의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.09.14</td><td>접수번호</td><td>20200177847</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">싸이젠코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">싸이트로핀에이카트리지주15mg(45IU)(소마트로핀)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">소마트로핀(숙주:E.coli, K-12 MG1655, 벡터:pHGH)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 무색 투명한 카트리지에 충전된 무색의 주사액
함량 : 1 카트리지(1.5mL) 중 소마트로핀(숙주:E.coli, K-12 MG1655, 벡터:pHGH) 15.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021.07.09.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 차광, 동결을 피하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 18개월</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA : 2011.06.16.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 정현철</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품연구과</td><td>심사담당자</td><td>권오석, 박동원, 백대현, 정지원
박은혜, 전형옥, 이광문</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>조성혜, 지영혜, 문은희</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·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 대체 요법으로서 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 합니다.
 1) 소아기 개시형: 소아기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체 요법을 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 한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프로락틴 제외)을 갖고 있어야 합니다.

○ 용법·용량

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(m2)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(m2)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(m2)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 0.067mg 또는 1일 체표면적(m^2)당 2mg을 피하주사 합니다. 1년 후에 신장속도 SDS가 +1 미만이라면, 치료를 중단해야 합니다. 신장 성장 속도가 2 cm/년 미만이고 골단 성장판 폐쇄에 해당하는 골연령인 경우(골연령이 여자의 경우 만 14세 초과, 남자의 경우 만 16세 초과)에는 치료를 중단해야 합니다.
중증의 저신장 소아(신장 SDS<-3)나 혹은 성숙기/사춘기 어린이의 경우 초기 치료 시 고용량의 소마트로핀(예. 0.067 mg/kg/일)으로 치료하는 것을 권장하며 처음 몇 년의 치료 기간 동안 성장 지연을 상당히 회복하는 경우 감량(예. 0.035 mg/kg/일까지 점진적으로)을 고려해야 합니다. 반면 임신 주수에 비해 작게 태어난 어린 저신장 소아(예. 약 4세 미만) 중 저신장증이 중증이 아닌 경우(예. 베이스라인 신장 SDS 값이 -2에서 -3 사이) 저용량(예. 0.035 mg/kg/일)으로 치료를 시작하고 시간 경과에 따라 필요 시 투여량 증감을 고려해야 합니다. 모든 소아에 대해 임상의가 성장반응을 모니터링하고 필요 시 소마트로핀 투여량을 조정해야 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

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

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.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 지노트로핀주(소마트로핀)(유전자재조합)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

다음과 같은 위험요소 중 한 가지 이상을 가진 프라더-윌리 증후군 소아 환자에서 소마트로핀 사용과 관련하여 사망 예가 보고 되었습니다.

① 중증의 비만

② 호흡기 장애 또는 수면무호흡의 병력

③ 원인이 밝혀지지 않은 호흡기 감염증

위 위험요소를 한 가지 이상 갖고 있는 남성 환자에서 더 위험할 수 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 당뇨병 환자

이 약은 활동성인 증식성 당뇨병성 망막병증 및 심한 비증식성 당뇨병성 망막병증에 금기입니다.

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 외상, 급성 호흡부전 또는 유사한 상태에 수반하는 합병증에 의한 중대한 급성 질환 환자

9) 프라더-윌리 증후군 환자 중 중증의 비만 또는 중증의 호흡기장애가 있는 환자

10) 페놀에 과민증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여 하십시오.

1) 심·신질환 환자(때때로 일과성의 이상반응이 나타날 수 있습니다)

2) 당뇨병의 가족력이 있는 환자

3) 성장호르몬 결핍증을 포함한 내분비 장애 환자(두부 골단 분리증의 위험이 증가합니다. 소마트로핀 요법 중 절름발이, 고관절부 또는 무릎 통증을 호소하는 소아는 모두 검사하여야 합니다)

4) 프라더-윌리 증후군 환자에 소마트로핀 투여시 다음사항에 주의해야 합니다

(1) 반드시 상기도폐색이 있는지 평가해야 합니다. 만약 소마트로핀을 투여받는 중에 코고는 증상이 새로 발현하거나 증가하는 등 상기도폐색 증상이 나타나면 치료를 중단해야 합니다.

(2) 모든 프라더-윌리 증후군 환자에 대해서 수면무호흡증이 있는지 평가해야 하며, 수면 무호흡 증이 의심된다면 충분히 조사해야 합니다.

(3) 모든 프라더-윌리 증후군 환자는 반드시 효과적으로 체중을 조절해야 하며, 또한 호흡기 감염의 증상이 있는지 조사하여 가능한 빨리 진단하고 적극적으로 치료해야 합니다.

4. 약물유해반응

1) 기관계별 분류

이상반응을 다음의 빈도를 사용하여 기관별 및 빈도에 따라 열거하였습니다. : 각 적응증에 따라 매우 흔한 (≥1/10); 흔한 (≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않은 (≥1/1,000 ~ <1/100); 드문 (≥1/10,000 to <1/1,000); 매우 드문 (<1/10,000); 알 수 없는(사용 가능한 자료로부터 예측할 수 없는)

		소아 GHD	소아 Turner	소아 CRF	소아 SGA	소아 PWS	성인 GHD
양성/악성 종양	백혈병†	흔하지 않은	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	
대사/영양 장애:	Type 2 당뇨병	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음
신경계	감각이상*	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	흔한	흔한
	Carpal Tunnel Syndrome						흔한
	양성 두개내압 상승	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	흔한	알 수 없음
근·골격계 및 결합조직	관절통*	흔하지 않은	매우 흔한	알 수 없음	흔하지 않은	흔한	매우 흔한
	근육통*	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	흔한	흔한
	근·골격계 경직*	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	흔한
전신 및 투여부위이상	말초 부종*	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	흔한	매우 흔한
	주사부위 반응$	매우 흔한	알 수 없음	흔한	흔한	알 수 없음	알 수 없음
검사	혈액의 코르티솔 감소‡	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음	알 수 없음

* 일반적으로 이러한 이상반응은 경미하거나 중등도이고 치료 첫 달이내에 발생하며, 자발적으로 또는 용량 감소시 진정되었습니다. 이러한 이상반응은 환자의 연령, 투여용량과 관련이 있고, 성장 호르몬 결핍증 발생당시의 환자의 연령과 반비례하여 관련 가능성이 있습니다.

$ 소아에서 일시적 주사부위 반응이 보고되었습니다.

‡ 임상적 유의성은 알 수 없습니다.

† 소마트로핀으로 치료한 소아 성장 호르몬 결핍증 환자에서 보고되었으나, 빈도는 성장 호르몬 결핍증이 없는 소아의 빈도와 유사한 것으로 생각됩니다.

백혈병

백혈병(드문 또는 매운 드문)이 이 약으로 치료한 소아 성장 호르몬 결핍증 환자에서 보고되었고, 시판 후 조사에서도 나타났습니다. 그러나 뇌 또는 머리에 대한 방사선과 같은 소인성 요인없이 백혈병에 대한 위험성이 증가된다는 증거는 없습니다

2) 소아

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

② 내분비계: 갑상선기능저하증이 나타나거나 악화되어 소마트로핀의 치료효과가 떨어질 수 있으므로 갑상선기능을 정기적으로 검사하고 적절한 치료를 하는 것이 바람직합니다.

③ 간장: 때때로 AST, ALT, ALP의 상승이 나타날 수 있습니다.

④ 소화기계: 때때로 구역, 구토, 복통이 나타날 수 있습니다.
⑤ 근·골격계: 때때로 성장에 수반하는 견관절통, 유통성 이경골, 외골증(外骨症), 대퇴골 골두활증, 대퇴골 골두괴사, 종골골기염, 측만증 등의 척추 변형 진행, 주기성 사지마비가 나타날 수 있습니다.
⑥ 혈액계: 백혈구 수 증가, 유리지방산의 상승, 혈청 인상승이 나타날 수 있습니다.
⑦ 기 타: 때때로 부종, 두통, 피하지방의 손실, 현미경적 혈뇨, 드물게 단백뇨, CPK상승, 미오글로빈상승, 감각이상, 사지의 강직, 관절통, 근육통이 나타날 수 있습니다. 또 두개내압 항진에 수반하는 시신경 유두부종, 시각이상이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 소마트로핀 투여를 중지하거나 감량합니다.
⑧ 터너증후군 환자: 무작위, 동시투여시험에서 비투여 대조군과 비교시 소마트로핀을 투여 받은 환자에서 중이염(43% vs 26%), 외과 수술처치(45% vs 27%)의 증가가 통계학적으로 유의성 있게 나타났습니다.

3) 성인
① 임상연구에서 건강한 성인에게 소마트로핀의 고용량 투여시 다음 반응이 드물게 발생하였습니다 : 두통, 국소화된 근육통, 허약, 경미한 과혈당증, 당뇨
② 생물학적 활성 또는 소마트로핀의 투여량과 연관성이 있을 수 있는 이상반응은 다음과 같습니다 : 부종(국소화 또는 일반화), 사지경직, 관절통 및 질환, 근육통, 감각이상, 고혈압
③ 성장호르몬 결핍증을 가진 성인 환자에서 일시적인 부종, 근육통, 관절통 등이 치료 초기에 보고되었습니다.
④ 유년기 때 소마트로핀으로 치료받은 성인들은 성인기에 생긴 결핍증 환자보다 이상약물 반응 발현이 적습니다.
⑤ 113명의 성인 개시형 환자 중 2명이 저용량 도입기 없이 유지요법을 시작한 후 팔목터널 증후군으로 진행되었습니다. 투여량 감량 후 증상은 경감되었습니다.

4) 가장 심각한 및/혹은 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응
소마트로핀 투여 중 가장 심각한 및/또는 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응은 다음과 같습니다.
① 프라더-윌리 증후군 소아환자에서의 갑작스런 사망(심각한 비만, 상기도 폐색의 병력, 수면 무호흡증, 원인 모를 호흡기 감염을 포함한 위험인자를 포함)
② 처음 발현한 종양으로 두개내 방사선 치료를 받고 소마트로핀을 투여 받은 소아에서의 청소년기에 나타나는 두개내 종양(특정 수막종)
③ 당불내성(당부하 장애/공복혈당 장애, 명백한 당뇨를 포함)
④ 두개내압 항진
⑤ 심각한 당뇨병성 망막병증
⑥ 소아환자에서의 대퇴골두골단분리증
⑦ 소아환자에서의 이미 존재하는 척추측만증의 진행
⑧ 부종으로 나타나는 체액저류, 관절통, 근육통, 팔목터널증후군/ 감각이상으로 나타나는 신경 압박증상
⑨ 잠복된 중추성 갑상샘저하증의 발현
⑩ 주사부위 반응/발진 및 지방위축(드물게 전신 과민반응)

5) 소마트로핀 임상시험에서 보고된 이상반응

임상시험들이 서로 다른 조건하에서 실시되었기 때문에, 한가지 제형의 소마트로핀에 대해 실시한 임상 시험에서 관찰된 이상반응의 빈도는 다른 제형의 소마트로핀을 투여한 임상시험 에서 관찰된 이상반응의 빈도와 직접적으로 비교되어서는 안되며, 실제 임상에서 나타날 수 있는 이상반응의 빈도를 반영할 수 없습니다.

