

# 안전성·유효성 심사결과 정보공개(안)

(■최초, □변경)

2012년 9월 일

안전성·유효성심사(허가)

담당자	연구관	과장

① 회사명	한국페링제약(주)	② 문서번호	20110088489(2011.7.29) 20110088512(2011.7.29)																																																									
③ 제품명	메노푸어멀티도즈600IU, 1200IU (메노트로핀에이치피)	④ 구분	249, 의약품, 수입, 전문																																																									
		600IU: 1 바이알/첨부용제 1 프리필드시린지(1.1ml) 중 메노트로핀에이치피(별규) 600IU 1200IU: 1 바이알/첨부용제 1 프리필드시린지(1.1ml) 중 메노트로핀에이치피(별규) 1200IU																																																										
⑤ 원료약품분량 (주성분)	<table border="1"><thead><tr><th rowspan="2">배합 목적</th><th rowspan="2">원료명</th><th rowspan="2">규격</th><th colspan="2">분량</th><th rowspan="2">단위</th></tr><tr><th>600 IU</th><th>1200 IU</th></tr></thead><tbody><tr><td>주성분</td><td>메노트로핀에이치피</td><td>별규</td><td>600</td><td>1200</td><td>아이.유</td></tr><tr><td>부형제</td><td>유당수화물</td><td>EP</td><td>21</td><td>21</td><td>밀리그램</td></tr><tr><td>완충제</td><td>제이인산나트륨질수화물</td><td>USP</td><td>0.268</td><td>0.268</td><td>밀리그램</td></tr><tr><td>용해보조제</td><td>폴리소르베이트20</td><td>USP</td><td>0.005</td><td>0.005</td><td>밀리그램</td></tr><tr><td>pH조절제</td><td>인산85%</td><td>EP</td><td>적량</td><td>적량</td><td></td></tr><tr><td>pH조절제</td><td>제이인산나트륨질수화물</td><td>USP</td><td>적량</td><td>적량</td><td></td></tr><tr><td rowspan="2">용제</td><td>보존제</td><td>m-크레졸</td><td>EP</td><td>3.63</td><td>3.63</td></tr><tr><td>용제</td><td>주사용수</td><td>EP</td><td>적량</td><td>적량</td></tr></tbody></table>					배합 목적	원료명	규격	분량		단위	600 IU	1200 IU	주성분	메노트로핀에이치피	별규	600	1200	아이.유	부형제	유당수화물	EP	21	21	밀리그램	완충제	제이인산나트륨질수화물	USP	0.268	0.268	밀리그램	용해보조제	폴리소르베이트20	USP	0.005	0.005	밀리그램	pH조절제	인산85%	EP	적량	적량		pH조절제	제이인산나트륨질수화물	USP	적량	적량		용제	보존제	m-크레졸	EP	3.63	3.63	용제	주사용수	EP	적량	적량
배합 목적	원료명	규격	분량		단위																																																							
			600 IU	1200 IU																																																								
주성분	메노트로핀에이치피	별규	600	1200	아이.유																																																							
부형제	유당수화물	EP	21	21	밀리그램																																																							
완충제	제이인산나트륨질수화물	USP	0.268	0.268	밀리그램																																																							
용해보조제	폴리소르베이트20	USP	0.005	0.005	밀리그램																																																							
pH조절제	인산85%	EP	적량	적량																																																								
pH조절제	제이인산나트륨질수화물	USP	적량	적량																																																								
용제	보존제	m-크레졸	EP	3.63	3.63																																																							
	용제	주사용수	EP	적량	적량																																																							
⑥ 성상	흰색 내지 회백색의 동결건조분말이 든 무색투명한 바이알과 무색투명한 액이 든 무색투명한 유리 프리필드시린지의 주사제																																																											
⑦ 신청효능·효과	다음과 같은 여성의 불임증 치료 1. 클로미펜구연산염으로 치료되지 않는 여성의 무배란증 (WHO 그룹 II에 해당하는 환자) 2. 불임여성의 보조생식술 실시 중 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난포과 자극 유도																																																											
⑧ 신청용법·용량	이 약은 첨부된 용제를 사용하여 조제한 후, 다음 용법용량으로 피하주사한다. 1. 클로미펜구연산염으로 치료되지 않는 여성의 무배란증 (WHO 그룹 II에 해당하는 환자) : 초기투여시 보통 생리주기의 첫주에 이약으로서 1일 75 IU를 7~12일간 피하주사하며, 이 약 투여시 치료의 1주기당 12일을 초과하지 않는다. 이약의 투여치료는 적절한 에스트로겐 농도 (혈장 중 에스트라디올=1.1~2.9nmol/L=300~800 pg/mL)와 적당한 난포성숙 (직경 ≤18mm)에 도달할 때까지 계속한다. 만일 혈																																																											

