

Setting Endotoxin Limits During Development of Investigational Oncology Drugs and Biological Products

Guidance for Industry

임상 시험용 종양 의약품 및 생물학적 제품 개발 시 엔도톡신 기준 설정

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Patricia Keegan at 301-796-1387, or (CBER) Office of Communication, Outreach and Development at 800-835-4709 or 240-402-8010.

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Oncology Center of Excellence (OCE)
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**

**July 2020
Clinical/Medical**

Setting Endotoxin Limits During Development of Investigational Oncology Drugs and Biological Products

Guidance for Industry

임상 시험용 종양 의약품 및 생물학적 제품 개발 시 엔도톡신 기준 설정

Additional copies are available from:

*Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002*

Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353

Email: druginfo@fda.hhs.gov

*<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>
and/or*

*Office of Communication, Outreach, and Development
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128
Silver Spring, MD 20993-0002*

Phone: 800-835-4709 or 240-402-8010

Email: ocod@fda.hhs.gov

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Oncology Center of Excellence (OCE)
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**

July 2020

Clinical/Medical

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. 엔도톡신 관리와 기준(ENDOTOXIN CONTROL AND LIMITS)
- IV. 의약품 개발 시의 엔도톡신 기준 설정(SETTING ENDOTOXIN LIMITS DURING DRUG DEVELOPMENT)
 - A. 초기 임상 개발(Early Clinical Development)
 - 1. 주사(척수강내 또는 안구내 투여 제외) 투여 경로(Parenteral (Excluding Intrathecal or Intraocular) Route of Administration)
 - 2. 척수강내 투여 경로(Intrathecal Route of Administration)
 - B. 후기 단계 임상 개발(Late Stage Clinical Development)

참고 문헌(REFERENCES)

**Setting Endotoxin Limits During Development of Investigational Oncology Drugs and
Biological Products
Guidance for Industry¹**

This draft guidance, when finalized, will represent the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for this guidance as listed on the title page.

이 가이드 문서 초안이 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규의 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 문서의 표지에 기재된 FDA 담당자에게 문의한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

New approvals in oncology often build on prior success by adding new drugs to current regimens or by combining products in a novel treatment regimen, creating new multidrug regimens² that may have greater efficacy.³

¹ This guidance has been prepared by the Oncology Center of Excellence in cooperation with the Center for Drug Evaluation and Research and the Center for Biologics Evaluation and Research at the Food and Drug Administration.

이 가이드 문서는 FDA CDER 및 CBER과 협력하여 OCE가 작성했다.

² For the purpose of this guidance, regimen refers to two or more therapeutic products that are (or will be) marketed separately but are being tested for use in combination based upon one or more adequate and well-controlled trials.

이 가이드 문서에서 "치료 방법"은 별도로 판매되지만(판매될 예정이지만) 하나 이상의 적절한 대조 임상 시험에서 함께 사용하는 것을 시험했던 2개 이상의 치료 제품을 의미한다.

³ See the guidance for industry Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination (June 2013). We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

종양학 분야에서는 현 치료 방법에 새로운 의약품을 추가하거나 새로운 방식으로 제품을 조합해 유효성이 더 큰 다제 치료 방법을 만드는 방식 등 선행 성과를 바탕으로 승인을 받기도 한다.

This guidance describes FDA's recommendations to investigational new drug sponsors for setting endotoxin limits during the development of investigational drugs intended for use in combination with other approved drugs or for the codevelopment of two or more investigational drugs. The scope of this guidance is limited to anticancer drugs, including combination products under 21 CFR Part 3,⁴ as described further in this guidance and administered parenterally (except for intraocular administration) to treat serious and life-threatening cancers based on histology or stage of disease. This guidance does not apply to the development of drugs for adjuvant or neoadjuvant treatment or for cancer subtypes that can be cured or where prolonged survival can be achieved with available therapy.

이 가이드 문서는 다른 기승인 의약품과 함께 사용하기 위한 임상 시험 의약품 개발이나 2개 이상 임상 시험 의약품의 동시 개발 시에 엔도톡신 기준 설정에 관한 FDA의 권고 기준을 새로운 임상 시험 의약품의 임상 시험 의뢰자에게 제공하기 위한 것이다. 이 가이드 문서의 적용 대상은 이 문서에 자세히 기술되어 있듯이, 조직 검사 결과나 질병 단계에 근거하여 중대하고 생명에 위협이 되는 암을 치료하기 위해 주사 경로로 투여되는(안구내 투여 제외), 21 CFR 파트 3에 따른 복합 제품을 포함한 항암 의약품이다. 활용 가능한 치료제로 생존 연장이 가능한 경우나 치료 가능한 암 하위 유형이나 보조 치료 또는 새로운 보조 치료를 위한 의약품 개발에는 이 문서가 적용되지 않는다.

