의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.3.29</td><td>접수번호</td><td>20180061557</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국페링제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">레코벨프리필드펜(폴리트로핀델타)(유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">폴리트로핀델타</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사
함량 :
· 이 약 1 프리필드 펜(0.36밀리리터) 중 폴리트로핀델타 12.0마이크로그램
· 이 약 1 프리필드 펜(1.08밀리리터) 중 폴리트로핀델타 36.0마이크로그램
· 이 약 1 프리필드 펜(2.16밀리리터) 중 폴리트로핀델타 72.0마이크로그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2019.12.27</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 유럽(2016.12.12.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단 허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남경탁, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유, 기시)유전자재조합의약품과
(주사침) 구강소화기기과
(시험법) 첨단바이오제품과
(위해성관리계획(RMP)) 바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김지영, 김지현, 오호정
(기시) 최경민, 김지현, 오호정
(주사침) 채인희, 유홍일, 김세중, 최선옥
(시험법) 김민정, 안치영
(RMP) 정유미, 지영혜, 최승진</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>임나영, 지영혜, 채규한</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성・유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능・효과

체외수정(in vitro fertilization, IVF) 또는 세포질 내 정자 주입술(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)과 같은 보조생식술(Assisted Reproductive Technology, ART)을 받는 여성에서 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소 자극(Controlled Ovarian Stimulation)

○ 용법・용량

이 약의 치료는 난임 분야의 치료에 경험 있는 의사의 감독 하에 시작되어야 한다.
이 약의 용량은 환자 개인에 따라 달라진다.
이 약은 마이크로그램 단위로 투여한다. 이 투여 요법은 이 약에만 적용되며 마이크로그램 용량은 다른 성선자극호르몬에 적용할 수 없다.

첫 번째 치료 주기
첫 번째 치료 주기에서 개인별 일일 투여량은 여성의 혈청 항-뮐러 성 호르몬(AMH, anti-Müllerian hormone) 농도와 체중에 기반하여 결정된다. 투여량은 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기로 측정한 최근 AMH 수치(12개월 이내)에 기초한다. 개인의 일일 투여량은 자극기간 동안 유지한다. AMH <15 pmol/L인 여성의 일일 투여량은 체중과 관계없이 12㎍이다. AMH ≥15 pmol/L인 여성의 일일 투여량은 증가하는 AMH 농도에 따라 0.19에서 0.10 ㎍/kg까지 낮춘다(표 1). 투여량은 주사 펜의 투여 단위에 맞추어 0.33㎍ 단위로 반올림한다. 첫 번째 치료 주기의 최대 일일 투여량은 12㎍이다.

이 약의 투여량 계산 시 체중은 자극 직전에 신발과 겉옷을 벗고 측정한다.

[표 1 투여용량]

AMH (pmol/L)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40
고정된 일일투여량	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
	㎍	㎍/kg									

AMH 농도는 pmol/L 단위를 사용하고 정수 단위로 반올림한다. AMH 농도가 ng/mL 단위이면 사용 전에 7.14를 곱해서 pmol/L 단위로 변환한다 (ng/mL×7.14=pmol/L).

이 약의 치료는 월경 주기의 2~3일차에 시작하고 난포가 적절한 수준으로 발달(≥3개 ≥17mm)할 때까지 지속한다. 평균 치료 기간은 9일이다(범위 5~20일). 코리오고나도트로핀 알파(r-hCG) 250㎍ 또는 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG) 5,000 IU를 단회 투여하여 최종 난포 성숙을 유도한다. 난포가 과도하게 발달한 환자(≥25개 ≥12mm)는 이 약 치료를 중단하고 hCG의 최종 난포 성숙을 실행하지 말아야 한다.

<u>두 번째 및 이후 치료 주기</u>

이후 치료 주기에서는 이전 주기의 환자 난소 반응에 따라 이 약의 일일 투여량을 유지하거나 수정한다. 환자가 이전 주기에서 난소과자극증후군(OHSS) 없이 적절한 난소 반응을 보였다면 동일한 일일 투여량을 사용해야 한다. 이전 주기에서 난소 과소 반응이 있었을 경우, 이후 주기의 일일 투여량은 관찰된 반응 범위에 따라 25% 또는 50%만큼 높인다. 이전 주기에서 난소 과잉 반응이 있었을 경우, 이후 주기의 일일 투여량은 관찰된 반응 범위에 따라 20% 또는 33%만큼 낮춘다. 이전 주기에서 OHSS가 발생했거나 그러한 위험이 있었던 환자는 해당 주기에 사용한 용량보다 33% 낮추어 일일 투여량을 정한다. 일일 투여량은 자극기간 동안 유지한다. 최대 일일 투여량은 24㎍이다.

[투여방법]

이 약은 주사용 펜과 함께 사용하도록 설계되었다. 이 약은 피하주사용이며, 복벽에 주사하는 것이 좋다. 환자는 이 약의 주사용 펜 사용 방법과 주사 방법을 익혀야 한다. 이 약은 자가 투여에 대한 의지가 강하고 적절한 교육을 받았으며, 전문가의 조언을 받을 수 있는 환자만 자가 투여할 수 있다. 첫 번째 주사는 의사의 감독에 따라 수행해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 주성분 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
2) 시상하부 또는 뇌하수체에 종양이 있는 환자
3) 다낭성 난소 증후군에서 비롯되지 않은 난소 비대 또는 난소 낭종이 있는 환자
4) 원인불명의 부인과 출혈이 있는 환자
5) 난소암, 자궁암 또는 유방암 환자

6) 원발성 난소기능상실(Primary Ovarian Failure) 환자
7) 임신이 불가능한 생식 기관 기형
8) 임신이 불가능한 자궁 유섬유종(fibroid tumors)
9) 임부, 수유부

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 치료를 시작하기 전에 부부의 난임을 적절히 평가하고 임신에 대해 추정되는 금기사항이 없는지 확인한다. 특히, 갑상선 기능 저하증, 부신피질부전증, 고프로락틴혈증으로 평가된 환자는 적절한 치료를 받아야 한다.

2) 난소과자극증후군(Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)
난포 성장 자극을 받는 환자는 난소의 비대를 경험할 수 있으며 난소과자극증후군이 유발될 위험이 있다. 난소과자극증후군의 발생 위험은 다낭성 난소 증후군, 혈청 에스트라디올 농도의 급속한 상승 및 지속, 발달중인 난포의 수가 많을수록 증가한다. 난소과자극증후군의 위험성을 감소시키기 위해 이 약 투여 전과 투여 중 난포성숙에 대한 초음파 검사를 실시해야 하며, 추가로 혈중 에스트라디올 농도 측정을 고려할 수 있다. 난소과자극 증상이 발생한 경우, hCG 투여를 중단하고 환자에게 4일 이상 성교를 피하거나 차단식 피임법을 사용할 것을 권고한다. 이 약의 투여량과 투여 방법을 준수하고 치료를 신중하게 모니터링하면 이러한 위험을 최소화할 수 있다(4. 일반적 주의 항 참조).

3) 자궁 외 임신
난관 질환의 기왕력이 있는 여성이 자연임신 또는 난임치료로 임신이 된 경우 자궁 외 임신의 위험성이 있다. 일반 집단에서보다 보조생식술을 받은 집단에서 자궁 외 임신이 더 잘 일어난다는 보고가 있었다. 따라서 초기에 초음파 촬영을 통해 자궁 내 임신을 확인하는 것이 중요하다.

3. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일 요약
이 약 치료 중 가장 흔히 보고되는 약물이상반응은 두통, 골반 불편감, 난소과자극증후군, 골반 통증, 구역, 자궁 부속 및 자궁 통증, 피로이다. 임상 시험에서 치료 주기 반복 시 이러한 약물이상반응의 빈도 감소가 관찰되었다.

2) 약물이상반응 목록 표
아래 표는 주요 임상 시험에서 이 약으로 치료된 환자에게 나타난 약물이상반응을 MedDRA 시스템 장기 분류 및 빈도에 따라 분류한 것이다. 빈도 카테고리는 다음과 같이 정의된다.: 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100). 각 빈도 그룹에서 약물이상반응은 심각도가 높은 순서대로 제시하였다.

표1. 주요 임상시험에서의 약물이상반응

신체 기관계	흔하게	흔하지 않게
정신계 장애		감정기복
신경계 장애	두통	졸음 어지럼증

위장관계 장애	구역	설사 구토 변비 복부 불편감
생식기계 및 유방 장애	난소과자극증후군(OHSS) 골반 통증 자궁 부속 및 자궁 통증 골반 불편감	질출혈 유방통증 유방압통
전신 장애 및 투여부위 상태	피로	

3) 특정 이상사례에 대한 기술

난소과자극증후군

난소과자극증후군은 난소 자극에 수반되는 본질적 위험이다. 난소과자극증후군과 관련되어 알려진 위장관계 증상에는 복통, 복부 불편감, 복부 팽만, 구역, 구토, 설사가 있다. 난소 염전과 혈전 색전증은 난소 자극 치료 시 드물게 발생할 수 있는 합병증이다.

면역원성

항-FSH 항체의 발생은 성선 자극 호르몬 치료의 잠재적 위험이다.

4. 일반적 주의

1) 이 약에는 경증에서 중증의 이상사례를 유발할 수 있는 강력한 성선 자극 물질이 함유되어 있으므로 난임 문제와 관리에 전문적 지식이 있는 의사에 의해서만 처방되어야 한다.
2) 성선자극호르몬 치료는 의사와 이를 보조하는 보건의료 전문가의 시간 투자와 적절한 모니터링 시설이 요구된다. 이 약을 안전하고 유효하게 사용하기 위해서는 초음파 검사 단독 또는 혈청 에스트라디올 수치 측정과 병용하여 난소 반응을 정기적으로 모니터링한다. 이 약의 투여량은 유익한 안전성/유효성 프로파일의 난소 반응(예. 적절한 수의 난모 세포를 얻고 난소과자극증후군을 예방하기 위한 중재를 감소)을 얻기 위해 각 환자마다 개별화된다. 난포자극호르몬(FSH) 투여에 대한 반응은 환자마다 다양할 수 있으며, 어떤 환자는 FSH에 반응이 적을 수 있고 어떤 환자는 과도하게 반응할 수 있다.
3) 주요 임상시험에서 AMH 농도를 측정하기 위해 Roche의 ELECSYS AMH Plus 면역측정법을 이용하였다. 현재 AMH 측정법은 표준화되어 있지 않기 때문에, 이 약의 투여량 결정 시 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기를 제외한 다른 측정법으로 얻은 결과를 사용하는 것은 추천되지 않는다.
4) 장기 성선자극호르몬-분비호르몬 효능약 프로토콜(long GnRH agonist protocol)에 따라 이 약을 사용한 임상 시험 경험은 없다.
5) 난소과자극증후군(OHSS)

일정 수준의 난소 비대는 조절된 난소과자극에서 예측되는 효과이다. 이러한 난소 비대는 다낭성 난소 증후군이 있는 환자에서 더욱 흔하게 발생하며, 대개는 별도의 치료 없이 자연적으로 완화된다. 난소과자극증후군은 단순한 난소 비대와

달리 중증도가 증가하는 특징을 지니는 증후군이다. 현저한 난소 비대, 높은 혈청성 스테로이드 수치, 혈관 투과성 증가를 특징으로 하며, 이로 인해 복막, 흉막, 드물게 심장막강에 체액 축적이 나타날 수 있다.

중증 난소과자극증후군의 경우 복통, 복부 불편감, 복부 팽만, 중증 난소 비대, 체중 증가, 호흡곤란, 요량 감소증 및 구역, 구토, 설사 등의 위장관계 증상이 나타날 수 있다. 임상 평가에서 혈액량 감소, 혈액농축, 전해질 불균형, 복수, 복강내 출혈, 흉막삼출, 흉수, 급성 폐 통증이 나타날 수 있다. 매우 드물게 중증 난소과자극증후군에서 난소 염전 또는 폐색전증, 허혈성 뇌졸중, 심근 경색 등의 혈전색전증이 동반되기도 한다.

최종 난포 성숙을 위한 hCG 투여는 난소과자극증후군 발생에 있어 주요한 역할을 하며, 임신한 경우 난소과자극증후군이 더 심각해지거나 그 기간이 연장될 수 있다. 그러므로 난소과자극 증상이 발생한 경우, hCG 투여를 중단하고 환자에게 4일 이상 성교를 피하거나 차단식 피임법을 사용할 것을 권고한다. 난소과자극증후군은 신속히(24시간 내에서 수일간) 진행되어 중대한 질환으로 발전할 수 있다. 난소과자극증후군은 주로 호르몬 치료를 중단한 후에 나타난다. 또한, 임신 중 호르몬 변화로 인해 난소과자극증후군이 뒤늦게 발생할 수도 있다. 난소과자극증후군 발병 위험이 있으므로 최종 난포 성숙 후 2주 이상 환자를 모니터링 해야 한다.

6) 혈전색전증

최근에 발생했거나 현재 진행중인 혈전색전증이 있는 여성 또는 개인적인 병력, 가족력, 중증 비만(체질량 지수>30kg/㎡) 또는 혈전 발생 경향과 같이 일반적으로 인정되는 혈전색전증의 위험 인자가 있는 여성은 성선자극호르몬 치료를 받는 중이나 치료 이후에 정맥/동맥 혈전색전증의 악화 또는 발생 위험이 증가될 수 있다. 이러한 여성은 성선자극호르몬 투여의 유익성이 위험성을 상회해야 한다. 그러나 임신 자체 또는 난소과자극증후군이 혈전색전증의 위험을 증가시킨다는 점을 유의해야 한다.

7) 난소 염전(꼬임)

보조생식술 주기에서 난소 염전의 발생이 보고되었다. 이는 난소과자극증후군, 임신, 이전 복부 수술, 난소 염전의 병력, 과거 또는 현재의 난소 낭종, 다낭성 난소 등의 다른 위험 인자와 관련이 있을 수 있다. 혈액 공급 감소로 인한 난소 손상은 조기에 진단한 후 즉시 꼬임을 풀어서 억제할 수 있다.

8) 다태임신

다태임신의 발생율은 자연임신보다는 배란유도 치료시 더 증가한다. 다태임신은 임신 및 출산 전후에 이상사례의 위험 증가가 동반된다. 보조생식술을 받는 환자의 다태임신 위험은 주로 이식된 배아의 수와 품질, 환자의 나이와 관련이 있지만, 드물게 단일 배이식에서 쌍둥이 임신이 일어날 수 있다. 이 약을 사용하여 치료를 시작하기 전 환자에게 다태 출산의 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.

9) 유산

유산으로 인한 임신실패율은 자연임신보다 보조생식술로 과배란을 유도한 환자에서 보다 높게 나타난다.

10) 생식기 종양

난임 치료를 위한 복합 제제 요법을 실시한 여성에서 난소 및 다른 생식기계의 양성 및 악성 종양이 보고되었다. 성선자극호르몬 치료가 난임 여성에서 이러한 종양 발생 위험을 증가시키는지 여부는 확립되지 않았다.

11) 선천성 기형

자연임신보다 보조생식술 후 선천성 기형이 나타날 확률이 약간 높았다. 이는 부모 특성(예: 산모 나이, 정자 특성)과 다태임신이 원인인 것으로 추정된다.

12) 기타 의학적 상태

이 약으로 치료를 시작하기 전에 임신이 금기인 의학적 상태인지 먼저 평가되어야 한다.

13) 신장애 및 간장애

이 약은 중등도/중증의 신장 또는 간 손상 환자를 대상으로 연구되지 않았다.

14) 나트륨 함량

이 약은 1 카트리지 중 1 mmol(23mg) 미만의 나트륨을 함유하므로, 본질적으로 무염(sodium-free) 상태이다.

15) 다낭성 난소 증후군이 있는 무배란 환자를 대상으로 시험이 진행되지 않았다. 다낭성 난소가 있는 배란 환자는 임상시험에 포함되었다.

16) 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향이 없거나 거의 없다.

5. 상호작용

이 약을 대상으로 한 상호작용 연구는 진행되지 않았다. 이 약 치료 중에 다른 의약품과 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 보고된 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 임신 중에 사용하지 않는다. 성선자극호르몬과 함께 임상에서 사용했을 때 과배란 유도 후 기형 발생 위험이 보고되지 않았다. 임신 여성이 이 약에 의도치 않게 노출된 경우에 대한 임상 자료가 없으므로, 최기형성을 배제할 수 없다.

2) 이 약은 수유기간에 사용하지 않는다.

7. 소아 및 고령자에 대한 투여

소아 및 고령자에 대한 이 약의 사용경험은 없다.

8. 과량 투여시의 처치

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

9. 적용상의 주의

1) 용액에 입자가 있거나 용액이 투명하지 않을 경우 투여해서는 안 된다.

2) 이 약은 별도 제공되는 주사용 펜과 함께 사용한다. 주사용 펜 사용 지침을 반드시 준수해야 한다. 주사 후 사용한 바늘은 즉시 폐기한다.

3) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 현지 규정에 따라 폐기해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 냉장 보관(2~8℃)하며, 냉동하지 않는다.

2) 처음 사용하기 전에는 원래의 포장상태에 보관하여 빛을 차단한다. 사용하지 않을 때는 주사용 펜의 뚜껑을 닫아 보관하여 빛을 차단한다.

3) 이 약은 냉장고에서 꺼낸 후 25℃ 이하 실온에서 최대 3개월간 보관할 수 있다. 실온에서 보관된 제품은 다시 냉장하지 않는다. 최초 사용 직후에는 25℃ 이하에서 최대 28일간 보관이 가능하며, 그 이후에는 폐기해야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

① FSH의 비경구 투여로 인한 가장 중요한 효과는 다수의 성숙한 난포 발달이다.

② 폴리트로핀 델타는 유전자 재조합 인간 FSH이다. 폴리트로핀 델타의 2개 FSH 아단위의 아미노산 서열은 내인성 인간 FSH 서열과 동일하다. 폴리트로핀 델타는 인간 세포주 PER.C6에서 생산되었기 때문에 글리코실화 프로파일이 폴리트로핀 알파, 폴리트로핀 베타와 상이하다.

