮은 용량의 그룹과 비교했을 때 귀의 감염 증가가 더 많은 귀의 수술/관 삽입을 초래하지는 않았다.

운전 및 기계조작능에 대한 영향

이 약이 운전 및 기계조작능에 대해 영향을 미치는지의 여부는 알려진 바 없다.

5. 상호작용

1) 당질코르티코이드 병용투여에 의해 이 약의 성장촉진 작용이 억제될 수 있으므로

ACTH결핍이 병존하는 환자에 이 약을 투여하는 경우 당질코르티코이드 투여량을 주의깊게 조절한다.

2) 성장호르몬 결핍 성인 환자를 대상으로 수행된 상호작용 연구로부터의 결과는 소마트로핀 투여가 사이토크롬 P450 동종효소들에 의해 대사되는 것으로 알려진 화합물들의 청소율을 증가시킬 수도 있음을 시사한다. 특히 사이토크롬 P450 3A4에 의해 대사되는 화합물들(예, 성(性)스테로이드, 코르티코스테로이드, 항전간약, 사이클로스포린)의 청소율이 증가될 수 있어, 이 화합물들의 혈장 농도가 더 낮아질 수 있다. 이에 대한 임상적 유의성은 알려진 바 없다.
3) 소마트로핀의 최종 신장에 대한 효과는 성선자극 호르몬, 단백동화스테로이드, 에스트로겐, 갑상선 호르몬과 같은 다른 호르몬으로의 추가적인 치료에 의해 영향을 받을 수 있다.
4) 인슐린 투여 환자들에서 소마트로핀 치료 시작 후 인슐린 투여량의 조절이 필요할 수 있다('4. 일반적 주의' 항 참조).

6. 수태능, 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신: 임신, 태아 발달, 분만, 출생 후 발달에 미치는 영향에 대한 동물실험은 불충분하다. 임신중 투여에 대한 임상 데이터는 없다. 그러므로, 소마트로핀을 함유하는 제제는 임신 기간 동안 및 피임을 하지 않는 가임 여성에 투여하지 않는다.
2) 수유: 수유 중인 여성을 대상으로 한 소마트로핀 제제의 임상 연구는 행해지지 않았다. 소마트로핀은 모유를 통해 분비되는지 알려져 있지 않다.
3) 수태능: 이 약에 대한 수태능 연구는 수행되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

60세 이상의 환자에 대한 사용경험 자료가 없다.

8. 과량투여시의 처치

급성과량투여에 의해 처음에는 혈당저하, 연이어 혈당상승이 보일 수 있다. 이러한 혈당저하는 생화학적 검사로 확인되었으나, 저혈당의 임상증상은 없었다. 장기간의 과량투여는 알려진 인체 성장호르몬 과다에 의한 증상 및 징후를 초래할 수 있다.

9. 적용상의 주의

1) 피하주사하는 경우에는 주사부위를 상완, 대퇴, 복부 등 광범위하게 찾아 순서에 따라 이동하고 동일부위에 단기간 내에 반복하여 주사하지 않아야 지방조직위축증을 피할 수 있다.
2) 어느 때라도 이 약을 세게 흔들지 말아야 한다.
3) 약물 용액은 입자성 물질이 없이 맑아야 한다. 탁하거나 입자성 물질이 섞인 용액, 또는 변색된 용액은 절대로 주사하지 않는다. 펜을 한번 또는 두 번 거꾸로 돌려 보며 확인한다.
4) 투여 후에는 반드시 펜의 캡을 씌워 놓아야 한다.
5) 매 투여 시마다 새로운 주사침을 사용하여야 한다.
6) 사용하지 않을 때에는 주사침이 부착되어 있어서는 안 된다.

7) 배합금기: 배합적합성 연구가 없으므로, 이 약은 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

10. 저장상의 주의사항

1) 이 약은 냉장보관(2~8℃)하며, 동결을 피한다. 빛으로부터 보호하기 위하여 카톤에 넣어 보관한다.
2) 처음 개봉 후: 냉장보관(2~8℃)시 최대 4주까지 보관할 수 있다. 동결을 피한다.

11. 기타

1) 인성장호르몬의 투여를 받은 뇌하수체성 소인증 환자에 백혈병이 나타났다는 보고가 있다.
2) 유방암의 위험성이 증가할 수 있다는 보고가 있다.
3) 인 성장호르몬을 투여 받은 환자에서 뇌종양이 재발하였다는 보고가 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기,동결을 피해 냉소(2~8℃)에서 차광보관

제조일로부터 24개월(개봉 후 냉장보관(2-8℃)시 4주까지 보관가능)

<붙임 1-2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1]

구분 \ 자료번호	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														
제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	×	×	×	△	△	△	×	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○
면제사유																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
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]

