안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2011년 10월 11일

담당자	연구관	과 장
김영은	서수경	박윤주

① 회 사 명	쉐링푸라우코리아(주)	② 문서번호	20110063485
③ 제 품 명	퓨레곤펜주 (폴리트로핀베타, 재조합난포자극호르몬)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 249 (기타의 호르몬제(항호르몬제를 포함))
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1mL 중 폴리트로핀-베타(재조합난포자극호르몬)(숙주 : CHO 세포) 833.3 아이유		
⑥ 성 상	위 아래가 고무마개로 막힌 무색투명한 유리관(프리실린지시스템의 일부분)속에 들어있는 무색 투명한 액상주사제		
⑦ 신청효능·효과	1. 여성 다음과 같은 임상적 상황에서 여성의 불임증 치료 - Clomiphene citrate으로 치료되지 않은 여성의 무배란증(다낭성 난소 증후군 PCOS 포함) - 보조생식프로그램(즉 in vitro fertilization/embryo transfer : IVF/ET, gamete intra-fallopian transfer : GIFT, intracytoplasmic sperm injection : ICSI) 실시 중 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소 과자극(Controlled ovarian hyperstimulation) 2. 남성 저성선자극호르몬성 성선부전에 의한 정자형성의 결핍증		
⑧ 신청용법·용량	일반적 지침 이 약의 투여는 불임질환의 치료에 경험이 있는 의사의 감독 하에 실시해야 한다. 첫 투여는 직접적인 의학적 감독 하에 수행되어야 한다. 용 량 : 1. 여성 외인성 성선 자극호르몬(gonadotrophins)에 대한 난소의 반응은 개인간(inter-), 개인적(intra-individuals)으로 큰 차이가 있으므로 일정한 용량스케쥴을 잡는 것이 불가능하다. 그러므로 용량은 난소 반응에 따라 개별적으로 조절되어야 하며 이때 초음파 촬영 및 혈중 에스트라디올 농도가 모니터링되어야 한다. 이 약과 뇨추출 FSH에 대한 비교임상에서 이 약은 전배란상태(Pre-ovulatory conditions)에 도달하기 위해 필요한 치료기간이 짧았고 총 용량이 낮았다는 점에서 뇨추출 FSH 보다 효과적이었다. 따라서, 난포 성숙을 적절하게 조절할 뿐만 아니라 원치 않는 난포과자극의 위험성을 최소화하기 위해, 이 약을 투여할 때에는 뇨추출 FSH을 투여 시 일반적으로 사용하는 용량에 비해 낮은 용량의 투여를 고려하는 것이 적절하다. 이 약의 임상 경험은 두 적응증에 대해 세 치료 주기(three treatment cycles)를 기초로 하고 있으며, 전반적인 체외수정(IVF)의		

경험에 의하면 일반적으로 치료성공률은 첫 4번의 시도 동안에는 안정적이고 그 후에는 점차 감소한다.

- 무 배란

연속적 투여(sequential treatment scheme)는 1일 이 약 50IU의 투여개시가 추천되며 이 개시 용량을 적어도 7일동안 유지한다. 난소 반응이 없으면 난포성장과/혹은 혈청 에스트라디올 농도로 적절한 효력반응이 나타날 때까지 1일 용량을 점차적으로 증가시킨다. 에스트라디올 농도가 1일 40-100%씩 증가할 때가 적절하며 이때의 1일 용량을 전-배란상태에 이를 때까지 유지시킨다. 전-배란상태는 초음파 촬영시 가장 성숙한 난포의 지름이 적어도 18mm이고/이거나 혈청 에스트라디올 농도가 300-900 picograms/ml (1000-3000mol/L)일 때이다. 보통 7 내지 14일의 투여로 이 상태에 충분히 도달한다. 이때 이 약의 투여를 중단하고 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG)을 투여함으로써 배란을 유발할 수 있다. 만약 반응한 난포의 수가 너무 많거나 에스트라디올 농도가 빠르게 증가하여 연속적으로 2일이나 3일 동안 2배 이상이 되면 1일 용량은 감소되어야 한다.

난소의 크기가 14mm 이상이면 임신이 가능하므로 14mm 이상인 전-배란상태의 난포가 많으면 다태임신(multiple gestations)의 위험성이 있다. 그 경우 다태임신을 막기 위해 hCG의 투여는 보류되어야 하고 임신은 피해야 한다.

