

1. 유효성 결과

- 자료추출 (1)

1저자, 연도	Jung, 2020	Ref ID	#149
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구설계 : RCT ■ 연구국가 : 대한민국 ■ 연구기관 : 다기관(10개 기관) ■ 대상자 모집기간 : 언급 없음 		
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 : ISS, pre-pubertal ■ 연구대상자 수 : 51명 (중재군 36명/대조군 15명) <ul style="list-style-type: none"> - Patients were randomised 2:1 to a 12-month GH-treatment period (group A) or a 6-month no-treatment period followed by a 6-month GH treatment period (group B). ■ 선정기준 : <ul style="list-style-type: none"> - pre-pubertal status (males aged ≥ 4 to ≤ 11 years and females aged ≥ 4 to ≤ 9 years) - an absence of breast development in females (Tanner 1 only) and testicular volume < 4 mL in males - normal thyroid function - peak GH level above 10 ng/mL following a GH stimulation test - bone age ≤ 12 years, and epiphyses confirmed as open in patients ≥ 10 years of age - children with height below the third percentile (based on 2007 Korean national growth charts) and no identifiable disorder were considered as having ISS. ■ 제외기준 : <ul style="list-style-type: none"> - a known pituitary hormone deficiency (adrenocorticotrophic hormone, antidiuretic hormone, follicle-stimulating hormone, luteinising hormone, thyroid-stimulating hormone) and treatment with any GH in the 12 months before screening - specific types of growth failure including, but not limited to, known chromosomal abnormalities associated with growth failure and altered sensitivity to GH, e.g., Turner syndrome, Noonan syndrome, Prader-Willi syndrome, chromosomal trisomies, chronic renal failure, type 1 diabetes mellitus, osteo- and chondrodysplasias, hypochondroplasia, achondroplasia, small for gestational age, chronic inflammatory states (such as inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, systemic lupus, cystic fibrosis), mitochondrial myopathies, intrauterine growth retardation (defined as a birth height and weight both below the fifth percentile and not exhibiting catch-up growth by the age of 3 years), and syndromes known to be associated with growth failure. 		
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 특성 		

변수	중재군 (n=36)	비교군 (n=15)	전체 (n=51)	p값
연령(year), mean±SD	6.3±1.5	5.9±1.2	6.2±1.5	-
남/녀, 명(%)	19/17 (52.8/47.2)	9/6 (60.0/40.0)	28/23 (54.9/45.1)	-
height (cm), mean±SD	107.7±8.7*	105.8±7.5†	107.1±8.3‡	-
Ht-SDS, mean±SD	-2.4±0.4*	-2.2±0.3†	-2.3±0.3‡	-
weight (kg),	17.8±3.1*	16.3±2.8†	17.4±3.0‡	-
IGF-1 (ng/mL), mean±SD	135.9±64.1	111.0±33.3	128.6±57.6	-
IGFBP-3 (µg/mL), mean±SD	3.5±0.9	3.2±0.5	3.4±0.8	-

Based on the full analysis set. *n=32, †n=15, ‡n=47.

Ht-SDS, height standard deviation score; IGF-1, insulin-like growth factor 1;

IGFBP-3, insulin-like growth factor-binding protein 3; SD, standard deviation

※ Baseline characteristics were similar between the two treatment groups (Table 1).

중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재 : GH treatment - 약제명: Norditropin® NordiLet® (Novo Nordisk, Bagsværd, Denmark) - 투여 용량: The GH dosage used in this trial was 0.469 mg/kg/week, 7 days per week, administered subcutaneously in the evening (equivalent to a daily dose of 67 µg/kg/day). - 치료기간: 6개월, (1년)
비교중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교중재 : No treatment - a 6-month no-treatment period followed by a 6-month GH treatment period
추적관찰 및 결과측정	<ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰기간 : 0, 3, 6*, 9, 12 month * primary endpoint evaluation ■ 탈락률 및 탈락사유 - 중재군 : 0% (0명) - 비교군 : 16.7% (3/18명), 중재 시작 전 연구 참여를 철회함(3명) ■ 결과변수 - Height velocity - Height SDS
유효성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결과 변수 - 연속형 자료

결과변수	측정시기	중재군		비교군		군 간 변화량 차이 LS mean (95% CI)	p값	S/ NS
		N	mean±SD	N	mean±SD			
Ht-V (cm/year)	6mo	32	12.02±1.8	15	6.87±1.3	5.15 (4.09, 6.21)	<.0001	S
Ht-SDS	6mo	36	-1.56	15	-2.13	0.57 (0.43, 0.71)	<.0001	S
	변화량*	36	0.76	15	0.19	-	-	-

* : Change from baseline
LS means, least square means

결론	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결론 : During the first 6 months, height was significantly increased in GH-treated patients versus untreated patients with ISS. Safety of GH was consistent with the known safety profile.
기타	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구비 지원 : Heon-Seok Han received clinical research funding from Novo Nordisk. ■ 연구프로토콜 : NCT01778023 (ClinicalTrials.gov identifier)

- 자료추출 (2)

1저자, 연도	Chung, 2018	Ref ID	#388																																				
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구설계 : RCT (SYNERGY [Saizen[®] for Your New Life and Brighter Tomorrow without Growth Deficiency] study) ■ 연구국가 : 대한민국 ■ 연구기관 : 다기관(9개) ■ 대상자 모집기간 : 2012년 12월-2015년 3월 																																						
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 : ISS, pre-pubertal ■ 연구대상자 수 : 90명 (중재군 60명/대조군 30명) <ul style="list-style-type: none"> - 60 children to 0.067 mg/kg/day r-hGH for 12 months (treatment) and 30 children to 6 months of no treatment followed by 0.067 mg/kg/day r-hGH for 6 months (control). ■ 선정기준 : <ul style="list-style-type: none"> - height records available and were ≥ 5 years of age; were prepubertal; had height < 3rd percentile for the Korean National Growth Charts for the same age and sex; had peak serum GH $> 10 \mu\text{g/L}$ in at least 2 GH stimulation tests; were naive to r-hGH therapy; had a gestational age > 34 weeks and an appropriate birth weight, normal thyroid function and karyotype (girls); and had bone age ≤ 9 years in girls and ≤ 10 years in boys with no more than 3 years' difference from chronological age ■ 제외기준 : <ul style="list-style-type: none"> - they were diagnosed with predesignated pathological processes. Children were also excluded if they entered puberty (testicular volume ≥ 4 mL in boys or breast Tanner stage ≥ 2 in girls) during their participation in the study. ■ 연구대상 특성 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>변수</th> <th>중재군 (n=59)</th> <th>비교군 (n=30)</th> <th>p값</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>연령(year), mean\pmSD</td> <td>6.79\pm1.54</td> <td>6.83\pm1.61</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Bone age (year), mean\pmSD</td> <td>5.21\pm1.56</td> <td>5.04\pm1.56</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>남/녀, 명(%)</td> <td>30/29 (51/49)</td> <td>17/13 (57/43)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ht (cm), mean\pmSD</td> <td>108.21\pm7.72</td> <td>108.9\pm8.34</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ht-SDS, mean\pmSD</td> <td>-2.26\pm0.37</td> <td>-2.33\pm0.34</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>weight (kg), mean\pmSD</td> <td>18.09\pm3.43</td> <td>18.24\pm3.11</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>IGF-1 (ng/mL), mean\pmSD</td> <td>113.56\pm42.81</td> <td>1215.01\pm65.68</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>IGFBP-3 ($\mu\text{g/mL}$), mean\pmSD</td> <td>3.8\pm0.8</td> <td>3.9\pm0.8</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-left: 20px;">Bone age calculated from radiographs of the wrist assessed by 2 investigators according to the standards of Greulich and Pyle.</p> <p style="margin-left: 20px;">※ Demographics were similar between the two groups (Table 1).</p>			변수	중재군 (n=59)	비교군 (n=30)	p값	연령(year), mean \pm SD	6.79 \pm 1.54	6.83 \pm 1.61	-	Bone age (year), mean \pm SD	5.21 \pm 1.56	5.04 \pm 1.56	-	남/녀, 명(%)	30/29 (51/49)	17/13 (57/43)	-	Ht (cm), mean \pm SD	108.21 \pm 7.72	108.9 \pm 8.34	-	Ht-SDS, mean \pm SD	-2.26 \pm 0.37	-2.33 \pm 0.34	-	weight (kg), mean \pm SD	18.09 \pm 3.43	18.24 \pm 3.11	-	IGF-1 (ng/mL), mean \pm SD	113.56 \pm 42.81	1215.01 \pm 65.68	-	IGFBP-3 ($\mu\text{g/mL}$), mean \pm SD	3.8 \pm 0.8	3.9 \pm 0.8	-
변수	중재군 (n=59)	비교군 (n=30)	p값																																				
연령(year), mean \pm SD	6.79 \pm 1.54	6.83 \pm 1.61	-																																				
Bone age (year), mean \pm SD	5.21 \pm 1.56	5.04 \pm 1.56	-																																				
남/녀, 명(%)	30/29 (51/49)	17/13 (57/43)	-																																				
Ht (cm), mean \pm SD	108.21 \pm 7.72	108.9 \pm 8.34	-																																				
Ht-SDS, mean \pm SD	-2.26 \pm 0.37	-2.33 \pm 0.34	-																																				
weight (kg), mean \pm SD	18.09 \pm 3.43	18.24 \pm 3.11	-																																				
IGF-1 (ng/mL), mean \pm SD	113.56 \pm 42.81	1215.01 \pm 65.68	-																																				
IGFBP-3 ($\mu\text{g/mL}$), mean \pm SD	3.8 \pm 0.8	3.9 \pm 0.8	-																																				
중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재 : GH treatment <ul style="list-style-type: none"> - 약제명: Saizen[®] (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) - 투여 용량: 0.067 mg/kg/day x 6 days per week - 치료기간: 6개월, (1년) 																																						
비교중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교중재 : No treatment <ul style="list-style-type: none"> - 30 children to 6 months of no treatment followed by 0.067 mg/kg/day r-hGH for 6 months (control) 																																						
추적관찰 및 결과측정	<ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰기간 : 0, 13 weeks\pm7 days (=3 months), 26 weeks\pm7 days (=6 months)*, 39 weeks\pm7 days, 52 weeks\pm7 days (=12 months), 56 weeks\pm7 days <ul style="list-style-type: none"> * primary endpoint evaluation ■ 탈락률 (6개월 dataset, LOCF 기준) <ul style="list-style-type: none"> - 중재군 : 1.67% (1/60) - 비교군 : 3.33% (1/30) ■ 탈락사유 : 중재군 1명(No data after screening), 비교군 1명(No post-baseline measurement) ■ 결과변수 																																						

- Height velocity
- Height
- Height SDS

유효성

- 결과 변수
- 연속형 자료

결과변수	측정시기	중재군		비교군		군 간 변화량 차이 mean (95% CI)	p값	S/ NS
		N	mean±SD	N	mean±SD			
Ht velocity (cm/year)	baseline	59	5.63±1.62	29	4.94±1.91	-	-	-
	6mo	59	10.08±1.92	29	5.92±2.01	-	-	-
	변화량	59	-	29	-	3.47 (2.17, 4.78)	<.0001	S
Ht (cm)	6mo	52	5.41	27	3.1	-	-	-
	변화량	52	-	27	-	2.27 (1.83, 2.71)	<.0001	S
Ht SDS	6mo	52	0.59	27	0.08	-	-	-
	변화량	52	-	27	-	0.51 (0.42, 0.60)	<.0001	S

결론

- 결론 : Treatment with r-hGH in the SYNERGY study demonstrated a statistically significant increase in height velocity at 6 months.

