

등록번호

안내서-1076-01



청렴한 식약처
국민 안심의 시작

보툴리눔 독소제제 심사 시 고려사항 [민원인 안내서]

2020. 11. 30.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

보툴리눔 독소제제 심사 시 고려사항(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. 2020 년 11 월 30 일 담당자 확 인(부서장) 김현국, 진미령 김 재 욱		

이 안내서는 ‘보툴리눔독소제제’의 품질, 안전성 및 유효성 심사 시 고려사항을 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전평가원의 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 2020년 11월 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 대외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등 (이하 “행정규칙”이라 한다)을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것 (식품의약품안전처 지침서 등의 관리에 관한 규정 제2조)

본 가이드라인에 대해 궁금하신 사항이나 의견이 있을 경우 식품의약품안전평가원 생물제제과로 문의하시기 바랍니다.

- 전화 : 043-719-3452, 3478
- 팩스 : 043-719-3450

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1076-01	2020.11.30	제정

목 차

1. 서론	1
2. 적용범위	2
3. 심사 시 고려사항	3
가. 기원 및 개발경위에 관한 자료	3
나. 품질에 관한 자료	4
다. 비임상시험에 관한 자료	23
라. 임상시험에 관한 자료	26
4. 참고문헌	34

1. 서론

보툴리눔 독소제제는 혐기성 세균인 보툴리눔균 (*Clostridium botulinum*)에 의해 만들어지는 신경독 단백질인 보툴리눔 독소를 주성분으로 하는 의약품이다.

보툴리눔 독소는 거울상과 같은 NTNH (Non-toxic Non-hemagglutinin)의 보호를 받고 있는 중쇄 (Heavy chain, 100kDa)와 경쇄 (Light chain, 50kDa) 및 헤마글루티닌 (Hemagglutinin)으로 구성되어 있다. 근육이 수축하기 위해서는 신경세포에서 아세틸콜린 (Acetylcholine)이라는 신경전달물질이 분비되어 아세틸콜린 수용체를 발현하는 근육세포가 신호를 받아 수축 명령을 따르게 된다. 그러나 신경독소인 보툴리눔 독소가 신경세포질로 유입된 후 신경전달물질의 분비에 관련된 SNARE (Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor-attachment protein receptors) 단백질을 분해하여 아세틸콜린이 분비되지 못한 상태로 남아있게 되면 근수축이 일어나지 않고 이완된 상태가 유지되어 이완성 마비증상이 나타난다.

보툴리눔 독소는 8종류의 혈청형 (A, B, C1, C2, D, E, F, G)으로 나누어진다. 현재 A형과 B형만 의약품으로 개발되어 있으며 1970년대부터 근육 내에 주사하면 경련, 사시치료에 효과적이라는 근거들이 발표되기 시작하면서 의약품으로 개발되기 시작했다. 최초 Oculinum社 (1991년 엘러간社 인수)가 임상시험을 통해 보툴리눔 독소를 의약품으로 개발하였으며 꾸준히 보툴리눔 독소제제를 개발하는 업체가 증가하는 추세이다.

2. 적용범위

이 가이드라인은 보툴리눔 독소제제에 대한 품질자료 평가 및 안전성·유효성 심사 시 고려해야 할 사항을 다루고 있다. 대상제제는 클로스트리디움 보툴리눔 균에서 생산·분리·정제한 보툴리눔 신경독소로서 A형의 단일 유형 독소(900kDa, 150kDa)를 주성분으로 한 제제에 적용되며 재조합 보툴리눔 독소 또는 새로운 유형 독소, 의약품 또는 의료기기와 복합된 제제는 여기서 다루지 않는다.

3. 심사 시 고려사항

가. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

해당 의약품의 심사에 도움을 줄 수 있도록 기원 또는 발견 및 개발 경위에 관해 육하원칙에 따라 명료하게 기재된 자료를 제출한다.

국내에서 기 허가된 보툴리눔 독소제제는 여러 종류가 있으므로, 보툴리눔 독소제제의 일반적인 개발 역사에 대해서는 간략히 기재하고, 허가받고자 하는 해당제품의 개발 경위에 대해서는 상세히 기술한다. 특히, 보툴리눔 균주의 기원에 대해서는 상세히 기술하고 그 입증에 위한 자료를 제출해야 하며, 균주의 특성분석자료 또한 제출해야 한다.

보툴리눔 독소를 국내에서 제조 및 해외수입·수출을 하고자 하는 경우, 해당 균주에 대해서 질병관리본부, 산업통상자원부 및 농림축산검역본부 등 해당되는 관계부처에 신고 및 승인을 받은 뒤 제조에 사용되어야 한다.

보툴리눔 독소제제의 여러 적응증 중 신청 제품의 허가받고자 하는 적응증에 대해서 질환의 병리적 기전을 상세히 기재하고, 해당 적응증에 대하여 신청하고자 하는 효능 기전을 설명한다.

나. 품질에 관한 자료

1. 일반원칙

의약품의 기본적 요건 판단에 도움이 되는 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사와 관련된 사항인 최종 원료규격의 기원, 본질, 조성, 제조방법, 유효성분 함량기준, 순도시험 등을 기재한 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료와 생물학적 활성, 함량, 순도 등을 기재한 생물학적 성질에 관한 자료 및 심사대상품목의 품질수준과 규격 등을 확인할 수 있는 기준 및 시험방법, 국내·외에서 특허 등을 취득한 경우에는 특허등록 사본 등을 첨부한 자료를 제출한다.

2. 구조 및 구성성분 등에 관한 자료

허가받고자 하는 보툴리눔 독소제제의 특성 및 구성성분에 대한 자료를 제출 한다. 주성분 외의 부수적 구성성분 (안정제 등) 및 그 특성에 대한 자료를 제출한다.

- 1) 허가 받고자하는 보툴리눔 독소제제의 특성에 대하여 기술한 자료
- 2) 원료의약품 분량으로 제조사의 근거자료로 입증되어야 하며, 각 구성성분이 제제에서의 특성 및 그 역할에 대하여 서술한 자료
- 3) 안정제 등의 첨가제가 생물유래성분인 경우, 해당 첨가제들의 정보를 정리한 표 및 관련 증명자료 (제조사의 위해성 분석 성적서 또는 관련규제기관의 증명서)

3. 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료

허가받고자하는 제제의 보툴리눔 독소 단백질 또는 혈구응집소 단백질의 물리화학적·생물학적 성질을 규명하는 자료를 제출한다. 주성분의 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료는 각 제제의 특성에 따라 기준 및 시험방법의 시험항목 설정의 근거가 되는 자료를 제출하며 실측치에 대한 자료를 포함한다.

