의약품 품목 허가보고서

접수일자		2023-04-03	접수번호	20230053406
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		동아에스티(주)		
제 품 명		그로트로핀투주사액아이펜(소마트로핀)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		소마트로핀		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 프리필드펜(1.8 밀리리터) 중 소마트로핀 20 아이.유 1 프리필드펜(2.7 밀리리터) 중 소마트로핀 30 아이.유		
최종 허가 사항	허가일자	2023.11.24.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 24개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	조아름, 남주선, 김남수
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	강소영, 김영은, 진미령, 오우용
GMP* 평가부서		대구청 의료제품안전과	GMP 담당자	손혜진, 김효정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아의 성장부전 2. 소아의 특발성 저신장증(ISS) 3. 골단이 폐쇄되지 않고 염색체 분석에 의해 터너증후군으로 확인된 소아의 성장부전 4. 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA: small for gestational age) 저신장 소아의 성장장애

○ 용법·용량

이 약의 용법 및 용량은 환자마다 개별화 되어야 한다. 1. 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아의 성장부전 권장용량으로 1주일에 체중 kg 당 0.6IU(0.2mg) 또는 1주일에 체표면적(㎡) 당 14.4IU(4.8mg)을 5~7회 분할하여 피하주사한다. 2. 소아의 특발성 저신장증(ISS) 권장용량으로 1주일에 체중 kg 당 1.11IU(0.37mg)을 6~7회 분할하여 피하주사한다. 3. 골단이 폐쇄되지 않고 염색체 분석에 의해 터너증후군으로 확인된 소아의 성장부전 권장 용량으로 1일 체중 kg 당 0.14IU(0.047mg)를 피하주사한다. 4. 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA: small for gestational age) 저신장 소아의 성장장애 권장용량으로 1주일에 체중 kg 당 1.44IU(0.48mg)를 6~7회 분할하여 피하주사한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 당뇨병환자 2) 활동성인 증식성 당뇨병성 망막병증 또는 중증의 비증식성 당뇨병성 망막병증 환자 3) 악성종양 환자 4) 골단이 닫혀있는 환자 5) 뇌하수체 기능 저하성 성장호르몬 분비 감소를 일으키는 뇌종양에 의한 소인증 환자 6) 이 약 및 이 약 성분에 대한 과민증 환자 7) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부 8) 심장 절개나 복부 수술, 다수의 사고성 외상 또는 급성 호흡부전증에 수반하는 합병증에 의한 중대한 급성 질환 환자 9) 급성 호흡 부전증 환자 **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 심·신 질환 환자(때때로 일과성의 이상사례가 나타날 수 있다.) 2) 당뇨병의 가족력이 있는 환자

3) 성장호르몬 결핍증 및 터너증후군을 포함한 내분비 장애 환자(대퇴골두골단분리증의 위험이 증가한다. 소마트로핀 요법 중 절뚝거림, 고관절부 또는 무릎 통증을 호소하는 소아는 모두 검사하여야 한다.)

