[붙임]

생물의약품 허가보고서

접수일자		2016.03.18.	접수번호	20160054841
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한국화이자제약		
제 품 명		지노트로핀고퀵펜주36아이유(12밀리그램)(소마트로핀)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		소마트로핀		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액용 분말 주사 함량 : 1 카트리지 중 36아이유 (12 밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2016.10.27		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		벨기에		
허가부서		유전자재조합의약품과	허가담당자	김광제, 오일웅, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과 첨단바이오제품과	심사담당자	(품질) 김광제, 오일웅, 박윤주 (시험법) 김호, 엄준호, 서수경
GMP* 평가부서		바이오품질관리과	GMP 담당자	윤지상, 정재호

* 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 1) 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아의 성장부전 2) 골단이 폐쇄되지 않고 염색체분석에 의해 터너증후군으로 확인된 소아의 성장부전 3) 만성신부전으로 인한 소아의 성장부전 4) 프라더-윌리 증후군 소아의 성장 및 체구성 개선 5) 임신 주수에 비해 작게 태어난 (SGA: small for gestational age) 저신장 소아에서의 성장장애로서 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, 진단 검사를 통해 관찰치료 또는 다른 치료법이 요구되는 타 원인에 의한 저신장증을 배제한, 아직 성장판이 닫히지 않은 소아환자. 2. 성인: two dynamic test에 의해 확진된 성장호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체 요법으로서 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 한다. 1) 소아기 개시형: 소아기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체 요법을시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬 결핍증임이 확인되어야 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 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 피하주사한 다. 1일의 용량은 2.7 mg을 초과하여서는 안 된다. 성장속도가 연간 1 cm 이하 및 골단 이 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 성장 속도가 2 cm/년 미만이고 골단 성장판 폐쇄에 해당하는 골연령인 경우(골연령이 여자의 경우 만 14세 초과, 남자의 경우 만 16세 초과)에는 치료를 중단해야 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/일까지 점진적으로)을 고려해야 한다. 반면 임신 주수에 비해 작게 태어난 어린 저신장 소아(예. 약 4세미만) 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

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

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 이상 감각의 경우 팔목터널증후군을 피하기 위해 감량하여야 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) 이 위험 요소를 한 가지 이상 갖고 있는 남성 환자에서 더 위험할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 활동성인 증식성 당뇨병성 망막병증 및 심한 비증식성 당뇨병성 망막병증 환자
2) 악성종양 환자
3) 골단폐쇄 환자
4) 뇌하수체 기능 저하성 성장호르몬 분비감소를 일으키는 뇌종양에 의한 소인증 환자
5) 이 약으로 치료받고 있는 만성 신질환 소아가 신장이식을 한 경우
6) 이 약 및 이 약 성분에 대한 과민증 환자
7) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
8) 심장절개나 복부수술, 다수의 사고성 외상 또는 급성 호흡부전증에 수반하는 합병증에 의한 중대한 급성 질환 환자
9) 크레솔에 과민증 환자(본 제제의 용해제로 조제하지 않는다)
10) 프라더-윌리증후군 환자 중 중증의 비만 또는 중증의 호흡기 장애가 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 심·신 질환 환자(때때로 일과성의 이상반응이 나타날 수 있다)
2) 당뇨병의 가족력이 있는 환자
3) 성장호르몬 결핍증을 포함한 내분비 장애 환자(두부 골단 분리증의 위험이 증가한다)
(1) 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 성장호르몬를 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. 약물유해반응
1) 이 약을 투여한 환자에서의 이상반응
성장호르몬 결핍증의 환자들은 특징적으로 세포외액이 부족하다. 이 약 치료가 시작되면 이러한 부족은 빠르게 회복된다. 일반적으로 성인환자에서 말초부종, 근골격계 경직, 관

절통, 근육통, 감각이상 등의 체액저류와 관련된 이상반응은 경증에서 중등도이고, 치료 시작 후 처음 몇 달 이내에 발생하며 저절로 또는 용량감소를 통해 소실된다. 이러한 이상반응의 발생빈도는 투여용량, 환자연령과 연관되며, 성장호르몬 결핍증 발병 시점의 환자 연령과는 역으로 연관될 수 있다.

표 2는 기관계(System Organ Class; SOC)와 빈도에 따라 소아와 성인을 구분하여 나타낸 이상반응들이다.

