의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.03.31.</td><td>접수번호</td><td>20200070051</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품 (□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">동아에스티(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">그로트로핀투주사액(재조합인성장호르몬)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">재조합인성장호르몬(소마트로핀)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">제조</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 이 약은 투명한 바이알에 들어있는 무색의 투명하거나 약간 탁한 액상의 주사제이다.
함량 : 이 약 1mL 중 재조합인성장호르몬(소마트로핀) 8 아이.유</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2003.04.22.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">저장방법 : 밀봉용기, 2-8℃ 냉장보관
사용기간 : 제조일로부터 18개월</td></tr>
<tr><td></td><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">해당사항 없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단
허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>이지영, 남주선, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>김지영, 백대현, 오호정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

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

○ 사용상의 주의사항

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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심·신 질환 환자(때때로 일과성의 이상사례가 나타날 수 있다.)

2) 당뇨병의 가족력이 있는 환자

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

3. 약물이상반응

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

2) 경련 : 경련이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타났을 경우에는 투여를 중지하는 등의 적절한 조치를 취한다.

3) 내분비계 : 갑상선기능저하증이 나타나거나 악화되어 이 약에 의한 치료 효과가 떨어질 수 있으므로 갑상선 기능을 정기적으로 검사하고, 갑상선기능저하증이 나타나거나 악화될 경우에는 적절한 치료를 하는 것이 바람직하다. 내당 능력 저하로 당뇨병이 나타날 수 있다. 관찰을 충분히 하고, 이상이 있다고 판정되면 투여를 중지하는 등의 적절한 조치를 취한다.

4) 간 : 때때로 AST, ALT, ALP의 상승이 나타날 수 있다.

5) 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 복통이 나타날 수 있다.

6) 근·골격계 : 때때로 성장에 수반하는 견관절통, 유통성 이경골, 외골증(EXOSTOSIS), 대퇴골두골단분리증, 대퇴골골두괴사, 중골골기염, 측만증 등의 척추 변형 진행, 주기성 사지 마비, 관절통·하지통 등의 성장통이 나타날 수 있으며 드물게 팔목터널 증후군이 나타날 수 있다.

7) 혈액계 : 백혈구 수 증가, 호산구 증가, 중성지방 상승, 혈중 LDH 상승, 유리 지방산의 상승, 총콜레스테롤 상승, 혈청 인 상승, 때때로 크레아틴포스포키나제 상승, 미오글로빈 상승이 나타날 수 있다. 백혈병이 실제 성장호르몬 및 재조합성장호르몬 투여 소아 환자에게서 보고되었으나 백혈병과 성장호르몬 투여와의 상관관계는 확실하지 않다.

8) 신장 : 신증(부종, 단백뇨, 저단백혈증)이 나타날 수 있다. 관찰을 충분히 하고, 이상이 있다고 판정되면 투여를 중지하는 등의 적절한 조치를 취한다. 때때로 현미경적 혈뇨, 드물게 단백뇨가 나타날 수 있다.

9) 기타 : 때때로 부종, 두통, 피하지방의 손실이 나타날 수 있다. 또 두개내압 상승에 수반하는 시신경유두부종, 시각이상이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 이 약 투여를 중지하거나 감량한다. 또한 드물게 이미 존재하는 모반의 성장 증가, 악성으로의 형질전환이 나타날 수 있으므로 주의 깊게 검사해야 하며 드물게 여성형 유방 및 췌장염이 나타날 수 있다. 해외 임상에서 보고된 유해사례 결과 상기도감염, 말단부 뻣뻣해짐, 피로 등이 나타났다.

10) 이 약의 임상시험에서 보고된 이상사례

① 성장호르몬 결핍증 소아에 대한 임상시험

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

② 특발성 저신장증 소아에 대한 임상시험
특발성 저신장증 소아에 이 약을 52주간 투여한 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 상기도 감염, 비인두염, 발열, 장염, 중이염, 수두였고, 유일한 약물이상반응은 한 명의 환자에서 보고된 발진이었다.
③ 터너증후군 소아에 대한 임상시험
터너증후군 소아 환자에 이 약을 52주간 투여한 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 비인두염, 중이염, 발열, 상기도 감염, 위장염, 배뇨곤란, 혈뇨, 두드러기였고, 유일한 약물이상반응은 한명의 환자에서 보고된 주사 부위 홍반이었다.
④ 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아에 대한 임상시험
임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아 환자에 이 약을 52주간 투여한 군에서 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 비인두염, 기관지염, 알레르기 결막염, 인플루엔자, 알레르기성 비염, 아데노이드 비대, 편도 비대, 발열이었고, 유일한 약물이상반응은 한명의 환자에서 보고된 주사 부위 종창이었다.
동일 임상시험에서 26주간 비치료 관찰기 후 이 약을 52주간 투여한 군에서 이 약의 투여 기간 동안 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 비인두염, 상기도감염, 발열, 틱, 두드러기이었고, 약물이상반응은 보고되지 않았다.
11) 성장호르몬 결핍증 소아에 대한 시판 후 조사
국내에서 6년간 791명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 14례(1.7%)에서 18건(2.3%)의 이상사례가 보고되었다. 이 중 기존 사용상의 주의사항에 반영되어 있지 않은 이상사례로는 변비 0.3%(2건), 설사 0.3%(2건), 근육통 0.1%(1건), 무력 0.1%(1건), 진전 0.1%(1건), 인두염 0.1%(1건), 백혈구 감소증 0.1%(1건) 등 9건이 보고되었다.
12) 의약품 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2018.12)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다.
· 전신 및 투여 부위 이상 : 주사부위멍듦, 주사부위출혈, 주사부위가려움, 주사부위두드러기
· 신경계 : 경련
· 피부 및 피하조직계 : 여드름

4. 일반적 주의
1) 이 약의 투여는 소마트로핀의 적응증과 관련된 환자의 진단과 치료에 대한 적절한 전문 지식과 경험을 가진 전문가에 의해 개시 및 모니터링 되어야 한다.
2) 종양
첫 번째 종양에 대하여 뇌/머리에 방사선 치료를 받고, 그로 인해 성장호르몬 결핍증이 발생하였으며, 소마트로핀을투여받은 소아암 생존자에서 이차 종양 발생의 위험 증가가 보고되었다. 두개내 종양(특히 수막종)이 가장 흔하게 발생한 이차 종양이었다.
종양 발생의 징후가 있는 환자, 두개내 병변 및 악성 종양의 치료로 인해 이차적으로 성장호르몬 결핍증이 생긴 경우 소마트로핀의 투여 전 두개내 병변 및 종양의 진행 및 재발 여부를 정기적으로 확인 후 신중히 투여한다.
소마트로핀을 투여받는 환자의 피부에 병변이 있는 경우 악성병변으로의 이환에 대해 주의 깊게 모니터링 해야 한다.
3) 포도당 불내성 및 당뇨병
소마트로핀의 당뇨 형성 작용 때문에 고혈당 및 케톤증이 나타날 수 있으며 인슐린 저항

