



**감염병 예방 및 치료용 단클론항체의약품의  
비임상 및 임상 평가 가이드라인  
[민원인 안내서]**

Guidelines on the nonclinical and clinical  
evaluation of monoclonal antibodies and related  
products intended for the prevention  
or treatment of infectious diseases

**2023. 12.**



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

**바이오생약심사부  
유전자재조합의약품과**

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

**명칭**

감염병 예방 및 치료용 단클론항체의약품 비임상 및 임상 평가 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

<b>등록대상 여부</b>	<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.		
<b>지침서·안내서 구분</b>	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부기준이나 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
<b>기타 확인 사항</b>	<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.	
<p><b>상기 사항에 대하여 확인하였음.</b></p> <p style="font-size: 1.2em; font-weight: bold;">2023년 12월 26일</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;"> <p>담당자 확 인(부서장)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>전 설 희 김 호 정</p> </div> </div>		

이 안내서는 감염병 예방 및 치료용 단클론항체의약품 비임상 및 임상 평가에 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 12월 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 식품의약품안전처의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3523

팩스번호: 043-719-3500



# 목 차

1. 서론 .....	1
2. 목적 및 범위 .....	2
3. 일반적인 고려사항 .....	3
4. 비임상평가 .....	6
5. 임상평가 .....	16
부록           공중보건 위기상황 중 감염성 질환에 대한 mAb 의 약식 제출과 관련된 고려사항 .....	33
약어목록 .....	36
참고문헌 .....	37

# 1. 서론

단클론 항체(monoclonal antibody, mAb)는 임상에서 사용되는 가장 큰 계열의 치료 단백질을 나타낸다. 그러나 현재 시판 중인 mAb의 대다수는 암과 같은 비감염성 질환이나 자가면역질환을 치료하는 데 사용된다. 감염성 질환을 치료하거나 예방하도록 허가받은 mAb는 소수에 불과하지만, 점차 많은 수의 의약품이 개발되고 있다.

재조합 생체공학 및 단백질 화학의 발전과 함께 mAb 구조와 기능에 대한 이해가 깊어지면서 키메라 mAb, mAb 단편, 단일 영역 mAb 및 다중 mAb와 같이 다양한 재조합 mAb에 대한 관심이 높아지고 있다. 이러한 mAb 변형체는 생산 수율 개선, 안정성 향상, 대체 투여 경로 가능성, 다중 항원 표적화, 반감기 연장, 생체이용률 증가, 기능 활성화 강화 및/또는 조직 침투 변경 등을 비롯하여 상당한 생산, 제형 및 임상적 이익을 제공할 수 있다.

기존에 안전하게 사용된 이력이 있고, 임상 효과가 빠르게 나타나고, 생산에 소요되는 시간이 상대적으로 짧다는 점 등으로 인해, mAb는 새로운 감염성 질환에 대한 실시간 대응이 가능할 수 있다. 그 결과, mAb는 그 잠재적인 영향으로 인해 2019년 코로나바이러스감염증-2019(coronavirus disease 2019, COVID-19)와 같은 공중보건 위기상황과 후천성 면역결핍 증후군(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 등의 만성 감염성 질환 치료 시에 개발 최우선 순위로 고려된다.

이러한 감염성 질환에 대한 mAb의 평가에 관한 안내서를 제공하는 것은 개발 및 허가 프로세스 중 규제 예측성을 제고하고, 국제 규제 조화 노력의 촉진 및 의약품에 대한 접근성을 개선할 수 있을 것으로 기대된다.

## 2. 목적 및 범위

이 안내서는 침입 병원체 또는 그 독소의 항원에 대해 작용하고, 특히 인간 감염성 질환의 노출 전후 예방 또는 치료에 사용되는 mAb의 비임상 및 임상적 평가 지침을 신청자, 제조업체 및 시험자에게 제공하기 위한 것이다. 안내서의 일반 원칙이 감염을 예방 또는 치료할 목적으로 내인성 인간 단백질을 표적으로 하는 mAb에도 적용된다는 점에 유의한다(예를 들어, 바이러스의 세포 유입을 방지하는 세포 표면 수용체에 대한 mAb). 그러나 이러한 의약품에는 단백질 표적에 따라 추가적인 비임상 및 임상시험이 필요할 수 있다. 면역조절 항체는 감염원 자체나 독소 항원에 대한 것이 아니고, T세포 또는 사이토카인 등의 숙주 면역 반응의 구성 요소에 관한 것이므로 이러한 안내서의 범위에 속하지 않는다.

이 안내서는 동종형(isotype)과 관계없이 mAb 뿐만 아니라 면역글로불린 스캐폴드에 기반한 기타 재조합 mAb 관련 항체 결합 단백질에도 적용할 수 있다.

이러한 의약품은 다음을 포함하나 이에 국한되지 않는다.

- 단쇄 가변 분절 및 항원단편결합(fragment antigen-binding, Fab) 분절 등의 항체 단편
- 단일 영역 항체
- 이중항체 또는 다중항체
- mAb 또는 접합 등을 통해 화학적으로 변형된 관련 항체 단백질
- 반감기를 연장하거나 작용 기능을 줄이거나 강화할 목적으로 변형된 mAb(염기서열 교체를 통한 변형, 및/또는 변형된 글리코실화)
- 최종 의약품 내에서 복합된 다양한 mAb 물질(“항체 칵테일”)

이 안내서의 목적을 위해 “단클론 항체” 또는 “mAb”라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 위에 나열된 물질과 의약품을 포괄하여 사용한다.

mAb 결합 활성을 모방하지만 면역글로불린 구조가 거의 또는 전혀 없는 저분자 재조합 단백질(DARPin, 아피머[affimer] 및 안티칼린[anticalin] 등)은 약리학적 프로파일(예를 들어 생체이용률, 약동학[pharmacokinetics, PK] 및/또는 분포) 및 그 제형 면에서 mAb와 유의하게 다를 수 있다. 회복기 혈장 면역글로불린의 경우, 병원체에 대한 효과를 평가하는 기본 원칙이 동 안내서에 설명되어 있는 것과 유사함에도 불구하고, 비임상 및 임상 평가에는 차이점이 존재한다. 또한 그러한 의약품은 혈액 유래 제품 검사 규정을

준수한다. 결과적으로 저분자 재조합 mAb 모방체 단백질 및 병원체 특이적 혈장 유래 면역글로불린에는 본 안내서의 일부만을 적용할 수 있으며, 이러한 의약품의 신청자는 추가 요건 가능성에 대해 식약처와 논의할 것을 권장한다. 또한, 이 안내서는 투여 후 생체 내에서 mAb 생산을 암호화하는 유전자 서열을 전달하기 위해 DNA, RNA 또는 바이러스 벡터 기술을 사용하는 핵산 기반 플랫폼에는 적용할 수 없다.

### 3. 일반적 고려사항

감염성 질환을 예방하거나 치료하기 위해 항체를 투여하는 것은 새로운 개념이 아니다. 19세기 후반에 박테리아 및 바이러스 감염에 대한 면역요법으로 인간 회복기 및 면역 동물 혈청이 처음 사용되었다. 현행 WHO 필수약품 목록(WHO Model List of Essential Medicine)에 포함되어 있는 일부 이외에도, 인간 및 말 혈장 유래 면역글로불린(항광견병, 항B형간염 및 항파상풍 면역글로불린 등)이 계속해서 사용되고 있다. 그러나 혈청 의약품은 표준화, 안전성, 공급 및 접근성 면에서 문제가 발생할 수 있다. mAb 의약품을 도입하여 얻을 수 있는 이점은 면역 항혈청 및 다클론항체에 비해 로트 간 일관성이 더 높고, 더 안전하고, 더 긴 반감기를 가지도록 변형할 수 있고, 더 큰 특이성과 기능성을 제공한다는 의약품의 잠재력뿐만 아니라, 보다 믿을 수 있고 대규모로 공급 가능할 수 있다는 점이다.

mAb 생체공학 및 현재 가능한 생산 기술을 통해 잠재적으로 이용가능한 백신이나 치료제가 없는 새로운 감염성 질환에 대한 신제품을 신속하게 개발할 수 있다. mAb 투여를 통한 수동면역은 감염성 질환의 예방 또는 치료 측면에서 보호 효과가 나타나는 데 몇 주가 걸리거나 여러 차례 투여가 필요한 예방접종에 비해 신속하고 직접적이라는 이점이 있다. 이러한 수동면역은 (a) 면역력이 약화된 개인과 금기로 인해 예방접종을 받을 수 없는 사람들에게, (b) 빠르게 진화하는 에피데믹(epidemic) 또는 팬데믹(pandemic) 중 전염성이 높은 지역에서 일하거나 거주하는 사람들에게, 및/또는 (c) 예방접종이나 다른 항생제를 아직 사용할 수 없는 경우에 특히 중요하다. 결과적으로, mAb는 예방적 백신 및 저분자 항생제와 함께 감염성 질환의 예방 및 치료제 목록에 추가되어 중요성이 높아지고 있다.

#### 1) 항감염성 mAb

현재 항감염성 mAb는 대부분 전장 면역글로불린 G(일반적으로 “IgG”라고 함) 분자이지만, 면역글로불린 A(IgA) 및 면역글로불린 M(IgM) mAb 동종형 또한 연구 중이다. 이러한 mAb는 병원체를 중화하고 인간 세포 수용체에 결합하는 능력을 억제하여 직접적으로 작용할 수 있으며, 간의 쿠퍼세포(Kupffer cell) 및 동모양 혈관 내피세포(sinusoidal

endothelial cell)에 의한 결정화단편(Fc) 수용체 의존성 흡수로 독소, 박테리아, 바이러스 또는 혈류의 기타 병원균을 제거한다. 이러한 의약품은 또한 항체의존성 세포독성 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), 항체의존성 세포포식작용 (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), 보체의존성 세포독성 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) 또는 옥소닌포식작용과 같은 면역 반응을 자극하여 Fc 매개 작용 기능 기전을 통해 작용할 수도 있다. 이러한 잠재적인 기능 범위로 인해, 비임상 및 임상시험 모두에서 mAb 활성을 평가하기 위해서는 그 작용 기전을 이해 하는 것이 매우 중요하다.

mAb 작용 기전에 대한 이해와 함께, 그 물리화학적 특성을 규명하는 것 또한 중요하다. 이러한 특성에는 그 크기와 전하 변이체, 번역 후 변형, 접합, 소수성, 응집 가능성, 글리코실화 패턴 또는 C-말단 이질성 등이 포함된다. 이러한 생화학적 특성은 mAb 반감기, 조직 분포, 안정성, 효소 분해에 대한 민감성, 배설 및 그 약리학적 및/또는 반응원성 가능성에 유의한 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, mAb의 Fc 영역 내 엔지니어링 아미노산 변화로 인해 반감기가 길어질 뿐만아니라 보체계의 숙주 Fc 수용체 또는 단백질과의 상호작용과 같은 작용 기능이 강화되거나 감소할 수 있다. 번역 후 글리코실화(post-translational glycosylation)에 차이가 있는 경우에도 기능적 변화나 반감기 변화가 발생할 수 있다. 따라서 각각의 개별 mAb 의약품은 고유한 생화학 및 생물리학적 프로파일을 나타내며, 제품 평가 시에 이를 고려한다. 그럼에도 불구하고, mAb 의약품 간의 구조적 유사성으로 인해 제조업체의 지식 및 기술 경험을 활용하여 플랫폼 제조공정을 개발하고, 이를 동일한 제조업체가 동일한 기술 및 공정을 사용하여 생산하는 다른 mAb에 적용할 수 있다. 다른 제조업체 또는 생산 공정이 다른 의약품으로부터 획득한 정보는 이에 해당되지 않는다.

## 2) 단클론 항체 전달

병원체 활성 부위에 도달할 수 있는 mAb의 생체 분포 및 능력 또한 의약품 개발 중 고려해야 할 중요한 사항이다. mAb의 물리화학적 특성은 그 제형 및 투여 경로와 함께 접근 가능한 모든 구획에 영향을 미친다. 현재까지 대부분의 mAb는 전문 의료 환경에서 정맥 경로를 통해 투여되는 경우가 많으며, 투여 시간은 30분에서 수 시간에 이른다. 그러나 몇 분 내로 투여할 수 있는 고농축 mAb의 피하 또는 근육내 투여에 큰 관심이 집중되고 있다. 또한 비강, 흡입, 경구, 안구내, 경막내 및 피부 경로를 포함하여 다른 대체 mAb 전달 경로를 탐색 중이며, 그 중 일부에 대해서는 감염성 질환에 대한 mAb 투여와 관련하여 특히 관심이 높다. 이러한 대체 경로를 통해 전달되는 mAb의 기준(specification),

제형 및 안전성 문제는 면역글로블린 농도, 점도, 응집 및 안정성과 관련된 문제로 인해 정맥 경로를 통해 투여되는 의약품과 다를 수 있다.