	<p>장 중 에스트로겐 수치가 너무 빠르게 증가 (2~3일 내에 2배이상)하거나, 이 약을 FSH와 병용 투여할 경우에는 용량을 줄여야 한다. 만일 난소반응이 나타나지 않으면 치료를 중단하거나 1일 150IU로 증량하여 치료를 계속한다. 이 약으로서 1일 150IU를 7~12일간 투여하는 치료법으로 바꾸기 전에, 이전 용량법을 최소한 두 번이상 반복한다. 이 약을 마지막으로 투여한 후 1일 후에 5,000~10,000IU의 성선자극호르몬(hCG)를 투여한다. 이 약의 최종 치료일에 난소가 비정상적으로 확장되어 있다면 hCG를 투여하지 않는다. 이렇게 하면 난소과자극증후군(OHSS)의 발달 기회를 줄일 수 있다.</p> <p>2. 불임여성의 보조생식술 실시 중 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난포자극 유도</p> <p>: 성선자극호르몬-분비호르몬(GnRH) 효능약을 투여받아 뇌하수체 기능이 하향조절된 환자에서 이 약의 추천 초기용량은 225IU이다. 임상모니터링(혈중 에스트라디올 농도 및 초음파 결과)에 근거하여 개별 환자의 반응에 따라 용량을 조절한다.</p> <p>통상 생리주기의 제2일 또는 제3일째에 투여하기 시작하여 1일 150~300IU 용량을 적당한 난포 성숙에 이를 때까지 매일 계속한다. 일반적으로 적당한 난포발달은 투여 10일째에 나타난다 (치료기간 약 5~20일). 용량 조절빈도는 2일당 1회 이상 조절하지 않아야 하며, 한번에 150 IU이상씩은 조절하지 않아야 한다. 이 약의 1일 최대용량은 450 IU를 넘지 않아야 하며, 치료의 1주기당 20일 이상 투여하는 것은 권장되지 않는다. 이 약을 FSH와 병용 투여할 경우에는 용량을 줄여야 한다.</p> <p>만일 임상 및 내분비적 결과가 적절하게 나타나고 난소의 반응이 과하지 않다면, 최종 난포성숙을 유도하기 위해서는 마지막 이 약 투여 24~48시간 후에 5,000~10,000 IU hCG를 투여한다. 배란은 32~48시간 후에 이루어진다. 환자는 hCG를 투여한 날로부터 배란이 일어날 것으로 예상되는 날까지 매일 성교하도록 권장된다. 배란은 되나 임신이 되지 않았다면 용량을 늘리기 전에, 동일한 치료스케줄로 최소한 2주기 반복한다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	기존 75IU 제품과 비교하여, 신청 품목은 한번 조제후 실온(25℃ 이하)에서 28일 까지 보관 가능하여, 여러 차례에 걸쳐 반복투여가 가능할 뿐만 아니라 용량이 기존 제품의 8배에 해당하므로 여러 바이알을 조제하지 않아도 되는 제형으로서, 사용 편리성을 향상시킴
⑪ 약리작용기전	난포자극호르몬(FSH)과 LH(Luteinising hormone) 활성을 가지고 있는 사람의 폐경후 gonadotropin(hMG-HP)
⑫ 국내외 사용현황	<국내 허가> 메노푸어주(메노트로핀에이치피 75, 150IU, 한국페링제약)
⑬ 관련조항	의약품의품목허가신고심사규정 제5호제2항 관련 별표1, II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제)

