

등록번호

안내서-

청렴^한세상

항암제의 피임 권장 가이드라인[안] [민원인 안내서]

2024. 10.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 종양항생약품과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

항암제의 피임 권장 가이드라인(안)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 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 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2024 년 10 월 일		
담당자 확 인(부서장)		안 미 령

이 안내서는 항암제의 임상시험 및 허가사항에서 피임과 관련된 고려사항에 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 2024년 10월 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 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 중앙항생약품과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3078

팩스번호: 043-719-3000

목 차

1. 서론	1
2. 관련 규정	1
3. 적용 범위	1
4. 일반적 고려사항	2
5. 권장 피임 기간	2
5.1. 유전독성(Genotoxic) 항암제 - 남성	2
5.2. 유전독성(Genotoxic) 항암제 - 여성	3
5.3. 비-유전독성(Nongenotoxic) 항암제	3
6. 임상시험 설계 시 고려사항	4
7. 의약품 허가사항 작성 시 고려사항	5
8. 참고 자료	7

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-	2024.10.30.	제정

항암제의 피임 권장 가이드라인(안)

1. 서론

체세포와 생식세포의 유전적 변형은 인체에 중대한 영향을 미칠 수 있다. 특히 생식세포의 돌연변이 또는 태아 수준에서의 유전적 손상은 자연 유산, 불임 또는 자손과 후속 세대에 대한 비가역적 손상으로 이어질 수 있다. 따라서 환자들은 의약품이 DNA 및 염색체에 미칠 수 있는 손상과 임신 시점에 생식세포에 대한 위험을 최소화할 수 있도록 의약품의 투여 기간과 투여 종료 후 일정 기간 동안 매우 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

본 가이드라인은 항암제를 투여받는 환자에서 발생 가능한 유전적 손상의 잠재적인 위험을 최소화하고, 항암제의 개발 과정과 허가 후 사용에서 적절한 피임 기간을 결정하기 위한 권고사항을 안내함으로써 의약품 개발에 도움을 주고자 마련하였다.

2. 관련 규정

관련 규정은 다음과 같다.

「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시)

「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)

본 가이드라인은 다음의 가이드라인과 함께 적용되어야 한다.

‘항암제의 비임상시험 가이드라인’(민원인 안내서)

‘항암제 비임상시험 가이드라인 질의응답집’(민원인 안내서)

3. 적용 범위

본 가이드라인은 중증 및 생명을 위협하는 악성 종양이 있는 진행성 암을 치료하기

위한 저분자(small molecule) 의약품에 적용된다. 그 외 방사성 의약품, 세포치료제, 유전자치료제, 암 치료 목적의 백신 및 생약 성분의 항암제 등은 별도의 논의가 필요하다.

본 가이드라인은 수태능 또는 발달 중인 배태자에 미치는 잠재적 위험에 대한 고려사항은 포함하지 않는다. 일반적으로 진행성 악성 종양이 있는 환자의 치료를 목적으로 하는 항암제는 임상시험 수행 시 배태자 발생에 대한 독성시험 자료가 요구되지 않으며, 품목허가 시점까지 수태능 및 초기배 발생, 출생 전·후 발생 및 모체기능에 미치는 영향이 평가되지 않을 수도 있기 때문이다. 아울러 임상시험 중 임부를 완전히 제외하고 충분한 임신 검사와 매우 효과적인 피임법을 사용할 경우, 배태자에 대해 의도하지 않은 노출의 위험을 최소화할 수 있다.

4. 일반적 고려사항

비임상시험 결과에서 유전독성의 위험이 있다고 판단되는 경우, 항암제의 개발 과정과 허가 후 사용에서 투여 기간과 투여 종료 후 일정 기간 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하도록 해야 한다. 이때 권장되는 피임 기간은 유전독성 위험이 있는 대사체에도 동일하게 적용할 수 있다.

설정된 피임 기간에 대한 과학적 근거는 비임상시험 결과와 함께 제시되어야 한다. 만약 해당 의약품이 체내에서 매우 빠르게 소실되어 소실반감기 5배의 기간이 1주일 미만인 경우, 최소 피임 기간은 1주일로 설정할 수 있다. 만약 소실반감기 5배의 기간이 1주일을 초과하는 의약품의 경우, 1개월 단위로 올림하여 설정할 수 있다(예: 소실반감기의 5배 기간이 10일인 경우 1개월로 설정).