In general, FDA's guidance documents do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word should in Agency guidances means that something is suggested or

가이드 문서 "함께 사용하기 위한 2개 이상 새로운 임상 시험 의약품의 동시 개발"(2013년 6월)을 참조한다. FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA 가이드 문서 웹페이지에서 최신 가이드 문서를 확인하기 바란다(<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>).

⁴ Additional considerations regarding endotoxin exposure may apply for delivery devices and combination products with device constituent parts under 21 CFR 812.

21 CFR 812에 따른 의료기기 구성 부분이 포함된 복합 제품과 전달 장치인 경우에, 엔도톡신 노출과 관련해 추가로 고려해야 할 부분이 있을 것이다.

recommended but not required.

일반적으로 FDA 가이드 문서는 법적 강제성을 갖지 않는다. 다만 가이드 문서는 특정 주제에 대한 FDA의 생각을 기술하며, 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면 일종의 권고 사항으로 간주해야 한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 배경(BACKGROUND)

Investigational drugs for treating patients with incurable cancers who have short life expectancy are often studied in combination with approved drugs in an attempt to identify multidrug or multimodality regimens that may prolong survival. Administration of one or more drugs within the same 60-minute time frame as the investigational drug may pose challenges regarding the endotoxin limits for that investigational drug at a time when the manufacturing process for that investigational drug has not been optimized. This guidance addresses endotoxin limits for investigational drugs for the treatment of advanced cancer, when evaluated in early (pilot) clinical trials as part of a multidrug regimen.

생존 기간을 연장할 수 있는 다제 또는 복합 치료 방법을 파악하기 위한 목적에서, 기대 수명이 짧고 불치성 암에 걸린 환자의 치료를 위한 임상 시험 의약품에 기승인 의약품과 함께 시험하기도 한다. 60분 안에 임상 시험 의약품과 하나 이상의 다른 의약품을 투여하면, 임상 시험 의약품의 제조 공정이 최적화되지 않은 상황에서 임상 시험 의약품의 엔도톡신 기준과 관련해 문제가 생길 수 있다. 다제 치료 방법의 한 요소로 진행암 치료용 임상 시험 의약품의 초기 (파일럿) 임상 시험 시에, 임상 시험 의약품의 엔도톡신 기준 설정 방법을 이 문서에서 설명한다.

FDA recognizes that based on the potential benefits of investigational drugs administered to patients with life-threatening incurable cancers, such patients' possible exposure to increased levels of endotoxin exceeding the recommendations in USP General Chapter <85> Bacterial Endotoxins Test may be considered an acceptable risk under appropriate circumstances.

생명에 위협이 되는 불치성 암에 걸린 환자에게 투여되는 임상 시험 의약품의 잠재적인 유익성을 고려해, USP <85> "세균 엔도톡신 시험"의 권고 기준을 초과하는 엔도톡신 수준에 상기 환자가 노출되어도 상황에 따라서는 수용 가능한 리스크로 볼 수 있음을 FDA도 인정한다.

This guidance discusses FDA's thinking regarding setting endotoxin limits for investigational

drugs during early product development for incurable cancers. The recommendations are consistent with the abbreviated product testing for feasibility clinical trials of monoclonal antibodies in patients with serious or immediately life-threatening conditions for which no effective alternative treatment exists.⁵ In this guidance, FDA recommends a risk-based approach, weighing the potential risks of possible exposure to increased levels of endotoxin across all components of a multidrug regimen against the potential benefits to patients with serious and life-threatening cancers.

불치성 암을 적응증으로 하는 제품의 초기 개발 단계에서 임상 시험 의약품의 엔도톡신 기준 설정에 관한 FDA의 방침을 이 문서에서 설명한다. 이 문서에 기술된 권고 사항은, 효과적인 대체 치료 방법이 없는 중대하거나 즉각적으로 생명에 위협이 되는 질환에 걸린 환자를 대상으로 하는 단일 클론 항체 제품의 타당성 임상 시험을 위한 약식 제품 시험과 일치하는 것이다. 이 가이드 문서에서 FDA는 중대하고 생명에 위협이 되는 암에 걸린 환자에 대한 잠재 유익성에 대비하여 다제 치료 방법의 모든 구성 의약품 투여에 따른 엔도톡신 노출 수준 증가 리스크를 평가하는 리스크 기반 방식을 권장한다.

