안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 1월 28일

담당자	연구관	과 장
김영은	정지원	최영주

① 회 사 명	싸이젠코리아㈜	② 문서번호	20120168330 20120168360
③ 제 품 명	싸이트로핀에이카트리지주5mg(15IU)(소마트로핀)(유전자재조합) 싸이트로핀에이카트리지주10mg(30IU)(소마트로핀)(유전자재조합)	④ 구분	전문의약품, 수입, 동등생물의약품, 뇌하수체호르몬제(분류번호 : 241)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	싸이트로핀에이카트리지주5mg(15IU) 1카트리지(1.5mL) 중 소마트로핀 5.0 밀리그램 (숙주 : *E. coli*) 싸이트로핀에이카트리지주10mg(30IU) 1카트리지(1.5mL) 중 소마트로핀 10.0 밀리그램 (숙주 : *E. coli*)		
⑥ 성 상	무색투명한 카트리지에 충전된 무색의 주사액		
⑦ 신청효능·효과	**1. 소아** 1) 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아의 성장부전 2) 골단이 폐쇄되지 않고 염색체분석에 의해 터너증후군으로 확인된 소아의 성장부전 3) 만성신부전으로 인한 소아의 성장부전 4) 프라더-윌리 증후군 소아의 성장 및 체구성 개선 5) 출생 체중과/또는 신장 < 2 SD(Standard Deviation)로서 만 4세 또는 그 이후까지 성장 [마지막 1년 동안의 HV SDS (Height Velocity Standard Deviation Score)<0]에 도달하지 못한, 임신 주수에 비해 작게 태어난 (small for gestational age ; SGA) 저신장 소아에서의 성장 장애 [신장 SDS (Standard Deviation Score)<-2.5, 부모 요소 보정한 SDS<-1] 6) 소아의 특발성 저신장증(Idiopathic Short Stature, 성장호르몬 부족과 관련되지 않은 성장부전) 신장 SDS(Height Standard Deviation Score)가 -2.25 이하로 정의되고, 성장률이 정상범위의 성인신장에 도달하지 못할 것으로 예측되는, 진단 검사를 통해 관찰치료 또는 다른 치료법이 요구되는 타 원인에 의한 저신장증을 배제한, 아직 성장판이 닫히지 않은 소아환자 **2. 성인** Two dynamic test에 의해 확진된 성장호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체요법으로서 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 합니다. 1) 소아기 개시형 : 소아기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬 결핍증임이 확인되어야 합니다. 2) 성인기 개시형 : 성장호르몬 대체 요법을 시작하기 전 적절한 대체 요법에 부가적으로 시상하부 또는 뇌하수체 장애에 대한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도		

<table>
<tr><td></td><td>한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프로락틴 제외)을 갖고 있어야 합니다.</td></tr>
<tr><td>⑧ 신청용법·용량</td><td>이 약의 용법 및 용량은 환자마다 개별화 되어야 합니다.

1. 소아
1) 소아 성장호르몬 결핍증 : 권장용량으로 1일 체중 kg당 0.025-0.035mg(0.07-0.1IU) 또는 1일 체표면적(m^2)당 0.7-1.0mg(2.1-3.0IU)을 피하주사 합니다.
2) 터너증후군 환자 : 권장용량으로 1일 체중 kg당 0.045-0.050mg(0.14IU), 체표면적(m^2) 당 1.4mg(4.3IU)을 투여할 수 있습니다.
3) 만성신부전으로 인한 소아의 성장부전 : 권장용량으로 1일 체중 kg당 0.045-0.050mg (0.14IU)을 피하주사 합니다. 또는 1일 체표면적(m^2)당 1.4mg(4.3IU)을 투여할 수 있습니다.
4) 프라더-윌리 증후군 환자 : 권장용량으로 1일 체중 kg당 0.035mg 또는 1일 체표면적(m^2) 당 1.0mg을 피하주사 합니다. 1일의 용량은 2.7mg을 초과하여서는 안 됩니다. 성장속도가 연간 1cm 이하 및 골단이 거의 폐쇄된 소아에는 투여하지 않습니다.
5) 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아 : 최종 신장에 도달될 때까지 권장용량으로 1일 체중 kg당 0.035mg 또는 1일 체표면적(m^2) 당 1mg을 피하주사 합니다. 1년 후에 신장속도 SDS가 +1 미만이라면, 치료를 중단해야 합니다. 신장 성장 속도가 2cm/년 미만이고, 골단 성장판 폐쇄에 해당하는 골연령 >만 14세(여자) 또는 >만 16세(남자)인지 확인이 필요한 경우에는, 치료를 중단해야 합니다.
6) 소아의 특발성 저신장증 : 권장용량으로 1일 체중 kg당 0.067mg(0.2IU)까지 또는 1일 체표면적(m^2)당 2.0mg(6.0IU)까지의 용량을 피하주사 합니다.

