

등록번호
안내서-1288-01



항체-약물 복합체에 대한 임상 약리학적 고려사항 가이드라인 [민원인 안내서]

Clinical Pharmacology Considerations for
Antibody-Drug Conjugates

2023. 7.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

항체-약물 복합체의 임상 약리학적 고려사항 가이드라인(민원인 안내서)

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.

2023 년 7 월 21 일

담당자 김영은, 최경민
 확 인(부서장) 장정윤

이 안내서는 항체-약물 복합체의 임상 약리학적 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 2023년 7월 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 식품의약품안전평가원 바이오 생약심사부 유전자재조합의약품과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-719-3515, 3503

팩스번호 : 043-719-3500

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1288-01	2023.7.21	「항체-약물 복합체의 임상 약리학적 고려사항 가이드라인」 제정

목 차

I. 서 론	1
II. 배 경	1
1. 항체-약물 복합체	1
2. 항체-약물 복합체 용량 설정 시 주요 고려사항	3
III. 임상 약리학적 고려사항	5
1. 생체시료 분석 시 고려사항	5
2. 용량 반응 및 노출 반응	7
3. 내인성 요인	7
4. QTc 평가	10
5. 면역원성	11
6. 약물상호작용	11
IV. 참고문헌	14

I. 서론

이 가이드라인은 세포독성 저분자 약물 또는 약물(이하 페이로드)이 포함된 항체-약물 복합체(Antibody-Drug Conjugates, ADC) 개발을 지원하기 위해 개발 과정 중 필요한 임상 약리학적 고려사항을 담고 있으며, 구체적으로 생체시료 분석법, 용량 설정, 용량 및 노출 반응 분석, 내인성 요인, QTc 평가, 면역원성 및 약물상호작용(drug-drug interaction, DDI)에 대한 권고사항을 포함한다. 현재 세포독성 약물 또는 페이로드와 결합된 ADC는 항암 적응증이 일차적으로 고려되고 있다. 따라서 이 가이드라인은 다른 적응증을 대상으로 하는 ADC의 개발 시에는 적용이 되지 않을 수 있다.

이 가이드라인은 ADC 개발 시 임상 약리학적 고려사항을 다루고 있으며 필요한 경우 다른 관련 가이드라인을 참조한다. ADC는 생물의약품 부분과 의약품 부분으로 이루어진 복합 제품이나 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정의 적용 대상이다. ADC는 저분자 약물이 포함되어 있기 때문에, 다른 생물의약품에는 해당되지 않으나 ADC에는 적용되는 규정이 있을 수 있다. 개발자들은 ADC 개발 과정 중 식약처와 충분히 논의할 것을 권고한다.

II. 배경

1. 항체-약물 복합체

ADC는 페이로드라고도 하는 저분자 약물 부분과 항체 또는 항체의 단편(fragment), 그리고 이 둘을 결합하는 화학 링커로 구성되어 있다. 항체 또는 항체 단편은 표적세포의 표면에 발현되는 특이적 항원에 결합하며, 이 때 항원은 치료하려는 질병에 고유하게 존재하는 것이 이상적이다(예: 종양 특이적 항원).

일반적으로 항체가 표적 항원에 결합할 때 ADC는 생리학적 기전(예: 엔도사이토시스)을 통해 내재화되며, 이때 리소좀의 낮은 pH에 노출되거나 리소좀 효소에 의해 항체/링커가 분해되어 페이로드가 방출된다. 방출된 페이로드는 비표적 세포(예: 특정한 항원을 발현하지 않는 세포)에 대한 영향은 최소화하면서 표적 세포(예: 특정한 항원을 발현하는 세포)에서 효능을 나타낸다. ADC의 작용 기전이 페이로드를 특정 부위에 직접 전달하는 것이 목표라는 점을 감안할 때, 페이로드를 단독으로 경구 및 정맥으로 투여하는 것에 비해 ADC 투여시 페이로드 전신 노출은 상대적으로 낮을 수 있다.

이 가이드라인은 다음의 용어를 사용한다.