2) 약동학적 정보

폴리트로핀 델타의 약동학적 특성은 건강한 여성 시험대상자와 조절된 난소 자극을 받고 있는 IVF/ICSI 환자를 대상으로 연구되었다. 이 약을 매일 반복 피하 투여한 후, 최초 투여 농도 대비 3배 높은 농도로 6-7일 이내에 정상 상태(steady-state)에 도달했다. 폴리트로핀 델타의 혈중 농도는 체중과 역의 관계에 있다. 따라서 체중에 따라 투여량을 개별화하여야 한다. 폴리트로핀 델타는 폴리트로핀 알파보다 더 큰 노출을 나타낸다.

흡수

이 약을 매일 피하 투여한 후 최대 혈청 농도 도달 시간은 10시간이다. 절대 생체이용률은 약 64%이다.

분포

피하 투여 후 겉보기 분포 용적은 약 25L이고 정맥 투여 후 정상 상태의 분포 용적은 9L이다. 치료 용량 범위 내에서 폴리트로핀 델타에 대한 노출은 용량에 비례하여 증가한다.

배설

피하 투여 후 폴리트로핀 델타의 겉보기 청소율은 0.6L/h 이고, 정맥 투여 후 청소율은 0.3L/h이다. 말단 소실 반감기는 각각 단회 피하 투여 후 40시간, 반복 피하 투여 후 28시간이다. 반복 피하 투여 후 폴리트로핀 델타의 겉보기 청소율은 0.6L/h 정도로 낮기 때문에 노출 증가로 이어진다. 폴리트로핀 델타는 다른 폴리트로핀과 마찬가지로 주로 신장을 통해 배설된다. 변형되지 않은 상태로 소변을 통해 배출된 폴리트로핀 델타의 비율은 약 9%로 추정된다.

3) 임상시험 정보

이 약의 임상 경험은 최대 3회의 반복 치료 주기를 기초로 하고 있다(ESTHER-1 임상에서 주기 1: 1,326명, ESTHER-2 임상에서 주기 2: 513명, 주기 3: 188명).

ESTHER-1은 무작위 배정, 평가자 눈가림, 대조군 시험으로, 1,326명의 IVF/ICSI 환자를 대상으로 수행되었다. 환자들은 일정한 월경 주기를 가지고 있으며, 배란이

있는 것으로 추정되어야 했다. 본 시험은 이 약과 폴리트로핀 알파를 비교하는 시험이었다. 이 약은 개별화된 투여방법으로, 환자별로 일일 투여량을 설정하고 용량 조절 없이 자극이 끝날 때까지 용량을 유지하였다. 폴리트로핀 알파는 처음 5일간 150 IU을 투약하고, 자극 6일차부터 GnRH 길항제 프로토콜의 난포 발달에 따라 용량을 조절하였다. 난모 세포 회수 후 5일차에는 반드시 단일 배반포 이식을 수행하되, 38-40세 환자는 양질의 배반포가 없을 경우, 예외적으로 이중 배반포 이식을 수행하였다.

ESTHER-2는 ESTHER-1에서 1주기의 과배란 유도 치료를 받고 임신진행에 실패한 환자를 대상으로 최대 2회의 치료주기를 더 실시하였다. 이 시험에서 이 약과 폴리트로핀 알파의 투여방법은 다음과 같다.

이전 주기에서 회수된 난모 세포 수	이전 주기의 일일 용량 대비 이 약의 일일 용량	이전 주기의 시작용량 대비 폴리트로핀 알파의 시작용량
<4[a)]	+ 50%	+ 75 IU
4-7	+ 25%	+ 37.5 IU
8-14	동일	동일
15-19	- 20%	- 37.5 IU
≥20[b)]	- 33%	- 75 IU

a) 난소 과소 반응으로 인해 치료주기를 중단한 환자 포함

b) 난소 과잉 반응으로 인해 치료주기를 중단한 환자와 GnRH 작용제로 난포의 최종 성숙을 유도한 시험대상자 포함.

이 약의 일일 용량은 자극이 끝날 때까지 고정하였다. 최대 일일 용량은 주기 2에서 18 ㎍이었고 주기 3에서 24 ㎍이었다. 폴리트로핀 알파의 시작용량은 처음 5일 동안 고정하였고, 이후 난포 발달에 따라 조절하였다.

ESTHER-1의 공동 1차 평가 변수는 주기 1에서의 임신 진행률과 착상 진행률이다. 임신 진행률은 이식 후 10-11주차에 하나 이상의 자궁 내 생존 가능한 태아 수로, 착상 진행률은 이식 후 10-11주차에 자궁 내 생존 가능한 태아 수를 이식한 배반포 수로 나눈 값으로 정의한다.

임상 시험 결과, 아래 표와 같이 임신 진행률 및 착상 진행률과 관련하여 이 약이 폴리트로핀 알파에 비해 비열등함이 입증되었다.

표2. ESTHER-1 시험에서의 임신 진행률 및 착상 진행률

	이 약 (N=665)	폴리트로핀 알파 (N=661)	차이[95% CI]
임신 진행률	30.7%	31.6%	-0.9%[-5.9%;4.1%]
착상 진행률	35.2%	35.8%	-0.6%[-6.1%;4.8%]

전체 대상 환자군에서 회수된 난모 세포 수의 평균은 이 약(N=636)을 개별화된 투여방법으로 투여했을 때 10.0±5.6이었고 폴리트로핀 알파(N=643)를 150 IU로 시작하여 이후 용량을 조절하여 투여했을 때 10.4±6.5였다.

면역원성

이 약 치료 후 항-FSH 항체의 발생률은 주기 1에서 1.1%(7/665명), 주기 2에서

0.8%(2/252명), 주기 3에서 1.1%(1/95명)이었다. 이는 주기 1에서 이 약에 노출되기 전 이미 존재하는 항-FSH 항체의 발생률(1.4%)과 유사하며, 폴리트로핀 알파로 치료 후 항-FSH 항체의 발생률과 유사했다. 중화 항체는 발생하지 않았다. 항-FSH 항체가 이미 존재하거나 치료로 인해 발생한 환자를 이 약으로 반복 치료하더라도 항체 역가가 증가하지 않았고, 난소 반응이 감소하거나 면역 관련 이상사례가 발생한다는 증거는 없었다.

장기 GnRH 효능약 프로토콜에 따라 이 약을 사용한 임상 시험 경험은 없다.

4) 비임상 정보

이 약의 비임상 연구 자료에 따르면, 통상적인 안전성 약리 시험, 반복투여 독성시험 및 국소 독성시험에서 사람에게 특별한 위해성은 없는 것으로 나타났다. 폴리트로핀 델타를 과량투여하면 약리적 또는 과도한 약리적 반응을 일으킨다. 폴리트로핀 델타는 0.8㎍/kg/일 이상의 용량을 투여했을 때 랫드의 수태능 및 초기 배 발생에 부정적 영향을 미쳤다. 그러나, 이러한 연구 결과가 이 약의 임상적 사용에 미치는 영향은 제한적이다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 2-8℃에서 냉장보관, 사용 중에는 25℃ 이하 실온에서 28일까지 보관 가능
사용기간 : 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
 - 재심사기간 : 2019.12.27. ~ 2023.12.26. (4년)
 - 재심사신청기간 : 2023.12.27. ~ 2024.3.26.
2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.2)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 품목 분류 등에 대한 사전검토

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'18.3.29	'18.3.29	'18.3.29	'18.3.29	'18.3.29	'18.3.29
보완요청 일자		(1차)'18.9.12	'19.8.29	(1차)'18.9.12	(1차)'18.9.12	(1차)'18.9.12 (2차)'19.12.23
보완접수 일자		(1차)'19.8.23	'19.10.23	(1차)'19.8.23	(1차)'19.8.23	(1차)'19.8.23 (2차)'19.12.23
최종처리 일자	'19.12.27	'19.12.24	'19.10.29	'19.12.24	'19.12.24	'19.12.24

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규품목
2. 이미 허가된 의약품과 제조에 사용되는 숙주, 벡터계 또는 DNA 입수방법이 다른 재조합의약품

제출자료 / 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)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	×	×	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	×	○	○	○	○	○	○	×	○	×	○	○
면제사유	4. 다목 유전독성시험자료 및 라목 발암성시험 자료는 ICH S6에 의거하여 제출 면제																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
   바. 기타 독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료
나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 약물의 작용기전 및 약물 특성을 확인할 수 있는 비임상 시험자료가 제출되었음
- 유럽 허가의 근거 임상시험자료가 제출되었음
- 유효성
  - IVF/ICSI 환자를 대상으로 한 핵심 3상 임상시험(ESTHER-1) 결과, 이 약은 PP와 mITT 집단에서 공동 1차 유효성 평가 변수(임신진행률과 착상진행률) 측면에서 GONAL-F에 비해 비열등성을 입증하였음(비열등성 한계 -8.0%)
- 안전성
  - 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 GONAL-F와 유사함. 전체 OHSS 발생율은 두 군간에 유의한 차이가 없었으나(3.5% vs. 4.8%, p=0.238), 예방적 개입을 경험한 환자 비율은 이 약 투여군에서 더 낮았음(2.3% vs. 4.5%, p=0.005)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 레코벨프리필드펜(폴리트로핀델타)(유전자재조합)
  - 폴리트로핀델타(코드명: FE 999049)를 주성분으로 하는 주사용펜으로 피하투여한다.
  - 기타 명칭: 재조합 인간 난포자극호르몬, 재조합 FSH, rFSH, hFSH, r-hFSH
- 약리작용에 따른 분류:
  - rFSH 의 약학적 분류는 성선자극호르몬(gonadotropin)이다. 성선자극호르몬은 뇌하수체 전엽에서 생성되며 전신 순환으로 분비된다.
- 작용기전 :
  - 난포자극호르몬(FSH)는 원발성 난소 기능 상실이 없는 여성에게서 난포의 성장, 성숙, 발달 및 생식선 스테로이드 생성을 촉진한다.
  - FE 999049는 인간 FSH 수용체에 특이적 친화력이 있고 기능적 작용을 하는 것으로 입증되었다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 페링제약(Ferring Pharmaceuticals)은 불임의 임상적 관리를 위한 유전자 재조합 난포 자극 호르몬(rFSH) 제품을 개발하였다. 유럽연합(EU)에는 “체외수정(IVF)이나 세포질내 정자주입(ICSI) 주기 등의 보조생식술(ART)을 받는 여성에게 다수의 난포를 발달시키기 위한 과배란 유도(controlled ovarian stimulation)” 라는 적응증(indication)을 제출하였다. 지역에 따라 제안된 적응증을 표현하는 단어는 달라질 수 있다.

- FE 999049 는 인체 유래 숙주 세포계에서 발현된다(PER.C6®). FE 999049 는 알파(a)와 베타(β)로 이름 붙인 두 개의 비공유 결합 폴리펩타이드 사슬로 구성된 당단백질이다. α 아단위에는 아미노산잔기 92 개와 인트라체인- 이황화결합 5 개가 포함된다. β 아단위에는 아미노산잔기 111 개와 인트라체인-이황화결합 6 개가 포함된다. 각 아단위는 두 위치에서 N-글리코실화하고 전체 질량의 약 40%가 탄수화물이다.
- FE 999049 의 아미노산 서열은 α 와 β 아단위의 인간 내생 FSH 서열과 동일하며, 기존 중국 햄스터 난소(CHO)에서 파생된 재조합 FSH 물질과도 동일하다. 재조합 단백질의 글리코실화 프로필은 발현되는 세포계와 세포 배양 환경에 따라 달라진다. FE 999049 는 α2,3 과 α2,6 시알릴화 패턴을 포함하고 CHO 파생 rFSH 물질은 α2,3 연결 시알산만 포함한다. 이러한 차이는 FE 999049 와 CHO 파생 rFSH 물질에서 나타나는 글리코실화 프로필의 차이에 영향을 미친다.
- 현재 승인된 유전자 재조합 인간 FSH 약품은 중국 햄스터 난소(CHO) 세포주(예: GONAL-F)에서 유래하였다. FE 999049 와 GONAL-F 에서 관찰된 약동학적 차이는 주로 글리코실화 패턴에 기인한다. 데이터에 따르면, FE 999049 의 일차 효과는 시판 중인 FSH 의약품과 거의 차이가 없으나 제거(elimination)와 약동학에서 두 유형의 FSH 에서 명확한 차이가 나타났다. 제공된 증거를 통해 이러한 차이를 일으킬 가능성이 있는 메커니즘을 설명할 수 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **질환 개요: 불임**
  - 불임(infertility)은 12개월 이상 피임을 하지 않고 정상적인 부부관계를 했음에도 불구하고 임상적으로 임신(clinical pregnancy)이 되지 않는 상태로 정의되는 생식기계통의 질환이다.
  - 12개월 이상 지속되는 불임의 현재 유병률은 선진국에서는 15%로 추정되며 20-44세 여성에 대해 전세계에서는 대략 9%로 추정된다 (전세계에서 9천만명). 모든 불임부부가 치료를 모색하는 것은 아니다. 2007년, 51-56%만이 실제로 치료를 받고자 하며 이 가운데 22%만이 실제로 치료를 받았다.
  - 서구 사회에서는 임신지연(Delayed child bearing)이 점차 증가되고 있다. 이는 부분적으로 다수의 부부가 안정적인 관계와 재정적 안정이 확립된 후 자녀를 갖기를 선호한다는 사실과 관련이 있다. 그러나, 연령이 증가됨에 따라 가임력은 감소된다. 이러한 감소는 여성의 가임기간 동안 점진적으로 진행된다. 특히, 30세 이상에서 두드러지며 35-40세에서 가속되므로, 가임력은 45세에 이르면 거의 0이 된다. 연령 다음으로, 골반 감염, 난관 손상, 자궁내막증, 섬유증, 배란 문제 (모두 연령에 따라 증가 경향이 있음) 등 부인과적 문제를 포함하여 불임의 위해성을 증가시키는 요인이 다수 존재한다. 가임력은 흡연, 알코올 남용, 과체중 및 스트레스 등 생활습관 요인에 의해서도 저하될 수 있다 (4). 불임 원인은 부부 가운데 한쪽 또는 양쪽 모두와 관련이 있을 수 있다.
    - ✓ 증례의 약 1/3에서, 불임 원인은 남성과 관련이 있다.
    - ✓ 증례의 약 1/3에서, 불임 원인은 여성과 관련이 있다.
    - ✓ 나머지 증례에서, 불임 원인은 남성 및 여성 모두와 관련이 있거나 원인을 규명할 수 없다 (설명되지 않는 불임).

- **불임의 일반적인 치료법**
  - 과배란유도를 실시하는 불임부부의 여성은 채취할 난자수 (가급적 8-14개)를 확보하기 위해 다수의 난포 발생 유도를 목적으로 재조합 또는 소변으로부터 추출한(urinary) 난포자극호르몬(FSH) 및 인간 메노트로핀 성선자극호르몬 (hMG)으로 치료를 받는다. 불임 원인이 비정상적인 정자 생성 또는 기능 (남성적 요인)과 관련이 있는 경우 난자는 일반적으로 세포질내 정자주입술을 통해

수정시키며, 불임 원인이 여성적 요인과 관련이 있는 경우, 난자는 기존의 체외수정 (IVF) 기법으로 수정시킬 수 있다. 각각의 기법 적용시 임신결과 발생률이 비슷하기는 하지만, 가장 흔히 사용되는 수정기법은 세포질내 정자주입술이다. 전체적으로, 세포질내 정자주입술은 전세계 모든 치료의 약 2/3을 차지하며, 기존의 체외수정 기법은 약 1/3을 차지한다. 그러나, 이러한 비율은 국가마다 큰 차이가 있다.

- 불임환자에서의 배란유도는 크게 배란 유도(ovulation induction)와 조절된 난소 과자극(controlled ovarian hyperstimulation)으로 구분할 수 있다. 배란유도는 배란이 되지 않는 환자에서 배란이 되도록 배란 유도제를 사용하거나 다른 방법으로 배란이 되게 하여 임신이 되도록 하는 것이고, 조절된 난소 과자극이란 배란 유무에 관계없이 다수의 성숙된 난자를 얻기 위하여 배란유도제를 사용하는 것을 말한다. 배란유도제로 가장 널리 쓰이는 것은 클로미펜, 성선자극호르몬(gonadotropins), 성선자극호르몬 분비호르몬(gonadotropin releasing hormones, GnRHs)등이 있으며, 불임의 원인과 증상에 따라 사용법이 다르지만 최근에는 성선자극호르몬제를 이용한 불임치료 방법들이 많이 개발되고 있다.

✓ 난소에서 FSH는 주로 과립막세포(granulosa cell)에 작용하여 에스트로겐의 분비를 증가시키고 난포의 성장을 촉진시킨다. FSH는 뇌하수체에서 분비되는 당단백질이며 두 개의 다른 subunit으로 구성되어 있다. 이중 α- subunit은 다른 성선 호르몬인 황체형성호르몬(Luteinizing hormone, LH), 태반성 성선자극호르몬(Human chorionic gonadotropin, HCG)과 동일하며 β-subunit 는 생물학적 특이성을 부여한다.

