의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.09.01.	접수번호	20170179541
신청구분		자료제출약품(■최초, □변경)		
신 청 인 (회사명)		머크(주)		
제 품 명		퍼고베리스펜주900/450IU		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		폴리트로핀알파(재조합-인간난포자극호르몬) 루트로핀알파(인황체형성호르몬)(유전자재조합)		
분류번호		249(기타의 호르몬제(항호르몬제를 포함))		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 1프리필드펜(1.44mL) 중 폴리트로핀알파(재조합-인간난포자극호르몬) 900IU 루트로핀알파(인황체형성호르몬)(유전자재조합) 450IU		
최종 허가 사항	허가일자	2019.04.29.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 2~ 8℃ 냉장보관. 얼리지 말 것(개봉 후 25°C 이하에서 최대 28일까지 보관하여 사용할 수 있음. 실온 보관되었던 제품을 다시 냉장보관 하지 않을 것) 사용기간 : 제조일로부터 24개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	박지혜, 남경탁, 최영주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 송현, 김지현, 오호정 (기시) 박혜원 김지현, 오호정
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	임나영, 김영림, 최승진

* 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

내인성 혈청 황체형성호르몬(LH) 농도 1.2IU/L 미만인 중증의 황체형성호르몬(LH)과 난포자극호르몬(FSH) 결핍 여성에서 난포 발달의 자극

○ 용법·용량

이 약의 치료는 반드시 불임분야의 치료에 경험 있는 의사의 감독 하에 시작되어야 한다. 이 약은 피하주사한다. 이 약은 난포자극호르몬(FSH)과 황체형성호르몬(LH)이 결핍된 여성(hypogonadotropic hypogonadism)에서 태반성성선자극호르몬(hCG) 투여 후에 난모세포를 배출하는 한 개의 성숙 그라프(Graafian) 난포를 발달시키는 것을 목적으로 한다. 이 약은 매일 투여해야 한다. 대상 환자들은 무월경이고 내인성 에스트로겐 분비가 적으므로, 치료는 어느 때나 시작할 수 있다. 치료는 환자 개개인의 반응에 따라 조절되어야 하며, 각 환자의 반응은 (I) 초음파로 측정된 난포 크기와 (II) 에스트로겐 반응으로 평가한다. 치료 시작 용법은 이 약의 추천 용량을 매일 투여하는 것이다. 추천 용량보다 적은 용량을 투여할 시에는 LH의 함량 부족으로 인해 난포 반응이 충분하지 않을 수 있다. FSH 용량 증가가 요구된다면, 폴리트로핀 알파 제제로 7-14일 간격으로 37.5-75IU씩 증량한다. 투여기간은 한 주기 당 5주까지 연장 가능하다. 최적 반응이 얻어지면, 마지막으로 이 약을 주사한 후 24-48시간째에 hCG 5,000-10,000IU를 1회 주사한다. 환자에게 hCG 투여 당일과 그 다음날에 성교가 추천되며, 자궁내 인공수정(Intrauterine insemination, IUI)도 고려할 수 있다. 배란 후에 황체자극 물질(LH/hCG)이 결핍되면 황체의 미성숙으로 인해 임신 실패를 유발할 수 있으므로 황체기 지지 요법도 고려될 수 있다. 반응이 과도하다고 판단되면 치료는 중단되어야 하고 hCG는 투여하지 않는다. 다음번 주기 치료는 이전 주기보다 더 낮은 FSH 용량으로 시작해야 한다. 임상시험에서 중증의 난포자극호르몬과 황체형성호르몬 결핍 환자는 내인성 혈청 LH 농도 1.2IU/L 미만으로 정의되었다. 단, 연구소들의 LH측정법간의 차이가 존재한다는 것을 고려해야 한다. 이 임상시험에서의 주기당 배란율은 70-75%였다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 폴리트로핀알파, 루트로핀알파 또는 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자
2) 시상하부 또는 뇌하수체에 종양이 있는 환자
3) 다낭성난소질환(PCOD)과 무관한 난소의 비대 또는 난소낭종이 있는 환자
4) 원인불명의 부인과 출혈이 있는 환자
5) 난소암, 자궁암 또는 유방암 환자
6) 원발성 난소기능상실 환자
7) 임신할 수 없는 생식기관의 변형이 있는 환자
8) 임신할 수 없는 자궁의 섬유유종(fibroid tumors)이 있는 환자
9) 임부, 수유부

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 포르피린증 환자 및 포르피린증 가족력을 가진 환자에게 이 약을 투여 시 주의깊은 모니터링이 필요하다. 이러한 증상의 악화 또는 첫 발현 시 치료를 중단할 필요가 있다.

