

세트로타이드주 0.25밀리그램(세트로렐릭스아세트산염)(머크(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	Cetrorelix acetate (as cetrorelix 0.25mg) (1병 중)
제형 및 성상	주사제로서, 백색의 동결건조 덩어리가 들어있는 바이알 (첨부용제 : 프리필드 주사기 속에 들어있는 무색투명한 액체)
효능·효과	난모세포 채취 및 보조생식술을 수반하는 체외수정시술시 과배란 유도 (Controlled Ovarian Stimulation)에서 미성숙난자의 배란방지 이 약 1 바이알 (0.25mg 세트로렐릭스)을 1일 1회 24시간 간격으로 아침 또는 저녁에 투여한다.
용법·용량	1) 아침 투여 : 뇨추출 혹은 재조합 성선자극호르몬(gonadotropin)으로 난소 자극을 시작한지 5일째 혹은 6일째 (난소 자극 시작 후 약 96-120 시간)에 투여하기 시작하여 배란 유도일을 포함해서 성선자극호르몬 투여기간동안 계속 투여한다. 2) 저녁 투여 : 뇨추출 혹은 재조합 성선자극호르몬(gonadotropin)으로 난소 자극을 시작한지 5일째 (난소 자극 시작 후 약 96-108 시간)에 투여하기 시작하여 배란 유도일 전날 저녁까지 성선자극호르몬 투여기간동안 계속 투여한다.
의약품 분류	247 (난포호르몬 및 황체호르몬제), 희귀의약품
품목허가일	2007년 10월 25일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

□ 현행 치료¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾

○ [난임의 정의]

- 난임(불임, infertility)은 정상적인 성관계에도 임신이 되지 않는 상태로 매우 다양한 원인과 역학적 특성을 보임
- 불임의 정의는 정상적인 임신의 시도에도 불구하고 1년 동안 수태가 이루어지지 않는 경우이며, 일반적으로 피임을 하지 않은 정상적인 부부 생활에서는 12개월 동안 85%, 24개월에 93%가 임신이 이루어짐
- 2012년 개정된 모자보건법에 따르면⁷⁾, 법률상 ‘불임’이라는 용어를 ‘쉽게 임신이 되지 아니하지만 치료를 통해 임신이 가능한 상태’를 뜻하는 ‘난임’으로 변경하여 난임에 대한 사회적 인식을 전환하고자 하였음

○ [난임의 원인]

- 난임의 원인은 여성 또는 남성의 생식세포의 발생부터 난자와 정자의 수정, 수정된 배아의 발달, 배아의 자궁 내 착상까지, 일련의 과정 중에서 어느 한 부위라도 이상이 있으면 난임이 될 수 있음
- 난임의 원인 제공자는 여성 측 요인에 의하거나 남성 측 요인, 부부 양측 요인, 그리고 난인원인 검사에서 부부가 생식기능 및 구조에서 특별한 이상이 없는데도 임신이 되지 않는 원인불명의 난임으로 구분할 수 있음
 - 여성 요인으로는 난포성장과 배란을 위한 적절한 호르몬 분비조절의 이상 (시사하부-뇌하수체 기능이상 및 배란장애 등), 수정이나 배아 착상을 방해하는 구조적, 해부학적 요인(난관이상 및 손상, 자궁기형, 골반장기종물 등), 그리고 정자의 자궁강 내 이동을 저해하는 자궁경부 요인 등이 있음
 - 남성 요인으로는 발기장애, 정자 수 감소(희소정자)나 정액 내에 정자가 없는 경우(무정자증), 역행성 사정 등이 있음

1) 황나미 등, 2015년도 난임부부 지원사업 평가 및 난임원인 분석, 보건복지부, 한국보건사회연구원, 2016

2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e (2015) > Chapter 414. Infertility and Contraception

3) Goldman's Cecil Medicine, 25th Edition(2016) > Chapter 236. Reproductive Endocrinology and Infertility, 1584-1597

4) CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology, 11e (2013) > Chapter 53. Infertility

5) 부인과 내분비학, 대한산부인과내분비학회 (2012) > 19장 배란유도, 21장 과배란유도법

6) 산부인과학 지침과 개요, 대한산부인과학회(2012) > 40장 여성불임

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

- 원인불명의 난임을 포함하여 불임과 정상 사이의 경계에 아 불임 (subfertility)이 있으며 전체 난임의 10~30%를 차지함. 그리고 여성 측 및 남성 측 요인이 임상적으로 30~40%로 동일한 비율이라고 보고되고 있음

