의약품 품목허가 보고서

접수일자		2019.12.20.	접수번호	20190088019
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		자노벡스코리아(주)		
제 품 명		사이클로제스트질좌제400밀리그램(프로게스테론)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		프로게스테론		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		질좌제 / 프로게스테론 400mg		
신청 사항	효능효과	- 월경전 긴장증과 우울증 등 월경전 증후군 치료 - 산후우울증의 치료 - 여성의 ART(Assisted Reproductive Technology) 한 부분으로서 황체기 보충요법		
	용법용량	- 월경전 증후군 및 산후우울증 치료: 200mg 1일 1회에서 400mg 1일 2회로, 질 혹은 항문 삽입한다. 월경전증후군 치료를 위해 월경주기 제14일부터 시작하여 월경 시작일까지 투여한다. 만약 배란 시기부터 증상이 나타나면 제12일부터 치료를 시작한다. - 여성의 ART(Assisted Reproductive Technology) 한 부분으로서 황체기의 보충요법: 난모세포 채취부터 시작하여 400mg을 1일 2회 질 내 삽입한다. 임신 사실이 확인되었을 경우, 해당 약제를 38일 동안 계속해서 투여해야 한다.		
최종 허가 사항	허가일자	'20.11.25		
	효능·효과	여성의 ART(Assisted Reproductive Technology) 한 부분으로서 황체기 보충요법		
	용법·용량	난모세포 채취부터 시작하여 400mg을 1일 2회 질 내 삽입한다. 임신 사실이 확인되었을 경우, 해당 약제를 38일 동안 계속해서 투여해야 한다.		
	사용상의 주의사항	별도 첨부		
	저장방법 및 사용기간	실온(1~30℃)보관, 차광기밀용기, 제조일로부터 48개월		
	허가조건	-		
국외 허가현황		-		

허가부서	허가총괄담당관	**허가담당자**	김성란주무관, 채주영사무관, 이수정과장
심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과	**심사담당자**	(안유) 전설희 주무관, 안미령 연구관, 김영림 과장 (기시) 김정현 주무관, 강진욱 연구관, 오일웅 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	이혜민 심사관, 박미자 사무관, 오정원 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

여성의 ART(Assisted Reproductive Technology) 한 부분으로서 황체기 보충요법

○ 용법·용량

난모세포 채취부터 시작하여 400mg을 1일 2회 질 내 삽입한다. 임신 사실이 확인되었을 경우, 해당 약제를 38일 동안 계속해서 투여해야 한다.

○ 사용상의 주의사항 : 별도첨부

○ 저장방법 및 사용기간

실온(1~30℃)보관, 차광기밀용기, 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 해당없음

○ **(시판 후 임상시험)** 해당없음

○ **(위해성 관리계획)** 해당없음

○ **(기타)** 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	′19.12.20.				-
보완요청 일자		′20.03.05.	′20.03.05.	′20.02.21.	-
보완접수 일자		′20.09.21.	′20.09.21.	′20.09.24.	-
최종처리 일자	‘20.11.25				-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[별도 첨부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

4. 독성에 관한 자료
 가. 단회투여독성시험자료
 나. 반복투여독성시험자료
 다. 유전독성시험자료
 라. 생식발생독성시험자료
 마. 발암성시험자료
 바. 기타독성시험자료
  1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
  2) 의존성
  3) 항원성 및 면역독성
  4) 작용기전독성
  5) 대사물
  6) 불순물
  7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
 가. 효력시험자료
 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
  2) 흡수
  3) 분포
  4) 대사
  5) 배설
 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
  1) 생물약제학 시험보고서
  2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
  3) 약동학(PK) 시험보고서
  4) 약력학(PD) 시험 보고서
  5) 유효성과 안전성 시험 보고서
  6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
  7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 나. 가교자료
 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 국내 동일 성분 저함량 제제(200 mg)가 허가되어 있어 자료제출의약품(함량증감, 효능효과, 용법용량 변경)에 해당함
- 신청품목은 PP군에서 비열등성마진을 충족하지 못하였으나 아래와 같은 측면에서 신청한 효능효과를 인정할 수 있음
  - (유효성) 기허가 동일 주성분 품목(크리논겔, 루티너스질정) 대비 30일(38일) 째 임신유지율 측면에서 차이가 없고
  - (안전성) 초기 고용량 투여에도 질 자극 및 기타 이상반응이 증가하지 않으며
  - (복용편의성) 상대적으로 짧은 투여기간으로 사용상 편의가 기대됨
  - (통계) 또한, FAS군에서 비열등성마진이 충족되었고 대조약-위약 간 신뢰구간의 하한 차이(13%)보다 낮은 차이 값(9.5%)을 보여 임상적으로 의미있는 결과가 도출되었다고 판단함
- 기허가 동일 주성분 품목의 허가사항을 참고하여 사용상의주의사항의 시정이 필요함(붙임1)

