안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015년 7월 6일

담당자	연구관	과 장
백대현	정지원	박윤주

① 회 사 명	동아에스티(주)	② 문서번호	접수번호: 20140222524 접수일자: 2014.12.18
③ 제 품 명	고나도핀주사액75IU/mL (인난포자극호르몬)	④ 구분	전문의약품, 제조, 기타의 호르몬제 (분류번호 : 249)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알(1.0㎖) 중 재조합인난포자극호르몬(별규) 75 아이유		
⑥ 성 상	이 약은 무색 투명한 액이 들어 있는 바이알제이다		
⑦ 신청효능·효과	다음과 같은 임상적 상황에서 여성의 불임증 치료 1. 보조생식 프로그램(즉, in vitro fertilization/embryo transfer : IVF/ET, gamete intra-fallopian transfer : GIFT, zygote intra-fallopian transfer : ZIFT, intra-cytoplasmic sperm injection : ICSI) 실시 중 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난포 과자극(controlled ovarian hyperstimulation). 2. ~~(수출용에 한함)~~ Clomiphene citrate로 치료되지 않은 여성의 무배란증(다낭성난포질환(PCOD)을 포함하는 WHO 그룹 II에 해당되는 환자들)		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 피하주사 혹은 근육주사로 투여될 수 있다. 외인성 성선자극호르몬(chorionic gonadotropin)에 대한 난소의 반응은 개인간(inter-individuals), 개인적(intra-individuals)으로 큰 변화가 있으므로 일정한 용량 일정을 잡는 것이 불가능하다. 그러므로 용량은 난소 반응에 따라 개별적으로 결정되어야 하며 이때 초음파 촬영 및 혈중 에스트라디올 농도가 측정되어야 한다. 1. 보조생식술에서 조절된 난포 과자극 주기의 2 혹은 3일째 시작해서 매일 150~225 IU를 투여한다. 치료는 적절한 난포발달이 이루어질 때까지 계속하는데(혈청 에스트로겐 농도 및/또는 초음파 검사로 모니터), 환자의 반응에 따라 용량을 조절하되, 보		

	통 하루에 450 IU 이상은 사용하지 않는다. 최종 난포성숙을 유도하기 위해서는 최종 본제 투여 24~48시간 후 코리오고나도트로핀알파(r-hCG) 250㎍ 또는 태반성 성선자극호르몬(hCG)을 최대 10,000 IU 단회 투여한다. 최근에는 내인성 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)의 급증(surge)을 억제하고 황체형성호르몬의 긴장 정도를 조절하기 위해 성선자극호르몬-분비호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH) 효능약(agonist) 또는 길항약(antagonist)으로 하향 조절시키는 경우가 많은데, 흔히 사용되는 치료 주기는 효능약 투여 시작 약 2주 후에 본제 투여를 시작하여 난포가 적절히 발달할 때 까지 계속하는 것이다. 예로, 효능약 투여 2주 후 225 IU를 피하 혹은 근육 내로 7일간 투여한 후 난소의 반응에 따라 용량을 조절한다. 2. 무배란증 (다낭성난포질환(PCOD)을 포함하는 WHO 그룹 II) 이 약의 투여목표는 한개의 성숙된 그라프난포(Graafian follicle)를 발달시키기 위한 것이다. 이 약은 매일 투여도 가능한데, 월경중인 환자의 경우 월경주기의 첫 5일 이내에 치료가 시작되어야 한다. 치료는 각 환자의 반응에 따라 적절히 변형시켜야 하며, 각 환자의 반응은 초음파로 측정한 난포크기 와/혹은 에스트로겐 농도로 판단한다. 흔히 사용되는 방법은 75 IU를 매일 투여하다가 필요한 경우 7일 또는 14일 간격으로 37.5 IU씩 증량하는 것으로 최대 225 IU까지 투여 가능하며, 치료 5주 후에도 충분한 반응이 얻어지지 않는 경우는 이 치료주기를 중단하고, 투약 계획을 변경하여 더 높은 시작용량으로 재치료를 시작하여야 한다. 적당한 반응이 얻어지면 최종 본제 투여 24~48시간 후 코리오고나도트로핀알파(r-hCG) 250㎍ 또는 태반성 성선자극호르몬(hCG)을 5,000~10,000 IU 단회 투여한다. 환자는 코리오고나도트로핀알파(r-hCG) 또는 태반성 성선자극호르몬(hCG) 투여일과 그 다음날 성교를갖도록 추천된다. 만일 과도한 반응이 나타나면 치료를 중단하고 코리오고나도트로핀알파(r-hCG) 또는 태반성 성선자극호르몬(hCG)의 투여를 보류한다(사용상의 주의사항 참조). 과반응에 의한 hCG 투여 취소 시 다음 주기에서는 이전 주기에 사용했던 것보다 저용량으로 투여를 시작한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	효능·효과 변경(여성 무배란증 내수용 전환)

⑪ 약리작용기전	사람의 뇌하수체에서 분비되는 성선자극호르몬의 일종으로 난포의 성장과 발달을 자극
⑫ 국내외 사용현황	품목허가 : 2006.06.30
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

구분 \ 자료번호	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)														
자료범위 1. 새로운 효능·효과	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	5. 가. 효력시험자료 및 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료는 이전 허가 시 제출된 자료로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

• 여성의 무배란증을 대상으로 비교한 임상시험 결과 신청 적응증에 대한 안전성·유효성이 인정됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 기 허가 품목인 고나도핀주사액의 효능효과 추가(여성의 무배란증, 수출용의 내수용 전환)

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 여성의 무배란증을 대상으로 한 1건의 임상시험성적이 제출되었음(3상 1건)

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수 (N)	용법용량	결과
1	3	DA3801_CA_Ⅲ	공개, 활성대조, 무작위배정, 평행군, 비교	클로미펜 치료에 실패한 만성 무배란증 불임증	93 명	· 월경주기, 혹은 프로게스테론 소퇴성 출혈 5일 이내에 시험약 및 대조약 75 IU/day를 14일간 피하주사로 투여 · 약물투여 14일 후에 난포의 크기를 확인하여 지름 12 mm 이상의 난포가 없거나 혈액내 estradiol (E2) level의 뚜렷한 증가가 없는 경우 주 마다 용량을 1.5 배로 증량하여 투여하며, 최고 용량으로 75 IU/day의 3배인 225 IU/day까지를 투여. 인간융모 성선자극호르몬 (hCG) 투여 전까지 피하주사로 투여	· 최대 3주기 간 약을 투여한 후 평가한 시험군과 대조군의 배란율 차이를 평가한 결과 비열등성 입증 · 시험군과 대조군간 이상반응 발현 양상에 차이 없음

6.2.1. 검토의견

• 여성의 무배란증에 대한 임상시험 결과 대조군에 비해 배란율에 있어서의 비열등성이 인정됨.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

• 해당사항 없음

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 해당사항 없음