<별지1>

안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2011년 3월 일

담당자	연구관	과 장
김영은	서수경	박윤주

종류: 안전성유효성심사(단독심사)

① 회 사 명	머크(주)	② 문서번호	20110012835 20110012898 20110013080
③ 제 품 명	고날-에프펜 300IU주 고날-에프펜 450IU주 고날-에프펜 900IU주 (폴리트로핀알파, 유전자재조합)	④ 구분	의약품, 수입, 전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 프리필드펜주(0.5mL) 중 폴리트로핀알파(재조합-인간난포자극호르몬) 22.23 마이크로그램 1 프리필드펜주(0.75mL) 중 폴리트로핀알파(재조합-인간난포자극호르몬) 33.34 마이크로그램 1 프리필드펜주(1.5mL) 중 폴리트로핀알파(재조합-인간난포자극호르몬) 66.69 마이크로그램		
⑥ 성 상	무색투명한 액이 든 용량조절이 가능한 펜모양의 프리필드주사제		
⑦ 효능·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) 실시중 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 반드시 불임분야의 치료에 경험 있는 의사의 감독 하에 시작되어야 한다. 이 약은 피하주사 하며, 매번 주사부위를 바꾸어 주사해야 한다. 이 약의 추천용량은 뇨추출 난포자극호르몬의 추천용량과 동일하다.		

	이 약의 임상적 평가는 1일 용량, 투약 계획, 치료 모니터링 과정에 있어 뇨추출 난포자극호르몬을 포함하는 제제와 상이하여서는 안된다는 것을 보여주었다. 아래 용법·용량에 따라 시작용량(starting dose)을 결정하는 것이 추천된다. 이 약과 뇨추출 난포자극호르몬의 비교임상시험 결과, 이 약을 투여한 환자군에서 평균적으로 누적 투여량이 적고 치료기간이 짧았다. 그러므로, 난포의 발달을 최적화할 뿐만 아니라 원치않는 난소과자극의 위험을 최소화하기 위하여, 뇨추출 난포자극호르몬의 일반적인 총 투여량에 비해 이 약의 총 투여량을 줄이는 것을 적절히 고려한다. 이 약의 단일용량제제(monodose)와 다용량제제(multidose)간의 생물학적동등성이 입증되었다. **1. 보조생식술에서 조절된 난소과자극** 과배란 유도시 일반적으로 사용되는 투약계획은 주기의 2 혹은 3일차부터 매일 150-225IU를 투여하는 것이다. 치료는 적절한 난포발달이 이루어질 때까지 계속되며(혈청 에스트로겐 농도 및/또는 초음파검사로 모니터), 환자의 반응에 따라 용량을 조절하되, 보통 1일 450IU을 초과하여 투여하지 않는다. 일반적으로 난포발달이 적절히 완료되는 시점은 평균 치료 10일차이다.(범위 5-20일) 최종 난포성숙을 유도하기 위해 마지막 이 약 투여 24-48시간 후 코리오고나도트로핀-알파(r-hCG) 250μg 또는 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG)을 5,000-10,000IU 단회 투여 한다. 내인성 황체형성호르몬의 급증(LH surge)를 억제하고 황체형성호르몬의 긴장 정도를 조절하기 위해 성선자극호르몬-분비호르몬 효능약(GnRH agonist) 또는 길항약(antagonist)으로 하향조절시키는 경우가 많은데, 흔히 사용되는 투약 계획은 효능약 투여시작 약 2주 후에 이 약 투여를 시작해서 난포가 적절히 발달할 때까지 계속하는 것이다. 예로, 효능약 투여 2주 후 150-225IU를 7일간 투여한 후 난소의 반응에 따라 용량을 조절한다. 현재 시험관 시술 실시 경험에 따르면, 일반적으로 치료성공율은 4차 시도까지 안정적으로 유지되며 이후엔 점차 감소되는 경향이 나타났다.

