의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.09.08.	접수번호	20170200730
신청구분		자료제출약품(■최초, □변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)엘지화학		
제 품 명		유트로핀주12IU(소마트로핀, 유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		소마트로핀		
분류번호		241(뇌하수체호르몬제)		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		제형 : 용액용 동결건조 분말주사제 함량 : 1바이알(12IU) 중 소마트로핀 12 아이.유		
최종 허가 사항	허가일자	2018.12.03.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관 사용기간 : 제조일로부터 9개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	박지혜, 남경탁, 최영주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 송현, 김지현, 오호정 (기시) 김진아, 김지현, 오호정
GMP* 평가부서		대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	김원일, 이종필

* 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 성장부전 2) 터너 증후군으로 인한 성장부전 3) 만성신부전으로 인한 성장부전 4) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아에서의 성장장애 5) 특발성 저신장증(ISS) 환아에서의 성장장애 2. 성인: two dynamic test에 의해 확인된 성장호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체요법으로서 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 한다: 1) 유년기 개시형 결핍증 (Childhood Onset): 유년기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬 결핍증임이 확인되어야 한다. 2) 성인기 개시형 결핍증 (Adult Onset): 성장호르몬 대체요법을 시작하기 전에 시상하부 또는 뇌하수체 질환 등에 의한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한 가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프로락틴 제외)이 진단되어야 하며, 적절한 대체요법을 받고 있어야 한다.

○ 용법·용량

1. 소아 이 약의 용법 및 용량은 환자마다 개별화 되어야 한다. 1) 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 성장부전 : 보통 1주일에 체중 kg당 0.5~0.6IU(0.17~0.21mg) 또는 체표면적(㎡)당 12IU(4mg)를 3회 또는 6회 분할하여 피하주사한다. 2) 터너증후군으로 인한 성장부전 : 이 약을 1주일에 체중 kg당 1 IU(0.33mg)를 6 ~ 7회 분할하여 피하 또는 근육주사한다. 3) 만성신부전으로 인한 성장부전: 이 약을 1일 체중 kg당 0.15IU(0.05mg)를 피하주사한다.

4) 임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 저신장 소아:
이 약을 1주일에 체중 kg당 0.48mg를 6~7회 분할하여 피하주사한다.

5) 특발성 저신장증(ISS) 환아에서의 성장장애:
이 약을 1주일에 체중 kg당 0.37mg를 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. 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) 페놀에 과민증 환자

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 장애 환자(두부 골단 분리증의 위험이 증가한다. 성장호르몬 요법 중 절름발이, 고관절부 또는 무릎 통증을 호소하는 소아는 모두 검사하여야 한다)

3. 약물이상반응

[소아]

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

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

3) 간 : 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(Exotosis), 대퇴골골두활증, 대퇴골골두괴사, 종골골기염, 측만증 등의 척추변형 진행, 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, CPK상승, 미오글로빈 상승이 나타날 수 있다. 또 두개내압 항진에 수반하는 유두부종, 시각이상이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 이 약 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.

[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 저용량 도입기 없이 유지요법을 시작한 후 팔목터널증후군으로 진행되었다. 투여량 감량 후 증상은 경감되었다.

[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. 일반적주의
1) 종양발생의 징후가 있는 환자, 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. 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 나타날 수 있으며 인슐린 저항상태를 유도할 수 있으므로 환자들에서 포도당 내성 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 치료시 당뇨병 치료제의 용량을 조절할 필요가 있다. 특히 감수성 환자에서의 고용량 소마트로핀 투여는 인슐린 민감성을 감소시킬 수 있다. 따라서 소마트로핀의 투여 도중에 이전에는 진단되지 않았던 포도당내성 부전 및 당뇨병이 진단될 수 있다. 따라서 소마트로핀을 투여받는 환자(특히 당뇨의 위험요소를 가지고 있는 환자 : 비만, 터너증후군, 당뇨의 가족력이 있는 환자)에서 포도당 수치는 정기적으로 모니터링되어야 한다.