III. 엔도톡신 관리와 기준(ENDOTOXIN CONTROL AND LIMITS)

Bacterial endotoxins are lipopolysaccharides found in the outer membrane of gram-negative bacteria. Endotoxins are released upon cell death and lysis and have the potential to contaminate drug and biological products. When administered in high amounts, endotoxins can cause pyrogenic reactions, severe inflammatory responses, septic shock, and death. Therefore, it is important to prevent the introduction of bacterial endotoxins into drug and biological products and their components (as defined in 21 CFR 201.3) during the product and component manufacturing processes, and to conduct appropriate testing for the presence of endotoxins on each batch of clinical and commercial product. Following are several guidances that refer to the need for pyrogen and endotoxin control and testing during sterile drug and biological product development:

세균 엔도톡신은 그람 음성 세균의 외막에 있는 지질다당류이다. 세포 사멸과 용해 시에 엔도톡신이 방출되고 의약품과 생물학적 제품을 오염시킬 수 있다. 많은 양의 엔도톡신이 투여되면, 발열 반응, 심각한 염증 반응, 패혈증성 쇼크, 사망으로 이어질 수 있다. 그러므로 제품 및 구성 성분 제조 과정에서 의약품 및 생물학적 제품과 구성 성분(21 CFR 201.3

⁵ See Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use (February 1997).

"사람용 단일 클론 항체 제품 제조 및 시험 시의 주요 고려 사항"(1997년 2월) 참조.

참조)에 세균 엔도톡신이 유입되지 않게 관리하고, 임상 제품과 상업용 제품 배치별로 엔도톡신의 존재를 확인하는 시험을 적절하게 실시하는 것이 중요하다. 무균 의약품과 생물학적 제품 개발 시에 발열성물질 및 엔도톡신 관리와 시험이 필요함을 강조한 가이드 문서는 다음과 같다.

- *Guidance for industry Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products (November 1995)*
- *Guidance for industry INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies—Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (May 2003)*
- *Guidance for reviewers and sponsors Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (April 2008)*
- *Guidance for industry Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (January 2020)*
- *Guidance for industry CGMP for Phase 1 Investigational Drugs (July 2008)*

Controls on pyrogen and endotoxins are part of the chemistry, manufacturing, and control information to be included in an investigational new drug, a new drug, or a biologics license application for most drug products (21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(b), 21 CFR 314.50(d)(1)(ii)(a), and 21 CFR 601.2(a) and (c), respectively). Similarly, current good manufacturing practice regulations also require control of pyrogen for containers and closures (see 21 CFR 211.94(c) and (d) and 21 CFR 600.11(h) and for most drugs (see 21 CFR 211.165(a), 21 CFR 211.167(a), and 21 CFR 610.13(b)). As described in the guidance for industry Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers (June 2012), the requirement in 21 CFR 610.13 for rabbit pyrogen testing for certain biological products may be waived if a method equivalent to the pyrogen test is demonstrated in accordance with 21 CFR 610.9.⁶

⁶ FDA supports the principles of the 3Rs, to reduce, refine, and replace animal use in testing when feasible. We encourage sponsors to consult with us if they wish to use a nonanimal testing method they believe is suitable, adequate, validated, and feasible. We will consider

발열성물질과 엔도톡신 관리는 대다수 의약품의 IND, NDA, BLA 문서에 포함시켜야 하는 CMC 정보 가운데 하나이다(각기 21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(b), 21 CFR 314.50(d)(1)(ii)(a), 21 CFR 601.2(a)/(c)). CGMP 규정도 용기와 마개의 발열성물질 관리(21 CFR 211.94(c)/(d), 21 CFR 600.11(h))와 대다수 의약품의 발열성물질 관리(21 CFR 211.165(a), 21 CFR 211.167(a), 21 CFR 610.13(b))를 요구한다. 업계 가이드 문서 "발열성물질과 엔도톡신 시험: 질문/답변"(2012년 6월)에 기술되어 있듯이, 21 CFR 610.9에 따라 발열성물질 시험과 동등함이 증명된 경우, 일부 생물학적 제품의 발열성물질 시험(토끼 시험)에 대한 21 CFR 610.13의 기준을 적용하지 않을 수 있다.