3. 약물이상반응

1) 기관계 분류 및 발현 빈도 구분에 따라, 각기 해당하는 이상사례를 증상의 중요도 순으로 기재하였다.

신경계	매우 흔함 (≥1/10)	두통
	흔함 (≥1/100 ~ <1/10)	졸음
호흡기계, 흉곽 및 종격	매우 드묾 (<1/10,000)	천식의 악화
소화기계	흔함 (≥1/100 ~ <1/10)	복통 및 구역, 구토, 설사, 복부경련, 팽만감 등의 위장 증상
순환기계	매우 드묾 (<1/10,000)	혈전색전증(일반적으로 중증 난소과자극증후군과 관련)
전신 및 주사부위	매우 흔함 (≥1/10)	경증-중증의 주사부위 반응(통증, 발적, 좌상, 종창, 주사부위의 자극)
면역계	매우 드묾 (<1/10,000)	경증의 전신 알레르기 반응(경미한 홍반, 발적, 안면팽화, 두드러기, 부종, 호흡곤란). 아나필락시스 반응을 포함한 심각한 알레르기 반응 사례들도 보고되었다.
생식기계 및 유방	매우 흔함 (≥1/10)	난소낭종
	흔함 (≥1/100 ~ <1/10)	유방 통증, 골반통, 경증-중등증의 난소과자극증후군
	흔하지 않음	중증의 난소과자극증후군

	(≥1/1,000 ~ <1/100)	
	드묾 (≥1/10,000 ~ <1/1,000)	난소의 염전(ovarian torsion), 난소과자극증후군 합병증

2) 국내 시판 후 조사결과

(1) 국내에서 4년 동안 내인성 혈청 황체형성호르몬(LH) 농도 1.2 IU/L 미만인 중증의 황체형성호르몬(LH)과 난포자극호르몬(FSH) 결핍 여성 274명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 2.19%(6명/274명, 7건)이었고, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.82%(5명/274명, 5건)이며, 오심, 하복부통, 주사부위가려움, 주사부위반응, 주사부위통증이 각각 0.36%(1명/274명, 1건) 보고되었다. 중대한 이상사례는 해당 조사를 통해 확인되지 않았다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.36%(1명/274명, 1건)이었고, 코막힘 0.36%(1명/274명, 1건)가 보고되었다. 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 및 중대하고 예상하지 못한 이상사례는 해당 조사를 통해 확인되지 않았다.

(2) 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2014.6.)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것은 없었다.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 경증-중증의 이상사례를 유발할 수 있는 강력한 성선자극 효과가 있는 물질을 함유하므로, 불임을 전문적으로 다루는 의사에 의해 처방되어야 한다.

2) 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)/황체형성호르몬(LH) 투여에 대한 반응은 환자마다 다양할 수 있으며 일부 환자에서는 반응하지 않을 수 있다. 치료 환자에 따라 최소 유효 용량을 투여한다.

3) 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.

4) 이 약은 1 mmol(23mg) 미만의 나트륨을 함유하므로, 즉 본질적으로 무염(sodium-free) 상태이다. 이 약은 1mL 당 38.5mg의 백당을 함유하므로 당뇨병

환자들에게 투여 시 이 점을 고려해야 한다.

5) 치료를 시작하기 전에 부부 각자의 불임에 대한 적절한 평가를 수행하고, 임신에 대해 추정되는 금기사항이 없는지 확인한다. 특히, 갑상선기능부전증, 부신피질부전증, 고프롤락틴혈증, 뇌하수체 또는 시상하부 종양으로 평가된 환자는 적절하고 특별한 치료를 받아야 한다.