5. 권장 피임 기간

5.1. 유전독성(Genotoxic) 항암제 - 남성

유전독성이 있는 의약품은 정자의 DNA에 손상을 줄 수 있으며, 잠재적으로 여성 파트너의 배아 또는 태아에 부작용을 초래할 수 있다. 따라서 정자의 생성과 부고환에서의 성숙 기간(약 90일)을 고려할 때, 의약품의 투여 기간과 투여 종료 후

해당 의약품의 전신 노출이 끝난 시점(소실반감기의 최소 5배 이상)부터 3개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하면 의약품에 의한 배아 및 태아의 부정적인 영향이 나타날 위험을 최소화할 수 있다(표 1 참조).

5.2. 유전독성(Genotoxic) 항암제 - 여성

유전독성이 있는 의약품은 배아 또는 태아에 직접적인 영향을 미치거나 난모 세포의 DNA에 손상을 줄 수 있다. 따라서 난포의 형성 및 난자의 성숙 기간(약 6개월)을 고려할 때, 의약품의 투여 기간과 투여 종료 후 해당 의약품의 전신 노출이 끝난 시점(소실반감기의 최소 5배 이상)부터 6개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하면 의약품에 의한 배아 및 태아의 부정적인 영향이 나타날 위험을 최소화할 수 있다(표 1 참조).

다만 유전독성 시험 결과에서 염색체의 수적 이상(Aneugenic) 만이 확인된 경우, 해당 의약품은 난자의 형성 시기 중 염색체의 분열에 따른 수적 이상의 영향을 받는 난모 세포(Oocyte)의 분열 기간에 한하여 영향을 줄 수 있다. 따라서 의약품의 투여 기간과 투여 종료 후 해당 의약품의 전신 노출이 끝난 시점(소실반감기의 최소 5배 이상)부터 여성의 일반적인 월경 주기인 1개월을 피임 기간으로 설정할 수 있다.

5.3. 비-유전독성(Nongenotoxic) 항암제

일반적으로 비임상시험을 통한 의약품의 위해성 불확실성 감소에는 한계가 있다. 또한 일부 저분자 의약품의 경우 체내 또는 정액에 축적될 수 있으며, 의약품 또는 그 대사체가 정액을 통해 여성으로 전달될 가능성이 있기 때문에 언제나 초기형성 또는 배태자 치사의 위험이 있다. 따라서 의약품의 투여 기간과 투여 종료 후 해당 의약품의 전신 노출이 끝난 시점(소실반감기의 최소 5배 이상)까지 매우 효과적인 피임법을 사용하는 것이 권장된다(표 1 참조).

표 1. 의약품의 투여 종료 후 피임 기간에 대한 권장사항

구분	성별	피임 기간
유전독성 항암제	남성	소실반감기의 최소 5배 + 3개월
	여성	소실반감기의 최소 5배 + 6개월
비-유전독성 항암제	-	소실반감기의 최소 5배

* 소실반감기 5배의 기간이 1주일 미만인 경우, 최소 피임 기간은 1주일로 설정할 수 있음
소실반감기 5배의 기간이 1주일을 초과하는 경우, 최소 피임 기간은 1개월 단위로 올림하여 설정할 수 있음

6. 임상시험 설계 시 고려사항

의약품의 개발 단계에서는 임상시험 설계 시 시험대상자의 선정·제외기준 중 해당 의약품의 투여 기간과 투여 종료 후 일정 기간 동안 매우 효과적인 피임법을 사용할 것을 동의한 환자만을 모집할 수 있다.

□ 유전독성이 있는 항암제의 임상시험계획서 작성 예시

· 시험대상자 선정기준

- 1) 정관 절제술을 받지 않았거나 임신 가능성이 있는 여성* 파트너가 있는 남성 환자의 경우, 임상시험의 전체 기간과 임상시험용의약품의 마지막 투여 후 최소 XX주 동안 매우 효과적인 피임법을 따르고 동일한 기간 동안 정자를 기증하지 않는 것에 동의해야 한다.
- 2) 임신 가능성이 있는 여성* 환자의 경우, 임상시험의 전체 기간과 임상시험용의약품의 마지막 투여 후 최소 XX주 동안 매우 효과적인 피임법을 따르고 동일한 기간 동안 난자를 기증하지 않는 것에 동의해야 한다.

*임신 가능성이 있는 여성의 경우 아래의 사항을 제외한 초경부터 폐경 이후까지의 모든 여성을 의미한다.

