의약품 품목 허가보고서

접수일자		2018.08.09.	접수번호	20180187026
신청구분		신약 (□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜엘지화학		
제 품 명		유트로핀주(소마트로핀, 유전자재조합) ※ 제품명칭 변경 : (변경 전) 유트로핀주(인성장호르몬)(수출명:엘지유트로핀주, 노벨-유트로핀주, 럭트로핀주, 골드트로핀주)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		소마트로핀		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		제형 : 이약은 바이알에 충진된 백색 또는 백색에 가까운 동결건조분말로 첨부용제로 녹였을때 무색투명한 액상제제 함량 : (내수용) 1바이알 중 소마트로핀 1.33 밀리그램 (수출용) 1 바이알 중 소마트로핀 1.33 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	1992.07.31.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	(기허가사항과 동일) 밀봉용기, 2 ~ 8℃ 냉장보관, 제조일로부터 36개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	이지영, 남경탁, 최영주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	김지영, 김지현, 오호정
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 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 성장부전
2) 터너 증후군으로 인한 성장부전
3) 만성신부전으로 인한 성장부전
4) 프라더-윌리 증후군 소아의 성장 및 체구성 개선
5) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아에서의 성장장애
6) 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

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) 프라더-윌리증후군 환자
이 약을 1주일에 체중 kg당 0.72IU(0.24 mg)를 6회 분할하여 피하주사 한다. 단, 의사의 판단에 따라 1주일에 체중 kg당 0.25IU(0.08mg)를 시작용량으로 하여 0.72IU(0.24 mg)까지 점차적으로 증량할 수 있다. 1일의 용량은 8.12IU(2.7 mg)를 초과하여서는 안된다. 성장속도가 연간 1 cm 이하 및 골단이 거의 폐쇄된 소아에는 투여하지 않는다.

5) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아:
이 약을 1주일에 체중 kg당 1.44IU(0.48mg)를 6~7회 분할하여 피하주사한다.
6) 특발성 저신장증(ISS) 환아에서의 성장장애:
이 약을 1주일에 체중 kg당 1.11IU(0.37mg)를 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

1. 경고
1) 다음과 같은 위험 요소 중 한 가지 이상을 가진 프라더-윌리증후군 소아 환자에서 성장호르몬 사용과 관련하여 사망례가 보고되었다.
① 중증의 비만
② 호흡기 장애 또는 수면무호흡의 병력
③ 원인이 밝혀지지 않은 호흡기 감염증
2) 위 언급된 위험 요소를 한 가지 이상 갖고 있는 남성 환자에서 더 위험할 수 있다.

2. 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) 소마트로핀으로 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
10) 프라더-윌리증후군 환자 중 중증의 비만 또는 중증의 호흡기 장애가 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 심・신질환 환자(때때로 일과성의 이상사례가 나타날 수 있다)
2) 당뇨병의 가족력이 있는 환자
3) 성장호르몬 결핍증을 포함한 내분비 장애 환자(두부 골단 분리증의 위험이

증가한다. 성장호르몬 요법 중 절뚝거림, 고관절부 또는 무릎 통증을 호소하는 소아는 모두 검사하여야 한다)

4) 프라더-윌리증후군 환자에 성장호르몬 투여 시 다음 사항에 주의해야 한다.

① 반드시 상기도 폐색이 있는지 평가해야 한다. 만약 성장호르몬을 투여받는 중에 코고는 증상이 새로 발현하거나 증가하는 등 상기도 폐색 증상이 나타나면 치료를 중단해야 한다.

② 모든 프라더-윌리증후군 환자에 대해서 수면무호흡증이 있는지 평가해야 하며 수면무호흡증이 의심된다면 충분히 조사해야 한다.

③ 모든 프라더-윌리증후군 환자는 반드시 효과적으로 체중을 조절해야 하며 호흡기 감염의 증상이 있는지 조사하여 가능한 빨리 진단하고 적극적으로 치료해야 한다.

4. 약물이상반응

1) 소아

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

② 내분비계 : 갑상선기능저하증이 나타나거나 악화되어 소마트로핀의 치료효과가 떨어질 수 있으므로 갑상선 기능을 정기적으로 검사하고 적절한 치료를 하는 것이 바람직하다.

③ 간장 : 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(外骨症), 대퇴골골두활증, 대퇴골골두괴사, 종골골기염, 측만증 등의 척추 변형 진행, 주기성 사지마비가 나타날 수 있다.

⑥ 혈액계 : 백혈구 수 증가, 유리지방산의 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 소마트로핀 투여를 중지하거나 감량한다.

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

⑨ 프라더-윌리증후군 소아 환자를 대상으로 한 무작위, 공개 임상시험에서 이 약과 연관된 약물이상반응이 다음과 같이 보고되었다 : 갑상선기능저하증, 울혈성심근병증, 발열, 요로감염, 비인두염, 모세기관지염, 알레르기비염

2) 성인

① 임상연구에서 건강한 성인에게 소마트로핀의 고용량 투여시 다음 반응이 드물게 발생하였다.

: 두통, 국소화된 근육통, 허약, 경미한 과혈당증, 당뇨

② 생물학적 활성 또는 성장호르몬의 투여량과 연관성이 있을 수 있는 이상사례는 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 약물이상반응 발현이 적다.
⑤ 113명의 성인 개시형 환자 중 2명이 소마트로핀 제제로 저용량 도입기 없이 유지요법을 시작한 후 팔목터널증후군으로 진행되었다. 투여량 감량 후 증상은 경감되었다.

3) 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) 면역원성
이 약을 투여받은 터너증후군 소아 환자의 약 3.3%(2/60명)에서 성장호르몬에 대한 항체가 발생하였다.

5. 일반적주의

1) 종양발생의 징후가 있는 환자, 두개 내 병변 및 악성종양의 치료로 인해 이차적으로 성장호르몬 결핍이 생긴 경우 투여 전 두개 내 병변 및 종양의 진행 및 재발 여부를 정기적으로 확인 후 신중히 투여한다. 소아 환자에 대한 임상문헌들에서 소마트로핀과 중추신경계 종양의 재발 혹은 새로운 두개 내 종양과의 연관성은 발견되지 않았다. 그러나 생존한 소아암 환자 중 소마트로핀을 투여한 환자에서 첫 번째 종양 발생 후 이차 종양 위험의 증가가 보고되었다. 첫 두개 내 종양 발생 시 두개 내 방사선 치료를 받은 경우 수막종이 가장 흔하게 나타나는 이차 종양이었다. 성인에서 소마트로핀의 투여와 중추신경계 종양 재발과의 연관성은 알려지지 않았다. 피부에 병변이 있는 경우 악성병변으로의 이환에 대해 주의 깊게 모니터링 되어야 한다.
2) 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.
3) 소마트로핀의 당뇨형성 작용 때문에 고혈당 및 케톤증이 생길 수 있으며 인슐린 저항 상태를 유도할 수 있으므로 환자들에서 포도당 내성이 나타나는지 관찰한다. 드물게 소마트로핀 치료로 인해 제 2형 당뇨병의 증상이 나타날 수 있다. 이러한 대부분의 경우 비만(프라더-윌리증후군 비만환자 포함), 당뇨병 가족력, 스테로이드 치료 또는 이전의 내당능 장애와 같은 위험인자가 있었다. 이전에 당뇨병이 진단된 환자에 대해서 소마트로핀 치료 시 당뇨병 치료제의 용량을

조절할 필요가 있다. 특히 감수성 환자에서의 고용량 소마트로핀 투여는 인슐린 민감성을 감소시킬 수 있다. 따라서 소마트로핀의 투여 도중에 이전에는 진단되지 않았던 포도당내성 부전 및 당뇨병이 진단될 수 있다. 따라서 소마트로핀을 투여받는 환자(특히 당뇨의 위험요소를 가지고 있는 환자 : 비만, 터너증후군, 당뇨의 가족력이 있는 환자)에서 포도당 수치는 정기적으로 모니터링되어야 한다.

이미 제 1형 혹은 제 2형 당뇨 및 포도당 내성 부전이 있었던 환자는 소마트로핀 투여 시 면밀히 모니터링하여야 한다. 이런 환자에 소마트로핀의 투여를 시작 시 항당뇨병약(인슐린 혹은 경구용 혈당강하제)의 용량 조정이 필요할 수 있다.

4) 치료되지 않은 갑상선기능저하증은 소마트로핀의 성장효과를 방해할 수 있으므로 환자는 정기적으로 갑상선 기능 검사를 받아야하며 필요시 갑상선 호르몬 치료를 해야 한다. 터너증후군을 가진 환자는 자가 면역 갑상선 질환 및 일차적 갑상선기능저하증 발생 위험이 증가할 수 있다. 성장호르몬이 부족한 환자에서 소마트로핀을 투여하는 동안 중추성(이차적) 갑상선기능저하증이 처음으로 드러나거나 악화될 수 있다. 따라서 소마트로핀을 투여받는 환자들은 정기적으로 갑상선 기능을 검사하고 필요한 경우 적절한 갑상선 호르몬 대치 요법을 시작해야 한다. 뇌하수체저하증을 가진 환자(복합 호르몬 부족)에서 소마트로핀을 투여시 표준 호르몬 대체 요법에 대해 면밀하게 모니터링되어야 한다.

5) 신혈장 유량 및 사구체 여과율을 증가시켜 과다여과를 일으킬 수 있으므로 경험이 축적될 때까지 주의와 적절한 모니터링이 상당기간 요구된다. 성인에 소마트로핀 투여 시 체액 저류가 나타날 수 있으며 일반적으로 일시적이고 용량 의존적이었다.

6) 심장절개나 복부수술 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 소마트로핀 투여(투여량 5.3-8mg/일) 환자의 사망률(41.9%)이 더 높았다. 이러한 질환을 나타내는 환자에서 소마트로핀의 지속투여에 대한 안전성이 확립되지 않았다. 그러므로 중대한 급성 질환을 가진 환자에서 투여지속에 대한 잠재적인 위험과 유익성을 비교・평가해야 한다.

7) 범하수체 기능저하증 환자에서 성장호르몬 요법을 실시하는 경우 표준호르몬 대체요법을 신중히 모니터링해야 한다.

8) 성장호르몬이 척추 측만증의 발생률을 증가시키는 것으로 나타나지는 않았으나 신속한 성장을 경험한 소아에게서 척추 측만증의 진행이 나타날 수 있다. 성장호르몬은 성장속도를 증가시키므로 성장호르몬으로 치료시 척추 측만증 병력이 있는 환자는 척추 측만증의 진행에 대해 모니터링해야 한다. 척추측만증을 포함한 골격비정상이 치료받지 않은 터너증후군 환자에서 자주 나타날 수 있다. 치료받지 않은 프라더-윌리증후군 환자에서 척추측만증이 자주 나타날 수 있다. 의료전문인은 소마트로핀을 투여하는 동안 나타날 수 있는 이런 증상들에 대해 주지해야 한다.