표. 효능·효과 별 소아의 권장량
<table>
<tr><th>효능·효과</th><th>1일 체중 kg당 용량</th><th>1일 체표면적(m^2)당 용량</th></tr>
<tr><td>소아 성장호르몬 결핍증</td><td>0.025-0.035mg</td><td>0.7-1.0mg</td></tr>
<tr><td>터너 증후군</td><td>0.045-0.050mg</td><td>1.4mg</td></tr>
<tr><td>만성 신부전으로 인한
소아의 성장 부전</td><td>0.045-0.050mg</td><td>1.4mg</td></tr>
<tr><td>프라더-윌리 증후군</td><td>0.035mg</td><td>1.0mg</td></tr>
<tr><td>임신주수에 비해 작게 태어난
저신장 소아</td><td>0.035mg</td><td>1.0mg</td></tr>
<tr><td>소아의 특발성 저신장증</td><td>0.067mg까지 투여</td><td>2.0mg까지 투여</td></tr>
</table>

2. 성인
1) 성인의 성장호르몬 결핍증 : 권장 시작용량으로 1일 체중 kg당 0.006mg(0.018IU)을 피하주사하며 필요에 따라 최대 1일 체중 kg당 0.012mg(0.036IU)까지 점차적으로 증량할 수 있습니다. 이상반응의 발생 및 혈청 중 인슐린양성장인자(IGF-1)치에 따라 연령과 성별에 맞게 투여용량을 적정화합니다. 최소 효과 용량이 사용되어야 하며 지속적인 부종 혹은 중증의 이상감각의 경우 손목터널증후군을 피하기 위해 감량하여야 합니다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법
및 사용기간</td><td>밀봉용기, 차광, 동결을 피하여 냉장(2-8℃) 보관
제조일로부터 24개월</td></tr>
</table>

⑩ 기원 및 개발경위	동 제품은 싸이트로핀에이카트리지주 15IU, 30IU로 기 허가되어 있었으나 유럽에서 동등생물의약품(바이오시밀러)으로 허가받은 'Omnitrope' 제출자료를 근거로 하여 동등생물의약품으로 품목허가를 재신청한 것임
⑪ 약리작용기전	성장호르몬
⑫ 국내외 사용현황	○ 국내 기허가 현황 ※ 효능효과 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아의 성장부전 싸이젠코리아(주) 2009.04.17. 싸이트로핀에이주 17.4IU (품목취하 2013.07.24.) 2009.03.20. 싸이트로핀에이카트리지주 15IU (품목취하 2013.07.26.) 2009.03.20. 싸이트로핀에이카트리지주 30IU (품목취하 2013.07.24.) 한국산도즈(주) 2009.04.17. 옴니트로프주 17.4IU (품목취하 2013.06.20.) 2009.03.20. 옴니트로프카트리지주 15IU (품목취하 2013.06.20.) 2009.03.20. 옴니트로프카트리지주 30IU (품목취하 2013.06.20.) ○ 유럽 허가(2006.04.12, 동등생물의약품) ○ 미국 허가(2006.03.30, 505b2)
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규 품목 8. 동등생물의약품
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 나목에 의한 재심사 대상 의약품임