(* 설정근거 및 실측치에 관한 자료는 5-4) 기준설정에 관한 근거 자료 참고한다. 다만, 마스터 균주에 대해서는 3로트 이상의 검체에 대한 시험이 어려울 수 있으며, 이 경우 하위 생산물에 대한 검증을 추가로 한다.)

1) 물리화학적 성질에 관한 자료

- ① 분광학적 성질 : 자외부 흡수 스펙트럼 등을 이용하여 보툴리눔 독소 고유의 최대 흡수 파장 및 흡광계수를 측정한다.
- ② 전기영동적 성질 : 전기영동(SDS-PAGE)을 이용하여, 독소 단백질 및 혈구응집소 단백질의 밴드 패턴 확인
- ③ 등전점 : 등전점(IEF) 등을 이용하여 고유의 pI 값 분석
- ④ 분자량 : 질량분석(Mass spectrophotometer), 크기배제 크로마토그래피(SEC-HPLC) 분석 등을 이용하여 독소, 혈구응집소, 및 복합체 분자량의 확인

2) 면역화학적 성질에 관한 자료

- ① 보툴리눔 독소제제의 특성에 따라 적당한 면역화학적 방법 등으로 분석할 수 있으며, 해당 분석 자료를 제출
 - 웨스턴 블로팅(Western blotting)에 의한 보툴리눔 독소 및 혈구응집소 단백질의 특이적인 밴드의 확인 등

3) 생물학적 성질에 관한 자료

① 아미노산 서열분석

- 보툴리눔 독소 및 혈구응집소 단백질의 아미노산 전체 서열
- 분석된 서열과 유전자 서열로부터 예측된 아미노산 서열과의 비교

② 독소 확인 및 역가시험

- 마우스 반수치사량(Mouse LD₅₀) 분석을 통한 역가시험
- 독소중화 반응 또는 검증된 시험방법으로 실시된 ELISA

4. 제조에 관한 자료

제조와 관련된 자료는 허가(변경)신청서에 별첨으로 제출되는 ‘제조 방법’의 근거자료를 제출한다. 「생물학적제제 등 품목 허가·심사규정」 제7조 (심사자료의 요건) 제2호 가.원료의약품에 관한 자료 (3)제조방법에 관한 자료와 나. 완제의약품에 관한 자료 (2)제조방법에 관한 자료 부분을 참조하여 자료를 제출하며, 제조방법은 동 규정 별표 5 양식을 사용하여 작성한다.

1) 원료 관리에 관한 자료

① 균주에 관한 자료

균주의 기원과 역사, 균주의 유래, 수집방법 및 계대력에 관한 정보를 기재하며, 균주의 특성 (예, 형태학적 특성, 생화학적 특성, 증식 특성, 유전학적 특성, 면역학적 표현형 및 목적산물의 생산능 등)을 기재한다.

가) 균주를 분양 받은 경우, 균주의 획득 경위를 밝혀주는 자료

- 직접 분양 받은 경우 분양증명서, 기타 적합하게 균주를 보유하였음을 입증할 수 있는 문헌
- 공인된 기관에서 직접 분양 받지 않은 경우, 최초 균주 분양에서부터 최종 균주 획득까지의 history 와 각각 단계에서의 균주이동을 입증할 수 있는 문헌자료
- 질병관리본부 및 기타 (산업통상자원부, 농림축산검역본부 등) 관련기관 신고 및 승인 사항

나) 균주를 직접 분리·동정한 경우

- 균주의 수집방법, 분리·동정 등에 대하여 육하원칙에 따른 상세 기록
- 보툴리눔 균임을 확인할 수 있는 시험자료
- 균주가 기존 보툴리눔 독소 생산 균주와 동일한 균주이거나, 동일한 독소 단백질을 생산함을 입증할 수 있는 시험 자료 제출
- 질병관리본부 및 기타 (산업통상자원부, 농림축산검역본부 등) 관련기관 신고 및 승인 사항

② 균주의 배양, 보존방법 및 그 관리방법

의약품의 생산에 사용되는 보관용균주 (Master Seed)와 제조용 균주 (Working Seed)의 조제·보존방법·관리방법에 대한 자료를 제출한다. 또한, 균주의 최대 계대력 한도 (실 제조에 쓰이는 계대 수 보다 최소 1계대 이상) 설정 근거를 설정하고, 이를 뒷받침하는 시험에 근거한 관련 자료를 제출한다. 균주의 확립에 있어서, 배양 조건 및 배지 구성에 대하여 기재하며, 생물유래 또는 생물학적 원료 성분을 사용한 경우에는 시험성적서나 위해성 평가분석보고서 등의 안전성 관련 자료가 필

요하다. 보관용 균주 및 제조용 균주의 성적서에는 다른 세균, 마이코플라스마 및 진균의 오염이 없음을 입증하는 자료가 요구된다.

WHO에서는 백신 등 생물의약품에 있어서 보관용 균주 및 제조용 균주의 two-tiered system을 권고한다.

보관용 균주는 향후 10년 이상 사용분량의 제조를 권장한다.

가) 보관용 균주 및 제조용 균주에 대한 자료는 다음과 같다.

- 보관용 균주 및 제조용 균주에 대한 특성분석, 제조과정, 관리 및 시험기록
- 균주들을 만드는데 사용한 배지조성 및 배양조건에 대한 자료
- 배지 공급사로부터의 전이성 해면뇌증 (TSE) 및 각종 감염성 질환 확인자 부재에 관한 자료
- 각 시드로트의 다른 세균 및 진균 등의 부재 입증 자료
- 제조된 균주들의 유지·관리 및 정기 재평가에 관한 절차 자료
- 기타 주요 시험항목 자료

나) 균주에 대한 주요 품질규격 시험항목의 예시는 다음과 같으며 균주의 특성에 따라 그 범위는 달라질 수 있다.