9) 두개내압 상승: 소마트로핀을 투여한 소수의 환자에서 시신경유두 부종, 시각 이상, 두통, 오심 및 구토를 동반한 두개내압 상승이 보고되었다. 증상은 일반적으로 소마트로핀 투여를 시작한 8주 안에 나타났으며 보고된 모든

사례에서 소마트로핀 투여의 중단 및 용량 감량으로 두개내압 상승과 연관된 증상 및 증후는 소멸되었다. 중증 또는 재발성 두통, 시각이상, 구역 및 구토가 나타날 경우 시신경유두부종을 확인하기 위해 안기저 검사를 실시해야 한다. 시신경유두부종이 확실한 경우 두개내압 항진을 고려해야 하며 필요하다면 성장호르몬 투여를 중지한다. 현재까지 두개내압 항진이 정상화된 환자에의 임상처리지침에 대한 충분한 자료는 없다. 성장호르몬 치료가 재개된다면 두개내압 항진 증상을 신중히 모니터링해야 한다. 만약 소마트로핀으로 인한 두개내압 상승이 진단되면 두개내압 상승으로 인한 증상 및 증후가 소멸된 후 감량된 용량의 소마트로핀 투여를 다시 시작할 수 있다. 터너증후군 및 프라더-윌리증후군 환자에서 두개내압 상승의 발현 위험이 증가할 수 있다.

10) 소마트로핀을 근육주사한 후 저혈당이 나타날 수 있으므로 근육주사 전 항상 권장용량을 확인해야 한다.
11) 소아에서의 성장호르몬 요법은 성장 완료시까지 지속되어야 한다. 권장량 초과시 말단거대증, 과혈당증, 당뇨가 유발될 수 있으므로 권장량을 초과하지 않도록 주의한다.
12) 성인 및 프라더-윌리증후군 환자의 장기치료에 대한 경험은 없다.
13) 소마트로핀이 운전 및 기계 조작능에 대해 영향을 미치는지의 여부는 알려진 바 없다.
14) 소마트로핀에 의해 인슐린 저항성이 일어나 혈당의 경도 상승, 요당이 나타날 수 있으므로 정기적으로 요당 등의 검사를 실시하는 것이 바람직하다.
15) 소마트로핀을 투여하는 동안 무기인, 알칼리인산분해효소, 부갑상선호르몬(PTH) 및 IGF-1의 혈청 수치가 증가할 수 있다.
16) 어릴 때 최종신장에 도달할 때까지 성장호르몬으로 치료한 성인의 경우 권장용량으로 치료를 시작하기에 앞서 연골융합 및 접합 후에 성장호르몬 결핍증을 재평가해야 한다.
17) 소아기에 소마트로핀을 투여받은 경험이 있는 골단이 폐쇄된 성인 성장호르몬 결핍증 환자에서는 감소된 용량의 소마트로핀 투여를 계속하기에 앞서 효능효과, 용법용량의 기준에 따라 재평가되어야 한다.
18) 소마트로핀의 투여는 성장호르몬 결핍증 환자의 진단과 치료에 경험이 풍부한 전문가에 의해 실시되어야 한다.
19) 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.
20) 터너증후군 환자는 자가면역 갑상선 질환으로 발전할 위험이 유전적으로 높으므로 이러한 환자는 정기적으로 갑상선 기능 검사를 받고 지시한 바에 따라 치료해야 한다.
21) 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.
22) 소아 환자에서의 대퇴골두골단분리증 : 성장호르몬결핍증 및 터너증후군을

포함한 내분비 이상 환자 또는 빠른 성장을 보이는 환자에서 대퇴골두골단분리증이 좀 더 빈번하게 나타날 수 있다. 소아 환자에서 소마트로핀 투여 중 발을 절뚝거리기 시작하거나 엉덩이 또는 무릎 통증이 시작되었다면 주의 깊게 평가되어야 한다.

23) 간헐적 투여 방식에서 드물게 저혈당이 나타날 수 있으므로 이런 경우 매일 투여하는 방식으로 전환한다.

24) 만성신부전으로 인한 소아의 성장부전에 있어 치료 시작 전 1년 동안 성장을 조사하여 성장장애를 확진해야 한다. 신부전의 통상적인 치료법(산증, 부갑상선기능항진증, 영양상태 조절 포함)이 확립되어야 하며 성장호르몬으로 치료하는 동안에도 유지되어야 한다. 신장이식 시에는 치료를 중지해야 한다.

25) 소마트로핀으로 치료하는 동안 혈청 T4에서 T3로의 전환이 증가하는 것이 관찰되었으며 이 결과 혈청 T4 농도가 감소하고 혈청 T3 농도가 증가한다. 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 대치 요법을 받고 있는 환자에서는 경미한 갑상선기능항진증이 나타날 수 있으므로 소마트로핀으로 치료를 개시한 이후 및 용량을 조절한 후에 갑상선 기능을 검사해야 한다.

26) 프라더-윌리증후군 환자는 항상 칼로리를 제한한 식이요법과 병용하여 치료해야 한다.

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

28) 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)에 대해서는 경구포도당부하검사(Oral Glucose Tolerance Testing, OGTT)를 실시해야 한다. 현성 당뇨병이 나타난 경우에는, 소마트로핀을 투여하지 않는다. 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.

29) 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 증후군을 가진 환자에 대한 경험은 제한적이다.

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

31) 소마트로핀을 장기간 동일 부위에 피하주사 시 조직 위축이 나타날 수 있으며 이는 주사 부위를 바꾸어 줌으로써 피할 수 있다. 다른 단백질과 동일하게 국소

혹은 전신 알레르기 반응이 나타날 수 있으며 부모/환자에게 이런 반응이 나타날 수 있다는 것과 알레르기 반응이 나타날 시 즉각적인 의학적 관심이 필요하다는 것을 알려야 한다.

6. 상호작용

1) 당질코르티코이드 과량투여에 의한 소마트로핀의 성장촉진 작용이 억제될 수 있으므로 부신피질자극호르몬(ACTH) 결핍이 병존하는 환자에 소마트로핀을 투여하는 경우 당질코르티코이드 투여량을 주의깊게 조절한다. 또한, 당질코르티코이드를 투여받는 환자는 당질코르티코이드가 성장에 영향을 미치는지 평가하기 위해 성장을 주의 깊게 모니터링해야 한다.
성장호르몬은 코티손에서 코티솔로의 전환을 감소시키고, 이전에 발견되지 않은 중추성 부신저하증을 나타나게 하거나, 저용량 당질코르티코이드 대체요법의 효과를 무효화시킬 수 있다.
2) 소마트로핀의 투여가 사이토크롬 P450 매개성 항피린 청소율을 증가시켰다는 보고가 있으므로 사이토크롬 P450 간효소에 의하여 대사되는 약물(예 : 코르티코이드, 성호르몬, 항전간제, 사이클로스포린)과 병용투여시 주의한다.
3) 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1(11βHSD-1)의 억제
소마트로핀의 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 투여시작 후, 당질코르티코이드의 유지 용량 또는 스트레스 용량 (stress doses)을 증량시켜야 할 수 있다.
4) 경구용 에스트로겐
경구용 에스트로겐 대체요법을 받는 여성의 경우, 치료 목표에 도달하기 위해 과량의 성장호르몬이 필요할 수 있다.
소마트로핀을 투여 중인 여성이 경구용 에스트로겐 요법을 시작하는 경우, 혈청 IGF-1 수치를 연령-정상범위로 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/혹은 경구 혈당 강하제
약물 투여가 필요한 당뇨 환자에서 소마트로핀 투여 시작 시 인슐린 및/혹은 경구용 혈당 강하제의 용량 조절이 필요할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는다.
2) 소마트로핀의 수유부에서의 투여에 대한 연구는 실시되지 않았으며 모유를 통해

약물이 이행되는지 여부도 알려진 바 없다. 그러나 다수의 약물이 모유로 이행되므로 소마트로핀의 투여로 인한 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여하며 투여해야 할 경우에는 수유를 중단한다.

8. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 환자에 대한 소마트로핀 사용경험 자료가 없다.

9. 과량투여시의 처치

급성 과량투여에 의해 처음에는 혈당저하, 연이어 혈당상승이 보일 수 있다. 장기간 과량투여에 의해 말단비대증의 증상이 나타날 수 있다.

10. 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) 용해 후 가능한 한 빨리 사용한다.
3) 사용시 첨부된 용제를 가한 후 조용히 병을 축으로 회전하여 용해한다(격렬하게 흔들어서는 안된다).
4) 조제된 용액은 입자성 물질이 없이 맑아야 한다. 탁하거나 입자성 물질이 섞인 용액은 절대로 주사하지 않는다.
5) 반복 사용에 의한 오염을 방지하기 위하여 주사 전후 바이알 마개를 알콜로 닦는다.
6) 이 약을 투여할 때에는 멸균 일회용 주사기를 사용한다. 주사기 용적은 바이알에서 필요량을 정확히 뽑아내기에 충분할 만큼 작은 것을 사용한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
2) 차광냉장보관(2 ~ 8℃)하며 냉동시키지 않는다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

1) 성장호르몬의 투여를 받은 뇌하수체성 소인증 환자에서 백혈병이 발생했다는 보고가 있다.
2) 유방암의 위험성이 증가할 수 있다는 보고가 있다.
3) 성장호르몬을 투여받은 환자에서 뇌종양이 재발하였다는 보고가 있다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 정보

소마트로핀은 재조합 DNA 기술을 통해 만들어진 191개의 아미노산으로 이뤄진 폴리펩티드 (polypeptide) 호르몬으로, 세포의 성장, 특히 골의 성장을 촉진시키고, 성장에

필요한 단백질 합성뿐 아니라 지방 분해를 촉진시키는 작용을 한다.

2) 약동학적 정보

소아 성장호르몬 결핍증 환자에게 이 약을 체중 kg 당 0.1 IU 근육 또는 피하주사하여 평가하였다.

최대농도 도달시간: 근육주사시 2.7±0.3시간, 피하주사시 5.3±0.3시간

청소율 : 근육주사시 24.5L/hr, 피하주사시 27.2L/hr

반감기 : 근육주사시 1.99시간, 피하주사시 2.39시간

흡수속도상수 (absorption constant rate): 근육주사시 0.47/hr, 피하주사시 0.40/hr

배설속도상수 (elimination constant rate): 근육주사시 0.35/hr, 피하주사시 0.29/hr

3) 임상시험 정보

이 약의 효능 확인을 위해 총 7건의 임상시험이 수행되었다. 소아의 경우 성장호르몬결핍증, 터너증후군, 만성신부전증, 부당경량아와 특발성 저신장증, 프라더-윌리 증후군 환아가 이 약을 투여 받고 분석에 포함되었으며, 성인의 경우 성인 성장호르몬결핍증 환자가 이 약을 투여 받고 분석에 포함되었다.

① 성장호르몬결핍증 환아에게 이 약 0.15 IU/kg을 주 3회, 12개월 동안 투여 후 효능을 평가하기 위한 임상시험이 실시 되었다. 총 20명의 환아(평균연령 10.2 세)들을 대상으로 치료 전 및 치료 후 3개월 마다 성장속도 등 효능을 평가하였다. 성장속도는 이 약 투여 전 평균 3.20±1.21 cm/year에서 투여 후 3, 6, 9, 12개월에 각각 9.60±2.85 cm/year, 8.55±2.28 cm/year, 7.48±1.32 cm/year, 7.22±1.46 cm/year으로 치료 전과 비교하여 증가하였다. IGF-1 농도는 투여 전 18.6±5.5 nMol/L에서 투여 후 6, 12개월에 각각 26.5±8.8 nMol/L, 35.8±12.7 nMol/L로 증가하였다.