기타

- 연구비 지원 : The study was sponsored by Merck Ltd, Korea, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany. Medical writing support was provided by Steven Goodrick, inScience Communications, UK, funded by Merck KGaA, Darmstadt, Germany.
- 연구프로토콜 : NCT01746862 (ClinicalTrials.gov)

- 자료추출 (3)

1저자, 연도	Kim, 2018	Ref ID	#431																																																		
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구설계 : RCT ■ 연구국가 : 대한민국 ■ 연구기관 : 다기관(11개) ■ 대상자 모집기간 : 2012년 2월-2014년 4월 																																																				
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 : ISS, pre-pubertal ■ 연구대상자 수 : 70명 (중재군 36명/대조군 34명) - Subjects randomized to the treatment group (n = 36) received rhGH from week 0 to week 52, while subjects randomized to the control group (n = 34) were observed without treatment from week 0 to week 26 and received the rhGH from week 27 to week 52. ■ 선정기준 : <ul style="list-style-type: none"> - prepubertal children [evaluated according to the Tanner classification: testicular volume of 4 cc or less (boys) and Tanner stage I breast development (girls)]; height below the third percentile for a Korean population of the same chronological age (CA) and sex; one or more peak GH levels of 10 ng/ml or above, confirmed by GH stimulation testing in those taking two or more of clonidine, glucagon, insulin, and levodopa, and normal karyotype (female); older than 4 years of age with a bone age (BA) of < 11 years (girls) or < 13 years (boys), and a disparity of 3 years or less between BA and chronological age; naive to GH therapy, and; normal thyroid function (or normalized after hormone therapy). ■ 제외기준 : <ul style="list-style-type: none"> - hypopituitarism, GHD, chronic renal failure, SGA, IUGR, premature birth (gestational age of ≤ 36 weeks), congenital infections, TS, PWS, NS, Russell-Silver syndrome, Seckel syndrome, Down syndrome, Cushing's syndrome, or other chromosomal abnormalities; congenital or chronic disease; currently receiving a drug that may affect the secretion and action of GH (such as estrogen, androgen, anabolic steroid, corticosteroid, or methylphenidate); and a history of hypersensitivity to GH. ■ 연구대상 특성 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>변수</th> <th>중재군 (n=36)</th> <th>비교군 (n=34)</th> <th>전체 (n=70)</th> <th>p값</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>연령(year), mean±SD</td> <td>6.75±1.79</td> <td>7.17±2.34</td> <td>6.96±2.07</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Bone age (year), mean±SD</td> <td>5.11±1.84</td> <td>5.53±2.62</td> <td>5.32±2.24</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>남/녀, 명(%)</td> <td>22/14 (61.1/38.9)</td> <td>17/17 (50/50)</td> <td>39/31 (55.7/44.3)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>height (cm), mean±SD</td> <td>107.49±9.80</td> <td>109.18±11.78</td> <td>108.31±10.76</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ht-SDS, mean±SD</td> <td>-2.35±0.58</td> <td>-2.40±0.40</td> <td>-2.37±0.50</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>weight (kg), mean±SD</td> <td>17.97±4.20</td> <td>18.73±4.39</td> <td>18.34±4.28</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>weight-SDS, mean±SD</td> <td>-2.11±1.17</td> <td>-1.95±0.76</td> <td>-2.03±0.99</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>IGF-1 (ng/mL)</td> <td>101.16±42.34</td> <td>112.44±49.49</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>IGFBP-3 (ng/mL)</td> <td>3.23±0.83</td> <td>3.29±0.83</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ 인구학적 특성 상 두 군 간 유의한 차이를 보인 특성은 없었다고 기술되어 있음(Table 1 참고)</p>			변수	중재군 (n=36)	비교군 (n=34)	전체 (n=70)	p값	연령(year), mean±SD	6.75±1.79	7.17±2.34	6.96±2.07	-	Bone age (year), mean±SD	5.11±1.84	5.53±2.62	5.32±2.24	-	남/녀, 명(%)	22/14 (61.1/38.9)	17/17 (50/50)	39/31 (55.7/44.3)	-	height (cm), mean±SD	107.49±9.80	109.18±11.78	108.31±10.76	-	Ht-SDS, mean±SD	-2.35±0.58	-2.40±0.40	-2.37±0.50	-	weight (kg), mean±SD	17.97±4.20	18.73±4.39	18.34±4.28	-	weight-SDS, mean±SD	-2.11±1.17	-1.95±0.76	-2.03±0.99	-	IGF-1 (ng/mL)	101.16±42.34	112.44±49.49	-	-	IGFBP-3 (ng/mL)	3.23±0.83	3.29±0.83	-	-
변수	중재군 (n=36)	비교군 (n=34)	전체 (n=70)	p값																																																	
연령(year), mean±SD	6.75±1.79	7.17±2.34	6.96±2.07	-																																																	
Bone age (year), mean±SD	5.11±1.84	5.53±2.62	5.32±2.24	-																																																	
남/녀, 명(%)	22/14 (61.1/38.9)	17/17 (50/50)	39/31 (55.7/44.3)	-																																																	
height (cm), mean±SD	107.49±9.80	109.18±11.78	108.31±10.76	-																																																	
Ht-SDS, mean±SD	-2.35±0.58	-2.40±0.40	-2.37±0.50	-																																																	
weight (kg), mean±SD	17.97±4.20	18.73±4.39	18.34±4.28	-																																																	
weight-SDS, mean±SD	-2.11±1.17	-1.95±0.76	-2.03±0.99	-																																																	
IGF-1 (ng/mL)	101.16±42.34	112.44±49.49	-	-																																																	
IGFBP-3 (ng/mL)	3.23±0.83	3.29±0.83	-	-																																																	
중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재 : GH treatment 																																																				

1저자, 연도	Kim, 2018	Ref ID	#431																																																					
	<ul style="list-style-type: none"> - 약제명: Growtropin[®]-II (Dong-A ST Ltd., Seoul, Korea) (※ DA-3002) - 투여 용량: 1.11 IU (0.37 mg)/kg/week (※ the standard dose approved by the FDA) - 치료기간: 6개월, (1년) 																																																							
비교중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교중재 : No treatment - the control group (n = 34) were observed without treatment from week 0 to week 26 and received the rhGH from week 27 to week 52. 																																																							
추적관찰 및 결과측정	<ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰기간 : 13 weeks, 26 weeks, 39 weeks, 52 weeks ■ 탈락률(※ efficacy evaluation 기준) 및 탈락사유 <ul style="list-style-type: none"> - 중재군 : 0% (0/36) - 비교군 : 5.9% (2/34), 비교군 중 2명은 primary efficacy evaluation을 수행하지 않음 ■ 결과변수: Ht velocity, Height SDS 																																																							
유효성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결과 변수 - 연속형 자료 																																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">결과변수</th> <th rowspan="2">측정시기</th> <th colspan="2">중재군</th> <th colspan="2">비교군</th> <th>군 간 변화량 차이</th> <th rowspan="2">p값</th> <th rowspan="2">S/NS</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>mean±SD</th> <th>N</th> <th>mean±SD</th> <th>mean±SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Ht velocity (cm/year)</td> <td>26 week</td> <td>36</td> <td>10.68±1.95</td> <td>32</td> <td>5.72±1.72</td> <td>-</td> <td><.001</td> <td>S</td> </tr> <tr> <td>baseline</td> <td>36</td> <td>-2.37±0.58</td> <td>32</td> <td>-2.39±0.37</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ht SDS</td> <td>26 week</td> <td>36</td> <td>-1.75±0.67</td> <td>32</td> <td>-2.32±0.43</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>변화량*</td> <td>36</td> <td>0.63±0.16</td> <td>32</td> <td>0.06±0.15</td> <td>-</td> <td><.001</td> <td>S</td> </tr> </tbody> </table>								결과변수	측정시기	중재군		비교군		군 간 변화량 차이	p값	S/NS	N	mean±SD	N	mean±SD	mean±SD	Ht velocity (cm/year)	26 week	36	10.68±1.95	32	5.72±1.72	-	<.001	S	baseline	36	-2.37±0.58	32	-2.39±0.37	-	-	-	Ht SDS	26 week	36	-1.75±0.67	32	-2.32±0.43	-	-	-	변화량*	36	0.63±0.16	32	0.06±0.15	-	<.001	S
결과변수	측정시기	중재군		비교군		군 간 변화량 차이	p값	S/NS																																																
		N	mean±SD	N	mean±SD	mean±SD																																																		
Ht velocity (cm/year)	26 week	36	10.68±1.95	32	5.72±1.72	-	<.001	S																																																
	baseline	36	-2.37±0.58	32	-2.39±0.37	-	-	-																																																
Ht SDS	26 week	36	-1.75±0.67	32	-2.32±0.43	-	-	-																																																
	변화량*	36	0.63±0.16	32	0.06±0.15	-	<.001	S																																																
결론	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결론 : In conclusion, the analysis undertaken in this study demonstrates that GH treatment can increase the height velocity and Ht SDS of children with ISS, and there was no significant difference in safety between the treatment and control groups. Further studies should be conducted to determine the optimal criteria for ISS treatment, and to evaluate efficacy and safety over the long term. 																																																							
기타	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구비 지원 : This study was supported by a grant from Dong-A ST Co., Ltd. ■ 연구프로토콜 : NR 																																																							

- 자료추출 (4)

1저자, 연도	Cohen, 2013	Ref ID	#970																																				
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구설계 : RCT ■ 연구국가 : 미국 ■ 연구기관 : 다기관(24개 기관) ■ 대상자 모집기간 : 																																						
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 : nonGHD (based on GH-stimulation tests), prepubertal children with short stature and IGF-I levels 33rd percentile [-0.44 standard deviation score (SDS)] ■ 연구대상자 수 : 151명 (중재군 114명/대조군 37명) ■ 선정기준 : <ul style="list-style-type: none"> - Short stature in enrolled subjects was defined as an HSDS \leq -2. Low serum IGF-I was defined as a screening IGF-I concentration 33rd percentile (-0.44 SDS) for age and sex. Subjects were 3-15 years of age (inclusive), were naive to GH therapy, and had a body mass index (BMI) (kg/m²) 25th percentile for sex and height age. A stimulated GH value needed to be 18 ng/ml for the arginine-GHRH test or 10 ng/ml for the clonidine-arginine test. Enrolled subjects were prepubertal, defined as an absence of breast development in females and a testicular volume <4 ml in males. ■ 제외기준 : <ul style="list-style-type: none"> - Subjects were excluded for history of GHT; known pituitary hormone deficiencies; chromosomal abnormalities or other known causes of short stature; active malignancy or active chemotherapy for neoplasia; history of cranio-spinal irradiation or bone marrow transplantation; concurrent therapy with medication for attention deficit disorder; glucocorticoids or steroid hormones; history of intracranial hypertension; and other significant clinical or laboratory abnormalities. ■ 연구대상 특성 																																						
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>변수</th> <th>중재군 (n=113)</th> <th>비교군 (n=35)</th> <th>전체 (n=148)</th> <th>p값</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>연령(year), mean\pmSD</td> <td>8.53\pm2.92</td> <td>8.62\pm2.69</td> <td>8.55\pm2.86</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Bone age (year), mean\pmSD</td> <td>6.5\pm2.4</td> <td>6.4\pm2.0</td> <td>6.5\pm2.3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>남/녀, 명(%)</td> <td>86/27 (76.1/23.9)</td> <td>23/12 (65.7/34.3)</td> <td>109/39 (73.7/26.4)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ht-SDS, mean\pmSD</td> <td>-2.53\pm0.50</td> <td>-2.54\pm0.51</td> <td>-2.53\pm0.50</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>weight (kg), mean\pmSD</td> <td>21.77\pm6.46</td> <td>21.55\pm6.04</td> <td>21.72\pm6.35</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>IGF-1 SDS</td> <td>-1.66\pm1.01</td> <td>-1.95\pm0.92</td> <td>-1.73\pm0.99</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ 표 1에 제시된 기본적 특성 상 두 군 간 차이가 없음</p>				변수	중재군 (n=113)	비교군 (n=35)	전체 (n=148)	p값	연령(year), mean \pm SD	8.53 \pm 2.92	8.62 \pm 2.69	8.55 \pm 2.86	-	Bone age (year), mean \pm SD	6.5 \pm 2.4	6.4 \pm 2.0	6.5 \pm 2.3	-	남/녀, 명(%)	86/27 (76.1/23.9)	23/12 (65.7/34.3)	109/39 (73.7/26.4)	-	Ht-SDS, mean \pm SD	-2.53 \pm 0.50	-2.54 \pm 0.51	-2.53 \pm 0.50	-	weight (kg), mean \pm SD	21.77 \pm 6.46	21.55 \pm 6.04	21.72 \pm 6.35	-	IGF-1 SDS	-1.66 \pm 1.01	-1.95 \pm 0.92	-1.73 \pm 0.99	-
변수	중재군 (n=113)	비교군 (n=35)	전체 (n=148)	p값																																			
연령(year), mean \pm SD	8.53 \pm 2.92	8.62 \pm 2.69	8.55 \pm 2.86	-																																			
Bone age (year), mean \pm SD	6.5 \pm 2.4	6.4 \pm 2.0	6.5 \pm 2.3	-																																			
남/녀, 명(%)	86/27 (76.1/23.9)	23/12 (65.7/34.3)	109/39 (73.7/26.4)	-																																			
Ht-SDS, mean \pm SD	-2.53 \pm 0.50	-2.54 \pm 0.51	-2.53 \pm 0.50	-																																			
weight (kg), mean \pm SD	21.77 \pm 6.46	21.55 \pm 6.04	21.72 \pm 6.35	-																																			
IGF-1 SDS	-1.66 \pm 1.01	-1.95 \pm 0.92	-1.73 \pm 0.99	-																																			
중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재 : GH treatment <ul style="list-style-type: none"> - 약제명: Norditropin[®] (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) - 투여 용량: initially 40 μg/kg/day \rightarrow adjusted every 3 months to achieve an IGF-I SDS in the upper normal range (66-99th percentile) - 치료기간: 1년 																																						
비교중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교중재 : observation <ul style="list-style-type: none"> - Subjects in the observation arm who completed all 12 months were subsequently offered 12 months of GHT under the supervision of the investigator. 																																						
추적관찰 및 결과측정	<ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰기간 : 12개월 ■ 탈락률(※ 완료율 기준) 및 탈락사유 <ul style="list-style-type: none"> - 중재군 : 3.5% (4/114) 																																						