○ [국내 현황]

- 우리나라에서 난임으로 진단된 대상자수는 지속적으로 증가하여 연간 약 21만명이 발생됨. 여성이 남성보다 약 3배 높은 난임 진단 양상을 보이고 있음(여성 약 16만명, 남성 약 5만명)

[그림 1-1] 연도별 난임 관련 진료 실인원 추이: 2004-2015



주: 298 질병분류로 난임진료 코드는 N46 남성불임, N97 여성불임 기준
 자료: 국민건강보험·건강보험심사평가원, 건강보험통계연보, 2004-2016

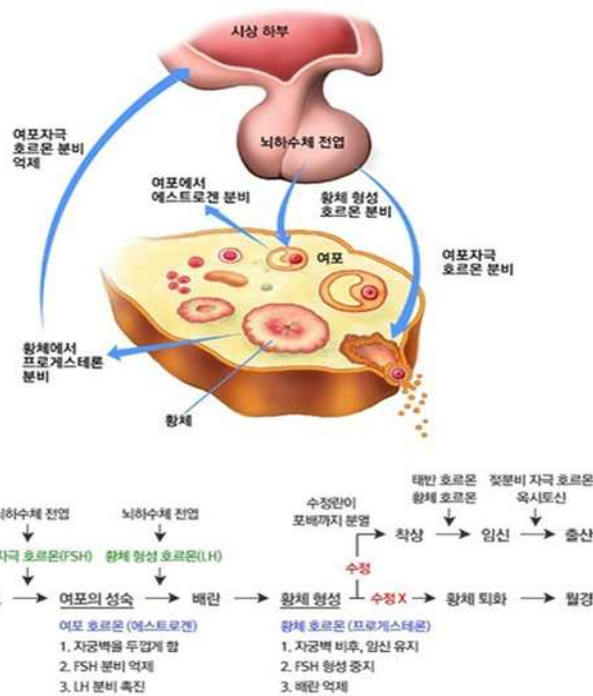
2015년도 난임부부 지원사업 평가 및 난임원인 분석(2016)

- 정부는 '06부터 '난임부부 시술비 지원사업'을 도입하여 운영 중이며, '17.10월부터 난임시술에 대해 건강보험을 적용할 계획임

○ [난소 주기]

- 난소는 난자의 주기적인 배출과 에스타라다이올(estradiol, E2), 프로그스테론 등의 스테로이드 호르몬 생산이라는 두 가지 주요한 생리적 역할을 함. 이런 활동은 난포의 성장과 성숙, 배란, 그리고 황체형성과 퇴화라는 일련의 반복적인 과정을 포함하고 있고 이를 난소 주기라고 함
- 이 주기는 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)과 황체형성호르몬(leteinizing hormone, LH)이라는 뇌하수체 성선자극호르몬(gonadotropin)에 의해 조절이되며, 난소 주기의 통제가 가능하게 됨

- FSH와 LH는 난포의 성장과 기능 조절에 주 역할을 함
 - FSH: 난포의 동원(follicular recruitment), 선택(selection) 및 우성난포 형성(dominance) 조절
 - LH: 우성난포의 유지(dominance maintenance), 최종 성숙(final maturation) 및 배란을 담당
- 난포발달 단계에 따라 적당한 정도의 LH가 요구되는데, 정상적인 난포와 난자 발달에 실제로 필요한 LH 양은 매우 적음



○ [배란장애(Ovulatory disorder)]

- 정상적인 월경은 난포에서 난포호르몬의 생성과 증가로 인한 황체화호르몬(luteinizing hormone, LH) 급증(surge), 그리고 난자가 분비되는 배란 과정을 거치면서 황체기에는 황체호르몬의 생성이 증가함. 이러한 과정이 잘 이루어지지 않는 경우 만성 무배란증을 보이게 됨. 배란장애는 불임의 원인의 약 15% 정도를 차지하며 젊은 여성에서 더 흔하게 관찰됨. 배란유도약물이나 보조적 약물(경구혈당강하제, 인슐린반응개선제 등)을 통한 배란율과 임신율의 향상을 기대할 수 있어 불임증의 원인 중 예후가 좋은 편임