붙임 **1. 안전성·유효성 검토요약 보고서**

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규 품목 8. 동등생물의약품

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)														
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	△	○	△	△	△	△	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	○	○	×	×	×	○	×	○	○
면제사유	· 완제의약품과 원료의약품의 조성이 동일하므로 제3호 나목 3의 자료는 원료의약품의 가혹시험으로 갈음 · 제4호 가, 다, 라, 마목의 자료는 동등생물의약품의 특성 및 나목 자료의 동등성 입증을 근거로 갈음 · 제5호 다목의 자료는 제4호 나목의 반복투여 독성시험에서 측정한 독성동태 자료로 갈음																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 신청한 제품은 대조약인 지노트로핀과 비임상 및 임상시험에서 비교시험을 실시하여 동등함을 확인하였음. 소마트로핀 동등생물의약품의 비임상 및 임상 가이드라인(2011.12)에 따르면 반복투여 독성시험 설계 등에서 미흡한 부분이 있으나 초창기 바이오시밀러 제품인 점, 기허가되어 사용되고 있었으나 안전성에 대한 문제가 없었던 점 등을 고려하여 종합적으로 평가하였음.
- 건강인 대상 5건의 임상 1상 시험과 성장호르몬 결핍 소아 대상 3상 시험결과 대조약(지노트로핀)과 동등성을 보여 작용기작 등을 고려할 때 대조약의 모든 적응증을 외삽하는 것은 가능함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 동 제품은 유럽 최초의 동등생물의약품으로 국내 및 WHO 국제 바이오시밀러 규정이 확립되기 전 개발된 제품임. 유럽에서 동등생물의약품으로 허가 받았으나 미국에서는 일종의 자료제출의약품(505(b)(2))으로 품목허가를 받았으며 국내에도 자료제출의약품 중 기타로 분류되어 허가되어 있었음. 동등생물의약품으로 허가 받기 위해 다시 품목허가 신청하였으며 기존 품목은 허가를 취하함

1.2. 약리작용기전

- 성장호르몬으로서 내인성 성장호르몬 결핍 등에 의한 성장부전 환자에게 골격성장을 자극함. 즉 골단판 세포를 직접 자극하여 IGF-1 분비를 통한 성장 신호 전달을 매개함

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 이 약의 주성분인 소마트로핀은 대조약과 동일한 아미노산 서열 및 동등한 물리화학적, 생물학적 성질을 확인함
- 완제의약품은 1 카트리지 내 5.0 mg(15 IU) 및 10.0 mg(30 IU)의 주성분이 포함된 액상 주사제임

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품 및 완제의약품 3배치 이상 사용기한에 적합한 안정성 시험 자료를 제출함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

구분	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	SD 랫드	피하	14일(1일1회)	0, 2, 8 mg/kg	○	- 사망 없음 - 8mg/kg군에서 체중 증가 및 사료량 섭취 증가가 관찰됨
국소내성 시험	토끼	근육, 정맥, 피하	7일(1일1회, 14일 추적관찰)	5 mg /animal	○	시험약 액상제형 3.3mg/ml, 5.0mg/ml 및 동결건조분말제형을 비교 - 유의한 독성 차이가 관찰되지 않음

	토끼	근육, 정맥, 피하, 동맥, 부정맥	단회	5 mg /animal	○	시험약 액상제형 6.7mg/ml(낮은 불순물), 시험약 액상주사제형 6.7mg/ml(높은 불순물), 시험약 동결건조분말제형 5.0mg/ml, 지노트로핀 5mg/ml과 0.9% 생리식염수를 비교 - 유의한 독성 차이가 관찰되지 않음

4.2. 검토의견

'소마트로핀 동등생물의약품의 비임상 및 임상 가이드라인(2011.12)'에 따르면 시험기간은 최소 4주 이상으로, 시험약과 대조약과의 비교를 수행하도록 하고 있으나 이 품목의 경우 가이드라인이 개발되기 전에 유럽에서 바이오시밀러로 허가받은 초창기 제품임을 감안하였음. 또한 임상시험 결과 및 2009년도부터 국내에서 허가되어 사용된 경험을 확인한 바 안전성에 대한 문제가 없었음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