- **항체-약물 복합체(ADC):** 화학 링커를 통해 적어도 한 개 이상의 페이로드 분자와 결합된 항체 또는 항체 단편(즉, 약물 대 항체 비율(drug to antibody ratio, DAR)은 1 이상이어야 한다)
- **총 항체:** 결합되지 않은 항체(예: 어떤 페이로드 분자와 결합되지 않음)와 적어도 한 개 이상의 페이로드 분자에 결합된 항체의 집합
- **비결합 항체:** 어떤 페이로드 분자와 결합되지 않은 유리 항체(DAR = 0)
- **비결합 저분자 약물 또는 페이로드:** 항체와 결합되지 않은 유리 저분자 약물
- **화학 링커:** 저분자 약물 또는 페이로드와 항체 사이를 연결하는 화학 기반 구조
- **항체-약물 복합체의 구성 요소(constituent parts):** 총 항체와 비결합 페이로드를 포함함
- **약리학적 활성 대사체:** 약리학적 활성 대사체는 비결합 저분자 약물 또는 페이로드의 대사과정에서 생성되며, 유효성 및 안전성에 영향을 미침

2. 항체-약물 복합체 용량 설정 시 주요 고려사항

ADC는 저분자 약물의 효력과 특정 표적에 대한 항체의 선택성을 특징으로 한다. 따라서 최적의 ADC 용량설정을 선택하려면 항체와 페이로드 간의 약동학(PK) 및 약력학(PD) 차이를 신중하게 고려해야 한다. 주로 사용되는 페이로드는 세포독성이 있음을 감안하면 이러한 페이로드의 전신 노출이 상대적으로 조금만 증가해도 심각한 이상사례가 발생할 수 있다.

안전성 관점에서 페이로드의 독성은 투여량을 제한한다. 따라서 ADC의 용량을 최적화하기 위해서는 개발 초기에 ADC 및 ADC 구성요소의 약동학·약력학과 안전성·유효성 결과와의 관계를 철저히 이해하는 것이 중요하다. 비임상 시험자료도 ADC의 용량 설정에 도움이 될 수 있다.

1) 임상시험의 용량 선택

ADC의 안전성과 효능을 평가하기 위해, ADC의 사람 대상 최초 임상시험에서 광범위한 용량 범위를 설정하고, 초기 임상시험에서 여러 용량 수준을 설정(예: 1상 임상시험에서 코호트 확장 또는 2상 임상시험)하여야 한다. 또한 핵심 임상시험 및 다른 임상시험의 용량을 선택할 때 초기 임상시험의 전반적인 내약성도 고려하여야 한다. 이러한 초기 임상 연구의 자료를 사용한 노출-반응 분석 정보(ADC 및 ADC의 구성 요소의 노출과 안전성 및/또는 유효성의 관계를 평가한 정보)를 핵심임상 및 다른 임상시험의 용량을 선택할 때 사용할 수 있다. 그리고 노출-반응 분석을 사용하여 핵심 임상시험에 포함된 특정 하위군(예: 장기 기능 장애가 있는 시험대상자)에 대한 용량을 선택할 수 있다. 약력학적 생체 지표 및 수용체 점유/표적 결합 자료 등의 추가 근거자료를 핵심 임상시험 및/혹은 특정 환자 하위군의 투여 용량을 설정하는데 활용하여야 한다.

2) 내인성 및 외인성 요인에 대한 용량 설정 시 고려사항

다양한 ADC의 구성 요소가 독립적으로 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 수

있으므로 내인성 및 외인성 요인(예: 신장애 또는 간장애, 약물상호작용)을 기준으로 용량을 조절하는 것은 어렵다. 예를 들어 전체 모집단에서 한 구성 요소(예: 일반적으로 페이로드)의 노출과 일치하도록 특정 하위군에서 ADC의 용량을 조절하면 ADC 노출이 변경되고 이는 유효성에도 영향을 미칠 수 있다. 그러나 ADC 개발 시 내인성 및 외인성 요인이 약동학, 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 평가하여야 하며, 특정한 환자 하위군에 대한 정보를 허가사항에 반영하여야 한다. 예를 들어 약동학 및 위해성-유익성 프로파일이 전체 모집단과 크게 다르지 않을 것으로 예상되는 특정 하위군에 대해서는 용량 조절을 권장하지 않는다. 반대로 특정 하위군에서 전체 모집단에 비해 이상사례의 중증도와 빈도가 증가할 것으로 예상되나, 유효성에 부정적인 영향을 미치지 않으면서 투여 용량을 조절할 수 없는 경우 투약을 하지 않는 것을 허가사항에 반영할 수 있다.