상태를 유도할 수 있으므로 환자들에서 포도당 불내성이 나타나는지 관찰한다.
소마트로핀 투여는 인슐린 민감성을 감소시킬 수 있다(특히 감수성 환자에서 고용량 소마트로핀 투여 시). 따라서 소마트로핀의 투여 도중에 이전에는 진단되지 않았던 포도당 불내성 및 당뇨병이 진단될 수 있다. 제2형 당뇨병의 발병이 보고되었다. 따라서 소마트로핀을 투여 받는 모든 환자(특히 비만, 터너증후군, 당뇨병 가족력 등의 당뇨병 위험 인자를 가지고 있는 환자)에서 포도당 수치를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 이미 제 1형 또는 제 2형 당뇨병 또는 포도당 불내성이 있었던 환자는 소마트로핀 투여 중 면밀하게 모니터링 해야 한다. 이런 환자에게 소마트로핀의 투여를 시작할 때에는 당뇨병 치료제(인슐린 또는 경구용/주사용 혈당강하제)의 용량 조절이 필요할 수 있다.
4) 두개내압 상승
소마트로핀을 투여한 소수의 환자에서 시신경유두부종, 시각 이상, 두통, 오심 및 구토를 동반한 두개내압 상승이 보고되었다. 증상은 일반적으로 소마트로핀 투여를 시작한 8주 안에 나타났다. 보고된 모든 사례에서 소마트로핀 투여의 중단 및 용량 감량으로 두개내압 상승과 연관된 증상 및 징후는 소멸되었다. 소마트로핀 투여를 시작하기 전에 이미 발생한 시신경유두부종을 배제하기 위하여 안저검사를 실시해야 하며, 소마트로핀 투여 중에 정기적으로 안저검사를 실시해야 한다. 중증 또는 재발성 두통, 시각 이상, 구역 및 구토가 나타날 경우 시신경유두부종을 확인하기 위해 안저 검사를 실시해야 한다. 안저검사에서 시신경유두부종이 확인되면, 소마트로핀 투여를 중단해야 한다. 소마트로핀으로 인한 두개내압 상승이 진단되면, 두개내압 상승으로 인한 증상 및 징후가 소멸된 후 감량된 용량의 소마트로핀 투여를 다시 시작할 수 있다. 소마트로핀 치료가 재개된다면 두개내압 상승 증상을 신중히 모니터링해야 한다. 터너증후군 환자에서 두개내압 상승의 발현 위험이 증가할 수 있다.
5) 중증의 과민반응
아나필락시스와 혈관부종을 포함하는 중증의 전신 과민반응이 보고되었다. 알레르기 반응이 나타날 수 있다는 것과 이런 반응이 나타날 경우 즉각적인 치료가 필요하다는 것을 환자와 보호자에게 교육해야 한다.
6) 중대한 급성 질환
심장 절개나 복부 수술 및 다수의 사고성 외상에 수반하는 합병증에 의한 중대한 급성 질환 환자 또는 급성 호흡 부전증 환자 522명을 대상으로 소마트로핀의 회복 효과에 대한 연구가 2개의 위약-비교 임상시험으로 수행되었다. 위약 투여 환자의 사망률(19.3%)보다 소마트로핀 투여(투여량 5.3 또는 8 mg/일) 환자의 사망률(41.9%)이 더 높았다. 이러한 질환이 나타나는 환자에서 소마트로핀의 지속 투여에 대한 안전성이 확립되지 않았다. 그러므로 중대한 급성 질환을 가진 환자에서 투여 지속에 대한 잠재적인 위험과 유익성을 비교・평가해야 한다.
7) 갑상선기능
진단되지 않은/치료되지 않은 갑상선기능저하증은 소마트로핀의 성장 효과를 방해할 수 있다. 터너증후군 환자는 자가 면역 갑상선 질환 및 일차적 갑상선기능저하증 발생 위험이 선천적으로 증가되어 있다. 성장호르몬 결핍증 환자에게 소마트로핀을 투여하는 동안 중추성(이차적) 갑상선기능저하증이 처음으로 드러나거나 악화될 수 있다. 따라서 소마트로핀을 투여받는 환자는 정기적으로 갑상선 기능을 검사하고 필요한 경우 적절한 갑상선 호르몬 대체 요법을 시작해야 한다.

소마트로핀으로 치료하는 동안 혈청 T4에서 T3로의 전환이 증가하는 것이 관찰되었으며 이 결과 혈청 T4 농도가 감소하고 혈청 T3 농도가 증가하였다. 대개 말초 갑상선 호르몬 농도는 건강한 사람들의 정상 범위 내에 있었다. 갑상선 호르몬 농도에 대한 소마트로핀의 영향은 갑상선기능저하증이 이론적으로 발생할 가능성이 높은 중추 무증상 갑상선기능저하증 환자에서 임상적으로 중요하다. 반대로 티록신 대체 요법을 받고 있는 환자에서는 경미한 갑상선기능항진증이 나타날 수 있으므로 소마트로핀으로 치료를 개시한 이후 및 용량을 조절한 후에 갑상선 기능을 검사해야 한다.

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

9) 소아 환자에서 대퇴골두골단분리증

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

10) 소아 환자에서 이미 발생한 척추측만증의 진행

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

11) 터너증후군 환자에서 중이염 및 심혈관계 장애

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

12) 지방위축증

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

13) 임상검사치

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

14) 소마트로핀에 대한 항체가 생길 수 있으므로 항체를 정기적으로 측정하는 것이 바람직하다. 연속 투여하는 경우 항체가 생겨 효과가 감소할 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중지하고 적절한 다른 치료법을 고려한다.

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

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

17) 이 약을 근육주사한 후 저혈당이 나타날 수 있으므로 근육주사 전 항상 권장용량을 확인해야 한다.
18) 간헐적 투여 방식에서 드물게 저혈당이 나타날 수 있으므로 이런 경우 매일 투여하는 방식으로 전환한다.
19) 소아에서의 소마트로핀 요법은 성장 완료 시까지 지속되어야 한다. 권장량 초과시 말단거대증, 과혈당증, 당뇨가 유발될 수 있으므로 권장량을 초과하지 않도록 주의한다.
20) 이 약이 운전 및 기계 조작능에 대해 영향을 미치는지의 여부는 연구되지 않았다.
21) 임신 주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아에서 성장 장애를 유발할 가능성이 있는 다른 의학적 요인이나 치료는 치료 시작 전에 반드시 검토하여 배제시켜야 한다.
22) 임신 주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아에서는 치료 시작 전과 치료 후 1년마다 공복 상태의 인슐린과 혈당을 측정하도록 권장된다. 당뇨병의 위험이 높은 환자 (가족력, 비만, 중증의 인슐린 내성, 흑색가시세포증(acanthosis nigricans))에 대해서는 경구 포도당 부하 검사(Oral Glucose Tolerance Testing, OGTT)를 실시해야 한다. 현성 당뇨병이 나타난 경우에는, 소마트로핀을 투여하지 않는다.
23) 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.
24) 사춘기가 거의 시작된, 임신 주수에 비해 작게 태어난(SGA) 환자에서 치료를 시작한 경험은 제한되어 있다. 따라서 사춘기가 거의 시작된 환자들에게는 치료 개시가 권장되지 않는다. 러셀-실버 증후군(Russell-Silver Syndrome)을 가진 환자에 대한 경험은 제한적이다.
25) 임신 주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아 환자를 소마트로핀으로 치료하여 획득한 신장 중 일부는 최종 신장 도달 전에 치료가 중단되면 소실될 수도 있다.

5. 약물상호작용

1) 당질코르티코이드

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

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

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

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

또한, 이전에 부신저하증으로 진단되어 당질코르티코이드 대체요법을 투여받고 있는 환

자는 소마트로핀 투여 시작 후, 당질코르티코이드의 유지 용량 또는 스트레스 용량(stress doses)을 증량시켜야 할 수 있다.

3) 사이토크롬 P450에 의해 대사되는 약물

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

4) 경구용 에스트로겐

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

5) 인슐린 및/또는 경구 혈당 강하제

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

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

7. 고령자에 대한 투여

60세 이상의 환자에 대한 사용경험 자료가 없다.