- **FSH 사용을 뒷받침하는 과학적 배경**

- 난포자극호르몬(Follicle stimulating hormone, FSH)의 약리적 특성은 잘 알려졌다. FSH 는 난소와 고환의 생식력에 직접적 영향을 미친다. 난소에서 FSH 는 성장하는 난포 개수를 늘리고 이들의 발달을 자극한다. FSH 는 난포막세포에서 유래한 안드로겐을 여성 호르몬화하여 과립막세포에서 에스트라디올의 생성을 늘린다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(품목의 분류 등)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 폴리트로핀델타
- 일반명 : 폴리트로핀델타
- 분자식

  α subunit: C437H682N122O134S13; 10,206 Da

  β subunit: C538H833N145O171S13; 12,485 Da

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도시험, 순도, 함량) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 페놀, 폴리소르베이트20, L-메티오닌, 황산나트륨십수화물, 인산수소이나트륨십이수화물, 진한 인산, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 함량, 삼투압, 용량정확도시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 기준 및 시험방법 등 품질에 관한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5℃	원료의약품과 동일 재질	공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 36개월의 장기보존시험자료
가속시험	5±3℃		공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 6개월의 가속시험자료
가혹시험	온도, pH, 동결-해동, 교반, 산화	-	품질의 대표성이 인정되는 배치의 온도 등 조건에서의 가혹시험 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	원료의약품과 동일 재질	공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 36개월의 장기보존시험자료
가속시험	25±2℃/60±5%RH		공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되

			는 배치의 제조일로부터 6개월의 가속시험자료
사용중안정성	25±2℃/60±5%RH		공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치에서 28일간의 사용중 안정성시험자료
가혹시험	ICH Q1B, 동결-해동		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광 등 조건에서의 가혹시험 자료 제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료의약품 : '-20±5℃, 제조일로부터 36개월'
- 완제의약품 : '밀봉용기, 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 36개월, 사용 중에는 25℃이하 실온에서 28일까지 보관 가능

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 신청한 보관조건 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 랫드와 마우스를 대상으로 한 단회 독성 연구에서 정맥 및 피하 투약 경로를 모두 사용하였다. 투약의 예상 임상 경로와의 상관관계를 파악하기 위해 피하 경로로 반복 투여 연구를 수행하였다. 여기에는 랫드를 대상으로 한 투약 범위 탐색 연구, 원숭이를 대상으로 한 MTD 연구, 랫드와 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 4 주 반복 투여 연구가 포함된다. 시노몰구스 원숭이는 생식 주기가 인간과 유사하기 때문에 비설치류 독성 종으로 선택하였다. 랫드를 대상으로 한 생식력 & 초기 배아 발달 연구, 토끼를 대상으로 한 국소 내성 연구, 랫드를 대상으로 한 중화 항체 형성 연구를 추가로 수행하였다.

  검사 물질의 성격 및 치료 적응증에 근거하여, 독성 프로그램에서 4 주 이상의 반복 투여 독성 연구, 변이원성/발암성 연구, 생식 독성 연구(Segment II 및 Segment III)는 제외하였다. 4 주 이상의 반복 투여 연구는 강력한 약물 항체(ADA) 반응으로 인해 독성 동물 실험에서 대조군 장기 노출이 불가능하기 때문에, 의미가 없다.
- 요약표

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg)	결과
단회투여 독성시험	ADR0054	CD-1 마우스 (m: 5, f: 5)	O	단회 (15일 관찰)	IV	4000 IU/kg (290 μg/kg[a])	영향 없음 NOAEL: 290μg/kg (임상 최대용량 예상치의 725배)
	ADR0052	CD-1 마우스(m : 5, f: 5)	O	단회 (15일 관찰)	SC	4000 IU/kg (290 μg/kg[a])	암컷 1마리: 자궁 확대 NOAEL: 290μg/kg
	ADR0053	Wistar 랫드(m: 5, f: 5)	O	단회 (15일 관찰)	IV	4000 IU/kg (290 μg/kg[a])	암컷 1마리: 자궁 확대, 수컷 1마리: 악하림프절 팽창 NOAEL: 290μg/kg
	ADR0051	Wistar 랫드(m: 5, f: 5)	O	단회 (15일 관찰)	SC	4000 IU/kg (290 μg/kg[a])	수컷 1마리: 신장의 골반 팽창 NOAEL: 290μg/kg

반복투여 독성시험	ADR0055	Wistar 랫드 (m: 5, f: 5)	O	2주	SC	0, 20, 200, 2000 IU/kg (0, 1.45, 14.5, 145 μg/kg[a]) QD	**[DRF]** 사망률, 임상적 관찰 결과, 체중, 체중 증가, 음식 섭취에서 치료 관련 변화 없음. ≥1.45μg/kg: 난소 비대, 난포 낭종, 황체 돌출. 수컷에서 유방 여성화 NOAEL: 145 μg/kg TK: ≥14.5μg/kg에서 24시간까지 농도 측정됨. 암컷에 약물 축적(AR: ?) ADA: 미검출(분석법 결함으로 인함)
	ADR0060	Wistar 랫드 (m: 10, f: 10)	O	4주 (4주 회복기)	SC	0, 20, 140, 1000 IU/kg (0, 1.04, 7.31, 52.2 μg/kg[b]) QD	≥1.04μg/kg: (암컷) ALT 증가, 억제호르몬 B 대조군 대비 15배 증가, (수컷) 포도당 농도 증가 -52.2μg/kg: 식이 증가. (암컷) 적혈구 매개변수 감소, 부신/뇌하수체 무게 증가, 난소 무게 증가, 난포 낭종, 황체 돌출 및 개수 증가 회복기 후 일부 적혈구 매개 변수, 포도당 농도, 암컷 미세 난소 비대 미회복 *모든 영향은 FE 999049의 직간접적 약리적 효과로 간주* NOAEL: 52.2 μg/kg TK: ≥7.31μg/kg에서 농도 측정되며, 3주 이후에는 개체차 큼(중화 항체 때문으로 생각됨) ADA: 미검출(분석법 결함으로 인함)
	1475-099	C.원숭이	O	MTD:single escalating dose(m: 1, f: 1) 고정용량: 7일(m: 1, f: 1)	SC	500, 1000, 2000, 4000 IU/kg (37, 73, 145, 290 μg/kg[a]) D1, 5, 9, 15 4000 IU/kg (290 μg/kg[a]) QD	**[MTD]** 난소무게 증가, 억제 호르몬 B 증가, 암컷 에스트라디올, 황체호르몬 증가, 미세 난소 비대 수컷: 고환 생식 상피 위축, 액포 변성 *모든 영향은 FE 999049의 직간접적 약리적 효과로 간주* MTD: 미도출 약물 축적(AR: m 1.6배, f 1.9배) ADA: 290μg/kg에서 검출(? %)
	1475-101	C.원숭이	O	4주 (4주 회복기) (m: 3, f: 3)	SC	0, 10, 100, 1000 IU/kg (0, 0.522, 5.22, 52.2 μg/kg[b]) QD	암컷: 난소 무게 증가(최대 9배), 난관 비대, 난소 비대, 난소 낭종, 뇌하수체 호산세포 비대, 황체형성호르몬 감소, 에스트라디올 증가, 억제 호르몬 B 증가 수컷: 고환 무게 증가, 억제 호르몬 B 증가(2-5배) *모든 영향은 FE 999049의 직간접적 약리적 효과로 간주*

								NOAEL: 52.2 μg/kg TK: 노출이 용량 비례보다 더 많이 증가. 28일차에 노출 개체차 크게 나타남(AUC CV 39.3-84.6%). 중화 항체 때문으로 생각됨 28일차에 약물 축적(암수 각각 1.6-4.3배, 1.6-5.2배) ADA: %에서 검출
유전독성시험	복귀돌연변이							미실시
	염색체 이상							미실시
	소핵							미실시
생식발생독성시험	수태능 및 초기 배발생	ADR0056	Wistar 랫드 (m: 6, f: 6)	O	M: 교배 2주 전-교배 2주 후 F: 교배 2주 전-임신 6일	SC	0, 5, 50, 500 IU/kg (0, 0.363, 3.63, 36.3 μg/kg[a])	**[DRF]** <암컷> 36.3 μg/kg: 2/6가 발정주기 횟수 감소→3/6만 임신, 그룹 평균 착상 횟수 증가, 암컷당 생존 배아의 평균 개수 증가 ≥3.63μg/kg: 그룹 평균 착상 전 배아 사망수 증가 <수컷> 정자 농도 감소, 고환 무게 증가 →고용량 수준으로 2.61 μg/kg 권장
		ADR0061	Wistar 랫드 (m: 20, f: 20)	O	F: 교배 2주 전-임신 6일	SC	0, 5, 16, 50 IU/kg (0, 0.261, 0.835, 2.61 μg/kg[b])	≥0.835μg/kg: 발정주기 횟수 감소, 교배 휴지기 일수 증가(생식력 감소) →각 군에서 18, 17, 13, 14/20만 임신, 황체 개수 증가 2.61μg/kg: 착상 전 배아사망수 증가(대조군에 비해 두배 약 50% vs. 25%) -임신 중절/완전한 태아 재흡수, 착상 횟수, 살아 있는 배아 수, 재흡수 횟수, 사망한 배아 수, 착상 후 배아 사망수 비율에는 영향 없음 NOAEL: 0.261μg/kg
	배.태자 발생							미실시
	출생전후 발생 및 모체기능							미실시
발암성시험								미실시
면역독성시험								미실시
국소독성		70933	토끼	O	단회	SC	0.75 ml of 600	FE 999049 제제 5가지를 암컷 토끼

		(f: 6)				IU/ml per site (0.75 ml of 37 μg/ml[C] per site)	에게 단회 피하 주사하고 2일차 및 5일차에 육안과 현미경으로 관찰했을 때, 소금물 대조군에 비해 검사 항목 관련 임상 징후, 국소 반응, 겉보기 차이가 나타나지 않았다.
기타독성 시험	FE 999049 DSPHA 0902	SD 랫드	×	5일/주 8주	SC	F: 0, 2.5, 25, 250 IU/kg (0, 0.183, 1.83, 18.3 μg/kg[d])	**<중화항체 형성 연구>** 거의 모든 치료 동물(15/18마리)이 2-4주차에 용량과 관계없이 중화 항체가 나타났다. 고용량 수준에서는 다소 변동이 있었다. 쥐 2/6마리에서 항체가 소량 형성 되거나 아예 형성되지 않았고, 4/6마리는 항체가 다량 생성되었다. 6주차와 8주차에 15/19마리에서 여전히 높은 수준의 중화 항체(평균 역가 30-70배)가 발견되었다. 모든 용량을 충분히 중화할 수 있는 농도이다.
a Conversion factor = 0.0725 μg/IU . b Conversion factor = 0.0522 μg/IU. c Conversion factor = 0.0617 μg/IU. d Conversion factor = 0.0732 μg/IU							

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- **동물 종**: 폴리트로핀델타는 시험한 동물종 간에 높은 염기서열 상동성이 확인되며, 시험한 동물에서 FSH의 약리활성이 확인되었다.

<원숭이 4주 반복독성>
The cynomolgus monkey(Macaca fascicularis) was selected as the relevant species because of the similarity of nonhuman primates to humans.

<랫드 생식독성>
The rat was used as it is a suitable species acceptable to regulatory authorities and for which extensive background data are available.
The Han Wistar derived rat is commonly used in reproductive studies because of the good fertility and fecundity of the strain.

- **투여경로**: 예상 치료 경로인 피하투여 적절하다.
- **단회 독성시험**에서 인체 최대노출 대비 136배 이상의 노출을 나타낸 랫드에서 독성 징후는 나타나지 않았다. 의도치 않은 과다투여와 관련한 위험은 적어 보인다.
- **반복 독성시험**에서 난소 무게 증가, 난포 성장 등 FSH의 약리작용에 의한 영향이 확인되었다. SC로 투여한 랫드 및 원숭이 대상 4주 반복독성시험에서 NOAEL은 최소 52.2 ㎍/kg이었다. 랫드의 저용량군에서 FE 999049를 검출할 수 없었으나, 저용량군도 난소 무게가 증가한 것으로 보아, 약물에 노출되었다.
  - ✓투여기간 및 시험 종: 제출한 반복독성시험의 기간은 랫드 4주, 원숭이 4주이다. 시험한 동물종 모두 장기 투여시 ADA 생성으로 적절한 노출을 확보하기 힘들다. 다만, 투여기간은 FSH가 잘 알려진 물질이며, 임상에서의 투여일수가 최대 20일(임신 실패시 다시 투여 가능하나, 휴약기간이 있음)인 점을 감안하여, 4주 인정 가능
  - ✓투여용량: 임상 노출의 10배 이상의 용량으로 인정 가능(52.2㎍/kg: 예상 용량의 250 배)

- **생식발생 독성시험**: 랫드 1종에서 SegI 시험을 수행하였으며, 0.261㎍g/kg 초과 용량에서 수태능, 감소, 착상 전 배아 사망수 증가가 나타났다.
- **ADA**: 특히 고용량, 반복투여시 ADA 발생. 랫드 TK에서는 분석법 결함으로 ADA 미검출되었으나, 별도 시험에서 거의 모든 개체에서 2-4주차에 중화항체 발생
- 사용상의 주의사항에 다음 반영 필요
  - 수태능 감소 기술
  - 임부 및 수유부 금기

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- FSH 의 약리적 특성은 잘 알려졌기 때문에 FE 999049 의 1 차 효과를 설명하는 연구는 제한적으로 수행하였다. 2 차 약리적 특성에 대한 연구는 수행하지 않았다. 그러나 hERG 연구, 쥐를 대상으로 한 어윈 검사, 의식 있는 쥐를 대상으로 한 호흡 연구, 의식 있는 원격 측정 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 심혈관계 연구를 포함한 안전성 약리 평가를 수행하였다. 또한, FSH 의 1 차 약리적 특성과 신진 대사에 대한 조사 문헌도 작성하였다.

5.2. 효력시험

<table>
<tr><th>시험항목</th><th>Study #</th><th>동물종</th><th>투여경로</th><th>투여기간</th><th>투여량, 농도</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">1차 약력학</td></tr>
<tr><td colspan="7">① In vitro study</td></tr>
<tr><td colspan="7"><결합력></td></tr>
<tr><td rowspan="2">Development of a binding assay</td><td>100011783</td><td colspan="2">In vitro</td><td>FSH receptor</td><td colspan="2">HEK 293 세포에서 안정적으로 발현된 인간 FSH 수용체를 사용하여 무세포 막 단편을 준비하였다. 12가지 농도의 radioligand [Propionyl-^{3}H]-FSH 를 37℃에서 1시간 동안 세포막 180μg로 배양하였다.</td></tr>
<tr><td colspan="5">수용체는 포화되었고 [Propionyl-^{3}H]-FE 999049의 KD 값은 0.2nM, Bmax는 28 fmol / mg protein이다.
Text Table 1 Results from the specific binding of two recombinant human FSH compounds to the human receptor
<table><tr><th></th><th>FE 999049</th><th>GONAL-F</th></tr><tr><td>K_D (nM)</td><td>0.400</td><td>Not done</td></tr><tr><td>K_i (nM)</td><td>0.100</td><td>0.101</td></tr></table>FE999049와 GONAL-F는 [Propionyl-^{3}H] FSH binding에서 매우 유사한 활동을 보였다.</td></tr>
<tr><td colspan="7"><작용기전></td></tr>
<tr><td>Potency(역가) 확인</td><td>BTG-REP-008011</td><td colspan="2">In vitro</td><td>HEK293 cells(인간 배아 신장) expressing the human FSH receptor</td><td colspan="2">rFSH의 인간 FSH 수용체 활성화 능력을 세포내 cAMP 누적으로 확인하였다.
* FSH이 인간 FSH 수용체(hFSH-R)에 결합하면, 수용체 결합 G 단백질이 아데닐 시클라아제(AC)를 활성화하고 세포내 cAMP 수치가 증가한다.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험항목</th><th>Study #</th><th>동물종</th><th>투여경로</th><th>투여기간</th><th>투여량, 농도</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="5">Text Table 2 Results of Relative Potency of FE 999049 DP and GONAL-F Assessed by In Vitro Cell-Based Assay
<table><tr><th>Sample no.</th><th>Material ID</th><th>Batch or Lot No.</th><th>Manufacture</th><th>Relative potency</th><th>Confidence interval</th></tr><tr><td>1</td><td>GONAL-F</td><td>AU009535</td><td>Merck-Serono</td><td>89%</td><td>80%-99%</td></tr><tr><td>2</td><td>FE 999049 DP</td><td>FSMB01/2</td><td>Ferring</td><td>85%</td><td>79%-92%</td></tr><tr><td>Acceptance criteria</td><td></td><td></td><td></td><td>80-125%</td><td>-</td></tr></table>in vitro 세포 기반 시험법은 유래가 다른 약물의 전신 clearance 차이에서 발생하는 화합물간 약동학적 차이는 확인할 수 없다. 지금까지의 연구 결과, 동일한 단백질 질량은 표적 수용체에서 동등한 자극을 나타낸다는 결론을 얻었다. FE999049 DS 2차 표준품(역가 100%로 가정)에 대한 FE 999049와 GONAL-F의 relative potency 결과는 유사하다.</td></tr>
<tr><td>Stimulation of granulosa cells from preovulatory follicles</td><td>FE 07018-10394</td><td>In vitro</td><td>Human granulosa cells(인간 과립막 세포)</td><td colspan="2">IVF를 받은 환자에서 얻은 과립막 세포에서, FE 999049와 GONAL-F가 인간 과립막 세포의 FSH 수용체를 기능적으로 활성화시키는 정도를 조사하였다.
24시간 배양 후 3β-HSD(3B-hydroxysteroid dehydrogenase; pregnenolone→progesterone), CYP19a1, 억제 호르몬 A 의 유도된 gene transcription과 황체 호르몬(프로게스테론), 에스트라디올, 억제 호르몬 A, 억제 호르몬 B 의 hormone release를 비교 실험으로 평가하였다.
- FSH 용량: 0, 1.1, 11.1, 27.7 ng/mL
rFSH(FE 999049)와 GONAL-F는 측정 매개변수에서 통계적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">② In vivo study</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="2">미수행</td></tr>
<tr><td colspan="6">2차 약력학</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="2">미수행</td></tr>
</table>

- 여성의 경우, FSH는 발달 중인 난포의 성장을 자극하고 난포막 세포와 과립막 세포에서 LH 수용체의 발현을 유도한다. 또한, FSH는 과립막 세포의 방향화 효소 활동을 조절하여 17β-에스트라디올의 생성을 자극한다. FSH는 시상하부에서 유래하는 GnRH의 통제하에 뇌하수체 전엽에서 분비된다. 억제 호르몬 A와 억제 호르몬 B는 뇌하수체에 음의 피드백 루프로 영향을 미쳐서 FSH 분비를 억제한다. 1차 약력학 효과는 랫드와 원숭이를 대상으로 한 반복 투여 독성 연구에서 절대적/상대적 난소 무게가 크게 증가하는 것으로 표출되었다. 또한, 독성 연구에서 에스트라디올과 억제 호르몬 B의 호르몬 수치와 그에 따른 조직병리학적 결과도 증가하였다. 게다가 시험 물질의 FSH 활동을 규명하는 데 사용한 생물학적 정량은 어린 암컷 랫드의 난소 무게에 미치는 영향을 평가한 표준화된 시험에 기초하였다[3.2.S.4.4].
- 인간 FSH 의 다양한 글리코실화가 수용체 활성에 미치는 구체적 영향은 명백히 확인할 수 있는 PK 효과를 제외하고는 추가로 밝혀진 바가 없다. 수용체 결합력, 황체화 과립막 세포 활성, HEK 293 세포의 인간 수용체 활성에서 FE 999049 와 GONAL-F 를 비교했을 때, GONAL-F 와 FE 999049 사이에 차이가 나타나지 않았다.
- **2차 약력학 시험**: 특정 FSH 수용체는 생식선에서만 발견되므로 약리 용량에서 FSH의 2차 효과는 보고되지 않았다. 이는 FE 999049와 다른 유형의 유전자 재조합 인간 FSH를 사용한 안전성 약리 연구에서도 확인되었다. 이를 근거로 FE 999049는 2차 약리학 연구는 수행하지 않았다.