- 세계보건기구(WHO)에 따른 배란장애 분류

1군	<ul style="list-style-type: none"> 시상하부-뇌하수체 기능부전(hypothalamic-pituitary failure) 예) 스트레스, 체중변화, 운동, 섭식장애 등에 의한 시상하부 무월경, 칼만증후군(Kallman syndrome) 혈중 FSH 및 E₂ 감소(hypogonadotropic, hypogonacism)
2군	<ul style="list-style-type: none"> 시상하부-뇌하수체 기능 이상(hypothalamic-pituitary dysfunction) 예) 다낭성 난소증후군, 만성 무배란증, 혈중 FSH 및 E₂ 정상
3군	<ul style="list-style-type: none"> 난소부전(ovarian failure) 혈중 FSH 증가

- 배란장애는 불임의 원인의 약 15% 정도를 차지하며 젊은 여성에서 더 흔하게 관찰됨. 배란유도약물이나 보조적 약물(경구혈당강하제, 인슐린반응개선제 등)을 통한 배란율과 임신율의 향상을 기대할 수 있어 불임증의 원인 중 예후가 좋은 편임

○ [과배란유도법]

용어	예상 난자수	방법
자연주기 (natural cycle IVF)	1	<ul style="list-style-type: none"> 투여약제 없음
변형 자연주기 (modified natural cycle IVF)	1	<ul style="list-style-type: none"> 용모성선자극호르몬사용 난포기 후기에 성선자극호르몬 병합 성선자극호르몬분비호르몬 억제제사용
경자극법 (mild IVF)	2~7	<ul style="list-style-type: none"> 저용량 성선자극호르몬 클로미펜 또는 레트로졸과 성선자극호르몬의 병합 성선자극호르몬분비호르몬 억제제 사용
표준자극법 (conventional IVF)	≥ 8	<ul style="list-style-type: none"> 표준 용량 성선자극호르몬 성선자극호르몬분비호르몬 작용제 또는 억제제 사용

(ISMAAR, International Society for Mild Approaches in Assisted Reproduction)

- 대부분의 여성들은 7~12일간 배란 유도제를 사용하게 됨.

- 과배란 유도시 반응 정도는 혈청 E₂ 농도 측정과 질초음파를 통해 관찰함. 반응 관찰은 성선자극호르몬을 투약한지 3~5일 후에 처음 이루어지고 그 반응 정도에 따라 향후 용량을 조정하게 됨. 이후 반응 정도에 따라 1~3일 간격으로 유동적으로 관찰함
- 일반적으로 성선자극호르몬 사용은 적어도 2개 이상의 난포가 17~18mm 크기에 다다르고 다른 난포들이 14~16mm 정도 되며, 혈청 E₂ 수치가 전반적인 크기와 성숙도를 반영할 때까지 지속함

- 과배란유도를 통해 난포성숙이 충분히 이루어진 후 마지막 단계로 난포발달을 자극하기 위해 요인간용모성선자극호르몬(urinary hCG, u-hCG) 5,000~10,000IU 또는 재조합 hCG 250 μ g을 투여함
- 난자채취는 일반적으로 hCG 투약후 34~36시간 만에 행해짐
- 성선자극호르몬분비호르몬 작용제/억제제는 내인성 뇌하수체 성선자극호르몬의 분비를 억제함으로써 외인성 성선자극호르몬 투여 시 LH의 조기 급증을 막음
- 과배란 유도시 성선자극호르몬분비호르몬 작용제/억제제를 함께 사용하는 경우 투약 중단 후에도 일정 기간 동안 내인성 LH 분비가 억제되기 때문에 황체 기능을 유지할 정도가 되지 않아 착상과 조기 임신의 유지를 위해 프로게스테론 보충이 필요한 경우가 존재함

○ [배란유도 약물]

- 외인성 성선자극호르몬

- 일차 배란유도약물에 반응이 없는 배란장애(난소요인) 여성이나 원인 불명의 불임증, 시상하부-뇌하수체의 기능이 저하된 환자 등 다양한 환경에서 난소자극을 위해 사용됨

① Human menopausal gonadotropin(hMG)