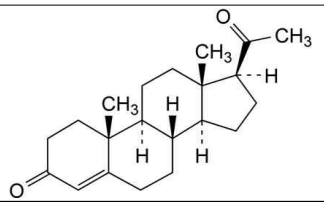
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

사이클로제스트 400 mg 질좌제는 여성의 보조생식술(ART) 요법의 일부로 황체기 지지요법을 위해 사용하도록 지시되는 것을 목적으로 한다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
프로게스테론	Progesterone	$C_{21}H_{30}O_2$ (MW 314.5)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- Progesterone (EP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/65% RH	PVC/PE strip pack	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(영국)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건, 2상 0건, 3상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 ACT-CYC-300-2013-01 (2014)임

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

<table>
<tr><th>시험 번호</th><th>디자인</th><th>시험 대상자</th><th>투여방법, 기간</th><th>평가 변수</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>ACT-CYC-100-2012-01</td><td>2 개 파트, 관찰자 눈가림, 무작위배정, 1상</td><td>파트1 : 10일 간, 사이클로제스트 200 mg 1일 2회, 400 mg 1일 2회, 크리논 90 mg 1일 1회, 43명
파트2 : 10일 간, 사이클로제스트 400 mg 1일 1회, 사이클로제스트 100 mg 1일 2회, 48명</td><td></td><td>분비성 자궁내막을 보고한 시험대상자 비율</td><td>PD 분석 결과, 크리논 90 mg 1일 1회(90.0%)에 비해 사이클로제스트 200 mg 1일 2회(91.8%) 및 사이클로제스트 400 mg 1일 2회(94.0%)에 대하여 조기 및 후기 분비 상태(적절한 반응)로 자궁 내막의 형질전환이 약간 더 우수한 것으로 나타났다. 특히 후기 분비 상태와 관련하여 사이클로제스트 400 mg 1일 2회 투여는 크리논(82.0%)보다 나은 성과(90.0%)를 보였다. 통계 분석에서는 사전 규정된 비열등성 한계 20%를 적용함으로써 크리논에 대하여 해당 사이클로제스트 투여 스케쥴의 비열등성이 분명히 나타났다.
자궁 내막 형질전환율 75% 및 64%는 각각 사이클로제스트 400 mg 1일 1회 및 100 mg 1일 2회 투여 요법 후에 관찰되었으므로 명확한 용량 반응 관계가 입증되었다. 위약을 투여 받은 시험대상자는 분비 형질전환 측면에서 반응하지 않았고 그러한 시험대상자에서 오히려 ‘증식성’ 및 ‘비생리학적 단계’가 나타났다. 따라서 이 임상 시험에 적용된 약리학적 모형의 타당성과 적합성이 성공적으로 확립될 수 있었다.
표 1: 자궁 내막의 분비 형질전환 상태의 빈도, PD 분석군(n=116)
<table>
<tr><th rowspan="2">Endometrium</th><th colspan="6">Treatment</th></tr>
<tr><th>Cyclogest 100 mg bid n=52 n(%)</th><th>Cyclogest 200 mg bid n=49 n(%)</th><th>Cyclogest 400 mg bid n=50 n(%)</th><th>Cyclogest 400 mg od n=52 n(%)</th><th>Crinone 90 mg od n=49 n(%)</th><th>Placebo bid n=22 n(%)</th></tr>
<tr><td>Proliferative</td><td>3 (5.8)</td><td>1 (2.0)</td><td>1 (2.0)</td><td>-</td><td>1 (2.0)</td><td>18 (81.8)</td></tr>
<tr><td>Early secretory</td><td>-</td><td>7 (14.3%)</td><td>2 (4.0)</td><td>1 (1.9)</td><td>4 (8.2)</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Late secretory</td><td>33 (63.5)</td><td>38 (77.6%)</td><td>45 (90.0)</td><td>38 (73.1)</td><td>40 (81.6)</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Bleeding</td><td>8 (15.4)</td><td>1 (2.0%)</td><td>1 (2.0)</td><td>6 (11.5)</td><td>3 (6.1)</td><td>-</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