1저자, 연도	Cohen, 2013	Ref ID	#970
---------	-------------	--------	------

- 비교군 : 21.6% (8/37)
- 구체적으로 제시되지 않음(※ 비교군에 포함된 환자 4명은 subnormal growth로 인해 구제되었다고 밝힘)

유효성

- 결과변수 : Ht SDS, Ht velocity
- 결과 변수
- 연속형 자료

결과변수	측정시기	중재군		비교군		군 간 차이 mean±SD	p값	S/ NS
		N	mean±SE	N	mean±SE			
Ht SDS	baseline	113	-2.53±0.05	35	-2.54±0.09	-	<.0001	S
	6개월	113	-1.72±0.06	35	-2.52±0.09	-		
	변화량	113	0.81±0.03	35	0.02±0.03	-		
Ht velocity (cm/year)	baseline	113	4.2	35	3.6	-	<.0001	S
	6개월	113	10.7	35	5.5	-		
	1년	113	9.9	35	5.4	-		

결론

- 결론 : In non-GHD subjects with short stature and serum IGF-I concentrations within and below the lower third of normal, adjusting GH dose to achieve an IGF-I level in the upper normal range resulted in a significant increase in HSDS, regardless of basal IGF-I levels.

기타

- 연구비 지원 : This clinical trial was supported by Novo Nordisk Inc., Princeton, NJ, USA.
- 연구프로토콜 : 확인되지 않음

- 자료추출 (5)

1저자, 연도	Albertsson-Wikland, 2008	Ref ID	#1514																								
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구설계 : RCT ■ 연구국가 : 스웨덴 ■ 연구기관 : 다기관(7개 기관) ■ 대상자 모집기간 : 1988년-1999년 																										
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 : prepubertal ■ 연구대상자 수 : 151명 (중재군 명/대조군 명) ■ 선정기준 : <ul style="list-style-type: none"> - Short children, defined as height below 2 SD score (SDS) according to the Swedish population-based reference, whose chronological age was 8-13 yr for girls and 10-15 yr for boys, with a corresponding bone age no more than 11 yr in girls and no more than 13 yr in boys according to Tanner-Whitehouse, were included. ■ 제외기준 : <ul style="list-style-type: none"> - Children were excluded if they had GHD, defined as GHmax value at two GH stimulation tests below 10g/liter (20 mU/liter); had a bone age retardation of at least 3 yr; or had significant chronic diseases, skeletal dysplasia, or chromosome aberrations. Children born at a gestational age less than 35wk or with extreme intrauterine growth retardation were also excluded. ■ 연구대상 특성 <ul style="list-style-type: none"> - ITT dataset (총 126명) 																										
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>변수</th> <th>중재군 (n=81)</th> <th>비교군 (n=45)</th> <th>p값</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>연령(year), mean±SD</td> <td>11.5±1.3</td> <td>12.0±1.3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>남/녀, 명(%)</td> <td>65/16 (80.3/19.7)</td> <td>36/9 (80.0/20.0)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ht-SDS, mean±SD</td> <td>-2.75±0.54</td> <td>-2.67±0.42</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>IGF-1 SDS</td> <td>-0.83±1.14</td> <td>-0.99±0.96</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Bone age delay (year), mean±SD</td> <td>-1.58±0.94</td> <td>-1.56±0.87</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>			변수	중재군 (n=81)	비교군 (n=45)	p값	연령(year), mean±SD	11.5±1.3	12.0±1.3	-	남/녀, 명(%)	65/16 (80.3/19.7)	36/9 (80.0/20.0)	-	Ht-SDS, mean±SD	-2.75±0.54	-2.67±0.42	-	IGF-1 SDS	-0.83±1.14	-0.99±0.96	-	Bone age delay (year), mean±SD	-1.58±0.94	-1.56±0.87	-
변수	중재군 (n=81)	비교군 (n=45)	p값																								
연령(year), mean±SD	11.5±1.3	12.0±1.3	-																								
남/녀, 명(%)	65/16 (80.3/19.7)	36/9 (80.0/20.0)	-																								
Ht-SDS, mean±SD	-2.75±0.54	-2.67±0.42	-																								
IGF-1 SDS	-0.83±1.14	-0.99±0.96	-																								
Bone age delay (year), mean±SD	-1.58±0.94	-1.56±0.87	-																								
중재 1	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재 : GH treatment <ul style="list-style-type: none"> - 약제명: Genotropin (Pfizer Inc., New York, NY) - 투여 용량: 33 µg/kg per day - 치료기간: 평균 5.64±1.37년 																										
중재 2	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재 : GH treatment <ul style="list-style-type: none"> - 약제명: Genotropin (Pfizer Inc., New York, NY) - 투여 용량: 67 µg/kg per day - 치료기간: 평균 5.64±1.37년 																										
비교중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교중재 : no treatment 																										
추적관찰 및 결과측정	<ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰기간 : They were followed until they reached final height, which was defined as the height when growth velocity was less 1 cm/yr (the height end point value used for analyses of Final height). ■ 탈락률 및 탈락사유 <ul style="list-style-type: none"> - 중재군 : 40.5% (15/37) - 비교군 : 64.5% (20/31) ■ 결과변수 : <ul style="list-style-type: none"> - FH 																										
유효성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결과 변수 <ul style="list-style-type: none"> - 연속형 자료 																										

결과변수	구분	중재군 1 (33 µg/kg-day)		중재군 2 (67 µg/kg-day)		비교군		p값
		N	mean±SD	N	mean±SD	N	mean±SD	
FH*	boys	26	169±5.2	39	172±5.7	36	166±7.38	1) 0.042 2) 0.001 3) 0.059
	girls	5	158±4.2	11	157±4.7	9	154±5.45	1) 0.083 2) NS 3) NS

* 측정 시점 : FH 도달시점

1) 비교군 vs. 중재군1

2) 비교군 vs. 중재군2

3) 중재군1 vs. 중재군2

- 결론
- 결론 : GH treatment significantly increased FH in ISS children in a dose-dependent manner, with a mean gain of 1.3 SDS (8 cm) and a broad range of response from no gain to 3 SDS compared to a mean gain of 0.2 SDS in the untreated controls.
-
- 기타
- 연구비 지원 : This study was initiated in 1988 as a Kabi-sponsored study but was changed to an investigator-sponsored study in the 1990s. An unrestricted research grant as well as a free supply of drug was kindly provided by Pharmacia/Pfizer. The study was also supported by grants from Swedish Research Council (7905) the Swedish Foundation for Pediatric GH Research, and the Foundation Växthuset for Children. Pfizer had no influence on the collection, analysis, and interpretation of the data or in the writing of this manuscript.
 - 연구프로토콜 : 확인되지 않음

- 자료추출 (6)

1저자, 연도	Leschek, 2004	Ref ID	#1886																												
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구설계 : RCT ■ 연구국가 : 칠레 ■ 연구기관 : 단일기관 ■ 대상자 모집기간 : 1988년-1999년 																														
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 : peripubertal children with ISS ■ 연구대상자 수 : 68명 (중재군 37명/대조군 31명) ■ 선정기준 : 1) age 10-16 (boys) or 9-15 yr (girls); 2) bone age of 13 yr or younger (boys) or 11 yr or younger (girls); 3) testicular volume of 10 ml or less (boys) or Tanner stage breast development at 2 or less (girls); 4) marked, proportionate short stature; and 5) peak stimulated GH more than 7 g/liter. ■ 제외기준 : if they had a chronic illness; a known genetic syndrome; had ever received GH, estrogen, or androgen treatment; or were currently receiving other drugs likely to affect growth, including methylphenidate and similar stimulants. However, low birth weight was not an exclusion criterion, and six study subjects were born small for gestational age (birth weight SDS 2.0). The midparental height of these subjects was normal. There was no apparent cause for their low birth weight except in one subject, who was the smaller of dizygotic twins. Additionally, treated hypothyroidism was not an exclusion criterion. Five subjects were considered to have mild abnormalities of thyroid function (four with apparent central hypothyroidism, one with primary hypothyroidism) and had been receiving levothyroxine treatment before the study drug was initiated. None of these patients had abnormal GH stimulation tests, including the four patients with apparent mild central hypothyroidism. ■ 연구대상 특성 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>변수</th> <th>중재군 (n=37)</th> <th>비교군 (n=31)</th> <th>p값</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>연령(year), mean±SD</td> <td>12.5±1.6</td> <td>12.2±1.4</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>남/녀, 명(%)</td> <td>29/8 (78.4/21.6)</td> <td>24/7 (77.4/22.6)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Bone age (yr)</td> <td>10.9±1.7</td> <td>10.9±1.7</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ht SDS</td> <td>-2.8±0.5</td> <td>-2.8±0.5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Wt SDS</td> <td>-2.3±0.7</td> <td>-2.0±0.9</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>No. prepubertal subjects, 명(%)</td> <td>18 (48.7%)</td> <td>13 (41.9%)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>			변수	중재군 (n=37)	비교군 (n=31)	p값	연령(year), mean±SD	12.5±1.6	12.2±1.4	-	남/녀, 명(%)	29/8 (78.4/21.6)	24/7 (77.4/22.6)	-	Bone age (yr)	10.9±1.7	10.9±1.7	-	Ht SDS	-2.8±0.5	-2.8±0.5	-	Wt SDS	-2.3±0.7	-2.0±0.9	-	No. prepubertal subjects, 명(%)	18 (48.7%)	13 (41.9%)	-
변수	중재군 (n=37)	비교군 (n=31)	p값																												
연령(year), mean±SD	12.5±1.6	12.2±1.4	-																												
남/녀, 명(%)	29/8 (78.4/21.6)	24/7 (77.4/22.6)	-																												
Bone age (yr)	10.9±1.7	10.9±1.7	-																												
Ht SDS	-2.8±0.5	-2.8±0.5	-																												
Wt SDS	-2.3±0.7	-2.0±0.9	-																												
No. prepubertal subjects, 명(%)	18 (48.7%)	13 (41.9%)	-																												
중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재 : <ul style="list-style-type: none"> - 약제명: Humatrope (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN) - 투여 용량: 0.22 mg/kg·wk - 중재기간: 평균 4.4년 																														
비교중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교중재 : Placebo 																														
추적관찰 및 결과측정	<ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰기간 <ul style="list-style-type: none"> - Adult height analyses 기준 : 중재군 4.6±1.6년, 비교군 4.1±1.7년 - Other efficacy analyses 기준 : 중재군 3.9±1.4년, 비교군 3.5±1.4년 - Safety analyses 기준 : 중재군 3.7±1.9년, 비교군 3.3±1.6년 ■ 탈락률 및 탈락사유: NR ■ 결과변수 <ul style="list-style-type: none"> - Adult Ht SDS 																														
유효성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결과 변수 <ul style="list-style-type: none"> - 연속형 자료 																														

