의약품 품목 허가보고서

접수일자		2021.03.05.	접수번호	20210049173
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		머크(주)		
제 품 명		고날-에프펜150IU주(폴리트로핀알파, 유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		폴리트로핀알파(재조합-인간난포자극호르몬)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 1 프리필드펜(0.25 밀리리터) 중 폴리트로핀알파(재조합-인간난포자극호르몬) 11.115 마이크로그램		
최종 허가 사항	허가일자	2022.09.29.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 2~8℃에서 차광하여 보관, 25℃이하 실온에서 3개월간 보관할 수 있으며 사용하지 않았을 경우 반드시 폐기하여야 함. 최초 사용 직후 냉장보관하지 않고 25℃이하 실온에서는 최대 28일간 보관이 가능하며 잔여 약액은 폐기하여야 함, 제조일로부터 24개월		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		2019.12.12.(EMA)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	조아름, 남주선, 김남수
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품연구과	심사담당자	권오석, 김진아, 박동원, 오우용, 정지원 손민지, 윤경은, 이광문
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	조미나, 이경욱, 김은주

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 보조생식 프로그램(즉, In vitro fertilization/embryo transfer: IVF/ET, gamete intra-fallopian transfer; GIFT, zygote intra-fallopian transfer: ZIFT, intracytoplasmic sperm injection: ICSI) 실시중 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소과자극(controlled ovarian hyperstimulation)
2. Clomiphene citrate로 치료되지 않은 여성의 무배란증 (다낭성난소질환(PCOD)을 포함하는 WHO 그룹 II에 해당하는 환자들)

○ 용법·용량

이 약의 치료는 반드시 불임분야의 치료에 경험 있는 의사의 감독 하에 시작되어야 한다.

이 약은 피하주사 하며, 매번 주사부위를 바꾸어 주사해야 한다.

이 약의 추천용량은 뇨추출 난포자극호르몬의 추천용량과 동일하다. 이 약의 임상적 평가는 1일 용량, 투약 계획, 치료 모니터링 과정에 있어 뇨추출 난포자극호르몬을 포함하는 제제와 상이하여서는 안된다는 것을 보여주었다. 아래 용법·용량에 따라 시작용량(starting dose)을 결정하는 것이 추천된다.

이 약과 뇨추출 난포자극호르몬의 비교임상시험 결과, 이 약을 투여한 환자군에서 평균적으로 누적 투여량이 적고 치료기간이 짧았다. 그러므로, 난포의 발달을 최적화할 뿐만 아니라 원치 않는 난소과자극의 위험을 최소화하기 위하여, 뇨추출 난포자극호르몬의 일반적인 총 투여량에 비해 이 약의 총 투여량을 줄이는 것을 적절히 고려한다.

이 약의 단일용량제제(monodose)와 다용량제제(multidose)간의 생물학적동등성이 입증되었다.

1. 보조생식술에서 조절된 난소과자극

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

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

최종 난포성숙을 유도하기 위해 마지막 이 약 투여 24-48시간 후 코리오고나도트로핀-알파(r-hCG) 250㎍ 또는 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG)을 5,000-10,000IU 단회 투여 한다.

내인성 황체형성호르몬의 급증(LH surge)를 억제하고 황체형성호르몬의 긴장 정도를 조절하기 위해 성선자극호르몬-분비호르몬 효능약(GnRH agonist) 또는 길항약(antagonist)으로 하향 조절시키는 경우가 많은데, 흔히 사용되는 투약 계획은 효능약 투여시작 약 2주 후에 이 약 투여를 시작해서 난포가 적절히 발달할 때까지 계속하는 것이다. 예로, 효능약 투여 2주 후 150-225IU를 7일간 투여한 후 난소의 반응에 따라 용량을 조절한다.

