<별지1>

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ☑변경)

2008년 9월 5일

담당자	연구관	과 장
김영은	백경민	홍성화

종류: 안전성유효성심사(허가변경)

① 회 사 명	머크(주)	② 문서번호	접수번호 : 20080083990 접수일 : 2008.7.29.
③ 제 품 명	고날-에프펜300IU주(폴리트로핀알파, 유전자재조합)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 249
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 프리필드펜 주(0.5ml) 중 주성분 : 폴리트로핀알파 (별규) 22.23 μg(300IU) (숙주: CHO DUKX-B11, 벡터: pCLH3AXSV2DHER, pCLH3AXSVODC)		
⑥ 성 상	무색 투명한 액이 든 용량 조절이 가능한 펜 모양의 프리필드 주사제		
⑦ 신청효능·효과	1. 보조생식 프로그램(즉, In vitro fertilization/embryo transfer: IVF/ET, gamete intra-fallopian transfer; GIFT, zygote intra-fallopian transfer: ZIFT, intracytoplasmic sperm injection: ICSI) 실시 중 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소과자극(controlled ovarian hyperstimulation) 2. Clomiphene citrate로 치료되지 않은 여성의 무배란증 (다낭성난소질환(PCOD)을 포함하는 WHO 그룹 Ⅱ에 해당하는 환자들)		
⑧ 신청용법·용량	이 약의 치료는 불임 분야의 전문가의 감독하에 시작되어야 한다. 이 약은 피하주사 한다. 이 약의 추천용량은 뇨유래-FSH의 용량과 동일하다. 이 약의 임상적 평가는 1일 용량, 투약 계획, 치료 모니터링 과정은 뇨유래-FSH를 포함하는 제제와 상이하여서는 안된다는 것을 보여주었다. 그러나, 이 약과 뇨유래-FSH의 비교임상시험에서, 이 약은 뇨유래-FSH보다 투여되는 약제의 총 용량을 낮추고, 배란 전 조건에 도달하는데 필요한 치료기간을 단축하는데 더 효과적이었다. 이 약의 단일용량제제(monodose)와 다용량제제(multidose)간의 생물학적동등성이 입증되었다. 다음 용법•용량에 따라 시작용량(starting dose)을 결정하는 것이 추천된다.		

	1. 보조생식술에서 다수난포의 발달을 위한 난소과자극과 배란을 위해 일반적으로 이용되는 방법은 주기의 2 혹은 3일째에 시작해서 매일 이 약을 150-225IU를 투여하는 것이다. 치료는 환자의 반응에 따라 용량을 조절하면서 적절한 난포발달이 얻어질 때까지 계속하는데(혈청 에스트로겐 농도 모니터링과 /혹은 초음파 검사로 평가), 보통 하루에 450IU 이상은 사용되지 않는다. 일반적으로 적절한 난포발달은 평균적으로 치료 10일째에 얻어진다. (범위 : 5일에서 20일 사이) 최종 난포성숙을 유도하기 위해서는 마지막 이 약 투여 24~48시간 후 태반성 성선자극호르몬을 250㎍ 또는 5000IU, 최대 10,000IU 단회투여한다. 내인성 황체형성호르몬의 급증(LH surge)을 억제하고 황체형성호르몬의 긴장 정도를 조절하기 위해 성선자극호르몬-분비호르몬(GnRH) 효능약으로 하향조절이 일반적으로 이용된다. 일반적으로 사용되는 주기는 치료주기는 효능약 투여를 시작한지 약 2주 후에 이 약 투여를 시작해서 난포가 적절히 발달할 때까지 이 두 약의 투여를 계속하는 것이다. 예로, 효능약 투여 2주후 이 약 150~225IU를 7일간 투여한 후 난소의 반응에 따라 용량을 조절한다. IVF(체외수정)의 전체적인 경험에 의하면 일반적으로 치료 성공율은 처음 4회의 시도 동안은 일정하다가 그 후로 점차로 감소하였다. 2. 무배란증(PCOD 포함) 이 약 요법의 목표는 hCG 투여후 난자로부터 방출되는 한 개의 성숙 그라프난포를 발달시키는 것이다. 이 약은 매일 투여도 가능한데, 월경중인 환자의 경우 월경주기의 첫 7일 이내에 치료가 시작되어야 한다. 치료는 각 환자의 반응에 따라 적절히 변형되어야 하며, 각 환자의 반응은 (Ⅰ)초음파로 측정한 난포크기와/ 혹은 (Ⅱ)에스트로겐 분비로 측정한다. 일반적으로 사용되는 방법은 75~150IU를 매일 투여하다가 필요한 경우 적절한 반응을 얻기 위해 7일 또는 14일 간격으로 37.5IU 또는 75IU씩 증량하는 것이다. 1일 최대 용량은 225IU를 넘지 않는다. 치료 4주후에도 충분한 반응이 얻어지지 않을 경우는 이 치료주기를 중단하고 이 주기보다 더 높은 시작용량으로 치