① 소아 성장호르몬 결핍증에 대한 임상시험

소아 성장호르몬 결핍증에 소마트로핀을 투여한 임상시험에서, 다음의 이상반응이 드물게 보고 되었습니다: 주사부위 통증 및 타는 듯한 반응, 섬유화, 결절, 발진, 염증, 색소침착, 출혈, 지방 위축, 두통, 혈뇨, 갑상샘기능저하증, 중등도의 고혈당증.

② 프라더-윌리 증후군 소아에 대한 임상시험

프라더-윌리 증후군 소아환자에 소마트로핀을 투여한 두 개의 임상시험에서 약물과 연관된 이상반응이 다음과 같이 보고되었습니다: 부종, 공격성, 관절통, 양성 두개내압 항진증, 탈모, 두통, 근육통

③ 임신 주수에 비해 작게 태어난 저신장소아에 대한 임상시험

임신 주수에 비해 작게 태어난 273명의 저신장소아에 소마트로핀을 투여 한 임상시험에서 다음의 임상적으로 유의한 이상반응이 보고되었습니다: 중등도의 일시적인 고혈당증, 한명의 환자에서 나타난 양성 두개내압 항진증, 두 명의 환자에서 나타난 중추성 성조발증(이른 사춘기), 두 명의 환자에서 나타난 턱 융기, 몇 명의 환자에서 나타난 이전에 존재하는 척추 측만증의 악화, 주사부위 반응, 자기 한정성 색소성모반의 발달. 소마트로핀을 투여한 어떤 환자에서도 Anti-hGH항체는 검출되지 않았습니다.

④ 터너증후군 소아 환자에 대한 임상시험

터너증후군 소아 환자에 소마트로핀을 투여한 두 개의 임상시험에서, 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 호흡기 질환(인플루엔자, 편도염, 귀의염증, 부비동염), 관절통증, 요로 감염이었고, 한 명 이상의 환자에서 보고된 약물과 연관된 유일한 이상반응은 관절통증이었습니다.

⑤ 특발성 저신장증 소아에 대한 임상시험

특발성 저신장증 소아에 소마트로핀을 투여한 두 개의 개방형 임상시험에서, 가장 일반적인 이상반응은 상기도 감염, 인플루엔자, 편도염, 코인두염, 위장염, 두통, 식욕증가, 발열, 골절, 기분 변화, 관절통이었습니다. 소마트로핀을 투여한 두 개의 임상시험 중 하나에서, 평균 IGF-1 표준 편차는 정상범위에서 유지되었습니다.

IGF-1 표준편차가 +2 SD이상이었던 경우는 다음과 같이 관찰되었습니다: 활성 약물을 투여 하지 않은 대조군에서 적어도 한번의 측정에서 나타난 경우는 1명(3%), 10명(30%), 16명 (38%) (각각 0. 23 mg/kg/ week, 0.47 mg/kg /week 투여)이었던 반면, IGF-1 측정이 +2 SD이상 으로 두 번 이상의 연속적인 측정에서 나타난 경우는 0명(0%), 2 명(7%), 6명(14%) 이었습니다.

⑥ 성장호르몬 결핍증 성인에 대한 임상시험

성장호르몬 결핍증 성인 1,145명에 소마트로핀을 투여한 임상시험에서 나타난 이상반응은 주로 경증 또는 중등도의 말초 종창을 포함한 체액저류, 관절통, 사지 통증 및 경직, 말초 부종, 근육통, 감각이상, 감각저하이었고, 이런 이상반응들은 약물투여의 초기에 보고되었고 일시적이었으며, 투여용량 감소에 반응하였습니다. 성장호르몬 결핍증 성인에 서로 다른 다양한 기간동안 소마트로핀을 투여한 임상시험에서

5%이상에서 보고된 이상반응을 아래의 [표1]에 나타내었으며, 임상시험의 6개월 이중맹검 기간동안 위약 대조군에서 나타난 이상 반응의 빈도도 나타내었습니다.

[표 1] 1,145명의 성장호르몬 결핍증 성인에 소마트로핀 또는 위약을 투여한 임상시험의 5% 이상에서 보고된 이상반응(약물 투여기간을 근거로 그룹화)

이상반응	이중맹검 임상시험 기간		소마트로핀을 투여한 개방형 임상시험 기간		
	위약 0-6개월 투여 572명 환자 %	소마트로핀 0-6개월 투여 573명 환자 %	6-12개월 투여 504명 환자 %	12-18개월 투여 63명 환자 %	18-24개월 투여 60명 환자 %
말초 종창	5.1	17.5*	5.6	0	1.7
관절통	4.2	17.3*	6.9	6.3	3.3
상기도 감염	14.5	15.5	13.1	15.9	13.3
사지 통증	5.9	14.7*	6.7	1.6	3.3
말초 부종	2.6	10.8*	3.0	0	0
감각이상	1.9	9.6*	2.2	3.2	0
두통	7.7	9.9	6.2	0	0
사지 경직	1.6	7.9*	2.4	1.6	0
피로	3.8	5.8	4.6	6.3	1.7
근육통	1.6	4.9*	2.0	4.8	6.7
요통	4.4	2.8	3.4	4.8	5.0

* 위약 투여군과 비교하였을 때 유의하게 증가함, P≤.025:Fisher´s Exact Test(one-sided)
% = 명시된 투여기간 동안 해당 이상반응이 보고된 환자의 퍼센트

⑦ 성인에 대한 임상시험 후 연장 시험

성인에 대한 임상시험 후 연장 시험에서 3,031명의 환자 중 12명(0.4%)에서 소마트로핀을 투여 하는 동안 당뇨병이 발현되었으며, 이 12명의 환자 모두 선행요인을 가지고 있었습니다(예, 소마트로핀 투여 전에 상승된 glycated hemoglobin치 및 두드러진 비만) 3,031명의 환자 중 61(2%)명에서 팔목터널증후군이 발전되었고, 이는 약물 투여량의 감소, 약물 투여의 중단(52), 혹은 수술(9) 후 경감되었습니다. 이외에도 전신 부종 및 감각저하가 보고되었습니다.

⑧ Anti-hGH 항체

다른 모든 단백질제제 약물들과 마찬가지로, 소수의 환자에서 단백질에 대한 항체가 발전될 수 있습니다. 결합능력이 2 mg/L보다 약한 소마트로핀 항체는 성장의 약화와 연관되지 않았습니다. 매우 적은 수의 환자에서 결합능력이 2 mg/L보다 큰 경우 성장반응의 간섭이 관찰되었습니다. 소마트로핀 동결건조제제를 투여한 소아 환자 419명 중 244명이 이전에 소마트로핀 제제를 투여 받았고, 175명은 이전에 소마트로핀 제제를 투여 받은 경험이 없었습니다. 소마트로핀에 대한 항체는 (anti-hGH 항체) 베이스라인에서 이전에 소마트로핀 치료의 경험이 있는 환자의 6명에서 발현되었으며, 6명중 3명에서 소마트로핀 투여의 6~12개월 동안에 anti-hGH 항체가 음성으로 나타났습니다. 남은 413 명의 환자 중 8명(1.9%)에서 소마트로핀 투여로 감지되는 anti-hGH 항체가 발전되었고, 항체 결합능력이 2 mg/L보다 큰 경우는 없었습니다. 이런 항체 양성반응을 보인 환자에서 소마트로핀 투여의 성장반응에 영향을 미친다는 증거는 없습니다.

⑨ 피부에서 드물게 이미 존재하는 모반의 성장증가, 악성으로의 형질전환이 나타날 수 있으므로 주의깊게 검사합니다.

6) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 4년동안 뇌하수체 성장호르몬 분비장애 환자(소아, 성인), 터너증후군 소아, 만성신부전 소 아, 프라더-윌리 증후군 소아, 임신주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아, 특발성 저신장증 소아 환자 171명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 12.87%(22명/171명, 44 건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 사례는 없었습니다. 중대한 이상사 례 발현율은 2.92% (5명/171명, 5건)이며, 기관지염, 소장염, 식중독, 폐렴 및 구토 각각 0.58%(1명/171명, 1건)이 보고되었습니다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 사 례는 없었습니다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 11.7%(20명/171명, 37건)이었고, 인두염 3.51%(6명/171명, 10 건), 비염 3.51%(6명/171명, 7건), 기관지염 2.34%(4명/171명, 4건), 식욕부진 1.75%(3명/171 명, 3건), 설사 및 피부염은 각각 1.17%(2명/171명, 2건), 기침, 천식, 폐렴, 변비, 소장염, 위염, 지 루, 식중독 및 구취는 각각 0.58%(1명/171명, 1건)이 보고되었습니다. 이 중 본제와 인과관계를 배제 할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 사례는 없었습니다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율 은 2.34%(4명/171명, 4건)이며, 기관지염, 소장염, 식중독 및 폐렴이 각각 0.58%(1명/171명, 1건) 이 보고되었습니다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 및 중대하지 않았으나 예상하지 못한 약물이상반응 사례는 없었습니다.

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대 상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2018.5.31.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었습니다.

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

- 전신 및 투여 부위 이상: 주사부위 멍듦, 주사부위 출혈, 주사부위 가려움, 주사부위 두드러기
- 신경계: 경련
- 피부 및 피하조직계: 여드름

5. 일반적 주의

소마트로핀의 진단 및 치료는 치료 적응증 환자의 진단 및 관리 경험이 있고, 적절하게 자격이 있는 전문의에 의해 시작되고 모니터링 되어야 합니다.

1) 종양발생의 징후가 있는 환자, 두개내 병변 및 악성종양의 치료로 인해 이차적으로 성장 호르몬 결핍이 생긴 경우 투여 전 두개내 병변 및 종양의 진행 및 재발 여부를 정기적으로 확인 후 신중히 투여합니다. 소아환자에 대한 임상 문헌들에서 소마트로핀과 중추신경계 종양의 재발 혹은 새로운 두개내 종양과의 연관성은 발견되지 않았습니다. 그러나, 생존한 소아암 환자 중 소마트로핀을 투여한 환자에서 첫 번째 종양 발생 후 이차 종양 위험의 증가가 보고되었습니다. 첫 두개내 종양발생에서 두개내 방사선 치료를 받은 경우 수막종이 가장 흔하게 나타나는 이차종양이었습니다. 성인에서 소마트로핀의 투여와 중추신경계 종양 재발과의 연관성은 알려지지 않았

습니다. 피부에 병변이 있는 경우 악성병변으로의 이환에 대해 주의깊게 모니터링되어야 합니다.

두개강 내 종양은 비활성이어야 하고, 항종양 치료는 소마트로핀 치료 이전에 완료되어야 합니다. 종양의 성장 증거가 나타난 경우 치료를 중단해야 합니다.

2) 소마트로핀에 대한 항체가 생길 수 있으므로 항체를 정기적으로 측정하는 것이 바람직합니다.

연속 투여하는 경우 항체가 생겨 효과가 감소할 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중지하고 적절한 다른 치료법을 고려합니다.