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

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

터너증후군을 가진 환자는 자가 면역 갑상선 질환 및 일차적 갑상선기능저하증 발생 위험이 증가할 수 있다. 성장호르몬이 부족한 환자에서 소마트로핀을 투여하는 동안 중추성(이차적) 갑상선기능저하증이 처음으로 드러나거나 악화될 수 있다. 따라서 소마트로핀을 투여받는 환자들은 정기적으로 갑상선 기능을 검사하고 필요한 경우 적절한 갑상선 호르몬 대치 요법을 시작해야 한다. 뇌하수체 저하증을 가진 환자(복합 호르몬 부족)에서 소마트로핀을 투여시 표준 호르몬 대치 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 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 투여 환자의 사망률(19.3 %)보다 성장호르몬 투여(투여량 5.3~8 mg/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 대체 요법을 신중히 모니터링해야 한다.

8) 성장호르몬이 척추 측만증의 발생률을 증가시키는 것으로 나타나지는 않았으나 신속한 성장을 경험한 소아에게서 척추 측만증의 진행이 나타날 수 있다. 성장 호르몬은 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. 의료전문인은 소마트로핀을 투여하는 동안 나타날 수 있는 이런 증상들에 대해 주지해야 한다.

9) 두개내압 상승: 소마트로핀을 투여한 소수의 환자에서 시신경유두 부종, 시각

이상, 두통, 오심 및 구토를 동반한 두개내압 상승이 보고되었다. 증상은 일반적으로 소마트로핀 투여를 시작한 8주 안에 나타났으며 보고된 모든 사례에서 소마트로핀 투여의 중단 및 용량 감량으로 두개내압 상승과 연관된 증상 및 증후는 소멸되었다.

중증 또는 재발성 두통, 시각이상, 구역 및 구토가 나타날 경우 유두부종을 확인하기 위해 안기저 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. 만약 소마트로핀으로 인한 두개내압 상승이 진단되면 두개내압 상승으로 인한 증상 및 증후가 소멸된 후 감량된 용량의 소마트로핀 투여를 다시 시작할 수 있다. 터너증후군 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 말단 거대증, 과혈당증, 당뇨가 유발될 수 있으므로 권장량을 초과하지 않도록 주의한다.

12) 성인의 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 시작하기 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 효능

효과, 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 : 졸중, 대동맥류, 고혈압) 위험이 있으므로 이러한 상태를 면밀히 관찰해야 한다

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

21) 골단 융합이 발생하면 치료를 중지한다. 성장호르몬 요법에 대한 반응은 시간에 따라 감소할 수 있으나 치료 첫해에 성장 속도 증가에 실패하였을 경우 순응도 측정과 갑상선기능저하증, 영양부족, 뼈의 고령화 등의 다른 성장장애 원인들에 대해 철저히 평가해야 한다.

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

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

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

25) 소마트로핀으로 치료하는 동안 혈청 T4에서 T3로의 전환이 증가하는 것이 관찰되었으며 이 결과 혈청 T4 농도가 감소하고 혈청 T3 농도가 증가한다. 대개 말초 갑상선 호르몬 농도는 건강한 사람들의 정상 범위 내에 있었다. 갑상선 호르몬 농도에 대한 소마트로핀의 영향은 갑상선기능저하증이 이론적으로 발생할 가능성이 높은 중추 무증상 갑상선기능저하증 환자에서 임상적으로 중요하다. 반대로 티록신 대치 요법을 받고 있는 환자에서는 경미한 갑상선기능항진증이 나

타날 수 있으므로 소마트로핀으로 치료를 개시한 이후 및 용량을 조절한 후에 갑상선 기능을 검사해야 한다.

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

27) 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.

28) 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.

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

30) 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.

5. 상호작용

1) 당질코르티코이드 과량투여에 의한 소마트로핀의 성장촉진 작용이 억제될 수 있으므로 ACTH 결핍이 병존하는 환자에 이 약을 투여하는 경우 당질코르티코이드 투여량을 주의깊게 조절한다.

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 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.

6. 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.

7. 고령자에 대한 투여
만65세 이상의 환자에 대한 소마트로핀 사용 경험자료가 없다.

