

가이드라인 관리번호 : #####

정맥주사용 정상 사람 면역글로불린제제의 안전성·유효성 평가 가이드라인(안)(민원인 안내서)

Guidance on the Safety and Efficacy Evaluation of
Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration

DRAFT

2017. 11. (예 정)



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

제·개정 이력서

정맥주사용 정상 사람 면역글로불린제제의
안전성·유효성 평가 가이드라인(안)(민원인 안내서)

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0000-00	2017.11.00	제정

지침·가이드라인·해설서 (지침 등) 재분류 점검표

지침 등 명칭

정맥주사용 정상 사람 면역글로불린제제의 안전성유효성 평가 가이드라인(안)(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

폐지대상 여부	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규) 등을 나열하는 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 또는 일일 명령에 해당하는 내용입니까?		<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?		<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?		<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 폐지 대상입니다. 폐지 대상에 해당합니까?		<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
등록대상 세부정보	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (지침)		<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 특정한 사안 등에 대하여 식약처의 입장을 기술하는 것입니까? (가이드라인)		<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 질의·응답하는 형태입니까? (해설서)		<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 내부 직원용(위임·위탁기관 직원 포함)에 해당합니까? ("예"인 경우, 지침에 해당)		<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외부(관련 협회, 민원인 등) 참고용에 해당합니까? ("예"인 경우, 가이드라인 또는 해설서에 해당)		<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
등록번호	B1-2008-3-020	현행분류	<input type="checkbox"/> 지침 <input checked="" type="checkbox"/> 가이드라인 <input type="checkbox"/> 해설서
분류 적정성	<input type="checkbox"/> 해당 지침 등의 분류가 적정합니까?		<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> "아니오"인 경우 변경분류 사항에 체크하여 주십시오 <input type="checkbox"/> 지침 <input type="checkbox"/> 가이드라인 <input type="checkbox"/> 해설서		
	<input type="checkbox"/> 지침에 해당하는 경우, 예규로 전환이 필요합니까? <small>*"예규"란 행정사무의 통일을 기하기 위한 것으로 반복적 행정사무의 처리 기준을 제시하는 행정규칙의 형태로, 식약처 전 부서에 해당하는 사항임</small>		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
<p>상기 사항에 대하여 확인하였음.</p> <p>2017년 11월 00일</p> <p style="display: flex; justify-content: space-between;"> 확 인(부서장) 백 선 영 (서 명) </p>			

이 안내서는 바이오, 생약, 화장품의 허가 관련 질의에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한 본 안내서는 2017년 11월 00일 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 : 043-719-3451

팩스번호 : 043-719-3450

목 차

약어	2
1. 서론	
1.1. 목적	3
1.2. 배경	3
1.3. 적용범위	4
2. 일반적 고려사항	4
2.1. 유효성	4
2.2. 안전성	4
3. 품목허가 신청 시 고려사항	6
3.1. 생물학적 데이터	6
3.2. 약동학	8
3.3. 유효성	11
3.4. 안전성	15
4. 품목허가 후 제조방법 변경 시 고려사항	18
4.1. 공통사항	18
4.2. 생물학적 데이터	19
4.3. 약동학	19
4.4. 유효성 및 안전성	19
5. 참고문헌	20

약 어

ART	Adverse Reaction Terminology
ADCC	Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity
AUC	Area Under the Curve, 곡선 하 면적
CIDP	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, 만성 염증성 탈수초성 다발 신경병증
CLL	Chronic Lymphocytic Leukaemia, 만성 림프구성 백혈병
DAT	Direct Antiglobulin Test(= Direct Coombs' Test), 직접 항글로불린 검사
GBS	Guillain Barre Syndrome, 길랑바레증후군
ITP	Primary Immune Thrombocytopenia, 특발혈소판감소자색반병
IVIG	Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration, 정맥주사용 정상 사람 면역글로불린 제제
KD	Kawasaki Disease, 가와사키병
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MM	Multiple Myeloma, 다발성 골수종
MMN	Multifocal Motor Neuropathy, 다초점성 운동 신경병증
PID	Primary Immunodeficiency Disease, 선천성 면역결핍 질환
PKA	Prekallikrein Activator
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathy, 전염성 해면양뇌증

정맥주사용 정상 사람 면역글로블린제제의 안전성·유효성 평가 가이드라인(안)

1. 서론

1.1. 목적

본 가이드라인은 IVIG에 대한 임상시험의 계획 및 평가방법 등 임상시험 실시에 필요한 권고사항을 임상시험 수행자에게 제공함과 동시에 임상시험 계획서의 심사에 활용하여 임상시험의 표준화·국제화함으로써, 제품에 대한 안전성과 유효성을 확보하는데 그 목적이 있다.

1.2. 배경

IVIG를 포함한 사람 유래 다클론 면역글로블린제제는 PID에 대한 대체치료제로 오랫동안 사용되어 왔다. IVIG는 다수의 건강한 헌혈자들이 제공한 혈장을 풀링(pooling)하여 제조되며, 여러 감염인자에 대한 항체를 함유하고 있다.

일반적으로 IVIG는 다양한 종류의 세균, 바이러스, 기타 감염성 인자 항원, 심지어 많은 자가 항원을 인식한다. 그러므로 IVIG의 적응증은 크게 “대체치료(replacement therapy)”와 “면역조절효과(immunomodulatory effect)”로 나눌 수 있다. 우리나라에서 IVIG는 (1) 저 또는 무감마글로블린혈증, (2) 중증감염증에 항생물질과 병용, (3) ITP(타제가 무효로서 현저한 출혈 경향이 있고, 외과적 처치 또는 출산 등 일시적 지혈관리를 필요로 하는 경우), (4) GBS, (5) KD(KD와 관련된 관상동맥 합병증 예방 목적)에 허가받아 사용되고 있으며, (1)~(2)는 “대체치료”에, (3)~(5)는 “면역조절효과”에 해당한다.