· 다음 중 하나에 해당하는 초경부터 폐경 전 여성

가) 적절하게 확인된 자궁 적출술

나) 적절하게 확인된 양측 난관 절제술

다) 적절하게 확인된 양측 난소 절제술

라) 적절하게 확인된 양측 난관 폐쇄

· 참고 : 시험기관 담당자의 환자 의무기록, 건강검진 또는 병력에 대한 문진을 통해 기록을 얻을 수 있다.

· 폐경 후 상태는 대체 가능한 다른 의학적 원인이 없이 최소 12개월 이상 발생한 무월경으로 정의한다. 폐경 후 범위에 해당하는 높은 난포자극호르몬 수치를 통해 여성의 폐경 상태를 확인할 수 있으나, 호르몬 피임제 또는 호르몬 대체 요법을 사용하는 여성의 경우 난포자극호르몬 수치만으로 판단할 수 없다.

· 시험대상자 제외기준

1) 임부, 수유부 또는 임신 계획이 있는 가임기의 여성

- 임신 가능성이 있는 여성 환자의 경우 스크리닝 시점에 수행한 혈청 임신 검사의 음성 결과를 확인한 후에 임상시험에 등록할 수 있다.

· 임신 및 출산에 관한 정보의 수집

- 동 임상시험에 참여하는 모든 시험대상자는 임상시험용의약품의 치료 시작 시점부터 마지막 투여 종료 후 XX주까지 발생하는 임신 정보를 수집한다. 여성 환자의 경우 본인의 임신이며, 남성 환자의 경우 여성 파트너가 임신하게 되는 경우를 말한다.

- 임신 사실을 인지한 경우 해당 임신 결과를 확인하기 위한 추적이 필요하며, 시험자는 임신한 환자(또는 여성 파트너)와 태아에 대한 모든 정보를 수집하기 위한 노력을 수행한다. 유산은 태아의 상태와는 무관하게 모두 보고한다.

- 임신 자체가 이상반응 또는 중대한 이상반응으로 간주되지는 않으나, 임신과 관련된 합병증은 이상반응 또는 중대한 이상반응으로 보고한다.

- 임상시험 중 임신한 모든 여성 환자는 유익성-위해성 균형에 대한 평가 및 고찰을 통해 시험치료의 중단 등의 적절한 조치를 받고 해당 결과를 보고한다.

7. 의약품 허가사항 작성 시 고려사항

의약품의 허가사항은 사용상의 주의사항 중 임신 가능성이 있는 여성 및 가임기 여성 파트너가 있는 남성 환자에 대한 정보로 제공한다. 필요시 전문가를 위한 정보

중 독성시험 정보 항에 해당 근거가 된 비임상시험 결과를 기재할 수 있다.

□ 유전독성이 있는 의약품의 허가사항 작성 예시

· 사용상의 주의사항 중 임부에 대한 투여 항

- 임신 가능성이 있는 여성 파트너가 있는 남성 환자 또는 임신 가능성이 있는 여성 환자의 경우, 이 약의 투여 이전에 여성 환자(또는 여성 파트너)의 임신 상태를 확인해야 한다.
- 임신 가능성이 있는 여성 파트너가 있는 남성 환자는 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 후 X개월(동 약물의 소실 반감기의 5배 및 추가 3개월 포함) 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
- 임신 가능성이 있는 여성 환자는 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 후 X개월(동 약물의 소실 반감기의 5배 및 추가 1개월 포함) 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

· 전문가를 위한 정보 중 독성정보 항


- 동 품목은 포유류 배양세포를 이용한 *in vitro* 마우스 림포마 TK 시험 및 랫트 골수 소핵을 이용한 *in vivo* 시험에서 염색체의 수적 이상(aneugenic)이 나타났다. 그러나 동 품목은 *in vitro* 박테리아 복귀 돌연변이(*Ames*) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았다.

8. 참고 자료

- 1) Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry, FDA, 2019
- 2) SWP/NcWP recommendations on the duration of contraception following the end of treatment with a genotoxic drug, EMA, 2017

항암제 임상시험 및 허가사항의 피임 권장 가이드라인(안)

발행일	2024년 10월 30일
발행인	강 석 연
편집위원장	김 영 립
편집위원	식품의약품안전평가원, 의약품심사부 종양항생약품과 안미령, 박소라, 김지명, 서정원, 구민지, 이소라
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부 종양항생약품과



“청렴한 식약처
국민 안심의 시작”

공익신고자 보호제도란?
- 공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신분보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

♣ **보호조치 요구 방법**
우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호지원과 / 전화 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949

【공직자 부조리 및 공익신고안내】 ★★ 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.
▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고” 공직자 부조리 신고” 코너
▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통” 신고센터 > 부패·공익신고 상담” 코너