	료를 재시작하여야 한다. 최적의 반응이 얻어지면, 마지막 이 약 주사 24~48시간 후 태반성 성선자극호르몬(hCG)을 250㎍ 또는 5000IU, 최대 10,000IU까지 투여한다. 환자는 태반성 성선자극호르몬투여일과 그 다음날 성교를 갖도록 추천된다. 대안으로, 인공수정을 실시할 수도 있다. 만일 과도한 반응이 나타나면 치료를 중단하고 태반성 성선자극호르몬을 보류한다.(사용상의 주의사항 참고) 다음 주기에 치료할 때는 이전 주기에 사용했던 것보다 낮은 용량으로 실시하도록 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 2~8℃에서 차광하여 보관, 25℃이하 실온에서 3개월간 보관할 수 있으며 사용하지 않았을 경우 반드시 폐기하여야 함. 최초 사용 직후 냉장보관하지 않고 25℃이하 실온에서는 최대 28일간 보관이 가능하며 잔여 약액은 폐기하여야 함. 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	저장방법 및 유효기간, 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용기전	재조합 인난포자극호르몬
⑫ 국내외 사용현황	국내 : 2005년 5월 24일 미국 : 2004년 5월 25일 EMEA : 1995년 10월 20일
⑬ 관련조항	식품의약품안전청고시 제2007-37호(2007.6.12) “생물학적제제 등 허가 및 심사에 관한 규정” 제19조 제2항 제4호(이미 허가받은 사항 중 안전성·유효성에 영향을 미칠 수 있는 사항의 변경허가를 받고자 하는 경우 - 저장방법 및 유효기간, 사용상의 주의사항 변경)
⑭ 검토결과	시정적합
[붙임] 시정사항	

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(☐최초, ☑변경)

2008년 9월 5일

담당자	연구관	과 장
김영은	백경민	홍성화

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	머크(주)	② 문서번호	접수번호 : 20080083993 접수일 : 2008.7.29.
③ 제 품 명	고날-에프펜450IU주(폴리트로핀알파, 유전자재조합)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 249
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 프리필드펜 주(0.75ml) 중 주성분 : 폴리트로핀알파 (별규) 33.34 μg(450IU) (숙주: CHO DUKX-B11, 벡터: pCLH3AXSV2DHER, pCLH3AXSVODC)		
⑥ 성 상	무색 투명한 액이 든 용량 조절이 가능한 펜 모양의 프리필드 주사제		
⑦ 신청효능·효과	1. 보조생식 프로그램(즉, In vitro fertilization/embryo transfer: IVF/ET, gamete intra-fallopian transfer; GIFT, zygote intra-fallopian transfer: ZIFT, intracytoplasmic sperm injection: ICSI) 실시 중 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소과자극(controlled ovarian hyperstimulation) 2. Clomiphene citrate로 치료되지 않은 여성의 무배란증 (다낭성난소질환(PCOD)을 포함하는 WHO 그룹 Ⅱ에 해당하는 환자들)		
⑧ 신청용법·용량	이 약의 치료는 불임 분야의 전문가의 감독하에 시작되어야 한다. 이 약은 피하주사 한다. 이 약의 추천용량은 뇨유래-FSH의 용량과 동일하다. 이 약의 임상적 평가는 1일 용량, 투약 계획, 치료 모니터링 과정은 뇨유래-FSH를 포함하는 제제와 상이하여서는 안된다는 것을 보여주었다. 그러나, 이 약과 뇨유래-FSH의 비교임상시험에서, 이 약은 뇨유래-FSH보다 투여되는 약제의 총 용량을 낮추고, 배란 전 조건에 도달하는데 필요한 치료기간을 단축하는데 더 효과적이었다. 이 약의 단일용량제제(monodose)와 다용량제제(multidose)간의 생물학적동등성이 입증되었다. 다음 용법•용량에 따라 시작용량(starting dose)을 결정하는 것이 추천된다.		

	1. 보조생식술에서 다수난포의 발달을 위한 난소과자극과 배란을 위해 일반적으로 이용되는 방법은 주기의 2 혹은 3일째에 시작해서 매일 이 약을 150-225IU를 투여하는 것이다. 치료는 환자의 반응에 따라 용량을 조절하면서 적절한 난포발달이 얻어질 때까지 계속하는데(혈청 에스트로겐 농도 모니터링과 /혹은 초음파 검사로 평가), 보통 하루에 450IU 이상은 사용되지 않는다. 일반적으로 적절한 난포발달은 평균적으로 치료 10일째에 얻어진다. (범위 : 5일에서 20일 사이) 최종 난포성숙을 유도하기 위해서는 마지막 이 약 투여 24~48시간 후 태반성 성선자극호르몬을 250㎍ 또는 5000IU, 최대 10,000IU 단회투여한다. 내인성 황체형성호르몬의 급증(LH surge)을 억제하고 황체형성호르몬의 긴장 정도를 조절하기 위해 성선자극호르몬-분비호르몬(GnRH) 효능약으로 하향조절이 일반적으로 이용된다. 일반적으로 사용되는 주기는 치료주기는 효능약 투여를 시작한지 약 2주 후에 이 약 투여를 시작해서 난포가 적절히 발달할 때까지 이 두 약의 투여를 계속하는 것이다. 예로, 효능약 투여 2주후 이 약 150~225IU를 7일간 투여한 후 난소의 반응에 따라 용량을 조절한다. IVF(체외수정)의 전체적인 경험에 의하면 일반적으로 치료 성공율은 처음 4회의 시도 동안은 일정하다가 그 후로 점차로 감소하였다. 2. 무배란증(PCOD 포함) 이 약 요법의 목표는 hCG 투여후 난자로부터 방출되는 한 개의 성숙 그라프난포를 발달시키는 것이다. 이 약은 매일 투여도 가능한데, 월경중인 환자의 경우 월경주기의 첫 7일 이내에 치료가 시작되어야 한다. 치료는 각 환자의 반응에 따라 적절히 변형되어야 하며, 각 환자의 반응은 (Ⅰ)초음파로 측정한 난포크기와/ 혹은 (Ⅱ)에스트로겐 분비로 측정한다. 일반적으로 사용되는 방법은 75~150IU를 매일 투여하다가 필요한 경우 적절한 반응을 얻기 위해 7일 또는 14일 간격으로 37.5IU 또는 75IU씩 증량하는 것이다. 1일 최대 용량은 225IU를 넘지 않는다. 치료 4주후에도 충분한 반응이 얻어지지 않을 경우는 이 치료주기를 중단하고 이 주기보다 더 높은 시작용량으로 치