8. 과량투여시의 처치
급성 과량투여에 의해 처음에는 혈당저하, 연이어 혈당상승이 보일 수 있다. 장기간 과량투여에 의해 말단비대증의 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 지방조직위축증을 피할 수 있다.
2) 용해 후 가능한 빨리 사용한다.
3) 사용시 첨부된 용제 바이알에서 1.3 mL을 취하여 제품에 가한 후 천천히 병을 축으로 회전하여 용해한다(격렬하게 흔들어서는 안된다).
4) 조제된 용액은 입자성 물질이 없이 맑아야 한다. 탁하거나 입자성 물질이 섞인 용액은 절대로 주사하지 않는다.
5) 반복 사용에 의한 오염을 방지하기 위하여 주사 전후 주사침이 닿는 부분을 알콜로 닦는다.
6) 이 약을 투여할 때에는 멸균 일회용 주사기를 사용한다. 주사기 용적은 바이알에서 필요량을 정확히 뽑아내기에 충분할 만큼 작은 것을 사용한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
2) 차광냉장보관(2 ~ 8℃)하며 냉동시키지 않는다.
3) 처음 개봉 후 냉장보관(2 ~ 8℃)시 최대 7일간 보관할 수 있다.
4) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

11. 기타
1) 인성장호르몬의 투여를 받은 뇌하수체성 소인증 환자에 백혈병이 나타났다는 보고가 있다.
2) 유방암의 위험성이 증가할 수 있다는 보고가 있다.
3) 인성장호르몬을 투여 받은 환자에서 뇌종양이 재발하였다는 보고가 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용기간 : 제조일로부터 9개월
저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2～8℃) 보관

1.3 허가조건 : 해당사항 없음

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	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2017.09.08.	2017.09.08.	2017.09.11.	2017.09.26.	-	-
보완요청 일자	2019.01.25. (보완연장-1 : 2018.03.26. 보완연장-2 : 2018.07.31.)	2019.01.24.		2017.12.15.	-	-
보완접수 일자	2018.10.31.	2018.10.31.		2018.11.09.	-	-
최종처리 일자	2018.12.03.	2018.11.28.	2017.12.19.	2018.11.23.	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1]
Ⅱ. 자료제출의약품 1) 신규 품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																					
	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)																
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	○	○		
면제사유	제3호 가목은 기허가 자료로 갈음. 제4호가목 및 제5호가목: 유트로핀주(4IU)와 신청 품목인 유트로핀주(12IU)는 농도 및 부형제가 일부 차이나는 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)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 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 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
5. 약리작용에 관한 자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설에 관한 자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 기허가 유트로핀주 대비 동일 주성분의 새로운 조성(new formulation)의 제품으로 개발된 것으로, 주성분 및 첨가제의 농도가 다르며 첨부용제에 포함된 보존제의 성분도 기존의 유트로핀주 시리즈와 다르나 유트로핀에이큐 제품과 동일하다.
- 품질측면에서 특성 분석(구조, 물리화학적, 생물학적 활성) 및 안정성 프로파일 평가를 통해 기허가 유트로핀주와 동등 수준의 적합성 확인
- 유트로핀주와 신청품목은 원료의약품은 소마트로핀/(pH 조절제 :인산일수소나트륨)로 동일하나 최종투여를 위한 formulation은 디만니톨, 글리신의 함량 등의 차이가 있음. formulation 차이에 따른 랫드에서의 유트로핀주와 신청 품목인 유트로핀주 12IU의 약동학적 동등성을 입증하였으므로 비교한 기 허가 유트로핀 제품 중 유트로핀주(인성장호르몬)(4IU)의 효능·효과, 용법·용량과 동일한 효능·효과, 용법·용량 인정됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 유트로핀주12IU(소마트로핀, 유전자재조합)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 시상하부 및 뇌하수체 호르몬 및 유사체, 소마트로핀 및 유사체
- 약리작용 기전 : 소마트로핀은 내인성 성장호르몬이 부족한 소아, 성인 또는 터너증훈군으로 인한 성장부전이나 만성신부전으로 인한 신부전 등으로 인한 성장 부전인 소아에서 성장 속도를 자극하고,신장(키)를 증가시키는 역할을 함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청한 유트로핀주 12IU는 동일 함량의 유트로핀에이큐주의 Shelf life가 짧아 이를 개선한 제품을 개발하여 품목허가 신청함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가된 유트로핀주(인성장호르몬)(4IU)의 효능·효과와 동일

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 성장호르몬의 작용 시전 상 종양, 고혈당 및 케톤증, 신혈장 유량 및 사구체 여과율 증가가 고려되며, 이에 대한 모니터링 실시됨이 사용상의 주의사항에 포함되어 있음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance) : 기허가품목과 동일

- 소마트로핀, 인산수소나트륨수화물, 인산이수소나트륨수화물

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 소마트로핀
- 일반명 : 소마트로핀

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- D-만니톨, 글리신, 인산수소나트륨수화물, 인산이수소나트륨수화물