- **약력학적 약물상호작용 시험**: 보조생식술(ART)에서의 고나도트로핀의 사용은 잘 알려져 있으므로, 수행되지 않았다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	study #	종 및 계통	GLP 여부	적용 경로	투여량	시험결과
중추신경계	Irwin test	ZNA 16669.003	SD Rat	○	SC	0, 10, 100, 1000 IU/ml (0, 0.522, 5.22, 52.2μg/)	*시험기관: Aptuit -FE 999049의 영향은 나타나지 않았다. -NOAEL: 52.2μg/kg
호흡기계	Respiration rate and tidal volume	ZNA 16669.004	SD Rat	○	SC	0, 10, 100, 1000 IU/ml (0, 0.522, 5.22, 52.2μg/kg)	-0, 8, 24h의 어느 시점에서도 호흡률, tidal volume에 변화가 없었다. -NOAEL: 52.2μg/kg
심혈관계	hERG tail current study	ZNA 16669.002	Stably transfected HEK293 cells	○	In vitro	0-50 IU/ml (0-2.61 μg/ml)	*시험기관: Aptuit FE 999049는 명목 농도 2.61μg/mL (분석된 농도 약 0.313μg/ml에 상당)에서 꼬리 전류에 영향을 미치지 않는다.
	telemetry	ZNA 16669.001	C. Monkey	○	SC	0, 1000 IU/ml (0, 52.2 μg/kg)	사전 계획된 고용량 52.2μg/kg에서 혈압, 심박수 등의 변화가 관찰되지 않았다. -NOAEL: 52.2μg/kg 암컷과 수컷에서 평균 FE 999049 농도는 각각 69.4ng/ml, 49.1ng/ml

- 의식이 있는 원격 측정 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 심혈관계 연구, hERG 연구, 쥐를 대상으로 한 어윈 시험, 의식 있는 쥐를 대상으로 한 호흡 연구를 포함한 안전성 약리 프로그램을 수행하였다. 이 4가지 연구에서 FE 999049는 아무런 영향이 없는 것으로 밝혀졌다. NOAEL은 in vivo 연구에서 52.2 μg/kg, hERG 연구에서 0.313 μg/mL(보통 2.61 μg/mL)였다. 이는 예상 치료 용량의 약 260배, 예상 치료 용량에서 기대한 Cmax의 약 350배였다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- FSH 의 약동학적 특성과 대사는 잘 알려졌고 문헌에서 설명하기 때문에, 복잡한 ADME 연구는 수행하지 않았다. 쥐에게 정맥으로 약물을 투여하고 약동학적 특성을 분석한 연구는 하나뿐이지만, 쥐를 대상으로 한 용량 범위 설정(DRF) 연구, 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 MTD 와 4 주 연구에서 독성 역학 평가를 수행하였다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험
  - FSH의 기능이 잘 알려져 있으므로 제한적인 효력시험만 실시하였다. in vitro에서 인간 FSH 수용체에 대한 결합력, HEK293 cells에서 인간 FSH 수용체의 활성화 정도(cAMP로 측정), 인간 과립막세포의 FSH 수용체 기능적 활성화 정도(프로게스테론, 에스트라디올, 억제 호르몬 A 분비 능력 등)을 평가시 GONAL-F 와 FE 999049 사이에 차이가 나타나지 않았다.
  - FSH의 유효성이 알려져 있고, 독성시험 중 난포 발생 등 주요 약리학적 효과를 확인하였으므로, in vivo 비임상 자료의 미제출이 인정된다.
- 일반약리시험 또는 안전성약리시험
  - 중추신경계(쥐를 대상으로 한 어윈 test), 호흡기계(의식 있는 쥐를 대상으로 한 호흡 연구), 심혈관계(hERG 정량, 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 원격 측정) 연구에서 FE999049는 아무 영향

이 없었다.

- ADME
  - 랫드의 반감기는 5.9-9.7 시간이었고 원숭이의 반감기는 18-26 시간으로 종 차이가 나타났다. 긴 반감기로 인해 원숭이에서 반복투여시 약간의 축적이 나타났다.
  - 원숭이 4주 독성에서 암컷이 수컷에 비해 체내 노출이 다소 높아 보이나, 일관성 있는 경향은 확인되지 않는다.
  - 동물종 선택에 대한 근거- 독성시험에서의 보완자료로 갈음
  - Human cell에서 유래한 FSH는 α2,6 위치의 당단백 시알화 때문에 설치류에서 CL가 증가한다. 이 경우 동일한 용량(IU 단위) 투여시 PK에 차이가 날 수 있다. 설치류 외에 사람에서는 그렇지 않음.구조적 차이가 IU 기준 생물학적 활동을 잘못 해석하게 되는 것에 대한 추가 설명-임상에서의 보완으로 요청
  - ADA: 랫드, 원숭이에 고용량, 반복투여시 항-FSH 항체 및 중화항체가 높은 빈도로 발생하였으며, 항-FSH 항체는 약동학에 영향을 미치는 것으로 보인다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 7건, 1상 4건, 2상 1건, 3상 2건
- FE 999049 임상 개발 프로그램에서 완료한 임상시험에는 총 1,769명의 시험대상자가 포함되었다. 그 중 995명은 FE 999049에 노출되었다. 108명은 제1상 단회/다회 투여 임상시험에 참여하였고, 222명은 제2상 임상시험에, 665명은 제3상 프로그램에 참여하였다. 완료된 제2상 및 제3상 임상시험을 합쳐서 FE999049는 IVF/ICSI 환자 887명의 과배란 유도에 사용되었다. 제3상 임상시험에서 IVF/ICSI 환자 665명은 1,012회 주기에서 FE 999049로 치료받았다. IVF/ICSI 환자 661명은 1,015회 주기에서 GONAL-F로 치료받았다.

6.3. 생물약제학시험

- 최종 FE 999049 약품은 질량 단위로 충전(μg/mL)하고 주사 펜으로 피하를 통해 자가 투여(질량 기준, μg)하도록 설계된 카트리지에 주사용 용액으로 전달된다. 시판용 약물 용량은 12μg, 36μg, 72μg이다.

  제3상 임상시험에서는 50μg FE 999049를 채운 카트리지를 사용하였다. 제1상 임상시험 3개(CS01, CS02, CS03)에서 사용한 약품은 보존제 없이 구연산염을 완충액으로 첨가한 주사용 용액이다. 임상시험에서 사용한 모든 배치에는 비슷한 분량의 유연물질이 함유되어 있다. 이는 비임상 연구에서 사용한 배치도 마찬가지이다. FE 999049 농도는 임상 프로그램마다 다소 차이가 있지만 각 배치는 유사하였다. 제3상 임상시험에서 사용한 약물은 시판용 FE 999049 약품과 농도가 동일했다(33.3μg/mL)([3.2.P.2]).
- 5.3.1.4 Reports of bioanalytical and analytical methods for human studies 제출
- 임상시험용 의약품(IMP)은 유리병 또는 카트리지에 충전된 FE 999049 를 포함한 무균 등장성 액체이다. 제 1 상 임상시험 CS01, CS02, CS03에서 FE 999049 는 구연산염 완충액 제제에 함유되어 유리병에 담겨 있었다. 제 2상 임상시험(000009)을 진행하기 전에 유리병에 채운 보존 인산염 완충액 제제로 변경하였다. 이 제제는 제 1 상 임상시험 000020 에서도 사용하였다. 제 3 상 임상시험

(ESTHER-1, ESTHER-2)에서 사용한 제제는 제 2 상 임상시험에 사용한 것과 동일하지만, DP 를 카트리지에 충전했다는 점에서 차이가 있다. FE 999049 완제의약품은 여러 날에 걸쳐 매일 투약해야 하기 때문에 표 1 의 보존제를 첨가하였다.

제 1 상과 제 2 상 임상시험에 사용한 완제의약품은 600IU/mL 용액을 목표로 생산되었다. 제 2 상 배치에서 FE 999049 의 단백질 농도 34.5 μg/mL 에 해당한다. 제 3 상 임상시험(ESTHER-1, ESTHER-2)에서 FE 999049 의 모든 배치는 FE 999049 의 표적 단백질 농도 33.3 μg/mL 으로 생산되었다.

- 1, 2상 배치에 비해 3상 배치에서 일부 변경(보존제, 농도)이 있었다. 2상 임상시험 결과를 이용한 PK-PD 모델링을 통해 simulation으로 3상 용법용량을 설정하고 시험하였다. 3상 배치와 허가용 배치의 조성은 동일하며 3상 임상시험의 용법용량대로 허가신청 하였으므로, 1, 2상 배치와 3상 배치의 비교자료 또는 3상 배치와 허가배치의 비교자료는 필수적이지 않다.
- 임상시험신청 제형(PFS)은 최초 개발 제형(reusable pen)에서 약물 조성에 변경 없으므로, 제형간의 PK를 비교하는 생물약제학 시험은 미제출 가능하다.

6.4. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">§ Clinical Pharmacology</td></tr>
<tr><td colspan="5">1. [FE999049 CS01] gonadotrophin down-regulated 건강 여성에서 단회 피하투여한 FE999049의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 순차적 용량 증량 연구</td></tr>
<tr><td>1상
(완료)

FIH
미국</td><td>건강 성인 여성
(21-35세)(n=40)
-3개월 이상 경구피임약 복용 & low stable FSH(≤5 IU/L)</td><td>*IMP
-FSH 600 IU/mL(isotonic, citrate buffered solution)
-위약(buffer)

*Treatment
-FE 999049: 37.5, 75, 150, 225, 450 IU SC (n=6/군)
-Placebo SC (n=10)</td><td>안전성
약동학
ADA</td><td><약동학>
*≤75 IU에는 대부분 LLOQ 미만
*150~450 IU에서
-Tmax 20시간, t1/2는 40-44시간
-AUC, Cmax는 linear PK
Table 9-2 Dose proportionality of AUC and C_{max}
<table><tr><th></th><th></th><th>N</th><th>Slope estimate</th><th>90% CI of slope</th></tr><tr><td>AUC</td><td>Base-line corrected</td><td>18</td><td>1.31</td><td>0.88; 1.74</td></tr><tr><td></td><td>Base-line non-corrected</td><td>18</td><td>0.95</td><td>0.59; 1.30</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>Base-line corrected</td><td>18</td><td>1.16</td><td>0.84; 1.49</td></tr><tr><td></td><td>Base-line non-corrected</td><td>18</td><td>1.02</td><td>0.76; 1.28</td></tr></table>
<Immunogenicity>
-D-1, d7, d28에서 ADA 미발생

<안전성>
-AE: 27건(모두 경증). 용량에 따라 증가. 주로 IRR, 두통, 복통
-SAE: 없음
→내약성 좋음, ADA 0%</td></tr>
<tr><td colspan="5">2. [FE999049 CS03] gonadotrophin down-regulated 건강 일본 및 코카시안 여성에서 단회 피하투여한 FE999049의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 순차적 용량 증량 연구</td></tr>
<tr><td>1상
(완료)

미국</td><td>건강 성인 여성
(21-35세)(n=40/일본인 n=32, 코카시안 n=8)
-low FSH(≤5 IU/L)</td><td>*IMP
-FSH 600 IU/mL(isotonic, citrate buffered solution)
-위약(buffer)

*Treatment
-FE 999049: [일본인] 75, 150, 225, 450 IU SC, [코카</td><td>안전성
약동학
ADA</td><td><약동학>
*75~450 IU에서
-Tmax 20시간, t1/2는 34-41시간
-AUC, Cmax는 linear PK
Table 9-2 Dose proportionality of AUC and C_{max}
<table><tr><th></th><th></th><th>N</th><th>Slope estimate</th><th>90% CI of slope</th></tr><tr><td>AUC</td><td>Base-line corrected</td><td>23</td><td>1.00</td><td>0.84; 1.15</td></tr><tr><td></td><td>Base-line non-corrected</td><td>23</td><td>0.77</td><td>0.52; 1.02</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>Base-line corrected</td><td>23</td><td>0.91</td><td>0.77; 1.05</td></tr><tr><td></td><td>Base-line non-corrected</td><td>23</td><td>0.82</td><td>0.65; 1.00</td></tr></table>
-코카시안 여성에서 baseline corrected PK parameters는 일본인 여성과 유사함</td></tr>
</table>

		시안] 450 IU SC (n=6/군) -Placebo SC (n=10/일본인 n=8, 코카시안 n=2)		Table 9-4 Analysis of baseline corrected PK parameters PK parameter / Geometric Mean N=6 (Japanese, Caucasian) / Geometric Mean Ratio / 90% CI AUC (mIu/mL•h): 1224, 1243, 0.98, 0.79; 1.22 Cmax (mIU/mL): 16.5, 16.0, 1.03, 0.79; 1.35 **<Immunogenicity>** -D-1, d7, d28에서 ADA 미발생 **<안전성>** -AE: 일본인 17/27명(55%)에서 27건(대부분 경증). 코카시안 4/8명(50%)에서 5건. 주로 하복부 통증, 상기도 바이러스 감염, 두통 IRR. -SAE: 없음 →내약성 좋음, ADA 0%
3. [FE999049 CS02] gonadotrophin down-regulated 건강 여성에서 GONAL-F와 비교한 FE999049의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 및 면역원성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 반복투여 연구				
1상 (완료) 미국	건강 성인 여성 (21-39세)(n=49) -3개월 이상 경구 피임약 복용 & low FSH(≤5 IU/L)	***IMP** -FE999049 600 IU/mL (isotonic, citrate buffered solution) -GONAL-F freeze-dried powder to be dissolved in 0.9% benzyl alcohol to a concentration of 600 IU/mL. ***Treatment** -FE999049 225 IU, SC, QD, 7일(n=24) -GONAL-F 225 IU, SC, QD, 7일(n=25)	안전성 약동학 약력학 ADA	**<약동학>** -FSH 농도는 GONAL-F에 비해 FE999049 투여시 더 높았다.(약 1.6~1.7배) -Tmax 13.3시간, t1/2는 30시간 **<약력학>** -Inhibin-B: FSH 농도 증가에 비해 delay 되면서 증가(시험군에서 ↑, 최대 D7) -Oestradiol: FSH 농도 증가에 비해 delay 되면서 증가(시험군에서 ↑, 최대 D10) -Progesterone: FSH 농도 증가에 따라 증가(최대 D8) -LH(황체호르몬): 감소 -난포 개수: 시험군에서 ↑, **<Immunogenicity>** -GONAL-F군의 1명에서 발생 **<안전성>** -AE: 시험군에서 더 많이 발생(50% vs. 32%). 주로 IRR, 두통, 골반 불편감 -SAE: 없음 →내약성 좋음
	Table 9-2 Analysis of baseline corrected PK parameters PK parameter / Geometric Mean N=24 (FE 999049, GONAL-F) / Geometric Mean Ratio / 90% CI AUCτ (mIu/mL•h): 400, 245, 1.63, 1.40; 1.90 AUC_{inf} (mIu/mL•h): 1171, 674, 1.74, 1.37; 2.21 Cmax (mIU/mL): 18.8, 11.7, 1.60, 1.38; 1.86 Data source: EOT-Table 39. Endpoints are ln-transformed before analysis, and results are transformed back and presented as ratios. The model is an ANOVA and includes treatment as fixed effect.			
4. [000020] 건강 여성에서 단회 피하 및 정맥투여한 FE999049와 GONAL-F의 절대생체이용률(absolute bioavailability)와 다른 약동학 파라미터를 평가하기 위한 공개, 무작위배정 평행군 연구				
1상 (완료) 미국	건강 성인 여성 (21-35세)(n=50) -3개월 이상 경구 피임약 복용 & low	***IMP** -FE999049 600 IU/mL (phosphate buffered solution)	약동학 안전성 ADA	**<약동학>** -BA: 두 약물에서 60-65% -IV, SC 투여 후 FSH 농도는 GONAL-F에 비해 FE999049 투여시 더 높았다. -unchanged 형태로 소변 배설량은 약 9%

	FSH(≤5 IU/L)	-GONAL-F 600 IU/mL. *Treatment -FE999049 225 IU, IV →2주 후 450 IU, SC(n=25) -GONAL-F 225 IU, IV →2주 후 450 IU, SC(n=25)		<Immunogenicity> -미발생 <안전성> -AE: 대조군에서 더 많이 발생. 주로 경증의 IRR, 미각이상, 두통, 가슴 민감함, 골반 불편감 -SAE: 없음 →내약성 좋음

Table 9-2 Comparison of Baseline Corrected PK Parameters between FE 999049 and GONAL-F after s.c. administration (PP)

