민원인 안내서 등록번호
안내서-1382-01

피하주사용 정상 사람 면역글로불린제제의 임상평가 가이드라인(민원인 안내서)

Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous administration

2024. 10.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생물제제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭	피하주사용 정상 사람 면역글로불린제제의 임상평가 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
	□ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 외국 규정을 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	□ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	□ 예(☞지침서) ■ 아니오
	□ 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 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.

2024년 10월 29일

담당자 박 상 미

확 인(부서장) 김 재 옥

이 안내서는 피하주사용 정상 사람 면역글로불린제제의 임상시험의 계획 및 평가방법 등에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2024년 10월 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 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것 (식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

전화번호 : 043-719-3466

팩스번호 : 043-719-3450

제·개정 이력서

피하주사용 정상 사람 면역글로불린제제의
임상평가 가이드라인(민원인 안내서)

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1382-01	2024.10.29	제정

목 차

약어 ····· 1

1. 서론 ····· 2

1.1. 목적 ····· 2

1.2. 배경 ····· 2

1.3 적용범위 ····· 2

2. 적응증 ····· 3

3. 품목허가 신청 시 고려사항 ····· 3

3.1. 생물학적 데이터 ····· 3

3.2. 약동학 ····· 4

3.3. 유효성 ····· 5

3.4. 안전성 ····· 7

3.5 특수 집단 ····· 9

4. 품목허가 후 제조방법 변경시 고려사항 ····· 9

5. 참고문헌 ····· 10

[부록] 피하주사용 정상 사람 면역글로불린제제의 임상시험 시놉시스(개요) 예시 ····· 11

약 어

AUC	Area under the curve, 곡선 하 면적
CLL	Chronic lymphocytic leukaemia, 만성 림프구성 백혈병
CTD	Common technical document, 국제공통기술문서
DAF	Dose adjustment factor, 용량조정계수
HSCT	Haematopoietic stem cell transplantation, 조혈 줄기세포 이식
IgG	Immunoglobulin G, 면역글로불린 지
IVIG	Immunoglobulin for intravenous administration, 정맥주사용 면역글로불린제제
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities, 국제공통의약용어
MM	Multiple myeloma, 다발성 골수종
PID	Primary immunodeficiency disease, 선천성 면역결핍 질환
SCIG	Immunoglobulin for subcutaneous administration, 피하주사용 면역글로불린제제
TSE	Transmissible spongiform encephalopathy, 전염성 해면상뇌증

1. 서론

1.1. 목적

본 가이드라인은 피하주사용 정상 사람 면역글로불린제제(SCIG)에 대한 임상시험의 계획 및 평가방법 등 임상시험 실시에 필요한 권고사항을 제공함과 동시에 임상시험 계획서의 심사에 활용하여 임상시험의 표준화·국제화함으로써, 제품에 대한 안전성과 유효성을 확보하는데 그 목적이 있다.

1.2. 배경

다가 면역글로불린제제는 체액성 면역결핍에 대한 대체 치료제로 오랫동안 사용되었다. 면역글로불린제제는 다수의 건강한 공혈자가 제공한 혈장에서 제조되므로, 여러 감염인자에 대한 항체를 함유하고 있다. 일반적으로 면역글로불린제제는 다양한 종류의 세균, 바이러스, 기타 감염성 인자 항원 및 아주 많은 수의 자가 항원을 인식하여 대체 치료제의 치료적 효과 외에도, 면역조절 활성을 위해 임상 환경에서 사용되어 왔다. 그러나 정맥주사용 면역글로불린제제(IVIG)의 확립된 면역조절 적응증과는 달리, SCIG는 아직 이 부문에서 명확하게 확립된 적응증이 없고, 일부 자가면역 질환에 대한 연구가 진행 중이며, 재택 치료가 가능한 장점으로 인해 현재 일부 만성 신경계 질환에 관심이 집중되어 있다.

면역글로불린 지(IgG) 대체 치료제는 처음에는 근육 내로 투여되었으나, 적절한 최저 농도를 달성하는 데 필요한 용량을 안전하게 또는 환자에게 극도의 불편함 없이 투여할 수 없기 때문에 근육 투여경로는 현재 대체 치료를 위해서는 더 이상 사용되지 않고 있다.

