

14-1호

주요국 의약품 규제



# 동향브리프

ADC 신약 연구개발 및 국내외 안전 규제 현황

바이오시밀러 연구 개발 현황

의약품 허가제출자료에 in silico 모델링 포함 사례

2024년 10월



## CONTENTS

### 의약품 규제 동향 브리프는?

1. 이 동향 브리프는 식품의약품안전평가원 용역연구과제 <의약품 안전관리를 위한 주요국의 규제·산업 동향 분석 연구>의 일부로 수행되었습니다.
2. 이 동향 브리프는 주요국의 의약품 안전관리의 최근 동향에 관한 정보 제공을 목적으로 하며, 식약처의 현안 과제와 관련된 대안을 제시하고자 하는 것은 아닙니다.
3. 이 동향 브리프에는 특정 주제에 대해 종합적으로 작성된 기획 원고와 최근 의료제품 규제소식(동향 단신)을 담았으며, 모든 원고는 이 브리프를 위해 최초로 작성되었습니다.
4. 기획 원고의 본문은 모두 참고자료를 바탕으로 하여 작성되었고, 서론 및 시사점은 본문의 내용과 관련한 연구진의 소견을 일부 포함하여 작성하였습니다.
5. 동향 단신은 출처에서 수집된 정보를 요약하여 작성되었습니다.
6. 각 원고의 내용에 관한 상세한 정보는 원고별 참고자료 또는 출처를 통해 확인 가능합니다.

## 기획 원고

🔗 항체-약물 접합체(Antibody-drug conjugates; ADC) 연구개발 현황	1
🔗 바이오시밀러 연구개발 현황	51
🔗 의약품 허가제출자료에 <i>in silico</i> 모델링 포함 사례	89



# 항체-약물 접합체(Antibody-Drug Conjugates; ADC) 연구개발 현황

- 항체-약물 접합체(Antibody-drug conjugates; ADC)는 항체, 링커 및 세포독성 약물 (페이로드)로 구성되어 있다. 항체는 종양세포에 발현하는 항원과 결합하여 ADC를 종양세포 내에 내재화시키는 역할을 한다. 종양세포 내부에서 항체로부터 방출된 세포독성 약물은 다양한 작용기작을 통해 종양세포 살상 효과를 나타낸다. 링커는 항체 및 세포독성 약물을 이어주는 접합 기능을 갖는 화학구조를 가진다.
- ADC는 기존의 단일클론 항체와 세포독성 화학요법제의 단점을 보완하여 종양에 특이적으로 세포독성 약물을 전달함으로써 안전성과 효능을 높일 수 있다. 그러나 종양 내 이질성으로 인한 치료 효과 감소, 비특이적 약물 방출로 인한 독성, 항암제 내성 및 심각한 약물 관련 부작용 등을 해결하기 위한 혁신적인 연구가 진행 중이다.
- 본 기고문은 표적 항원 발굴과 항체 공학을 통한 항체 변형, 링커 및 페이로드 발굴과 접합 기술 분야에 걸친 ADC의 최신 연구개발 현황을 소개하고자 한다.

## 1. 서론

- 암치료제로서의 화학요법제 중 세포독성 항암제는 지난 수십 년 동안 꾸준히 사용되어 있다. 고전적인 화학요법은 DNA 합성 또는 세포 대사를 저해하는 저분자 화합물을 사용하여 종양세포를 직접적으로 공격하거나 세포 분화 및

증식을 억제하여 종양세포를 사멸시킨다. 이러한 약물 작용기작에 근거하여 세포독성 항암제라는 명칭으로 분류된다.

- 세포독성 항암제는 작용기작상 암세포 뿐 아니라 정상세포도 공격하기 때문에 심각한 부작용을 무질한 생존율로 대표되는 치료성공률이 낮다. 따라서 항암 신약개발의 미충족의료수요는 정상세포 대비 종양세포 선택성을 획기적으로 높이는 것이라 할 수 있다. 종양세포 표적화 능력은 단일클론항체 의약품에서 구현되었는데, 이들은 매우 정교한 항원-항체 면역반응에 근거한 항체의 표적(즉, 항원)특이성에 착안하여 인위적으로 디자인된 항체이다.
- 1975년에 개발된 하이브리도마(hybridoma; 사람 암세포와 항체생산 형질세포의 접합형) 항체 생산법 덕에 우수한 균질성과 항원 결합능을 보유한 **단일클론항체(monoclonal antibody; mAb)** 생산 효율이 증가하면서 수 많은 mAb 의약품이 기존의 저분자 화합물로는 접근할 수 없었던 다양한 암 및 자가면역 질환 등에 적용되기 시작하였다.
- mAb의 종양세포 표적능과 세포독성 저분자 화합물의 세포 살상 능력을 결합한 **항체-약물 접합체(antibody-drug conjugates; ADC)**는 항체가 세포독성 항암제를 정상세포 대비 종양세포에 특이적으로 전달해줄 수 있는 장점을 가진다. 이로써, 세포독성 저분자 화합물의 치료영역(therapeutic index; TI)를 늘려 부작용을 크게 줄일 수 있다. ADC의 작용 기전 및 구조적 특징은 본 기고문의 2장을 참고하기 바란다.
- ADC 신약 개발은 약물의 구조 자체에 내재하는 기술적 복잡성 및 제조의 난이성때문에 진입장벽이 매우 높은 의약품 모달리티에 해당한다. 또한 비임상



및 임상시험의 난이도 또한 다른 종류의 모달리티 의약품 및 적응증 질환 대상 의약품 개발시보다 난이도가 높다.

- FDA의 승인을 받은 첫번째 ADC는 Pfizer의 Myotarg (Gemtuzumab ozogamicin; 2000년)이며, 이후 현재까지 총 13개의 FDA 승인을 받은 ADC가 출현하였다. FDA 승인을 받은 ADC 의약품의 구성 요소, 적응증 및 기술적 특징은 본 기고문의 3장을, 새로운 ADC의 연구개발 현황은 본 기고문의 4장을 참고하기 바란다.
- 전 세계적인 암 발병률의 증가와 더불어 ADC 시장 역시 크게 증가할 것으로 예측된다. 2040년까지 매년 2,750만 건의 새로운 암 사례가 발생할 것으로 예측되며<sup>1)</sup>, ADC 연구개발 활동 증가, 신규 ADC 승인 증가, 새로운 표적치료제 개발 등이 ADC 부문의 성장을 이끄는 핵심요소이다.
- Myotarg의 경우, ADC로서 기대했던 낮은 부작용이라는 장점이 구현되지 않아 시장에서 자진철회하였다가 저용량으로 2017년 재출시되었다. 이렇게 ADC도 초기에는 매출면에서 부진하였으나 그 효능이 점차 입증되면서 2019년 이후 여러 ADC가 시장에 나오면서 시장 규모가 급속도로 확대하고 있다.
- 다이치 산료의 Enhertu (Trastuzumab + deruxtecan)는 출시후 3년만에 12억 3,400만불 매출액을 달성하는 괄목할만한 성장을 보여주었다. 2023년 ADC 시장 규모는 97억불로서 2022년 73억불 대비 30% 성장하였으며 2028년에는 그 시장규모가 300억불에 이를 것으로 전망된다.<sup>2)</sup>

1) "Cancer Facts & Figures 2024" Atlanta; American Cancer Society American Cancer Society.

## 2. ADC 개요

### ■ ADC 구성 요소

- ADC는 항체, 세포독성 약물 및 이 둘을 연결하는 링커의 세 가지 요소로 구성되었다(그림 1a).
- ADC 요소 중 **항체**는 치료 표적인 종양세포 표면에 발현되는 항원을 분자수준에서 인식한다. 항체가 인식하는 종양세포의 분자가 바로 항원이다. 치료적 효과를 위해서 항원은 약물표적으로서의 조건을 충족해야 한다. 가장 중요한 조건은 항체의 표적이 되는 항원이 정상세포 대비 종양세포에 과발현되어야 한다.
- ADC 요소 중 **링커**는 순환 중 안정성과 표적내에서 페이로드 방출을 가능하게 하는 중요한 구성요소이다. 생체내에서 절단 유무에 따라 비절단(non-cleavable) 및 절단(cleavable) 링커로 구분한다. 비절단 링커로 연결된 페이로드는 리소좀에서 항체가 분해된 후에야 세포질로 방출된다. 따라서, 순환 중 높은 안정성을 보이는 장점이 있다. 하지만, 약물이 떨어져나가지 않은 ADC 자체로 효능에 큰 영향이 없는 경우에 적용할 수 있다.
- 절단 링커를 사용한 ADC는 승인된 ADC 의약품의 약 80%에 해당한다. pH, 산화환원 환경 및 효소에 의해 절단되는 화학구조가 링커로 개발된다. 이외에 다양한 방식의 절단 링커가 연구개발 중이다(4장 참조).

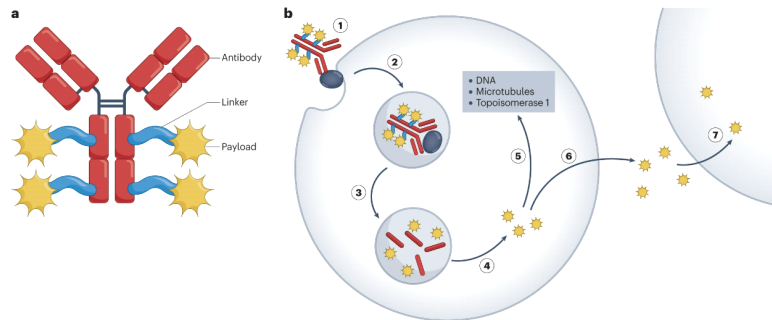
2) “Antibody Drug Conjugate Market Size and Segments Analysis Report” \ Towards Healthcare, July 2024.



- 종양세포를 사멸하는 역할을 하는 세포독성 약물 즉, **페이로드**는 미세소관 억제제(microtubule inhibitor; 또는 튜블린 저해제), DNA 손상제(DNA damaging agent) 및 topoisomerase I 저해제로서 작용한다.

### ■ ADC 작용 기작

- ADC는 항원-항체간의 특이적인 분자적 인식에 기반하여 약물을 표적세포에 정확히 전달함으로써 표적세포를 사멸하는 것이 기본적인 작동원리이다.
- ADC-항원 복합체는 세포내이입 과정을 통해 내재화되어 세포내에서 엔도솜을 형성한다. 성숙된 엔도솜은 리소솜과 융합되는데 이 구조물 내에서 ADC가 분해되어 세포독성 약물이 방출되면서 종양세포가 사멸된다(그림 1b).



[그림 1] ADC를 구성하는 3가지 요소 및 항암 작용 기작<sup>3)</sup>

(a) ADC는 단일클론항체, 링커 및 세포독성 약물(페이로드)의 세 가지로 구성된다. (b) ADC 작용 기작을 7단계로 나누어 살펴보면 아래와 같다:

- ① 표적세포에 존재하는 항원과 ADC 항체의 분자적 인식 및 결합
- ② ADC-항원 복합체의 내재화(internalization) 및 엔도솜 형성
- ③ 리소솜 안에서 항체 분해 및 링커 절단을 통한 약물 유리
- ④ 세포질 내 약물 방출
- ⑤ 페이로드가 세포내 표적(튜블린, DNA, topoisomerase)과 상호작용을 통해 세포사멸 효과
- ⑥ 근접세포로 페이로드 유입
- ⑦ 근접세포 사멸 효과(Bystander effect)

3) Dumontet et al. Antibody-drug conjugates come of age in oncology (2023). Nature Reviews Drug Discovery, 22, 641-661.



## ■ ADC 치료제의 한계점

- **비특이적 독성(Off-target Toxicity):** ADC 치료제는 특정 항원에만 결합하는 항체를 사용하지만, 암세포뿐만 아니라 정상 세포에서도 그 항원이 발현될 수 있다. 따라서, 정상 세포도 ADC의 공격을 받을 수 있다. 또한, 순환 중 약물 방출로 인해 암세포가 아닌 정상 세포가 ADC에 노출될 수 있다. 이는 심각한 부작용으로 이어질 수 있다. 간, 신장, 안구 등의 장기 손상, 저혈소판증, 말초신경병증 등의 심각한 부작용이 초래되기도 한다.
- **약제 내성(Drug Resistance):** 암세포는 시간이 지남에 따라 대부분의 약제에 대해 내성을 발현한다. ADC 치료제 역시 약제 내성이 보고되었다. 이러한 내성은 암세포가 항체 표적 항원을 덜 발현하거나, 약물을 세포 내부로 효율적으로 흡수하지 못하거나, 세포 내에서 약물의 분해가 촉진되기 때문이라고 알려져 있다. 약제내성은 대부분 내성 발현 기작을 찾아내더라도 실제 내성 극복 치료 전략을 적용하기 위해 임상개발을 거쳐야 하는 등 승인된 치료법을 개발하기까지 상당한 시간과 비용이 소요된다.
- **링커 불안정성:** 링커가 순환중 불안정할 경우, ADC가 목표 세포에 도달하기 전에 체내에서 페이로드가 조기에 방출될 수 있다. 이는 위에 기술한 바와 같은 비특이적 독성의 원인이 되며 정상세포에 영향을 미쳐 심각한 부작용으로 이어질 수 있다. 링커의 안정성 증가, 링커 절단 조절 기술 등이 지속적으로 연구개발되고 있다(4장 참조).
- **복잡한 제조 과정:** ADC의 세 가지 구성요소가 정확하고 안정한 형태로 결합된 최종 원료를 생산하는 것은 높은 기술적 수준을 요구한다. 제조 과정 중에 품질



일관성을 유지하는 것이 어렵다는 점 때문에 ADC 신약개발이 진입장벽이 매우 높은 분야로 인식되고 있다.

- **항원 이질성:** 종양세포 내에서 표적 항원의 발현이 균일하지 않을 수 있다. 즉, 일부 암세포는 항원을 많이 발현하지만, 다른 암세포는 적게 발현하거나 아예 발현하지 않을 수 있다. 이는 치료제에 대한 개인차 및 재발의 원인이 되고 있다. 항원 이질성을 극복하기 위해 병용 투여를 시도하는 노력이 이루어지고 있다. 한편, 신규 표적 항원을 규명하고자 할 때 intra/inter-individual 차이에 대한 연구를 사전에 철저히 수행하도록 권고되고 있다.
- **약물 전달의 비효율성:** 일부 암 조직은 매우 복잡한 구조를 가지고 있어, 항체가 목표 세포에 도달하기 용이하지 않을 수도 있다. 예를 들면, 혈관 투과성이 낮은 종양 조직에서는 ADC가 제대로 전달되지 않을 수 있으며, 약물이 암세포에 충분히 도달하지 않으면 치료 효과가 감소하기도 한다.
- **면역반응 유발:** 항체나 연결체에 대해 면역 반응이 발생하여 알레르기 반응이나 항체 중화 반응이 일어나기도 한다. 항체가 중화된 경우, 치료효과가 감소할 수 있다.
- **높은 가격:** 매우 복잡한 제조 과정과 높은 개발 비용 때문에 ADC 약가는 환자에게 매우 부담스러운 가격이다. 엔허투의 경우 3개 바이알로 구성된 한 사이클 치료의 비급여 약가는 연 8,300만원이다. 2024년 3월 급여가 적용되어 417만원으로 인하되었다. 수 천만원에 달하는 높은 약가는 약제에 대한 환자의 접근성을 제한하는데 결정적인 역할을 하며, 의료인과 환자가 장기적인 치료 계획을 수립하는데 부정적으로 작용한다. 위에서 언급한 바와 같이 ADC 생산의 복잡성과 제조에 요구되는 고난이도 기술 수준 때문에 ADC의 약가가 크게 떨어지기는 현실적으로 불가능한 상황이다.

### 3. FDA 승인받은 ADC 현황

- 지금까지 FDA 승인을 받은 ADC는 총 11개이다(표 1). 최초의 ADC인 Myotarg (2000년 승인)의 경우 안전성 문제로 자진 시장 철회하였고 감소된 용량으로 2017년 재승인을 취득하였다. Blenrep은 2020년 미국 및 EU 승인을 획득하였으나, 효능 부족으로 2023년 2월 결국 자진 시장 철회하였다.
- 12번째 ADC 신약으로 기대되던 Byondis (네덜란드)의 후보물질 SYD 985 (trastuzumab duocarmazine)의 전이성 유방암 적응증에 대한 승인이 2023년 5월 최종적으로 거부되었다<sup>4)</sup>.
- Disitamab vedotin (Aidixi)는 중국의 RemeGen 개발 중인데 2021년 중국 국가약품감독관리국의 승인을 획득하였으며, 미국 승인은 Pfizer사가 수행 중이다. anti-HER2 항체에 MMAE 페이로드를 MC-VC-PABC (절단 링커)로 연결한 ADC이다.
- 전이성 비편평 비소세포폐암 적응증을 목표로 한 AstraZeneca-Daiichi Sankyo의 datopotamab (anti-TROP2 항체) deruxtecan (Dato-Dxd)은 2024년 2월에 FDA Biologics license application (BLA) 접수가 완료된 상황이다. 동일한 ADC는 2024년 4월 전이성 호르몬 수용체 양성/HER2 음성 유방암 적응증에 대한 BLA 접수도 완료된 상황이다. 현재로서는 FDA 승인에 가장 가까운 ADC 신약으로 각광받고 있다.

4)

<https://www.cancernetwork.com/view/fda-issues-crl-for-trastuzumab-duocarmazine-in-advanced-her2-breast-cancer>



## 4. ADC 연구개발 현황

### ■ ADC 연구개발 동향

- 기존 ADC의 한계점인 독성 발현, 낮은 효능, 물성 등을 개선하기 위해 신규 페이로드, 접합 방법(conjugation method), 링커 개발이 이루어지고 있다. ADC 각 구성 요소 별로 연구개발 전략을 요약하자면 아래 표 2와 같다.

### ■ 후기 임상 (2상 이상) 개발 중인 ADC 파이프라인

- 2023년 1월 기준 승인을 이미 받았거나, 중단된 프로그램까지 포함할 때 총 267개의 ADC에 대한 임상개발 현황이 파악되었다. 이 중 중단된 프로그램은 164개로서 약 2/3가 중단됨을 알 수 있다. 4장 연구개발 현황에서 알 수 있는 바와 같이 신규 기술을 접목한 ADC가 전임상 모델에서 괄목한 효능 및 안전성 프로파일을 보였지만 임상 1~1/2상에서는 기대했던 효과 및 안전성 프로파일을 보여주지 못해 개발이 중단된 프로그램이 상당히 많다.
- 2023년 8월 기준 임상 2상 이상 단계에서 개발 중인 파이프라인은 총 22개로서 신규 항원에 대한 항체로 구성된 의약품이 약 절반을 차지하고 있고 약 90%는 고형암을 적응증으로 개발 중이다(표 3).<sup>5)</sup> 약 80%에 해당하는 파이프라인이 절단성 링커 기반이다. 약 40%는 기존 FDA 승인 ADC에 적용되지 않은 신규 페이로드를 보유한 반면, 작용기작은 여전히 두 가지 주류인 미세소관 억제제 및 DNA 손상제에 속한다.

5) Dumontet et al. Antibody-drug conjugates come of age in oncology (2023). Nature Reviews in Drug Discovery, 22(8), 641-661.

항체-약물 접합체, 바이오시밀러, 의약품 허가자료에 in silico 모델링 포함사례  
제14호 2024. 10.

[표 1] 2024년 9월 현재 FDA 승인 받은 ADC 신약

개발사	일반명/코드 (Trade name)	표적항원	접합방법	링크	페이로드	적응증	FDA 승인
Pfizer	Gemtuzumab (Mylotarg)	CD33	Lys (NHS-amine)	Hydrazone (결단)	Calicheamicin (DNA)	급성 골수성 백혈병	2000, 2017
Seattle Genetics, Millenium, Takeda	Brentuximab vedotin (Adcetris)	CD30	Cys (maleimide-thiol)	MC-VC- PABC (결단)	MMAE (tubulin)	홀지킨 림프종, 전신성 악형성 대세포 림프종	2011
Roche	Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla)	HER2	Lysine (NHS- amine)	SMCC (비결단)	DM1 (DNA)	HER2 양성 유방암	2013
Pfizer	Inotuzumab ozogamicin (Besponsa)	CD22	Lys (NHS-amine)	Hydrazone (결단)	Calicheamicin (DNA)	급성 림프구성 백혈병	2017
Roche	Polatuzumab vedotin-piq (Polivy)	CD79b	Cys (maleimide-thiol)	MC-VC- PABC (결단)	MMAE (tubulin)	미만성 거대 B세포 림프종 (DLBCL)	2019
Astellas/Seattle Genetics	Enfortumab vedotin-efv (Padcev)	Nectin-4	Cys (maleimide-thiol)	MC-VC- PABC (결단)	MMAE (tubulin)	요로상피암	2019
AstraZeneca/Daichi Sankyo	Fan-trastuzumab deruxtecan-nxki (Enhertu)	HER2	Cys (maleimide-thiol)	GGFG tetrapeptide (결단)	Dxd (DNA)	HER2 양성 유방암, 위암, 폐암 등	2019
Immunomedics	Sacituzumab govitecan-triziv (Trodelvy)	Trop-2	Cys (maleimide-thiol)	CL2A (결단)	SN-38 (DNA)	삼중 음성 유방암 (TNBC)	2020
ADC Therapeutics	Loncastuximab tesine-lpyl (Zynlonta)	CD19	Cys (maleimide-thiol)	Val-Ala dipeptide (결단)	PBD (DNA)	재발성/불응성 대세포 B 림프종	2021
Seagen	Tisotumab vedotin (Tivdak)	Tissue factor	Cys (maleimide-thiol)	MC-VC- PABC (결단)	MMAE (tubulin)	자궁경부암	2021
Immunogen	Mirvetuximab soravansine (Elahere)	FFa	Lys (NHS-amine)	Lys (NHS-amine)	DM4 (tubulin)	난소암	2022



[표 2] ADC 한계점 극복을 위한 ADC 구성요소의 특징 및 연구개발 전략

요소	역할	특징 및 연구개발 전략
항원	ADC의 항체가 인식하는 종양 특이적 분자	<ul style="list-style-type: none"> <li>정상세포 대비 종양세포에 뚜렷한 차이의 발현량</li> <li>순환되는 항체와 접근성을 높이기 위해서 세포 표면에 발현</li> <li>ADC의 세포내이입과정(endocytosis)을 촉진하고 내재화(internalization) 가능</li> </ul>
항체	치료 표적인 항원을 특이적으로 인식하는 분자	<ul style="list-style-type: none"> <li>항원에 대한 높은 결합 친화력</li> <li>낮은 교차 반응성</li> <li>순환계에서 높은 안정성</li> <li>낮은 면역원성</li> <li>종양 이질성 극복</li> </ul>
링커 및 접합기술	항체와 세포독성 약물을 화학적으로 연결	<ul style="list-style-type: none"> <li>순환 과정 중 안정성</li> <li>표적세포 특이적 약물 방출</li> <li>최적의 약물-항체 비율 (drug-to-antibody ratio; DAR) 보유</li> </ul>
페이로드 (세포독성 약물)	종양세포 내부에 방출되어 실제적으로 종양세포를 사멸시킴	<ul style="list-style-type: none"> <li>높은 혈장 안정성</li> <li>링커와 결합능</li> <li>낮은 용량에서 우수한 세포사멸효과</li> <li>면역활성화제와 같은 신규 작용기작</li> </ul>

## ■ ADC 구성 요소별 연구개발 현황

### (1) 신규 표적 항원

- 이상적인 항원은 정상세포 대비 종양세포에 표면에 과발현되어야 한다. 표적항원의 결합가능 부위가 암세포의 외부 표면에 노출되어 있어야 ADC가 표적항원과 세포 표면에서 결합할 수 있다. 또한, 표적항원은 부착세포에서 잘려나가거나 분비되지 않아야 종양조직 외부에서 ADC가 항원과 결합하는 것을 방지할 수 있다. 한편, 표적항원의 생물학적 기능 관점에서 볼 때 강력한 발암인자(oncogenic driver)로 작용하는 경우 우수한 효능을 기대할 수 있다. 마지막으로, 다양한 암종으로 개발 가능한 항원이어야 적응증 확장을 통한 시장 점유율을 높일 수 있을 것이다.

