의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.08.20.	접수번호	20150143941
신청구분		전문의약품		
신 청 인 (회사명)		노보노디스크제약(주)		
제 품 명		노디트로핀노디렛주 15mg/1.5ml(소마트로핀, 유전자재조합)		
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	*백대현 주무관, 오일웅 연구관, 박윤주 과장*
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	*백대현 주무관, 오일웅 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 IGF-1을 측정했을 때 -2SDS 보다 작으면 검사가 필요치 않다; 세 가지 이상의 뇌하수체 호르몬 결핍이거나, 명백한 유전적 요인 또는 구조적 시상하부-뇌하수체 이상 또는 중추신경계 종양이나 고용량의 두개내방사선 치료로 인한 중증의 성장호르몬 결핍증, 중증의 성장호르몬 결핍증, 뇌하수체/시상하부의 질병 또는 손상에 의한 2차 성장호르몬 결핍증
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)를 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 (25-35㎍), 또는 1일 체표면적(㎡)당 2-3 IU (0.7-1.0mg)를 피하 주사한다.

2) 터너증후군(Tuner syndrome)
권장 용량으로 1일 체중 1kg당 0.13-0.2 IU (45-67㎍)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 (50㎍)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 (35㎍)까지 피하 주사한다. 또는 1일 체표면적(㎡)당 3 IU (1.0 mg)까지 피하 주사한다.
의사는 성장 반응을 주의깊게 관찰하고, 투여 용량을 결정한다.

6) 소아의 특발성 저신장증
1일 체중 kg당 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 추천되며, 이후 IGF-1 농도에 기초하여 용량을 조절한다.
성인기 개시형 결핍증 환자는, 권장 시작 용량으로 1일 0.45-0.9IU(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 3IU(1mg)을 초과하여서는 안 된다. 부작용의 발생 및 혈청 중 인슐린양성인자(IGF-1)치에 따라 연령과 성별에 맞게 투여용량을 적정화한다. 최소효과 용량이 사용되어야 하며 지속적인 부종 혹은 중증의 이상 감각의 경우 팔목터널증후군을 피하기 위해 감량하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항
- 변경사항 없음

○ 저장방법 및 사용기간

- 변경사항 없음

<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
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

- 1988년 덴마크에서 최초 허가
- 2004년 국내 허가 (적응증 : 뇌하수체 성장호르몬 장애로 인한 소아의 성장 부전, 터너증후군으로 확인된 소아의 왜소증, 만성 신부전으로 인한 소아의 성장장애, 성인의 성장호르몬 결핍증) 이후 "누난증후군으로 인한 소아의 성장장애", "임신주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아의 성장장애" 적응증 추가
- 특발성 저신장증에 대해 적응증 추가 신청(국내에서 확증적 임상시험 실시)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

• 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

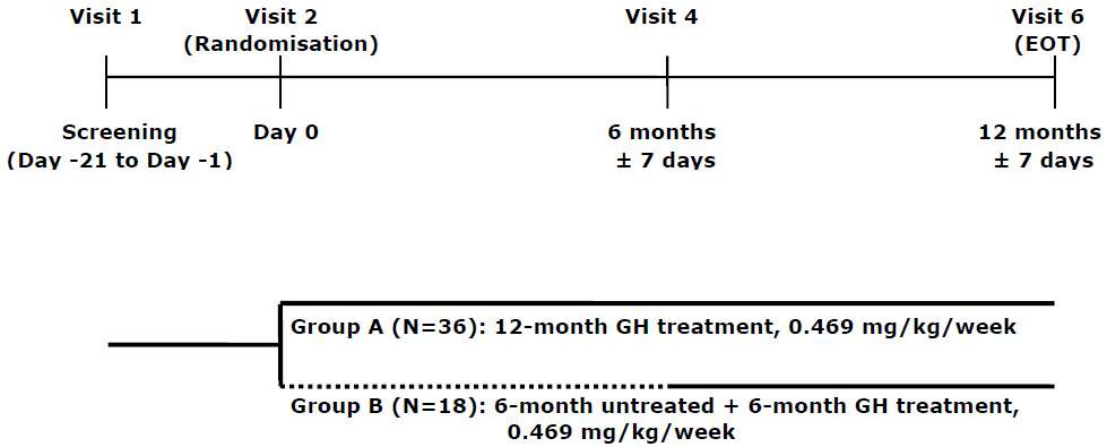
• 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