	2. 무배란증(다낭성난소질환(PCOD)을 포함) 이 약은 투여주기 동안 매일 투여하며, 월경중인 환자의 경우 월경주기의 첫 7일 이내에 치료가 시작되어야 한다. 흔히 사용되는 투약 계획은 75-150IU를 매일 투여하다가, 과도하지 않은 적절한 반응을 얻기 위해 필요한 경우 7일 또는 가급적 14일 간격으로 가급적 37.5IU 또는 75IU씩 증량하는 것이다. 치료는 초음파로 측정한 난포크기 및/또는 에스트로겐 농도로 평가된 각 환자의 반응에 맞추어 적절히 조정되어야 한다. 1일 최대 투여량은 대개 225IU를 초과하지 않는다. 치료 4주 후(5주차)에도 충분히 반응이 얻어지지 않는 경우에는 이 치료주기를 중단하고, 투약 계획을 변경하여 더 높은 시작용량으로 재치료를 시작해야 한다. 최적의 반응이 얻어지면, 마지막 이 약 주사 24-48시간 후 코리오고나도트로핀알파(유전자재조합 융모성 성선자극호르몬, r-hCG) 250mcg 또는 융모성 성선자극호르몬(hCG) 5,000-10,000IU를 단회 투여한다. 환자는 융모성 성선자극호르몬 투여일과 그 다음날 성교를 갖도록 추천된다. 자궁내정액주입(intrauterine insemination: IUI)이 대신 실시될 수 있다. 만일 과도한 반응이 나타나면 치료를 중단하고 융모성 성선자극호르몬을 보류한다.(사용상의 주의사항 참고) 다음 주기는 이전에 비해 낮은 용량으로 시작해야 한다.
⑨ 저장방법 및 사용기간	차광밀봉용기, 25℃ 이하 보관 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	**용법·용량 및 사용상의 주의사항 변경**
⑪ 약리작용기전	재조합-인간난포자극호르몬
⑫ 국내외 사용현황	품목허가 고날-에프펜 300IU주 - 2007.4.29 고날-에프펜 450IU주 - 2007.10.26 고날-에프펜 900IU주 - 2007.10.26
⑬ 관련조항	생물학적제제등의 품목허가·심사 규정(식약청 고시 제2010-50호, 2010.6.29) 제5조 제2항 제4호
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항>	

붙임 1. 시정사항
2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 시정사항

- 사용상의 주의사항을 다음과 같이 수정하시기 바랍니다.

사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 1) 폴리트로핀알파, 난포자극호르몬 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
 2) 시상하부 또는 뇌하수체에 종양이 있는 환자
 3) 원인불명의 난소의 비대 또는 난소낭종이 있는 환자
 4) 원인불명의 부인과 출혈이 있는 환자
 5) 난소암, 자궁암 또는 유방암 환자
 6) 이 약의 치료효과를 얻을 수 없는 다음의 경우; 원발성 난소기능상실 환자, 임신할 수 없는 생식기관의 변형, 임신할 수 없는 자궁의 섬유유종(fibroid tumors)
 7) 임부, 수유부

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
 1) 난소과자극증후군
난소과자극증후군의 초기증후는 하복부통증이며, 오심, 구토, 체중증가가 동반되기도 하며, 중증의 난소과자극증후군의 증상들은 난소의 명백한 증대, 복수증, 흉수증 등이며 파열되기 쉬운 거대 난소낭종의 형성이 특징이다.
난소과자극증후군의 진단은 초음파검사 및 에스트라디올 측정으로 확인될 수 있으므로, 이 약 투여 시 약제 투여 전과 투여 중 규칙적으로 난포성숙에 대한 초음파검사와 혈중 에스트라디올 농도 측정을 실시해야 한다.
난소과자극 증상이 발생한 경우, 융모성 성선자극호르몬의 투여를 보류하는 것이 추천되며, 환자에게 적어도 4일간 성교를 금하거나 피임할 것을 권고한다.