[표 3] 임상 2상 이상 개발 단계의 ADC 파이프라인 현황

개발사	약물 코드(일반명)	표적 항원	링커 유형	페이로드	임상 단계	적응증
Eisai, Bristol Myers Squibb	MORAb-202 (farletuzumab ecteribulin)	FR $\alpha$	VC (절단)	Eribulin	II	비스소세포폐암, 난소암
Hangzhou DAC Biotechnology	DX126-262, DAC-001	HER2	미공개	Tubulysin B analogue Tub114	II	HER2+ 유방암
Shanghai Miracogen	MRG002	HER2	VC (절단)	MMAE	II	HER2+ 고형암
Shanghai Miracogen	MRG003	EGFR	VC (절단)	MMAE	II	EGFR+ 고형암
BioAlta, Himalaya Therapeutics	BA3021 (ozuriftamab vedotin)	ROR2	VC (절단)	MMAE	II	두경부암, 비소세포폐암, 난소암
BioAlta, Himalaya Therapeutics	BA3011 (mecbotamab vedotin)	AXL receptor	VC (절단)	MMAE	II	비스소세포폐암, 난소암
Seagen, MSD	SGN-LIV1A (ladiratuzumab vedotin)	LIV-1 (SLC39A6)	VC (절단)	MMAE	II	고형암
Daiichi Sankyo	DS-7300a (ifinatumab deruxtecan)	B7-H3	GGFG (절단)	Dxd	II	소세포폐암
CytomX Therapeutics	CX-2009 (Praluzatamab ravtansine)	ALCAM	SPDB (절단)	DM4	II	유방암
ImmunoGen	IMGN632 (pivekimab sunirine)	CD123	mc-VC-PABC (절단)	DGN549	II	모구 형질세포양 수지세포 종양
Gemmarb/ADC Therapeutics	ADCT-301 (camidanlumab tesirine)	CD25	VA (절단)	PBD SG3199	II	버킷 림프종, 거대 B세포 림프종 등
Macrogenics	MGC018 (vobramitamab duocarmazine)	B7-H3	VC (절단)	Duocarmycin	II/III	전립선암
MSD	MK-2140 (zilovertamab vedotin)	ROR1	VC (절단)	MMAE	II/III	버킷 림프종, 성 백혈병, 맨틀세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병
KLUS Pharma, MSD	SKB264/MK-2870 (sacituzumab tirumotecan)	TROP2	미공개	Belotecan	III	삼중음성 유방암, 방광암, 난소상피암
Daiichi Sankyo, AstraZeneca	DS-1062 (datopotamab deruxtecan)	TROP2	GGFG (절단)	Dxd	III	유방암
Sanofi, Innovent	SAR408701 (tusamitamab ravtansine)	CEACAM5	SPDB (절단)	DM4	III	비스소세포폐암
Daiichi Sankyo	U3-1402 (patritumab deruxtecan)	HER3	GGFG (절단)	Dxd	III	비스소세포폐암
AbbVie	ABBV-399 (telisotuzumab vedotin)	MET	VC (절단)	MMAE	III	비스소세포폐암
Ambix, NovoCodex, Zhejiang Medicine	ARX788	HER2	Oxime (비절단)	Amberstatin 269	III	유방암
Jiangsu HengRui Medicine	SHR-A1811 (trastuzumab rezetecan)	HER2	미공개	Rezetecan	III	유방암
Mersana Therapeutics	XMT-1536 (upifitamab rilsodotin)	NaPi2b	Dolaflexin polymer scaffold	Auristatin F-hydroxy propylamide	III	난소암





- HER2 양성 유방암 치료제로 허가받은 Enhertu 사례에서 표적항원이 특정암에서 과발현될 뿐 아니라 강력한 발암인자(oncogenic driver)로 작용하는 경우 ADC의 효력이 우수하게 나타남을 확인할 수 있다.
- 항원은 ADC의 의약품으로서의 적응증을 결정짓는 중요한 생물학적 기본요소이다. 지금까지 FDA 승인받은 ADC의 적응증은 6개 혈액암과 5개 고형암이다. 최근 고형암에서 성공적인 임상 결과를 바탕으로 출현한 Enhertu나 Trodelvy 등의 시장 성공에 고무되어 고형암을 대상으로 하는 ADC 개발이 증가하고 있다. 임상 2/3상 개발 중인 ADC 파이프라인(표3)을 살펴보면 고형암 적응증으로 연구중인 ADC는 약 87%를 차지하고 있다.
- 약 80여 종의 항원들이 연구되고 있다. 임상개발 중인 128건의 표적 항원을 검토한 결과, HER2 표적인 ADC는 53.1% (68개), TROP-2 8.6%, FR $\alpha$  6.3%, EGFR 5.5%, c-MET 3.1%, tissue factor 2.3%를 차지한다.<sup>6)</sup> 임상 2/3상 개발 중인 ADC 파이프라인(표3)을 살펴보면 CECAM5, MET, NaPi2b, ROR1, ALCAM, B7-H3 등과 같이 FDA 승인받은 ADC에서 보지 못했던 신규 항원에 대한 연구가 상당히 진척되어 있음을 알 수 있다.

## (2) 항체 변형

- 항체 fragment를 활용한 **소형화**
  - ADC의 항체는 IgG 기반으로써 그 크기가 약 500,000 kDa에 달한다. 이러한 큰 분자크기는 혈관 투과나 종양 조직 침투를 어렵게 하는 요인이다.

6) Song et al. Trends in the development of antibody-drug conjugates for cancer therapy (2023), antibodies, 12, 72.



이를 극복하기 위해 scFv, Fab, nanobody 등의 소형화된 항체를 ADC 개발에 적용한 시도가 이루어졌다. 하지만 이들 소형 항체를 가진 ADC는 반감기가 짧아지는 단점이 있다.

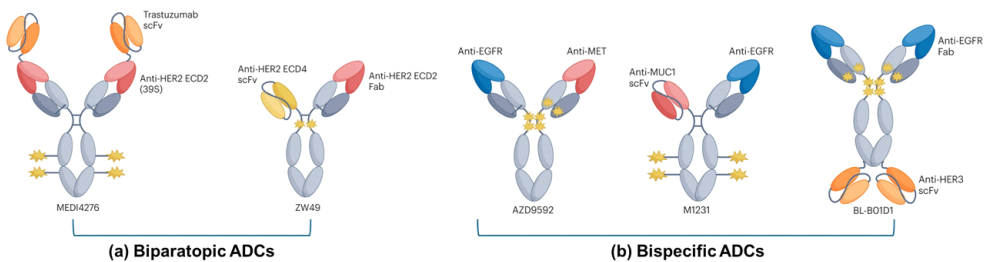
- 이중항체(Bispecific antibody)

- 이중특이성(bispecific) 항체는 두 개의 서로 다른 항원결정기(epitope)를 인식할 수 있도록 항체 경쇄부위를 엔지니어링한 IgG-기반 변형 항체이다. 항체의 인식 기작은 동일항원의 두 가지 다른 항원결정기를 인식하거나, 두 가지 서로 다른 표적 항원을 인식하는 것으로 분류한다. 후자의 경우 동일 유형의 세포일 수도 있고, 항원이 각각 서로 다른 유형의 세포에 발현되어 종양세포-면역세포 engagement 방식으로 항체-항원 결합이 이루어진다.
- 두 가지 서로 다른 anti-HER2 항체를 사용했을 경우, 세포막표면에서 항원-항체 클러스터 형성이 증가하고 보다 효율적인 내재화 및 리소솜화, HER2 신호전달 활성 저해가 일어난다는 연구결과가 있다. 이러한 효과를 한 개 항체분자에 적용하기 위해 **biparatopic ADC**가 디자인되었다. 이것은 항체 분자의 Fab 부위에 서로 다른 두 개의 항원결정기를 인식할 수 있는 Fab 부위 두 가지를 엔지니어링한 항체를 활용한 ADC이다.
- Trastuzumab의 scFv 부위를 HER2의 세포외도메인(extracellular domain; ECD) 2를 인식하는 항체에 조합한 biparatopic 항체와 튜블린 저해제 tubulysin을 접합한 MEDI4276(스탠포드 의과대학팀, 그림 2a)의 경우 우수한 효능 프로파일을 보였던 전임상 결과와는 달리 임상1상에서 약물관련 부작용 발현과 효능 부족 등으로 연구가 중단되었다.<sup>7)</sup>

7) Pegram et al. First-in-human, phase 1 dose-escalation study of biparatopic anti-HER2 antibody-drug conjugate MEDI4276 in patients with HER2-positive advanced breast or gastric cancer(2021). Mol. Cancer Ther. 20, 1442-1453.



- HER2 ECD2 및 ECD4를 각각 인식하는 Fab 및 scFv를 가지는 항체 (zanidatamab)에 튜블린 저해제인 zavodotin (DAR = 2)을 접합한 ADC (Zymeworks 개발; 그림 2b)는 HER2+ 고형암 환자를 대상으로 수행된 임상 1상에서 고무적인 결과를 보여주었으나, 결국 임상 2상 도중 개발을 중단한 상황이다<sup>8)</sup>.
- 암의 비균질한 표현형 및 약제 내성 발현을 극복하기 위한 전략으로 여러 항원을 표적으로 하는 항체 조합(병용) 투여에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다. 이러한 치료 전략을 응용하여 EGFR-MET, MUC1-EGFR, HER3-EGFR 등의 항원결정기 조합으로 디자인된 다양한 이중항체-약물 접합체가 등장하였다. 이러한 이중항체-약물 접합체의 장점은 다양한 표현형의 종양세포를 인식하고 죽일 수 있다는 점, 표적항원이 매우 낮게 발현되어 있는 비종양세포를 보다 특이하게 구분하여 결합력이 낮다는 점 및 두 가지 표적항원 결합을 통한 상승효과를 보일 수 있다는 점이다.



**[그림 2] 동일 항원을 인식하는 biparatopic ADC (a) 및 서로 다른 두 개의 항원을 인식하는 bispecific ADC (b)의 사례<sup>9)</sup>**

8) “Zymeworks halts plans for phase 2 ADC trial to mull 'evolving clinical landscape” (2024.3.7.)  
<https://www.fiercebiotech.com/biotech/zymeworks-halts-plans-phase-2-adc-trial-mull-evolving-clinical-landscape>

- EGFR-MET 이중항체(amivantamab)는 EGFR TKI olsimertinib에 대한 비소세포폐암세포의 내성 발현 기작에 MET 신호전달 활성화가 주원인이라는 가정하에 만들어졌다. 이 항체는 2022년 2월 EGFR 엑손 20 삽입 변이 비소세포폐암 치료에 승인된 최초의 완전 인간유래 이중특이적 항체(상표명: 리브리반트/얀센 개발)다. 이 항체에 3세대 topoisomerase I 저해제를 접합한 ADC는 비소세포폐암 또는 두경부암 등 고형암을 적응증으로 1상 연구 중이다.<sup>10)</sup> Amivantamab의 성공으로 다양한 EGFR-MET 조합 이중항체 및 여러 유형의 페이로드가 접합된 이중항체-약물 접합체가 연구중이다.
- Amivantamab과 같은 이중항체 자체의 성공과 ADC 모달리티에서 기반한 효능적 장점을 고려할 때 이중항체-약물 접합체는 기존 약물 치료에 한계를 보이는 고형암에 만족할 만한 성과를 보일 것으로 기대된다.
- 종양환경에서 활성화되는 **probody**
  - 항체의 경쇄 N-말단 항원결합부위를 펩타이드로 마스킹한 항체는 미세종양 환경내 존재하는 matriptase와 같은 프로테아제에 의해 이 펩타이드가 떨어져 나간 후에야 항원결합부위가 노출되어 표적항원을 인식할 수 있다.
  - 정상조직 대비 종양조직에서 과발현되는 특정 프로테아제나 산성 조건 등에서 비로소 활성화되는 항체를 probody (Prodrug 개념 참조)라 한다. Probody-

9) Tsuchikama et al. Exploring the next generation of antibody-drug conjugates (2024). Nature Reviews, 21, 203-223.

10) Agarwal et al. EGRET: A first-in-human study of the novel antibody-drug conjugate (ADC) AZD9592 as monotherapy or combined with other anticancer agents in patients (pts) with advanced solid tumors (2023). Cancers, 15, 841.



약물 접합체(Probody-drug conjugate; PDC)의 장점은 종양조직에 대한 특이성이 증가하여 정상세포에 대한 독성을 감소시킬 수 있다는 것이다.

- PDC 개발에서 난제 중의 하나는 항체의 항원 결합부위에 맞는 masking peptide를 항체특이적으로 도출하기 위해 스크리닝 및 최적화 과정을 거쳐야 한다는 점이다. Seattle Genetics 연구팀은 경쇄 및 중쇄의 N-말단기에 보편적으로 결합이 가능한 입체적으로 경직된 성질을 가지는 leucine zipper 부위를 가지는 코일형태의 masking peptide를 개발하였다<sup>11)</sup>. 종양조직에 풍부한 matrix metalloproteinase에 의해 가수분해되어 항원결합부위가 노출된다.

### (3) 신규 페이로드 연구개발

- ADC가 발현하는 약효 즉, 종양세포에 대한 독성은 주로 페이로드 작용에서 기인한다. ADC의 약 2%만이 정맥내 투여후 표적 종양부위에 도달할 수 있기 때문에 생리학적 조건에 안정하며 종양 조직에서 효능이 높은 페이로드의 도출은 새로운 ADC 연구개발의 중요한 목표이다. 페이로드는 링커를 통해 항체와 접합되므로 링커와 화학적으로 반응이 가능한 기능기를 가져야 한다.
- 페이로드의 소수성은 ADC의 효능과 독성을 결정하는 중요한 물성이다. 소수성 페이로드의 경우 방관자효과에 의한 주변 종양 세포 살상을 기대할 수 있다. 이질적인 종양 환경을 고려할 때 ADC의 표적이 될만한 항원이 없는 주변 종양 세포에도 약물의 효능이 발현될 수 있다는 장점이 있다. 반면 소수성이 높으면

11) Trang et al. A coiled-coil masking domain for selective activation of therapeutic antibodies (2019). Nature Biotechnology, 37, 761-765.

다음과 같은 단점이 있으므로 페이로드와 ADC의 소수성을 튜닝(예: 친수성 링커 접합)하는 것이 ADC 개발에 매우 중요하다.

- 일반적으로 소수성 약물은 multidrug resistance (MDR) 1, multidrug resistance protein (MRP) 1과 같은 다제내성 펌프의 기질일 가능성이 높다. 따라서 소수성 페이로드가 세포내에서 MDR1 등에 의해 세포 밖으로 유출되어 종양세포 살상 효과가 감소할 수 있다.
  - ADC 소수성이 증가할수록 응집체(aggregates) 형성 비율이 증가한다. 응집체는 신속히 제거되거나 면역원으로 작용한다.
  - 소수성 약물일수록 간 유입이 증가하여 간독성을 일으키기 쉽다.
- 지금까지 FDA의 승인을 받은 ADC 및 현재 임상중인 파이프라인의 약 절반의 경우에서 활용된 페이로드는 **DNA 손상제** 및 **미세소관 억제제**로 구성되어있다. 이 두 가지 작용기작을 갖는 페이로드의 경우 암세포 살상 효과가 증가된 약물이 개발되고 있다. 이 외에 **topoisomerase I 저해** 기작을 갖는 신규 페이로드도 개발에 성공하였다.
  - 페이로드의 작용기작 관점에서 연구개발 현황을 살펴보면, PROTAC 기술이 적용된 degrader, 면역활성화제, RNA 합성 효소 저해제, 히스톤 탈아세틸화(histone deacetylase; HDAC) 저해제, Bcl-xL (apoptosis 신호전달) 저해제, 티로신 키나아제 저해제 등과 같이 **저분자 표적치료제**가 등장하고 있다.



- 페이로드의 약물성 개선을 통한 안전성 프로파일 개선을 위해서 비표적 독성을 줄이기 위한 prodrug 기반 디자인과 친수성을 증가시키려는 노력이 진행되고 있다.
- **DNA 손상제**는 DNA와 결합하거나 DNA 나선을 파괴하는 등의 기작으로 DNA 복제를 방해하여 세포독성을 나타낸다. FDA 승인받은 DNA 손상제는 calcheamicin 및 PBD 계열로 분류한다(표 4 및 그림 3).
  - Calcheamicin 계열(예; ozogamicin)은 DNA 홈에 결합 후 deoxyribose 고리에서 수소를 제거함으로써 DNA 가닥을 끊는다(DNA strand breaks).
  - Pyrrolobenzodiazepine (PBD) 계열(예; tesirine)은 DNA crosslinking agent로 분류되는데, PBC의 C-11과 guanine 염기의 N-2사이에 아민 공유결합을 형성하여 DNA adduct를 만들어서 DNA 복제 및 전사를 방해한다. pM 수준에서 활성을 보이는 매우 강력한 세포독성 효과를 가지기 때문에 PBD 계열의 신규 페이로드 도출에 대한 연구개발이 많이 진행되고 있다. Seattle Genetics의 PBD dimer로 개발한 SGD-1882를 접합한 다양한 ADC가 임상개발 중이다.
- **Topoisomerase I 저해제**는 DNA 복제 및 입체 구조 유지를 방해함으로써 세포사멸을 유도한다. FDA 승인 받은 ADC에 적용된 topoisomerase I 저해제는 camptothecin 계열로서 tecan류 화합물 2 종이다(표 4 및 그림 3).
  - Exatecan 계열(일반명; deruxitecan, govitecan)은 topoisomerase I 저해제로 작용하며, FDA 승인받은 ADC의 페이로드는 Dxd, SN38 등이다.

SN38의 경우 항암제로 이미 승인받아 사용되는 irinotecan의 활성대사체이며, 모약물보다 약 100배 높은 활성을 보인다.

- **미세소관 억제제(또는 튜블린 저해제)**는 미세소관 형성의 핵심 단계인 튜블린 중합-탈중합 과정을 저해하여 세포분열을 막는다. 이러한 이유로 미세소관 억제제라고도 불린다. 지금까지 FDA 승인을 받은 ADC에 적용된 튜블린 저해제는 auristatin 및 maytansinoid 계열 화합물을 들 수 있다(표 4 및 그림 3).
  - Austatin 계열은 튜블린 중합과정과 GTP 가수분해를 억제함으로써 미세소관 형성을 저해하여 G2/M 단계에서 세포주기를 정지시켜 세포 사멸을 유도한다. Seattle Genetics사에서 개발한 monomehtyl auristatin E (MMAE; 일반명 vedotin)와 MMAF (일반명: mafodotin)가 현재까지 FDA 승인된 ADC 중 6개에 쓰일만큼 가장 많이 개발되었으며(표 2), 임상개발 중인 ADC의 약 절반에 활용되고 있을만큼 많이 활용되고 있는 페이로드이다.

[표 4] FDA 승인 받은 페이로드의 화학구조, 작용기전 분류 및 IC<sub>50</sub> 값

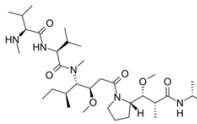
분류	화학구조 계열	성분명	일반명	IC <sub>50</sub> (nM)
미세소관 억제제 (튜블린 저해제)	Auristatin	MMAE	vedotin	0.52
		MMAF	mafodotin	70
	Maytansinoid	DM1	emtansine	18.5
		DM4	sorvatansine	0.04
DNA 손상제	Calicheamicin	Calicheamicin	ozogamicin	0.1
	Pyrrlobenzodiazepine	SG-3199	tesirine	0.15
Topoisomerase I 저해제	Camptothecin	Dxd	deruxtecan	2.2
		SN-38	govitecan	4



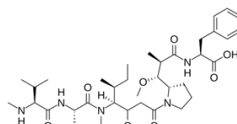
- Maytansinoid 계열 약물은 미세소관내 vinca alkaloid 결합부위에 결합함으로써 미세소관 기능을 억제한다. DM1 및 DM4는 ImmunoGen사 (미국, 현재 Abbvie에 합병)가 개발하였다. 이들을 활용한 ADC는 현재까지 2개가 FDA 승인을 받았다.
- Pfizer는 신규 튜블린 억제제로써 myxobacteria에서 유래한 tetrapeptide 구조의 tubulysin을 도출하였고 약물성 및 효능 증대를 위한 의약화학적 접근을 시도하였다<sup>12)</sup>. Autistatin 및 maytansine 계열 튜블린 억제제와는 달리 MDR1 발현 암세포에서 효능이 유지되는 장점을 가지고 있다.

#### 미세소관 억제제

##### Auristatin

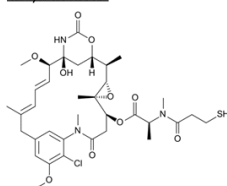


MMAE

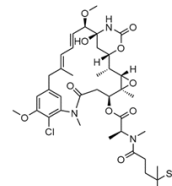


MMAF

##### Maytansinoid



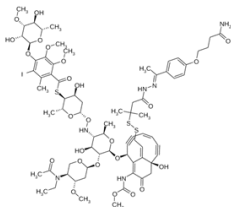
DM1



DM4

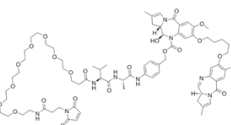
#### DNA 손상제

##### Calicheamicin



Calicheamicin

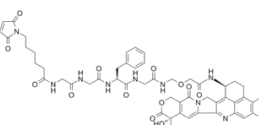
##### PBD



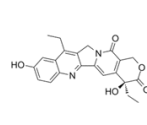
SG-3199

#### Topoisomerase I 저해제

##### Camptothecin



Dxd



SN-38

**[그림 3] FDA 승인 받은 ADC에 적용된 페이로드 작용기작 분류, 화학구조 계열 분류, 성분명 및 화학구조**

12) Tumey et al. Optimization of Tubulysin Antibody-Drug Conjugates: A Case Study in Addressing ADC Metabolism (2016), ACS Medicinal Chemistry Letters, 7(11), 977-982.

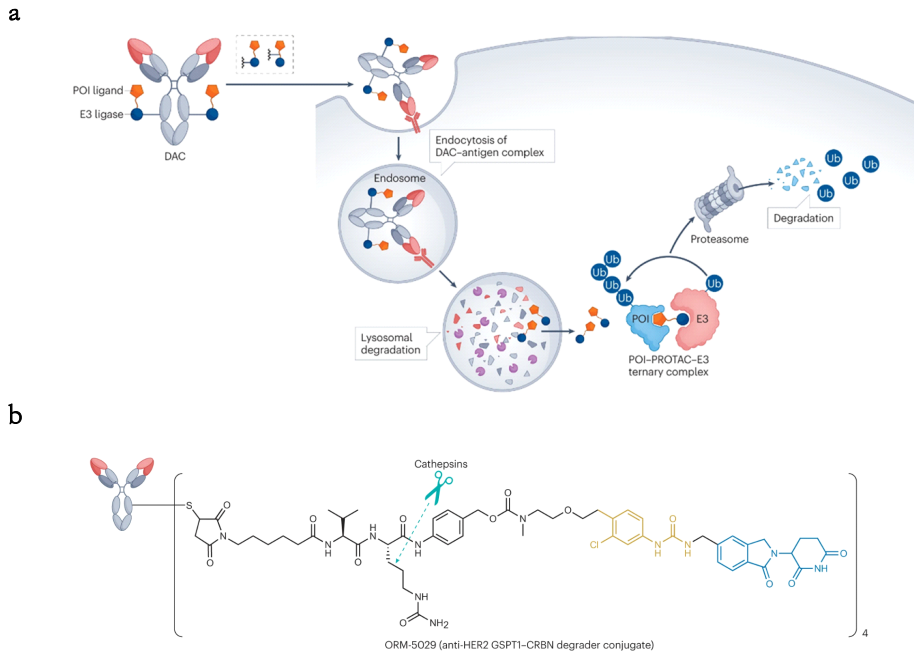


- PROTAC-항체 접합체

- PROTAC (Proteolysis-targeting chimera) 기술을 세포내 단백질 분해 기전인 유비퀴틴-프로테아좀 시스템을 활용하여 질병을 유발하는 단백질을 인위적으로 분해 및 제거하는 기술이다. 이 기술이 적용된 신약은 유비퀴틴 효소 및 치료 표적 단백질을 인식하는 두 가지 주요 부위로 구성된 저분자 화합물이다. 치료 표적을 분해하기 때문에 이 물질들을 “degrader”라고도 부른다.
- 페이로드로서 degrader를 장착한 ADC를 “**degrader antibody conjugate (DAC)**”라 칭한다. DAC의 항체 부위가 종양 관련 항원을 인식하여 DAC가 내재화된 후 링커가 분해되면서 degrader 약물이 세포질로 방출된다.
- Degradar 약물은 표적 단백질 및 리가아제와 결합하여 표적단백질의 유비퀴틴화를 유발하고 결국 표적 단백질은 프로테아솜에서 분해된다(그림 4a).
- DAC는 세포내 특정 표적에 약물을 정확하게 전달하며 degrader가 갖고 있는 치료표적 관련하여 우수한 효능상 장점 때문에 차세대 항암신약으로 각광받고 있다.
- DAC 관련 주요한 글로벌 기술이전은 2023년에만 4건이 보고되었다. 특히 국내 바이오벤처 **오름 테라퓨틱스**의 경우 HER2/3 표적하는 항체와 E3 ligase/G1 to S phase transition 1 protein (GSPT1) degrader를 접합한 HER2+ 유방암 적응증의 DAC(그림 4b)를 개발 중이며 현재 HER2+ 진행성 고형암 대상으로 임상 1상 개발 중이다.

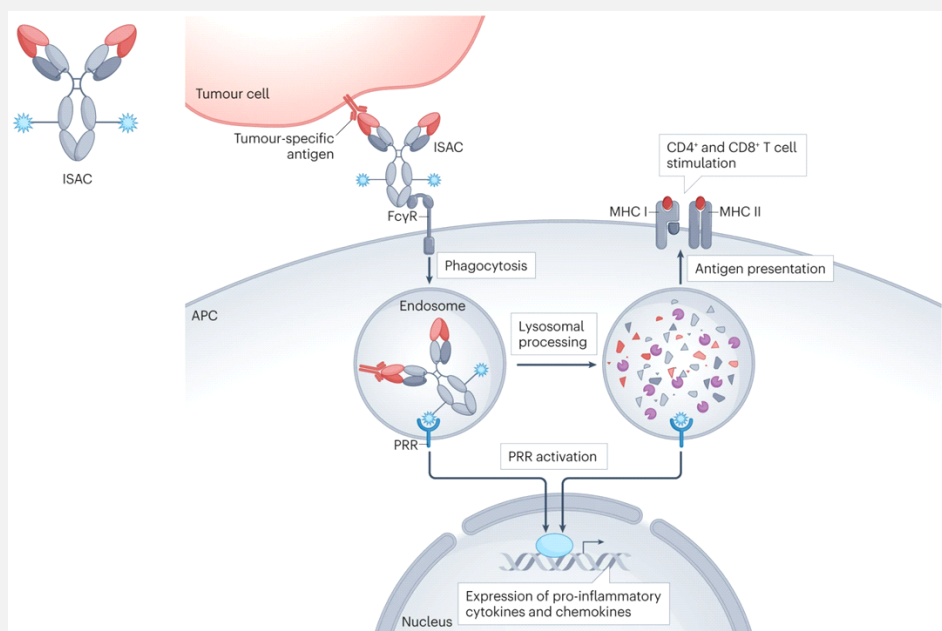


- 면역활성화제 페이로드-항체 중합체(Immune-stimulating antibody conjugate; ISAC)
  - ISAC은 종양세포 또는 면역세포 표면의 항원을 인식하는 항체와 패턴인식 수용체(pattern recognition receptor; PRR) 작용제 페이로드가 접합된 유형의 ADC이다. PRR은 수지상세포, 대식세포, 단핵구 등의 면역세포의 세포질 또는 세포내 발현되는 수용체로서 항암효과와 연관된 내재면역을 활성화하는 역할을 한다(그림 5).



**[그림 4] 표적단백질 제거제-항체 접합체(Degrader-antibody conjugate; DAC)의 작용기작 (a) 및 ORM-5029의 화학구조 (b).**<sup>13)</sup> ADC의 drug(세포독성 약물/페이로드) 위치에 E3 ligase 및 치료 표적 단백질에 특이적으로 결합할 수 있는 저분자 화합물 리간드가 링커 및 스페이서에 의해 접합되어 있음. DAC의 항체부위가 종양 연관 항원을 인식하고 DAC 내재화가 진행됨. 엔도솜/리소솜이 형성되고 리소솜내에서 항체 및 링커 분해로 degrader 페이로드가 방출됨. Degrader의 특정 부위가 E3 리가아제(분홍) 및 발암신호전달에 관련된 치료 표적(Protein of interest; 파랑)에 각각 결합하여 표적단백질의 유비퀴틴화를 활성화 시키고 프로테오솜 분해를 일으킴.

