

구 분	내 용																																				
심의 대상 구분	협상대상 약제 결정신청																																				
주성분 함량	follitropin delta 12 $\mu$ g/0.36mL/관 follitropin delta 36 $\mu$ g/1.08mL/관 follitropin delta 72 $\mu$ g/2.16mL/관																																				
제형 및 성상	무색 투명한 용액이 충전되어 있는 투명한 유리 카트리지가 장착된 용량 조절이 가능한 펜 모양의 프리필드 주사제																																				
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	<p>이 약의 치료는 난임 분야의 치료에 경험 있는 의사의 감독 하에 시작되어야 한다.</p> <p>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.</p> <p>○ 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 &lt;15 pmol/L인 여성의 일일 투여량은 체중과 관계없이 12<math>\mu</math>g이다. AMH ≥15 pmol/L인 여성의 일일 투여량은 증가하는 AMH 농도에 따라 0.19에서 0.10 <math>\mu</math>g/kg까지 낮춘다(표 1). 투여량은 주사 펜의 투여 단위에 맞추어 0.33<math>\mu</math>g 단위로 반올림한다. 첫 번째 치료 주기의 최대 일일 투여량은 12<math>\mu</math>g이다.</p> <p>이 약의 투여량 계산 시 체중은 자극 직전에 신발과 겹옷을 벗고 측정한다. [표 1 투여용량]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AMH (pmol/L)</th><th>&lt;15</th><th>15~16</th><th>17</th><th>18</th><th>19~20</th><th>21~22</th><th>23~24</th><th>25~27</th><th>28~32</th><th>33~39</th><th>≥40</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>고정된 일일 투여량</td><td>12</td><td>0.19</td><td>0.18</td><td>0.17</td><td>0.16</td><td>0.15</td><td>0.14</td><td>0.13</td><td>0.12</td><td>0.11</td><td>0.10</td></tr> <tr> <td></td><td><math>\mu</math>g</td><td colspan="10"><math>\mu</math>g/Kg</td></tr> </tbody> </table>	AMH (pmol/L)	<15	15~16	17	18	19~20	21~22	23~24	25~27	28~32	33~39	≥40	고정된 일일 투여량	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10		$\mu$ g	$\mu$ g/Kg									
AMH (pmol/L)	<15	15~16	17	18	19~20	21~22	23~24	25~27	28~32	33~39	≥40																										
고정된 일일 투여량	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10																										
	$\mu$ g	$\mu$ g/Kg																																			

	<p>AMH 농도는 pmol/L 단위를 사용하고 정수 단위로 반올림한다. AMH 농도가 ng/mL 단위이면 사용 전에 7.14를 곱해서 pmol/L 단위로 변환한다(<math>\text{ng/mL} \times 7.14 = \text{pmol/L}</math>).</p> <p>이 약의 치료는 월경 주기의 2~3일차에 시작하고 난포가 적절한 수준으로 발달(<math>\geq 3</math>개 <math>\geq 17\text{mm}</math>)할 때까지 지속한다. 평균 치료 기간은 9일이다(범위 5~20일). 코리오나도트로핀 알파(r-hCG) 250<math>\mu\text{g}</math> 또는 사람 융모성 성선자극 호르몬(hCG) 5,000 IU를 단회 투여하여 최종 난포 성숙을 유도한다. 난포가 과도하게 발달한 환자(<math>\geq 25</math>개 <math>\geq 12\text{mm}</math>)는 이 약 치료를 중단하고 hCG의 최종 난포 성숙을 실행하지 말아야 한다.</p> <p>○ 두 번째 및 이후 치료 주기</p> <p>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<math>\mu\text{g}</math>이다.</p> <p>[투여방법]</p> <p>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.</p>
의약품 분류	249(기타의 호르몬제(항호르몬제를 포함)): 전문의약품
ATC	G03GA10
약리기전	rFSH 의 약학적 분류는 성선자극호르몬(gonadotropin)이다. 성선자극호르몬은 뇌하수체 전엽에서 생성되며 전신 순환계로 분비된다. 난포자극호르몬(FSH)은 원발성 난소 기능 상실이 없는 여성에서 난포의 성장, 성숙, 발달 및 생식선 스테로이드 생성을 촉진한다. <sup>1)</sup>
품목허가일	2019.12.27.