⑯ 검토결과	시정적합
<b>[불임1] 시정사항</b>	
<b>[불임2] 안전성유효성자료 요약</b>	
<참고사항>	
<p>1) 자사의 기허가 품목과 동일한 효능효과, 용법용량의 Multidose 주사제로서 Single dose 주사제와 원료약품 및 그 분량 상이하며 단위제형당 주성분의 함량이 8~16배 증가된 제제임(75IU는 0.125ml, 150IU는 0.25ml, 300IU는 0.5ml에 해당)</p> <p>2) 제출자료</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 기원 및 개발경위</li> <li>2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)</li> <li>3. 안정성시험자료</li> <li>4. 임상시험성적에 관한 자료</li> <li>5. 외국 사용현황에 관한 자료</li> <li>6. 국내 유사제품과의 비교검토</li> </ol>	

## [붙임1] 시정사항 - 메노푸어멀티도즈600IU 등 2품목, 한국페링제약(주)

### 1. 사용상 주의사항, 저장방법 및 사용기간을 다음과 같이 시정하였음.

#### 사용상의 주의사항

##### 1. 경고

- 1) 난소이상발육, 탈자궁, 조기폐경 또는 난관폐색의 경우와 같이 이 약의 효과가 기대되지 않는 경우에는 사용하지 않는다.
- 2) 갑상선기능저하증, 부신피질부전증, 고프루락틴혈증 또는 뇌하수체종양 환자의 경우에는 이 약 투여 전에 이러한 질환들에 대한 치료가 선행되어야 한다.
- 3) 배란유도 또는 체외수정을 경험하고 있는 환자 부부들에 이 약을 투여하기 전에 정액분석이 우선되어야 한다.
- 4) 무월경 및 무배란성 여성에 있어서 권장용량과 투여계획의 모니터링을 통해 난소 과자극의 가능성 을 최소화할 수 있다. 이 약에 대한 과도한 에스트로겐 반응은 일반적으로 HCG를 배란 유도의 목적으로 투여하지 않는 한 심각한 부작용을 일으키지 않는다. 이 약과 HCG 투여에 의해 고에스트로겐 반응과 지나친 난포의 발달이 나타나면 투여를 중지하고 성교를 피한다.
- 5) 무월경 및 무배란성 여성에 있어서 이 약과 HCG 요법에 따르는 다출생의 빈도는 10~40%로 보고 되었다. 그러나 이의 대부분은 쌍생아이다. 체외수정 중 다태임신은 난자/배아의 수와 관련이 있다. 이 약으로 치료하는 환자 중 보조생식술을 쓰고 있는 여성들은 난관의 질환 가능성이 있으며 이것은 자궁외임신의 요인이 될 수 있으나 이 약의 사용과 자궁외임신과의 연관성은 확실하게 밝혀지지 않았다.  
유산에 의한 임신의 소실은 정상인보다 높았으나 다른 불임증을 가진 여성의 비율에 필적한다. 선천적 기형은 이 약에 의해 증가되지 않는다.
- 6) 이 약은 불임증에 경험이 많은 의사에 의해 사용되어야 하고, 경증 또는 중등도의 부작용 유발 가능성이 있으므로 적절한 모니터링이 필요하다.