- 보조생식술(ART)에서 조절된 난소과자극

여러 가지 자극 프로토콜이 사용된다. 적어도 첫 4일 동안 150-225IU의 개시용량이 추천된다. 그 후의 용량은 난소의 반응정도에 따라 개별적으로 조절될 수 있다. 더 긴 투여기간이 필요할 수도 있음에도 불구하고, 임상시험에서는 6-12일 동안 75-375IU의 유지용량으로 충분함을 보여주었다. 이 약은 단독 투여하거나 조발황체화(premature luteinisation)을 막기 위해 성선 자극분비 호르몬 효능약(GnRH agonist) 또는 길항제(GnRH antagonist)와 병용 투여할 수 있다. 성선 자극 분비 호르몬 효능약(GnRH agonist)와 병용할 경우, 충분한 난포반응에 도달하기 위하여 필요한 이 약의 총 용량이 더 높아질 수 있다. 난소반응은 초음파 촬영 및 혈청 에스트라디올 농도를 측정하여 모니터링한다. 초음파 촬영시 적어도 세 개의 난포가 16-20mm이고 우수한 에스트라디올 반응[지름이 18mm이상인 각 난포에 대해 약 300-400 picogram/ml (1000-1300pmol/ℓ)의 혈청농도]이 확인되었을 때 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG)를 투여함으로써 난포성숙의 마지막 단계가 유도된다. 34-35시간 후에 난모세포를 채취하도록 한다.

2. 남성

이 약은 hCG 와 병용하여 주당 450IU 의 용량을 투여하되 가급적이면 150IU 단위의 용량으로 3회로 나누어 투여해야 한다. 이 약과 hCG의 병용투여는 정자형성의 개선을 어느정도 기대할 수 있을 때까지 최소 3~4 개월까지 계속 해야 한다.

반응을 평가하기 위해, 이 약의 투여를 시작한 4~6개월 후에 정액분석을 실시하는 것이 권장된다. 만약 이 기간 이후에도 정자형성의 반응이 없어도 병용요법은 계속될 수 있다.

현재의 임상경험으로는 정자의 형성을 위하여 18개월 이상의 투여가 필요할

	수가 있다고 알려져 있다. 용 법 : 주사시 통증을 예방하고 주사부위에서의 누출을 최소화하기 위해 이 약은 근주 혹은 피하주사로 서서히 투여해야 한다. 피하주사 부위의 lipoatrophy(지방성 위축)를 방지하기 위해 동일 주사부위에 반복 투여하지 않고, 사용되고 남은 용액은 버려야 한다. 이 약의 피하주사는 의사의 충분한 설명 후 환자나 배우자가 시행할 수 있다. 이 약의 자가투여는 적극적이고, 훈련이 잘 되었으며 전문가의 충고에 잘 따르는 환자만이 시행해야 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	차광냉장보관(2-8℃), 얼리지 말 것 제조일로부터 36 개월
⑩ 기원 및 개발경위	효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경 신청
⑪ 약리작용기전	재조합난포자극호르몬으로 난포(follicle)의 자극으로 배란 유도
⑫ 국내외 사용현황	품목허가 : 2002.02.27.
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제2011-52호, 2011.09.19.)
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항> 붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

[붙임 1] 시정사항

사용상의 주의사항을 다음과 같이 수정하시기 바랍니다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

벤질알콜은 조숙아에게서 치명적인 가쁜 호흡증상과 연관이 있는 것으로 보고되었다.

2. 다음 환자(경우)에게는 투여하지 말 것

- 남성 및 여성 :
  (1) 이 약의 주성분이나 부형제에 과민성이 있는 환자
  (2) 난소, 유방, 자궁, 고환, 뇌하수체 또는 시상하부에 종양이 있는 환자
  (3) 원발성 성선부전 환자
- 여성 :
  (1) 임신
  (2) 원인이 밝혀지지 않은 질출혈을 보이는 환자
  (3) 다낭성 난소증후군(PCOS)과 무관한 난소낭종이나 비대된 난소가 있는 경우
  (4) 임신이 부적합한 생식기관 기형 환자
  (5) 임신이 부적합한 자궁 섬유양 종양 (Fibroid tumours) 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

(1) 이 약은 미량의 스트렙토마이신 및/또는 네오마이신이 포함될 수 있다. 이러한 항생제는 감수성이 있는 환자에서 과민성 반응을 유발시킬 수 있다.