IVIG의 “대체치료” 대상인 면역 결핍 질환은 어느 정도 충분히 규명된 반면, “면역조절 효과”는 제한적인 수의 질병에서만 증명되었다.

1.3. 적용범위

본 가이드라인은 혈장 유래 IVIG의 품목허가 신청 및 품목허가 후 제조공정에 대한 중대한 변경(예, 바이러스 불활화/제거 단계 추가, 새로운 정제 절차) 시 제출해야하는 생물학적 데이터, 약동학, 임상 시험, 환자 추적 조사 등의 정보를 설명한다. 절단 또는 화학적 변형 제품은 이 문서의 대상이 아니다. 또한 품질 측면도 이 가이드라인의 범위를 벗어난다.

2. 일반적 고려사항

2.1. 유효성

아래 적응증을 대상으로 IVIG의 허가를 받고자 할 때 중요한 요소는 일차 및 이차 체액성 면역결핍증과 ITP 환자에서 안전성과 유효성에 관한 임상 증거와 생물학적 데이터이다. IVIG에서 아래 적응증은 확립된 것으로 간주되며, 이 가이드라인에서는 임상 시험 설계에 대한 일반 원칙을 기술한다. 다른 자가 면역 질환(특히, MMN, CIDP, Myasthenia Gravis Exacerbations)에 대해서는 확증 데이터가 필요하다. 다른 적응증에 대해서는 관련 임상 데이터가 필요하다.

대체치료:

- 항체 생산 능력이 손상된 PID
- 예방적 항체 치료가 실패한 만성 림프구성 백혈병 환자에서 발생하는 재발성 세균 감염증과 저감마글로불린혈증
- 폐렴구균 면역 접종에 반응을 보이지 않은 안정기(In plateau phase) MM 환자에서 발생하는 재발성 세균 감염증과 저감마글로불린혈증
- 선천성 에이즈와 재발성 세균 감염증 소아와 청소년 환자
- 동종 조혈 줄기 세포 이식 이후 환자의 저감마글로불린혈증

면역조절효과:

- ITP(혈소판 수치를 바로 잡기 위한 수술 이전이나 출혈 위험이 큰 환자)
- GBS
- KD

2.2. 안전성

2.2.1. 일반원칙

지금까지 IVIG의 임상시험에서 발생한 이상반응은 제품 자체, 최대 주입(infusion) 속도, 환자 집단, 적응증에 따라 큰 차이를 보였다. 이러한 이유 때문에 IVIG의 안전성 프로파일은 각 제품별로 독립적으로 평가되어야 한다. 제품의 안전성은 안전성 연구결과와 이에 대한 분석을 종합하여 평가한다.

2.2.2. 이상사례

임상 시험 시에 발생한 모든 이상사례를 기록하고 보고하여야 한다. 제품과의 관련성과 상관없이 IVIG 투여와 관련하여 발생한 모든 이상사례를 포함해야 한다. 인과관계, 심각성, 결과, 예상 여부 등을 분석한다. MedDRA나 WHO ART와 같은 코드화된 표준 이상반응 용어를 사용하여 이상반응을 보고하고 분석할 것을 권고한다. 데이터 수집 주기와 방법, 추적 조사 기간 등을 임상시험계획서에 구체적으로 규정한다. 허가 신청 문서에서 청구하지 않은 적응증을 대상으로 실시한 임상 시험의 안전성 데이터를 보조 데이터로 활용할 수 있다.

2.2.3. 전염성 인자

IVIG를 포함하여 혈장 유래 제품 제조업체는 헌혈자 선정, 개별 헌혈과 혈장품을 대상으로 특정 감염 인자 선별 검사 실시, 제조 공정에 효과적인 바이러스 불활화 및 제거 단계 포함 등을 통해 최적의 바이러스 안전성을 확보해야 한다. 앞서 설명한 절차는 외피 바이러스와 관련하여 제품의 바이러스 안전성 확보에 매우 효과가 있는 것으로 간주된다. 하지만 A형 간염 바이러스나 파코바이러스 B19 등 비외피

바이러스에는 효과가 제한적일 수 있다. 면역글로불린 사용에 따른 A형 간염 바이러스나 파보바이러스 B19의 전파 결여에 대한 임상 경험이 긍정적이며, 항체 함량이 바이러스 안전성 확보에 중요한 기여를 하는 것으로 추정된다. 그럼에도 불구하고 신청업체는 임상 시험 시에 제품을 투여 받은 환자로부터 확보한 모든 데이터를 제출해야 한다. 시험자는 일반적으로 실시하는 환자 모니터링을 계속해야 한다. 신청업체는 제품을 투여 받은 환자에 관한 정보를 수집하고 감염이 발생하는 경우에 신속하게 대응하고 전면적인 조사를 실시하는 시스템이 구비되어 있음을 증명해야 한다. 완전히 새로운 제조 공정으로 제조되는 제품인 경우에는 다른 원칙이 적용될 수 있다. 이와 같은 제품의 허가 신청 시에는 사전에 규제 기관과 협의한다. TSE와 기타 새로운 병원체를 포함한 다른 전염성 인자도 바이러스 인자와 유사한 원칙이 적용된다.

2.2.4. 기타

고용량의 IVIG를 투여하는 경우에는 헤마글루티닌(항-A/항-B)과 항-D의 수동 전파를 평가한다.