- ✓ 뇨 유래 성선자극호르몬으로 hMG는 75IU의 FSH와 75IU의 LH를 함유함
- ✓ 이론적으로 동일한 양의 FSH와 LH 비율을 가지지만 batch에 따라 비율이 달라질 수 있고, 이들의 조합 차이는 환자들에게 다른 반응을 야기할 수 있음

② 순수 난포자극호르몬(Pure FSH)

- ✓ 내인성 LH 수치가 상승된 환자에게 외인성 LH 투여 없이 FSH 단독 사용으로도 난포발달을 일으킬 수 있으며, hMG에 함유된 LH가 내인성 LH가 증가되어 있는 환자에게 있어서 높은 빈도의 합병증을 일으킬 수 있는 점을 고려하여, LH 활성도를 감소시킨 순수 난포자극호르몬(pure FSH)을 hMG 정제요법을 통해 개발함

③ 재조합 난포자극호르몬(recombinant FSH)

- ✓ 재조합 난포자극호르몬(rFSH)은 재조합과정으로 단백질순물이 없고, 다른 성선자극호르몬이 섞이지 않은 완벽한 순수성을 가짐
- ✓ 배치간의 변동이 없으므로 약효의 안전성이 좋고 약물반응의 예측에

유리함

- ✓ 난소자극시 난자의 질(quality) 유지 측면에서도 이점이 있는 것으로 생각됨

④ 인간 융모성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)

- ✓ 과배란유도시 최종적인 배란 촉발을 위해 사용되며, 자연적인 LH 급증을 대신하는 것임
- ✓ 성숙난포가 존재할 때 hCG를 주게 되면 과립막세포의 황체화가 일어나게 되고 프로게스테론의 합성이 시작되며 감수분열의 재개와 난자성숙이 유도됨. 그리고 곧 36~40시간 후 난포파열이 일어남

⑤ 재조합 황체형성호르몬(recombinant LH)

- ✓ 과배란유도제로서 저성선자극호르몬성 저성선증 환자에서 FSH와 함께 투여될 수 있음
- ✓ 또한, 최종 난자성숙을 위하여 hCG 대신 사용할 수 있음

- 성선자극호르몬분비호르몬 억제제(GnRH antagonist)는 교과서⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾와 임상진료지침¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾에서 보조생식술(Assisted Reproductive Techniques, ART)의 과배란유도에서 미성숙된 난자의 조기 배란을 억제하기 위해 사용됨

○ [성선자극호르몬분비호르몬 유사제(GnRH analogues)]

- 여러개의 난포를 키우면서 LH 급증을 억제하지 않으면, 난포가 충분히 성장하기 전에 LH 급증과 배란이 발생함. LH 급증을 억제하기 위해 성선자극호르몬분비호르몬 작용제(GnRH agonist)와 성선자극호르몬분비호르몬 억제제(GnRH antagonist)가 사용됨
 - LH 급증을 억제하기 위해 GnRH agonist와 GnRH antagonist가 사용됨

8) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e (2015)> Chapter 414. Infertility and Contraception

9) Goldman's Cecil Medicine, 25th Edition(2016)> Chapter 236. Reproductive Endocrinology and Infertility, 1584-1597

10) CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology, 11e (2013)> Chapter 53. Infertility