(2) 조절되지 않는 비성선 내분비병증 (예. 갑상선, 부신 혹은 뇌하수체 장애)이 있는 경우에는 제외되어야 한다.

- 여성

(1) 바람직하지 않은 난소 과자극

여성 환자에 투여할 때 약제 투여 전과 투여 중 규칙적 간격으로 난포성숙에 대한 초음파측정과 혈중 에스트라디올 농도가 측정되야 한다. 많은 난포가 성숙되는 것과 별도로 에스트라디올 농도가 매우 빠르게 증가 즉 연속 2-3일동안 2배 이상씩 증가하여 과도하게 고농도에 이를 수 있다. 난소 과자극의 진단은 초음파 검사로 확인될 수 있다. 바람직하지 않게 난소가 과자극 되면 (즉, 의학적인 보조생식술에서 조절된 난소 과자극의 일환으로서가 아니라) 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이 경우 다발배란 외에 난소 과자극 증후군(OHSS)이 유발될 수도 있으므로 임신은 피해야 하고 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG)의 투여는 보류되어야 한다. 경증의 난소 과자극 증후군의 임상적 징후와 증상은 복통, 구역, 설사 및 경증에서 중등도의 난소비대와 난소낭종이다. 간기능이상을 의심해볼 수 있는 일시적인 간기능 검사의 이상은 간 생검 시 형태학적 변화를 동반할 수 있는데, 난소과자극증후군과 관련이 있는 것으로 보고되었다. 드물게 중증 난소 과자극 증후군은 치명적일 수도 있다. 이의 특징은 큰 난소낭(파열되기 쉬운), 복수, 종종 수흉증 및 체중 증가이다. 드물게 난소 과자극 증후군(OHSS)과 관련하여 정맥 또는 동맥의 혈전색전증이 발생할 수도 있다.

(2) 난소 꼬임은 이 약의 투여 및 다른 성선자극호르몬의 중재시술 이후에 보고되었다. 또한, OHSS, 임신, 이전 복부시술, 난소 꼬임의 병력, 과거 혹은 현재 난소낭종 및 다낭성 난소와 같은 다른 위험성 요인과 관련될 수 있다. 혈액공급이 감소되면서 나타나게 되는 난소의 손상은 조기에 진단한 후 즉시 꼬임을 풀어서 억제할 수 있다.

(3) 보조생식술, 특히 체외수정(IVF) 시술을 받는 불임 여성은 종종 자궁관에 이상이 있으므로, 자궁 외 임신 발생이 증가할 수 있다. 그러므로 초기에 자궁내 임신인지를 초음파로 확인하는 것이 중요하다.

4. 약물유해반응

임상시험에서 이 약을 투여받은 모든 환자군의 3%은 근육 내 주사하거나 피하주사할 때 투여부위에 국소적 반응이 나타날 수 있으며, 대부분이 사실상 경증이고 일시적이었다. 이 약을 투여받은 모든 환자군의 약 0.2%에서 전신적 과민성 반응이 때때로 관찰되었다.

여성 :

임상시험에서 이 약을 투여한 여성의 약 4%에서 난소 과자극 증후군(OHSS)과 연관된 징후 및 증상이 보고되었다. 이 증후군과 연관된 약물유해반응은 골반통 및/또는 울혈, 복통 및/또는 팽만, 유방 관련 불편감 및 난소 비대이다.

아래의 표에 임상시험에서 보고된 이 약을 투여받은 여성에서의 약물유해반응이 발현신체부위와 빈도별로 나와 있다. ; 때때로(0.1%이상, 1%미만), 자주(1%이상, 10%미만)

발현부위	빈도	약물유해반응
신경계 장애	자주	두통
위장관계 장애	자주	복부팽만, 복통
	때때로	복부불편감, 변비, 설사, 구토
생식기계 및 유방장애	자주	난소 과자극 증후군, 골반통
	때때로	유방 관련 불편감[1], 자궁출혈, 난소낭, 난소비대, 난소꼬임, 자궁비대, 질출혈
전신장애와 투여부위 상태	자주	투여부위반응[2]
	때때로	전신적 과민성 반응[3]

1. 유방 관련 불편감은 압통, 통증 및/또는 울혈, 유두동통을 포함함

2. 투여부위에서 국소적 반응은 타박, 통증, 발적, 종창 및 가려움을 포함함

3. 전신적 과민성 반응은 홍반, 두드러기, 발진, 가려움을 포함함

또한, 자궁외 임신, 유산, 다태임신이 보고되었는데, 이들은 보조생식술이나 이로 인한 임신과 연관된 것으로 간주되었다.