- 배양 확인, 염색 시험, 내포자 형성 확인 시험, 콜로니 외형 시험
- 확인시험 : 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)균의 양성 확인
- 순도시험 : 다른 균의 오염이 없음을 확인
- 생존수시험(viability)

다) 균주 확인 및 특성분석 등과 관련된 시험항목의 예시

- 배양 확인 : 양성·음성 대조균을 사용하여 혐기 및 호기 조건에서의 배양
- 염색 시험 : 보툴리눔 균의 세균학적 특성 확인 (그램양성, 간균)

- 콜로니 (Colony) 외형 시험 : 육안관찰에 따른 색상, 형태 등
- 내포자 형성 여부 확인 시험 : 여러 염색법에 의한 포자염색시험이 가능 (명확한 시험조건, 시약명 및 방법 등의 자료 필요)
- 당 이용성 : API 키트 등 이용하여 특정 당 성분들에 대한 분해능 분석
- 16s rRNA 서열 비교 : Genebank 등록된 해당 type의 보툴리눔 균주와의 비교
- 보툴리눔 신경독소 유전자의 혈청형 분석 : 특정 유전자 부위 증폭(conventional PCR 또는 relatiime PCR 등)을 통한 혈청형 확인
- 보툴리눔 신경독소 유전자의 염기서열 분석 : US FDA 표준 Primer 이용하여 미국 국립생물정보센터 (NCBI)에 등재된 균주의 보툴리눔 신경독소 서열과 비교
- 보툴리눔 신경독소 유전자 복합체 단백질 각각 유전자에 대한 분석
- 독소확인시험 : 중화반응 또는 ELISA 등 검증된 시험법

③ 원재료 관련 자료

제조에 사용되는 원재료 (Raw material)에 관한 자료를 제출한다. 원재료는 완제의약품 생산에 있어서 사용되는 원료 및 의약품과 접촉하는 모든 물질을 의미한다. 제출될 자료는 다음과 같다.

- 원재료의 사용공정, 제조원, 사용목적을 간략히 정리한 목록
- 원재료의 관리 및 시험에 관한 제조소의 관리자료 (Raw Material Qualification Specification 등)
- 사용되는 원재료의 공급자의 성적서 (CoA)
- 동물유래성분의 전이성해면뇌증 (TSE)의 부재 증명자료, 인체 감

염 가능성 바이러스의 부재 증명자료

- 사용하는 원료의 의약품 원료 (Pharmaceutical grade)로서의 적합성 입증 자료

2) 제조 공정 관리에 관한 자료

① 원료의약품의 생산

균주배양으로부터 보툴리눔 독소 원액을 생산, 분리 및 정제하는 방법을 기재 하며, 제조방법 흐름도로 설명하고 검증자료를 제출한다. 배양액의 명칭·조성·사이즈에 관한 자료, 사용하는 분리·정제방법 등에 대해 상세히 기술된 자료가 필요하며, 이러한 제조공정 중에서 특수한 기술 및 시약을 이용하였을 경우 이에 관련된 검증자료가 요구되어질 수 있다. 원료의약품 한 배치에서의 생산량에 관한 정보를 제출한다. 제출될 자료는 다음과 같다.

- 목적산물 생산에 대한 제조공정을 상세히 서술한 자료 (제조방법 흐름도 포함)
- * 제조방법 흐름도에는 제조단계별 제조공정을 설명하고, 각 공정에서 수행하는 품질규격 시험(Quality control, QC) 및 공정 중 관리 시험(In Process Control, IPC) 항목을 기재 (「생물학적제제 등 품목 허가·심사규정」 별표5 참조)
- 각 제조공정별 설명 자료
- 제조공정 밸리데이션 자료
- 제조공정 중 사용한 특수한 기술·시약의 자료

② 완제의약품의 생산

완제의약품의 제조방법에 대한 자료로서 최종원액의 조제와 이후의 분병·동결 건조·포장 등의 사항에 관한 자료가 해당된다.

제조방법에는 최종원액의 조제에 사용되는 각 원료성분의 함량과 완제의약품의 배치사이즈를 기재해야 한다. 또한, 최종원액을 담는 용기 및 사용되는 필터 등에 대한 정보가 별도로 제공되어야 한다.

동결건조제품인 경우, 해당 동결건조 조건에 대해서 상세하게 기술해야 한다. 다양한 동결건조공정을 사용하는 경우 해당 동결건조공정을 각각 기술하여야 하며, 각 완제의약품에 해당 동결건조공정에 따른 제품번호가 어떻게 부여될지에 관한 정보가 제출되어야 한다. 제출될 자료는 다음과 같다.

- 완제의약품 생산에 대한 제조공정을 상세히 서술한 자료 (제조방법 흐름도 포함)
- * 제조방법 흐름도에는 제조단계별 제조공정을 설명하고, 각 공정에서 수행하는 품질규격 시험(Quality control, QC) 및 공정 중 관리 시험(In Process Control, IPC) 항목을 기재 (「생물학적제제 등 품목 허가·심사규정」 별표5 참조)
- 각 제조공정별 설명 자료
- 제조공정 밸리데이션 자료
- 과다투입량 설정에 대한 자료

③ 생산공정 변경사항

원료의약품의 생산이나 완제의약품의 생산 공정이 비임상·임상시험용 의약품의 생산 공정 대비해서 변경 사항이 있는 경우, 변경사항과 그 사유를 기재하며 다음과 같은 자료를 제출한다.

- 비임상·임상시험용 의약품의 생산 공정과의 변경 사항 및 변경 사유 자료
- 비임상·임상시험용 의약품의 변경 전후의 품질 비교동등성 자료
- 비임상 로트·임상시험용의약품 로트·안정성 로트·밸리데이션 로트의 생산 정보

3) 첨가제의 관리

완제의약품에 처음으로 사용되거나 새로운 투여경로에 사용되는 첨가제에 대해서는 안전성을 입증하는 자료(비임상 및 임상시험자료) 및 제조, 특성, 품질관리에 대한 사항을 원료의약품 양식에 따라 기재한다.

국내에 허가되어 있지 않는 사람혈청알부민을 첨가제로 사용할 경우 아래 자료를 추가로 제출한다.

- ① 제조사 허가증
- ② 개발경위(CTD 3.2.P.2.)
- ③ 첨가제; 첨가제 용량, 제조소, 규격 등(CTD 3.2.P.2.1.2.)
- ④ 첨가제의 관리(제조사 성적서 포함); 기준, 시험방법, 시험방법의 밸리데이션, 기준설정 근거, 사람 또는 동물 유래 첨가제 등(CTD 3.2.P.4.)
- ⑤ 외인성 물질에 대한 안전성 평가; 바이러스 제거능 연구 등(CTD 3.2.A.2.)
- ⑥ 첨가제(CTD 3.2.A.3.)

5. 품질관리, 기준 및 시험방법 근거자료 및 시험성적에 관한 자료

1) 원액의 관리

밸리데이션된 시험방법으로 원액을 대상으로 다음과 같은 시험을

실시한다. 시험항목은 제제의 특성을 고려하여 설정 가능하며 각각의 시험은 「생물학적제제 기준 및 시험방법」 또는 유럽약전의 시험방법을 참고하여 설정할 수 있으며, 식품의약품안전처 승인을 받은 방법으로 실시한다.