최근 몇 년 동안, 일부 mAb 단편 및 비면역글로블린 스캐폴드에 기반한 저분자 mAb 모방체 단백질이 친화성 선택 기술을 사용하여 개발되었다. 고도로 엔지니어링된 이러한 단백질들은 전장 mAb보다 유의하게 작고, 생체이용률 및 조직 침투 범위에 영향을 미치지도록 설계될 수 있는 물리화학적 특성을 가지고 있다. 이러한 mAb 단편 및 모방체 단백질은 몇 가지 이점에도 불구하고 반감기가 감소할 수 있고 일반적으로 ADCC 또는 CDC와 같은 작용 기능을 유도할 수 없다.

### 3) 잠재적 부작용

전체 의약품 개발 프로그램 중 항생제 내성 발생 및 질병의 항체의존성 면역증강 (antibody-dependent enhancement, ADE)이라는 mAb의 두 가지 잠재적 부작용을 평가하며, 시판 승인 이후에도 이를 모니터링한다. 이러한 효과는 의약품 유효성 및 안전성에 상당한 영향을 미칠 수 있고, 감염성 질환에 대한 mAb 의약품의 유익성-위해성 및/또는 안전성 평가 시 이를 고려한다.

저분자 항생제에서 관찰된 바와 같이, mAb에 대한 감염 병원체의 내성 선택이 발생할 수 있으며 의약품 개발 전주기에서 이를 모니터링한다. 예를 들어, 박테리아를 유도하여 항체 분해 프로테이나제를 생산하거나 표적 항원에 대한 변화가 자연 변이 유발 선택 프로세스를 통해 발생할 수 있으며, 이를 통해 mAb 요법의 유효성이 감소할 수 있다. 마찬가지로, 여러 균주와 도피 변이의 출현은 예를 들어 에피데믹 병원체의 항원 구조를 실시간으로 변경함으로써 mAb 요법을 회피할 수 있는 새로운 변이체로 이어질 수 있다.

mAb에 내성이 있는 유기체가 출현할 수 있으므로 고도로 보존된 항원 또는 항원결정기를 표적으로 하는 mAb 탐색, mAb와 하나 이상의 저분자 약물 조합, 또는 별도의 항원 또는 항원결정기를 표적으로 하는 mAb를 함유한 복합 mAb(항체 콕테일)를 포함하여 합리적인 약물 설계 접근법이 필요할 수 있다. 두 항체의 에피토프 특이성을 조합하고 서로 다른 항원 또는 에피토프와 동시에 상호작용하기 위한 생체공학을 통한 이중특이성 mAb 개발 또한 탐색 중이다.

특히 항원결정기의 기능이 명확히 이해되지 않는 경우 ADE 역시 감염성 질환에 대한 모든 mAb의 비임상 및 임상 프로그램의 일부로 고려해야 할 중요한 측면이다. 질환 면

역증강은 병원체 수명주기의 촉진(예: 바이러스의 세포 진입을 용이하게 하거나 표적 세포 내 복제를 촉진하거나 세포 간 전파를 촉진) 또는 생리적 반응 강화(예: 보체 활성화)를 통해 발생할 수 있다. 병원체 수명주기 촉진의 경우, 항체 매개 면역증강은 전통적으로 Fc $\gamma$  수용체 매개 면역증강 질환으로 정의되며, 이는 비중화항체, 준중화항체 농도 또는 저친화성 항체 존재 시에 발생할 수 있다. ADE는 바이러스 감염에서 보다 일반적으로 관찰되지만, 박테리아 감염의 ADE도 보고되었으며 항체 동종형 및 글리코실화 패턴과 관련이 있을 수도 있다.

잠재적인 ADE의 기전을 언제나 완전히 이해할 수 있는 것이 아니므로, 비임상 및 임상 개발 프로그램 중 이를 평가하는 것은 어려울 수 있다. 세포 배양 방법은 ADE의 잠재적인 기전을 탐색하는 효과적인 모델이 될 수 있지만 임상 결과를 예측하지 않을 수 있고, 드물게 발생하는 경우 임상시험에서 그 영향을 감지하는 것이 어려울 수 있다.

#### **4) 표준품 및 기타 표준물질(Standards and other reference materials)**

표준품 및 기타 표준물질은 mAb를 포함한 모든 생물학적제제의 품질 관리 및 규제 승인 과정에서 중요한 역할을 한다. 가능한 경우, 항원 정량화 또는 살균 분석에서 이러한 물질을 분석할 수 있거나, 항체 농도 결정이나 혈청학적 평가변수 모니터링 방법에 사용할 수 있다. mAb의 비임상 및 임상 평가를 지지하기 위해 사용하는 분석 방법의 표준화는 국가 내 및 국가 간, 서로 다른 임상시험 간 실험실 결과의 동등성을 보장하는 중요한 요소이다.

WHO 국제 기준, 표준 시약 및 기타 표준물질은 전 세계적으로 사용되는 주요 기준이며, 이용가능한 경우 생물학적 검사에 포함해야 한다. 뿐만아니라, 제조업체는 2차(지역적, 국가적), 상용표준품을 수립하여 로트별 기준으로 mAb 품질을 검사할 뿐만 아니라 비임상 및 임상시험을 뒷받침하는 분석에 사용할 수 있도록 한다.

## **4. 비임상평가**

이 항에서는 감염성 질환의 예방 또는 치료에 사용하는 mAb의 비임상 평가에 대한 유연한 접근법을 제시한다. 이러한 접근법에는 체외 및 체내(동물) 시험이 모두 포함된다.

일반적으로 mAb의 초기 발견 및 특성 규명에는 병원체 또는 독소 중화에서의 유효성

을 평가하고, 가능한 작용 기전을 결정하는 다양한 분석을 통한 수많은 mAb 후보물질 평가가 포함된다. 이러한 검사는 일반적으로 연구 자료를 사용하여 수행되지만, 후속 기전 및 유효성 시험은 가능한 경우 임상적으로 관련된 mAb 의약품 로트를 사용하여 수행해야 한다. 이것이 가능하지 않을 경우, 시험된 로트는 물리화학 특성데이터, 생물학적 활성, 안정성 및 제형에서 동등해야 한다. 그러한 비교동등성시험시험에는 최종 제조 단계를 위해 안정적이고 발현이 높은 클론을 분리하는 첫 번째 단계로서 mAb를 발현하는 다클론 세포군으로 생산된 mAb 의약품 로트를 사용하여 수행하는 예비 체외 또는 동물 시험이 포함될 수 있다. 신규 제조 공정 또는 수정된 제조 공정이 사용될 때마다, 또는 진행 중인 개발 프로그램에서 의약품이나 제형에 다른 중요한 변화가 있을 때마다 검사 물질의 지속적인 동등성이 입증되어야 한다. 동등성은 생화학 및 생물학적 특성 규명에 기반하여 평가할 수 있다(즉, 확인(identity), 순도, 안정성(stability) 및 역가[potency]). 추가 시험이 필요한 경우가 있을 수 있다(비임상 약동학(PK) 시험, 약력학(PD) 시험 및/또는 독성 시험 등). 사용한 접근법에 대한 과학적 근거를 제시한다. 확증(pivotal) 비임상 시험에 사용되는 mAb 의약품 로트는 이후 임상시험에 사용할 품질과 제형을 적절히 대표해야 한다는 점에 유의한다.

확증(pivotal) 비임상 독성시험은 비임상시험관리기준(good laboratory practice)을 준수한다. 비임상시험관리기준을 준수하지 않는 용량 범위 시험 또는 초기 독성 시험과 같이 내부 표준 운영 절차가 사용되지 않는 경우, 데이터 무결성을 유지한다.

동물을 대상으로 수행하는 모든 시험은 3R 원칙(“동물 대체[Replace], 동물 수 감소[Reduce], 동물 복지 증진[Refine]”)을 준수하고, 연구에 사용되는 동물을 최소화한다. 동물시험 평가변수는 임상 평가 중 예상되는 바를 가장 잘 반영해야 하지만, 이러한 시험은 특히 동물이 감염된 시험의 경우 고통을 최소화할 수 있도록 최대한 빠르게 종료한다. 독성학적 평가는 가능한 경우 밸리데이션된 대체 체외 방법을 사용하는 것을 고려한다.

## 1) 비임상 평가 시 일반적 고려사항

체외 및 동물 비임상시험의 일차 목적은 인체 대상 시험을 시작하기 전에 임상시험용 의약품의 약리학적 및 독성학적 효과를 탐색하는 것이다. 여기에는 다음이 포함된다.

- 질병 예방, 병원체 부하 감소, 독소 활성 억제, 혈액 및 조직에서 병원체 제거 촉진, 임상 징후 개선, 체중 손실 예방 또는 감소, 감염 중증도 감소와 같은 의약품

의 기능적 특성.

- 가능한 독성, 가역 가능성 및 잠재적 부작용이나 바람직하지 않은 효과의 가능성 확인.
- 최초인체대상(first-in-human, FIH) 시험을 위한 안전한 시작용량 및 가능한 경우 안전한 용량 증량 확인.

사람의 감염성 질환을 예방하거나 치료하는 것을 목적으로 한 mAb의 비임상시험을 설계할 경우, 몇 가지 중요한 요인을 고려한다. 감염 병원체의 mAb 표적 항원, 그 생물학에 대한 지식을 갖출 것이 기대되며, 결합 부위/항원결정기의 특성 규명 및 병원체에 대한 mAb의 특이성 및 선택성 평가 또한 중요하다. 동물 또는 인간 세포 및/또는 조직과의 원치 않고 예상하지 않은 교차 반응성을 탐색한다. 뿐만아니라, 항원에 자연적으로 발생하는 변화(즉, 항원 변이 또는 항원 이동)가 일부 에피데믹 과정을 통해 발생할 수 있고, 표적 항원에 대한 mAb의 친화성이 낮아지게 된다. 따라서 항원결정기 돌연변이를 통한 친화성 감소 가능성을 고려하고 전향적으로 평가 한다. 만약 관련되어 있을 경우, mAb를 임상시험에 활용하기 전에 신청자가 모니터링한다(유행 및 신규 균주에서 유래한 항원을 사용한 체외 검사를 통해서 등).

비임상시험 설계는 필요한 데이터 유형과 PK, PD 또는 안전성 시험 여부에 따라 안내되고 조정한다. PD, PK 및 단기 독성시험에서 획득한 데이터를 활용하여 FIH 용량 및 투여 한계를 대략적으로 정할 수 있다. 동물을 대상으로 한 PD 시험은 효과적인 치료 용량의 하한(예: 최소 유효량)을 정의하는 데 도움이 되는 반면, 단기 독성시험은 안전한 FIH 용량의 상한을 나타낸다. PK 시험은 치료 용량 범위를 개선하는 데 도움이 되는 투여 후 mAb의 혈액 농도-시간 프로파일에 관한 정보를 제공한다. 어떤 경우에 PK 데이터는 PD 데이터가 없는 FIH 시험에서 사용하기 위해 더 낮은 용량 범위 추정치를 제공할 수도 있다. 충분한 데이터와 경험이 있는 mAb에 대한 체외 및 모델링 시험은 FIH 용량 추정을 위한 대안으로 허용 가능하지만, 사전에 식약처와 논의한다. 신규 mAb 의약품의 경우 경험이 제한적이므로, FIH 용량 추정을 위한 체외 및 모델링 시험으로는 충분하지 않을 수 있다. 감염성 질환에 대한 mAb 평가에 사용하기에 적합한 동물 종 선정은 어려운 일일 수 있으며, 시험 유형에 따라 서로 다른 종이 적합할 수 있다. 각 시험에 사용하기 위한 종 선정 시 과학적 근거를 제시한다. 이는 특히 확립된 감염 동물 모델이 존재하지 않거나, 인체 생리학과 관련되지 않거나, 인체 감염의 병리를 반영하지 않는 경우에 중요하다.

mAb 의약품 자체의 특성 또한 시험 결과에 영향을 미칠 수 있으므로 종 선정 시 정보를 제공한다. 항감염성 mAb에 대한 표적 항원이 숙주와 관계없이 감염 병원체에 따라 고유함에도 불구하고, 비임상시험에서 mAb 결합 병원체에 대한 숙주의 후속 반응은 숙주의 종 및 mAb가 유래한 종에 따라 다양할 수 있다. 예를 들어, 마우스 모델에서 인간화 mAb를 사용함으로써 반드시 인체에서 동일한 mAb의 활성이나 안전성을 기대할 수는 없다. 이러한 이유로, 비임상 개발 프로그램에서와 비임상 데이터를 임상 환경에 적용하는 경우 숙주 종 및 mAb 차이의 영향을 이해하는 것이 중요하다.