1) Harrison's principles of Internal Medicine, 19e (2015)

## 나. 주요 내용

### (1) 대상 질환의 특성

- 난임(불임, infertility)<sup>2)</sup>은 부부가 피임을 하지 않은 상태에서 부부간 정상적인 성생활을 하고 있음에도 불구하고 1년이 지나도 임신이 되지 않는 상태로 정의함.
  - 우리나라에서 난임으로 진단된 대상자수는 '17년 기준 약 22만명에 비해 '18년 기준 약 24만명으로 증가하였음. 여성 약 16만명, 남성 약 8만명으로 여성이 남성보다 약 2배 높은 난임 진단 양상을 보이고 있음.<sup>3)</sup>
- 정부는 '06년 부터 '난임부부 시술비 지원사업'을 도입하여 지원을 강화해오고 있었으며, '17년 10월부터는 난임시술에 대해 건강보험을 적용하였음.<sup>4)5)6)</sup>
  - '17년 10월부터 난임 시술에 건강보험이 적용된 이후 '18년 6월까지 1년 8개월간 약 17만명이 건강보험 난임시술을 받았음.
- 난임의 원인 구분에서 여성 측 요인으로는 난포성장과 배란을 위한 적절한 호르몬 분비조절의 이상, 수정이나 배아착상을 방해하는 구조적 및 해부학적 요인, 그리고 정자의 자궁강내 이동을 저해하는 자궁 경부 등이 있음.
  - 여성의 배란장애 치료 및 과배란유도를 위한 약물로는 클로미펜(Clomiphene), 외인성 성선자극호르몬인 난포자극호르몬(FSH)<sup>7)</sup>, 황체형성호르몬(LH)<sup>8)</sup>등이 있음.

### (2) 약제 특성

- 신청품(follitropin delta)은 재조합 인간난포자극호르몬(recombinant FSH, rFSH)으로, 난포의 성장과 발달을 자극하여 과배란 유도에 사용되는 주사제임.
  - 재조합 FSH는 뇨 유래 제제들(urofollitropin)과 달리, 유전자 재조합 기술을 통하여 생산함으로써 단백불순물이 없고, 다른 성선자극호르몬이 섞이지 않은 순수성을 가지며, 배치간 변동이 없어 약효의 안정성이 좋은 장점을 가짐<sup>9)10)11)</sup>.

2) 모자보건법 [시행 2012.8.24][법률 제11441호, 2012.5.23, 일부개정]

3) 난임 시술 건강보험 급여 현황( )

4) 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 일부 개정(보건복지부령 제515호, 2017.9.1.)

5) 난임치료 약제 관련 협조요청( )

6) 난임 시술 건강보험 급여 현황( )

7) 난포의 동원(follicular recruitment), 선택(selection) 및 우성난포 형성(dominance) 조절

8) 우성난포의 유지(dominance maintenance), 최종 성숙(final maturation) 및 배란을 담당

○ 신청품(follitropin delta)은 alfa subunit과 beta subunit으로 구성된 FSH glycoprotein으로써, 기존의 재조합 FSH와 달리 인간 유래 세포주인 human retinal cell line(PER.C6®) 내에서 생산된 첫 번째 재조합 FSH 제품임.

- 신청품은 기등재된 제품인 follitropin<sup>12)</sup>, follitropin- $\alpha$ <sup>13)</sup> 및 follitropin- $\beta$ <sup>14)</sup>와 유효성분에 해당하는 아미노산 서열은 동일하나 당구조에 차이가 있으며<sup>15)16)</sup>, 신청품의 경우 당화사슬 패턴이 인간 유래 세포주에서 생산되어 인간 FSH와 더 유사함.
- 유전자재조합으로 만들어진 당단백호르몬은 생산과 정제 과정의 차이(DNA vector 차이, 배양 및 추출과정의 차이 등)에 따라 당화(glycosylation)의 차이, sialic acid residue 조성, isoelectric coefficient의 차이를 보이며, 이러한 차이가 대사율 및 생물학적 활성도의 차이를 유발함. 신청품의 경우 follitropin- $\alpha$ 에 비해 동일 용량을 투여했을 때 체내에 보다 오래 노출되고, 낮은 청소율을 보임.<sup>17)</sup>

