등록번호
안내서-1229-01

재조합 인간난포자극호르몬(r-hFSH) 동등생물의약품의 비임상 및 임상 평가 가이드라인 (민원인 안내서)

Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)

2022. 9. 30.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭	재조합 인간난포자극호르몬(r-hFSH) 동등생물의약품의 비임상 및 임상 평가 가이드라인 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	□ 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	□ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서·안내서 구분	□ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	□ 예(☞지침서) ■ 아니오
	□ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	■ 예(☞안내서) □ 아니오
기타 확인 사항	□ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2022 년 9 월 30 일

담당자 김 지 원

확 인(부서장) 오 우 용

이 안내서는 재조합 인간난포자극호르몬(r-hFSH) 동등생물의약품의 비임상 및 임상시험과 관련한 평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2022년 9월 30일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-719-3515
팩스번호 : 043-719-3500

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-	2022.9.30.	제정

목 차

1. 서론 ····· 4

2. 적용범위 ····· 4

3. 일반적 고려사항 ····· 5

4. 비임상 평가 ····· 5

4.1 약력학 시험 ····· 5

4.2 독성 시험 ····· 6

5. 임상 평가 ····· 7

5.1 약동학 시험 ····· 7

5.2 약력학 시험 ····· 7

5.3 유효성 시험 ····· 7

5.4 안전성 ····· 9

6. 적응증 외삽 ····· 9

7. 참고문헌 ····· 9

1. 서론

난포자극호르몬(Follicle Stimulating Hormone; FSH)은 뇌하수체에서 분비되는 당단백질 호르몬으로 남성과 여성 모두에서 생식 기능을 조절하는 데 주요 역할을 담당한다. FSH는 2개의 서브유닛(subunit)으로 구성된 이형이량체(heterodimer) 형태로, 알파 서브유닛(92개 아미노산)은 다른 당단백질 뇌하수체 호르몬과 공통되는 반면 베타 서브유닛(111개 아미노산)은 FSH 특이적이다. 두 서브유닛 모두 올리고당 구조를 포함하며 당 구조의 이질성으로 인해 시알산 함량이 서로 다른 동형체(isoform)들이 존재한다. 시알산 함량이 높은 동형체는 체내 순환 시간이 더 오래 유지된다.

유전자재조합 기술로 생산한 인간난포자극호르몬(r-hFSH)은 여성의 난포 성장과 모집을 자극하고 남성의 정자발생 유도와 유지를 위한 보조생식술(Assisted Reproductive Technology; ART)에 사용하며, 피하 주사 또는 경우에 따라 근육내 주사로 투여한다.

난소 자극을 통한 FSH 치료의 가장 중요한 이상반응은 난소 과자극 증후군(Ovarian Hyperstimulation Syndrome; OHSS)의 발생이다. OHSS의 가장 심각한 형태로는 복수, 혈액농축, 응고 및 전해질 장애와 극심한 난소 비대 특징을 가지며 최악의 경우 생명을 위협할 수 있다. 많은 수의 난포 모집과 높은 에스트라디올 수치(성숙 난포에서 방출됨)는 OHSS 진행의 위험인자이다.

FSH 제제의 면역원성은 대체로 낮은 것으로 알려져 있고, 아직까지 중화항체에 의한 영향도 보고되지 않았다. 허가된 2개의 오리지날 제품의 알려진 과민반응은 0.2% 및 <1/10,000, 국소반응은 3% 및 >1/10 정도로 관찰되었다. 이 가이드라인은 인간난포자극호르몬 동등생물의약품으로 허가받고자 하는 의약품의 비임상 시험 및 임상시험의 요건 및 동등생물의약품 평가 방법을 제시한다.

2. 적용범위

동 가이드라인은 이미 품목허가된 r-hFSH 제품의 동등생물의약품으로 품목허가를 받고자 하는 r-hFSH 제품의약품에의 비임상 및 임상시험 요건에 대하여, 비임상 평가 항목에서 약리시험, 독성시험 평가 및 임상시험 평가 항목에서 약력학 시험, 약동학 시험, 유효성 시험 및 안전성 평가시 요구되는 자료에 대해 다루고 있다.

3. 일반적 고려사항

r-hFSH 동등생물의약품으로 품목허가를 신청하기 위해서는 대조약과의 비교 동등성을 입증하여야 한다.

동등생물의약품의 개발은 이미 제조 또는 수입으로 품목허가된 제품과 품질의 특성이 동등하다는 것을 전제로 비임상시험과 임상시험의 일부 시험항목을 수행하여 동등성을 입증하는 순차적인 과정을 통해 이루어지기 때문에 품질 단계에서의 비교동등성 증명이 무엇보다 중요하다.