3. 품목허가 신청 시 고려사항

3.1. 생물학적 데이터

배치 간 일관성과 관련된 적절한 문서를 CTD Module 3에 포함시키며, 이때 공정서의 기준에 부합해야 한다. 하지만 IVIG 제제의 안전성 프로파일 이외에도 약력학 및 치료 활성 관련 데이터도 필요하다. 이때 아래에 기술하는 항목에 관한 데이터를 포함시키며, CTD Module 5에 요약하면서 CTD Module 3의 해당 부분을 참조시킨다(해당되는 경우).

3.1.1. 생물학적 특성

공통

- 분자 크기 분포 : 단량체, 이량체, 중합물, 분해산물의 함량
- 불순물(단백질(IgA, IgM, IgE), 기타)

약리학 및 치료 활성

- IgG Subclass 분포
- 다음에 대하여 임상적으로 연관성이 있는 항체의 함량
 - 세균(예) : *C. diphtheriae*, *H. influenzae* B형, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*
 - 바이러스(예) A형/B형 간염 바이러스, 거대세포바이러스, 수두-대상포진 바이러스, 풍진 바이러스, 홍역 바이러스, 파보바이러스 B19, 소아마비 바이러스 I형

기타

- 항보체 활성
- 항-A/항-B 혈구 응집
- 용혈소(일반적으로 항-A/항-B)
- 항-D 항체
- PKA

3.1.2. 생물학적 활성

- 체내/체외 중화 항체 정량(중화 항체 활성을 주장하는 경우)
- Fab/Fc 기능(기능적 완전성) : 항체 유도 보체 고정, 옵소닌화, 포식작용, ADCC

다음과 같은 체외/체내 모델의 연관성과 신청한 적응증에 따라 자가 면역 질환에 대한 항염증 활성과 면역 조절

- 체외 자가 항체 활성 저해 능력
- 실험적 자가 면역 모델

3.2. 약동학

약력학 데이터는 제품의 약리학적 활성과 유효성을 뒷받침하는데 필수적이며, 제품마다 다를 수 있다. 품목허가 시 IVIG의 분포, 대사 및 배설에 관한 약동학 자료를 제출할 것을 권고한다. 이와 같은 자료는 임상시험용 IVIG와 허가받은 IVIG의 자료 비교를 위한 근거가 되며 제품의 최적 용법·용량을 결정하는데도 도움이 된다.

3.2.1. 약동학 변수

PID 환자 40명을 상대로 최저 IgG 농도를 조사하며, 이 가운데 20명은 소아 또는 청소년으로 하여 이 환자 집단을 대표하는 연령 분포를 확보한다. 제품을 5~6회 투여한 이후 시작하여, 6개월 동안 각 주입 이전에 임상 시험 의약품의 최저 IgG 농도를 평가한다. 최저 IgG 농도와 치료 간격을 예전 제품(앞서 치료 받은 환자인 경우)이나 참고문헌 데이터(IVIG 치료를 받은 적이 없는 환자인 경우)의 최저 농도와 치료 간격과 비교하여 동등성 기준의 타당성을 증명한다.

전체 약동학 연구 피험자 코호트와 IVIG 투여 일정에 따른 하위 그룹(예 : 매 3주 대 매 4주 투여)에 대하여 약동학 변수를 계산한다. 이와 같은 자료는 치료적 확증 임상시험의 일부로도 얻을 수 있다. 과거 정보와 비교하는 단일군 연구나 양성대조로서 허가받은 제품을 사용하는 교차 또는 평행 연구도 가능하다. 만약 전자를 택한다면 단일군으로 12개월 치료적 확증 임상시험의 일부로 약동학 연구를 실시하고 다음 사항을 포함하도록 한다.

- 이전에 사용한 IVIG에서 얻은 평형상태(steady-state)에서의 최저 총 IgG 농도
- 혈장 농도-시간 곡선, 반감기, AUC(AUC_{0-t}, AUC_{0-무한대}), 분포 용적, C_{max}, 배설률 상수를 산출하는데 충분한 혈장 총 IgG 농도 및 특이 항체(예 : anti pneumococcal capsular polysaccharide, anti *Haemophilus influenzae*) 농도. 항체 측정에 필요한 혈청 시료는 3~5 추정 반감기 동안 “세정(wash out)” 기간을 가진 후에 채취하며, 이 기간 동안 피험자는 임상시험용 IVIG를 정기적으로 투여 받는다. 약동학 변수를 도출하기 위해 사용한 약동학 모델 선택에 대한 타당성을

제시하여야 한다.

