의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.09.29.	접수번호	20160245334
신청구분		자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		머크(주)		
제 품 명		싸이젠리퀴드카트리지주8mg/mL(소마트로핀)		
주성분명 (원료의약품등록번호)		소마트로핀		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액 주사 함량 : 1 카트리지(1.50밀리리터) 당 소마트로핀 12.0밀리그램 1 카트리지(2.50밀리리터) 당 소마트로핀 20.0밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2012.03.30.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김미애, 남경탁, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 강수현, 오일웅, 서수경 (기시) 해당사항 없음
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 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능・효과

1.소아
가. 뇌하수체 성장호르몬 분비 부족으로 인한 소아의 성장부전
나. 골단이 폐쇄되지 않고 염색체 분석에 의해 터너증후군으로 확인된 소아의 성장부전
다. 만성신부전증으로 인한 소아의 성장지연
라. 임신 주수에 비해 작게 태어난 (small for gestational age : SGA) 소아에서의 성장 지연. 환자는 아래의 기준을 모두 충족시켜야 한다.
(1) 환자의 신장이 -2.5 SDS(Standard Deviation Score) 미만이며, 부모 신장을 감안하여 보정하여도 -1 SDS 미만인 경우
(2) 출생 시 신장 또는 체중이 -2 SDS 미만으로 만 4세 또는 그 이후까지 정상적인 성장속도에 도달하지 못하여, 치료 시작 전 최근 1년 동안의 성장률(growth rate)이 0 SDS 미만인 경우
마. 특발성 저신장증 (ISS)으로 인한 소아의 성장부전

2. 성인
Two dynamic test에 의해 확진된 성장 호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체 요법으로서 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 한다.
가. 소아기 개시형 : 소아기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬 결핍증임이 확인되어야 한다.
나. 성인기 개시형 : 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 시상하부 또는 뇌하수체 장애에 대한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프롤락틴 제외)이 진단되어야 하며 적절한 대체요법을 받고 있어야 한다.

○ 용법·용량

이 약의 용법 및 용량은 환자마다 개별화되어야 하며 피하주사 부위를 변경시킴으로써 지방조직위축증 (lipoatrophy)을 피할 수 있다.

1. 소아

효능효과	용량

	1일 체중 kg 당	1일 체표면적(㎡) 당
소아성장호르몬결핍증	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
임신주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아	0.035~0.067 mg	1.0~2.0 mg
특발성 저신장증	0.067 mg	-

가. 뇌하수체 성장호르몬 분비 부족으로 인한 소아의 성장 부전
1일 체표면적(m^2)당 0.7~1.0mg 또는 체중 kg당 0.025~0.035mg을 피하주사한다.
나. 골단이 폐쇄되지 않고 염색체분석에 의해 터너 증후군으로 확인된 소아의 성장부전
1일 체표면적(m^2)당 1.4mg 또는 체중 kg당 0.045~0.050mg을 피하주사한다.
다. 만성 신부전증으로 인한 사춘기 이전 소아의 성장지연
1일 체표면적(m^2)당 1.4mg 또는 체중 kg당 0.045~0.050mg을 피하주사한다.
라. 임신 주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 소아에서의 성장 지연
1일 체중 kg당 0.035~0.067mg 또는 체표면적(m^2)당 1~2mg을 피하주사한다. 치료는 환자가 최종신장에 도달될 때 까지 계속된다. 치료개시 1년 후에도 성장속도가 +1 SDS 미만인 경우, 치료를 중단해야 한다. 환자가 최종신장에 도달하거나(신장 성장 속도가 2㎝/년 미만) 필요한 경우 골연령을 측정하여 골단 성장판 폐쇄에 해당하는 골연령(>만 14세(여자) 또는 >만 16세(남자))을 초과한 경우에는 치료를 중단해야 한다.
마. 특발성 저신장증 (ISS)으로 인한 소아의 성장부전
1일 체중 kg당 0.067mg을 주 6회 피하주사한다 (1주일에 체중 kg당 0.40mg).