6) 난포자극을 하는 환자들은 에스트로겐 과다반응 및 다수난포의 발달과 같은 과자극이 유발될 위험이 증가한다.

7) 임상시험에서 폴리트로핀알파와 루트로핀알파의 병용 투여는 고나도트로핀에 대한 난소의 반응성을 증가시켰다. FSH의 용량 증가가 필요하다면, 폴리트로핀알파 제제를 7-14일 간격으로 37.5-75IU씩 증량하는 것이 바람직하다.

8) 난소과자극증후군(Ovarian Hyperstimulation Syndrome - OHSS)

난소과자극증후군은 단순한 난소 비대와는 다르다. 난소과자극증후군은 중증도가 증가하는 특징을 지니는 증후군으로서 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, 혈색전증 등으로 임상적 평가를 할 수 있다. (14) 폐 및 혈관합병증 참조) 또한, 중증 난소과자극증후군은 매우 드물게 폐색전증, 허혈성 뇌졸중, 심근경색증을 동반하기도 한다.

배란 유도를 위해 태반성성선자극호르몬(hCG)을 투여하지 않는다면, 과도한 난소 반응으로 난소과자극증후군이 발생하지는 않는다. 그러므로 이러한 상황에서는 태반성성선자극호르몬을 중단하는 것이 중요하며, 환자는 성교를 금하거나 적어도 4일간 피임하는 것이 추천된다. 난소과자극증후군은 신속히(24시간 내에서 수일간) 진행되어 중대한 의학적 사건이 될 수 있으므로, 태반성성선자극호르몬 투여 후 적어도 2주 동안 환자를 관찰해야 한다.

난소과자극증후군 및 다태임신의 위험을 최소화하기 위해, 초음파 검사 및 에스트라디올 측정이 추천된다. 무배란에서 난소과자극증후군의 위험은 혈청 에스트라디올 농도가 900pg/mL(3,000 pmol/L)를 초과하고 지름 14mm 이상의 난포가 3개 이상일 때 증가한다.

이 약과 난포자극호르몬(FSH)의 추천용량과 투여방법을 잘 준수하고 치료를 주의깊게 모니터링한다면, 난소과자극증후군과 다태임신의 발생율을 최소화할 수 있다.

임신한 경우, 난소과자극증후군이 더 심각해지거나 그 기간이 연장될 수 있다. 흔히 난소과자극증후군은 호르몬 치료를 중단한 이후 발생하며, 치료 후 약 7일~10일에서 최대로 나타날 수 있다. 일반적으로, 난소과자극증후군은 생리 시작과 함께 자연스럽게 해결된다. 중증의 난소과자극증후군이 발생하여

지속될 시에는 고나도트로핀 치료를 중단하고, 환자는 입원하여 난소과자극증후군을 위한 특수치료를 시작해야 한다. 난소과자극증후군은 다낭성 난소질환 환자에게서 보다 높은 빈도로 발생한다.

9) 다태임신

다태임신의 발생율은 자연임신보다는 배란유도 치료시 더 증가한다. 대부분의 다태임신은 쌍생아였다. 다태임신의 위험을 최소화하기 위해 난소 반응에 대한 주의깊은 관찰이 요구되며, 치료를 시작하기 전 환자에게 다태임신의 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.

10) 유산 : 유산율은 정상 인구보다 이 약을 투여하는 환자에서 보다 높게 나타난다.

11) 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 발생률은 정상인구의 1~1.5%와 비교하여 2~5%로 보고되었다.

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

13) 선천성 기형 : 보조생식술(assisted reproductive technology, ART) 후 기형 발생이 자연임신보다 약간 높은 것으로 보인다. 이것은 부모의 특징(예, 산모의 나이, 정자의 특징)의 차이 및 다태임신에 기인한 것으로 여겨진다.