드물게 발생되는 중증의 난소과자극증후군은 생명을 위협할 수 있으며, 합병증으로 심각한 혈전 색전증이 발생될 수도 있다. 이 약을 투여하는 동안 중증의 난소과자극증후군이 발생한 경우, 즉시 투약을 중지하고 적절히 입원 치료가 시작되어야 한다.
이 약의 추천용량과 투약 계획을 준수하면 난소과자극증후군의 발생 위험을 최소화할 수 있다.

 2) 난관 질환의 기왕력이 있는 보조생식술, 특히 체외수정(IVF)중인 여성은 자궁 외 임신의 위험성이 증가할 수 있다. 그러므로 초기에 초음파 촬영을 통해 자궁내 임신을 확인하는 것이

중요하다.

3. 이상반응
가장 흔하게 보고되는 이상반응은 두통, 난소낭종 및 국소적인 주사부위 반응이다. 경증 내지 중등증의 난소과자극증후군이 흔하게 보고되며, 이는 난포자극 과정의 본질적 위험요소로 고려되어야 한다. 중증 난소과자극증후군이 흔하지 않게 보고된다. 혈전색전증이 매우 드물게 나타날 수 있으며, 대개 중증 난소과자극증후군과 관련이 있다.

기관계 분류 및 발현 빈도 구분에 따라, 각기 해당하는 이상반응을 증상의 중요도 순으로 기재하였다.

면역계	매우 드묾 (<1/10,000)	경증-중증의 과민 반응(아나필락시스 반응 및 쇼크 포함)
신경계	매우 흔함 (>1/10)	두통
순환기계	매우 드묾 (<1/10,000)	혈전색전증(일반적으로 중증 난소과자극증후군 관련)
호흡기계, 흉곽 및 종격	매우 드묾 (<1/10,000)	천식의 악화
소화기계	흔함 (>1/100, <1/10)	복통, 복부팽만, 복부불쾌감, 오심, 구토, 설사
생식기계 및 유방	매우 흔함 (>1/10)	난소낭종
	흔함 (>1/100, <1/10)	경증-중등증의 난소과자극증후군(연관된 증상을 포함)
	흔하지 않음 (>1/1,000, <1/100)	중증 난소과자극증후군(연관된 증상을 포함)
	드묾 (>1/10,000, <1/1,000)	중증 난소과자극증후군의 합병증
전신 및 주사부위	매우 흔함 (>1/10)	주사부위 반응(주사부위의 통증, 발적, 혈종, 부종 및/또는 염증)

4. 일반적 주의
1) 이 약은 자발적이며 사용법에 대해 교육받은 환자에 의해서만 자가 투여될 수 있으며, 환자는 전문가의 상담을 받을 수 있어야 한다. 첫 번째 주사는 직접적인 의료 감독 하에 이루어져야 한다.
2) 이 약은 경증-중증의 이상반응을 유발할 수 있는 강력한 성선자극 효과가 있는 물질을 함유하므로, 불임을 전문적으로 다루는 의사에 의해 처방되어야 한다.
3) 성선자극호르몬 치료는 적절한 모니터링 시설이 가용하고 이 약 사용에 관한 전문의에 의해 이루어져야 한다. 이 약을 안전하고 유효하게 사용하기 위해서는 초음파 검사를 단독 또는 혈청 에스트라디올 농도 검사와 병용하여 난소 반응을 정기적으로 모니터링한다. 난포자극호르몬(FSH) 투여에 대한 반응은 환자마다 다양할 수 있으며 일부 환자에서는 반응하지 않을 수