② 터너증후군 소아에게 이 약 투여 후 효능을 평가하기 위한 공개, 단일군, 투여 전-후 비교 임상시험이 실시되었다. 역연령이 14세 이하이면서 신장이 같은 연령에 대한 평균보다 1 SD 이상 작은 터너증후군 소아 60명(평균 역연령 약 10.8세)이 이 약 1 IU/kg/week을 1년간 주당 6-7회 투여 받았으며, 이 중 50명을 대상으로 신장의 표준편차지수(standard deviation scores(SDS)), 성장속도(height velocity), 역연령에 대한 체중 표준편차지수 (weight SDS for chronological age(CA)), 신장에 대한 체중 표준편차지수 (weight SDS for height), 신장 연령과 골연령의 비율(ratio height age/bone age), IGF-1을 비교하여 효능을 분석하였다. 성장곡선 및 성장속도 곡선을 참고하였을 때, 신장 SDS는 이 약 투여 1년 후 약 0.5 증가하였고, 성장속도는 88%의 환자에서 2 SD(standard deviation) 이상, 98%의 환자는 1 SD 이상으로 증가하였다.

표1. 이 약 12개월 투여 전-후 터너증후군 환자에서 연령별 성장속도

연령	평균 성장속도 (cm/year)±SD		
	투여 전	6 개월	12 개월
4 ~ 8세 미만 (N=11)	4.2±1.0	9.5±2.7 [a]	8.2±1.8 [a]
8 ~ 12세 미만 (N=18)	3.2±1.7	9.0±2.2 [a]	7.9±1.5 [a]
12세 이상 (N=21)	3.1±1.4	6.4±1.8 [a]	5.8±1.4 [a]

총 인원 (N=50)	3.4±1.5	8.0±2.6 [a]	7.1±1.9 [a]

[a] $p < 0.001$, baseline (before treatment)와 비교, paired t-test

표2. 이 약 12개월 투여 전-후 터너증후군 환자에서 성장지표

유효변수	기저치	12 개월
Height SDS	-3.1±0.9	-2.7±0.9 [a]
Height velocity (cm/year)	3.4±1.5	7.1±1.9 [a]
Weight SDS for CA	-0.88±1.2	-0.66±1.4 [b]
Weight SDS for height	3.0±2.3	2.5±1.7 [b]
Height age/bone age	0.84±0.15	0.88±0.12 [b]
IGF-1(ng/mL)	167.4±85.8	423.2±181.0 [a]

SDS=standard deviation score; CA=chronological age; IGF-1=Insulin like growth factor-1

[a] $p < 0.001$, baseline (before treatment) 와 비교, paired t-test

[b] $p < 0.05$, baseline (before treatment) 와 비교, paired t-test

③ 만성신부전으로 인한 저신장 환아에서 이 약 0.15 IU/kg/day를 투여하였을 때의 효능을 평가하기 위한 공개, 단일군 임상시험이 실시되었다. 전체 연구 기간은 12개월 이었으며, 환자들은 6개월 간 매일 이 약을 투여 받고, 투여 전과 투여 후 6개월 간의 성장속도 (height velocity (cm/6 months))를 4번의 방문(Visit 1; -30~0days, Visit 2; 6개월, Visit 3; 9개월, Visit 4; 12개월)을 통해 비교하였다

ITT (Intention to treat) 군, PP (Per protocol) 군 분석 모두에서 성장속도가 유의하게 증가하였다(ITT: 투여 전 1.89 cm/6months에서 투여 후 3.66 cm/6months, p=0.0095, PP: 투여 전 1.85 cm/6month에서 투여 후 4.31 cm/6months, p=0.0003). 또한 이 약 투여 6개월 동안의 평균성장속도도 ITT군, PP군 모두에서 유의하게 증가하였다(ITT: p=0.017, PP: p=0.0008).

표3. 성장속도 변화

		성장속도 (cm/6months)		
ITT 군	N	Mean±SD (Min, Max)	Mean difference (95% C.I.)	p-value
Visit 1 ~ Visit 2	14	1.89±1.34 (-0.3, 4.7)	1.77 (0.629, 2.914)	0.0095*
Visit 2 ~ Visit 4	14	3.66±2.18 (0, 6.3)		
PP 군	N	Mean±SD (Min, Max)	Mean difference (95% C.I.)	p-value
Visit 1 ~ Visit 2	11	1.85±1.50 (-0.3, 4.7)	2.45 (1.576,3.333)	0.0003*
Visit 2 ~ Visit 4	11	4.31±1.73 (1.2, 6.3)		

*paired t-test, ITT=Intention to Treat; PP= Per Protocol

④ 사춘기 이전 부당경량아(SGA)를 대상으로 이 약 0.48 mg/kg/week를 6개월 간 투여 시 효능을 평가하기 위한 공개, 단일 군, 임상 3상이 실시되었다. 임상시험 기간 동안 30명의 환자를 대상으로 총 4회 방문(스크리닝, Day 0, 3개월, 6개월 방문)을 통해 이 약 투여 전과 이 약 6개월 투여 후의 성장속도 차이를 비교하여 효능을 평가하였다.

이 약 투여 전-후 성장속도 차이는 PP 군 분석 결과 통계적으로 유의하였으며(5.30±1.84 cm/year, p<0.0001), 95% 단측 신뢰구간의 하한치가 4.55 cm로 미리 정한 기준인 2 cm 보다 커, 이 약 0.48 mg/kg/week을 사춘기 이전 부당경량아에게 6개월간 투여하였을 때 성장개선 효과가 있음을 입증하였다.

⑤ 사춘기 이전의 특발성 저신장증(ISS) 환아를 대상으로 이 약 0.37 mg/kg/week를 6개월간 투여하여 효능을 평가하는 공개, 단일군, 임상 3상 연구가 실시되었다. 총 36명의 환아에게 연구기간 중 4번의 방문(스크리닝, Day 0, 3개월, 6개월 방문)을 통해 효능을 측정하였다.

이 약 투여 전-후 평균 성장속도 차이는 PP 군 분석 결과 6.36±3.36 cm/year 였고, 이 약 투여 전-후 차이에 대한 95% 단측 신뢰구간의 하한치가 5.22 cm으로 미리 정의한 신뢰구간 하한인 2 cm 보다 커, 이 약 0.37 mg/kg/week을 사춘기 이전 특발성 저신장증 환아에게 6개월간 투여하였을 때 성장개선 효과가 있음을 입증하였다.

⑥ 프라더-윌리 증후군 환아에게 이 약 투여 후 효능을 평가하기 위한 무작위배정, 활성대조, 병행설계, 공개, 다기관 임상 3상 시험이 실시되었으며, 34명의 환아가 이 약 또는 지노트로핀®주를 52주간 주당 6회 피하로 투여 받았다. 이 약 또는 지노트로핀®주의 용량은 방문 시 마다 체중에 따라 조정되었으며, 시험자 판단으로 시험대상자의 상태에 따라 0.084mg/kg/week을 시작용량으로 하여 0.24mg/kg/week까지 단계적으로 증량할 수 있도록 하였다. 증량 주기는 시험자 판단에 따라 진행하였고, 1일의 용량이 2.7mg을 초과하지 않도록 하였다.

일차 평가변수인 기저치 대비 52주째의 신장 표준편차 지수(Height SDS), Lean Body Mass 및 Percent Body Fat의 변화 등으로 효능을 평가한 결과, 사전에 설정한 이 약의 Effect Size 기준(Height SDS 0.7 이상, Lean Body Mass 1.4 이상, Percent Body Fat -0.3 이하)을 모두 만족하여 이 약에서의 Height SDS 증가, Lean Body Mass 증가 및 Percent Body Fat 감소에 대한 효능을 확인하였다(각각 Effect Size 1.28, 4.43, -0.82).

표4. 프라더윌리-증후군 임상시험에서의 유효성 결과

PP 군	이 약 (N=16)	지노트로핀®주 (N=13)	Mean difference (95% C.I.)
Change from baseline in height SDS at Week 52			
Mean (±SD)	0.751 (± 0.588)	0.948 (± 0.663)	-0.197(-0.674, 0.279)
Effect Size[a)]	1.28	1.43	
Change from baseline in Lean body mass(g) at Week 52			

Mean (±SD)	2377.79 (± 536.25)	2607.10 (± 641.36)	-229.31(-677.73, 219.12)
Effect Size[a)]	4.43	4.06	
Change from baseline in Percent body fat(%) at Week 52			
Mean (±SD)	-8.12 (± 9.86)	-7.48 (± 10.26)	-0.64(-8.33, 7.05)
Effect Size[a)]	-0.82	-0.73	

[a)] Effect Size=Mean Change/SD

PP= Per Protocol

⑦ 성인 성장호르몬결핍증에서 이 약을 24주 동안 투여하여 효과를 평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 임상 3상 시험이 실시되었다. 이 연구에 참여한 환자는 3개의 군에 무작위배정 되었으며, A군은 24주 동안 이 약을 투여 받았고, B군은 첫 12주 동안은 이 약을 투여 받고 다음 12주 동안은 위약을 투여 받았다. C군은 첫 12주 동안 위약을 투여 받은 후 다음 12주 동안 이 약을 투여 받았다. 이 약 1 IU/day 용량으로 시작하여 이상반응과 혈청 IGF-1 수치를 보고 최대 2 IU/day까지 용량을 조절하였으며, 1일 단회, 주 6회 투여하였다.

ITT 군에서 기저치 대비 이 약 12주 투여 시의 Fat Mass 차이는, A군은 21.9±6.0 kg에서 20.2±6.3 kg으로 통계적으로 유의하게 감소하였으나(p<0.0001), B 군에서의 감소는 유의하지 않았고, C군은 변화가 없었다. PP군에서는 A군과 B군 모두 12주째 Fat Mass가 유의하게 감소하였고, C군은 변화가 없었다.

표5. A군, B군, C군에서 기저대비 이 약 투여 후 12주째 Fat Mass 변화

	투여군		
	A군	B군	C군
ITT 군	**N=31**	**N=28**	**N=33**
기저치 (Mean±SD, Kg)	21.9±6.0	24.1±9.1	20.1±3.7
12주 (Mean±SD, Kg)	20.2±6.3*	23.5±8.9	20.0±3.5
Paired t-test P value	<0.0001	0.1414	0.5476
PP 1 군	**N=24**	**N=22**	**N=27**
기저치 (Mean±SD, Kg)	21.8±6.5	24.5±9.5	20.0±3.8
12주 (Mean±SD, Kg)	20.1±6.7*	23.5±9.4*	20.2±3.5
Paired t-test P value	0.0004	0.0243	0.4007
PP 2 군	**N=20**	**N=19**	**N=21**
기저치 (Mean±SD, Kg)	21.0±6.7	24.8±10.0	19.3±3.2
12주 (Mean±SD, Kg)	19.3±6.7*	23.6±9.9*	19.4±2.8
Paired t-test P value	0.0003	0.0096	0.7359

*기저치 대비 이 약 투여 12주째 통계적으로 유의한 결과, PP1: PP군 중 12주 분석결과가 있는 대상자 군; PP2: PP군 중 24주 분석결과가 있는 대상자 군

4) 비임상시험 정보

비임상 자료는 이 약의 안전성 약리, 급성독성, 반복투여독성, 유전독성, 국소내성, 면

역독성 및 생식독성의 전통적인 시험을 바탕으로 사람에 특별한 위험이 없음을 보여준다. 이 약의 발암성 시험은 수행되지 않았다.

① 마우스를 대상으로 40 IU/kg 용량을 피하투여 하였을 때 신경계에 영향을 미치지 않았다. 토끼를 대상으로 20 IU/kg 용량을 정맥내로 주사하였을 때 심혈관계 및 호흡기계에 영향을 미치지 않았다.

② 랫드와 마우스를 대상으로 40 IU/kg 용량을 근육내투여 및 80 IU/kg 용량을 피하투여한 급성독성시험에서 약에 의한 독성은 나타나지 않았다.