동등생물의약품 비교동등성 평가 시에 대한 자세한 내용은 「동등생물의약품 평가 가이드라인」 및 「동등생물의약품 허가 및 심사를 위한 질의응답집」을 참고한다.

4. 비임상 평가

비임상시험은 임상시험 개시 이전에 수행하는 것을 원칙으로 한다. 이러한 비임상시험은 본질적으로 비교가능해야 하고 시험약과 대조약의 약리학-독성학적 반응 자체를 평가하는 것이 아니라 두 제품간의 차이를 알아낼 수 있도록 설계되어야 하고, 비임상시험 설계의 과학적 타당성을 제시하여야 한다.

4.1 약력학시험

시험관 내(*In vitro*) 시험

시험약과 대조약 간 약력학적 특성의 잠재적 차이를 평가하기 위하여 수용체 결합력 평가와 활성을 비교 평가하여야 한다. 이러한 자료는 품질 문서의 일부로 제출된 시험관내 생물활성시험(in vitro bioassay)에서 얻을 수 있다. 이를 위한 주요 분석법에는 2가지 방법이 있는데 첫째 1차 과립막세포 또는 세르톨리 세포를 사용하거나 둘째 인간 FSH 수용체를 안정적으로 형질전환시킨 영구 배양 세포(예: CHO)를 제작해 사용하는 생물활성 시험법이 있다. 첫 번째 세포를 이용할 경우 장점은 FSH 수용체를 자연적인 맥락에서 조사할 수 있다는 것이며, 단점은 세포 수가 제한되어 신뢰성 있는 농도-반응-관계를 얻기 위해 검사할 수 있는 다양한 r-hFSH 농도 및 반복 횟수의 제한이 있다는 점이다. 두 번째 세포주를 이용한 방법은 충분한 재료를 제공하기는 하지만 인공적으로 제작된 형질전환 세포에 의존적이다는 점이다. 잠재적 차이를 탐지하기 위한 비교동등성 평가에 사용되는 분석의 민감도가 적절한지를 입증해야 하고, 전체 농도-

반응 관계의 특성을 분석하기 위해 곡선당 충분한 희석 횟수를 기반으로 실험을 수행해야 한다. 수용체 활성화 즉, 플라스미노겐 활성체 생산(기존의 과립막세포분석에서만 해당) 또는 세포 내 cAMP 축적 측정치뿐만 아니라 온오프 동력학(on-off kinetics)을 포함한 결합 시험도 제공해야 한다. 다른 분석방법을 사용할 수 있으며(예: 리포터 유전자 활성화), 사용한 분석방법의 타당성을 제시하여야 한다.

생체 내(*In vivo*) 시험

FSH는 고도로 당화된 단백질이며 이로 인해 시험관 내 시험은 생체 내의 보다 복잡한 상황을 완전히 반영하지 못할 수도 있다. 따라서 시험약과 대조약 간의 품질 비교동등성 평가 이후 잠재적 차이를 확인하기 위해 추가적인 체내 비교 시험의 필요성을 고려해야 한다.

현재 r-hFSH 함유 제품의 효능은 국제 표준품(또는 국제 표준품에 대비한 내부 기준 표준품; 스틸맨-포일리 분석[Steelman-Pohley assay])에 대한 보정을 통해 평가된다. 이러한 방법으로 시험약과 대조약의 생체 내 효능을 평가할 수 있으므로, 시험약과 대조약의 비교 및 표준품 대비가 동시에 이루어지는 시험 설계를 통해 수행되어야 하는 다양한 분석 횟수를 줄일 수 있고, 분석 간 차이를 줄이며 사용하는 시약과 동물 수가 감소하여 더 경제적이다. 다만 스틸맨-포일리 분석은 생물학적 활성만 확립할 수 있을 뿐 시험약과 대조약 간의 작은 효과 차이는 드러나지 않을 것으로 예상된다. 가능하다면 안전성 평가변수(예: 체중 및 국소내성)를 체내 약력학시험에 포함시키는 방안도 있다.

자연 조직 환경에서 FSH의 다표현형발현 효과(pleiotropic effects)를 비교하기 위해 다른 생체분석(예: 전체 난포 배양 또는 1차 과립막 세포 배양 등의 체외 분석[ex vivo assay])을 사용하는 경우 사용한 분석방법의 타당성을 제시하여야 한다. 이러한 접근법을 통해 필요한 동물 수를 더욱 줄이고, 동물 간 가변성을 회피하며, 다양한 약력학적 비교평가를 가능하게 할 수 있을 것이다.