항약물항체(anti-drug antibody, ADA) 유도는 종 특이적이고, 일반적으로 동물 시험에서의 항약물항체 유도 발생은 인체에서 mAb 의약품의 잠재적 면역원성을 예측하는 것과 연관이 없다. 그럼에도 불구하고, 동물에서의 ADA 검출은 특히 mAb 관련 의약품의 경우 잠재적인 합병증에 대한 통찰력을 일부 제공할 수 있으며, 동물 독성시험에서 파생된 자료 해석에 도움이 될 수 있다. 예를 들어, ADA 형성은 mAb 소실율을 증가시키고, 그 PK 및/또는 독성동태(toxicokinetic, TK)에 영향을 미친다. 이로 인해 그 약리학적 및/또는 독성학적 효과가 줄어들 수 있다. ADA 유도 또한 새로운 독성 효과를 발생시키는 등, 다른 약리학적 및/또는 독성학적 변화를 초래할 수 있다.

또한 mAb의 작용 기전이 ADCC, ADCP 또는 CDC와 같은 이차 반응을 발생시키는 상황을 고려하며, 이러한 이차 반응은 항체 Fc 및 동물 모델 Fc 수용체에 따라 매우 다양하다. 그러한 약리학적 특성과 종 특이성인지 여부를 동물실험에서 노출-반응 관계, PK 매개변수 및 조직 독성을 해석할 때에 고려한다. 동물 감염 모델과 인체 감염과의 유사성 정도 또한 반드시 고려한다.

모든 동물시험에서는 병원체 노출 균주와 그 투여 용량을 서열화, 특성 규명 및 표준화하는 것이 중요하다. 예를 들어, 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)의 경우처럼 병원성 균주의 계대가 변이체 개발로 이어질 수 있는 경우, 정의되고 표준화된 계대 수준을 사용하는 것이 중요하다. 또한 mAb 노출에도 불구하고 감염된 동물로부터 분리된 유전형 병원체는 이러한 감염이 병원체 내 항원 변이 또는 항원 이동과 상관관계가 있는지를 평가하는 데에도 도움이 될 수 있다.

## 2) 약리학 및 생물학적 활성

## (1) 체외 시험

의약품의 어떤 효과가 임상 활성과 관련이 있을 수 있는지 결정하기 위해 체외 분석을 사용하여 생물학적 활성을 평가할 수 있다. 체외 약리학 시험 중 의약품의 여러 농도를 검사한다. mAb 단편 또는 면역접합체가 사용되는 경우, 해당 형식으로 검사한다. 보다 새롭고 적합한 분석 기술을 이용할 수 있고 밸리데이션된 경우에는 이러한 기술을 사용한다.

작용 기전을 입증하기 위한 체외 시험에는 결합 부위, 외인성 표적, 감염 유기체 또는 박테리아 독소에 대한 결합 친화성, 병원체 비활성화/파괴 기전(예: 변이체에 미치는 영향을 포함하는 항균 활성, 옴소닌 식세포 활성 또는 중화 활성) 및 mAb의 작용 기능이 포함될 수 있다. 구조생물학 접근법 또한 원자 수준에서 mAb-항원 복합체를 매핑하기 위해 사용할 수 있다. 체외 시험은 다음의 영향을 평가하는 데 도움이 될 수 있다:

- (a) 유전적 변이 또는 이동을 통해 자연적으로 발생하는 것 등의 항원 변이,
- (b) 박테리아 캡슐 스위칭,
- (c) 병원체 내 도피 변이(escape mutation).

이러한 항원 변이체는 실험실에서 분리되거나 임상 분리주로부터 유래할 수 있다. 신청자는 또한 다른 시판 항체/약물과의 교차 내성 가능성을 고려한다.

## 세포 배양 시험

세포 배양 모델은 관심 대상 병원체에 대한 mAb의 효과를 평가하고 mAb의 작용 기전을 탐색하기 위한 mAb 의약품 후보의 초기 스크리닝에 사용할 수 있는 귀중한 도구가 될 수 있다. 세포 배양 시스템은 mAb 중화 활성 및 ADCC, ADCP 또는 옴소닌화 등 항체 작용 기능의 체외 평가의 필수 구성 요소이다. 그러나 모든 감염원에 대한 세포 배양 시스템이 확립되지 않을 수 있으며, 특히 팬데믹 초기이거나 병원체가 세포 배양 방법 또는 환경에 저항할 때에는 더욱 그럴 수 있다. 세포 배양 모델이 존재하는 경우에는 mAb의 적절한 기능성을 유지하고 분석 시약의 간섭을 최소화하는 데 적합한 환경을 조성하도록 주의한다. 또한 세포 배양 모델에서 서로 다른 종의 조직 또는 세포를 사용함으로써 약리학 시험에 활용할 가장 관련된 동물 모델에 관한 정보를 얻을 수 있다. 복합 mAb의 경우, 각 구성 mAb의 중화 활성을 검사하고 조합의 가능한 모든 잠재적 상승 효과 또는 길항 효과를 확인한다.

## 조직 교차반응 시험

mAb의 비표적 조직 결합은 특히 특정한 면역결합체를 사용하는 경우 중대한 결과로 이어질 수 있다. 따라서 교차반응 시험은 비표적 조직 결합 또는 기타 교차반응을 검출하기 위해 일반적으로 FIH 시험보다 먼저 수행된다.

임상시험용 mAb와 인체 조직의 의도하지 않은 반응은 동결된 조직 패널 또는 대표적인 세포 배양을 사용하여 결정한다. 교차반응 검출 능력이 mAb 농도에 따라 달라질 수 있으므로, 후보 의약품의 여러 농도를 검사해야 한다. 인체 조직 패널의 요건에 대해 식약처와 논의해야 한다. 마찬가지로, 밸리데이션된 세포 및/또는 단백질 마이크로어레이 분석(microarray assay)을 사용한 인체 단백질과의 비표적 반응 평가 가능성에 대해 식약처와 논의한다. 교차반응 징후가 검출되는 경우, 보다 많은 조직에 대해 시험을 확장하여 수행한다. 동물 조직의 사용이 동물실험의 일부 소건을 해석하는 데 도움이 될 수 있으나, 동물 조직 전체 패널을 대상으로 한 조직 교차반응 검사는 권장되지 않는다.

### (2) 동물 시험

체내 동물 PD 시험은 생명체 내 mAb의 생물학적 활성을 이해하는데 중요하다. 동물 PD 시험은 FIH 용량을 대략적으로 구하는 데도 사용되므로, 가능한 경우 수행 한다.

PD 시험은 mAb가 표적 감염원에 대해 기능하는지 확인하는 분석법을 기반으로 한다. 그러나 전통적인 PD/PK 평가는 동물 모델에서 관련성이 제한적일 수 있다. 대다수 병원체의 경우, 질환과 그 예방에 관한 연구로부터 축적된 관련 분석을 통해 풍부한 지식과 경험이 존재할 것이다. 자연 면역 및/또는 백신을 통한 면역에 대한 기존 지식 또한 개발 중인 mAb 의약품의 비임상 평가 중 정보를 추가로 제공할 수 있다.

감염에 대한 동물 모델이 가능한 경우, PD 효과의 용량 의존성을 시험하고자 하는 시도도 이루어져야 한다. 고용량을 포함하여 다양한 용량 범위를 사용한다면 치료 지수를 보다 잘 예측할 수 있을 것이다. 최종 의약품에 두 개 이상의 mAb가 복합된 경우, 동물을 대상으로 의도된 조합만을 평가해야 한다. 개별 mAb 및 그 복합체의 PD는 체외로 평가한다.

항병원체 활성을 입증하는 개념증명(proof-of-concept) 시험의 경우, 동물 감염이 인체에서와 유사한 모델에서 mAb를 시험하는 것을 우선시한다. 선정된 동물 모델에서의 감염과 인체 감염 및 질환의 유사성 확립을 고려해야 할 것이다. 동 안내서의 범위에 해당하는 mAb와 감염성 질환의 범위가 다양하므로, 동물 종은 사례별로 선정해야 하며,

선택된 모델의 타당성을 제시하는 과학적 근거를 제공한다.

동물 시험은 개념증명을 평가하거나 잠재적 유효성의 증거를 제공하고 (해당하는 경우) 잠재적인 치료 범위를 확인하는 데 유용할 수 있다. 예방제로 사용되는 mAb에 대한 시험은 치료용 mAb와는 다르게 설계되며, 가능한 경우 문제가 되는 감염성 질환 및 병원에 대한 시험의 관련 경험에 기반한다. 가장 효과적인 치료 프로토콜을 확립한다는 관점으로 후보 mAb 의약품을 평가한다.

감염 동물 모델이 존재하지 않거나 공급 또는 윤리적 이유로 이용할 수 없는 경우, 다른 접근법에 대한 근거를 제시한다. 인간 회복기 혈청에서 유래한 혈청 항체가 유사한 항원을 인식하고 감염원을 중화시키거나 제거하는 것은 mAb의 기능성에 대한 증거가 될 수 있다.

### (3) 안전성약리시험

안전성 약리학 시험의 목적은 생체 기능 및 주요 생리학적 시스템에 대한 후보 mAb 의약품의 기능 효과를 조사하는 것이다. 여기에는 주로 심혈관, 호흡기 및 중추신경계가 포함된다. 그러나 ICH 지침에 따라 안전성 약리학 시험은 필수적인 것은 아니지만, 이를 누락할 경우 타당한 근거를 제시한다. 심혈관, 호흡기 및 중추신경계 매개변수에 대한 조사를 독성시험 설계에 통합시킬 수도 있다.

mAb의 조직 분포는 많은 물리화학적 특성(예: 분자 크기 및 글리코실화)과 그 출처 또는 제형에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서 의약품이 생체 기능 및 약리학적 시스템에 미치는 영향을 평가할 때에는 이러한 요인들을 고려한다.

### 3) 약동학 및 독성동태

PK 및 TK 시험은 동물을 대상으로 한 노출을 이해하고, 동물에서 인체로의 외삽을 허용하고, 노출에 기반한 임상시험의 안전역(margins of safety)을 예측하는 데 사용된다.

PK 및 TK 평가가 보다 넓은 범위의 약리학 및/또는 독성 시험에 통합될 수 있으나, mAb가 감염원을 표적하는 경우 관련 동물 모델이 부족하여 PK 및/또는 TK 데이터를 해석하는 데는 한계가 있을 수 있다.

PK 및 TK 시험 설계와 PK 및 TK 데이터 해석은 mAb 또는 면역접합체의 특성, 그

안정성, 혈청 단백질에 결합하는 능력, 감염 유무 및/또는 전파 동물 모델에서의 표적 항원 발현 및 그 수준과 투여 경로를 고려한다.

### (1) 분석법(Assay)

PK 및 TK 시험에 사용할 분석법은 사례별로 면밀히 고려하여 선택하고, 이에 대한 과학적 근거를 제공한다. 분석법 형식은 바람직하게는 동물실험과 인체 시험에서 동일해야 하고, 매트릭스 및 종에 적합한 밸리데이션된 기술을 사용한다.

혈장/혈청 내 혈장 결합 단백질 및/또는 항체가 선택한 분석법의 성능에 미칠 가능성이 있는 영향을 조사하고 이를 고려한다.

제품특이적 분석법은

- 약리학적/독성학적 또는 PK 측면을 다룬다.
- 임상적 상황을 대표하고/하거나 예측한다.
- 모든 기능성 측면(반감기 등)을 폭넓게 포괄한다.
- 제품에 맞게 조정되어야 하고 완전한 근거를 제시한다.