	FE 999049 (N=25)		GONAL-F (N=24)		Ratio FE 999049 / GONAL-F	
	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	90% CI
AUC (h*mIU/mL)	1014	887;1160	657	572;753	1.54	1.32;1.81
AUC_t (h*mIU/mL)	892	777;1024	585	508;674	1.52	1.29;1.80
C_{max} (mIU/mL)	11.7	10.1;13.6	9.2	8.0;10.7	1.27	1.07;1.51
t_{max} (h)	21.5	18.4;25.2	17.9	15.3;21.0	1.20	1.00;1.45
$t_{½}$ (h)	43.0	36.7;50.2	33.6	28.6;39.4	1.28	1.06;1.54

Table 9-3 Comparison of Baseline Corrected PK Parameters between FE 999049 and GONAL-F after i.v. administration (PP)

	FE 999049 i.v. (N=24)		GONAL-F i.v. (N=25)		Ratio FE 999049 i.v./ GONAL-F i.v.	
	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	Estimate	90% CI
AUC (h*mIU/mL)	744	676;819	529	481;581	1.41	1.26;1.57
AUC_t (h*mIU/mL)	684	624;749	487	446;533	1.40	1.26;1.56
C_{max} (mIU/mL)	60.8	56.6;65.3	66.0	61.5;70.8	0.92	0.85;1.00
$t_{½}$ (h)	26.8	21.4;33.5	21.6	17.4;26.9	1.24	0.96;1.61
CL (L/h)	0.30	0.27;0.33	0.43	0.39;0.47	0.71	0.64;0.79
V_{ss} (L)	8.7	7.8;9.8	9.6	8.6;10.8	0.91	0.79;1.04
V_z (L)	11.7	9.7;14.0	13.3	11.1;15.9	0.88	0.71;1.09

5. [000009] 보조생식술(ART)을 받은 여성에서 조절된 난소 과자극에 대한 FE999049의 용량-반응 관계를 평가하기 위한 무작위배정, 대조군, 평가자 맹검, 평행군, 다국가, 다기관 임상시험

2상 (완료) 벨기에, 체코, 덴마크, 스페인	-IVF/ICSI 치료에 적합한 건강한 폐경 전 여성(18-37세) *AMH: 5.0-44.9 pmol/L Early follicular phase serum levels of FSH :1-12 IU/L -265명	*IMP -FE999049 600 IU/mL (Glass vial) -GONAL-F 900 IU/1.5mL *Treatment -FE999049 90, 120, 150, 180, 210 IU(5.2, 6.9, 8.6, 10.3, 12.1 μg)(n=222) -GONAL-F 150 IU(11 μg)(n=43) -저녁에 복부에 SC 투여 -투여기간: 개인 반응에 따라 최대 16일	약력학 유효성 약동학 안전성 ADA	<약력학> -모든 약력학적 매개변수의 용량-반응 곡선은 높은 AMH 계층에서 낮은 AMH 계층보다 더 높은 반응을 나타냈다. -FE 999049는 11-27% 적게 투여해도 GONAL-F 11μg(150 IU)와 동일한 약력학적 반응을 얻을 수 있었다. <안전성> -AE: 40-57%에서 발생하여 GONAL-F군보다 높음(28%). 주로 자연 유산, 두통, 질 출혈, 골반 통증, 구역, 복부 통증 -ADR: 1건(자궁외임신으로 인한 입원. 인과관계 없음) <Immunogenicity> -ADA 1/222명

[유효성]

-회수한 난모 세포수. 이 매개변수로 성선자극호르몬 제제가 난포 성장과 발달에 미치는 약력학적 작용을 직접 측정할 수 있기 때문이다. 이 유효성 평가 변수는 난소 반응의 적절한 지표이므로 FSH 제제의 유효성을 나타내는 지표이기도 하다. 또한, 다른 성선자극호르몬 용량-반응 임상시험의 1차 유

효성 평가 변수로 이용되기도 했다.

[약동학]

검사한 FE999049 투여 수치 전체에 걸쳐 혈청 FSH 농도가 명확히 용량에 비례한 것으로 나타났다. 모든 FE 999049 용량과 GONAL-F에 대해 자극 1일차부터 6일차까지 혈청 FSH는 용량에 비례하게 선형으로 증가하였고 그 이후에는 자극이 끝날 때까지 안정적 상태를 유지하였다.

FSH 곡선의 AUC에 대한 FE 999049: GONAL-F 비율은 1.55(95% CI: 1.44-1.66)였다. 두 물질에 대해 11㎍ 용량을 사용한 집단 PK 평가를 적용하였다. FE 999049 노출 후 혈청 FSH 농도는 GONAL-F보다 상당히 높았다($p<0.001$).

각 FE 999049 용량 수준에서 자극 기간 혈청 FSH 수치는 하위 및 상위 AMH 계층 사이에 차이가 없었다.

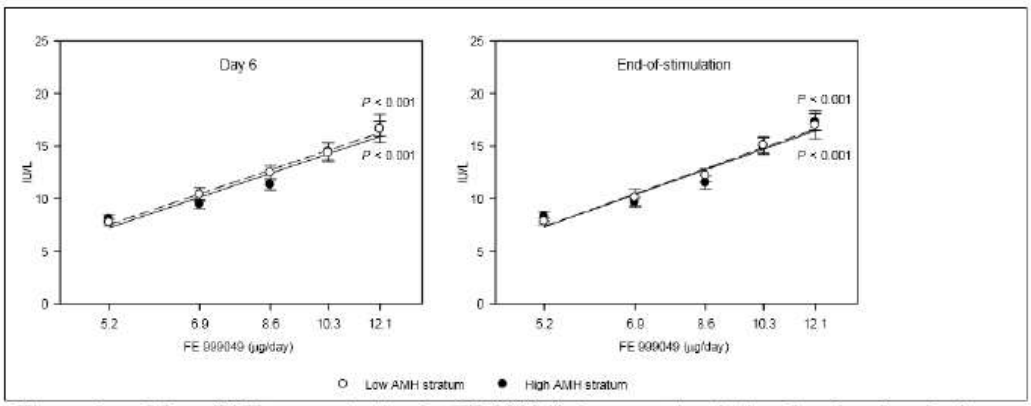


Figure 3 Mean FSH concentration by FE 999049 dose on stimulation day 6 and end-of-stimulation by AMH stratum

그림 3 자극 6일차 및 자극 종료 시 AMH 계층에 따른 FE 999049 용량별 평균 FSH 농도

[약력학]

-난모 세포 회수: FE 999049 5.2, 6.9, 8.6, 10.3, 12.1㎍에서 회복된 난모 세포수 평균은 각각 5.2, 7.9, 9.2, 10.6, 12.2였다. 모든 FE 999049 용량 수준에서 회복된 난모 세포수 평균은 상위 AMH 계층보다 하위 AMH 계층에서 더욱 낮게 나타났다.

Table 8 Oocytes retrieved

	FE 999049					GONAL-F
	5.2 µg	6.9 µg	8.6 µg	10.3 µg	12.1 µg	11 µg (150 IU)
Oocytes retrieved						
All subjects	5.2 (3.3)	7.9 (5.9)	9.2 (4.6)	10.6 (7.0)	12.2 (5.9)	10.4 (5.2)
High AMH	5.9 (3.9)	9.1 (6.4)	10.6 (4.8)	13.6 (7.8)	14.4 (5.8)	12.4 (5.4)
Low AMH	4.5 (2.2)	6.3 (4.9)	7.4 (3.8)	6.9 (3.6)	9.4 (4.9)	7.8 (3.4)

Data are mean (SD).
Pre-specified imputed values for missing data used (cycle cancellation due to poor response imputed as 1 oocyte retrieved). Data were imputed for 6 subjects.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 제2상 1건 및 제3상 2건
- AMH 측정법: 주요 유효성 임상시험에서 FE 999049로 과배란 유도 치료를 받는 환자에게 배정할 개인별 용량을 결정하기 위해, Roche Diagnostics의 Elecsys® AMH 측정법으로 혈청 AMH 농도를

측정하였다. Elecsys® AMH 측정법은 완전히 자동화된 고감도 고정밀 정기화학발광 면역측정법으로, 혈청과 혈장 내 AMH 수치를 체외에서 측정하는 데 사용한다. 이 측정법은 수동 AMH 측정법보다는 성능과 분석 감도가 우수하고 변동이 적을 뿐만 아니라(반복성 우수, 중간 정밀도), 검사 시간도 짧다. 국제 AMH 표준이 없기 때문에 Elecsys® AMH 측정법은 Beckman Coulter Gen II ELISA 측정법(무수정 버전)에 대해 표준화하였다. 이는 FE 999049 제3상 용량-반응 임상시험에 사용되었고, 따라서 FE 999049 투여법을 확립하는 데도 적용된 셈이다.

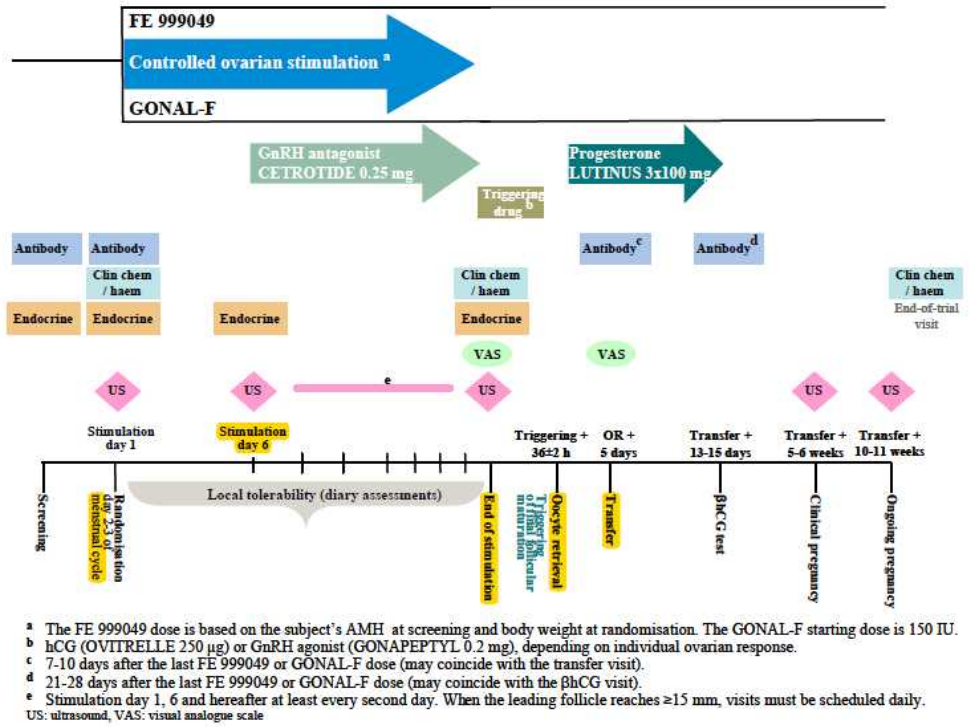
단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
1. [000004] 보조생식술(ART)을 받은 여성에서 조절된 난소 과자극에 대한 폴리트로핀 알파(GONAL-F) 와 FE999049의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 대조군, 평가자-맹검, 평행군, 다기관, 다국가 임상시험(ESTHER-1)				
3상 (완료) 11개국	- 처음으로 IVF/ICSI를 위해 과배란 유도 치료를 받는 여성 환자(18-40세) -1326명	***IMP** -FE999049 50㎍/1.5mL (cartridge & administration pen) -GONAL-F 900 IU(66㎍)/1.5mL (prefilled pen) ***Treatment** -FE999049 : Roche Diagnostics의 Elecsys® AMH 면역측정법으로 측정한 AMH와 체중에 따라 개별적인 용량을 적용 -GONAL-F: 처음 5일간 150 IU을 유지하다가 난포 발달에 따라 75 IU 단위로 용량을 조정. 최대 일일 용량은 450 IU -투여기간: 개인 반응에 따라 최대 20일	-유효성 -안전성 -약력학	**<유효성>** -mITT, PP 군에서 95% CI 하한이 사전에 지정한 비열등성 한계 -8.0%보다 높았으므로, FE999049는 활성대조약 대비 공동 1차평가변수(임신 진행률, 착상 진행률) 모두 비열등성을 입증 **<안전성>** -FE999049는 GONAL-F 와 비교시 적절한 safety profile을 가짐
[000071] 보조생식술(ART)을 받은 여성에서 조절된 난소 과자극의 반복 주기에서 FE999049의 면역원성을 평가하기 위한 대조군, 평가자 맹검, 평행군, 다기관, 다국가 임상시험(ESTHER-2)				
3상 (완료) 10개국	핵심임상시험(000004)에서 1주기의 과배란 유도 치료를 받고, 임신진행에 실패한 여성 환자 -513명	***IMP** -FE999049 50㎍/1.5mL (cartridge & administration pen) -GONAL-F 900 IU(66㎍)/1.5mL (prefilled pen) ***Treatment** -FE999049 : 이전 주기 난소 반응에 따라 용량 조절. 최대 용량은 cycle 2 에서 18㎍, cycle 3에서 24 ㎍ -GONAL-F: 처음 5일간 150 IU을 유지하다가 난포 발달에 따라 75 IU 단위로 용량을 조정. 최대 일일 용량은 450 IU	-안전성 -유효성 -ADA	**<면역원성>** -반복주기시 ADA 증가하지 않음 **<유효성>** -FE 999049의 유효성은 반복주기시 유지되며, GONAL-F와 유사함 **<안전성>** -FE999049는 GONAL-F 와 비교시 적절한 safety profile을 가짐

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- ESTHER-1 임상시험

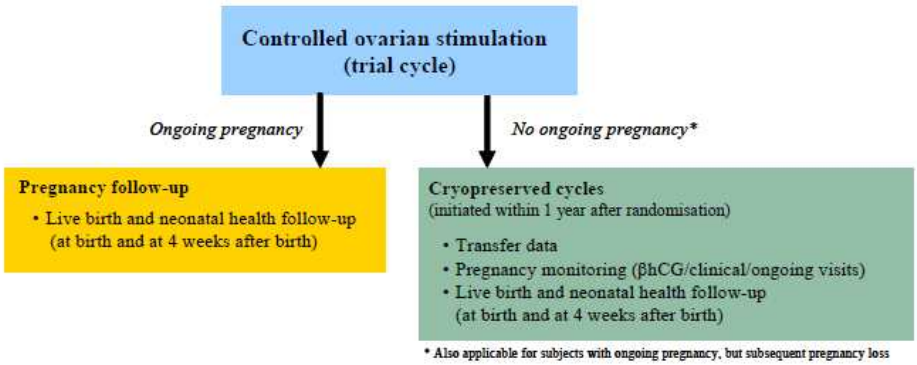
<table>
<tr><td>시험명</td><td colspan="4">[000004] 보조생식술(ART)을 받은 여성에서 조절된 난소 과자극에 대한 폴리트로핀 알파(GONAL-F) 와 FE999049의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 대조군, 평가자-맹검, 평행군, 다기관, 다국가 임상시험(ESTHER-1)</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td colspan="2">제3상</td><td>Study code.</td><td>000004</td></tr>
<tr><td>자료의 적합성</td><td colspan="4">■ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관 (유럽 TOC 제출)</td></tr>
<tr><td>시험기관</td><td>기관명</td><td>벨기에, 브라질, 캐나다, 체코, 덴마크, 프랑스, 이탈리아, 폴란드, 러시아, 스페인, 영국의 37개 sites</td><td>연구책임자
시험기간</td><td>-
2013.10.08. ~ 2015.05.11.
(reporting: 2015.08.31.)</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td colspan="4">일차 목표
• To demonstrate non-inferiority of FE 999049 compared with GONAL-F with respect to ongoing pregnancy rate and ongoing implantation rate in the fresh cycle in women undergoing controlled ovarian stimulation

이차 목표
• To compare the clinical benefits of FE 999049 in its dosing regimen to those of GONAL-F with respect to efficacy and safety
• To compare FE 999049 with GONAL-F with respect to ovarian response including follicular development and endocrine profile, as well as with respect to embryo development
• To compare FE 999049 with GONAL-F with respect to treatment efficiency
• To compare FE 999049 with GONAL-F with respect to safety profile, including adverse events, routine safety laboratory parameters and local tolerability
• To evaluate the immunogenicity of FE 999049 after one treatment cycle
• To compare FE 999049 with GONAL-F with respect to cost-effectiveness</td></tr>
<tr><td>대상질환 및 시험 대상자수</td><td colspan="4">처음으로 IVF/ICSI를 위해 과배란 유도 치료를 받는 여성 환자(18-40세)
N=1326 (FE999049 665명, GONAL-F 661명)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">시험 약물</td><td rowspan="3">대상약물</td><td></td><td colspan="2">FE999049 50㎍/1.5mL
(cartridge & administration pen)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">폴리트로핀델타 50㎍/1.5mL</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">피하주사</td></tr>
<tr><td rowspan="4">대조약물
(활성대조)</td><td></td><td colspan="2">GONAL-F 900 IU(66㎍)/1.5mL (prefilled pen)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">폴리트로핀알파 66㎍/1.5mL</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">피하주사</td></tr>
<tr><td>시험 내용</td><td>시험방법</td><td colspan="3">ESTHER-1은 무작위 배정, 대조군, 평가자 블라인드 임상시험으로, 임신진행률, 착상진행률에서 GONALF 대비 FE 999049의 비열등성을 입증하도록 설계하고 두 개의 공동 1차 유효성 평가 변수에 비열등성 한계를 미리 -8.0%(절대값)으로 설정하였다.</td></tr>
</table>



a The FE 999049 dose is based on the subject's AMH at screening and body weight at randomisation. The GONAL-F starting dose is 150 IU.
b hCG (OVITRELLE 250 µg) or GnRH agonist (GONAPEPTYL 0.2 mg), depending on individual ovarian response.
c 7-10 days after the last FE 999049 or GONAL-F dose (may coincide with the transfer visit).
d 21-28 days after the last FE 999049 or GONAL-F dose (may coincide with the βhCG visit).
e Stimulation day 1, 6 and hereafter at least every second day. When the leading follicle reaches ≥15 mm, visits must be scheduled daily.
US: ultrasound, VAS: visual analogue scale

A diagram illustrating the post-trial activities is shown in Figure 3-2.