2. 성인
성인의 성장호르몬 결핍증: 개시용량으로 1일 0.15~0.3mg 피하주사가 추천된다. 임상증상 및 혈청 중 인슐린양성장인자(IGF-1)치에 따라 연령과 성별에 맞게 투여용량을 적정화하며 1일 최대 1mg을 초과해서 투여해서는 안된다.
최소 유효용량이 사용되어야 하며 연령이 증가하거나 과체중 환자에서 요구량이 감소할 수 있다. 지속적인 부종 혹은 중증의 이상감각의 경우에는 팔목터널증후군(carpal tunnel syndrome)을 피하기 위해 감량해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 (다음 환자에는 투여하지 말 것)
1) 당뇨병 환자
2) 활동성 종양 환자. 두개강내 종양은 비활동성이어야 하며 항종양 치료는 성

장호르몬 치료 시작 전에 완료되어야 한다. 종양의 성장이 보이면 치료가 중단되어야 한다.

3) 골단이 닫혀있는 환자

4) 뇌하수체 기능 저하성 성장호르몬 분비 감소를 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 외상에 수반하는 합병증에 의한 중대한 급성 질환환자

9) 급성 호흡부전증 환자

10) 과당 불내증(예) 선천성 1,6-diphosphatase 결핍증)이 있는 환자

11) 다운 증후군, 블룸 증후군, 판코니(Fanconi) 빈혈이 있는 환자

12) 증식성(또는 증식전) 당뇨병성 망막증

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심, 신질환 환자(때때로 일과성의 부작용이 나타날 수 있다.)

2) 당뇨병 및 그 가족력이 있는 환자

3) 성장호르몬 결핍증을 포함한 내분비 장애환자(두부 골단 분리증의 위험이 증가한다. 성장호르몬 요법 중 절름발이, 고관절부 또는 무릎 통증을 호소하는 소아는 모두 검사하여야 한다.)

3. 이상반응

1) 소아

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

② 내분비계 : 갑상선 기능 저하증이 나타나거나 악화되어 이 약의 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(exostosis), 대퇴골골두활증, 대퇴골골두괴사, 종골골기염, 측만증 등의 척추변형 진행이 나타날 수 있으며 또한 주기성 사지 마비가 나타날 수 있다.

⑥ 혈액계 : 백혈구 수 증가, 유리 지방산의 상승, 혈청 인 상승이 나타날 수 있다.

⑦ 기타 : 때때로 부종, 두통, 피하지방의 손실, 현미경적 혈뇨, 드물게 단백뇨, CPK 상승, 미오글로빈 상승이 나타날 수 있다. 또 두개내압 항진에 수반하는 유두부종, 시각이상이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 이 약 투여를 중지하거나 감량한다.

⑧ 터너 증후군 환자 : 무작위, 동시투여 시험에서 비투여 대조군과 비교시 이 약을 투여받은 환자에서 중이염(43% vs 26%), 외과 수술 처치(45% vs 27%)의 증가가 통계학적으로 유의성 있게 나타났다.

2) 성인

① 임상연구에서 건강한 성인에게 이 약의 고용량 투여시 다음 반응이 드물게 발생하였다 : 두통, 국소화된 근육통, 허약, 경미한 과혈당증, 당뇨

② 생물학적 활성 또는 성장호르몬의 투여량과 연관성이 있을 수 있는 이상반응은 다음과 같다 : 부종(국소화 또는 일반화), 사지 경직, 관절통 및 질환, 근육통, 감각이상, 고혈압

③ 성장호르몬 결핍증을 가진 성인환자에서 일시적인 부종, 근육통, 관절통 등이 치료초기에 보고되었다.

④ 유년기 때 성장호르몬으로 치료받은 성인들은 성인기에 생긴 결핍증 환자보다 이상 약물 반응 발현이 적다.

⑤ 113명의 성인 개시형 환자 중 2명이 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 팔목터널 증후군이 나타날 수 있다.