### (3) 교과서 및 임상진료지침

○ rFSH는 교과서<sup>18)19)20)21)</sup>에 수록되어 있으며, 임상진료지침<sup>22)23)24)25)26)</sup>에

- 
- 9) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e(2018)> Chapter 372. Hypopituitarism, Chapter 389. Infertility and Contraception
- 10) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS, 12e> Chapter 38 Introduction to endocrinology: The Hypothalamic-Pituitary Axis
- 11) CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology, 12e(2019)> Chapter 55. Infertility, Chapter 59. Assisted Reproductive Technologies: In Vitro Fertilization & Related Techniques
- 12) 폴리트롭프릴드시린지주(폴리트로핀, 유전자재조합)((주)엘지화학), 고나도핀엔에프주사액프릴드시린지(인난포자극호르몬, 유전자재조합)(동아에스티(주))
- 13) 고날-에프펜주(폴리트로핀알파, 유전자재조합)(머크(주))
- 14) 푸레곤펜주(폴리트로핀베타, 재조합난포자극호르몬)(한국엠에스디(유))
- 15) 당단백질(glycoprotein)은 당이 폴리펩티드의 특정한 아미노산(아스파라긴, 세린, 트레오닌)과 결합한 단백질을 말하며, 당은 주로 여러 종류의 당당류가 연결된 당사슬(glycan)로 이루어져 있음. 당단백질은 생산과정 중 생산조건의 차이에 따라 아미노산 서열은 불변하나, 당사슬구조나 당사슬의 성분당 구성 등의 차이가 발생하여 당사슬 형태(glycoform)가 다양하게(heterogeneity) 존재함.
- 16) 결정신청약제 허가 관련 질의에 대한 회신( ): 생물의약품 주성분 명칭은 국제일반명의 일반기준에 따라 당단백질의 경우 당화 패턴의 차이를 표시하는 방법으로 그리스문자(greek letter)를 표기하도록 하고 있음. 따라서 follitropin 제제의 경우에도 국제일반명 부여기준에 적합함을 입증하는 경우, 동일한 아미노산 서열로 구성된 인간난포자극호르몬에 대해 당구조의 다양성을 그리스문자로 표기하고 있음.
- 17) 대한산부인과학회( )
- 18) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e(2018)> Chapter 372. Hypopituitarism, Chapter 389. Infertility and Contraception
- 19) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS, 12e> Chapter 38 Introduction to endocrinology: The Hypothalamic-Pituitary Axis
- 20) CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology, 12e(2019)> Chapter 55. Infertility, Chapter 59. Assisted Reproductive Technologies: In Vitro Fertilization & Related Techniques
- 21) 산부인과학 지침과 개요, 대한산부인과학회(2015)> 5장 생식 내분비학:여성불임
- 22) National Institute for Health and Care Excellence(NICE). Published February 20, 2013. Fertility problems: assessment and

서 난포의 성장과 발달을 자극하여 배란 유도에 추천되고 있음.

- 외인성 성선자극호르몬은 일차 배란유도약물(clomiphene)에 반응이 없는 배란장애(난소요인) 여성이나 원인불명의 불임증, 보조생식술 등 다양한 환경에서 난소자극을 위해 사용되며, 현재 사용 가능한 외인성 성선자극 호르몬(gonadotropins)으로 FSH, LH, hMG, hCG가 있음.
- FSH는 과배란 유도 단계에서 주로 사용하는 약물로써 최근에는 배란유도에 일차적으로 사용되기도 함. 이 후 LH<sup>27)</sup> 또는 hCG<sup>28)</sup>가 난포 발달을 위해 추가 투여될 수 있음.

#### (4) 임상시험 결과

- [ESTHER-1] 보조생식술을 위해 과배란유도 첫 번째 사이클 시술이 예정되어 있는 여성 환자(n=1,326)를 대상으로, follitropin delta군 및 follitropin- $\alpha$ 군 1:1 무작위 배정, 평가자 맹검, 비열등성 3상 임상시험을 수행한 결과,<sup>29)</sup>
  - 1차 평가지표인 이식 후 10~11주차에 하나 이상의 자궁 내 생존 가능한 태아 수로 정의되는 임신 진행률의 두 투여군 간 차이는 -0.9%(95% CI; -5.9%~4.1%)이며, 이식 후 10~11주차에 자궁 내 생존 가능한 태아 수를 이식한 배반포 수로 나눈 값으로 정의되는 착상 진행률의 두 투여군 간 차이는 -0.6%(95% CI; -6.1%~4.8%)이었음.
  - 비열등성 마진은 -8.0%이므로, 임신 진행률과 착상 진행률에 있어서 신 청품 투여군이 follitropin- $\alpha$  투여군에 비해 비열등함을 입증함.
- [ESTHER-2] ESTHER-1 임상시험에 참여하여 첫 번째 사이클 시술을 받았으나 임신 진행에 실패한 여성(n=513)을 두 번째 사이클 대상으로, 두 번째 사이클 시술을 받았으나 임신에 실패한 여성(n=188)을 세 번째 사이클 대상으로, ESTHER-1 실험에서 투여받았던 follitropin delta 혹은

treatment (CG156)

23) American Society for Reproductive Medicine. Medications for Inducing Ovulation (A Guide for Patients Revised 2016)

24) HKCOG Guidelines, Guideline on Induction of Ovulation (A Foundation College of Hong Kong Academy of Medicine 2011)

25) ESHRE Guideline; Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. OCTOBER 2019, ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group

26) Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. 2013, NICE Clinical Guideline

27) 난포발달 단계에 따라 적당한 정도의 LH(황체형성호르몬)가 요구되는데, 정상적인 난포와 난자 발달에 실제로 필요한 LH 양은 매우 적음.