	료를 재시작하여야 한다. 최적의 반응이 얻어지면, 마지막 이 약 주사 24~48시간 후 태반성 성선자극호르몬(hCG)을 250㎍ 또는 5000IU, 최대 10,000IU까지 투여한다. 환자는 태반성 성선자극호르몬투여일과 그 다음날 성교를 갖도록 추천된다. 대안으로, 인공수정을 실시할 수도 있다. 만일 과도한 반응이 나타나면 치료를 중단하고 태반성 성선자극호르몬을 보류한다.(사용상의 주의사항 참고) 다음 주기에 치료할 때는 이전 주기에 사용했던 것보다 낮은 용량으로 실시하도록 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 2~8℃에서 차광하여 보관, 25℃이하 실온에서 3개월간 보관할 수 있으며 사용하지 않았을 경우 반드시 폐기하여야 함. 최초 사용 직후 냉장보관하지 않고 25℃이하 실온에서는 최대 28일간 보관이 가능하며 잔여 약액은 폐기하여야 함. 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	저장방법 및 유효기간, 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용기전	재조합 인난포자극호르몬
⑫ 국내외 사용현황	국내 : 2005년 5월 24일 미국 : 2004년 5월 25일 EMEA : 1995년 10월 20일
⑬ 관련조항	식품의약품안전청고시 제2007-37호(2007.6.12) “생물학적제제 등 허가 및 심사에 관한 규정” 제19조 제2항 제4호(이미 허가받은 사항 중 안전성·유효성에 영향을 미칠 수 있는 사항의 변경허가를 받고자 하는 경우 - 저장방법 및 유효기간, 사용상의 주의사항 변경)
⑭ 검토결과	시정적합
[붙임] 시정사항	

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(☐최초, ☑변경)

2008년 9월 5일

담당자	연구관	과 장
김영은	백경민	홍성화

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	머크(주)	② 문서번호	접수번호 : 20080083994 접수일 : 2008.7.29.
③ 제 품 명	고날-에프펜900IU주(폴리트로핀알파, 유전자재조합)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 249
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 프리필드펜 주(1.5ml) 중 주성분 : 폴리트로핀알파 (별규) 66.69 μg(900IU) (숙주: CHO DUKX-B11, 벡터: pCLH3AXSV2DHER, pCLH3AXSVODC)		
⑥ 성 상	무색 투명한 액이 든 용량 조절이 가능한 펜 모양의 프리필드 주사제		
⑦ 신청효능·효과	1. 보조생식 프로그램(즉, In vitro fertilization/embryo transfer: IVF/ET, gamete intra-fallopian transfer; GIFT, zygote intra-fallopian transfer: ZIFT, intracytoplasmic sperm injection: ICSI) 실시 중 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소과자극(controlled ovarian hyperstimulation) 2. Clomiphene citrate로 치료되지 않은 여성의 무배란증 (다낭성난소질환(PCOD)을 포함하는 WHO 그룹 Ⅱ에 해당하는 환자들)		
⑧ 신청용법·용량	이 약의 치료는 불임 분야의 전문가의 감독하에 시작되어야 한다. 이 약은 피하주사 한다. 이 약의 추천용량은 뇨유래-FSH의 용량과 동일하다. 이 약의 임상적 평가는 1일 용량, 투약 계획, 치료 모니터링 과정은 뇨유래-FSH를 포함하는 제제와 상이하여서는 안된다는 것을 보여주었다. 그러나, 이 약과 뇨유래-FSH의 비교임상시험에서, 이 약은 뇨유래-FSH보다 투여되는 약제의 총 용량을 낮추고, 배란 전 조건에 도달하는데 필요한 치료기간을 단축하는데 더 효과적이었다. 이 약의 단일용량제제(monodose)와 다용량제제(multidose)간의 생물학적동등성이 입증되었다. 다음 용법•용량에 따라 시작용량(starting dose)을 결정하는 것이 추천된다.		