③ 피부 : 드물게 이미 존재하는 모반의 성장 증가, 악성으로의 형질 전환이 나타날 수 있으므로 주의깊게 검사한다.

④ 내분비계 : 드물게 여성형 유방 및 췌장염이 나타날 수 있다.

4) 시판 후 보고된 기타 약물이상반응

① 전신 장애 및 투여부위 상태 : 국소 지방위축증

② 면역계 : 국소 및 전신 과민반응

③ 대사 및 영양계 : 고인슐린증, 인슐린내성

4. 일반적 주의

1) 종양발생의 징후가 있는 환자에 투여 시에는 치료시작 전 두개내 병변 및 악성종양의 치료로 인해 이차적으로 성장호르몬 결핍증이 생긴 경우 투여 전 두개내 병변 및 종양의 진행 및 재발 여부를 정기적으로 확인 후 신중히 투여한다.

유년기에 악성종양을 치료한 이후 소마트로핀을 투여 받은 환자에서 속발성 종양 발생 위험이 높아졌다는 보고가 있다. 특히 두경부 방사선 치료 및 알킬화제를 포함한 화학 요법을 받은 경우 발생 위험이 높았다. 가장 많이 보고된 속발성 종양은 수막종이었다.

2) 이 약에 대한 항체가 생길 수 있다. 이 약의 치료에 반응이 없는 환자는 소마트로핀에 대한 항체 검사가 실시되어야 한다.

3) 이 약의 당뇨형성 작용 때문에 고혈당 및 케톤증이 나타날 수 있으며 인슐린 저항상태를 유도할 수 있으므로 환자들에서 당불내성이 나타나는지 관찰한다. 당뇨병 환자에 이 약 치료시 당뇨병 치료제의 용량을 조절할 필요가 있다.

4) 치료되지 않은 갑상선 기능 저하증은 이 약의 성장효과를 방해할 수 있으므로 환자는 정기적으로 갑상선 기능 검사를 받아야 하며 필요시 갑상선 호르몬 치료를 해야 한다.

5) 신혈장 유량 및 사구체 여과율을 증가시켜 과다여과를 일으킬 수 있으므로 경험이 축적될 때까지 주의와 적절한 모니터링이 상당기간 요구된다.

6) 심장절개나 복부 수술 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 투여환자의 사망률(19.3%)보다 성장호르몬 투여(투여량 5.3 또는 8mg/일) 환자의 사망률(41.9%)이 더 높았다. 이러한 질환을 나타내는 환자에서 성장호르몬의 지속투여에 대한 안전성이 확립되지 않았다. 그러므로 중대한 급성 질환을 가진 환자에서 투여지속에 대한 잠재적인 위험과 유익성을 비교·평가해야 한다.

7) 범하수체 기능 저하증 환자에서 성장호르몬 요법을 실시하는 경우 표준 호르몬 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. 척추 측만증을 포함한 골격비정상이 치료받지 않은 터너증후군 환자에서 자주 나타날 수 있다.

9) 중증 또는 재발성 두통, 시각이상, 구역 및 구토가 나타날 경우 유두부종을 확인하기 위해 안저 검사를 실시해야 한다. 유두부종이 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.

10) 드물지만 이 약을 투여한 환자에게서 췌장염이 발생할 수 있다. 특히 어린

이가 복통을 호소할 경우 주의하여야 한다.

11) 이 약을 근육주사한 후 저혈당이 나타날 수 있다.

12) 소아에서의 성장호르몬 요법은 성장 완료시까지 지속되어야 한다. 권장량 초과시 말단 거대증, 과혈당증, 당뇨가 유발될 수 있으므로 권장량을 초과하지 않도록 주의한다.

13) 성인의 장기치료에 대한 경험은 제한되어 있다.

14) 이 약이 운전 및 기계 조작능에 대해 영향을 미치는지의 여부는 알려진 바 없다.

15) 이 약에 의해 인슐린 저항성이 일어나 혈당의 경도 상승, 요당이 나타날 수 있으므로 정기적으로 요당 등의 검사를 실시하는 것이 바람직하다.