28) 과배란유도를 통해 난포성숙이 충분히 이루어진 후 마지막 단계로 난포발달을 자극하기 위해 요인간용모성선자극호르몬(urinary hCG, u-hCG) 5,000~10,000IU 또는 제조합 hCG 250 $\mu$ g을 투여함.

29) Nyboe Andersen A et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. Fertil Steril. 2017 Feb;107(2):387-396.e4.

follitropin- $\alpha$ 을 그대로 투여 받으면서 평가자 맹검, 면역항원성 평가시험을 수행한 결과,<sup>30)</sup>

- anit-FSH 항체가 생긴 환자수는 2번째 과배란유도 시술 주기에서 신청품 투여군 2명, follitropin- $\alpha$  투여군 1명이었으며, 3번째 과배란유도 시술 주기에서는 신청품 투여군과 follitropin- $\alpha$  투여군 모두 1명이었음.
- 신청품 투여군에서 anit-FSH 항체가 발생한 확률은 2번째 사이클에서 0.79%, 3번째 사이클에서 1.05%로 1번째 사이클에서 발생한 확률인 1.05%와 유사한 수치임.
- anti-FSH 항체의 발현은 난소반응에 영향을 주지 않았으며, 과배란유도 주기를 반복하는 동안 신청품 투여군의 면역항원성 증가는 관찰되지 않았음.

## (5) 학회의견<sup>31)32)</sup>

- 신청품은 유전자재조합 FSH(rFSH) 의약품이며, 해당 약제가 포함된 rFSH는 배란유도를 위한 핵심 약제로 국내에서 배란유도시 가장 많이 선택되고 있음.
- 여러 교과서 등에서 rFSH 간의 임상적 효과 및 안전성은 보조생식술 및 무배란증에서 유사하다고 보고되고 있으나, 임상 자료<sup>33)</sup>를 바탕으로 살펴보면 해당 약제의 경우 안전성 측면에서 OHSS 발생 위험이 높은 환자에서는 현재 사용하고 있는 follitropin- $\alpha$  대비 낮은 OHSS 발생률을 나타낼 것으로 보임.

## (6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품(follitropin delta)은 ‘체외수정 또는 세포질 내 정자 주입술과 같은 보조생식술을 받는 여성에서 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소 자극’에 허가 받은 유전자재조합 난포자극호르몬 제제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 follitropin- $\alpha$ , follitropin- $\beta$ , follitropin, urofollitropin이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평

30) Bosch E et al. Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. 2019, RBMO VOLUME 38 ISSUE 2.

31) 대한산부인과학회( )

32) 대한생식의학회( )

33) ESTHER-1 임상시험 결과에 근거함. Nyboe Andersen A et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. Fertil Steril. 2017 Feb;107(2):387-396.e4.

가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과(약제급여기준소위원회, 2020년 4월 10일)

구 분	세부인정기준 및 방법
<p>[249]</p> <p>난포자극호르몬 (FSH) 주사제</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>허가사항 범위 내에서 투여 시 영양급여함을 원칙으로 하며, 보조생식술에 Human menopausal gonadotropin (hMG (menotrophin))과 병용 투여한 경우 병용 약제의 총 용량은 600IU/day 까지 영양급여를 인정함. <ul style="list-style-type: none"> <li>다만, Follitropin delta와 hMG(menotrophin)의 병용 투여는 인정하지 아니함.</li> </ul> </li> <li>허가사항 범위(용법·용량)를 초과하여 보조생식술에 human chorionic gonadotrophin 주사제 투여 당일에 투여한 경우 영양급여를 인정함.</li> <li>상기 1. 2. 중 보조생식술에 투여 시에는 「보조생식술 급여기준」 범위 내에서 영양급여를 인정하며, 비급여로 실시한 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. <p>※ 대상약제: Follitropin-α(품명: 고날-에프펜주 등, 고날에프주 75IU), Follitropin-β(품명: 푸레곤펜주 등, 푸레곤용액주100IU), Follitropin(r-hFSH)(품명: 폴리트롭프리필드시린지주, 고나도핀엔에프주사액프리필드시린지), Urofollitrophin(품명: 포스티몬주), Follitropin delta(품명: 레코벨프리필드펜)</p> </li> </ol>

\* 세부사항 고시 행정예고 의견수렴 과정에서 문구가 일부 수정·변경될 수 있음

## (8) 제외국 약가집 수재 현황

- (수재 현황) 신청품은 A7국가 중 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국의 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
  - 신청품은 PBAC에서 급여를 권고하고 있음.