3. 약물이상반응

1) 과민증 : 때때로 발진(두드러기, 홍반 등), 전신 가려움, 또한 주사부위의 발적, 열감, 동통 등이 나타날 수 있으며 이러한 경우 투여를 중지한다.
2) 경련 : 경련이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타났을 경우에는 투여를 중지하는 등의 적절한 조치를 취한다.
3) 내분비계 : 갑상선기능저하증이 나타나거나 악화되어 이 약에 의한 치료 효과가 떨어질 수 있으므로 갑상선 기능을 정기적으로 검사하고, 갑상선기능저하증이 나타나거나 악화될 경우에는 적절한 치료를 하는 것이 바람직하다. 내당 능력 저하로 당뇨병이 나타날 수 있다. 관찰을 충분히 하고, 이상이 있다고 판정되면 투여를 중지하는 등의 적절한 조치를 취한다.
4) 간 : 때때로 AST, ALT, ALP의 상승이 나타날 수 있다.
5) 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 복통이 나타날 수 있다.
6) 근·골격계 : 때때로 성장에 수반하는 견관절통, 유통성 이경골, 외골증(EXOSTOSIS), 대퇴골두골단분리증, 대퇴골골두괴사, 중골골기염, 측만증 등의 척추변형 진행, 주기성 사지 마비, 관절통·하지통 등의 성장통이 나타날 수 있으며 드물게 팔목터널 증후군이 나타날 수 있다.
7) 혈액계 : 백혈구 수 증가, 호산구 증가, 중성지방 상승, 혈중 LDH 상승, 유리 지방산의 상승, 총콜레스테롤 상승, 혈청 인 상승, 때때로 크레아틴포스포키나제 상승, 미오글로빈 상승이 나타날 수 있다. 백혈병이 실제 성장호르몬 및 재조합성장호르몬 투여 소아 환자에게서 보고되었으나 백혈병과 성장호르몬 투여와의 상관관계는 확실하지 않다.
8) 신장 : 신증(부종, 단백뇨, 저단백혈증)이 나타날 수 있다. 관찰을 충분히 하고, 이상이 있다고 판정되면 투여를 중지하는 등의 적절한 조치를 취한다. 때때로 현미경적 혈뇨, 드물게 단백뇨가 나타날 수 있다.
9) 기타 : 때때로 부종, 두통, 피하지방의 손실이 나타날 수 있다. 또 두개내압 상승에 수반하는 시신경유두부종, 시각이상이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 이 약 투여를 중지하거나 감량한다. 또한 드물게 이미 존재하는 모반의 성장 증가, 악성으로의 형질 전환이 나타날 수 있으므로 주의 깊게 검사해야 하며 드물게 여성형 유방 및 췌장염이 나타날 수 있다. 해외 임상에서 보고된 유해사례 결과 상기도감염, 말단부 뻣뻣해짐, 피로 등이 나타났다.
10) 이 약의 임상시험에서 보고된 이상사례

① 성장호르몬 결핍증 소아에 대한 임상시험

성장호르몬 결핍증 소아에 이 약을 12개월간 투여한 임상시험에서 보고된 이상사례는 국소 부종, 국소 동통이었다.

② 특발성 저신장증 소아에 대한 임상시험

특발성 저신장증 소아에 이 약을 52주간 투여한 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 상기도 감염, 비인두염, 발열, 장염, 중이염, 수두였고, 유일한 약물이상반

응은 한 명의 환자에서 보고된 발진이었다.

③ 터너증후군 소아에 대한 임상시험

터너증후군 소아 환자에 이 약을 52주간 투여한 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 비인두염, 중이염, 발열, 상기도 감염, 위장염, 배뇨곤란, 혈뇨, 두드러기였고, 유일한 약물이상반응은 한명의 환자에서 보고된 주사 부위 홍반이었다.

④ 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아에 대한 임상시험

임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아 환자에 이 약을 52주간 투여한 군에서 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 비인두염, 기관지염, 알레르기 결막염, 인플루엔자, 알레르기성 비염, 아데노이드 비대, 편도 비대, 발열이었고, 유일한 약물이상반응은 한명의 환자에서 보고된 주사 부위 종창이었다.

동일 임상시험에서 26주간 비치료 관찰기 후 이 약을 52주간 투여한 군에서 이 약의 투여 기간 동안 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 비인두염, 상기도감염, 발열, 틱, 두드러기이었고, 약물이상반응은 보고되지 않았다.

11) 성장호르몬 결핍증 소아에 대한 시판 후 조사

국내에서 6년간 791명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 14례(1.7%)에서 18건(2.3%)의 이상사례가 보고되었다. 이 중 기존 사용상의 주의사항에 반영되어 있지 않은 이상사례로는 변비 0.3%(2건), 설사 0.3%(2건), 근육통 0.1%(1건), 무력 0.1%(1건), 진전 0.1%(1건), 인두염 0.1%(1건), 백혈구 감소증 0.1%(1건) 등 9건이 보고되었다.

12) 의약품 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2018.12)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다.

· 전신 및 투여 부위 이상 : 주사부위멍듦, 주사부위출혈, 주사부위가려움, 주사부위두드러기

· 신경계 : 경련

· 피부 및 피하조직계 : 여드름

4. 일반적 주의

1) 이 약의 투여는 소마트로핀의 적응증과 관련된 환자의 진단과 치료에 대한 적절한 전문 지식과 경험을 가진 전문가에 의해 개시 및 모니터링 되어야 한다.

