의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.07.08	접수번호	20150119259
신청구분	허가		
신 청 인 (회사명)	㈜엘지생명과학		
제 품 명	유트로핀펜주		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	인성장호르몬		
제조/수입 품목	제조		
제형/함량	1.69mL 중 인성장호르몬 36IU		
최종 허가 사항	허가일자	2015-12-29	
	효능·효과	효능효과 1. 소아: 1) 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 성장부전 2) 터너 증후군으로 인한 성장부전 3) 만성신부전으로 인한 성장부전 4) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아에서의 성장장애 5) 특발성 저신장증(ISS) 환아에서의 성장장애 2. 성인: two dynamic test에 의해 확인된 성장호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체요법으로서 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 한다: 1) 유년기 개시형 결핍증 (Childhood Onset): 유년기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬 결핍증임이 확인되어야 한다. 2) 성인기 개시형 결핍증 (Adult Onset): 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 시상하부 또는 뇌하수체 질환 등에 의한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프로락틴 제외)이 진단되어야 하며, 적절한 대체요법을 받고 있어야 한다.	
	용법·용량	용법용량 1. 소아 이 약의 용법 및 용량은 환자마다 개별화 되어야 한다. 1) 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 성장부전 : 보통 1주일에 체중 kg당 0.5~0.6IU(0.17~0.21mg) 또는 체표면적(㎡)당 12IU(4mg)를 3회 또는 6회 분할하여 피하주사한다.	

		2) 터너증후군으로 인한 성장부전 : 이 약을 1주일에 체중 kg당 1 IU(0.33mg)를 6~7회 분할하여 피하 또는 근육주사한다. 3) 만성신부전으로 인한 성장부전: 이 약을 1일 체중 kg당 0.15IU(0.05mg)를 피하주사한다. 4) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아: 이 약을 1주일에 체중 kg당 0.48mg를 6~7회 분할하여 피하주사한다. 5) 특발성 저신장증(ISS) 환아에서의 성장장애: 이 약을 1주일에 체중 kg당 0.37mg를 6회 분할하여 피하주사한다. 2. 성인 성인성장호르몬 결핍증 : 치료 시작시 체중 kg당 0.125 IU(0.04 mg)/주 6~7회 분할하여 피하주사한다. 이 투여량은 환자 필요에 따라 최대 체중 kg당 0.25IU(0.08mg)/주까지 점차적으로 증량할 수 있다. 부작용의 발생 및 혈청 중 insulin-like growth factor(IGF-1)의 측정치를 투여량 증가의 지침으로 하여 연령과 성별에 맞게 투여용량을 적정화한다. 최소 효과 용량(minimum effective dose)이 사용되어야 한다. 지속적인 부종 또는 중증의 이상감각의 경우에는 수근터널증후군(carpal tunnel syndrome)을 피하기 위하여 감량해야 한다.
	사용상의 주의사항	사용상의주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 당뇨병 환자 2) 악성종양 환자 3) 골단폐쇄 환자 4) 뇌하수체 기능 저하성 성장호르몬 분비감소를 일으키는 뇌종양에 의한 소인증 환자 5) 이 약으로 치료받고 있는 만성 신질환 소아가 신장이식을 한 경우 6) 이 약 및 이 약 성분에 대한 과민증 환자 7) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부 8) 심장절개나 복부수술, 다수의 사고성 외상에 수반하는 합병증에 의한 중대한 급성 질환 환자 9) 급성 호흡부전증 환자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 1) 심 신질환 환자(때때로 일과성의 부작용이 나타날 수 있다) 2) 당뇨병 및 그 가족력이 있는 환자 3) 성장호르몬 결핍증을 포함한 내분비 장애 환자(두부 골단 분리증의 위험이 증가한다. 성장호르몬 요법 중 절름발이, 고관절부 또는 무릎 통증을 호소하는 소아는 모두 검사하여야 한다) 3. 이상반응 [소아]

1) 과민증 : 때때로 발진(두드러기, 홍반 등), 전신가려움, 또한 주사부위의 발적, 열감, 동통등이 나타날 수 있으며 이러한 경우 투여를 중지한다.

2) 내분비계 : 갑상선 기능 저하증이 나타나거나 악화되어 이 약의 치료효과가 떨어질 수 있으므로 갑상선 기능을 정기적으로 검사하고 적절한 치료를 하는 것이 바람직하다.

3) 간 : 때때로 AST, ALT, ALP의 상승이 나타날 수 있다.

4) 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 복통이 나타날 수 있다.

5) 근·골격계 : 때때로 성장에 수반하는 견관절통, 유통성 이경골, 외골증 (Exotosis), 대퇴골골두활증, 대퇴골골두괴사, 종골골기염, 측만증 등의 척추변형 진행, 주기성 사지 마비가 나타날 수 있다.

6) 혈액계 : 백혈구 수 증가, 유리 지방산의 상승, 혈청 인 상승이 나타날 수 있다.