##### I. 난소과자극이 나타날 수 있다.

- 난소비대 : 이 약과 HCG 투여 환자의 약 20%에서 복부팽창과 복부통증을 수반한 경증 또는 중등도의 난소 비대가 나타날 수 있으나 2~3주 내에 자연적으로 사라진다. 이를 피하기 위해 최소 유효량을 사용하여야 하고 난소반응의 주의깊은 모니터링이 필요하다. 이 약 투여말기에 비정상적인 난소비대가 나타나면 HCG를 투여하지 않는다. 이것이 난소과자극증후군의 발달 가능성을 감소시킬 것이다.
- 난소과자극증후군(Ovarian Hyperstimulation Syndrome : OHSS) : OHSS는 신속한 진전을 특징 으로 하며 혈관 투과성이 증가하여 복강, 흉곽, 심낭막의 체액삼출을 유발한다. OHSS의 초기증 상은 중증의 골반통, 구역, 구토, 체중증가이다.

일반적으로 다음과 같은 부작용이 나타난다: 복통, 복부팽창, 구역, 구토, 설사 등 소화기계 장애, 심한 난소 비대, 체중증가, 호흡곤란, 핍뇨, 혈액량 감소, 혈액농축, 전해질 불균형, 복수, 혈복강, 흉수, 수흉증, 급성 폐장애, 혈전증.

무배란증 환자에 이 약 투여시 약 6%와 체외수정시의 약 0.25%에서 중증의 OHSS가 나타났다. OHSS는 급진전될 수 있으므로 HCG 투여 후 최소 2 주간 관찰한다. 치료를 중단한 경우 더 자주 OHSS가 나타나며, 치료 후 7~10일 후에 최대로 나타난다. 일반적으로 OHSS는 월경시작과

함께 사라진다. HCG 투여 전에 OHSS가 나타나면 HCG를 투여해선 안 된다. 중증의 OHSS가 나타나면 치료를 중지하고 환자를 입원시켜 휴식, 체액 및 전해질 조절, 진통제 투여 등 대증요법을 한다.

체액손실과 관련하여 혈액농축이 나타나면 ①체액의 intake와 output ②체중 ③헤마토크리트 ④혈액, 요즘 전해질 ⑤뇨비중 ⑥BUN, 크레아티닌 ⑦복부둘레 등이 매일 또는 자주 체크되어야 한다.

OHSS와 함께 난소손상의 위험도 증가한다. 난소낭 파열 유발로 복강내출혈을 야기시킬 수 있으므로 골반검사를 피하고, 출혈이 나타나면 수술로서 출혈을 막아 난소조직을 보호한다. 배란 후 현저한 난소비대가 나타난 경우에는 난소낭 파열로 인한 복강내출혈의 위험 때문에 성교가 금지된다.

OHSS 치료는 3단계로 구별된다. 이뇨제 사용이 혈액량 감소를 촉진시킬 수 있으므로 회복기 말기를 제외하고는 사용을 피한다.

- 가) 급성 : 혈액농축, 혈전색전증, 신장애를 억제한다. 감소된 혈액량 조절 및 전해질을 정상화한다. 고칼륨혈증으로의 진전에 주의한다.
  - 나) 만성 : 급성 환자가 안정화된 후 고칼륨, 고나트륨, 체액제한으로 복강, 흉강, 심낭으로의 과다한 체액축적을 조절한다.
  - 다) 회복기 : 복강, 흉강, 심낭의 체액이 정액내로 이동함에 따라 헤마토크리트치 감소와 뇨중 output 증가가 나타날 수 있다. 신장에서 신속히 배설하지 못하면 말초 폐성 부종이 나타날 수 있으므로 필요시 이뇨제가 사용될 수 있다.
- II. 폐혈관계 합병증이 나타날 수 있다(무기폐, 급성호흡부전, OHSS 수반 또는 비수반성 혈전증).  
이는 혈전성 정맥염, 폐색전, 폐경색, 뇌혈관 폐색(뇌졸중), 동맥 폐색, 사지 소실 등을 초래할 수 있다. 매우 드물게 사망으로 이어지기도 한다.
- III. 이 약 요법과 다출생 (multiple birth)이 관련 있다는 보고가 있다.  
이 약의 임상시험중 임신례의 79.2%가 단일 출생 (single birth)이고, 20.8%가 다출생 (대부분 쌍생 아였다)이었다. 치료를 시작하기 전에 환자 부부에게 이 가능성을 알린다.
- IV. 이 약과 관련하여 과민성/아나필락시성 반응이 보고되었다. 이 반응들은 일반적으로 두드러기, 안면부종, 혈관신경성부종, 후두부종을 의미하는 호흡곤란 등으로 나타났다. 이러한 증상들과 요단백과의 관계는 분명한 것은 아니다.