결과변수	측정시기	중재군		비교군		군 간 변화량 차이	p값	S/ NS
		N	LS mean ±SEM	N	LS mean ±SEM	LS mean (95% CI)		
Adult Ht SDS	FH 도달 시점	22	-1.77±0.17	11	-2.34±0.17	0.57 (0.03, 1.10)	.04	S

-
- 결론
- 결론 : In conclusion, this study makes two unique contributions. First, it demonstrates through a randomized, double-blind, placebo-controlled trial that GH treatment increases adult height in peripubertal children with idiopathic short stature. This is critical evidence because the nonrandomized trials that have shown no GH treatment effect, or even a decrease in adult height, have created uncertainty about this key issue. Second, this study provides the best estimate to date of the height increase that can be expected from GH treatment, an essential aspect of risk-benefit assessment.
-
- 기타
- 연구비 지원 : This work was supported in part by Eli Lilly and Co.. J.A.Y. and J.B. are Commissioned Officers in the USPHS.
 - 연구프로토콜 : 확인되지 않음
-

- 자료추출 (7)

1저자, 연도	Kamp, 2002 van Gool, 2010	Ref ID	#2035 #1367
---------	------------------------------	--------	----------------

연구특성

- 연구설계 : RCT
- 연구국가 : 네덜란드
- 연구기관 : 다기관(3개 기관)
- 대상자 모집기간 : 1993년 12월-1996년 12월

연구대상

- 연구대상 : ISS, pre-pubertal
- 연구대상자 수 : 40 명
 - 중재군: 20명 / 17 analysed
 - 대조군: 20명 / 18 analysed
- 선정기준 :
 - (van Gool, 2010) no signs of puberty (G1 in boys and B1 in girls); height at baseline (H_{start} SDS) < -2.0 SDS for Dutch references available at that time, age at baseline 4-8 years for girls and 4-10 years for boys; birth length > -2.0 SDS; maximum serum GH level more than 10 mg/l (1 mg = 2 IU, using World Health Organization International RP 66/217 as standard) after provocation (exercise, arginine, clonidine, L-dopa, or glucagon); and a normal sitting height (SH)/subischial leg length (LL) ratio (between P3 and P97). Screening blood tests and urinalysis were normal. No organic causes of growth failure, primary bone disease, chronic illness, or dysmorphic syndrome were present.
 - (Kamp, 2002) age 4-8 years for girls and 4-10 years for boys; height less than -2.0 SDS with no evidence of malnutrition, hormonal, or systemic disease; birth length greater than -2.0 SDS; sitting height/subischial leg length ratio between 3rd and 97th centile were established. In all cases the peak stimulated GH concentration was greater than 10 mg/l (1 mg = 2 IU, The First International Reference Preparation of hGH, MRC London, code 66/217 was used as standard) after provocation (exercise, arginine, clonidine, L-dopa, or glucagon).
- 제외기준 : -
- 연구대상 특성 (Kamp, 2002)

변수	중재군 (n=17)	비교군 (n=18)	p값
연령(year), mean±SD	8.4±1.7	7.4±1.8	-
Bone age (year)	5.4±1.5	5.0±1.9	-
Bone age delay at start (year)	3.0±1.1	2.4±1.1	-
남/녀, 명(%)	13/4 (76.5%/23.5%)	13/5 (72.2%/27.8%)	-
Height SDS	-2.9±0.60	-2.7±0.3	-
BMI SDS	-0.3±0.9	-0.8±0.6	-

중재

- 중재 : High dose GH treatment
 - 약제명: Genotropin (Pharmacia & Upjohn AB, Stockholm, Sweden)
 - 투여 용량: 0.5 mg/m² per day = 19 mg/kg per day;
 - 1.0 mg/m² per day = 38 mg/kg per day; and
 - 2.0 mg/m² per day = 75 mg/kg per day.
 - GH treatment was administered during two periods of three months with either 1.5 or 3.0 IU/m², separated by two washout periods of three months without GH treatment.
 - After one year of study, high dose GH treatment with 6.0 IU (= 2 mg) per m² per day was started. In children with a body surface area close to 1 m², this dose is equivalent to 0.21 IU (0.07 mg) per kg body weight per day (0.5 mg/kg/week). GH

1저자, 연도	Kamp, 2002 van Gool, 2010	Ref ID	#2035 #1367
---------	------------------------------	--------	----------------

treatment was discontinued after the onset of puberty had occurred.
 - 치료기간: 평균 3.3년 / high dose GH treatment duration 2.3년(2.0-5.0년)
 → all children received at least two full years of treatment. When puberty occurred after these two years, GH treatment was discontinued at the end of a complete year's treatment (for example, three or four years of GH treatment).

비교중재 ■ 비교중재 : No treatment

추적관찰 및 결과측정 ■ 추적관찰기간 : 1년, 2년, 3년, 4년, 5년 / 5~12년
 ■ 탈락률 및 탈락사유
 - 중재군 : 15% (3/20명) (Kamp 2002), 5.9% (1/17명) (van Gool 2010)
 - 비교군 : 10% (2/20명) (Kamp 2002), 33.3% (6/18명) (van Gool 2010)
 ■ 결과변수 : Ht SDS, Adult Ht

유효성 ■ 결과 변수
 - 연속형 자료

결과변수	측정시기	중재군		비교군		군 간 차이 mean ±SD	p값	S/ NS
		N	mean ±SD	N	mean ±SD			
Height SDS	baseline	17	-2.9±0.6	18	-2.7±0.3	-	<.001	S
	1년	17	-2.6±0.5	18	-2.6±0.4	-		
	2년	17	-1.8±0.5	18	-2.6±0.5	-		
	3년	17*	-1.3±0.5	17	-2.5±0.6	-		
	4년	12†	-1.3±0.6	9	-2.3±0.8	-		
5년	8‡	-1.4±0.8	7	-2.2±1.2	-			
Adult height SDS	f/u	16	-2.1±0.7	12	-1.9±0.6	-	.6	NS

* : GH treatment on 8명, off 9명
 † : GH treatment on 1명, off 11명
 ‡ : GH treatment on 0명, off 8명

결론 ■ 결론 :
 - (van Gool, 2010) High-dose GH treatment restricted to the prepubertal period in young ISS children augments height gain during treatment, but accelerates bone maturation, resulting in a similar adult height compared with the untreated controls.
 - (Kamp, 2002) High dose GH treatment before puberty accelerates bone age and induces an earlier onset of puberty. This may limit the potential therapeutic benefit of this regimen in ISS.

기타 ■ 연구비 지원 : This work was supported by a grant from ZonMw, The Netherlands Organisation for Health Research and Development (grant number 920-03-392, to S A van Gool); and by Pfizer (New York, NY, USA).
 ■ 연구프로토콜 : 확인되지 않음

※ Time scheme for GH-treated and control groups

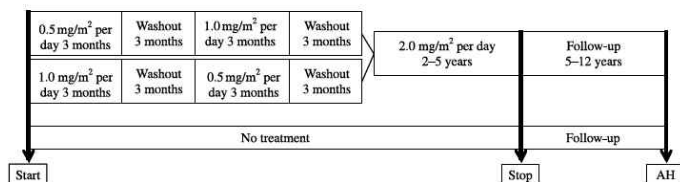


Figure 2 Time scheme for GH-treated and control groups. GH doses: 0.5 mg/m² per day = 19 µg/kg per day; 1.0 mg/m² per day = 38 µg/kg per day; and 2.0 mg/m² per day = 75 µg/kg per day.

- 자료추출 (8)

1저자, 연도	McCaughey, 1998	Ref ID	#3650
----------------	------------------------	---------------	--------------

연구특성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구설계 : RCT ■ 연구국가 : 영국 ■ 연구기관 : 지역사회 기반 연구로부터 모집(the community-based Wessex Growth Study) ■ 대상자 모집기간 : 구체적 언급 없음
------	---

연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 : Normal girls of height, 2 SD below mean height for age, pubertal children ■ 연구대상자 수 : 40명 (중재군 10명/대조군 8명/Non-consent control 22명) ■ 선정기준 : Normal girls of height : 2 SD below mean height for age ■ 제외기준 : One of these girls was diagnosed as having coeliac disease and was excluded. ■ 연구대상 특성
------	--

변수	중재군 (n=8)	비교군 (n=6)	Non-consent control (n=20)	p값
연령(year), mean±SD	6.24±0.38	6.14±0.62	6.22±0.71	.952
남/녀, 명(%)	0/8	0/6	0/20	NR
Height (cm)	101.7±.47	101.0±2.99	102.6±4.22	.615
Ht SDS	-2.52±0.26	-2.55±0.32	-2.32±0.19	.052

※ On detailed comparison there was no difference between the treated and untreated groups at the onset of the trial with respect to age, sex, height, parental height, birth details, bone age delay, socioeconomic status, or evidence of psychosocial deprivation.

중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재 : GH treatment - 약제명: Genotropin (Kabi Pharmacia) - 투여 용량: 30 IU/m²/week - 투여 경로: subcutaneous injections using an Autoinjector (Owen Mumford) - 중재기간: 평균 6.2년(범위 5.5-6.5년)
----	---

비교중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교중재 : No treatment
------	---

추적관찰 및 결과측정	<ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰기간 : 0, 12mo, 18mo, 24mo, 30mo, 36mo ■ 탈락률 및 탈락사유 <ul style="list-style-type: none"> - 중재군 : 30% (3/10); 여드름으로 인해 철회 1명, 부모 철회 1명, 최종 키 측정 거부 1명 - 비교군 : 25% (2/8); 이사 2명 - Non-consent control : 13.6% (3/22); 부모 거부로 인한 철회 2명, 최종 키 측정 거부 1명 ■ 결과변수 <ul style="list-style-type: none"> - Near final height (cm) - Near final height SDS - Near final height velocity (cm/year)
-------------	--

유효성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결과 변수 - 연속형 자료
-----	---

결과변수	측정시기	중재군		비교군		군 간 변화량 차이 mean±SD	p값	S/NS
		N	mean±SD	N	mean±SD			
Near final height (cm)	치료 후	8	155.3±6.4	6	147.8±2.6	-	-	-
Near final height SDS	치료 후	8	-1.14±1.06	6	-2.37±0.46	-	-	-
Near final height velocity (cm/year)	치료 후	8	0.6±0.7	6	1.0±0.7	-	-	-

1저자, 연도	McCaughey, 1998	Ref ID	#3650
결론	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결론 : In conclusion, short normal girls may respond well to growth-hormone treatment started in early to mid childhood. Untreated short normal girls may not reach target or predicted heights. Whether similar results will be found for short normal boys remains to be seen. Further randomised trials are needed to confirm our findings, to clarify the issues raised, and to explore further the psychological benefits of treatment. 		
기타	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구비 지원 : We thank Pharmacia and Upjohn Ltd for their support and Les Cox for independent bone-age analyses. ■ 연구프로토콜 : 확인되지 않음 		

- 자료추출 (9)