Controls on pyrogen and endotoxins are part of the chemistry, manufacturing, and control information to be included in an investigational new drug, a new drug, or a biologics license application (see 21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(b), 21 CFR 314.50(d)(1)(ii)(a), and 21 CFR 601.2(a) and (c), respectively). Similarly, current good manufacturing practice regulations also require control of pyrogen (see 21 CFR 211.94(c)(d), 21 CFR 211.165(a), 21 CFR 211.167(a), 21 CFR 600.11(h), 21 CFR 610.9 (equivalent methods and processes), and 21 CFR 610.13(b)).

발열성물질과 엔도톡신 관리는 IND, NDA, BLA 문서에 포함시켜야 하는 CMC 정보 가운데 하나이다(각기 21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(b), 21 CFR 314.50(d)(1)(ii)(a), 21 CFR 601.2(a)/(c)). CGMP 규정도 발열성물질 관리(21 CFR 211.94(c)/(d), 21 CFR 211.165(a), 21 CFR 211.167(a), 21 CFR 600.11(h), 21 CFR 610.9(동등한 방법과 공정), 21 CFR 610.13(b))를 요구한다.

The compendial recommendations for threshold pyrogenic doses of endotoxins for injectable products are based upon the results of human and animal studies demonstrating the deleterious effects of bacterial endotoxins administration. United States Pharmacopeia (USP) General Chapter <151> Pyrogen Test provides a test method and acceptance criteria for the absence of pyrogens by measuring febrile reactions to injectable products. The endotoxin limits for parenteral drugs recommended in USP General Chapter <85> Bacterial Endotoxins Test are defined by the formula K/M , where K is the threshold pyrogenic dose of endotoxins per kg of body weight or m^2 of body surface area per hour and M is the maximum dose to

if the alternative method could be assessed for equivalency to an animal test method.

FDA는 타당한 경우에 3R 원칙(동물 사용 축소, 동물 시험 방법 개선, 동물 시험 대체)을 지지한다. 임상 시험 의뢰자가 적합하고 적절하며 밸리데이션되었고 타당하다고 확신하는 비-동물 시험 방법을 사용하고자 한다면, 사전에 FDA와 협의할 것을 권고한다. 대체 시험 방법이 동물 시험 방법과 동등한지 평가하는 것을 고려할 수 있다.

be administered to the patient within a 60-minute period. K is equal to 5 EU (endotoxin units) per kg of body weight or 100 EU per m² of body surface area per hour for nonintrathecal injections. K is equal to 0.2 EU per kg of body weight per hour for intrathecal injections. These compendial recommendations represent the upper limit for endotoxin content for injectable products so stricter limits may be warranted.

주사제 제품의 발열성 엔도톡신 역치 용량에 대하여 공정서에 기술된 권고 사항은, 세균 엔도톡신 투여의 유해 영향을 보여주는 인체 시험과 동물 시험 결과를 토대로 한 것이다. 주사제 제품 투여 시의 발열 반응을 평가하는 방식으로 발열성물질의 존재를 확인하는 시험 방법과 허용 기준이 USP <151> "발열성물질 시험"에 규정되어 있다. USP <85> "세균 엔도톡신 시험"에 제시된 주사제 의약품의 엔도톡신 기준은 K/M 공식으로 설정된다. K는 1시간 당 체중 1 kg 또는 체표면적 1 m² 당 발열성 엔도톡신 역치 용량이고 M은 60분 동안 환자에게 투여되는 최대 용량이다. 비척수강내 주사제인 경우에 K는 1시간 당 체중 1 kg 당 5 EU(엔도톡신 단위) 또는 체표면적 1 m² 당 100 EU이다. 척수강내 주사제인 경우에 K는 1시간 당 체중 1 kg 당 0.2 EU이다. 이 공정서 기준은 주사제 제품의 엔도톡신 함량에 대한 상한 기준에 해당된다. 그러므로 기준을 더 엄격하게 설정할 필요가 있다.

These values represent the maximum recommended exposure to endotoxins, based on the absence of clinically important increases in body temperature at these exposures. FDA expects that sponsors of investigational new drug applications will justify the proposed endotoxin acceptance criteria for each investigational therapeutic biologic, drug, or combination therapy based on manufacturing experience and established control strategies, such as careful selection of ancillary materials, aseptic processing, and the use of closed systems.