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 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 ■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 □제제균일성) ■기타(질량편차시험, 순도, 함량)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 유트로핀12IU 제품은 자사의 기허가 품목(유트로핀주)의 동일 주성분에 대한 새로운 조성의 의약품으로, 약제 바이알은 동일한 동결건조 제형이나 주성분 및 첨가제의 농도가 다르며, 보존제가 포함된 첨부용제는 다른 성분의 보존제가 사용됨. (다만, 보존제 성분은 자사의 다른 제형인 유트로핀에이큐주와 동일)
- 완제의약품의 조성 및 제형적 특성, 완제의약품의 제조 공정 관리, 품질특성을 고려한 출하・안정성 규격, 안정성 프로파일에 대한 규명이 적절히 이루어졌으며, 기허가 유트로핀주와의 특성 분석(구조, 물리화학적, 생물학적 활성) 비교 평가 및 안정성・분해 프로파일의 평가를 통해 동등한 품질 특성을 보유함을 확인하였음.
- 첨부용제 및 사용된 보존제에 대한 적합한 자료가 제출되었음.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 기허가품목과 동일

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존, 가속시험, 가혹시험, 광안정성시험, 사용 중 안정성 시험 결과 제출됨.

시험종류	시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
약제 바이알	장기보존시험	5±3℃, 36개월	시판용 제품과 동일 (3 mL 유리 바이알)	상업용 규모 3배치 18개월 결과 제출 : 안정
	가속시험	25±2℃/60±5% RH, 6개월		상업용 규모 3배치 완료 : 예상되는 프로파일 확인
	가혹시험	40±2℃/75±5% RH, 4주		상업용 1배치 완료 : 예상되는 프로파일 확인
	광안정성	Q1B 조건		상업용 1배치 완료 - 노출 시 분해 경향 관찰, 2차 포장은 안정
	사용 중 안정성시험	5±3℃, 7일, 투여상황 시뮬레이션		약제 바이알 및 첨부용제 각 상업용 규모 3배치, (보완 21개월 경과), 투여 상황(횟수)은 최악의 상황을 가정하여 평가, 전항목 적합
첨부용제	장기보존시험	5±3℃, 48개월	시판용 제품과 동일 (3 mL 유리 바이알)	상업용 규모 3배치 6개월 결과 제출 : 안정
	가속시험	25±2℃/60±5% RH, 6개월		상업용 규모 3배치 6개월 결과 제출 : 안정
	광안정성	Q1B 조건		상업용 1배치 완료 : 안정

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 제출한 자료를 통해 신청한 사용(유효) 기간인 제조일로부터 9개월 인정 가능
  - 약제바이알 및 첨부용제 각각 상업용 공정 밸리데이션 3배치에 대한 장기보존시험 18개월 및 6개월 결과를 토대로, 신청사항인 ‘밀봉용기, 동결을 피하여 2~8℃ 냉장보관’ 조건에서 ‘제조일로부터 9개월’의 사용기간을 인정함. (첨부용제는 장기보존시험 결과 및 가속시험 결과의 통계적 평가를 토대로 9개월의 사용기간을 약제바이알과 동일하게 부여함)
  - 광안정성 : 약제바이알은 빛에 노출 시 순도 프로파일의 변화 경향 관찰되나, 2차 포장 상태에서는 변화하지 않았으며, 첨부용제 바이알은 변화 관찰되지 않았으므로 사용상의 주의사항 중 “차광 냉장보관” 문구 인정함.
  - 사용 중 안정성 : 약제바이알 및 첨부용제 상업용 3배치를 사용한 시뮬레이션 연구를 통해 품질의 안정성이 입증되었으므로 사용상의 주의사항 중, “처음 개봉 후 냉장보관(2~8℃) 시 최대 7일간 보관할 수 있다” 문구 인정함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험자료는 기허가 유트로핀주 제출 자료로 갈음.
- 부형제 조성의 변경으로 인한 약동학적 특성 비교

(랫드, SC 단회 투여) 유트로핀 4IU vs. 신청 품목 유트로핀 12IU의 약동학적 특성
두 제제의 인간 성장 호르몬에 대한 AUC및 Cmax의 비율 비교한 결과, 사전정의된 생물학적 동등성 범위(시험약/대조약 비의 90% CI가 0.80-1.25 이내) 내에 포함되어 두 제형간 동등성 입증 [AUClast와 Cmax에 대해 각각 1.09(0.972-1.23), 0.947(0.827-1.08)]