드물게 다른 성선자극호르몬제제와 마찬가지로 이 약과 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG) 병용투여와 관련하여 혈전색전증이 나타났다.

남성 :

아래의 표에 임상시험에서 보고된 이 약을 투여받은 남성(30명이 투여받음)에서의 약물유해반응이 발현신체부위와 빈도별로 나와 있다; 자주(1%이상, 10%미만)

발현부위	빈도[1]	약물유해반응
신경계 장애	자주	두통
피부 및 피하조직 장애	자주	여드름, 발진
생식기계 및 유방장애	자주	부고환낭종, 여성유방증
전신장애와 투여부위 상태	자주	투여부위경화

1. 한 임상시험보고서에서 1회로만 보고된 약물유해반응도 1% 초과된 빈도로 나타났으므로, 자주로 분류되었다.

5. 일반적 주의

(1) 성선자극호르몬제제에 의한 배란 유도 후의 임신은 다태임신의 위험성이 증가된다. FSH제제의 투여를 적절히 조절하여 다난포발달을 예방하여야 한다. 다태임신은 수준이 높을수록 모체 내 및 출생전후기에서 유해한 결과의 위험성을 증가시킨다. 치료를 시작하기 전 환자에게 발생할 수 있는 다태출산의 위험성에 대해 알려야 한다.

(2) 보조생식술(Assisted Reproductive Technology : ART) 후 선천기형의 발생율이 자연 임신보다 약간 높을 수 있다. 이는 부모의 특성 차이(예, 산모의 나이, 정자의 특성)와 보조생식술 후 다태임신의 발생율 증가로 인한 것으로 사료되고 있다. 보조생식술 중 성선자극호르몬을 사용하는 것이 선천기형의 위험성 증가와

관련이 있다는 자료는 없다.

(3) 혈전증의 일반적으로 알려진 위험 요인, 즉 개인 또는 가족 병력, 중증 비만(신체비만지수>30kg/㎡) 또는 혈전성향증을 가진 여성은 성선자극호르몬으로 치료하는 기간 또는 이후에 정맥 또는 동맥 혈전색전의 위험성이 더욱 증가될 수 있다. 이러한 여성에서는 체외수정(IVF) 치료의 유익성이 위험성을 상위하는지 평가할 필요가 있다. 그러나, 임신 그 자체도 혈전증의 위험성을 증가시킨다는 점을 명심해야 한다.

(4) 남성에게서 내인성 FSH의 수치의 상승은 원발성 고환부전을 나타낸다. 이런 환자들은 이 약/hCG요법에 반응하지 않는다.

6. 상호작용

(1) 이 약과 Clomiphene citrate의 병용투여는 난포반응을 향상시킬 수 있다.

(2) 성선 자극 분비 호르몬 효능약(GnRH agonist)으로 유도된 뇌하수체 탈감작 후에는 적절한 난포반응을 얻기 위해 이 약의 고용량이 필요할 수도 있다.

(3) 적합성 자료가 없으므로 이 약은 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

(1) 임부

임신 중에 이 약을 사용해서는 안된다. 임신 중 이 약에 우연히 노출되었을 경우에 대한 임상자료가 충분치 않아 최기형성 효과를 배제할 수 없다.

(2) 수유부

이 약이 유즙으로 분비되었던 어떠한 임상 또는 동물시험 자료는 없다. 이 약은 분자량이 높으므로 인체 내에서 유즙으로 분비되는 것처럼 보이지 않으나, 만약 유즙으로 분비된다면 태아의 위장관에서 분해된다. 이 약은 유즙생성에 영향을 줄 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

이 약을 소아에게 투여하는 것은 적절하지 않다.

9. 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향

운전 및 기계조작 능력에 대하여 이 약이 미치는 어떠한 영향도 관찰되지 않았다.

10. 과량 투여 시 처치

인체에 대한 이 약의 급성독성에 관한 데이타는 없으나 동물에 대한 이 약과 뇨추출 성선자극호르몬제제의 급성독성은 매우 낮은 것으로 밝혀졌다. 매우 고용량의 FSH는 난소 과자극을 유발할 수 있다.