- 용량 결정을 위한 다른 시험

무작위배정, 공개, 3방향 교차 연구에서는 에스트로겐으로 전처치된 폐경 후 여성(n=20)에 14일간 100 mg/d, 200 mg/d 및 400 mg/d(1일 200 mg의 2배)의 질내 투여된 프로게스테론의 약력학 및 약동학적 특성을 조사하였다. 경구 E2는 28일 주기로 매일 투여 받았다; 프로게스테론 질좌제는 각 주기의 15-28일 동안 무작위배정 일정에 따라 매일 삽입하였다; 자궁내막 생검 조직은 25일차에 얻었고; 환자들은 최소 30일의 휴약기간 후 다음 치료 주기로 전환되었다. 시험 결과는 성숙도 측정(dating)에 적합한 생검 조직을 가진 15명의 대상자 가운데 12명에서 3가지 프로게스테론 질 용량요법 각각으로 유사한 정도의 자궁내막 성숙도를 입증하였다. 그러나 나머지 3명은 100-mg/d 용량으로 자궁내막의 성숙도 측정에 불충분한 검체를 가지고 있었다. 이 대상자들의 생검 조직 가운데 2개는 100-mg/d 용량에서 충분한 자궁내막 전환의 부족을 증명하였다. 이 대상자들의 생검 조직 3개 모두 200-mg/d와 400-mg/d 용량요법 후에 모두 성숙한 분비기 자궁내막을 보였다. 또한 100-mg/d 용량으로 더 이른 출혈과 점상 출혈이 유의하게 증가하는 경향이 있었다. 200- mg/d와 400-mg/d 용량요법이 둘 다 에스트로겐으로 전처치된 자궁내막을 일관되게 전환시켜 적절한 자궁내막의 성숙도 측정과 출혈 양상을 산출한다는 결론이 내려졌다. 그러나 400-mg/d 용량이 지속적인 최고 혈중 농도에 도달하여 추가 시험에 최적의 용량요법일 수 있다(Pasquale et al 1997).

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 일정</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>3상</td><td>ACT-CYC-300
-2013-01</td><td>비열등성, 다기관, 무작위 배정</td><td>ART 환자, 769명</td><td>시험군 : 사이클로제스트 400 mg 1일 2회
대조군 : 크리논 90 mg 1일 1회</td><td>1차 : 38일 후 달성된 임상 임신율</td><td>표 17: 황체기 지지요법 38일 후 임상 임신율
<table>
<tr><th>Analysis Set</th><th>Treatment</th><th>Pregnancy rate % (n)</th><th>Lower limit of 97.5% CI</th><th>Interpretation</th></tr>
<tr><td>FAS (N=737)</td><td>Cyclogest</td><td>38.3% (141 / 368)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>Crinone</td><td>39.9% (146 / 366)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>Difference</td><td>-1.6%</td><td>-8.6%</td><td>non-inferiority</td></tr>
<tr><td>PP (N=713)</td><td>Cyclogest</td><td>38.1% (136 / 357)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>Crinone</td><td>40.4% (144 / 356)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>Difference</td><td>-2.4%</td><td>-9.5%</td><td>non-inferiority not shown</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 시험 설계

- 등록된 환자군 분석 :

전체적으로 812명의 환자가 등록되었다. 769명이 사이클로제스트 400mg 질용 페서리 1일 2회 투여 및 크리논 8% 질용 프로게스테론 겔(90 mg) 1일 1회 투여에 무작위 배정되었고 시험기간은 둘 다 10주였다. 768명(안전성 분석군)은 질 시험 약물을 적어도 1회 투여받았다(사이클로제스트 n=385; 크리논 8%, n=383). 두 치료군은 인구학적 데이터와 베이스라인 특성에서 비슷하였다. 환자의 연령 평균은 33세(범위: 20~40세)였다. 765명(99.6%)은 백인이었고 3명(0.4%)은 아시아인이었다. 회수된 난모 세포 수는 4 ~ 40개였는데 두 치료군에서 비슷했으며 전체 평균(중앙값)은 10.8(9.0)이었다. 환자의 79.4%에서 ICSI는 회수된 난모 세포로 수행되었다.
ET에서 배아는 환자의 33%에서 2 ~ 4개 세포, 환자의 63%에서 5개 이상 세포로 분열되었다(증례의 4%에서는 이 정보가 누락됨). 2개 배아가 이식된 경우가 가장 흔했고(51.4%) 1개 배아 이식은 환자의 29.0%, 3개 배아 이식은 환자의 15.9%에서 보고되었다.