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

2. 무배란증(다낭성난소질환(PCOD)을 포함)

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

흔히 사용되는 투약 계획은 75-150IU를 매일 투여하다가, 과도하지 않은 적절한 반응을 얻기 위해 필요한 경우 7일 또는 가급적 14일 간격으로 가급적 37.5IU 또는 75IU씩 증량하는 것이

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

○ 사용상의 주의사항

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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
 1) 난소과자극증후군
 난소과자극증후군의 초기증후는 하복부통증이며, 오심, 구토, 체중증가가 동반되기도 하며, 중증의 난소과자극증후군의 증상들은 난소의 명백한 증대, 복수증, 흉수증 등이며 파열되기 쉬운 거대 난소낭종의 형성이 특징이다.
 난소과자극증후군의 진단은 초음파검사 및 에스트라디올 측정으로 확인될 수 있으므로, 이 약 투여 시 약제 투여 전과 투여 중 규칙적으로 난포성숙에 대한 초음파검사와 혈중 에스트라디올 농도 측정을 실시해야 한다.
 난소과자극 증상이 발생한 경우, 융모성 성선자극호르몬의 투여를 보류하는 것이 추천되며, 환자에게 적어도 4일간 성교를 금하거나 피임할 것을 권고한다.
 드물게 발생되는 중증의 난소과자극증후군은 생명을 위협할 수 있으며, 합병증으로 심각한 혈전 색전증이 발생될 수도 있다. 이 약을 투여하는 동안 중증의 난소과자극증후군이 발생한 경우, 즉시 투약을 중지하고 적절히 입원 치료가 시작되어야 한다.
 이 약의 추천용량과 투약 계획을 준수하면 난소과자극증후군의 발생 위험을 최소화할 수 있다.
 2) 난관 질환의 기왕력이 있는 보조생식술, 특히 체외수정(IVF)중인 여성은 자궁 외 임신의 위험성이 증가할 수 있다. 그러므로 초기에 초음파 촬영을 통해 자궁내 임신을 확인하는 것이 중요하다.

3. 약물이상반응

가장 흔하게 보고되는 이상사례는 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 드물게 나타날 수 있다.
기관계 분류 및 발현 빈도 구분에 따라, 각기 해당하는 이상사례를 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	드묾(>1/10,000, <1/1,000)	혈전색전증
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 이상사례를 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 이상사례의 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 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 이상사례의 위험 증가가 동반된다.

다태임신의 위험을 최소화하기 위해 난소 반응에 대한 주의깊은 관찰이 요구된다.

보조생식술 과정시 나타나는 다태임신의 위험은 주로 이식된 배아의 수와 품질, 그리고 환자의 나이와 관련이 있다.

이 약을 사용하여 치료를 시작하기 전 환자에게 다태 출산의 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.

9) 유산 : 유산으로 인한 임신실패율은 정상 인구보다 배란유도 또는 보조생식술 과정에서 난포자극 중인 환자에서 보다 높게 나타난다.

10) 자궁외 임신 : 난관 질환의 기왕력이 있는 여성이 자연임신 또는 불임치료로 임신이 된 경우 자궁외 임신의 위험성이 있다. 체외수정(in vitro fertilisation, IVF) 후 자궁외 임신 발생율은 정상인구의 1~1.5%와 비교하여 2~5%로 보고되었다.

11) 생식기 종양 : 불임치료를 위한 복합 제제 요법을 실시한 여성에서 난소 및 다른 생식기계의 양성 및 악성 종양이 보고되었다. 성선자극호르몬 치료가 불임여성에서 이러한 종양 위험을 증가시키는지 여부는 아직 확립되지 않았다.

12) 선천성 기형 : 보조생식술 후 기형 발생이 자연임신보다 약간 높게 나타나지만, 부모의 불임에서 유전된 어떠한 요인 또는 보조생식술과 연관이 있는지는 확실하지 않다. 임상시험 및 시판 후 조사 결과에 따르면, 불임치료를 받은 부모의 자식에서 성선자극호르몬 투여가 기형발생의 위험을 증가시킨다는 증거는 나타나지 않았다.

13) 혈전색전증 : 최근에 발생했거나 현재 진행중인 혈전색전성 질환이 있는 여성 또는 개인적인 병력 또는 가족력과 같이 일반적으로 혈전색전증의 위험 요인이 있는 여성은 고나도트로핀 치료로 인해 증상의 악화 또는 발생 위험이 증가될 수 있다. 이러한 여성의 경우, 고나도트로핀 투여의 유익성이 위험성을 상회해야 한다. 그러나, 임신 자체 또한 혈전색전증의 위험을 증가시킨다는 점을 유의해야 한다.

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

15) 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향이 없거나 거의 없는 것으로 추정된다.

5. 상호작용

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

2) 이 약은 다른 의약품과 섞어서 투여해선 안된다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신 중에 이 약을 사용하는 적응증은 없다. 임신 중에 이 약을 사용한 제한된 사례(300례 미만)에서 기형 또는 태아/신생아에 대한 독성은 전혀 나타나지 않았다.