있다. 치료 환자에 따라 최소 유효 용량을 투여한다.
4) 포르피린증 환자 또는 그 가족력을 가진 환자에게 이 약을 투여시 주의깊은 모니터링이 필요하다. 이러한 증상의 악화 또는 첫 발현시 치료를 중단할 필요가 있다.
5) 치료를 시작하기 전에 부부 각자의 불임에 대한 적절한 평가를 수행하고, 임신에 대해 추정되는 금기사항이 없는지 확인한다. 특히, 갑상선기능부전증, 부신피질부전증, 고프롤락틴혈증으로 평가된 환자는 적절하고 특별한 치료를 받아야 한다.
6) 무배란성 불임의 치료 또는 보조생식술 시술시 난포자극을 하는 환자들은 난소의 비대를 경험하거나 난소과자극이 유발될 수 있다. 이 약의 추천용량과 투약 계획을 준수하고, 환자의 반응을 주의깊게 모니터링하면 이러한 이상반응의 발현을 최소화 할 수 있을 것이다. 난포의 발달 및 성숙의 평가지표를 긴급히 해석해야 하는 경우, 관련된 검사 결과의 해석에 경험이 있는 전문가를 필요로 한다.
7) 난소과자극증후군(Ovarian Hyperstimulation Syndrome - OHSS)
일정 수준의 난소 비대는 조절된 난소과자극에서 예측되는 효과이다. 이러한 난소 비대는 다낭성난소증후군 여성에서 더욱 흔하게 나타나며, 대개 별도의 치료없이 자연적으로 해소된다.
난소과자극증후군은 단순한 난소 비대와는 다르다. 난소과자극증후군은 중증도가 증가하는 특징을 지니는 증후군으로써 현저한 난소 비대, 높은 혈중 성스테로이드 수치, 혈관 투과성 증가를 특징으로 하며, 혈관 투과성 증가로 인해 복막 및 흉막, 드물게 심장막강에 체액 축적이 나타날 수 있다.
중증의 난소과자극증후군의 경우, 복통, 복부팽만, 중증 난소 비대, 체중 증가, 호흡곤란, 핍뇨 및 구역, 구토, 설사 등의 위장관계 증상이 나타날 수 있으며, 혈액감소, 혈액농축, 전해질 불균형, 복수, 복강내 출혈, 흉막 삼출, 흉수, 급성 폐부전 등으로 임상적 평가를 할 수 있다. 중증 난소과자극증후군은 매우 드물게 난소의 염전, 또는 폐색전증, 허혈성 뇌졸중, 심근경색과 같은 혈전성 증상을 동반하기도 한다.
난소과자극증후군의 발생 위험은 다낭성난소증후군, 혈청 에스트라디올 농도의 급속한 상승 및 지속[무배란증 치료시 900pg/mL(3,300 pmol/L) 초과, 보조생식술시 3,000 pg/mL(11,000 pmol/L) 초과], 및 발달중인 난포의 수가 많을 수록(무배란증 치료시 지름 14mm 이상의 난포가 3개 초과, 보조생식술시 지름 12mm 이상의 난포가 20개 이상) 증가한다.
이 약의 추천용량과 투약 계획을 준수하면 난소과자극증후군의 발생 위험을 최소화할 수 있다. 위험 요인을 신속히 파악하기 위해 초음파 검사 및 에스트라디올 측정으로 환자의 반응을 모니터링하는 것이 추천된다.
융모성 성선자극호르몬(hCG)은 난소과자극증후군 발생에 있어 주요한 역할을 담당하며, 임신한 경우 난소과자극증후군이 더 심각해지거나 그 기간이 연장될 수 있다. 그러므로, 혈청 에스트라디올 농도가 5,500pg/mL(20,200 pmol/L)를 초과하거나 총 난포의 수가 40개 이상과 같이 난소과자극의 증상이 발생한 경우, 융모성 성선자극호르몬의 투여를 보류하는 것이 추천되며, 환자에게 적어도 4일간 성교를 금하거나 피임할 것을 권고한다. 난소과자극증후군은 신속히(24시간 내에서 수일간) 진행되어 중대한 의학적 사건이 될 수 있다. 흔히 난소과자극증후군은 호르몬 치료를 중단한 이후 발생하며, 치료 후 약 7-10일차에 최대로 나타날 수 있다. 그러므로, 융모성 성선자극호르몬 투여 후 적어도 2주 동안 환자를 관찰해야 한다.
보조생식술 과정시, 배란에 앞서 모든 난포를 채취하는 것이 과자극의 발생율을 감소시킬 수 있다.