③ 마우스를 대상으로 10 IU/kg/day 용량까지 90일간의 반복적으로 피하 투여하였을 때, 고용량 투여군 (10 IU/kg/day, 임상 용량의 60배 이상)에서만 사망, 활동 감소, 호흡 곤란 등을 포함하는 다양한 독성 징후가 관찰되었다. 랫드를 대상으로 동일한 시험을 수행하였을 때는 모든 용량의 투여군에서 독성 징후가 관찰되지 않았다.

④ 이 약은 박테리아 복귀 돌연변이 시험, 생체 외 염색체 이상 시험 및 마우스 생체내 소핵 시험을 통하여 관찰된 유전독성이 없었다.

⑤ 국소내성 및 면역원성 시험 결과는 사람에 특이할 만한 유해성이 없음을 나타내었다.

⑥ 랫드에서 10 IU/kg/day 용량까지 피하투여하여 수태능 및 초기배 발생시험, 배태자 발생 시험, 출생 전·후 발생 및 모체기능 시험을 진행한 결과 생식기능에 유해성은 나타나지 않았으며 토끼에서 동일 용량까지 피하투여하여 배태자 발생 시험을 진행한 결과 역시 생식기능에 유해성은 나타나지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

(기허가사항과 동일)

밀봉용기, 2 ~ 8℃ 냉장보관, 제조일로부터 36 개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

(기허가사항과 동일)

유전자재조합의약품

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목(변경) 허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'18.08.09..	-	-	-	-	-
보완요청일자	'18.11.12.	-	-	-	-	-
보완접수일자	'19.01.22.	-	-	-	-	-
최종처리일자	'19.01.24.	-	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

제출자료 / 구분	자료번호																					
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

면제여부 : 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

○ 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]

- 기 허가된 효능효과 확대(프라더-윌리 증후군 추가)를 위한 허가변경 건으로, 별도의 비임상시험 자료는 제출 불필요함
- 신청 효능효과인 프라더-윌리 증후군은 국내의 다른 소마트로핀 제제(지노트로핀주 등)에서 기허가됨
- 3상 임상시험(LG-HGCL007)에서 약물 투여 전 대비 Height SDS의 증가 등 성장 및 체성분의 개선을 확인하였고, 지노트로핀주와 안전성 양상이 대체적으로 유사하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 유트로핀주(소마트로핀, 유전자재조합)
- 작용기전 : 성장호르몬(소마트로핀)에 의한 체내 뼈, 연골등의 성장 및 지방분해, 단백질 합성 촉진

1.2. 기원 및 개발경위

- Somatropin으로 불리는 recombinant hGH는 치료 목적으로 사용되며, 처음에는 소아에서 성장호르몬 결핍으로 인한 저신장에서 사용되었으나, 점차 터너증후군, 만성신부전에 의한 저신장, SGA (Small for Gestational Age) 등의 성장호르몬 비결핍 저신장과 성인에서 시상하부 또는 뇌하수체 손상에 의한 성장호르몬 결핍증까지 그 사용영역이 확대되었다. 이에 LG화학에서는 Somatropin의 일일 피하주사 제형인 유트로핀® 주(Eutropin® Inj.)를 자체적으로 개발하여 1992.7.31. “소아에서 성장호르몬 결핍으로 인한 왜소증”에 대한 적응증으로 품목허가를 받은 후, 터너증후군에 의한 왜소증(1998년), 성인에서의 성장호르몬 결핍증(2002년), 만성신부전증에 의한 왜소증(2005년), SGA 저신장 소아에서의 왜소증(2008년), ISS 소아에서의 왜소증(2010년)

적응증을 추가하여 사용 중이다.

- 본 신청사항은 기 허가받은 사항에 '소아에서 프라더-윌리 증후군' 적응증을 추가하고자 한다.

	기허가사항	변경신청사항
효능 효과	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.	1. 소아: 1) 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 성장부전 2) 터너 증후군으로 인한 성장부전 3) 만성신부전으로 인한 성장부전 4) 프라더-윌리 증후군 소아의 성장 및 체구성 개선 5) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아에서의 성장장애 6) 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.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 질환 개요: 프라더-윌리 증후군(Prader-Willi Syndrome, PWS)

  - 프라더-윌리 증후군(PWS)은 1956년 Prader, Labhart, Willi에 의해 처음 보고된 유전질환으로, 발생빈도는 보고에 따라 차이가 있으나 1/10,000 ~ 1/15,000명 정도로, 성별이나 인종에 따른 차이는 없는 것으로 알려져 있다. PWS는 염색체 15q11-q13에 부계로부터 물려받은 유전자의 발현 결실 또는 부전으로 인하여 발생되는 질환으로, 연령 및 개인에 따라 나타나는 증상은 다르지만 일반적으로 저신장, 근육 저긴장(Hypotonia), 수유 곤란, 행동 장애, 발달 장애, 지능 장애, 작은 손발, 생식샘기능저하증(Hypogonadism), 과도하고 억제되지 않는 식욕(Hyperphagia), 비만, 당뇨병 등을 특징으로 한다.

- 프라더-윌리 증후군(PWS)의 치료

  - PWS 환아에서의 특징들은 시상하부 기능부전으로 인한 것으로 알려져 있으며, Angulo, et al.의 연구에 의하면, PWS 환아에서의 성장 속도, 골격 성숙, 성장호르몬 분비 및 성장 호르몬과 연관된 단백질 수치는 단순 외부 요인에 의한 비만 아동보다는 성장호르몬 결핍 환아의 증상과 유사한 것으로 보고되었다. PWS 환아의 저하된 근력, 체성분(Body Composition), 감소된 에너지 소비, 저신장과 같은 임상 증상은 성장호르몬 결핍 환아의 증상과 유사한 것으로 알려지면서, PWS 환아의 증상 개선을 위하여 성장호르몬 치료가 시작되었고, 이는 2000년 US FDA 및 2001년 EMA에서 성장호르몬 제제의 PWS 환아에 대한 허가 이후 사용이 본격화되었다.
  - PWS 환아에서의 성장호르몬 투여는 기 허가를 득한 적응증과 작용기전이 동일하게 작용하여 치료동안

IGF-1의 농도를 증가시키고 골격성장을 촉진한다. 결과적으로 성장 속도, 신장의 SDS 및 최종 신장을 증가시키고, 체지방 감소 및 Lean body mass 증가 등 체성분도 개선시키는 효과가 있는 것으로 보고되었다. 또한, PWS 환아에서 성장호르몬 투여는 성장 장애의 개선뿐 아니라 운동 및 언어, 인지 발달에도 도움을 주는 것으로 보고되었다. 이에 따라 PWS 환아에게 식이 조절, 운동처방 및 행동치료와 더불어 성장호르몬 치료가 이루어지고 있으며, 가급적 이른 나이에 시작한 성장호르몬 치료는 PWS 환아의 증상 개선에 더 효과적인 것으로 보고되었다.

- PWS에서의 유트로핀 임상 개발 프로그램

- 이러한 PWS 환아에서의 성장호르몬 제제 필요성에 따라 LG화학에서도 기존 성장호르몬 제제인 유트로핀® 주 (Eutropin® Inj.)에 PWS 환아에 대한 적응증을 추가하기 위하여 3상 임상시험을 계획하였다. 이에 2014년 4월 30일에 3상 임상시험계획에 대한 식품의약품안전처의 승인을 득하여 임상시험이 진행되었다. 본 3상 임상시험에서는 프라더-윌리 증후군을 가진 영유아 환아에서의 유트로핀® 주의 효능과 안전성을 국내 기 승인품목인 지노트로핀® 주와 비교 평가하여, 유트로핀® 주가 프라더-윌리 증후군 환아의 키 성장뿐 아니라 체성분을 개선시키고 운동 및 인지 발달에도 도움을 줌을 확인하고자 하였다.

Table 2.5.1-1 Overview of the Clinical Development Programme

시험번호	시험 목적	시험 설계	시험약; 용량 요법; 투여 경로	대상자	치료 기간
LG-HGCL007	프라더-윌리 증후군 환아에게 유트로핀® 주 (재조합 인성장호르몬) 또는 지노트로핀® 주를 52 주간 피하 투여한 후 두 치료군의 효능 및 안전성의 비교 평가	다기관, 무작위배정, 활성대조, 병행설계, 공개	Eutropin® Inj; 0.24mg/kg/week; 주 6 일 피하주사 Genotropin® Inj 0.24mg/kg/week; 주 6 일 피하주사	유전적으로 진단받은 프라더-윌리 증후군 (Prader-Willi syndrome) (N=34) Eutropin® Inj (n=17) Genotropin® Inj (n=17)	52 주

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청 적응증과 관련된 임상시험 국내 실시 현황

승인일	임상시험계획번호	임상시험 제목
2014-04-30	LG-HGCL007	프라더-윌리 증후군 환아에게 유트로핀 주 (재조합 인성장호르몬) 또는 지노트로핀 주 (재조합 인성장 호르몬)를 피하 투여하였을 때의 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 활성대조, 병행설계, 공개, 제 3상 임상시험(접수번호: 20130217674)

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

3. 안정성에 관한 자료 : 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3) : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC 해당사항 없음

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 1건
- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [LG-HGCL007] 프라더-윌리 증후군 환아에게 유트로핀 주 (재조합 인성장호르몬) 또는 지노트로핀 주 (재조합 인성장 호르몬)를 피하 투여하였을 때의 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 활성대조, 병행설계, 공개, 제 3상 임상시험				
3상	유전적으로 진단받은 프라더-윌리 증후군 (Prader-Willi syndrome) (N=34)	① 유트로핀주(N=17) : 0.24mg/kg/week; 주 6일 피하주사 ② 지노트로핀주(N=17) : 0.24mg/kg/week; 주 6일 피하주사 투여기간: 52주	-유효성 -안전성	**<유효성>** - 기저치 대비 52주째 Height SDS 변화량: 시험군 및 대조군에서 0.751 (± 0.588), 0.948 (± 0.663)로 유의하게 증가. 군간 차이는 -0.197(-0.674, 0.279). 시험군의 effect size 1.28(0.7 이상 만족) - 기저치 대비 Lean body mass 변화량: 시험군 및 대조군에서 2378(±536)g, 2607(±641)g로 유의하게 증가. 군간 차이는 -229g(-678, 219). 시험군의 effect size 4.43(1.4 이상 만족) - 기저치 대비 Percent body fat 변화량: 시험군 및 대조군에서 -8.12(±9.86)%, -7.48(± 10.26)%로 유의하게 감소. 군간 차이는 -0.64%(-8.33, 7.05). 시험군의 effect size -0.82(-0.3 이하 만족)

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

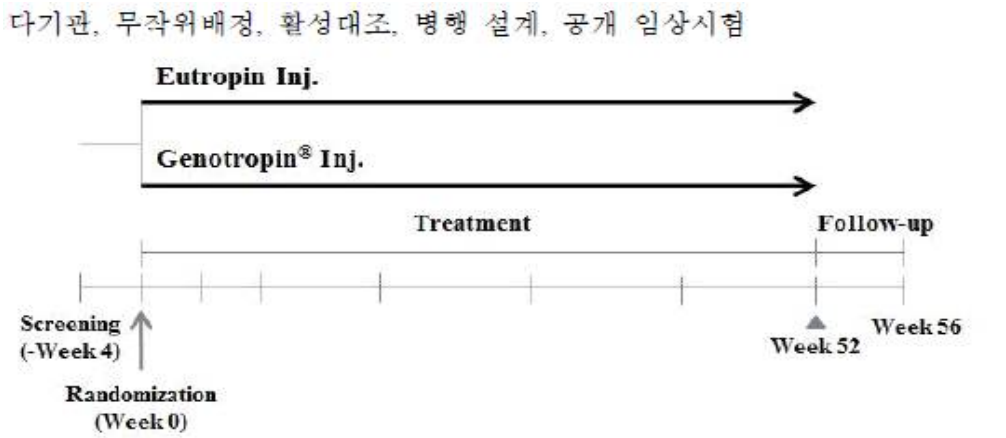
- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- LG-HGCL007 요약서