	1. 보조생식술에서 다수난포의 발달을 위한 난소과자극과 배란을 위해 일반적으로 이용되는 방법은 주기의 2 혹은 3일째에 시작해서 매일 이 약을 150-225IU를 투여하는 것이다. 치료는 환자의 반응에 따라 용량을 조절하면서 적절한 난포발달이 얻어질 때까지 계속하는데(혈청 에스트로겐 농도 모니터링과 /혹은 초음파 검사로 평가), 보통 하루에 450IU 이상은 사용되지 않는다. 일반적으로 적절한 난포발달은 평균적으로 치료 10일째에 얻어진다. (범위 : 5일에서 20일 사이) 최종 난포성숙을 유도하기 위해서는 마지막 이 약 투여 24~48시간 후 태반성 성선자극호르몬을 250㎍ 또는 5000IU, 최대 10,000IU 단회투여한다. 내인성 황체형성호르몬의 급증(LH surge)을 억제하고 황체형성호르몬의 긴장 정도를 조절하기 위해 성선자극호르몬-분비호르몬(GnRH) 효능약으로 하향조절이 일반적으로 이용된다. 일반적으로 사용되는 주기는 치료주기는 효능약 투여를 시작한지 약 2주 후에 이 약 투여를 시작해서 난포가 적절히 발달할 때까지 이 두 약의 투여를 계속하는 것이다. 예로, 효능약 투여 2주후 이 약 150~225IU를 7일간 투여한 후 난소의 반응에 따라 용량을 조절한다. IVF(체외수정)의 전체적인 경험에 의하면 일반적으로 치료 성공율은 처음 4회의 시도 동안은 일정하다가 그 후로 점차로 감소하였다. 2. 무배란증(PCOD 포함) 이 약 요법의 목표는 hCG 투여후 난자로부터 방출되는 한 개의 성숙 그라프난포를 발달시키는 것이다. 이 약은 매일 투여도 가능한데, 월경중인 환자의 경우 월경주기의 첫 7일 이내에 치료가 시작되어야 한다. 치료는 각 환자의 반응에 따라 적절히 변형되어야 하며, 각 환자의 반응은 (Ⅰ)초음파로 측정한 난포크기와/ 혹은 (Ⅱ)에스트로겐 분비로 측정한다. 일반적으로 사용되는 방법은 75~150IU를 매일 투여하다가 필요한 경우 적절한 반응을 얻기 위해 7일 또는 14일 간격으로 37.5IU 또는 75IU씩 증량하는 것이다. 1일 최대 용량은 225IU를 넘지 않는다. 치료 4주후에도 충분한 반응이 얻어지지 않을 경우는 이 치료주기를 중단하고 이 주기보다 더 높은 시작용량으로 치

	료를 재시작하여야 한다. 최적의 반응이 얻어지면, 마지막 이 약 주사 24~48시간 후 태반성 성선자극호르몬(hCG)을 250㎍ 또는 5000IU, 최대 10,000IU까지 투여한다. 환자는 태반성 성선자극호르몬투여일과 그 다음날 성교를 갖도록 추천된다. 대안으로, 인공수정을 실시할 수도 있다. 만일 과도한 반응이 나타나면 치료를 중단하고 태반성 성선자극호르몬을 보류한다.(사용상의 주의사항 참고) 다음 주기에 치료할 때는 이전 주기에 사용했던 것보다 낮은 용량으로 실시하도록 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 2~8℃에서 차광하여 보관, 25℃이하 실온에서 3개월간 보관할 수 있으며 사용하지 않았을 경우 반드시 폐기하여야 함. 최초 사용 직후 냉장보관하지 않고 25℃이하 실온에서는 최대 28일간 보관이 가능하며 잔여 약액은 폐기하여야 함. 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	저장방법 및 유효기간, 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용기전	재조합 인난포자극호르몬
⑫ 국내외 사용현황	국내 : 2005년 5월 24일 미국 : 2004년 5월 25일 EMEA : 1995년 10월 20일
⑬ 관련조항	식품의약품안전청고시 제2007-37호(2007.6.12) “생물학적제제 등 허가 및 심사에 관한 규정” 제19조 제2항 제4호(이미 허가받은 사항 중 안전성·유효성에 영향을 미칠 수 있는 사항의 변경허가를 받고자 하는 경우 - 저장방법 및 유효기간, 사용상의 주의사항 변경)
⑭ 검토결과	시정적합
[붙임] 시정사항	

[붙임] 시정사항

사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자의 경우에는 투여하지 말 것
1) 폴리트로핀 알파, FSH 또는 이 약의 다른 부형제에 과민증의 기왕력이 있는 환자
2) 다낭성난소질환(PCOD)과 무관한 난소의 비대 또는 난소낭종
3) 원인불명의 부인과 출혈
4) 난소암, 자궁암, 또는 유방암 환자
5) 시상하부나 뇌하수체 선에 종양 있는 환자
6) 원발성 난소부전
7) 임신할 수 없는 생식기관의 변형이 있는 경우
8) 임신할 수 없는 자궁의 섬유유종(fibroid tomors)이 있는 경우
9) 원발성 고환 기능 부전 환자
10) 성호르몬 의존성 생식기 및 부속기 종양
11) 비조절성 갑상선 또는 부신 기능부전 환자
12) 임부