• 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

시험명	한국에서 특발성 저신장증 환자를 대상으로 한 키 성장 속도(height velocity; Ht-V)에 대한 재조합 사람 성장 호르몬(hGH) (노디트로핀® 노디렛®)치료의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 12-개월, 공개, 무작위배정, 평행군, 다기관, 연구 임상시험
임상단계	3b상
자료의 적합성	■ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관
시험목적	**일차 목적:** 한국에서 특발성 저신장증(idiopathic short stature; ISS)을 앓고 있는 환자들을 대상으로 6개월 동안 치료한 후 키 성장 속도를 이용하여 평가하였을 때 재조합 사람 성장 호르몬(human growth hormone; hGH) (노디트로핀[Norditropin]®노디렛[Nordilet]®)치료의 유효성을 미 치료군과 비교하여 평가하기 위함 **이차 목적:** · 6개월 치료 후 신장 표준 편차 점수(height standard deviation scores; Ht-SDS)를 미 치료군과 비교하여 평가하기 위함. · 6개월 치료 후 IGF-I(인슐린-유사 성장인자-I[insulin-like growth factor-I])와 IGFBP-3(인슐린-유사 성장인자 결합 단백-3[insulin-like growth factor binding protein-3])의 농도를 미 치료군과 비교하여 평가하기 위함. · 6개월 치료 후 이상 반응, 신체 검사, 활력 징후, 임상 실험실 검사 및 골 연령을 이용하여 평가하였을 때 치료군의 안전성 양상을 미치료군과 비교하여 평가하기 위함. · 시험 기간 동안 이상 반응, 신체 검사, 활력 징후, 임상 실험실 검사 및 골 연령을 이용하여 평가하였을 때 A군*의 안전성 양상을 평가하기 위함 · 지난 6개월의 치료 기간 동안 이상 반응, 신체 검사, 활력 징후, 임상 실험실 검사 및 골 연령을 이용하여 평가하였을 때 B군†의 안전성 양상을 평가하기 위함 · 첫 6개월의 치료 기간 동안의 Ht-V를 A군에서 다음 6개월의 치료 기간 동안과 비교하기 위함 *: A군은 12개월의 GH 치료 기간으로 구성됨 †: B군은 6개월의 미치료 기간 이후 6개월의 GH 치료 기간으로 구성됨 **탐색적 목적:** · B군에서 미치료 기간 동안의 Ht-V를 치료 기간 동안의 Ht-V와 비교하기 위함 · A군에서 총 치료 기간 동안의 Ht-V를 B군과 비교하기 위함
대상질환	**계획된 피험자 수 및 분석된 피험자 수**

및 시험대상자 수	선별 검사(68명), 무작위 배정(54) 및 임상 시험을 완료(36명)할 것으로 계획된 피험자 수는 80% 이상의 검정력을 가지고 일차 목적을 달성하기 위해 계산된 표본 크기에 근거하였다. 임상 시험에 포함된 실제 피험자 수가 아래에 제시되어 있다. 전체 51명의 피험자가 노출 되었고 임상시험을 완료하였다; 3명의 피험자는 시험약을 투여하기 전에 탈락 되었다(동의 철회).
시험약 및 대조약	**시험약 :** 노디트로핀®노디렛®(소마트로핀[rDNA유래])10mg/1.5mL,30IU(프리필드펜1팩) (배치 번호: BY50190 및 CY50150) **용량 및 투여 경로 :** 0.469 mg/kg/week, 주 7일, 저녁에 피하 투여 대조약 : 없음
시험방법	본 임상 시험은 hGH(노디트로핀®노디렛®)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 한국인 ISS 피험자들을 대상으로 한 12-개월, 공개, 무작위배정, 평행군, 다기관, 중재임상시험이다. 본 임상 시험은 특발성 저신장증(idiopathic short stature; ISS)을 진단 받은 피험자들을 대상으로 수행되었다. 본 공개 임상 시험에서, 노디트로핀®노디렛®을 이용하여 일주일 중 7일 동안 저녁에체중 1kg당 노디트로핀®노디렛® 0.469mg을 피하 주사 하였다. 2차 방문에서, 피험자들은 GH 치료군(A군) 또는 6-개월 미치료 후 6-개월 GH 치료군(B군)에 무작위 배정되었다. 2:1(A군:B군)의 비율로 무작위 배정이 이루어졌다. 층화는 이루어지지 않았다. **치료 기간** 치료는 공개되었다. 피험자들을 다음의 두 치료군 중 하나에 무작위 배정하기 위해 2:1(A군:B군)의 비율로 무작위 배정이 수행될 예정이었다 : ○ A군 : 12-개월 GH 치료, 0.469mg/kg/week ○ B군 : 6개월 미치료 + 6개월 GH 치료, 0.469mg/kg/week 
통계분석	***일차 유효성 분석*** 일차 결과 변수는 6개월의 치료 후 키 성장 속도이다. 일차 결과 변수는 시험 완료자들의 경우 365일 당 성장 속도로 변환되었으며, 탈락자들의 경우 LOCF를 적용하였다. D는 일차 결과 변수의 평균 시험군 간 차이이다. 귀무 가설 H0: D = 0 vs. 대립 H1: D ¹ 0은 시험군과 성별을 고정 효과로 하고, 연령을 공변량으로 한 ANOVA 모형에 근거하여 통계학적으로 검증되었다. P-값과 신뢰 구간을 각 시험군에 대한 추정 평균 효과(LS평균) 및 시험군 간의 추정 평균 차이와 함께 제시하였다. 보조적 분석으로서 PP 분석 세트에 대해서 동일한 분석이 수행되었다.