* Also applicable for subjects with ongoing pregnancy, but subsequent pregnancy loss

Figure 3-2 Trial Diagram – Post-trial Activities

-층화: 나이(35세 미만, 35-37세, 38-40세)

투여방법 (투여경로) 투여기간	환자가 월경 2-3일차에 FE 999049 또는 GONAL-F로 조절된 과배란 유도(COS)를 시작한다.자극 1일 및 6일과 이후 최소 2일마다 질경유 초음파로 모니터링한다. leading follicle이 ≥15mm 가 되면 매일 방문한다. 조발황체화(premature LH surge)를 방지하기 위해, GnRH antagonist(cetrorelix acetate, CETROTIDE, Merck Serono)를 자극 6일차부터 매일 0.25mg을 투여하고 gonadotropin 자극 기간이 끝날 때까지(또는 주기 취소까지) 지속한다[성선자극호르몬 분비 호르몬(GnRH) antagonist 프로토콜을 사용]. 직경 ≥17mm 난포가 ≥3개 관찰되면 **최종 난포 성숙**을 수행하였다. 직경 ≥12mm인 난포가 25개 미만이면 triggering drug로서 rhCG 250㎍(choriogonadotropin alfa, OVITRELLE, Merck Serono)를 투여하였다. 직경 ≥12mm 난포가 25-35개이면 triggering drug로서 0.2mg GnRH agonist(triptorelin acetate, GONAPEPTYL, Ferring Pharmaceuticals)를 투여하거나, 주기를 취소하였다.

		과도하게 난포가 발달한 경우(직경 ≥12mm 난포가 35개를 초과) 주기를 취소하였다. 난포 발달이 적은 경우(20일 차까지 직경 ≥17mm 난포가 ≥3개 발달하지 못함) 주기를 취소하였다. 최종 난포 성숙 후 36시간(±2h)이 지나서 난모 세포를 회수하였다. 그 다음 난모 세포에 IVF 및/또는 ICSI로 정자를 주입하고 난모 세포 회수 후 5일이 지날 때까지 지속적으로 평가하였다. 모든 환자는 단일 배반포 이식을 수행하였다. 단, 38세 이상이고 배반포 품질(3BB 등급 이상)이 좋지 않을 경우, 이중 배반포 이식을 수행하였다. 표준화된 황체 단계는 질의 황체 호르몬(ENDOMETRIN 100 mg 하루 3회) 형태로 난모 세포 회수 당일에 시작하였으며, 이식 후 13-15일차에 phCG 검사 방문까지 지속하였다. 임상적 임신과 착상은 이식 후 5-6주차에 질경유 초음파로 촬영하였고 임신진행률과 착상진행률(공동 1차 유효 성 평가 변수)은 이식 10-11주차에 질경유/복부 초음파로 평가하였다.
	선정기준 기타	**<주요 선정기준>** 1. Informed Consent Documents signed prior to screening evaluations. 2. In good physical and mental health. 3. Pre-menopausal females between the ages of 18 and 40 years. The subjects must be at least 18 years (including the 18th birthday) when they sign the informed consent and no more than 40 years (up to the day before the 41st birthday) at the time of randomisation. * ESTHER-1 임상시험은 ESHRE(European Society of Human Reproduction and Embryology) 기준으로 유럽에서 가장 ART 치료를 많이 받는 환자 나이대를 대상으로 진행하였다. 4. 난관 불임, 원인을 알 수 없는 불임, 자궁 내막증 I/II기 진단을 받았거나 남성 요인 불임 진단을 받은 파트너가 있는, fresh or frozen ejaculated sperm from male partner or sperm donor를 이용한 in vitro fertilisation (IVF) and/or intracytoplasmic sperm injection (ICSI)에 적합한 불임 여성 5. Infertility for at least one year before randomisation for subjects ≤37 years or for at least 6 months for subjects ≥38 years (not applicable in case of tubal or severe male factor infertility). 6. The trial cycle will be the subject’s first controlled ovarian stimulation cycle for IVF/ICSI. 7. 월경 주기가 24-35일로 정기적이고 배란이 있어야 함 8. Hysterosalpingography, hysteroscopy, saline infusion sonography, or transvaginal ultrasound documenting a uterus consistent with expected normal function (e.g. no evidence of clinically interfering uterine fibroids defined as submucous or intramural fibroids larger than 3 cm in diameter, no polyps and no congenital structural abnormalities which are associated with a reduced chance of pregnancy) within 1 year prior to randomisation. 9. Transvaginal ultrasound documenting presence and adequate visualisation of both ovaries, without evidence of significant abnormality (e.g. no endometrioma greater than 3 cm or enlarged ovaries which would contraindicate the use of gonadotropins) and normal adnexa (e.g. no hydrosalpinx) within 1 year prior to randomisation. Both ovaries must be accessible for oocyte retrieval.

		10. Early follicular phase (cycle day 2-4) serum levels of FSH between 1 and 15 IU/L (results obtained within 3 months prior to randomisation). 11. Negative serum Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg), Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) antibody tests within 2 years prior to randomisation. 12. 체질량 지수(BMI)는 17.5-32.0kg/m2 :저체중, 정상 체중, 과체중, 비만 환자를 포함
평가 변수	약동학 약력학 유효성 안전성 기타	**일차 평가변수**(공동 1차 유효성 평가 변수) • cycle 1의 임신진행률(Ongoing pregnancy rate; 이식 10-11주차에 자궁내 생존 가능한 태아 하나 이상) • cycle 1의 착상진행률(Ongoing implantation rate; 이식 10-11주차에 자궁내 생존 가능한 태아 수를 이식한 배반포 수로 나눈 값) **이차 평가변수** • 양성 βhCG 비율(이식 13-15일차에 양성 혈청 βhCG 검사) • 임상적 임신률(Clinical pregnancy rate; 이식 후 5-6주차에 태낭(gestational sac) 1개 이상) • 생존 가능 임신률(Vital pregnancy rate; 이식 5-6주차에 태아심장박동이 있는 자궁내 태낭 1개 이상) • 착상률 (이식 후 5-6주차에 태낭 수를 이식한 배반포 수로 나눈 값) • 극단적인 난소 반응이 나타난 대상자 비율(회수된 난모 세포 수 4개 미만, 15개 또는 20개 이상) • 초기 OHSS가 나타난 대상자 비율(중등도/중증 OHSS 포함) 및/또는 초기 OHSS에 대한 예방적 개입 • 난소 반응 부족이나 과도한 난소 반응으로 인해 주기를 취소한 대상자 비율 • 자극 6일차 및 자극 종료 시 난포 개수와 크기 • 회수된 난모 세포수, 회수된 난모 세포수가 4개 미만, 4-7개, 8-14개, 15-19개, 20개 이상인 대상자 비율 • 중기 II 난모 세포 비율(ICSI를 사용하여 정자를 주입한 대상자만 해당), 수정률, 난모 세포 회수 후 3일차 배아 수와 품질, 난모 세포 회수 5일차 배반포 수와 품질 • 자극 6일차 및 자극 종료 시 FSH, LH, 에스트라디올, 황체호르몬, 억제 호르몬 A 및 억제호르몬 B의 순환 농도 • 총 성선자극호르몬(gonadotropin) 투여량 및 자극 기간(number of stimulation days) • 연구자가 요청하여 성선자극호르몬 투여 조정을 받은 대상자 비율 • 이상 반응 빈도 및 강도 • Clinical chemistry 순환 수준과 혈액 매개변수 변동, 뚜렷한 이상 변화가 나타난 대상자 비율 • 자극 기간에 대상자에게서 나타난 주사 부위 반응 빈도 및 강도(redness, 통증, 가려움, 부종, 멍) • 자극 및 이식 종료 시 육안 분석 척도(VAS)로 검사한 과배란 유도와 관련된 복부 통증(Abdominal discomfort) • 자극 1일차부터 자극 및 이식 종료 후까지 측정한 체중 변화 및 최대 복부 둘레 • 치료로 인한 항-FSH 항체(전체) 및 중화 능력이 나타난 대상자 비율 • 면역 관련 이상 반응 빈도 및 강도 • 이상 반응(면역 관련 이상 반응 포함) 또는 투여의 기술적 오류로 인한 주기 취소 대

		상자 비율 • 후기 OHSS(중등도/중증 OHSS 포함)가 나타난 대상자 비율 • 다태임신, 생화학적 임신, 자연 유산, (의료/수술적 개입이 있거나 없는) 자궁외 임신, 쌍둥이 소실 • 투여 펜의 기술적 오작동 <Post-trial Information> • Live birth rate and neonatal health, including minor/major congenital anomalies, at birth and at 4 weeks after birth in the fresh cycle • Positive βhCG rate, clinical pregnancy rate, vital pregnancy rate, implantation rate, ongoing pregnancy rate, ongoing implantation rate as well as live birth rate and neonatal health, including minor/major congenital anomalies, at birth and at 4 weeks after birth in cryopreserved cycles initiated within one year after the subject's date of randomisation *Note: At the time of issuing the present clinical trial report, the post-trial activities are still ongoing and will be described in addendums to this clinical trial report.*
통계분석		<가설> 첫 주기에서 COS 치료 여성의 임신진행률과 착상진행률과 관련하여 FE 999049가 GONAL-F보다 열등하지 않다. $H_0: \pi_{FE\ 999049} - \pi_{GONAL\text{-}F} \leq -8.0\%$; $H_A: \pi_{FE\ 999049} - \pi_{GONAL\text{-}F} > -8.0\%$, <시험대상자수 설정 근거> 공동 1차 유효성 평가 변수 2개에서 FE 999049와 GONAL-F의 차이에 대한 비열등성 한계는 -8.0%(절대)였다. 이 임상시험은 power가 80%가 되도록 규모를 조정하였다. 네덜란드에서 개최된 의약평가회(Medicines Evaluation Board, MEB)와의 첫 국가 자문 회의에서 얻은 권고를 반영하여 임신진행률의 비열등성 한계를 -8.0%로 결정하였다. 이 권고는 과배란 유도를 위한 새로운 생물학적 개체의 임상 개발 프로그램에 대한 유럽의 규제 선례를 참고하였다. 동일한 비열등성 한계를 착상진행률에도 적용하였다. EMA Scientific Advice 자문에서 공동 1차 유효성 평가 변수에 대한 비열등성 한계 -8.0%를 승인받았다. • FE 999049와 GONAL-F는 임신진행률과 착상진행률에서 동등한 효과를 보인다고 가정하였다. 예상 비율은 25-30%로, mITT 군에서 대략적인 total sample size는 1,150명이이었다(대부분 8% 환자가 큰 프로토콜 편차가 있어서 PP 군에서 제외된 것을 고려). • 전체 임신진행률과 전체 착상진행률은 맹검 방식으로 모니터링했다. 관찰된 비율이 sample size 계산에 사용한 25-30%를 넘으면 샘플 크기를 늘리는 옵션을 두었다. 샘플 크기에 기초하여 가정을 맹검 모니터링하는 방법은 FDA가 비열등성 시험에 특히 권장하며 EMA도 전반적으로 이를 권장한다. 프로토콜에서는 공동 1차 유효성 평가 변수가 계획된 환자의 70-80%에서 가능하면 sample size를 늘리기로 하고, 무작위 배정할 예상 최대 환자 수는 약 1,350명으로 지정하였다. 임신진행률과 착상진행률의 맹검 리뷰를 기준으로 하여 계획된 sample size의 67%의 data가 이용 가능할 때, 임상시험의 전체 비율이 예상치인 25-30%보다 높았으므로 sample size를 원래 계획한 1,150명에서 1,300명으로 늘리는 것이 권장되었다.

		<일차분석> ESTHER-1는 비열등성 시험이기 때문에 PP 및 mITT 분석이 똑같이 중요하였다. 따라서 비열등성을 두 집단에서 모두 규명하여 명확한 결론을 얻고자 하였다. 1차 분석은 Mantel- Haenszel 방법을 사용하여 계층 요소(나이 집단)를 기준으로 조정하고 모든 나이 집단의 결과를 결합하였다. 각 1차 유효성 평가 변수의 경우, 귀무 가설(H0)은 대립 가설(HA)과 비교하여 검정하였다. 비율 차이에 대해 양쪽 95% 신뢰 구간(CI)을 설정하였다. mITT와 PP 분석 집합에서 양쪽 95% CI의 하한이 비열등성 한계(-8.0%)보다 크면, 분석 대상 공동 1차 유효성 평가 변수에서 귀무 가설을 기각하였다. 두 개의 귀무 가설이 모두 기각되면 공동 1차 유효성 평가 변수에 대해 FE 999049가 GONAL-F보다 열등하지 않다고 간주한다. 공동 1차 유효성 평가 변수 2개에서 모두 비열등성을 규명해야 하기 때문에 다중성(multiplicity) 보정은 필요하지 않았다.
결과 (도표 화자료 등)	인구학적 정보	시험집단 • ESTHER-1에서 총 1,326명을 무작위 배정하여 약물에 노출시키고 이들로 mITT 집단을 구성했다. FE999049 그룹은 665명, GONAL-F 그룹은 661명으로 나누었다. PP 집단은 1,255명(mITT의 95%)이다. 그중 623명과 632명이 각각 FE 999049 그룹과 GONAL-F 그룹에 속한다. • **Demographics**: ESTHER-1에 포함된 IVF/ICSI 환자는 평균 33세이다. 여성의 59%가 35세 미만이고 41%가 35세 이상이었다. 35-27세는 25%, 28-40세는 16%로 분포한다. 대다수(94%)가 백인이었다. 평균 체중은 64.0kg, 평균 BMI가 23.5 kg/m2 이었다. 저체중은 2%, 정상 체중은 69%, 과체중은 22%, 비만은 7%였다. • **불임 이력**: 환자들의 평균 불임 기간은 3년이었다. 가장 빈도가 높은 진단은 원인을 알 수 없는 불임(42%), 남성 요인 불임(40%)이었다. 전체적으로 집단의 71%가 1차성 불임(no previous clinical pregnancy)이었다. ESTHER-1의 치료 주기는 IVF/ICSI를 위한 첫 과배란 유도 주기였지만, 환자의 47%가 이미 1회 이상 배란 유도 주기를 받은 적이 있었다.
	유효성	**공동일차 평가변수**: 1) 임신진행률(이식 후 10-11주차에 자궁내 생존 가능 태아 1개 이상)은 PP 분석 집합(N=1,255)과 mITT 분석 집합(N=1,326)을 대상으로 분석하였다. 두 분석 집단에서 95% CI 하한은 사전에 지정한 비열등성 한계 -8.0%보다 높았다. 따라서 임신진행률과 관련하여 GONAL-F에 대한 FE 999049의 비열등성은 PP와 mITT 집단에서 모두 입증되었다. 2) 이식한 환자 전체를 대상으로 착상진행률(이식 후 10-11주차에 자궁내 생존 가능한 태아 수를 이식한 배반포 수로 나눈 값)을 분석하였다. PP 분석 집합에서 1,074명에게 총 1,111개의 배반포를 이식하였다. mITT 분석 집합에서 1,122명에게 총 1,169개의 배반포를 이식하였다. 두 분석 집단에서 95% CI 하한은 사전에 지정한 비열등성 한계 -8.0%보다 높았다. 따라서 착상진행률과 관련하여 GONAL-F에 대한 FE 999049의 비열등성은 PP와 mITT 집단에서 모두 입증되었다.

Table 9-1 Ongoing Pregnancy Rate

Analysis set Age strata	FE 999049 n	 N	 %	GONAL-F n	 N	 %	Comparison* Difference	 [95% CI]
PP analysis set	198	623	31.8%	206	632	32.6%	-0.9%	[-6.0%; 4.3%]
<35 years	129	374	34.5%	138	374	36.9%		
35-37 years	39	151	25.8%	49	159	30.8%		
38-40 years	30	98	30.6%	19	99	19.2%		
mITT analysis set	204	665	30.7%	209	661	31.6%	-0.9%	[-5.9%; 4.1%]
<35 years	131	394	33.2%	140	392	35.7%		
35-37 years	41	161	25.5%	50	167	29.9%		
38-40 years	32	110	29.1%	19	102	18.6%		

* The difference and 95% confidence interval is adjusted for age strata

[EOT Tables 7.1.1.2.1] and [7.1.1.2.2]

Table 9-8 Ongoing Implantation Rate

Analysis set Age strata	FE 999049 n	 N	 %	GONAL-F n	 N	 %	Comparison* Difference	 [95% CI]
PP analysis set	200	553	36.2%	206	558	36.9%	-0.9%	[-6.5%; 4.7%]
<35 years	129	329	39.2%	138	321	43.0%		
35-37 years	39	127	30.7%	49	139	35.3%		
38-40 years	32	97	33.0%	19	98	19.4%		
mITT analysis set	206	585	35.2%	209	584	35.8%	-0.6%	[-6.1%; 4.8%]
<35 years	131	342	38.3%	140	333	42.0%		
35-37 years	41	135	30.4%	50	147	34.0%		
38-40 years	34	108	31.5%	19	104	18.3%		

* The difference and 95% confidence interval is adjusted for age strata

[EOT Tables 7.1.2.2.1] and [7.1.2.2.2]

각 요소(정자주입 방법, 불임의 1차적 이유, 1차성 불임, 흡연 여부)의 경우, 치료 비교 결과는 전체 집단을 대상으로 한 1차 분석과 유사하다. 따라서 계획된 민감성 분석은 임신진행률 및 착상진행률과 관련된 비열등성 결론의 완건성을 기록하였다.

하위그룹 분석: 난모세포가 회수된 환자에서 임신진행률, 배반포 이식 환자에서 임신진행률에 대한 하위 분석에서 전체 집단과 유사한 결과가 나왔음

이차 평가변수

- **양성 βhCG 비율, 임상적 임신율, 임신 초기 생존 가능한 임신율, 착상률**과 관련된 FE 999049와 GONAL-F 차이에 대한 95% CI 하한은 -8.0%(공동 1차 유효성 평가변수의 사전 지정 비열등성 한계)를 상회하였다. 따라서 초기 임신 및 착상 평가의 치료 비교 결과는 공동 1차 유효성 평가 변수 분석과 일치한다.