11) 부인과 내분비학, 대한산부인과내분비학회 (2012)> 19장 배란유도, 21장 과배란유도법

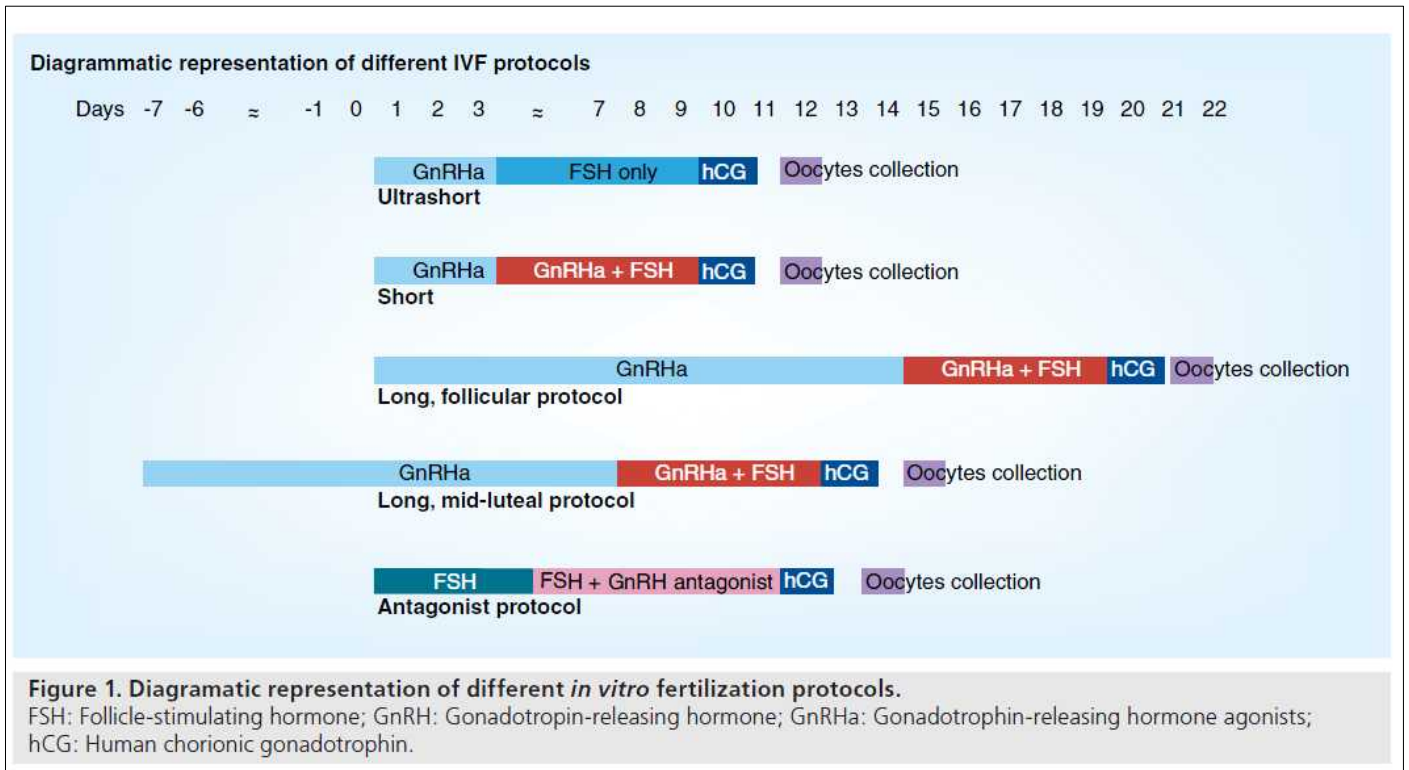
12) Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, Chapter 31, 734-773. e12

13) Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 11e > Chapter 37: Hypothalamic & Pituitary Hormones

14) NICE guideline, Fertility problems: assessment and treatment, clinical guideline, published: 20 February 2013

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

16) HEFA guidelines, Getting started your guide to fertility treatment, 2016



① GnRH agonist (Gonadotrophin-releasing hormone agonist)

- ✓ GnRH agonist는 뇌하수체의 수용체에 결합하여, 뇌하수체 탈감작 (desensitization)을 일으킴
- ✓ 이를 통해 뇌하수체에서 분비되는 성선자극호르몬의 분비는 차단되고, 외부에서 투여하는 성선자극호르몬에 의해 과배란유도를 시행가능하게 함

② GnRH antagonist (Gonadotrophin-releasing hormone antagonist)

- ✓ GnRH의 아미노산을 치환하여 생성되는 GnRH antagonist는 뇌하수체 성선자극호르몬세포의 세포막에 존재하는 GnRH 수용체에 GnRH와 경쟁적으로 결합함
- ✓ 이를 통해 내인성 GnRH가 정상적으로 수용체에 결합하는 것을 방해하여 GnRH 작용을 완전히 차단함