1저자, 연도	Barton, 1995	Ref ID	#2629																												
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구설계 : RCT ■ 연구국가 : 영국 ■ 연구기관 : 다기관(2개 기관) ■ 대상자 모집기간 : 언급 없음 																														
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 : short, prepubertal children ■ 연구대상자 수 : 29명 (중재1 10명/중재 2 10명/대조군 9명) ■ 선정기준 : height SDS <1.5 and their HtVSDS was greater than -1.5 over the preceding 12-month period using the standards of Tanner and Whitehouse (Tanner et al., 1966). Prior to entry all children underwent thorough endocrine investigation consisting of a provocative test of GH secretion (insulin induced hypoglycaemia test) combined with TRH and GnRH stimulation tests and a 24-hour profile with blood samples drawn at 20-minute intervals to determine spontaneous GH secretion. ■ 제외기준 : ■ 연구대상 특성 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>변수</th> <th>중재군 1 (n=10)</th> <th>중재군 2 (n=10)</th> <th>비교군 (n=9)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>연령(year), median (range)</td> <td>7.7 (5.4~9.5)</td> <td>7.3 (5.1~9.3)</td> <td>7.9 (7~9)</td> </tr> <tr> <td>Bone age delay (years)</td> <td>0.6 (-0.9~1.6)</td> <td>0.0 (-1.8~2.3)</td> <td>0.6 (0.3~2.1)</td> </tr> <tr> <td>남/녀, 명(%)</td> <td>6/4</td> <td>10/0</td> <td>8/1</td> </tr> <tr> <td>Ht SDS</td> <td>-2.1 (-3.1~-1.7)</td> <td>-2.0 (-2.7~-1.1)</td> <td>-2.2 (-3.1~-1.5)</td> </tr> <tr> <td>Ht velocity SDS</td> <td>-0.59 (-1.65~0.13)</td> <td>-0.25 (-0.86~0.89)</td> <td>-0.45 (-1.68~0.53)</td> </tr> <tr> <td>IGF-1 (U/ml)</td> <td>0.61 (0.3~1.16)</td> <td>0.47 (0.28~0.87)</td> <td>0.56 (0.06~1.52)</td> </tr> </tbody> </table>			변수	중재군 1 (n=10)	중재군 2 (n=10)	비교군 (n=9)	연령(year), median (range)	7.7 (5.4~9.5)	7.3 (5.1~9.3)	7.9 (7~9)	Bone age delay (years)	0.6 (-0.9~1.6)	0.0 (-1.8~2.3)	0.6 (0.3~2.1)	남/녀, 명(%)	6/4	10/0	8/1	Ht SDS	-2.1 (-3.1~-1.7)	-2.0 (-2.7~-1.1)	-2.2 (-3.1~-1.5)	Ht velocity SDS	-0.59 (-1.65~0.13)	-0.25 (-0.86~0.89)	-0.45 (-1.68~0.53)	IGF-1 (U/ml)	0.61 (0.3~1.16)	0.47 (0.28~0.87)	0.56 (0.06~1.52)
변수	중재군 1 (n=10)	중재군 2 (n=10)	비교군 (n=9)																												
연령(year), median (range)	7.7 (5.4~9.5)	7.3 (5.1~9.3)	7.9 (7~9)																												
Bone age delay (years)	0.6 (-0.9~1.6)	0.0 (-1.8~2.3)	0.6 (0.3~2.1)																												
남/녀, 명(%)	6/4	10/0	8/1																												
Ht SDS	-2.1 (-3.1~-1.7)	-2.0 (-2.7~-1.1)	-2.2 (-3.1~-1.5)																												
Ht velocity SDS	-0.59 (-1.65~0.13)	-0.25 (-0.86~0.89)	-0.45 (-1.68~0.53)																												
IGF-1 (U/ml)	0.61 (0.3~1.16)	0.47 (0.28~0.87)	0.56 (0.06~1.52)																												
중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재1 : standard dose GH treatment <ul style="list-style-type: none"> - 투여 용량: standard dose (20 IU/m²/week) - 치료기간: 2년 ■ 중재2 : high dose GH treatment <ul style="list-style-type: none"> - 투여 용량: high dose (40 IU/m²/week) - 치료기간: 2년 																														
비교중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교중재 : No treatment 																														
추적관찰 및 결과측정	<ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰기간 : 1년, 2년 ■ 탈락률 및 탈락사유 <ul style="list-style-type: none"> - 2명(이 중 1명은 원래 무치료군에 포함되었음): 2년 시점에 매일 주사 맞는 것을 싫어하여 연구 참여를 철회함 ■ 결과변수 <ul style="list-style-type: none"> - Ht SDS - Ht velocity SDS 																														
유효성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결과 변수 <ul style="list-style-type: none"> - 연속형 자료 																														

결과변수	측정시기	중재군 1 (standard dose)		중재군 2 (high dose)		비교군		p값	S/ NS
		N	median (range)	N	median (range)	N	median (range)		
Ht SDS	baseline	10	-2.1 (-3.1~-1.7)	10	-2.0 (-2.7~-1.1)	9	-2.2 (-3.1~-1.5)	-	-
	1년	10	-1.7 (-2.8~-1.0)	10	-1.2 (-1.9~-0.4)	9	-2.1 (-3.3~-1.2)	-	-
	2년	10	-1.4 (-2.5~-0.6)	9	-1.0 (-1.8~0.7)	-	-	-	-
Ht velocity SDS	2년	10	2.71	10	5.66	9	-0.48	-	-

- 결론
- 결론 : High dose (40 IU/m²/week) r-hGH treatment of children with idiopathic short stature resulted in a greater short-term acceleration in growth rate than 'standard' dose therapy without an excessive advance in skeletal maturity and probably represents the optimal growth promoting dose for short, normally growing children. Whether continued high dose r-hGH therapy increases final height requires further study. Left ventricular morphology and function remained within the normal range during r-hGH therapy but regular monitoring of cardiovascular status should continue in non-GHD children receiving r-hGH in high doses over a longer time period.
- 기타
- 연구비 지원 : The Growth Research Centre is generously supported by Children Nationwide and Pharmacia, Stockholm, Sweden.
 - 연구프로토콜 : 확인되지 않음

- 자료추출 (10)

1저자, 연도	McCaughey, 1994	Ref ID	#10428
	Daubeney, 1995		#10220

연구특성

- 연구설계 : RCT
- 연구국가 : 영국
- 연구기관 : 지역사회 기반 연구로부터 모집(the community-based Wessex Growth Study)
- 대상자 모집기간 : 구체적 언급 없음

연구대상

- 연구대상 : short, normal, prepubertal children
- 연구대상자 수 : 41명 (중재군 명/대조군 명)
- 선정기준 : All the children had a stimulated growth hormone concentration greater than 7.5 $\mu\text{g/l}$ (15 mU/l) to either clonidine or sleep, or both, ranging from 7.7 to 38.3 $\mu\text{g/l}$ (15.4 to 76.5 mU/l).
- 제외기준 : Clinical examination and screening tests had already excluded any known pathology or recognisable causes of short stature.
- 연구대상 특성

변수	중재군 (n=21)	비교군 (n=20)	전체
연령(year), mean \pm SD	-	-	7.8 \pm 0.5
남/녀, 명(%)	11/10 (52.4%/47.6%)	12/8 (60%/40%)	-
IGF-1 ($\mu\text{g/l}$), mean \pm 2 SEM	131 \pm 23	136 \pm 26	-

- there were no differences between the groups at the onset of the study for age, sex, height, parental height, birth weight, bone age, or socioeconomic status.

중재

- 중재 : GH treatment
- 약제명: Genotropin (Kabi Pharmacia)
- 투여 용량: 30 IU/m²/week
- 치료기간: 3년

비교중재

- 비교중재 : No treatment

추적관찰 및

- 추적관찰기간 : 0, 6, 12, 18, 24, 30, 36개월

결과측정

- 탈락률 : 중재군 28.6% (6/21명), 대조군 35.0% (7/20명)
- 결과변수
- Ht SDS
- height velocity

유효성

- 결과 변수

McCaughey (1994)

- Ht SDS : Ht SDS in GH-treated prepubertal children with ISS changed from -2.4 to -1.2 at three years, compared with no change from -2.4 in untreated controls (P < 0.001) (McCaughey 1994).

- height velocity : a significant difference in GV at three years was found between GH-treated prepubertal children and untreated controls: 6.4 cm/yr versus 5.2 cm/yr, respectively (P < 0.003)

Duabeney (1995)

결과변수	측정시기	중재군		비교군		군 간 차이 mean \pm SD	p값	S/ NS
		N	mean \pm SD	N	mean \pm SD			
Ht (cm)	baseline	15	111 \pm 3	13	110 \pm 3	1.0 \pm 0.9	-	NS
	4년	15	141 \pm 5	13	131 \pm 5	10 \pm 1.9	<.0005	S
Ht SDS	baseline	15	-2.4 \pm 0.3	13	-2.5 \pm 0.4	0.1 \pm 0.1	-	NS
	4년	15	-1.2 \pm 0.5	13	-2.5 \pm 0.7	1.3 \pm 0.2	<.0005	S

1저자, 연도	McCaughey, 1994 Daubeney, 1995	Ref ID	#10428 #10220
결론	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결론 : In conclusion, we can confirm that growth hormone treatment has a positive effect on growth in short normal children in the short term, but, as has been stressed by others, the long term outcome in terms of final adult height and unwanted side effects is unknown. It is most important that longitudinal studies are completed and that final height data are collected. Secondly, we have noted persisting significant differences in body composition, with increased lean body mass, and also persisting hyperinsulinaemia in children treated with growth hormone. It is imperative that close monitoring, particularly of biochemical and body composition changes, is continually performed. Ultimately, we may be able to define specific treatment criteria, but further study is still required. 		
기타	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구비 지원 : The authors gratefully acknowledge the support provided by Kabi Pharmacia UK Ltd and AB Sweden. ■ 연구프로토콜 : 확인되지 않음 		

- 자료추출 (11)

1저자, 연도	Blizzard, 1989	Ref ID	#11047
----------------	-----------------------	---------------	---------------

연구특성

- 연구설계 : RCT (Genentech Collaborative Study)
- 연구국가 : 미국
- 연구기관 : 다기관(10개 기관)
- 대상자 모집기간 : 구체적 언급 없음

연구대상

- 연구대상 : ISS, prepubertal children
- 연구대상자 수 : 121명 (중재군 63명/대조군 58명)
- 선정기준 :
 - Age \geq 5 yr
 - Height \geq 2 SD less than mean for age (\ll 3rd percentile)
 - Birth weight \geq 2.5 kg
 - Serum GH \geq 10 ng/ml on at least one test
 - Bone age: girls 9 yr or less; boys 10 yr or less
 - Prepubertal
- 제외기준 :
 - Diabetes mellitus
 - Hypothyroidism
 - Any chronic systematic illness, including malignancy
 - Any bone or cartilage dysplasia
 - Psychosocial dwarfism
 - Previous growth-promoting therapy
 - Treatment for hyperactivity syndrome
- 연구대상 특성

변수	중재군 (n=63)	비교군 (n=58)	p값
연령(year), mean \pm SD	9.4 \pm 1.9	9.5 \pm 2.4	>.05
남/녀, 명(%)	46/17 (73.0%/27.0%)	43/15 (74.1%/25.9%)	>.05
Bone age (yr)	7.9 \pm 1.7	7.7 \pm 2.3	>.05
Height (cm)	118.0 \pm 9.1	118.0 \pm 11.2	>.05
Height SDS	-2.7 \pm 0.5	-2.8 \pm 0.6	>.05
Weight (kg)	22.1 \pm 4.3	21.9 \pm 5.1	>.05

중재

- 중재 : GH treatment
 - 약제명: 언급 없음
 - 투여 용량: Recombinant human GH was administered to the treated group subcutaneously three times a week at a dose of 0.1 mg/kg.
 - 치료기간: 1년

비교중재

- 비교중재 : No treatment

추적관찰 및

- 추적관찰기간 : 12개월

결과측정

- 탈락률 및 탈락사유
 - 중재군 : 20.6% (16/63)
 - 비교군 : 24.1% (14/58)
- 결과변수
 - Growth rate

유효성

- 결과 변수
 - 연속형 자료

결과변수	측정시기	중재군		비교군		군간 차이	p값	S/ NS
		N	mean±SD	N	mean±SD	mean±SD		
Growth rate (cm/yr)	baseline	50	4.7±1.2	44	4.4±1.3	-	-	-
	12mo	50	7.3±1.2	44	4.7±1.1	-	<.0005	S

결론 ■ 결론 : There were no side effects of growth hormone treatment. The results suggest that children who have significant short stature and slow growth may benefit from a trial of growth hormone therapy.