Table 32 Positive βhCG, Clinical Pregnancy, Vital Pregnancy and Implantation Rates – ESTHER-1

Analysis set Age strata	FE 999049 n	FE 999049 N	FE 999049 %	GONAL-F n	GONAL-F N	GONAL-F %	Comparison* Difference	Comparison* [95% CI]
Beta-hCG								
mITT analysis set	257	665	38.6%	266	661	40.2%	-1.5%	[-6.8%; 3.7%]
<35 years	155	394	39.3%	170	392	43.4%		
35-37 years	63	161	39.1%	65	167	38.9%		
38-40 years	39	110	35.5%	31	102	30.4%		
Clinical pregnancy								
mITT analysis set	232	665	34.9%	241	661	36.5%	-1.5%	[-6.6%; 3.6%]
<35 years	144	394	36.5%	155	392	39.5%		
35-37 years	53	161	32.9%	61	167	36.5%		
38-40 years	35	110	31.8%	25	102	24.5%		
Vital pregnancy								
mITT analysis set	211	665	31.7%	221	661	33.4%	-1.6%	[-6.7%; 3.4%]
<35 years	136	394	34.5%	149	392	38.0%		
35-37 years	43	161	26.7%	53	167	31.7%		
38-40 years	32	110	29.1%	19	102	18.6%		
Implantation (blastocyst level)								
mITT analysis set	233	585	39.8%	241	584	41.3%	-1.4%	[-7.0%; 4.2%]
<35 years	144	342	42.1%	155	333	46.5%		
35-37 years	53	135	39.3%	61	147	41.5%		
38-40 years	36	108	33.3%	25	104	24.0%		

* The difference and 95% confidence interval is adjusted for age strata

- **정상 출산 결과(중간 결과)**: 이 임상시험 후 활동은 진행 중이며 2015년 5월 18일(결과베이스 잠금일) 기준 결과를 표시하였다. 임신진행이 확인된 환자 중 234명(57%)의 임신 결과 정보가 제공된다. 이용 가능한 임산 결과 결과에 기초한 중간 정상 출산률은 FE 999049가 31.0%(114/368), GONAL-F가 29.6%(110/371)였다.

- **과소/과도한 난소 반응으로 인한 주기 취소**: 과도한 난소 반응으로 인한 주기 취소는 없었다. 임상 프로토콜에는 직경 12mm 이상 난포가 25-35개인 환자에게 최종 난포 성숙을 목적으로 GnRH 작용제를 투여하는 옵션을 포함하였다. 그러므로 과도한 난소 반응을 보인 환자는 주기를 취소하지 않을 수 있었다. 이 옵션을 포함하지 않았더라면 GnRH 작용제를 사용한 모든 환자의 주기를 취소해야 했을 것이다.

  난소 반응이 충분하지 못해서 주기를 취소한 환자 비율과 과도한 난소 반응으로 인해 (프로토콜 기준에 따라) GnRH 작용제를 투여한 환자의 치료 비교 결과는 표 35와 같다.

  - 난소 반응이 적어서 주기를 취소한 빈도는 FE 999049에서 3.8%, GONAL-F 그룹에서 2.7%로 나타났다. 두 결과에 큰 차이는 없다.
  - 과도한 난소 반응으로 인해 GnRH 작용제를 투여한 환자 비율은 GONAL-F 그룹(3.5%)보다 FE 999049 그룹(1.5%)에서 통계적으로 유의할 정도(p=0.019)로 적었다.

Table 35 Cycle Management – ESTHER-1

Cycle management	FE 999049 n	FE 999049 N	FE 999049 %	GONAL-F n	GONAL-F N	GONAL-F %	Comparison* OR	Comparison* [95% CI]	Comparison* P-value
Cycle cancelled due to poor ovarian response	25	665	3.8%	18	661	2.7%	1.38	[0.74; 2.57]	0.302
Triggering with GnRH agonist	10	665	1.5%	23	661	3.5%	0.42	[0.20; 0.90]	0.019

* Odds-ratio and 95% confidence interval based on logistic regression including age-stratum as factor. The P-value is based on the likelihood ratio test.

- **회수한 난모 세포 개수**: 회수한 난모 세포수 측면에서는 치료 그룹 사이에 큰 차이는 없었다. FE 999049와 GONAL-F 그룹에서 자극을 시작한 모든 환자의 평균은 각각 9.6과 10.1이었다. 최종 난포 성숙을 수행한 환자의 평균은 각각 10.0과 10.4였다.

- **회수한 난모 세포 분포**

Table 39 Distribution of Oocytes Retrieved – ESTHER-1

	FE 999049		GONAL-F	
Oocytes retrieved (grouped)	n	%	n	%
<4	76	11.5%	80	12.1%
4-7	191	28.9%	195	29.5%
8-14	275	41.7%	247	37.4%
15-19	77	11.7%	83	12.6%
>=20	41	6.2%	56	8.5%

- **성선자극호르몬 용량 조정**: 연구자는 난포 발달에 기초하여 자극 6일차 이후에 성선자극호르몬 용량 조정을 요청할 수 있다. 평가자 맹검 상태를 유지하기 위해 연구자는 임상별 양식에 지침을 적어서 임상 약물 대표에게 전달하였다. 임상 프로토콜에 맞추어 용량 조정 요청은 GONAL-F 그룹에만 적용하였다. 6일차에 용량 조정을 요청한 환자 비율은 치료 그룹 간에 유사하게 나타났다(FE 999049는 24.2%, GONAL-F 그룹은 26.5%).

- **극단적 난소 반응**:
  - 극단적 난소 반응을 보인 환자는 GONAL-F 그룹보다 FE 999049 그룹에서 통계적으로 유의할 정도로 낮았다.

Table 43 Extreme Ovarian Response – ESTHER-1

	FE 999049			GONAL-F			Comparison*
Extreme ovarian response	n	N	%	n	N	%	P-value
<4 or >=15 oocytes retrieved	194	660	29.4%	219	661	33.1%	0.010
<4 or >=20 oocytes retrieved	117	660	17.7%	136	661	20.6%	0.026

* P-value based likelihood ratio test comparing nested logistic regression models including treatment as factor, AMH as covariate and interactions

  - 최종 난포 성숙을 적용한 환자 중 AMH가 낮은 위험군에서 난소 반응이 부족한 환자(회수한 난모 세포 4개 미만)와 AMH가 높은 위험군에서 과다 난소 반응을 보인 환자(회수한 난모 세포 15개 또는 20개 이상)는 GONAL-F 그룹보다 FE999049 그룹에서 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다.

Table 44 Extreme Ovarian Response in At-risk Populations – ESTHER-1

	FE 999049			GONAL-F			Comparison
	n	N	%	n	N	%	P-value*
AMH < 15 pmol/L							
<4 oocytes retrieved	33	280	11.8%	52	290	17.9%	0.039
AMH >= 15 pmol/L							
>=15 oocytes retrieved	99	355	27.9%	124	353	35.1%	0.038
>=20 oocytes retrieved	36	355	10.1%	55	353	15.6%	0.030

* P-value based on chi-square test

•**전체 OHSS(초기 및 후기)**: 초기 OHSS에 대한 예방적 개입을 경험한 환자 비율(2.3% vs. 4.5%, p=0.005), 전체 OHSS 및/또는 예방적 개입을 경험한 환자 비율(5.6% vs. 8.0%, p=0.037), 중등도/중증 OHSS 및/또는 예방적 개입을 경험한 환자 비율(4.4% vs. 6.7%, p=0.013)은 GONAL-F 그룹에 비해 FE 999049 그룹에서 통계적으로 유의할 정도로 낮게 나타났다.

약력학적 평가변수

•자극 종료 시 혈청 FSH는 GONAL-F 그룹(12.6 IU/L)에 비해 FE 999049(13.9 IU/L)에서 통계적으로 유의(p<0.001)하게 높았다.

•혈청의 억제 호르몬 A는 GONAL-F에 비해 FE 999049에서 자극 후 통계적으로 유의하게(p=0.019) 낮았다. 자극 종료 시 LH, 에스트라디올, 황체 호르몬, 억제 호르몬의 혈청 수치는 치료 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다.

약동학

면역원성: Treatment-induced anti-FSH Ab는 FE 999049군 7/665명(1.05%; 95% CI [0.42%; 2.16%]), GONAL-F군 5/661명(0.76%; 95% CI [0.25%; 1.76%]). 중화항체 없음

Table 10-44 Summary of Maximum Titre Results for Subjects with Treatment-induced Anti-FSH Antibodies

	FE 999049 (N=7)	GONAL-F (N=5)
Maximum titre (treatment-induced), n		
<0.30	5	5
0.56	1	0
0.98	1	0

Titre was expressed as a log10 value and a result of <0.30 means that the titre was not quantifiable.

[EOT Table 8.9.3]

안전성

Table 10-1 Overall Adverse Events Summary

	FE 999049 (N=665)			GONAL-F (N=661)		
	n	%	E	n	%	E
Adverse events	363	54.6%	1063	336	50.8%	961
Adverse events leading to death	0			0		
Serious adverse events	16	2.4%	17	10	1.5%	12
Adverse events leading to discontinuation	9	1.4%	9	10	1.5%	10
Severe adverse events	34	5.1%	38	29	4.4%	44
Adverse drug reactions	113	17.0%	183	91	13.8%	141

[EOT Table 8.1.1]

Table 10-6 Intensity of Adverse Events

	FE 999049 (N=665)			GONAL-F (N=661)		
	n	%	E	n	%	E
Adverse events	363	54.6%	1063	336	50.8%	961
Mild adverse events	318	47.8%	761	286	43.3%	695
Moderate adverse events	141	21.2%	264	119	18.0%	222
Severe adverse events	34	5.1%	38	29	4.4%	44

[EOT Tables 8.1.1], [8.1.5], [8.1.6] and [8.1.7]

- AE: 1가지 이상 AEs를 경험한 대상자 비율은 치료군 간에 유사하였다(FE999049군 54.6%, GONAL-F군: 50.8%).
  - The most commonly observed adverse events (≥4% of subjects in a treatment group) were as follows in the FE 999049 and GONAL-F groups, respectively: headache (14.6% and 13.3%), procedural pain (7.4% and 7.9%), pelvic pain (6.9% and 6.2%), pelvic discomfort (5.7% and 3.8%), vomiting in pregnancy (4.5% and 4.5%), abortion spontaneous (3.9% and 4.5%), nausea (4.4% and 3.9%), OHSS (3.5% and 4.8%) and haemorrhage in pregnancy (3.9% and 4.1%).

- SAE: FE999049군 5.1%, GONAL-F군: 4.4%
  - The most commonly reported severe adverse events were as follows in the FE 999049 and GONAL-F groups, respectively: headache (0.8% and 0.5%), procedural pain (0.3% and 0.8%) and pelvic pain (0.5% and 0.6%). All other severe adverse events occurred in ≤0.5% of subjects (corresponding to ≤3 subjects) in both treatment groups

- ADR: FE999049군 17.0%, GONAL-F군: 13.8%
  - The most frequently reported adverse drug reactions were as follows in the FE 999049 and GONAL-F groups, respectively: headache (5.3% and 4.5%), pelvic discomfort (3.8% and 3.2%), OHSS (3.0% and 3.6%), pelvic pain (2.0% and 2.6%), nausea (1.7% and 1.1%) and fatigue (1.8% and 0.9%).
- 사망: 없음

- AEs로 인한 시험약 중단 비율: FE999049군 1.4%, GONAL-F군: 1.5%

Table 10-12 Adverse Events Leading to Discontinuation

MedDRA system organ class/ preferred term	FE 999049 (N=665) n	%	E	GONAL-F (N=661) n	%	E
Any adverse events leading to discontinuation	9	1.4%	9	10	1.5%	10
Infections and infestations	1	0.2%	1			
Salpingitis	1	0.2%	1			
Reproductive system and breast disorders	8	1.2%	8	10	1.5%	10
Ovarian hyperstimulation syndrome	6	0.9%	6	7	1.1%	7
Premature ovulation	2	0.3%	2			
Endometrial atrophy				1	0.2%	1
Ovarian hyperfunction				1	0.2%	1
Uterine polyp				1	0.2%	1

[EOT Table 8.1.12]

<관심 이상반응>

• OHSS:

- early OHSS는 두 군간 차이 없음. early OHSS에 대한 예방적 중재를 받은 비율은 FE999049군에서 통계적으로 유의하게 낮음

Table 10-13 Early OHSS and Preventive Interventions for Early OHSS

Early OHSS and preventive interventions	FE 999049 n	N	%	GONAL-F n	N	%	Comparison* P-value
Early OHSS (any grade)	17	665	2.6%	20	661	3.0%	0.291
Early OHSS (moderate/severe)	9	665	1.4%	9	661	1.4%	0.644
Any preventive intervention	15	665	2.3%	30	661	4.5%	0.005
Early OHSS (any grade) and/or preventive interventions	31	665	4.7%	41	661	6.2%	0.046
Early OHSS (moderate/severe) and/or preventive interventions	24	665	3.6%	34	661	5.1%	0.019

* P-value based likelihood ratio test comparing nested logistic regression models including treatment as factor, AMH as covariate and interactions

[EOT Tables 7.2.6.1.3], [7.2.6.1.5], [7.2.6.2.13], [7.2.6.2.15], [7.2.6.1.17], [7.2.6.2.19] and [7.2.6.2.21]

- late OHSS는 군간 차이 없음. any grade에 대해 각각 0.9%, 1.8%(p=0.320)

Table 10-20 Late OHSS

Late OHSS	FE 999049 n	N	%	GONAL-F n	N	%	Comparison* P-value
Late OHSS (any grade)	6	665	0.9%	12	661	1.8%	0.320
Late OHSS (moderate/severe)	5	665	0.8%	10	661	1.5%	0.390

* P-value based likelihood ratio test comparing nested logistic regression models including treatment as factor, AMH as covariate and interactions

[EOT Tables 8.13.2], [8.13.5] and [8.13.6]

- 전체 OHSS는 군간 차이 없음. any grade에 대해 각각 3.5%, 4.8%(p=0.238)

Table 10-24 All OHSS and Preventive Interventions for Early OHSS

OHSS and preventive interventions	FE 999049 n	FE 999049 N	FE 999049 %	GONAL-F n	GONAL-F N	GONAL-F %	Comparison* P-value
OHSS (any grade)	23	665	3.5%	32	661	4.8%	0.238
OHSS (moderate/severe)	14	665	2.1%	19	661	2.9%	0.514
Any preventive intervention	15	665	2.3%	30	661	4.5%	0.005
OHSS (any grade) and/or preventive interventions	37	665	5.6%	53	661	8.0%	0.037
OHSS (moderate/severe) and/or preventive interventions	29	665	4.4%	44	661	6.7%	0.013

* P-value based likelihood ratio test comparing nested logistic regression models including treatment as factor, AMH as covariate and interactions

[EOT Tables 7.2.6.1.3], [7.2.6.2.13], [8.12.2], [8.12.7], [8.12.8], [8.12.9]and [8.12.10]

- 조기 유산: Early pregnancy losses were reported for 20.6% and 21.4% of subjects with a positive βhCG in the FE 999049 and GONAL-F groups, respectively. 두 군에서 조기 유산의 가장 큰 원인은 자연유산
- 다태임신: Among subjects with an ongoing pregnancy, multi-fetal gestations, all being twins, were observed in 4 subjects in the FE 999049 group and 8 subjects in the GONAL-F group ([EOT Table 7.1.1.4.1]). Of them, 2 subjects in the FE 999049 group and 8 subjects in the GONAL-F group conceived twins after single blastocyst transfer, and the remaining 2 subjects in the FE 999049 group conceived twins after double blastocyst transfer
- IRR : the overall injection site reactions were recorded with very low incidences of <3.5% for both FE 999049 and GONAL-F. Of all observations in both treatment groups, only 0.1% were considered as moderate injection site reactions and <0.1% were considered as severe injection site reactions.
- Abdominal Discomfort Related to Controlled Ovarian Stimulation : There were no statistically significant differences in the overall VAS scores for abdominal discomfort between treatment groups, with averages of 16.1 mm for FE 999049 and 15.9 mm for GONAL-F at end-of-stimulation and of 17.2 mm for FE 999049 and 16.1 mm for GONAL-F at blastocyst transfer
- Changes in Body Weight and Maximum Abdominal Circumference: Mean changes in body weight from baseline to end-of-stimulation or to blastocyst transfer were minimal and not clinically relevant. No significant differences between treatment groups were noted with regard to mean changes in average body weight at end-of-stimulation or at blastocyst transfer

결론

- The primary objective was met: non-inferiority of FE 999049 to GONAL-F was demonstrated for the two co-primary endpoints, ongoing pregnancy rate and ongoing implantation rate, for both the PP and mITT populations. The planned sensitivity analyses documented the robustness of the non-inferiority conclusion.
- The clinical value of the AMH-based dosing regimen of FE 999049 was primarily reflected in OHSS risk management, gonadotropin consumption and ovarian response predictability parameters.
- The incidence of anti-FSH antibodies during FE 999049 treatment was similar to pretreatment rates and also similar to that observed during GONAL-F

	treatment. • FE 999049 was well-tolerated and had an acceptable safety profile.
검토의견	1. 임상시험 디자인 • 대조군 설정: 활성 대조(고날에프 PFS) 설정 타당함 • 시험 기간: 시험약 투여 최대 20일. 신청 용법용량의 근거가 됨. • 선정 용량: PK-PD 모델링을 통한 simulation으로 결정하였으며, 예측값이 실측값을 잘 반영함 • 1차 평가변수: 임신진행률, 착상진행률의 two endpoints 사용 타당함 2. 유효성 • 두 분석 집단에서 95% CI 하한이 사전에 지정한 비열등성 한계 -8.0%보다 높았으므로, 공동 1차평가변수 모두 활성대조약 대비 비열등성을 입증하였음. * 비열등성 한계 설정 타당성: 알려진 고날-F의 임신 진행률이 25-30%이고 비치료군의 자발적 임신율은 약 1% 임. 레코벨과의 최대 차이 -8.0%는 레코벨이 적어도 17-22%의 임신 진행률을 보이도록 가정한 것임. 기허가 rFSH제제의 유효성 결과 문헌과 비치료군의 임신율 1% 고려시 의미있는 수치라고 판단됨. • 2차 유효성 평가변수들이 1차 평가변수의 유익성을 지지함 3. 안전성 • FE999049 투여시의 전반적인 안전성 프로파일은 고날에프와 유사함 • 전체 OHSS 발생율은 두 군간에 유의한 차이가 없었으나(3.5% vs. 4.8%, p=0.238), 예방적 개입을 경험한 환자 비율은 FE999049 투여군에서 더 낮았음(2.3% vs. 4.5%, p=0.005)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 제3상 임상 프로그램은 유효성 시험(ESTHER-1)과 안전성 면역원성 시험(ESTHER-2)으로 구성되어 있다.