재조합 인간성장호르몬 제제로서 특발성 저신장증에 대한 유효성을 입증하는 임상시험 자료를 제출하였으며 타당하였다. 안전성 측면에서 대조군과 유의한 차이는 없었다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 노디트로핀은 재조합 인간성장호르몬으로서, 대장균의 비병원성 균주를 숙주로 사용한 유전자 재조합 기술에 의해 생산됩니다. 아미노산 서열은 뇌하수체에서 유래된 성장 호르몬과 정확하게 일치합니다.
- 노디트로핀은 1988년 처음으로 덴마크의 허가 당국에서 승인되었습니다. 노디트로핀은 뇌하수체 성장호르몬 장애로 인한 소아의 성장 부전, 터너증후군으로 확인된 소아의 왜소증, 만성 신부전으로 인한 소아의 성장장애, 성인의 성장호르몬 결핍증, 누난증후군으로 인한 소아의 성장장애, 임신주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아의 성장장애에 대한 치료를 목적으로 현재 90개 이상의 국가에서 사용되는 의약품입니다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 대부분의 경우 저신장증은 세 가지 진단적 분류로 구분됩니다: 원발성 성장 장애(성장판 자체 이상), 속발성 성장 장애(성장판의 생리가 변화한 상태), 원인이 밝혀지지 않은 특발성 성장 장애가 그것입니다. 마지막의 특발성 성장 장애는 현재 특발성 저신장증(ISS)으로 알려져 있습니다.
- 특발성 저신장증은 성장호르몬의 분비가 정상인 저신장 아동에게서 나타납니다. 특발성 저신장증은 동일한 연령, 성, 인구에 상응하는 평균 신장 이하의 표준편차지수가 2 이상인 신장을 의미합니다. 특발성 저신장증은 하위범주로 유전성 특발성 저신장증, 비유전성 특발성 저신장증, 사춘기 지연에 따른 특발성 저신장증으로 분류되며 이는 형태적 이상증후군, 골격이형성증, 부당경량아로 인한 속발성 저신장증 및 전신성, 내분비성 질환과는 구분됩니다. 특발성 저신장증은 원인이 파악된 저신장 아동을 제외하고 남은 진단 그룹입니다.
- 성장호르몬은 IGF-I(인슐린유사성장인자-I)의 생산 증가를 통한 직선 성장을 촉진합니다. 특발성 저신장증 아동에게 성장호르몬을 투여한 무작위배정 임상시험 10건의 메타분석결과에서 1년 이상의 치료 후의 단기간 신장 성장치는 약 0~0.7 표준편차지수를 나타내었고, 이 치료를 통하여 성인 신장에 가까운 수치까지 신장이 성장되었습니다.

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 시험제목 : 한국의 특발성 저신장증 환자를 대상으로 유전자 재조합 인간 성장 호르몬(hGH)(노디트로핀 노디렛) 요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 12 개월, 공개, 무작위배정, 평행군, 다기관, 중재적 임상시험
- 설계 : 본 임상 시험은 hGH(노디트로핀® 노디렛®)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 한국인 ISS 시험 대상자들을 대상으로 한 12 개월, 공개, 무작위 배정, 평행군, 다기관, 중재 임상 시험이다. 본 임상 시험은 특발성 저신장증(idiopathic short stature; ISS)을 진단 받은 소아를 대상으로 수행되었다. 본 공개 임상 시험에서, 노디트로핀® 노디렛® 0.469mg/kg/week 의 용량을 일주일 중 7 일간 저녁 시간대에 피하 주사하였다. 2 차 방문에서, 시험대상자들은 성장호르몬 치료군(A 군) 또는 6 개월 미치료 후 6 개월 성장호르몬 치료군(B 군)에 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 2:1(A 군:B 군)의 비율로 이루어졌다. 층화는 이루어지지 않았다.
- 목적 : 한국의 특발성 저신장증 환자의 6 개월 치료 후 신장 성장속도(Ht-V)를 비치료군과 비교하여 유전자 재조합 인간성장호르몬(노디트로핀 노디렛) 요법의 유효성을 평가하기 위함이다.
- 시험대상자 : 70명
- 평가변수

- 1차 평가변수: 키 성장속도(Ht-V)
- 2차 평가변수: Ht-SDS, IGF-I, IGFBP-3

- 결과: 키 성장 속도(Height velocity; Ht-V): A 군의 우월성이 확증되었으므로 hGH 치료는 Ht-V 에 대하여 유효하였다; 추정 평균 차이(A 군 - B 군)는 5.15 cm/year (95% CI [4.09;6.21], P-value <.0001)었다. 6 개월의 치료 후 추정 평균 Ht-V 는 A 군에서 12.02 cm/year 였고, B 군에서 6.87 cm/year 었다. AEs 보고 면에서 A 군과 B 군 간에 임상적으로 관련 있는 차이는 없었다.

6.1. 임상에 대한 심사자의견

- 키 성장 속도를 통해 해당 제제의 유효성을 입증하였다. 안전성 측면에서 대조군과 유의한 차이는 없었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 한국, 유럽, 미국의 노티트로핀 효능 효과 비교 자료 제출