1.3. 적용 범위

본 가이드라인은 SCIG의 품목허가 신청 및 품목허가 후 제조공정에 중대한 변경(예: 추가적인 바이러스 불활화/제거 단계 또는 새로운 정제 절차) 시 제출해야 하는 생물학적 데이터, 약동학, 임상시험 및 환자 추적조사의 정보를 설명한다. 또한 본 가이드라인은 절단 또는 화학적으로 변형된 IgG에 대해서는 적용되지 않으며 품질 측면도 이 가이드라인의 범위에 해당되지 않는다.

2. 적응증

SCIG는 모든 연령대에 사용할 수 있으나, 특정 제품에 사용되는 첨가제에 안전성 문제가 있을 시 변경될 수 있다.

대체 치료

- 항체 생성 능력이 손상된 선천성 면역결핍 질환(PID)
- 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자에게 발생하는 저감마글로불린혈증 및 재발성 세균감염증으로, 예방적 항생제 치료가 실패했거나 사용 금기인 경우
- 다발성 골수종(MM) 환자에게 발생하는 저감마글로불린혈증 및 재발성 세균감염증
- 동종 조혈 줄기세포 이식(HSCT) 전 및 후 환자의 저감마글로불린혈증

기타 적응증

기타 적응증에 대해서는 관련 임상 데이터가 필요하며 3.3.3 기타 적응증을 참조한다.

3. 품목허가 신청 시 고려사항

생물학적 데이터와 약동학 자료는 SCIG의 활성 및 안전성을 평가하기 위한 핵심 요소이다.

3.1 생물학적 데이터

배치 간 일관성에 관한 적절한 문서를 국제공통기술문서(CTD) Module 3에 포함해야 하며, SCIG의 안전성 프로파일 이외에도 약력학 및 치료적 활성 관련 데이터가 필요할 수 있다. 관련 자료는 제출 문서의 CTD Module 5에 요약하고 CTD Module 3의 해당 부분을 참조시킨다.

예를 들어, 체외/체내 모델의 관련성과 신청한 적응증에 따라 자가 면역 질환

에 대한 면역조절 및 항염증 활성은 다음과 같다.

- 체외에서 자가항체 활성을 억제하는 능력
- 실험적인 자가면역 모델

3.2 약동학

약동학 자료는 제품의 약리학적 활성 및 유효성을 뒷받침하는 데 필수적이며, 제품마다 다를 수 있다. 따라서 약동학 자료는 반드시 제출되어야 한다(약동학 시험 차트 참조).

3.2.1 약동학 집단

SCIG 치료(A 그룹)나 IVIG 치료(B 그룹)로 이미 안정화된 PID 환자, 아니면 면역글로불린 치료 경험이 없는 PID 환자(C 그룹)로부터 약동학 데이터를 확보할 수 있으며, 또는 다양한 그룹의 환자들을 포함하여 약동학 데이터를 확보할 수 있다.