- PD-1 또는 PD-L1과 같은 면역관문억제제의 등장으로 면역 활성화는 암치료의 중요한 치료기작으로 인식되기 시작하였다. 20% 정도의 낮은 반응율이라는 이들 약물의 단점을 보완하는 신규 모달리티의 필요성이 인지되었다. 단독으로 사용시 사이토카인 방출 등의 부작용을 지닌 PRR 작용제를 활용할 대안으로 ISAC은 적합한 모달리티라 할 수 있다.



**[그림 5] 면역활성화제-항체 접합체(ISAC) 작용 원리.** 항체가 결합 한후 항체 Fc 부위가 종양 미세환경내 APC의 FcγR와 상호작용한다. ISAC은 항원제시세포(APC)에 내재화된 후 엔도솜/리소솜 내에서 PRR 작용제가 방출되어 항암 효능을 발현하는 내재면역 활성화 신호전달이 이루어진다<sup>14)</sup>.

- 13) Palacino et al. A first-in-class targeted protein degradation therapy using antibody neodegrader conjugate (AnDC) for HER2-expressing breast cancer. American Association for Cancer Research 2022 Conference, Abstract #3933.
- 14) Tsuchikama et al. Exploring the next generation of antibody-drug conjugates (2024). Nature Reviews, 21, 203-223.



- 세포막 PRR의 일종인 toll-like receptors (TLRs) 작용제와 인터페론 유전자 자극제(stimulator of interferon genes; STING) 등이 페이로드로 연구되고 있다.
  - ISAC의 항체로서 종양세포 표면에 존재하는 항원(예; HER2)을 표적으로 하거나 면역관문억제 역할을 하는 PD-L1을 표적으로 하기도 한다. 후자의 경우를 면역조절(immune modulating; IM) 항체-약물 접합체로 분류하기도 한다.
  - ISAC의 약효적 장점은 종양 유래 PRR 매개 신호전달 강화, 항원제시세포 (antigen presenting cells; APC) 뿐 아니라 종양미세환경내 침윤되어 있는 면역세포(예; T 세포)의 기능 활성화, 기억 효과를 통해 지속적인 항암 효과 및 재발 지연을 들 수 있다.
  - ISAC 및 IM-ADC의 최신 연구개발 사례는 표 5에 요약하였는데, 마우스 xenograft 종양 모델 등 전임상 모델에서는 우수한 효능과 안전성 프로파일을 보여주지만 초기 임상에서 만족할 만한 결과를 얻지 못해 중단된 프로그램도 많다. 이러한 많은 실패 사례는 신규 모달리티 및 작용기작을 갖는 ADC의 임상개발 성공이 얼마나 어려운지를 보여주고 있다.
- **이중 약물 접합 ADC (Dual-drug ADC)**
    - 대부분의 고행암의 조직학적 특징은 비균질적인 암세포 덩어리라는 점이다. 즉, 종양조직내 세포들의 유전자 발현 패턴, 약물 반응성 등이 제각기 다르기 때문에 다양한 작용기작을 갖는 항암제의 병용 투여가 주요한 치료 전략으로 등장하고 있다. 같은 맥락에서 ADC에 두 가지 약물을 접합시킨 “이중 약물(dual-drug) ADC”가 연구개발되고 있다.

[표 5] ISAC 및 IM-ADC의 최신 연구개발 사례

항체-약물 조합	개발사/ 개발 코드 번호	개발 현황
anti HER2 - TLR8 작용제	Silverback Therapeutics(미국)/ SBT6050	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 성분: pertuzumab zutanolimod</li> <li>- 병용: pembrolizumab 및 anti-HER2 antibody들과 병용투여 연구수행</li> <li>- HER2+ 전이성 고형암</li> <li>- 단일제제 대비 효능적 장점 부족으로 연구 중단<sup>15)</sup> (2022년) 이후 개발사는 ARS Pharmaceuticals에 인수합병</li> <li>- 사이토카인 관련 부작용</li> </ul>
anti HER2 - TLR7 작용제	Novartis; Univ. Texas/NJH395	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HER2+ 유방암이 아닌 고형암</li> <li>- 임상 1상에서 효능 부족 및 사이토카인 방출, anti-drug antibody 형성 등 부작용으로 개발 중단<sup>16)</sup></li> </ul>
anti HER2 - TLR7/8 작용제	Bolt Biotherapeutics/ BDC-1001	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 성분: trastuzumab imbotolimod</li> <li>- 임상 I/II 완료</li> <li>- HER2+ 유방암</li> <li>- 단일 또는 nivolumab 병용</li> <li>- NJH 대비 효능 및 안전성 우위<sup>17)</sup></li> </ul>
anti-PD-L1 - TLR7/8 작용제	중국 칭화대/HE-S2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 성분: Anti-PD-1 antibody + D18</li> <li>- 전임상 마우스 모델에서 우수한 항암<sup>18)</sup></li> </ul>
anti-CD22 - TLR9 작용제	Tallac Therapeutics/ TAC-001	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 성분: anti-CD22 antibody + CpG oligonucleotide (DAR = 1)</li> <li>- 전임상 개발 중<sup>19)</sup></li> </ul>
anti-EGFR - IMSA172	ImmuneSensor Therapeutics	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 마우스 xenograft 모델에서 우수한 항암 효능<sup>20)</sup></li> <li>- T 세포, 자연살해 세포, 수지상 세포 활성화 확인</li> </ul>
anti-HER2 - diABZI	Mersana Therapeutics/ XMT-2056	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amidobenzimidazole STING 작용제 페이로드</li> <li>- HER2+ 고형암으로 임상 1상 중</li> <li>- 2023. 3: 임상 1상 진행 중 약물 관련 부작용 사망으로 임상 중단. 감소된 용량으로 7개월 뒤 재개.</li> </ul>

- 15) "Silverback Halts Oncology Programs, Lays Off 27% Of Staff"  
<https://www.biospace.com/silverback-halts-oncology-programs-lays-off-27-percent-of-staff>
- 16) Janku et al. Preclinical Characterization and Phase I Study of an Anti-HER2-TLR7 Immune-Stimulator Antibody Conjugate in Patients with HER2+ Malignancies (2022). Cancer Immunology Research, 10, 1441-1461.
- 17) "Bolt Biotherapeutics Initiates Phase 2 Clinical Studies of BDC-1001 in Patients With HER2-Positive Cancer"  
<https://investors.boltbio.com/news-releases/news-release-details/bolt-biotherapeutics-initiates-phase-2-clinical-studies-bdc-1001> 2024년 9월 23일 확인
- 18) He et al. Immune Modulating Antibody-Drug Conjugate (IM-ADC) for Cancer Immunotherapy (2021). Journal of Medicinal Chemistry, 64(21), 15716-15726.



- 이중 약물 ADC는 암 조직의 비균질성이 초래한 약효 감소 및 약제 내성 발현 등을 극복할 수 있는 신규 모달리티라 할 수 있지만, 두 개의 페이로드로 인한 독성의 상가 또는 상승효과가 나타날 수 있다는 단점을 갖고 있다.
- 페이로드 각각의 균일한 DAR값을 갖는 ADC를 생산하는 것이 이중 약물 ADC 연구 분야에서 중요한 이슈로 떠오르고 있다. 이를 극복하기 위해 직교화학 및 효소 매개 접합법 등 다양한 최신 접합 화학 기술에 대한 연구가 이루어지고 있다.
- 지금까지 보고된 이중 약물 조합으로는 MMAE-MMAF, MMAE-SG3457, MMAF-PNU-159682, hemiasterlin-TLR agonist 등이 있다. SG3457은 Seattle Genetics가 개발한 PBD 계열 DNA 손상제이다. PNU-159682은 AbbVie가 개발 중인 anthracycline 계열 topoisomerase 저해제이다. Hemiasterlin은 해양 스폰지에서 유래한 펩타이드 계열 튜블린 저해제이다.
- MMAE-MMAF 조합은 anti-CD30 항체의 환원된 S-S 결합에서 유래한 8개의 치올에 MC-VC-PABC 링커를 이용하여 각 약물이 완전히 접합되어 제조되었다. 한편, anti-HER2 항체에 효소 및 클릭 반응을 이용하여 낮은 DAR를 갖는 MMAE-MMAF 조합을 갖는 ADC 생산 전략이 개발되었다. 우선, 이 두 가지 약물의 조합은 MDR1에 의해 세포밖으로 유출되는 MMAE의 낮은 효능을 MDR1의 영향을 받지 않는 MMAF가 보완하고, 낮은

- 
- 19) Kuo et al. TAC-001, a toll-like receptor 9 (TLR9) agonist antibody conjugate targeting B cells, promotes anti-tumor immunity and favorable safety profile following systemic administration in preclinical models (2021). Cancer Res. 81 (Suppl. 13), Abstr. 1721.
- 20) Wu et al. Tumor-targeted delivery of a STING agonist improves cancer immunotherapy (2022). PNAS, 119(49), e2214278119.

소수성 때문에 방관자 효과가 상대적으로 낮은 MMAF의 단점을 세포막투과성이 우수한 MMAE가 보완하기 때문에 실제 전임상 모델에서 주목할 만한 상승 효과를 보여주었다.<sup>21)</sup>

- 신규 페이로드 연구개발에서 주의해야 할 점은 ADC의 작용기작 및 생산의 복잡성을 감안할 때, 신규 페이로드를 적용하는 것은 현실적으로 위험한 시도일 수 있다는 점이다. 신규 페이로드를 HER2 (trastuzumab)와 같은 그 효능이 이미 규명된 표적과 결합된다면 임상 성공률이 그나마 높을 것이다. 다이찌 산교의 trastuzumab deruxtecan (Enhertu)이 바로 이런 케이스였는데 FDA 승인 획득에 이어 매출면에서도 큰 성공을 가져왔다(2023년 3조 4255억원 매출). 한편, 역시 신규 페이로드 (duocarmazine; duocarmycin 계열 DNA 손상제)를 trastuzumab에 접합시킨 Byondis의 ADC의 성공적인 개발에 많은 관심이 쏟아졌었으나 결국 FDA 승인 획득에 실패하였다(2023년 5월 CRL 참조)<sup>22)</sup>.
- 267개의 ADC 임상개발 현황(중단된 프로그램 및 FDA 승인된 것 모두 포함, 2023년 1월 기준)<sup>23)</sup>에 따르면 미세소관 저해제 152건, DNA 손상제 45건, topoisomerase 저해제 18건, 저분자 표적치료제 12건이 ADC 페이로드로 적용되었다. 미세소관 저해제 152건 중 4건은 FDA 승인을 획득하였고(Adcetris, Padcev, Polivy, Tivdak), 56건은 진행 중인 반면 중단된 프로그램은 35건이다.

21) Levensgood, M. R. et al. Orthogonal cysteine protection enables homogeneous multi-drug antibody-drug conjugates (2017). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 56, 733-737.

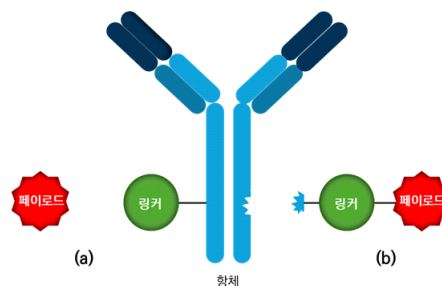
22) "FDA Issues CRL for Trastuzumab Duocarmazine in Advanced HER2+ Breast Cancer"  
<https://www.cancernetwork.com/view/fda-issues-crl-for-trastuzumab-duocarmazine-in-advanced-her2-breast-cancer> 2024년 9월 14일 인출

23) Maecker et al. Exploration of the antibody-drug conjugate clinical landscape (2023), *mAbs*, 15(01), 2229101.



#### (4) 링커 기술

- 2장에서 기술한 바와 같이 링커는 항체와 페이로드를 연결한 화학구조로서 체내 순환 중 ADC의 안정성을 유지해주고 표적세포에서의 페이로드 방출을 가능하게 하는 핵심 구성요소이다. 페이로드-링커간 결합의 생체내 절단 유무에 따라 비절단(non-cleavable) 링커와 절단(cleavable) 링커로 나눌 수 있다(그림 6).
- 링커는 일반적으로 기능적 관점에서 두 개의 구조로 이루어져 있다; 항체 결합 부위와 페이로드 결합부위이다. 항체 한 분자당 결합하는 페이로드 수의 비율값을 drug-antibody ratio (DAR)라고 한다. 항체 결합 부위는 DAR를 결정하는 기능을 한다. 절단 링커의 경우 페이로드 결합부위는 절단반응이 직접적으로 이루어지는 부위이다. 페이로드 방출이라는 사건을 촉발시킨다고 해서 이 부위를 “트리거(trigger)” 또는 “triggering group”이라고도 부른다. 트리거는 페이로드와 용이하게 공유결합을 형성하고, 순환 중 안정해야 하고 표적세포내에서 절단이 용이해야 한다. 링커의 화학 구조, 약물성 (용해도/친수성) 및 절단 조건하에서의 반응성 등은 ADC의 안전성, 약물체내동태, 효능을 결정하는데 매우 중요한 역할을 한다.



**[그림 6] 절단 링커(a)와 비절단 링커(b).** 세포내에서 링커-페이로드간 결합이 절단되는 경우를 절단 링커라고 하고 항체가 분해되면서 링커-항체간 분리가 일어나서 링커-약물이 붙은 체로 떨어져나오는 경우를 비절단 링커라고 한다.



- 링커 연구개발에서 핵심적인 고려사항은 아래 세 가지로 요약할 수 있다:
  - **안정성**: 생체내 안정성은 체내 순환 중 안정성 즉, 비특이적 약물 방출로 인한 독성발현과 직접적인 관련이 있다. 또한, 체내 반감기를 지속 시켜 ADC 효능을 향상시키는데도 중요한 역할을 한다.
  - **페이로드 방출 용이성**: 표적세포에서 ADC 내재화가 일어난 후 신속하게 절단되어 페이로드가 방출되어야 한다.
  - **약물성**: 페이로드는 화학적으로 대부분 소수성을 보이는데, ADC의 소수성이 증가하면 자가 응집 및 비선택적 세포유입이 증가하여 효능이 떨어지고 독성이 증가하게 된다. 친수성이 높은 링커를 도입하면 대체로 AUC (Area under the curve; 약물의 체내흡수 정도를 보여주는 약동학적 파라미터)가 증가하며 동일한 페이로드 단독 대비 향상된 효능을 보여준다.
- FDA 승인을 받은 13개 ADC에 적용된 링커 정보는 표 6에 기술하였다.
- ADC 링커 기술의 연구개발 현황을 비절단 및 절단 유형으로 분류하여 일반적으로 절단 링커가 비절단 링커보다 안전성 및 효능 측면에서 우월하다고 알려져있다. FDA 승인 ADC의 약 85%에서 절단 링커가 사용되었고(표 1), 임상 2상 이상 단계 개발 중인 ADC 파이프라인의 약 90%에서 절단 링커가 적용되었다(표 3).
- 267개의 ADC 임상개발 현황(중단된 프로그램 및 FDA 승인된 것 모두 포함, 2023년 1월 기준)에 따르면,<sup>22)</sup> 절단 링커 포함 ADC는 143건인 반면 비절단 링커의 경우는 42건으로 조사되었다(82건은 정보 미공개). 절단 링커 ADC 파이프라인의 73.4%는 효소 매개 절단 링커를 적용하였다.



[표 6] FDA 승인 받은 13개 ADC에 적용된 링커

절단/비절단 유형		링커(트리거) 유형	화학 구조	ADC
절단	산성	Hydrazone		Myotarg, Besponsa
		CL2A		Trodelvy
	프로테아제 (Cathepsin B)	MC-VC-PABC <sup>24)</sup>		Adcetris Polivy Padcev Tivdak
		GGFG tetrapeptide		Enhertu
		VA dipeptide		Zynlonta
	환원반응	Sulfo-SPDB		Elahere
비절단		SMCC		Kadcyla
		MC		Blenrep

24) MC, maleimido-caproyl;

SMCC, succinimidyl 4-(*N*-maleimidomethyl)-cyclohexane-1-carboxyl;

PABC, para-aminobenzyloxycarbonyl;

SPDB, *N*-succinimidyl-4-(2-pyridyldithio)butanoate

## ○ 비절단 링커

- 링커가 연결되어 있던 항체를 구성하던 아미노산 일부가 링커에 남아있게 되며, 링커-약물간 결합은 분해되지 않는 경우에 해당된다. 항체로부터 떨어져 나간 부위는 아미노산-링커-약물 구조를 가진다(그림 6). 약물에 링커 등 부위가 붙어있는 채로 약효발휘가 가능한 경우에만 비절단성 링커의 적용이 가능하다.
- 리소좀 내에서 항체가 분해된 후에야 비절단 링커-약물이 세포질로 방출되기 때문에 순환 중 안정성이 높다.
- FDA 승인받은 13개 ADC 중 Kadcyla (adotrustuzumab emtansine) 및 Blenrep (belantamab mafodotin) 단 2종만이 비절단성 링커를 갖고 있다. Kadcyla는 SMCC 링커를, Blenrep은 MC 링커로 구성되어 있다(표 1).

## ○ 절단 링커

- 약물과 링커사이가 끊어져 약물만 방출되는 경우이다(그림 5). 링커의 일부가 약물에 남아있을 수도 있고 순차적으로 잔존 링커의 일부가 완전히 없어지는 경우가 있다.
- 종양세포의 구조물내 pH, 메탈 이온, 산화환원 조건 및 효소와 같은 특정 환경 하에서 링커가 절단되어 약물이 방출된다.
- **산성 조건에서 절단되는 링커**
  - 산성 조건에서 자발적으로 절단되는 hydrazone이나 carbonate류의 화학구조가 링커로 적용되었다. 비산성 조건에서의 안정성 유지가 이 부류의 링커의 필수조건이다.



### ① Hydrazone 링커

- 최초의 ADC인 Myotarg (gemtuzumab ozogamicin; 2000년 승인)은 산성조건하에서 화학적으로 절단되는 하이드라존(hydrazone) 링커를 적용하였다. ADC의 내재화 과정 중 형성되는 엔도솜과 리소솜의 pH는 각각 5.0~6.0 및 4.8이므로 이 구조물 내부에서 링커가 절단되어 페이로드가 방출된다.
- 산성 상태는 종양 미세환경에 국한되어 있지 않고 비종양 세포 외부에도 발견되기 때문에 종양표적세포 내재화 이전에 ADC로부터 페이로드가 분리될 수 있어 정상세포에 대한 독성이 유발될 수 있다. 실제로 Myotarg는 안전성 문제로 2010년 시장에서 철수하였고, 안전성 이슈를 보완하기 위해 용량을 낮춘 새로운 용법으로 재승인을 획득하였다(2017년).
- Kadcyla와 동일한 페이로드 및 링커 유형은 Besponsa (inotuzumab ozogamicin)에서도 사용되었다(2017년 승인).

### ② Carbonate 링커

- Carbonate계열 CL2A 링커(maleimidyl cyclohexane - PEG - Lysine - PABC로 구성)는 Trodelvy (sacituzumab govitecan; 2020년)에 활용되었다.
- 링커의 카르복실산기와 페이로드의 OH기 간에 형성된 carbonate가 산성에서 자발적으로 분해되는 원리가 적용된다. 비표적조직에서의 방출이 단점이다. 이 링커는 Trodelvy에 적용되었는데, Trodelvy는 독성이 약한 페이로드 (SN38)를 사용함으로써 순환 중 약물 방출로 인한 독성을 완화시키는 전략을 취하였다. SN38은 항암제로 기승인된 irinotecan의 활성대사체이다.

### ③ Silyl ether 링커

- 혈장 반감기가 2~3일인 hydrazone 링커 대비 silyl ether의 혈장 반감기가 7일 이상으로 크게 개선되었고, hydrazone 대비 혈장내 높은 안정성을 가진다.

#### • 효소 작용으로 절단되는 링커

- 펩타이드, 설페이트, 에스테르, 글루쿠로나이드류를 특이적으로 분해하는 효소를 활용한다. 이들 효소가 종양 미세환경과 같은 특정 조건에 과발현된다는 점을 이용해 종양조직 특이적으로 링커를 절단하고 약물을 방출하므로 비특이적 약물방출을 최소화할 수 있다.

### ① 펩타이드 링커

- Cathepsin B라는 펩타이드가수분해효소는 다양한 종양세포에서 과발현되고 특히 엔도솜/리소솜에 존재하며 phenylalanine-alanine (FA) 및 valine-citrulline (VC) 서열 또는 이의 변형된 펩타이드 결합을 절단한다.
- VC 링커를 적용한 FDA 승인 ADC는 Adcetris, Polivy, Padcev, Tivdak 등 4 종이다(표 6). 이들 모두 공통적으로 MMAE 계열인 vedotin을 페이로드를 가지는 약물이며, VC 펩타이드 결합자리가 cathepsin B에 의해 절단된 후 VC의 카르복실에 결합되어 있던 자가희생기인 PABC가 순차적으로 절단되면서 MMAE가 방출된다.
- Cathepsin B 매개 절단 서열 VA를 가지며 2차적인 자가희생기 분해에 의해 PBD 계열 tesirine이 방출되는 Zynlonta에 적용되었다(표 6).



- Cathepsin B 매개 절단 서열 GGFG로 구성된 4개 펩타이드 및 자가희생기는 Enhertu (famtrastuzumab deruxtecan; 2019년 승인)에 적용되었다(표 6).

## ② $\beta$ -Glucuronide 링커

- $\beta$ -Glucuronidase ( $\beta$ Gase)는 리소솜에 과량 존재하는 가수분해효소로써 glucuronide 포함체의 O-glycosidic bond를 1,6-제거반응 기작으로 분해한다.
- 산성 조건하에서 활성이 높아 미세종양환경에서 효과적이기 때문에 순환 중에 약물이 링커에서 방출될 가능성이 매우 낮으므로 안전성 관점에서 매우 영리한 링커이다. 또한,  $\beta$ -glucuronide는 당류의 일종으로 링커-약물의 친수성을 증가시켜 용해도가 낮아서 약물동태 관점에서 활용성이 낮은 약물에 적용할 수 있다.
- Seagen(구, Seattle Genetics)이 2000년대 초반 발표한 이후, 프로토타입을 개선하여 안정성과 친수성을 가진 링커를 꾸준히 시도하고 있다.
- 한국 **리가켄바이오**는 Seagen이 적용한 aniline amide 대신 benzoic amide를 결합한  $\beta$ -glucuronide를 개발하였다. 이 링커는 안정성 면에서 Seagen 링커보다 매우 우수한 장점을 보인다. 리가켄바이오는 이러한 링커 플랫폼 기술을 바탕으로 여러 건의 기술이전을 성공한 바 있다.
- 위의 두 가지  $\beta$ -glucuronide는 amine 작용기를 가진 약물과 화학적 결합을 한 것이다. 반면, 한국 **인투셀**은 diaryl sulfate를 기본 뼈대로 삼아  $\beta$ -glucuronide를 도입한 링커 기술인 Ortho-Hydroxy Protected Aryl

Sulfate (OHPAS)를 제안하였는데 이 기술은 phenolic group을 가진 약물에 적용할 수 있는 가장 간단하고 안정적인 최초의 링커이다(그림 7).

### ③ Dipeptide- $\beta$ -glucuronide (Tandem cleavage) 링커

- Dipeptide의 단점인 혈중 안정성 문제를 보완하기 위해 기존 dipeptide-PABC 구조에  $\beta$ -glucuronide를 도입한 링커가 연구 중이다. 또한,  $\beta$ -glucuronide의 도입은 위에서 기술한바와 같이 친수성을 증가시키는 효과가 있다.
- $\beta$ Gase와 Cathepsin B 두 가지 효소가 순차적으로 작용하여 약물이 방출된다.
- Catalant biologics (미국)는 PABC의 benzene 고리에  $\beta$ -glucuronide를 도입하였고(그림 8), Glycotope (독일)는 dipeptide를 구성하는 아미노산 serine의 OH기에  $\beta$ -glucuronide를 도입하였다.

### ④ Sulfate 링커

- MMAE와 같은 amine류를 연결하는데 benzyl carbamate 대신 benzyl sulfate를 도입하여 peptidase가 아닌 sulfatase가 sulfate기의 -S-O- 결합을 깨면서 전자이동이 일어나 약물이 링커로부터 방출된다.



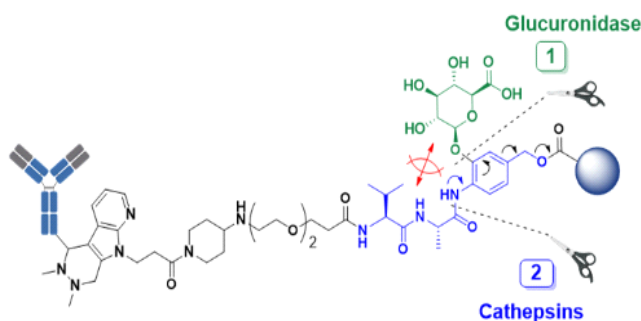
[그림 7] 인투셀이 개발한 OHPAS 링커<sup>25)</sup>. 리소솜내  $\beta$ Gase에 의한 glucuronide 분해가 트리거로 작용함. 이어진 aryl sulfate의 가수분해 반응으로 phenol기를 가진 약물이 온전히 분리된다.



- Sulfate의 친수성인 특성상 ADC의 친수성 역시 증가하므로 약물동태적 장점을 증대시킬 수 있다.

### ⑤ Phosphate 링커

- Alcohol/acid류 약물의 OH기에 pyrophosphate를 도입하여 phosphoester를 형성한 링커이다. 종양조직내 phosphatase에 의해 ester 결합이 깨지면서 약물이 방출되는 원리이다. Phosphatase는 종양조직 뿐 아니라 혈중에도 다양한 종류가 존재하기 때문에 비특이적 약물 방출이 우려된다는 문제점을 내재하고 있다.
- 음전하가 도입되어 ADC 친수성이 증가하는 효과를 기대할 수 있다.