경증 내지 중등도의 난소과자극증후군은 대개 자연적으로 해소된다. 중증의 난소과자극증후군이 발생한 경우, 만약 고나도트로핀 치료가 진행 중이라면 즉시 중지하고, 환자는 입원하여 적절한 치료가 시작되어야 한다.
8) 다태임신
다태임신의 발생율은 자연임신보다는 배란유도 치료시 더 증가한다. 대부분의 다태임신은 쌍생아였다. 다태임신, 특히 태아수가 많을 수록 임신 및 출산 전후의 이상반응의 위험 증가가 동반된다.
다태임신의 위험을 최소화하기 위해 난소 반응에 대한 주의깊은 관찰이 요구된다.
보조생식술 과정시 나타나는 다태임신의 위험은 주로 이식된 배아의 수와 품질, 그리고 환자의 나이와 관련이 있다.
이 약을 사용하여 치료를 시작하기 전 환자에게 다태 출산의 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.
9) 유산 : 유산으로 인한 임신실패율은 정상 인구보다 배란유도 또는 보조생식술 과정에서 난포자극 중인 환자에서 보다 높게 나타난다.
10) 자궁외 임신 : 난관 질환의 기왕력이 있는 여성이 자연임신 또는 불임치료로 임신이 된 경우 자궁외 임신의 위험성이 있다. 체외수정(in vitro fertilisation, IVF) 후 자궁외 임신 발생율은 정상인구의 1~1.5%와 비교하여 2~5%로 보고되었다.
11) 생식기 종양 : 불임치료를 위한 복합 제제 요법을 실시한 여성에서 난소 및 다른 생식기계의 양성 및 악성 종양이 보고되었다. 성선자극호르몬 치료가 불임여성에서 이러한 종양 위험을 증가시키는지 여부는 아직 확립되지 않았다.
12) 선천성 기형 : 보조생식술 후 기형 발생이 자연임신보다 약간 높게 나타나지만, 부모의 불임에서 유전된 어떠한 요인 또는 보조생식술과 연관이 있는지는 확실하지 않다. 임상시험 및 시판 후 조사 결과에 따르면, 불임치료를 받은 부모의 자식에서 성선자극호르몬 투여가 기형발생의 위험을 증가시킨다는 증거는 나타나지 않았다.
13) 혈전색전증 : 최근에 발생했거나 현재 진행중인 혈전색전성 질환이 있는 여성 또는 개인적인 병력 또는 가족력과 같이 일반적으로 혈전색전증의 위험 요인이 있는 여성은 고나도트로핀 치료로 인해 증상의 악화 또는 발생 위험이 증가될 수 있다. 이러한 여성의 경우, 고나도트로핀 투여의 유익성이 위험성을 상회해야 한다. 그러나, 임신 자체 또한 혈전색전증의 위험을 증가시킨다는 점을 유의해야 한다.
14) 이 약은 1 바이알 중 1 mmol(23mg) 미만의 나트륨을 함유하므로, 즉 본질적으로 무염(sodium-free) 상태이다.
15) 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향이 없거나 거의 없는 것으로 추정된다.

5. 상호작용
1) 이 약과 배란을 자극하는 약물(융모성 성선자극호르몬, 클로미펜시트르산염)을 병용시 난포의 반응을 증강시킬 수 있는 반면, 뇌하수체 탈감작을 유도하기 위한 GnRH 효능약 또는 길항약을 병용시 충분한 난소 반응을 얻기 위해 이 약을 증량할 수 있다. 이외에 다른 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 보고된 바 없다.
2) 이 약은 다른 의약품과 섞어서 투여해선 안된다.