### (2) 기타 고려사항

- 흡수: 정맥내 투여된 mAb의 경우 흡수 시험은 필요하지 않다. 그러나 기타 경로(예: 근육내 또는 피하)를 통해 투여된 mAb의 경우, 인체 대상 1상 시험에 앞서 흡수 및 생체이용률을 평가한다.
- 분포: 적절히 조사해야 하고, mAb의 분포가 투여 경로에 따라 달라진다는 사실과 함께 mAb의 물리화학적 및 동역학적 특성을 고려해야 한다. mAb가 초기에는 혈관계에 국한될 수 있으나, 이후 대량 유출(bulk flow) 및 능동 수송을 포함한 다양한 요인의 결과로서 혈관외 공간으로 분포될 수 있다.
- 대사: 의약품에 대해 수행되는 고전적인 생체변환 시험은 mAb에 대해서는 필요하지 않다. 그러나 접합 mAb의 경우, 탈접합 후 접합된 분자의 대사 운명에 대한 이해가 필요하다.
- 소실: 노출 및 용량에 기반한 안전역을 예측하기 위해 관련 동물 모델에서 청소율(clearance)/소실(elimination)에 관한 정보를 이용할 수 있어야 한다.

면역접합체의 경우, 접합된 분자의 소실에 관한 정보 또한 이용할 수 있어야 한다.

#### 4) 독성시험

본 안내서의 범위에 해당하는 mAb와 감염성 질환의 범위가 다양하므로, 동물 모델 및 독성시험을 사례별로 선정하고 근거를 제시한다. 개념증명 시험에 질환의 동물 모델이 사용되는 경우, 잠재적인 표적 관련 독성에 대한 추가 정보를 제공하기 위해 독성학 평가를 포함할 수 있다. 독성학 평가를 포함하는 것이 어렵다면, 적합한 위험 완화 전략을 고려하고 이를 식약처와 논의한다.

인체 조직에 대한 비표적 결합을 나타내거나 동물시험에서 독성이 발생한 mAb에 대해서는 독성학적 검사를 추가로 수행하는 것이 타당할 수 있다.

치료용 항체에 대한 비임상 안전성 평가에 대해 공개된 검토는 비임상 프로그램 계획 시 중요한 고려사항, 필요한 비임상 안전성 시험의 유형 및 임상시험과 관련된 수행 시 일반적인 일정의 중요성을 강조하고 있다.

##### (1) 일반적 고려사항

1회 용량 수준 이상을 조사하는 단기 반복투여독성시험을 수행한다. 예방적 치료 또는 감염 중 다회투여하는 mAb의 경우, 조사된 투여 용법은 최악의 임상 시나리오에 사용된 용량을 반영한다. 시험 회복기에 대한 근거를 제시하며, mAb의 소실 시간(예: 5 반감기)을 반영해야 할 수도 있다. 단회투여독성시험을 제안하는 경우, 타당한 근거를 제시한다(예: 반감기가 긴 mAb). 또한 신청자는 종 선정의 근거를 제시 한다.

질병이 없는 상태에서 독성을 보다 명확하게 해석하고, 예방 목적으로 mAb를 투여한 건강한 시험대상자를 대표하기 위해 건강한 동물을 대상으로 하여 검사를 수행한다. 검사는 수컷과 암컷 동물 모두를 대상으로, 그리고 제안된 표적 인간군(예: 유아, 중년 또는 노인) 중 가장 민감한 군을 반영하는 개발 단계에서 수행한다. 검사하는 동물의 수는 시험이 설치류 또는 비설치류종을 대상으로 수행되는지 여부에 따라 달라질 수 있다. 마찬가지로, mAb 의약품의 투여 경로는 임상시험에서 투여하고자 하는 경로를 반영한다. 두 개 이상의 mAb가 복합된 경우, 또는 조합하여 사용하기 위해 개발된 경우, 조합된 mAb에 대한 검사를 수행한다. 이상 반응이 확인되는 경우, 각 mAb를 개별적으로 추가 평가해야 할 수도 있다. 면역접합 의약품의 경우, 면역접합체에 관한 비임상 안전성 시험

을 수행한다. 또한 접합 분자(“페이로드[payload]”)의 안전성을 이해하고 허용 가능해야 한다. 그렇지 않을 경우, 적절한 지침에 따라 추가 시험이 필요하고 수행될 수 있다.

ADA 생성 가능성은 동물에서 관찰된 독성 효과에 대한 시험 및 해석을 복잡하게 할 수 있으며, 면역 매개 반응이 발생하는 경우에 고려한다. 인체 대상의 잠재적 결과에 대한 반복투여 시험의 예측값은 ADA 형성 및 관련 면역원성 문제를 고려한다. 인체에서의 감염성 질환에 mAb를 사용한 반복 장기 치료가 필요하지 않을 수 있고, 따라서 항 mAb 면역 반응 유도 위험이 줄어들 수 있다는 점을 염두에 둔다.

국소 내성은 확립된 평가 방법에 따라 평가한다(예: 흥반/가피 및 부종의 평가). 가능한 경우, 독성 시험을 통해 의약품의 잠재적인 국소적 부작용을 평가할 수 있으므로, 별도의 국소 내성 시험은 필요하지 않다.

## (2) 유전독성 및 발암성

유전독성 및 발암성 시험은 일반적으로 mAb에 적용할 수 없다. 그러나 면역접합체의 경우 이러한 시험이 필요할 수 있으며, 사례별로 고려한다.

## (3) 발생 및 생식독성

감염원(즉, 비인체 항원)을 표적으로 하는 mAb의 경우 발생 및 생식 독성 시험이 필수적이지 않을 수 있으나, 이 요건은 품목마다 다를 수 있으며 사전에 식약처와 논의한다.

시험 수행 시, 구체적인 시험 설계와 투여 일정은, 예를 들어 종 특이성, 면역원성, 생물학적 활성 및/또는 장기 소실 반감기와 관련된 문제에 기반하여 수정할 수 있다. 결과 해석 시 임신 중 배태아 노출의 종 특이적 프로파일도 고려한다.

고분자량 단백질(> 5kDa)은 단순 확산에 의해 태반을 통과하지 않는다. 분자량이 최대 150kDa인 항체의 경우, 태아 노출을 결정하는 신생아 Fc 수용체와 관련된 특정 수송 기전이 존재하며, 이 수용체의 발현은 종에 따라 다양하다. 인간 및 비인간 영장류에서 면역글로블린 G 태반 통과는 기관형성기에 낮고, 임신 2기 초기에 증가하기 시작하여 3기 후반에 가장 높은 수준을 보인다. 출산 전 및 출산 후 발달 시험의 결과는 시판 허가 신청의 일환으로 제출한다.

적절한 경우, 여성 및 남성 생식력에 미치는 의약품의 잠재적 영향에 관한 평가 또한 3상 시험 시작 전에 완료한다.

## 5) 비임상 평가 시 추가 고려사항

- 항체의존성 면역증강(ADE): ADE 가능성은 주로 체외 기전 시험을 통해 평가한다. 그러나 질환의 동물 모델을 이용할 수 있는 경우, PD/개념증명 시험의 일환으로 ADE 가능성을 평가할 수 있다.
- 불순물: 최종 의약품에 불순물이 존재하여, 그 결과로 안전성 문제가 발생할 수 있다. 이러한 불순물은 목표 의약품과 동등하지 않은 특성을 가진 의약품과 관련되거나(예: mAb 분자 변이체, 응집체 또는 단편) 공정과 관련될 수 있다(예: 배지 구성 성분 또는 숙주 세포 단백질). 박테리아, 효모, 곤충, 식물 또는 포유류 세포 등에서 유래한 숙주 세포 오염물질과 관련된 잠재적 위험이 있다. 세포 숙주 오염물질의 존재로 인해 알레르기 반응과 기타 면역병리학적 효과가 발생할 수 있다. 핵산 오염물질과 관련된 부작용은 이론적인 것이지만, 숙주 유전체로의 통합 가능성을 포함한다. 그러나 잠재적인 영향을 평가하기 위해 비임상 검사 프로그램을 확립하는 것보다는 품질 관리 및 제조 공정에 의존하여 존재하는 불순물의 양을 최소화하는 것이 보다 바람직하다.
- 아나필락시스: 인체에서 흔히 발생하지는 않지만, mAb와 같은 단백질 기반 의약품의 정맥 주사는 경증에서 중증에 이르는 다양한 과민증 유형 반응을 초래할 수 있으며, 그 분자 기전이 다양할 수 있고 대부분 알려져있지 않다. 동물실험 중에도 유사한 과민증 및 주입 반응이 관찰될 수 있으나, 이러한 반응은 인체에서 발생하는 반응의 위험성을 반영하지 않을 수 있다. 기니피그 아나필락시스 검사 결과는 일반적으로 단백질 의약품에 대해 양성을 나타내며, 인체에서의 반응을 예측할 수 없고 수행이 적합하지 않다.
- 면역독성 시험: 일반적으로는 필요하지 않으나, PD 또는 독성시험 중 면역 체계에 대한 mAb의 부작용이 확인되어 감염원에 대한 숙주 내성이 감소할 가능성이 있는 경우 이러한 시험을 고려한다.

## 5. 임상평가

모든 임상시험은 임상시험관리기준(good clinical practice)의 원칙에 따라 수행한다. 일부의 경우, 임상 개발은 1상과 2상, 또는 2상과 3상을 결합하여 1/2상, 2/3상 시험 또

는 플랫폼 시험을 고려할 수 있다. 이러한 결합 또는 플랫폼 임상시험 설계의 미묘한 차이를 여기에서 구체적으로 다루지는 않지만, 아래 개괄된 원칙을 여전히 적용할 수 있다.

## 1) 임상 평가 시 일반적 고려사항

각 감염성 질환은 침입한 미생물과 숙주 모두의 성격에 따라 고유한 특성을 가진다.

감염성 질환의 분류 기준은 다음과 같다.

- 미생물 유형(박테리아, 바이러스, 진균 또는 기생충), 혈청형 또는 변이체
- 최소감염량
- 감염 부위(예: 폐, 요도, 뼈 또는 피부)
- 숙주 요인(이전 감염, 면역 저하 여부, 신생아, 임신 또는 노인 여부)
- 역학적 특징(예: 병원성, 식인성 또는 수인성, 성매개, 계절성 또는 지리적 제한)

감염성 질환의 예방 또는 치료 적응증은 일반적으로 감염 프로세스의 특성 및/또는 질환의 증상에 따라 정의된다. 각 감염성 질환은 그 중증도, 발병기전 단계(집락형성, 조직 침입, 잠복, 전파), 복제/증식률, 급성 및 만성 임상 단계 측면에서도 고려한다. 임상 시험에 등록된 시험대상자를 반드시 이러한 변수에 따라 적절히 확인한다.

또한 감염성 질환에 대해 mAb를 평가하는 임상시험 설계 및 시험기관 선정은 반드시 병원체의 역학적 상태를 반영한다. 임상시험 규모 및 기간은 mAb 의약품의 생물학적 반감기, 병원체의 유행 여부, 지역사회 내 위험한 사람의 수에 따라 다양할 수 있다. 병원체 혈청형, 아형 또는 변이체의 유행도 각각에 대한 mAb의 친화성이 다른 경우에 주목한다. 매우 치명적인 일부 병원체(예: 탄저균 또는 광견병 바이러스)의 경우, 임상 안전성 및 유효성 시험을 수행하는 것이 윤리적이지 않거나 현실적이지 않을 수 있다. 이러한 경우 의약품 안전성 및 유효성을 질환에 대한 동물 모델과 건강하고 감염되지 않은 자원자를 대상으로 한 안전성 및 PK 시험으로부터 추정해야 할 수 있다. 감염성 질환에 대한 mAb의 임상 평가 및 의약품 개발 프로그램은 구체적이어야 하고, 평가할 의약품이 예방용인지(pre-exposure prophylaxis, PrEP 및/또는 post-exposure prophylaxis, PEP), 치료용인지, 또는 둘 모두로 사용되는지 고려한다. 새로운 mAb의 감염 예방 능력을 평가할 때는, 예방제로서의 목적을 임상 시험계획서에 명확히 제시한다. 일차 예방(즉 감염

성 유기체 획득 또는 환자에게 이미 존재하는 유기체의 침습성 감염 발생 예방)과 이차 예방(즉, 일차 감염 후 환자가 이미 가지고 있는 감염원의 재활성화 예방)을 구분한다.

병원체 부하가 피크에 달한 후에도 증상이 나타나거나 남아 있는 감염성 질환에 대해서는 치료 활성이 낮아질 수 있다(예: SARS-CoV-2 감염 후 COVID-19 또는 백일해균 [Bordetella pertussis] 감염 후 백일해[whooping cough]에서 관찰된 바와 같음). 이는 특히 의약품 투여 시기, 평가변수 선정 및 그 평가 시기와 관련하여 PEP 또는 치료에 사용하기 위한 mAb의 임상 개발에 유의한 영향을 미칠 수 있으며 이 경우, 신속한 현장 진단 검사(point-of-care diagnostics)가 중요한 역할을 할 수 있다. 감염원의 역학, 병리학 및 전파를 이해하는 것이 임상 증상 발생 또는 진단에 앞서 치료의 도입과 사용에 정보를 제공할 수 있다. 감염 위험이 더 크거나 중대한 질병이 발생할 위험이 더 큰 사람들에게 대해 이와 같은 신속한 요법 사용을 고려한다.