2) 종양

첫 번째 종양에 대하여 뇌/머리에 방사선 치료를 받고, 그로 인해 성장호르몬 결핍증이 발생하였으며, 소마트로핀을투여받은 소아암 생존자에서 이차 종양 발생의 위험 증가가 보고되었다. 두개내 종양(특히 수막종)이 가장 흔하게 발생한 이차 종양이었다. 종양 발생의 징후가 있는 환자, 두개내 병변 및 악성 종양의 치료로 인해 이차적으로 성장호르몬 결핍증이 생긴 경우 소마트로핀의 투여 전 두개내 병변 및 종양의 진행 및 재발 여부를 정기적으로 확인 후 신중히 투여한다.

소마트로핀을 투여받는 환자의 피부에 병변이 있는 경우 악성병변으로의 이환에 대해 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

3) 포도당 불내성 및 당뇨병

소마트로핀의 당뇨 형성 작용 때문에 고혈당 및 케톤증이 나타날 수 있으며 인슐린 저항 상태를 유도할 수 있으므로 환자들에서 포도당 불내성이 나타나는지 관찰한다.

소마트로핀 투여는 인슐린 민감성을 감소시킬 수 있다(특히 감수성 환자에서 고용량

소마트로핀 투여 시). 따라서 소마트로핀의 투여 도중에 이전에는 진단되지 않았던 포도당 불내성 및 당뇨병이 진단될 수 있다. 제2형 당뇨병의 발병이 보고되었다. 따라서 소마트로핀을 투여 받는 모든 환자(특히 비만, 터너증후군, 당뇨병 가족력 등의 당뇨병 위험 인자를 가지고 있는 환자)에서 포도당 수치를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 이미 제 1형 또는 제 2형 당뇨병 또는 포도당 불내성이 있었던 환자는 소마트로핀 투여 시 면밀하게 모니터링 해야 한다. 이런 환자에게 소마트로핀의 투여를 시작할 때에는 당뇨병 치료제(인슐린 또는 경구용/주사용 혈당강하제)의 용량 조절이 필요할 수 있다.

4) 두개내압 상승

소마트로핀을 투여한 소수의 환자에서 시신경유두부종, 시각 이상, 두통, 오심 및 구토를 동반한 두개내압 상승이 보고되었다. 증상은 일반적으로 소마트로핀 투여를 시작한 8주 안에 나타났다. 보고된 모든 사례에서 소마트로핀 투여의 중단 및 용량 감량으로 두개내압 상승과 연관된 증상 및 징후는 소멸되었다. 소마트로핀 투여를 시작하기 전에 이미 발생한 시신경유두부종을 배제하기 위하여 안저검사를 실시해야 하며, 소마트로핀 투여 중에 정기적으로 안저검사를 실시해야 한다. 중증 또는 재발성 두통, 시각 이상, 구역 및 구토가 나타날 경우 시신경유두부종을 확인하기 위해 안저 검사를 실시해야 한다. 안저검사에서 시신경유두부종이 확인되면, 소마트로핀 투여를 중단해야 한다. 소마트로핀으로 인한 두개내압 상승이 진단되면, 두개내압 상승으로 인한 증상 및 징후가 소멸된 후 감량된 용량의 소마트로핀 투여를 다시 시작할 수 있다. 소마트로핀 치료가 재개된다면 두개내압 상승 증상을 신중히 모니터링 해야 한다. 터너증후군 환자에서 두개내압 상승의 발현 위험이 증가할 수 있다.

5) 중증의 과민반응

아나필락시스와 혈관부종을 포함하는 중증의 전신 과민반응이 보고되었다. 알레르기 반응이 나타날 수 있다는 것과 이런 반응이 나타날 경우 즉각적인 치료가 필요하다는 것을 환자와 보호자에게 교육해야 한다.

6) 중대한 급성 질환

심장 절개나 복부 수술 및 다수의 사고성 외상에 수반하는 합병증에 의한 중대한 급성 질환 환자 또는 급성 호흡 부전증 환자 522명을 대상으로 소마트로핀의 회복 효과에 대한 연구가 2개의 위약-비교 임상시험으로 수행되었다. 위약 투여 환자의 사망률(19.3%)보다 소마트로핀 투여(투여량 5.3 또는 8 mg/일) 환자의 사망률(41.9%)이 더 높았다. 이러한 질환이 나타나는 환자에서 소마트로핀의 지속 투여에 대한 안전성이 확립되지 않았다. 그러므로 중대한 급성 질환을 가진 환자에서 투여 지속에 대한 잠재적인 위험과 유익성을 비교·평가해야 한다.