- ESTHER-1은 무작위 배정 대조군 평가자 맹검 임상시험으로, 승인된 유전자 재조합 난포 자극 호르몬(rFSH) 제제 GONAL-F(follitropin alfa; Merck Serono)와 비교한 FE 999049의 비열등성을 입증하고자 하였다. 임신 진행률과 착상 진행률을 공동 1차 유효성 평가 변수로 삼았다. ESTHER-1에서 임신 진행률을 달성하지 못한 환자는 새로운 사전 동의서와 자격 평가를 받고 ESTHER-2에 초대하였다. ESTHER-2는 최대 2회의 추가 연속 과배란 유도(COS) 주기(COS cycle 2와 COS cycle 3)(COS cycle 1 = ESTHER-1)에 대해 연구하고 치료-유도된 항-FSH 항체를 기준으로 반복적 노출에 대한 면역원성 반응을 평가하였다. 각 환자는 FE 999049 또는 GONAL-F에 배정하였다. 이 배정은 ESTHER-1과 ESTHER-2 임상시험의 치료 주기 전체에서 그대로 유지하였다. 그 다음으로는 ESTHER 임상시험에서 얻은 난포를 사용하여 냉동 보관 주기(Cryopreserved cycles)가 이어졌으며, 이는 환자의 마지막 자극 주기에서 1년 이내에 시작하였다.
- ESTHER-1은 환자 혈청 AMH 농도와 체중에 기초하여 FE 999049의 투여법을 개인화하는 임상적 장점을 연구하였다. 이 개인화된 치료 전략은 임신율(기존 rFSH 제제에 비해 열등하지 않음)을 유지하고 나아가서는 임상적 혜택을 제공하는 것이다. 즉, 더욱 예측 가능하고 적절한 난소반응을 제공하고 과도/과소한 난소 반응 위험을 낮추고, OHSS 위험을 줄이고, 성선자극호르몬 치료의 비용 효율을 개선하고자 한다.
- ESTHER-2은 반복 노출에 따른 면역원성과 관련이 있으며, 2번의 추가 주기가 임상적 유효성에 대한 보조적인 결과를 제공한다. 이러한 맥락에서 ESTHER-2 임상시험은 FE 999049 투여법을 여전히 개인화하지만, AHM와 체중이 아니라 이전 COS 주기에서 환자의 난소 반응에 따라 용량을 수정한다.

- 냉동보존주기(Cryopreserved Cycles): ESTHER-1 및/또는 ESTHER-2의 배반포를 사용한 냉동 보존 주기는 임상 후 활동에 포함된다. 배반포가 남는 환자는 ESTHER-1 무작위 배정에서 1년 이내에 시작하면 냉동 보존 주기를 받을 수 있었다. ESTHER-2 환자는 마지막 반복 COS 주기에서 자극 시작일로부터 1년 이내여야 가능했다. 또한, GnRH 작용제로 최종 난포 성숙을 일으킨 환자와 새로운 주기에서 이식이 불가능했지만 5일차 냉동 보관에서 이용 가능한 배반포가 있었던 환자도 냉동 보존 주기를 시작할 수 있었다. 냉동 보존은 현지 가이드라인 및/또는 규제에 따라 진행되었다. 배반포는 유리화법을 사용하여 각 스트로에 냉동 보관하였다. ESTHER-1과 ESTHER-2의 새로운 주기에서 이식 정책은 나이와 배반포 품질로 결정했지만, 냉동 보관 주기에서는 그보다 유연한 방법을 사용하였다. 현지 관행을 준수하여 의사와 환자의 재량에 따라 배반포를 2개 이상 이식하도록 허용하였다. 냉동 보존 주기에서 사용한 배반포는 어떤 COS 주기에서 얻은 것이든 사용할 수 있었으며, 여러 COS 주기를 결합할 수도 있었다. 이 임상 후 활동은 현재 진행 중이며 2017년 1분기에 완료 예정이다.

<ESTHER-1>

[임신진행률, 착상진행률]

- 임신진행률 및 착상진행률과 관련하여 GONAL-F에 대한 FE 999049의 비열등성은 PP와 mITT 집단에서 모두 입증되었다. 공동 1차 유효성 평가 변수의 경우, 두 분석 집단에서 95% CI 하한은 사전에 지정한 비열등성 한계 -8.0%보다 훨씬 높았다.

Table 8 Ongoing Pregnancy Rate and Ongoing Implantation Rate – ESTHER-1

	FE 999049			GONAL-F			Comparison*	
	n	N	%	n	N	%	Difference	[95% CI]
Ongoing pregnancy								
PP analysis set	198	623	31.8%	206	632	32.6%	-0.9%	[-6.0%; 4.3%]
mITT analysis set	204	665	30.7%	209	661	31.6%	-0.9%	[-5.9%; 4.1%]
Ongoing implantation								
PP analysis set	200	553	36.2%	206	558	36.9%	-0.9%	[-6.5%; 4.7%]
mITT analysis set	206	585	35.2%	209	584	35.8%	-0.6%	[-6.1%; 4.8%]

* The difference and 95% confidence interval is adjusted for age strata

- PP 집단의 임신진행률은 FE 999049에서 31.8%, GONAL-F에서 32.6%였다. mITT 집단에서도 각각 30.7% 와 31.6%로 유사한 수치가 관찰되었다. 이 임상시험 집단은 대부분 단일 배반포 이식을 수행하였다(이식을 수행한 주기에서 FE 999049는 95.9%, GONAL-F는 95.7%). 40세 여성까지 포함되어 있다는 점을 감안하면 거의 유례없는 일이다. 대조군 그룹의 임신진행률은 일반 목적으로 수행한 시판 유전자 재조합 FSH 제제에서 보고된 결과와 크게 차이가 없었다.
- 착상진행률은 PP 집단에서 FE 999049의 경우 36.2%, GONAL-F의 경우 36.9%였다. mITT 집단에서는 각각 35.2%와 35.8%였다. 두 치료 집단의 임신진행률과 착상진행률은 예상보다 다소 높았다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

[노출된 시험대상자수]

- 완료된 임상시험에서 노출된 시험대상자 수는 표 3 과 같다. 총 1,769 명이 7 개의 완료된 임상시험에 포함되어 FE 999049 안전성 데이터베이스에 등록되었다. 그 중 995 명이 FE 999049 에 노출되었다. 제 1 상 단회 및 다회 투여 임상시험에서는 108 명이, 제 2 상 임상시험에서는 222 명이, 제 3 상 프로그램에서는 665 명이 노출되었다. 완료된 제 2 상 및 제 3 상 임상시험을 합쳐서 FE 999049 는 IVF/ICSI 환자 887 명의 과배란 유도에 사용되었다. 제 3 상 프로그램의 경우 IVF/ICSI 환자 665 명이 ESTHER-1 에서 FE 999049 로 치료받았다(COS 주기 1). 그 중 252 명도 ESTHER-2 COS 주기 2 에서 FE 999049 로 치료받았고, 95 명이 COS 주기 3 에서 치료받았다. 제 3 상 임상

시험에서는 FE 999049 로 치료한 IVF/ICSI 주기는 총 1,012 회였다. 임상 개발 프로그램에서 FE999049 로 치료한 IVF/ICSI 주기는 1,234 회이다. 제 3 상 프로그램에서는 활성 대조군을 사용하였다. GONAL-F 로 치료한 주기는 총 1,015 회로, 661 명이 포함되었다.

[노출기간]

- 제 1 상 임상시험 4 개는 7 일간 진행된 단회 투여 임상시험 3 개와 다회 투여 임상시험 1 개로 구성된다. 제 2 상 임상시험 000009 에서 평균 자극 기간은 8-10 일이었고 최대 허용 기간은 16 일이었다. 이 용량 반응 임상시험에서 치료 기간은 FE 999049 용량이 증가함에 따라 감소하였다. ESTHER-1 과 ESTHER-2 임상시험의 모든 3 개 COS 주기에서 FE 999049 치료에 노출된 기간 중간값은 9 일이었고 최대 허용 기간은 20 일이었다.

[이상사례(AE)]

- ESTHER-1 에서 FE 999049 로 치료한 IVF/ICSI 환자가 가장 자주 보고한 이상 반응은 두통(14.6%), 시술 통증(7.4%), 골반 통증(6.9%), 경미한 골반 통증(5.7%), 임신 중 구토(4.5%), 메스꺼움(4.4%) 등이 있다. 시술 통증은 주로 난모 세포 회수 시술과 관련이 있었다.
- COS 주기 2 에서 FE 999049 로 치료한 IVF/ICSI 환자가 가장 자주 보고한 이상 반응은 두통(7.5%), 임신 중 출혈(5.6%), 골반 통증(5.6%), 생화학적 임신(5.2%), 시술 통증(5.2%)이었다. 시술 통증은 주로 난모 세포 회수 시술과 관련이 있었다.
- COS 주기 3 에서 FE 999049 로 치료한 IVF/ICSI 환자가 가장 자주 보고한 이상 반응은 두통(11.6%), 생화학적 임신(9.5%). 시술 통증(5.6%), 자연 유산(5.3%)이었다. 시술 통증은 주로 난모 세포 회수 시술과 관련이 있었다.

→ 일반적으로 ESTHER-2 의 반복 주기에서 FE 999049 로 치료한 IVF/ICSI 환자가 가장 자주 보고한 이상반응은 ESTHER-1 에서 관찰한 이상 반응과 일치하였다. 주기 전체에서 가장 많이 보고된 이상 반응은 두통이었다. FE 999049 그룹에서 COS 주기 1 의 발생 빈도는 14.6%, COS 주기 2 는 7.5%, COS 주기 3 은 11.6%였다. 마찬가지로 GONAL-F 그룹에서도 각각 13.3%, 10.3%, 14.0%로 나타났다.

- ESTHER-1 와 ESTHER-2 임상시험에서 자주 나타난 이상 반응: 표 13 은 ESTHER 임상시험의 모든 COS 주기 3 개가 포함되어 있으며, IVF/ICSI 환자를 대상으로 한 제 3 상 프로그램에서 FE 999049 의 치료 주기 1,012 회, GONAL-F 의 치료 주기 1,015 회를 기준으로 한다. COS 주기에서 FE 999049 로 치료한 환자가 가장 자주 보고한 이상 반응은 두통(11.2%), 시술 통증(6.0%), 골반 통증(5.9%), 생화학적 임신(4.3%), 임신 중 출혈(4.2%), 경미한 골반 통증(4.2%), 자연 유산(4.0%)이었다.
- FE 999049 용량의 평가: FE 999049 그룹에서 이상 반응을 보고한 환자 빈도수는 주기별로 증가하지 않는다(COS 주기 1 은 54.6%, COS 주기 2 는 47.2%, COS 주기 3 은 48.4%). FE 999049 용량을 점차 증량하였으며, 치료 주기에서 FE 999049 총 용량이 높더라도 전체 이상 반응 프로필에 영향을 주지 않았다는 것을 시사한다.
- ADR: ESTHER-1 의 FE 999049 그룹에서 가장 자주 발생한 약물이상반응은 두통(5.3%), 경미한 골반 통증(3.8%), OHSS(3.0%), 골반 통증(2.0%), 피로(1.8%), 메스꺼움(1.7%), 자궁내 부속기 통증(1.2%)이었다. ESTHER-2 COS 주기 2 에서도 유사한 패턴이 나타났다. FE 999049 사용 시 가장 자주 보고된 약물이상반응은 두통(3.2%), 경미한 골반 통증(2.0%), 자궁내 부속기 통증(2.0%), 골반 통증(1.6%), 메스꺼움(1.2%)이다. ESTHER-2 COS 주기 3 의 FE 999049 그룹에서 보고된 약물이상반응은 자궁내 부속기 통증(2.1%), 두통(1.1%), OHSS(1.1%), 유두 통증(1.1%), 자궁 폴립(1.1%)이었다(COS 주기 3 에는 FE 999049 환자가 100 명 미만이었기 때문에 모든 약물이상반응 빈도는 1%를 초과한다).
- OHSS:
  - 제 3 상 임상시험에서 FE 999049 로 과배란을 유도하는 환자 28 명과 GONAL-F 로 과배란을 유도하는 환자 40 명에게 OHSS 가 발병하였다(GONAL-F 그룹 환자 1 명은 COS 주기 1 과 COS 주기 2 에 초기 OHSS 를 경험하였다). 중등도/중증 OHSS 를 경험한 환자는 FE 999049 그룹에서 14 명, GONAL-F 그룹에서 27 명이었다.
  - 제 3 상 임상시험에서 OHSS 및/또는 초기 OHSS 에 대한 예방적 개입은 FE 999049 주기에서 4.4%,

GONAL-F 주기에서 6.5% 발생하였다. 중등도/중증 OHSS 및/또는 초기 OHSS 의 예방적 개입은 FE 999049 주기에서 3.3%, GONAL-F 주기에서 5.6% 발생하였다.

- ADA:
  - 기존 항-FSH 항체가 발생한 집단, 즉 ESTHER-1 에서 성선자극호르몬에 노출되기 전에 항-FSH 항체를 보유한 IVF/ICSI 환자는 전체가 1.13%(15/1,326)였다. FE 999049와 GONAL-F 에 할당된 환자는 각각 1.35%(9/665)와 0.91%(6/661)였다.
  - FE 999049 에 노출된 후 치료 유발 항-FSH 항체가 발생한 경우는 COS 주기 1 에서 1.05%, COS 주기 2 에서 0.79%, COS 주기 3 에서 1.05%였다. FE 999049 에 반복 노출되어도 항-FSH 항체가 증가하지 않았으며, 기준 항-FSH 항체를 보유한 사람과 비슷한 정도였다. GONAL-F 의 경우, 치료 유발 항-FSH 항체가 발생한 경우는 COS 주기 1 에서 0.76%, COS 주기 2 에서 0.38%, COS 주기 3 에서 1.08%였다. 치료 유발 항-FSH 항체가 발생하는 경우는 FE 999049 와 GONAL-F 에서 동일한 범위였다.
  - 중화 항체는 보고되지 않았다.
  - 성선자극호르몬의 이상 반응 프로필과 국소 내성은 항-FSH 항체가 검출되지 않은 환자와 비교했을 때 항-FSH 항체가 있는 환자(기존/투여 전/치료 유도) 사이에 차이가 없는 듯하였다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 임상시험은 신청 허가사항을 뒷받침하는데 적절한 것으로 판단된다.
  - 유효성: IVF/ICSI 환자를 대상으로 한 핵심 3상 임상시험(ESTHER-1) 결과, 이 약은 PP와 mITT 집단에서 공동 1차 유효성 평가 변수(임신진행률과 착상진행률) 측면에서 GONAL-F에 비해 비열등성을 입증하였음(비열등성 한계 -8.0%)
  - 안전성: 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 GONAL-F와 유사함. 전체 OHSS 발생율은 두 군간에 유의한 차이가 없었으나(3.5% vs. 4.8%, p=0.238), 예방적 개입을 경험한 환자 비율은 이 약 투여군에서 더 낮았음(2.3% vs. 4.5%, p=0.005)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽: REKOVELLE 12 micrograms/0.36 mL, 36 micrograms/1.08 mL, 72 micrograms/2.16 mL solution for injection (허가일: 2017.02.27.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사제품과 비교표 제출(고날에프펜주, 퓨레곤용액주)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국페링제약(주)	**허가일**	2019.12.27
제품명	레코벨프리필드펜(폴리트로핀델타)(유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.2
주성분 및 함량	폴리트로핀델타 함량 : · 이 약 1 프리필드 펜(0.36밀리리터) 중 폴리트로핀델타 12.0마이크로그램 · 이 약 1 프리필드 펜(1.08밀리리터) 중 폴리트로핀델타 36.0마이크로그램 · 이 약 1 프리필드 펜(2.16밀리리터) 중 폴리트로핀델타 72.0마이크로그램		
효능·효과	체외수정(in vitro fertilization, IVF) 또는 세포질 내 정자 주입술(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)과 같은 보조생식술(Assisted Reproductive Technology, ART)을 받는 여성에서 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소 자극(Controlled Ovarian Stimulation)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
난소과자극증후군 (OHSS)	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 연구(사용성적 조사)	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '용법용량', '사용상의 주의사항' · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 환자용 사용설명서 및 의약사등 전문가용 설명자료-처방가이드
2. 중요한 잠재적 위해성		
과민반응/면역원성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 연구(사용성적 조사)	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항' · 추가적인 위해성 완화 조치방법: 환자용 사용설명서 및 의약사등 전문가용 설명자료-처방가이드
3. 중요한 부족정보		
신장애 또는 간장애 환자에서의 경험	· 일반적인 의약품 감시 활동	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: '사용상의 주의사항'

무배란성 다낭성 난소증후군을 가진 환자에서의 경험	·시판 후 조사 연구(사용성적 조사)	
장기 GnRH agonist 투여계획에서 이 약 사용에 대한 경험		
40세 초과 여성에서의 제한적인 경험		