일반적으로 치료용 의약품 임상시험의 시험대상자는 최종적으로 의약품을 사용할 모집단을 대표해야 한다. mAb의 기능성으로 인해, 건강한 자원자는 치료 시험에 적합하지 않을 수 있고, 예방 시험에는 적합할 수 있다. 건강한 자원자 또한 의약품안전성, PK 및 ADA 유도 가능성에 대해 유용한 데이터를 제공할 수 있다. 따라서 건강한 자원자의 임상시험 등록을 결정하기에 앞서 mAb의 특성, 표적 항원 및 제안된 임상 적용을 모두 고려한다.

신청자와 시험자는 단회 용량 투여, 단회 또는 다회 과정에 걸쳐 다회 투여하는 mAb의 위험에 대한 임상적 이익을 신중히 고려한다. mAb를 반복 투여할 경우 그 안전성 및 활성 프로파일이 변화할 수 있다. mAb에 의한 항원 조절 변화와 mAb에 대한 면역 반응은 단회투여 데이터를 다회투여 일정으로 외삽하지 못하도록 할 수 있다. 게다가 mAb 의약품에 대한 ADA 반응이 있는 경우, 반복 투여로 인해 치료의 이익이 감소되고 독성이 발생할 수 있다. 또한 임상시험 물질에 포함된 단백질 또는 기타 구성 성분에 대해 알려진 과민증이 있거나 관련 알레르기 과거력이 있는 시험대상자는 의약품 개발 임상시험에서 제외한다.

#### (1) 선정 및 제외기준

모든 임상시험에서 시험대상자의 선정 및 제외 기준은 신중히 고려하여 확립 한다.

기준은 의약품에 따라 다르고, 비임상시험 결과, 동일한 등급 및/또는 표적 항원/항원 결정기의 동일하거나 유사한 mAb에 대한 이전 임상 경험, 의약품 투여 및 용량, PK 및 PD 시험에서 얻은 지식, 감염성 질환의 유형을 고려한 위험성 평가에 기반한다. 임상시

험 신청 시 선정 기준과 제외 기준 모두에 대해 합리적이고 과학적인 근거를 제시한다.

일반적으로 제품 개발은 임상시험을 통해 진행되므로, 시험대상자의 범위를 넓히고 의도한 표적 모집단의 시험대상자를 포함하기 위해 제외기준을 줄인다.

그러므로 FIH 시험은 시험대상자에 대해 가장 보수적인 기준을 가지며, 1b 및 2상 시험 중 선정 기준의 폭이 넓어진다. PK 및 PD 시험 데이터를 활용한 모델링은 더 큰 규모의 3상 시험에서 특정 하위군으로의 선정을 확장하기 위한 투여 정보 생성에 도움이 될 수 있다. 제품 적응증을 보완하기 위해 추가 안전성 정보를 획득하고자 3상 시험 또는 허가 후 시험 중 특수모집단 하위군을 이용한 공개 안전성 시험을 고려할 수도 있다.

## 2) 1상 시험

필수적인 비임상시험을 완료한 후 임상시험용 의약품의 초기 안전성 및 내약성을 결정하기 위해 1상 및 FIH 시험을 수행한다. 대다수 인간화 mAb의 내약성이 일반적으로 양호하다는 점은 기존의 임상 경험을 통해 증명되었다. 그러나 mAb 단편, 단일 영역 mAb 및 이중특이성 mAb, 화학적으로 변형 및/또는 접합된 mAb에 대한 임상 배경 정보는 적거나 존재하지 않는다. 따라서 그러한 의약품에 대한 FIH 시험을 계획할 경우, 안전성 평가를 수행하는 것이 중요하다.

1상에서 치료용 mAb의 초기 시험은 일반적으로 단회투여 단계적 증량 시험이다. 의약품 안전성 조사와 더불어, mAb 의약품에 대한 1상 임상시험의 목적은 2상 시험에서 계속해서 다루게 될 최소유효량(minimum effective dose, MED)를 결정하는 것이다. MED는 관찰 가능한 유익한 효과를 제공하는 가장 낮은 mAb 용량으로 간주될 수 있으며, 일반적으로 약동학 또는 약력학 측정(예: 항원 결합 수준, 또는 비임상시험 중 결정) 및 적절한 경우 의약품의 내약성에 의해(예: 최대내약용량) 정의된다. 그러나 비접합 mAb의 경우, 최대내약용량을 파악하는 시험은 필수적이지 않을 수 있다. 적절한 경우, 건강한 자원자를 대상으로 다양한 용량에서 초기 안전성 및 내약성 시험을 수행하여 mAb 안전성 프로파일 및 잠재적인 생리적 반응을 파악할 수 있다. 또한 적절한 경우, 치료 적응증에 대한 mAb의 초기 PK/PD 및 안전성 데이터를 얻기 위해 감염된 시험대상자를 고려할 수도 있다. 감염성 질환이 있는 노인, 소아 또는 기타 특정 집단이 사용하게 될 의약품의 경우, 이러한 모집단 내에서 안전성 및 내약성 자료가 필요할 수 있다. 그러나 이것 또한 유익성-위해성 평가와 감염성 질환의 유형, mAb와의 임상적 친숙도에 따라 달라진다. 일부의 경우, 젊고 건강한 시험대상자에서 1상 시험을 시작하고, 이후(1b

상) 시험에서 조사를 확장하여 보다 넓은 연령 범위 및/또는 특정 모집단에 대해 수행하는 것이 더욱 적합할 수 있다. 특수 집단에서 수행하는 안전성 및 내약성 시험에 대한 기대사항 및 요건은 식약처와 논의한다.

전통적으로, FIH 시험의 시작 용량은 관련 동물 모델에서의 검사에서 나온 안전성 및 독성 정보에 기반했다. mAb와 같은 생물학적 치료제의 경우, 특히 감염성 질환의 관련 동물 모델이 존재하지 않는 경우 다른 접근법을 고려할 수 있고, 그러한 접근법이 필요할 수 있다. mAb의 효과는 종 특이적이고 비자생항원(non-native antigen)을 표적으로 하는 경우가 많기 때문에, FIH 용량을 생물학적영향 최소추정용량, MED 또는 가능한 경우 예측 컴퓨터 시뮬레이션 및 모델링을 기반으로 하는 것이 더 적절할 수 있다.

동물 용량에서 인체 대상 용량으로 외삽할 때, 감염의 예방 또는 치료에 필요한 용량에 대한 정보가 매우 중요할 수 있다. 인체를 대상으로 한 표적 용량, 또는 농도 범위는 mAb 항원 활성을 측정한 체외 시험과 가능한 경우 관련 동물 모델 시험을 기반으로 한다. 질환의 동물 모델이 불가능하거나 관련이 없다고 판단되고, 인체 대상으로 초기 체내 시험을 수행하는 경우, 체외 조직 배양 시험 및/또는 유사한 mAb의 임상시험에서 수집한 정보 외삽에 기반하여 시험을 저용량으로 시작한다. 그러나 그러한 경우에 동물을 대상으로 한 독성 시험을 수행하는 것이 FIH 투여 전에 보충 안전성 정보를 제공하기 위해 중요하다.

다회투여 mAb 요법을 사용할 것으로 예상된다면, 단회투여 시험에서 독성, 최고 노출 수준, 청소율, 분포 및 생물학적 효과에 대한 기본적인 데이터를 확인한 후 다회투여 일정을 탐색한다. 단회투여 이후 적응증이 다회투여로 확대되는 경우, 다회투여 시험 또한 4상 시험의 일환으로, 시판 승인 이후에 평가될 수 있다. 다회투여 요법을 개시하기 전 단회투여의 생물학적 효과로부터 회복되는 시간에 대해서도 잘 이해 한다. 투여 일정에 대한 근거를 제공하고, 용량 내약성, 가능한 인체 대상의 PK 및 PD 데이터, 안전성 및 유효성의 관련 동물 모델을 고려해야 한다. 인간 ADA 역가와 순환 항원 수준, 장기 분포, 청소율 및 독성 간의 관계를 결정하는 PK 시험이 필요할 수 있다.

접합 항체의 반복 투여를 수행하기 전, 모든 장기 독성 및 병리학에 대해 특성 규명한다. 모든 독성 효과로부터 회복하는 데 걸리는 시간을 결정한다. 환자 내 용량 증가는 초기 용량 수준에서 독성이 나타나지 않거나, 초기 안전한 시험용량을 사용할 수 있고 누적 독성이 없을 것으로 판단되는 경우 적절할 수 있다.

### 3) 임상 약리학

#### (1) 약물유전체학

약물유전체학은 ADA가 발생할 수 있는 개인을 제외하면, 감염성 유기체의 항원결정기에 대한 mAb에 미치는 영향이 매우 적다.

#### (2) 약동학

PK 프로파일은 예방 또는 치료용 의약품 기본 개요의 중요한 부분이며, 이를 항상 조사한다. 의도한 용량 범위 및 투여 경로에 대해 PK 시험을 수행해야 한다. PK 시험 설계 시 다음을 고려한다.

- 의약품의 구조(예: 전장 mAb, Fab 또는 면역접합체) 및 그 투여 경로(예: 피하, 정맥 또는 근육내)
- mAb의 PK에 영향을 미칠 수 있는 생리학적 또는 질환 상태 측면 이외에도 연령, 성별, 면역 상태, 체중 및 체질량 지수
- mAb의 혈장 농도 프로파일, 분포, 청소율 및 소실 측정
- 용량-농도 효과 관계 및 체외 시험에서 추정된 목표 농도와의 상관관계에 기반한 추가 시험용 용량 결정
- mAb가 분포(감염 부위 포함), 대사 및 소실되는 장기 및 부위 측정
- 청소율/소실 및 투여 경로 간 관계
- 청소율 및 항원 부하 간 관계
- 순환 항원의 존재 및 부하
- ADA 존재 및 특성

mAb를 단회투여로만 투여할 계획일 경우에는 다회투여 PK 시험이 필요하지 않을 수 있다. 그러나 제품 개발의 일환으로 다회투여 전략이 시행될 예정이라면 해당 시험을 수행한다. 용량 비례성은 단회투여 또는 다회투여시험 및 논의된 임상 결과에서 평가한다. 다회투여 치료 중 PK 매개변수의 시간에 따른 변화가 소실 또는 ADA 형성으로 인해 발생할 수 있다. ADA가 PK에 미치는 영향을 평가하며, PK와 ADA의 샘플 추출 시간이 일

치하도록 하는 것이 좋다. PK/PD에 대한 ADA의 임상적 관련성 또한 논의한다. 특히 mAb의 반감기가 길어지도록 변형한 경우, 장기간 시험 중 여러 차례에 걸쳐 여러 용량 수준에서 PK를 결정하는 것이 권장된다.

일부 경우, mAb 승인을 위한 전용 PK 시험이 수행되지 않았을 수 있으며, 대신하여 장기간 시험에서 획득한 모집단 PK 데이터를 고려하여 PK 프로파일 및 다른 요인의 영향을 확립하는 데 사용할 수 있다(임상시험에서의 드문 PK 샘플에 기반함). 모든 의약품과 마찬가지로, 감염 치료에 사용되는 mAb의 잠재적인 한계점은 질병의 영향을 받은 조직에 수동으로 주입한 mAb의 분포를 알 수 없다는 점이다. mAb 동종형, 하위군 및 글리코실화 패턴은 감염 부위에서의 생체이용률에 유의한 영향을 미칠 수 있다. mAb 단편에도 유사한 한계가 존재하지만, 분자 크기가 더 작으므로 전체 크기의 mAb 의약품에 비해 보다 빠른 소실율에도 불구하고 조직 침투가 더 나을 수 있다.

접합된 mAb 의약품의 경우, PK 시험은 체내 탈접합(deconjugation) 후 완전한 물질과 그 구성 성분을 모두 고려한다. 감염성 질환에 대한 복합 mAb 의약품 개발의 경우, 의도된 물질 조합을 PK/PD 시험 및 초기 임상시험에서 평가한다.

가능한 경우 개별 mAb 물질의 PK 또한 분석한다.