용량 조절을 위한 약동학, 유효성 및 안전성 정보는 아래에서 얻을 수 있다.

- (1) 용량 증량 임상시험에 등록된 장기 기능 장애 또는 상호작용이 있는 병용 약물을 사용하는 환자(예: 장기 기능이 정상인 환자 또는 상호작용이 있는 병용약물을 사용하지 않는 환자와 비교할 수 있는 저용량군 코호트)
- (2) 안전성 및 유효성 임상시험에 등록되어 있는 장기 기능 장애 또는 상호작용이 있는 병용 약물을 사용하는 환자
- (3) 장기 기능 장애 또는 약물상호작용 연구를 위한 임상시험

초기 임상시험에서 페이로드의 흡수·분포·대사·배설(ADME) 자료 및 ADC의 안전성/유효성 자료를 근거로 안전성 및 유효성 임상시험에서 내인성 또는 외인성 요인에 기반한 시험대상자를 등록하여야 한다. 또한 사람 대상의 물질 수지 연구(mass balance study)는 ADC로는 가능하지 않을 수도 있지만, 초기

임상시험 또는 비임상시험에서 소변 및 대변으로 배출된 대사산물 평가 및 생체의 페이로드의 분석은 페이로드의 인체 내 제거경로를 평가하거나 예측하는데 포함될 수 있다. 내인성 및 외인성 요인에 대한 자세한 내용은 관련 항목을 참조한다.

III. 임상 약리학적 고려사항

ADC가 항체, 화학 링커 및 페이로드로 구성되어 있다는 점을 감안할 때 ADC의 임상 약리학을 평가하는 것은 저분자 또는 항체를 단독으로 분석하는 것보다 훨씬 복잡할 수 있다.

1. 생체시료 분석 시 고려사항

모든 생체시료 분석법은 생체시료 분석법 밸리데이션 가이드라인에 따라 검증해야 한다. 최초 사람 대상 임상시험에서부터 ADC, ADC의 구성 요소 및 약리학적 활성 대사체(있는 경우)를 측정해야 한다. 개발 후반기에는 전신 순환계에서 정량화할 수 있는 ADC, ADC의 구성 요소 및 약리학적 활성 대사체를 측정하여 III. 2. 용량 반응 및 노출 반응 항에 설명된 대로 노출 반응 분석을 하여야 한다. 개발 후반기에 ADC의 구성 요소 또는 약리학적 활성 대사체의 측정을 제외하기로 하는 경우에는 다음 사항을 고려해야 한다.

- 초기 임상시험에서 나온 약동학적 특성(예: 총 항체와 ADC 농도 간의 상관관계, 비결합 페이로드 및 약리학적 활성 대사체의 전신 노출)
- 관련 비임상 약리학, 약동학 또는 안전성 자료(예: ADC의 작용기전, 비결합 항체의 약리학적 활성, 대사체의 약리학적 활성에 관한 비임상 자료)
- ADC의 구성 요소가 안전성 및 유효성에 미치는 영향에 대한 노출-반응 자료

예를 들어, 충분히 민감한 분석법으로도 비결합 페이로드를 검출할 수 없는

경우 비결합 페이로드 측정을 하지 않을 수 있다. 또는 항체 부분이 페이로드를 선택적으로 전달하는 역할만 하고(즉, 운반체 역할) 총 항체 농도가 ADC와 높은 상관관계가 있는 경우 비결합 항체 측정을 하지 않을 수 있다.