8. 과량 투여시의 처치

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

9. 적용상의 주의

1) 피하주사하는 경우에는 주사부위를 상완, 대퇴, 복부 등 광범위한 부위에 바꾸어 투여해야 하며, 동일부위에 반복하여 주사하지 않아야 지방위축증을 피할 수 있다.
2) 최초 사용 후에는 가능한 빨리 사용해야 한다.
3) 주사액 조제법: 주사액은 각 바이알 당 1mL의 주사용수를 넣고 천천히 원형으로 흔들어 용해시켜 조제한다. 이때 심하게 흔들면 활성성분이 변질될 수 있으므로 주의를 요한다. 용해 후에는 가능한 한 빨리 사용한다.
4) 재구성한 용액을 사용하기 전에 육안으로 확인하고, 재구성한 용액이 완전히 녹지 않았을 경우 또는 탁하거나 입자성 물질이 섞여 있을 때에는 절대로 사용하지 않는다.

재구성한 주사액이 입자성 물질이 없이 맑을 경우에만 주사하도록 한다.
5) 매 투여 시마다 새로운 주사기와 주사침을 사용하여야 한다. 사용한 주사기와 주사침은 구멍이 쉽게 나지 않는 적절한 용기에 폐기하여야 한다.
6) 의사 또는 의료전문가는 이 약을 투여할 환자 및 보호자에게 이 약의 안전하고 효과적인 투여 방법에 대하여 적절하게 교육하여야 하며, 이 약을 투여한 후 적절하게 폐기하는 것이 중요하고, 주사기와 주사침을 재사용해서는 안된다는 것을 철저하게 교육하여야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
이 약은 냉장(2~8℃) 보관하며, 동결을 피한다.

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

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 2-8℃ 냉장보관, 사용기간 : 제조일로부터 18개월

1.3 허가조건

○ 해당사항 없음

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조 제3항 제3호

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목 변경허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타
신청일자	2020.03.31.	2020.03.31.	-	-	-	-
보완요청일자	2020.05.25.	2020.05.22.	-	-	-	-
보완접수일자	2020.07.24.	2020.07.27.	-	-	-	-
최종처리일자	2020.08.27.	2020.08.24.	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식품의약품안전처고시)

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

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)															
새로운효능효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
새로운용법용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

면제여부 : 제5호 약리작용에 관한 자료는 기허가 시 제출한 자료로 갈음

○ 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(SGA 추가)를 위한 허가변경 건으로, 별도의 비임상시험 자료는 제출 불필요함
- 신청 효능효과인 SGA는 국내의 다른 소마트로핀 제제(지노트로핀주 등)에서 기허가됨
- 3상 임상시험(DA3002_SGA_Ⅲ)에서 약물 투여 전 대비 성장속도의 증가 등 성장 개선을 확인하였고, 지노트로핀주와 안전성 양상이 대체적으로 유사하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명** : 그로트로핀투주, 그로트로핀투주12IU(수출용), 그로트로핀투주사액, 그로트로핀투주사액카트리지
- **약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)** : 뇌하수체호르몬제
- **작용기전** : 성장호르몬(소마트로핀)에 의한 체내 뼈, 연골등의 성장 및 지방분해, 단백질 합성 촉진

1.2. 기원 및 개발경위

- 1970년대 후반 유전공학 기법에 의하여 메치오닐 인성장호르몬(Somatrem)의 대량생산이 가능하게 된 이후 동아에스티는 1988년부터 인성장호르몬 개발에 착수하여 1990년 2월 대장균을 형질 전환시킨 인성장호르몬 생산균주를 개발하였고, 비임상시험 및 임상시험을 거쳐 1995년 7월에 그로트로핀®(재조합 메치오닐 인성장호르몬, DA-3001)주를 발매함. 그로트로핀®(DA-3001) 주의 개발을 추진하면서 동시에 효소공학기술의 접목으로 메치오닌을 완전히 제거시킨 2세대 인성장호르몬인 DA-3002를 개발하게 되었고, DA-3002를 시험약으로 하여 성장호르몬 결핍증 환아를 대상으로 1996년부터 1998년까지 3상 임상시험을 진행하여 성장촉진효과가 탁월하게 나타나고 특이한 부작용이 없음을 확인하여 '뇌하수체 성장호르몬 분비 결핍으로 인한 소아의 왜소증' 의 효능에 적응증을 승인 받아 동결건조 제형인 그로트로핀®-Ⅱ(DA-3002) 주를 발매함.
  이후 그로트로핀®-Ⅱ 주와 순도/역가/품질 등에서 동질한 액상상태인 그로트로핀®-Ⅱ 주사액을 개발함으로써 환자가 사용 시 분말을 용해할 필요가 없도록 하여 사용상의 편의성 증대를 가져왔고, 최근 더욱 환자의 사용 편리성과 순응도를 제고하도록 액상 형태의 주사액을 투명한 유리 카트리지에 충전시킨 그로트로핀®-Ⅱ 주사액 카트리지를 개발하여 발매함.
  이후 2015년 5월 '소아의 특발성 저신장증(ISS)' 적응증을, 2019년 8월 '골단이 폐쇄되지 않고 염색체 분석에 의해 터너증후군으로 확인된 소아의 성장부전' 적응증을 승인 받음.
- 본 신청사항은 기 허가받은 사항에 "임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아의 성장장애" 적응증을 추가하고자 함.

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

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **질환 개요 : 부당경량아**
  - 부당경량아(Small for Gestational Age, SGA)의 원인은 산모의 영양이나 임신중독증과 같은 질병 상태, 약물 복용, 태반의 이상, 태아의 유전적 결함이나 염색체 이상 등이 관련이 된다고 알려져 있으나 정확한 원인을 알 수 없는 경우가 대부분이다. 전체 신생아의 2.5~3% 정도가 부당경량아로 출생하지만 이들은 2세까지 80~85%, 4세까지 85~90% 정도에서 따라잡기 성장(catch up growth)이 가능하여 정상 신장 범위 안에 포함되는 것으로 알려져 있다. 전체적으로 성인이 되어서도 저신장으로 남는 경우는 부당경량아의 약 10~15% 정도가 되며, 만 2~4세 이후에도 따라잡기 성장이 일어나지 않는 경우에는 결국 저신장이 초래된다.

  부당경량아로 태어난 환아들의 장기간 좋지 않은 예후에는 지속적인 저신장 이외에도 인지기능의 장애, 인

슐린 저항성, 2형 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 관상동맥질환과 같은 대사증후군의 발병률이 적정체중아로 출생한 경우보다 높다는 연구 결과들이 보고되고 있으며, 이러한 문제들은 성인시기까지 연관 지어서 발생할 수 있다.

• **부당경량아의 치료**

- 이러한 부당경량아로 태어난 소아의 저신장증 치료에 성장호르몬은 2001 년 처음 미국 FDA 에 승인되어 사용되었다. 성장호르몬이 처음 치료에 도입된 것은 1958 년 사체의 뇌하수체에서 추출한 성장호르몬을 성장호르몬 결핍증 환자에게 처음으로 이용하기 시작하면서부터였으나, Creutzfeldt-Jakob 질환(CJD)과 관련되어 있음이 알려진 이후로 1985 년 사용이 중지되었다. 하지만 바로 그 해에 유전자 재조합에 의한 성장호르몬이 개발되어 안전하며 공급 제한이 없는 성장호르몬 사용이 가능하게 되었으며 이후 저신장을 동반하는 여러 질환에서 성장호르몬 치료가 시도되고 있다.
- 현재 미국 FDA 에서 승인 받은 소아에 대한 성장호르몬 적응증은 매우 다양한데, 성장 호르몬 결핍, 터너증후군, 만성 신부전증, 부당경량아, 프라더윌리 증후군, 사춘기에 계속된 성장부전 등이 있다. 그 중 성장호르몬 결핍에 대한 적응증은 모든 시판되고 있는 성장호르몬 제제에서 적용되고 있으며, 다른 적응증에 대해서는 각 적응증별 임상시험을 통하여 유효성을 규명하고 적응증을 추가해 가고 있는 추세이다. 현재 부당경량아로 태어난 저신장 소아의 성장장애에 대한 적응증으로 국내에서 시판되고 있는 제제로는 지노트로핀®(한국화이자), 유트로핀®(LG 생명과학), 싸이젠®(머크), 노디트로핀®(노보노디스크) 등이 있다.