- 대조약 : 크리논겔 8%(90 mg), 머크(주), 2007.10.26.

효능효과프로게스테론 결핍으로 인한 불임 여성의 ART(Assisted Reproductive Technique)의 한 부분으로서 프로게스테론의 보충 및 대체.

용법용량
ART(Assisted Reproductive Technique) : 이 약을 90㎎의 용량으로 프로게스테론 보충이 필요한 여성에게 1일 1회 투여한다. 프로게스테론 대체요법이 필요한 부분적 또는 완전한 난소부전의 여성에는 1일 2회 투여한다.
임신이 되면 태반이 자율성을 획득할 때까지 10-12주간 투여한다.
월경주기 이상 : 크리논 4%의 치료로 반응하지 않는 월경주기 이상에는 크리논 8%를 총 6회 2일에 1회로 대체한다.
4%로부터 용량을 증량할 때에는 8%를 동반하여야 한다는 것을 주지한다.
겔의 부피만 늘리는 것은 흡수되는 프로게스테론의 양을 늘리지는 않는다.

② 유효성

- 1차 평가변수 : TVUS에 의해 측정된 태아심박동면에서 LPS38일 후 달성된 임상 임신율

완전 분석군(FAS)에는 737명의 환자 데이터가 포함되었고 계획서 순응군(PP)에는 713명의 환자 데이터가 포함되었다. 1차 평가변수에 관하여, 크리논에 대한 사이클로제스트의 비열등성을 입증하기 위한 공식 통계 기준이 FAS에 대하여 충족되었다. 제38일의 임신율은 사이클로제스트의 경우 38.3%였고 크리논의 경우 39.9%였다. 비열등성은 사전 정의된 -9% 비열등성 한계에 근거한 PP 분석군에 대하여 공식적으로 나타낼 수는 없었지만 비열등성 기준은 미미하게만 실패했다(-9.5%). -9% 비열등성 한계를 유도하고 검정력 및 표본 크기 계산에 대해서도 30%의 기준 임신율이 사용되었다는 점을 고려해야 한다. 실제 임신 기준 비율이 약 40%였기 때문에 기본 변동성은 예상보다 높았고 결과적으로 신뢰구간이 넓어졌으며 사전 정의된 비열등성 기준이 PP 분석군의 경우 약간 실패하는 원