3) 소마트로핀의 당뇨형성 작용 때문에 고혈당 및 케톤증이 생길 수 있으며 인슐린 저항 상태를 유도할 수 있으므로 환자들에서 포도당 불내성이 나타나는지 관찰합니다. 드물게 소마트로핀 치료로 인해 type II 당뇨병의 증상이 나타날 수 있습니다. 이러한 대부분의 경우 비만(PWS 비만환자 포함), 당뇨병 가족력, 스테로이드 치료 또는 이전의 내당능 장애와 같은 위험인자가 있었습니다. 이전에 당뇨병이 진단된 환자에 대해서 소마트로핀 치료시 당뇨병치료제의 용량을 조절할 필요가 있습니다. 감수성 환자에서의 소마트로핀 투여는 특이 고용량에서의 인슐린 민감성을 감소시킬 수 있습니다. 따라서, 이미 있었던 포도당내성 부전 및 명백한 당뇨병으로 진단되지 않았던 환자에서 소마트로핀의 투여로 드러날 수 있습니다. 따라서, 소마트로핀을 투여받는 환자(특히 당뇨의 위험요소를 가지고 있는 환자: 비만, 터너증후군, 당뇨의 가족력이 있는 환자)에서 포도당 수치는 정기적으로 모니터링되어야 합니다.

이미 type 1 혹은 type 2 당뇨 및 포도당 내성부전이 있었던 환자는 소마트로핀 투여시 면밀히 모니터링하여야 합니다. 이런 환자에 소마트로핀의 투여를 시작시 항당뇨병약(인슐린 혹은 경구용 혈당강하제)의 용량 조정이 필요할 수 있습니다.

4) 치료되지 않은 갑상선기능저하증은 소마트로핀의 성장효과를 방해할 수 있으므로 환자는 정기적으로 갑상선 기능 검사를 받아야 하며 필요시 갑상선 호르몬 치료를 해야합니다.

터너증후군을 가진 환자는 자가면역 갑상선 질환 및 일차적 갑상선기능저하증 발전의 위험이 증가할 수 있습니다. 성장호르몬이 부족한 환자에서, 소마트로핀을 투여하는 동안 중추성 (이차적) 갑상선기능저하증이 처음으로 드러나거나 악화될 수 있습니다. 따라서 소마트로핀을 투여 받는 환자들은 정기적으로 갑상선기능을 검사하고 필요한 경우 적절한 갑상선 호르몬 대체요법을 시작해야합니다. 뇌하수체저하증을 가진 환자(복합 호르몬 부족) 에서 소마트로핀을 투여시 표준 호르몬대체요법에 대해 면밀하게 모니터링 되어야 합니다.

5) 신혈장 유량 및 사구체 여과율을 증가시켜 과다여과를 일으킬 수 있으므로 경험이 축적될 때까지 주의와 적절한 모니터링이 상당기간 요구됩니다. 성인에 소마트로핀 투여시 체액저류가 나타날 수 있으며, 일반적으로 일시적이고 용량의존적이었습니다.

6) 심장절개나 복부수술 및 다수의 사고성 외상에 수반하는 합병증에 의한 중대한 급성 질환 환자 또는 급성 호흡부전증 환자 522명을 대상으로 소마트로핀의 회복효과에 대한 연구가 2개의 위약-비교 임상시험으로 수행되었습니다. 위약투여환자의 사망률(19.3%)보다 성장 호르몬 투여(투여량 5.3 또는 8 mg/일)환자의 사망률(41.9%)이 더 높았습니다. 이러한 질환을 나타내는 환자에서 허가받은 효능·효과에 대한 대

체용량을 투여 받은 환자에서 소마트로핀의 지속투여에 대한 안전성이 확립되지 않았습니다. 그러므로 중대한 급성 질환을 가진 환자에서 투여지속에 대한 잠재적인 위험과 유익성을 비교·평가해야 합니다.

7) 범하수체 기능저하증 환자에서 소마트로핀 요법을 실시하는 경우 표준 호르몬 대체 요법을 신중히 모니터링해야 합니다.

8) 소마트로핀이 척추 측만증의 발생률을 증가시키는 것으로 나타나지는 않았으나 신속한 성장을 경험한 소아에게서 척추 측만증의 진행이 나타날 수 있습니다. 소마트로핀은 성장 속도를 증가시키므로 소마트로핀으로 치료시 척추 측만증 병력이 있는 환자는 척추 측만증의 진행에 대해 모니터링해야 합니다. 척추측만증을 포함한 골격 비정상이 치료받지 않은 터너 증후군 환자에서 자주 나타날 수 있습니다. 치료받지 않은 프라더-윌리 증후군 환자에서 척추측만증이 자주 나타 날 수 있습니다. 의료전문인은 소마트로핀을 투여하는 동안 나타날 수 있는 이런 증상들에 대해 주지해야 합니다.

9) 두개내압 항진: 소마트로핀을 투여한 소수의 환자에서 시신경 유두부종, 시각이상, 두통, 오심 및 구토를 동반한 두개내압 항진이 보고되었습니다. 증상은 일반적으로 소마트로핀 투여를 시작한 8주안에 나타났으며, 보고된 모든 사례에서, 소마트로핀 투여의 중단 및 용량 감량으로 두개내압 항진과 연관된 증상 및 증후는 소멸되었습니다. 중증 또는 재발성 두통, 시각이상, 구역 및 구토가 나타날 경우 시신경 유두부종을 확인하기 위해 안저 검사를 실시해야 합니다. 시신경 유두부종이 확실한 경우 두개내압 항진을 고려해야 하며 필요하다면 소마트로핀 투여를 중지합니다. 현재까지 두개내압 항진이 정상화된 환자에의 임상처리지침에 대한 충분한 자료는 없습니다. 소마트로핀 치료가 재개된다면 두개내압 항진 증상을 신중히 모니터링해야 합니다. 만약 소마트로핀으로 인한 두개내압 항진이 진단되면, 두개내압 항진으로 인한 증상 및 증후가 소멸된 후 감량된 용량의 소마트로핀 투여를 다시 시작할 수 있습니다. 터너증후군 및 프라더-윌리 증후군 환자에서 두개내압 항진의 발현 위험이 증가할 수 있습니다.

10) 소마트로핀을 근육주사한 후 저혈당이 나타날 수 있습니다.

11) 소아에서의 소마트로핀 요법은 성장 완료시까지 지속되어야 합니다. 권장량 초과시 말단 거대증, 과혈당증, 당뇨가 유발될 수 있으므로 권장량을 초과하지 않도록 주의합니다.

12) 성인 및 프라더-윌리 증후군 환자의 장기치료에 대한 경험은 없습니다.

13) 소마트로핀이 운전 및 기계 조작능에 대해 영향을 미친다는 보고는 없습니다.

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

15) 소마트로핀을 투여하는 동안 무기인, 알카린포스파타제, 부갑상샘호르몬 (PTH) 및 IGF-I의 혈청 수치가 증가할 수 있습니다.

16) 어릴 때 최종신장에 도달할 때까지 소마트로핀으로 치료한 성인의 경우 권장용량으로 치료를 시작하기 앞서 연골융합 및 접합 후에 성장호르몬 결핍증을 재평가해야 합니다.

17) 소아기에 소마트로핀 대체요법을 투여받은 경험이 있는 골단이 폐쇄된 성인 성장호르몬 결핍증환자에서는 감소된 용량의 소마트로핀 투여를 계속하기에 앞서 효능

효과, 용법용량의 기준에 따라 재평가 되어야합니다.

18) 소마트로핀의 투여결정은 성장호르몬 결핍증 환자의 진단과 치료 경험이 풍부한 전문가에 의해 이루어지도록 합니다.

19) 터너증후군 환자는 귀나 청력 장애의 위험이 높으므로 중이염과 다른 귀장애에 대해 면밀히 검사해야 합니다. 소마트로핀의 투여는 터너증후군 환자에서 중이염 발생을 증가시킬 수 있습니다. 또한 터너증후군 환자는 심장애(예: 뇌졸중, 대동맥류, 고혈압) 위험이 있으므로 이러한 상태를 면밀히 관찰해야 합니다.

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

21) 골단 융합이 발생하면 치료를 중지합니다. 소마트로핀 요법에 대한 반응은 시간에 따라 감소할 수 있으나 치료 첫해에 성장 속도 증가에 실패하였을 경우 순응도 측정과 갑상선 기능저하증, 영양부족, 뼈의 고령화 등의 다른 성장장애 원인들에 대해 철저히 평가해야 합니다.

22) 소아환자에서의 대퇴골두골단분리증: 이 약으로 치료한 소아에서 대퇴골두골단분리증과 Legg-Calve-Perthes 질환이 보고되었습니다. 성장호르몬 결핍증 및 터너증후군을 포함한 내분비 이상환자 또는 빠른 성장을 보이는 환자에서 대퇴골두골단분리증이 좀 더 빈번하게 나타날 수 있고, Legg-Calve-Perthes는 저성장의 경우 좀 더 흔하게 나타날 수 있습니다. 그러나 이러한 두 질환이 소마트로핀으로 치료동안에 좀 더 빈번하게 발생하는지 여부에 대해 알려져 있지 않습니다. 이러한 진단은 엉덩이 또는 무릎의 통증 또는 불편함이 있는 소아에서 고려되어야 하고, 소아환자에서 소마트로핀 투여 중 발을 절둑거리기 시작하거나 엉덩이 또는 무릎 통증이 시작되었다면 주의 깊게 평가되어야 합니다.

23) 간헐적 투여방식에서 드물게 저혈당이 나타날 수 있으므로 주의합니다.

24) 만성신부전 환자에서 신장기능이 정상의 50%이하로 감소된 이후에 치료를 개시하여야 합니다. 치료 시작전 1년 동안 성장을 조사하여 성장장애를 확진해야 합니다. 신부전의 통상적인 치료법(산증, 부갑상선기능 항진증, 영양상태 조절 포함)이 확립되어야 하며 성장 호르몬으로 치료하는 동안에도 유지되어야 합니다. 소마트로핀으로 치료 받고 있는 만성 신질환 소아에서 신장이식시에는 치료를 중지해야 합니다.

25) 소마트로핀으로 치료하는 동안 혈청 T4에서 T3로의 전환이 증가하는 것이 관찰되었으며 이 결과 혈청 T4 농도가 감소하고 혈청 T3 농도가 증가합니다. 대개 말초 갑상선 호르몬 농도는 건강한 사람들의 정상범위 내에 있었습니다. 갑상선 호르몬 농도에 대한 소마트로핀의 영향은 갑상선기능저하증이 이론적으로 발생할 가능성이 높은 중추 무증상 갑상선기능저하증 환자에서 임상적으로 중요합니다. 반대로, 티록신 대체요법을 받고 있는 환자에서는 경미한 갑상선기능항진증이 나타날 수 있으므로 소마트로핀으로 치료를 개시한 이후 및 용량을 조절한 후에 갑상선 기능을 검사해야 합니다.

26) 프라더-윌리 증후군 환자는 항상 칼로리를 제한한 식이요법과 병용하여 치료해야 합니다.

27) 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아에서 성장 장애를 유발할 가능성이 있는 다른 의학적 요인이나 치료는 치료시작 전에 반드시 검토하여 배제시켜야

합니다.

28) 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아에서는 치료 시작 전과 치료 후 1년마다 공복 상태의 인슐린과 혈당을 측정하도록 권장됩니다. 당뇨병의 위험이 높은 환자 (가족력, 비만, 중증의 인슐린 내성, 흑색가시세포증)에 대해서는 경구포도당부하검사 (OGTT; Oral Glucose Tolerance Testing)를 실시해야 합니다. 현성 당뇨병이 나타난 경우에는, 성장 호르몬을 투여하지 않습니다. 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 소아에서는 치료시작 전과 치료 시작 후 1년에 두번씩 IGF-1 농도를 측정하도록 권장됩니다. 반복 측정에서 IGF-1 농도가 연령 및 사춘기의 참고 기준치와 비교시 +2 SD를 초과한다면, IGF-I/IGFBP-3 비율을 참고로 하여 용량 조절을 고려할 수 있습니다.

