의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021.7.21.	접수번호	20210191559
신청구분	자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	㈜엘지화학		
제 품 명	유트로핀에스펜주(소마트로핀,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	소마트로핀		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	제형 : 용액주사제 함량 : 1 프리필드펜(3.0 밀리리터) 중 소마트로핀 36 아이.유		
신청사항	효능효과	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.
	용법용량	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 피하주사한다. 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(0.24mg)를 6회 분할하여 피하주사한다. 단, 의사의 판단에 따라 1주일에 체중 kg당 0.25IU(0.08mg)를 시작용량으로 하여 0.72IU(0.24mg)까지 점차적으로 증량할 수 있다. 1일의 용량은 8.12IU(2.7 mg)를 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. 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.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.04.13.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김미애, 남주선, 김남수
심사부서		(안유, 기시) 유전자재조합의약품과 (시험법 검토) 바이오의약품연구과	심사담당자	(안유, 기시) 김지원, 김진아, 백대현, 오우용, 정지원 (시험법) 박은혜, 전형옥, 이광문
GMP* 평가부서		대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	이보라, 고용석

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 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 피하주사한다.
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(0.24mg)를 6회 분할하여 피하주사한다. 단, 의사의 판단에 따라 1주일에 체중 kg당 0.25IU(0.08mg)를 시작용량으로 하여 0.72IU(0.24mg)까지 점차적으로 증량할 수 있다. 1일의 용량은 8.12IU(2.7 mg)를 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.
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) 의약품 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2018.12)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다.

- 전신 및 투여 부위 이상 : 주사부위멍듦, 주사부위출혈, 주사부위가려움, 주사부위두드러기
- 신경계 : 경련
- 피부 및 피하조직계 : 여드름

5. 일반적 주의

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 임상 문헌들에서 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 있으며, 소마트로핀을 투여 받는 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 대체 요법을 시작해야 한다. 뇌하수체 저하증을 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 숙지해야 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 : 뇌졸중, 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 성장장

애를 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 대체 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) 이 약(펜)은 주사침이 포함되어 있지 않으며 의료기기로 허가된 일회용 멸균주사침(길이 4~6 mm, 굵기 32~34G)과 함께 사용하도록 고안되었다.
2) 피하주사하는 경우에는 주사부위를 상완, 대퇴, 복부 등 광범위하게 찾아 순서에 따라 이동하고 동일부위에 단기간 내에 반복하여 주사하지 않아야 지방조직위축증을 피할 수 있다.
3) 최초 사용 후 가능한 한 빨리 사용한다.
4) 반복 사용에 의한 오염을 방지하기 위하여 주사 전후 주사침이 닿는 부분을 알콜로 닦는다.
5) 매 투여시마다 새로운 주사침을 사용하고, 사용하지 않을 때에는 주사침이 부착 되어 있어서는 안 된다.
6) 투여 후에는 반드시 펜의 뚜껑을 씌워 놓아야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
2) 차광냉장보관(2 ~ 8℃)하며 냉동시키지 않는다.
3) 처음 개봉 후 차광냉장보관(2 ~ 8℃) 시 42일까지 보관할 수 있으며, 25℃ 이하에서는 최대 14일까지 보관할 수 있다. 동결을 피한다.

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.

사용상의 주의사항(전문가)

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/6month 에서 투여 후 4.31 cm/6months, p=0.0003). 또한 이 약 투여 6개월 동안의 평균성장속도도 ITT군, PP 군 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 0.08mg/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	

PP= Per Protocol

[a)] Effect Size=Mean Change/SD

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, 면역독성 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 급성독성 시험에서 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 생체 내 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

저장방법: 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관 사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 개발계획에 관한 자료(접수일자: 2020.04.17.)

1.7 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.7.21.	2021.7.21.	2021.7.21.	2021.7.21.	해당없음
보완요청 일자		2022.1.17.	2022.1.17.	2021.10.13.	해당없음
보완접수 일자		2022.3.18.	2022.3.18.	2021.11.19.	해당없음
최종처리 일자	2022.4.13.	2022.3.30.	2022.3.30.	2021.11.19.	해당없음

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련 규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 제2부. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품의 제출자료 종류 및 범위 Ⅱ. 자료제출의약품 8. 동일투여경로의 새로운 제제형태

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)													
Ⅱ. 자료제출의약품 8. 동일 투여경로의 새로운 제제형태	○	△	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	△	○	△	△	△	○	△	△	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×	×	×	○	○

면제여부 : 제4호가목 및 제5호가목 :유트로핀주(4IU)와 신청 품목인 유트로핀에스펜주(36IU)는 농도 및 부형제가 일부 차이 나는 제품으로 작용기전 및 최종 투여 용량 동일하므로 자료 제출 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   나. 완제의약품에 관한 자료
   (1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
   (2) 제조방법에 관한 자료
   (3) 기준 및 시험방법
   (4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
   (5) 시험성적에 관한 자료
   (6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
   (7) 용기 및 표장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   (1) 장기보존시험
   (2) 가속시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
   (1) 장기보존시험
   (2) 가속시험자료
   (3) 가혹시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 유트로핀주 최초 허가 후 추가된 3가지 품목(유트로핀에이큐주, 유트로핀펜주, 유트로핀주12IU) 모두 별도의 임상시험 없이 유트로핀주와의 품질 동등성 자료 및 비임상 PK/PD 동등성 자료로 허가받았음. 신청제품(유트로핀에스펜주)는 유트로핀주와 투여경로가 동일하고, 실제 투여 시 체중을 기준으로 제형에 상관없이 투여되는 hGH의 양이 동일함(제품의 농도에 따라 투여되는 volume 차이만 있음). 또한, 이 후 유트로핀주의 3상 시험을 근거로 적응증이 추가되었음
- 유트로핀에스펜주는 유트로핀펜주 대비 소마트로핀 농도가 더 낮으므로(21.3IU/mL → 12IU/mL) 안전성 측면에서의 risk는 낮을 것으로 판단됨
- 제출된 비임상 PK/PD 동등성 자료(4 IU 동결건조 제제(유트로핀주)와 36 IU 액상 제제(유트로핀에스펜주)) 검토 결과 비임상 PK/PD 동등성이 확인되는 바 임상자료 면제가 가능하다고 판단됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 뇌하수체호르몬제
- 약리작용 기전