[그림 8] Catalent가 개발한 SMARTag tandem linker의 구조 및 작용 원리.<sup>26)</sup>

Dipeptide-β-glucuronide 두 가지 링커를 활용함. βGase와 cathepsin B 작용 및 자가희생기의 제거로 인해 페이로드가 방출됨.

25) Park et al. Aryl Sulfate is a Useful Motif for Conjugating and Releasing Phenolic Molecules: Sulfur Fluorine Exchange Click Chemistry Enables Discovery of Ortho-Hydroxy-Protected Aryl Sulfate Linker (2019). *Bioconjugate Chemistry*, 30(7), 1957-1968.

26) "Antibody-drug conjugates & bioconjugates"  
<https://biologics.catalent.com/biologics/drug-substance/bioconjugate-development/specialized-linkers/>



- **환원 반응에 의한 절단**

- 이황화결합(disulfide 또는 S-S bond)은 glutathione (GSH)과 같은 환원제와 자발적으로 반응하여 결합이 깨지면서 약물이 방출된다. GSH는 세포질내 0.5~10 mM 수준으로 존재하나 저산소상태인 종양조직에서는 최대 1000배 높은 농도로 존재한다, 한편, GSH는 혈장내에서는 수 micromolar 농도로 존재한다. 따라서, 이황화 링커는 높은 혈장안정성, 종양 선택성을 보임으로써 상대적으로 안전성이 우수하다.
- 2022년 승인받은 Elahere (mirvetuximab soravtansine)에 적용되었다.

- **생물직교화학을 활용한 클릭-절단 반응**

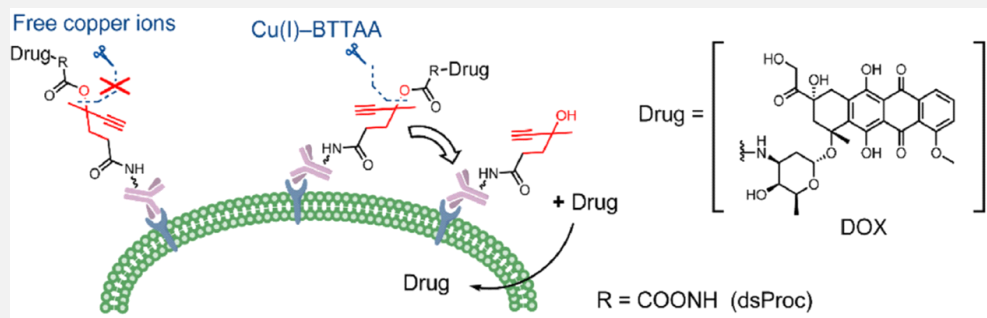
- 생물직교화학(Bioorthogonal chemistry)란 생체분자에 미치는 영향과 생화학적 프로세스에 대한 간섭을 최소화한 생물학적 환경에서 발생할 수 있는 반응을 의미한다.
- ADC가 종양세포 표면의 항원을 인식한 후 내재화 과정 없이 클릭-절단 반응이 일어나므로 표적세포 엔도솜/리소솜 안에서 약물이 방출되는 것과 달리, 세포표면에서 페이로드가 방출된다.
- 생체내에서 형성된 Cu(I)-2-[4-[[bis[(1-tertbutyltriazol-4-yl)methyl]amino]methyl]triazol-1-yl]acetic acid (BTAA)가 약물과 접합되어있는 dual-substituted propargyloxycarbonyl (dsProc) 구조와 반응하여 접합부위를 끊어주면서 약물이 방출되는 원리이다(그림 9).<sup>27)</sup> dsProc는 오직 Cu(I)-BTAA와만 반응하여 떨어져나간다.

27) Wang et al. Copper-Triggered Bioorthogonal Cleavage Reactions for Reversible Protein and Cell Surface Modifications (2019), 141(43), 17133-17141.

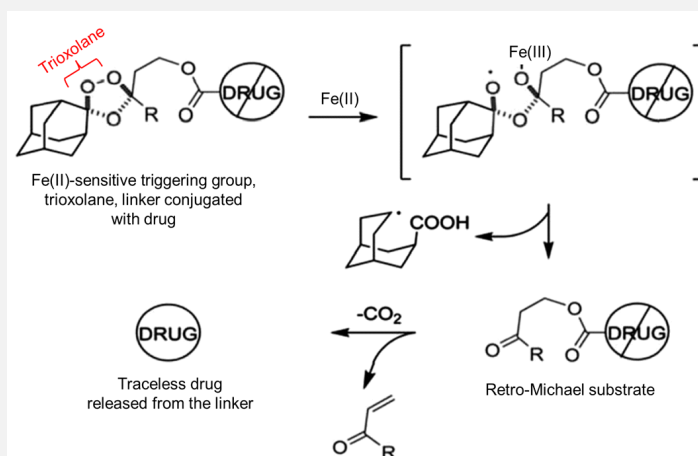


- 클릭-절단 반응 효율, 반응 속도, 기질 안정성, 편의성 등 면에서 개선할 점이 아직 많은 탐색 중인 신기술이다.
- 생물직교화학기술 링커의 경우, ADC의 세포내이입 과정 없이 세포표면상에서 약물이 방출되기 때문에 항체의 역할이 항원 인식 및 결합에 국한되어 항원의 발병과정에서의 기여도를 배제한 신규 항원을 질환 표적으로 사용할 수 있다. 따라서, 다른 기술 대비하여 훨씬 다양한 항원을 질환 표적으로 사용할 수 있다는 장점이 있다.
- **Fe(II) 매개 절단 링커**
  - 종양조직내에서 Fe(II)의 산화반응에 의해 링이 열리는 trioxolane의 화학적 특징을 활용한 링커이다(그림 10). 자가희생기의 연쇄적인 탈락으로 링커의 흔적이 남지 않는 페이로드가 방출된다는 장점이 있다. 자기 희생기 구조 중 carboxylate기를 붙일 수 있는 amine, alcohol류 페이로드에 적용가능하다.
  - California 주립대학 연구팀은 trastuzumab MMAE ADC를 DAR = 2값으로 제조하여 전임상 평가를 수행한 바 있다.<sup>28)</sup>
- **광 반응 절단 링커**
  - 근적외선이나 자외선과 같은 특정 파장의 조사 조건에서 약물을 방출하도록 고안된 링커이다. Cyanine을 포함한 트리거의 경우 근적외선(near infrared light, NIR; 650-900 nm)에 반응하며, *O*-nitrobenzene을 포함한 트리거의 경우 자외선(ultraviolet light; 365 nm) 조사에 의해 전자이동이 일어나면서 결합이 순차적으로 깨지면서 약물이 방출된다(그림 11).

28) Spangler B. et al. Toward a ferrous iron-cleavable linker for antibody-drug conjugates (2018). Mol. Pharm., 15, 2054-2059.



[그림 9] 생물직교화학을 활용한 절단성 링커 작용기작.<sup>27)</sup> Cu-BTAA에만 반응하는 dsProc 기를 포함한 약물-링커 복합체가 항체에 붙어있다.



[그림 10] Fe(II) 매개 절단 링커의 약물 방출 원리. Trioxolane 트리거링 그룹이 Fe 이온의 산화로 링 오프닝과 연쇄적인 retro Michael 반응으로 페이로드가 방출됨<sup>29)</sup>.

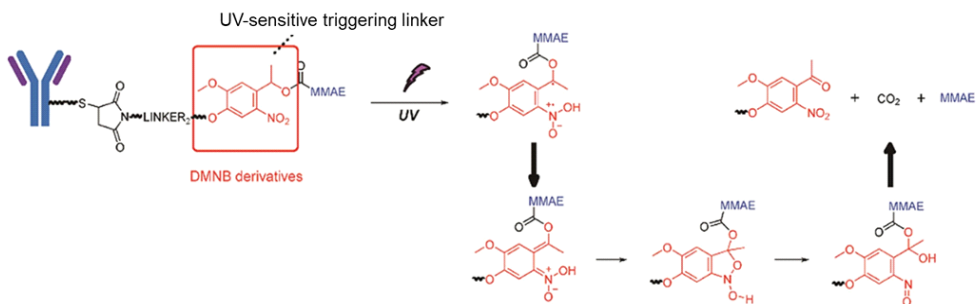
29) Bayat et al. Calculations of Geometric Parameters and Physicochemical Properties of Complexes Formed of Fe(II)-Reactive 1,2,4-Trioxolane Ring and Some Anti-Malaria Drugs Via Traceless Linker (2019). Pharmaceutical Chemistry Journal, 53(4), 407-414.



- NIR 절단 링커는 구조가 복잡하고 자가 응집체를 만든다는 단점이 있다.
- 광 매개 절단 링커의 경우 종양조직 특이적으로 특정 광선을 조사해준다면 비특이적 약물 방출에 의한 독성을 감소시킬 수 있는 장점이 있다.

### (5) 접합(conjugation) 기술

- 링커가 항체의 어느 부위에 접합하는지는 링커의 절단 여부와 더불어 ADC 약제의 효능과 부작용을 결정하는 중요한 요인 중 하나이다. 링커의 접합 위치는 항체 단백질 상의 lysine, cysteine 및 인위적으로 도입된 특정 위치의 아미노산 등 3 가지로 분류한다.
- 접합반응의 화학적 성격에 따라 화학적 접합과 효소 매개 접합 두 가지로 분류하기도 하는데, 이 분류에 따라 접합 기술을 서술하겠다.



[그림 11] 자외선 조사에 의한 절단 링커의 페이로드 방출 원리.<sup>30)</sup> 자외선에 반응성을 가지는 DMNB에 라디칼 매개 절단 반응이 일어나면서 페이로드가 분리됨.

30) Li J. et al. Novel antibody-drug conjugates with UV-controlled cleavage mechanism for cytotoxin release (2021). Bioorg. Chem, 111, 104475.

## ○ 화학적 접합

- 항체를 구성하는 특정 아미노산의 아민이나 치올기처럼 친핵성(nucleophilic)을 가지는 관능기를 가지는 경우, 다양한 친전자성(electrophilic) 화합물과 용이하게 공유결합을 형성할 수 있다.
- Lysine, cysteine, tryptophan, tyrosine 등 다양한 아미노산이 접합 반응이 가능한 관능기를 가졌으나, 반응성이 가장 우수한 lysine과 cysteine이 중점적으로 연구개발되어 왔다. FDA 승인 13개 ADC 모두 이 두 가지 아미노산에 링커가 접합된 의약품이다.
- Acetylphenylalanine처럼 변형된 아미노산을 링커 접합 부위로 활용하는 연구가 이루어지고 있으나, 돌연변이 도입 및 자연산 아미노산이 아니라는 점 때문에 차후 면역원성 및 제조의 어려움 등이 우려된다.
- 본 원고에서는 lysine 및 cysteine 기반 접합 기술을 소개하고자 한다.

### ① Lysine 반응성 접합

- Lysine은 항체 아미노산 서열 중 약 90여 개가 존재한다. 이 중 30여 개 이상의 위치에 링커가 접합할 수 있다. 따라서, lysine 접합의 경우 약물 접합의 위치와 수적인 측면에서 다양한 형태의 ADC가 존재한다.
- 접합은 랜덤으로 이루어지기 때문에  $DAR = 0 \sim 8$ (평균 3~4)에 이르는 ADC가 비균질한 비율로 제조된다는 점이 단점이다.



- Lysine과 반응이 용이한 관능기는 *N*-hydroxysuccinimide (NHS), isocyanates,  $\beta$ -lactam, azido benzyl, sulfonamide기를 들 수 있는데, 접합 반응 결과 amide, urea 등을 만들어낸다. FDA 승인된 ADC 중 lysine 반응성 접합이 적용된 것은 총 3가지인데 모두 NHS 포함 링커를 활용한 접합 반응으로 제조되었다.
- Ozogamicin 페이로드를 가지는 Myotarg 및 Besponsa와 DM4 페이로드를 가진 Elahere 등 3 종에 적용되었다.
- 다른 접합방법들과 비교시 순환 중 가장 불안정하므로 효능 및 독성 면에서 가장 취약하다고 할 수 있다.

## ② Cysteine 반응성 접합

- Cysteine의 thiol을 활용한 링커 접합 기술의 연구개발 전략은 위치 선택적으로 접합체를 형성하고, 만들어진 adduct의 순차적인 부가반응이 일어나지 않으며, 새로운 stereocenter를 만들지 않으며, 일정한 DAR 값을 가지게 하는 것이다.
- Lysine 대비 cysteine의 숫자는 훨씬 작고, 치올기의 화학반응성은 특이적이다.
- 1개의 치올을 활용한 전략과 2개의 치올을 동시에 반응시키는 전략 등 두 가지로 나누어 살펴보고자 한다.
- **단일 치올 활용 접합**
  - 일반적으로 항체에 포함된 cysteine은 자유 치올기(free thiol)로 존재하기보다 S-S 결합으로 존재한다. ADC 항체 성분인 사람 IgG1은 4개의 사슬간

S-S 결합과 12개의 사슬내 S-S 결합을 갖고 있다. 적절한 환원조건하에서 사슬간 S-S 결합만을 선택적으로 자유 치올기(최대 8개)로 변환시킨다. 환원된 치올기는 짝수이므로 무작위로 링커가 접합된다면 2에 무작위적으로 접합된 경우 2, 4, 6, 8 등 DAR 값을 갖는 ADC가 만들어진다. 8개 치올기가 거의 다 접합된 경우 평균  $DAR = 7.7$  값을 보이며, 0~8개 치올기가 접합된 혼합물의 경우 평균  $DAR = 4$  값을 가진다.

- 항체의 constant region에 특정 위치의 기존 아미노산 대신 인위적으로 도입된 cysteine을 활용해서 링커와 접합하는 기술이 개발되었다. 이것은 Genentech가 개발한 THIOMAB이라는 기술인데, disulfide를 환원시킬 필요가 없고 도입된 cysteine 숫자에 따라 DAR가 결정되므로 균일한 값을 갖는 DAR를 얻을 수 있다. THIOMAB 기술은 2개 cysteine을 도입하여  $DAR = 2$ 인 ADC를 생산하는데 성공하였다. 하지만, 이 기술을 적용한 FDA 승인을 받은 ADC는 아직 없다.
- 한국 **알테오젠**은 시스테인 잔기를 포함하는 모티프가 모항체의 중쇄 C-말단에 결합된 변형항체를 개발하였다. 이 기술을 통해 균일한 DAR 값을 갖는 ADC 생산이 가능하다(NexMab 기술)<sup>31)</sup>. 이 기술이 적용된 anti-HER2 변형 항체에 MMAE를 페이로드로 제조한 ALT-P7 ADC (HER2+ 유방암 적응증)는 국내 최초로 임상 1상을 수행한 바 있다. 중국 3SBIO사와 공동개발 중이다.
- 치올과 반응이 용이한 관능기로는 maleimide, alkynyl carboxylic acid, 5-methylene pyrrolone, phenyloxadiazole sulfone,

31) 대한민국 특허 등록 번호 1015417640000 “시스테인 잔기를 포함하는 모티프가 결합된 변형항체, 상기 변형항체를 포함하는 변형항체-약물 접합체 및 그 제조방법”

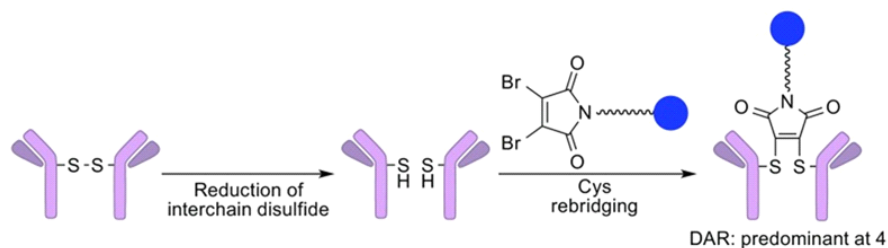


phosphonoamidate를 들 수 있으며, thiosuccinimide, vinyl sulfide 등 다양한 thio ether 유도체를 만들어낸다.

- FDA 승인 받은 13개 ADC 중 8개 의약품이 cysteine-S-maleimide 접합 기술을 사용하였다(표 1). 이들 중 8개 치올 모두 반응한 ADC는 Enhertu와 Trodelvy를 들 수 있는데 평균 DAR 값이 각각 7.7과 7.6을 가진다.

- 두 개의 치올 활용 접합(Rebridging)

- Dibromomaleimide, dibromopyridazinediones, divinylpyrimidine, bissulfone과 같은 이중 반응성(bis-reactive) 링커가 두 개의 치올과 동시에 결합할 수 있는 성질을 활용하여 기존 S-S 결합대신 thioether 링커 접합 구조가 항체 분자를 다시 연결해준다(그림 12).<sup>32)</sup>
- 환원반응을 통해 분리되었던 항체 사슬이 링커 접합에 의해 재연결되기 때문에 “Rebridging (ThioBridge™)” 기술로 불린다.



[그림 12] 사슬간 이황화 결합 (S-S bond)의 환원을 통한 maleimide-thiol 접합. Dibromomaleimid가 치올과 결합하면서 두 개의 사슬이 S-maleimide-S 모양으로 연결된다.

32) Behrens et al. Antibody-drug conjugates (ADCs) derived from interchain cysteine cross-linking demonstrate improved homogeneity and other pharmacological properties over conventional heterogeneous ADCs (2015). Mol. Pharm. 12, 3986-3998.



- 화학적 안정성, 균질성, DAR (= 4) 조절이 상당히 우수한 방법이다.
- Bissulfone을 활용한 개발후보물질 OBI-999 (anti-Globo H antibody MMAE)의 경우, DAR = 4의 균질한 산물을 얻을 수 있으며 우수한 PK 프로파일을 보여준다고 보고되었다.<sup>33)</sup>

### ○ 효소 매개 접합

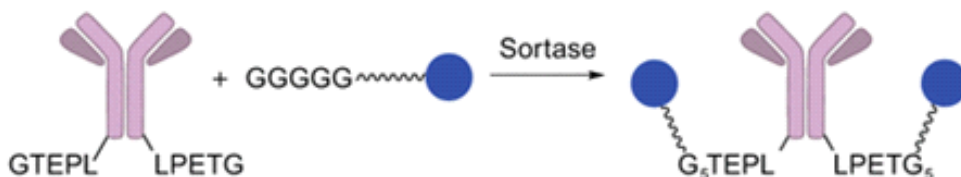
- 특정 효소의 작용으로 항체에 링커와 접합할 부위를 만들어내는 방법이다. 효소 작용 부위를 항체에 도입하기 위해 우선적으로 항체를 인위적으로 변형 (antibody engineering)해야 한다. 위치 선택적 접합을 가능하게 하여 DAR 값 조절이 가능한 기술이다.
- 항체에 화학물질인 링커 외에 올리고, 펩타이드, 단백질 등 다양한 물질을 접합 시키는데 응용될 수 있다.
- Sortase A는 *Staphylococcus aureus*에서 유래한 펩타이드전이효소이다. LPXTG (X; 아무 아미노산) 모티프를 인식하고 T-G 간 결합을 절단한 후 GGGGG(n)을 갖다붙인다. Oligo G-링커 복합체를 LPXT 모티프(X는 무작위 아미노산)에 접합시킬 수 있다. Constant region의 중쇄 각각에 도입된 LPETG 모티프에 링커를 접합시켜 DAR = 3.2를 구현할 수 있다(그림 13).<sup>34)</sup>

33) Tsimberidou et al. First-in-human study of OBI-999, a Globo H-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced solid tumors (2023), JCO Precision Oncology, 7, e2200496.

34) Beerli et al. Sortase enzyme-mediated generation of site-specifically conjugated antibody drug conjugates with high in vitro and in vivo potency (2015). PLoS ONE 10, e0131177.



- Transglutaminase는 *Streptomyces mobaraensis*에서 발견되는 아미노산 전이효소이다. 탈당화 항체의 특정 위치에 존재하는 glutamine에 amine기로 이루어진 링커가 펩타이드 결합으로 접합된다.
  - 이러한 glutamine은 항체에 총 2개이므로  $DAR = 2$ 값을 갖는 균일한 ADC를 생산할 수 있다. 의도적으로 glutamine을 추가로 도입하여 DAR 값을 늘린 ADC 생산도 가능하다.
  - 항체 공정과정 중 glycosidase 처리 과정에 부가적으로 transglutaminase 처리를 수행할 수 있으므로 공정과정 개발에 부담이 덜하다는 장점이 있다.
  - LLQG와 같은 transglutaminase가 인식하는 짧은 서열을 항체에 인위적으로 삽입하여 링커 접합부위를 만들어낼 수도 있다. 이 기술 역시  $DAR = 2$ 에 가까운 균질한 ADC를 생산한다.
- Fc 부위 Asn297에 붙어있는 *N*-glycan을 활용한다. *N*-glycan을 구성하는 galactose를 반응성이 높은 천연(예, sialic acid) 또는 비천연 당(예, *N*-azidogalactosamine)으로 변형시킨 후 링크와 접합시킨다.



[그림 13] Sortase 매개 펩타이드 전이를 활용한 링커 접합 기술.

당변형과정 중  $\beta$ -1,4-galactosyltransferase,  $\alpha$ -2,6-sialyltransferase, endoglycosidase와 같은 특정한 효소를 사용하기 때문에 효소 매개 접합 기술로 분류된다. *N*-glycan은 각 항체사슬에 일정한 수( $n=2$ )로 존재하기 DAR = 1.6~2를 가지는 상당히 균일한 DAR값을 얻을 수 있는 장점이 있다.

## 5. 요약

- 바이오의약품의 빠른 성장을 주도하고 있는 모달리티 중 하나인 항체치료제의 발전을 기반으로 표적조직 특이적인 약물 전달을 가능하게 하는 항체-약물 접합체(ADC) 분야는 지난 수 십년간 실패와 성공을 거듭해왔다. Myotarg (2000년 승인)를 시작으로 Kadcyla (2013년 승인)의 큰 성공을 통해 총 12개의 ADC가 FDA 승인(1개 자진 시장 철회)을 받았다. 현재까지 수 백개에 이르는 후보물질이 임상 개발 중이다.
- 기존 모달리티로는 불가능했던 분자들이 ADC 모달리티로 접근할 만한 신규 druggable target이자 표적항원으로써 연구되고 있다. 현재 약 80여종의 항원이 ADC의 잠재적인 표적 항원으로써 연구되고 있다.
- 항체공학의 발전으로 신규 항체(full-size, fully humanized) 발굴 및 이중표적 항체 디자인 및 생산이 용이해졌다. 이러한 항체공학적 접근은 종양 이질성으로 인한 ADC의 효능 저하를 개선해줄 획기적인 전략으로서 연구되고 있다.
- 효능 및 안전성 프로파일의 개선 및 약제 내성 감소 등의 목적으로 페이로드, 링커 및 접합기술에 많은 연구개발이 이루어지고 있다. 면역활성화 작용제와



같은 신규 유형의 페이로드에 많은 관심이 주목되고 있는데, 이는 면역관문억제제 등 면역 조절을 통한 현재의 항암치료의 미충족 수요를 만족시킬 수 있으리라 기대된다.

- 현재 임상개발 중인 파이프라인의 약 90%는 여전히 기존인 받은 ADC에 적용된 링커, 접합기술 및 페이로드가 사용되고 있지만, 단 10% 이지만 신규 기술이 꾸준히 적용된 파이프라인이 지속적으로 출현하고 있다. 신규 기술은 비표적 독성을 낮추거나 종양 특이적인 약효 발현 및 방관자 효과를 제고하는데 중요한 역할을 하고 있다.
- ADC 시장은 증가하는 암 발병률, 연구개발 활동 증가, 다양한 ADC에 대한 승인 증가, 새로운 표적치료제 개발 등의 긍정적인 요소가 맞물려 비약적인 성장이 기대된다. 2023년 ADC 시장 규모는 97억불로서 2022년 73억불 대비 30% 성장하였으며 2028년에는 그 시장규모가 300억불에 이를 것으로 전망된다.
- ADC 플랫폼 신규 기술 분야에서 우리나라 바이오텍의 약진이 두드러진다. **리가켄바이오**와 **인투셀**은 표적 조직 특이적인 절단 및 다양한 페이로드와 화학적인 결합이 가능한 글로벌 경쟁력이 있는 링커 플랫폼 기술을 보유하고 있다. **오름테라퓨틱스**는 PROTAC 기술이 적용된 신규 페이로드를 접합한 ADC 개발에 성공하였다. **알테오젠**은 신규 변형항체 플랫폼 기술을 기반으로 ADC를 생산하여 임상개발 진행 중이다.

## 6. 참고문헌

Dumontet et al. Antibody-drug conjugates come of age in oncology (2023), 22, 641-661.

Song et al. Trends in the development of antibody-drug conjugates for cancer therapy (2023), antibodies, 12, 72.

Maecker et al. Exploration of the antibody-drug conjugate clinical landscape (2023), mAbs, 15(01), 2229101.

문성주, 박태교. 링커의 발전을 통해서 본 ADC의 현재와 미래 (2024), 한국화학물은행 뉴스레터 2호 (2024년 8월호).

Samantasinghar et al. A comprehensive review of key factors affecting the efficacy of antibody drug conjugate (2023), Biomedicine & Pharmacotherapy. 161, 114408.

Su et al. Antibody-drug conjugates: Recent advances in linker chemistry (2021), Acta Pharm Sin B. 11(12): 3889-3907.

Tsuchikama et al. Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries. Protein Cell (2018), 9(1), 33-46.