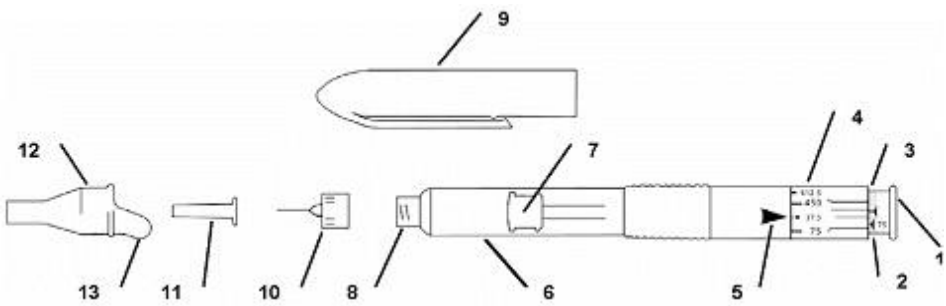
6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부
임신 중에 이 약을 사용하는 적응증은 없다. 임신 중에 이 약을 사용한 제한된 사례(300례 미만)에서 기형 또는 태아/신생아에 대한 독성은 전혀 나타나지 않았다.
동물시험에서는 최기형성이 나타나지 않았다. 임신 기간 중 이 약에 노출된 경우, 이 약의 최기형성을 배제시킬 수 있는 임상적 자료는 충분하지 않다.
2) 수유부
이 약은 수유기간엔 사용하지 않는다.

7. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여에 의한 영향은 알려진 바 없으나, 난소과자극증후군이 발생할 가능성이 있다.

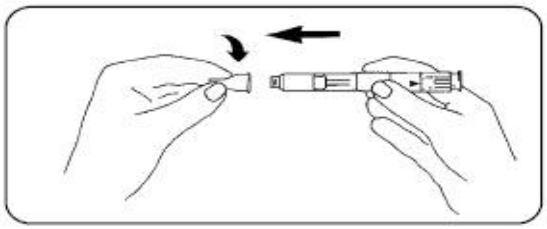
8. 적용상의 주의
1) 이 약은 다회용(multidose) 주사제로, 용액 1mL 중 폴리트로핀알파 600IU를 함유한다. 내부의 카트리지는 분리되지 않도록 고정되어 있다.
2) 용액이 입자를 포함하거나 맑지 않을 시에는 투여해서는 안 된다. 고날-에프펜주의 첫 사용일로부터 28일이 경과시 제품을 반드시 폐기하여야 한다.
3) 자가투여 방법
약을 준비하고 용량을 선택한 후, 주사한다. 다음 주사는 다음날 같은 시간대에 실시한다.
① 손을 깨끗이 씻는다.
② 필요한 것들을 준비한다. : 깨끗한 장소에서, 2개의 알코올솜, 프리필드펜 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



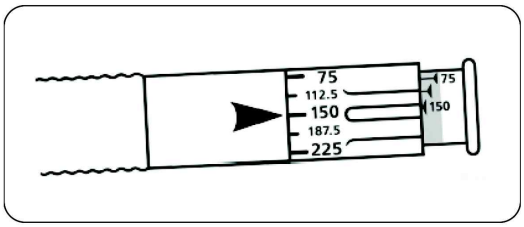
고날에프 펜 준비: 펜의 마개를 제거한 후, ③의 설명에 따라 주사침을 부착한다. 용량 화살표

를 작은 점이 있는 하이라이트된 37.5 검정색 스케일 마크에 위치하도록 펜을 준비한다. 주사 버튼을 최대한 멀리 당기고, 외부 주사침 마개와 내부 주사침 마개를 제거한 후, 주사침이 위로 향하도록 펜을 잡는다. 보관홀더를 손으로 살짝 두드려 공기방울이 주사침 쪽으로 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

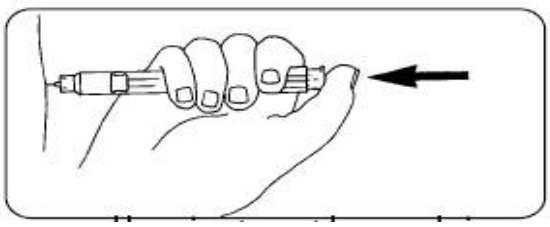


④ 용량 설정 : 용량 화살표가 환자의 필요로 하는 용량을 표시할 때까지, 검정색 용량 다이알을 돌리면서 필요로 하는 용량으로 설정한다. (검정색 용량 다이알은 37.5IU씩 용량을 설정할 수 있다. 설정할 수 있는 최소/최대용량은 각각 37.5IU와 450IU이다.) 일단 용량이 결정되면, 주사 버튼을 가능한 한 멀리 당겨서 약을 채운다. 설정된 용량이 변경되지 않도록 주사버튼을 돌리지 않고 똑바로 당긴다.