이 값은 임상적으로 중요한 체온 상승이 없는 최대 권장 엔도톡신 노출 수준에 해당된다. IND를 제출하는 임상 시험 의뢰자는 제조 경험과 관리 전략(예, 보조 물품의 신중한 선정, 무균 공정, 폐쇄계 사용)을 토대로 임상 시험용 치료 생물학적제제, 의약품 또는 복합 치료제별로 엔도톡신 허용 기준을 제시하고 타당성을 증명해야 할 것이다.

IV. 의약품 개발 시의 엔도톡신 기준 설정(SETTING ENDOTOXIN LIMITS DURING DRUG DEVELOPMENT)

In keeping with the principles of facilitating drug development for serious and life-threatening diseases, this guidance outlines FDA's current thinking on a risk-based approach to setting acceptance criteria for endotoxins during the clinical development of drugs intended to treat serious and life-threatening cancers. Additionally, sponsors should refer to recommendations

regarding testing discussed in the guidance for industry Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers.

중대하고 생명에 위협이 되는 질병을 적응증으로 하는 의약품 개발 촉진이라는 원칙에 따라, 중대하고 생명에 위협이 되는 암의 치료를 목적으로 하는 의약품의 임상 개발 시에 엔도톡신 허용 기준을 설정하는 리스크 기반 방식에 대한 FDA의 현 방침을 이 문서에서 설명한다. 이외에도 임상 시험 의뢰자는 업계 가이드 문서 "발열성물질 및 엔도톡신 시험: 질문/답변"에 기술된 시험 관련 권고 사항도 참고할 필요가 있다.

A. Early Clinical Development
초기 임상 개발

During early clinical trials (e.g., dose-finding or activity-estimating trials) conducted in patients with a serious and life-threatening cancer based on stage of disease and expected prognosis for that cancer subtype:

질병 단계와 해당 암 하위 유형의 예상 예후를 토대로, 중대하고 생명에 위협이 되는 암에 걸린 환자를 상대로 실시하는 초기 임상 시험 단계(예, 용량 설정 시험 또는 활성 추정 시험):

1. *Parenteral (Excluding Intrathecal or Intraocular) Route of Administration*
주사(척수강내 또는 안구내 투여 제외) 투여 경로

- For investigational products that are small molecules or certain therapeutic biological products,⁷ the endotoxin limits of an investigational drug or the combined endotoxin limits of multiple investigational drugs administered concomitantly by a parenteral route should not exceed the limit specified in USP General Chapter <85>, that is, 5 USP-EU per kg body weight per hour or 100 EU per m² body surface area (BSA) per hour. The sponsor of an investigational new drug need not consider the potential endotoxin contribution

⁷ See Transfer of Therapeutic Products to the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm133463.htm>.
"CDER로 치료 제품 이전" 참조
(<https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm133463.htm>).

from approved and/or licensed components of a combination regimen when calculating the acceptable limits for endotoxin exposure from the investigational drug.

저분자 제품이나 특정 치료 생물학적 제품에 해당되는 임상 시험 제품인 경우, 임상 시험 의약품의 엔도톡신 기준이나 주사 경로로 동시에 투여되는 여러 임상 시험 의약품의 결합 엔도톡신 기준은 USP <85>에 지정된 기준을 넘지 않아야 한다(즉, 1시간 당 체중 1 kg 당 5 USP-EU 또는 1시간 당 1 m² BSA 당 100 EU). IND 임상 시험 의뢰자는 임상 시험 의약품에 따른 엔도톡신 노출에 대한 허용 기준 계산 시에, 복합 투여 방법을 구성하는 기승인 및/또는 기허가 구성 제품에 따른 엔도톡신 노출 수준을 고려할 필요가 없다.

- For all other investigational products, including cellular therapy and gene therapy products, in order to assess causality of observed adverse events, the combined endotoxin exposure from all agents (investigational drug and other approved and/or licensed concomitantly administered drugs) administered parenterally should not exceed the limits specified in USP General Chapter <85>; this will allow better identification of adverse reactions of investigational products that may overlap with the onset of and mimic the signs and symptoms of endotoxin exposure.