시험종류	종 및 계통	투여방법	시험결과
체중증가 시험	뇌하수체를 적출한 Wistar 랫드	10일, 피하, 5㎍	NIBSC 표준품과 시험약군들은 vehicle군에 비하여 체중증가량을 통계적으로 유의하게 증가(6~7배)시켰으며 군간 유의한 차이를 나타내지 않았음
체중증가 시험	뇌하수체를 적출한 Wistar 랫드	10일, 피하, 5㎍ (한 군만 10㎍)	NIBSC 표준품과 시험약의 2제형은 vehicle군에 비하여 체중증가량을 통계적으로 유의하게 증가(4배)시켰으며 군간 유의한 차이를 나타내지 않았음. 10㎍ 투여군은 5㎍ 투여군에 비해 유의한 증가를 나타냄
경골성장 시험	뇌하수체를 적출한 Wistar 랫드	0.02, 0.16IU	NIBSC 표준품과 2가지 농도의 액상제형 시험약, 노디트로핀, 지노트로핀의 역가를 비교하였으며 유사하였음 불순물 양의 차이가 있는 시험약을 비교한 결과 역가는 유사하였음
체중증가 시험	뇌하수체를 적출한 Wistar 랫드	10일, 피하, 5㎍	NIBSC 표준품과 3가지 용량의 동결건조분말제형 시험약 및 지노트로핀은 vehicle에 비하여 체중증가량을 통계적으로 유의하게 증가(4배)시켰으며, 군간 유의한 차이를 나타내지 않았음
체중증가 시험	뇌하수체를 적출한 Wistar 랫드	10일, 피하, 5㎍	NIBSC 표준품과 여러 농도의 시험약 액상제형은 vehicle군에 비하여 체중증가량을 통계적으로 유의하게 증가(약2.5배)시켰으며, 군간 유의한 차이를 나타내지 않았음
체중증가 시험	뇌하수체를 적출한 Wistar 랫드	10일, 피하, 5㎍	NIBSC 표준품과 여러 농도의 시험약 액상제형 및 동결건조분말제형은 vehicle군에 비하여 체중증가량을 통계적으로 유의하게 증가(약 2.4~3.4배)시켰으며, 군 간 유의한 차이를 나타내지 않았음
시험관내 세포증식 시험	-	-	시험약 액상제형 3.3mg/ml, 6.7mg/ml, 10.0mg/ml, 시험약 동결건조분말제형 5.0mg/ml 및 지노트로핀은 유사한 세포증식 결과를 나타냄

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 해당사항 없음

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

• 반복투여 독성시험에서 독성동태시험을 실시함

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

• 1상 임상시험 5건이 건강한 대상자에서 수행되었음. 시험약은 대조약과 비교 시 제형이나 농도에 상관없이 AUC와 Cmax의 90% 신뢰구간이 80~125%로 대조약과 유사한 약동학적 특성을 나타냈으며, 약력학적 지표에서도 유사하게 나타남을 확인함.

• 3상 임상시험으로는 시험약 동결건조분말제형과 대조약을 9개월간 비교하였을 때 대조약과 동등한 결과를 보였음

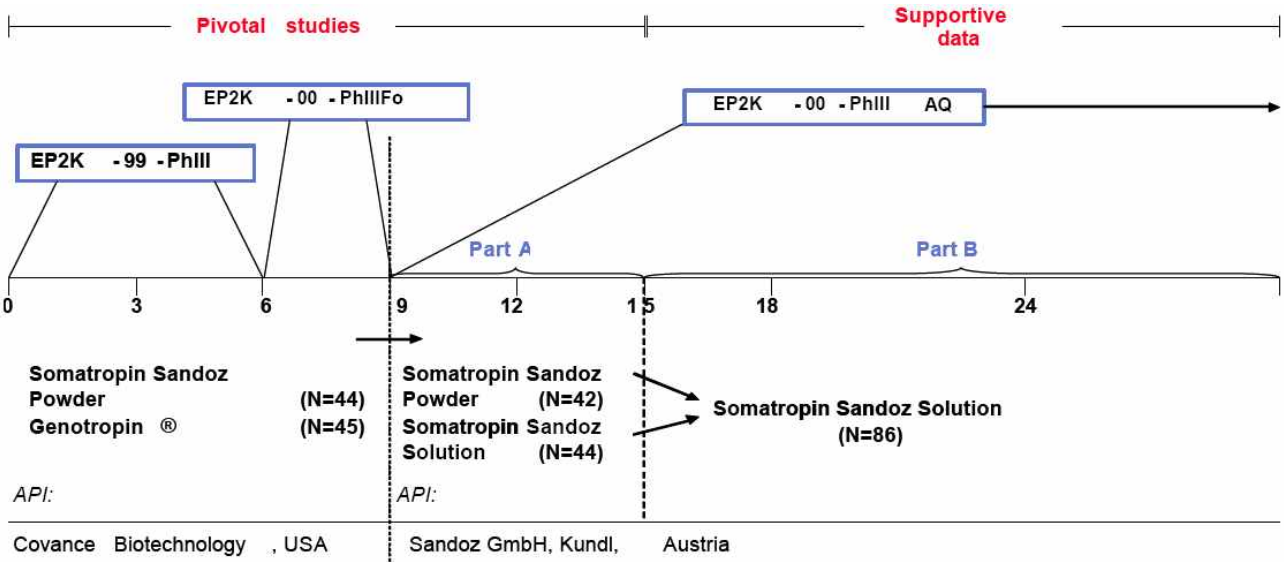
• 시험약 동결건조분말제형과 액상제형간의 비교를 위해 6개월간 시험하였을 때 제형 간 동등한 것으로 나타남