기타 ■ 연구비 지원 : 언급 없음
 ■ 연구프로토콜 : 확인되지 않음

- 자료추출 (12)

1저자, 연도	Wit, 1989	Ref ID	#2992																																															
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구설계 : RCT ■ 연구국가 : 네덜란드 ■ 연구기관 : 다기관(5개 기관) ■ 대상자 모집기간 : 언급 없음 																																																	
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구대상 : Prepubertal Children with short stature ■ 연구대상자 수 : 30명 (중재군 20명/대조군 10명) ■ 선정기준 : 1) a height standard deviation score (SDS) below -2.5 compared with the 1980 Dutch nation-wide references; 2) well-documented growth data for the previous year and a one year growth velocity below the P25 for bone age; 3) skeletal age, according to Tanner & Whitehouse, 20 Bones (TW2-20), of less than 11 years in boys and 10 years in girls; 4) no signs of puberty; 5) plasma GH peaks above 15 mU/l in at least one of the standard provocation tests (arginine, L-dopdpropranolol, clonidine, glucagon, exercise); 6) normal thyroid function and normal skull radiographs; 7) absence of my clinical or biochemical evidence of organic disease, psychological problems, malnutrition or gluten enteropathy (considered as excluded in case of a normal faecal fat and nitrogen excretion and a normal serum IgA); 8) no previous therapy with GH or anabolic steroids. ■ 제외기준 : - ■ 연구대상 특성 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>변수</th> <th>중재군 (n=20)</th> <th>비교군 (n=10)</th> <th>전체</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>연령(year), mean±SD</td> <td>10.0±1.7</td> <td>9.7±1.6</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Bone age</td> <td>7.9±1.7</td> <td>7.7±2.0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>남/녀, 명(%)</td> <td>14/6 (70%/30%)</td> <td>7/3 (70%/30%)</td> <td>21/9 (70%/30%)</td> </tr> </tbody> </table>			변수	중재군 (n=20)	비교군 (n=10)	전체	연령(year), mean±SD	10.0±1.7	9.7±1.6	-	Bone age	7.9±1.7	7.7±2.0	-	남/녀, 명(%)	14/6 (70%/30%)	7/3 (70%/30%)	21/9 (70%/30%)																															
변수	중재군 (n=20)	비교군 (n=10)	전체																																															
연령(year), mean±SD	10.0±1.7	9.7±1.6	-																																															
Bone age	7.9±1.7	7.7±2.0	-																																															
남/녀, 명(%)	14/6 (70%/30%)	7/3 (70%/30%)	21/9 (70%/30%)																																															
중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재 : Methionyl GH treatment - 약제명: somatrem (Somatonorm[®], KabiVitrum, Stockholm, Sweden) ※ biosynthetic methionyl growth hormone - 투여 용량: daily 2 IU/m² body surface, S.C. - 치료기간: 1년 																																																	
비교중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교중재 : No treatment 																																																	
추적관찰 및 결과측정	<ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰기간 : 1년 ■ 탈락률 및 탈락사유 <ul style="list-style-type: none"> - 중재군 : 2명 - 비교군 : 0명 ■ 결과변수 <ul style="list-style-type: none"> - growth velocity - Height SDS 																																																	
유효성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결과 변수 - 연속형 자료 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">결과변수</th> <th rowspan="2">측정시기</th> <th colspan="2">중재군</th> <th colspan="2">비교군</th> <th rowspan="2">군 간 차이 mean±SD</th> <th rowspan="2">p값</th> <th rowspan="2">S/ NS</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>mean±SD</th> <th>N</th> <th>mean±SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Ht velocity</td> <td>baseline</td> <td>18</td> <td>4.3±1.4</td> <td>10</td> <td>4.5±0.9</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>1년</td> <td>18</td> <td>7.3±1.1</td> <td>10</td> <td>4.3±0.6</td> <td>-</td> <td>-</td> <td><.0001</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ht SDS</td> <td>baseline</td> <td>18</td> <td>-3.6±0.8</td> <td>10</td> <td>-3.4±0.5</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>1년</td> <td>18</td> <td>-3.1±0.7</td> <td>10</td> <td>-3.3±0.5</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>.0001</td> </tr> </tbody> </table>			결과변수	측정시기	중재군		비교군		군 간 차이 mean±SD	p값	S/ NS	N	mean±SD	N	mean±SD	Ht velocity	baseline	18	4.3±1.4	10	4.5±0.9	-	-	-	1년	18	7.3±1.1	10	4.3±0.6	-	-	<.0001	Ht SDS	baseline	18	-3.6±0.8	10	-3.4±0.5	-	-	-	1년	18	-3.1±0.7	10	-3.3±0.5	-	-	.0001
결과변수	측정시기	중재군				비교군		군 간 차이 mean±SD	p값				S/ NS																																					
		N	mean±SD	N	mean±SD																																													
Ht velocity	baseline	18	4.3±1.4	10	4.5±0.9	-	-	-																																										
	1년	18	7.3±1.1	10	4.3±0.6	-	-	<.0001																																										
Ht SDS	baseline	18	-3.6±0.8	10	-3.4±0.5	-	-	-																																										
	1년	18	-3.1±0.7	10	-3.3±0.5	-	-	.0001																																										

1저자, 연도	Wit, 1989	Ref ID	#2992
결론	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결론 : To summarize, GH therapy in a physiological dosage to short slowly growing children significantly increases growth rate during the first year of therapy, but to a lesser degree than observed in classical GH deficiency. Neither quantitative analysis of endogenous GH secretion nor plasma IGF-I determinations facilitate the selection process of whom to treat, in contrast to auxological data before and during the first months of treatment. However, one must await further studies to determine whether or not these auxological variables are also predictive for final height. 		
기타	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구비 지원 : This study was supported by a Nordisk (Denmark) Grant for the study of Growth and by KabiVitrum (Sweden). ■ 연구프로토콜 : 확인되지 않음 		

2. 안전성 결과

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성 1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량 3) 약제명	추적관찰	안전성 결과		결과 및 결론
						전체 부작용 발생률	주요 부작용	
1	Park (2021) 한국	1) 코호트 연구, 후향적 2) 의무기록 리뷰	1) ISS 1,128명 2) Ht SDS < 2 3) 10.6±2.2세 4) 10.1±2.8세	1) 약 2년 2) NR 3) Genotropin (28.5%), Saizen (28.4%), Growthropin-2 (26.9%), Eutropin (14.1%), Norditropin (2.2%)	(~9년)	-	<ul style="list-style-type: none"> • 척추측만증 <ul style="list-style-type: none"> - 척추측만증 신규 발생: 3.7% (40/1,093명) - 척추측만증 진행: 16.4% (11/75명) 	척추측만증의 발생 및 진행은 GH 종류 및 치료기간에 따른 차이가 없었음
2	Hou (2020) 중국	1) 코호트 연구, 후향적 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 150명 2) -2.26±0.08 3) 8.9±0.2세 4) 7.4±0.2세	1) 1년 이상 2) 0.32-0.42 mg/(kg·wk) 3) 언급 없음	~1년	-	<ul style="list-style-type: none"> • 고혈당 <ul style="list-style-type: none"> - 공복 고혈당: 12.7% (19/150) - 공복시 고인슐린혈증: 10.7% (16/150) • 양성두개내압 항진: 0% • 대퇴골두골단분리증: 0% • 갑상선저하증: 4.7% (7/150) 	GHD와 ISS 환자의 GH 효과 및 안전성을 비교한 연구로, - 공복시 고인슐린혈증은 GHD 환자군에 비해 ISS 환자군에서 유의하게 높았으며(4.6% vs. 10.7%, p=0.04) - 갑상선저하증의 발생률은 GHD 환자군에 비해 ISS 환자군이 유의하게 낮았음(11.1% vs. 4.7%, p=0.04) 장기간 치료 시, 공복 인슐린과 갑상선 기능에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요함
3	Jung (2020) 한국	1) RCT§ 2) 대상자 보고 및 평가자가 관찰한 모든 AE를 기록함	1) ISS 36명 2) -2.4±0.4 3) 6.3±1.5세 4) ≤ 12세	1) 6개월 2) 0.469 mg/kg·wk 3) Norditropin	~6개월	<ul style="list-style-type: none"> • AE : 69.4% (25명, 70건) • Serious AE : 11.1% (4명, 4건) 	<ul style="list-style-type: none"> • 사망: 0% • 두드러기: 8.3% (3명, 3건) 	No unexpected AEs were reported. Safety of GH was consistent with the known safety profile.
4	Child (2019) 다국가(미국 91%)	1) 코호트 연구, 전향적(※ 연구명: GeNeSIS) 2) GH 치료와의 관련성 여부에 관계 없이 보고된 모든 부작용을 기록함	1) ISS 2,450명 2) -2.3±0.8 3) 11.5±3.0세 4) BA-CA : -1.3±1.4세	1) 4.6±2.7년 2) 0.34-0.38 mg/kg/week 3) NR	~평균 4년	<ul style="list-style-type: none"> • TEAE : 23.9% (586/2,450명) 	<ul style="list-style-type: none"> • 척추측만증: 1.6% (39명) • 갑상선저하증: 1.3% (31명) • 관절통(arthralgia) : 1.8% (44명) 	most were common childhood conditions or previously reported in GH treated patients. No ISS-specific safety issues were identified.

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성 1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량 3) 약제명	추적관찰	안전성 결과		결과 및 결론
						전체 부작용 발생률	주요 부작용	
5	Deal (2018) 다국가 연구로, 캐나다 아동에 해당한 결과만 제시함	1) 코호트 연구, 전향적(※ 연구명: GeNeSIS) 2) 모든 부작용은 연구자가 판단한 후 분류하여 기록함(MedDRA 이용)	1) ISS 38명(전체 대상자는 850명이나, 이 중 1년 이상 추적관찰한 환자는 833명이고, 이 중 ISS 환자는 38명이었음) 2) -2.57 3) 12.9세 4) NR	1) 2.7년 2) 0.24 mg/kg per week 3) NR	1년 이상	<ul style="list-style-type: none"> TEAE : 55.3% (21명) Serious TEAE : 7.9% (3명) 치료 관련 TEAE : 5.3% (2명) 	<ul style="list-style-type: none"> 척추측만증: 0% 갑상선저하증: 0% 관절통: 2.6% (1명) 	GH 치료와의 관련성이 확인된 부작용은 없었음
6	Quigley (2017) 다국가	1) 코호트 연구, 전향적(※ 연구명: GeNeSIS) 2) 모든 부작용은 연구자가 판단한 후 분류하여 기록함(MedDRA 이용)	1) ISS 1,018명 2) -2.4±0.7 3) 10.3±3.1세 4) NR	1) 평균 7.3년 2) 0.33 mg/kg/wk 3) NR	4년 이상	-	<ul style="list-style-type: none"> 사망: 1명(GH 치료 중단 후 6개월 시점에 뇌수막염으로 사망) <p>※ Standardized mortality ratios (SMR)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ISS : 0.20, 95% CI (0.01, 1.10) - 전체(9,504명) : 0.77, 95% CI (0.56, 1.05) - GHD (5,955명) : 0.75, 95% CI (0.50, 1.08) - TS (948명) : 0.51, 95% CI 0.06, 1.83) <p>⇒ GH 치료 아동에서 사망률의 유의한 증가는 확인되지 않음</p>	<ul style="list-style-type: none"> - GH 치료 아동에서 사망률의 유의한 증가는 확인되지 않음 - Mortality was elevated for children with prior malignancy and those with underlying serious non-GH-deficient medical conditions.
7	Rhie (2019) 한국	1) registry (※ 연구명: LG Growth Study) 2) 의무기록 리뷰 및 대상자 인터뷰를 통해 수집	1) ISS 315명 2) -2.17 3) 9.05세 4) 8.4세	1) NR 2) 0.26 mg/kg/week 3) Eutropin	성장판 폐쇄 후 2년 까지(치료 종료 후 중 위값 1년 [0-9.55 년])	<p>치료기간 중 (on-treatment):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE : 22.2 (70명) • ADR : 5.4% (17명) • SAE : 1.9% (6명) <p>전체 연구기간:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE : 22.2% (70명) • ADR : 5.4% (17명) • SAE : 1.9% (6명) 	<ul style="list-style-type: none"> • 사망: 0% • 종양: 0% • 고혈당(당뇨, 고혈당, 내당능장애): 0.32% (1명) • 척추측만증: 0% • 양성두개내압항진: 0% • 갑상선저하증: 0.32% (1명) • 여성형 유방: 0.32% (1명) 	The incidence of AEs of interest in rhGH-treated patients was low, and most of the neoplasms were benign and/or non-related to rhGH.