14) 폐 및 혈관 합병증 : 개인적인 병력 또는 가족력과 같이 일반적으로 혈전색전증의 위험 요소가 있는 여성은 고나도트로핀 치료로 인해 그 위험성이 증가될 수 있다. 이러한 여성의 경우, 고나도트로핀 투여의 유익성이 위험성을 상회해야 한다. 그러나, 임신 자체 또한 혈전색전증의 위험을 증가시킨다.

15) 이 약의 운전 능력 및 기계 조작에 대한 연구는 시행되지 않았다.

5. 상호작용

이 약은 폴리트로핀알파를 제외한 다른 의약품과는 혼화하여 투여해서는 안 된다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

이 약은 임부 및 수유부에는 투여해서는 안 된다.

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) 이 약은 해당 환자 본인만 사용하며 펜 및/또는 주사침을 타인과 공유해선 안 된다.
3) 매일 같은 시간대에 자가 주사를 실시하도록 한다.
4) 한 번 사용한 주사침은 다시 사용해서는 안 된다. 매 주사 후 즉시 주사침을 제거한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 냉장보관(2-8° C)하며, 얼리지 않는다. 개봉 후 25° C 이하에서 최대 28일까지 보관할 수 있다. 실온 보관 되었던 제품을 다시 냉장보관하지 않는다.
2) 이 약의 첫 사용일로부터 28일이 경과 시, 사용되지 않은 약은 폐기하여야 한다.
3) 차광하기 위해 본래의 용기에 보관한다.
4) 사용되지 않은 제품이나 폐기물은 관련규정에 따라 처리하여야 한다.
5) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

10. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
① 작용기전
임상시험에서 난포자극호르몬(FSH)과 황체형성호르몬(LH)이 결핍된 여성(hypogonadotropic hypogonadism)에서 폴리트로핀알파와 루트로핀 알파의 병용 투여에 대한 유효성이 입증되었다.
LH 및 FSH 결핍 무배란 여성의 여포 발달을 자극할 때 루트로핀알파 투여로 인한 일차 효과는 여포에 의한 에스트라디올 분비의 증가이며 그 증가는 FSH에 의해 자극된다.
② 약력학적 효과
임상시험에서 중증 FSH 및 LH 결핍 환자는 중앙 실험실에서 내인성 혈청 LH 농도를 측정했을 때 1.2 IU/L 미만으로 정의되었다. 그러나 다른 실험실에서 수행된 LH 측정 간에는 차이가 있음을 고려해야 한다. 이러한 임상시험에서 주기당 배란율은 70-75%이었다.
③ 임상적 유효성
난포자극호르몬(FSH)과 황체형성호르몬(LH)이 결핍(hypogonadotropic hypogonadism)되고 내인성 혈청 LH 농도가 1.2 IU/L 미만인 여성에 대한 임상시험에서 적절한 용량의 재조합 황체형성호르몬(r-hLH)을 조사하였다. 75 IU r-hLH를 150 IU r-hFSH와 병용하여 1일 1회 투여한 경우 충분한 여포 발달 및 에스트로겐 생성이 이루어졌다. 25 IU r-hLH를 150 IU r-hFSH와 병용하여 1일 1회 투여한 경우에는 여포 발달이 불충분했다.
따라서 r-hLH 함량이 75 IU 미만인 이 약을 1일 1회 투여할 경우 충분한 여

포 발달을 보장하기에는 LH 활성이 너무 적을 수 있다.

2) 약동학적 정보

폴리트로핀 알파와 루트로핀 알파를 병용했을 때의 약동학적 프로파일은 두 약제를 각각 투여했을 때와 동일한 것으로 나타났다.

○ 폴리트로핀알파

분포

정맥내 투여한 폴리트로핀알파는 약 2시간의 초기 반감기로 세포 외액 공간으로 분포되고 약 1일의 종말 반감기로 신체에서 소실된다. 정상상태 분포용적은 10 L이다.

피하 투여 후 절대 생체이용률은 약 70%이다. 반복 투여 후 3-4일 내에 정상상태의 3배로 축적된다. 내인성 생식샘자극호르몬 분비가 억제된 여성에서 폴리트로핀알파는 비록 LH 수준은 측정할 수 없지만 여포 발달과 스테로이드 생성을 효과적으로 자극하는 것으로 나타났다.