(2) 약제 특성

- 신청품(cetrorelix)는 합성데카펩타이드로서 GnRH에 대해 높은 길항작용을 가지고 있으며, 뇌하수체에서의 성선자극호르몬분비호르몬 분비를 가역적으로 억제함¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾.
 - GnRH antagonist는 GnRH agonist 사용 시에 나타나는 투여 초기의 불필요한 성선자극호르몬의 폭발적 분비(flare up)현상 없이 뇌하수체로부터 성선자극분비호르몬의 분비를 차단.
 - 투여량에 따른 억제 양상(dose-dependent suppression)을 보이며, 투여 중단 즉시 뇌하수체의 기능이 회복됨.
- 3세대 GnRH antagonist, 즉 ganirelix와 cetrorelix의 경우 GnRH의 10개의 아미노산 중 여러 위치에서 아미노산을 대체시킴²¹⁾
 - 4-5곳의 친수성위치를 갖게 되어 체내 투여 시, 조속히 광범위하게 흡수
 - 약물의 생물학적 이용도는 ganirelix에서 약 90%이상, cetrorelix에서 약 85%이상임.
 - 3세대 GnRH antagonist인 ganirelix와 cetrorelix의 가장 효과적인 사용량은 0.25mg으로 동일하며, 두 성분의 효과에서는 유의한 차이는 존재하지 않음.²²⁾²³⁾

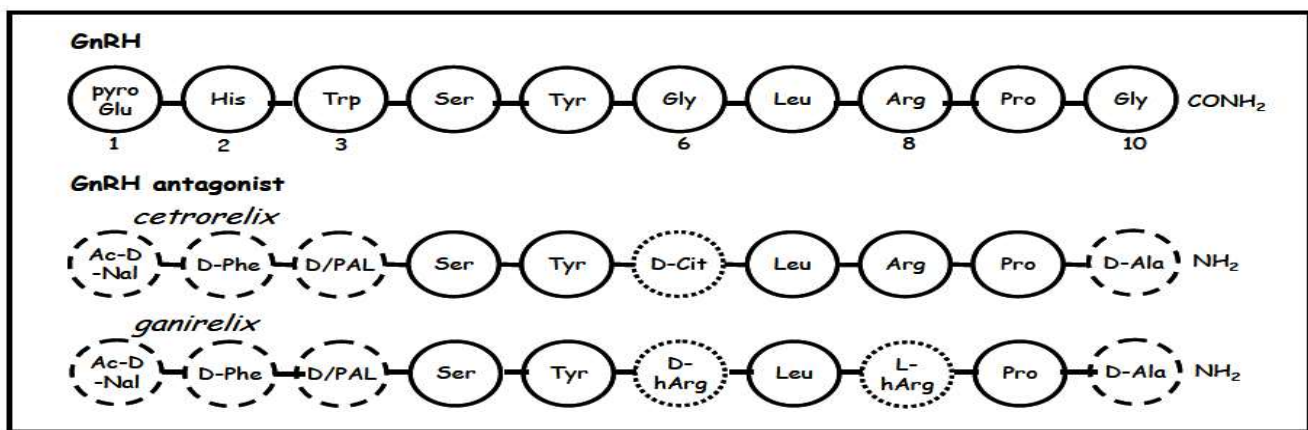


Figure 1. Structure of GnRH antagonist of the 3rd generation, cetrorelix and ganirelix, compared with GnRH itself

- 17) Infertility in the Modern World, (2000) > Chapter 2. Reproductive possibilities for infertile couples: present and future.
 18) Biotechnology and Biopharmaceutircla, 2e, (2013) > Chapter 12. Hormones
 19) Reproductive Endocrinology & Infertility, 1e, (2006) > Chapter 21. Assisted reproductive technologies
 20) Yen & Jaffe's reproductive endocrinology 6e, (2009)> Chapter 28. Medical approaches to ovarian stimulation for infertility.
 21) 김정훈, GnRH antagonist를 이용한 과배란유도, Kor. J. Fertil, Stril. 2005; vol.32. No.2
 22) Juergen. M et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist pharmacology and clinical use in Women. Treatment in Endocrinology. 2012; Volume 1, Issue 5
 23) Check. J et al. The effect of cetrorelix vs. ganirelix on pregnancy outcome using minimal gonadotropin stimulation in women with elevated day 3 serum follicle stimulating hormone levels. Clinical and experimental Obstetrics & gynecology, 2009; 36(3). 148-149