<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.

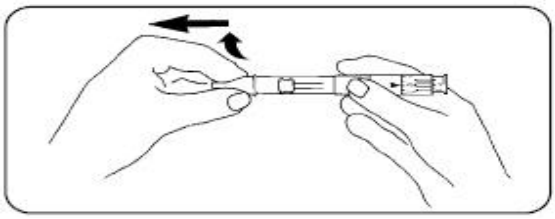
정확한 용량이 채워졌는지 확인하기 위해 주사 버튼의 붉은색 용량 조절 다이알을 확인한다. : 주사 버튼을 당길 때, 채워진 용량이 넓은 화살표로 나와 있고 눈으로 볼 수 있도록 붉은 색 용량 조절 다이얼로 표시되어 있다. (그림에서와 같이, 용량 버튼이 당겨져 있고, 채워진 용량은 150IU이다.)

채워진 용량이 설정된 용량보다 적다면, 그 용량은 완전하지 않을 것이다. 이러한 경우, 참조 2항 대로 실시한다.



⑤ 주사 : 담당의사나 간호사의 설명에 따라 주사부위를 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 피부로

부터 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.

9. 기타

1) 비임상 독성학 정보

이 약의 비임상연구자료는 통상적인 단회 및 반복투여 독성시험 및 유전독성시험의 결과에 근거하여 사람에게 특별한 위해성이 없는 것으로 나타났다.

랫트를 장기간 약물학적 용량의 폴리트로핀알파(매일 40IU/kg 이상)에 노출시킨 경우, 산란수가 감소하여 생식기능이 저하됨이 보고되었다.

이 약을 고용량(매일 5IU/kg 이상)으로 투여시, 뇨추출 폐경기 성선자극호르몬(메노트로핀, hMG)에서 관찰된 것과 유사하게 폴리트로핀알파는 기형없는 건강한 배아수의 감소 및 난산을 유발하였다. 그러나, 이 약은 임신 중에는 사용되지 않으므로, 이러한 자료는 임상적 개연성이 제한적이다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사 규정(식약청 고시 제2010-50호, 2010.6.29) 제5조 제2항 제4호 및 [별표1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 2. 새로운 용법·용량 등

제출자료 구분 \ 자료번호 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>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 변경허가를 받고자 하는 경위

- 용법용량 및 사용상의 주의사항 업데이트

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 용법·용량 :

이 약의 치료는 반드시 불임분야의 치료에 경험 있는 의사의 감독 하에 시작되어야 한다.
이 약은 피하주사 하며, 매번 주사부위를 바꾸어 주사해야 한다.
이 약의 추천용량은 뇨추출 난포자극호르몬의 추천용량과 동일하다. 이 약의 임상적 평가는 1일 용량, 투약 계획, 치료 모니터링 과정에 있어 뇨추출 난포자극호르몬을 포함하는 제제와 상이하여서는 안된다는 것을 보여주었다. 아래 용법·용량에 따라 시작용량(starting dose)을 결정하는 것이 추천된다.
이 약과 뇨추출 난포자극호르몬의 비교임상시험 결과, 이 약을 투여한 환자군에서 평균적으로 누적 투여량이 적고 치료기간이 짧았다. 그러므로, 난포의 발달을 최적화할 뿐만 아니라 원치않는 난소과자극의 위험을 최소화하기 위하여, 뇨추출 난포자극호르몬의 일반적인 총 투여량에 비해 이 약의 총 투여량을 줄이는 것을 적절히 고려한다.
이 약의 단일용량제제(monodose)와 다용량제제(multidose)간의 생물학적동등성이 입증되었다.