<table>
<tr><td>시 험 명</td><td colspan="4">[LG-HGCL007] 프라더-윌리 증후군 환아에게 유트로핀 주 (재조합 인성장호르몬) 또는 지노트로핀 주 (재조합 인성장 호르몬)를 피하 투여하였을 때의 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 활성대조, 병행설계, 공개, 제 3상 임상시험</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td colspan="4">제 3상</td></tr>
<tr><td rowspan="2">자료의
적합성</td><td colspan="4">☐ 허가당시제출자료 ☐ 전문학회지 ☑ 국내외기관</td></tr>
<tr><td>학회지명</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">시험기관</td><td rowspan="2">기관명</td><td rowspan="2">국내 3개 기관</td><td>연구책임자</td><td>삼성서울병원 소아청소년과 교수
진동규
Report No. FS-CSP-CD-01501-01 (Ver. 3) (2018.03.14.)</td></tr>
<tr><td>시험기간</td><td>2014.10.08. ~ 2017.12.11.</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="4"><시험디자인>


*시험기간: 스크리닝 4주 + 치료 52주 + 추적관찰 4주

<시험목적>
프라더-윌리 증후군 환아에게 유트로핀 주 (재조합 인성장호르몬) 또는 지노트로핀® 주를 52주간 피하 투여한 후 두 치료군의 효능 및 안전성을 비교 평가</td></tr>
<tr><td>대상질환 및
피험자수</td><td colspan="4"><선정기준>
1) Methylation PCR 유전자 검사로 확진 받은 프라더-윌리 증후군 환아
2) 스크리닝 시점에서 사춘기 이전 (Tanner의 Pubertal stage I)인 환아
3) 스크리닝 이전에 성장호르몬 치료를 받은 적이 없거나, 투여 이력이 있다면 투여 기간이 6개월 미만이며 또한 마지막 투여가 스크리닝으로부터 6개월 이전인 환아
4) 스크리닝 시점에서 갑상선 기능 상태가 정상인 환아 (호르몬 치료를 통해 기능이 정상인 경우 가능하였다.)
5) 임상시험의 목적, 방법, 효과 등에 대한 설명을 듣고 부모나 대리인으로부터 서면동의를 받고, 본인이 글을 읽고 이해할 수 있다면 본인도 서면 동의한 환아

<제외기준>
1) 스크리닝 시점에서 프라더-윌리 증후군 외의 다음의 다른 성장지연 사유를 동반한 환아
: 만성신부전증 (신장 이식을 한 경우 포함), Silver-Russell syndrome, Turner’s syndrome, Seckel syndrome, Down’s syndrome, Noonan syndrome, Cushing’s syndrome, 선천성 감염, 정신계 질환 (Psychiatric disorders), 만성소모성질환 (Chronic debilitating diseases) 등
2) 스크리닝 시점에서 악성종양 (Malignancy)이 있거나 그 기왕력이 있는 환아
3) 스크리닝 시점에서 중증의 호흡장애 환아, 또는 수면무호흡 및 원인이 밝혀지지 않은 호흡</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>기 감염증의 병력이 있는 환아. 단, 시험자 판단에 따라 환아의 상태가 임상시험에 참여 가능함이 확인이 되면 시험참여 가능하였다.
4) 스크리닝 시점에서 공복혈당장애, 당뇨병 및 당뇨병성 망막병증 환아
5) 스크리닝 시점에서 성장속도가 연간 1cm 이하이며 골단이 폐쇄된 환아
6) 스크리닝 시점에서 성장호르몬 분비와 작용에 영향을 줄만한 의약품 (estrogen, androgen, anabolic steroid, corticosteroid, GnRH analogs, thyroxine, aromatase inhibitors 등)이나 항경련제 및 사이크로스포린을 투여 중이거나 스크리닝으로부터 6개월 내에 장기 투여한 적이 있는 환아 (단, 안정적인 용량 (환아 체중에 따라 투여 용량이 변경되더라도 시험자가 안정적인 용량으로 판단한 경우 가능)으로 4주 이상 복용하고 있던 Thyroxine 제제는 가능하였다.)
7) 스크리닝 시점에서 주의력결핍 과잉행동장애 (ADHD) 등의 과잉행동 장애 (Hyperactivity disorders) 치료용 의약품 (예, methylphenidate)을 투여 중인 환아
8) 성장호르몬 (somatropin) 또는 임상시험용 의약품의 부형제 (크레졸 또는 글리세롤)에 과민증 또는 관련 병력이 있는 환아
9) 본 시험에 등록된 이후 타 임상시험에 참여하거나, 본 임상시험에 등록되기 이전 3 개월 이내에 타 임상시험에 참여한 적이 있는 환아
10) 기타 시험자가 판단하였을 때 본 임상시험 수행이 곤란하다고 여겨지는 환아

<u>시험 대상자 수</u>: 34명(시험군 17명, 대조군 17명)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">시험
약물</td><td>대상약물</td><td>유트로핀주 4 IU(1.33mg). 0.24mg/kg/week, 주 6일, 52주간 피하투여</td></tr>
<tr><td>대조약물</td><td>지노트로핀주 16 IU(5.3mg). 0.24mg/kg/week, 주 6일, 52주간 피하투여</td></tr>
<tr><td>시험
내용</td><td>투여군
투여방법
(투여경로)
투여기간
기타</td><td>본 시험에 사용한 임상시험용 의약품은 유트로핀 주 또는 지노트로핀® 주로 본 시험에 등록된 시험대상자는 시험군과 대조군 중 한 군에 1:1로 무작위배정 되어 총 52주간 임상시험용 의약품을 투여 받았다.
Table 1 Dosage and Administration of Investigational Products
<table>
<tr><th></th><th>임상시험용 의약품</th><th>용량*†‡</th><th>투여방법§‖</th></tr>
<tr><td>시험군</td><td>유트로핀 주</td><td>0.24 mg/kg/week</td><td>주 6회 피하주사</td></tr>
<tr><td>대조군</td><td>지노트로핀® 주</td><td>0.24 mg/kg/week</td><td>주 6회 피하주사</td></tr>
</table>
* 임상시험용 의약품의 용량은 방문 시 마다 체중에 따라 조정되었으며, 시험자 판단으로 시험대상자의 상태에 따라 아래와 같이 시작 용량을 설정하여 단계적으로 증량할 수 있도록 하였고, 증량 주기는 시험자의 판단에 따라 진행하였다.
- 시작 용량: 0.084 mg/kg/week
- 1차 증량: 0.175 mg/kg/week
- 2차 증량: 0.21 mg/kg/week
- 3차 증량: 0.24 mg/kg/week

† 하루의 용량이 2.7 mg을 초과하지 않도록 하였다.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="3">평가
변수</td><td>유효성</td><td>
Primary Endpoints:
<table>
<tr><th></th><th>Week 52</th></tr>
<tr><td><u>Change from baseline*</u></td><td></td></tr>
<tr><td>✓ Height SDS</td><td>O</td></tr>
<tr><td>✓ Lean body mass (g)</td><td>O</td></tr>
<tr><td>✓ Percent body fat (%)</td><td>O</td></tr>
</table>
Secondary Endpoints
<table>
<tr><th></th><th>Week 16</th><th>Week 28</th><th>Week 52</th></tr>
<tr><td><u>Change from baseline*</u></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>✓ Height velocity (cm/year)</td><td>O</td><td>O</td><td>O</td></tr>
<tr><td>✓ Height (cm)</td><td>O</td><td>O</td><td>O</td></tr>
<tr><td>✓ Height SDS</td><td>O</td><td>O</td><td></td></tr>
<tr><td>✓ Head circumference (cm)</td><td>O</td><td>O</td><td>O</td></tr>
<tr><td>✓ Weight SDS</td><td>O</td><td>O</td><td>O</td></tr>
<tr><td>✓ BMI (kg/m^2)</td><td>O</td><td>O</td><td>O</td></tr>
<tr><td>✓ Bone age (month)</td><td></td><td></td><td>O</td></tr>
<tr><td>✓ Bone mineral density (g/cm)</td><td></td><td></td><td>O</td></tr>
<tr><td>✓ Motor development (score) by Bayley Scale of infant development</td><td></td><td>O</td><td>O</td></tr>
<tr><td>✓ Cognitive development (score) by Bayley Scale of infant development</td><td></td><td>O</td><td>O</td></tr>
<tr><td>✓ IGF-1 (ng/mL) and IGF-1 SDS</td><td></td><td>O</td><td>O</td></tr>
<tr><td>✓ IGFBP-3 (ng/mL) and IGFBP-3 SDS</td><td></td><td>O</td><td>O</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>안전성</td><td>1) 이상반응
2) 주사부위 반응 (열감, 홍반, 부풀어오름)
3) 실험실 검사
- IGF-1, IGFBP-3 포함
- Metabolism에 대한 검사항목 포함</td></tr>
<tr><td>약동학</td><td>-</td></tr>
<tr><td colspan="2">통계분석</td><td><u>시험대상자수</u>
*planned: 34명(시험군 17명, 대조군 17명)
참여: 34명
분석: FAS군 34명, PP군 29명

<u>표본 크기의 결정:</u>
본 시험은 프라더-윌리 증후군 환아를 대상으로 하여, 해당 질환의 희귀성과 유병률을 고려하여 별도의 통계적 가설 및 검정은 설정하지 않았다.
국내 통계청 자료에 따르면, 우리나라의 2012년 총 출생아 수는 484,550명으로, 참고문헌에 따른 PWS의 유병률 1/10,000 ~ 1/15,000을 적용하면, 2012년 국내 PWS 환아의 수는 약 32명 (484,550/15,000명) ~ 48명 (484,550/10,000명) 정도로 예상되었다. 따라서 본 임상시험의 대상 질환인 PWS로 진단받은 국내 환아 수는 매년 약 50명 미만일 것으로 예상되었으며, 이러한 대상질환의 환아 수의 제한으로 인해 본 시험에 참여할 수 있는 시험대상자 수는 극히 제한될 것으로 예상되었다. 또한, 현재까지 진행된 PWS 임상 연구에서도 군당 약 10-20명 정도의 환아를 대상으로 진행하여, 본 시험에서는 통계적 가설 검정에 따른 시험대상자 수를 산출하지 않고, 군당 15명, 탈락률 10%를 고려하여 총 34명 (군당 17명)의 시험대상자를 목표로 하였다.

<u>통계분석 방법</u>
<1차 평가변수>
각 변수에 대하여 기술통계량 (평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)을 제시하였고, 두 군</td></tr>
</table>

비교를 위해 평균차이 (Mean difference)의 95% 신뢰구간을 제시하였다.
더불어 시험군 (Eutropin Inj.)의 효능을 평가하기 위해 다음을 확인하였다.
- 기저치 대비 52주째 신장 표준편차 지수(height SDS) 변화의 effect size가 0.7 이상
- 기저치 대비 52주째 Lean body mass의 차이의 effect size가 1.4 이상
- 기저치 대비 52주째 Percent body fat의 차이의 effect size가 -0.3 이하
*Effect size는 각 군별로 다음과 같이 계산하였다.

$$Effect\ size = \frac{Mean\ change}{SD}$$

결과 (도표화 자료 등)

인구학적 정보

총 34명의 시험대상자가 등록되어 30명의 시험대상자가 임상시험을 완료하였다.