### (3) 약력학

PD 시험(예: 바이러스 부하 또는 콜로니 형성 단위)에 필요한 생체 분석 샘플 추출은 일반적으로 결과에 따라 임상 개발 프로그램 전반에서 수행한다. 잠재적인 PD 작용 기전은 항원 표적의 특성, 감염 유기체의 발병기전 내 역할, mAb 동종형 및 구조(즉, 온전한 mAb 또는 mAb 단편, 접합 또는 이중특이성 여부)에 따라 크게 달라진다.

PD는 일반적으로 결합된 PK/PD 시험 맥락에서 조사한다. 특히 다양한 용량 수준에서 그러한 시험을 수행하는 경우 용량/노출과 효과 간 관계에 관한 유용한 정보를 제공할 수 있다.

### (4) PK/PD 관계

mAb 개발 프로그램의 일환으로 투여 용량, 혈청 농도 및 PD 반응(PK/PD 관계)와 항원 부하 간의 관계를 평가한다. PK 및 안전성은 초기에 건강한 자원자를 대상으로 평가할 수 있다. PK는 비임상 PD 표적 수준과 함께 감염된 시험대상자에서 평가할 용량을 제시할 수 있어야 한다. 가능한 경우, mAb 활성 및 안전성을 모두, 가급적이면 동일한 시험에서 측정한다. 그러한 시험은 mAb 투여 후 서로 다른 시점에서 수집된 혈청에서

중화 활성의 생체외(ex vivo) 평가를 포함할 수 있다.

치료용 mAb는 곡선하면적(area under the curve, AUC)이 투여한 용량에 비례하지 않는 비선형 PK를 나타내는 경우가 많다. 그러한 비선형성은 표적 항원의 총신체부하(total body load), mAb에 대한 표적 항원의 접근성, mAb-항원 친화성 및 mAb 용량에 따라 정도가 달라질 수 있다. 항박테리아 mAb 또한 옵소닌포식작용으로 인해 또는 항체-독소 복합체 형성을 통해 표적 매개 약물 배치를 반영하는 PK 특성을 나타낼 수 있다. 이는 박테리아 감염 중 복합적인 조직 분포 패턴으로 이어질 가능성이 있다. 반감기가 연장되도록 변형된 mAb는 투여 빈도가 적어지고 감염을 장기간 예방할 수 있다. 그러나 그러한 mAb의 높은 친화성과 이들의 약리학적 작용에서의 숙주 면역 시스템의 개입은 복잡하고 비선형적인 PK 및 PD로 이어질 수 있다.

#### 4) 유효성 - 2상 및 3상 시험

유효성 결정을 위한 2상 및 3상 임상시험의 설계는 mAb의 목적이 예방용 의약품인지 치료용 의약품인지에 따라 달라진다. 예방용 mAb에 대한 임상시험은 임상 평가가 주 질병 예방에 중점을 둔다는 점에서 백신 유효성을 평가하는 임상시험과 공통점이 많다. 그러나 mAb 활성은 백신 활성화에 비해 빠르게 시작되고, 효과는 더 짧게 지속될 수 있다.

mAb의 유효성은 질병 예방, 질병 진행 예방(즉, 전반적인 임상적 상태의 악화, 입원 또는 사망 예방) 및/또는 진단 후 임상적으로 관련이 있는 평가변수를 줄이는 능력 측면에서 평가한다. 감염 유형에 따라, 유효성에는 신체에서 병원체를 제거하거나 배출을 감소시키는 능력이 포함될 수 있다. 의도된 표적 모집단, 선정된 임상적 평가변수, 사례 정의 및 검출을 고려한 무작위배정 대조군 시험을 설계하는 것에 중점을 둔다. 임상시험 참여 시(즉, 임상적 시작 시점) 참여자의 감염 단계 또한 유효성 결과에 영향을 미칠 수 있고, 시험 참여를 위한 임상적 기준 또는 임상적 표지자를 확립하는 것이 중요하다. 예를 들어, 항-SARS-CoV-2 mAb는 일반적으로 증후성 COVID-19 환자에게 조기에 투여할 경우와 입원 전에 투여할 경우에 보다 효과적인 것으로 나타났다. 유행 중인 병원체 균주 또는 변이체의 국소 역학 또한 유효성 결과에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 mAb가 그러한 변이체에 대해 여러 결합 친화성을 가지거나 병원체의 모든 균주에 보편적으로 존재하지 않는 표적에 결합하는 경우에 특히 그러하다. 이러한 이유로 감염성 병원체의 염기서열분석이나 임상시험 샘플에 존재하는 균주 또는 변이체에 대한 식별이 필요할 수 있다.

일차 임상적 결과 이외에, 생체표지자는 고려하고 분석할 만한 유용한 이차 및 탐색적 정보를 제공할 수 있다. 생체표지자에는 병태생리 및/또는 감염으로부터의 회복과 관련이 있는 것으로 나타날 수 있는 병원체 부하(예: 만성 기생충 감염과 관련된 바이러스 부하, 콜로니 형성 단위 또는 항원) 또는 숙주 반응 요인(예: CD4 T세포 수준)이 포함될 수 있다. 그러한 생체표지자가 식별되고 검출 분석법이 밸리데이션된 후 이에 대해 고려할 수 있으나, 이를 선택하는 것은 식약처와 논의한다.

일부 mAb는 표적 모집단 규모가 매우 작은 희귀한 감염성 질환의 치료를 위한 것이다. 결과적으로 희귀 질환 적응증에 대한 확증으로 간주되는 시험은 제한된 수의 시험대상자에 기반하는 경우가 많다. 그러한 시험은 여전히 전통적인 시험과 동일한 수준으로 설계되어야 하고, 의약품의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 믿을 수 있고 유효한 데이터를 제공하기 위해 높은 기준에 따라 수행되어야 하지만, 사용할 통계적 방법에 대해서는 약간의 변형이 필요하다. 단일군 시험(예: 임상 증상 및/또는 바이러스 감소가 평가된 시험)은 알려진 효과적인 치료용 의약품이 없고 표준 치료가 지지요법으로만 사용되는 경우에 타당할 수도 있다.

유효성 시험에 사용할 적합한 대조약 선정에 대해서도 신중히 고려한다.

감염 예방 또는 치료를 목적으로 하는 유효성 시험은 이중맹검 시험 설계를 사용한다. 적합한 대조약은 병원체에 대해 승인된 mAb 또는 저분자 항생제이다. 그러나 유효한 제제가 알려지지 않았거나 치료되지 않은 감염성 질환의 자연 경과가 상대적으로 양성(benign)이거나 자기제한적(self limiting)인 경우에는 위약 대조를 고려할 수 있다. 감염의 예방 또는 치료를 위한 다른 현행 표준치료는 치료군에 관계없이 모든 시험대상자에게 제공한다. 예를 들어, 여기에는 감염 전파 예방, 설사 중 수분 공급 및 전해질 용액 공급, 항염증 약물 사용에 관한 일상적인 상담 및 조언이 포함될 수 있다.

#### (1) 임상적 평가변수

감염성 질환을 치료하고자 하는 mAb에 대한 일차 및 이차 평가변수 선정 모두 어려울 수 있으며, 이는 감염성 병원체의 감소 또는 제거를 필수적으로 포함하지 않고, 의약품 특이적일 가능성이 높으며, mAb 의약품에 대한 예방 또는 치료 적응증에 따라 달라지기 때문이다. 평가변수는 일반적으로 2상 시험 중 탐색하고 명확화된다. 그러나 선정된 평가변수는 mAb에 대한 지식과 임상 경험이 쌓이게 되면서 시간이 지남에 따라 변경될 수 있고, 국가별로도 다를 수 있다. 모든 경우에 일차 및 이차 평가변수는 3상 시험을 개시하기 전에 확립한다.

유효성 시험에 대해 선정된 평가변수는 최대한 임상적으로 의미 있고 환자를 중심으로 해야 하며, 적절한 대조약(활성 치료제 또는 위약일 수 있음), 또는 가능한 경우 현행 표준치료 대비 유익성을 입증할 수 있어야 한다. 일차 평가변수가 표적 환자 모집단에서 임상적으로 관련된 치료 또는 예방적 유익성에 대해 타당하고 믿을 수 있는 척도를 제공할 수 있다는 보충 증거가 충분해야 한다. 일부 경우, 생체표지자(예: 인간면역결핍바이러스에 감염된 경우의 CD4 수준)는 생물학적 타당성과 의약품의 작용 기전에 기반할 때 만성 감염에서 시험 평가변수로 허용가능할 수 있다. 그러나 예측 역량이 잘 확립되지 않았거나 관련 임상 결과를 쉽게 측정할 수 있는 급성 감염성 질환에 사용되는 경우, 대체 평가변수를 선정하는 것은 제한적일 수 있다.

감염 시작과 관련된 의약품 투여 시점 또한 예상되는 결과 및 임상 평가변수와 관련하여 중요하며, 가능한 경우에는 사전에 이를 지정하고 표준화해야 한다. 일부 감염의 경우, 더 중증이거나 진행성 질병이 있는 환자에서는 유익성을 입증하는 것이 어려울 수 있다.

선정한 평가변수는 시험 중인 mAb 의약품과 대조약을 구별할 수 있어야 하며, 면역 반응 또는 면역 상태와 관련될 수 있는 교란변수를 설명할 수 있어야 한다(예: 감염에 대한 예방접종 또는 사전 노출 후). 이전 치료를 받지 않은 환자에서 획득한 결과를 기타 항감염 치료를 받은 환자의 결과와 결합하는 것은 허용 가능할 수 있다. 그러나 사전에 임상시험계획서에 이에 관해 명시해야 하며, 두 치료군의 결과 간에 차이가 없을 것으로 예상되는 이유에 대한 근거를 제시해야 한다. 그러한 임상 설계를 고려하는 경우, 계층적인 검사 전략을 포함하여 적절한 전략적 고려사항을 포함하는 것이 좋다. 사전에 명시된 하위군 분석에서 두 치료군 사이에 결과 차이가 나타나지 않는 경우(즉, 사전 요법이 영향을 미치지 않음), 각 치료군에서 획득한 결과를 함께 고려할 수 있다.

## (2) 2상 시험

2상 시험은 환자에서 mAb 의약품의 활성과 역가를 처음으로 평가하는 것이다. 이러한 시험의 목적은 올바른 용량을 결정하고, 일반적인 단기간 부작용을 확인하고 이후의 확증 임상시험에서 사용될 최적의 요법과 임상 조치를 결정하는 것이다.

비교 무작위배정 2상시험은 일반적으로 mAb가 표적과 올바르게 상호작용하고, 그 결과 감염성 질환 또는 그 증상의 진행을 변경한다는 점을 입증하기 위해 선호된다.

이러한 시험에서는 위약 및/또는 항생제나 항바이러스제 등의 활성 대조약을 사용할

수 있다. 감염성 질환을 예방하거나 치료하는 시험에서, 알려진 유효한 제제가 완전한 규제 승인을 획득하지 못했거나 치료되지 않은 질병의 자연 경과가 상대적으로 양성이거나 자기제한적일 때 대부분의 시험 모집단에서 위약 대조군을 윤리적으로 고려할 수 있다. 위약을 사용하는 경우에는 가능하다면 시험약과 외관이 동일하다.

2상 시험은 일반적으로 가능한 평가변수를 다양하게 탐색한다.

임상시험계획서에 임상적으로 의미 있는 평가변수를 정의한다면, 시험의 신뢰성과 타당성이 보다 커질 수 있다. 예방용 또는 치료용 mAb에 대한 임상시험의 임상적 평가변수를 결정하는 시점에는 구체적인 고려사항이 필요하다. 치료용 의약품의 경우, 임상 변수(예: 증상 해소) 및 감염성 바이러스/박테리아 부하 감소를 나타내는 실험실 결과 모두 평가변수로 고려할 수 있다.

mAb 의약품이 2상 시험에서 다른 치료 선택지가 없는 중대하거나 생명을 위협하는 상태에 대해 유망한 임상적으로 관련 있는 평가변수를 나타내거나 공중보건 위기상황에서 사용할 목적일 경우에는 제한된 데이터에 기반하여 승인하고 이후에 시판 후 시험을 통해 확증적 유효성 데이터를 제공하는 것이 가능할 수 있다.

### (3) 3상 시험

3상 대조 임상시험은 감염 위험이 있거나 감염 진단이 확인된 환자 모집단에서 mAb의 유익성을 평가하도록 설계된다. 이러한 시험은 2상 시험에서 확립된 일차 및 이차 평가변수에 대해 선정된 용량 및 투여 용법에서 유효성을 확립하고 의약품의 안전성을 추가로 평가하고, 잠재적 부작용을 모니터링하기 위해 수행된다.