매우 흔하게(≥1/10)
흔하게(≥1/100 - <1/10)
흔하지 않게(≥1/1,000 - <1/100)
드물게(≥1/10,000 - <1/1,000)
매우 드물게(<1/10,000)
빈도불명(기존의 자료로 평가할 수 없음)

[표 2] 이상반응 표

기관계	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 - <1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000 - <1/100)	드물게 (≥1/10,000 - <1/1,000)	매우 드물게 (<1/10,000)	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)				(소아) 백혈병		
대사 및 영양						제 2형 당뇨병
신경계		(성인) 감각이상	(소아) 감각이상	(소아) 양성 두개내압 상승		(성인) 양성 두개내압 상승
근골격계 및 결합조직	(성인) 관절통	(성인) 근육통 (소아) 관절통 (성인) 근골격계 경직		(소아) 근육통		(소아) 근골격계 경직
전신 및 투여부위 이상	(성인) 말초부종	(소아) 주사부위반응	(소아) 말초부종			(성인) 주사부위반응
검사						혈중 코티솔 감소

2) 소아

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

(2) 내분비계 : 갑상선기능저하증이 나타나거나 악화되어 이 약의 치료효과가 떨어질 수 있

으므로 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 외경골, 외골증(外骨症), 대퇴골두골단분리증, 대퇴골두 괴사, 종골골단염, 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, 크레아틴 인산분해효소(CPK) 상승, 미오글로빈 상승, 감각 이상, 사지의 강직, 관절통, 근육통이 나타날 수 있다. 또 두개내압 상승에 수반하는 시신경유두 부종, 시각 이상이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 이 약 투여를 중지하거나 감량한다.

(8) 터너증후군 환자 : 무작위, 동시 투여 시험에서 비 투여 대조군과 비교 시 이 약을 투여받은 환자에서 중이염(43% 대 26%), 외과 수술 처치(45% 대 27%)의 증가가 통계학적으로 유의성 있게 나타났다.

3) 성인

(1) 임상연구에서 건강한 성인에게 이 약의 고용량 투여 시 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(국소 또는 전신), 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 발생한 결핍증 환자보다 약물유해반응 발현이 적다.

(5) 113명의 성인 개시형 환자 중 2명이 저용량 도입기 없이 유지요법을 시작한 후 팔목터널증후군으로 진행되었다. 투여량 감량 후 증상은 경감되었다.

4) 가장 심각한 그리고/또는 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응

소마트로핀 투여 중 가장 심각한 그리고/또는 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응은 다음과 같다.

(1) 프라더-윌리증후군 소아 환자에서의 갑작스런 사망(심각한 비만, 상기도 폐색의 병력, 수면무호흡증, 원인 모를 호흡기 감염을 포함한 위험 인자를 포함)

(2) 처음 발현한 종양으로 두개 내 방사선 치료를 받고 소마트로핀을 투여받은 소아에서의 청소년기에 나타나는 두개 내 종양(특정 수막종)

(3) 당불내성(당부하 장애/공복혈당 장애, 명백한 당뇨를 포함)

(4) 두개내압 상승

(5) 심각한 당뇨병성 망막병증

(6) 소아 환자에서 대퇴골두골단분리증 및 레그-칼베-페르테스병

(7) 소아 환자에서 이미 존재하는 척추측만증의 진행

(8) 부종으로 나타나는 체액 저류, 관절통, 근육통, 팔목터널증후군/감각이상으로 나타나는 신경 압박증상

(9) 잠복된 중추성 갑상선기능저하증의 발현

(10) 주사 부위 반응/발진 및 지방 위축(드물게 전신 과민반응)

5) 임상시험에서 보고된 이상반응

임상시험들이 서로 다른 조건하에서 실시되었기 때문에 한 가지 제형의 소마트로핀에 대해 실시한 임상시험에서 관찰된 이상반응의 빈도는 다른 제형의 소마트로핀을 투여한 임상시험에서 관찰된 이상반응의 빈도와 직접적으로 비교되어서는 안 되며 실제 임상에서 나타날 수 있는 이상반응의 빈도를 반영할 수 없다.