- ① 독소확인시험
- ② 미생물한도
- ③ 순도시험
- ④ 역가시험
- ⑤ 특이역가
- ⑥ 확인시험
- ⑦ 단백질함량
- ⑧ 핵산불순물
- ⑨ 엔도톡신

2) 최종원액의 관리

밸리데이션된 시험방법으로 최종원액을 대상으로 다음과 같은 시험을 실시한다. 시험항목은 제제의 특성을 고려하여 설정 가능하며 각각의 시험은 「생물학적제제 기준 및 시험방법」 또는 유럽약전의 시험방법을 참고하여 설정할 수 있으며, 식품의약품안전처 승인을 받은 방법으로 실시한다.

- ① 무균시험
- ② 엔도톡신시험

3) 완제의약품의 관리

밸리데이션된 시험방법으로 완제의약품을 대상으로 다음과 같은 시험을 실시한다. 시험항목은 제제의 특성을 고려하여 설정 가능하며 각각의 시험은 「생물학적제제 기준 및 시험방법」, 대한민국 약전 또는 유럽약전의 시험방법을 참고하여 설정할 수 있으며, 식품의약품안전처 승인을 받은 방법으로 실시한다.

- ① pH측정시험
- ② 무균시험
- ③ 엔도톡신시험
- ④ 함습도 : 동결건조제제의 경우 함습도시험을 실시한다.
- ⑤ 역가시험
- ⑥ 확인시험
- ⑦ 불용성이물시험
- ⑧ 불용성미립자
- ⑨ 용해도 : 동결건조제제의 경우 용해도시험을 실시한다.

4) 기준 설정 근거에 관한 자료

- ① 기준 설정의 근거는 실측치, 실측 통계치, 안정성 시험결과 및 안전성·유효성에 관한 고찰 등에 관한 구체적인 자료를 포함한다.
- ② 실측치 및 실측 통계치에 대한 자료는 제조번호, 로트 크기, 제조년월일 및 제조 장소를 포함한다.
- ③ 실측치는 실 제조공정을 반영한 3로트 이상의 검체에 대하여 1

로트 당 3회 이상의 자료를 제출한다. 수치로 나타나는 시험결과는 구체적인 값을 제출하여야 하며, 검체채취, 실측치의 처리에 사용된 통계방법과 실측 통계치를 제출한다.

5) 시험방법 및 주요 시험방법에 대한 밸리데이션에 관한 자료

제조공정 전 단계에 걸친 일반적인 시험방법 및 주요 시험방법에 대한 밸리데이션 자료를 제출한다. 기준 및 시험방법 항목이 비록 「생물학적제제 기준 및 시험방법」에 수재되어 있다 하더라도 역가시험, 확인시험, 엔도톡신시험, 함습도시험 등 주요항목에 대해서는 시험방법 적합성 또는 밸리데이션을 실시해야 한다.

① 일반적으로 제출되어야 할 자료는 다음과 같다.

- 기준 설정의 근거 시험자료
- 각 제조공정별 제조사의 QC & IPC 항목 리스트
- 각 제조공정에 사용되는 제조사의 QC 시험법에 관한 자료 (SOP 등)
- 각 시험방법의 밸리데이션 자료 (단, 공정서 수재 시험방법 일부 면제될 수 있음)
- 공정 중 사용되는 효소(RNase·DNase·protease inhibitor 등)의 잔류함량 분석자료
- 제품관련 불순물(Product-related impurities)의 분석 자료 등

② 역가시험은 다음 사항을 고려하고 관련 자료를 제출해야 한다.

- 역가시험법 밸리데이션 자료

- 마우스 복강내 주사 LD₅₀ 측정법이 아닌 새로운 역가시험법인 경우에는 두 시험법 간 비교동등성 자료 (최초 품목허가 신청인 경우에는 마우스 복강내 주사 LD₅₀측정법을 사용하기를 권장한다.)
- 보툴리눔 독소제제는 같은 동물종이라도 strain에 따라서 역가 (LD₅₀)가 다를 수 있다. 따라서,
 - : 허가 신청 시 마우스의 해당 strain을 선정한 근거를 제시한다.
 - : 허가 신청 시 또는 허가 후에 마우스의 strain을 추가 또는 변경하고자 하는 경우는 두 종간 비교 역가 시험결과를 제출한다.
- 현행 「생물학적제제 기준 및 시험방법」 및 「유럽약전」의 보툴리눔 독소 각조에 기술된 바와 같이 역가시험을 설정하기를 권장한다. 즉, 표준품 대비해서 실험을 수행해야 하며, 함량범위는 표시역가의 80 ~ 125%, 신뢰구간 ($P = 0.95$)은 산출된 역가의 80 ~ 125% 이내에 들어와야 한다. 반복시험을 했을 시에는 모든 시험결과들을 역가산정에 이용하여야 하며, 각각의 시험결과는 설정기준을 만족하여야 한다.
- LD₅₀을 구하는 통계법 및 통계프로그램에 대한 설명 자료를 제출한다.
- 역가시험에 표준품을 사용하는 경우, 표준품의 제조방법 · 성적서 등의 근거자료를 제출한다. 또한, 표준품의 역가 허용 범위를 설정하되, 완제의약품 로트를 표준품으로 사용하는 경우에는 제품 성적서의 허용기준범위가 출하 기준범위보다 좁게 설정되어야 한다.
- 역가시험의 상세시험방법(SOP) 자료는 반드시 제출해야 하며, 이 SOP에는 시험에 관한 모든 절차와 통계분석, 평가, 판정이

기술되어야 하고, 시험의 validity criteria와 수행된 시험이 유효하지 않을 때 재시험에 관한 규정이 명문화되어야 한다.

- 역가시험에서의 희석농도군을 줄이는 변경신청이 있을 수 있다. 줄이기 전 30 로트 이상의 역가시험 결과와 시험농도군을 줄인 역가시험결과를 비교 분석하여 시험결과에 차이가 없음을 입증해야 한다.
- 동물역가시험을 *in vitro* 분석법으로의 대체 여부는 시험법간의 비교동등성이 충분히 입증이 되어야 가능하며 이때 식품의약품 안전처와 논의 하여야 한다.

③ 확인시험은 다음 사항을 고려하고 관련 자료를 제출하여야 한다.

- 보툴리눔 독소제제의 확인시험의 목적은 제조된 원료의약품, 완제의약품이 생산하고자 하는 유형의 독소만을 함유하고 있는지를 확인하는 것이다. *in vivo* 및 *in vitro* 시험법 중 선택하여 기준 및 시험방법으로 설정할 수 있다. 그러나 최초 허가신청 시에는 *in vivo* 와 *in vitro* 시험법에 의한 결과와 비교동등성 분석자료를 제출하기를 권고한다.
- 음성 대조군 및 양성 대조군을 포함하여 시험해야 한다.
- 시험법의 밸리데이션 자료와 SOP를 제출해야 한다.
- 사용하는 중화항체에 대한 자료를 제출해야 한다.