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성 1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량 3) 약제명	추적관찰	안전성 결과		결과 및 결론
						전체 부작용 발생률	주요 부작용	
8	Chung (2018) 한국	1) RCT§ (※ 연구명: SYNERGY) 2) 치료 일지에 기록된 내용으로 수집	1) ISS 60명 2) -2.26±0.37 3) 6.79±1.54세 4) 5.21±1.56세	1) 6개월 2) 0.40 mg/kg/week 3) Saizen	~6개월/12 개월	중재군(~6개월) • TEAE : 64.4% (38명, 93건) • Serious TEAE : 5.1% (3명, 3건) • 치료 관련 AE : 0% • 치료 관련 serous TEAE : 0% 중재군(~12개월) • TEAE : 71.2% (42명, 179건) • Serious TEAE : 5.1% (3명, 5건) • 치료 관련 AE : 0% • 치료 관련 serous TEAE : 0%	-	The safety profile for the SYNERGY study was consistent with the known profile of r-hGH and no new safety concerns were reported for the children with ISS treated with r-hGH.
9	Hwang (2018) 한국	1) RCT* 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 46명(14/14/14) 2) -2.25/-2.28/-2.28 3) 5.86/5.36/6.07 4) 5.6/4.72/5.49	1) 26주 2) · 중재1 : 0.37 mg/kg/week · 중재2 : 0.5 mg/kg/week · 중재3 : 0.7 mg/kg/week 3) NR	30주	• AE 발생률 - 중재1 7명(44%), 중재 2 9명(64%), 중재3 10명(63%) ⇒ (serious AE) 보고된 AE 중, serious AE 는 moderate intensity 3건 (meningitis, laceration, atopic dermatitis), severe intensity 1건 (thermal burn)이 보고됨. 그러나, GH 치료와의 인과관계는 확인되지 않음	◦ 관절통: 2.2% (1명) ◦ 발진: 2.2% (1명)	Both doses of LB03002 were well tolerated and their safety profiles were comparable with that of daily rhGH.

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성 1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량 3) 약제명	추적관찰	안전성 결과		결과 및 결론
						전체 부작용 발생률	주요 부작용	
10	Kim (2018) 한국	1) RCT§ 2) 모든 부작용(임상증상 및 검사결과)을 기록함(MedDRA 사용)	1) ISS 36명(중재군) 2) -2.35±0.58 3) 6.75±1.79세 4) 5.11±1.84세	1) 6개월(※ 대조군의 경우, 연구시작 26주 후에 GH 치료를 받았으나, 안전성 결과가 구분하여 제시되지 않아 중재군의 안전성 결과만 포함) 2) 0.37 mg/kg/week 3) Growthropin	1년	• AE : 69.4% (21명, 71건) • Serious AE : pharyngotonsillitis (1건), hypertrophy of the adenoids (1건) → GH 치료와 관련되지 않으며, 후유증 없이 회복됨 • ADR : 중재군에서 1건 (mild rash) 발생 • Serious ADR : 보고되지 않음	-	Growthropin-II was well tolerated and safe over 1 year of treatment.
11	Ying (2018) 중국	1) 코호트 연구, 후향적 2) 매 방문 시점마다 부작용 발생에 대해 묻고, 치료와의 관련성 조사함	1) ISS 200명 2) NR 3) 9.03±0.21세 4) 7.3~7.48세	1) (~4년) 2) 0.35~0.42 mg/kg·wk 3) NR	치료기간, 치료 후 1년 시점	-	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 고혈당 During the treatment - hyperglycemia : 21.5% (43명) ⇒ GH 치료 중단 후, 97.7% (42명)이 정상으로 돌아옴 치료 후 1년 시점 - persistent hyperglycemia : 2.3% (1명) - temporary hyperglycemia : 17% (34명) ⇒ hyperinsulinemia : 치료 중단 후 2~4주 내에 정상으로 돌아옴 ◦ 양성 두개내압 항진(intracranial hypertension) : 발생하지 않음 ◦ 갑상선저하증 - thyroid function 이상: 6% (12명) ⇒ 갑상선 기능 감소 아동에게 L-thyroxine sodium 투여 	good safety

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성 1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량 3) 약제명	추적관찰	안전성 결과		결과 및 결론
						전체 부작용 발생률	주요 부작용	
12	Counts (2015) 미국	1) RCT* 2) 부작용 보고 및 임상 평가에 기반하여 안전성 분석 수행	1) ISS 316명 - 중재1 (formula-based dose) 202명 - 중재2 (standard dose) 114명 2) -2.63 ~ -2.47 3) 7세 이상(33.9%), 7세 초과(66.1%) 4) 6.9~7.1세	1) 4년 2) - 중재1 (individualized, formula-based dose) : 0.18~0.70 mg/kg/wk - 중재2 (standard weight-based dose) : 0.37 mg/kg/wk 3) Genotropin	4년	<ul style="list-style-type: none"> • AE <ul style="list-style-type: none"> - 중재1 83.3% (165명) - 중재2 87.3% (103명) ⇒ 대부분 AE는 경증이었 음 • 치료 관련 AE <ul style="list-style-type: none"> - 중재1 26.3% (52명) - 중재2 23.7% (28명) • Serious AE <ul style="list-style-type: none"> - 중재1 3.5% (7명) - 중재2 11.0% (13명) 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 사망 : 발생하지 않음 ◦ 척추측만증 <ul style="list-style-type: none"> - 중재1 6.1% - 중재2 6.8% 	<ul style="list-style-type: none"> - 대부분 AE는 경증이었으며, 사망은 발생하지 않음 - 새롭게 확인된 치료 관련 안전성의 문제는 확인되지 않음
13	Counts (2013) 미국	1) RCT* 2) 부작용 보고 및 임상 평가에 기반하여 안전 성 분석 수행	1) ISS 316명 - 중재1 (formula-based dose) 202명 - 중재2 (standard dose) 114명 2) -2.63 ~ -2.47 3) 7세 이상(33.9%), 7세 초과(66.1%) 4) 6.9~7.1세	1) 2년(※ 전체 4년 중 2년 시 점 결과 보고임) 2) - 중재1 (individualized, formula-based dose) : 0.18~0.70 mg/kg/wk - 중재2 (standard weight-based dose) : 0.37 mg/kg/wk 3) Genotropin	2년	<ul style="list-style-type: none"> • AE : 중재1 76.3%, 중 재2 78.0% • 치료 관련 AE : 중재1 30.3%, 중재2 23.7% • SAE : 중재1 1.5%, 중 재2 5.1% ⇒ 치료 관 련성은 확인되지 않음 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 사망 : 0건 	<ul style="list-style-type: none"> - 대부분 AE는 경증이었으며, 사망은 발생하지 않음 - 새롭게 확인된 치료 관련 안전성의 문제는 확인되지 않음
14	Tao (2015) 중국	1) non-RCT* 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 27명(중재군) 2) -2.75±0.59 3) 6.98±2.00세 4) 5.98±2.58세	1) 2년 2) 0.35~0.42 mg/kg/wk 3) NR	2년	<ul style="list-style-type: none"> • SAE : No serious adverse reactions were found in association with rhGH use during the two-year study period. 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 고혈당 : 0건 ◦ 갑상선 기능 이상: 0건 ◦ 기타: 주사 부위의 피부 발적 및 부종 2건 → 온 찜질 후 회복됨 	No serious adverse reactions were found in association with rhGH use during the two-year study period.
15	Jeong (2014) 한국	1) 코호트 연구, 후향적 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 34명 2) -2.23±0.27 3) 6.47±1.7세 4) CA-BA : 1.32±0.56세	1) 1년 2) 0.23 mg/kg/wk 3) NR	1년	<ul style="list-style-type: none"> • 치료 관련 AE는 발생하 지 않았다고 보고함 	-	
16	Kim (2014) 한국	1) 코호트 연구, 전향적 2) 모든 부작용(임상증상 및 검사결과)을 기록 함(MedDRA 사용)	1) ISS 36명 2) -2.35±0.53 3) 7.9±1.9세 4) 6.9±1.7세	1) 26주 2) 투여용량: 0.37 mg/kg/wk 3) Eutropin	26주	<ul style="list-style-type: none"> • AE : 63.9% (36명, 65 건) 	-	favorable safety profile

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성 1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량 3) 약제명	추적관찰	안전성 결과		결과 및 결론
						전체 부작용 발생률	주요 부작용	
17	Sotos (2014) 미국	1) 코호트 연구, 후향적 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 88명 2) 1명(-1.81)을 제외한 모든 아동이 -2.0 Ht SDS 미만임 3) 남아 11.9±3.3세, 여아 12.0±1.9세 4) 남아 9.0세(NFSS), 9.1세(FSS), 여아 9.4세(NFSS), 10.3세(FSS)	1) 남아 5.2년, 여아 3.5년 (범위: 2-8년) 2) 0.32 mg/kg/wk 3) NR	2-8년	• AE : 발생하지 않음	-	The treatment was safe. There were no significant adverse events.
18	Cohen (2013) 미국	1) RCT§ 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 148명(중재군 113명, 대조군 35명) 2) -2.53±0.50 3) 8.55±2.86세 4) 6.5±2.3세	1) 1년 2) 59 µg/kg/day → (단위 변 환) 0.41 mg/kg/wk 3) Norditropin	1년	• AE : I 91.2%, C 82.9% • SAE : I 1명 (pneumonia), C 1명 (depression and suicidal ideation)	-	성장호르몬 치료의 부작용은 내약성에 문제가 없으며(well tolerated), 대 조군과 유사한 수준임
19	Bell (2010) 미국	1) registry (※ 연구명: NCGS) 2) 모든 AE는 보고하도 록 하였으며, 이는 Genentech Drug Safety scientist가 검토함	1) ISS 9,778명 2) (-2.7±0.9) 3) (10.9±3.5세) 4) (-2.1세) ※ 2), 3), 4)에 해당하 는 내용은 Bell (2010) 문헌에 구체적으로 명시 되지 않았으나, 초기 보 고 문헌 참고하여 기재 함(Kemp, 2005; Root, 1998)	1) 3.6년(3~7년) 2) 0.30±0.06 mg/kg/wk 3) NR	약물 중지 시점까지	• AE : 3.6% • SAE : 0.7%	◦ 사망: 0건 ◦ 종양: 악성 종양 0건, 백혈병 0건, 이차 종양 0건, Intracranial tumor 재발 0건 ◦ 고혈당: DM 0.1% ◦ 척추측만증: 0.2% ◦ 양성 두개내압 항진: 0건 ◦ 대퇴골두골단부리증 : 0건 ◦ 기타 - AI (adrenal insufficiency) : 0건 - 췌장염: 0건	Although ISS patients are at the lowest risk for all associated complications and the AEs described in the at-risk groups still remain low, continued vigilance on the part of the practitioner remains the most effective way to ensure long-term safety.
20	Kemp (2005) 미국	1) registry (※ 연구명: NCGS) 2) 모든 AE는 보고하도 록 하였으며, 이는 Genentech Drug Safety scientist가 검토함	1) ISS 8,018명 2) -2.7±0.9 3) 10.9±3.5세 4) NR	1) 3.6년(3~7년) 2) 0.30±0.06 mg/kg/wk 3) NR	~7년	• AE : 274건 발생 • SAE : 53건 발생(사망 2건, 림프종 1건, 자살 1건) ⇒ 치료와 관련이 없는 것으로 확인됨	◦ 사망: 2건 ◦ 종양: 5건 ◦ 고혈당: 당뇨 5건 ◦ 기타 - 자살: 1건 - Single seizures : 6건 - Epileptic seizures : 1건	No new safety signals specific to the NCGS ISS population were observed.