(1) 소아의 성장호르몬 결핍증에 대한 임상시험

소아의 성장호르몬 결핍증에 이 약을 투여한 임상시험에서 다음의 이상반응이 드물게 보고되었다. : 주사 부위 통증 및 타는 듯한 반응, 섬유화, 결절, 발진, 염증, 색소 침착, 출혈, 지방 위축, 두통, 혈뇨, 갑상선기능저하증, 중등도의 고혈당증

(2) 프라더-윌리증후군 소아에 대한 임상시험

프라더-윌리증후군 소아 환자에 이 약을 투여한 두 개의 임상시험에서 약물과 연관된 이상반응이 다음과 같이 보고되었다. : 부종, 공격성, 관절통, 양성 두개내압 상승, 탈모, 두통, 근육통

(3) 임신 주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아에 대한 임상시험

임신 주수에 비해 작게 태어난 273명의 저신장 소아에 이 약을 투여한 임상시험에서 다음의 임상적으로 유의한 이상반응이 보고되었다. : 중등도의 일시적인 고혈당증, 한 명의 환자에서 나타난 양성 두개내압 상승, 두 명의 환자에서 나타난 중추성 성조숙증(이른 사춘기), 두 명의 환자에서 나타난 턱 융기, 몇 명의 환자에서 나타난 이전에 존재하는 척추측만증의 악화, 주사 부위 반응, 자기 한정성 색소성 모반의 발달. 이 약을 투여한 어떤 환자에서도 항-사람성장호르몬 항체는 검출되지 않았다.

(4) 터너증후군 소아 환자에 대한 임상시험

터너증후군 소아 환자에 이 약을 투여한 두 개의 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 호흡기 질환(인플루엔자, 편도염, 귀의 염증, 부비동염), 관절 통증, 요로 감염이었고 한 명 이상의 환자에서 보고된 약물과 연관된 유일한 이상반응은 관절 통증이었다.

(5) 특발성 저신장증 소아에 대한 임상시험

특발성 저신장증 소아에 이 약을 투여한 두 개의 공개 임상시험에서 가장 일반적인 이상반응은 상기도 감염, 인플루엔자, 편도염, 코인두염, 위장염, 두통, 식욕증가, 발열, 골절, 기분 변화, 관절통이었다. 이 약을 투여한 두 개의 임상시험 중 하나에서 평균 IGF-1 표준편차점수는 정상범위에서 유지되었다.

IGF-1 표준편차점수가 +2 SD이상이었던 경우는 다음과 같이 관찰되었다. : 적어도 한 번의 측정에서 나타난 경우는 대조군에서 1명(3%), 0.23 mg/kg/week 투여군에서 10명(30%), 0.47 mg/kg/week 투여군에서 16명(38%)이었으며, 두 번 이상의 연속적인 측정에서 나타난 경우는 대조군에서 0명(0%), 0.23 mg/kg/week 투여군에서 2명(7%), 0.47 mg/kg/week 투여군에서 6명(14%) 이었다.

(6) 성장호르몬 결핍증 성인에 대한 임상시험

성장호르몬 결핍증 성인 1,145명에 이 약을 투여한 임상시험에서 나타난 이상반응은 주로 경증 또는 중등도의 말초 종창을 포함한 체액 저류, 관절통, 사지 통증 및 경직, 말초부종, 근육통, 감각이상, 감각저하이었고 이런 이상반응들은 약물 투여의 초기에 보고되었고 일시적이었으며 투여 용량 감소에 반응하였다. 성장호르몬 결핍증 성인에 서로 다른 다양한 기간 동안 이 약을 투여한 임상시험에서 5% 이상에서 보고된 이상반응을 아래의 [표3]에 나타내었으며 임상시험의 6개월 이중 눈가림 기간 동안 위약 대조군에서 나

타난 이상반응의 빈도도 나타내었다.

[표 3] 1,145명의 성장호르몬 결핍증 성인에 지노트로핀 또는 위약을 투여한 임상시험의 5% 이상에서 보고된 이상반응(약물 투여기간을 근거로 그룹화)

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

* 위약 투여군과 비교하였을 때 유의하게 증가함, $P \leq 0.025$: 피셔의 정확 검정(단측)

% = 명시된 투여기간 동안 해당 이상반응이 보고된 환자의 퍼센트

(7) 성인에 대한 임상시험 후 연장 시험

성인에 대한 임상시험 후 연장 시험에서 3,031명의 환자 중 12명(0.4%)에서 이 약을 투여하는 동안 당뇨병이 발생하였으며 이 12명의 환자 모두 선행 요인을 가지고 있었다(예. 이 약 투여 전에 상승된 당화혈색소치 및 두드러진 비만). 3,031명의 환자 중 61(2%)명에서 팔목터널증후군이 발생하였고, 이는 약물 투여량의 감소, 약물 투여의 중단(52명), 혹은 수술(9명)후 경감되었다. 이외에도 전신 부종 및 감각저하가 보고되었다.