결과	**유효성 결과** **일차 결과 변수** · 키 성장 속도(Height velocity; Ht-V) : A군의 우월성이 확증되었으므로 hGH 치료는 Ht-V에 대하여 유효하였다; 추정 평균 차이(A군 - B군)는 5.40 cm/year (95% CI [4.50; 6.30], P-값<.0001)였다. 6개월의 치료 후 추정 평균 Ht-V는 A군에서 12.21 cm/year 였고, B군에서 6.81 cm/year였다.

Table 11–2 Ht-V after 6 months of Treatment – Primary Statistical Analysis – Full Analysis Set

	FAS	N	Estimate (cm/year)	SE	95% CI	P-value
Ht-V						
LSMeans						
Group A	36	32	12.21	0.25		
Group B	15	15	6.81	0.38		
Treatment-Contrast						
Group A - Group B			5.40		[4.50;6.30]	<.0001

N= Number of subjects contributing to analysis.
SE= Standard Error of the Mean
The Ht-V after 6 months of treatment is analyzed using an ANOVA method with group and sex as fixed effects, and age as a covariate.

Table 11–3 Ht-V after 6 Months of Treatment – Primary Statistical Analysis – PP Analysis Set

	PP	N	Estimate (cm/year)	SE	P-value
Ht-V					
LSMeans					
Group A	32	32	12.21	0.25	
Group B	15	15	6.81	0.38	
Treatment-Contrast					
Group A - Group B			5.40		<.0001

N= Number of subjects contributing to analysis.
SE= Standandard Error of the Mean
The Ht-V after 6 months of treatment is analyzed using an ANOVA method with group and sex as fixed effects, and age as a covariate.

이차 유효성 결과 변수

확증적 유효성 결과 변수

· Ht-SDS : 6개월의 치료 후 추정 평균 Ht-SDS는 A군의 경우 -1.53이었고, B군의 경우 -2.13이었다. 베이스라인으로부터의 변화 추정치는 A군의 경우 0.79였고, B군의 경우 0.18이었다. 그 차이는 0.60이었으며, 이는 통계학적으로 유의하였다. 이는 95% CI [0.49;0.72]와 P-값< .0001을 가지고 B군에 대한 A군의 우월성을 확증한다.

보조적 유효성 결과 변수

· IGF-I 및 IGFBP-3 : 6개월의 치료 후 IGF-I 농도에 대하여, 베이스라인으로부터의 변화 추정치는 A군의 경우 192.58 ng/mL이었고, B군의 경우 28.03 ng/mL이었으며, 그 차이는 164.56 ng/mL으로 이는 통계학적으로 유의하였다(95% CI [112.04; 217.08], P-값< .0001). IGFBP-3 농도는, 베이스라인으로부터의 변화 추정치는 A군의 경우 0.89 μg/mL이었고, B군의 경우 0.22 μg/mL 이었으며, 그 차이는 0.67 μg/mL으로 이는

통계학적으로 유의하지 않았다(95% CI [-0.04; 1.38], P-값 = 0.06).

· A군에서 첫 6개월 동안의 Ht-V와 마지막 6개월 동안의 Ht-V : 첫 6개월 동안과 마지막 6개월 동안 사이의 LS 평균 차이는 3.16 cm/year이었으며, 이는 통계학적으로 유의하였다(95% CI [2.33; 3.98], P-값< .0001).

탐색적 결과 변수

· B군에서 첫 6개월 동안의 Ht-V와 마지막 6개월 동안의 Ht-V: 두 기간 사이의 차이는 -4.58 cm/year이었으며, 이는 통계학적으로 유의하였다(95%CI[-6.11;-3.06], P-값< .0001). 이는 마지막 6개월 동안의 Ht-V가 피험자들이 치료를 받지 않았던 첫 6개월 동안의 Ht-V보다 유의하게 더 높았음을 의미한다.