비결합 페이로드에 대한 생체시료 분석법은 임상적으로 유의미할 수 있는 전신 노출 상의 작은 변화를 감지할 수 있을 만큼 충분히 민감해야 한다. 또한 항체의 표적이 상당량 전신 순환으로 유입되는 경우, 표적에 결합된 ADC와 표적에 결합되지 않은 ADC를 구별하기 위한 분석을 고려할 수 있다. 추가 정보는 III. 2. 용량 반응 및 노출 반응 항을 참조한다.

아래는 ADC, ADC의 구성 요소 및 약리학적 활성 대사체(있는 경우)에 대해 검증된 생체시료 분석법을 통한 정량화를 고려해야 하는 임상 약리학 시험이다.

- 장기 기능 장애 시험에서는 ADC, 비결합 페이로드 및 약리학적 활성 대사체를 측정해야 한다. 항체의 약리학적 기전이 관련이 있을 경우 총 항체를 측정해야 한다. 자세한 내용은 III. 3. 1) 장기 기능 장애 항을 참조한다.
- QTc 분석의 경우, 일반적으로 비결합 페이로드 및 약리학적 활성 대사체 측정만으로도 충분하다. 비결합 페이로드의 노출이 낮고 정량화할 수 없는 경우 ADC를 검출하여 제품의 투여를 확인하는 시간 기반 분석을 수행해야 한다. 자세한 내용은 III. 4. QTc 평가 항을 참조한다.
- 약물상호작용 시험의 경우, 상대적으로 전신노출이 낮은 비결합 페이로드를 생체시료 분석법이 적절히 분석할 수 있는 민감도가 있다면 비결합 페이로드 및 약리학적 활성 대사체를 측정하는 것이 적절하다. 또한 항체가 DDI 영향 약물(victim, 대사효소 기질), DDI 유발 약물(perpetrator, 대사효소 억제제 또는 유도제)로서 약물상호작용에 기전적으로 관여할 것으로 예상된다면 ADC 또는 총 항체를 측정하는

것이 권장된다. 자세한 내용은 III. 6. 약물상호작용 항목을 참조한다.

- 약동학 비교동등성 시험(예: 제조 공정 변경, 제형(formulation) 변경)의 경우, ADC 및 ADC의 구성 요소의 농도를 측정해야 한다.

2. 용량 반응 및 노출 반응

ADC의 용량 반응 관계를 평가하는 것 외에도 ADC, ADC의 구성 요소 및 약리학적 활성 대사체(있는 경우)를 대상으로 안전성 및 유효성에 대한 노출 반응 분석을 수행해야 한다. 이러한 분석 자료는 용량 선택 및 용량 조절을 뒷받침하는데 유용하다. 개발 후반기에 아래의 예와 같은 경우에 ADC의 구성 요소와 약리학적 활성 대사체로 노출-반응 분석을 실시하지 않는 것에 대한 타당성을 설명할 수 있다 (예 : 페이로드 또는 약리학적 활성 대사체의 낮은 전신 노출, 항체의 약리학적 활성 없음, 총 항체 농도와 ADC의 높은 상관관계).

또한 항체의 표적이 상당량 전신 순환으로 유입되는 것으로 알려진 경우, 전신 순환에서 표적에 결합하지 않은 ADC 및 총 항체에 대한 노출-반응 분석을 수행해야 한다. 이러한 분석에 대한 고려사항은 다음과 같다.

- 순환에서 표적에 결합하지 않은(유리) ADC에 대한 표적에 결합한 ADC의 상대 농도
- 표적에 결합한 ADC와 표적에 결합하지 않은(유리) ADC 농도 사이의 상관관계
- 표적에 결합한 ADC가 약리학적 활성을 유지할 수 있는 가능성

3. 내인성 요인

ADC, ADC의 구성 요소 및 약리학적 활성 대사체(있는 경우)의 노출에 영향을 미칠 가능성이 있는 내인성 요인(예: 신장애 또는 간장애, 약물유전체학, 체중, 연령, 성별, 인종)은 1) 임상시험에서 집단 약동학 분석 실시, 2) 내인성 요인

연구를 위한 임상시험 수행을 통해 평가할 수 있다.

다음은 장기 기능 장애 및 약물유전체학에 대한 고려사항이다.