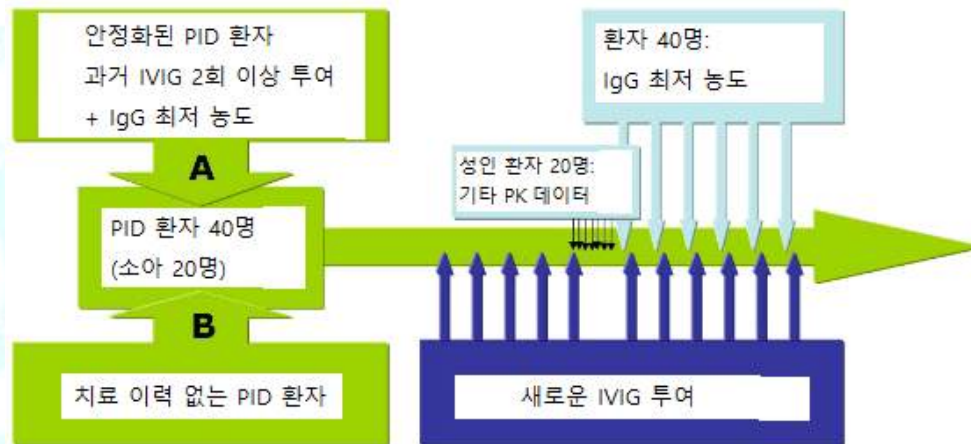
- 연구를 수행하는 동안 IVIG를 주입하기 전에 최저 IgG 농도를 측정한다. 평형상태에 도달한 이후에(즉, 임상시험용 의약품을 주기적으로 투여하는 동안 약 5회 반감기가 지난 후) 최소 1번 이상 subclass IgG 농도를 측정한다. 수용 가능한 최소 농도 값을 임상시험계획서에 명시하고 타당성을 제시하는 것이 적절하다. 추정 반감기 5회에 해당하는 시점이나 그 이후에 어떤 시점에서라도 목표한 최저 농도에 도달하지 않은 피험자의 비율을 임상시험 결과보고서에 기술한다. 만약 약 동학 연구나 치료적 확증 임상시험의 일부로 연구를 수행할 때 대조군을 포함시키지 않았다면, 임상시험용 의약품에서 얻은 최저 IgG 농도와 현재 허가 받은 IVIG 제품의 과거 정보와 비교할 것을 권고한다.
- 관찰된 또는 계산된 약동학 변수에 근거하여 권장 용량 스케줄을 결정하는 계획을 수립하고 이를 임상시험계획서에 포함시켜야 한다. 이전에 치료받은 적이 없는 환자인 경우에는 평형상태에 도달하는 시간을 결정할 것을 권고한다.

3.2.2. 약동학 집단

IVIG 치료로 이미 안정화된 PID 환자(A 그룹)이나 IVIG 치료를 받은 적이 없는 PID 환자(B 그룹)로부터 약동학 데이터를 확보하거나 두 환자 집단을 모두 포함하여 약동학 데이터 세트를 확보할 수 있다.

- A 그룹) IVIG 치료로 이미 안정화된 환자 : 다른 IVIG 제제를 투여 받아 이미 안정화된 환자인 경우, 새로운 IVIG 제제를 투여하기 전에 최소 2회 과거 주입에 대하여 최저 농도와 치료 간격을 문서화한다. 새로운 IVIG 제품을 약 5~6회 투여한 다음에, 최저 농도와 치료 간격을 평가해 기록한다.
- B 그룹) IVIG 치료를 받은 적이 없는 환자 : IVIG 치료를 받은 적이 없는 환자인 경우에, 정상 상태(T_{ss}) 도달 시에 약동학 프로파일을 평가한다.

<약동학 시험 차트>



3.2.3. 소아에서 약동학 연구

본 가이드라인에서 정의하는 소아의 기준은 미국 FDA 가이드라인 “General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products”에 따른다. 참고로 식품의약품안전처의 연령 기준을 같이 기술한다.

구분	미국 FDA	식품의약품안전처
신생아	출생부터 1개월까지	출생일 ~ 28일 미만
영아	1개월~2세	28일 이상 24개월 미만
어린이	2~12세	24개월 이상 만 12세 미만
청소년	12~16세 미만	만 12세 이상 만 19세 미만

가능하고 필요하다면 IVIG에 대한 약동학 연구는 모든 소아 연령 그룹에 걸쳐 실시한다. 정기적으로 IVIG 대체치료를 투여받은 적이 없는 ‘투여 경험이 없는’ 피험자를 대상으로 단회 투여하거나 또는 3~5 반감기를 넘게 임상시험용 IVIG를 다회 투여하고, 최종 투여 후 약동학 시료를 채취하는 것이 적절하다. 표본크기는 특정 소아 연령 그룹별로 6~12명으로 한다. 약동학 변수 측정을 위해서 두 가지 방법이 사용될 수 있다.

- 표준 2 단계 접근법(모델-독립적 및/또는 모델-의존적 방식) : 약동학 변수를 측정하는 일반적인 방법이며, 혈액 시료 채취가 빈번하다. 혈액 시료는 반감기에 따라 특정 주기

로 채취하여야 한다. 다양성에 대해 합리적인 근거를 만들기 위해서는 충분한 피험자(예 : 6~12명)를 참여시키는 것이 중요하다.

- 집단 약동학적 접근법 : 소아 대상 연구에서 많이 사용되는 또 다른 접근 방법으로 표준 약동학 연구보다 더 큰 집단을 필요로 하지만 혈액 채취 빈도는 낮다. 이 접근법은 혈액 채취 빈도가 피험자 당 2~4번 정도로 낮기 때문에 소아(특히 신생아와 아주 어린 어린이)를 대상으로 하는 약동학 연구에서는 표준 2 단계 접근법보다 실질적이다. 상대적으로 많은 피험자를 대상으로 하기 때문에 적절히 설계하면 집단 평균과 개별 값뿐만 아니라 피험자 내 및 피험자 간 다양성 자료도 확보할 수 있다.

이 외에도 소아에 대한 약동학 연구에 관해서는 “소아 대상 임상시험 가이드라인(식품의약품안전처, 2015)”을 참고할 수 있다.

3.3. 유효성

3.3.1. PID

과거 정보가 있는 표준 치료제 또는 현재의 대조군과 임상시험용 의약품의 중증 세균 감염의 발생률을 비교하는 임상시험을 실시할 것을 권고한다.