7) 갑상선기능

진단되지 않은/치료되지 않은 갑상선기능저하증은 소마트로핀의 성장 효과를 방해할 수 있다. 터너증후군 환자는 자가 면역 갑상선 질환 및 일차적 갑상선기능저하증 발생 위험이 선천적으로 증가되어 있다. 성장호르몬 결핍증 환자에게 소마트로핀을 투여하는 동안 중추성(이차적) 갑상선기능저하증이 처음으로 드러나거나 악화될 수 있다. 따라서 소마트로핀을 투여받는 환자는 정기적으로 갑상선 기능을 검사하고 필요한 경우 적절한 갑상선 호르몬 대체 요법을 시작해야 한다.

소마트로핀으로 치료하는 동안 혈청 T4에서 T3로의 전환이 증가하는 것이 관찰되었

으며 이 결과 혈청 T4 농도가 감소하고 혈청 T3 농도가 증가하였다. 대개 말초 갑상선 호르몬 농도는 건강한 사람들의 정상 범위 내에 있었다. 갑상선 호르몬 농도에 대한 소마트로핀의 영향은 갑상선기능저하증이 이론적으로 발생할 가능성이 높은 중추 무증상 갑상선기능저하증 환자에서 임상적으로 중요하다. 반대로 티록신 대체 요법을 받고 있는 환자에서는 경미한 갑상선기능항진증이 나타날 수 있으므로 소마트로핀으로 치료를 개시한 이후 및 용량을 조절한 후에 갑상선 기능을 검사해야 한다.

8) 범하수체 기능 저하증 환자에서 소마트로핀 요법을 실시하는 경우 표준 호르몬 대체 요법을 신중히 모니터링해야 한다.

9) 소아 환자에서 대퇴골두골단분리증

성장호르몬 결핍증 및 터너증후군을 포함한 내분비 장애 환자 또는 빠른 성장을 하는 환자에서 대퇴골두골단분리증이 좀 더 빈번하게 나타날 수 있다. 소마트로핀을 투여하는 중 발을 절뚝거리기 시작하거나 엉덩이 또는 무릎 통증이 시작된 소아 환자는 주의 깊게 검사하여야 한다.

10) 소아 환자에서 이미 발생한 척추측만증의 진행

소마트로핀이 척추측만증의 발생률을 증가시키는 것으로 나타나지는 않았으나, 신속한 성장을 경험한 소아에게서 척추측만증의 진행이 나타날 수 있다. 소마트로핀은 성장 속도를 증가시키므로 척추측만증 병력이 있는 환자는 소마트로핀으로 치료시 척추측만증의 진행에 대해 모니터링해야 한다. 척추측만증을 포함한 골격 비정상이 치료받지 않은 터너증후군 환자에서 자주 나타날 수 있다. 소마트로핀을 투여하는 동안 나타날 수 있는 이런 증상들에 대해 주지해야 한다.

11) 터너증후군 환자에서 중이염 및 심혈관계 장애

터너증후군 환자는 귀나 청력 장애의 위험이 높으므로 중이염과 다른 귀 장애에 대해 면밀히 검사해야 한다. 소마트로핀의 투여는 터너증후군 환자에서 중이염 발생을 증가시킬 수 있다. 또한 터너증후군 환자는 심혈관계 장애(예 : 뇌졸중, 대동맥류/박리, 고혈압) 위험이 있으므로 이러한 상태를 면밀히 관찰해야 한다.

12) 지방위축증

소마트로핀을 장기간 동일 부위에 피하주사 시 조직 위축이 나타날 수 있으며 이는 주사 부위를 바꾸어 줌으로써 피할 수 있다.

13) 임상검사치

소마트로핀을 투여하는 동안 무기인, 알칼리인산분해효소, 부갑상선호르몬(PTH) 및 IGF-1의 혈청 수치가 증가할 수 있다.

14) 소마트로핀에 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.

15) 신혈장 유량 및 사구체 여과율을 증가시켜 과다 여과를 일으킬 수 있으므로 경험이 축적될 때까지 주의와 적절한 모니터링이 상당 기간 요구된다.