배설

총 청소율은 0.6 L/h이고 폴리트로핀알파 투여량의 1/8은 소변으로 배설된다.

○ 루트로핀알파

분포

정맥내 투여한 루트로핀알파는 약 1시간의 초기 반감기로 신속히 분포되고 약 10-12시간의 종말 반감기로 신체에서 소실된다. 정상상태 분포용적은 약 10-14 L이다. 루트로핀알파는 AUC에 의해 평가된 것처럼 투여량에 정비례하는 선형 약물동태를 나타낸다.

피하 투여 후 절대 생체이용률은 약 60%이다. 종말 반감기는 약간 연장된다. 루트로핀 알파를 단일 투여했을 때와 반복 투여했을 때 약물동태는 비슷하고 루트로핀알파의 축적비는 아주 적다.

평균 체류 시간은 약 5시간이다.

배설

총 청소율은 2 L/h이고 투여량의 5% 미만은 소변으로 배설된다.

약동학적/약력학적 관계

폴리트로핀알파와 동시에 투여했을 때 약동학적 상호작용은 없다.

이 약을 이용한 임상시험들은 동결 건조 제형으로 수행되었다. 동결 건조 제형과 액상 제형 간의 비교 임상시험 1건에서 두 제형 간의 생물학적 동등성을 보였다.

3) 비임상 정보

안전성 약리학, 반복 투여 독성, 유전독성에 대한 일반적인 비임상시험에 근거

하였을 때 이 약은 인간에게 특별한 위험성이 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용기간 : 제조일로부터 24개월 **저장방법** : 밀봉용기, 차광하여 2~ 8℃ 냉장보관. 얼리지 말 것(개봉 후 25° C 이하에서 최대 28일까지 보관하여 사용할 수 있음. 실온 보관되었던 제품을 다시 냉장보관 하지 않을 것)

1.3 허가조건 : 해당사항 없음

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	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2017.08.31.	2017.09.01.	2017.09.01.	2017.09.04.	-	2017.09.04.
보완요청 일자	1차:2018.06.25. (보완연장-1 : 2018.08.24. 보완연장-2 : 2018.10.31.) 2차:2019.04.08.	1차:2018.06.20. 2차:2019.04.05.	2018.05.23. (보완연장-1 : 2018.07.24. 보완연장-2 : 2018.08.20.)	1차: 2017.12.14. 2차: 2019.04.04.	-	2017.10.13.
보완접수 일자	2019.03.04. 2019.04.18.	2019.02.28. 2019.04.18.	2018.10.31.	2019.03.04. 2019.04.18.	-	2019.03.04.
최종처리 일자	2019.04.29.	2019.04.25.	2018.11.28.	2019.04.24.	-	2019.04.03.

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1]
Ⅱ. 자료제출의약품 1) 신규 품목 6. 동일 투여경로의 새로운 제제형태

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																							
	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	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	○	△	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	○	x	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	○	x	○	○
면제사유																																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 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
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
   마. 발암성시험자료
   바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   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]

- 신청 품목은 기허가된 ‘퍼고베리스주(동결건조)’와 동일한 주성분을 포함한 액상 제형의 제품으로서 충전량만 다른 ‘퍼고베리스펜주300/150IU’임.
  - 비임상시험자료는 이전 허가된 퍼고베리스주 허가신청 당시 제출한 자료(효력, 안전성 약리 미제출, 독성시험 및 약동학 시험자료는 제출)와 동일한 자료를 제출하였음.
  - 임상시험자료로서 퍼고베리스주(동결건조) vs. 퍼고베리스펜주900/450 IU와의 생물학적 동등성 평가 임상시험 자료를 제출하였으며, 사전 정의된 FSH와 LH에 대한 제형간 동등성을 입증하였음.
    추가로 요구되는 임상시험자료는 없음.