동물시험에서는 최기형성이 나타나지 않았다. 임신 기간 중 이 약에 노출된 경우, 이 약의 최기형성을 배제시킬 수 있는 임상적 자료는 충분하지 않다.

2) 수유부

이 약은 수유기간엔 사용하지 않는다.

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

8. 적용상의 주의
1) 용액이 입자를 포함하거나 맑지 않을 시에는 투여해서는 안 된다.
2) 고날-에프펜주의 첫 사용일로부터 28일이 경과시 제품을 반드시 폐기하여야 한다.
3) 이 약은 해당 환자 본인만 사용하며 타인과 공유해선 안 된다.
4) 매일 같은 시간 대에 자가 주사를 실시하도록 한다.
5) 한 번 사용한 주사침은 다시 사용해선 안된다.

9. 기타
1) 비임상 독성학 정보
이 약의 비임상 연구 자료는 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 기형 없는 건강한 배아수의 감소 및 난산을 유발하였다. 그러나, 이 약은 임신 중에는 사용되지 않으므로, 이러한 자료는 임상적 개연성이 제한적이다.

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 면제

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제3항제4호

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료
신청일자	‘21.03.05.	‘21.03.05.	‘21.03.05.	‘21.03.08.
보완요청일자			‘21.12.20.	
보완접수일자			‘22.08.19.	
재보완요청일자			‘22.08.19.	
재보완접수일자			‘22.08.29.	
최종처리일자	‘22.09.29.	‘22.03.31.	‘22.08.30.	‘21.06.11.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

제출자료 / 구분	자 료 번 호 주1)																																					
	1	2														3						4							5						6		7	8
		가								나							가			나																		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나				
기타 따로 분류되지 않은 품목	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다																																					
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○		
면제사유	4호와 5호는 기허가 품목(고날에프펜300IU주 등 4품목)을 근거로 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
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
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]

- 고날에프(GONAL-f) 150 IU 재사용 가능 펜(고날에프 150 IU/0.25 mL 주사용액이 든 프리필드 펜)의 제안된 새로운 용량 팩의 승인을 요청하였음.
- 기허가 고날에프펜 300, 450, 900 IU주 허가의 근거가 되었던 제출한 임상자료는 기존의 동결건조 제형(고날에프 75IU)과 펜에서 사용된 액상제형(신규 150 IU 팩 포함)의 생체이용률이 유사함을 확인하였음
- 이 약은 기허가된 제품(고날에프 300, 450 및 900 IU)과 주성분의 함량비율이 동일하며, 충전량의 차이만 있는 제품으로 동결건조 단회투여 제제형태와 새로운 다회투여 액상 제제형태의 생물학적 동등성과 내약성을 비교하는 임상시험결과 동등성 기준을 충족하였으며 두 제제형태의 안전성 프로파일은 유사하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 고날-에프펜150IU주(폴리트로핀알파, 유전자재조합)
- 약리작용 기전 : 재조합-인간난포자극호르몬[rh-FSH]

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가된 고날에프 300, 450 및 900 IU의 주성분이 동일하게 포함된 의약품으로 약물의 낭비를 줄이고자 150 IU를 개발함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가된 고날에프 300, 450 및 900 IU와 동일함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 폴리트로핀알파

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 백당, 폴록사머188, 메티오닌, 인산이수소나트륨일수화물, 인산일수소나트륨이수화물, m-크레졸, 인산85%, 수산화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)
■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(삼투압, 순도, 용량정확도, 첨가제)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조 제1항 제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : -20±5℃, 제조일로부터 24개월
- 기허가사항과 동일

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 냉장(2~8°C) 보관, 25℃ 이하 실온에서 3개월간 보관할 수 있으며, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 24개월	펜/ 유리카트리지 포함	기준에 적합함
가속시험	25±2℃/60±5%RH, 6개월		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 사용(유효)기간을 원료의약품의 경우 24개월, 완제의약품의 경우 24개월로 신청하였으며,「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조 제1항 제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 단회 투여 동결건조 제형과 다회투여 액상제제(시험약)의 생물학적 동등성과 내약성을 비교하는 1건의 임상시험이 수행됨.