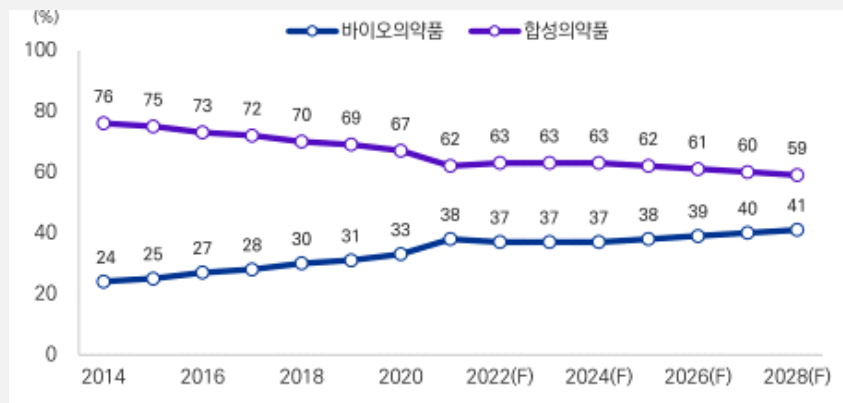
## 바이오시밀러 연구개발 현황

- 바이오시밀러는 광범위한 비교 평가를 통해 오리지널 바이오의약품과 동등성이 입증된 의약품이다. 오리지널 바이오의약품들의 특허 만료에 따라 글로벌 제약사를 중심으로 바이오시밀러 개발 및 판매가 확대되고 있으며 주요국의 규제기관은 바이오시밀러의 평가 규제 완화를 확대하고 있다.
- 바이오시밀러 개발 경쟁 및 약가 인하에 따라 바이오시밀러의 수익성 또한 낮아지고 있어 연구개발 기간과 비용을 줄이기 위한 다양한 시도들이 진행되고 있다. 이 글은 바이오시밀러의 글로벌 시장 및 규제 현황과 함께 시장 선점 및 확대를 위한 진행되고 있는 연구개발 현황 등에 대해서 소개한다.

### 1. 서론

- 세계적인 고령인구 및 만성질환 증가에 따라 기존 합성의약품으로 치료가 어려운 퇴행성 혹은 난치성 질환을 중심으로 바이오의약품의 사용이 증가하고 있다.
- 바이오의약품은 유전공학 및 항체 기술을 바탕으로 특정 질환에 대한 표적 치료에 효과적이며 생체 유래 물질을 이용하기 때문에 독성이 낮고, 합성의약품보다 부작용이 적다는 장점이 있다. 그러나 바이오의약품의 경우 살아있는 세포, 단백질, 유전자를 이용해 제조하며 합성의약품에 비해 복잡한 구조를 가지며, 제조 비용이 많이 든다는 단점이 있다. 바이오의약품 연구개발은 생명공학의 발전과 함께 재조합 단백질인 1세대에서 2세대 항체 의약품 그리고 3세대 세포 및 유전자치료제까지 확대되고 있다.

- 바이오의약품은 생산 비용이 높기 때문에 가격이 높게 형성돼 있으나 생물체 기반으로 작용기전이 명확하고 표적치료가 가능하고 부작용이 적기 때문에 높은 가격에도 불구하고 난치성 질환을 앓고 있는 환자에게 수요가 많으므로 전체 의약품 중 바이오의약품 비중이 점차 증가하는 추세이다.



[그림 1] 바이오의약품 시장 점유율 추이

(출처: <https://www.pharmnews.com/news/articleView.html?idxno=227866>)

- 바이오의약품의 수요 증가에 더하여, 합성 의약품 대비 높은 약가는 전반적인 바이오의약품 매출 비중 증가에 기여하며 mRNA와 같은 새로운 약물 모달리티가 개발됨에 따라 적용 범위가 확대되고 있다.
- 바이오의약품 신약 개발을 주도하던 글로벌 제약기업들도 높은 개발 연구개발비용과 낮은 성공확률 등에 대응하기 위해 바이오시밀러에 주목하고 있다. 또한 바이오의약품의 특허만료 시기가 도래하면서, 신물질 바이오의약품에 비해 비교적 적은 비용으로 빠른 개발이 가능한 바이오시밀러 개발이 활발하게 이루어지고 있다.



- 바이오시밀러는 오리지널 의약품의 효과를 유지하면서 오리지널 바이오의약품 대비 개발비용은 10% 정도이고 개발기간이 50% 단축할 수 있으며 개발 성공률이 높다는 장점이 있으며 (표1), 오리지널 바이오의약품 대비 바이오시밀러의 낮은 가격은 환자들의 치료 기회를 확대시켜 줄 것으로 기대된다.

[표 1] 바이오의약품과 바이오시밀러 비교

	바이오의약품	바이오시밀러
생산	살아있는 세포, 조직 이용	살아있는 세포, 조직 이용
개발기간	10-12년	5-7년
개발비용	20-30억 달러	1-3억 달러
약가	일반적으로 특허 독점기간 동안 높은 가격으로 책정	오리지널의 50~80%

## 2. 바이오시밀러의 개념

- 바이오시밀러는 오리지널과의 광범위한 비교 평가를 통해 동등성이 입증된 바이오의약품으로 일반적으로 특허가 만료된 오리지널 바이오의약품에 대한 복제약을 지칭한다 (표2).

[표 2] 주요기관별 바이오시밀러 정의

기관	정의
식약처	이미 허가를 받은 품목 (대조약)과 품질 및 비임상 · 임상적 동등성이 입증된 생물 의약품
FDA	미국 허가 기준 생물학적 제품과 매우 유사하며, 제품의 안전성, 순도 및 효력 측면에서 오리지널 의약품과 임상적으로 의미 있는 차이가 없는 생물학적 제품
EMA	이미 승인된 오리지널 의약품의 활성 물질을 포함하는 생물학적 의약품으로, 종합적인 품질 특성, 생물학적 활동, 안전성 및 효과 측면에서 기준 제품과 유사성이 입증된 제품
WHO	오리지널 의약품과 품질, 안전 및 효과 면에서 유사한 바이오의약품

(출처: 글로벌 바이오시밀러 시장 현황 및 전망(2020~2026), BiolNdustry No.156 (2021-02))



- 바이오시밀러는 오리지널 바이오의약품과의 유사성에 관한 정보를 제공하기 위해 분석 연구, 비임상 및 임상시험 수행 과정을 통한 평가 후 품질, 안전성, 효능에 대한 승인을 받아 출시된다 (표3).

[표 3] 바이오시밀러와 오리지널 바이오의약품과의 유사성 평가

종류	제공 정보
특성연구	비교 분석 데이터는 바이오시밀러 개발의 기초로 제공. 이러한 연구는 바이오시밀러가 오리지널 바이오의약품과 구조적 및 기능적 유사성을 뒷받침하고 확인된 차이점의 영향을 평가하기 위한 데이터를 제공
동물연구	독성학 또는 약리학 정보를 제공
임상연구	약리학 연구를 통해 바이오시밀러와 오리지널 바이오의약품의 체내 거동 및 효과가 동일함을 입증함. 면역원성 평가는 바이오시밀러에 대한 환자의 면역 반응을 평가. 비교 임상 연구는 바이오시밀러가 오리지널 바이오의약품과 임상적으로 유의미한 차이가 있는지에 대한 불확실성을 해소하기 위해 수행되기도 함

(출처: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/review-and-approval>)

- 바이오시밀러는 2010년 이전 특허 만료 단백질의약품 대상 1세대, 2020년 이전 특허 만료 단클론항체들 대상 2세대, 2020년 이후 특허가 만료되는 더 복잡한 단클론항체 또는 항원조각에 대한 3세대 바이오시밀러로 구분한다.

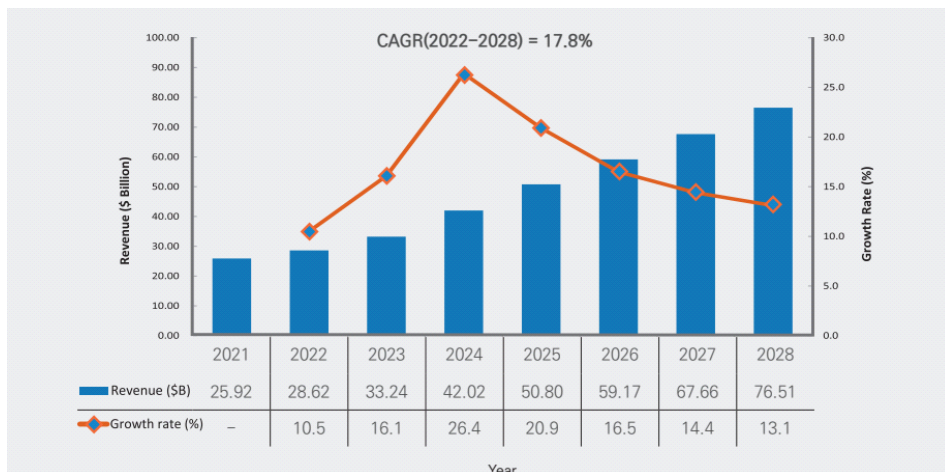
(출처: <https://www.medigatenews.com/news/2957427108>)

### 3. 바이오시밀러 시장 현황

- 바이오시밀러는 오리지널 바이오의약품의 효능은 유지하면서도 적은 비용으로 비교적 짧은 시간 안에 개발이 가능하므로 난치성 환자들에게 바이오의약품을 합리적인 가격으로 이용할 기회를 제공할 수 있다. 특히 고령화에 따른 의료수요 확대와 대형 바이오의약품의 특허만료, 의료비용 절감을 위한 각국의 우호적 규제환경 등으로 글로벌 바이오시밀러 시장은 빠르게 성장하고 있다.



- 미국 보험회사는 약가 차이로 인해 바이오시밀러 처방을 권장하고 있다. 또한, CDMO(의약품위탁개발생산) 기업과의 협력을 통해 개발비 및 공급망 비용이 절감되며, 이는 미개발 시장 진출 시 유리할 것이고, 낮은 이윤 가격 마진으로 신흥시장에서 바이오시밀러 약물 접근성을 향상시킬 것이다.
- 바이오시밀러 시장은 2005년 성장호르몬, 인슐린 등의 1세대 바이오시밀러를 시작으로 휴미라, 레미케이드, 엔브렐의 2세대 바이오시밀러를 거쳐 최근 3세대 바이오시밀러까지 그 규모가 증가하고 있다. 바이오시밀러 시장은 2022년 286억 2천만달러에서 연평균 17.8%로 성장해 2028년에는 765억 1000만달러에 달할 것으로 전망한다. (그림2) 2023년 휴미라 바이오시밀러 출시로 2024년은 높은 매출이 예상되며, 티사브리·빅토자·심퍼니·솔리리스·졸레어·아라네스프·심지아·프롤리아 등 블록버스터급 제품들의 특허 독점권이 2028년 내에 만료되어 바이오시밀러 시장 규모의 지속적인 성장이 전망된다 (그림3).



[그림 2] 글로벌 바이오시밀러 매출 전망 (2021-2028)

(출처: 한국바이오협회의 '글로벌 바이오시밀러 시장 현황 및 매출 전망' 보고서)

- 글로벌 바이오시밀러 시장에는 암젠·일라이 릴리·바이오젠·테바·사노피 포함하여 400개 이상의 경쟁사가 있으며, 상위 5개 경쟁사의 매출 점유율은 2022년 기준 22.1% 이다. 그 외, 셀트리온, 삼성바이오에피스와 함께 바이오콘·상하이 헨리우스 바이오텍·교와 기린·코히러스 바이오사이언스·LG화학·이노벤프 바이오로직스·항서제약·씨플라·암닐 파머슈티컬·알보텍·후지 파마·닥터 레드스 래보라토리스가 주요한 제조사이다.

Anticipated Patent Expiry/Biosimilar Launch	Product	Generic Name	Therapeutic Category	Indication	Sales 2022 (\$ Billion)
2023	Eylea	aflibercept	Ophthalmology	Retinal vein occlusion	10.23
	Stelara	ustekinumab	Immunomodulators	Crohn's disease, arthritis, psoriatic	10.24
	Victoza	liraglutide [rDNA origin]	Endocrine	Diabetes, type 2	1.77
	Humira	adalimumab	Immunomodulators	Ulcerative colitis	21.59
	Tysabri	natalizumab	Central Nervous System	Relapsing-Remitting MS (RRMS)	2.03
2024	Xolair	omalizumab	Respiratory	Urticaria	3.69
	Simponi	golimumab	Musculoskeletal	Arthritis, juvenile idiopathic (JIA), arthritis, psoriatic	3.23
	Cimzia	certolizumab pegol	Musculoskeletal	Arthritis, rheumatoid	2.23
	Aranesp	darbepoetin alfa	Blood	Anaemia in chronic kidney disease (CKD) (non-dialysis)	1.51
	Ilaris	canakinumab	Immunomodulators	Hyper-IgD syndrome (HIDS)	1.13
2025	Prolia	denosumab	Musculoskeletal	Osteoporosis	3.93
	Soliris	eculizumab	Blood	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH)	3.76
	Yervoy	ipilimumab	Oncology	Renal cell carcinoma (RCC)	2.14
2026	Perjeta	pertuzumab	Oncology	Breast cancer	4.30
	Cyramza	ramucirumab	Oncology	Non-small cell lung cancer (NSCLC)	0.97
	Kadcyla	ado-trastuzumab emtansine	Oncology	Breast cancer	2.19
2027	Trulicity	dulaglutide	Endocrine	Diabetes, type 2	7.44
2028	Keytruda	pembrolizumab	Oncology	Uterine cancer	20.94
	Opdivo	nivolumab	Oncology	Non-small cell lung cancer (NSCLC)/Mesothelioma	9.32
	Xgeva	denosumab	Musculoskeletal	Cancer-related bone loss, bone metastases	2.23
	Cosentyx	secukinumab	Immunomodulators	Ankylosing spondylitis	4.79

[그림 3] 2023-2028년 동안 특허가 만료되는 주요 글로벌 바이오의약품 리스트

(출처: 한국바이오협회의 ‘글로벌 바이오시밀러 시장 현황 및 매출 전망’ 보고서)



### 3.1. 국내 바이오시밀러 시장 현황

- 셀트리온과 삼성바이오에피스 등 다수 제약사에서 바이오시밀러 제품을 생산하고 있다. 셀트리온 램시마는 세계 최초 항체의약품 바이오시밀러로 2012년 한국에서 허가 받은 후, 미국, 유럽 등 87개국에서 허가를 받았으며 향후 생산과 수출 증가가 예상된다. 주요 파이프라인으로는 림프종, 류마티스 관절염, 만성 림프구성 백혈병의 치료제인 '맵테라'의 바이오시밀러 '트룩시마(혈액암 등 항암제)', 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 궤양성 대장염 치료제인 '레미케이드'의 바이오시밀러 '램시마(자가면역질환 치료제)', 전이성 유방암과 전이성 위암에 효과가 있는 '허셉틴'의 바이오시밀러 '허쥬마(유방암 치료용 항체)' 등이 있다. 삼성 바이오에피스는 류마티스 관절염 치료제인 '엔브렐'의 바이오시밀러인 '브렌시스(SB4)', '레미케이드'의 바이오시밀러인 '렌플렉시스(SB2)', 류마티스 관절염 치료제인 '휴미라'의 바이오시밀러인 '하드리마(SB5)', 유방암 치료제인 '허셉틴'의 바이오시밀러인 '삼페넷(SB3)'을 생산하고 있다. 셀트리온의 램시마가 등장한 지 12년 만에 19종의 바이오시밀러가 국내 허가를 받았고 삼성바이오에피스는 9개의 시장에 진입하였다.

[표 4] 셀트리온과 삼성바이오에피스의 주요 바이오시밀러 현황

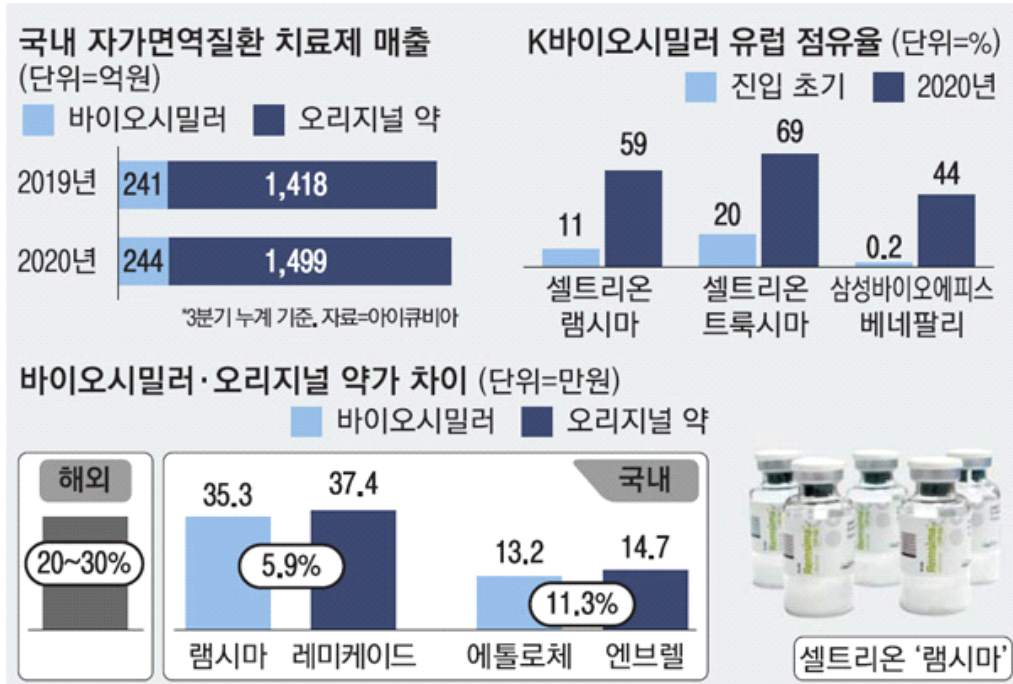
오리지널 의약품	셀트리온	삼성바이오에피스
레미케이드	램시마	렌플렉시스
엔브렐		브렌시스
휴미라	유플라이마	하드리마
허셉틴	허쥬마	삼페넷
맵테라	트룩시마	

(출처: <https://www.dailypharm.com/Users/News/NewsView.html?ID=311060>)

- 국내 바이오시밀러 생산 규모는 크게 성장 중이고 대부분 원료의약품으로 수출하는 게 특징이며 2023년 국내 바이오시밀러 수출 실적을 보면 16억4276만 달러로, 2022년 14억6869만 달러보다 11.9%가 증가하여 3년 연속 증가세를 보이고 있다. 국내 시장에서도 다양한 바이오시밀러 제품들이 오리지널 바이오의약품들과 경쟁하고 있으나 의료데이터 전문기업 에비드넷이 발표한 국내 상위 21개 종합병원의 2023년도 바이오의약품 처방실적 분석에 따르면, 약 4만 7000건의 처방 중 바이오시밀러 처방은 1500여건으로 확인 됐다.

(출처:<https://www.pharmnews.com/news/articleView.html?idxno=243816>.)

- 유럽, 미국에서의 바이오시밀러 증가 추세와 달리, 저조한 국내 점유율(그림4) 원인은 노시보 효과와 가격 메리트 부족 때문으로 분석된다. 우리나라는 오리지널 선호도가 높은 편이기에, 바이오시밀러가 비열등성을 입증해도 효과가 덜하다고 생각하는 노시보 효과가 환자는 물론 의료진들에게도 영향을 미치고 있어 노시보 효과를 극복하기 위해 제약사들은 소통 강화 및 정보 제공 등을 위한 노력을 기울여야 하며 이와 함께 바이오시밀러 사용 활성화를 위한 정부 차원의 제도적 지원도 요구된다.



[그림 4] 국내 생산 바이오시밀러의 국내 및 해외 바이오시밀러 점유율 및 약가 비교

(출처: <https://www.mk.co.kr/news/it/9668791>)

- 노시보 효과와 함께 바이오시밀러 사용 증가가 크지 않은 이유는 가격 경쟁력 때문이다 (J Korean Med Sci. 2021 May 24;36(20):e143). 국내 약가제도에 서 바이오시밀러는 특허 만료 전 오리지널 의약품의 70%까지 보험약가를 받을 수 있다. 2016년 10월부터는 '혁신형 제약기업·이에 준하는 기업·국내제약사·외자 사간 공동계약을 체결한 기업이 개발한 품목 또는 우리나라가 최초 허가국인 품목 또는 국내 생산 품목'은 80%까지 보장되나 바이오시밀러 출시와 동시에 오리지널 의약품도 70~80% 수준으로 보험약가가 자동 인하되기에 약가 차이가 10%에 불과 하므로 바이오시밀러의 선택이 크지 않다.

(출처: <https://www.dailypharm.com/Users/News/NewsView.html?ID=276676>).

### 3.2. 미국 바이오시밀러 시장 현황

- 미국은 세계 바이오의약품 시장의 과반수를 차지하고 있지만, 시장점유율은 유럽에 비해 낮다. 이는 법안 정비와 자국산업 보호 등을 이유로 유럽보다 늦은 2015년에 바이오시밀러의 판매를 승인하였기 때문이다. 사보험시장 위주인 미국 의료환경에서 상대적으로 저가인 바이오시밀러는 환자의 의료비 부담을 획기적으로 절감시킬 수 있을 것으로 기대된다.
- 시장조사기관 Markets and Markets의 2023년 보고서에 따르면, 미국 바이오시밀러 시장은 2023년 48억달러, 2028년 104억4500만 달러로 연평균 약 16.4%의 성장이 전망된다.
- FDA는 2018년 7월 바이오시밀러 활성화 계획(Biosimilars Action Plan, BAP) 발표 후 바이오시밀러 대체품 제조, 교차처방 등 바이오시밀러 시장 확대의 계기를 본격적으로 마련하고 있다. FDA는 바이오시밀러 제품이 약물 선택지를 늘리고 잠재적으로 비용을 낮추어 환자의 치료 접근성 향상에 기여한다고 명시하고 있다. 2022년 10월 인플레이션 감축법(IRA)을 통해 바이오시밀러 약가 조항이 발효되어 65세 이상 대상 정부 건강 보험 프로그램인 메디케어는 향후 5년 동안 바이오시밀러 처방에 인센티브를 부여하도록 하였다. 업계는 해당 조항의 효과로 바이오시밀러 생산이 촉진돼 의료 비용이 낮아지고 바이오의약품들 간 경쟁을 촉진하여 바이오시밀러 시장 확대도 전망한다. 항암제 시장에서 바이오시밀러는 매우 빠르게 오리지널의 점유율을 넘어섰으나 자가면역치료제의 경우 오리지널 의약품이 여전히 높은 점유율을 갖고 있으며 낮은 시장 가격에도 불구하고 낮은 시장 점유율을 보여준다.

(출처:<https://economist.co.kr/article/view/ecn202407110002>).



- 미국이 바이오시밀러 시장에서 고전하는 이유는 보험사와 약제보험관리업체 (PBM) 등 약품 공급에 관여하는 다수 기관이 있고 이들 기관 입장에 따라 선호 의약품도 다르고 리베이트도 활발하기 때문이다. 미국에서는 약국에서 특정 의약품만 오리지널 의약품을 대체할 수 있다는 점도 바이오시밀러의 시장 점유율을 낮추는 요인이다. 그러나 세계 각국이 바이오시밀러 사용을 확대하는 제도를 내놓고 있으며 FDA는 최근 오리지널 의약품을 바이오시밀러 제품으로 대체했을 때, 안전성이나 치료 효능이 줄어드는 위험은 미미하다고 판단하였고 이에 따라 'interchangeability'을 연구하지 않도록 하는 지침 개정 논의 작업을 진행하고 있다. 상호교환성은 환자가 약국에서 바이오시밀러를 오리지널 의약품을 대체해 받을 수 있는 절차이다.
- FDA Purple Book 데이터베이스 (<https://purplebooksearch.fda.gov/>) 에는 바이오시밀러, 대체 가능 제품 및 품목허가를 받은 오리지널 의약품을 포함해 CDER(Center for Drug Evaluation and Research)가 규제하는 모든 FDA 승인 제품에 대한 정보가 포함된다.

### 3.3. 유럽

- 유럽은 2006년 바이오시밀러 승인후 2017년부터 본격적으로 바이오시밀러가 증가하였다. 2021년까지 전 세계 바이오시밀러 시장 중 50% 이상 점유율을 차지하면서 현재까지 시장 지배력을 가지고 있다. EU는 '바이오시밀러-오리지널', '바이오시밀러-바이오시밀러' 상호 교체가 가능하다는 것을 명문화하고, 바이오시밀러 승인을 위한 적절한 제도 등을 마련하여, 시장 성장이 가속화하였으며 EMA는 2023년 4월 기준 19개 바이오의약품에 대해 총 75개 바이오시밀러를 승인하였다.



### 3.4. 일본

- 일본은 초고령사회의 가속화에 따른 의료비 절감 대책 마련으로 바이오시밀러 장려 정책이 이루어지고 있다. 2021년 6월, 일본 정부가 ‘경제재정 운영과 개혁의 기본방침 2021(호네부토 방침)’에 바이오시밀러 사용 촉진 방안을 포함시키며 우대 정책을 강화하려는 의지도 재확인하였으나 시장 점유율이 20% 미만이다. 처방의사의 바이오시밀러에 대한 신뢰 부족이 가장 큰 이유이다. 또한 오리지널 의약품과의 동일성 실증이 현실적으로 쉽지 않음에도 불구하고 시장에서는 끊임 없이 품질 수준의 동등성 입증을 요구받고 있다.
- 이에 일본 정부는 바이오시밀러 보급 목표를 80%로 확대하였다. 2014년 일본에 진출한 자가면역질환 치료제 ‘램시마’(오리지널 레미케이드, 성분명 인플릭시맵)는 2021년 6월 기준 시장 점유율이 20%를 넘어선 것으로 추정된다. 출시 4년 차 항암제 ‘허쥬마’(오리지널 허셉틴, 성분명 트라스투주맵) 시장점유율은 51%이고 2018년 출시된 LG화학 류마티스관절염 치료제 ‘유셉트’(오리지널 엔브렐, 성분명 에타너셉트) 역시 출시 후 빠르게 점유율을 끌어올려 세계 2위 규모(약 4,000억 원)인 일본 에타너셉트 시장에서 점유율 약 30%로 자리매김하였고 2019년 빈혈 치료제 네스프(다베포에틴알파)의 바이오시밀러 다베포에틴 알파 BS주 (동아에스티)와 네스벨프리필드시린지주 (종근당)도 점유율이 확대되고 있다. 이에 따라 경쟁 때문에 수익성이 낮아지는 미국, 유럽보다는 해외 진출 1순위로 일본 선택이 확대되고 있다. LG화학, 동아에스티, 종근당 등은 임상 비용과 경쟁 등을 종합적으로 고려하여 투자 대비 효과를 극대화할 수 있는 일본을 첫 해외 진출 국가로 정하고 있다.



## 4. 바이오시밀러 유망 분야

- 질환별로 가장 크게 차지하는 분야는 종양이며, 가장 가파른 성장세를 보일 것으로 예상되는 분야는 염증 및 자가면역성 질환이다 (그림5).