7) 기타 : 때때로 부종, 두통, 피하지방의 손실, 현미경적 혈뇨, 드물게 단백뇨, CPK상승, 미오글로빈 상승이 나타날 수 있다. 또 두개내압 항진에 수반하는 유두부종, 시각이상이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 이 약 투여를 중지하거나 감량한다.

8) 터너증후군 환자 : 무작위, 동시투여시험에서 비투여 대조군과 비교시 이 약을 투여 받은 환자에서 중이염(43% vs 26%), 외과 수술처치(45% vs 27%)의 증가가 통계학적으로 유의성있게 나타났다

[성인]

1) 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 이상 반응은 다음과 같다.

: 부종(국소화 또는 일반화), 사지경직, 관절통 및 질환, 근육통, 감각이상, 고혈압

3) 성장호르몬 결핍증을 가진 성인 환자에서 일시적인 부종, 근육통, 관절통 등이 치료 초기에 보고되었다.

4) 유년기 때 성장호르몬으로 치료받은 성인들은 성인기에 생긴 결핍증 환자보다 이상약물반응 발현이 적다.

5) 113명의 성인 개시형 환자 중 2명이 저용량 도입기 없이 유지요법을 시작한 후 팔목터널증후군으로 진행되었다. 투여량 감량 후 증상은 경감되었다.

[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, 악성으로의 형질전환이 나타날 수 있으므로 주의깊게 검사한다.

4) 내분비계 : 드물게 여성형유방 및 췌장염이 나타날 수 있다.

4. 일반적주의

1) 종양발생의 징후가 있는 환자, 두개내 병변 및 악성종양의 치료로 인해 이차적으로 성장호르몬 결핍증이 생긴 경우 투여 전 두개내 병변 및 종양의 진행 및 재발 여부를 정기적으로 확인 후 신중히 투여한다.

2) 이 약에 대한 항체가 생길 수 있으므로 항체를 정기적으로 측정하는 것이 바람직하다. 연속 투여하는 경우 항체가 생겨 효과가 감소할 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중지하고 적절한 다른 치료법을 고려한다.

3) 이 약의 당뇨형성 작용 때문에 고혈당 및 케톤증이 나타날 수 있으며 인슐린 내성을 유도할 수 있으므로 환자들에서 당불내성이 나타나는지 관찰한다. 당뇨병 환자에 이 약 치료시 당뇨병 치료제의 용량을 조절할 필요가 있다.

4) 치료되지 않은 갑상선 기능 저하증은 이 약의 성장효과를 방해할 수 있으므로 환자는 정기적으로 갑상선 기능 검사를 받아야 하며 필요시 갑상선 호르몬 치료를 해야 한다.

5) 신혈장 유량 및 사구체 여과율을 증가시켜 과다여과를 일으킬 수 있으므로 경험이 축적될 때까지 주의와 적절한 모니터링이 상당기간 요구된다.

6) 심장절개나 복부 수술 및 다수의 사고성 외상에 수반하는 합병증에 의한 중대한 급성 질환 환자 또는 급성 호흡부전증 환자 522명을 대상으로 성장호르몬의 회복효과에 대한 연구가 2개의 위약-비교 임상시험으로 수행되었다. 위약 투여 환자의 사망률(19.3 %)보다 성장호르몬 투여(투여량 5.3~8 mg/일) 환자의 사망률(41.9%)이 더 높았다. 이러한 질환을 나타내는 환자에서 성장호르몬의 지속투여에 대한 안전성이 확립되지 않았다. 그러므로 중대한 급성 질환을 가진 환자에서 투여지속에 대한 잠재적인 위험과 유익성을 비교·평가해야 한다.

7) 범하수체 기능 저하증 환자에서 성장호르몬 요법을 실시하는 경우 표준 호르몬 대체 요법을 신중히 모니터링해야 한다.

8) 성장호르몬이 척추 측만증의 발생률을 증가시키는 것으로 나타나지는 않았으나 신속한 성장을 경험한 소아에게서 척추 측만증의 진행이 나타날 수 있다. 성장 호르몬은 성장속도를 증가시키므로 성장호르몬으로 치료시 척추 측만증 병력이 있는 환자는 척추 측만증의 진행에 대해 모니터링해야 한다.

9) 중증 또는 재발성 두통, 시각이상, 구역 및 구토가 나타날 경우 유두부종을 확인하기 위해 안기저 검사를 실시해야 한다. 유두부종이 확실한 경우 두개내압 항진을 고려해야 하며 필요하다면 성장호르몬 투여를 중지한다. 현재까지 두개내압 항진이 정상화된 환자에의 임상처리지침에 대한 충분한 자료는 없다. 성장호르몬치료가 재개된다면 두개내압 항진 증상을 신중히 모니터링해야 한다.

10) 이 약을 근육주사한 후 저혈당이 나타날 수 있으므로 근육주사 전 항상 권장용량을 확인해야 한다.

11) 소아에서의 성장호르몬 요법은 성장 완료시까지 지속되어야 한다. 권장량 초과시 말단 거대증, 과혈당증, 당뇨가 유발될 수 있으므로 권장량을 초과하지 않도록 주의한다.

12) 성인의 장기치료에 대한 경험은 없다.