16) 골단 융합이 발생하면 치료를 중지한다. 소마트로핀 요법에 대한 반응은 시간에 따라 감소할 수 있으나 치료 첫 해에 성장 속도 증가에 실패하였을 경우 순응도 측정과 갑상선기능저하증, 영양부족, 뼈의 고령화 등의 다른 성장 장애 원인들에 대해 철저히 평가해야 한다.

17) 간헐적 투여 방식에서 드물게 저혈당이 나타날 수 있으므로 이런 경우 매일 투여

하는 방식으로 전환한다.

18) 소아에서의 소마트로핀 요법은 성장 완료 시까지 지속되어야 한다. 권장량 초과시 말단거대증, 과혈당증, 당뇨가 유발될 수 있으므로 권장량을 초과하지 않도록 주의한다.

19) 이 약이 운전 및 기계 조작능에 대해 영향을 미치는지의 여부는 연구되지 않았다.

20) 임신 주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아에서 성장 장애를 유발할 가능성이 있는 다른 의학적 요인이나 치료는 치료 시작 전에 반드시 검토하여 배제시켜야 한다.

21) 임신 주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아에서는 치료 시작 전과 치료 후 1년 마다 공복 상태의 인슐린과 혈당을 측정하도록 권장된다. 당뇨병의 위험이 높은 환자 (가족력, 비만, 중증의 인슐린 내성, 흑색가시세포증(acanthosis nigricans))에 대해서는 경구 포도당 부하 검사(Oral Glucose Tolerance Testing, OGTT)를 실시해야 한다. 현성 당뇨병이 나타난 경우에는, 소마트로핀을 투여하지 않는다.

22) 임신 주수에 비해 작게 태어난(SGA) 소아에서는 치료 시작 전과 치료 시작 후 1년에 두 번씩 IGF-1 농도를 측정하도록 권장된다. 반복 측정에서 IGF-1 농도가 연령 및 사춘기의 참고 기준치와 비교시 +2 SD를 초과한다면, IGF-1/IGFBP-3 비율을 참고로 하여 용량 조절을 고려할 수 있다.

23) 사춘기가 거의 시작된, 임신 주수에 비해 작게 태어난(SGA) 환자에서 치료를 시작한 경험은 제한되어 있다. 따라서 사춘기가 거의 시작된 환자들에게는 치료 개시가 권장되지 않는다. 러셀-실버 증후군(Russell-Silver Syndrome)을 가진 환자에 대한 경험은 제한적이다.

24) 임신 주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아 환자를 소마트로핀으로 치료하여 획득한 신장 중 일부는 최종 신장 도달 전에 치료가 중단되면 소실될 수도 있다.

5. 약물상호작용

1) 당질코르티코이드

당질코르티코이드와의 병용투여는 소마트로핀의 성장 촉진 작용을 억제한다. 부신피질자극호르몬(ACTH) 결핍 환자는 성장에 대한 억제 효과를 피하기 위해 당질코르티코이드 대체요법을 주의깊게 조절해야 한다. 따라서, 당질코르티코이드를 투여받는 환자는 당질코르티코이드가 성장에 영향을 미치는지 평가하기 위해 성장을 주의깊게 모니터링해야 한다.

소마트로핀은 코티손에서 코티솔로의 전환을 감소시키고, 이전에 발견되지 않은 중추성 부신저하증을 나타나게 하거나, 저용량 당질코르티코이드 대체요법의 효과를 무효화시킬 수 있다.

2) 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1(11βHSD-1)의 억제

소마트로핀 투여는 지방세포 및 간세포에서 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11βHSD-1)의 억제 및 혈청 코티솔 농도의 감소를 초래할 수 있다. 결과적으로 소마트로핀을 투여받는 환자의 경우, 이전에 진단되지 않은 중추성(이차적) 부신저하증이 나타날 수 있으며, 당질코르티코이드 대체요법이 필요할 수 있다.

또한, 이전에 부신저하증으로 진단되어 당질코르티코이드 대체요법을 투여받고 있는 환자는 소마트로핀 투여 시작 후, 당질코르티코이드의 유지 용량 또는 스트레스 용

량(stress doses)을 증량시켜야 할 수 있다.