: 사용하는 중화항체가 구입한 제품이라면 성적서를 제출하고, 자가제조한 제품이라면 제품개발보고서와 성적서를 제출한다. 중화항체의 해당 독소에 대한 특이성 및 검출한도에 관한 내

용이 포함되어야 한다.

- ELISA 등 *in vitro* 시험법인 경우에는 사용하는 중화항체에 대한 자료 및 다음 자료를 제출해야 한다.

: 사용하는 항체 및 시약에 관한 자료 제출 (성적서, 제품개발보고서 등)

: 시험법 밸리데이션 자료 (특이성 등)

: *in vivo* 시험법과의 상관관계 분석 자료

: 판정기준 설정 근거, 유효성 범위(validity criteria) 등

④ 엔도톡신시험은 다음 사항을 고려하고 관련 자료를 제출하여야 한다.

- 완제의약품은 「생물학적제제 기준 및 시험방법」 및 「유럽약전」에는 바이알 당 10EU로 설정되어 있다. 그러나, 각 제조공정의 실측 자료, 원액 중 엔도톡신 함량 대비 완제품에 함유될 추정 엔도톡신 함량을 고려하여 완제의약품의 엔도톡신 함량을 설정하고 관련 자료를 제출한다.

: 각 제조단계별 (배양~완제) 엔도톡신 실측치

: 완제의약품 엔도톡신 함량 설정 사유

- 보툴리눔 독소제품들이 현행 바이알 당 100U 외에 다양한 분량으로 개발되고 있으며, 이들 제품에 있어서는 기존 100U 제품과의 동일한 최종원액의 충전량의 차이 여부 또는 새로운 최종원액인지의 여부에 따라 달리 설정이 필요하다.

- 액상제품인 경우는 바이알 당이 아니라, mL중 엔도톡신 함량으로 설정한다. 적응증에 따라 1회 인체에 최대 사용될 용량과 다른 건조 보툴리눔 제제의 허용범위, 그리고 제조공정의 근거자

료를 고려하여 엔도톡신의 허용기준을 정한다.

6) 원료의약품 및 완제의약품에 대한 성적서

「생물학적제제 등의 품목 허가·심사규정」 제28조(생물학적제제의 심사기준) '6. 시험성적에 관한 자료'에 따라 제조사의 원액 (원말 또는 원획분), 최종원액 및 완제의약품에 대한 검증된 시험법으로 연속 3로트 이상, 1로트 당 1회 이상 제조 및 품질관리요약서 (식약처 배포 양식집 참조) 및 자사시험 성적서를 제출한다.

1) 제조사에서 설정한 기준 및 시험항목에 대해서 공정서 수재된 시험방법 또는 밸리데이션된 시험방법으로 수행한 자료를 제출한다.

2) 수입 완제품인 경우에, 제조사의 시험방법 및 기준과 동일하다면 그 항목에 대해서는 국내에서 수행된 성적서를 제출하지 않아도 된다. 그러나 다음 경우에는 국내에서 수행한 성적서를 제출하여야 된다.

- 제조사의 규격 및 시험방법과 달리 설정된 경우 (연속 3로트, 1로트 당 3회 이상)
- 제조사에서 수행하지 않지만, 주사제 및 동결건조제제의 특성상 대한민국약전 설정 시험항목으로 수행해야 하는 경우(예, 불용성이물시험, 주사제의 불용성미립자시험, 제제균일성시험 등) (3로트, 1로트 당 1회 이상)

6. 표준품의 규격에 대한 자료

제조공정의 QC항목에 있어서 사용되는 표준품에 대한 자료를 다음과 같이 제출한다. 필요시 기준 규격 설정 확인을 위해서 사용하는 표준품 (성적서 포함)의 제출이 필요할 수 있다.

1) 사용하는 표준품의 일람표

사용 시험명 및 표준품의 용도를 기술하고, 제조원 등을 기술한다.

2) 각 표준품의 역가 (또는 함량) 설정근거 및 규격, 관리 (표준품 재사용 및 폐기 여부 포함) 등에 대한 자료

3) 상용 표준품의 시험성적 자료 및 구매기록서

4) 자사 표준품 (in-house)에 관한 자료

- 제조기록, 분석보고서, CoA, 국제표준품과의 비교시험자료 등

: 자사표준품 중, 1차표준품 확립 시 출하시험을 포함하여 그 이상의 시험방법을 이용하여 특성분석을 수행하며 상용표준품 확립 시 1차표준품과 비교하여 동등함을 확인한다.

5) 표준품 설정·관리·변경에 관한 SOP

7. 용기 및 포장에 관한 자료

대한민국약전에 따라, 완제의약품의 기준 및 시험방법의 시험항목에서 주사제 용 유리용기에 대한 시험을 설정하지 않고, 용기에 대한 규격 및 관리를 제조 방법에 기술하게 되어 있다.

재료의 선택, 습기와 빛으로부터 보호, 직접용기 구성성분과 의약품과의 적합성, 직접용기 구성 재료의 안정성, 성능을 입증하는 자료를

다음과 같이 제출 한다.

- 1) 포장용기의 규격서 (일차포장, 이차포장 포함)
- 2) 내용물과 직접 접촉하는 용기에 대해서는 시험성적서를 제출한다.
 - 공급자, 완제의약품 제조사, 또는 수입업자 중 최소 1개사에서 발행된 성적서를 근거자료로 제출해야 한다.
- 3) 완제의약품 제조소의 물품관리에 관한 자료
 - 허가 이후, 출하승인 신청 시에는 유리용기 로트에 대해서 성적서를 제출할 필요는 없으나, 품질관리 차원에서 보관하고 있어야 한다.

8. 안정성에 관한 자료

허가신청시 필요한 안정성 자료에 대해서는 「생물의약품 안정성시험 가이드라인 (식약처, 2015년 개정판)」을 참조한다. 만일 이 가이드라인에서 정의하지 않은 사항에 대해서는 「의약품등의 안정성시험 기준 (식약처 고시)」을 참조 한다. 여기서 안정성시험자료는 안정성시험계획서, 안정성시험보고서, 안정성시험 기초기록서 (각 측정시기별)를 의미한다. 제조방법의 변경에 따른 안정성시험 자료의 경우, 「생물의약품 제조공정 변경에 따른 비교동등성 가이드라인」을 참고하여 관련 안정성 자료를 작성할 수 있다.