인이 되었다. 또한 기준 비율이 40%인 경우 -10% 비열등성 한계는 정당화될 수 있는 것으로 나타난다(Section "12 부록 - 대조군 및 비열등성 한계의 사유"). EMA 지침은 다음의 상황도 고려한다. "임상 시험에서 기준 제품의 성능이 비열등성 한계를 정의할 때 가정한 것과 매우 다를 경우 선택한 한계는 더 이상 적절하지 않을 수 있다." 물론 선택한 한계 -9%를 부적절하다고 판단하는 것은 너무 엄격할 수도 있겠지만 높은 기준 비율인 40%의 관점에서 본다면 이는 적어도 대단히 보수적인 것이며 한계 -10%를 적용하는 것이 더 적절해 보인다. 시험계획서 Section "12 부록 - 대조군 및 비열등성 한계의 사유"에서 입증된 바와 같이, 선택된 비열등성 한계 -9%는 활성 약물인 크리논의 예상 효과 크기보다 명백히 작았다(즉, 크리논의 임신율 약 30% 임신율 및 "위약/치료 없음"의 최대 임신율 18%에 근거하여 적어도 12%-포인트). 따라서 -10%의 비열등성 마진은 이 시험에서 약 40%의 임신율에 근거한 크리논의 효과 크기보다 훨씬 작고 따라서 적어도 22%-포인트이며 이러한 관점에서도 분명히 정당화된다. 시험의 계획 단계에서 연구자는 임신율 사이에 관찰된 5%-포인트 차이를 임상적으로 허용 가능하다고 판단했다. 실제로, 두 분석(FAS 분석군 및 PP 분석군에 근거)은 비슷한 결과를 나타냈다. 즉, 약 2%-포인트의 임상 임신율 차이(사이클로제스트 - 크리논)가 임상적으로 허용되는 차이를 분명히 밑도는 것으로 나타났다.
따라서 크리논과 비교하여 사이클로제스트의 비열등성은 특히 EMA 지침: "비열등성 시험에서 전체 분석군과 PP 분석군은 동등한 중요성을 가지며 두 분석군의 사용은 견고한 해석을 위한 유사한 결론을 이끌어내야 한다."에 따라 결론지을 수 있다.
전체 임상 임신율은 국가간에 비슷했다. 즉, 치료군간에 구분이 없었으며 불가리아 39%, 체코 공화국 및 헝가리 38%, 세르비아 42%였다. 그러나 벨기에 시험기관에 등록된 환자는 19명에 불과했고 전체 임신율은 21%에 불과했는데 사이클로제스트의 경우 27.3%였고 크리논의 경우 12.5%였다. 세르비아의 임신율은 사이클로제스트(34.8%)와 크리논(50.0%) 사이에 현저히 달랐는데 이 나라의 모든 시험기관에서 관찰된 것과 일치하였다. 반면 불가리아, 체코 공화국 및 헝가리에서는 두 치료군간 임신율이 매우 비슷했는데 사이클로제스트의 경우 각각 40.8%, 40.8%, 39.7%, 크리논의 경우 각각 37.0%, 35%, 36.8%이었다. 위에 언급된 모든 임신율은 FAS 분석군에 근거했으나 PP 분석군에서 비슷한 결과를 얻었다.
세르비아와 다른 국가들의 중요한 차이는 다른 국가에서는 배아 이식에 주로 난모 세포 채취 후 제3일을 선택한 것에 비해 세르비아는 제2일에 배아 이식을 수행했다는 것이다.
흥미롭게도, 환자의 대부분이 국가 효과에 기여한 세르비아 센터(무작위 배정된 환자 130명)는 배아 이식 당일은 선호하지 않았다고 진술했다. 그러나 시험 중에는 제2일을 선호하는 것으로 나타났다. 그러나 배아 이식 시기가 사이클로제스트®에 대하여 선택적으로 임신율에 무정적인 영향을 미쳤을 가능성이 있는지 여부와 방법에 대한 역학적 또는 생리학적 설명은 아직 없다.

표 17: 황체기 지지요법 38일 후 임상 임신율

Analysis Set	Treatment	Pregnancy rate % (n)	Lower limit of 97.5% CI	Interpretation
FAS (N=737)	Cyclogest	38.3% (141 / 368)		
	Crinone	39.9% (146 / 366)		
	Difference	-1.6%	-8.6%	non-inferiority
PP (N=713)	Cyclogest	38.1% (136 / 357)		
	Crinone	40.4% (144 / 356)		
	Difference	-2.4%	-9.5%	non-inferiority not shown

- 제70일에 임상 임신율

- 임상 착상율

표 19: 황체기 지지요법 70일 후 임상 임신율

Analysis Set	Treatment	Pregnancy rate % (n)	Lower limit of 97.5% CI
FAS (N=737)	Cyclogest	34.5% (126 / 365)	
	Crinone	37.6% (137 / 364)	
	Difference	-3.1%	-10.1%
PP (N=713)	Cyclogest	34.9% (124 / 355)	
	Crinone	38.3% (136 / 355)	
	Difference	-3.4%	-10.5%

표 21: 이식된 배아 수 당 제38일 및 제70일의 임상 착상율, FAS (N=737)

		Treatment		
Visit	Number of embryos	Cyclogest®	Crinone®	Total
Day 38	1	33.3%	30.3%	31.8%
	2	24.4%	29.6%	27.0%
	3	19.5%	17.7%	18.6%
	all	26.3%	27.8%	27.1%
Day 70	1	32.1%	29.4%	30.8%
	2	22.6%	26.8%	24.7%
	3	16.7%	17.2%	16.9%
	all	24.6%	25.9%	25.3%

- 혈액 손실 및 질 분비물

시험 기간 동안 임신 환자의 시험 약물 간에는 출혈에 관한 차이는 없었다. 질 분비물이 많은 환자 수는 사이클로제스트에 비해 크리논에서 특히 제18일 후 더 높았다(각각 9% 대 17%, $p<0.05$). 제38일까지 적어도 90%의 순응도를 나타낸 환자 비율은 사이클로제스트의 경우 96.5%, 크리논의 경우 94.9%였다. 이는 사이클로제스트에 대한 1일 2회 투여 요법의 환자 순응도가 적어도 크리논 1일 1회 투여만큼 높다는 것을 의미한다.