세포 치료제와 유전자 치료제를 포함해 다른 모든 임상 시험 제품인 경우, 관찰된 이상 사례의 인과성 평가를 위하여, 주사 경로로 투여되는 모든 제품(임상 시험 의약품과 기타 기승인 및/또는 기허가 동시 투여 의약품)에 의한 결합 엔도톡신 노출 수준이 USP <85>에 지정된 기준을 넘지 않아야 한다. 이렇게 기준을 설정하면 엔도톡신 노출 징후와 증상과 비슷하고 엔도톡신 노출 징후 및 증상과 중첩될 수 있는 임상 시험 제품의 이상 반응을 파악하는데 도움이 될 수 있다.

2. Intrathecal Route of Administration

척수강내 투여 경로

When investigational products will be administered intrathecally with other agents, the combined endotoxin exposure from all drugs (investigational drug and other concomitantly administered investigational, approved, or licensed drugs) should not exceed that specified in USP General Chapter <85>, that is, 0.2 USP-EU per kg body weight per hour.

임상 시험 제품을 다른 것과 함께 척수강내 경로로 투여할 때, 모든 의약품(임상 시험 의약품과 다른 동시 투여 의약품(임상 시험 의약품, 기승인 의약품 또는 기허가 의약품))의 결합 엔도톡신 노출 수준은 USP <85>에 지정된 기준을 넘지 않아야 한다(즉, 1시간 당 체중

1 kg 당 0.2 USP-EU).

- In the rare case that the combined endotoxin exposure exceeds the limits described above, sponsors should justify that such limits cannot be achieved based on specific aspects of product manufacturing and provide a rationale to support a conclusion that the risks to human subjects are reasonable considering the preliminary evidence of clinical activity of the investigational product, the seriousness of the disease, and the availability of satisfactory alternative therapies.

결합 엔도톡신 노출 수준이 상기에 기술된 기준을 초과하는 매우 드문 경우에, 임상 시험 의뢰자는 제품 제조 측면에서 상기 기준의 충족이 어려움을 타당하게 설명하고, 임상 시험 제품의 임상 활성에 대한 예비 증거, 질병의 중대성, 적절한 대체 치료 방법의 가용성을 고려해 시험 대상자에 대한 리스크가 합리적이라는 결론을 뒷받침하는 근거를 제시해야 한다.

B. Late Stage Clinical Development

후기 단계 임상 개발

During clinical trials intended to support the approval of an investigational drug to be administered concomitantly with other drugs:

다른 의약품과 함께 투여하는 임상 시험 의약품을 승인 받기 위한 임상 시험:

- Sponsors should tighten the specifications for endotoxin limits to ensure that by the time they submit a marketing application for that drug, the endotoxin limits will not exceed that specified in USP General Chapter <85> for a parenterally administered drug considering the combined endotoxin exposure of the investigational drug and all concomitantly administered drugs cited in the INDICATIONS AND USAGE section of product labeling.

의약품 판매 허가 신청 문서를 제출하는 시점에, 제품 표시 자재의 "적응증 및 용법" 항목에 기술된 동시 투여 의약품 전체와 임상 시험 의약품의 결합 엔도톡신 노출 수준을 고려해, 엔도톡신 기준이 주사 경로로 투여하는 의약품에 대하여 USP <85>에 지정된 기준을 초과하지 않도록 하기 위하여, 임상 시험 의뢰자는 엔도톡신 기준을 강화해야 한다.

참고 문헌(REFERENCES)

Burrell R, Human Responses to Bacterial Endotoxin, 1994, Circ Shock, 43:137–153.

Hochstein HD, EA Fitzgerald, FG McMahon, and R Vargas, 1994, Properties of US Standard Endotoxin (EC-5) in Human Male Volunteers. J Endotoxin Res, 1(1):52–56.

Reeve AJ, S Patel, A Fox, K Walker, and L Urban, 2000, Intrathecally Administered Endotoxin or Cytokines Produce Allodynia, Hyperalgesia and Changes in Spinal Cord Neuronal Responses to Nociceptive Stimuli in the Rat, Eur J Pain, 4(3):247–257.

Simmons RL, TB Ducker, and AM Martin Jr., 1969, Comparative Pathology after Intrathecal Endotoxin in the Rabbit, Dog, and Monkey. Experientia, 25(6):622–623.

Suffredini AF, RE Fromm, MM Parker, M Brenner, JA Kovacs, RA Wesley, and JE Parrillo, 1989, The Cardiovascular Response of Normal Humans to the Administration of Endotoxin, N Engl J Med, 321(5):280–287.

Suffredini AF and RJ Noveck, Human Endotoxin Administration as an Experimental Model in Drug Development, 2014, Clin Pharmacol Ther, 96(4):418–422.