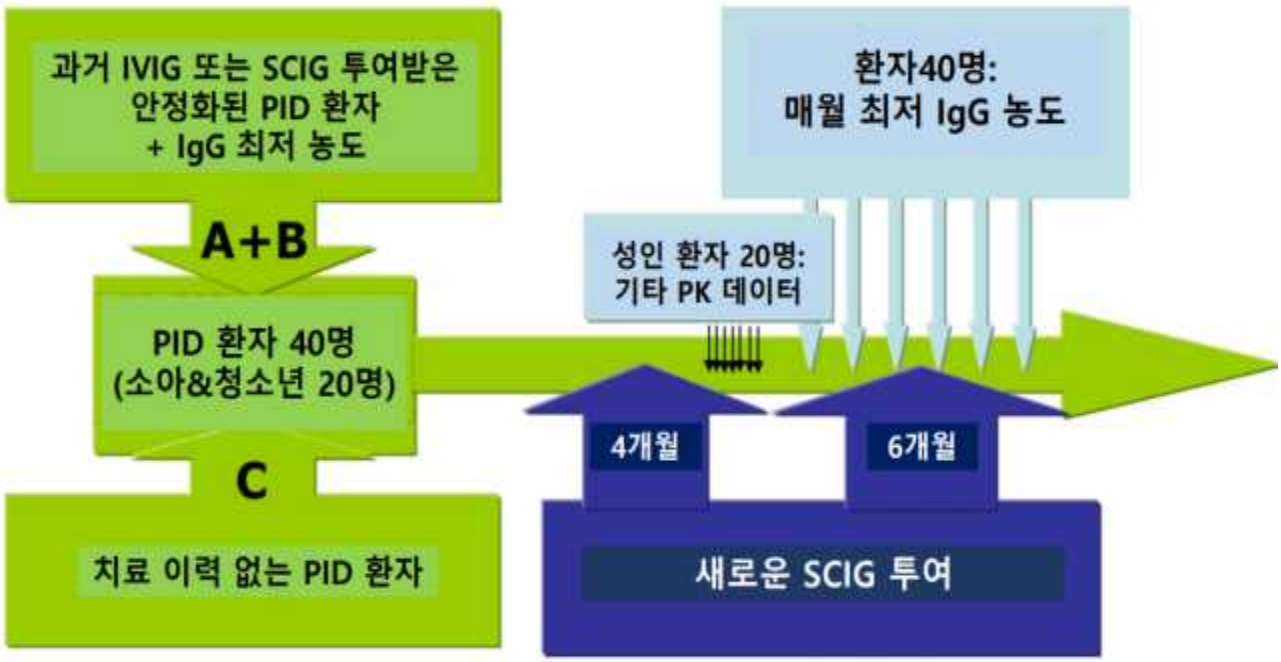
3.2.2 약동학 변수

1. IgG 최저 농도(IgG trough level)는 PID 환자 40명을 대상으로 조사해야 하며, 이들 중 20명은 소아 또는 청소년으로 하여 이 환자 집단을 대표하는 연령 분포를 확보한다. 새로운 IgG 제품을 4개월 동안 투여한 후부터 시작하여, 6개월 동안 다음 투여 이전에 임상시험용 의약품의 IgG 최저 농도를 평가한다. 측정된 월별 IgG 최저 농도를 예전 투여 제품(A 그룹 또는 A 그룹 + B 그룹)의 최소 2회 투여 시의 IgG 최저 농도와 비교해야 하고, C 그룹의 경우, 참고문헌 데이터의 최저 농도와 기술적 비교(descriptive comparison)가 필요하다.

2. 기타 약동학 변수(혈장 농도-시간 곡선 하 면적(AUC), Cmax 및 Tmax 포함)는 PID 성인 환자 20명 하위군에서 제품 투여 후 약 4개월 후부터 다음 투여 직전까지 반복적인 혈액 검체 채취를 통해 측정해야 하며, 참고문헌과의 비교가 필요하다.

면역글로불린의 많은 문헌자료를 고려할 때 별도의 소아 약동학 연구는 필수적이지는 않으며, 포함된 소아는 IgG 최저 농도에 대해서 평가해야 하며 AUC, Cmax 및 Tmax를 포함한 기타 약동학 변수에 대한 평가는 필요하지 않다.

약동학 시험 차트



IVIG 치료에서 SCIG 치료로 전환해야 하는 경우, SCIG의 초기 투여 용량은 용량조정계수(DAF)를 적용하거나, 환자별 IgG 최저 농도에 따라 설정할 수 있다.

IVIG와 SCIG의 약동학적 차이로 인한 동등한 전신 IgG 노출(AUC)을 보장하기 위해, IVIG과 SCIG 투여시 총 IgG의 정상상태(steady-state)에서의 AUC 비율로부터 DAF를 설정하고, 이 DAF를 이용하여 SCIG의 초회 투여 용량을 결정한다.

SCIG 투여를 시작한 이후에는 2~3개월 후의 임상 반응 변화, IgG 최저 농도 및 감염 상태를 모니터링하여 SCIG의 투여 용량을 추가 조정할 수 있다.

3.3 유효성

SCIG는 선천성 면역결핍 질환 및 이차성 면역결핍 치료를 위한 대체요법으로 사용된다.

3.3.1 선천성 면역결핍 질환 대체 치료

PID 환자를 대상으로 1년 동안 공개(open-label), 무대조(uncontrolled) 임상시험을 실시하여 유효성을 확인해야 하며 대상자 선정은 아래와 같은 통계적 요소를 고려해야 한다.