③ 안전성

- 시험 중단

사이클로제스트 시험 study ACT-CYC-300-2013-01 에서 사이클로제스트 투여 환자 2명과 크리논 투여 환자 3명은 SAE(난소과잉자극증후군, 자궁외 임신, 바르톨린낭포 제거)로 인해 시험을 중단했다. 시험 동안 관찰된 SAE는 모든 증례에서 시험 약물과 무관했고 증례의 대부분에서 ART 절차의 결과(예: 난소과잉자극증후군)로 설명 가능하거나 이 환자 모집단에서 일반적으로 관찰된 비정상 임신 과정으로 인한 것이었다(예: 자궁 외 임신). 전체적으로 31명(4.0%)의 환자가 AE 발생으로 인해 시험을 중단했는데 그 중 19명(4.9%)은 사이클로제스트 400 mg를 1일 2회 투여받았고 12명(3.1%)은 크리논 90 mg을 1일 1회 투여받았다. 시험 약물 관련 가능성이 있다고 간주되고 조기 시험 종료를 초래한 AE 는 사이클로제스트 투여 환자 6명과 크리논 투여 환자 1명에서 보고되었다. 치료 중단을 초래한 AE 중 가장 흔한 것은 질 출혈/자궁출혈(29.0%), 난소과잉자극증후군(19.4%) 및 유산(12.9%)이었다. 6건의 증례(사이클로제스트: 4건, 크리논: 2건)에서 시험 중단을 초래한 사건은 유산이었다. 이는 시험 중단 이유가 해당 환자의 '유산' 또는 '임신 실패'로 주어진 시험 문서의 끝부분에도 반영되었다.

- 안전성 요약

사이클로제스트 시험 study ACT-CYC-300-2013-01에서 AE 보고 환자의 빈도는 두 치료군에서 비슷했다(사이클로제스트: 43.6% 및 크리논: 44.6%). 경도, 중등도 및 중증 강도의 AE는 각각 환자의 33.7%, 9.9% 및 0.5%에서 보고되었다. 19명(2.5%)은 SAE를 보고했다. 시험 동안 관찰된 SAE는 모든 증례에서 시험 약물과 무관했고 증례의 대부분에서 ART 절차의 결과(예: OHSS)로 설명 가능하거나 이 환자 모집단에서 일반적으로 관찰된 비정상 임신 과정으로 인한 것이었다(예: 자궁 외 임신). 약물 관련 AE는 15.1%(사이클로제스트) 및 14.4%(크리논)의 빈도로 발생했는데 약물의 호르몬 작용으로 설명되었다. 비정상 실험실 매개변수를 AE(전이효소 증가)로 보고한 환자는 3명(0.4%)뿐이었고 활력 징후의 관련 이상은 보고되지 않았다.

이 특정 환자 모집단에 관하여 이 시험에서 보고된 SAE의 발생이 예상되었을 수 있다. 또한, 환자들은 예정된 ART 절차와 관련하여 그리고 시험 중에 관찰되는 이상사례 빈도를 어느 정도 설명할 수 있는 기저 질환을 치료하기 위해 광범위한 병용요법을 받았다. 두 치료법 모두에서 관찰된 명백하게 높은 AE 발생률은 환자 설문지의 특정 질문에 대한 응답 측면에서 AE의 약 절반이 시험 후에 보고된 상황에 의해 더욱 설명될 수 있다. 각각의 질문은 정기 시험 방문 평가 동안에는 인식되지 않은 사건에 대한 보고를 촉구했을 수도 있다. 따라서 임상 시험 수행 중에, 즉 시험 방문 시 수집된 AE 만 고려하면 사이클로제스트 치료 환자의 20.8%와 크리논 치료 환자의 21.4%가 AE를 보고했는데 이는 모든 AE를 고려했을 때 각각 43.6% 및 44.6%였다.
가장 흔히 보고된 약물 관련 AE는 SOC '생식계 및 유방 질환'에 대하여 기록되었다(사이클로제스트: 4.7%, 크리논: 6.8%). 여기에는 유방 불편, 유방 압통, 질 출혈, 과다 출혈 및 질 분비물이 포함되었다. 이와 비슷한 빈도가 SOC '위장 질환'(사이클로제스트: 4.9%, 크리논: 5.2%) 및 '신경계 질환'(사이클로제스트: 5.2%, 크리논: 5.0%)에 대하여 보고되었다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