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

17) 이 약의 투여는 성장호르몬 결핍증 환자의 진단과 치료에 경험이 풍부한 전문가에 의해 실시되어야 한다.

18) 터너증후군 환자는 귀나 청력 장애의 위험이 높으므로 중이염과 다른 귀장애에 대해 면밀히 검사해야 한다. 또한 터너증후군 환자는 심장애(예 : 졸중, 대동맥류, 고혈압) 위험이 있으므로 이러한 상태를 면밀히 관찰해야 한다.

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

20) 골단 융합이 발생하면 치료를 중지한다. 성장호르몬 요법에 대한 반응은 시간에 따라 감소할 수 있으나 치료 첫 해에 성장속도 증가에 실패하였을 경우 순용도 측정과 갑상선 기능 저하증, 영양부족, 뼈의 고령화 등의 다른 성장장애 원인들에 대해 철저히 평가해야 한다.

21) 간헐적 투여 방식에서 드물게 저혈당이 나타날 수 있으므로 주의한다.

22) 만성신부전으로 인한 소아의 성장지연에 있어 이 약을 투여하기 전 1년 동안 환자를 관찰하며 이러한 성장지연을 확인해야 한다. 이 약으로 치료 개시전 산증, 부갑상선기능항진증의조절, 1년 동안의 영양상태 등을 포함하여 신부전에 대한 치료법이 확립되어 있어야 하며, 이 약의 치료기간에도 이러한 치료는 지속되어야 한다. 신장이식시 이 약의 치료를 중지한다.

23) 소마트로핀으로 치료하는 동안 혈청 T4에서 T3로의 전환이 증가되는 것이 관찰되었으며 이 결과 혈청 T4 농도가 감소하고 혈청 T3 농도가 증가한다. 대개 말초 갑상선 호르몬 농도는 건강한 사람들의 정상 범위 내에 있었다. 갑상선호르몬 농도에 대한 소마트로핀의 영향은 갑상선기능저하증이 이론적으로 발생할 가능성이 높은 중추 무증상

갑상선기능저하증 환자에서 임상적으로 중요하다. 반대로, 티록신 대체요법을 받고 있는 환자에서는 경미한 갑상선기능항진증이 나타날 수 있으므로 소마트로핀으로 치료를 개시한 이후 및 용량을 조절한 후에 갑상선 기능을 검사해야 한다.

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

25) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아에서는 치료 시작 전과 치료 후 1년 마다 공복상태의 인슐린과 혈당을 측정하도록 권장된다. 당뇨병의 위험이 높은 환자(가족력, 비만, 중증의 인슐린 내성, 흑색가시세포증)에 대해서는 경구포도당부하검사(OGTT Oral Glucose Tolerance Testing)를 실시해야 한다. 현성 당뇨병이 나타난 경우에는, 성장호르몬을 투여하지 않는다. 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 소아에서는 치료시작 전과 치료 시작 후 1년에 두 번씩 인슐린양성장인자(IGF-1) 농도를 측정하도록 권장된다. 반복 측정에서 인슐린양성장인자(IGF-1) 농도가 연령 및 사춘기의 참고 기준치와 비교시 +2 SDS를 초과한다면, IGF-I/IGFBP-3 비율을 참고로 하여 용량 조절을 고려할 수 있다.

26) 사춘기가 거의 시작된, 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 환자에서 치료를 시작한 경험은 제한되어 있다. 따라서, 사춘기가 거의 시작된 환자들에게는 치료 개시가 권장되지 않는다. Silver-Russell 증후군을 가진 환자에 대한 경험은 제한적이다.

27) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아환자를 성장 호르몬으로 치료하여 얻어진 신장 중 일부는 최종신장 도달 전에 치료가 중단되면 소실될 수도 있다.

5. 상호작용

1) 당질코르티코이드 과량 투여에 의해 이 약의 성장촉진 작용이 억제될 수 있으므로 ACTH 결핍이 병존하는 환자에 이 약을 투여하는 경우 당질코르티코이드 투여량을 주의깊게 조절한다. 또한 고나도트로핀, 에스트로겐, 안드로젠, 단백동화작용제 성분들은 소마트로핀의 효과에 영향을 줄 수 있다.