시험군 규모는 다음과 같은 요인에 따라 결정한다: (a) 활성 대조약 또는 위약 대비 관심대상(평가변수)의 효과 정도, (b) 임상시험 시점에 지역사회 내 감염성 질환 발생률, (c) 시험 모집단의 특성, (d) 시험 설계. 확증적 3상 임상시험은 일차 평가변수를 충족하고 통계 분석 전략과 일치하도록 적절한 규모를 갖추고 진행한다.

일반적으로 결과가 관련이 있고 다양한 모집단에서 복제될 수 있다는 점을 입증하는 2건의 확증적 시험이 선호된다. 일부 경우에는 통계적으로 강력하고 임상적으로 관련된 결과를 가진 잘 대조된 확증 3상 시험 1건이 의약품의 시판 승인을 획득하는 데 충분할 수 있다. 그러나 그러한 결과는 작용 기전, 2상 시험 결과 및 표적 모집단 및 적응증을 정의하는 데 도움이 될 수 있는 동일한 mAb 의약품으로 수행한 다른 시험에서 획득한 모든 보충 정보로 뒷받침되어야 한다. 다른 경우에, 결과가 복제될 수 있다는 것을 입증

하기 위해 이차 확증적 시험이 필요할 수 있다.

#### (4) 인체유발시험 (Human challenge trials)

인체유발시험은 예방적 또는 치료적 병원체 표적 mAb의 유효성을 평가하기 위해 시험대상자에게 감염원을 의도적으로 유발시키는 임상시험이다. 이러한 시험은 일부백신의 임상 평가에 유용하다는 점이 입증되었고, 특히 모집단에 대규모 3상 시험을 수행하거나 응급 사용 승인을 지원하기 위한 사례가 충분하지 않거나 동물 모델을 사용할 수 없는 경우, 일부 감염성 질환에 대한 mAb에 대해 유사한 임상적 뒷받침을 제공할 수 있다.

그러한 시험은 시작에 앞서 강력하고 철저한 위험 평가 및 윤리적 평가가 필요하다. 위험이 낮은 감염(사망률이 낮은 감염, 쉽고 객관적으로 감지할 수 있는 급성 발병, 또는 장기적이거나 후기 발병 징후가 없는 감염) 및/또는 효과적인 치료가 존재하는 감염의 경우, 인체유발시험을 수행하는 것이 현실적일 수 있다. 그러나 치명률이 높거나 효과적인 치료가 없는 감염에 대해 이러한 시험을 수행하는 것은 권장되지 않는다. 감염과 연관된 위험을 줄이기 위해 치명도가 낮거나 약화된 질병 매개체 균주를 사용하는 것이 가능할 수 있으나, 그 경우 야생형(wild-type) 유기체 대비 균주에 대한 mAb의 결합 친화성을 결정하고 그 결과를 제출 시 포함한다.

인체유발시험에 사용된 병원체와 관계없이, 전체적으로 특성이 잘 규명되고 표준화된 문제 균주 및 용량을 사용하는 것이 중요하다.

### 5) 안전성

mAb 의약품의 안전성에 관한 지속적인 평가는 전체 임상시험 단계에서 중요한 요소이다. mAb는 일반적으로 매우 우수한 안전성 프로파일을 가지고 있으나, 각 의약품은 고유한 제품이므로 독립적으로 고려한다. 비임상 개발 중 수행하는 동물시험을 통해 인체에서 발생할 수 있는 모든 이상사례를 밝힐 수는 없다. 동물을 대상으로 한 안전성 실마리 정보가 없다고 해서 인체에서의 안전성 문제를 배제할 수는 없다.

그러므로 FIH 시험에는 적절한 간격의 점진적인 용량 증가, 새로운 데이터의 추가 검토(ad hoc review) 및 중단 기준을 포함하는 위해성 완화 및 위해성 관리 전략이 있어야 한다. 감염성 질환에 대한 mAb의 경우, 잠재적인 과민증, 자가면역 및 면역 복합체 문제, 그리고 ADE 가능성에 주의한다. 이러한 특성이 문제가 될 가능성은 비임상 평가를 통해 최대한 배제한다.

임상시험 중 충분한 수의 시험대상자로부터 안전성 데이터를 획득하여 약물이상반응 (adverse drug reaction, ADR)의 유형, 빈도 및 중증도를 포함한 의약품 안전성 프로파일을 특성 규명 및 정량화한다. 일부 경우에는 의약품이 검사되었고 시험 환경이 충분히 유사한 다수의 임상시험으로부터 획득한 안전성 데이터를 고려하는 것이 가능하다.

시간이 지남에 따라 가능한 ADR의 프로파일 변화를 평가하고, 잠재적으로 지연된 ADR을 포착하기 위해, 안전성 평가는 의약품 투여 후 합리적인 기간 동안 지속되어야 하고, 의도된 mAb 활성 기간 및 그 반감기를 고려해야 한다. 그러나 의약품 개발 및 평가의 이 단계에서는 드물게 발생하는 이상사례를 검출할 가능성이 낮다.

mAb가 독소와 접합된 경우, 바람직하지 않은 조직 표적화 및 독분해로 인한 독소 배출이 주요한 안전성 문제이다. 따라서 그러한 접합 mAb를 투여받는 환자에서 독소 효과 가능성에 대해 더 빈번하게 모니터링한다.

#### (1) 면역원성

예방용 또는 치료용 mAb의 면역원성은 유의한 문제가 될 수 있으며, 임상 개발 전 과정에서 이를 모니터링해야 한다. mAb에 대한 면역 반응은 시험자마다 다양할 수 있고, 임상적 효과가 거의 또는 전혀 없을 수 있거나 의약품의 안전성 및/또는 활성을 유의하게 방해할 수 있다. 따라서 ADA 역가 모니터링 및 면역 활성 모니터링은 mAb의 안전성 및 활성을 평가하고 그 반복 투여와 관련된 임상시험계획서를 설계하는 데 있어 매우 중요하다.

의약품 면역원성은 환자, 질환 및 의약품 요인의 영향을 받을 수 있다. 개인이 특정 유형의 면역 반응을 나타낼 수 있는 환자 관련 요인에는 유전적 구성, 기존 면역, 면역 상태 및 면역 조절 요법 과거력이 포함된다. 투여 관련 요인에는 투여 일정 및 투여 경로가 포함된다. 면역반응 가능성에 영향을 미칠 수 있는 의약품 관련 요인에는 내인성 인간 면역글로블린, 제조 공정, 의약품 번역 후 변형, 제형 및 안정성 특성 규명이 포함된다.

이 의약품 등급에는 항면역글로블린 시약과 관련된 표준 분석 형식이 적합하지 않으므로, ADA를 검사하는 분석 개발은 방법론적으로 어려울 수 있다. mAb 구조에 따라, 투여한 mAb 의약품과 구분할 수 있는 ADA 분석을 개발한다.

## 6) 특수 집단

모든 임상 개발 프로그램에서와 마찬가지로, 적응증과 관련된 경우 특수 집단을 대상으로 한 시험이 예상된다. 여기에는 질병에 더 취약할 수 있는 고령자나 소아(각각 COVID-19 또는 호흡기세포융합바이러스 등) 등이 포함될 수 있다. 따라서 이러한 특수 집단에서 감염성 질환의 특성과, 이러한 질환을 고유하게 만드는 모집단의 특성을 모두 정의하는 것이 중요하다.

### (1) 소아

소아에서 필요한 안전성 시험의 범위는 성인 및 다른 연령대의 소아로부터 외삽이 가능한지 여부에 따라 달라진다. 신생아, 영아 및/또는 소아에 대한 위험이 보다 큰 질병을 표적으로 하는 일부 mAb는 의약품 개발을 시작할 때부터 소아에서의 사용을 위해 설계되기도 한다. 평가는 적합한 연령군을 대상으로 해야 하며, 일반적으로 더 나이가 있는 소아에서 시작한 후 어린 소아로 확장하고, 이후 영아에서 수행하는 것을 권장한다.

타당한 경우, 성인에서 소아 환자로 유효성 데이터를 외삽하는 것은 PK 및/또는 PD 데이터를 기반으로 할 수 있다(예: 유사한 mAb 노출에 대해 유사한 효과를 기대할 수 있을 경우). 그러나 소아에 대한 안전성 데이터를 언제나 성인 시험에 외삽할 수 없으며, 추가 시험이 필요할 수 있다. 성인과 소아 집단 간에 이상사례 프로파일의 차이가 나타날 수 있다. 따라서 소아 집단을 대상으로 한 mAb의 안전성 데이터를 그 사용이 명백히 부적절하지 않는 한 생성한다.

임상 개발 중, 소아 시험의 시점은 의약품, 예방 또는 치료되는 질병의 유형, 안전성 고려사항(동물에서의 발육기 독성시험의 필요성 포함) 및 대체 치료의 유효성 및 안전성 등에 따라 달라진다.

### (2) 고령자

고령자 집단이 mAb 의약품을 사용하지 않는 경우를 제외하고, 임상 개발 중 고령자 집단에서 이러한 의약품의 안전성을 조사해야 한다. 고령자 집단에서의 부작용은 보다 중증이거나 내약성이 덜 양호할 수 있으며, 젊은 모집단에 비해 더 중대한 결과를 초래할 수 있다.

따라서 고령자에서의 mAb의 PK 프로파일, 유효성, 역가 및 안전성이 보다 젊은 성인에서와 다른지 확인하는 것이 중요하다. 다른 것으로 확인되는 경우, 고령자와 보다 젊은

환자 간의 치료 효과, 용량 반응 및 안전성을 비교할 수 있도록 주요 3상 또는 2/3상 임상시험에서 노인 하위 모집단이 충분히 대표되거나, 별도의 시험에서 조사한다. 고령자 집단에서의 투여를 뒷받침하기 위해 모집단 PK 모델링 및 시뮬레이션 PK 데이터를 사용할 수도 있다.

### (3) 임신 중 평가

임신 중 임상시험이 허용되는 경우, 임신한 시험대상자를 선정하는 것은 산모, 태아 및 신생아에 대한 잠재적 유익성-위해성 평가와 비임상시험(배태자 및 임신 단백질 표적을 포함하는 조직 교차반응 시험 등) 및 성인을 대상으로 한 임상시험에서 획득한 안전성 데이터에 기반한다.

mAb의 태반 통과 프로세스와 가능성에 대한 이해는 임신 중 투여 위험을 평가하는데 도움이 될 수 있다. 면역글로불린 G1(IgG1)의 불변 영역(Fc)을 함유하는 mAb의 경우, 신생아 Fc 수용체가 없으므로 임신 첫 20~22주 동안 최소한의 활성 태반 통과가 있을 수 있다. 그러나 태반을 통과하는 mAb 수송은 임신 3기로 갈수록 유의하게 증가한다.

임신 중 투여한 모든 mAb의 유효성과 안전성을 확인하기 위한 장기간 관찰 시험이 권장된다. 그러한 시험은 mAb 의약품에 대한 임신 중 노출이 신생아에게 위험한지 여부와, 그러한 위험이 노출 시기에 따라 달라지는지 여부를 평가하는데 도움이 될 것이다. 임상시험에 임산부를 포함하는 모든 경우에는 식약처와 논의한다.

임신 중 임상시험용 mAb를 실수로 투여했거나 mAb 투여 직후에 임신이 확인된 경우, 산모와 영아에 대한 추적관찰을 출생 후까지 지속해야 하며, 그 소견을 의약품 제출 자료목록의 일부로 제출한다.

## 7) 제조 및 제형 변경사항

의약품 개발 중 제조 및 제형 변경이 예상된다면, 최종 제조(상용) 공정에 따라 제조된 mAb를 사용하여 3상 시험을 수행해야 한다. 상용 목적의 의약품을 이용할 수 없거나 변경된 경우, 변경사항이 의약품의 임상 성능에 영향을 미치지 않았다는 것을 확인할 수 있도록 임상 의약품 및 상용 의약품 간의 동등성 비교를 수행해야 할 수 있다. 그러한 동등성 비교는 일반적으로 단계별 접근법을 따르며, 유효성분과 관련 중간체의 품질 특성을 비교하는 것으로 시작한다. 그러나 이는 일상적인 출하 검사에 국한되어서는 안되

며, 문제가 되는 의약품 및 공정 변경사항에 적합한 분석법을 사용하여 보다 광범위한 특성 분석 매개변수를 함께 포함한다. 의약품의 임상적 특성에 영향을 미칠 수 있는 차이가 확인된다면 비임상 및/또는 임상 가교 시험(예: PK/PD 시험 및 가능할 경우 면역원성 시험)이 필요할 수 있다.