[약어 및 정의]

- FSH(Follicle-stimulating Hormone) : 여포자극호르몬
- LH(Luteinizing Hormone) : 황체형성호르몬

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 퍼고베리스펜주300/150IU
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)
  : 호르몬제. 폴리트로핀알파(재조합 인간난포자극호르몬(r-hFSH)), 루트로핀 알파(재조합 인황체형성호르몬(r-hLH))
- 약리작용 기전 : 심각한 황체형성호르몬 및 난포자극호르몬 결핍 여성에서 난포발달의 자극. LH 투여는 에스트라디올 분비 증가, FSH 투여에 의한 여포 성장 자극.

1.2. 기원 및 개발경위

- 퍼고베리스주는 재조합 인간난포자극호르몬(r-hFSH), 재조합 인황체형성호르몬(r-hLH)를 포함한 약물로서 기존 동결건조 바이알 형태 용기를 액상 주사제로 변경하여 환자의 사용 편의성을 높이고자 하였음.
- ‘퍼고베리스펜주300/150IU’는 2010년 2월 22일자로 국내허가를 득하여 판매 중인 ‘퍼고베리스주’와 주성분, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등의 허가 사항이 동일한 제품임.
  기존 동결건조 바이알 형태의 용기를 액상 주사제로 변경하여 환자들의 사용 편의성을 높인 제제임.
  신청한 3 품목(‘퍼고베리스펜주300/150IU’, ‘퍼고베리스펜주450/225IU’, ‘퍼고베리스펜주900/450IU’)은 기허가제품인 ‘퍼고베리스주’과 동일한 제조원에서 동일한 제조공정을 거쳐 최종 원액이 제조됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 이 약은 심각한 황체형성호르몬 및 난포자극호르몬 결핍 여성에서 난포발달의 자극을 목적으로 함.
- 폴리트로핀 알파와 루트로핀 알파는 각각 ‘고날에프주(75IU(5.5㎍)(폴리트로핀알파, 유전자재조합)’과 ‘루베리스주75아이유(루트로핀알파)’의 상품명을 지닌 단일 성분 주사제로서 국내 시판 중이며 병용 사용 중임 .

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 난소과자극증후군 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 폴리트로핀알파(재조합-인간난포자극호르몬), 루트로핀알파(인황체형성호르몬)
- 일반명 : 폴리트로핀알파, 루트로핀알파

2.1.2.1 원료의약품 시험항목(폴리트로핀알파)

■pH ■단백질(함량) □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도)

2.1.2.2 원료의약품 시험항목(루트로핀알파)

■pH ■단백질(함량) □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 백당, 인산일수소나트륨이수화물, 인산이수소나트륨일수화물, 수산화나트륨, 인산, 폴록사머188, L-메티오닌, 페놀, L-아르기닌염산염, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질(함량) ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 제품명, 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 포장단위, 저장방법 및 사용(유효)기간, 기준 및 시험방법, 제조원 등 품질에 관한 자료를 검토한 결과, 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 기허가품목과 동일

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존, 가속, 가혹, 사용 중 안정성 시험 자료를 제출함.

시험종류	시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
안정성	장기보존	5±3℃	완제의약품과 동일	품질의 대표성이 인정되는 공정 밸리데이션 배치의 제조일로부터 24개월 이상의 장기보존시험자료
	가속	25°C±2°C (60% RH±5%)		품질의 대표성이 인정되는 공정 밸리데이션 배치의 제조일로부터 6개월의 가속시험 자료
	가혹	광안정성		품질의 대표성이 인정되는 배치의 온도 및 광 조건에서의 가혹시험 자료
		온도		
	사용 중 안정성	5±3℃ -> 25°C		품질의 대표성이 인정되는 공정 밸리데이션 배치의 개봉 후 28일까지의 사용 중 안정성 자료

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 - 기허가품목과 동일
- 완제의약품 - 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 24개월의 사용기간을 인정함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 퍼고베리스 주 허가당시 제출한 독성시험 자료 제출.
- 신청품목에 대한 추가 수행 독성시험은 국소내성 시험 1건임.