단계	임상시험제목	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목
1상	남성과 뇌하수체 성선 자극세포 하향 조절된 폐경기 전 여성을 대상으로 한 재조합 인간 FSH SC 단회투여 동결건조제형과 새로운 SC 다회	공개, 무작위, 2-방향 교차	남성 및 뇌하수체 생식자극 호르몬이 저하된 폐경전 여성	• 시험약 - 인간 재조합 FSH 용액 다회 제형; 20 μg • 비교약	단회 투여	• 약동학적 변수 - AUClast - Cmax • 안전성 - AE 발생

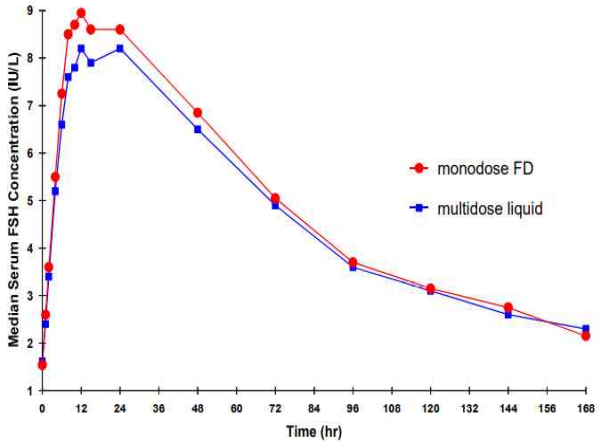
	투여 용액 제형의 상대적인 생물학적 동등성과 내약성 평가, 공개, 무작위, 2way 교차 1상 임상시험		(각 22명)	- 고날-에프 동결 건조 제형; 20 μg		- 국소 내성 - 혈액학 - 임상화학 검사 및 소변검사 - ECG - 활력 징후

6.2. 임상시험자료 개별 요약

시 험 명	남성과 뇌하수체 성선 자극 세포 하향 조절된 폐경기 전 여성을 대상으로 한 재조합 인간 FSH SC 단회투여 동결건조제형과 새로운 SC 다회 투여 용액 제형의 상대적인 생물학적 동등성과 내약성 평가, 공개, 무작위, 2way 교차 1상 임상시험 An open, randomised, 2-way crossover study to assess the relative bioavailability and the tolerability of r-hFSH as a monodose freeze-dried formulation and as a new multidose liquid formulation, administered subcutaneously in male and premenopausal female volunteers with pituitary gonadotrope cell down-regulation
임상단계	1상
시험목적	• 일차 목적 - 동일한 피하 용량에 대해 단일 용량 동결 건조 제제에서 1mL의 단일 주사로 제공된 20 μg r-hFSH의 생체 이용률과 다회 투여 용액 제제에서 0.48mL의 단일 주사의 생체 이용률을 비교 • 이차 목적 - 두 제제의 국소 및 전신 내성을 평가.
시험대상자	• 시험대상자 수 - 최소 37명의 시험대상자가 시험을 완료하기 위하여 총 44명의 시험대상자가 참여함(남성 22명, 여성 22명) - 44명의 시험대상자는 시험 시작 전에 졸라덱스 주사를 통해 FSH 호르몬을 하향 조절시켰으나 2명의 시험대상자는 period 1 전에 하향조절 되지 않아 시험약을 투약받지 않았으며 3명의 시험대상자는 period 1에 시험약을 1번 투여 받았으나 period 2 전에 시험을 그만둠. - 즉, 총 39명의 시험대상자(남성 18명, 여성 21명)이 시험을 완료함. • 시험대상자 수 근거 - 필요한 피험자 수의 계산은 평균 생물학적 동등성 허용 범위 0.8~1.25, 피험자 내 변동성 약 20% 및 AUC(시험약/참조약)에 대한 실제 평균 비율이 0.90~1.10에 기반함. - 이러한 가설에서. Schuirmann 방법을 이용한 80% 검정력으로 생물학적 동등성을 감지하려면 평가 가능한 37명의 표본 크기가 필요함. - 최대 15%의 시험 중단율을 고려하여 총 44명의 피험자가 모집되었음. - 결과적으로 관찰된 시험대상자 내 변동성은 예상보다 낮았으며 (약 9%) 이는 매개 변수의 평균 비율을 매우 정확하게 추정하는 연구 결과를 얻을 수 있도록 함.
시험방법	• 투여약 - 전처치약; 3.6 mg Zoladex® SC 투여 - 시험약; 0.48 ml의 20 μg의 r-hFSH의 새로운 다회투여 용액제형 - 비교약; 1 mL의 단회투여 20 μg의 r-hFSH의 동결 건조 제형 • 용량 선정의 근거 - 생물학적 동등성 평가는 두 제제의 시간 곡선에 대한 혈청 FSH 농도로부터 계산 된 약동학적 매개 변수를 기반으로 함. - 선택한 용량 20 μg에서 혈청 FSH 농도는 혈청 FSH 측정에 사용되는 방법의 최적 범위에 있으며 (면역 방사선 측정법, SPAC-S FSH 키트, Daiichi Radioisotope Labs Ltd) FSH의 전체 약동학적 프로파일을 평가할 수 있음.