2. 이상반응
1) 매우 흔한(>1/10)
① 주사부위 : 경증-중증증의 주사부위 반응(통증, 발적, 좌상, 종창, 자극
② 생식기계 : 난소낭종,
③ 두통
2) 흔한(〉 1/100, 〈1/10)
① 생식기계 : 경증-중등도 난소과자극증후군(OHHS)
② 위장관계 : 복통 및 구역, 구토, 설사, 복부경련, 팽만감
3) 흔하지 않은 (〉 1/1000, 〈1/100) : 중증의 난소과자극 증후군
4) 드물게 ()1/10000,〈1/1000) : 난소난종염(OHHS 합병증),
5) 매우 드물게 (〈1/10000) : 혈색전증(일반적으로 중증 난소과자극증후군과 관련된), 경증의 알러지 반응(홍반, 발적, 안면팽화).
6) 기타 : 이 약의 사용중 폐 및 혈관 합병증, 난소비대로 인한 부속기 꼬임, 경증-중등도의 난소비대, 혈복강 등이 나타났다. 또한 이 약의 임상시험에서 임신 후 자연유산, 자궁외 임신, 조기유산, 출산후 발열 등이 나타났다. 배란 유도를 위해 복합 요법을 사용한 여

성에서 악성 및 양성의 난소낭종이 드물게 보고되었으나 인과관계가 명확하지는 않다.
이 약과 hCG를 투여받은 환자에서 태어난 아이에게서 선천성 심장질환 2건이 보고되었다. 또한, 임신시 자궁내 성장부전이 나타난 후, 의심되는 선천성 이상 증후군이 나타난 증례도 1건 보고되었다. 특별한 진단이 이루어지지는 않았으며 이러한 빈도가 일반 사람에서 나타날 수 있는 비율을 초과하지는 않는다.
7) 시판후 이상반응 : 아나필락시스 반응을 포함한 과민반응 보고가 이 약 사용중 보고되었다.

3. 일반적 주의
1) 이 약은 경증-중증의 이상반응을 유발할 수 있는 잠재적인 고나도트로핀 물질이므로 불임을 전문적으로 다루는 의사에 의해 처방되어야 한다.
2) 이 약의 치료는 적절한 모니터링 시설이 가용하고 이 약 사용에 관한 전문의에 의해 이루어져야 한다. 이 약을 안전하고 유효하게 사용하기 위해서는 정기적인 초음파 검사 또는 에스트라디올 농도 검사와 병용하여 난소 반응을 모니터링 하면서 사용한다. FSH 투여에 대한 반응은 환자마다 다양할 수 있으며 일부 환자에서는 반응하지 않을 수 있다. 자발적이며 사용법에 대해 교육받은 환자에 의해서만 자가 투여될 수 있으며 환자는 전문가의 상담을 받을 수 있어야 한다. 자가 투여를 위한 교육시, 프리필드펜 사용을 위한 별도의 교육을 실시한다.
3) 치료를 시작하기 전에, 부부 각자의 불임에 대한 적절한 평가를 수행하고, 임신에 대해 추정되는 금기사항이 없는지 확인한다. 특히, 갑상선기능부전증, 부신피질 부전증, 고프롤락틴혈증, 뇌하수체 또는 시상하부 종양으로 평가된 환자는 적절하고 특별한 치료를 받아야 한다.
4) 무배란성 불임 또는 ART 치료로 난포 자극을 하는 환자는 난소 증대를 경험하거나 과자극으로 진행될 수도 있다. 이 약의 추천용량과 투여방법을 잘 준수하고, 주의깊은 모니터링을 한다면, 이러한 반응의 발생율은 최소화될 것이다.
5) 난소과자극증후군(OHHS)
난소과자극 증후군은 단순한 난소 비대와는 다르다. 난소과자극증후군 중증도의 정도가 증가하는 특징을 지닌 증후군으로서 난소 비대, 혈중 성스테로이드 증가, 혈관 투과성 증가를 특징으로 하며, 혈관 투과성 증가로 인해 복부 및 흉막, 드물게 심장막강에 체액 축적이 나타날 수 있다. 난소과자극증후군의 초기증상은 중증 골반통, 구역, 구토, 체중증가이다. 중증의 OHSS의 경우, 복통, 복부 팽만, 중증 난소 비대, 체중 증가, 호흡곤란, 핍뇨, 구역, 구토, 체중증가이다. 중증의 OHSS의 경우, 복통, 복부 팽만, 중증 난소 비대, 체중 증가, 호흡곤란, 핍뇨, 구역, 구토 및 설사 등의 위장관계 증상이 나타날 수 있다. 혈액감소, 전해질 불균형, 복수, 복강내 출혈, 흉막 삼출, 흉수, 급성 폐부전, 혈색전중등으로 임상적 평가를 할 수 있다(11항. 폐 및 혈관합병증 참조). 난소과자극증후군과 관련되어 간