• 임상시험성적자료 요약표

단계	임상시험번호	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
1상	EP2K-99-PhISUSA	이중맹검 무작위배정 위약대조 교차시험 (2-way)	건강한 성인 남 6명 여 6명	시험약(동건) 위약 -피하, 5mg	1회	약동학 - C_{max} - T_{max} - AUC_{inf} - $t_{1/2}$ 약력학 - IGF-1 - IGFBP-3 - NEFA	시험약 동결건조분말제형에 대한 탐색적 약동학 시험임.
1상	EP2K-99-PhIUSA	이중맹검 무작위배정 교차시험 (2-way)	건강한 성인 남 12명 여 13명	시험약(동건) 대조약 (지노트로핀) -피하, 5mg	1회	약동학 - C_{max} - AUC_{inf} 약력학 - IGF-1 - IGFBP-3 - NEFA	시험약 동결건조분말제형과 대조약(지노트로핀)은 AUC 및 Cmax의 90% CI가 80~125%였으며 매우 유사한 약동학적 및 약력학적 특성을 보임.
1상	EP2K-00-PhIAQ	이중맹검 무작위배정 교차시험 (2-way)	건강한 성인 남 12명 여 12명	시험약(동건) 시험약(액상) -피하, 5mg	1회	약동학 - C_{max} - AUC_{inf} 약력학 - IGF-1 - IGFBP-3 - NEFA	시험약 동결건조분말제형(Covance)과 액상제형(Sandoz)은 AUC 및 Cmax의 90% CI가 80~125%였으며 매우 유사한 약동학적 및 약력학적 특성을 보임.
1상	EP00-104	이중맹검 무작위배정 교차시험 (3-way)	건강한 성인 36명	시험약(동건) 시험약(액상, 3.3mg/mL) 대조약 (지노트로핀) -피하, 5mg	1회	약동학 - C_{max} - AUC_{inf} 약력학 - IGF-1 - IGFBP-3 - NEFA	시험약 동결건조분말제형과 액상제형(3.3mg/mL) 및 대조약(지노트로핀)은 모두 매우 유사한 약동학적 및 약력학적 특성을 보임.