Analysis set	Test Group (N)	Control Group (N)
Safety set	17	17
Full Analysis set	17	17
Per Protocol set	16	13

PP 군에서 인구학적 자료는 여아의 비율은 시험군에서 68.75% (11/16명), 대조군 에서 53.85% (7/13명)로, 여아의 비율이 남아의 비율보다 다소 높았으며, 연령의 평균값 (± SD)은 시험군 만 4.81 (± 2.04)개월, 대조군 만 8.04 (± 5.81)개월로 시험군의 연령이 대조군 보다 낮았다 (*p*-value=0.0483). 출생 시 체중은 시험군 2.86 (± 0.34)kg, 대조군 2.49 (± 0.48)kg으로 시험군의 체중이 더 많이 나갔고 (*p*-value=0.0219), 시험대상자 아버지의 키는 시험군 176.06 (± 5.76)cm, 대조군 171.88 (± 4.06)cm로 시험군 아버지의 키가 대조군 아버지의 키보다 컸다 (*p*-value=0.0361). 이 외에 대부분의 인구학적 정보는 두 군 간 유사한 수준이었고, FA 군과 Safety 군의 인구학적 정보도 PP 군에서의 결과와 유사하였다.

Table 8 Subjects Demographics: Per Protocol Set

	Eutropin (N=16)	Genotropin® (N=13)	*P-value (intercomparison)*
Age (month)			
n	16	13	
Mean (±SD)	4.81 (± 2.04)	8.04 (± 5.81)	0.0483 **
Median (Min, Max)	4.30 (3.0, 10.6)	6.60 (2.3, 24.0)	
Interquartile range (Q1,Q3)	(3.4, 4.9)	(5.0, 8.6)	
Previous Height (cm)			
n	1	3	
Mean (±SD)	62.40 (± NA)	55.53 (± 5.06)	0.3711 **
Median (Min, Max)	62.40 (62.4, 62.4)	54.60 (51.0, 61.0)	
Interquartile range (Q1,Q3)	(62.4, 62.4)	(51.0, 61.0)	
Weight at Birth (kg)			
n	16	13	
Mean (±SD)	2.86 (± 0.34)	2.49 (± 0.48)	0.0219 *
Median (Min, Max)	2.90 (2.4, 3.7)	2.60 (1.4, 3.2)	
Interquartile range (Q1,Q3)	(2.6, 3.1)	(2.3, 2.7)	
Father's Height (cm)			
n	16	13	
Mean (±SD)	176.06 (± 5.76)	171.88 (± 4.06)	0.0361 *
Median (Min, Max)	176.50 (165.0, 188.0)	173.00 (165.0, 178.0)	
Interquartile range (Q1,Q3)	(172.5, 177.5)	(168.5, 175.0)	
Mother's Height (cm)			
n	16	13	
Mean (±SD)	162.44 (± 4.40)	162.23 (± 4.09)	0.8976 *
Median (Min, Max)	162.00 (156.0, 169.0)	162.00 (157.0, 169.0)	
Interquartile range (Q1,Q3)	(158.0, 166.5)	(160.0, 164.0)	

*: *p*-value obtained from two sample t-test, **: *p*-value obtained from Wilcoxon's rank sum test
§: *p*-value obtained from Chi-square test, §§: *p*-value obtained from Fisher's exact test

유효성

<1차 평가변수>

• 기저치 대비 52주째 신장 표준편차 지수(height SDS)의 변화

: 시험군과 대조군의 기저치 대비 52주째의 Height SDS 차이의 평균(± SD)은 각각 0.751 (± 0.588), 0.948 (± 0.663)로, 두 군에서 모두 기저치 대비 52주째에 유의하게 증가하였으며 (*p*-value=0.0001, 0.0002), 두 군 간 차이는 -0.197 (95% CI [-0.674, 0.279])로 두 군 간 유의한 차이는 없었다. 시험군에서 기저치 대비 52주째에서의 신장 표준편차 지수(Height SDS)의 차이에 대한 Effect Size는 1.28로, 0.7 이상임을 보여 시험군의 신장 표준편차 지수 (Height SDS) 증가에 대한 효능을 확인하였다.

Table 13 Change from Baseline in Height SDS at Week 52: Per Protocol Set

		Eutropin (N=16)	Genotropin® (N=13)	Mean difference(95% CI)
At each time point				
Baseline	n	16	13	
	Mean (±SD)	-1.040 (± 0.940)	-2.082 (± 0.923)	1.043(0.328, 1.757)
	Median (Min, Max)	-1.187 (-2.55, 0.69)	-2.395 (-3.58, -0.83)	
	Interquartile range (Q1,Q3)	(-1.75, -0.53)	(-2.71, -1.13)	
Week 52	n	16	13	
	Mean (±SD)	-0.289 (± 0.883)	-1.134 (± 0.920)	0.845(0.156, 1.534)
	Median (Min, Max)	-0.496 (-1.77, 1.11)	-1.142 (-2.60, 0.68)	
	Interquartile range (Q1,Q3)	(-0.89, 0.41)	(-1.86, -0.64)	
Change from baseline				
Week 52	n	16	13	
	Mean (±SD)	0.751 (± 0.588)	0.948 (± 0.663)	-0.197(-0.674, 0.279)
	Median (Min, Max)	0.745 (-0.31, 1.87)	1.128 (-0.14, 1.79)	
	Interquartile range (Q1,Q3)	(0.31, 1.10)	(0.32, 1.40)	
	p-value (intracomparison)	0.0001 †	0.0002 †	
	Effect Size	1.28	1.43	

Note 1) Effect Size=Mean Change/SD
Note 2) SDS Reference: 2007 Children and Adolescents Standard Growth Index, Korea Centers for Disease Control

• **기저치 대비 52주째 Lean body mass의 차이 (g)**

: 기저치 대비 52주째의 Lean Body Mass 차이의 평균(± SD)은 시험군 2,377.79 (± 536.25)g, 대조군 2,607.10 (± 641.36)g으로 두 군에서 모두 기저치 대비 52주째에 유의하게 증가하였으며 (p-value<0.0001), 두 군 간 차이는 -229.31g, 군 간 차이에 대한 95% CI는 [-677.73, 219.12]로 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 시험군에서 기저치 대비 52주에서의 Lean Body Mass의 차이에 대한 Effect Size는 4.43으로, 1.4 이상임을 보여 시험군의 Lean Body Mass 증가에 대한 효능을 확인하였다.

Table 15 Change from Baseline in Lean Body Mass (g) at Week 52: Per Protocol Set

		Eutropin (N=16)	Genotropin® (N=13)	Mean difference(95% CI)
At each time point				
Baseline	n	16	13	
	Mean (±SD)	3438.86 (± 600.18)	3691.72 (± 745.93)	-252.87(-765.33, 259.60)
	Median (Min, Max)	3472.00 (2561.8, 4847.0)	3688.00 (2646.9, 5011.3)	
	Interquartile range (Q1,Q3)	(2968.6, 3652.1)	(3000.0, 4153.0)	
Week 52	n	16	13	
	Mean (±SD)	5816.65 (± 738.28)	6298.82 (± 946.53)	-482.17(-1123.63, 159.28)
	Median (Min, Max)	5827.50 (4648.7, 7051.0)	6131.00 (4684.6, 7909.7)	
	Interquartile range (Q1,Q3)	(5295.3, 6308.8)	(5665.0, 6900.0)	
Change from baseline				
Week 52	n	16	13	
	Mean (±SD)	2377.79 (± 536.25)	2607.10 (± 641.36)	-229.31(-677.73, 219.12)
	Median (Min, Max)	2308.35 (1473.0, 3364.3)	2839.00 (1512.0, 3456.6)	
	Interquartile range (Q1,Q3)	(2030.0, 2608.3)	(2162.1, 3117.0)	
	p-value (intracomparison)	<.0001 †	<.0001 †	
	Effect Size	4.43	4.06	

Note 1) Effect Size=Mean Change/SD
†: p-value obtained from Paired t- test, ‡: p-value obtained from Wilcoxon's signed rank test

• **기저치 대비 52주째 Percent body fat의 차이 (%)**

: 기저치 대비 52주째의 Percent Body Fat 차이의 평균 (± SD)은 시험군 -8.12 (± 9.86)%, 대조군 -7.48 (± 10.26)%로, 두 군에서 모두 기저치 대비 52주째에 유의하게 감소하였으며 (p-value=0.0049, 0.0398), 두 군 간 차이는 -0.64%, 군 간 차이에 대한 95% CI는 [-8.33, 7.05]로 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 시험군에서 기저치 대비 52주에서의 Percent Body Fat의 차이에 대한 Effect Size는 -0.82로, -0.3 이하임을 보여 시험군 (의 Percent Body Fat 감소에 대한 효능을 확인하였다.

Table 17 Change from Baseline in Percent Body Fat (%) at Week 52: Per Protocol Set

		Eutropin (N=16)	Genotropin® (N=13)	Mean difference(95% CI)
At each time point				
Baseline	n	16	13	
	Mean (±SD)	41.53 (± 8.51)	40.04 (± 10.30)	1.49(-5.67, 8.65)
	Median (Min, Max)	44.15 (26.7, 51.2)	41.00 (19.3, 54.0)	
	Interquartile range (Q1,Q3)	(34.6, 49.0)	(36.5, 46.6)	
Week 52	n	16	13	
	Mean (±SD)	33.41 (± 5.26)	32.56 (± 5.59)	0.85(-3.29, 5.00)
	Median (Min, Max)	34.35 (20.7, 40.0)	32.80 (18.5, 39.7)	
	Interquartile range (Q1,Q3)	(31.2, 36.9)	(30.4, 37.4)	
Change from baseline				
Week 52	n	16	13	
	Mean (±SD)	-8.12 (± 9.86)	-7.48 (± 10.26)	-0.64(-8.33, 7.05)
	Median (Min, Max)	-9.00 (-23.7, 11.7)	-8.90 (-19.4, 13.5)	
	Interquartile range (Q1,Q3)	(-15.3, -0.8)	(-15.1, -6.6)	
	p-value (intracomparison)	0.0049 †	0.0398 ‡	
	Effect Size	-0.82	-0.73	

Note 1) Effect Size=Mean Change/SD
†: *p*-value obtained from Paired t- test, ‡: *p*-value obtained from Wilcoxon's signed rank test

<2차 평가변수>

- 기저치 대비 16, 28, 52주째 성장속도(height velocity)의 차이 (cm/year) : 기저치 대비 16, 28, 52주째의 성장속도 차이의 평균에서 두 군 간 유의한 차이는 없었다

- 기저치 대비 16, 28, 52주째 신장의 차이 (cm) : 기저치 대비 16, 28, 52주 시점에서 신장의 차이는 두 군 간 유사하였다.

- 기저치 대비 16, 28주째 신장 표준편차 지수(height SDS)의 차이 : 두 군의 Height SDS는 16, 28주 시점에서 모두 기저치 대비 유의하게 증가하였으며 (*p*-value=0.0004 at Week 16 and 0.0002 at Week 28), 기저치 대비 각 시점에서 Height SDS의 차이는 두 군 간 유사하였다.