생검시 형태학적 변형을 동반한 일시적인 간 기능이상검사치가 보고되었다. 배란유도 임상시험에서 피험자 83명 중 6명(7.2%)에서 난소과자극 증후군이 나타났으나 중증의 발생건수는 없었다. 보조생식술 임상시험의 경우 237명 중 11명에서 난소과자극증후군이 나타났으며(4.6%) 이 중 1건은 중증이었다.
배란 유도를 위해 hCG를 투여하지 않는다면, 고나도트로핀에 대한 난소의 과자극으로 난소과자극증후군이 발생하지는 않는다.
그러므로 이런 상황에서는 hCG를 중지하는 것이 중요하며, 환자는 성교를 금하거나 적어도 4일간 피임하는 것이 추천된다. 난소과자극증후군은 신속히 (24시간내에서 수일간) 진행되어 중대한 의학적 사건이 될 수 있으므로, hCG 투여후 적어도 2주동안 환자를 관찰해야 한다. 다태임신이나 난소과자극증후군의 위험을 최소화하기위해, 초음파 및 에스트라디 올 측정이 추천된다. 무배란에서 난소과자극증후군과 다태임신의 위험은 혈청 에스트라디올 농도가 900pg/㎖(3300pmol/L)이상이고 14mm이상 난포가 3개 이 상일 때 증가한다. 보조생식술에서는 난소과자극증후군의 위험은 혈청 에스트라디 올 농도가 3000pg/㎖ (11000pmol/L)이상이고 12mm이상 난포가 20개거나 그 이 상인 경우 증가한다. 에스트라디올 농도가 5500pg/㎖ (20200pmol/L)이상이고 총 난포수가 40개 이상일 때는 hCG의 투여 취소가 필요하다.
이 약의 추천용량과 투여방법을 잘 준수하고, 주의깊은 모니터링을 한다면, 난소과자극증후군과 다태임신의 발생율을 최소화할 수 있다. 보조생식술에서, 배란에 앞서 모든 난포들을 흡입함으로서 과자극의 발생율을 줄일 수도 있다.
임신한 경우, 더 중증의 난소과자극증후군이 나타날 수 있으며, 그 기간이 연장될 수도 있다. 흔히 호르몬 치료법이 완료된 후, 난소과자극증후군이 나타나며, 치료 후 약 7~10일에 최대로 나타날 수 있다. 일반적으로, 난소과자극증후군은 생리 시작시 자연스럽게 해결된다. 중증의 난소과자극증후군이 나타나 지속되거나, 환자의 입원 또는 난소과자극증후군을 위한 조치를 취할 경우, 호르몬 치료를 중단한다. 이 증후군은 다낭성 난소 질환의 환자에서 더 높은 유병율을 보인다.
6) 다태임신
다태임신의 발생율은 자연임신에서보다는 이 약을 사용하였을 때 더 증가된다. 대부분의 다태임신은 쌍생아였다. 다태 임신 위험성을 최소화하기 위해, 난소반응 에 대한 주의깊은 모니터링을 한다. 체외수정술 환자의 경우, 전이되는 배아의 수, 배아의 질 및 환자의 나이와 관련 있다.
7) 유산율 : 유산율은 정상 인구보다 FSH 투여 환자에서 보다 높게 나타났다.
8) 자궁외 임신 : 나팔관 질환의 기왕력이 있는 여성이 자연적인 임신 또는 불임 치료로 임신이 된 경우, 자궁외 임신의 위험성이 있다. IVF 후 자궁외 임신 발생율은 정상인구의 1~1.5%인 것과 비교하여 2~5%로 보고되었다.
9) 생식기 종양 : 불임치료를 위한 복합 제제 요법을 실시한 여성에서 난소 및 다른 생식

기계의 종양(양성 및 악성)이 보고되었다. 성선호르몬 치료로 불임여성에서 이러한 종양의 증가여부는 확립되지 않았다.
10) 선천성 기형 : ART후 기형 발생이 자연 임신보다 약간 높은 것으로 보인다. 이것은 부모의 특징(예, 산모의 나이, 정자의 특징)의 차이 및 다태임신에 기인한 것으로 생각된다.
11) 폐 및 혈관 합병증 : 무기폐, 급성 호흡곤란 및 천식의 악화와 같은 중증의 폐 질환이 보고되었다. 난소과자극증후군과 함께 또는 난소과자극증후군과는 관련없이 혈전색전증이 보고되었다. 혈관내 혈전 및 색전은 중요 장기 또는 사지말단의 혈액공급을 감소시킬 수 있다. 이러한 이상반응의 후유증으로 정맥내 혈전색전염, 폐색전, 폐경색, 뇌혈관경색(뇌졸중) 및 동맥폐쇄로 인한 사지절단이 발생하였다. 드물게 폐합병증 및/또는 혈전색전증으로 인한 사망이 보고되었다. 개인적인 병력 또는 가족력에서와 같이, 일반적으로 혈전색전증의 위험 요소가 있는 여성에서, 성선자극호르몬 치료로 위험성이 증가될 수도 있다. 이러한 여성의 경우, 성선자극호르몬 투여의 유익성이 위험성을 상회해야 한다. 임신 자체 또는 혈전색전증의 위험성을 증가시킨다.
12) 임상 검사 : 대부분의 경우 이 약은 난포 동원 및 발달을 위한 치료에 사용한다. 내인성 LH surge가 없고, 환자 모니터링시 충분한 난포 발달이 나타날 때, hCG를 투여한다. 난포 발달은 초음파 검사 단독 또는 혈청 에스트라디올 농도 검사와 병용하여 평가할 수 있다. 혈청 에스트라디올 및 초음파 검사는 난소비대 검출 및 다태 임산과 난소 과자극 증후군 발생의 최소화뿐 아니라 난포 발달 모니터링 및 배란시기 확인에 유용하게 사용될 수 있다. 혈청 에스트라디올의 농도로는 난포의 크기나 수를 알 수는 없으므로 초음파 검사를 통해 발달되는 난포의 수를 확인하는 것이 권장된다. 임신을 제외한 배란 확인방법은 프로게스테론 생성에 따른 직간접적 지표를 통해 알 수 있다.
- 기초 체온의 증가
- 혈중 프로제스테론 농도의 증가
- 기초 체온의 상승후 생리
프로게스테론 생성 지표 뿐 아니라 난소의 초음파 영상은 배란 여부 확인에 도움을 줄 수 있다.
- cul de sac 체액
- 난소 징표(stigmata)
- 난포 붕괴 및
- 분비성 내막
이러한 분야에 경험이 있는 의사가 난포 발달 및 성숙의 지표를 정확히 해석해야 한다.