PID로 인한 저감마글로불린혈증이나 무감마글로불린혈증 환자는 면역글로불린 대체치료를 정기적으로 투여하기 전에 1년에 4회 이상 중증 급성 세균 감염을 경험한 것으로 보고되고 있다. 이는 정기적으로(일반적으로 매 3~4주마다) IVIG를 200~600 mg/kg으로 주입하는 동안 1년에 0.5회 이하로 중증 감염이 나타나는 것과 대비되는 수치이다. 그러나 일단 달성되어 유지되면 최적의 보호를 보장하는 최저(trough) 총 면역글로불린 G(IgG) 농도 또는 병원체-특이 혈장 IgG 농도는 현재까지 확인되지 않았다. 일반적으로 처방되는 IVIG의 용량 범위 내에서 최저 혈중 농도가 더 높은 피험자가 세균 감염으로부터 보호 수준이 높을 것으로 예상되므로 제품 용량, 최저 혈중 농도, 중증 및 비 중증 세균 감염 사이의 상관관계를 조사할 것을 권고한다. 중증 및 비 중증 감염에 대한 약동학 변수, 총 IgG 농도, subclass IgG 농도, 가능하다면 anti-pneumococcal capsular polysaccharide, anti-*Haemophilus*

influenzae 같은 특이 항체 농도와의 상관관계를 평가하기 위하여 임상시험 결과에 대해 탐색적 분석을 실시할 것을 권고한다.

PID 환자를 대상으로 1년 기간 동안 공개 임상 시험을 실시하여 유효성을 증명한다. 통계적 요소를 고려하여 환자를 선정한다. 최소 40명의 환자를 시험에 참여시킨다. 이 가운데 대략 절반은 소아와 청소년으로 하여 이 환자 집단을 대표하는 연령 분포를 확보한다. 겨울철에 감염률이 높으므로 계절적 편향을 피하기 위해 12개월 동안 환자의 추적 조사를 실시한다.

권장하는 일차 유효성평가변수는 중증 세균 감염 횟수이다(< 1.0건 감염/임상시험 대상자/연). 일차 유효성 분석에 포함시킬 중증 감염의 유형별 진단 기준을 임상 시험 계획서에 구체적으로 미리 규정한다. 임상시험 실시기관이 여러 기관인 경우 임상시험자 간에 동일한 진단 기준을 적용해야 한다. 분석에 포함된 중증 감염 유형과 진단 기준을 부록에 제시한다. 중증 세균 감염증은 다음을 포함한다.

- 균혈증 또는 패혈증(Bacteraemia or Sepsis)
- 세균성 수막염(Bacterial meningitis)
- 골수염 또는 패혈성 관절염(Osteomyelitis or Septic arthritis)
- 세균성 폐렴(Bacterial pneumonia)
- 내장 농양(Visceral abscess)

임상시험계획서에 연구 분석방법을 미리 정해 놓는다. 품목허가 시 제출하는 결과 분석 자료는 임상시험계획승인 시 제출한 분석방법과 일치해야 한다. 과거 자료를 조사한 바에 따르면, 1인-1년 당(per person-year) 중증 감염 발생률이 1.0 미만임을 통계적으로 보인다면 실질적인 유효성 증거가 된다고 볼 수 있다. 따라서 중증 감염 발생률이 유의수준 0.01에서 1인-1년 당 1.0 이상이거나 또는 99% 신뢰한계의 단측 상한치가 1.0 미만이라는 귀무가설을 검정할 수 있다.

단측 검정과 1종 오류를 0.01로 하여 중증 감염증 비율이 1 이상인 귀무가설을 최소 80%의 검정력으로 기각하기 위해서는 임상시험대상자의 수가 40명을 넘을 수 있다. 표본크기를 정하는 것은 임상시험의뢰자에게 달려있지만, 약 40~50명의 피험자를 참여시킨다면 필수적인 통계적 검정력을 확보하는데 적절하다고 볼 수 있다. 통

계분석계획을 수립할 때는 피험자 내 반응이 독립적이지 않을 수 있기 때문에 중증 급성 감염과 피험자 내 상관관계를 어떻게 고려해야 할 지 유의해야 한다. 품목허가 시 연구기간 동안 1인-1년 당 발생한 중증 감염 건수에 대해 기술적 통계자료를 제시할 것을 권고한다. 심사에 중요한 추가 정보로는 0, 1, 2 ... 등 중증 감염 정도에 따른 피험자 수를 나타낸 도수분포표, 각 중증 감염에 대한 설명, 각 피험자의 관찰 기간에 대한 요약 통계자료 등이 있다. 대리(surrogate) 유효성 평가변수를 포함하여 2차 유효성 평가변수 자료를 확보하고 분석할 것을 권고한다. 일반적으로 최저 총 IgG 농도, 특히 항체 농도, 종류/심각성에 상관없이 모든 감염, 비 중증 감염(총 감염 및 카테고리 별로 급성 부비동염, 만성 부비동염의 악화, 급성 중이염, 급성 기관지염, 감염성 설사 등), 감염이 완치될 때까지의 시간, 항생제 투여(경구, 비경구, 경구 + 비경구, 예방, 치료), 감염으로 인한 입원, 발열, 감염과 그에 따른 치료로 인한 결석 또는 결근 일수, 삶의 질 측정 등이 2차 유효성 변수가 될 수 있다. 2차 유효성 평가변수와 그에 대한 통계분석을 임상시험계획서에 미리 규정해야 한다.

유효성 시험 결과를 기능적 완전성을 가지고 있는 IgG의 결핍으로 인한 모든 종류의 PID에 적용할 수 있을 것이다.

PID에서 유효성이 증명되는 경우에는 아래 적응증을 인정할 수 있다.