(8) 항-사람성장호르몬 항체

다른 모든 단백질 제제 약물들과 마찬가지로 소수의 환자에서 단백질에 대한 항체가 생성될 수 있다. 결합 능력이 2 mg/mL보다 약한 항-사람성장호르몬 항체는 성장의 약화와 연관되지 않았다. 매우 적은 수의 환자에서 결합 능력이 2 mg/mL보다 큰 경우 성장반응의 간섭이 관찰되었다. 지노트로핀 동결건조 제제를 투여한 소아 환자 419명 중 244명이 이전에 지노트로핀 또는 다른 성장호르몬 제제를 투여 받았고 175명은 이전에 성장호르몬 제제를 투여 받은 경험이 없었다. 성장호르몬에 대한 항체는(항-사람성장호르몬 항체) 베이스라인에서 이전에 성장호르몬 치료의 경험이 있는 환자 6명에서 발현되었으며, 6명 중 3명에서 지노트로핀 투여 6~12개월 동안에 항-사람성장호르몬 항체가 음성으로 나타났다. 남은 413명의 환자 중 8명(1.9%)에서 지노트로핀 투여로 감지되는 항-사람성장호르몬 항체가 발전되었고, 항체 결합능력이 2 mg/L보다 큰 경우는 없었다. 이런 항체 양성반응을 보인 환자에서 지노트로핀 투여의 성장반응에 영향을 미친다는 증거는

없다.

(9) Periplasmic Escherichia coli Peptides

이 약의 조제액은 Periplasmic Escherichia coli Peptides(PECP)를 소량 포함하고 있다. 항-PECP 항체는 이 약을 투여받은 환자 중 소수에서 발견되나 이것이 임상적으로 유의한 영향은 보이지 않았다.

(10) 피부에서 드물게 이미 존재하는 모반의 성장증가, 악성으로의 형질전환이 나타날 수 있으므로 주의 깊게 관찰한다.

(11) 성인 환자를 대상으로 소마트로핀 5.3 또는 8 mg(16 또는 24 IU)이 중환자실 입원기간에 미치는 영향을 평가하기 위해 2개의 위약 대조 임상시험(N=522)이 시행되었고, 위약군과 비교하여 이 약을 투여한 환자에서 유의하게 더 높은 사망률(41.9% 대 19.3%)이 나타났다.

6) 시판 후 조사에서 보고된 이상반응

아래에 명시된 이상반응은 크기가 정해지지 않은 집단에서 자발적으로 보고된 이상반응으로 그 빈도 및 약물 노출과의 연관성이 항상 신뢰성 있게 평가될 수 없다. 시판 후 조사에서 보고된 이상반응은 위에서 언급된 소아 및 성인에 대한 이상반응과 다르지 않았다.

소마트로핀(methionylated rhGH) 및 뇌하수체에서 유래된 성장호르몬을 투여받은 성장호르몬 부족 환자의 소수에서 백혈병이 보고되었으나 이는 성장호르몬 치료, 성장호르몬 부족의 병리학 그 자체 또는 방사선 요법과 같은 다른 치료와 관련이 있는지는 확실히 밝혀지지 않았다(전문가들은 현재의 증거에 근거하여 성장호르몬 투여가 이런 백혈병의 원인인지에 대해 결론내리지 못했다). 성장호르몬 결핍증 소아에서 이런 위험이 있다면 향후 입증되어야 한다. 아래의 추가적인 이상반응이 소마트로핀의 투여중에 관찰되었다.
: 소아 및 성인에서 나타난 두통, 소아에서 나타난 여성형 유방, 소아에서 드물게 나타난 췌장염.

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 이 약과 중추신경계 종양의 재발 혹은 새로운 두개 내 종양과의 연관성은 발견되지 않았다. 그러나 생존한 소아암 환자 중 이 약을 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 이 약의 투여와 중추신경계 종양 재발과의 연관성은 알려지지 않았다. 피부에 병변이 있는 경우 악성병변으로의 이환에 대해 주의 깊게 모니터링 되어야 한다.