(3) 교과서 및 임상진료지침

- GnRH antagonist는 교과서²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾에서 보조생식술(Assisted Reproductive Techniques, ART)의 과배란유도에서 미성숙된 난자의 조기 배란을 억제하기 위해 사용 되는 것으로 권고됨
 - GnRH analogues
 - 여러개의 난포를 키우면서 LH 급증을 억제하지 않으면, 난포가 충분히 성장하기 전에 LH 급증과 배란이 발생함
 - LH 급증을 억제하기 위해 GnRH antagonist/agonist가 사용됨
- NICE clinical guideline (2013), Fertility problems: assessment and treatment (2013) Medical and surgical management of male factor fertility problems
 - 체외수정시술시 성선자극호르몬을 통한 과배란유도에서 조기 LH의 급증을 막기 위해 약물치료를 권고함. 이 과정에서 GnRH agonist와 antagonist모두 사용될 수 있으며, 난소과자극증후군의 위험이 낮은 환자군만 GnRH agonist를 사용하도록 권고함. GnRH agonist는 long-down regulation protocol로 사용함
- American Society for Reproductive Medicine. Medications for Inducing Ovulation (A Guide for Patients Revised 2016)
 - GnRH antagonist인 ganirelix와 cetrorelix는 초기 투여에서 FSH와 LH의 상승 없이 억제효과를 나타냄. GnRH agonist와 antagonist는 체외수정시술에서 성선자극호르몬 투여 시 LH의 조기 상승을 억제하여 난모세포 채취 이전에 조기 배란을 억제함. 이를 통해 더 많은 성숙된 난모세포를 얻고, 이식할 수 있음

24) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e (2015) > Chapter 414. Infertility and Contraception

25) Goldman's Cecil Medicine, 25th Edition(2016) > Chapter 236. Reproductive Endocrinology and Infertility, 1584-1597

26) CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology, 11e (2013) > Chapter 53. Infertility

27) 부인과 내분비학, 대한산부인과내분비학회 (2012) > 19장 배란유도, 21장 과배란유도법

28) Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, Chapter 31, 734-773. e12

29) Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 11e > Chapter 37: Hypothalamic & Pituitary Hormones

(4) 임상시험 결과

- [체계적 문헌 고찰]신청품의 임상문헌으로 triptorelin 대조 임상시험 1편, buserelin 대조 임상시험 3편을 요약함
 - 신청품은 triptorelin, buserelin과의 직접비교 임상결과 효과가 유사하였으며, GnRH agonist와 효과 차이가 없는 것으로 교과서에 언급됨³⁰⁾³¹⁾
 - 과배란유도를 시행하는 여성(n=273)을 대상으로 cetrotorelix군, buserelin군으로 2:1 무작위배정하여, 다기관, 후향적 연구를 수행한 결과³²⁾, 채취된 난모세포의 수는 cetrotorelix군에서 8.0 ± 4.9 개로 buserelin군의 10.6 ± 6.6 개에 비해 유의하게 적었음($P < 0.01$). 임상적 임신율은 cetrotorelix군과 buserelin군에서 22.3%와 25.9%로 나타났으며 이는 통계적으로 유의한 차이는 없음. 출산율에 있어 cetrotorelix군과 buserelin군에서 각각 18.1%와 22.4%로 통계적으로 유의한 차이는 없음. 등급 II 및 III의 난소과자극증후군(OHSS) 발생률은 buserelin군에서 6.5%로 cetrotorelix군의 1.1%에 비해 유의하게 높음($P = 0.03$)
 - 과배란유도를 시행하는 여성(n=273)을 대상으로 cetrotorelix군, buserelin군으로 2:1 무작위배정하여, 다기관, 후향적 연구를 수행한 결과³³⁾, 채취된 난모세포의 수는 cetrotorelix군에서 7.1 ± 4.2 개, buserelin군에서 9.4 ± 5.5 개로 유의한 차이는 없음. 임상적 임신율은 cetrotorelix군에서 22%, buserelin군에서 26%로 유의한 차이는 없음. 등급 II 및 III의 난소과자극증후군(OHSS) 발생률은 cetrotorelix군에서 1.1%, buserelin군에서 6.5%로 buserelin군에서 유의하게 높음($P = 0.03$)
 - 과배란 유도를 시행하는 여성(n=131)을 대상으로 cetrotorelix군, buserelin군으로 무작위배정, 단일기관, 임상 3상 연구를 수행한 결과³⁴⁾, $\geq 15\text{mm}$ 이상의 난포의 수는 cetrotorelix군에서 12.7 ± 5.4 개로 buserelin군의 14.8 ± 6.0 개로 유의한 차이 없음($P = 0.15$). 채취된 난모세포의 수는 cetrotorelix군에서 10.1 ± 4.6 개로 buserelin군의 10.6 ± 5.0 로 유의한 차이

30) Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, 7th. 2014.