3) 사이토크롬 P450에 의해 대사되는 약물

소마트로핀의 투여가 사이토크롬 P450 매개성 항피린 청소율을 증가시켰다는 보고가 있으므로 사이토크롬 P450 간 효소에 의하여 대사되는 약물(예 :코르티코이드, 성호르몬, 항전간제, 사이클로스포린)과 병용 투여 시 주의한다. 그러나 이에 대한 공식적인 약물상호작용 연구는 수행되지 않았다.

4) 경구용 에스트로겐

소마트로핀을 투여 중인 여성이 경구용 에스트로겐 요법을 시작하는 경우, 혈청 IGF-1 수치를 연령-정상 범위로 유지하기 위해 소마트로핀을 증량시켜야 할 수 있다. 반대로, 소마트로핀을 투여 중인 여성이 경구용 에스트로겐 요법을 중단하는 경우, 성장호르몬 과다 및/또는 부작용을 피하기 위해 소마트로핀을 감량시켜야 할 수 있다.

5) 인슐린 및/또는 경구 혈당 강하제

약물 투여가 필요한 당뇨 환자에서 소마트로핀 투여 시작 시 인슐린 및/또는 경구용/주사용 혈당 강하제의 용량 조절이 필요할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 임신 중의 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
2) 이 약의 수유부에서의 투여에 대한 연구는 실시되지 않았으며, 모유를 통해 소마트로핀이 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 사용경험 자료가 없다.

8. 과량 투여시의 처치

급성 과량 투여에 의해 처음에는 혈당 저하, 연이어 혈당 상승이 나타날 수 있다. 소마트로핀의 과량 투여는 체액 저류를 일으킬 수 있다. 장기간 과량 투여에 의해 거인증 및 말단비대증의 증상이 나타날 수 있다.

9. 적용상의 주의

1) 피하주사하는 경우에는 주사부위를 상완, 대퇴, 복부 등 광범위한 부위에 바꾸어 투여해야 하며, 동일부위에 반복하여 주사하지 않아야 지방위축증을 피할 수 있다.
2) 최초 사용 후에는 가능한 빨리 사용해야 한다.
3) 이 약을 사용하기 전에 육안으로 확인하고, 용액이 탁하거나 입자성 물질이 섞여 있을 때에는 절대로 사용하지 않는다. 주사액이 입자성 물질이 없이 맑을 경우에만 주사하도록 한다.
4) 매 투여 시마다 새로운 주사침을 사용하여야 한다. 사용한 주사침은 구멍이 쉽게 나지 않는 적절한 용기에 폐기하여야 한다.
5) 의사 또는 의료전문가는 이 약을 투여할 환자 및 보호자에게 이 약의 안전하고 효

과적인 투여 방법에 대하여 적절하게 교육하여야 하며, 이 약을 투여한 후 적절하게 폐기하는 것이 중요하고, 주사침을 재사용해서는 안된다는 것을 철저하게 교육하여야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 냉장(2~8℃) 보관하며, 동결을 피한다. 또한 내용물을 심하게 흔들면 활성성분이 변성될 수 있으므로 주의해야 한다.
2) 처음 개봉 후
① 30IU/2.7mL : 냉장보관(2~8℃)시 최대 28일까지 보관할 수 있으며, 실온(25℃ 이하)에서는 최대 10일까지 보관할 수 있다. 동결을 피한다.
② 20IU/1.8mL : 냉장보관(2~8℃)시 최대 21일까지 보관할 수 있으며, 실온(25℃ 이하)에서는 최대 10일까지 보관할 수 있다. 동결을 피한다.

