<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	20110012824
③ 제 품 명	고날에프주75IU(5.5㎍)(폴리트로핀알파, 유전자재조합)	④ 구분	의약품, 수입, 전문
⑤ 원료약품분량(주성분)	1 바이알 중 폴리트로핀알파(재조합-인간난포자극호르몬) 5.5 마이크로그램		
⑥ 성 상	백색의 동결건조 분말이 들어있는 무색투명한 바이알		
⑦ 효능・효과	다음과 같은 임상적 상황에서 여성의 불임증 치료 1. Clomiphene citrate로 치료되지 않은 여성의 무배란증 [다낭성난소질환(PCOD)를 포함하는 WHO그룹 II에 해당되는 환자들] 2. 보조생식 프로그램(즉, in vitro fertilisation/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)		
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 약은 반드시 사용직전에 첨부된 용제에 녹이도록 한다. 이 약 3바이알은 용제 1밀리리터에 동시에 희석시킬 수 있다. 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 투여		

	한 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. **1. 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) 250㎍ 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) 이러한 경우, 다음 주기는 이전에 비해 낮은 용량으로 시작해야 한다. **2. 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 농도와/혹은 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 성선자극호르

	몬(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.
⑨ 저장방법 및 사용기간	차광밀봉용기, 25°C 이하 보관 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	**용법·용량 및 사용상의 주의사항 변경**
⑪ 약리작용기전	재조합-인간난포자극호르몬
⑫ 국내외 사용현황	품목허가 고날에프주 75IU - 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.

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 나타

날 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 동

반된다.
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 루트로핀알파 또는 루트로핀알파와 폴리트로핀알파의 복합제와 섞어서 투여시 주성분의 생물학적활성, 안정성, 약력학 또는 약동학적 성질에 유의한 변화가 없음이 밝혀졌다. 이를 제외한 다른 의약품과 섞어서 투여해서는 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 최

기형성을 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 일회용 주사제로, 첨부용제로 용해시, 용액 1mL 중 폴리트로핀알파 75IU를 함유한다.
2) 이 약은 반드시 사용 직전에 용제에 녹여 사용하며, 용액이 입자를 포함하거나 맑지 않을 시에는 투여해서는 안 된다.
3) 이 약은 루트로핀알파 또는 루트로핀알파와 폴리트로핀알파 복합제와 같이 조제하여 한 번의 주사로 투여할 수 있다. 조제시, 루트로핀알파를 먼저 용제로 조제한 후 이 약 분말을 조제한다.
4) 자가투여 방법
① 조제 전 준비: 손을 닦고, 청결한 상태로 보관한 아래 물품을 깨끗한 바닥에 꺼내어 둔다:
- 고날-에프주75IU 바이알 1개
- 용제가 담긴 주사기 1개
- 소독용 알콜스왑 2개
- 조제용 주사침 1개 및 미세한 피하주사용 주사침 1개

② 고날-에프주 바이알과 용제가 담긴 주사기의 보호캡을 제거한다. 조제용 주사침을 용제가 담긴 주사기에 끼우고 용제를 천천히 바이알에 모두 주입한다. 주사기를 뽑지 않은 채로 부드럽게 돌린다. 바이알을 흔들지 말 것.
③ 분말이 용해된 후(대개 즉시 용해됨), 용액이 맑고 입자가 없는지 확인한다. 바이알을 거꾸로 하여 용액을 주사기 내로 천천히 뽑아낸다.
(이 약 여러 바이알을 한번에 투여하는 경우, 뽑아낸 용액을 다음 분말 바이알에 다시 주사하여 용해시키는 것을 반복한다. 이 약과 루트로핀알파를 같이 처방받은 경우, 따로 투여하지 않고 한번에 투여할 수도 있다. 루트로핀알파 분말을 먼저 용해시킨 후 용액을 주사기로 뽑아내 이 약을 함유한 바이알에 다시 주사한다. 분말이 용해되면, 용액을 주사기 내로 뽑아낸다. 입자가 없는지 확인하고, 용액이 맑지 않을 시엔 사용하지 않는다. 1mL의 용제로 최대 3개의 분말 바이알을 용해시킬 수 있다.)
④ 조제용 주사침을 미세한 주사침으로 바꾸어 끼우고, 주사기 내 공기 방울을 제거한다. 공기 방울을 발견한 경우, 주사침이 위로 향하도록 잡고 공기 방울이 맨 위로 모일 때 까지 가볍게 주사기를 두드린 후, 공기 방울이 밀려나가도록 밀대를 밀어낸다.
⑤ 의사 또는 간호사가 미리 알려준 신체부위(예. 복부, 허벅지 앞쪽) 중 주사부위를 택하여 알콜스왑으로 문지른다. 주사부위 피부를 단단히 집고, 주사침을 45도~90도 각도로 다트를 던지듯 찔러 피하로 주사침을 삽입한다. 정맥으로 직접 주사하지 말 것. 플런저를 부드럽게 밀어 용액을 천천히 모두 주입한다. 주사완료후 주사침을 뽑아내고 주사부위에서 알콜스왑으로 둥글

게 문지른다.
⑦ 폐기: 주사완료 후 사용된 주사침, 주사기, 빈 유리용기 등을 안전한 방법으로 즉시 폐기한다. 사용하지 않은 주사액이 남아있는 경우, 반드시 폐기하여야 한다.

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. 끝.

<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																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
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 약은 반드시 사용직전에 첨부된 용제에 녹이도록 한다. 이 약 3바이알은 용제 1밀리리터에 동시에 희석시킬 수 있다.
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.

1. 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 치료주기을 중단하고, 투약 계획을 변경하여 더 높은 시작용량으로 재치료를 시작해야 한다.
최적의 반응이 얻어지면, 마지막 이 약 주사 24-48시간 후 코리오고나도트로핀알파(유전자재조합 융모막성 성선자극호르몬, r-hCG) 250mcg 또는 융모막성 성선자극호르몬(hCG) 5,000-10,000IU를 단회 투여한다.
환자는 융모막성 성선자극호르몬 투여일과 그 다음날 성교를 갖도록 추천된다. 자궁내정액주입(intrauterine insemination: IUI)이 대신 실시될 수 있다.
만일 과도한 반응이 나타나면 치료를 중단하고 융모막성 성선자극호르몬을 보류한다.(사용상의 주의사항 참고) 다음 주기는 이전에 비해 낮은 용량으로 시작해야 한다.

2. 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 농도와/혹은 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 주사 24-48시간 후 코리오고나도트로핀알파(유전자재조합 융모막성 성선자극호르몬, r-hCG) 250mcg 또는 융모막성 성선자극호르몬(hCG) 5,000-10,000IU를 단회 투여한다.

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.

6.1. 임상시험자료

6.1.1. 개요

- 용법용량 변경

- 주요변경사항 : 고날에프와 뇨추출난포자극호르몬을 비교한 3상 임상시험 결과를 분석한 결과 보조생식술 및 배란 유도 과정에서 폴리트로핀알파는 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.