• **SGA에서의 그로트로핀투 임상 개발 프로그램**

- 그로트로핀®-II는 사람의 뇌하수체에서 추출한 성장호르몬과 동일한 구조이며 임상적으로 효과가 같은 2세대 재조합인성장호르몬으로, ‘뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아의 성장부전’, ‘소아의 특발성 저신장증’ 및 ‘골단이 폐쇄되지 않고 염색체 분석에 의해 터너증후군으로 확인된 소아의 성장부전’에 이미 효능 및 안전성이 입증되어 있다.

  그로트로핀®-II 주사액 카트리지를 이용하여 부당경량아로 태어난 저신장증 환자에게 투여함으로써 ‘임신 주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아에서의 성장장애’에 대한 유효성 및 안전성을 입증하기 위한 치료적 확증 연구(2016년 2월 ~ 2019년 8월)[DA3002_SGA_III]를 수행하였다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 신청 적응증과 관련된 임상시험 국내 실시 현황(임상제도과-11886)

승인일	임상시험계획번호	임상시험 제목
2015.12.04.	DA3002_SGA_III	부당경량아(Small for Gestational Age)로 태어난 저신장 환아에서 DA-3002 (재조합인성장호르몬)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상 임상시험

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

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 해당사항 없음
- GCP 실태조사 실시(2020.06.30.~7.1., 2020.07.03.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건 / 3상 1건

6.3. 생물약제학시험(CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험(CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당사항 없음

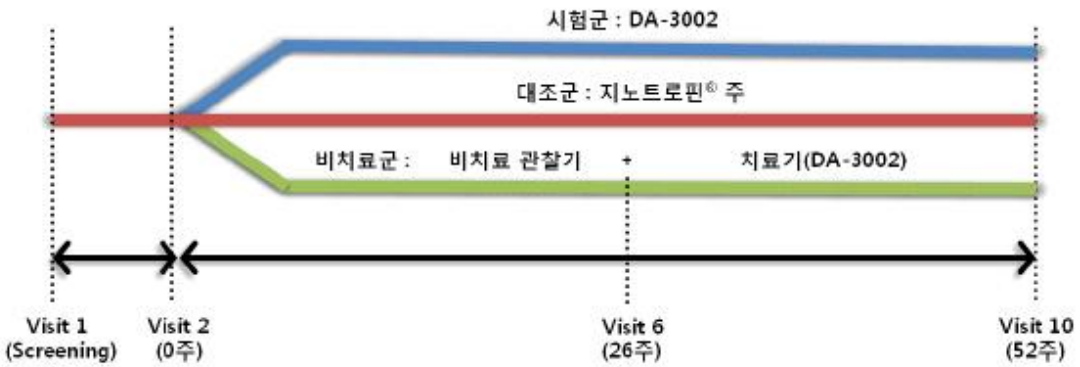
6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
[DA3002_SGA_III] 부당경량아(Small for Gestational Age)로 태어난 저신장 환아에서 DA-3002 (재조합인성장호르몬)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상 임상시험				
3상	부당경량아로 태어난 저신장 환아(N=75)	① GROWTROPIN ®-II) 주사액 카트리지(N=30) : 0.48 mg (1.44 IU)/kg/week ② 지노트로핀주(N=30) : 0.48 mg (1.44 IU)/kg/week ③ 비치료군(N=15)	-유효성 -안전성	**<유효성>** -투여전 대비 투여 52 주 후 성장속도 변화 : 성장속도 변화량은 시험군 및 대조군에서 5.28(±2.03), 4.63(±2.19)로 유의하게 증가. 군간 차이는 0.65 cm/year [95% CI; -0.53, 1.83]로, 95% 양측 신뢰구간의 하한값 -0.53cm/year 가 비열등성 한계인 -1.9 보다 커 대조군에 비해 열등하지 않음 입증

		투여기간: 52주		**<안전성>** -전체적으로 지노트로핀과 이상반응 프로파일 유사했으며, 시험군 및 대조군에서 발생한 ADR은 각각 1건(주사부위반응)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<table>
<tr><td>시 험 명</td><td colspan="4">[DA3002_SGA_III] 부당경량아(Small for Gestational Age)로 태어난 저신장 환아에서 DA-3002 (재조합인성장호르몬)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상 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>시험기관</td><td>기관명</td><td>
<table>
<tr><th>Clinical Study Site</th><th>Division</th><th>Principal Investigator</th></tr>
<tr><td>삼성서울병원</td><td>소아청소년과</td><td>진동규*</td></tr>
<tr><td>가톨릭대학교 서울성모병원</td><td>소아청소년과</td><td>서병규</td></tr>
<tr><td>경북대학교병원</td><td>소아청소년과</td><td>고철우</td></tr>
<tr><td>고려대학교안암병원</td><td>소아청소년과</td><td>이기형</td></tr>
<tr><td>서울아산병원</td><td>소아청소년 내분비대사과</td><td>유한욱</td></tr>
<tr><td>서울대학교병원</td><td>소아청소년과</td><td>신충호</td></tr>
<tr><td>아주대학교병원</td><td>소아청소년과</td><td>황진순</td></tr>
<tr><td>연세의료원 세브란스병원</td><td>소아내분비과</td><td>김호성</td></tr>
<tr><td>인제대학교 부산백병원</td><td>소아청소년과</td><td>정우영</td></tr>
<tr><td>전남대학교병원</td><td>소아청소년과</td><td>김찬종</td></tr>
<tr><td>충북대학교병원</td><td>소아청소년과</td><td>한헌석</td></tr>
</table>
</td><td>연구책임자</td><td>삼성서울병원 소아청소년과 교수 진동규
Report No. DA3002_SGA_III_CSR (Ver 1.0) (2020.02.20.)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>시험기간</td><td>2016.02.26. ~ 2019.08.28.</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="4">
<시험디자인>
* 시험기간: 스크리닝 4주 + 치료 52주
* 본 임상시험은 다기관, 무작위배정, 공개, 평행, 비교 3상 임상시험으로 설계되었다. 스크리닝 검사 (-4주~0주)를 통하여 선정, 제외기준에 모두 적합한 시험대상자는 시험군, 대조군 및 비치료군에 2:2:1의 비율로 무작위 배정되었다. 52주간 시험군은 DA-3002를, 대조군은 지노트로핀®주를 투약받았으며 비치료군은 0~26주의 비치료 관찰기와 26~52주의 투약기를 가졌다. 각 시험대상자는 13주, 26주, 39주, 52주 시점에 방문하여 필요한 중간 검사 또는 종료 검사를 수행하였고, 각 방문 중간 시점 (6주, 19주, 32주, 45주)에 내원 또는 전화방문으로 치료순응도 및 이상반응 설문에 응하였다. 비치료군은 재동의한 시험대상자에 한해 시험 종료 후 추가로 26주간 DA-3002 투약을 하였으며, 이 때 안전성 평가를 위해 Follow-up 방문을 수행하였다.