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성 1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량 3) 약제명	추적관찰	안전성 결과		결과 및 결론
						전체 부작용 발생률	주요 부작용	
21	Darendeliler (2007) 미국	1) 코호트 연구, 전향적 (※ 연구명: KIGS database) 2) (구체적 언급 없음)	1) ISS 5,286명 2) (구체적 언급 없음) 3) 9.5세 4) (구체적 언급 없음)	1) 구체적 언급 없음 2) 0.25 mg/kg/wk 3) Genotropin	구체적 언급 없음	-	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 특발 두개내압 항진: 0% ◦ 대퇴골두골단분리증 : 0.04% (2/5,286명) 	The incidences of IIH and SCFE in this analysis are lower than the values reported in previous KIGS analyses and comparable to other databases. Patients with TS, organic GHD, PWS and CRI seem to be more prone to these side effects.
22	Quigley (2005) 다국가(미국, 유럽)	1) RCT 연구 2편의 안전성 결과를 통합하여 제시함(Leschek, 2004; Wit, 2005) 2) 개별 연구에 구체적으로 제시됨	1) ISS 276명(37+239) 2), 3), 4) 개별 연구에 구체적으로 제시됨	개별 연구(Leschek, 2004; Wit, 2005) 참고	개별 연구에 구체적으로 제시됨	<ul style="list-style-type: none"> • SAE <ul style="list-style-type: none"> - 사망: 1명 - Life-threatening event : 0명 - 종양: 2명(One of these patients subsequently died from a desmoplastic small round cell tumor after discontinuing study ISS2) - 입원, 수술: 15명 - 입원, 기타: 21명 - 기타: 5명(One case of accidental overdose of a nontherapeutic agent and four cases of convulsions (study ISS2)) 	<ul style="list-style-type: none"> • AE <ul style="list-style-type: none"> ◦ 고혈당: 당질대사 변화 0.7% (2명) ◦ 척추측만증: 2.9% (8명) ◦ 양성 두개내압 항진: 0% ◦ 대퇴골두골단분리증: 0.4% (1명) ◦ 갑상선저하증: 0.7% (2명) ◦ 여성형 유방: 0% 	GH appears safe in ISS.
23	Wit (2005) 네덜란드	1) RCT* 2) 성장호르몬 치료와의 관련성에 관계없이 발생한 모든 부작용을 보고하고, 평가함	1) ISS 239명 (중재1 78명, 중재2 78명, 중재3 83명) 2) 중재1 -3.37±0.81, 중재2 -3.21±0.69, 중재3 -3.04±0.54 3) 중재1 9.43±2.40세, 중재2 9.88±2.16세, 중재3 9.95±2.25세 4) 중재1 7.40±2.56세, 중재2 8.09±2.28세, 중재3 8.01±2.06세	1) 2년 2) - 중재1 0.24 mg/kg/wk - 중재2 0.24 → 0.37 mg/kg/wk - 중재3 0.37 mg/kg/wk 3) Humatrope	-	<ul style="list-style-type: none"> • TEAE : 67.8% (162/239) • SAE :13.0% (31/239) • 치료 관련 SAE : 0.8% (2/239) 	- 사망 : 0건	

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성 1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량 3) 약제명	추적관찰	안전성 결과		결과 및 결론
						전체 부작용 발생률	주요 부작용	
24	Leschek (2004) 칠레	1) RCT§ 2) 치료를 받은 모든 환 자를 포함하여 분석함	1) ISS 68명 (I 37명, C 31명) 2) -2.8±0.5 3) 12.5±1.6세 4) 10.9±1.7세	1) 3.7년 2) 0.22 mg/kg/wk 3) Humatrope	3.7년	-	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 고혈당: 당뇨 중재군 0건, 비교군 0건 ◦ 척추축만증: 중재군 7명, 비교군 4명, $p=0.74$ ◦ 양성 두개내압 항진: 중재군 0건, 비교군 0건 ◦ 대퇴골두골단부리증: 중재군 0건, 비교군 0건 ◦ 여성형 유방: 중재군 1명, 비교군 1명, $p=1.00$ ◦ 기타 <ul style="list-style-type: none"> - One patient was diagnosed with stage III B Hodgkin's disease after 19 wk of GH treatment. 	
25	Lanes (2002) 베네수엘라	1) 단일군 연구 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 16명 2) -2.1±0.6 3) 9.5±0.9세 4) 8.1±1.2세	1) 3년 2) 0.1 IU/kg/day → (단위 변 환) 0.26 mg/kg/wk 3) NR	3년	• AE : 발생하지 않음	-	-
26	Lanes (1999) 베네수엘라	1) 단일군 연구 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 14명 2) -2.2±0.5 3) 10.9±1.4세 4) 8.8±1.5세	1) 1년 2) 0.1 IU/kg/day → (단위 변 환) 0.26 mg/kg/wk 3) NR	1년	• AE : 발생하지 않음	-	-
27	Rekers-Mom barg (1998) 다국가(유럽 9개국)	1) RCT* 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 202명 (중재1 68명, 중재2 71명, 중재3 63명) 2) 중재1 -0.9±1.3 중재2 -0.5±0.8 중재3 -0.7±0.9 3) 중재1 9.3±2.4세 중재2 9.9±2.2세 중재3 9.8±2.1세 4) 중재1 8.4±2.5세 중재2 8.8±1.8세 중재3 9.0±2.3세	1) 4년 2) - 중재1 0.2 mg/kg/wk - 중재2 0.3 mg/kg/wk - 중재3 0.2 → 0.3 mg/kg/wk 3) Humatrope	4년	• AE : AE로 인해 치료를 중단한 대상자 없음	-	-
28	Laron (1997) 이스라엘	1) 단일군 연구 2) 구체적 언급 없음	1) ISS 46명 2) -2 미만 3) 7.4±1.8세 4) 4.5±.5세	1) 2-5년 2) 0.1 IU/kg/day → (단위 변 환) 0.26 mg/kg/wk 3) Norditropin	치료 중단 후 1-2년	• AE : 주사부위 통증을 제외하고, 치료 관련 부 작용은 보고되지 않음	-	-

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성 1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량 3) 약제명	추적관찰	안전성 결과		결과 및 결론
						전체 부작용 발생률	주요 부작용	
29	김덕희(1996) 한국	1) 코호트 연구 2) 구체적인 언급 없음	1) ISS 98명 2) -1.35 ± 2.67 3) 11.4 ± 1.6 세 4) 10.4 ± 2.1 세	1) 2년 2) 0.1 IU/kg/day → (단위 변환) 0.26 mg/kg/wk 3) NR	2년	-	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 혈당 변화: 치료 전 97.5 ± 10.5 mg%, 치료 후 100.1 ± 9.3, p값 = NS ◦ Free T4: 치료 전 1.06 ± 0.28, 치료 후 1.19 ± 0.19, p값 = NS ◦ 피부소양감: 3.1% (3/98) ◦ 손과 발이 커지는 경우: 3.1% (3/98) ◦ 기타 <ul style="list-style-type: none"> - 두통: 2.0% (2/98) - 체중 증가: 2.0% (2/98) 	ISS에 성장호르몬 치료에 따른 부작용에 관해서도 지속적인 추적관찰이 필요하다.
30	Barton (1995) 영국	1) RCT§ 2) 구체적인 언급 없음	1) ISS 20명 - 중재1 (표준용량) 10명 - 중재2 (고용량) 10명 2) 중재1 -2.1, 중재2 -2.0 3) 중재1 7.7세, 중재2 7.3세 4) Bone age delay : 중재1 0.6세, 중재2 0.0세	1) 2년 2) - 중재1 20 IU/m ² /week - 중재2 40 IU/m ² /week 3) NR	2년	• AE : 치료 기간 중 발생하지 않음	-	-
31	Loche (1994) 이탈리아	1) 단일군 연구 2) 구체적인 언급 없음	1) ISS 15명(중재1 7명, 중재2 8명) 2) 중재1 -2.5, 중재2 -2.4 3) 중재1 10.5 ± 2.1 세, 중재2 11.8 ± 0.8 세 4) 중재1 8.1 ± 2.3 세, 중재2 9.8 ± 1.0 세	1) 4-10년 2) - 중재1 0.5 U/kg per week - 중재2 1.0 U/kg per week 3) 구체적인 언급 없음	4-10년	• AE : 치료 기간 중 발생하지 않음	Blood glucose levels and serum concentrations of triiodothyronine, thyroxine, and thyrotropin remained within normal limits throughout the entire treatment period.	-
32	McCaughey (1994) 영국	1) RCT§ 2) 구체적인 언급 없음	1) ISS 41명 (I 21, C 20) 2) -2.42 3) 7.8 ± 0.5 세 4) NR	1) 3년 2) 30 IU/m ² /week 3) Genotropin	치료 후 3년 시점	-	- Mean fasting insulin (치료 후 3년 시점) : 중재군 66.7 ± 13.8 pmol/L, 비교군 44.5 ± 7.2 pmol/L (p < 0.01)	고인슐린혈증에 대한 지속적인 모니터링이 필요함

연번	1저자(연도) 연구국가	연구특성 1) 연구설계 2) 안전성 결과 확인 방법	대상 특성 1) 대상자 및 대상자수 2) Ht SDS 3) 치료시작시점 연령 4) 골 연령	GH 중재 특성 1) 치료기간(평균) 2) 투여 용량 3) 약제명	추적관찰	안전성 결과		결과 및 결론
						전체 부작용 발생률	주요 부작용	
33	Hopwood (1993) 미국	1) RCT* 2) 구체적인 언급 없음	1) ISS 92명 - 중재1(주당 3회 투여) 47명 - 중재2(daily) 45명 2) 중재1 -2.7 ± 0.5 , 중재2 -2.8 ± 0.6 3) 중재1 9.9 ± 2.1 세, 중재2 9.6 ± 1.9 세 4) 중재1 8.1 ± 2.1 세, 중재2 8.2 ± 1.6 세	1) 3년 2) 0.3 mg/kg per week 3) Nutropin	3년	-	- 혈청 thyroxine 수치 감소(치료 1년 시점) → L-thyroxine 투여(5명) - 일시적으로 mean fasting/식후 insulin 수치 증가	-
34	Blizzard (1989) 미국	1) RCT§ 2) 구체적인 언급 없음	1) ISS 63명 2) -2.7 ± 0.5 3) 9.4 ± 1.9 세 4) 7.9 ± 1.7 세	1) 1년 2) 0.3 mg/kg/wk 3) NR	1년	• AE : 발생하지 않음	There were no adverse effects of therapy for the treated group. There were no clinically important changes in biochemical or hematologic measures. Fasting blood glucose concentrations did not change significantly in either group, and there was no significant change in the mean serum thyroxine concentration (data not shown).	There were no side effects of growth hormone treatment.
35	Wit(1989) 네덜란드	1) RCT§ 2) 구체적인 언급 없음	1) ISS 20명 2) -3.6 ± 0.8 3) 10.0 ± 1.7 세 4) 7.9 ± 1.7 세	1) 1년 2) daily 2 IU/m ² body surface 3) Somatonorm	1년	• AE - 혈액 및 소변 검사 상 안전성 관련 변수의 유의한 변화는 확인되지 않음	-	

※ 다수의 질환을 대상으로 수행한 연구의 경우, ISS 환자 수만을 제시함

※ 단위변환: 1 IU = 0.33 mg (Rekers-Monbarg et al., 1998)

* 기존 연구유형은 RCT이지만, 안전성 검토를 위해 포함된 RCT인 경우에 해당함(예, 성장호르몬 용량 간 효과 비교)

§ 대조군의 경우, 첫 6개월 후, 나머지 6개월 동안 GH 치료를 받았으나, 안전성 결과는 이를 구분하고 있지 않아 중재군의 결과만 제시함

ADR, adverse drug reaction; AE, adverse event; GeNeSIS, the Genetics and Neuroendocrinology of Short Statue International Study; GH, growth hormone; KIGS, Pfizer International Growth Study database; ISS, idiopathic short stature; NCGS, National Cooperative Growth Study; SAE, serious adverse event; SDS, standard deviation score; SYNERGY, Saizen for Your New Life and Brighter Tomorrow without Growth Deficiency; TEAE, treatment-emergent adverse event, which refers to any event that began or worsened after study entry, irrespective of association with GH treatment.