2) 이 약에 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) 이 약의 당뇨형성 작용 때문에 고혈당 및 케톤증이 생길 수 있으며 인슐린 저항 상태를 유도할 수 있으므로 환자들에서 포도당 불내성이 나타나는지 관찰한다. 드물게 소마트로핀 치료로 인해 제 2형 당뇨병의 증상이 나타날 수 있다. 이러한 대부분의 경우 비만(프

라더-윌리증후군 비만환자 포함), 당뇨병 가족력, 스테로이드 치료 또는 이전의 내당능 장애와 같은 위험인자가 있었다. 이전에 당뇨병이 진단된 환자에 대해서 이 약 치료 시 당뇨병 치료제의 용량을 조절할 필요가 있다. 특히 감수성 환자에서의 고용량 소마트로핀 투여는 인슐린 민감성을 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약의 투여 도중에 이전에는 진단되지 않았던 포도당내성 부전 및 당뇨병이 진단될 수 있다. 따라서 이 약을 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 이 약 투여 시 면밀히 모니터링하여야 한다. 이런 환자에 이 약의 투여를 시작 시 항당뇨병약(인슐린 혹은 경구용 혈당강하제)의 용량 조정이 필요할 수 있다.

4) 치료되지 않은 갑상선기능저하증은 이 약의 성장 효과를 방해할 수 있으므로 환자는 정기적으로 갑상선 기능 검사를 받아야 하며 필요시 갑상선 호르몬 치료를 해야한다.

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 대치 요법에 대해 면밀하게 모니터링되어야 한다.

5) 신혈장 유량 및 사구체 여과율을 증가시켜 과다 여과를 일으킬 수 있으므로 경험이 축적될 때까지 주의와 적절한 모니터링이 상당 기간 요구된다. 성인에 이 약 투여 시 체액 저류가 나타날 수 있으며 일반적으로 일시적이고 용량 의존적이었다.

6) 심장 절개나 복부 수술 및 다수의 사고성 외상에 수반하는 합병증에 의한 중대한 급성 질환 환자 또는 급성 호흡부전증 환자 522명을 대상으로 이 약의 회복 효과에 대한 연구가 2개의 위약-비교 임상시험으로 수행되었다. 위약 투여 환자의 사망률(19.3%)보다 이 약 투여(투여량 5.3 또는 8 mg/일) 환자의 사망률(41.9%)이 더 높았다. 허가받은 효능·효과에 대하여 이 약을 투여받고 있는 환자에서 이러한 질환이 나타나는 경우 이 약의 지속투여에 대한 안전성이 확립되지 않았다. 그러므로 중대한 급성 질환을 가진 환자에서 투여 지속에 대한 잠재적인 위험과 유익성을 비교·평가해야 한다.

7) 범하수체 기능저하증 환자에서 성장호르몬 요법을 실시하는 경우 표준 호르몬 대치 요법을 신중히 모니터링해야 한다.

8) 성장호르몬이 척추측만증의 발생률을 증가시키는 것으로 나타나지는 않았으나 신속한 성장을 경험한 소아에게서 척추측만증의 진행이 나타날 수 있다. 성장호르몬은 성장 속도를 증가시키므로 소마트로핀으로 치료시 척추측만증 병력이 있는 환자는 척추측만증의 진행에 대해 모니터링해야 한다. 척추측만증을 포함한 골격 비정상이 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,