1) 장기 기능 장애

비결합 페이로드와 약리학적 활성 대사체(있는 경우)는 신장 또는 간장을 통해 제거될 수 있다. 신장 또는 간 기능 장애는 ADC의 안전성 및 유효성 프로파일에 영향을 미칠 수 있는 비결합 페이로드의 노출 변화를 초래할 수 있다. 따라서 모든 ADC 개발 시 신장애 및 간장애가 비결합 페이로드 약동학에 미치는 영향을 평가하여야 한다.

장기 기능 장애가 ADC 또는 총 항체 노출에 미치는 영향을 평가하여야 한다. 예를 들어 ADC가 항체 단편을 사용하고 ADC의 분자량이 69kDa 미만인 경우에는 신장 경로를 통해 제거될 수 있다. 또한 간장애가 있는 환자에서 ADC 노출 변화가 관찰된 바 있다.

개발자는 장기 기능 장애에서 ADC, ADC의 구성 요소 및 약리학적 활성 대사체(있는 경우)를 분석에 포함하거나 포함하지 않는 근거를 제시해야 한다. 해당 집단의 약동학 자료와 안전성 및 유효성 자료를 고려하여, 필요한 경우 장기 기능 장애가 있는 집단에서 ADC의 투여 용량 조절을 할 수 있다. 자세한 내용은 자세한 내용은 II. 2. 1) 임상시험의 용량 선택 및 II. 2. 2) 내인성 및 외인성 요인에 대한 용량 설정 시 고려사항 항을 참조한다.

장기 기능 장애가 있는 환자가 핵심 임상시험에 등록되어 있고 해당 시험대상자의 약동학 자료와 안전성 및 유효성 정보를 사용할 수 있다면, 집단 약동학 분석 방법을 사용하여 장기 기능 장애가 비결합 페이로드, 약리학적 활성 대사체(있는 경우) 및 기타 ADC의 구성 요소에 미치는 영향을 분석할 수 있다. 특별히 다음의 사항이 권고된다.

- 핵심 임상시험에 다양한 중증도의 장기 기능 장애 환자를 포함하기

위해서는 비임상시험 및 초기 임상시험에서 비결합 페이로드, 약리학적 활성 대사체 및 기타 ADC의 구성 요소에 대한 충분한 흡수·분포·대사·배설 정보가 요구된다.

- 비결합 페이로드, 약리학적 활성 대사체 및 기타 ADC의 구성 요소의 제거에 장기 기능 장애가 미치는 영향을 분석할 수 있도록 핵심 임상시험 중 약동학 검체를 적절하게 수집해야 한다.
- 장기 기능 장애가 노출 변화에 미치는 영향을 분석할 수 있는 해당 환자(가능한 경우)에서의 충분한 안전성 및 유효성 정보가 요구된다. 충분한 안전성 및 유효성 정보를 위한 장기 기능 장애 시험대상자 수는 사례별로 사전에 식약처와 논의해야 한다.

장기 기능 장애가 있는 일부 환자 집단을 대상으로 한 임상시험(예: 용량 증량 시험, 약동학 시험)을 수행하여 이러한 환자군에 대한 용량을 설정할 수도 있다. 장기 기능 장애를 대상으로 한 임상시험의 수행 필요 여부 및 임상시험 설계를 다음과 같은 ADC의 특성에 따라 결정한다.

- ADC와 비결합 페이로드의 흡수·분포·대사·배설 및 전신 노출 상의 잠재적인 변화(예: 비결합 페이로드 전신 노출이 임상적으로 유의미한 변화가 예상되는 경우 장기 기능 장애를 대상으로 한 임상시험 수행을 고려할 수 있다)
- ADC와 유효성의 용량 반응 및 노출-반응 관계와 비결합 페이로드와 안전성의 용량 반응 및 노출-반응 관계(예: 안전성에 대한 가파른 노출 반응 관계와 유효성에 대한 완만한 노출 반응 관계는 위험성/유익성 비율을 손상시키지 않으면서 장기 기능 장애를 대상으로 한 임상시험에서 시작 용량을 낮출 수 있다).
- 유효성 및 안전성 임상시험에 포함된 시험대상자, 특히 장기 기능 장애가

있는 시험대상자에서 나타난 노출 변화와 상관관계가 있을 수 있는 안전성 실마리 정보

2) 약물유전체학

ADC에 대한 노출 또는 반응에 대한 유전자형 정보에 대한 평가를 고려할 수 있다. ADC의 약물유전학적 평가에 대한 권장사항은 흡수·분포·대사·배설 정보, 비결합 페이로드의 전신 노출 및 ADC의 작용기전에서 항체의 역할에 따라 달라진다. 예를 들면 다음과 같다.