- 기저치 대비 16, 28, 52주째 체중 표준편차 지수(weight SDS)의 차이

- 기저치 대비 16주째의 Weight SDS의 차이의 평균은 시험군 0.366 (± 0.640), 대조군 0.145 (± 0.629)로, 시험군과 대조군 모두 기저치 대비 증가하였으나, 시험군에서만 유의한 차이를 보였다 (*p*-value=0.0371). 두 군 간 차이는 0.221 (95% CI [-0.266, 0.708])이었다.
- 기저치 대비 28주째의 Weight SDS의 차이의 평균은 시험군 0.237 (± 0.812), 대조군 0.568 (± 0.950)로, 시험군과 대조군 모두 기저치 대비 증가하였으나 유의한 차이는 아니었다. 두 군 간 차이는 -0.331 (95% CI [-1.002, 0.340])이었다.
- 기저치 대비 52주째의 Weight SDS의 차이의 평균은 시험군 0.026 (± 0.911), 대조군 0.863 (± 1.366)으로, 시험군과 대조군 모두 기저치 대비 증가하였으나, 대조군에서만 유의한 차이를 보였다 (*p*-value=0.0419). 두 군 간 차이는 -0.837 (95% CI [-1.707, 0.033])이었다.

- 기저치 대비 16, 28, 52주째 체질량지수(BMI)의 차이 (kg/m2) : 두 군의 체질량지수 (BMI)는 16, 28, 52주 시점에서 모두 기저치 대비 감소하였으나, 대부분 유의한 변화는 아니었고, 시험군에서 52주 시점에서만 기저치 대비 유의하게 감소하였다 (*p*-value=0.0121). 기저치 대비 16, 28, 52주 시점에서 체질량지수 (BMI)의 차이는 두 군 간 유사하였다.

- 기저치 대비 52주째 골연령(Bone age)의 차이 (month) : 기저치 대비 52주째의 골연령 (Bone Age)의 차이의 평균은 시험군 8.9 (± 4.7)개월, 대조군 9.6 (± 4.8)개월로, 두 군의 골연령은 52주 시점에서 기저치 대비 모두 유의하게 증가하였으며 (*p*-value<0.0001), 두 군 간 차이는 -0.7개월 (95% CI [-4.4, 2.9])로 유의한 차이는 없었다.

- 기저치 대비 52주째 Bone mineral density(BMD)의 차이 (g/cm) : 기저치 대비 52주째 의 골

		밀도 차이의 평균은 시험군 0.0857 (± 0.0775)g/cm, 대조군 0.1067 (± 0.0648)g/cm로, 두 군의 골밀도는 52주 시점에서 기저치 대비 모두 유의하게 증가하였으며 (p-value=0.0005, <0.0001), 두 군 간 차이는 -0.0210g/cm (95% CI [-0.0763, 0.0343])로 유의한 차이는 없었다. ● 기저치 대비 28, 52주째 운동발달의 차이 (by Bayley Scale of infant development, score) : 기저치 대비 52주째의 운동발달 점수의 차이의 평균은 시험군 40.4 (± 7.8)점, 대조군 32.9 (± 10.5)점으로, 두 군의 운동발달 점수는 52주 시점에서 모두 기저치 대비 유의하게 증가하였으며 (p-value<0.0001), 두 군 간 차이는 7.5점 (95% CI [0.5, 14.5])으로 시험군에서의 운동발달 점수의 차이가 대조군보다 다소 컸다. ● 기저치 대비 28, 52주째 인지발달의 차이 (by Bayley Scale of infant development, score) : 기저치 대비 52주째의 인지발달 점수의 차이의 평균은 시험군 56.8 (± 14.6)점, 대조군 47.6 (± 13.8)점으로, 두 군의 인지발달 점수는 52주 시점에서 모두 기저치 대비 유의하게 증가하였으며 (p-value<0.0001), 두 군 간 차이는 9.2점 (95% CI [-1.7, 20.1])으로 유의한 차이는 없었다. ● 기저치 대비 28, 52주째 IGF-1 및 IGF-1 SDS의 차이 (IGF-1: ng/mL) : 기저치 대비 28주, 52주째의 IGF-1 은 시험군 및 대조군에서 모두 기저치 대비 유의하게 증가하였으며 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. ● 기저치 대비 28, 52주째 IGFBP-3 및 IGFBP-3 SDS의 차이 (IGFBP-3: ng/mL) : 기저치 대비 28주, 52주째의 IGFBP-3 은 시험군 및 대조군에서 모두 기저치 대비 유의하게 증가하였으며 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.
	안전성	**<안전성>** ● 주사부위 반응을 제외하고, 임상시험용 의약품의 최초 투여일부터 마지막 방문일까지 발생한 이상반응은 두 군 간 유사한 수준이었다. 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증이었고, 시험군에서 1건의 이상반응만 중증의 이상반응으로 보고되었다. 중증으로 보고된 이상반응은 Congestive cardiomyopathy로 중대한 약물이상반응으로 보고되었다.

Table 35 Summary of Treatment Emergent Adverse Events: Safety Set

	Eutropin (N=17)		Genotropin® (N=17)	
	n(%)	#	n(%)	#
AE	17 (100.00)	151	16 (94.12)	107
ADR	6 (35.29)	9	6 (35.29)	6
SAE	8 (47.06)	15	7 (41.18)	13
Serious ADR	2 (11.76)	2	1 (5.88)	1
AE causing study drug withdrawal	1 (5.88)	1	3 (17.65)	3
AE requiring treatment	17 (100.00)	129	16 (94.12)	96
AE resolved	17 (100.00)	141	16 (94.12)	97
AE ongoing	6 (35.29)	10	8 (47.06)	10
AE not recovered	4 (23.53)	5	2 (11.76)	2
AE recovering	5 (29.41)	5	8 (47.06)	8

Note) n represents the number of subjects who experienced at least one adverse event of each category; the percentage is n divided by the number of subjects in Safety Set(N). # represents the total number of AEs

안전성

AE, ADR(IRR 제외)

● 보고된 이상반응을 SOC별로 살펴보면, Infections and infestations가 시험군 에서 15명 (88.24%, 106건), 대조군에서 14명 (82.35%, 78건)에서 보고되어 가장 많았고, 그 다음으로는

		General disorders and administration site conditions가 시험군 에서 8명 (47.06%, 11건), 대조군에서 5명 (29.41%, 12건)에서 보고되어 높은 비중을 차지하였다. Preferred Term으로는 Upper respiratory tract infection이 시험군에서 11명 (64.71%)에서 45건, 대조군에서 10명 (58.82%)에서 39건 보고되어 가장 많았고, 다음으로는 Nasopharyngitis와 Pyrexia 순이었다. • 보고된 약물이상반응을 SOC별로 살펴보면, Endocrine disorders가 시험군에서 3명 (17.65%, 3건), 대조군에서 1명 (5.88%, 1건)에서 보고되어 가장 많았고, 그 다음으로는 General disorders and administration site conditions가 시험군에서 1명 (5.88%, 1건), 대조군에서 2명 (11.76%, 2건)에서 보고되어 높은 비중을 차지하였다. Preferred Term으로는 Hypothyroidism이 시험군에서 3명 (17.65%)에서 3건, 대조군 에서 1명 (5.88%)에서 1건 보고되어 가장 많았고, 다음으로는 Thyroxine free decreased가 대조군에서만 2명 (11.76%)에서 2건 보고되어 높은 빈도를 보였다. <u>주사부위반응</u> • 시험군에서 5명 (29.41%), 대조군에서 11명 (64.71%)의 시험대상자가 최소 1건 이상의 주사부위 반응을 경험하여, 대조군에서의 주사부위 반응 발현율이 시험군 보다 다소 높았다. <u>사망:</u> 없음 <u>SAE</u> • 중대한 이상반응(Serious Adverse Events, SAE)을 경험한 시험대상자 수는 시험군 8명 (47.06%, 15건), 대조군 7명 (41.18%, 13건)이었고, 이상반응의 중증도는 대부분 경증 또는 중등증으로, 대부분 시험기간 중 회복되었다. • 보고된 SAE를 SOC별로 살펴보면, Infections and infestations가 시험군에서 7명(41.18%, 12건), 대조군에서 6명(35.29%, 8건)에서 보고되어 가장 많았고, 그 다음으로는 Gastrointestinal disorders와 Nervous system disorders가 많이 보고되었다. Preferred Term으로는 Pneumonia가 시험군 3명 (17.65%)에서 6건, 대조군 4명 (23.53%)에서 4건 보고되어 가장 많았고, 다음으로는 Bronchiolitis(모세기관지염)가 시험군 1명 (5.88%)에서 1건, 대조군 3명 (17.65%)에서 3건 보고되어 높은 빈도를 보였다. • <u>호흡기 감염 또는 수면무호흡증</u>: 상기도감염이 시험군 11명(64.71%)에서 45건, 대조군 10명(58.82%)에서 39건 보고되어 가장 많았는데, 모두 임상시험용 의약품과는 관련성이 없는 것으로 보고되었다. PWS 환아에 성장호르몬제 투여 시 특히 주의해야 하는 Upper airway obstruction은 본 임상시험에서 보고되지 않았으며, Sleep apnoea syndrome은 시험군에서만 한 건 보고되었는데, 임상시험용 의약품과는 관련성이 없는 것으로 보고되었고, 중대한 이상반응으로도 보고되지 않았다.
	약동학	-
결론		• 프라더-윌리 증후군 (PWS) 환아를 대상으로 유트로핀 주 (Eutropin Inj.)를 주 6일, 52주간 피하 투여하였을 때, 신장 표준편차 지수 (Height SDS)의 증가 등 성장 및 체성분의 개선, 운동 및 인지발달 개선에 대한 효능을 확인하였고, 지노트로핀® 주 (Genotropin® Inj.)와 비교 시 대체로 유사함을 확인하였다. 또한, 이상반응 등의 안전성 결과에서도 지노트로핀® 주 (Genotropin® Inj.)와 비교하였을 때, 임상적으로 의미 있는 차이는 없었다. 따라서, 유트로핀 주 (Eutropin Inj.)는 안전하게 PWS 환아의 증상을 개선시킬 수 있을 것으로 보인다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- LG-HGCL007 임상시험의 1차 효능 평가 변수인 시험군 (Eutropin Inj.)에서의 기저치 대비 52주째의 신장 표준편차 지수 (Height SDS), Lean Body Mass 및 Percent Body Fat의 차이는 모두 대조군 (Genotropin® Inj.)과 유사하였으며, 신장 표준편차 지수 (Height SDS), Lean Body Mass 및 Percent Body Fat에 대해 임상시험 계획서에 사전에 설정한 각각의 Effect Size 기준 (Height SDS 0.7 이상, Lean Body Mass 1.4 이상, Percent Body Fat -0.3 이하)을 모두 만족하여 시험군 (Eutropin Inj.)에서의 신장 표준편차 지수 (Height SDS) 및 Lean Body Mass 증가, Percent Body Fat 감소에 대한 효능을 확인하였다. (각각 Effect Size 1.28, 4.43, -0.82)