시각 이상, 구역 및 구토가 나타날 경우 시신경유두 부종을 확인하기 위해 안저 검사를 실시해야 한다. 시신경유두 부종이 확실한 경우 두개내압 상승을 고려해야 하며 필요하다면 성장호르몬 투여를 중지한다. 현재까지 두개내압 상승이 정상화된 환자에 대한 충분한 임상 처리 지침 자료는 없다. 성장호르몬 치료가 재개된다면 두개내압 상승 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) 이 약을 근육주사한 후 저혈당이 나타날 수 있다.
11) 소아에서의 성장호르몬 요법은 성장 완료 시까지 지속되어야 한다. 권장량 초과시 말단거대증, 과혈당증, 당뇨가 유발될 수 있으므로 권장량을 초과하지 않도록 주의한다.
12) 성인 및 프라더-윌리증후군 환자의 장기 치료에 대한 경험은 없다.
13) 이 약이 운전 및 기계 조작능에 대해 영향을 미친다는 보고는 없다.
14) 이 약에 의해 인슐린 저항성이 일어나 혈당의 경도 상승, 요당이 나타날 수 있으므로 정기적으로 요당 등의 검사를 실시하는 것이 바람직하다.
15) 이 약을 투여하는 동안 무기인, 알칼리인산분해효소, 부갑상선호르몬(PTH) 및 IGF-1의 혈청 수치가 증가할 수 있다.
16) 어릴 때 최종 신장에 도달할 때까지 성장호르몬으로 치료한 성인의 경우 권장 용량으로 치료를 시작하기에 앞서 연골 융합 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) 이 약의 투여 결정은 성장호르몬 결핍증 환자의 진단과 치료 경험이 풍부한 전문가에 의해 이루어지도록 한다.
19) 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 심장애(예 : 뇌졸중, 대동맥류, 고혈압) 위험이 있으므로 이러한 상태를 면밀히 관찰해야 한다.
20) 터너증후군 환자는 자가 면역 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 첫 해에 성장 속도 증가에 실패하였을 경우 순응도 측정과 갑상선 기능저하증, 영양부족, 뼈의 고령화 등의 다른 성장 장애 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 절둑거리기 시작하거나 엉덩이 또는 무릎 통증이 시작되었다면 주의 깊게 평가되어야 한다.
23) 간헐적 투여 방식에서 드물게 저혈당이 나타날 수 있으므로 주의한다.
24) 만성신부전 환자에서 신장 기능이 정상의 50% 이하로 감소된 이후에 치료를 개시하여야 한다. 치료 시작 전 1년 동안 성장을 조사하여 성장 장애를 확진해야 한다. 신부전의

통상적인 치료법(산증, 부갑상선기능 항진증, 영양상태 조절 포함)이 확립되어야 하며 소마트로핀으로 치료하는 동안에도 유지되어야 한다. 이 약으로 치료받고 있는 만성 신질환 소아에서 신장 이식 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 경험 은 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.
32) 근염은 매우 드문 이상반응으로 보존제인 엠크레솔과 관련이 있을 수 있다. 주사 부위에서 근육통 또는 과도한 통증이 나타나는 경우 근염을 의심하고 만약 확진되는 경우 엠크레솔을 함유하지 않는 소마트로핀 제제를 사용해야 한다.

6. 약물상호작용

1) 당질코르티코이드 과량 투여에 의한 부신 저하증이 나타나거나 이 약의 성장촉진 작용이 억제될 수 있으므로 부신피질자극호르몬(ACTH) 결핍이 병존하는 환자에 이 약을 투여하는 경우 당질코르티코이드 투여량을 주의 깊게 조절한다.
2) 이 약의 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 약물상호작용에 관한

공식적인 연구는 시행되지 않았다.

3) 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1(11βHSD-1)의 저해

소마트로핀은 지방세포 및 간세포에서 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1(11βHSD-1)을 저해하며 그 결과로 코티솔 및 코티손의 대사에 유의한 영향을 미칠 수 있다. 이전에 진단되지 않은 중추성(이차적) 부신저하증이 나타날 수 있으며 당질코르티코이드 대치 요법이 필요할 수 있다.

또한 이전에 부신저하증으로 진단되어 당질코르티코이드 대치 요법을 투여받고 있는 환자에서 그 유지 용량 및 스트레스 용량의 증량이 필요할 수 있다. 이것은 코티손 아세테이트 및 프레드니손을 투여받고 있는 환자에서 11βHSD-1의 효소활성에 따라 이 약물들이 그 생물학적 활성 대사물로 전환됨으로써 나타날 수 있다.

4) 경구용 에스트로겐

경구용 에스트로겐 대치 요법을 받는 환자에서 정해진 치료 목표에 도달하기 위해 과량의 소마트로핀이 필요할 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) Pregnancy Category B : 임부에 대한 임상시험은 수행되지 않았다.

임신 중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 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.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에 대한 사용 경험 자료가 없다. 고령자에서 소마트로핀의 활성은 더 민감하게 나타날 수 있으며 이상반응이 더 발현될 수 있다. 따라서 고령자에 투여 시 시작 용량 및 용량 증량의 감소를 고려해야 한다.

9. 과량 투여 시의 처치

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

10. 적용상의 주의

1) 피하주사하는 경우에는 주사 부위를 위팔, 넙적다리, 복부 등 광범위하게 찾아 순서에 따라 이동하고 동일 부위에 단기간 내에 반복하여 주사하지 않아야 지방조직위축증을 피할 수 있다.

2) 용해 후 가능한 한 빨리 사용한다.