11. 기타

1) 성장호르몬을 투여받은 뇌하수체성 소인증 환자에 백혈병이 나타났다는 보고가 있다.
2) 유방암의 위험성이 증가할 수 있다는 보고가 있다.
3) 성장호르몬을 투여받은 환자에서 뇌종양이 재발하였다는 보고가 있다.
4) 동물실험으로 임신 전, 임신 초기 투여 시험에 있어서, 고투여량군에서 짝짓기 비율 및 임신되는 비율의 저하가 보고되었다.
5) 동물실험에서는 항원성을 나타내는 것으로 보고되었다.
6) 미국에서 유사제제에 대한 세균에서의 Ames test, 마우스 L5178Y 세포, 랫트의 골수 세포에서 실시한 실험에서 강한 변이원성은 보이지 않았다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보
이 약은 소마트로핀으로서 사람의 뇌하수체에서 생성되는 성장 호르몬 주요소의 구조(191개의 아미노산 잔기)를 갖는 유전자 재조합 단백질이다. 소마트로핀의 작용은 뇌하수체 유래 사람 성장 호르몬과 동일하며, 조직의 성장, 골격의 성장, 세포의 성장, 기관의 성장 및 지방 분해, 단백질 합성을 촉진하는 것으로 알려져 있다.
2) 약동학적 정보
이 약의 약동학적 특성을 연구한 임상시험은 수행되지 않았다.
3) 임상시험 정보
이 약의 유효성 및 안전성을 평가한 임상시험은 수행되지 않았다.
이 약은 기허가 의약품인 그로트로핀투주사액카트리지와 원료의약품, 최종원액, 1차 용기까지는 동일하고 기능성 2차 용기가 추가된 의약품으로서 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 [별표1]에 따른 '최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품'에 해당하므로 임상시험 수행이 필요하지 않았고, 이 약과 원료의약품, 제형, 투여경로가 동일하고 제제형태나 용기가 다른 기허가 의약품으로 수행한 임상시험 자료로 갈음하였다.
4) 비임상 정보
이 약에 대한 비임상시험은 수행되지 않았다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	동아에스티(주)	대한민국	대구광역시 달성군 논공읍 논공로 493 N동, B동2

1.3 허가조건

○ 해당사항 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료
신청일자	'23.04.03.	'23.04.03.	'23.04.03
보완요청일자			'23.06.16.
보완접수일자			'23.10.13.
최종처리일자	'23.11.24.	'23.09.07.	'23.10.20.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	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)														
동등생물의약품	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	△	△	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○
면제사유	-																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청제품인 그로트로핀투주사액아이펜(소마트로핀)은 기허가된 그로트로핀투주사액카트리지와 동일한 성분으로, 약액이 들어있는 카트리지를 펜 형태의 주사기에 넣은 제품임.
- 신청제품은 기허가된 그로트로핀투주사액카트리지와 최종원액이 동일한 제품으로서, 동일한 효능효과와 용법용량으로 신청하였으므로 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 [별표1] 제2부 II. 자료제출의약품 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품에 해당됨.

  ※ 기허가 현황

제품명	허가일자	제형
그로트로핀투주(소마트로핀)	1996.02.16.	동결 건조 바이알
그로트로핀투주사액(재조합 인성장호르몬)	2003.04.22.	액상 바이알
그로트로핀투주사액카트리지(소마트로핀)	2007.11.19.	액상 카트리지

- 규정에 따라 심사자료를 제출하였으며 타당함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 그로트로핀투주사액아이펜(소마트로핀)
- 신청제품의 주성분은 재조합 인성장호르몬(소마트로핀)으로 소아의 성장부전을 적응증으로 함

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청제품인 그로트로핀투주사액아이펜(소마트로핀)은 사용자의 편의성을 더욱 증대하기 위하여 사용자가 카트리지와 pen device를 조립할 필요없이 바로 사용가능한 Disposable type임

※ 기허가된 그로트로핀투주사액카트리지(소마트로핀)는 사용자가 카트리지와 별도로 판매하는 pen device를 조립하여 사용하여야 하는 Reusable type임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청한 효능효과는 기허가된 그로트로핀투주사액 및 그로트로핀투주사액카트리지와 동일함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 소마트로핀(Somatropin)
- 분자식 : $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH □ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 □ 역가 ■ 확인
■ 기타(성상, 순도, 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아세트산나트륨, 염산, 염화나트륨, 폴록사머188, 페놀, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ pH ■ 성상 □ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 ■ 보존제(페놀)
■ 엔도톡신 □ 역가 □ 이상독성부정 □ 함습도 ■ 확인
■ 주사제 관련 시험(■ 불용성미립자 ■ 불용성이물 ■ 실용량 □ 제제균일성)
■ 기타(순도, 함량, 용량정확성)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- '그로트로핀투주사액카트리지(소마트로핀)'과 동일

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	Pen, Cartridge	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존시험 결과 제출
가속시험	25±2℃, 60±5%		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료 제출
가혹시험	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 자료 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 외국 허가 및 사용 현황 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교