Cyclogest study ACT-CYC-300-2013-01은 ART와 IVF를 받은 768명의 폐경 전 여성(총 812명의 환자가 등록)에서 질내 투여한 사이클로제스트 페서리(400 mg 1일 2회 투여)와 크리논 8% 겔(90 mg 1일 1회 투여)의 임신율을 비교한 다기관, 다국적, 공개, 무작위배정, 2병행군, 비열등성 III상 시험이었다. 사이클로제스트 페서리는 LPS 38일 후 임상 PR과 관련하여 크리논 8% 겔에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났다(각각 38.3% 대 39.9%, 비열등성 한계 -10% 사용).
임상 임신율은 국가간에 비슷했다. 70일 후 임상 착상율(각각 (22.5% 대 24.5%), 18일 및 38일 후 생화학적 임신율 및 38일 후 이식율(각각 24.6% 및 26.5%)에 대해서도 비슷한 결과를 얻었다.
일지 정보에 기반하여 연령, 배아 수 및 혈액 손실의 발생의 효과에 관하여 사이클로제스트와 크리논 간에 인식된 차이는 없었다. 질 분비물이 많은 환자의 비율은 시험 과정에 걸쳐 크리논이 사이클로제스트에 비해 더 컸다(각각 17% 대 9%, $p<0.05$). 사이클로제스트에 대한 1일 2회 투여 요법의 환자 순응도는 적어도 크리논 1일 1회 투여만큼 높았다. 두 약물은 모두 안전했고 내약성이 우수했다(Cyclogest study ACT-CYC-300-2013-01 2014).

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

사이클로제스트 임상 시험에서 사이클로제스트 질용 페서리는 안전하고 내약성이 우수한 것으로 나타났다. 대부분 경도 내지 중등도의 AE 빈도는 사이클로제스트 치료군과 크리논 치료군에서 비슷했다. 중대한 약물 관련 AE 또는 사망은 보고되지 않았다. 특히, 사이클로제스트 시험 ACT-CYC-100-2012-01에서 중대한 AE 또는 사망은 발생하지 않았다.
AE의 빈도는 시험 기간 동안 사이클로제스트 치료군과 크리논 치료군에서 비슷했는데 시험대상자의 79%(사이클로제스트 400 mg 1일 1회 투여 후)와 88%(사이클로제스트 100 mg 1일 2회 투여 후)에서 관찰된 반면 위약 투여 후에는 덜 관찰되었다(63%). 프로게스테론 치료와 관련된 AE 발생률은 시험대상자의 42%(사이클로제스트 100 mg 1일 2회 투여 후) 및 60%(사이클로제스트 100 mg 1일 2회 투여 후)였고 위약군의 경우 8%였다. 주로 경도 내지 중등도 AE가 보고되었다(Cyclogest study ACT-CYC-100-2012-01 2014). 사이클로제스트 시험 ACT-CYC-300-2013-01에서 사이클로제스트(100 mg bid, 200 mg bid, 400 mg bid, 400 mg od) 및 크리논 90 mg 1일 1회 투여는 안전하고 내약성이 우수했다. 약물 관련 AE 는 관찰된 호르몬 혈장 농도에서 예상 가능한 것처럼 발생했지만 발생률은 투여된 프로게스테론의 절대량에 의존하지 않았다. 생검과 관련 절차는 안전하게 수행되었다. AE 보고 환자의 빈도는 두 치료군에서 비슷했다(사이클로제스트: 43.6% 및 크리논: 44.6%). 경도, 중등도 및 중증 강도의 AE는 각각 환자의 33.7%, 9.9% 및 0.5%에서 보고되었다. 19명(2.5%)은 SAE를 보고했는데 그 중 6명은 사이클로제스트(1.6%)를 투여 받았고 13명은 크리논(3.4%)을 투여 받았다.
31명(4.0%)은 AE 발생으로 인해 시험을 중단했고 19명(4.9%)은 사이클로제스트를 투여 받았으며 12명은

크리논(3.1%)을 투여 받았다(Cyclogest study ACT-CYC-300-2013-01 2014).

7. 외국사용현황에 관한 자료 : 영국 허가 2017.01.16.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

해당사항 없음