29) 사춘기가 거의 시작된, 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 환자에서 치료를 시작한 경험 은 제한되어 있습니다. 따라서, 사춘기가 거의 시작된 환자들에게는 치료 개시가 권장되지 않습니다. Silver-Russell 증후군을 가진 환자에 대한 경험은 제한적입니다.

30) 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아 환자를 소마트로핀으로 치료하여 얻어진 신장 중 일부는 최종 신장 도달 전에 치료가 중단되면 소실될 수도 있습니다.

31) 소마트로핀을 장기간 동일 부위에 피하주사시 조직위축이 나타날 수 있으며, 이는 주사부위를 바꾸어 줌으로써 피할 수 있습니다. 다른 단백질과 동일하게 국소 혹은 전신 알레르기 반응 이 나타날 수 있으며, 부모/환자에게 이런 반응이 나타날 수 있다는 것과 알레르기 반응이 나타날 시 즉각적인 의학적 관심이 필요하다는 것을 알려야 합니다.

32) 소마트로핀의 투여를 받은 뇌하수체성 소인증 환자에 백혈병이 나타났다는 보고가 있습니다.

33) 소마트로핀을 투여 받은 환자에서 유방암의 위험성이 증가할 수 있다는 보고가 있습니다.

34) 소마트로핀을 투여 받은 환자에서 뇌종양이 재발하였다는 보고가 있습니다.

35) 드물긴 하지만, 이 약으로 치료하고 있는 소아 환자에서 복부 통증이 발생한 경우, 췌장염을 고려해야 합니다.

36) 기타 약물 이상반응

감소된 인슐린 민감도로 인한 고혈당, 감소된 유리 thyroxin 농도, 양성 두개강 내 고혈압과 같은 기타 약물 이상 반응은 소마트로핀계 약물의 효과로 생각될 수도 있습니다.

6. 상호작용

1) 당질코르티코이드 과량투여에 의한 부신저하증이 나타나거나 소마트로핀의 성장촉진 작용이 억제될 수 있으므로 ACTH 결핍이 병존하는 환자에 소마트로핀을 투여하는 경우 당질코르티코이드 투여량을 주의깊게 조절합니다.

2) 소마트로핀의 투여가 사이토크롬 P450 매개성 항피린 청소율을 증가시켰다는 보고가 있으므로 사이토크롬 P450 간효소에 의하여 대사되는 약물(예: 코르티코이드, 성호르몬, 항전간제, 사이클로스포린)과 병용투여시 주의합니다. 그러나, 이에 대한 약

물상호작용에 관한 공식적인 연구는 시행되지 않았습니다.

3) 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (11βHSD-1)의 저해
소마트로핀은 지방세포 및 간세포에서 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11βHSD-1)을 저해하며, 그 결과로 코티솔 및 코티손의 대사에 유의한 영향을 미칠 수 있습니다. 이전에 진단되지 않은 중추성(이차적) 부신저하증이 나타날 수 있으며, 당질코르티코이드 대체요법이 필요할 수 있습니다.
또한, 이전에 부신저하증으로 진단되어 당질코르티코이드 대체요법을 투여받고 있는 환자에서 그 유지용량 및 스트레스 용량의 증량이 필요할 수 있습니다. 이것은 코티손 아세테이트 및 프레드니손을 투여받고 있는 환자에서 11βHSD-1의 효소활성에 따라 이 약물들이 그 생물학적 활성 대사물로 전환됨으로써 나타날 수 있습니다.

4) 경구용 에스트로겐
경구용 에스트로겐 대체요법을 받는 환자에서, 정해진 치료목표에 도달하기 위해 과량의 소마트로핀이 필요할 수 있습니다.

5) 인슐린 및/혹은 경구혈당강하제
약물 투여가 필요한 당뇨환자에서, 소마트로핀 투여의 시작시 인슐린 및/혹은 경구용 혈당 강하제의 용량 조절이 필요할 수 있습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) Pregnancy Category B: 임부에 대한 임상시험은 수행되지 않았습니다.
임신중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않습니다.

2) 소마트로핀의 수유부에서의 투여에 대한 연구는 실시되지 않았으며 모유를 통해 약물이 이행 되는지 여부도 알려진 바 없습니다. 그러나 다수의 약물이 모유로 이행되므로 소마트로핀의 투여로 인한 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여하며 투여해야 할 경우에는 수유를 중단 합니다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 환자에 대한 사용경험자료가 없습니다. 고령자에서 소마트로핀의 활성은 더 민감하게 나타날 수 있으며, 이상반응이 더 발현될 수 있습니다. 따라서, 고령자에 투여시 시작용량 및 용량증량의 감소를 고려해야 합니다.

9. 과량 투여시의 처치
급성 과량투여에 의해 처음에는 혈당저하, 연이어 혈당상승이 보일 수 있으며, 소마트로핀의 과량투여는 체액저류를 일으킬 수 있습니다. 장기간 과량투여에 의해 거인증 및 말단비대증의 증상이 나타날 수 있습니다.

10. 적용상의 주의

1) 피하주사하는 경우에는 주사부위를 상완, 대퇴, 복부 등 광범위하게 찾아 순서에 따라 이동하고 동일 부위에 단기간 내에 반복하여 주사하지 않아야 지방조직위축증을 피할 수 있습니다.

2) 이 약의 주입기인 '싸이트로핀 펜 15'의 사용법에 따라 투여합니다.

3) 용액은 입자성 물질이 없이 맑아야 합니다. 탁하거나 입자성 물질이 섞인 용액은 절대로 주사하지 않습니다.

11. 저장상의 주의사항
첫 주사 전: 밀봉용기, 차광, 냉장(2~8℃) 보관하며, 냉동시키지 않습니다.
첫 주사 후: 카트리지 내 약물은 최대 28일 내로 사용하여야 하며, 카트리지는 펜에 장착하여 냉장보관(2~8℃)합니다. 미생물 오염의 이유로, 첫 주사 후 최대 28일이 지난 카트리지 내 약물은 폐기하여야 합니다.

12. 기타
1) 대조약과의 동등성
이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었습니다.
2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위해 수행된 치료적 확증 임상시험에서 기존에 치료받지 않은 성장호르몬 결핍 소아 환자 총 86명(시험약 42명/ 대조약 44명)에게 이 약을 투여하였을 때 치료 후 9개월차에 이 약을 투여한 군과 대조약군의 성장속도 표준편차 점수(HVSDS)는 베이스라인에서 각각 -2.4, -2.3, 9개월 후에는 각각 6.1, 5.4로 통계적으로 동등하게 나타났습니다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광, 동결을 피하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 18 개월

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 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료
신청일자	‘20.09.14.	‘20.09.14.	‘20.09.14.	‘20.09.15.

보완요청일자	‘21.03.30.	‘21.03.26.	‘20.12.31.	
보완접수일자	‘21.05.28.	‘21.05.31.	‘21.04.28.	
최종처리일자	‘21.07.09.	‘21.06.29.	‘21.04.28.	‘20.12.24.

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

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

[별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규품목 8. 동등생물의약품(유전자재조합의약품)

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	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	○	X	X	X*	X	X	X	○	X*	X	X*	X	○	X	○	○
면제사유	제4호 나목 반복투여독성시험자료, 제5호 가목 효력 자료, 제5호 다목 흡수, 분포, 대사 및 배설시험 자료는 기허가품목(싸이트로핀에이카트리지주 5mg, 10mg)의 허가 시 제출한 자료로 갈음																																	

○ 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
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
   바. 기타독성시험자료
      3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)
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]

- 신청 품목은 기허가 품목인 싸이트로핀에이 카트리지주 5mg(15IU) 및 10mg(30IU) 대비 함량 추가 품목으로서 기 허가 품목과 동일한 적응증 및 용법용량으로 품목 허가를 신청하였음
- 건강한 시험대상자에 대한 임상 1상 시험에서 대조약과 약동학 및 약력학 비교 결과, 세 약제 간 생물학적 동등성이 확립되었으며, 대조약 또는 시험약과 연관된 이상반응은 발생하지 않았음
- 이상의 결과를 근거로 신청 품목의 적응증 및 용법용량에 대한 적합성이 인정됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 싸이트로핀에이카트리지주15mg(45IU)(소마트로핀)
- 약리작용 기전 : 유전자재조합 성장호르몬

1.2. 기원 및 개발경위

- 옴니트로프(산도스社 제품명, 국내수입사는 싸이젠코리아이며 동일 제품을 싸이트로핀에이로 허가받아 수입함)는 인간재조합성장호르몬 약제인 지노트로핀의 동등생물의약품이다. 기허가된 옴니트로프 5mg/ml 동결건조 주사제의 경우 지노트로핀의 동등생물의약품으로서 2006년 4월에 유럼, 2014년 1월에 우리나라에서 허가되었다.
- 현재 시판 중인 제품보다 함량이 더 높은 새로운 제형[15mg/1.5ml(10mg/ml, 45IU)]이 개발되어, 국내 품목허가되어 있는 싸이트로핀에이 카트리지주 15IU, 30IU 제출자료를 근거로 이에 추가하여 품목허가를 신청하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

[성장호르몬(GH) 결핍에 의한 저신장]

1) 성장호르몬 분비 결핍에 의한 저신장의 원인

일차성 뇌하수체성 질환으로 뇌하수체가 발생 중에 형성부전(Hypoplasia, Aplasia)이 오거나 무뇌증(anencephaly) 또는 septoopticdysplasia, 전전뇌증(holoprosencephaly)와 같이 구조적 결손에 동반되어서 오기도 하고 외상, 감염, 두부 방사선 조사가 원인이 되어 오기도 하며 뇌하수체의 선종(non functioning adenoma)에 동반되어서 오기도 한다.

시상하부 기능부전에 의한 2차적인 뇌하수체 기능저하로서 화농성 뇌막염, 수두증, histiocy-tosis, craniopharyngioma시에 흔히 잘 동반되며 이외에 특발성으로 오는 경우로 이는 주산기 장애(perinatalinsult)가 있는 아이의 50-60%에서 후에 뇌하수체 기능저하증이 동반되는 경우로 보아 저산소증이 원인이 아닌가 본다. 뇌하수체인지 시상하부 인지의 감별은 GRH(Growth hormone Release Hormone)을 투여 후에 성장호르몬의 반응으로 판별이 가능하다.

2) 성장호르몬 결핍증을 암시하는 임상소견

남자 아이에서는 성기 발육부전(microphalus)소견을 보이고 저혈당에 의한 경련이 동반되기도 한다. 점차로 자라면서 성장이 저하되며 또한 지방축적(특히 복부피하)으로 전체적으로 볼때 아담하게 작아보인다.