3) 고퀵 프리필드펜의 카트리지홀더 부분을 돌리면 두 카트리지 안에서 용제와 분말이 섞인다. 천천히 돌리며 분말을 부드럽게 용해시킨다. 활성성분의 변성을 야기할 수 있으므로, 격렬하게 흔들지 않는다.
4) 재구성된 용액은 거의 무색이거나 약간 유백색을 띈다. 주사를 위해 재구성된 용액은 사용 전에 육안으로 확인하며, 탁하거나 입자성 물질이 섞인 용액은 절대로 주사하지 않는다.
5) 이 약을 투여받는 환자와 보호자에 이 약의 잠재적인 유익성 및 위험성에 대해 설명해야 한다. 이는 단순 정보제공이 아닌 환자 및 보호자에게 올바른 교육을 제공하기 위함이다.
6) 이 약의 안전하고 효과적인 투여를 위해 이 약을 투여받는 환자 및 보호자는 의사 및 의료전문가로부터 적절한 투여방법을 교육받아야 한다.
7) 고퀵 프리필드펜 사용 시, 조제 전에 주사바늘은 돌려 부착해야 한다. 사용하지 않는 제품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 처리한다. 사용한 주사기 및 주사바늘은 쉽게 구멍이 나지 않는 적절한 용기에 버리는 것을 권장한다. 환자 및 보호자에게 약물투여 후 폐기의 중요성 및 주사 바늘 및 주사기 재사용의 주의사항에 대해 충분히 교육하여야 한다. 사용 후 비어있는 고퀵 프리필드펜을 다시 채워 사용해서는 안되고 적절히 폐기해야 한다.

11. 저장상의 주의사항
1) 조제 전 : 밀봉용기, 차광 냉장 보관(2-8℃)하며 냉동시키지 않는다.
2) 조제 후 : 차광 냉장 보관(2-8℃) 시 28일간 유효하며 냉동시키지 않는다.
3) 유효기간 : 제조일로부터 36개월(25℃ 이하 실온에서 1개월 포함)

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.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 2-8℃, 차광보관 사용기간 : 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처 고시) 제5조 [별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목(유전자재조합의약품)

구분 \ 제출자료	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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
면제사유	기 허가 품목 지노트로핀주 12밀리그램 2 구획 카트리지를 펜에 장착하여 사용하는 제품 기 허가 품목과 원액 및 완제가 동일한 형태의 의약품																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 해당 품목은 기허가 품목인 '지노트로핀주12밀리그램(소마트로핀)' 카트리지 형태의 제품을 새로운 펜에 장착한 제품으로 새로운 품목 허가를 신청함. 펜 조립 전·후에 대한 품질 동등성, 펜 조립과정의 밸리데이션 결과, 사용 중 안정성 결과를 확인하였으며 검토 결과 타당성이 인정되며, 기허가 품목의 사용기한을 인정함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 성장호르몬

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가 제품과 동일

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, 미생물한도, 함량)

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 글리신, 만니톨, 인산일수소나트륨, 인산이수소나트륨

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)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(m-Cresol) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 ■제제균일성) ■기타(순도, 용해시간)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

제품명, 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 포장단위, 저장방법 및 사용(유효)기간, 기준 및 시험방법, 제조원

등 품질에 관한 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 안정성 자료 미제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 사용 중 안정성 시험 결과 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 펜 조립 공정에 대한 타당성 및 조립 전·후 품질의 동등성을 인정하여 기허가 제품의 안정성 결과를 인정함

4. 독성에 관한 자료

- 미제출. 기허가 제품과 동일

4.1. 독성시험자료 개요

- 미제출. 기허가 제품과 동일

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당 사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 미제출. 기허가 제품과 동일

5.2. 효력시험

- 미제출. 기허가 제품과 동일

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 미제출. 기허가 제품과 동일

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 미제출. 기허가 제품과 동일

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 해당 사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 미제출. 기허가 제품과 동일

6.1. 임상시험자료집 개요

- 미제출. 기허가 제품과 동일

6.2. 임상약리시험

- 미제출. 기허가 제품과 동일

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 미제출. 기허가 제품과 동일

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 미제출. 기허가 제품과 동일

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당 사항 없음

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당 사항 없음

6.4. 가교자료

6.4.1 가교시험

- 해당 사항 없음

6.4.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당 사항 없음

6.4.3. 가교자료평가

- 해당 사항 없음

6.4.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당 사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 해당 사항 없음