최소 40명의 환자가 포함되어야 하며, 이 중 약 절반은 소아와 청소년으로 하여 이 환자 집단을 대표하는 연령 분포를 확보한다. 겨울철에 감염률이 높으므로 계절적 편향을 피하기 위해 12개월 동안 환자의 추적조사를 실시한다.

권장하는 일차 유효성 평가변수는 연간 시험대상자별 중증 세균 감염 횟수이다(1.0건 미만 감염/시험대상자/년). 일차 유효성 분석에 포함시킬 중증 감염의 유형별 진단 기준을 임상시험계획서에 구체적으로 미리 규정해야 한다. 중증 세균 감염은 다음을 포함한다.

- 균혈증(bacteraemia) 또는 패혈증(sepsis)
- 세균성 수막염(bacterial meningitis)
- 골수염(osteomyelitis) 및 패혈성 관절염(septic arthritis)
- 세균성 폐렴(bacterial pneumonia)
- 내장 농양(visceral abscess)

이차 유효성 평가변수는 IgG 최저 농도(3.2 약동학 참조), 기타 모든 감염, 항생제 치료, 결석/결근 일수, 입원 및 발열이다.

통계적 고려사항

단측 검정과 1종 오류를 0.01로 하여 중증 감염증 발생률이 1 이상인 귀무가설을 최소 80%의 검정력으로 기각하기 위해서는, 임상시험 대상자의 수가 40명을 넘을 수 있다. 이차 유효성 평가변수와 그에 대한 통계적 분석을 임상시험계획서에 미리 규정해야 한다.

이 임상시험의 유효성 결과는 기능적 IgG의 결핍으로 인한 모든 종류의 PID에 적용할 수 있을 것이다.

3.3.2 다른 면역결핍 질환에 대한 대체 치료

PID에 대해 유효성이 증명되는 경우 아래 적응증을 인정할 수 있다.

- CLL 환자에게 발생하는 저감마글로불린혈증 및 재발성 세균감염증으로, 예방적 항생제 치료가 실패했거나 사용 금기인 경우
- MM 환자에게 발생하는 저감마글로불린혈증 및 재발성 세균감염증
- 동종 HSCT 전 및 후 환자의 저감마글로불린혈증

3.3.3 기타 적응증

기타 적응증은 관련 임상 데이터가 없는 경우에 인정되지 않으며 생물학적 데이터와 약동학 데이터만으로는 임상적 유효성을 뒷받침하기에 충분하지 않다.

기타 적응증에 대한 판매 허가를 위해서는 SCIG와 위약 또는 확립된 치료제와 비교하는 대조 임상시험이 필요하다.

3.4 안전성

제품의 안전성은 모든 관련된 안전성 발견 사항을 기반으로 평가된다. 포괄적인 위해성 관리 계획(risk management plan)을 신청 자료에 포함해 제출해야 한다.

3.4.1 이상사례

약동학 및 임상시험 중의 모든 이상사례를 반드시 기록하고, 인과관계, 심각성, 결과 및 예측성과 관련해서 분석해야 한다. 제출자료에 제시되지 않은 적응증에 대해서는 시험에서 도출된 안전성 자료를 보조 자료로 사용할 수 있다.

시험에서 나타난 안전성 실마리정보를 비교하려면 종합적인 베이스라인 데이터와 환자 이력 정보가 필수적이다. 안전성 실마리정보를 문헌에 기술된 자료 및 빈도와 비교해야 한다. 알려진 신호 및 발생률에서 편차 발생 시에는 설명이 필요하다. 가급적이면 국제공통의약용어(MedDRA)를 사용하여 이상사례를 보고한다.

안전성 평가에는 신규 제품 투여 후 일정 간격으로 반복되는 단기 및 국소 내약성(혈압, 심박수, 체온, 기타 이상사례 모니터링, 피부 반응)에 대한 모니터링을 포함해야 한다. 국소 내약성은 해부학적 국소성(anatomical localization), 주입 속도, 그리고 투여 부위 당 주입량과 관련해서 평가해야 한다.

모든 안전성 자료에는 소아 및 청소년에 대해 별도 평가 자료가 포함되어야 하며 성인 자료와 비교하여 불일치 사항을 기록해야 한다. 또한 위해성 관리 계획에 소아 대상의 시판 후 안전성 자료 수집이 계획되어야 한다.