3) 성장호르몬 결핍의 진단

앞서 말한 선별검사 결과 성장호르몬 결핍이 의심될 때는 성장호르몬약물 자극검사나 24시간 연속검사를 실시하여야 결정적 진단을 내릴 수 있다. 이외에 growth hormone releasing hormone(GRF) 검사나 24시간 소변에서의 성장호르몬 검사 등이 있다. 약물 자극검사는 이 중에서 최소한 2가지 이상의 검사에서 5ng/ml 이하일 때 성장호르몬결핍 이라고 하며, 5-10ng/ml 사이는 부분적 결핍을 말하고, 10ng/ml을 넘어서면 정상이라고 할 수 있다. 24시간 성장호르몬 농도 측정 검사의 의미는 성장호르몬은 자극 검사시에 10ng/ml 이상으로 증가되었지만 30분 간격으로 24시간 동안 성장호르몬의 분비양상을 볼 때 신경성 분비장애(neurosecretary dysfunction)에 의한 저신장을 진단하는데 도움이 되며 이 경우 24시간 평균 성장호르몬 분비량이 저하되어있다. 이외에 성장호르몬 부족성 저신장아의 판단에 약물자극검사가 더 좋은지 24시간 연속 혈중검사가 더 좋은지는 의사들마다 다르지만 일반적으로 24시간 혈중농도 검사가 더 좋다고 하나 검사의 불편성으로 인하여 약물자극 검사를 일반적으로 더 많이 사용하고 있다.

GRF 검사는 GFR 1-1.5μg/kg를 정맥으로 투여 시 성장호르몬치가 7ng/ml 이하로 계속 나타날 때는 뇌하수체성 원인이라고 생각하고, 반복투여시에 10ng/ml 이상으로 나타나면 시상하부성 원인이라고 한다. 이렇게 원인 부위를

판별하는데 도움이 되나 약물자극 검사를 많이 이용하고 있다. 24시간 소변에서의 성장호르몬량 검사는 혈중 24시간 검사의 불편함의 대용으로 실시하나 널리 사용되지 않고 있다.

4) 성장호르몬 치료

성장호르몬 투여 방법(Route), 횟수(Frequency), 시기(Timing)

뇌하수체 유래 성장호르몬을 사용하던 때는 주2~3회 낮에 주로 근육주사로 사용하였으나, 1985년 이후 유전자재조합법에 의한 충분량의 성장호르몬 사용이 가능해지면서 주 6~7회 저녁에 피하주사로 사용되고 있다. 보고에 의하면 사람에서는 주2~3회 주사보다는 매일 주사나 연속적으로 주입 시 혈중 IGF-I의 농도가 높게 보고되었다. 또한 정상적으로 성장호르몬은 낮보다는 저녁에 보다 더 파동적으로 분비하는 것으로 밝혀져 저녁에 주사하는것이 생리적 치료에 가깝다.

성장호르몬 투여량(Dose) 및 기간(Duration)

성장호르몬의 치료는 1주에 체중 1kg당 0.6~0.7U(사춘기 전), 1.0U(사춘기)을 6~7회에 나누어서 주사하는 것이 좋고 최소한 주당 15U/m^2 주어야 한다. 치료기간은 성장판이 닫히는 시기까지 치료하는것이 원칙이나 요사이는 성장호르몬 결핍증 성인에서도 성장이외의 대사적 문제점을 해소하기 위하여 성장호르몬 치료를 하고 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

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, 미생물한도, 순도, 함량)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산일수소나트륨칠수화물, 인산이수소나트륨 이수화물, 폴록사머188, 페놀, 염화나트륨, 인산, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(페놀)
■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)

■기타(투명도, 순도, 함량)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

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

- 저장방법 및 사용기간 : -20±5℃, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5℃, 36개월	병/폴리에틸렌 테레프탈레이트(PETG)	기준에 적합함
가속시험	5±3℃, 3개월		
가혹시험	25±2℃, 1주		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 차광, 동결을 피하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 18개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 24개월(상업용)	카트리지/유리	기준에 적합함
가속시험	25±2℃/60±5%RH, 6개월(상업용)		
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 사용(유효)기간을 원료의약품의 경우 36개월, 완제의약품의 경우 18개월로 신청하였으며,「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

[EP00-006]

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
국소내성시험	토끼	SC, IV, IA, IM, PV	단회	2.5/5/10mg

- 옴니트로프 10mg/ml, 옴니트로프 5mg/ml, 지노트로핀 5.0mg/ml와 0.9% 생리식염수를 비교
  - 유의한 독성 차이가 관찰되지 않음

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 기타독성시험

[국소 내성 EP00-006]

- 방법
  - 완제의약품을 **토끼**에게 **단회**로 **SC, IV, IA**를 통해 10mg 또는 5mg을 투여하였고 2.5mg은 **IM과 PV**를 통해 투여하였다. 토끼의 왼쪽 부분에 투여하였고 오른쪽에는 대조군인 0.9% NaCl을 각 투여경로로 접종하였

다. 또한 각 투여방법마다 **15분의 투여 간격**이 있었고 이 시간 동안 독성을 관찰하며 진행되었다.

- 국소 내성 시험을 위한 투여용량은 단회 투여시 약 kg당 10배에서 50배의 용량이며, 국소내성 시험에서 투여된 총 용량은 사람의 단회 투여 용량의 kg당 약 50배에서 170배이다.
- 기허가된 지노트로핀 주사의 독성시험 결과에서 전신적 독성이 없었으므로 옴니트로프 10mg/ml 시험 역시 전신적 독성이 없을 것으로 예상하였다.

- 임상적 소견
  - 세 가지 약제의 5가지 투여경로에서 0.9% NaCl 용액 포함하여 그 어떤 약제에서도 **폐사** 또는 **외형**과 **행동의 변화가 발생하지 않음**
- 체중
  - 5가지 투여경로에서 대조약을 포함한 그 어떤 약제에서도 **체중의 변화가 발생하지 않음**
- 거시적 변화
  - 대조약을 포함한 모든 약제에서 특이적인 **거시적인 변화는 차이가 없음**
  - 발생한 변화는 평이적이거나 투여과정에서 일어난 변화임
  - SC : SC를 통해 약제를 투여한 집단에서는 변화가 없음/ SC를 통해 대조약인 0.9% NaCl을 투여하였을 땐 일부 시험대상체에서 발적현상이나 혈종현상이 발생함
  - IV : 0.9% NaCl을 포함한 모든 투여 약제에서 **변화가 없음**
  - IA : 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제를 투여한 실험체에서 발적현상 발생/0.9% NaCl을 투여한 3 마리의 실험체에서 발적현상 발생
  - IM : 0.9% NaCl을 포함한 모든 투여 약제에서 **변화가 없음**
  - PV : 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제를 투여한 5번 실험체에서 혈종 발생/ 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제를 투여한 3마리의 실험체에서 혈종 발생/0.9% NaCl을 투여한 4마리의 실험체에서 발적 또는 혈종 발생
- 미시적 변화
  - **대조약을 포함한 모든 약제에서 조직병리학적 변화는 0.9% NaCl에서 발생한 변화 수준이거나 차이가 없음**
  - 각 투여경로마다 점수를 측정하여 비교

	Test item / reference item		Saline control	
Group	Total score for all routes and all animals	Mean score per animal per route	Total score for all routes and all animals	Mean score per animal per route
Group 1: Omnitrope 10 mg/mL (test item)	31	1.0	27	0.9
Group 2: Omnitrope® 5 mg/mL (reference)	14	0.5	22	0.7
Group 3: Genotropin® 5 mg/mL (reference)	17	0.6	21	0.7

4.3 독성에 대한 심사자 의견

- **토끼**에서 **임상적용경로인 SC**를 포함하여 IA, IM, IV, PV를 통해 완제의약품을 투여하여 국소내성시험을 하였으며 **특이적인 이상반응은 보이지 않음.**

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 신청 제품의 경우 [생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2020-82호, 2020.09.07) 제6조, 제23조 제1항, 제27조 관련 [별표1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 4. 유효성분 함량만의 변경]에 해당하는 제품이므로 효력 시험 자료를 기허가 품목자료로 갈음함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 세 가지 약제 간 약동학적, 약력학적 지표 그리고 안전성을 평가한 임상 1상 시험 1건 수행
- 임상시험성적자료

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본 요법	평가항목
§ Clinical Pharmacology							
1상	EP00-107	이중맹검 무작위배정 교차시험 (3-way)	건강한 성인 36명 (6명/그룹)	• 시험약 - 옴니트로프 10mg/ml **SC (0.5ml)** • 대조약 1 - 옴니트로프 5mg/ml **SC (1ml)** • 대조약 2 - 지노트로핀5 mg/mL **SC (1ml)**	1회	-	• 약동학 - AUC_{last} - AUC_{inf} - C_{max} - $K_{e.}$ - V_d - CL/F - $t_{1/2}$ - t_{max} • 약력학 - IGF-1 - IGFBP-3 - NEFA - $t_{max,E}$ • 안전성

6.2. 임상시험자료 개별 요약

시 험 명	건강한 피험자에 5mg의 용량을 단회 피하 투여 후 Omnitrope 5mg/ml 분말주사제, Omnitrope 10mg/ml 용액주사제, Genotrpin 5mg/ml 분말주사제의 약동학, 약력학, 안전성, 국소 내성을 비교하기 위한 무작위, 이중맹검, 3방향 교차시험
임상단계	1상
시험목적	• 1차 목표 - 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제, 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제, 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제 **5mg**을 **단회 피하 투여**한 후 약동학 변수인 **AUC_{last}**와 **C_{max}** 비교 • 2차 목표 - 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제, 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제, 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제 **5mg**을 **단회 피하 투여**한 후 약동학 변수인 **AUC_{inf}, $K_{e.}$ V_d, CL/F, $t_{1/2}$, t_{max}**를 비교 - 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제, 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제, 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제 **5mg**을 **단회 피하 투여**한 후 약력학적 변수인 **IGF-1**(Insulin-like grwoth factor-1),