안정성 시험항목의 설정은 기준 및 시험방법에 설정한 전 항목을 원칙으로 한다. 다만, 시험항목을 생략할 경우에는 그 사유를 명확히

기재해야 한다. 동결 건조제제의 경우, 용해 후 즉시 사용하지 않는다면 용해 후 안정성 시험 자료를 제출하여야 한다.

다. 비임상시험에 관한 자료

비임상시험에는 GMP에 따라 적합하게 제조된 로트 또는 non-GMP에서 제조된 로트를 사용할 수 있으나 비임상시험용 의약품은 임상시험에서 사용하는 로트를 충분히 대표할 수 있어야 한다. 따라서 가급적이면 임상시험과 동일한 로트를 사용하는 것이 적절하다. 이것이 가능하지 않다면 제조, 역가, 기타 품질특성과 관련해 임상적으로 사용되는 로트와 비임상시험에 사용되는 로트를 비교해보아야 한다. 만일, 최종원액으로 비임상시험을 수행하였다면 이에 대한 타당성을 식품의약품안전처와 논의하여야 한다.

또한, 비임상시험용 물질에 대한 기준 및 시험방법 중 역가시험은 비임상시험단계에서 시험방법을 검증할 필요가 있다. 비임상시험 (독성 및 안전성 약리)은 「비임상시험 관리 기준」 및 「의약품등의 독성시험기준」에 따라 수행되어야 한다.

1. 독성시험

1) 단회투여 독성시험

단회투여 독성시험은 감수성 있는 1종 이상의 동물을 대상으로 수행할 수 있다. 랫드, 원숭이 등이 감수성 있는 동물로 알려져 있으며 투여경로는 임상적용경로를 최우선으로 한다. 개략의 치사량을 구하기에 적절한 용량 단계를 설정하여야 하며 활성대조약의 치사량과 비교하기 위한 비교 독성시험을 고려할 수 있다. 관찰기간은 통상 2주간으로 하되, 명확한 증상이 지속되거나 사망이 지연될 경우 그 이상으로 한다.

2) 반복투여 독성시험

보툴리눔 독소제제는 실제 임상에서 반복 사용되므로 반복투여 독성시험이 반드시 요구된다. 독성시험은 감수성 있는 1종 이상의 동물을 대상으로 임상시험 또는 실제 임상적 환경에서 예상되는 투여 횟수와 임상적용 투여경로를 고려하여 설정한다.

독성 변화의 회복성과 지연성 독성을 검토하기 위해 회복군을 두어 시험하는 것이 바람직하다. 활성대조약 투여군을 추가로 설정하여 독성적 양상을 비교하는 디자인을 고려할 수 있다. 활성대조약과의 비교 독성시험에서는 활성대조약이 독성을 유발하는 용량을 포함하여 수행하여야 하며, 이를 통해 독성의 회복 여부 등이 비교평가 되어야 한다.

또한, 임상적용 투여부위의 근육 종류 (예, 골격근, 평활근)가 달라지거나 임상적용 경로 근처의 다른 조직 또는 장기로의 영향이 예측되거나 오투여로 인한 피해를 예상하기 위한 적절한 독성시험이 필요할 수 있다.

3) 생식·발생 독성시험

임상시험에서 임부 또는 임신가능성이 있는 대상자는 제외기준에 해당되나 실제 임상적 환경에서의 사용가능성을 배제할 수 없다. 따라서, 생식·발생 독성시험이 요구되며 임상3상 시험 신청당시 독성시험결과를 제출해야 한다.

생식·발생 독성시험은 수태능 및 초기배 발생시험, 출생 전·후 발생 및 모체기능시험, 배·태자 발생시험으로 나누어진다. 보툴리눔 독소제제는 모체의 체중감소 또는 태자의 체중감소 및 골화지연 등 유해작

용을 일으키는 것으로 알려져 있으므로 이러한 독성적 양상을 확인할 수 있는 디자인을 계획하여야 한다. 일반적으로 태자의 기관형성기간에 시험물질을 반복 투여하여 배·태자의 발생에 미치는 영향만을 평가하기도 한다.

1종 이상(예, 토끼 등)의 동물을 대상으로 모체에서 독성이 나타난 용량을 고용량으로 선정한 후 용량반응관계를 밝힐 수 있도록 용량군을 설정함으로써 무독성량 등 독성적 양상에 대한 해석이 가능하도록 한다.

4) 기타 독성시험

국소 내성시험은 단회 또는 반복투여 독성시험 등의 일부로 수행할 수 있으며 주사부위의 상세한 임상, 병리학적 평가 등을 실시해야 한다.

2. 약리작용에 관한 자료

보툴리눔 독소제제는 일반적으로 근전도 시험 [예, 복합근육활동전위 시험(compound muscle action potential assay)]을 통해 아세틸콜린 전달을 억제하는 것을 평가할 수 있으며 추가로 근육의 변화 등을 관찰할 수 있다. 활성대조약과 용량별 효과, 효과의 지속기간 등을 비교하는 것을 권장한다. 또한, 적응증별로 해당 질환에 대한 약리적인 유효성을 보여주는 추가적인 효력시험이 필요할 수 있다.

안전성 약리시험의 목적은 개발되고 있는 제품의 중요 생체 기능에 미치는 영향을 조사하는데 있다. 적절한 동물모델에서 보툴리눔 독소제제의 투여에 따른 바람직하지 않은 약리작용이 나타날 가능성 (예, 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 등)에 대한 연구가 필요할 수 있으며 안전성약리지표를 평가변수에 포함한 독성시험을 설계하는 것도 고려할

수 있다.

라. 임상시험에 관한 자료

보툴리눔 독소제제는 주름 개선 이외에도 경직, 편두통, 방광기능 장애 등 다양한 적응증으로 허가된 바 있으나, 동 가이드라인에서는 미간주름 또는 눈가주름과 같은 상부 안면 주름 개선만을 위한 임상 시험 수행 시 고려사항만을 기술하였다.

1. 초기 임상시험 수행 시 고려사항

새로운 후보 물질에 대한 임상시험은 임상시험용 의약품의 안전성을 탐색하는 것으로 시작하게 되는데 흔히 임상1상 시험이라고 한다. 보툴리눔 독소제제의 임상1상 시험에서는 급성 이상사례를 포함한 초기 안전성을 평가하게 된다.

보툴리눔 독소제제의 임상2상 시험에서 안전하고 효과적인 용량을 확인하는 것은 중요하다. 다양한 용량에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 위해 임상개발 초기단계(예, 임상2상)에서 실시하는 용량탐색 시험은 최적 이하의 용량 또는 과도한 용량을 사용하지 않도록 하는데 도움을 줄 수 있으며 일부 용량 관련 이상사례를 확인할 수 있다. 만일, 용량탐색 시험을 실시하지 않는 경우 타당한 설명이 필요하다.