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약에 과민증 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부
- 3) 다낭성 난소 증후군에 기인하지 않은 난소낭증 환자
- 4) 진단하지 않은 비정상적인 생식기 출혈 환자
- 5) 자궁, 난소 또는 유방에 종양이 있는 환자
- 6) 난소과자극증후군 환자(치료하는 동안 난소과자극 증상이 나타나면 치료를 즉시 중지한다)
- 7) 정맥 또는 동맥의 혈전색전증 또는 그 병력이 있는 환자
- 8) 체외수정술을 하지 않을 경우 무배란 이외의 여성 불임증 환자
- 9) FSH 수치가 높은 여성 환자(원발성 난소 부전을 의미함)
- 10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose

malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

### 11) 뇌하수체 또는 시상하부에 종양이 있는 환자

#### 3. 이상반응

- 1) 피부 : 주사부위의 국소반응(통증, 가려움, 부종, 발적), 발진, 아나필락시성 속
- 2) 과민증 : 두드러기, 안면부종, 혈관신경성부종, 후두부종을 의미하는 호흡곤란이 나타날 수 있다
- 3) 비뇨생식기계
  - 여성 : 난소과자극증후군, 다태임신, 난소비대, 난소낭
- 4) 순환기계 : 뇌혈전증, 혈전색전증, 저혈압, 혈액농축, 빈맥
- 5) 호흡기계 : 흉수, 호흡곤란, 빈호흡(tachypnea)
- 6) 소화기계 : 구역, 구토, 설사, 복부경련, 복부팽만감
- 7) 중추신경계 : 어지러움, 두통, 권태감
- 8) 기타 : 유산, 열, 골반통, 관절통, 하복통, 복수, 핍뇨, 때때로 시술후 통증 드물게 장기 투여시 항체 형성, 혈장 에스트라디올 수치의 과도한 상승(수치가 매우 높아지면 치료를 즉시 중지하고 HCG를 투여하지 않는다), 혈복강.

#### 4. 일반적주의

- 1) 이 약은 의학적 및 생물학적으로 엄격한 관리 하에 사용한다.
- 2) 임신을 바라지 않는 경우의 무월경 치료에 사용하지 않는다.
- 3) 이 약을 투여하기 전에 충분한 검사를 하며 치료 전에 생식기의 해부학적 이상(일차성 난소 부전) 또는 기타 호르몬 장애(갑상선, 부신, 당뇨 등)를 배제하기 위해서 검사를 한다.
- 4) 이 약 투여에 이어서 HCG의 투여로 배란 유도를 하는 동안 혈장 에스트라디올 수치를 측정하며 난소의 초음파 검사를 한다. 이러한 직접적인 검사들을 통해서 난소과자극증후군과 다태임신의 위험성을 최소화할 수 있을 뿐만 아니라 난포의 성숙과 발달에 대한 모니터링, HCG 투여시기 결정에 유용하다. 또한 다음의 간접적인 검사들을 보조적으로 병용할 수 있다 : 질세포학의 변화, 경부점액 외관 및 양, 방사형성 (Spinnbarkeit), 경부점액의 양치상화 (Ferning)  
배란 여부는 프로게스테론 생성여부를 직·간접적으로 기초체온증가, 혈중 프로게스테론 증가, 기초체온 변화 후의 월경과 같은 지표에 의해 알 수 있다. 또한 초음파 검사시 맹장 삼출액, 난소표징, 허탈한 난포, 분비성의 자궁내막이 배란의 증거가 될 수 있다.
- 5) 갑상선기능저하증, 부신피질부전, 고프루락틴혈증, 뇌하수체 또는 시상하부의 종양의 유무를 반드시 확인하고 적당한 치료를 한 후 이 약의 투여를 고려한다.
- 6) 이 약에 기인한 낙태 또는 유산에 의해 나타나는 임신 소실의 비율은 다른 원인의 불임증을 가진 여성에 있어서 나타나는 비율과 거의 동등하다.
- 7) 이 약의 용제에는 드물게 알러지반응을 야기하는 메타크레졸이 포함되어 있다.