4.2. 독성시험 자료 개별 요약

시험종류	동물종	투여 방법	투여기간	용량 (IU/kg/day)	GLP	study no.
국소내성시험	암컷 뉴질랜드 흰토끼	SC 또는 IM	단회, 7일간 반복투여 + 회복기 14일	900 IU r-hFSH/ 450 IU r-hLH 150/75 IU/ site 875/438 IU/site 다회투여액상제형 (신청품목)	Y	14-IV113-N0

4.3 독성에 대한 심사자 의견

- 신청품목인 다회 투여 액상 제형의 퍼고베리스주를(625 IU/ml r-hFSH/312.5 IU/ml r-hLH)를 단회 또는 반복으로 피하투여하는 국소 내성 시험 자료 제출하였음.

- 주사 부위에 투여물질 관련 변화를 유도하지 않았음. 피하, 근육 투여 시 단회, 반복 투여에 따른 국소적 효과 관찰되지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요 : 해당없음

5.2. 효력시험

- (참고) 퍼고베리스주 신청 시에만 제출. 본 신청 시에는 미제출

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- (참고) 퍼고베리스주 신청 시에만 제출. 본 신청 시에는 미제출

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 퍼고베리스주 허가 신청 당시 제출한 자료 제출

시험종류	동물종	투여 방법	투여기간	용량 (IU/kg/day)
ADME	랫드	IV, SC	단회	^{125}I-rFSH 10 IU/ml
ADME	랫드	SC	1일 1회, 14일	^{125}I-rFSH I0 U/ml
ADME	원숭이	IM, SC, IV	단회	rFSH I0 U/ml
ADME	원숭이	SC, IM	1일 1회, 7일	rFSH I0 U/ml
ADME	랫드	IV, SC	단회	^{125}I-rFSH 63 IU/ml
ADME	랫드	SC	1일 1회, 14일	^{125}I-rFSH 63 IU/ml
ADME	원숭이	IV, IM, SC	단회	rLH 10,63,400
ADME	원숭이	IV IM, SC	단회(IV) 7일(IM, SC)	rLH 63
ADME	원숭이	SC	18시간 간격 2회	rh-LH 2500

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 기 제출 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 생물약제학 시험 1상 1건 제출(제형간 생체이용률 평가)
  - 기허가 동결건조제형 vs. 시판용 제형과 동일한 액상제형 비교

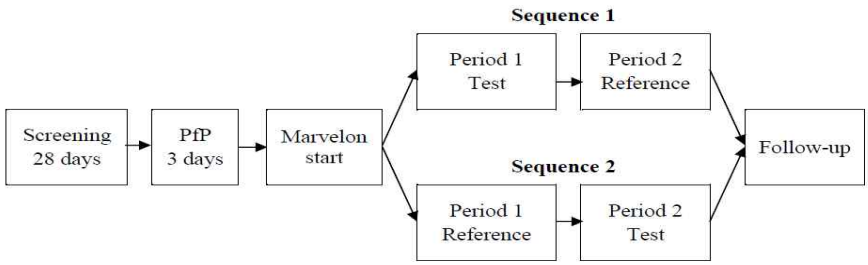
6.2. 생물약제학시험

(1) (EMR200061-006)

뇌하수체가 억제된 건강한 월경전 여성 시험대상자에게 액상제형 vs. 동결건조 퍼고베리스주(900 IU r-hFSH/450 IU

r-hLH)를 피하투여하여 생물학적동등성을 평가하는 공개라벨, 무작위배정, 2회 교차투여 시험

Figure 1 Overall Trial Design



Period 1 and Period 2 will be separated by a washout period of 14 to 17 days.
Test: Liquid formulation.
Reference: Freeze-dried formulation.
PfP = pill-free period.