· 12개월의 치료 후 Ht-V: 이차 탐색적 결과 변수는 12개월의 치료 후 Ht-V였다. A군과 B군 간의 차이는 1.59 cm/year이었으며, 이는 통계학적으로 유의하였다(95%CI[0.79; 2.40], P-값 = 0.0003).

안전성 결과

hGH로 12개월 동안 치료한 후, 다음과 같은 결론을 내렸다:

· 이상 반응 : AEs 보고 면에서 A 군과 B군 간에 임상적으로 관련 있는 차이는 없었다. A 군(69.4%)과 B군(73.3%)에서 비슷한 비율의 피험자들이 이상 반응을 보고하였다. 모든 이상 반응은 경증 또는 중등증이었으며, 대부분의 AEs가 경증이었다. A군에서만 시험약과 관련 가능성이 있는 AEs 3건이 보고되었다. 두 시험군 모두에서 가장 흔하게 보고된 AEs는 코인두염과 상부 호흡기관 감염이었다.

· 사망, 중대한 이상 반응 및 기타 유의한 이상 반응: 본 임상 시험에서 사망은 보고되지 않았다. A군에서 총 4명(11.1%)의 피험자가, B군에서 총 2명(13.3%)의 피험자가 각각 4건의 중대한 이상 반응(음낭수종(Hydrocele), 인두편도염(Pharyngotonsillitis), 편도비대증(Tonsillar hypertrophy), 가와사키병(Kawasaki's disease)과 2건의 중대한 이상 반응(폐렴(pneumonia), 편도비대증(tonsillar hypertrophy))을 보고하였다. 모든 SAEs는 한 번만 보고되었으며, 이들 중 대부분이 시험약과 관련이 없는 것으로 고려되었다.

· 활력 징후, 신체 검사, 골연령 및 실험실 수치: 베이스라인부터 임상 시험 종료 시까지 또는 두 치료군 간에, 활력 징후, 신체 검사, 골연령 및 실험실 수치에 대하여 임상적으로 관련 있는 차이는 관찰되지 않았다.

Table 12–2 Adverse Events – Treatment Emergent – Summary – Safety Analysis Set

	Group A			Group B			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
Number of Subjects	36			15			51		
Events	25	(69.4)	70	11	(73.3)	25	36	(70.6)	95
Serious									
Yes	4	(11.1)	4	2	(13.3)	2	6	(11.8)	6
No	24	(66.7)	66	10	(66.7)	23	34	(66.7)	89
MESI									
No	25	(69.4)	70	11	(73.3)	25	36	(70.6)	95
Severity									
Mild	22	(61.1)	59	8	(53.3)	18	30	(58.8)	77
Moderate	6	(16.7)	11	4	(26.7)	7	10	(19.6)	18
Outcome									
Recovered	25	(69.4)	69	10	(66.7)	23	35	(68.6)	92
Recovering	1	(2.8)	1	2	(13.3)	2	3	(5.9)	3
Causality									
Possible	2	(5.6)	3				2	(3.9)	3
Unlikely	24	(66.7)	66	11	(73.3)	24	35	(68.6)	90
Missing†	1	(2.8)	1	1	(6.7)	1	2	(9.9)	2

결론	본 공개, 무작위 배정, 평행군, 다기관, 12-개월 임상 시험의 결과는 한국 내 ISS 환자들에서 hGH (노디트로핀® 노디렛®)의 유효성과 안전성을 입증한다. 이 치료는 6개월 후 Ht-V를 이용하여 측정하였을 때 성장을 효과적으로 촉진하였다(미치료군에 대한 우월성이 확증됨). 이 치료는 6개월 후 Ht-SDS를 효과적으로 개선하였다(미치료군에 대한 우월성이 확증됨). 이 치료는 IGF-I 농도를 효과적으로 증가시켰으나 IGFBP3에 증가는 통계적으로 유의하지 않았다. 6개월의 치료 후 미치료군(B군)에 비해 치료군(A군)에서 임상적으로 중요한 안전성 문제는 없었다. 12개월의 치료 후 A군이나 B군에서 임상적으로 중요한 안전성 문제는 없었다. 이 치료는 B군에서 첫 6개월의 미 치료 기간 동안에 비해 마지막 6개월의 치료 기간 동안 Ht-V를 효과적으로 개선하였다.

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