11. 적용상의 주의사항

이 약은 펜 주입기(의약품주입용기구)에 장착하여 사용하는 것으로서, 사용지침을 신중하게 따라야 한다. 용액 중에 이물이 발견되거나 용액이 맑지 않을 경우 사용하지 않도록 한다. 이 약의 투여 전 펜 주입기의 사용방법을 참조하여 카트리지 내에 있는 공기를 제거해야한다. 다 쓴 카트리지는 재충전하여 사용해서는 안되고, 주사후 즉시 주사침을 제거하여 버린다. 처치주기의 마지막 주사가 끝나면 카트리지는 남은 용액과 함께 버린다.

12. 저장상의 주의사항

1) 이 약은 동결을 피하여 2-8℃의 차광냉장보관을 원칙으로 하지만, 환자들이 사용할 경우 겉포장을 유지하여 25℃이하에서 보관시 최대 3개월까지 사용이 가능하다. 카트리지의 고무인레이에 주사침이 삽입되면, 이 약은 최대 28일 이내로 사용할 수 있다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

[붙임 2] 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약청 고시 제2011-52호, 2011.09.19) 제5조 제2항 제4호 및 [별표1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 2. 새로운 용법·용량 등

제출자료 / 구분	자 료 번 호 주1)																																		
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		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)	1)	2)															
제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 국내·외에서의 사용현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

• 기존 확증적 임상시험(37609)을 재분석한 결과 퓨레곤이 대조군인 뇨추출 난포자극호르몬과 비교시 유사한 배란율에 도달하는데 있어 더 짧은 기간과 적은 용량이 소요됨을 확인하였으며, 허가 후 진행된 4상 임상시험(E-1650)에서 더 낮은 시작용량인 50 IU으로 투여하여도 유효함을 확인함. 이를 근거로 시작용량을 변경 신청하였으며 타당한 것으로 사료됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 변경허가를 받고자 하는 경위

• 효능효과에서 용어 수정(다낭성 난소 질환 → 다낭성 난소 증후군)

• 용법용량에서 시작용량 변경 신청(75 IU → 50 IU)

• 사용상의 주의사항을 갱신하여 처방의와 환자들에게 최신의 정보를 전달하고자 함.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집

• 최초 허가 시 이 약은 뇨추출 난포자극호르몬(FSH)에서 일반적으로 사용되고 있던 75 IU을 시작용량으로 투여한 37609 study 임상 결과에 따라 75 IU을 시작용량으로 설정하였음.

• 37609 study의 임상시험에서 일차평가변수인 배란율은 두 군간 유사하였으나, 퓨레곤이 뇨추출 난포자극호르몬보다 투여용량이 적었으며 투여기간도 짧았음. 50 IU를 시작용량으로 투여한 E-1650 study에서 용량조절 방법에 상관없이 퓨레곤은 유사하게 유효하였으며 이 두 가지 임상결과를 근거로 시작용량을 50 IU로 변경함.

단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
3상	37609	무작위배정, 평가자눈가림, 비교, 다기관	WHOgroup II 무배란 환자	총 172명 (퓨레곤 105명, Metrodin 67명)	시작용량 75IU, 225IU까지 증량	일차평가변수인 배란 전 주기수와 3주기 후의 누적 배란율은 퓨레곤군과 뇨추출 FSH군 간에 차이가 없었다. 그러나 투여용량은 퓨레곤이 뇨추출 FSH 보다 적었으며, 투여기간은 퓨레곤이 뇨추출 FSH 보다 짧았다.
4상	E-1650	공개, 무작위배정, 비교, 다기관	WHOgroup II 무배란 환자	총 121명 (62, 59명)	• conventional dosing군: 50IU를 시작용량으로 매5일 간격으로 50IU씩 용량 증량 • low-dose step-up군: 50IU 시작용량을 2주간 유지 후 매주 50IU씩 용량 증량	50IU 시작용량의 conventional dosing regimen과 low-dose step-up regimen에서 일차평가변수인 배란율은 두 군간 유사하였다. 다른 일차평가변수인 투여용량은 conventional군이 low-dose step-up군 보다 적었다. 투여기간은 conventional군이 low-dose step-up군 보다 짧았다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA 제조판매증명서

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 폴리트로핀알파 제제와 허가사항을 비교함