1상	EP00-105	이중맹검 무작위배정 교차시험 (3-way)	건강한 성인 36명	분말 5mg/mL 액상(6.7mg/mL) 대조약 (지노트로핀) - 피하, 5mg	1회	약동학 - C_{max} - AUC_{inf} 약력학 - IGF-1 - IGFBP-3 - NEFA	시험약 동결건조분말제형과 액상제형(6.7mg/mL) 및 대조약(지노트로핀)은 모두 매우 유사한 약동학적 및 약력학적 특성을 보임.
3상	EP2K-99-PhIII(6개월), EP2K-00-PhIIIFo(3개월)	공개 무작위배정 비교	성장호르몬 결핍(GHD) 환아 86명 (89명)	시험약(동건) 대조약(지노트로핀) - 피하 - 0.03mg/kg/day(0.1IU/kg/day)	9개월	성장속도 표준편차의 점수(HVSDS), 성장속도(HV), 신장 표준편차 점수(HSDS), 신장(body height)	- 성장호르몬 결핍 소아에서 시험약 동결건조분말제형(Covance)과 대조약의 유효성과 안전성이 동등함을 입증하기 위한 시험임 - 베이스라인 시점에서 시험약과 대조약의 평균 신장은 113.3, 109.3cm였으며 치료 후 6, 9개월 후 시험약은 119.5, 121.9cm, 대조약은 115.3, 117.7cm로 각각 베이스라인과의 차이값은 두 군간 유사하였음 - 베이스라인 시점 및 6개월 9개월에서 시험약의 HSDS는 각 -2.99, -2.43, -2.26이었으며 대조약의 HSDS는 각 -3.14, -2.65, -2.48로 두 군간 유사하였음 - HV는 시험군과 대조군에서 유사하였으며 각각 베이스라인에 3.83, 3.94, 6개월에 11.67, 11.56, 9개월에 10.65, 10.72였음 - HVSDS는 시험군과 대조군에서 유사하였으며 각각 베이스라인에 -2.27, -2.27, 6개월에 7.05, 5.92, 9개월에 5.89, 5.00이었음 - 항약물항체가 나타났으나 중화항체는 아니었으며 유효성에 영향을 미치지 않았음
3상	EP2K-00-PhIII AQ Part A	공개 무작위배정 비교	성장호르몬 결핍(GHD) 환아 86명	시험약(동건) 시험약(액상) - 피하 - 0.03mg/kg/day(0.1IU/kg/day)	6개월 (9~15개월)	성장속도 표준편자의 점수(HVSDS), 성장속도(HV), 신장 표준편차 점수(HSDS), 신장(body height)	- 성장호르몬 결핍 소아에서 시험약의 2가지 제형(동결건조분말제형(Sandoz)과 액상제형) 간에 유효성과 안전성이 동등함을 입증하기 위한 임상시험임 - 동결건조분말제형과 액상제형에서 신장은 각각 121.9, 117.7cm에서 126.1, 122.0cm가 되었음. HSDS는 각각 -2.26, -2.48에서 -1.99, -2.21로, HV는 각각 10.65, 10.72cm/년에서 9.28, 9.36cm/년, HVSDS는 5.89, 5.00에서 4.43, 3.61이었음. 시작 시점과의 차이값은 두 군간 유사하였음.
3상	EP2K-00-PhIIIAQ Part B	공개 무작위배정 비교	성장호르몬 결핍(GHD) 환아 86명	시험약(액상) - 피하 - 0.03mg/kg/day(0.1IU/kg/day)	69개월 (15~84개월)	안전성 최종신장	- EP2K-00-PhIIIAQ Part B는 성장호르몬 결핍 소아에서 시험약의 액상제형이 장기간 유효성과 안전성을 나타냄을 입증하기 위한 임상시험임 - 면역원성은 9개월까지 시험약에서 높게 나타났으나 9개월에 시험약 변경(Covance→Sandoz) 후 감소하는 경향을 나타냈음

							- 84개월의 치종신장은 시험약군과 대조약 포함군에서 각각 172.5, 172.4cm였다.
3상	EP2K-02-PhIII-Lyo	비비교 다기관	성장호르몬 결핍(GHD) 환아 51명	시험약(동건) - 피하 - 0.03mg/kg/day(0.1IU/kg/day)	48개월	성장속도 표준편자의 점수(HVSDS), 성장속도(HV), 신장 표준편차 점수(HSDS), 신장(body height)	- 치료경험이 없는 내인성 성장호르몬 결핍 소아를 대상으로 시험약 동결건조분말제형을 투여한 임상시험임. - 베이스라인 시점에서 평균 신장은 111.5cm였으며 치료 후 6, 12, 24, 36, 48개월 후 신장과 처음 신장과의 차이는 각각 5.95, 10.37, 18.00, 24.80, 32.66cm였음. HSDS도 -3.21에서 이후 -2.51, -2.15, -1.68, -1.39, -1.11로 증가하였음 - HV는 3.7에서 3개월에 12.97cm/년으로 급격하게 증가하였으며 12개월에 10.39cm/년 이후 30개월부터 48개월 까지는 약 6.5cm/년 이었음 - HVSDS는 베이스라인에 -2.72였으나 3개월에 최고값 9.23을 나타낸 이후 감소하여 30개월 이후에는 약 1.5였으나 베이스라인과의 차이는 유의하였음
3상	EP2K-00-PhIIIb-E	비비교 다기관	성장호르몬 결핍(GHD) 또는 터너증후군 환아* 70명 * 터너증후군 환아는 실제 시험에서 등록되지 않았음	시험약(액상) - 피하 - 0.03mg/kg/day(0.1IU/kg/day)	2년 이상 또는 성장판이 닫힐 때까지	성장속도 표준편자의 점수(HVSDS), 성장속도(HV), 신장 표준편차 점수(HSDS), 신장(body height)	- 치료시작 시점에서 평균 신장은 118.7cm였으며 치료 1년과 2년 후 각각 128.0, 136.0cm로 증가하였음 - 평균 HSDS는 -2.24였으나 치료 12개월, 48개월, 60개월 후 -1.55, -0.91, -0.76으로 증가하였음 - HV는 베이스라인 시점 3.86cm/년에서 처음 3개월에 급격하게 증가하였으며 베이스라인 HV와 12개월 및 48개월 시점의 HV의 차이는 각각 5.5, 2.37cm/년 이었음. 첫 3개월 HV의 급격한 증가는 HVSDS값에서도 유사하게 나타났으며 정상인의 평균 HVSDS 값보다 높게 나타났음