31) 부인과 내분비학, 대한산부인과내분비학회 (2012)> 19장 배란유도, 21장 과배란유도법

32) C. Albano et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone(LH-RH)-antagonist cetrotorelix and the LH-RH-agonist buserelin. Human Reproduction 2000;15(3):526-531.

33) M. Ludwig et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome(OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrotorelix(Cetrotide®) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. HArch Gynecol Obstet 2000; 264:29-32.

34) Pedro Xavier et al. A randomised study of GnRH antagonist (cetrotorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 120 (2005) 185-189

없음(P=0.67). 임상적 임신율 cetorelix군에서 시술 당 15.1%로 buserelin군의 16.9%로 유의한차이 없음(P=0.79). 난소과발현증후군의 발생률은 cetorelix군에서 8.5%, buserelin군에서 1.8%로 나타났으나 유의한 차이 없음(P=0.14)

- 과배란 유도를 시행하는 여성(n=116)을 대상으로 cetorelix군, triptorelin 군으로 무작위배정, 전향적 연구를 수행한 결과³⁵⁾, 채취된 난모세포의 수는 cetorelix군에서 8.1 ± 2.4 개로 triptorelin군의 8.7 ± 3 개로 유의한 차이 없음. 양질의 배아의 수는 cetorelix군에서 3.5 ± 2.3 개, triptorelin군에서 3.8 ± 2.5 개로 유의한 차이 없음. 임상적 임신율은 cetorelix군에서 18.5%, triptorelin군에선 24.1%로 유의한 차이 없음

(5) 학회의견

- 관련 학회³⁶⁾³⁷⁾에서는 신청품이 체외 수정 시술에서 과배란 유도 환자에서 조기배란 방지 목적으로 사용 시 필수적인 약제이며, GnRH agonist와 비교하여 난소과자극증후군을 감소시키는 등 여러 가지 장점을 갖는다는 의견을 제시함

(6) 진료상 필수여부

- 신청품은 “보조생식술을 위해 과 배란 유도(COH)를 받는 여성에서의 조기 LH급증 예방”에 허가받은 약제로, 현재 보조생식술에 조기배란 방지에 사용 할 수 있는 Goserelin 3.6mg, Triptorelin 0.1mg, Triptorelin 3.75mg, Leuprolide 14mg가 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움

35) K. Stefanidis et al. A modified gonadotropin-releasing hormone(GnRH) antagonist protocol failed to increase clinical pregnancy rates in comparison with the long GnRH protocol. FERTILITY AND STERILITY (2004); Vol. 82, NO. 5, 1446-8

36) 대한산부인과학회()

37) 대한생식의학회()

(7) 급여기준 검토결과

구 분	세부인정기준 및 방법
<p>[249] GnRH antagonist 주사제</p>	<p>1. 각 약제의 허가사항 범위 내에서 투여 시 「보조생식술 급여기준」의 급여인정 범위 내에서 요양급여를 인정하며, 비급여로 실시한 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p>2. 허가사항 범위를 초과하여 아래와 같은 기준으로 투여 시 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가. 체외수정 시술 환자 중 저반응군에서 조기난포 성장 억제를 위해 투여한 경우 나. 체외수정 시술 환자 중 난소과자극증후군의 예방을 위해 투여한 경우</p> <p>※ 대상약제: Cetrorelix acetate, Ganirelix acetate</p>

(8) 제 외국 수재 현황

- A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 이태리, 영국, 스위스에 수재되어 있음
- 제외국 평가결과
 - PBAC :Section 100(IVF/GIFT Treatment program)에 난모세포 채취와 보조생식술 시행 중 과배란 유도에서 조기 배란억제를 위해 등재를 권고
 - SMC(스코틀랜드), CADTH(캐나다), NICE(영국) 평가결과는 검색되지 않음