- 항체에 대한 표적의 유전적 변이 및 발현 정도가 ADC에 대한 환자 반응에 영향을 미칠 수 있다.
- 비결합 페이로드는 대사율에 영향을 주는 기능적 유전 변이가 있을 수 있는 간 대사 효소 또는 수송체에 의해 대사되거나 운반될 수 있다(예: 사이토크롬 P450 2D6(CYP2D6) 또는 유방암 내성 단백질 (breast cancer resistant protein, BCRP)).
- Fc-감마 수용체(FcγR)의 기능적 유전적 변이는 FcγR에 대한 IgG 분자의 결합에 영향을 주어 항체 의존성 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)이 달라져 ADC의 작용기전에 영향을 미칠 수 있다.

4. QTc 평가

모든 ADC 개발 시 QT 연장 위험 평가 및 QT 평가를 계획해야 한다. 일반적으로 비결합 페이로드는 잠재적으로 QT 연장 위험이 있는 것으로 예상되는 ADC의 유일한 구성 요소이다. 따라서 ADC 개발 시 QT 평가 계획에서는 저분자 약물에 대한 QT 평가의 모든 요소를 고려해야 한다. QT 평가에 권장되는 모든 분석은 페이로드의 흡수·분포·대사·배설 특성에 대한 정보를 사용하여 결정해야 한다. 비결합 페이로드에 대해 민감도가 충분한

생체시료 분석법과 함께 수행된 초기 임상시험 중 심전도(ECG) 모니터링을 충분한 QT 평가로 제시할 수 있다. 비결합 페이로드의 노출이 낮고 정량화할 수 없는 경우 ADC를 검출하여 제품 투여를 확인하는 시간 기반 분석을 수행해야 한다.

5. 면역원성

ADC에 대한 면역 반응은 항체, 페이로드 및 결합 링커에 의해 생성된 항원결정기(epitope)를 포함하여 모든 ADC의 구성 요소에 대해 나타날 수 있다. 일반적으로 ADC의 치료 범위가 상대적으로 협소하다는 점을 고려한다면 ADC에 대한 면역원성과 약동학, 안전성 및 유효성에 대한 잠재적 영향을 평가하는 것이 중요하다. ADC에 대한 면역원성 평가는 항-약물 항체(anti-drug antibody, ADA)의 확증 시험을 포함해 다단계 접근법으로 수행해야 한다. 또한 추가 항원결정기 또는 구성 요소의 결합으로 생긴 도메인 등 ADC의 구성 요소에 대한 면역 반응을 측정하기 위한 다양한 분석법을 개발하여야 한다.

6. 약물상호작용

ADC 개발 시 비결합 페이로드 및 약물 활성 대사체(있는 경우)에 대해 사이토크롬(CYP) 효소 및 운반체 관련 분석을 사용하여 DDI 영향 약물, DDI 유발 약물로서 시험관 내(in vitro) 약물상호작용 위해도 평가를 수행하여야 한다.

페이로드 및 약리학적 활성 대사체의 분포 및 제거, 페이로드 독성 및 유효성에 대한 잠재적 영향과 관련된 대사효소 및 운반체의 시험관 내(in vitro) 특성 분석을 기반으로, DDI 영향 약물로서의 비결합 페이로드를 평가하는 생체 내(in vivo) 약물상호작용 평가를 요구할 수 있다. 비결합 페이로드의 전신 노출은 상대적으로 낮을 수는 있지만 그 특성을 분석하는 것은 DDI 유발 약물로서의

가능성을 결정하는 데 중요하다. 단, 약물의 페이로드가 새롭지 않으며 이용 가능한 과학적 정보가 충분한 경우, 이를 이용해 임상 DDI 영향 및 별도 평가 필요성 여부를 평가하고자 하는 개발자는 식약처와 충분한 논의가 필요할 수 있다.