## 8) 제4상 및 시판 후 조사

mAb의 안전성이나 유효성 또는 두 가지 모두에 대해 추가 정보를 획득하기 위해 mAb를 추가로 평가하는 4상 시험이 필요할 수 있다. 이는 특히 의약품이 응급 사용 승인을 받았거나 시판 후 합의(post-approval commitment)가 있는 비전통적인 규제 경로를 통해 평가하여 허가조건 등이 있는 경우 필요하다. 4상 시험은 mAb를 보다 다양한 모집단(예: 인종이나 지리적 위치 관련) 및/또는 이전에 감염원에 노출된 집단에서 평가할 기회를 제공할 수 있다. 문헌을 통해 제공되거나 다른 국가에서 수행된 시험에서 유래한 것과 같은 실사용(realworld) 증거 또한 뒷받침 증거를 제공할 수 있다. 도피 변이(escape variant)가 나타날 것으로 예상되는 경우에는, 병원체의 새로 확인된 변이 균주에 대한 mAb의 활성을 검사하거나 ADE를 모니터링하기 위해 시판 후 조사(Post-marketing surveillance) 또한 수행한다.

## 9) 통계적 고려사항

통계적 고려사항은 ICH E9 임상시험의 통계적 원칙 가이드라인에서 확인할 수 있다.

## 10) 약물감시 및 위해성 관리 계획

신청자는 특정 mAb 의약품 및 사용목적과 관련된 위험을 반영하는 활동을 포함하도록 약물감시 시스템 및 위해성 관리 계획을 개발한다. 그러한 위험에는 잠재적인 면역원성, 독성, ADE 또는 유행 바이러스 변이체 또는 항생체 내성 박테리아에 대한 유효성 감소가 포함될 수 있다. 위해성 관리 계획을 식약처에 제출하고 승인이 필요하다.

이 계획은 특정 감시를 수행해야 하는지 여부와 관련 정보가 위험을 최소화할 수 있는지에 대해 언급한다.

신청자와 처방자는 mAb 의약품을 통해 혜택을 받을 가능성이 가장 높은 환자들의 mAb 의약품 활용을 촉진하도록 권장된다. 뿐만아니라, 국소 순환 병원체에서 mAb 표적

의 유전체 확인 및 특성 규명은 항생제 스텐어드십(antimicrobial stewardship) 및 약물 감시(pharmacovigilance)를 강화할 수 있다.

## 부록. 공중보건 위기상황 중 감염성 질환에 대한 mAb의 약식 제출과 관련된 고려사항

공중보건 위기상황 중, 의약품 이용 가능성을 촉진하기 위해 약식 제출을 통해 뒷받침되는 감염원에 대한 mAb 의약품 검토 및/또는 조건부 시판 허가를 고려할 수 있다. 이 프로세스에는 약식 제출을 검토할 수 있고 고려할 수 있는 조건을 설명하는 적합한 규제 체계가 필요하다.

모든 상황과 모든 규제 기관에 적용할 수 있는 최소한의 비임상 및 임상시험 요건에 대해 자세히 설명하는 공통적인 규제 경로를 설명하는 것은 불가능하지만, 공중보건 위기상황에서 의약품 개발 시간을 단축하기 위해 개발된 한 가지 전략은 비임상 및 임상시험을 병렬로 수행하는 것 이외에도 1/2상 및/또는 2/3상 임상시험을 중첩하거나 결합하여 수행하는 것이다. 전체 시판허가 요건이 충족될 때까지 완전한 비임상 및 임상 프로그램이 지속된다는 이해에 대한 합의와 일정, 시판 후 기대치를 명확히 하기 위해 진행 중인 논의를 계속해야 한다. 논의 중 추가로 고려할 사항은 상황에 따라 다르지만, 다음 요건을 포함할 수 있다.

- (a) 유행 병원체 균주에 대한 mAb의 친화성 모니터링
- (b) 팬데믹이 진행되는 동안 mAb 의약품 개발 계획 검토(예: 변이체 균주가 나타나는 경우 확증 시험을 완료하기 어려움)
- (c) 임상 데이터 패키지를 뒷받침하는 실사용 증거 및 실사용 데이터 사용.

mAb 제조에 플랫폼 기술을 사용하여 생산 공정 및 품질관리 방법을 확립하고 밸리데이션하는 데 필요한 개발 시간을 줄이는 것을 고려할 수 있다.

공중보건 위기상황 시에는 감염성 질환에 대한 mAb의 1상 임상시험 개시를 합리적으로 지지할 수 있도록 비임상시험을 최소한으로 결정하는 것이 중요하다. 감염 및 표적 항원의 생물학 이외에도 후보 mAb 의약품의 특성 및 신규성을 고려한다. 규제당국은 임상 경험이 거의 없거나 전혀 없는 후보 의약품에 대해 보다 많은 양의 독성 데이터를 요청할 수 있다. 이러한 경우, 비임상시험은 의약품 투여로 인해 발생할 수 있는 예상하지 못한 직간접적인 결과에 중점을 둔다. 모든 제한적인 비임상 독성 데이터세트는 우수한 품질을 갖추며, 비임상시험관리기준의 원칙에 따라 관련 동물종에서 가능한 한 최대한 생성되어야 한다는 점이 매우 중요하다.

진행 중인 독성시험의 중간 데이터와 감사를 받지 않은 독성시험 보고서 초안 제출은 1상 시험 진행을 뒷받침하기에 충분할 수 있다. 규제당국은 독성시험이 생존에 관한 즉각적인 효과, 필수 생리학적 기능, 조직병리학 데이터, 안전성 약리학, 국소 내약성 및/또는 TK 평가를 포함하도록 요구할 수 있다. 임상시험이 최소한의 안전성 데이터 패키지에 대해 개시된 경우, 임상 개발과 함께 비임상 프로그램을 지속한다. 약식 비임상 패키지에는 조직 교차반응 시험, PD 개념증명 시험 및 확증 독성시험을 포함 한다. 확증 비임상 독성시험은 응급 치료를 위해 제안된 임상 표적 모집단을 반영하는 연령의 약리학적으로 관련 있는 동물 종에서 수행되어야 한다는 것이 강조된다(예: 주로 고령자에게 영향을 미치는 팬데믹 병원체에 대한 성체 동물 사용, 주로 소아에게 영향을 미치는 팬데믹 병원체에 대해서는 미성숙 동물 사용).

동물 모델에서의 PK 평가는 인간 PK 데이터가 충분할 것으로 기대되고 이용 가능해지는 경우 생략할 수 있다. 또한 약식 제출 시 생식 독성 시험 및 발암성 위험 평가를 생략할 수 있다. 그러나 생략 시 이에 대한 과학적 근거를 제출하는 것이 권장된다. 응급 치료의 표적 모집단이 소아가 아닌 경우, 데이터 격차가 이후 소아에서의 mAb 사용 승인에 앞서 비임상 발육기 독성시험 및/또는 임상 데이터/경험으로 해결되어야 한다는 점을 이해하는 경우 발육기 독성시험을 생략할 수 있다.

마찬가지로, 대규모 3상 유효성 시험은 임산부 등록 없이 엔데믹 지역에서 승인될 수 있다. 그러나 식약처는 3상 시험의 결론이 나오기 전이나 다른 임상시험에서의 등록을 통해 최종적인 임산부 등록을 뒷받침하기 위해 발달독성 시험을 병행하여 수행할 것을 요구할 수 있다.

공중보건 위기상황 중 감소한 독성 데이터세트의 사용으로 인해 mAb 의약품의 안전성에 대한 확신이 줄어들게 되므로, 반복투여독성시험의 후기 시점에 관찰된 효과 지연에 관한 모든 데이터, 조직병리학적 데이터 및 최종 서명된 보고서 등 추가적인 비임상 데이터가 이용 가능해지는 대로 제출한다. 전체 시판허가 신청 시점에 mAb에 적합한 완료된 비임상 데이터를 제출하거나 다른 방식을 통해 신청의 타당한 근거를 적절히 제시한다.

일반적으로 감염성 질환에 대한 임상시험용 mAb의 1상 및 2상 시험은 초기 안전성 정보를 제공하고 최적 용량을 결정할 것으로 예상된다. 공중보건 위기상황 중, 식약처는 초기 안전성 데이터베이스를 늘리고 최종 표적 모집단과 유사한 시험 모집단을 사용하여 2상 임상시험을 제 때에 개시할 수 있도록 보다 큰 규모의 1상 임상시험을 권장하는 것

을 고려할 수 있다. 이는 시험기관을 기존보다 많이 등록함으로써 가능하다.

질병 역학은 3상 시험의 시기 및 설계에 큰 영향을 미칠 가능성이 있다. 질병이 발생하고, 사용 가능한 예방 백신이나 다른 의약품이 없는 경우, mAb 평가는 여전히 단계적 접근 방식의 원칙을 준수해야 하지만, 임상시험 단계를 중첩하여 진행하도록 간격을 줄일 수 있다. 예를 들어, 임상 개발 일정을 단축하기 위해 최종 시험 보고서의 데이터가 아닌 초기 단계 시험의 중간 안전성 데이터에 기반하여 3상 시험을 개시할 수 있다.

mAb 의약품은 외부(비내인성) 항원을 대상으로 하므로, 초기 유익성-위해성 고려사항은 기저 질환이 있는 사람의 안전성 프로파일에 유리할 수 있다. 따라서 질병 발생, 에피데믹 또는 펜데믹 상황에서 새로운 병원체의 위험이 더 높은 모집단을 포함하도록 시험 선정 기준을 조정하는 것을 고려해야 한다(예: 면역저하자, 또는 심작, 호흡, 신장 질환이 있는 환자).

2상 및 3상 임상시험은 전향적으로 계획된 적응형 기능으로 설계되어 사전에 명시된 시험 중간 시점에 축적된 데이터 평가를 기반으로 설계 또는 분석을 변경하는 것이 허용될 수 있다. 그러한 적응형 기능은 시험을 보다 효율적으로 만들 수 있으나, 통계 계획이 복잡하다는 단점이 있다.

공중보건 위기상황의 특성이 mAb 제품의 유익성-위해성 균형에 영향을 주어 보다 신속한 개발 및 조건부 승인을 정당화하는 경우, 이후 전체 시판허가를 위해 의약품을 제출하기로 결정한 경우 의약품 신청자는 위기상황이 아닌 경우 새로운 mAb에 필요한 것과 동일한 표준에 따라 전체 개발 작업을 완료한다.

## 약어 목록

<b>ADA</b>	anti-drug antibody, 항약물항체
<b>ADCC</b>	antibody-dependent cellular cytotoxicity, 항체의존성 세포독성
<b>ADCP</b>	antibody-dependent cellular phagocytosis, 항체의존성 세포포식작용
<b>ADE</b>	antibody-dependent enhancement (of disease), (질환의)항체의존성 면역증강
<b>ADR</b>	adverse drug reaction, 약물이상반응
<b>CDC</b>	complement-dependent cytotoxicity, 보체의존성 세포독성
<b>COVID-19</b>	coronavirus disease 2019, 2019 코로나바이러스
<b>Fab</b>	fragment antigen-binding (region), 항원단편결합(영역)
<b>Fc</b>	fragment crystallizable (region), 결정화단편(영역)
<b>FIH</b>	first-in-human, 최초인체대상
<b>ICH</b>	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 의약품 규제 국제조화회의
<b>mAb</b>	monoclonal antibody, 단클론항체
<b>MED</b>	minimum effective dose, 최소유효량
<b>NRA</b>	national regulatory authority, 국가규제당국
<b>PD</b>	pharmacodynamic(s), 약력학
<b>PEP</b>	post-exposure prophylaxis, 노출 후 예방
<b>PK</b>	pharmacokinetic(s), 약동학
<b>PrEP</b>	pre-exposure prophylaxis, 노출 전 예방
<b>SARS-CoV-2</b>	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, 중증급성호흡기증후군2
<b>TK</b>	toxicokinetic(s), 독성동태

## [참고문헌]

1. Guidelines on the nonclinical and clinical evaluation of monoclonal antibodies and related products intended for the prevention or treatment of infectious diseases, WHO, 2023

# 감염병 예방 및 치료용 단클론항체의약품 비임상 및 임상 평가 가이드라인 (민원인 안내서)

---

발 행 일 2023년 12월

발 행 인 박윤주

편집위원장 최영주

편 집 위 원 김호정 오우용 도희정 진미령 김영은 최예진 전설희 김효진  
강소영 임형섭 이은선 김지영 방주연 전보라 이지영 손민지

발 행 처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

---



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원