첨가제 사용시(예: 새로운 첨가제, 새로운 투여경로, 이전 사용 대비 상당히 높은 투여량) 별도의 안전성 평가 자료를 제출해야 하며, 이 평가는 비임상 및 문헌자료의 요약을 포함해야 한다.

3.4.2 바이러스 및 기타 전염성 인자 관련 안전성

모든 혈장 유래 제품은 CTD Module 3의 제출자료를 통해 바이러스 안전성 및 기타 전염성 인자와 관련된 사항을 입증하여야 한다.

SCIG를 포함한 혈장 유래 제품 제조사는 공혈자의 선별, 개별혈장 및 수집혈장에서 특정 감염성 인자에 대한 스크리닝 검사, 그리고 제조공정 중 바이러스 불활화/제거 단계의 설정을 통해 바이러스 안전성을 확보하여야 한다. 또한 전염성 해면상 뇌증(TSE)을 포함하여 기타 새로운 병원체를 포함한 모든 전염성 인자도 바이러스 인자와 유사한 원칙이 적용된다. 제조사는 바이러스와 관련된 지침서 및 가이드라인을 준수해야 한다(혈장분획제제 품질평가 가이드라인, 혈장분획제제 등 바이러스 검증 평가 가이드라인(식품의약품안전처) 등 참조).

앞서 언급한 절차는 외피 바이러스에 대하여 제품의 바이러스 안전성 확보에 매우 효과적이나 A형 간염 바이러스 및 파보 바이러스 B19와 같은 비-외피 바이러스에 대해서는 효과가 제한적일 수 있다. 면역글로불린제제 사용에 따른 A형 간염 바이러스나 파보 바이러스 B19의 전파가 없음을 확인해 주는 임상 경험이 있으며, 면역글로불린제제 내의 항체 함량이 바이러스 안전성 확보에 중요한 기여를 한 것이라 추정된다.

임상시험에서 제품을 투여받은 환자로부터 확보한 모든 안전성 데이터를 제출하고 임상시험에서 계속하여 환자를 모니터링해야 한다. 또한 제품으로 치료한 환자에 대한 정보를 수집하고 감염이 발생하는 경우에 신속하게 대응하고 전면적인 조사를 실시할 수 있는 시스템이 구비되어 있음을 증명해야 한다. 임상시험에 참여한 환자로부터 채취한 치료 전의 혈장은 -70℃에서 보관하여 필요시 검사할 수 있어야 한다.

3.4.3 기타 안전성 문제

고용량의 SCIG를 투여하는 경우 헤마글루티닌(항-A, 항-B)과 항-D의 수동적 전파를 평가한다.

3.5 특수 집단

면역글로불린에 대한 많은 문헌을 고려할 때, 소아에 대한 별도의 약동학 연구는 필요하지 않으며, 최저 농도에 대해서만 평가하고, AUC, Cmax 및 Tmax를 포함한 기타 약동한 변수에 대한 평가는 필요하지 않다.

PID에 대한 유효성 평가의 경우, 환자 집단을 대표하는 연령 분포를 보이는 최소 20명의 소아가 포함되어야 한다. 겨울철에 감염률이 높으므로 계절적 편향을 피하기 위해 12개월 동안 추적조사를 실시해야 한다. 고령 집단의 경우 유익성/위해성은 확보된 성인 환자 자료로부터 외삽이 가능하므로, 고령자에 대한 구체적인 자료는 필요하지 않다.

4. 품목허가 후 제조방법 변경시 고려사항

제조방법 변경으로 인해 제품에 상당한 변화가 발생할 수 있으며, 그 결과 면역글로불린의 구조 또는 제품의 활성이나 안전성이 변경될 수 있다.

해당 제품의 제조방법이 변경되는 경우, 품목 허가권자는 변경 후와 변경 전의 제품이 품질, 안전성 및 유효성 측면에서 동등함을 증명해야 한다(생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인(식품의약품안전처) 참고).