시험관 내 약물상호작용의 초기 특성 분석 결과와 표적 환자 모집단의 병용 약물에 대한 이해를 기반으로 생체 내에서 약물상호작용의 특성을 분석하고 약물상호작용으로 인한 위험 완화 전략을 개발해야 한다. 추가적으로 생리학적 기반 약동학 모델링 방법이 약물상호작용 평가에 적절할 수 있다.

핵심 유효성 임상시험에서 생체 내 약물상호작용의 특성을 분석하기 위해 다음과 같은 사항을 고려하여야 한다.

- 민감한 기질(비결합 페이로드 및 약리학적 활성 대사체가 시험관 내 위해도 평가에 기초하여 DDI 유발 약물로 기능할 수 있는 경우) 및 강력하거나 중등도의 유도제/억제제로 병용 약물을 분류
- ADC 투여와 관련된 병용 약물 투여 시기
- 병용 약물의 용량·용법 및 투여 경로
- 사전 규정된 분석
- DDI 영향을 받는 병용 약물(victim concomitant medications)의 적절한 약동학 검체 채취 및 측정

또한 특정 상황에서 항체 구성요소에 대한 약물상호작용의 잠재력 평가를 고려할 수 있다. 요약하면 ADC가 다음의 약물과 같이 투여되는 경우 약물상호작용 평가를 고려해야 한다.

- ADC와 동일한 약력학적 표적을 공유하는 약물
- 인간 IgG의 Fc 영역을 포함하는 ADC와 FcRn 사이의 상호 작용을

차단하거나 방해하는 약물

- ADC의 약동학이 면역원성에 의해 영향을 받는 경우 면역억제제

ADC의 용량 조절은 제한적일 수 있지만 개발자는 약물이 ADC와 병용투여시 안전하게 사용될 수 있는지 여부를 연구해야 한다.

IV. 참고문헌

- Guidance for Industry : Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates (Draft Guidance)
- Sun, Q et. al., Does Hepatic Impairment Affect the Exposure of Monoclonal Antibodies?, *Clin Pharm Ther* 107(5) (2020) 1256-1262
- 생체시료 분석법 밸리데이션 가이드라인(민원인 안내서)(2013.12)
- 심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인(민원인 안내서)(2020.12)
- 용량-반응 시험 가이드라인(민원인 안내서)(2015.12)
- 약물상호작용연구 및 표시기재 가이드라인(민원인 안내서)(2015.12)
- 유전자재조합의약품의 면역원성 평가에 관한 가이드라인(민원인 안내서)(2019.7)
- 임상약리시험 가이드라인(민원인 안내서)(2015.9)
- 임상 약물유전체학; 초기 임상시험에서 활용 및 허가사항 기재에 대한 가이드라인(민원인 안내서)(2015.11)
- 치료용 단백질의 항-약물 항체 검출시험법 가이드라인(민원인 안내서)(2021.10)
- 항암제 비임상시험 가이드라인 질의응답집(민원인 안내서)(2018.12)

항체-약물 복합체에 대한 임상 약리학적 고려사항 가이드라인

발행일 2023년 7월 21일

발행인 박윤주

편집위원장 최영주

편집위원 장정윤, 오우용, 도희정, 진미령, 김영은, 최민정, 최예진, 김효진,
강소영, 최경민, 임형섭

도움주신분 충남대학교 신영근

발행부서 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

연락처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

전화번호 043-719-3515, 3503

팩스번호 043-719-3500

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대보장 하겠으며 향후 민원처리에 있어 추호의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자 등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

전화 전국 어디서나 국번없이 110번 또는 1398번 / 팩스 044-200-7949

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회

식약처 홈페이지(www.mfds.go.kr) > 국민소통 > 국민신문고 > 부패·공익 신고



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원