2) 성장 호르몬 투여 개시가 11β-HSD1(비활성 코르티손을 히드로코르티손으로 전환하는 효소)의 활성을 감소시킴으로써, 일부 환자에서 이차적 부신기능부전이 드러날 수 있다. 당질코르티코이드 대체요법을 받는 환자에게 이 약의 투여를 시작하는 경우 히드로코르티손 결핍의 발현을 야기할 수 있으므로 당질코르티코이드 투여량의 조절이 요구될 수 있다.

3) 경구 에스트로겐이 이 약의 치료에 대한 혈청 인슐린양성장인자(IGF-1) 반응을 감소시킬 수 있으므로, 경구 에스트로겐을 투여 받는 환자의 경우 이 약의 투여량 증가가 요구될 수 있다.
4) 이 약의 투여가 사이토크롬 P450 3A4 매개성 대사물질의 청소율을 증가시켰다는 보고가 있으므로 사이트로크롬 P450 간효소에 의하여 대사되는 약물(예 : 코르티코스테로이드, 성호르몬, 항전간제, 사이클로스포린)과 병용투여 시 주의한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임신 중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는다.
2) 이 약의 수유부에서의 투여에 대한 연구는 실시되지 않았으며 모유를 통해 약물이 이행되는지 여부도 알려진 바 없다. 그러나 다수의 약물이 모유로 이행되므로 이 약의 투여로 인한 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여하며 투여해야 할 경우에는 수유를 중단한다.

7. 고령자에 대한 투여
60세 이상의 환자에 대한 사용경험 자료가 없다.

8. 과량투여시의 처치
급성 과량투여에 의해 처음에는 혈당저하, 연이어 혈당상승이 보일 수 있다.
장기간 과량 투여에 의해 말단 비대증의 증상이 나타날 수 있다.

9. 적용상의 주의
1) 피하주사하는 경우에는 주사부위를 상완, 대퇴, 복부 등 광범위하게 찾아 순서에 따라 이동하고 동일부위에 단기간 내에 반복하여 주사하지 않아야 지방조직 위축증을 피할 수 있다.
2) 이 약은 카트리지형주사기(Easypod™)나 분사식주사기(cool.click™ 2)를 이용하여 투여한다.
3) Easypod™에 카트리지를 함유하고 있으면 반드시 냉장보관(2~8℃)해야 한다.
4) 바늘이 없는 cool.click™ 2 주사기 사용 시, 주사액을 함유한 카트리지는 반드시 기기로부터 분리하여 냉장보관(2~8℃)하고 주사기는 냉장고 밖에 보관한다.
5) 이 약의 투여를 위해 각 주사기와 함께 제공된 사용 설명서를 참조한다.

10. 기타
1) 인성장호르몬의 투여를 받은 하수체성 소인증 환자에 백혈병이 나타났었다는

보고가 있다.
2) 유방암의 위험성이 증가할 수 있다는 보고가 있다.
3) 인성장호르몬을 투여 받은 환자에서 뇌종양이 재발하였다는 보고가 있다.
11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 첫 주사 후 반드시 냉장보관(2~8℃)해야 하고 28일 이내에 사용하여야 하며, 얼리지 말고 사용하지 않은 양은 반드시 폐기한다.
2) 사고의 원인이 되거나 품질유지에 문제가 있으므로 내용물을 다른 용기에 바꾸어 넣어 보관하지 않는다.
3) 아이들의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.
4) 주사액은 약간 유백광을 내며 투명하고 부유물질이 없어야 한다. 그렇지 않으면 주사하지 않는다.

○ 저장방법 및 사용기간

(기허가사항과 동일)

1.3 허가조건

(기허가사항과 동일)

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 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'16.09.29.					
보완요청 일자		'16.12.15.				
보완접수 일자		'17.02.28.				
최종처리 일자	'17.05.25.	'17.05.23.				