순차적으로 품질 조사부터 시작하고, 필요시 비임상 및 임상시험을 실시해야 한다. 변경의 영향에 따라 제출할 임상 데이터의 범위를 결정하며, 변경 전 제품과 변경 후 제품을 비교하는 약동학 시험부터, 새로운 제품에 대해 요구되는 전체 임상 데이터 세트까지 다양할 수 있다. 결과적으로, 제조방법 변경이 제품의 유효성과 안전성에 미칠 잠재적 영향에 대한 평가 자료를 함께 제출하며, 임상시험 계획의 근거를 개괄적으로 설명하고 그 타당성을 제시해야 한다.

면역글로불린의 활성에 대한 중대한 영향을 배제할 수 없는 경우에는 PID 환자의 약동학 및 안전성 데이터가 요구된다. 생물학적 데이터 또는 약동학 자료가 원래 제제와 상당히 차이가 있다면 상기 3. 품목허가 신청 시 고려사항에서 기술된 기준에 부합해야 한다.

4.1 약동학

약동학 시험이 필요하다면, 혈장 농도-시간 AUC, Cmax 및 Tmax 및 최저 농도를 PID 성인 환자 20명을 상대로 평가하며, 투여 후 약 4개월 후부터 다음 주입 직전까지 반복하여 혈액 검체를 채취해 평가한다. 이 약동학 변수를 변경 전 제품의 데이터와 비교한다. 약동학 시험에 포함된 PID 환자는 3.4의 원칙에 따라 안전성에 대해 평가해야 한다.

5. 참고문헌

1) 정맥주사용 정상 사람 면역글로불린제제의 안전성·유효성 평가 가이드라인 (식품의약품안전처, 2017)
2) Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg) (EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 rev. 1)
3) Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2)
4) Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency (FDA, 2008)
5) Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular administration (EMA/CHMP/BPWP/143744/2011 rev. 1)

[부록] 피하주사용 정상 사람 면역글로불린제제의 임상시험 시놉시스(개요) 예시

제품명	*OOOO*
임상시험 제목	선천성 면역결핍 질환(Primary Immunodeficiency Diseases, PID) 환자에서의 사람 면역글로불린 피하 주사제 '*OOOO*'의 유효성, 내약성, 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 다기관 제3상 임상시험
시험기간	*OOOO*년 *OO*월 *OO*일 ~ *OOOO*년 *OO*월 *OO*일 (*OO*개월)
대상질환	선천성 면역결핍 질환 환자
시험단계 및 디자인	제3상, 공개, 전향적, 단일군, 다기관
시험목적	PID 환자를 대상으로 SCIG *OOOO*의 약동학, 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한다.
시험방법	PID 환자에서의 3개월 이상 정기적으로 IVIG를 정맥투여한 환자를 대상으로 한다. 스크리닝 단계 이후 4개월 동안 IVIG '*OOOO*' 및 SCIG '*OOOO*'를 투여하여 정상상태(steady-state) 조건이 되게 한다. 1) IVIG '*OOOO*'를 3~4주마다 2~3개월 동안 투여하고, 다음 투여 이전에 약동학을 평가한다. 2) SCIG '*OOOO*'를 1주마다 6개월 동안 투여하고, 다음 투여 이전에 약동학을 평가한다. * 1)과 2)의 약동학 결과를 이용하여 용량조정계수(DAF)를 구한다. 3) SCIG '*OOOO*'의 초기 투여 용량을 조정하거나 또는 IVIG와 동등한 용량으로 매주 한번 12개월 이상 투여하고 4주마다 약동학, 유효성, 안전성을 평가한다.
임상시험용 의약품	IVIG : *OOOO* SCIG : *OOOO*
용법·용량	IVIG '*OOOO*'를 2~3개월 동안 4주 동안 *O.O~O.O* g/kg(체중) 용량으로 3~4주 간격으로 정맥주사하고, SCIG '*OOOO*'를 4개월 동안 이전의 IVIG 용량에 용량조정계수를 적용한 용량 또는 *O.O~O.O* g/kg(체중) 용량으로 매주 피하주사한다. 이후 12개월의 유효성 평가 기간 동안 SCIG의 용량은 IVIG와 SCIG의 IgG 최저 수준을 평가하여, SCIG 용량을 개별화하거나 용량조정계수를 적용하여 12개월 동안 투여한다.
시험대상자 수	성인 및 소아 환자 최소 *OO*명 이상(*OO*명은 소아 또는 청소년)
선정기준	1) 본 임상시험에 본인 또는 법적 대리인의 서면 동의를 얻은 시험대상자 2) 선천성 면역결핍 질환 환자 3) 임상시험용 의약품 투여 전 최소 3개월 동안 3주 또는 4주 간격으로 IVIG 치료를 받은 환자 4) 시험약 투여 이전에 최소 3개월 동안 혈중 IgG 최저 농도가 5 g/L 이상 이어야 함 5) 가임기 여성의 경우 의료적으로 승인된 피임방법을 사용하고 임신테스트 결과에서 음성인 자
제외기준	1) 스크리닝 시점에 지속적인 중증 세균 감염이 있는 환자 2) 면역글로불린이나 다른 혈액 제품에 대한 알레르기 반응이 있는 환자 3) 면역글로불린 A의 항체가 있는 환자 4) 임신 가능성 또는 임신 중이거나 수유 중인 여성 5) 스크리닝에서 인간면역결핍 바이러스(HIV), C형 간염 바이러스(HCV) 또는 B형 간염 바이러스(HBV)에 양성 결과가 있는 환자 6) 이전 3개월 이내에 임상시험용 혈액제제, 혈장 유래 의약품을 투여받은 환자 7) 혈전증의 병력이 있는 자 8) 면역억제제나 면역조절제를 처방받은 경우