	IGFBP-3(Insulin-like grwoth factor binding protein-3), 그리고 **NEFA**(Non-esterified fatty acids)에 대한 **$AUEC_{last}$**와 **E_{max}**를 비교 - 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제, 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제, 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제 **5mg**을 **단회 피하 투여**한 후 신체검사, 심전도, 생체 징후, 혈액검사, 소변검사, 혈액학적 검사 그리고 이상반응 조사를 통해 **안전성과 국소 내성을 평가**
대상 질환 및 피험자 수	• 54명이 스크리닝 되었으며 36명이 무작위 배정되었고 33명이 Per protocol 기준 만족 (건강한 성인) - (#115, 129 주사 무게 측정의 편차로 인해 배제, #122 임신검사 양성으로 인한 중도 탈락) **Table 10-2 Number of subjects in the analysis populations by treatment sequence** Populations / ABC N / ACB N / CAB N / CBA N / BAC N / BCA N / Total N Safety set: 6 / 6 / 6 / 6 / 6 / 6 / 36 PP: 5 / 5 / 6 / 5 / 6 / 6 / 33 - A: 옴니트로프 5mg/ml, B: 옴니트로프 10mg/ml, C: 지노트로핀 5mg/ml
시험방법	• 시험약 투약 1시간 전부터 내인성 성장호르몬의 혈중 농도를 낮추기 위해 옥트레오타이드(소마토스타틴 유사체, Sandostatin®)을 25시간 동안 IV로 투여. • 세 가지 약제 간 가능한 6개 조합으로 건강한 시험자를 무작위 배정하여 7일 주기로 3가지 약제를 투여. • 실험대상자들은 투여 후 1~6시간 동안 1시간 간격으로 채혈하며 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96시간 후 채혈을 통해 검사 결과를 평가함. • 마지막 투여(3주기) 14일 이후 신체검사와 안전성 검사를 받음
선정기준	• 과거 병력, 신체 검사, 활력 징후, 심전도 및 선별 검사에 의해 결정된 건강한 18-45세의 백인 남성 또는 여성 • 구강 체온 35.0~37.5℃, 수축기 혈압 90~150 mmHg, 이완기 혈압 50~95 mmHg, 심박수 50~90 bpm, BMI 18~28 kg/m^2
제외기준	• 부적격 기준에 부합하거나 발견된 시험대상자 • 시험시행자에 의해 시험대상자의 기능을 위태롭게 하는 것을 발견한 경우 • 맹검되지 않은 경우 • 시험대상자가 제외 동의한 경우 • 추적이 불가한 경우 • 비정상적인 항목이 발견될 경우(이상반응, 비정상적인 실험 결과, 채혈의 어려움, 시험과정을 따르지 않는 경우, 투여과정 문제)
평가변수 유효성 안전성	• **1차 평가변수**는 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제, 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제, 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제 **5mg을 단회 피하 투여**한 후 측정되는 세 약제 간 **AUC_{last}**와 **C_{max}** 비교 • **2차 평가 변수** 중 **약동학적 평가변수**는 **AUC_{inf}**, **K_{el}**, **V_d** 그리고 **CL/F**, 추가적으로 **t_{max}**와 **$t_{1/2}$** 측정, **약력학적 평가변수**는 **IGF-1**, **IGFBP-3**, **NEFA**의 **$AUEC_{last}$**와 **E_{max}** - 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제, 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제, 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제 **5mg을 단회 피하 투여**한 후 측정되는 **AUC_{inf}**, **K_{el}**, **V_d** 그리고 **CL/F**, 추가적으로 **t_{max}**와 **$t_{1/2}$** - 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제, 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제, 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제 **5mg을 단회 피하 투여**한 후 측정되는 **IGF-1**, **IGFBP-3**, **NEFA** 의 **$AUEC_{last}$**와 **E_{max}** - 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제, 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제, 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제 **5mg을 단회 피하 투여**한 후 **안전성**과 **국소 내성** 평가 • 안전성은 이상반응(기간, 심각도, 시험 약제와의 연관성, 증상, 이상반응 조치, 이상반응 결과)을 조사하며 생체 신호, 신체 검사, 심전도, 혈액학적검사, 생화학 검사 그리고 소변검사 등을 평가함
통계분석	• 약동학적 변수인 AUC_{last}, AUC_{inf}, C_{max}, K_{el}, V_d, CL/F 각각을 지수 변환하여 분산분석을 통해 평가하였다. 분산분석 모형은 서열, 치료 그리고 주기를 고정 효과로 서열에 포함된 실험대상자를 무작위 효과로 포함한다.

- 적절한 비모수 분석법을 통해 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제, 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제, 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제 5mg의 t_{max}를 비교하였다.
- 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제, 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제, 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제 간의 **생물학적 동등성**은 다음의 기준을 적용하기로 하였다: 최소자승법으로 추정한 지표의 비율에 대한 **90% 신뢰구간이 80-125% 범위 내에 존재**함.
- 분산 분석 모델은 **약력학적 평가 변수**인 IGF-1, IGFBP-3, NEFA의 **$AUEC_{last}$**와 **E_{max}**의 비에 대해 **95% 신뢰구간을 적용**하였다. IGF-1. IGFBP-3, NEFA의 $t_{max,E}$는 비모수 분석법을 통해 비교하였다.
- 안정성과 국소내성은 변수의 유형에 따라 빈도표 또는 서술 통계를 이용하였다.

결과 (도표화 자료 등)

[1차 평가 변수]

- 혈중 성장호르몬의 **AUC_{last}와 C_{max}**

Figure 11-1 Serum GH concentration (mean ± SD) versus time for all three treatment groups (PP population, N = 33)

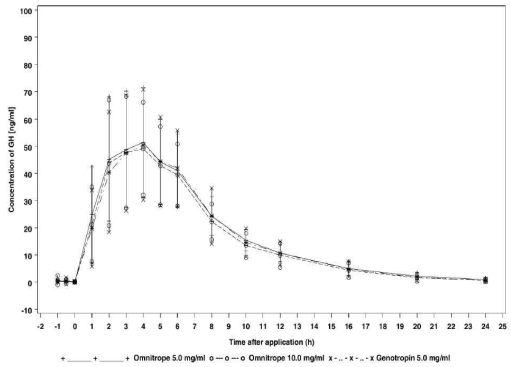

Table 11-3 Summary of primary PK variables (PP population, N = 33)

Parameter	Omnitrope 5 mg/ml Powder for Solution for Injection	Omnitrope 10 mg/ml Solution for Injection	Genotropin 5 mg/ml
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
AUC_{last} [h · µg/l]	419.162 (112.3369)	391.508 (100.4691)	403.857 (115.7859)
C_{max} [µg/l]	55.224 (21.4960)	52.891 (19.0922)	53.639 (20.3318)
Ratio of LSM [90% CI]			
Treatment I	X		
Treatment II		X	
Ratio (AUC_{last})	1.064 [1.030 ; 1.100]		
Ratio (C_{max})	1.029 [0.963 ; 1.101]		
Treatment I	X		
Treatment II			X
Ratio (AUC_{last})		1.039 [1.005 ; 1.074]	
Ratio (C_{max})		1.018 [0.952 ; 1.089]	
Treatment I		X	
Treatment II			X
Ratio (AUC_{last})		0.976 [0.945 ; 1.009]	
Ratio (C_{max})		0.989 [0.925 ; 1.058]	

구분	옴니트로프 10mg/ml (시험약)	옴니트로프 5mg/ml (대조약1)	지노트로핀 5mg/ml (대조약2)
AUC_{last}	391	419	404
C_{max}	72	71	78

[90% CI]

구분	Ratio(AUC_{last})	Ratio(C_{max})
옴니트로프 5mg/ml / 옴니트로프 10mg/ml	1.064 [1.030;1.100]	1.029 [0.963;1.101]
옴니트로프 5mg/ml / 지노트로핀 5mg/ml	1.039 [1.005;1.074]	1.018 [0.952;1.089]
옴니트로프 10mg/ml / 지노트로핀 5mg/ml	0.976 [0.945;1.009]	0.989 [0.925;1.058]

<옴니트로프 5mg/ml 분말주사제 : 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제>

- 옴니트로프 5mg/ml과 옴니트로프 10mg/ml의 **AUC_{last}와 C_{max}의 비**를 비교해보았을 때 두 약제 간 **AUC_{last}의 비는 106.4%**, **C_{max}의 비는 102.9%**이다.
- **AUC_{last} 추정비율(106.4%)의 90% 신뢰범위는 103%-110%**이며 두 약제 간 AUC_{last}는 신뢰범위 안에 위치하며, 생물학적 동등성 범위의 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.
- **C_{max} 추정비율(102.9%)의 90% 신뢰범위는 96.3%-110.1%**이며 두 약제 간 C_{max} 추정비율은 신뢰범위 안에 위치하며 생물학적 동등성 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.

<옴니트로프 5mg/ml 분말주사제 : 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제>

- 옴니트로프 5mg/ml과 지노트로핀 5mg/ml 간 AUC_{last}와 C_{max}를 비교하면 **AUC_{last}의 비는 103.9%, C_{max}의 비는 101.8%**이다.
- **AUC_{last} 추정비율(103.9%)에 대한 90% 신뢰범위는 100.5%-107.4%**이며 두 약제 간 AUC_{last}의 추정비는 90% 신뢰범위 안에 위치하며, 생물학적 동등성 범위인 80%-125% 안에 위치 한다.
- **C_{max} 추정비율(101.8%)의 90% 신뢰범위는 95.2%-108.9%**이며 두 약제 간 C_{max} 추정비율은 신뢰범위 안에 위치하며 생물학적 동등성 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.

<옴니트로프 10mg/ml 용액주사제 : 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제>

- 옴니트로프 10mg/ml과 지노트로핀 5mg/ml 간 AUC_{last}와 C_{max}를 비교하면 **AUC_{last}의 비는 97.6%, C_{max}의 비는 98.9%**이다.
- **AUC_{last} 추정비율(97.9%)에 대한 90% 신뢰범위는 94.5%-100.9%**이며 두 약제 간 AUC_{last}의 추정비는 90% 신뢰범위 안에 위치하며, 생물학적 동등성 범위인 80%-125% 안에 위치한다.
- **C_{max} 추정비율(98.9%)의 90% 신뢰범위는 92.5%-105.8%**이며 두 약제 간 C_{max} 추정비율은 신뢰범위 안에 위치하며 생물학적 동등성 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.

[2차 평가 변수]

- **약동학적 평가 변수**

Table 11-4 Summary of secondary PK variables (PP population, N = 33)

Parameter	Omnitrope 5 mg/ml Powder for Solution for Injection	Omnitrope 10 mg/ml Solution for Injection	Genotropin 5 mg/ml
	Median [range]	Median [range]	Median [range]
t_{max} [h]	4.033 [2.02; 6.03]	4.017 [2.02; 6.03]	4.033 [2.02; 6.03]
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
AUC_{inf} [h · µg/l]	424.308 (109.3987)	394.597 (98.5802)	407.001 (114.2687)
k_{el} [1/h]	0.22878 (0.058226)	0.27160 (0.073054)	0.27078 (0.067101)
$t_{½}$ [h]	3.243 (0.9058)	2.760 (0.8447)	2.747 (0.8170)
CL/F [ml/min]	209.538 (70.8551)	216.463 (68.0973)	220.028 (71.3792)
CL/F [(l/h)/kg]	0.16751 (0.032322)	0.17453 (0.037114)	0.17667 (0.039180)
V_d [l]	63.119 (41.0933)	54.343 (31.5089)	55.329 (35.1512)
V_d [l/kg]	0.81212 (0.382559)	0.71998 (0.354985)	0.72574 (0.369960)
Ratio of LSM			
Treatment I	X		
Treatment II		X	
Ratio (AUC_{inf})		1.070	
Treatment I	X		
Treatment II			X
Ratio (AUC_{inf})		1.045	
Treatment I		X	
Treatment II			X
Ratio (AUC_{inf})		0.976	

- 각 약제의 AUC_{inf}와 AUC_{last}는 유사하다

  옴니트로프 10mg/ml : AUC_{last}: 391.508 AUC_{inf}: 394.597

  옴니트로프 5mg/ml : AUC_{last}: 419.162 AUC_{inf}: 424.308

  지노트로핀 5mg/ml : AUC_{last}: 403.857 AUC_{inf}: 407.001

- 옴니트로프 5mg/ml과 지노트로핀 5mg/ml의 **t_{max} 중위값은 4.033 시간** 으로 동일하며 **옴니트로프 10mg/ml의 t_{max}는 4.017 시간**으로 측정되었으므로 유사하다.
- **옴니트로프 10mg/ml**의 **$t_{1/2}$ 평균값은 2.760**(표준편차=0.8447)시간

  옴니트로프 5mg/ml의 **$t_{1/2}$ 평균값은 3.243**(표준편차=0.9058)시간

  지노트로핀 5mg/ml의 **$t_{1/2}$ 평균값은 2.747**(표준편차=0.8170)시간

  으로 지노트로핀 5mg/ml과 옴니트로프 10mg/ml는 거의 동일하며 옴니트로프 5mg/ml의 경우 약간 더 길다.
- **옴니트로프 10mg/ml**의 **CL/F는 0.17453(l/h/kg)**(표준편차=0.037114)

  옴니트로프 5mg/ml의 **CL/F는 0.16751(l/h/kg)**(표준편차=0.032322)

  지노트로핀 5mg/ml의 **CL/F는 0.17667(l/h/kg)**(표준편차=0.039180)

- **옴니트로프 10mg/ml**의 **Vd는 0.725741/kg**(표준편차=0.369960)
  옴니트로프 5mg/ml의 **Vd는 0.719981/kg**(표준편차=0.354985)
  지노트로핀 5mg/ml의 **Vd는 0.812121/kg**(표준편차=0.382559)
  에서 알 수 있듯이 옴니트로프 10mg/ml과 옴니트로프 5mg/ml의 분포용적은 거의 동일하다.