#### 5. 상호작용

배란유발 목적으로 난소자극호르몬제 투여에 이어서 이 약을 투여한 경우 또는 병용투여시 난소종대, 종대난소의 파열, 복수, 흉수를 수반하는 Meigs 증후군과 같은 난소과자극을 일으키고 더 나아가서 혈액농축, 혈액 응고성 항진 등에 의해 혈전증, 뇌경색을 일으킬 수 있다.

#### 6. 임부에 대한 투여

- 1) 이 약은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부에 투여하지 않는다.
- 2) 황체호르몬제의 사용과 선천이상아 출산과의 인과관계는 아직 확립되어 있지 않으나 역학조사에 의하면, 심장, 사지 등의 선천이상아를 출산한 산모와 대조군 사이에는 임신초기 황체 및 황체·난포호르몬제 사용비율에 있어 유의성있는 차이가 있다는 보고가 있다.

## 7. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 의한 독성 효과가 보고된 바 없으나 이 약에 의해 과자극 증상이 나타날 수 있으므로 주의깊게 관찰한다. 이 증상들은 일반적으로 경증, 중등도 또는 중증으로 분류할 수 있으며 보통 HCG 투여 3~6일 후에 나타난다.

### 1) 경증의 과자극

·증상 : 복부팽창, 복통, HCG 투여 3~6일 후 난소가 5cm로 확장된다.

·처치 : 휴식을 취하고 증상을 주의깊게 관찰하여 대증요법으로 치료한다. 난소 크기는 급격히 감소한다.

### 2) 중등도의 과자극

·증상 : 현저한 복부팽창과 복통, 구역, 구토, 때때로 설사, HCG 투여 후 3~6일 후 난소가 12cm로 확장된다.

·처치 : 확장된 난소의 골반 검사시 난소낭의 파열을 피하기 위하여 주의한다. 휴식을 취하고 증상을 주의깊게 관찰하면 2~3주 후 자연적으로 사라진다.

### 3) 중증의 과자극

·증상 : 현저한 복부팽창과 복통, 흉막 삼투, 복수, 난소확장 (12cm이상), 혈액량 감소, 뇨배출 감소, 전해질 불균형, 때때로 속을 일으킬 수 있다.

·처치 : 상실된 체액을 보충하고 속을 방지하기 위해 입원치료를 한다. 임신이 되면 증상이 지속적일 수 있으나 임신이 되지 않은 경우에는 급성 증상들은 며칠 후에 사라지며 20~40일 후에 난소가 정상 크기로 회복이 된다.