• 목적

(1차) 경구피임약(COCP)으로 뇌하수체 억제된 건강한 여성 시험대상자에서 상대 생체이용률 및 BE 시험을 통해 퍼고베리스주 액상제형 vs. 동결건조제형의 생물학적 동등성을 평가

(2차) 임상 및 실험실 검사, AE 및/또는 ADR 평가에 근거한 두 제형의 안전성 및 전반적인 내약성 평가, 주사부위 반응과 관련한 두 제형간의 국소 내약성 평가

• 설계

- 동결건조제형과 액상제형간의 BE 평가하기 위해 단일 기관에서 수행한 1상, 공개라벨, 무작위배정, 2-기간, 2회 교차투여시험/피하투여/ 건강한 여성 시험대상자 대상/ 뇌하수체 억제는 경구 피임약인(Marvelon)을 통해 실시
- 액상제형: prefilled pen device로 각 period의 day1에 피하투여
  동결건조제형 : 각 period의 day1에 피하투여
- period 1/2 간 휴약기는 14~17일

• 적응증 및 시험대상자 수

- 건강한 여성 시험대상자 34명 무작위배정, 31명 완료
- 18세 ~ 40세, ≥48kg으로 1년 이상 전에 경구피임약을 복용하였고, day 43부터 추적관찰 시까지 Marvelon 복용할 의지가 있는 사람

• 평가변수

(1차 약동학) 베이스라인 대비 FSH, LH의 AUC_{0-t}, C_{max}

* 1차 PK 평가변수(FSH와 LH의 AUC_{0-t}, C_{max})에 대한 BE(생물학적 동등성) 기준
  : 시험약/대조약비 90% CI 80%~125% 만족

(2차 약동학) LH와 FSH의 $AUC_{0-\infty}$, AUC_{extra}, t_{max}, λz, t1/2, CL/F, Vz/F

(안전성) 이상사례, 표준 실험실 평가변수, 활력징후, ECG, estradiol levels, 질내 초음파를 통한 난포 크기 및 수 측정, 면역원성(ADA, NAb), 국소내약성

• 통계분석

루베리스(r-hLH) : Cmax의 시험대상자 내 변이계수(CV) 21 %, AUC의 대상자 내 CV(변동계수) 17%

고날에프(r-hFSH) : Cmax의 시험대상자 내 변이계수(CV) 14 %, AUC의 대상자 내 CV(변동계수) 11%

- 상기 가정 하에 생물학적 동등성(BE) 입증위해 90% 이상의 검정력 갖기 위해서는 30명의 평가가능 대상자 필요. 탈락률 20% 고려하면, 무작위배정 인원으로 38명 필요

- 결과

- 1차 평가변수인 AUC0-t($AUC_{0-t,\ adj}$)와 Cmax($C_{max,\ adj}$)는 아래 표와 같이 사전 정의된 BE 기준을 만족하였음.

Bioequivalence Results (PK Analysis Set)

Analyte	Parameter	Treatment	N	Geo-LSMean	Ratio (%) (Liquid formulation /Freeze-dried formulation)	90%CI of Ratio	Intra-subject CV (%)
FSH	$AUC_{0-t,adj}$	Liquid formulation	22	3174.8			
	(IU*h/L)	Freeze-dried formulation	22	2774.0	114.45	110.87 - 118.15	6.0
	$C_{max,adj}$	Liquid formulation	22	47.94			
	(IU/L)	Freeze-dried formulation	22	42.55	112.67	106.44 - 119.27	10.8
LH	$AUC_{0-t,adj}$	Liquid formulation	22	210.8			
	(IU*h/L)	Freeze-dried formulation	22	197.1	106.99	101.42 - 112.86	10.1
	$C_{max,adj}$	Liquid formulation	22	10.17			
	(IU/L)	Freeze-dried formulation	22	9.84	103.27	93.16 - 114.47	19.7

- (안전성) 동결건조제형과 액상 제형 모두 이 시험에서 양호한 내약성을 보였음. 두 제형간 안전성 및 내약성 프로파일은 유사하였음. 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았음.

6.3. 유효성 및 안전성 : 해당 없음

6.4. 임상에 대한 심사자의견

- 건강한 여성 시험대상자에서의 기 허가된 동결건조 제형와 새로 개발한 액상 제형 간 생물학적 동등성 및 유사한 안전성 프로파일을 입증하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 오스트리아, 벨기에, 불가리아 등 각국 허가 현황 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기 허가품목인 퍼고베리스와의 허가사항 비교