주요 선정 기준	• 주요 선정 기준 - 건강한 남성 또는 폐경 전 여성 - 18세~45세 - 여성의 경우 체중 50 kg 이상, 남성의 경우 체중 60 kg 이상 - BMI 28 이하
평가변수	• 안전성 및 내약성 - 혈액학적 변수(혈청화학, 혈액학, 응고 변수), 소변 검사, ECG, 활력 징후, AE 및 국소 내성 - 혈액 임신 검사(여성) 및 혈청 테스토스테론 수치(남성) • 약동학 - Cmax, tmax, AUClast
통계분석	• AUClast 및 Cmax는 자연적으로 로그 변환되고 분산 분석 (ANOVA)을 사용하여 분석되었으며 다음 요인이 모델에 포함됨; 치료 순서, 기간, 시험약. • 성별 상호 작용에 의한 치료법이 조사 되었으나 통계적으로 유의한 의미는 없었음. • 치료 순서의 통계적 유의성은 시험 순서 평균 제곱 내 시험대상자의 오류를 사용하여 평가되었음. • 로그 변환 데이터를 기반으로 AUClast 및 Cmax에 대한 비율 (시험약/참조)에 대한 90% 신뢰구간에 대해 0.8에서 1.25 범위가 표준 동등성 기준으로 사용되었음. • tmax의 값은 비모수 Wilcoxon 부호 순위 테스트를 사용하여 분석되었음. • 베이스라인 값은 위에서 언급한 ANOVA 모델에 공변량으로 포함되었고 ANCOVA가 수행되었음.
결과	1. 인구 및 베이스라인 특성 • 44명의 시험대상자의 평균나이는 28세(표준편차 6.8)이며, 평균 신장은 1.71m(표준편차 0.10) 및 평균 체중은 70.1 kg(표준편차 11.6)이었음. 2. 약동학 • 44명 중, 2명은 시험약 및 참조약을 투여받지 않았으며, 3명의 시험대상자는 오직 하나의 약만 투여받았으면 period 2에 시험을 그만두었음. • 41명으로부터 총 81개의 약동학 프로필이 포함되었으며, 시험을 완료한 39명으로부터의 78개의 약동학 프로필이 유사성 통계 분석에 사용되었음. • 공변량 조정 - 투여 전 재조합 인간 FSH 호르몬의 농도가 베이스라인 값으로 정의됨. - 사전에 정의한 표준 통계 모델의 공변량으로 지정됨. - 공변량이 통계적으로 중요한 영향을 가지므로, 공변량의 반영/미반영 2가지 결과가 분석됨. - 전체적인 생물학적 동등성 결과는 변하지 않음. • 약동학 분석 - 20 μg의 단회투여 동결건조 제형(참조약) 및 다회 투여 용액제제(시험약)을 투여 후 시간에 따른 혈청 FSH 농도의 중위값은 매우 유사하였으나 다회투여 용액제제(시험약)이 전반적으로 낮았음.

Figure 1: Median r-hFSH concentration versus time profile after administration of 20 μg of r-hFSH as the monodose freeze-dried formulation (Reference) versus the multidose liquid formulation (Test)



- 평균, 중위 및 기하학적 Cmax, AUClast 및 Tmax는 두 제형 간 유사하였음.
- hFSH의 베이스라인값은 거의 모든 시험대상자에서 Period 1, 2 동안 관찰되었으며 일반적으로 Period 1에 비해 Period 2에서 더 높았음.
- Period 1의 168 시간 샘플과 Period 2의 투약 전 샘플 사이에 몇 분 밖에 없었기 때문에 이 두 값은 전반적으로 매우 유사했음.