- 예방적 항생제 치료에 실패한 CLL 환자의 재발성 세균 감염증과 저감마글로불린혈증
- 폐렴 구균 면역에 반응을 보이지 않은 안정기(In plateau phase) MM 환자의 재발성 세균 감염증과 저감마글로불린혈증
- 선천성 에이즈와 재발성 세균 감염증을 가진 소아청소년
- 동종 HSCT를 실시한 환자의 저감마글로불린혈증

3.3.2. ITP

혈소판 수치를 바로잡기 위한 수술에 앞서 또는 출혈 위험이 높은 상태인 소아, 청소년, 성인 환자의 ITP 치료에 IVIG를 사용한다. 특히 면역 조절 활성화와 관련하여 서로 다른 IVIG 제제의 동등성을 뒷받침하는 데이터가 없다. 그러므로 이 적응증에 대한 유효성을 확립하기 위해서는 임상 유효성 시험이 필요하다.

유효성 시험

베이스라인 혈소판 수치가 $30 \times 10^9/L$ 미만인 만성(12개월 이상) ITP 성인 환자를 대상으로 임상 시험을 실시한다. 시험 결과를 참고문헌의 데이터와 비교할 수도 있다.

비용 투여와 비장절제술에 관한 베이스라인 데이터(특히 출혈이나 혈소판에 영향을 미치는 것)를 제출한다. 임상시험대상자가 무반응성 ITP(즉, 임상 시험자가 임상적으로 유의미하다고 생각하는 출혈 리스크를 최소화하기 위한 치료의 필요성과 비장절제술 이후 반응의 상실 또는 반응 달성 실패)일 수 있다. 임상 상황에서 상당한 출혈이나 외상이 발생하거나 침투성 절차를 안전하게 수행하기에 충분한 정도로 혈소판 수치를 일시적으로 증가시키기 위해 무반응성 환자에게 IVIG를 투여할 필요가 있을 것이다. 혈소판 수치를 얼마나 증가시킬지는 침투성 절차의 특성에 따라 결정된다. 장기간 안정적으로 코르티코스테로이드를 투여 받고 있거나 IVIG 치료 이후에 혈소판 수치가 $30 \times 10^9/L$ 아래로 떨어지는 경우에 코르티코스테로이드 투여가 허용되지만, 내약성 문제를 완화시키기 위해 치료에 앞서 코르티코스테로이드를 투여해서는 안 된다. 임상 시험에서 반응 기간 동안 코르티코스테로이드 용량을 증가시켜 투여한 환자는 치료 실패로 간주한다. 임상 시험 도중의 모든 병행 투여 정보를 기록하고, 임상 시험 결과에 미칠 영향을 평가한다.

유효성 변수

반응(Response, R), 완전 반응(Complete Response, CR), 무반응(No Response, NR), 반응 상실 환자의 수와 %, 그리고 반응 발생에 걸린 시간과 반응 지속 기간을 평가한다. IWG(International Working Group)의 권고에 따라 이 환자 변수의 의미를 규정한다.

- R 환자 : 혈소판 수치가 $30 \times 10^9/L$ 이상, 베이스라인 수치 대비 최소 2배 증가, 최소 7일 간격으로 최소 2회 확인, 출혈이 없을 것
- CR 환자 : 혈소판 수치가 $100 \times 10^9/L$ 이상, 최소 7일 간격으로 최소 2회 확인, 출혈이 없을 것
- NR 환자 : 혈소판 수치가 $30 \times 10^9/L$ 미만 또는 베이스라인 혈소판 수치 대비 2배

미만 증가, 약 1일 간격으로 최소 2회 확인, 출혈 발생

- CR 또는 R 상실 환자 : 혈소판 수치가 $100 \times 10^9/L$ 미만 또는 출혈(CR) 또는 혈소판 수치가 $30 \times 10^9/L$ 미만 또는 베이스라인 수치 대비 2배 미만 증가(R), 약 1일 간격으로 최소 2회 혈소판 수치 확인
- 반응 소요 시간 : 치료 시작 시점부터 CR 또는 R 달성 시점까지 소요 기간(임상 시험 제품 치료가 원인이 아닌 이유로 반응이 늦게 나타나는 것은 CR 또는 R로 정의하지 않는다)
- 반응 기간 : CR 또는 R 달성 시점부터 CR 또는 R 상실 시점까지 기간

3.3.3. GBS 및 KD

이 적응증에 관한 구체적인 임상 시험 데이터가 없는 경우에 PID와 ITP를 대상으로 유효성을 확립해야 한다. GBS와 KD에 관련된 참고문헌을 제출한다. 용법·용량을 포함하여 이 데이터를 해당 IVIG 제품에 적용할 수 있는 이유를 전문가 보고서에 타당하게 기술한다. 다른 용법·용량을 채택하고자 한다면 근거 임상 데이터가 있어야 한다. KD 환자인 경우에는 아세틸살리실산 병행 투여를 실시한다.

3.3.4. 기타 적응증

기타 적응증은 관련 임상 데이터가 없는 경우에 허가를 할 수 없다. 생물학적 데이터와 약동학 데이터만으로는 임상 유효성을 뒷받침하는데 충분하지 않다. IVIG 제제와 위약 또는 확립된 치료제와 비교하는 대조 임상 시험을 실시하여 다른 적응증에 대한 판매 허가를 위한 구체적인 증거를 확보할 필요가 있다.