<시험목적>
부당경량아로 태어난 저신장 환자의 성장 촉진에 있어 DA-3002를 투약한 후 유효성과 안전성을 평가하고 그 효과가 지노트로핀®주 보다 열등하지 않음을 입증하고자 하였다.
</td></tr>
<tr><td>대상질환 및 피험자수</td><td colspan="4">
<선정기준>
1) 역연령 (Chronological Age)이 만 4세 이상인 사춘기 이전(Tanner Growth Stage I)의 환아
2) 같은 역연령, 같은 성별 (Sex)에 대하여 신장이 3 백분위수 이하인 환아
3) 시험 개시 전 최소한 6개월 이전의 공식적인 신장기록(예: 병원검사기록, 학교 건강기록부 등)이 있는 환아 (자가 측정기록은 인정되지 않음)
4) 출생 시 재태연령이 23주 이상 43주 이하인 환아
</td></tr>
</table>

		5) 출생 시 체중이 해당 재태연령의 3 백분위수 이하인 환아 6) 갑상선 기능 상태가 정상인 환아 (호르몬 치료를 통해서 기능이 정상인 경우에도 가능함) 7) 이전에 성장호르몬 투여를 받은 적이 없거나 과거 투여력이 1년 미만인 환아 (과거 투여력이 있는 경우 시험 개시 전 최소 1년 동안 drug-free period가 있어야 함) 8) 본 임상시험에 대한 설명을 듣고 환아 본인과 부모 (또는 법적 친권자나 법적 후견인)가 서면동의한 경우 **<주요 제외기준>** 1) SGA 이외 다른 성장지연 사유가 될 수 있는 병력이 있는 환아 (예: 만성신부전증, 선천성 감염, 터너증후군, 프라더-윌리증후군, 러셀-실버증후군, 섹켈증후군, 다운증후군, 쿠싱증후군, 누난증후군, 기타 염색체 이상 등) 2) 임상적으로 의미 있는 선천적 또는 급/만성 질환이 있는 환아 3) 성장호르몬 분비나 작용을 방해하는 Amphetamines 또는 기타약물을 복용하는 환아 4) 골단이 닫혀있는 환아 **시험 대상자 수**: 75명(시험군 30명, 대조군 30명, 비치료군 15명)
시험약물	대상약물	DA-3002(GROWTROPIN ®-II) 주사액 카트리지 (동아에스티) Somatropin 30 IU (11.1 IU/ml * 2.7ml)
	대조약물	지노트로핀(GENOTROPIN ®) 주 16 IU (5.3mg)(한국 화이자) Somatropin 16 IU (5.3mg) /Cartridge
시험내용	투여군투여방법(투여경로)투여기간기타	시험군과 대조군은 52주간 DA-3002 또는 지노트로핀®주를 0.48 mg (1.44 IU)/kg/week의 용량으로 투여부위를 변경하면서 피하주사 하였다. 비치료군은 26주의 비치료 관찰 이후 52주까지 DA-3002를 투여하였으며, 재동의한 비치료군에 한해 78주까지 투여하였다. 시험군과 대조군은 DA-3002 또는 지노트로핀®주를 Visit 2 (0주), Visti 4 (13주), Visit 6 (26주), Visit 8 (39주) 방문일에 측정한 체중을 근거로 0.48 mg (1.44 IU)/kg/week의 용량으로 계산하여 15주 투여분을 처방하였다. 비치료군은 26주의 비치료 관찰 이후 52주까지 DA-3002를 투여하였으며, 재동의한 비치료군에 한해 78주까지 투여하였으며 임상시험용의약품 처방 당일 각 시험대상자의 체중을 기준으로 다음 처방일까지 투여해야 할 용량이 결정되었다. **<중도탈락 기준>** (1) 시험약의 유효성 및 안전성을 평가하는데 영향을 줄 것으로 예상되는 약물 (Amphetamine, Methylphenidate, Pemoline, Corticosteroid, estrogen, androgen 등)을 14일 이상 연속적으로 투여한 경우 (2) 임상시험 기간 중 사춘기에 접어들거나 (Tanner Growth Stage 2 이상) 골단이 닫히는 경우 (3) 시험대상자 또는 시험대상자의 보호자가 동의 철회하여 시험약의 투여 중단을 요구하는 경우 (4) 중대한 이상반응 또는 임상실험실 검사치의 이상 변동이 나타나 시험 지속이 곤란하다고 판단되는 경우 (5) 기타 임상시험담당자가 시험을 중지하여야 한다고 판단한 경우
평가변수	유효성	**1차 유효성 평가변수** 투여전 대비 투여 52 주 후 시험군과 대조군의 성장속도(cm/year, annualized height velocity) 변화

		2차 유효성 평가변수 (1) 26 주 후 대조군과 비치료군의 성장속도(cm/year, annualized height velocity)의 차이 (2) 투여 전 대비 투여 52 주 후 시험군과 대조군의 신장 표준편차 지수(Height SDS) 변화 (3) 투여 전 대비 투여 52 주 후 시험군과 대조군의 골성숙도(골연령Δ/역연령Δ) 변화 (4) 투여 전 대비 투여 52 주 후 시험군과 대조군의 IGF-1 변화 (5) 투여 전 대비 투여 52 주 후 시험군과 대조군의 IGFBP-3 변화
	안전성	1) 자 • 타각 증상 등 이상반응 (국소자극반응에 대한 관찰 포함) 2) 임상실험실검사 3) 투여 전/후 성장호르몬 항체 4) 활력징후 등 기타 안전성 관련 결과
	약동학	
통계분석		**시험대상자수** *planned: 75명(시험군 30명, 대조군 30명, 비치료군 15명) 무작위배정: 75명(시험군 30명, 대조군 30명, 비치료군 15명) 완료: 70명(시험군 27명, 대조군 29명, 비치료군 14명) **표본 크기의 결정:** 본 임상시험의 목적은, 부당경량아로 태어난 저신장 환자를 대상으로 DA-3002 또는 지노트로핀®을 투여한 후 각 투여군에서 성장속도(Height Velocity, 이하 HV)를 평가하고, 치료종료시점에서 DA-3002가 지노트로핀® 보다 열등하지 않음을 입증하기 위함이다. 본 임상시험의 목적을 검정하기 위한 통계적 가설은 다음과 같다. $H_0 : HV_G - HV_D > \delta \ (\delta \geq 0)$ vs. $H_1 : HV_G - HV_D \leq \delta$ HV_D: 투여 전 대비 52주 후 DA-3002 성장속도의 변화 HV_G: 투여 전 대비 52주 후 지노트로핀® 성장속도의 변화 Placebo HV 변화량을 0.7 cm/yr, 지노트로핀® HV 변화량을 4.87 cm/yr로 추정하여 Placebo 대비 지노트로핀® 차이에 대한 95% 신뢰구간의 50% 미만인 1.9를 비열등 허용한계로 설정하였다. DA-3002와 지노트로핀®의 효과가 동일하다고 가정하고, 단측 유의수준(α) 0.025, 검정력(β) 90%, 1:1 비율로 무작위 배정할 때 투여군 별 24명이 산출되고 중도탈락율 15%를 고려하여 군당 30명이 산출되었다. 탐색적으로 살펴보기 위한 비치료군 15명을 포함하여, 본 임상시험에서는 총 75명(시험군 30명, 대조군 30명, 비치료군 15명) 대상자 모집을 목표로 하였다. **통계분석 방법** **<1차 평가변수>** 유효성 평가변수에 대한 주 분석 시험대상자 집단은 PP set 이며 이차 분석 시험대상자 집단은 FA set 이다. 안전성 평가변수에 대해서는 Safety set 을 분석 시험대상자 집단으로 한다. 모든 통계분석은 SAS(Ver. 9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA)를 사용하며, 모든 통계적 검

정은 유의수준 5%하에서 양측검정(two-sided test)을 원칙으로 한다.
주 유효성 평가변수인 성장속도에 대하여, 각 투여군 별 기술통계량(평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)을 제시하고, 시험군(DA-3002)과 대조군(지노트로핀®)의 투여 전 대비 투여 52 주 후 성장속도 변화의 차이에 대한 95% 양측 신뢰구간(즉, 97.5% 단측 신뢰구간)을 구한 후, 이 신뢰구간의 하한치가 -1.9 보다 크다면 시험군(DA-3002)이 대조군(지노트로핀®)에 비해 열등하지 않다고 판단한다.