1) 시험 대상자군

시험모집단은 일상진료 환경에서 보툴리눔 독소제제를 투여하고자 하는 대상 집단을 대표해야 한다(예, 연령, 성별 등). 임상시험의 선정 및 제외기준은 신청한 허가사항에 만족하는 집단을 대표하는 시험대

상자가 등록될 수 있도록 충분히 범위가 넓어야 한다.

2) 유효성 고려사항

일반적으로 상부 안면 주름 등의 일시적인 개선을 위한 의약품의 안전성과 유효성을 입증하기 위해서는 적절하고 잘 통제된 임상시험이 필요하다. 일차 유효성 평가는 연구자가 측정도구로 평가한 결과를 이용하게 된다. 일부 규제기관에서는 환자보고결과 (Patient-reported outcome)를 포함한 공동 일차 유효성 평가를 설정할 것을 요구하기도 한다.

의약품의 유효성과 관련된 환자(시험대상자)의 관점을 평가하기 위해 잘 정의되고, 타당하며 신뢰할 수 있는 환자보고결과 지표의 사용을 권장한다.

3) 안전성 고려사항

임상시험계획서에 안전성을 평가하는 방법을 명시해야 한다. 일반적으로 임상시험 중에 부작용 정보와 실험실적 자료가 수집되어야 한다. 모든 시험대상자는 임상시험용 의약품 투여의 중단여부와 관계없이 각 시험 방문 또는 평가시 안전성이 평가되어야 한다. 임상시험의 완료 시점이 다르더라도 모든 부작용은 해결될 때까지 추적해야 한다.

보툴리눔 독소제제는 독소의 국소 및 원거리 확산 가능성과 관련한 잠재적 위험성이 있다. 따라서, 이러한 특정 잠재적 영향과 관련된 안전성 자료는 독소의 국소 및 원거리 확산 징후를 평가하기 위해 문진과 신체검사를 통해 확보하여야 한다.

신경근계에 대한 영향은 늦게 발현되는 사례까지 파악하기 위해 치료 후 충분한 기간 동안 평가하여야 한다.

또한, 반복투여 후 상부 안면 주름 개선에 대한 효과와 안전성 평

가가 권장된다.

해부학적으로 한 군데 이상의 영역에서 상부 안면 주름 관련 적응증을 확보하고자 하는 경우 독소 효과의 국소 확산과 관련된 부작용은 종종 해부학적 영역 특이적으로 발생하기 때문에 한 군데 이상의 영역에 동시투여에 대해서 뿐 아니라 각 영역에 대한 개별적인 안전성 정보가 필요하다.

안전성 데이터의 규모는 제형 및 시술하게 될 해부학적 위치에 따라 달라질 수 있다. 특히, 상부 안면 주름에 장기적으로 반복투여 될 수 있으므로 보툴리눔 독소가 미치는 면역학적 영향에 따른 유효성과 안전성을 평가할 것으로 권고한다.

2. 임상3상시험 수행 시 고려사항

1) 시험디자인

일반적으로 유효성 및 안전성을 확증하기 위해서 무작위배정, 이중맹검, 비교임상시험을 수행해야 한다. 위약 대조 또는 부형제 대조와 비교시험을 권장하지만 활성대조약과의 비교시험도 고려할 수 있다. 위약 대조 비교시험에서는 임상시험용 의약품의 약리적인 활성 이외의 다른 인자에 의한 잠재적인 영향을 무작위배정, 이중맹검을 통해 비교할 수 있다.

2) 대상 환자군

대상 환자군이 인위적으로 좁게 선정되지 않도록 하는 것이 중요하며 향후 제품을 사용하게 될 집단을 적절하게 대표할 수 있도록 하여야 한다. 이전 보툴리눔 독소제제의 투여이력은 유효성 및 안전성 결

과에 영향을 미칠 수 있으므로 상부 안면 주름의 일시적인 개선을 위한 계획에서 이러한 점을 고려해야 한다. 추가로, 의도하지 않았으나 멍검이 유지되지 않을 가능성이 증가할 수 있다. 이전에 상부 안면 주름에 보툴리눔 독소제제를 투여한 이력이 있는 경우, 그들이 시험 약 또는 위약 대조약을 투여 받았는지 여부를 보다 더 용이하게 알아 낼 수 있기 때문이다. 대상자가 이전에 보툴리눔 독소제제 투여이력이 있다면, 개발사는 이전 투여력이 안전성과 유효성에 어떻게 영향을 미치는가를 탐색하기 위한 소그룹 분석 실시를 감안하여 이러한 내역을 기록해야 한다.

3) 선정 기준/제외 기준

선정 기준에는 중증도에 대한 베이스라인 최소 수치를 명시해야 하며, 눈가주름의 중증도가 비대칭인 시험대상자 등 일상 환경에서 제품을 사용하게 될 집단을 고려해야 한다. 단, 아래의 특성을 가진 대상자는 시험에서 제외되어야 하며 가임 여성의 경우 serum-hCG 검사 결과 음성인 경우 선정하도록 한다.

- 현재 또는 최근 (예, 6개월 이내) 다른 보툴리눔 독소제제를 투여한 자
- 보툴리눔 독소 혈청형에 알려진 과민반응 또는 면역력이 있는 자
- 임상시험 기간 동안 보툴리눔 독소제제 치료가 예측되는 자
- 보툴리눔 독소제제에 노출되었을 때 위험성이 증가할 수 있는 의학적 상태에 있는 자 (중증근무력증, 이튼-람버트 증후군, 근위축성측삭경화증 등 신경 근육 작용에 영향을 줄 수 있는 질환)
- 임부 또는 수유부

4) 병용 요법

개발사는 주름, 혹은 얼굴선 (Facial lines) 치료에 사용하게 되는 다른 제품 (예, 레티노이드, 필러)은 병용 투여시 결과에 영향을 미칠 수 있으므로 이러한 제품의 사용을 계획서에 명시하고, 계획서에는 허용 가능한 병용 요법을 기술해야 한다. 또한, 개발사는 사전에 명시한 임상시험 실시 전 또는 임상시험 실시 중의 기간 동안에 병용 약물 사용에 대한 정보를 기록해야 한다. 레티노이드 또는 필러 같은 의약품 (의료기기)의 사용은 임상시험 시작 전 또는 임상시험 기간 동안 (또는, 최소한 1차 평가 시점까지) 적절한 간격을 두고 사용을 제외하는 것을 고려할 수 있다

5) 무작위배정, 층화 및 맹검

시험대상자는 임상시험용 의약품의 투여를 무작위로 배정받아야 한다. 시험은 다기관, 잘 통제된, 이중맹검이어야 한다. 무작위배정 및 맹검은 편향 (bias)를 최소화하기 위해서 필요하다. 상부 안면 주름의 일시적 개선에 대한 유효성 평가에는 일정 수준의 주관적 견해가 포함될 수 있다. 따라서, 가능한 시험대상자와 평가자에 대한 이중맹검을 유지하게 하는 것이 중요하다. 만일, 치료의 효과가 실제로 구간 차이가 있을 것으로 예상된다면 (예, 보툴리눔 독소제제 이전 투여력 등) 이러한 인자를 고려하여 층화배정하는 것이 바람직하다.