의약품 용도	2023	2024	2025	2026	2027	2028	CAGR(2023-2028)
종양 질환	2,192.0	2,551.9	2,965.9	3,437.6	3,973.6	4,584.6	15.9%
염증 및 자가면역질환	1,077.2	1,285.6	1,526.4	1,807.5	2,134.7	2,516.5	18.5%
만성질환	1,436.9	1,678.7	1,944.3	2,246.0	2,587.7	2,976.0	15.7%
혈액질환	38.1	43.5	49.4	55.9	63.1	71.0	13.3%
성장호르몬 결핍	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0%
전염성 질환	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0%
기타	141.2	164.8	191.6	222.1	256.9	296.5	16.0%
총계	4,885.4	5,724.5	6,677.6	7,769.2	9,016.0	10,444.6	16.4%

[그림 5] 의약품 용도별 미국의 바이오시밀러 시장 전망

출처 : <https://www.psnews.co.kr/news/articleView.html?idxno=2044585>, 퍼블릭뉴스(<https://www.psnews.co.kr>)

- 종양 및 면역요법 대상 바이오의약품 특허존속기간이 가장 먼저 만료되어 시장 가치의 3분의 2가 이미 바이오시밀러에 접근하여 당분간 바이오시밀러 시장 성장을 주도할 것으로 전망된다. 특히 종양 진단 증가에 따라 암 연구 및 치료에 대한 투자 증가와 함께, 바이오시밀러 사용도 증가될 것으로 예상된다.
- 세계적으로 가장 널리 퍼진 질병 중 하나인 당뇨병에 대한 인슐린 및 기타 당뇨병 관련 약물의 관리와 비용을 개선하기 위한 연구가 증가하고 있다. 제약회사 Biocon은 바이오시밀러 인슐린(Insulin Glargine)을 개발하고 2020년 파트너인 Viatris를 통해 미국에서 승인 받고 상용화하고 있다. 이 제품은 미국 FDA로부터

터 interchangeability 승인을 받은 세계 최초 인슐린 바이오시밀러로, 현재는 미국 시장을 위한 rh-인슐린을 개발하는 중이다. Biocon은 2022년 4분기 자사의 가장 중요한 성장 동력이 상호 교환 가능 바이오시밀러 인슐린이었으며 이는 2022년 4분기에 두 자릿수의 시장 점유율을 달성했다고 발표하였다.

- 자가 면역 및 염증성 질환의 증가에도 불구하고 고가의 생물학적 치료제들은 환자의 접근성을 제한한다는 점에서 바이오시밀러 시장의 기회가 있다. 2012년부터 2021년까지 전 세계 의약품 매출 1위 블록버스터 의약품 휴미라 (AbbVie사) 특허가 2021년 만료되면서 국내 제약사 2곳 포함, 총 10종의 바이오시밀러가 FDA 승인을 받았으며, 향후 3년간 연평균 시장성장률이 44%에 달할 것으로 전망된다. Amgen은 2023년 1월 휴미라 바이오시밀러 저농도 제품을 출시하고, 상호 교환 가능 제품, 고농도 제품을 차례로 출시함. 만성질환 대상으로도 독성이 낮고 특이성이 높은 약물의 특성의 단일 클론 항체 시장이 성장할 것으로 예상된다.
- 보톡스(BOTOX)로 잘 알려진 보툴리눔 독신도 치열한 바이오시밀러 경쟁이 전망된다. 2023년 AbbVie가 Allergan을 인수하여 알츠하이머 및 파킨슨병 치료 포함, 4가지 다른 보톡스 적응증을 연구하고 있다.

## 5. 바이오시밀러 관련 주요국 정책 및 환경 변화

의약품 규제를 담당하는 국내외 규제기관들이 바이오시밀러 수출, 제품화, 육성 등 지원에 박차를 가하고 있고 국내외 기업이 바이오시밀러 투자를 지속하는 상황에서 시장 성장 및 경쟁에 속도가 붙을 전망이다.



## 5.1. 한국 식약처

- 식약처는 2009년 7월, 유럽연합(EU)과 일본에 이어 세번째로 ‘동등생물의약품 허가심사 규정 및 평가 가이드라인’을 제정하고, 2011년에는 ‘바이오시밀러 품목별 안정성·유효성 평가 가이드라인’을 제시하는 등 국내 바이오시밀러 세계시장 진출을 지원하고 있다. 그 결과 셀트리온이 개발한 세계 최초 항체의약품 바이오시밀러 램시마주 (infliximab의 바이오시밀러)가 2012년과 2013년 식약처와 EMA 허가를 받았다. 국내 개발 바이오시밀러의 수출 실적은 2018년에 1조원을 돌파한 상태로 국내 바이오시밀러 제품들이 세계시장을 주도할 수 있도록 식약처는 신속한 제품개발을 지원하기 위해 다양한 정책을 지속적으로 추진하고 있다 (표5). 또한 품목별 혹은 임상, 비임상 평가 가이드라인(에리스로포에틴과 소마트로핀을 유전자재조합 사람 인슐린, 단클론항체, 유전자재조합 과립구 집락 자극인자, 재조합 인터페론 베타 동등생물의약품)을 지속적으로 마련하고 있다.
- 이 밖에 세계 수준의 국내 바이오의약품 생산 인프라를 활용하여 해외 시장을 선도하고 글로벌 바이오의약품 생산 중심지로 도약할 수 있도록 정부 차원에서 산업 육성 지원방안을 법제화할 계획이다. 주요 내용은 △바이오의약품 수출제조업 신설 등 바이오의약품 CDMO 수출 활성화를 위한 관리체계 마련 △CDMO 업체 GMP 적합판정 법적근거 마련 △세포주 바이러스벡터 등 바이오의약품 원료물질 GMP 인증제도 신설 △해외 플랜트 수출업체 기술지원 △인재양성 등으로 구성되어 있다. 이와 함께 국제의약품규제자협의회(IPRP) 바이오시밀러 워킹그룹, ICH, WHO 등과의 전략적 업무협력을 통해 글로벌 규제조화를 지속적으로 추진할 예정이다.

[표 5] 바이오시밀러 관련 식약처 가이드라인 및 정책

년도	가이드라인	내용
2009	동등생물의약품 평가 가이드라인 제정	바이오시밀러 허가 심사 규정을 마련
2011	바이오시밀러 품목별 안정성·유효성 평가 가이드라인	의약품의 품질 평가
2014	유전자재조합의약품 특성분석을 위한 시험정보집 발간	주요 내용 ▲단백질 분자량 측정시험법 ▲펩티드 프로파일 및 분석법 ▲아미노산 서열분석법 등. 특히, 기존 시험법보다 빠르고 정확한 최신기술인 '질량분석기를 이용한 단백질 특성분석'의 상세시험법 및 검증과정 포함
2015	동등생물의약품 평가 가이드라인 영문판 개정	국제조화 및 최신 허가심사 동향 반영
2016	바이오시밀러 심사 결과 공개(영문)	대조약 정보, 품질 비교 동등성 평가항목, 임상시험 결과 요약, 심사자 종합의견 등
2017	바이오시밀러 적응증 외삽을 위한 과학적 지침서(영문)을 마련	바이오시밀러 품목 적응증 외삽시 고려사항 ▲미국, 유럽, 일본 등 국가별 관련 가이드라인 비교 분석 ▲국가별 품목별 적응증 외삽 적용 심사사례 비교 분석
2018	동등생물의약품 설명서-의료 전문가용-	관련 용어 정의와 생물의약품의 특징, 동등생물의약품 정의 및 특징을 비롯해 ▲동등생물의약품에 대한 규제 체계 ▲허가관련 요구자료 ▲면역원성 ▲외삽 ▲안전성 고려사항 ▲안전성 모니터링 ▲생물의약품 약물감시 개선을 돕는 방법 ▲동등생물의약품에 대한 환자와 의사소통 방법
2018	동등생물의약품 설명서-환자용-	▲생물의약품과 동등생물의약품의 차이 ▲동등생물의약품 특징 ▲개발 이유 ▲허가절차 ▲허가를 위해 수행하는 시험 ▲안전성과 유효성을 비롯해 선택과 사용에 대한 정보
2021	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 일부 개정	동등생물의약품 대조약으로 공고된 의약품만 사용가능하던 것을 신약 및 신약에 준하는 의약품으로 제약사가 선정·사용할 수 있도록 선정기준을 제시
2021	동등생물의약품 평가 가이드라인 개정	WHO 가이드라인 개정 취지 및 방향에 따라 개정
2023.3	바이오시밀러 제품화 지원단 운영	바이오시밀러 제품 개발 성공률을 높이고, 제품 출시까지 걸리는 기간을 단축하는 게 목적으로 바이오시밀러를 개발하는 기업에 맞춤형 상담을 제공
2023.3	혁신제품 출시를 지원하는 브리지(BRIDGE) 프로젝트	규제 전문가 밀착 상담으로 제품개발 과정에서 시행착오를 줄이고, 허가·심사 예측성을 높이는 데 도움을 주고 있다. 국내 규제를 국제 기준에 맞추고 연구개발 코드, 신속심사 등을 제공



## 5.2. 미국 FDA

- 미국은 자국 산업 보호를 위해 바이오시밀러에 매우 보수적인 입장을 유지해왔다. 2010년 관련법을 제정했고, 2012년에야 바이오시밀러 가이드라인 초안이 공개되었다. 이후 바이오시밀러 확대를 위한 다양한 정책 및 규정이 마련되면서 2024년도 상반기까지 56개의 바이오시밀러가 허가를 받았다. 미국은 interchangeability 지침을 통해 interchangeable 바이오시밀러 제도를 운영하고 있고 이는 미국에만 있는 특별한 제도로, 바이오시밀러 허가와는 별도의 임상을 통해 오리지널 의약품과 호환성 입증을 필요로 한다. 호환성 지침은 interchangeable biosimilar에 대해 공중보건서비스법 (PHS Act) 섹션 351(k)에 따라 제출된 바이오의약품 허가신청서(BLA)를 접수하고 검토하기 전에 오리지널 의약품과의 interchangeability를 입증하기 위한 업계 고려 사항에 대한 내용으로 지난 2019년 5월에 발표된 지침에서는 ▲interchangeability의 입증에 필요한 데이터 및 정보 ▲스위칭(switching) 연구 또는 상호교환성을 입증하기 위한 연구 설계 및 분석에서의 고려사항 ▲스위칭 연구에서 비교 제품에 대한 고려사항 ▲상호교환 가능한 제품의 프레젠테이션(presentations), 포장 구성요소(container closure systems), 전달 장치 구성 요소(delivery device constituent parts) 개발에 대한 간략한 고려사항을 다루고 있고, 상호교환성 입증에 요구되는 데이터에는 ▲중요한 품질 속성 식별 및 분석 ▲오리지널과 제안된 interchangeable 제품 간 분석상의 차이점 식별 및 그 차이점에 따른 잠재적인 임상 영향 분석 ▲각 적응증에 대한 메커니즘 또는 작용 메커니즘에 대한 분석 ▲예상되는 약물동력학(PK) 및 생체 내 분포(biodistribution) 차이 분석 ▲예상되는 면역원성 위험 차이 분석 ▲예상되는 독성 차이 분석 ▲제품의 안전성 또는 효능에 영향을 미칠 수 있는 요소에 대한 정보 등이 포함된다.

- 최근 FDA는 interchangeable 지침 업데이트를 통해 interchangeable 지침 발표 이후 현재까지 바이오시밀러로 승인된 제품의 경우, 오리지널 제품과 바이오시밀러 간의 단일 또는 다중 전환(single or multiple switches) 후 안전성 또는 효능 감소 측면에서 위험이 미미하다는 것이 입증되어 이를 수정하겠다는 방침으로 개정안 추진을 밝히고 있다. 바이든 행정부는 2024년 10월 1일부터 시작되는 2025년 예산을 통해 향후 10년간 2600억 달러의 의료비를 절감하기 위한 인플레이션감축법(IRA)에 근거한 약가 인하 및 interchangeable 지정 없이 모든 바이오시밀러를 interchange 할 수 있도록 법률 개정을 추진하겠다고 발표하였다.
- 미국은 세계 최대 의약품 시장이지만 바이오시밀러 시장은 더딘 성장 추세를 보여 왔으며 가장 큰 이유는 바이오시밀러에 대한 불신이기 때문에 바이오시밀러 시장 확대를 위해서는 바이오시밀러의 인식 개선과 교육의 중요성이 필요하다. 이와 함께 바이오시밀러 제품 자체의 우수성이 뒷받침되어야 한다. 따라서 국내 기업들은 미국 바이오시밀러 시장 진출에 전략적으로 대응하여야 한다.

(출처: 미래 의약산업의 새 지평을 여는 미국 바이오시밀러 시장,

<https://www.pharmnews.com/news/articleView.html?idxno=246156>, 팜뉴스

(<https://www.pharmnews.com>))



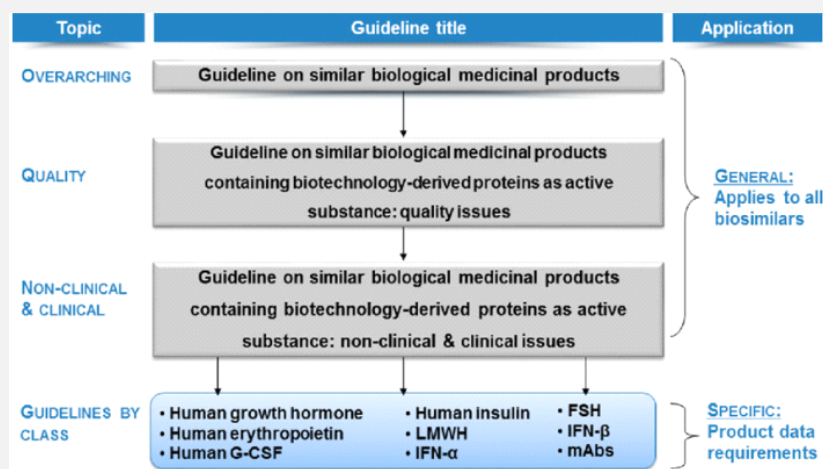
[표 6] 바이오시밀러 관련 FDA 가이드라인 및 정책

년도	가이드라인	내용
2012.2	바이오시밀러 가이드라인을 발표	△미국외 국가 비임상 및 임상시험자료 이용 가능 △적응증 외삽 허용 △의약품 보관 용기 및 주사기 변경 가능 △부형제 변경 가능
2015.4	바이오시밀러 개발과 관련한 3편의 최종 지침서를 발표	Scientific Considerations, Quality Considerations, Q and A 총 3편으로 구성, 바이오시밀러 제형들의 허가신청서를 제출할 때 포함되어야 할 핵심적인 학술적 · 법적 요건과 바이오시밀러 제형의 허가를 취득하고자 하는 제약 회사가 준수해야 할 절차 등에 대한 개요를 제공
2018.7	바이오시밀러 활성화 계획(Biosimilars Action Plan, BAP)을 발표	△ 바이오시밀러와 상호교환 가능한(interchangeable) 제품 개발 및 승인 프로세스 효율 강화 △ 바이오시밀러 제품 개발 커뮤니티에 대한 과학적이고 규제적인 명확성 극대화 △ 환자와 의료서비스 제공자(provider), 보험사(payor) 간 바이오시밀러에 대한 이해를 높이기 위한 효과적인 커뮤니케이션 개발 △후속 제품을 통한 시장 경쟁을 부당하게 지연시키려는 시도를 줄여 시장 경쟁 지원
2019.5	바이오시밀러 interchangeability에 대한 지침	오리지널과의 interchangeability 입증 시 중요한 과학적 고려사항의 개요 및 기준을 설명
2022.10	인플레이션 감축법(IRA)을 통해 바이오시밀러 약가 조항이 발효	65세 이상을 대상으로 하는 미국의 정부 주도 건강 보험 프로그램인 메디케어는 향후 5년 동안 의사가 처방하는 바이오시밀러에 인센티브를 부여
2024.6	바이오시밀러 interchangeability에 대한 지침 업데이트 초안 발표	상호교환가능한 바이오시밀러로 지정받기 위해 필요한 추가 연구를 삭제하기 위한 개정안에 대해 의견수렴 개시
	바이오시밀러 및 interchangeable 바이오시밀러에 대해 알아야 할 9가지 사항 개발.-	의료 전문가와 환자를 위해 interchangeability 주제와 관련된 개요 및 일반 정보를 제공
2023.7	바이오시밀러 interchangeability를 위한 임상 폐지 법안 미국 의회에서 발의	바이오시밀러 접근성을 향상 기대



### 5.3. 유럽 EMA

- 유럽은 2004년 바이오시밀러 개발 및 승인 규제 발표 등 선제적 제도마련 후 바이오시밀러를 통한 의료 재정 절감 효과를 누리고 있다. 유럽의 바이오시밀러 가이드라인은 모든 바이오시밀러에 적용되는 품질 및 임상, 비임상 가이드라인과 특정 제품에 적용되는 가이드라인으로 구성된다 (그림 6).



[그림 6] 유럽 바이오시밀러 가이드라인

(출처:Acha and Mestre-Ferrandiz, Technology Analysis and Strategic Management  
29(3):263-275)

- 유럽은 바이오시밀러 출시 가격이 오리지널 대비 평균 20% 낮게 시작하며, 일부 국가(스페인, 덴마크, 네덜란드)에서는 약가 인하 정책인 ‘참조가격제(External Reference Pricing: ERP)’를 도입하였다. 높은 바이오시밀러 보급률과 시장 성숙도를 기반으로, 의사와 환자 모두 바이오시밀러에 대한 수용이 확대됨에 따라 바이오시밀러 전체 시장 중 가장 큰 시장이 될 것으로 예상된다. EMA는 2006



년부터 지금까지 성장호르몬, 인슐린, 과립구자극인자 (G-CSF) 등 재조합 단백질과 렘시마(Remsuma, 성분명 인플릭시맙)와 같은 단클론항체(mAb) 바이오시밀러로 90여개에 달하는 제품을 허가하였다. 바이오시밀러의 이해도를 높이기 위해 헬스케어 전문가를 위한 바이오시밀러 가이드를 업데이트 하는 한편 EU에서 승인 받은 바이오시밀러는 따로 스위칭 연구나 허가 절차 없이 바이오시밀러를 오리지널 대신 사용할 수 있고, 그 반대로 마찬가지로, 동일한 오리지널의 다른 바이오시밀러를 대신해 바이오시밀러를 사용할 수도 있도록 하는 interchangeability를 인정하는 정책을 발표하였다.

[표 7] 바이오시밀러 관련 EMA 가이드라인 및 정책

년도	가이드라인	내용
2004	바이오시밀러에 대한 허가 규정 및 가이드라인을 제정	바이오시밀러 허가를 위한 법적 절차 도입
2019.10	헬스케어 전문가를 위한 바이오시밀러 가이드라인 업데이트	바이오시밀러 의약품에 대한 주요 사실을 설명하고, 오리지널 만큼 안전하고 효과적인지 보장하기 위해 EMA가 어떻게 일하고 있는지 환자들에게 설명하는 애니메이션 비디오가 포함. 환자를 위해 만든 바이오시밀러 질의응답 내용 보완
2022.9	interchangeability 인정	EU에서 허가된 모든 '바이오시밀러-오리지널', '바이오시밀러-바이오시밀러' interchange 가능 명문화
2024.4	비교효능 연구 생략 검토	바이오시밀러가 분석·기능적 수준에서 오리지널 의약품과 높은 수준의 유사성을 입증한다면 비교 효능 연구 생략이 정당

- 또한 유럽에서 바이오시밀러 개발 과정을 간소화하고 효율성을 높이기 위해 오리지널 의약품과 비교하는 임상시험 필요성을 줄이는 방안을 제시하였다. 즉 단클론항체와 재조합단백질 같이 작용기전이 간단한 제품의 비교 효능 연구 (Comparative Efficacy Studies)를 면제하자는 것이다. 분석 과학의 발전과 그 동안의 규제 경험으로 미뤄봤을 때 비임상 데이터와 작용 기전이 간단한 일부

덜 복잡한 생물학적 제제에서는 비교효능 연구의 생략의 필요성 제기하였다. 이때 필요한 임상 데이터 여부와 종류는 분석·기능적 수준의 비교 실험, 작용기전에 대한 지식, 면역원성의 잠재력과 영향 등 오리지널의 임상 프로파일로 바이오시밀러의 임상적 성능을 얼마나 예측할 수 있는지에 따라 달라질 수 있다.

(출처:<https://www.medicaltimes.com/Main/News/NewsView.html?ID=1157923>)

## 5.4. 영국 (MHRA)

- 영국의 경우 오리지널 의약품을 바이오시밀러로 대체 전환하면서 연간 약 4,700 억원의 재정 절감 효과 얻고 있어 지속적으로 바이오시밀러 확대 정책을 유지하고 있다. EU의 정책과 같이 MHRA는 오리지널 제품과 바이오시밀러간 교차투약 허용 이외에 바이오시밀러 제품 라이선스 관련 가이드라인 업데이트를 통해 동일 오리지널 제품의 바이오시밀러간의 교차투약이 가능토록 가이드라인을 업데이트 하였다. 관련 지침서에서는 의사는 환자와 협의를 통해 명확한 제품명을 서로 공유하고, 교차투약을 진행하도록 하였으나 생물학적제제는 바이오시밀러를 포함, 모두 상품명으로 처방되어야 한다고 덧붙였다. 즉 의사의 교차투약은 허용되 약국에서의 대체조제는 허용되지 않고 있다. 이외 영국에 승인을 받은 오리지널 제품이 없는 경우 이를 참조로 출시되는 바이오시밀러의 경우 미국, 유럽 등 주요 선진국에 오리지널 의약품의 승인자료 등을 통해 승인신청을 진행할 수 있도록 하였다.

(출처:<https://www.newsthevoice.com/news/articleView.html?idxno=29763>)



## 5.5. 일본 (MHLW/PMDA)

- 일본은 세계 의약품 시장에서 약 20%의 점유율을 차지해 왔으나 1990년대 후반부터 바이오의약품 시장으로의 전환 지연, 해외 기업과의 연구·개발 투자 규모 격차, 엄격한 규제 등으로 경쟁력이 저하되었다. 일본도 의료비 감축 방안의 일환으로 2009년 4월 바이오시밀러 가이드라인 완료 후, 2009년 6월 처음으로 바이오시밀러를 승인하였다. 유럽기업 산도즈사의 인간성장 호르몬제인 ‘소마트로핀’의 일본 내 시판 허가과 함께 중견 제약기업 중심으로 바이오시밀러 개발이 활발하다. 일본화약이 2014년 11월에 발매한 ‘레미케이드(다나베미 쓰비시제약의 抗류머티스약)’ 바이오시밀러가 대표적인 사례이다.
- 2016년부터 일본은 바이오시밀러학회, 바이오시밀러 사용촉진의원연맹, 후생노동성 연구반 결성 등 국회나 학회, 산업계, 행정기관별 바이오시밀러에 대한 적극적인 추진 활동이 이루어지고 있고 2018년 혁신적 바이오의약품 및 바이오시밀러 연구개발 지원 방안 등의 확충을 검토하고, 벤처기업에 대한 지원과 후발의약품 기업의 시장경쟁 촉진을 검토하고 있다.
- 일본 후생노동성(MHLW)은 바이오시밀러 개발 및 마케팅 승인 검토의 효율성을 높이기 위해 2020년 바이오시밀러 가이드라인 개정하였다. 바이오시밀러 가이드라인 개정으로 일본의 규제가 국제 표준에 더욱 부합될 것으로 기대돼 다국적 제약기업에 대한 승인 절차가 간소화될 것으로 보인다. 2021년 일본 정부는 긴축 재정을 선언하며 바이오시밀러 우호 정책을 시사 하였다.
- 아울러 일본이 DPC(일본형 포괄 수가제) 제도를 운영하고 있다는 점도 바이오시밀러 제품에 유리하게 작용하고 있다. DPC 제도는 특정 질환의 치료비용 전체

(의약품, 진료, 입원 등을 포함한 총 의료 비용)의 비율을 정부가 정하는 방식으로 DPC 제도 하에서 병원의 수익성은 약가에 영향을 받게 되는데 가격 경쟁력이 있는 의약품을 처방할 경우 절감된 비용만큼 병원 수익이 늘어나며 환자부담금 및 정부환급금도 절감되기 때문에 통상적으로 바이오시밀러에 우호적인 정책으로 평가받고 있다. 일본의 고령층 비중 증가에 따른 의료비 절감을 위한 바이오시밀러 우대 정책 기조 강화와 함께 바이오시밀러 제품이 DPC 제도권 안에 들어가게 되면 현지 의료기관의 처방이 증가해 시장 점유율 확보도 수월해질 수 있어 한국 제약사들이 미국 유럽보다는 일본을 타겟으로 바이오시밀러 수출을 추진하고 있다.

[표 8] 일본의 바이오시밀러 관련 가이드라인

년도	가이드라인	내용
2009.3	바이오시밀러의 품질과 안전성, 효능에 대한 가이드라인	유럽연합에서 이미 마련된 바이오시밀러 승인경로와 비슷한 과학적 원칙에 기반해 바이오시밀러 개발과 등록에 대한 지침 제공
2020.2	일본 후생노동성(MHLW)은 바이오시밀러 가이드라인 개정	과학적 근거가 뒷받침된다면 비교 효능 시험은 불필요할 수 있음 ICH 가이드라인에 기반해 목표 품질 프로파일 및 품질 관리. 의약품 위험 관리 계획과, 시판 후 데이터베이스 연구와 같은 추가적인 안전성 모니터링 방법 포함.
2024.9	가이드라인에 대한 질의응답 업데이트	바이오시밀러 가이드라인에 대한 질문과 답변 문서가 최신 과학 지식을 반영하여 업데이트됨. 뚜렷한 변화는 일본인이 아닌 피험자의 임상시험 데이터를 규제 승인에 사용할 수 있다는 내용임.



## 5.6. 바이오시밀러 정책의 변화

### 5.6.1 가이드라인 및 관련 연구

- 빠르고 효율적인 바이오시밀러 개발 및 승인을 위한 각국의 가이드라인 개정 및 관련 연구들이 진행되고 있다.