• 생물학적 동등성 분석
- 치료 순서는 약동학적 변수(Cmax, AUClast)에 통계적으로 유의미한 영향은 없었음.
- 베이스라인 rFSH의 값을 공변량 선정에 관계없이 두 제형의 약동학 결과의 비율은 생물학적으로 동등한 기준내에 위치하였음.
- 잔차(시험대상자 간)는 Cmax, AUClast에서 변화량이 매우 작았으며, 이 시험은 25%의 잔차 변화를 미리 가정하여 진행되었으므로 추정된 평균 비율의 정확도는 매우 높음. 이 높은 정확도로 인해 치료군 간 작은 차이를 보이지만(Cmax;8% and AUClast;5%) 그럼에도 90% 신뢰구간은 0.8~1.25 범위 내에 있으므로 두 제제가 생물학적으로 동등하다고 결론내릴 수 있음.
- 두 제형 간 tmax를 Wilcoxon의 부호 순위 검정을 통해 비교하면, 통계적으로 유의미한 차이를 보이는데(p-value=0.0183), 다회 투여 제형의 값이 더 컸음.

3. 안전성

• 시험약을 한 번이라도 투여 받은 모든 시험대상자는 안전성 평가에 포함되었음.
- 2명은 시험약 투여를 받지 않은 채 시험을 중단하였으므로 42명이 안전성 평가에 포함됨.

• 이상반응
- 총 39개의 이상반응이 발생하였음
- 39개 중 8개는 전처치인 졸라덱스 투여 이후 발생하였고 31개는 시험약 투여 이후 발생함.
- 이상반응을 한 번이라도 보고한 시험대상자의 수는 두 제형 간에 유사하였음.

• 사망, 중대한 이상 반응, 기타 중대한 이상 반응
- 사망, 중대한 이상 반응 및 기타 중대한 이상 반응은 없었음.

• 임상평가
- 정상치를 벗어난 임상 실험실 값은 없었음.
- 혈액학, 혈청학, 응고 변수, 소변 검사, 바이러스 검사에서 이상소견 없음.
- 신체검사, 활력 징후, ECG에서 이상 반응 발견되지 않았음.
- 시험 종료 후에도 22명 중 21명의 남성은 테스토스테론의 여전히 낮았음.
- 주사 부위 반응은 두 제형 모두 없었음.

결론	• 가장 빈번히 발생한 이상반응은 두 제형 모두에서 두통이었으며, 시험약이 참조약보다 이상반응의 발생이 적었으나, 이상반응 발생률은 유사하였음. • 임상화학적 평가 및 활력징후, 신체검사, ECG 모두 이상소견이 없었음. • 두 제형 모두 내약성이 좋았고 국소 내성 또한 없었으며 주사 부위 통증 또한 두 제형에서 매우 낮고 유사함. 발적현상이 참조약에서 60%(24/40), 시험약에서 46%(19/41) 생겼으나 그 강도나 매우 약하고 일시적이었으며 2시간 이내에 사라졌음. • r-hFSH의 새로운 용액 제제(시험약)와 동결 건조 제제(참조약)의 흡수율(8%)과 흡수정도(5%)의 차이에도 불구하고, ANOVA(또는 ANCOVA)에서 계산된 AUClast및 Cmax의 비율의 90% CI는 생물학적 동등성 범위인 0.8에서 1.25 범위에 속했음.

6.3. 임상에 대한 심사자의견

- 고날에프(GONAL-f) 150 IU 재사용 가능 펜(고날에프 150 IU/0.25 mL 주사용액이 든 프리필드 펜)의 제안된 새로운 용량 팩의 승인을 요청하였음.
- 이 약은 기존에 용량이 다른 약으로 기승인되어 있으며 이번 신청 건은 유효성분의 용량을 변경함으로써 약물의 낭비를 줄이려고 개발되었음.
- 기허가 고날에프펜 300, 450, 900 IU주 허가의 근거가 되었던 제출한 임상자료는 기존의 동결건조 제형(고날에프 75IU)과 펜에서 사용된 액상제형(신규 150 IU 팩 포함)의 생체이용률이 유사함을 확인하였음
- 이 약은 기허가된 제품(고날에프 300, 450 및 900 IU)과 주성분의 함량비율이 동일하며, 충전량의 차이만 있는 제품으로 동결건조 단회투여 제제형태와 새로운 다회투여 액상 제제형태의 생물학적 동등성과 내약성을 비교하는 임상시험결과 동등성 기준을 충족하였으며 두 제제형태의 안전성 프로파일은 유사하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA 허가(2019.12.12.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교