  2차 효능평가 변수인 기저치 대비 각 효능 평가 시점에서의 성장속도, 신장, 신장 표준편차 지수 (Height SDS), 머리둘레, 체중 표준편차 지수 (Weight SDS), 체질량지수 (BMI), 골연령 (Bone Age) 및 골밀도 (Bone Mineral Density), 운동발달 (Motor Development) 및 인지발달 (Cognitive Development)의 차이 및 IGF-1, IGF-1 SDS, IGFBP-3 및 IGFBP-3 SDS는 시험군 (Eutropin Inj.)과 대조군 (Genotropin® Inj.)에서 유사하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- LG-HGCL007 임상시험에서 프라더-윌리 증후군 (PWS) 환아를 대상으로 유트로핀® 주 또는 지노트로핀® 주를 52주간 피하 투여한 후 두 치료군의 안전성을 비교 평가하였다. 주사부위 반응을 제외하고, 임상시험용 의약품의 최초 투여일부터 마지막 방문일까지 발생한 이상반응은 시험군에서는 17 명(100.00%)/151 건, 대조군에서는 16 명 (94.12%)/107 건으로 두 군 간 유사한 수준이었다. 이상반응 중에서는 Upper respiratory tract infection이 시험군에서 11 명 (64.71%)/45 건, 대조군에서 10 명 (58.82%)/39 건 보고되어 가장 많았고, 그 다음으로는 Nasopharyngitis 와 Pyrexia 의 발현율이 높았다. 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증이었고, 시험군에서 1 건의 이상반응만 중증의 이상반응으로 보고되었다. 중증으로 보고된 이상반응은 Congestive cardiomyopathy 로 중대한 약물이상반응으로 보고되었다. 군별 이상반응의 중증도 분포는 유사하였다.
- 약물이상반응은 시험군에서 6명 (35.29%)/9건, 대조군에서는 6명 (35.29%)/6건 보고되었으며, 대부분 시험기간 중 회복 완료되었다. 보고된 약물이상반응 중 Hypothyroidism이 시험군에서 3명 (17.65%)/3건, 대조군에서 1명 (5.88%)/1건 보고되어 가장 많았고, 다음으로는 Thyroxine free decreased가 대조군에서만 2명 (11.76%)2건 보고되었다.
- 다른 특수 이상반응

  PWS 환아에 성장호르몬제 투여 시 특히 주의해야 하는 Upper airway obstruction은 본 임상시험에서 보고되지 않았으며, Sleep apnoea syndrome은 시험군에서만 한 건 보고되었는데, 임상시험용 의약품과의 관련성은 없는 것으로 보고되었고, 중대한 이상반응으로도 보고되지 않았다.
- 주사부위 반응 (열감, 홍반, 부풀어오름)

  매 방문의 임상시험용 의약품 첫 투여일로부터 일주일 동안 환자일지를 통하여 수집한 주사부위 반응 (열감, 홍반, 부풀어오름)은 시험군에서 5명 (29.41%), 대조군에서 11명 (64.71%)의 시험대상자에서 보고되었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 본 임상시험의 일차 평가변수인 기저치 대비 52주째의 신장 표준편차 지수 (Height SDS), Lean Body Mass 및 Percent Body Fat의 차이는 두 군 모두 기저치 대비 유의한 변화를 보였으며, 군 간 비교 시 유의한 차이는 없었다. 또한 사전에 설정한 시험군 (Eutropin® Inj.)의 Effect Size 기준 (Height SDS 0.7 이상, Lean Body Mass 1.4 이상, Percent Body Fat -0.3 이하) 을 모두 만족하여 시험군 (Eutropin® Inj.)에서의 신장 표준편차 지수 (Height SDS) 증가 및 Lean Body Mass 증가, Percent Body Fat 감소에 대한 효능을 확인하였다 (각각 Effect Size 1.28, 4.43, -0.82). 이차 평가변수 결과에서도 일차 평가변수 결과와 유사한 경향을 확인할 수 있었고, 군 간 비교 시에도 유의한 차이는 없었다.
- 안전성 측면에서 보면, 두 군 간 이상반응 발현율은 유사하였으며, 가장 많이 발생한 Upper respiratory tract infection의 경우 모두 임상시험용 의약품과는 관련성이 없는 것으로 보고되었다. 한편, PWS 환아에 성장호르몬제 투여 시 특히 주의해야 하는 Upper airway obstruction은 본 임상시험에서는 한 건도 보고되지 않았으며, Sleep apnoea syndrome은 시험군 (Eutropin® Inj.)에서만 1 건 보고되었는데, 임상시험용 의약품과의 관련성은 없는 것으로 보고되었다. 주사부위 반응은 시험군 (Eutropin® Inj.)에서의 발현율(29.41%)이 대조군 (Genotropin® Inj.)에서의 발현율(64.71%)보다 다소 낮았는데, 임상시험용 의약품의 투여 4주 이후에는 군별 유사한 수준이었다. 대부분 7일 이내에 소실되었고, 주사부위 반응의 지속기간은 군 간 유사한 수준이었다.
- 본 임상시험의 결과를 종합해 보면, 프라더-윌리 증후군(PWS) 환아를 대상으로 유트로핀® 주 (Eutropin® Inj.)를 주 6일, 52주간 피하 투여하였을 때, 신장 표준편차 지수 (Height SDS)의 증가 등 성장 및 체성분의 개선, 운동 및 인지발달 개선에 대한 효능을 확인하였고, 지노트로핀® 주 (Genotropin® Inj.)와 비교 시 대체로 유사함을 확인하였다. 또한, 이상반응 등의 안전성 결과에서도 지노트로핀® 주 (Genotropin® Inj.)와 비교하였을 때, 임상적으로 의미 있는 차이는 없었다.

  따라서, 유트로핀® 주 (Eutropin® Inj.)는 안전하게 PWS 환아의 증상을 개선시킬 수 있을 것으로 보인다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 3상 임상시험(LG-HGCL007)에서 약물 투여 전 대비 Height SDS의 증가 등 성장 및 체성분의 개선을 확인하였고, 지노트로핀주와 안전성 양상이 대체적으로 유사하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	유트로핀	지노트로핀
제품명	유트로핀주	지노트로핀주16아이유(5.3 mg) 지노트로핀주12 mg 지노트로핀고퀵펜주16아이유(5.3 mg) 지노트로핀고퀵펜주36아이유(12 mg)
회사명	엘지화학	한국화이자제약(주)
허가일	1992.07.31.	2006.09.05 ※파마시아코리아(주): 1994.10.08.

		2012.04.20 2016.10.27 2016.10.27.
소마트로핀 함량	4 IU(1.33 mg)	16 IU(5.3 mg) 12mg 16 IU(5.3 mg) 36 IU(12 mg)
효능 효과	**1. 소아** 1) 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 성장부전 2) 터너 증후군으로 인한 성장부전 3) 만성신부전으로 인한 성장부전 4) 프라더-윌리 증후군 소아의 성장 및 체구성 개선 5) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아에서의 성장장애 6) 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.	**1. 소아** 1) 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아의 성장부전 2) 골단이 폐쇄되지 않고 염색체분석에 의해 터너 증후군으로 확인된 소아의 성장부전 3) 만성신부전으로 인한 소아의 성장부전 4) 프라더-윌리 증후군 소아의 성장 및 체구성 개선 5) 임신 주수에 비해 작게 태어난 (SGA: small for gestational age) 저신장 소아에서의 성장 장애로서 아래의 기준을 충족 (1) 환자 신장의 SDS (standard deviation score)가 -2.5 미만이고 부모 요소 보정한 SDS가 -1 미만 (2) 출생 체중과/또는 신장이 -2 SD (standard deviation) 미만으로 만 4세 또는 그 이후까지 정상적인 성장속도에 도달하지 못하여 마지막 1년 동안의 HV(height velocity) SDS가 0 미만 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, 진단검사를 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 한다. 1) 소아기 개시형: 소아기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체 요법을 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.	2) 성인기 개시형: 성장호르몬 대체 요법을 시작하기 전 적절한 대체 요법에 부가적으로 시상하부 또는 뇌하수체 장애에 대한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프로락틴 제외)을 갖고 있어야 한다.
용법 용량	**1. 소아** 이 약의 용법 및 용량은 환자마다 개별화 되어야 한다. 1) 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 성장부전: 보통 1주일에 체중 kg당 0.5~0.6 IU(0.17~0.21mg) 또는 체표면적(㎡)당 12 IU(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) 프라더-윌리증후군 환자 이 약을 1 주일에 체중 kg당 0.72IU (0.24 mg) 을 6회 피하주사한다. 1일의 용량은 8.12IU(2.7 mg)을 초과하여서는 안 된다. 성장속도가 연간 1 cm 이하 및 골단이 거의 폐쇄된 소아에는 투여하지 않는다. 5) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아: 이 약을 1주일에 체중 kg당 1.44IU(0.48mg)를 6~7회 분할하여 피하주사한다.	**1. 소아** 이 약의 용법 및 용량은 환자마다 개별화되어야 한다. 1) 소아의 성장호르몬 결핍증 권장 용량으로 1일 체중 kg당 0.07-0.10 IU(0.025-0.035 mg) 또는 1일 체표면적(m2)당 2.1-3.0 IU(0.7-1.0 mg)를 피하주사한다. 2) 터너증후군 환자 권장 용량으로 1일 체중 kg당 0.14 IU(0.045-0.050 mg), 체표면적(m2)당 4.3 IU(1.4 mg)를 피하주사한다. 3) 만성신부전으로 인한 소아의 성장부전 권장 용량으로 1일 체중 kg당 0.14 IU(0.045-0.050 mg)를 피하주사한다. 또는 1일 체표면적(m2)당 4.3 IU(1.4 mg)를 투여할 수 있다. 4) 프라더-윌리증후군 환자 권장 용량으로 1일 체중 kg당 0.035 mg 또는 1일 체표면적(m2)당 1.0 mg을 피하주사한다. 1일의 용량은 2.7 mg을 초과하여서는 안 된다. 성장속도가 연간 1 cm 이하 및 골단이 거의 폐쇄된 소아에는 투여하지 않는다. 5) 임신 주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아 최종 신장에 도달할 때까지 권장 용량으로 1일 체중 kg당 0.067 mg 또는 1일 체표면적(m2)당 2 mg을 피하주사한다. 1년 후에 신장 속도 SDS가 +1 미만이라면 치료를 중단해야 한다. 신장 성장속도가 2 cm/년 미만이고 골단 성장판 폐쇄에 해당하는 골연령인 경우(골연령이 여자의 경우 만 14세 초과, 남자의 경우 만 16세 초과)에는 치료를 중단해야 한다. 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/

	6) 특발성 저신장증(ISS) 환아에서의 성장장애: 이 약을 1주일에 체중 kg당 1.1IU(0.37mg)를 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.	일까지 점진적으로)을 고려해야 한다. 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 한다. 모든 소아에 대해 임상의가 성장반응을 모니터링하고 필요 시 소마트로핀 투여량을 조정해야 한다. 6) 소아의 특발성 저신장증 권장 용량으로 1일 체중 kg당 0.20 IU(0.067 mg)까지 또는 1일 체표면적(m2)당 6.0 IU(2.0 mg)까지의 용량을 피하주사한다. [표 1] 효능 효과 별 소아의 권장량 **2. 성인** 1) 성인의 성장호르몬 결핍증 권장 시작 용량으로 1일 체중 kg당 0.018 IU(0.006 mg)를 피하주사하며 필요에 따라 최대 1일 체중 kg당 0.036 IU(0.012 mg)까지 점차적으로 증량할 수 있다. 이상반응의 발생 및 혈청 중 인슐린양성장인자(IGF-1) 농도에 따라 연령과 성별에 맞게 투여용량을 적정화한다. 최소 효과 용량이 사용되어야 하며 지속적인 부종 혹은 중증의 이상감각의 경우 팔목터널증후군을 피하기 위해 감량하여야 한다.

효능 효과	1일 체중 kg당 용량	1일 체표면적(m^2)당 용량
소아의 성장호르몬 결핍증	0.025-0.035 mg	0.7-1.0 mg
터너증후군	0.045-0.050 mg	1.4 mg
만성신부전으로 인한 소아의 성장부전	0.045-0.050 mg	1.4 mg
프라더-윌리증후군	0.035 mg	1.0 mg
임신 주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아	0.067 mg까지 투여	2.0 mg까지 투여
소아의 특발성 저신장증	0.067 mg까지 투여	2.0 mg까지 투여