- **약력학적 평가 변수**

1. IGF-1

Figure 11-2 Serum IGF-1 concentration (mean ± SD) [ng/ml] vs. time for all three treatment groups (PP population, N = 33)

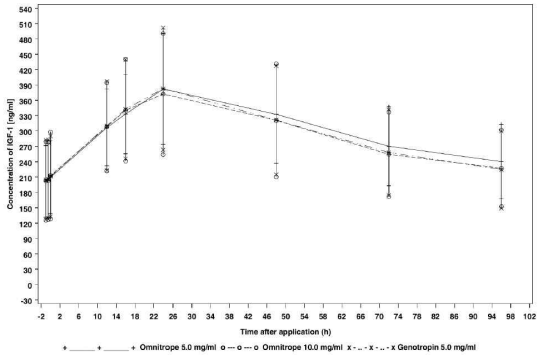

Table 11-5 Summary of PD assessments (IGF-1) (PP population, N = 33)

Parameter	Omnitrope 5 mg/ml Powder for Solution for Injection	Omnitrope 10 mg/ml Solution for Injection	Genotropin 5 mg/ml
	Median [range]	Median [range]	Median [range]
$t_{max,E}$ [h]	24.017 [12.03; 48.03]	24.033 [12.02; 48.03]	24.017 [12.00; 24.03]
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
$AUEC_{last}$ [h · µg/l]	27878.788 (7809.2796)	28181.818 (8822.7495)	28757.576 (8996.6324)
E_{max} [µg/l]	389.091 (106.1350)	383.091 (115.2325)	387.758 (118.7542)
Ratio of LSM [95% CI]			
Treatment I	X		
Treatment II		X	
Ratio ($AUEC_{last}$)	1.009 [0.928 ; 1.097]		
Ratio (E_{max})	1.027 [0.970 ; 1.087]		
Treatment I	X		
Treatment II			X
Ratio ($AUEC_{last}$)		0.990 [0.911 ; 1.076]	
Ratio (E_{max})		1.020 [0.964 ; 1.079]	
Treatment I		X	
Treatment II			X
Ratio ($AUEC_{last}$)		0.981 [0.903 ; 1.067]	
Ratio (E_{max})		0.993 [0.938 ; 1.051]	

[95% CI]

구분	Ratio($AUEC_{last}$)	Ratio(E_{max})
옴니트로프 5mg/ml / 옴니트로프 10mg/ml	1.009 [0.928 ; 1.097]	1.027 [0.970 ; 1.087]
옴니트로프 5mg/ml / 지노트로핀 5mg/ml	0.990 [0.911 ; 1.076]	1.020 [0.964 ; 1.079]
옴니트로프 10mg/ml / 지노트로핀 5mg/ml	0.981 [0.903 ; 1.067]	0.993 [0.938 ; 1.051]

<옴니트로프 5mg/ml 분말주사제 : 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제>

- 옴니트로프 5mg/ml과 옴니트로프 10mg/ml의 **$AUEC_{last}$와 E_{max}의 비**를 비교해보았을 때 두 약제 간 **$AUEC_{last}$의 비는 100.9%**, **E_{max}의 비는 102.7%**이다.
- **$AUEC_{last}$ 추정비율(100.9%)의 95% 신뢰범위는 92.8%-109.7%**이며 두 약제 간 $AUEC_{last}$는 신뢰범위 안에 위치하며, 생물학적 동등성 범위의 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.
- **E_{max} 추정비율(102.7%)의 95% 신뢰범위는 97.0%-108.7%**이며 두 약제 간 E_{max} 추정비율은 신뢰범위 안에 위치하며 생물학적 동등성 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.

<옴니트로프 5mg/ml 분말주사제 : 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제>

- 옴니트로프 5mg/ml과 지노트로핀 5mg/ml의 **$AUEC_{last}$와 E_{max}의 비**를 비교해보았을 때 두 약제 간 **$AUEC_{last}$의 비는 99.0%**, **E_{max}의 비는 102.0%**이다.
- **$AUEC_{last}$ 추정비율(99.0%)의 95% 신뢰범위는 91.1%-107.6%**이며 두 약제 간 $AUEC_{last}$는 신뢰범위 안에 위치하며, 생물학적 동등성 범위의 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.
- **E_{max} 추정비율(102.0%)의 95% 신뢰범위는 96.4%-107.9%**이며 두 약제 간 E_{max} 추정비율은 신뢰범위안에 위치하며 생물학적 동등성 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.

<옴니트로프 10mg/ml 용액주사제 : 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제>

- 옴니트로프 10mg/ml과 지노트로핀 5mg/ml의 **$AUEC_{last}$와 E_{max}의 비**를 비교해보았을 때 두 약제 간 **$AUEC_{last}$의 비는 98.1%**, **E_{max}의 비는 99.3%**이다.
- **$AUEC_{last}$ 추정비율(98.1%)의 95% 신뢰범위는 90.3%-106.7%**이며 두 약제 간 $AUEC_{last}$는 신뢰범위

안에 위치하며, 생물학적 동등성 범위의 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.

- **E_{max} 추정비율(99.3%)의 95% 신뢰범위는 93.8%-105.1%**이며 두 약제 간 E_{max} 추정비율은 신뢰범위안에 위치하며 생물학적 동등성 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.
- **옴니트로프 10mg/ml**의 $t_{max,E}$ 중위값은 **24.033 시간**
  옴니트로프 5mg/ml의 $t_{max,E}$ 중위값은 **24.017 시간**
  지노트로핀 5mg/ml의 $t_{max,E}$ 중위값은 **24.017 시간**

2. IGFBP-3

Figure 11-3 Serum IGFBP-3 concentration (mean ± SD) [mg/l] vs. time for all three treatment groups (PP population, N = 33)

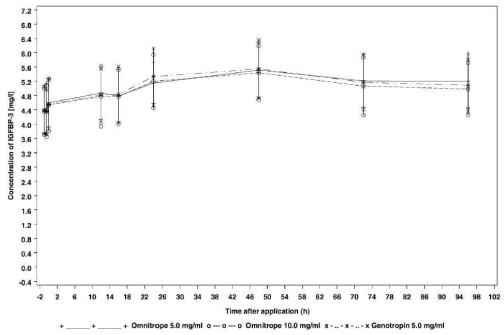

Table 11-6 Summary of PD assessments (IGFBP-3) (PP population, N = 33)

Parameter	Omnitrope 5 mg/ml Powder for Solution for Injection	Omnitrope 10 mg/ml Solution for Injection	Genotropin 5 mg/ml
	Median [range]	Median [range]	Median [range]
$t_{max,E}$ [h]	48.033 [12.03; 96.03]	48.033 [12.02; 72.17]	48.033 [12.02; 96.02]
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
$AUEC_{last}$ [h · µg/l]	497.774 (62.8697)	489.304 (68.0097)	498.788 (69.0966)
E_{max} [mg/l]	5.668 (0.7079)	5.584 (0.7182)	5.719 (0.7863)
Ratio of LSM [95% CI]			
Treatment I	X		
Treatment II		X	
Ratio ($AUEC_{last}$)	1.018 [0.996 ; 1.040]		
Ratio (E_{max})	1.015 [0.990 ; 1.041]		
Treatment I	X		
Treatment II			X
Ratio ($AUEC_{last}$)		0.999 [0.978 ; 1.020]	
Ratio (E_{max})		0.992 [0.967 ; 1.018]	
Treatment I		X	
Treatment II			X
Ratio ($AUEC_{last}$)		0.982 [0.961 ; 1.003]	
Ratio (E_{max})		0.977 [0.953 ; 1.003]	

[95%] CI

구분	Ratio($AUEC_{last}$)	Ratio(E_{max})
옴니트로프 5mg/ml / 옴니트로프 10mg/ml	1.018 [0.996 ; 1.040]	1.015 [0.990 ; 1.041]
옴니트로프 5mg/ml / 지노트로핀 5mg/ml	0.999 [0.978 ; 1.020]	0.992 [0.967 ; 1.018]
옴니트로프 10mg/ml / 지노트로핀 5mg/ml	0.982 [0.961 ; 1.003]	0.977 [0.953 ; 1.003]

<옴니트로프 5mg/ml 분말주사제 : 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제>

- 옴니트로프 5mg/ml과 옴니트로프 10mg/ml의 **$AUEC_{last}$와 E_{max}의 비**를 비교해보았을 때 두 약제 간 **$AUEC_{last}$의 비는 101.8%**, **E_{max}의 비는 101.5%**이다.
- **$AUEC_{last}$ 추정비율(101.8%)의 95% 신뢰범위는 99.6%-104.0%**이며 두 약제 간 $AUEC_{last}$는 신뢰범위 안에 위치하며, 생물학적 동등성 범위의 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.
- **E_{max} 추정비율(101.5%)의 95% 신뢰범위는 99.0%-104.1%**이며 두 약제 간 E_{max} 추정비율은 신뢰범위 안에 위치하며 생물학적 동등성 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.

<옴니트로프 5mg/ml 분말주사제 : 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제>

- 옴니트로프 5mg/ml과 지노트로핀 5mg/ml의 **$AUEC_{last}$와 E_{max}의 비**를 비교해보았을 때 두 약제 간 **$AUEC_{last}$의 비는 99.9%**, **E_{max}의 비는 99.2%**이다.
- **$AUEC_{last}$ 추정비율(99.9%)의 95% 신뢰범위는 97.8%-102.0%**이며 두 약제 간 $AUEC_{last}$는 신뢰범위 안에 위치하며, 생물학적 동등성 범위의 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.
- **E_{max} 추정비율(99.2%)의 95% 신뢰범위는 96.7%-101.8%**이며 두 약제 간 E_{max} 추정비율은 신뢰범위 안에 위치하며 생물학적 동등성 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.

<옴니트로프 10mg/ml 용액주사제 : 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제>

- 옴니트로프 10mg/ml과 지노트로핀 5mg/ml의 **$AUEC_{last}$와 E_{max}의 비**를 비교해보았을 때 두 약제 간 **$AUEC_{last}$의 비는 98.2%**, **E_{max}의 비는 97.7%**이다.
- **$AUEC_{last}$ 추정비율(98.1%)의 95% 신뢰범위는 96.1%-100.3%**이며 두 약제 간 $AUEC_{last}$는 신뢰범위

안에 위치하며, 생물학적 동등성 범위의 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.