[표 9] 국외의 바이오시밀러 관련 정책 변화

년도	가이드라인	내용
WHO	바이오시밀러 평가 가이드라인 개정	제품 동등성이 충분히 입증됐다면 추가적인 interchangeability를 위한 비교 임상을 진행하지 않아도 된다는 견해
PMDA	바이오시밀러 규제 및 가이드라인	바이오시밀러의 동등성이 충분히 입증됐다면 추가적인 동등성 비교 임상(interchangeability 임상)을 진행하지 않아도 된다는 추세로 변화하는 분위기
FDA	interchangeable 바이오시밀러 개발 확대 임상 최소화 등을 골자로 한 로드맵 발표	바이오시밀러 품목들 사이에 동등한 임상적 결과가 나온다면, 약을 바꿔도 환자 위험성이 증가하지 않을 경우 interchangeable 하다는 입장
EMA	특정 바이오시밀러에 대한 효능 연구 제외 고려	바이오시밀러 후보가 분석 및 기능적 수준에서 기준 제품과 높은 유사성을 입증하는 경우 임상 유효성 연구를 면제할 것을 제안하는 새로운 개념의 논문 발표

### 5.6.2 비교 유효성 시험의 재평가

- 현재 MHRA 가이드라인에 따르면 대부분 비교 유효성 시험은 과학적 근거가 뒷받침되는 경우 불필요할 수 있으나 의뢰자는 주로 FDA 및 EMA와 같은 다른 기관의 요구 사항 때문에 임상시험을 계속 진행하고 있으므로 주요 규제 기관 간의 격차를 좁히고 요구 사항을 조정하는 것이 중요하다.

- WHO는 광범위한 동물 실험이나 대규모 효능 및 안전성 시험 없이도 분석적 기능 시험과 강력한 PK 및 PD 연구만으로도 바이오시밀러의 유사성을 입증할 수 있다고 명시하였다. WHO의 업데이트된 가이드라인에서 맞춤형 임상 데이터 패키지를 언급하며 바이오시밀러와 오리지널 제품 간의 유사성 입증 정도에 따라 제품 허가 결정이 달라질 수 있다고 명시하고 있다.
- FDA는 비교 분석 데이터에 대한 신뢰성 표명과 함께 임상 평가 변수가 차이를 감지하는 데 민감하지 않다는 점을 인정하였다. FDA는 현재 제한된 임상 평가가 허용될 수 있는 상황에 대한 위험 기반 기준을 개발 중이다.

(출처: <https://www.sppl.eu/re-evaluating-comparative-efficacy-trials-in-biosimilar-development/>)



[표 10] 국내외 비교 유효성 연구에 관한 법적 요건 및 가이드라인 권장 사항

규제기관	가이드라인	내용
WHO	바이오시밀러 평가에 관한 가이드라인, 섹션 9.4 효능 연구 (업데이트: 2022.4)	비교 PK/PD 및 비교효능연구를 수행해야 하며, PK/PD 데이터가 바이오시밀러의 적절한 증거를 제공하고 추가 안전성 데이터가 필요한지 결정하기 위해 위험성 평가를 수행한 경우 비교효능연구를 제외할 수 있음.
FDA	입증 시 과학적 고려 사항에 대한 바이오시밀러 참조 제품, 섹션 D: 임상 연구 - 일반 고려 사항 (업데이트: 2015.4)	비교 PK 연구 및 PD 연구(적절한 경우) 또는 임상적 비교 가능성에 대한 증거가 필요하며, 과학적으로 정당화되는 경우(예: PK, PD 및 면역원성 프로파일에서 바이오시밀러와 오리지널 제품간에 임상적으로 의미 있는 차이가 없는 경우)에는 예외가 인정될 수 있음.
EMA	바이오시밀러- 과학적 가이드라인(업데이트:2015.4)	PK 동등성, 효능 동등성, 안전성 유사성에 대한 증거가 필요하며, 특정 사례에서 PD 데이터는 임상적 비교 가능성의 증거로 사용될 수 있음.
MHRA	바이오시밀러 제품의 라이선싱에 관한 가이드라인, 섹션 3.3: 임상 (업데이트: 2022.11)	비교 PK 및 PD 연구 (적절한 경우)가 필요; 과학적으로 정당한 경우에는 비교효능연구가 필요하지 않을 수 있음.
Health Canada	가이드라인 문서:정보 및 바이오시밀러 생물학적 제제의 제출 요건 의약품(업데이트:2022. 8)	비교 PK 및/또는 PD 연구는 일반적으로 예상되며, 다른 데이터(예: PD 평가변수)가 임상적 비교 가능성에 대한 충분한 증거를 제공하는 경우를 제외하고 대부분의 경우 비교효능연구가 예상.
MHLW / PMDA	바이오시밀러의 품질, 안전성 및 유효성 보장을 위한 가이드라인, 섹션 6: 임상시험(업데이트: 2020.2)	비교 PK 및/또는 PD 연구는 일반적으로 예상되며; PK 및/또는 PD 데이터가 임상적 비교 가능성에 대한 충분한 증거를 제공하는 경우를 제외하고는 비교효능연구가 예상.
MFDS	바이오시밀러 평가에 관한 가이드라인, 섹션 7.4: 효능 연구 (업데이트: 2022. 11)	비교 PK 및/또는 PD 연구는 일반적으로 요구됨; 확인된 PD 연구를 기반으로 비교 가능성을 입증할 수 있는 경우 비교효능연구가 필요하지 않을 수 있음.

(출처: International Pharmaceutical Regulators Programme (IPRP) Report:  
Increasing the Efficiency of Biosimilar Development Programs)



## 6. 바이오시밀러 성장 저해 요인 및 시장 점유율 확대를 위한 전략

### 6.1. 바이오시밀러 개발 저해 요인

- 종양, 난치성 질환, 및 면역계 질환 치료제로써 고가의 바이오의약품을 대체할 수 있는 바이오시밀러는 환자의 약품 비용을 절감할 수 있으므로 세계 각국에서 확대하기 위한 정책을 펴고 있으나 바이오시밀러 확대를 저해하는 요인들이 존재한다. 바이오시밀러 인허가는 오리지널 바이오 의약품의 인허가에 준하는 과정을 거쳐야 한다. 특히 임상시험을 통해 오리지널 의약품과의 비열등성도 반드시 입증해야 한다. 따라서 바이오시밀러 의약품 1개를 개발하는 데에는 평균 7~8년의 긴 시간이 소요되며, 제약사에 충분한 자금력과 해외 임상시험 경험, 마케팅 경쟁력 등이 요구된다. 이와 함께 바이오시밀러 시장 접근에 결정적인 역할을 하는 의사가, 효능 상실 및 약물내성과 같은 우려로 바이오시밀러 대체 처방에 대한 부정적인 입장을 보이는 경향이 있어 시장 점유율 확대에 걸림돌이 되고 있다. 또한 이전에는 First mover로 시장 확보에 충분한 시간과 수익성 유지가 가능했지만, 최근에는 후속 바이오시밀러 출시가 빨라지면서 바이오시밀러 제조사 간 경쟁이 심화되면서 수익성 악화가 나타나고 있다. 마지막으로 바이오시밀러 개발 업체간의 경쟁과 함께 특허 소송을 활용해 바이오시밀러 출시를 지연시키고 있는 부분도 성장 억제 요인으로 작용하고 있다.

### 6.2. 바이오시밀러 시장점유율 확대를 위한 전략

#### 6.2.1 바이오시밀러 약효 동등성 인식 개선을 위한 교육



- 위에서 언급한 처방자의 지식, 환자의 인식, 보험사 환급 등의 장벽으로 인해 바이오시밀러의 시장 내 진입이 제한되어 왔기에 이해관계자, 특히 의사를 포함하여 규제기관, 제조업체, 환자 옹호 단체, 치료 기관 등 이해당사자 모두가 협력하여 교육에 힘써야 한다.

### 6.2.2 바이오시밀러 시장 선점

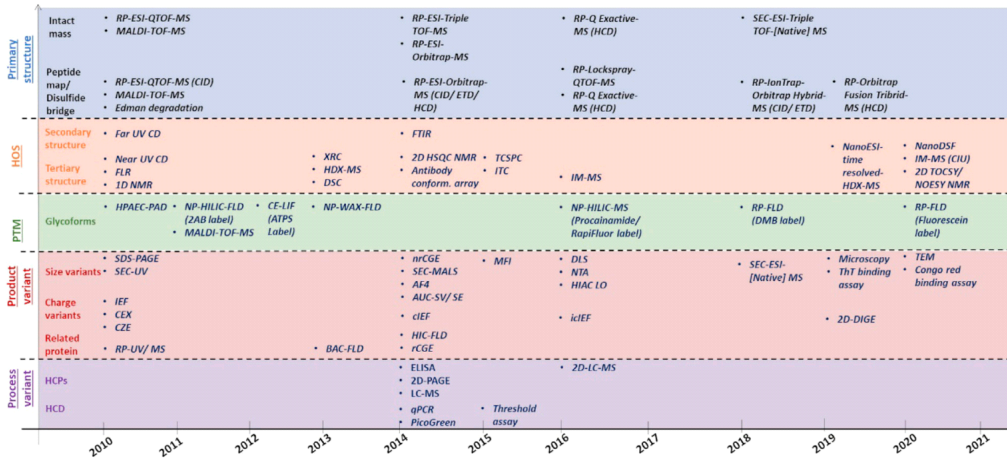
- 첫째, 바이오시밀러 시장에 가장 먼저 진입하는 퍼스트 무버 전략이다. 바이오시밀러는 오리지널 의약품을 대체하는 만큼 초기 시장 선점이 중요. 최근 삼성바이오에피스는 블록버스터 안과 질환 치료제 바이오시밀러(Lucentis)를 퍼스트 무버로 미국에 출시했고 셀트리온의 경우 세계 최초로 단일 클론 항체 바이오시밀러(Remsuma)를 출시해 유럽과 미국의 초기 시장을 선점하여 바이오시밀러 경쟁 제품 가운데 가장 높은 시장점유율을 차지하고 있다.
- 둘째, M&A 혹은 파트너십을 활용해 미국 시장 진출 및 시장점유율을 확대. 최근 인도의 Biocon Biologics가 미국 Viatris의 바이오시밀러 사업부를 인수하면서 미국 시장 확대에 유리한 상황을 조성한 사례가 있다. 바이오의약품개발, 제조, 판매 분야 역량을 가진 미국 기업과 파트너십을 통해 안정적인 공급망, 영업력 강화 및 유통구조 효율화를 통해 수익성 개선이 가능하다.
- 셋째, 국가별 바이오 시장 특성 및 의료 시스템을 고려한 맞춤형 판매 전략 수립이 필요하다. EU 시장은 이미 허가된 모든 바이오시밀러가 상호교체 가능한 반면에, 미국 시장은 바이오시밀러 interchangeability를 위한 임상 폐지 법안이 발의된 만큼 임상 유무에 따라 전략을 다각도로 고려해야 한다.

### 6.2.3. 바이오시밀러 연구개발 효율성 제고

- 바이오시밀러 시장 성장과 함께 경쟁이 심화되는 만큼 많은 시간과 비용이 소모되는 R&D단계의 효율화 전략이 필요하다. 즉 개발단계별 시간을 단축시킬 수 있는 R&D 과정과 차별화된 역량 집중 등의 모델 강화가 필요하다. 이에 바이오시밀러 제약업체들은 개발 과정의 디지털화와 연구개발 운영 방안 개선 등을 통해 연구개발비용 및 제조 비용을 절감하기 위한 시도를 진행하고 있다. 한 예로 FDA는 바이오시밀러 제품 개발 효율성을 위한 파일럿 프로그램에서 ▲분석(구조 및 기능) 및 CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) 특성화의 정확성과 역량 증가 ▲사람 대상 연구의 대안 개발 및/또는 규모 축소 등을 위한 연구를 진행하고 있다. (BsUFA III Regulatory Research Pilot Program)

#### 1) 첨단 분석 기술을 이용한 연구개발

- 분자 및 생물학적 수준에서 바이오시밀러를 오리지널 제품과 비교하기 위한 다양한 분석 방법을 통한 구조적 특성화, 기능적 분석, 안정성 테스트 및 면역원성 평가가 필요하다. 오리지널 생물학적 제제의 승인 당시에는 존재하지 않았던 바이오의약품 분석 기술들이 개발되고 있다 (그림 7). 최신 분석 기법을 통한 바이오시밀러의 상세한 구조 및 기능에 대한 신뢰성 있는 분석을 통해 오리지널 제품과의 특성 비교 정보 제공뿐 아니라 임상 유사성 데이터를 제공할 수 있게 되었다. 따라서 개발업체들은 일정을 가속화하고 비용을 절감하기 위해 새로운 기술과 방법론으로 최신 분석 기술, 테스트 절차 자동화, 데이터 공유를 위한 협업 플랫폼의 사용 등을 채택하고 있다.



[그림 7] 분석적 바이오시밀러 평가와 관련하여 1차 구조, HOS, 당화, 제품 관련 및 공정 관련 변이체와 같은 서로 다른 CQA(Critical Quality Attribute)에 사용되는 분석 플랫폼의 진화 타임라인 (출처:Front. Bioeng. Biotechnol. 10:832059, doi: 10.3389/fbioe.2022.832059)

## 2) 연구개발 단계의 디지털 전환

- in vitro 및 in silico 모델링, 실시간 공정 모니터링, 자동화 데이터 수집에 의한 데이터 통합, 지식 산출 및 관리 시스템 등을 적용하고 있다.

[표 11] 바이오시밀러 연구개발 단계의 전환

평가 시스템	바이오시밀러 개발 및 잇점
in vitro 모델	<p>실험실 환경에서 인간 생물학의 주요 측면을 재현하여 기존 동물 연구에 비해 정밀하고 통제된 바이오시밀러 평가 가능</p> <p>#미세 유체 칩: 혈류 및 약물상호작용과 같은 장기 기능 모방.</p> <p>#세포 배양: 인간 세포를 배양하여 바이오시밀러와 오리지널 제품에 어떻게 반응하는지 연구하고 세포 반응을 분석하여 바이오시밀러 성능에 대한 심층적인 인사이트를 제공</p>
in silico 모델	<p>컴퓨터 시뮬레이션을 활용하여 바이오시밀러의 거동을 예측함으로써 동물 실험 및 임상시험에 대한 의존도를 최소화</p> <p>#구조 모델링: 바이오시밀러와 오리지널 제품의 3D 구조를 비교하여 잠재적 차이를 파악</p> <p>#머신 러닝: 대규모 데이터 세트를 분석하여 패턴을 식별하고 바이오시밀러가 인체에서 어떻게 작용할지 예측.</p>
실제 데이터 (RWD)활용	<p>전자 건강 기록 및 기타 실제 데이터 소스는 실제 임상 환경에서 바이오시밀러의 성능에 대한 귀중한 인사이트를 제공. 연구자는 RWD를 분석하여 잠재적인 안전성 문제를 조기에 파악하고 전임상 및 임상시험의 데이터를 보완하여 보다 정교한 입각하고 효율적인 결정을 내릴 수 있음</p>
임상시험 설계 최적화	<p>in vitro 및 in silico 모델의 도움으로 바이오시밀러 임상시험을 혁신적으로 개선 가능.</p> <p>-바이오시밀러에 대한 특정 질문을 해결하기 위한 소규모 집중 임상시험으로 연구 규모와 기간을 축소 가능.</p> <p>-초기 데이터에 따라 조정할 수 있는 적응형 임상시험 설계로 임상시험 기간과 비용을 잠재적으로 줄일 수 있음.</p>



### 3) 아웃소싱 확대

- 바이오시밀러 개발의 효율성을 최적화 하고 인프라 절감을 목표로 최적화 기업으로 하여금 차별화된 역량에 집중하게 할 수 있는 아웃소싱 (CMO, CRO)이 증가하고 있다. 예로 셀트리온은 국내 빅데이터 업체인 바스젠바이오 (Basgenbio)와 공동연구개발을 통한 바이오 빅데이터 분석역량 강화하고 있다.

### 4) 생산 및 제조의 다양화

- 큰 회사들 위주로 바이오시밀러의 개발과 생산이 치중됐던 과거와 달리 최근엔 이집트를 비롯한 인도, 이란, 러시아, 우크라이나 등 현지 로컬 지역에서도 바이오시밀러의 생산이 늘고 있다. 바이오시밀러가 다양한 지역에서 대량으로 생산된다면 결국 비싼 약가를 줄이는 데에도 긍정적인 영향 기대할 수 있다.

## 7. 시사점

- 고령화에 따른 중양, 난치성 질환 및 염증성 질환들을 치료하기 위해 바이오의약품의 수요가 지속적으로 증가함에 따라 생물학적 치료법에 대한 접근성을 높이고 의료 비용을 절감할 수 있는 방안으로 바이오시밀러 시장의 확대되고 있지만, 길고 비용이 많이 드는 개발 과정과 함께 전 세계적으로 오리지널 의약품 가격이 낮아지면서 바이오시밀러는 더 낮은 가격을 내세워야 시장 확대가 가능하다. 원가경쟁력은 해외 입찰 시장 참여나 미국·유럽 외 기타 지역의 시장에서 우위를 확보할 수 있는 중요한 요소로 작용하고 있어 바이오시밀러 업계의 원가경쟁력 강화 행보가 이어지고 있다. 레드오션이 된 글로벌 바이오시밀러 시장은 낮은 약가로 수익성이 날로 악화되고 있어 생산 원가를 낮추는 것이 수익성 유지에 절대적인 요소이다.

- 최근 전 세계적으로 바이오시밀러에 우호적인 규제 환경이 마련되고 있음에 따라 바이오시밀러 시장 확대의 기회가 기대되고 있어 국내 기업들은 초기 시장 선점, M&A 나 파트너십 등을 통한 맞춤형 판매 등 적절한 전략을 수립하는 것이 중요하다.
- in vitro 및 in silico 모델링, 디지털화를 통해 임상시험 및 동물 시험을 최소화 하면서 최첨단 분석 기법을 이용한 바이오의약품의 구조 및 기능의 정확한 분석을 통한 바이오시밀러의 특성, 안전성과 약효 평가를 수행할 수 있는 연구개발의 효율성을 확보할 수 있는 시스템 마련이 필요하다.



## 8. 참고자료

FDA, Industry Information and Guidance

<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/industry-information-and-guidance>

EMA, Biosimilar medicines: Overview

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>

식약처, (2020). 동등생물의약품(바이오시밀러) 설명서-의료전문가용

식약처, (2020). 동등생물의약품(바이오시밀러) 설명서 - 환자용 -

일본 PMDA (2020), Guideline for Ensuring Quality, Safety, and Efficacy of Biosimilars. <https://www.pmda.go.jp/files/000267479.pdf>

일본 PMDA (2024). Questions and Answers (Q&A) on Guideline for Ensuring the Quality, Safety, and Efficacy of Biosimilars  
<https://www.pmda.go.jp/files/000267480.pdf>

국산 바이오시밀러 일본 시장 출사표, 뉴스 토마토

<http://www.healthtomato.com/view.aspx?seq=779985>

일본, 바이오 시밀러 의약품 제조에 박차...전 세계 제약업계 경쟁 격화, 뉴스 비전.

<https://www.nvp.co.kr/news/articleView.html?idxno=18422>

Annex 3 - Who Guidelines On Evaluation of Biosimilars - 22 Apr 2022.

[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/annex-3---who-guidelines-on-evaluation-of-biosimilars---sj-ik-5-may-2022.pdf?sfvrsn=9b2fa6d2\\_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/annex-3---who-guidelines-on-evaluation-of-biosimilars---sj-ik-5-may-2022.pdf?sfvrsn=9b2fa6d2_1&download=true)

바이오의약품 시장, 생명공학 기술과 함께 활발한 성장세 보인다, 바이오의약품



미래 가치에 주목하는 제약업계, 4차산업 중심 도약하나

바이오시밀러 동향 issue report, 2021. 연구개발 특구 진흥재단

Acha and Mestre-Ferrandiz, (2017). Translating European regulatory approval into healthcare uptake for biosimilars: the second translational gap, *Technology Analysis and Strategic Management* 29(3):263-275

생명공학정책연구센터의 ‘글로벌 바이오시밀러 시장 현황 및 전망 (2020~2026)’ 보고서

Cho et al. (2021). Uptake of Biosimilars and Its Economic Implication for the Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis in Korea. *J Korean Med Sci.* 36 (20):e143.

Nuper et al. (2022). Analytical Similarity Assessment of Biosimilars: Global Regulatory Landscape, Recent Studies and Major Advancements in Orthogonal Platforms. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 10:832059,

BsUFA III Regulatory Research Pilot Program: Revised Research Priorities  
<https://www.fda.gov/media/175799/download>

Workshop Summary Report: Increasing the Efficiency of Biosimilar Development Programs — Reevaluating the Need for Comparative Clinical Efficacy Studies  
[https://admin.iprp.global/sites/default/files/2024-07/IPRP\\_BWG\\_Final%20IPRP%20Scientific%20Workshop%20Summary%20Report\\_2024\\_0506.pdf](https://admin.iprp.global/sites/default/files/2024-07/IPRP_BWG_Final%20IPRP%20Scientific%20Workshop%20Summary%20Report_2024_0506.pdf)



바이오시밀러 시장 동향과 기업 대응 전략

<https://assets.kpmg.com/content/dam/kpmg/kr/pdf/2023/business-focus/kpmg-kr-biosimilar-20230710.pdf>

한국보건산업진흥원, 글로벌보건산업동향 454호. 바이오시밀러 R&D 제고 방안

Eak and Philips, (2024). Strategies to Improve Comparability Assessments Across Bioanalytical Data for Biosimilar Studies

<https://www.ppd.com/wp-content/uploads/2024/04/PPD-Bioanalytical-Data-for-Biosimilar-Studies-032024.pdf>

한국바이오협회, 이슈브리핑\_미국 인플레이션 감축법과 바이오시밀러 (2022).

[BiolNdustry No.156] 글로벌 바이오시밀러 시장 현황 및 전망(2020~2026)

바이오의약품 협회, [bio economy brief] 137호\_글로벌 바이오시밀러 최신 동향 (2021)

한국바이오협회 (2023), 글로벌 바이오시밀러 시장 현황 및 매출 전망, 최신동향브리프 Vol. 62.

Haigney et al. (2024). Biosimilars Offer Effective Treatment, Bioopharm.

<https://www.biopharminternational.com/view/biosimilars-offer-effective-treatment>

IPRP Biosimilars Working Group, (2018). The Basics of Analytical Comparability of Biosimilar Monoclonal Antibody for Regulatory Reviewers.

[https://admin.iprp.global/sites/default/files/2018-12/IPRP\\_The%20Basics%20of%20Analytical%20Comparability%20of%20Biosimilar%20mAb\\_English\\_2018\\_1217.pdf](https://admin.iprp.global/sites/default/files/2018-12/IPRP_The%20Basics%20of%20Analytical%20Comparability%20of%20Biosimilar%20mAb_English_2018_1217.pdf)

ddregpharma.com, (2022). An overview on the analytical assessment techniques for biosimilar development.  
<https://resource.ddregpharma.com/blogs/an-overview-on-the-analytical-assessment-techniques-for-biosimilar-development/>

바이오시밀러 테스트 서비스 시장 통찰력,  
<https://www.verifiedmarketreports.com/ko/product/biosimilar-testing-service-market/>



## 의약품 허가제출자료에 in silico modeling 포함 사례

- 모델링과 시뮬레이션(M&S)을 기반으로 한 정량적 접근법은 약물 개발 과정에서 점차 더 중요한 역할을 하며, 규제 의사 결정의 핵심 도구로 자리잡고 있다.
- 데이터 과학과 모델 기반 기술의 급격한 성장과 함께, M&S는 글로벌 규제과학의 우선순위로 부상하였으며, 이에 따라 관련 규제 지침도 지속적으로 발간되고 있다.
- 이 글은 모델링이 의약품 허가제출자료로 활용된 사례를 소개함으로써, 국내 의약품 개발 과정에서 이러한 접근법을 활용하여 효율성을 높이는 데 기여하고자 한다.

### 1. 서론

- 신약개발에 소요되는 R&D 비용을 절감하고 개발 과정을 효율화하기 위한 방법으로, 약물의 동태나 반응을 예측하는 in silico 모델링(modeling) 및 시뮬레이션(simulation)의 중요성이 더욱 강조되고 있다. 실제로 미국 FDA는 허가제출자료에 포함된 모델링 및 시뮬레이션(M&S)결과를 일상적으로 검토하며, 이를 규제 의사 결정에 M&S 접근법을 적극적으로 활용하고 있다. 또한, 관련된 연구나 규제 지침 개발을 활발히 수행하고 있다.
- 특히, 2022년 말 허가된 FDA Modernization Act 2.0에 따라, 동물실험 대체 방법의 일환으로 M&S의 중요성이 더욱 크게 대두되고 있다. 데이터 과학 및 모델 기반 기술의 급격한 성장과 맞물려, M&S는 글로벌 규제과학의 우선순위로 확고하게 자리잡고 있다.

- 이러한 국제적인 추세에 발맞추어, 이 글은 in silico 모델링이 의약품 허가제출자료로 활용된 사례들을 수집하고 주요 내용을 소개하고자 한다. 모델링의 규제 적용 및 활용 사례를 소개함으로써, 국내 의약품 개발 과정에서 모델링을 활용하여 개발 효율성을 높이는데 기여하고자 한다.

## 2. in silico modeling의 규제동향

- 2016년, FDA의 Office of the Chief Scientist는 M&S 워킹 그룹 (ModSimWG)의 설립을 승인하였다. ModSimWG은 FDA 내 약 200명의 유관 분야 과학자들을 모아 설립되었으며, 다음과 같은 목표를 가지고 있다:
  - FDA 내에서 활용되는 M&S의 유형과 활용에 대한 인식을 높인다.
  - FDA 전반의 규제 검토 과정에서 M&S의 적용을 지원한다.
  - 연구 및 규제 의사 결정에 사용되는 M&S의 신뢰성 원칙을 확립하기 위한 메커니즘을 개발한다.
  - M&S 관련 과학적 자문 및 옹호 플랫폼 역할을 한다.
  - 규제 과학에 영향을 미치는 M&S 주제에 대한 보고서 및 전략적 계획에 의견을 제공한다.
  - Scientific Computing Board(SCB) 및 기타 기관들과의 협력 네트워크를 구축하여 M&S 이슈를 논의하고 해결책을 모색한다.
- M&S 워킹그룹은 FDA 센터 전반에서 M&S가 어떻게 사용되고 있는지를 분석한 [Successes and Opportunities in Modeling & Simulation for FDA] 보고서를 2022년 11월에 발표하였다. 이 보고서에서는 각 센터에서 선정된 M&S 사례 연구를 통해 규제기관이 수행하는 임무와 공중 보건에 미친 구체적인 역할과 영향을 분석하였다.