6) 유효성 평가지표

보툴리눔 독소제제는 보툴리눔 독소가 근육을 마비시켜서 효과를 나타내므로 유효성 평가는 최대 수축시 측정하여야 한다.

연구자(또는 시험대상자) 평가 도구인 척도(Scale)는 순위 및 고정척도 (평가는 이전 시점에 비해 중증도의 변화보다 현재 중증도를 의미함)로 설정해

야 하며, 제한된 숫자의 범주(Category) 또는 등급(Grade)으로 구성해야 한다. 각 범주는 구별되고 임상적으로 의미 있는 상태의 단계/단계적 변화를 나타내야 한다. 그리고 관찰자간에 변동성을 최소화하기 위해 무(無)비교, 비(非)중복인, 임상적으로 관련된 형태학적 서술로 정의해야 한다. 범주 “0” 은 증상이 일절 없음을 나타내야 한다. 각 등급의 예시가 있는 포토가이드를 관찰자간 및 관찰자내 신뢰성을 증진하는 최적의 측정 보조도구로써 연구자(또는 시험대상자)에게 제공할 수 있다. 등록 시점, 1차 유효성 평가 시점 및 효력 소실 평가 시점을 포함하여 임상시험 동안 동일 척도를 사용해야 한다.

눈가주름의 유효성은 얼굴 양쪽으로부터 각각 계산한 결과보다는 양측 결과(양쪽 얼굴)를 바탕으로 해야 한다. 성공은 연구자 수준에서 결정되도록 해서, 좌우 양쪽 측정이 성공 범위를 충족하는 경우에만 성공으로 볼 수 있도록 해야 한다.

7) 유효성 평가변수

각각의 해부학적 부위에 대하여 일차 유효성 평가변수는 최대 수축 시 연구자 평가 척도에 의해 정의하는 반응율에 기초해야 한다. 목표 부위(예, 최대한 인상쓸 때, 최대한 미소지을 때 등)를 기준으로 최대 수축을 정의해야 한다.

최대 수축에서 평가는 독소가 근육에 마비효과를 갖고 따라서 독소의 효과에 필수적임을 보여주는데 필요하다. 또한, 두 극단 [최대 수축 (근육에 최대 하중을 가한 상부 안면 주름의 최악 외관을 나타냄)과 이완 상태 (근육에 최소 하중을 가한 상부 안면의 최상의 외관을 나타냄)]에서의 유효성 입증은 얼굴이 역동적으로 움직이는 경우 (근육에 다양한 하중 부과 시)

의 유의성을 산출할 수 있게 해준다.

연구자에 의한 최대 수축 시 주름 중증도 평가를 임상시험 등록 적격성 확립을 위한 기준선으로 사용해야 한다.

임상적 의의를 확보하기 위해서는 성공은 연구자 평가 등급이 “0” 또는 “1” 이면서 베이스라인에서 2단계 등급이 개선된 것으로 정의해야 한다. 1단계 등급 변화는 임상적으로 의미 있는 변화를 나타내지 않을 수 있다.

눈가림 해제는 안면 주름의 형태 개선을 목적으로 하는 보툴리눔 독소제제의 임상시험에서 주요한 우려사항이다. 그러므로 연구자의 고정 척도를 사용하는 비공개 독립 전문가 위원회가 최대 수축시 사진을 심사한 결과를 2차 평가변수로 제공해야 한다.

8) 임상시험의 절차와 시기

임상시험 기간은 의약품 투여 시작을 기준으로 하여 치료이익의 지속성을 측정하기에 충분해야 한다. 반복 투여용량의 안전성을 평가하기 위해 적어도 1년 동안 반복 투여를 포함하는 임상시험 실시 및 임상시험 기간 중 면역학적 영향 평가 (중화항체 생성 여부)가 권장된다.

일차 유효성 결과를 평가하는 시점은 보툴리눔 독소제제의 충분한 효과가 개시되는 시점 또는 그 이후이어야 한다.

개발사는 임상적, 통계적으로 의미있는 접근법으로 효과의 지속기간을 측정해야 한다. 효과 지속기간 평가지표는 1차 유효성 평가변수의 평가지표와 동일해야 한다. 효과 지속기간 평가는 임상적으로 의미 있는 시험대상자 비율이 반응을 유지하는 기간을 반영해야 하며 일반적으로 재투여 기간을 고려하여 평가할 수 있다.

9) 기타 고려사항

보툴리눔 독소제제의 사용상 주의사항 중 경고에 독소효과의 원거리 확산 위험에 대하여 서술하여야 한다. 또한 경고 및 주의사항 내에 세부항목을 두어 한 가지 보툴리눔 독소제품의 유효성 단위가 다른 보툴리눔 독소 제품과는 호환되지 않는다고 기술해야 한다.

근거가 있는 경우 재투여의 권장 빈도는 용법·용량에 포함되어야 하며 상부 안면 주름 개선에 대한 효능·효과는 주름의 해부학적 위치와 주름 형성과 관련된 근육을 명시하여야 한다.

4. 참고문헌

- 1) 보툴리눔 독소증 실험실 검사법 연구동향, 주간 건강과 질병 제11권 제38호
- 2) 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)
- 3) 의약품 등의 안정성시험 기준(식약처 고시)
- 4) 생물의약품 안정성시험 가이드라인
- 5) 생물의약품 비임상시험 가이드라인
- 6) FDA guideline - Upper facial lines: Developing botulinum toxin drug products (draft)

“보툴리눔 독소제제 심사 시 고려사항”

발 행 일 2020월 11월 30일

발 행 인 이동희

편 집 위 원 장 박인숙

편 집 위 원 김재옥, 임재현, 김도근, 지승완, 김현국, 진미령, 이은경,
박나원, 임종미, 배창준, 김병철, 이유림, 송주경, 신진영,
송민지

발 행 처 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, 신분보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

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