- **E_{max} 추정비율(97.7%)의 95% 신뢰범위는 95.3%-100.3%**이며 두 약제 간 E_{max} 추정비율은 신뢰범위 안에 위치하며 생물학적 동등성 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.
- **옴니트로프 10mg/ml**의 $t_{max,E}$ 중위값은 **48.033 시간**
  옴니트로프 5mg/ml의 $t_{max,E}$ 중위값은 **48.033 시간**
  지노트로핀 5mg/ml의 $t_{max,E}$ 중위값은 **48.033 시간**

3. NEFA

Figure 11-4 Serum NEFA concentration (mean ± SD) [mmol/l] vs. time for all three treatment groups (PP population, N = 33)

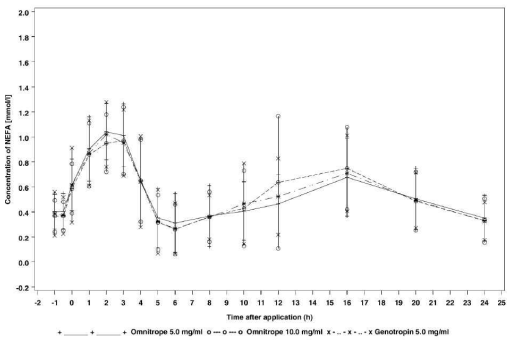

Table 11-7 Summary of PD assessments (NEFA) (PP population, N = 33)

Parameter	Omnitrope 5 mg/ml Powder for Solution for Injection	Omnitrope 10 mg/ml Solution for Injection	Genotropin 5 mg/ml
	Median [range]	Median [range]	Median [range]
$t_{max,E}$ [h]	3.000 [1.02; 16.03]	3.033 [1.03; 16.03]	3.000 [0.00; 16.03]
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
$AUEC_{last}$ [h · µg/l]	13.128 (3.7688)	13.560 (4.7817)	13.232 (3.8287)
E_{max} [mmol/l]	1.168 (0.1944)	1.128 (0.3911)	1.129 (0.2423)
Ratio of LSM [95% CI]			
Treatment I	X		
Treatment II		X	
Ratio ($AUEC_{last}$)	0.995 [0.915 ; 1.082]		
Ratio (E_{max})	1.073 [0.986 ; 1.168]		
Treatment I	X		
Treatment II			X
Ratio ($AUEC_{last}$)		0.993 [0.913 ; 1.079]	
Ratio (E_{max})		1.046 [0.961 ; 1.138]	
Treatment I		X	
Treatment II			X
Ratio ($AUEC_{last}$)		0.997 [0.917 ; 1.085]	
Ratio (E_{max})		0.975 [0.896 ; 1.060]	

[95%] CI

구분	Ratio($AUEC_{last}$)	Ratio(E_{max})
옴니트로프 5mg/ml / 옴니트로프 10mg/ml	0.995 [0.915 ; 1.082]	1.073 [0.986 ; 1.168]
옴니트로프 5mg/ml / 지노트로핀 5mg/ml	0.993 [0.913 ; 1.079]	1.046 [0.961 ; 1.138]
옴니트로프 10mg/ml / 지노트로핀 5mg/ml	0.997 [0.917 ; 1.085]	0.975 [0.896 ; 1.060]

<옴니트로프 5mg/ml 분말주사제 : 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제>

- 옴니트로프 5mg/ml와 옴니트로프 10mg/ml의 **$AUEC_{last}$와 E_{max}의 비**를 비교해보았을 때 두 약제 간 **$AUEC_{last}$의 비는 101.8%**, **E_{max}의 비는 101.5%**이다.
- **$AUEC_{last}$ 추정비율(101.8%)의 95% 신뢰범위는 99.6%-104.0%**이며 두 약제 간 $AUEC_{last}$는 신뢰범위 안에 위치하며, 생물학적 동등성 범위의 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.
- **E_{max} 추정비율(101.5%)의 95% 신뢰범위는 99.0%-104.1%**이며 두 약제 간 E_{max} 추정비율은 신뢰범위 안에 위치하며 생물학적 동등성 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.

<옴니트로프 5mg/ml 분말주사제 : 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제>

- 옴니트로프 5mg/ml과 지노트로핀 5mg/ml의 **$AUEC_{last}$와 E_{max}의 비**를 비교해보았을 때 두 약제 간 **$AUEC_{last}$의 비는 99.3%**, **E_{max}의 비는 104.6%**이다.
- **$AUEC_{last}$ 추정비율(99.3%)의 95% 신뢰범위는 91.3%-107.9%**이며 두 약제 간 $AUEC_{last}$는 신뢰범위 안에 위치하며, 생물학적 동등성 범위의 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.
- **E_{max} 추정비율(104.6%)의 95% 신뢰범위는 96.1%-113.8%**이며 두 약제 간 E_{max} 추정비율은 신뢰범위 안에 위치하며 생물학적 동등성 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.

<옴니트로프 10mg/ml 용액주사제 : 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제>

- 옴니트로프 10mg/ml과 지노트로핀 5mg/ml의 **$AUEC_{last}$와 E_{max}의 비**를 비교해보았을 때 두 약제 간 **$AUEC_{last}$의 비는 99.7%**, **E_{max}의 비는 97.5%**이다.
- **$AUEC_{last}$ 추정비율(99.7%)의 95% 신뢰범위는 91.7%-108.5%**이며 두 약제 간 $AUEC_{last}$는 신뢰범위

안에 위치하며, 생물학적 동등성 범위의 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.

- **E_{max} 추정비율(97.5%)의 95% 신뢰범위는 89.6%-106.0%**이며 두 약제 간 E_{max} 추정비율은 신뢰범위 안에 위치하며 생물학적 동등성 기준인 80%-125% 범위 안에 위치한다.
- **$t_{max,E}$ 중위값**은 세 약제 간 모두 **유사**하다.
  옴니트로프 5mg/ml의 $t_{max,E}$ 중위값은 **3.000 시간**
  옴니트로프 10mg/ml의 $t_{max,E}$ 중위값은 **3.033 시간**
  지노트로핀 5mg/ml의 $t_{max,E}$ 중위값은 **3.000 시간**

[안전성]

Table 12-1 Summary of treatment-emergent AEs (safety set, N = 36)

		Omnitrope powder (N = 36)		Omnitrope solution (N = 35)		Genotropin (N = 35)	
		N/n2*	%	N/n2*	%	N/n2*	%
Total	Subjects with AE	7	19.44	10	28.57	4	11.43
	Episodes	7	-	14	-	6	-
	Symptoms (MedDRA Code^)	7	-	14	-	6	-
Causality assessment to study medication by the investigator	Not suspected	7	100.0	14	100.0	6	100.0
	Suspected	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Intensity	Mild	2	28.6	3	21.4	3	50.0
	Moderate	5	71.4	11	78.6	3	50.0
	Severe	0	0.0	0	0.0	0	0.0

구분	옴니트로프 10mg/ml (시험약) (N=35)	옴니트로프 5mg/ml (대조약1) (N=36)	지노트로핀 5mg/ml (대조약2) (N=35)
Subject with AE	10 (28.57%)	7 (19.44%)	4 (11.43%)
Casusality assessment	0	0	0

- 세 가지 치료군에서, 총 **36명 중 16명의 대상자(44.4%)**가 **27가지의 증상**보고
- 27가지의 증상 중 Mild case 8건 (29.6%), Moderate 19건 (70.4%), **Severe (0%)**
- **Mild** 혹은 **Moderate** 수준의 **복통과 두통이 가장 빈번히 보고**됨
- 복통은 전처치약인 octreotide의 가장 주된 부작용
- 모든 이상반응은 **회복**됨
- 약제 투여 이후 발생된 **치명적 이상반응은 보고되지 않음**
- 이상반응으로 인한 **조기중단 없음**
- 실험 기간 중 **사망자 없음**
- 실험약과 이상반응 **인과관계 없음**으로 보고

[국소내성]

- **100mm VAS** 결과 대조약에서 기록된 가장 높은 점수 6.1(SD=9.11), 분말에서 기록된 가장 높은 점수 4.1(SD=4.39) 그리고 액상에서 기록된 가장 높은 점수 3.1 (SD=3.88)
- 평균 점수는 1.1mm로 **굉장히 경미한 고통**
- **투여부위의 반응 (ISR)**은 대상자 **대부분 'Moderate' 또는 'Mild'**를 보고

[기타 임상 실험실 평가]

- 간염, HIV 스크리닝, 알코올, 약물 스크리닝, 임신 테스트에서 **이상 소견 없음**
- 혈액학, 생화학, 소변검사, Vital sign, 신체 검사, ECG에서 **이상 소견 없음**

결론	• 세 약제 간 **1차 평가변수 AUC_{last}, C_{max}**의 추정비율에 대한 **90% 신뢰구간이 80-125% 범위 안**에 있어, 대조약품인 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제와 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제와 옴니트로

	프 10mg/ml 용액주사제간의 **생물학적 동등성을 입증**하였다. • **2차 약동학적 평가변수**인 **AUC_{inf}** 또한 **세 가지 치료군**에서 **모두 유사**하였으며 **t_{max} 중위값** 또한 세 가지 치료군에서 **유사**하였다. 또한 **V_d**와 **CL/F** 역시 세 약제 간 **유사**하였다. • **약력학적 평가변수인 IGF-1, IGFBP-3, NEFA**에 대한 **$AUEC_{last}$와 E_{max} 추정비율의 95% 신뢰구간**이 **80-125% 범위 안**에 있어, 대조약품인 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제와 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제와 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제 간의 **생물학적 동등성을 입증**하였다. 또한 약력학적 평가변수에 대한 세 약제의 **$t_{max,E}$ 역시 유사**하였다. • 세 가지 치료군의 총 36명의 대상자 중 16명(44.4%)에서 **경미한 27가지의 이상반응이 보고**되었으나 전부 **치료제와는 무관**한다고 판명이 되었다. • 혈액학, 생화학, Vital sign, ECG 등에서는 **특이적인 임상소견이 보이지 않았다.** • 세 약제 모두 **좋은 내약성과 안전성**을 보였다.

6.3. 임상시험 검토의견

- 세 약제 간 1차 평가 변수인 AUClast, Cmax 의 추정비율에 대한 90% 신뢰구간이 80-125% 범위 안에 있어, 대조약품인 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제와 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제와 시험약인 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제 간의 생물학적 동등성 기준에 부합한다.
- 2차 약동학적 평가변수인 세 가지 치료군에서 모두 유사하였다. 약력학적 평가변수인 IGF-1, IGFBP-3, NEFA에 추정비율의 95% 신뢰구간이 80-125% 범위 안에 있어, 대조약품인 지노트로핀 5mg/ml 분말주사제와 옴니트로프 5mg/ml 분말주사제 그리고 시험약인 옴니트로프 10mg/ml 용액주사제 간의 생물학적 동등성 기준에 부합한다.
- 세 가지 치료군의 총 36명의 대상자 중 16명(44.4%)에서 경미한 27가지의 이상반응이 보고되었으나 전부 치료되었으나 제와는 무관하다고 판명이 되었고, 혈액학, 생화학, Vital sign, ECG 등에서는 특이적인 임상소견이 보이지 않았다.
- 기허가된 제품과 생물학적 동등성이 있다고 판단하며 새로운 농도 제형을 추가하는 것은 타당하다고 판단한다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 EMA : 2011.06.16.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가된 싸이트로핀 에이 카트리지 주 10mg(30IU)와의 비교자료 제출