평가변수	[약동학 변수] - *OO*명 이상의 PID 환자(*OO*명 소아 또는 청소년)를 대상으로 하며 소아 환자는 채혈 수를 줄이기 위해 IgG 최저 농도를 측정하고, 성인 환자는 IgG 최저 농도와 기타 약동학(AUC, Cmax, Cmin, Tmax 등)을 측정한다. - IgG subclasses 농도(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), 특정 항체(예: *Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae, Clostridium tetani*, measles) 농도 등을 측정한다. · Dose adjustment factor (DAF, 용량조정계수) - SC 및 IV 투여의 steady-state에서의 동등한 전신 노출(AUC)에 대한 비율로부터 용량조정계수를 계산하고, 용량조정계수를 적용하여 SCIG의 초기 용량을 계산한다. · SCIG 초기 주간 용량(Initial weekly dose, grams) = [IVIG 용량(g) / IVIG 투여 간격(weeks)] x DAF $SCIG\ weekly\ dose\ (g) = \frac{\mathrm{Previous}\ IVIG\ dose\ (g)}{Number\ of\ weeks\ between\ IVIG\ doses} \times DAF$ [유효성 평가변수] 1) 일차 유효성 평가변수 - 연간 Serious Bacterial Infections (SBI, 중증 세균 감염) 발생률 (1.0건 미만 감염/시험대상자/년) 2) 이차 유효성 평가변수 - 기타 모든 감염률, 항생제 치료일, 결석일/결근일, 입원일, 발열일 등 [안전성 평가변수] 1) 이상사례 2) 단기 및 국소 내약성에 대한 모니터링, 소아 및 청소년에 대한 별도 평가자료 포함 3) 첨가제 안전성 자료 4) 바이러스 및 기타 전염성인자 관련 안전성(HIV-1/2, HCV, HBV, HAV 또는 파보바이러스 B19로 인한 감염) 5) 신체검사, 임상 실험실 검사

본 예시는 피하주사용 정상 사람 면역글로불린제제의 임상시험을 위한 참고 자료이며 예시에 설정된 주요 평가 기준 등은 개발 품목의 특성, 국내·외 상황 등에 따라 달라질 수 있습니다.

피하주사용 정상 사람 면역글로불린제제의 임상평가 가이드라인(민원인 안내서)

발 행 일	2024년 10월
발 행 인	식품의약품안전평가원장 강석연
편집위원장	바이오생약심사부장 최영주
편 집 위 원	김재옥, 심영훈, 김연희, 이연희, 장석기, 박상미, 양미숙, 송주경, 이은경, 박소영, 신진영, 이 현, 이은조, 송민지, 신숙진, 윤희성, 권혜진, 이유진, 이경윤, 천수정
발 행 부 서	식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과

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

공익신고자 보호제도란?

공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익 보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

식약처 홈페이지(www.mfds.go.kr) > 국민소통 >국민신문고 > 공직자 부조리신고