결과(도표화 자료 등)

인구학적 정보

총 75명의 시험대상자가 무작위 배정 (시험군 [DA-3002] 30명, 대조군 [지노트로핀®주] 30명, 비치료군 15명)되었고, 70명이 임상시험을 완료하였다.

	시험군 (DA-3002)	대조군 (지노트로핀®주)	비치료군	Total
Intent-To-Treat set (ITT set)	30명	30명	15명	75명
Efficacy sets				
Full Analysis set (FA set)	30명	30명	15명	75명
Per Protocol set (PP set)	24명	28명	14명	66명
Safety set	30명	30명	15명	75명

시험대상자 총 75명의 평균 (±SD) 역연령은 5.75 (±1.68)세이었으며, 골연령의 자료가 수집된 72명에서의 평균 (±SD) 골연령은 4.55 (±1.51)세였다. 성별로 구분하면, 남성 시험대상자는 37명 (49.33%), 여성 시험대상자는 38명 (50.67%)이었다. 평균 (±SD) 신장 및 몸무게는 101.26 (±9.77) cm, 15.27 (±3.64) kg이었으며, 평균 (±SD) BMI는 14.70 (±1.28) kg/m² 이었다.
스크리닝 시점의 TSH 및 Free T4의 자료가 수집된 72명에서의 평균 (±SD) TSH 및 Free T4는 2.79 (±1.10) uIU/mL, 1.26 (±0.18) ng/dL이었다. 출생시 평균 (±SD) 재태연령 및 체중은 37.79 (±3.12)주, 2198.53 (±593.44) gram이었다.
ITT set 시험대상자의 인구학적 정보 및 기저 특성에서 시험군 (DA-3002) 및 대조군 (지노트로핀®주)의 투여군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다.

유효성

<1차 평가변수>

● 투여전 대비 투여 52주후 시험군과 대조군의 성장속도(cm/year, annualized height velocity) 변화

Table 11.4.1 Change from Baseline in Annualized Height Velocity at 52 weeks [DA-3002 vs GENOTROPIN] (Per-Protocol Set)

	DA-3002 (N=24)	GENOTROPIN (N=28)
Baseline		
n	24	28
Mean(SD)	5.51(0.87)	5.66(2.07)
Median	5.51	5.43
Min, Max	3.76, 7.60	2.30, 12.82
Week 52		
n	24	28
Mean(SD)	10.80(1.62)	10.30(1.19)
Median	10.76	10.26
Min, Max	8.07, 15.44	8.26, 12.23
Change from Baseline at Week 52		
n	24	28
Mean(SD)	5.28(2.03)	4.63(2.19)
Median	5.13	5.01
Min, Max	1.49, 10.26	-1.90, 7.76
P-value [1]	<0.0001 (t)	<0.0001 (w)
Difference(SD)	0.65(2.12)	
95% Confidence Interval for Difference	[-0.53, 1.83]	
Non-inferiority (lower bound > -1.9)		

: 52주 후 평균 성장속도 변화량 (±SD)은 시험군 5.28 (±2.03) cm/year, 대조군 4.63 (±2.19) cm/year이었다. 두 군에서의 평균 성장속도 변화에 대한 차이 (시험군-대조군)는 0.65 (±2.12) cm/year [95% CI; -0.53, 1.83]로, 95% 양측 신뢰구간의 하한값 (즉, 97.5% 단측 신뢰구간)이 -0.53 cm/year로 비열등성 한계인 -1.9 보다 커 시험군이 대조군에 비해 열등하지 않음을 입증하였다.

<2차 평가변수>

- **26주 후 대조군과 비치료군의 성장속도 (cm/year, annualized height velocity)의 차이**

: 임상시험용 의약품 투여 전 대비 26주 후 평균 성장속도 변화량 (±SD)은 대조군 5.48 (±2.61) cm/year, 비치료군 0.75 (±1.30) cm/year이었다.

- **투여 전 대비 52주 후 시험군과 대조군의 신장 표준편차 지수 (Height SDS) 변화**

: 투여 전 대비 투여 52주 후 평균 신장 표준편차 지수의 변화량은 시험군 1.23 (±0.33), 대조군 1.10 (±0.28)이었으며, 시험군과 대조군 모두 임상시험용 의약품 투여 전 대비 투여 후 모든 시점에서 신장 표준편차 지수가 통계적으로 유의하게 증가하였다($p<0.0001$).

- **투여 전 대비 52주 후 시험군과 대조군의 골성숙도 (골연령 Δ/역연령 Δ) 변화**

: 시험군의 임상시험용 의약품 투여 전 평균 골연령은 3.97 (±0.97)세로 평균 역연령 인 5.24 (±0.89)세에 비해 1년 이상 지연되어 있었다. 임상시험용 의약품 투여 52주 후 평균 골연령은 4.95 (±1.10)세로 투여 전 대비 0.98 (±0.50)세가 증가하였으며, 평균 역연령은 6.24 (±0.90)세로 투여 전 대비 1.01 (±0.04)세가 증가하였고, 역연령 변화량에 대한 골연령 변화량인 평균 골성숙도는 0.97 (±0.50)로 나타났다. 대조군의 임상시험용 의약품 투여 전 평균 골연령은 4.21 (±1.14)세로 평균 역연령인 5.51 (±1.42)세에 비해 1년 이상 지연되어 있었다. 투여 52주 후 평균 골연령은 5.33 (±1.36)세로 투여 전 대비 1.12 (±0.48)세가 증가하였으며, 평균 역연령은 6.53 (±1.42)세로 투여 전 대비 1.01 (±0.04)세가 증가하였고, 역연령 변화량에 대한 골연령 변화량인 평균 골성숙도는 1.11 (±0.49)로 나타났다.

- **투여 전 대비 52주 후 시험군과 대조군에 있어 투여전후의 IGF-1의 변화**

: 임상시험용 의약품 투여 전 대비 투여 52주 후 평균 IGF-1 변화량은 시험군 180.95 (±85.84) ng/ml, 대조군 190.64 (±87.39) ng/ml이었다. 임상시험용 의약품 투여 전 대비 투여 후 모든 시점에서 시험군과 대조군 모두 IGF-1가 통계적으로 유의하게 증가하였다 (all $p<0.0001$).

- **투여 전 대비 52주 후 시험군과 대조군에 있어 투여전후의 IGFBP-3의 변화**

: 투여 전 대비 투여 52주 후 평균 IGFBP-3 변화량은 시험군 1.91 (±0.76) μg/ml, 대조군 1.60 (±0.84) μg/ml이었다. 임상시험용 의약품 투여 전 대비 투여 후 모든 시점에서 시험군과 대조군 모두 IGFBP-3 변화량이 통계적으로 유의하게 증가하였다 (all $p<0.0001$).

안전성

<안전성>

AE

- 시험군과 대조군 60명 중 29명 (48.33%)의 시험대상자에서 총 142건의 이상반응이 발생하였고, 투여군별로 시험군 16명 (53.33%)에서 76건, 대조군 13명 (43.33%)에서 66건으로 시험군 (DA-3002) 및 대조군 (지노트로핀®주)의 투여군 간 이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.4383). 이상반응은 경증 92건, 중등증 50건이었으며, 중증은 없었다.