6.1.2. 검토의견

- 건강한 대상자를 대상으로한 여러 1상 임상시험에서 시험약(동결건조분말제형, 액상제형)은 대조약인 지노트로핀과 약동학적, 약력학적으로 동등성함을 입증하였음.
- 성장호르몬 결핍 소아를 대상으로 한 3상 임상시험에서 일차평가변수로 신장, 성장속도, 성장속도의 표준편차 점수, 신장의 표준편차 점수(HVSDS) 등을 평가하였으며 시험약과 대조약은 차이가 없는 것으로 나타남. 지노트로핀 3상 임상시험에서 이전에 치료받지 않은 시험대상자를 지노트로핀으로 1년 동안 투여하였을 때 신장의 표준편차 점수(HVSDS)의 SD값을 이용하여 일차평가변수 중 하나인 신장의 표준편차 점수(HVSDS)에 대하여 동등성 기준을 설정하였음. 초창기 동등생물의약품 개발 제품으로 여러 평가변수에 대한 결과를 각각 대조약과 비교하였으며 동등성 기준은 부차적으로 이용되었음.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 유럽 품목허가 2006.04.12.

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 지노트로핀과의 허가사항 비교자료 제출
- 유럽 SmPC, 제출자료증명서

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 1월 28일

담당자	연구관	과 장
김진아	정지원	최영주

<table>
<tr><td>회 사</td><td>싸이젠코리아(주)</td><td>제품명</td><td>싸이트로핀에이카트리지주5mg (15IU)(소마트로핀),
싸이트로핀에이카트리지주10mg (30IU)(소마트로핀)</td></tr>
<tr><td>성분명</td><td>소마트로핀</td><td>제 형</td><td>주사제</td></tr>
<tr><td>구분</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>분류번호</td><td>241</td></tr>
<tr><td>신 청</td><td colspan="3">□ 1) 신약
■ 2) 자료제출의약품(신규 품목, 동등생물의약품)
□ 3) 당해품목 허가변경</td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td colspan="3">
<table>
<tr><td rowspan="4">구분 \ 제출자료</td><td colspan="16">자 료 번 호</td></tr>
<tr><td rowspan="3">1</td><td colspan="15">2</td></tr>
<tr><td colspan="8">가</td><td colspan="7">나</td></tr>
<tr><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td></tr>
<tr><td>자료범위</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>비고</td><td colspan="16"></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td rowspan="2">주성분에 대한 정보</td><td colspan="3">주성분(원료약품 및 그 분량)</td></tr>
<tr><td colspan="3">싸이트로핀에이카트리지주5mg(15IU) : 소마트로핀 5.0 밀리그램
싸이트로핀에이카트리지주10mg(30IU) : 소마트로핀 10.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td>주성분 시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험
■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량
□ 기타</td></tr>
<tr><td>제제 시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험
■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 ■ 건조감량/함습도
■ 확인 ■ 순도 □ 역가 ■ 함량
■ 기타(실용량, 보존제 함량)</td></tr>
<tr><td>종합 검토의견</td><td colspan="3">적합</td></tr>
</table>