## 8. 적용상의 주의

- 1) 주제는 첨부된 용제로만 조제해야 한다. [사용직전에 조제한다.](#)
- 2) 주제가 들어있는 바이알의 뚜껑을 제거하고, 용제가 들어있는 프리필드시린지의 고무마개를 제거한다. 조제용 주사침을 프리필드시린지에 꽂은 다음 주사침의 보호 뚜껑을 제거하고, 주사침을 바이알에 꽂아 용제 전부를 주제 바이알에 천천히 넣어준다. 용제를 넣을 때 바이알의 기벽을 따라 넣어 거품이 생기지 않도록 한다. “메노푸어멀티도즈600IU”는 반드시 한 개의 용제 프리필드시린지의 용액으로 조제되어야 한다. “메노푸어멀티도즈1200IU”는 용제를 넣은 다음 주사침은 바이알에 꽂은 상태로 프리필드시린지만 조심스럽게 제거하고 두 번째 프리필드시린지의 고무마개를 제거한 다음 주사침에 꽂아 용제를 전부 넣어준다. 분말이 맑은액이 되도록 빠르게 용해시키고, 용해가 되지 않을 경우 바이알을 부드럽게 돌려주되, 격렬하게 훔드는 것은 피한다. [주사바늘이 장착되어 있는 투여용주사기로 바이알의 액을 빼내어 용법용량대로 투여한다.](#) 이 조제액 1ml는 600IU의 FSH와 LH를 포함한다.
- 3) 조제된 용액에 입자성 물질이 있거나 맑은 액이 아닐 경우 사용해서는 안된다.

## 9. 저장상의 주의

- 1) 조제전 : 밀봉용기에 차광하여 냉장보관(2~8°C) 하며, 동결을 피한다.
- 2) 조제후 : [용해액은 상온\(15~25°C\)](#) 보관시 28일간 유효하며, 동결을 피한다.

□ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8°C)보관, 제조일로부터 36개월. 끝.

## [붙임2] 안전성·유효성 검토요약 보고서

## 〈안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록〉

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-69호, 2011.11.18.) 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품, 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제)

- ## ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
  2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
  3. 안정성에 관한 자료
    - 가. 완제의약품에 관한 자료
      - 1) 장기보존시험 및 가속시험
  4. 임상시험성적에 관한 자료
  5. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
  6. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## <안전성 유효성 검토 요약>

### [심사자 종합적 검토의견]

- 제출자료에 근거하여 사용상 주의사항 및 저장방법 및 사용기간을 시정하였음.

## 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 기원 및 개발경위

- 동 품목은 기 허가된 품목 “메노푸어주(메노트로핀에이치피)”와 주성분의 종류, 규격, 제형, 효능효과, 용법용량이 동일하나 주성분의 용량을 기준으로 메노푸어주 75IU의 8 vials 및 16 vials에 해당하는 용량의 제품임. 또한, 사용직전 조제 후 즉시 사용해야 하고, 고용량 투여시 한 바이알 당 단위용량이 작아 여러 바이알을 조제해야 했던 기존 제품과 비교하여, 본 제품은 한번 조제후 실온(20~25°C)에서 28일까지 보관 가능하여, 여러 차례에 걸쳐 반복투여가 가능할 뿐만 아니라 용량이 기존 제품의 8배에 해당하므로 여러 바이알을 조제하지 않아도 되는 제형으로서, 사용 편리성을 향상시킴
- 국내외 허가현황 : 국내외 75IU 제제가 허가되어있고 600IU, 1200IU의 다회투여 제제는 체코 제조 판매증명 제출함.

### 1.2. 약리작용기전

- 난포자극호르몬(FSH)과 LH(Luteinising hormone) 활성을 가지고 있는 사람의 폐경후 gonadotropin(hMG-HP)

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

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 제제의 안정성시험

- 시험종류 : 장기보존시험( $5\pm3^{\circ}\text{C}$ ), 가속시험( $25\pm2^{\circ}\text{C}/60\pm5\%\text{RH}$ ,  $40\pm2^{\circ}\text{C}/75\pm5\%\text{RH}$ )
- 제조장소 : Instituto Massone SA Buenos Aires, Argentina
- 제조년월일 : 2005.9.5~2007.3.
- 시험항목 : 성상, 용해시간, 탁도, 색상, pH, 이물시험, 함량, 유연물질, 수분, [무균, 발열성, 엔도톡신]
- 용기형태 및 재질 : (용제) 유리프리필드시린지+플런저 마개(EP), (주제) 유리바이알+고무마개
- 원료약품 분량의 변경 : primary stability test 중 안정성 문제로 조성이 변경됨
- 600 IU 주제(분말), 1200IU 주제(분말), 용제 및 용시 안정성 등
- 신청사항: 밀봉용기, 차광 냉장( $2\sim8^{\circ}\text{C}$ )보관, 제조일로부터 36개월