1. 보조생식술에서 조절된 난소과자극

과배란 유도시 일반적으로 사용되는 투약계획은 주기의 2 혹은 3일차부터 매일 150-225IU를 투여하는 것이다.

치료는 적절한 난포발달이 이루어질 때까지 계속되며(혈청 에스트로겐 농도 및/또는 초음파검사로 모니터), 환자의 반응에 따라 용량을 조절하되, 보통 1일 450IU을 초과하여 투여하지 않는다. 일반적으로 난포발달이 적절히 완료되는 시점은 평균 치료 10일차이다.(범위 5-20일)

최종 난포성숙을 유도하기 위해 마지막 이 약 투여 24-48시간 후 코리오고나도트로핀-알파(r-hCG) 250㎍ 또는 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG)을 5,000-10,000IU 단회 투여 한다.
내인성 황체형성호르몬의 급증(LH surge)를 억제하고 황체형성호르몬의 긴장 정도를 조절하기 위해 성선자극호르몬-분비호르몬 효능약(GnRH agonist) 또는 길항약(antagonist)으로 하향조절시키는 경우가 많은데, 흔히 사용되는 투약 계획은 효능약 투여시작 약 2주 후에 이 약 투여를 시작해서 난포가 적절히 발달할 때까지 계속하는 것이다. 예로, 효능약 투여 2주 후 150-225IU를 7일간 투여한 후 난소의 반응에

따라 용량을 조절한다.
현재 시험관 시술 실시 경험에 따르면, 일반적으로 치료성공율은 4차 시도까지 안정적으로 유지되며 이후엔 점차 감소되는 경향이 나타났다.

2. 무배란증(다낭성난소질환(PCOD)을 포함)

이 약은 투여주기 동안 매일 투여하며, 월경중인 환자의 경우 월경주기의 첫 7일 이내에 치료가 시작되어야 한다.

흔히 사용되는 투약 계획은 75-150IU를 매일 투여하다가, 과도하지 않은 적절한 반응을 얻기 위해 필요한 경우 7일 또는 가급적 14일 간격으로 가급적 37.5IU 또는 75IU씩 증량하는 것이다. 치료는 초음파로 측정한 난포크기 및/또는 에스트로겐 농도로 평가된 각 환자의 반응에 맞추어 적절히 조정되어야 한다. 1일 최대 투여량은 대개 225IU를 초과하지 않는다. 치료 4주 후(5주차)에도 충분히 반응이 얻어지지 않는 경우에는 이 치료주기를 중단하고, 투약 계획을 변경하여 더 높은 시작용량으로 재치료를 시작해야 한다.
최적의 반응이 얻어지면, 마지막 이 약 주사 24-48시간 후 코리오고나도트로핀알파(유전자재조합 융모성 성선자극호르몬, r-hCG) 250mcg 또는 융모성 성선자극호르몬(hCG) 5,000-10,000IU를 단회 투여한다.
환자는 융모성 성선자극호르몬 투여일과 그 다음날 성교를 갖도록 추천된다. 자궁내정액주입(intrauterine insemination: IUI)이 대신 실시될 수 있다.
만일 과도한 반응이 나타나면 치료를 중단하고 융모성 성선자극호르몬을 보류한다.(사용상의 주의사항 참고) 다음 주기는 이전에 비해 낮은 용량으로 시작해야 한다.

6.1. 임상시험자료

6.1.1. 개요

- 용법용량 변경
  - 주요변경사항 : 고날에프와 뇨추출난포자극호르몬을 비교한 3상 임상시험 결과를 분석한 결과 보조생식술 및 배란 유도 과정에서 고날에프는 난포의 성숙을 유도하는데 보다 적은 누적 투여량과 짧은 치료기간이 소요되었으며 이 사항을 용법용량에 반영함.

- 사용상의 주의사항 업데이트

6.1.2. 검토의견

- 참고사항 : 품목허가시 기제출된 임상시험자료임

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA CPP 제출함.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 폴리트로핀 알파 제제의 허가사항을 비교함.