4.2 독성시험

일반적으로 별도의 반복투여 독성시험은 반드시 필요하지 않다. 다만 새로운 첨가제를 사용하는 경우 등 특별한 경우에는 추가적인 독성시험의 필요성을 고려해야 한다.

r-hFSH를 활성 물질로 함유한 동등생물의약품의 비임상 시험에는 안전성 약리시험, 생식독성시험이 요구되지 않는다. 의도한 투여 경로에 대한 경험이 전혀 없거나 사용된 적이 거의 없는 첨가제를 도입하지 않는 한 국소내성 시험은 요구되지 않는다. 다른 생체 내 시험을 수행하는 경우 국소내성시험을 그 시험에 포함하여 수행할 수 있다.

5. 임상평가

5.1 약동학시험

시험약과 대조약의 약동학적 특성 비교는 피하 단회투여 교차 설계 시험으로 수행할 수 있다. 시험약과 대조약 간의 약동학적 차이를 평가할 수 있는 임상시험 대상자로 건강한 여성 지원자가 적절하며 다만 내인성 FSH 생성을 일시 억제하기 위해 생식샘자극호르몬 분비 호르몬(GnRH) 작용제 또는 복합 경구 피임약을 복용하는 것을 권장한다. r-hFSH의 용량은 시험약과 대조약의 약동학 프로파일에서 잠재적 차이를 감지하기에 적합한 용량 반응 곡선의 선형 부분에 있는 용량을 고려하여야 한다. 적절한 약동학 매개변수는 AUC, Cmax, tmax, t1/2 및 청소율이다. 일차 평가변수 AUC 및 Cmax의 경우, 시험약/대조약 비율의 90% 신뢰구간은 생물학적 동등성에 대한 기존의 허용 범위인 80%~125% 내에 있어야 하고 그렇지 않은 경우 타당성을 제출하여야 한다. 다른 매개변수의 경우 기술 통계량 정보로 설명하는 것이 적절하다. 근육 내 사용에 대한 별도의 약리시험은 요구되지 않는다.

5.2 약력학시험

약력학적 변수는 제3상 시험의 일부로 조사해야 한다.

5.3 유효성시험

시험약과 대조약 간의 유효성에 대한 비교동등성 평가는 적절한 검정력을 가진, 무작위배정, 평행군 임상 시험으로 입증되어야 한다.

시험약과 대조약의 비교동등성을 입증하기 위해 권장되는 시험 모델은 체외수정(in vitro fertilization; IVF), 생식세포자궁관내이식(gamete intrafallopian transfer; GIFT) 또

는 접합자자궁관내이식(zygote intrafallopian transfer; ZIFT)과 같은 ART 시술을 받은 과배란 환자에서 다발성 난포 발달을 자극하는 것이다. 유효성은 첫 번째 치료 주기에서 비교해야 한다.

이중 눈가림 시험이 권장되며, 만약 가능하지 않은 경우 초음파 검사 및 난자/배아 품질 평가변수와 같이 주관적 요인에 의해 특히 영향을 받을 수 있는 시험 결과에 대해 눈가림 평가를 수행해야 한다. r-hFSH 용량은 자극 후 첫 5일 동안 고정되어야 한다. GnRH 작용제 또는 GnRH 길항제 프로토콜을 사용할 수 있다.

유효성 평가에서 권장되는 일차 평가변수는 '회수된 난자 수'이다. 시험약과 대조약 간의 동등한 유효성을 입증하기 위한 동등성 한계는 전향적으로 정의하고 타당성을 설명해야 한다. 과소자극뿐만 아니라 과잉자극도 주기 취소와 난자 무회수(일차 평가변수)를 유발할 수 있다는 점을 고려해야 한다. 따라서, 이러한 결과는 ART 주기 취소 이유에 대한 상세한 비교가 가능한 방식으로 제시되어야 한다.

또 다른 방법으로, "배아 이식으로부터 최소 10주 이상 후 진행 중인 임신율"에 대한 비열등성을 입증하는 것도 허용 가능한 일차 평가변수이다. 이 경우, "회수된 난자 수"를 적절한 동등성 한계를 포함하는 공동 일차 평가변수 또는 가장 중요한 이차 평가변수로 포함해야 한다.

이차 평가변수와 관련하여 다음을 고려해야 한다.