## 4. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 기허가 75IU 제제와 동일
- 신청 용법·용량 : 기허가 75IU 제제와 유사, 용시 조제부분만 변경

### 4.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

#### 4.1.1. 개요

- 오스트리아 자료제출 증명서 제출

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목
----	-----------------	-----	------	------	------	------

1상	메노푸어 75IU와 1200IU의 생물학적동등성을 평가하는 공개,무작위배정, 교차,단일기관 연구 (FE 999906 CS05) 독일	공개, 무작위 배정, 교차, 단독투여	건강한 여성 피험자 50명	시험군: (batch#54402, 534010) 1200IU를 용제 2.2ml 용해하여 600IU/ml로 조제 → 450IU(0.75ml)를 단회 피하투여 대조군: 메노푸어 75IU를 1ml 용제에 녹여 225IU/ml로 조제 → 450IU(1ml씩 2회) 피하투여 [내인성 FSH, LH, hCG의 생합성과 분비 교란을 최소화하기 위하여 GnRH agonist(DEPACETYLYL, triptorelin acetate) 3.75mg를 시험약 투여 28, 7일전 2회 투여]	단회투여, 2기(wash out 14일)	유효성 -1차: 기저치 보정 및 미보정된 혈청 FSH 농도로부터 계산된 $AUC_{0-144}$ , $C_{max}$ -2차 ·FSH의 측정치 : $t_{max}$ , $\lambda Z$ , $t_{1/2}$ CL/F and Vz/F ·LH 측정치: $AUC_{0-144}$ , $C_{max}$ , $t_{max}$ , $\lambda Z$ , $t_{1/2}$ , CL/F and Vz/F · $\beta$ -hCG 측정치: $AUC_{0-144}$ , $C_{max}$ , $t_{max}$ , $\lambda Z$ , $t_{1/2}$ , CL/F and Vz/F 안전성: 이상반응 등
1상	메노푸어 75IU와 1200IU의 생물학적동등성을 평가하는 공개,무작위배정, 교차,단일기관 연구 (FE 999906 CS07) 덴마크	공개, 무작위 배정, 교차, 단독투여	건강한 여성 피험자 50명	시험군(batch#CC0530, BC2413): 1200IU를 용제 2.2ml 용해하여 600IU/ml로 조제 → 450IU(0.75ml)를 단회 피하투여 대조군(batch#CC0534, CD0091): 메노푸어 75IU를 1ml 용제에 녹여 225IU/ml로 조제 → 450IU(1ml씩 2회) 피하투여 [내인성 FSH, LH, hCG의 생합성과 분비 교란을 최소화하기 위하여 GnRH agonist(DEPACETYLYL)을 시험약 투여 28, 7일전 2회 투여]	단회투여, 2기(wash out 14일)	유효성 : 비구획분석 (noncompartmental analysis)에 의해 계산된 아래의 약동학변수 -1차: 기저치 보정된 혈청 FSH의 $AUC_t$ , $C_{max}$ -2차 ·기저치 보정되지 않은 FSH의 $AUC_t$ , $C_{max}$ , ·기저치 보정 및 미보정된 혈청 $t_{max}$ , $\lambda Z$ , $t_{1/2}$ , CL/F and Vz/F 안전성: 이상반응 등

## 5. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 영국 허가 Menopur 1200IU Powder and solvent for solution for injection
- 체코 : 제조판매증명서

## 6. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 메리오날주75아이유, 150아이유(메노트로핀)(서편탐약품, 1992.12.11) 등 75, 150IU 제품
- 75IU : 메리오날주75아이유(서편탐약품, 1992.12.11) 등 4품목
- 150IU : 메리오날주150아이유(서편탐약품, 1992.12.11) 등 2품목