  비치료군 15명 시험대상자 중 13명 (86.67%)에서 총 53건의 이상반응이 발생하였고, 기간별 (비치료 관찰기 및 DA-3002 투약기)로 구분하면 26주 비치료 관찰기 동안 6명 (40.00%)에서 10건, 이후 26~78주 DA-3002 투약기 동안 13명 (86.67%)에서 43건으로, 기간별 (비치료 관찰기 및 DA-3002 투약기)로 이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 있었다 (p=0.0082). 참고로, 비치료군의 기간별 이상반응을 구분할 때 비치료 관찰기에 발현해서 DA-3002 투약기까지 소실되지 않은 이상반응은 DA-3002 투약기의 이상반응으로 간주하여 가장 보수적인 관점으로 분석하였다.

  - 흔한 AE: 시험군에서는 Nasopharyngitis 9명(30.00%, 30건), Bronchitis 및 Conjunctivitis allergic 각 4명(13.33%, 각 9건, 4건), Influenza 3명(10.00%, 3건). 대조군에서는 Nasopharyngitis 5명(16.67%, 22건), Influenza 4명(13.33%, 4건), Bronchitis 및 Pyrexia 각 3명(10.00%, 각 5건, 3건)

Table 12.2.1 Overall Summary of TEAEs [DA-3002 vs GENOTROPIN] (Safety set)

	DA-3002 (N=30)	GENOTROPIN (N=30)	Total (N=60)
Number of Subjects with TEAEs	16(53.33) [76]	13(43.33) [66]	29(48.33) [142]
95% Confidence Interval	[35.48, 71.19]	[25.60, 61.07]	[35.69, 60.98]
P-value [1]	0.4383 (c)		
Severity			
Mild	49	43	92
Moderate	27	23	50
Severe	0	0	0
Relationship to IP			
Definitely	1	1	2
Probably	0	0	0
Possibly	0	0	0
Probably not	0	0	0
Definitely not	75	65	140
Unassessable	0	0	0
Number of Subjects with AESI	0	0	0
Exact 95% Confidence Interval	[0.00, 11.57]	[0.00, 11.57]	[0.00, 5.96]
P-value [1]	NC		
Number of Subjects with Serious TEAEs	3(10.00) [6]	5(16.67) [11]	8(13.33) [17]
Exact 95% Confidence Interval	[2.11, 26.53]	[5.64, 34.72]	[5.94, 24.59]
P-value [1]	0.7065 (f)		
Number of Subjects with TEAEs Leading to Permanently IP Discontinuation	0	0	0
Exact 95% Confidence Interval	[0.00, 11.57]	[0.00, 11.57]	[0.00, 5.96]
P-value [1]	NC		
Number of Subjects with TEAEs Leading to Death	0	0	0
Exact 95% Confidence Interval	[0.00, 11.57]	[0.00, 11.57]	[0.00, 5.96]
P-value [1]	NC		

ADR

- 시험군과 대조군의 시험대상자 60명 중 약물이상반응은 2명 (3.33%)에서 총 2건이 발생하였으며, 투여군별로 시험군 및 대조군 각 1명 (3.33%)에서 1건씩 발생하였고, 시험군 (DA-3002) 및 대조군 (지노트로핀®주)의 투여군 간 약물이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (p=1.0000). 비치료군에서 약물이상반응은 발생하지 않았다.
  - 시험군에서 Injection site swelling 1명 (3.33%, 1건), 대조군에서 Injection site pain이 1명 (3.33%, 1건)이었다. 발생한 2건의 약물이상반응들은 모두 예측 가능하며 임상시험용 의약품 투여로 인한 국소부위의 1회성 약물이상반응으로서, 후유증 없이 회복되었다.

사망

- 없음

		SAE • 중대한 이상반응은 시험군과 대조군 60명 중 8명 (13.33%)에서 17건이 발생하였고, 투여군별로 시험군 3명 (10.00%)에서 6건, 대조군 5명 (16.67%)에서 11건으로, 시험군 (DA-3002) 및 대조군 (지노트로핀®주)의 투여군 간 중대한 이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (p=0.7065). 비치료군에서는 15명 시험대상자 중 2명 (13.33%)에서 2건이 발생하였고, 모두 DA-3002 투약기 동안 발생하였다. 기간별 (비치료 관찰기 및 DA-3002 투약기)로 중대한 이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (p=0.1573). 발생한 중대한 이상반응 및 다른 유의한 이상반응은 모두 임상시험용 의약품과 인과관계가 없었다. • 시험군과 대조군에서 특별 관심대상 이상반응 (AESI; 무력 (Asthenia)), 임상시험용 의약품 투여의 영구적 중단을 초래한 이상반응 및 사망을 초래한 이상반응은 발생하지 않았다. 임상시험용 의약품 투여의 영구 중단을 초래한 이상반응은 비치료군 15명 시험대상자 중 1명 (6.67%)에서 2건이 발생하였다. 기간별 (비치료 관찰기 및 DA-3002 투약기)로 임상시험용 의약품 투여의 영구 중단을 초래한 이상반응 발현율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (p=0.3173). 비치료군에서 특별 관심대상 이상반응 (AESI)과 사망을 초래한 이상반응은 발생하지 않았다. ADA • 성장호르몬 항체검사 결과 임상시험용 의약품 투여 전에는 모든 시험대상자가 음성을 나타내었고, 투여 전 대비 투여 26주 및 52주 후 시험군과 대조군 모두 양성으로 변화한 시험대상자는 없었다.
	약동학	
결론		부당경량아로 태어난 저신장 환아를 대상으로 52주 동안 DA-3002 (Grotropin®-II)를 투여하였을 때 성장속도 변화에 있어 지노트로핀®주 대비 비열등함을 입증하였으며, 유의한 성장속도 및 신장 증가 효과를 확인하였다. 또한 이상반응과 약물이상반응 발현율 비교에서 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 임상시험 기간 동안 안전성 측면에서 특이사항이 나타나지 않아 DA-3002의 안전성과 내약성이 우수함을 확인하였다. 결론적으로, 본 임상시험을 통해 부당경량아로 태어난 저신장 환아에서 DA-3002의 우수한 성장 촉진 효과를 입증하였으며 안전성을 확인하였다.
검토의견		1. **대조군**: 동일 성분, SGA 적응증으로 허가된 지노트로핀주 등이 있으므로 위약대조보다는 활성 대조약 설정이 타당함 2. **시험대상자수**: Placebo effect를 0.7cm/yr, 지노트로핀 투여 후 변화량을 4.87cm/yr 로 가정, ‘4.87’에서 Placebo effect ‘0.7’을 차감한 ‘4.17’과 표준편차 ‘2.03’을 이용하여 95% 신뢰구간 [3.89, 4.45]을 산출하였고, 하한값인 ‘3.89’의 50% 미만인 ‘1.9’를 비열등하다고 판단하는 허용한계(δ)로 설정하였음. 지노트로핀주는 비치료군과 비교, 유트로핀주는 단일군으로 시험하였으며, 지노트로핀주 76~93명, 유트로핀주 30명을 대상으로 평가하였음 **[참고자료] Genotropin 유효성 결과(genotropin FDA label)**

14.3 SGA

Pediatric Patients Born Small for Gestational Age (SGA) Who Fail to Manifest Catch-up Growth by Age 2

The safety and efficacy of GENOTROPIN in the treatment of children born small for gestational age (SGA) were evaluated in 4 randomized, open-label, controlled clinical trials. Patients (age range of 2 to 8 years) were observed for 12 months before being randomized to receive either GENOTROPIN (two doses per study, most often 0.24 and 0.48 mg/kg/week) as a daily SC injection or no treatment for the first 24 months of the studies. After 24 months in the studies, all patients received GENOTROPIN.

Patients who received any dose of GENOTROPIN showed significant increases in growth during the first 24 months of study, compared with patients who received no treatment (see Table 5). Children receiving 0.48 mg/kg/week demonstrated a significant improvement in height standard deviation score (SDS) compared with children treated with 0.24 mg/kg/week. Both of these doses resulted in a slower but constant increase in growth between months 24 to 72 (data not shown).