3.4. 안전성

3.4.1. 평가지침

제품의 표시기재사항에서 권장할 최고 용량에서 최소 30명의 피험자에게 투여하여 시험할 것을 권장한다. 10% 발생빈도를 갖는 이상사례의 경우 최소 1건 이상의 이상사례가 관찰될 확률은 약 0.95다. 따라서 이 표본크기에서 이상사례가 관찰되지

않는다면 이상사례가 발생할 확률은 0.1 이하다(관찰률 0/30에 대한 95% 신뢰구간의 상한치는 0.1임). 중대한 이상사례는 용량에 상관없이 발생한 이상사례로 다음의 경우가 해당된다.

- 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
- 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우
- 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우
- 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우

위의 경우 이외에도 주요 의학적 결과가 환자를 위험에 빠뜨리거나 또는 위에 열거한 상황을 예방하기 위해 의학적 또는 외과적 개입이 필요한 경우에도 적절한 의학적 판단에 근거하여 중대한 이상사례로 고려될 수 있다. 이와 같은 의학적 결과에는 응급실 또는 가정에서 집중적인 치료가 필요한 알레르기성 기관지 경련, 입원이 필요하지 않은 혈액 질환이나 경련, 약물 의존성 또는 남용 발생 등이 있다.

이상사례와 제품과의 관련성 여부에 대한 시험자의 의견과 상관없이 제품 투여와 관련된 모든 이상사례를 임상시험계획서에 규정하고 기록하는 것이 중요하다. 어떤 경우에는 피험자 내 반응이 독립적이지 않을 수 있으므로, 동일 유형 또는 모든 유형의 이상사례가 피험자 내 상관관계가 있는지 고려하여 이상사례를 분석한다. 이와 같은 분석방법은 통계 분석계획에 명시되어야 한다.

주입하면서 일시적으로 발생하는 주입성(infusional) 이상사례도 이상사례로 규정하는 기준을 임상시험계획서에 명기해야 한다. 신체 각 부위별로 이상반응 목록을 작성할 것을 권고하며 이 때 피험자 식별번호도 표기한다. 임상시험용 의약품 투여에 따른 인과관계에 영향을 줄 수 있는 다른 요소와는 상관없이 주입하는 동안 또는 주입한 후 1시간, 24시간, 72시간 이내에 발생한 모든 이상사례의 총 발생률을 보고한다. 품목허가 시 제출하는 제품설명서 초안의 '이상사례' 항에 주입 중 또는 주입 후 i) 72시간 이내에 발생한 총 이상사례 건수, ii) 총 주입 횟수, iii) 임상시험에서 관찰된 주입 당 발생한 일시적-연관(temporally-associated) 이상사례 평균 건수(즉, i/ii)를 요약한다. 주입 시 나타나는 하나 이상의 일시적-연관 이상사례(제품과 관련성이 없는 이상사례도 포함)의 발생률도 IVIG 임상시험 시 안전성 평가변수 중 하나로 포함되어야 한다. 95% 신뢰한계의 단측 상한치가

0.4 미만인 경우 안전성 평가변수로 적정하다. 신뢰한계의 계산 방법은 통계분석계획에 명시되어야 한다. IVIG의 투여 경험의 증가함에 따라 이 목표치는 수정될 수 있다. IVIG 주입과 관련된 이상사례의 강도(즉, 심각성)는 주입 속도와 연관이 있다. 따라서 주입 속도의 점진적 변화 일정과 속도 증가 정도를 포함하여 시작 시점의 주입 속도, 주입 속도의 증가/조정 방법을 임상시험계획서에 명확히 기술하여야 한다. 일시적-연관 주입성 이상사례의 특성 및/또는 심각성에 따라 주입 속도를 하향 조정하거나 일시적 또는 영구적으로 주입을 정지하는 등 일정 조정이 필요할 수 있다. 주입 속도와 관련한 이상사례의 체계적 평가 방법이 임상시험계획서에 명시되어야 한다. 주입하는 동안 발생하는 이상사례에 대해서 i) 이상반응 발생 시점의 주입 속도, ii) 이상사례 발생 시간, iii) 이상반응의 강도가 실질적으로 변하거나 해소된 시간을 기록할 수 있도록 임상시험계획서와 증례기록서를 만드는 것이 중요하다. 생물의약품의 안전성을 평가하기 위한 임상시험에서는 피험자의 안전성을 위해 필요한 경우를 제외하고는 사전약물투약(premedication)은 자제하는 것이 좋다. 만약 사전약물투약이 필요한 경우에는 사용한 약물과 그 약물이 임상시험에 미치는 영향을 기록하고, 최종 임상시험 결과보고서에 사전약물 투약에 따른 영향을 평가해야 한다.

스크리닝 시점과 임상시험용 의약품 투여기간 동안 일반 혈액학 검사, 혈청화학 검사, 소변검사를 주기적으로 실시하고 다음 항목이 포함되도록 한다.

- 일반 혈액학 검사 : 적혈구수, 백혈구수, 혈소판수
- 혈청화학검사 : 전해질, 포도당, 혈액 요소 질소(blood urea nitrogen, BUN), 크레아티닌, ALT(alanine aminotransferase), AST(aspartate aminotransferase), LDH(lactate dehydrogenase), 총 빌리루빈
- 소변검사 : 소변 침전물의 현미경 검사

임상시험용 의약품 투여 도중이나 투여 후에 혈관 내 용혈의 확인/평가에 도움이 되는 실험실적 검사를 권고한다. 위에서 언급한 검사 이외에 스크리닝과 추적조사 시점에 혈청 합토클로빈, 무 혈청(plasma-free) 헤모글로빈, 요 헤모지데린(hemosiderin), DAT 검사를 실시한다. 혈청 합토클로빈이 정상 범위의 하한치 아래로 떨어지고 혈청 LDH가 기저치 대비 상승하면서 헤모글로빈이 2 g/dL 이상 감소하면 혈관 내 용혈이 있다고 생각할 수

있다. 고농도의 IVIG를 투여 받는 경우에는 용혈 여부와 DAT 검사를 통해 anti-A/anti-B 및 anti-D의 수동 전파 효과를 평가해야 한다.