13) 이 약이 운전 및 기계 조작능에 대해 영향을 미치는지의 여부는 알려진 바 없다.

14) 이 약에 의해 인슐린 저항성이 일어나 혈당의 경도 상승, 요당이 나타날 수 있으므로 정기적으로 요당 등의 검사를 실시하는 것이 바람직하다.

15) 어릴 때 최종신장에 도달할 때까지 성장호르몬으로 치료한 성인의 경우 권장용량으로 치료를 시작하기 앞서 연골융합 및 접합 후에 성장호르몬 결핍증을 재평가해야 한다.

16) 이 약의 투여는 성장호르몬 결핍증 환자의 진단과 치료에 경험이 풍부한 전문가에 의해 실시되어야 한다.

17) 터너증후군 환자는 귀나 청력 장애의 위험이 높으므로 중이염과 다른 귀장애에 대해 면밀히 검사해야 한다. 또한 터너증후군 환자는 심장애(예 : 좁중, 대동맥류, 고혈압) 위험이 있으므로 이러한 상태를 면밀히 관찰해야 한다

18) 터너증후군 환자는 자가면역 갑상선 질환으로 발전할 위험이 유전적으로 높으므로 이러한 환자는 정기적으로 갑상선 기능 검사를 받고 지시한 바에 따라 치료해야 한다.

19) 골단 융합이 발생하면 치료를 중지한다. 성장호르몬 요법에 대한 반응은 시간에 따라 감소할 수 있으나 치료 첫해에 성장 속도 증가에 실패하였을 경우 순응도 측정과 갑상선기능저하증, 영양부족, 뼈의 고령화 등의 다른 성장장애 원인들에 대해 철저히 평가해야 한다.

		20) 간헐적 투여 방식에서 드물게 저혈당이 나타날 수 있으므로 이런 경우 매일 투여하는 방식으로 전환한다. 21) 만성신부전으로 인한 소아의 성장부전에 있어 치료 시작 전 1년 동안 성장을 조사하여 성장장애를 확진해야 한다. 신부전의 통상적인 치료법(산증, 부갑산성기능항진증, 영양상태 조절 포함)이 확립되어야 하며 성장호르몬으로 치료하는 동안에도 유지되어야 한다. 신장이식 시에는 치료를 중지해야 한다. 5. 상호작용 1) 당질코르티코이드 과량투여에 의한 이 약의 성장촉진 작용이 억제될 수 있으므로 ACTH 결핍이 병존하는 환자에 이 약을 투여하는 경우 당질코르티코이드 투여량을 주의깊게 조절한다. 2) 이 약의 투여가 사이토크롬 P450 매개성 항피린 청소율을 증가시켰다는 보고가 있으므로 사이토크롬 P450 간효소에 의하여 대사되는 약물(예 : 코르티코이드, 성호르몬, 항전간제, 사이클로스포린)과 병용투여시 주의한다. 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 1) 임신중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는다. 2) 이 약의 수유부에서의 투여에 대한 연구는 실시되지 않았으며 모유를 통해 약물이 이행되는지 여부도 알려진 바 없다. 그러나 다수의 약물이 모유로 이행되므로 이 약의 투여로 인한 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여하며 투여해야 할 경우에는 수유를 중단한다. 7. 고령자에 대한 투여 60세 이상의 환자에 대한 사용경험자료가 없다. 8. 과량투여시의 처치 급성 과량투여에 의해 처음에는 혈당저하, 연이어 혈당상승이 보일 수 있다. 장기간 과량투여에 의해 말단비대증의 증상이 나타날 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) 반복 제거에 의한 오염을 방지하기 위하여 주사 전후 주사침이 닿는 부분을 알콜로 닦는다. 3) 매 투여시마다 새로운 주사침을 사용하고, 사용하지 않을 때에는 주사침이 부착되어 있어서는 안 된다. 4) 투여 후에는 반드시 펜의 뚜껑을 씌워 놓아야 한다. 5) 최초사용 후 가능한 빨리 사용해야 한다. 10. 저장상의 주의사항 차광냉장보관(2~8℃)하며 냉동시키지 않는다. 최초 사용 후에 차광냉장보관(2~8℃) 보관 시 42일간 유효하며, 동결을 피한다. 11. 기타 1) 인성장호르몬의 투여를 받은 뇌하수체성 소인증 환자에 백혈병이 나타났다는 보고가 있다. 2) 유방암의 위험성이 증가할 수 있다는 보고가 있다.

		3) 인성장호르몬을 투여 받은 환자에서 뇌종양이 재발하였다는 보고가 있다.		
	저장방법 및 사용기간	저장방법: 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관 유효기간: 제조일로부터 18개월		
	허가조건	재심사		
국외 허가현황		-		
허가부서			**허가담당자**	*주무관, 연구관(사무관), 과장*
심사부서		유전자재조합의약품과	**심사담당자**	*(기시)* *김광재 주무관,* *남경탁 연구관,* *박윤주 과장*
GMP* 평가부서			**GMP 담당자**	*주무관, 사무관(연구관), 과장*