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 2) 당해품목 허가변경
1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

제출자료 / 구분	자료번호 주1)																																			
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	*	x	x	x	○	x	○	○
면제사유(*)	5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료로 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]

- 해당 효능・효과(특발성 저신장증(ISS)으로 인한 소아의 성장부전) 추가에 대하여 타당함을 확인함

[약어 및 정의]

- ISS : Idiopathic Short Stature

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 241 뇌하수체호르몬제
- 싸이젠리퀴드카트리지주8mg/mL(소마트로핀)

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가사항과 동일

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

• 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

• 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

• 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료로 기허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 임상제도과 승인을 받아 국내에서 수행한 3상 임상시험임
(임상제도과-1273(2012.07.03.))

6.1. 임상시험자료집 개요

• 임상시험 성적자료: 총 1건, 3상

- '특발성 저신장증 소아에서 싸이젠Ⓡ 0.067mg/kg/day 피하주사의 유효성과 안전성 평가를 위한 무작위배정, 공개, 단일치료군, 치료전 기저치 대조, 다기관 3상 임상시험'

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3		특발성 저신장증(ISS) 환아에서 싸이젠 주 6 개월 투여 후 성장 속도 변화에 미치는 효과 평가	무작위배정, 공개, 비치료 대조, 다기관	20%의 중도 탈락율을 감안하여 87명의 시험대상자가 2:1의 비율로 싸이젠 군 및 비치료 대조군에 무작위배정	시험군: 0.067 mg/kg/day (0.40mg/kg/wk), 주 6 일, SC (12개월) 대조군: 비치료(6개월) 후 시험군과 동일한 용량으로 투여(6개월)	12개월	[유효성] 1차: 6개월 비치료(대조군)와 비교하여 기저치 속도 대비 싸이젠주 6개월 치료 이후 성장속도(cm/year)의 변화 2차: 대조군에 비하여 기저치 대비 ·12개월 투여 후 성장 속도(cm/year)의 변화 ·6개월 및 12개월 투여 후 신장(cm)의 변화 ·6개월 및 12개월 투여 후 신장표준편차점수(SDS)의 변화 ·6개월 및 12개월 투여 후 IGF-I 및 IGFBP-3 혈청 농도의 변화 ·시험기간 동안의 치료 순응도	[유효성] - 1차 목표로 6개월 투여시 싸이젠의 성장 속도 증가를 입증함 - 2차 목표로 설정한 12개월 투여시 각 군의 성장속도 차이는 유의한 결과를 나타내지 못함(싸이젠 투여 기간동안 대조군의 성장으로 인해 나타난 catch-up 성장의 결과로 보임) - 6개월, 1년동안 대조군과 싸이젠 군간의 신장 변화 및 혈중 IGF 수치는 유의한 차이를 보임 [안전성] - 양호한 안전성 양상을 보임 - 두 그룹 모두에서 전체 12

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							[안전성] -이상반응 -활력징후 -신체 검사 -실험실 평가	개월 기간에 걸쳐 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 비인두염, 상기도감염, 발열 - 5건의 SAE가 시험군 3명에게서 보고됨(만성 편도염, 크룹, 아데노이드 비대, 편도 비대)

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 6개월 투여시 싸이젠의 성장 속도 증가를 입증하였다. 2차 목표인 12개월 투여시 성장속도 차이는 유의한 결과를 내지 못하였으나 이는 catch-up 성장의 결과로 여겨진다. 효능효과의 추가는 타당하다.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 환자에게 내약성이 있었으며 추가적인 안전성 이슈는 없었다.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 적응증에 대한 안전성 및 유효성을 입증하고자 임상을 수행하였으며 타당하다고 판단된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 최초허가 및 2016년 현재(신청 당시) 외국에서의 사용 현황에 대한 자료 제출함
  - 신청 적응증에 대하여 국외 허가사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가된 재조합인성장호르몬 또는 소마트로핀 제품과의 비교검토 자료(특발성 저신장증 관련) 제출함