Efficacy of GENOTROPIN in Children Born Small for Gestational Age

(Mean ± SD)

	GENOTROPIN (0.24 mg/kg/week) n=76	GENOTROPIN (0.48 mg/kg/week) n=93	Untreated Control n=40
Height Standard Deviation Score (SDS)			
Baseline SDS	-3.2 ± 0.8	-3.4 ± 1.0	-3.1 ± 0.9
SDS at 24 months	-2.0 ± 0.8	-1.7 ± 1.0	-2.9 ± 0.9
Change in SDS from baseline to month 24	1.2* ± 0.5	1.7*† ± 0.6	0.1 ± 0.3

* p = 0.0001 vs Untreated Control group

† p = 0.0001 vs group treated with GENOTROPIN 0.24 mg/kg/week

⇨ 2.1 Dosing of Pediatric Patients

Small for Gestational Agea

Generally, a dose of up to 0.48 mg/kg body weight/week is recommended.

<유트로핀주 유효성 결과(유트로핀주 국내 허가사항)>

13. 전문가를 위한 정보

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.

3. 용법용량: 국내 유사품목들의 용량을 참고하여 설정하였음

4. 유효성:

- 설정한 1차 평가변수(투여전 대비 투여 52 주 후 성장속도 변화)에 대해, 두 군에서의 성장속도 변화 차이(시험군-대조군)에 대한 평균값은 0.65 cm/year [95% CI; -0.53, 1.83]로,

	95% 양측 신뢰구간의 하한값 -0.53 cm/year 가 비열등성 한계인 -1.9 보다 커 DA-3002 군이 지노트로핀 군에 비해 열등하지 않음을 입증하였음 - 대조군과 비치료군의 각 방문별 성장속도 변화의 차이는 통계적으로 유의한 차이를 보여, 시험이 적절히 수행되었음을 확인했다고 생각됨 - 2차 평가변수에서 투여 전 대비 투여 후의 Height SDS, 골성숙도, IGF-1, IGFBP-3 는 모두 증가하였으며, 변화량은 지노트로핀주 대비 통계적으로 유의한 차이가 없었음 5. **안전성**: 전체적으로 지노트로핀과 이상반응 프로파일 유사했으며, 발생한 ADR은 시험군 및 대조군에서 각각 1건(주사부위 종창, 주사부위 통증)이었음 6. **면역원성**(ADA): 두 군에서 모두 발생하지 않았음

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

- 주 유효성 평가변수인 투여 전 대비 투여 52주 후 시험군과 대조군의 성장속도(cm/year, annualized height velocity) 변화의 주분석 시험대상자 집단인 PP set에 대한 분석결과, 평균 성장속도 변화량(±SD)은 시험군(그로트로핀®-II) 5.28 (±2.03) cm/year, 대조군(지노트로핀®) 4.63(±2.19) cm/year이었다. 두 군에서의 평균 성장속도 변화에 대한 차이(시험군-대조군)는 0.65(±2.12) cm/year [95% CI; -0.53, 1.83]로, 95% 양측 신뢰구간의 하한값(즉, 97.5% 단측 신뢰구간(One-sided Confidence Interval))이 -0.53 cm/year로 비열등성한계인 -1.9 보다 커 시험군이 대조군에 비해 열등하지 않음을 입증하였다.

  이차 유효성 평가변수 중 대조군(지노트로핀®)과 비치료군의 성장속도(cm/year, annualized height velocity) 차이의 경우, PP set에서 투여 전 대비 투여 26주 후 대조군5.48(±2.61) cm/year, 비치료군0.75(±1.30) cm/year이었으며, 대조군의 경우 투여 전 대비 투여 26주 후 성장속도가 통계적으로 유의하게 증가하였다($p<0.0001$). 또한, 투여 전 대비 투여 26주 후 대조군(지노트로핀®)과 비치료군의 투여군 간 성장속도가 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.0001$).

  성장속도 외에 이차 유효성평가변수인 시험군(그로트로핀®-II)과 대조군(지노트로핀®)의신장 표준편차지수(Height SDS) 및 골성숙도, IGF-1, IGFBP-3에 대해서도 시험군의 경우 대조군과 유사하게 증가가 관찰되었다.

  유효성 평가결과, 부당경량아로 태어난 저신장환아에서 그로트로핀®-II의 성장속도 증가 효과가 지노트로핀®에 비해 열등하지 않음을 입증하였고, 신장 표준편차지수(Height SDS), 골성숙도, IGF-1 및 IGFBP-3 증가

에 있어 지노트로핀®과 유사한 효과를 나타냄을 확인하였다.

결론적으로, 본 임상시험을 통해 부당경량아로 태어난 저신장 환아에서 그로트로핀®-II의 우수한 성장 촉진효과를 입증하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 기간 동안 보고된 이상반응(TEAEs)은 시험군 30명 중 16명(53.3%), 대조군 30명 중 13명(43.3%)으로, 이상반응의 발생 비율에서 투여군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 보고된 이상반응 중 2건을 제외하고는 모두 임상시험용 의약품과 관련성이 없었다.

  약물이상반응은 시험군 1 명 (3.3%)에서 injection site swelling 1 건, 대조군 1 명 (3.3%) 에서 injection site pain 1 건이 발생하였고, 발생한 약물이상반응은 모두 예측 가능하며 임상시험용 의약품 투여로 인한 국소부위의 1 회성으로 모두 경증이었으며 별다른 조치 없이 회복되었음을 확인하였다. 중대한 이상반응은 시험군과 대조군의 시험대상자 60 명 중 8 명 (13.3%) 에서 17 건이 발생하였으며, 시험군은 3 명(10.0%) 에서 6 건, 대조군은 5 명(16.7%) 에서 11 건으로 투여군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.7065). 보고된 중대한 이상반응은 모두 임상시험용 의약품과 관련성은 없었으며 모두 후유증 없이 회복되었다. 본 임상시험 기간 동안 시험군 및 대조군에서 임상시험용 의약품 영구 중단을 초래한 이상반응, 중대한 약물이상반응, 사망을 초래한 이상반응은 발생하지 않았다.

  임상실험실검사 결과 임상시험용 의약품 투여 후 임상적으로 의미 있는 비정상으로 평가된 경우 이상반응으로 보고 되었으며, 이상반응으로 보고된 임상실험실검사 비정상 수치의 경우 모두 추적 검사에서 정상으로 회복되었음을 확인하였다 .

  이 외 갑상선 기능 검사, 활력징후 및 신체검사에서 특이사항은 없었다.
- 성장호르몬 항체검사 결과 임상시험용 의약품 투여 전에는 모든 시험대상자가 음성을 나타내었고, 투여 전 대비 투여 26 주 및 52 주 후 시험군과 대조군 모두 양성으로 변화한 시험대상자는 없었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 종합적으로 판단하였을 때, 부당경량아로 태어난 저신장 환아를 대상으로 52 주 동안 그로트로핀®Ⅱ 를 투여하였을 때 성장속도 변화에 있어 지노트로핀® 대비 비열등함을 입증하였으며, 유의한 성장속도 및 신장 증가 효과를 확인하였다. 또한 이상반응과 약물이상반응 발현율 비교에서 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 52 주 간의 임상시험 기간 동안 안전성 면에서 특이사항이 나타나지 않아 그로트로핀 ® Ⅱ 의 안전성과 내약성이 우수함 을 확인하였다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출한 임상시험에서 대조군 대비 비열등성을 입증하여 부당경량아에서 유효성을 확인하였으며, 안전성 프로파일은 지노트로핀주와 유사하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 지노트로핀주의 미국 및 영국 사용현황 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 지노트로핀주16IU와 비교표 제출