시험에서 나타난 안전성 시그널을 비교하려면 종합적인 베이스라인 데이터와 환자 이력 정보가 필수적이다. 참고문헌에 기술된 데이터와 빈도와 안전성 시그널을 비교한다. 기지의 시그널 및 비율과 다른 부분을 설명한다. 제품 투여와 연관성이 있는지 여부와 상관없이 임상 시험 기간 동안 추적 조사를 실시했던 모든 임상시험대상자의 이상사례와 중대한 이상사례 정보를 기록하고 보고한다. 새로운 제품의 주입 이후 일정 간격으로 반복하여 단기 내약성(혈압, 심박수, 체온, 기타 이상사례 모니터링)을 모니터링하고 그 결과도 안전성 평가에 포함시킨다. 신장 기능을 모니터링한다. 특히 고용량의 IVIG를 투여 받는 환자와 위험한 환자인 경우에 신장 기능 모니터링을 실시한다. 소아와 청소년 대상 안전성 데이터 세트를 별도로 평가하여 포함시킨다.

최종 임상시험 결과보고서에 상기한 모든 사항을 포함하여 이상사례(심각성, 신체부위), 중대한 이상사례, 제품과의 관련성 여부를 정리하여 제출한다.

3.4.2. 전염성 인자

모든 혈장 유래 제품은 CTD Module 3의 정보를 통해 준수 여부를 확인한다. 임상 시험에 참여한 환자별로 혈청 검체를 채취해 전처리를 하지 않은 상태로 -70℃에 보관하였다가 검사한다.

4. 품목허가 후 제조방법 변경 시 고려사항

4.1. 공통사항

특정 제품의 제조 공정을 변경하는 경우, 판매 허가 보유자는 “변경 이전” 제품과 “변경 이후” 제품이 품질, 안전성, 유효성 측면에서 동등함을 증명해야 한다(생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인(식품의약품안전처) 참조). 순차적으로 품질 조사부터 시작하고, 필요에 따라 비임상 시험 또는 임상 시험을 실시한다. 변경의 예상 파급 영향에 따라 상황별로 평가하여 제출할 임상 데이터의 규모

를 결정하며, “변경 이전” 제품과 “변경 이후” 제품을 비교하는 약동학 시험부터 새로운 제품에 대해 요구되는 전체 임상 데이터 세트까지 다양할 수 있다. 그에 따라 변경이 제품의 유효성과 안전성에 미칠 영향에 대한 평가 자료를 함께 제출하며, 임상 시험 계획의 근거도 설명하고 그 타당성을 제시한다. 면역글로불린의 활성화에 대한 중대한 영향을 배제할 수 없는 경우에는, PID 환자의 안전성과 약동학 데이터가 요구된다. 또한 ITP 유효성에 대한 생물학적 근거가 완벽하게 규명되지 않았으므로, ITP 환자에서 유효성과 안전성에 관한 자료를 신청 문서에 포함시켜 제출해야 한다. 생물학적 데이터나 약동학 데이터가 원래 제제와 중대하게 차이가 난다면, 상기 “품목허가 신청 시 고려사항”에서 기술된 기준에 부합해야 한다.

4.2. 생물학적 데이터

제조 공정 변경(예, 바이러스불활화, pH, 첨가제, 이량체함량, 정제과정)이 제품의 생물학적 특성과 활성화에 미치는 영향을 조사해야 한다. “품목허가 신청 시 고려사항”과 마찬가지로 항체 완전성과 기능에 대한 모든 데이터를 제출하여야 한다.

4.3. 약동학

혈장 농도-시간 곡선, 반감기, AUC, 분포 용적, C_{max} , T_{max} , 배출 속도 계수를 PID 성인 환자 20명을 상대로 평가하며, 이때 약 5~6회 제품 투여 이후부터 다음 주입 직전까지 반복하여 혈액 검체를 채취해 평가한다. 이 약동학 변수를 예전 제품의 데이터와 비교한다.

4.4. 유효성 및 안전성

ITP인 경우에 유효성의 생물학적 근거가 완전히 규명되지 않았으므로 추가 임상

시험이 필요하다. 기존 제품(즉, 제조공정 변경 이전 제품)에 대해 허가된 나머지 적응증은 참고 문헌을 토대로 허가될 수 있는데 다만 변경 제품에 대하여 ITP 유효성을 확립해야 한다. 제한적인 약동학 시험에 참여한 PID 환자와 ITP 환자를 상대로 상기 “품목허가 신청 시 고려사항”에 기술된 원칙에 따라 안전성을 평가한다. 바이러스 안전성과 기타 전염성 인자에 대한 기준은 기존 제품과 동일하다.

5. 참고문헌

- 1) Guideline on the Clinical Investigation of Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg) (EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2)
- 2) Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency (FDA, 2008)
- 3) Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products Intended for the Treatment for Chronic Primary Immune Thrombocytopenia (EMA/CHMP/153191/2013)

정맥주사 정상 사람 면역글로불린제제의 안전성·유효성 평가 가이드라인

발행일	2017년 11월
편집위원장	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부장
편집위원	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과
발행부서	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과

연락처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과
전화번호	043) 719-3464, 3466, 3468
팩스번호	043) 719-3450

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