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 기허가된 유트로핀 제품 중 유트로핀에이큐주는 유트로핀주보다 2.5배 가량 농도 높고 제형도 액상으로 차이가 있으나 개에서 PK/PD 비교 시험(유트로핀에이큐주 vs. 유트로핀주)을 통해 비교동등성 평가 실시
- 기허가된 유트로핀 4IU 대비 부형제 조성이 변경된 유트로핀 12IU 간의 랫드에서의 약동학 비교 시험 결과, 사전정의된 동등성 기준 내 포함되었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
3	LBD-003	공개, 다기관, 비무작위 배정	성장호르몬 결핍증 환아 n=20	0.15IU/kg X 3회/주	3회/주, 12개월 투여	성장속도 비교	성장호르몬 결핍증 환아에서 유트로핀 투여 전 및 투여 후 연간 성장속도를 비교한 결과, 연간 성장속도는 12개월 투여 후에 증가하였다.
3	Eutropin (Recombinant Human Growth Hormone) in Turner syndrome	공개, 다기관, 비무작위 배정, uncontrolled	터너증후군 환아 n=60	1IU/kg/주	6~7회 분할 투여/주, 12개월 투여	신장 표준편차지수, 성장속도	터너증후군 소아에서 유트로핀 투여 전 및 투여 후 신장 표준편차 지수 및 연간 성장속도를 비교한 결과, 두 항목 모두 6개월 및 12개월 투여 후에 증가하였다.
3	HGCL-002	공개, 다기관, 비무작위 배정	만성신부전 환아 n=14	0.15IU/kg/일	1일 1회, 6개월	성장속도 비교	만성신부전으로 인한 저신장 환아에서 유트로핀 투여 전 및 투여 후 성장 속도를 비교한 결과, 성장속도는 6개월 투여 후에 유의하게 증가하였다.
3	LG-HGCL 005	공개, 단일군	임신주수에 비해 작게 태어난(SGA) 환아 n=30	0.48mg/kg/주	6 ~ 7회 분할 투여/주, 6개월	성장속도 차이	부당경량아를 대상으로 유트로핀 투여 전 및 투여 후 성장속도를 비교한 결과, 성장속도는 6개월 투여 후에 증가하였다.
3	HGCL-006	공개, 단일군, 다기관	특발성 저신장증(ISS) 환아 n=36	0.37 mg/kg/주	6회/주, 6개월	성장속도 차이	특발성 저신장증 환아에서 유트로핀 투여 전 및 투여 후의 성장속도를 비교한 결과, 성장속도는 6개월 투여 후에 증가하였다.

3	HGCL-001	무작위배정, 위약대조, 이중 눈가림, 다기관	성인 성장호르몬 결핍증 환자 n=92	1~2IU/human/day	6회/주, 6개월	Fat Mass 차이	성인 성장호르몬 결핍증 환자에서 유트로핀 투여 전 대비 투여 후의 Fat mass를 비교한 결과, 유트로핀을 지속 투여한 군은 Fat Mass가 유의하게 감소하였으나, 유트로핀에서 위약을 교차 투여한 군은 통계적으로 유의한 감소가 없었으며, 위약투여군의 경우 변화가 없었다.

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 유트로핀주 12IU의 경우 기허가된 유트로핀 제품에 비해 새로운 용량의 제품이지만, 투여경로가 기허가된 유트로핀주와 동일하기 때문에 약동학적/약력학적 특성이 유트로핀주와 동일할 것으로 예상되고 유트로핀4IU 제품과의 비임상 약동학 비교 시험을 통해 약동학적 동등성 확인했음.
- 또한 투여 관점에서 보면 환자의 체중에 따라 IU 단위로 투여 용량이 결정되기 때문에 제공되는 제품의 용량과 상관없이 일관성 있는 농도를 투여하게 됨.
- 그동안 유트로핀주로 진행된 임상시험은 다음과 같고 이를 바탕으로 유트로핀주 12IU에 대한 임상시험은 상기 표에 기술된 기허가된 유트로핀주의 허가당시 제출된 임상시험자료로 갈음하며, 동일한 효능・효과 인정

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 화이자사의 Genotropin, 노보노디스크사의 Norditropin 등 현재 사용되고 있는 주요 소마트로핀제제들에 대한 자료 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유트로핀, 그로트로핀, 조맥톤 허가사항 비교