4. 상호작용
1) 난소 자극에 이용되는 다른 약제와의 병용은 난포반응을 향상시킬 수 있는 반면,성선자

극호르몬-분비호르몬 효능약(GnRH agonist) 또는 길항약(antagonist) 투여에 의한 뇌하수체 탈감작후에는 적절한 난포반응을 얻기 위해 이 약의 증량이 필요할 수도 있다.
2) 이 약과 배합금기인 약물은 보고된 바 없다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 기간동안 이 약을 사용하지 않는다. 임상적으로 성선자극호르몬 사용시 조절된 난소 과자극후, 최기형성 위험성은 보고되지 않았다. 임신중, r-hFSH의 최기형성 영향을 배제할 수 있는 임상적 자료는 충분하지 않으나 지금까지 특별한 기형은 보고되지 않았다. 동물실험에서 최기형성은 관찰되지 않았다.
2) 이 약이 모유중으로 이행되는지 여부는 알려지지 않았으나 많은 약물이 모유중으로 이행되며 수유중인 영아에 게 중대한 이상반응을 유발할 위험성이 있으므로 수유중에 이 약을 사용하지 않는다. 수유중, 프로락틴의 분비로 난소 자극에 대한 반응이 좋지 않게 나타날 수 있다.

6. 소아에 대한 투여
소아 환자에 대한 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.

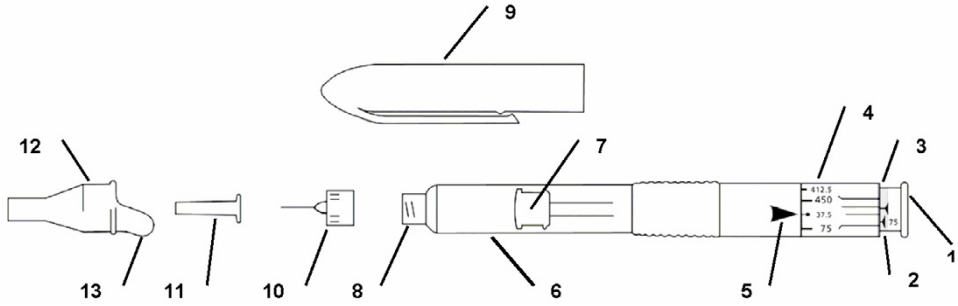
7. 과량투여시 처치
난소과자극증후군이나 다태임신을 제외하고는 이 약의 과량투여로 인한 영향은 알려지지 않았다.

8. 적용상의 주의
1) 자가투여 방법
약을 준비하고 용량을 선택한 후, 주사한다. 다음 주사는 다음날 같은 시간대에 실시한다.

① 손을 깨끗이 씻는다.
② 필요한 것들을 준비한다. : 깨끗한 장소에서, 2개의 알코올솜, 프리필드펜 및 주사침을 준비한다.

<고날에프 펜 구조>

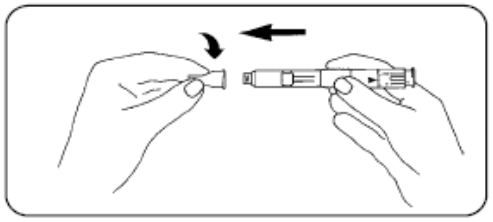
1. 주사 버튼
2. 용량 조절 다이얼 (붉은색)
3. 전체용량 투여 표시기(회색)



4 . 용량 선택 다이얼 (검정색)
5 . 용량 화살표
6 . 보관 홀더
7 . 플런저 피스톤
8. 펜의 끝
9. 프리필드 펜 마개
10. 주사침
11. 내부 주사침 마개
12. 외부 주사침 마개
13. 외부 주사침 마개 덮개

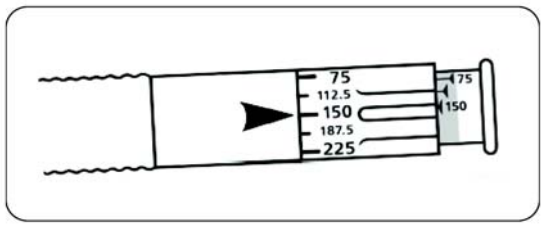
고날에프 펜 준비: 펜의 마개를 제거한 후, ③의 설명에 따라 주사침을 부착한다. 용량 화살표를 작은 점이 있는 하이라이트된 37.5 검정색 스케일 마크에 위치하도록 펜을 준비한다. 주사 버튼을 최대한 멀리 당기고, 외부 주사침 마개와 내부 주사침을 제거한 후, 주사침이 위로 향하도록 펜을 잡니다. 보관홀더를 손으로 살짝 두드려 공기방울이 주사침쪽으로 올라오도록 한다. 주사침이 위로 향하도록 한 상태에서, 주사 버튼을 완전히 누른다. 이 약 한방울이 주사침 끝에 나타나야 한다. 이 때, 프리필드 펜이 주사를 위해 준비된 상태이다. 주사침 끝의 이 약의 양은 프리필드 펜으로부터 이제 과충진되었다. (일반적으로 37.5IU 미만). 만약 용액이 처음에 나타나지 않으면, 주사침 끝에 이 약 한 방울이 나타날 때까지 반복한다. 용량 설정은 ④를 참조한다.