  : 재조합 인간성장호르몬=Growth hormone(GH), Somatropin

  성장호르몬(소마트로핀)에 의한 체내 뼈, 연골등의 성장 및 지방분해, 단백질 합성 촉진

1.2. 기원 및 개발경위

- 동 제품은 기 허가된 유트로핀주, 유트로핀에이큐주, 유트로핀펜주, 유트로핀주12IU에 비해 액상의 펜타입으로서 환자 사용의 유용성을 개선한 제품임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가품목(유트로핀주 등)과 동일

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가품목(유트로핀주 등)과 동일

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 소마트로핀

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타(성상, 순도) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- D-만니톨, 폴록사머188, L-메티오닌, L-히스티딘, 히스티딘염산염, 페놀, 수산화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(페놀) ■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 기기 성능시험) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : -70℃ 이하, 제조일로부터 36개월
- 기허가사항과 동일

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 24개월	펜/ 유리카트리지 포함	기준에 적합함
가속시험	25±2℃/60±5%RH, 2개월		
가혹시험	40±2℃/75±5%RH, 1개월		
광안정성	Q1B 조건		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 사용(유효)기간을 원료의약품의 경우 36개월, 완제의약품의 경우 24개월로 신청하였으며,「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 4 IU 재조합 인간 성장 호르몬(rhGH, somatropin) 분말 제형은 국내에서 유트로핀주4IU라는 상품명으로 매일 주사용으로 사용되고 있음. 4 IU 농도의 분말 제형에 더하여 rhGH의 두 번째 펜 장치용 36 IU 액체 제형이 개발되어 다양한 환자 집단에 대한 적용의 유연성을 향상시켰음

4 IU 동결건조 제제와 36 IU 액상 제제(에스펜주) 의 쥐를 대상으로한 약동학 및 약력학 비교 연구

시험방법

・SD 쥐에게 멸균 23게이지 바늘이 있는 주사기를 사용하여 0.5mg rhGH/kg의 용량으로 유트로핀 4 IU와 유트로핀 36 IU를 단일 피하 주사한 후 혈청 내 성장호르몬(hGH) 및 IGF-1를 정량하였음

약동학결과

・4 IU 제형(UTR18507)과 36 IU 제형(UTS18504) 간에 혈청 hGH 농도-시간 프로파일을 비교하였음. UTR18507 투여군은 1시간에 257ng/mL의 최고 혈청 hGH 농도를 나타내었고 Tmax 값은 SC 투여 후 0.25 내지 1시간의 범위였음. 혈청 hGH에 대한 AUCinf 및 AUClast는 각각 555 및 555ng.hr/mL였다. UTS18504의 경우 최고 혈청 hGH 농도는 SC 투여 후 0.5시간(0.25~1시간)에 얻은 238ng/mL이었음. 혈청 hGH에 대한 AUCinf 및 AUClast는 각각 507 및 507 ng.hr/mL였음. 두 제형의 기하 평균 비율(GMR)은 AUClast와 Cmax에 대해 각각 0.909와 1.053이었고, 신뢰 구간은 0.80-1.25 범위의 생물학적 동등성 기준에 속하였음. hGH의 경우, AUClast는 UTR18507에 비해 UTS18504에서 9% 더 낮았고 Cmax는 5% 더 높았음.

시간 대 혈청 hGH 농도 프로파일

・hGH 및 IGF-1에 대한 생물학적 분석과 관련하여 쥐 혈청 샘플에서 두 분석물의 농도가 허용 가능한 정밀도로 신뢰할 수 있고 결과를 얻었음.

약력학 결과

- 혈청 IGF-1 농도 프로파일은 두 제형 간에 유사하였음. IGF-1의 Cmax는 4 IU 제형(UTR18507) 및 36 IU 제형(UTS18504)에 대해 1560 및 1599 ng/mL이었음. Tmax 중앙값은 8시간이었고, 한 마리를 제외한 대부분의 동물에서 일관되게 관찰되었음. 또한 AUClast는 2가지 제형에 대해 거의 유사했으며 평균 값은 4IU(UTR18507) 및 36IU 제형(UTS18504)에 대해 각각 32,694 및 33,680ng*hr/mL이었음.

시간 대 혈청 IGF-1 농도 프로파일

IGF-1에 대한 생물학적 분석과 관련하여 쥐 혈청 샘플에서 두 분석물의 농도가 허용 가능한 정밀도로 신뢰할 수 있다고 결론지을 수 있었음.

결론

- SD 쥐에 단일 피하 투여 후 혈청 hGH 및 IGF-1 수준은 유트로핀(UTR18507 및 UTS18504)의 두 제형 간에 유사하였음.
- 비교 동등성 평가의 통계 처리 기준은 Bioequivalence criteria로 설정하였고 AUClast 와 Cmax를 비교하였을 때 90 % 신뢰구간이 동등성 평가 기준인 80-125 % 이내에 들어오는 결과를 얻어 두 제형 간에 동등성을 확인하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- ‘기원 및 개발경위’ 참조