- 난자 수를 일차 평가변수로 선택한 경우, 배아 이식부터 최소 10주 이상 후 진행 중인 임신율을 이차 평가변수로 평가해야 한다.
- ART 주기의 경우, FSH의 용량은 난소 반응을 기반으로 조정해야 하는데 이는 제품 특이적 차이를 모호하게 할 수 있다. 따라서 시험약과 대조약 의약품 용량 간의 용량 조정과 가능한 차이를 신중하게 고려해야 한다. 필요한 총 r-hFSH 용량, r-hFSH 자극 일수 및 r-hFSH 용량을 증감해야 하는 환자의 백분율과 같이 이를 고려한 이차 평가변수를 조사해야 한다. 시험약과 대조약 간의 용량 요건과 관련된 주요 차이는 비교동등성의 개념을 따르지 않을 수 있다.
- 시험약과 대조약의 유사한 약력학적 특성을 뒷받침하는 평가변수를 조사해야 한다. 각 평가변수는 치료 중 및 배란 유도 당일 난포의 수 및 크기 분포를 포함해야 한다. 난소에 대한 r-hFSH의 초기 약력학적 효과를 다루는 추가 평가변수는 FSH 자극 5일 후(용량 조절 전)의 난포 수가 될 수 있다. 또한, inhibin-B, 에스트라디올,

황체형성호르몬 및 프로게스테론의 혈청 수치를 측정해야 한다.

- 난자/배아의 품질에 대한 표지자를 포함해야 한다. 양질의 난자/배아의 수를 문서화해야 한다.

5.4 안전성

유효성 임상시험에서 얻은 자료는 이상반응 프로파일을 비교평가하기 위한 자료로서 일반적으로 충분하다.

특별관심대상 이상반응은 난소과자극증후군(OHSS)이다. OHSS의 모든 사례는 등급 체계(경증, 중등증, 중증)를 이용하여 신중하게 기록해야 하며 또한 조기 발병 및 후발성 OHSS도 구분해야 한다.

치료용 단백질의 면역원성은 지속적으로 투여할 때보다 간헐적으로 투여할 때가 정맥주사 투여보다 피하 투여 경로가 더 높다. 여성이 2회 이상의 ART 주기를 받을 수 있기 때문에 이 두 가지 요인 모두 r-hFSH에 적용될 수 있다. 따라서 면역원성 시험은 유효성 임상시험에 포함된 모든 여성 및 2회 이상의 ART 주기에 노출된 여성에게도 수행되어야 한다. 면역원성 시험은 적절한 민감도와 특이성을 가진 검증된 항체 검사를 사용하여 r-hFSH 치료 후 최대 3개월까지 계속해야 한다. 항약물항체가 검출된 경우 유효성 및/또는 안전성에 대한 FSH-항체의 잠재적 영향을 평가하고 중화능 등에 대한 추가 특성분석의 필요성을 고려해야 한다.

6. 적응증 외삽

ART 시술을 받은 과배란 환자에서 다발성 난포 발달을 자극하기 위한 시험약의 유효성과 안전성에 대한 비교 동등성이 입증되었다면 대조약의 다른 적응증을 외삽할 수 있다.

7. 참고문헌

1) 동등생물의약품 평가 가이드라인(식약처, 2014년)

2) 동등생물의약품 허가 및 심사를 위한 질의응답집(식약처, 2014년)

3) 유전자재조합의약품 면역원성 평가에 관한 가이드라인(식약처, 2017년)

4) Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH) (EMA CHMP/BMWP/671292/2010)

5) ICH guideline S 6 (R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (EMA/CHMP/ICH/731268/1998)

6) Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006)

재조합 인간난포자극호르몬(r-hFSH) 동등생물의약품의 비임상 및 임상 평가 가이드라인

발 행 일	2022년 9월 30일
발 행 인	서 경 원
편집위원장	박 인 숙
편 집 위 원	정지원, 오우용, 도희정, 진미령, 최민정, 최예진, 김효진, 강소영, 최경민, 신준현, 김지원
발 행 부 서	식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

연 락 처	식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과
전 화 번 호	043-719-3515
팩 스 번 호	043-719-3500

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.
식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대보장 하겠으며 향후 민원처리에 있어 추호의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속드립니다.

공익신고자 보호제도란?
공익신고자 등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법
전화 전국 어디서나 국번없이 110번 또는 1398번 / 팩스 044-200-7949
우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회

식약처 홈페이지(www.mfds.go.kr) > 국민소통 > 국민신문고 > 부패·공익 신고

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원