③ 주사침 부착 : 새로운 주사침을 취한다. 외부 주사침 마개를 덮고 있는 부분이 손상되었거나 느슨하다면, 사용하지 말고, 폐기하고, 새로운 것을 취한다. 외부 주사침 마개를 덮고 있는 부분을 제거한다. 외부 주사침 마개를 꽉 잡고, 실 모양의 프리필드 펜의 끝을 외부 주사침 마개쪽으로 누르고, 안전하게 고정될 때까지, 시계방향으로 돌린다.

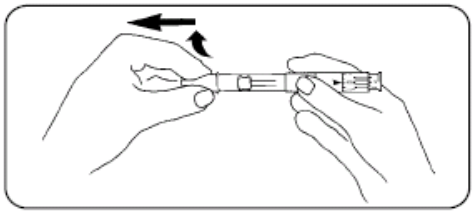


<주의> 고날에프 펜에 제공된 1회용 주사침만 사용할 것

④ 용량 설정 : 용량 화살표가 환자의 필요로 하는 용량을 표시할 때까지, **검정색** 용량 다이알을 돌리면서 필요로 하는 용량으로 설정한다. (검정색 용량 다이알은 37.5IU씩 용량을 설정할 수 있다. 설정할 수 있는 최소/최대용량은 각각 37.5IU와 450IU이다.) 일단 용량이 결정되면, 주사 버튼을 가능한 한 멀리 당겨서



약을 채운다. **설정된 용량이 변경되지 않도록 주사버튼을 돌리지 않고 똑바로 당긴다.**
<주의> 일단 약이 채워진 후, 수정할 수 없으므로, 주사버튼을 당기기 전에 용량 다이알을 주의깊게 확인한다. 주사 버튼을 당긴 후, 잘못된 용량이 설정되고, 채워졌다면, 주사하지 말 것. 이 약은 버리고, 정확히 용량을 재설정한다.
정확한 용량이 채워졌는지 확인하기 위해 주사 버튼의 붉은색 용량 조절 다이알을 확인한다. : 주사 버튼을 당길 때, 채워진 용량이 넓은 화살표로 나와 있고 눈으로 볼 수 있도록 붉은 색 용량 조절 다이얼로 표시되어 있다. (그림에서와 같이, 용량 버튼이 당겨져 있고, 채워진 용량은 150IU이다.)
채워진 용량이 설정된 용량보다 적다면, 그 용량은 완전하지 않을 것이다. 이러한 경우, 참조 2항 대로 실시한다.
⑤ 주사 : 담당의사나 간호사의 설명에 따라 주사 부위를 선택한다. 알코올솜으로 닦아 주사부위를 깨끗이 한다. 담당의사나 간호사의 지시대로, 주사법을 사용하여, 피부로 주사침을 넣고 주사 버튼을 완전히 누른다. **전체용량이 투여되었는지 확인하기 위해 주사버튼의 회색 표시기가 더 이상 보이지 않는지 확인한다.** 주사침을 적어도 10초동안 피부에 그대로 둔다. 주사를 마칠 때까지, 주사 버튼을 **계속 누르면서 주사침을 피부로부터 빼낸다.**
⑥ 주사침 제거 : 매 주사시 주사침을 제거하고, 폐기한다. 보관 홀더로 프리필드 펜을 꽉 잡는다. 주사침을 외부 주사침 마개로 다시 조심히 덮는다. 외부 주사침 마개를 잡고, 시계반대방향으로 돌려 주사침을 뺀다. 사용된 주사침은 안전하게 폐기한다. 프리필드펜에 마개를 다시 끼운다.



⑦ 펜 보관 : 주사 완료 후, ⑥의 설명대로 사용된 주사침을 제거한다. 프리필드 펜에 마개를 다시 끼운다. 고날-에프 펜을 원포장안에, 안전한 곳에 보관한다. 펜을 완전히 사용하면, 폐기한다.

◆ 참조

1. 보관 홀더를 통해 볼 수 있는 눈금은 보관되어 남아있는 이 약의 부피이다. 용량 설정을 위해 사용하지 말 것
2. 주사 버튼의 붉은색 용량 조절 눈금으로 최종 용량이 완전한지를 확인할 수 있다. 용량 조절 눈금은 보관되어 남아있는 양(넓은 화살표로 표시)이 표시된 만큼 당겨질 수 있다. 채워진 용량이 주사시에 충분하지 않을 경우, 2가지 방법이 있다.

a. 부분 용량(프리필드 펜에 남은)을 주사한다. 새로운 프리필드 펜을 사용하여, 남은 용량을 즉시 주사한다. (부분용량을 반드시 기록할 것)
b. 프리필드 펜을 폐기하고, 새로운 프리필드 펜을 사용하여 전체 용량을 주사한다.