- M&S의 발전과 더불어, 최근 신약 개발 분야에서는 Model-informed drug development (MIDD) 접근법이 대두되고 있다. MIDD는 신약 개발의 의사 결정 과정을 촉진하기 위해 다양한 정량적 모델을 적용하는 것을 뜻하는 새로운 접근법이다. MIDD 접근법은 임상 시험의 효율성을 향상시키고, 규제 성공 가능성을 높이며, 전용 임상 시험 없이도 약물 용량 최적화 및 치료의 개별화를 가능케 한다.
- 2018년부터 2022년까지의 회계연도에 대한 Prescription Drug User Fee Act VI(PDUFA VI)에 MIDD가 포함되면서, MIDD가 효율적이고 효과적인 신약 개발의 중요한 촉진 요소로 공식 인정되었다. 이러한 흐름은 2023년부터 2027년까지의 회계연도에 대한 PDUFA VII에서도 이어졌으며, MIDD는 신약 개발 및 규제 평가에서 그 중요성을 계속해서 인정받고 있다. PDUFA VII는 MIDD 촉진을 위해 FDA가 수행하는 여러 활동을 지원하고 있으며, 그 주요 내용은 다음 같다:
  - 모델 기반 전략 및 개발 노력을 평가하기 위한 규제 과학 및 검토 전문 지식과 역량을 강화한다.
  - MIDD의 모범 사례를 식별하기 위한 워크숍을 개최한다.
  - MIDD 접근법을 위한 파일럿 회의 프로그램을 실시한다.
  - MIDD에 관한 새로운 지침 초안을 발행하거나, 기존 지침을 수정한다.
  - 필요에 따라 관련 정책/절차 매뉴얼, 표준 운영 절차, 검토 템플릿 및 교육을 개발한다.
- 현재까지 발행된 in silico 모델링 활용 전략에 관한 ICH와 FDA의 지침은 아래 표 1과 같다.

[표 1] 약물 허가시 in silico 모델링 활용 전략에 관한 규제기관의 지침

번호	지침
1	집단 약동학 지침 [Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics]
2	노출-반응 관계 - 연구 설계, 데이터 분석 및 규제 적용 [Guidance for Industry: Exposure-response Relationships-Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications]
3	생리학적 기반 약동학 분석 지침 [Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses—Format and Content Guidance for Industry]
4	부분 발작 치료제: 성인에서 4세 이상 소아 환자로의 효능 완전 외삽 [Drugs for Treatment of Partial Onset Seizures: Full Extrapolation of Efficacy from Adults to Pediatric Patients 4 Years of Age and Older Guidance for Industry]
5	ICH E4 약물 등록을 지원하기 위한 용량-반응 정보 [ICH E4 Dose-Response Information to Support Drug Registration]
6	서방형 경구 제형—in vitro/in vivo 상관관계의 개발, 평가 및 적용 [Guidance for Industry: Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations]
7	의약품 및 생물학적 제제의 소아 연구를 위한 일반 임상 약리학 고려사항 [General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products]
8	In Vitro 대사 및 수송체 매개 약물-약물 상호작용 연구 [Evidence of Effectiveness for Replacement or Corrective Therapies In Vitro Metabolism and Transporter Mediated Drug-Drug Interaction Studies]
9	임상 약물 상호작용 연구—연구 설계, 데이터 분석 및 임상적 의미 [Clinical Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications]
10	동물 규정 하의 제품 개발 [Product Development Under the Animal Rule]
11	대조 의약품과의 동등성을 입증하기 위한 임상 약리학 데이터 [Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product]
12	간 기능 손상 환자의 약동학: 연구 설계, 데이터 분석, 용량 결정 및 라벨링에 대한 영향 [Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling]
13	E17 다지역 임상 시험의 기획 및 설계에 대한 일반 원칙 [E17 General Principles for Planning and Design of Multiregional Clinical Trials]
14	Phase 2A 종료 회의 지침 [Guidance for Industry: End-of-Phase 2A Meetings]
15	ICH E11A 소아 외삽 지침 [ICH E11A Pediatric Extrapolation]



- 2018년 처음 시작된 MIDD Meetings Pilot Program은 약물 개발에서 M&S 접근법을 적용하는 방안을 약물 개발자와 FDA 검토자들이 직접 논의할 수 있도록 만들어졌다. 이 파일럿 프로그램을 통해 FDA는 분기별로 2~4개의 MIDD 기반 제출물을 검토하기로 하였으며, 이를 통해 약물 개발자들이 다학제 심사 팀과 상호작용하며 개발 전략을 세부적으로 논의할 기회를 제공하였다. 이 프로그램은 또한 FDA 내의 다양한 부서 간 협력을 증진하여, 임상시험 설계 및 신약 개발을 촉진하였다.
- 이후 2021년 개선된 MIDD Paired meeting program을 통해 이러한 노력이 지속되고 있다. 이 프로그램 하에서 FDA는 PDUFA VII 기간동안 매 분기 1-2건의 paired meeting 요청을 수락하며, 자원이 허락되는 경우 추가적인 제안서도 고려할 계획이다. FDA는 다음과 같은 주제를 우선적으로 선택한다고 명시하였다.
  - 용량 선택 또는 추정
  - 임상 시험 시뮬레이션
  - 예측적 또는 기전적 안전성 평가 (systems pharmacology/mechanistic model을 활용한 안전성 예측 등)
- 2022년 12월, 미국은 FDA Modernization Act 2.0을 통과시켜, 의약품의 안전성과 유효성 심사에 있어 동물실험을 대체하는 방법을 이용하여 자료 제출을 할 수 있도록 명시하였다. 이에 따라 실험동물 사용에 대한 제한이 본격적으로 확산되고 있다. 이 법안은 “3R (replace, reduce, and refine)”이라 불리는 원칙을 강조하며, 동물실험을 대체하거나 줄이고 개선함으로써 동물의 복지를 증진시키고자 한다. 또한, 국립보건원(NIH)이 미국 법무처 전략 사업인 Complement-ARIE(Animal Research in Experimentation)프로그램을 발표하면서, 매년 약 5백억원의 예산을 10년간 지원할 계획을 밝혔다. 이 프로그램



은 기존 동물실험을 보완하여, 사람에 대한 예측력을 높이는 기술을 개발하고 이를 표준화 및 검증하여 적극적으로 활용하고자 한다. 이러한 흐름 속에서 임상 데이터를 예측하는 모델링 기법의 적절한 활용이 더욱 중요한 시점에 이르렀다.

- 현재 모델링 결과의 허가문서 제출은 용량 최적화, 약물 상호 작용 관리, 하위 집단을 위한 용량 최적화, 소아 외삽, 그리고 효능에 대한 확증적 증거 확보 등 다양한 목적으로 사용되고 있다. 이 글에서는 각 영역별 모델링 결과의 중요한 활용 사례들을 소개하고, 이와 관련한 시사점에 대해 논의한다.

### 3. 용량 최적화: Exposure-response analysis

#### 3.1. 개요

- 해당 약물을 투여받는 환자들을 위한 용량 최적화는 규제기관의 임상 약리학 평가에서 가장 핵심적인 요소라 할 수 있다. 실제로 규제기관은 검토 중인 모든 신약에 대해 임상시험에서 사용된 용량 요법이 전체 환자 집단이나 특정 하위 집단(환자별 요인 등)에 최적인지를 명확히 평가한다. 임상 효능 시험(clinical efficacy trial)에서 공식적으로 평가할 수 있는 용량 요법의 수가 제한적이므로, 용량 최적화는 종종 모델링 및 시뮬레이션 전략(예: nonlinear mixed effect population pharmacokinetic and exposure-response analyses)을 통해 이루어진다.
- 용량 최적화는 규제 심사를 통과하기 위해 충분한 약동학(PK) 샘플링과 2상 및 3상 전반에 걸친 의미 있는 약력학(PD) 또는 임상 결과 지표가 필요하다. 이때, 3상 시험 후의 용량 최적화는 일반적으로 사후 분석이기 때문에, 용량 최적화에 대한 신뢰도는 해당 작업이 보간(interpolation)을 포함하는지 또는 외삽(extrapolation)을 포함하는지에 따라 달라질 수 있다.



- 모델 기반 분석에 의해 최적화된 용량이 유효성 임상 시험에서 사용되었던 용량과 다를 수 있으며, 일반적으로 새로운 용량 요법을 도출하게 되는 동기는 (i) 치료 중 발생하는 이상 반응의 발생률 또는 중증도 감소, (ii) 효능 향상, 또는 (iii) 승인된 요법의 순응도 개선 및 복잡성 감소이다.
- PK/PD 분석에 기반하여 도출된 용량 요법은 해당 요법에 대한 확증적 임상 시험(confirmatory clinical trial) 없이도 라벨에 반영될 수 있다. 즉, PK/PD 시뮬레이션에 기반한 in silico modeling이 환자 집단에 대한 용량 요법의 승인을 위한 주요 근거로 활용될 수 있다. 이 과정에서 유념해야 할 중요한 사항은 in silico 분석 결과의 신뢰성에 관한 것이다. 이러한 분석의 신뢰도는 근본적으로 신약 후보 물질의 작용 기전에 대한 명확한 이해, PK/PD 모델을 뒷받침하는 견고한 임상 데이터, 그리고 유사한 치료 영역에서 축적된 과거의 규제 경험에 기반을 둔다.
- 이와 같은 PK/PD modeling 기반의 용량 최적화는 다양한 치료 분야에서 광범위하게 활용되어 왔다. 그러나 희귀 질환에서의 용량 최적화는 그 자체의 고유한 제한 사항이 있다. 희귀 질환의 경우, 임상시험에 참여할 수 있는 환자 수의 제한, 질병 발병 기전과 자연사의 이질성, PD 평가변수 부족 등으로 인해 용량 최적화가 특히 어려우며, 이러한 이유로 모델링 접근법의 활용 가치가 더욱 부각된다. 실제 2000년부터 2015년까지 FDA에서 검토한 희귀의약품 신약 신청에 대한 내부 조사에 따르면, modeling 접근법의 사용이 지속적으로 증가하는 추세를 보인다.
- 희귀질환 영역에서 전통적인 exposure-response(E-R) 분석은 제한된 샘플 크기 때문에 정확도가 떨어질 수 있다. Exposure/Biomarker/PD model은 약물의 작용 기전에 대한 심층적인 통찰을 제공하여, 전통적인 E-R 분석을 보완하고 용량 결정에 대한 추가적인 근거를 마련할 수 있다. 또한, 환자 보고 결과(PRO)를 활용한 E-R 분석은 이상반응 데이터 평가에 있어서 노출과 관련된 이상 반응의 정보를 통합하고 Exposure-safety 관계를 정립하는데 보탬이 된다.

- 이 절에서는 용량 최적화를 위해 E-R 모델링을 활용한 사례를 소개하고, 이와 관련한 몇 가지 고려 사항에 대해 논의한다.

### 3.2. Dose simplification 사례: Adalimumab

- 2021년 2월, FDA는 Adalimumab 주사제에 대한 efficacy supplement을 승인하여, 중등도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염(UC) 치료 적응증을 체중이 20kg 이상인 만 5세 이상의 소아 환자까지 확대하였다. 이때 승인된 용량 요법은 기존 소아 UC 시험에서 연구된 것과 다르며, 승인된 용량은 효능 및 안전성 고려 사항을 포함한 모델 기반 PK 브리징 전략에 근거하여 결정되었다.
- 기존 소아 임상시험에 사용된 용량 요법과 승인된 요법과의 가장 큰 차이점은, 소아 시험에서 사용된 체중 기반(mg/kg) 용량 요법에서 체중 범주별 고정 용량 요법으로 전환되었다는 것이다.
- 소아 UC 임상시험은 유도기(0-8주차)와 유지기(9-52주차)로 구성되었다. 8주차에 Partial Mayo 점수에 따라 분류한 임상 반응자(기준선 대비 2점 이상 및 30% 이상의 감소로 정의됨)들은 유지기 동안 Adalimumab 0.6mg/kg(최대 40mg)을 격주로 투여받는 그룹(저용량군) 또는 0.6mg/kg(최대 40mg)을 매주 투여받는 그룹(고용량군)으로 무작위 배정되었다.
- mg/kg 용량에서 체중 범주별 고정 용량으로의 전환은 mg/kg 또는 고정 용량 요법에 따른 PK 시뮬레이션에 기반한 농도-시간 profile을 비교함으로써 결정되었다. 이때, 고용량군에서 투여된 용량(0.6 mg/kg 매주 투여)이 PK 브리징 접근법에서의 목표 용량으로 선택되었다. 목표 용량은 8주차와 52주차에서 나타난 dose/exposure-efficacy 분석 결과를 바탕으로 설정되었다.



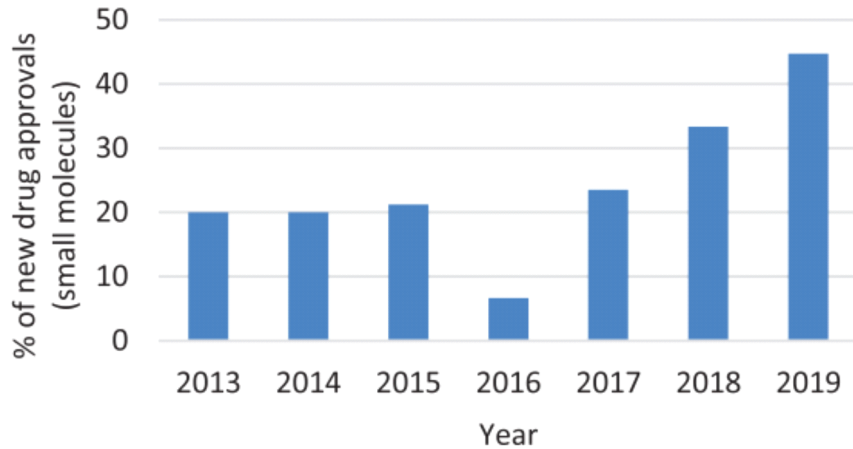
- PopPK 모델링 및 시뮬레이션을 통해 소아 UC 임상시험에서 연구된 mg/kg 용량 요법에 따른 노출과 일치하는 체중 범주별 고정 용량 요법이 평가되었다 (exposure-matching approach). PK 시뮬레이션 결과를 바탕으로, FDA는 만 5세 이상, 체중 20kg 이상의 소아 UC 환자에 대해 Adalimumab의 체중 범주별 고정 용량 요법(예: 체중 40 kg 이상의 소아 환자에서 유지 요법으로 40 mg 매주 혹은 80 mg 격주 투여)을 승인하였다.
- 체중 범주별 고정 용량 접근법은 UC 소아 환자의 용량 선택에 사용된 동일한 접근 방식을 통해 Adalimumab의 다른 소아 적응증에도 적용되었다. 관찰된 시험 데이터, 약동학(PK) 모델링 및 시뮬레이션, 그리고 효능 및 안전성에 대한 Exposure-Response 관계를 포함한 모든 이용 가능한 정보가 활용되었으며, 이러한 총체적인 정보는 추가 임상 연구 없이도 소아 UC 환자에서 모델 기반 용량 요법의 승인을 뒷받침하는 과학적 및 규제적 증거를 제공하였다.

## 4. 약물 상호 작용 관리를 위한 모델 기반 용량 조정: PBPK modeling

### 4.1. 개요

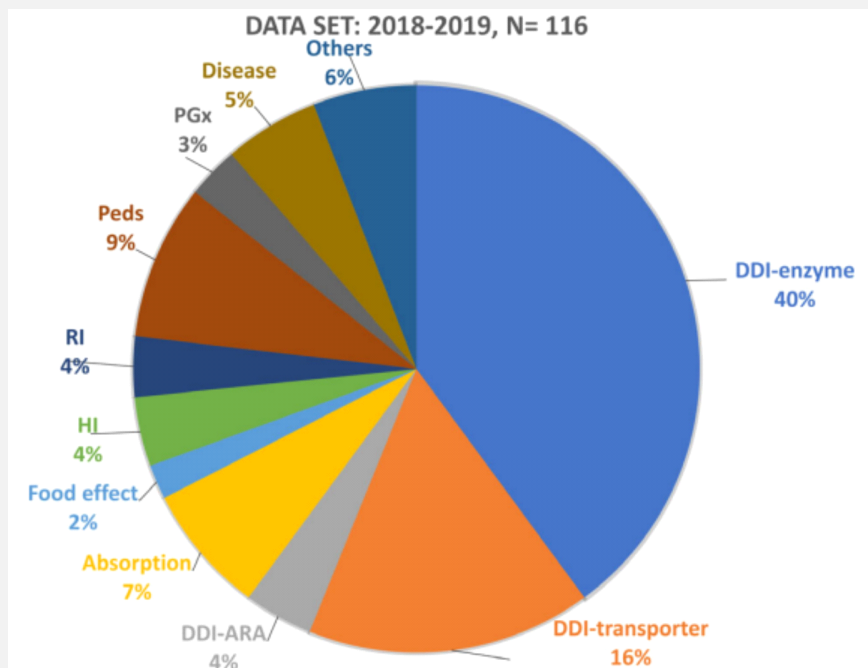
- 환자들은 흔히 여러 약물을 동시에 복용하기 때문에, 약물-약물 상호작용 (Drug-drug interaction, DDI)을 안전하게 관리하는 방법을 이해하는 것은 승인된 약물의 사용 범위를 더 넓은 환자군으로 확장하기 위해 매우 중요하다.
- 대부분의 DDI 시나리오는 사이토크롬 P450(CYP) 효소 및 수송체 매개 DDI이며, DDI로 인한 과다 또는 과소 노출을 방지하기 위해 용량 조정을 할 때 모델 기반 접근법이 중요한 역할을 한다.

- 이 절에서는 DDI 예측에 가장 널리 활용되는 PBPK(Physiologically Based Pharmacokinetic) modeling의 적용 현황과 실제 사례들을 소개하고자 한다.
- PBPK 모델은 약물의 체내 동태를 예측하기 위해 인체의 생리학적 특성을 나타내는 system component와 약물의 특성을 나타내는 drug-dependent component들을 결합하여 모델을 구성하는 하향식 (bottom-up) 계산 접근 방식이다. Drug-dependent component는 약물 고유의 물리화학적 성질과 혈장 단백 친화성, 조직 친화성, 대사 속도 등을 포함하며, System component는 조직 구성, 혈류, 혈장단백의 양, 대사 효소의 분포 등 광범위한 생리학적 특성들을 포함한다.
- 2016년 이후, PBPK 분석 결과는 FDA에 제출된 NDA의 임상 약리학 섹션에 자주 포함되고 있으며, 경우에 따라 의약품의 prescribing information에도 반영되고 있다. FDA는 정량적 PBPK 정보가 임상 연구를 대체하여 규제 결정에 충분한 정보를 제공한다고 판단될 경우, 해당 정보가 PBPK 분석에 기반하고 있음을 명시하거나 상세한 모델 설계 정보를 포함할 필요는 없음을 명시하고 있다.
- FDA가 2019년에 조사한 내부 자료에 따르면, 신규 약물 승인 신청서 중 PBPK 분석이 포함된 비율이 지속적으로 증가하여, 2019년에는 약 45%에 달한 것으로 나타났다 [그림 1]. 다만, 이 분석에는 supplemental NDA나 시판 후 요구사항/시판 후 약속을 이행하기 위한 제출물에 포함된 PBPK 분석이 포함되지 않았다.



[그림 1] PBPK 분석 결과를 포함하는 NDA의 비율 (Zhang et al., 2020)

- 또한, 2018년과 2019년에 제출된 NDA에서 PBPK 적용 사례들을 분석한 결과, 약물 상호 작용 관련 PBPK 분석이 전체 적용 분야의 56%를 차지했으며, 그 다음으로 소아에서의 PK 분석(9%)과 흡수 관련 PK 분석(7%)이 뒤를 이었다 [그림 2].



[그림 2] PBPK 모델의 적용 분야에 따른 분류. DDI, drug-drug interaction; ARA, acid-reducing agent; HI, hepatic impairment; peds, pediatrics; PGx, pharmacogenomics; RI, renal impairment. (Zhang et al., 2020)

- 규제 의사 결정에 PBPK 분석을 적용할 때, 추가적인 임상 연구 데이터가 필요하다고 판단되는 경우도 존재한다. 이러한 경우는 아래 표에 제시된 내용을 포함한다.



[표 2] PBPK 분석 결과를 뒷받침하는 추가적인 임상 연구 데이터가 필요한 경우

번호	추가 임상 데이터가 필요한 경우
1	모델의 핵심 가설이 적절한 연구로 검증되지 않은 경우
2	큰 불확실성을 가진 모델을 검증할 연구가 없는 경우 (예: 효소의 총 약물 대사에 대한 기여도(fmCYP) 값을 위한 in vitro 데이터 등)
3	관측된 PK 또는 DDI를 모델이 과소 또는 과대 예측하는 경우
4	주요 또는 활성 대사체가 적절한 근거 없이 포함되지 않는 경우
5	probe substrate 모델의 제거 또는 분포 경로가 명확히 특성화되지 않은 경우

#### 4.2. 수송체 매개 약물상호작용 예측: Baricitinib

- Baricitinib은 류마티스 관절염(RA) 치료를 위한 야누스 키나제 억제제이다. Baricitinib은 CYP3A4, OAT3, P-gp, BCRP 및 MATE2K의 기질이며, 신장 배설이 주요 배출 경로로, 전신 흡수된 용량의 80% 이상이 신장을 통해 배출된다. 약물 상호 작용 연구에서, CYP3A 조절제와 P-gp 억제제는 Baricitinib의 PK에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았으나, 프로베네시드(OAT3 억제제)는 Baricitinib의 AUC를 약 2배 증가시켰다.
- PBPK 분석은 건강한 피험자와 RA 환자에서 OAT3 억제제인 probenecid, ibuprofen 및 diclofenac이 Baricitinib의 PK에 미치는 영향을 평가하는 데 사용되었다. 신청자는 Baricitinib의 사구체 여과 및 능동적인 신장 분비를 설명하는 mechanism-based kidney model을 개발하였으며, 이를 위해 in vitro OAT3 uptake 변수가 모델에 통합되었다. 이 모델은 단회 경구 투여(4 mg) 및 다회 경구 투여(1일 1회 2 mg 또는 5 mg, 28일간) 후 Baricitinib의 혈장 PK와 요 배설을 비교적 정확하게 설명할 수 있었다.



- OAT3 억제제와의 약물 상호 작용을 시뮬레이션하기 위해, in vitro에서 관측된 억제제의 IC<sub>50</sub> 값을 Ki로 변환하여 모델에 통합하였다. OAT3에 대한 probenecid의 평균 IC<sub>50</sub>인 4.41 $\mu$ M을 사용하여, 건강한 피험자에서 probenecid가 Baricitinib PK에 미치는 영향을 정확히 설명할 수 있었다(예측 AUC 비율[AUCR] 1.95 vs. 관측된 AUCR 2.03).
- 이 예시는 PBPK 모델링이 관측된 OAT3 매개 약물상호작용을 합리적으로 설명할 수 있음을 강조한다. 이 시뮬레이션 결과는 Baricitinib 처방 정보 섹션 12.3에 명시되어 있다.
- 더 나아가, PBPK 모델을 활용하여 RA 환자에서 probenecid가 Baricitinib PK에 미치는 영향을 평가하고자 했으나, RA 환자군에서 OAT3 발현/활성이 하향 조절된다는 모델의 가정을 뒷받침하는 인체 데이터가 부족하여, RA 환자에서의 용량 조정을 지원하기에는 PBPK 모델이 부적절하다고 판단되었다.

#### 4.3. CYP 효소 매개 약물상호작용 예측: Voxelotor

- Voxelotor는 겸상적혈구병 치료를 위해 승인된 헤모글로빈 S 중합 억제제이다. In vitro 실험 결과, Voxelotor는 CYP450 효소, Uridine 5-disphosphoglucuronosyltransferase, sulfotransferase에 의해 대사된다. 반면, Voxelotor는 수송체 OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, 담즙산 배출 펌프, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2K의 기질이 아니다. Voxelotor는 CYP3A의 시간 의존적 억제제이며, CYP2B6의 mRNA 발현을 2배 이상 증가시키는 것으로 나타났다.



- 약물 상호 작용 연구에서, Voxelotor는 caffeine(CYP1A2 기질), warfarin(CYP2C9 기질), omeprazole(CYP2C19 기질)의 노출에는 영향을 주지 않았으나, midazolam(CYP3A 기질)의 노출은 75% 증가시켰다. 또한 Voxelotor는 rosiglitazone(CYP2C8 기질)과 metoprolol(CYP2D6 기질)의 노출을 변화시키지 않았다.
- PBPK 예측 1: Perpetrator로서의 Voxelotor
  - 신청자는 제안된 용량 수준(500mg 1일 1회)에서 Voxelotor의 약물상호작용을 예측하기 위해 PBPK 분석을 활용하였다. 이 용량은 이전 DDI 연구에서 사용된 용량 (900mg 혹은 600mg 1일 1회)보다 높았으나, 모델이 정상 상태에서 고용량의 Voxelotor PK를 포착할 수 있었고, midazolam, caffeine, warfarin, omeprazole, rosiglitazone, metoprolol과의 약물상호작용 관측값을 예측할 수 있었으므로 적절한 모델로 평가되었다.
- PBPK 예측 2: Victim으로서의 Voxelotor
  - 제안된 모델을 활용하여, FDA는 Voxelotor가 CYP3A 억제제나 유도제와 함께 투여될 때 노출 변화와 관련된 위험을 추가로 평가하였다. In vitro 실험결과, Voxelotor의 전체 청소율에 대한 CYP3A4 효소의 기여도는 56% 또는 36%로 추정되었다. 이러한 기여도(fmCYP3A4) 값을 기반으로 수행된 PBPK 모델링 및 시뮬레이션은 CYP3A 조절제(ketoconazole, fluconazole, efavirenz, rifampin)가 Voxelotor의 PK에 미치는 영향을 평가하는 데 사용되었다.
  - CYP3A 조절제와 Voxelotor의 약물 상호 작용(Victim으로서의 Voxelotor)을 평가하는 전용 DDI 연구는 없었지만, 다양한 fmCYP3A 값을 활용하여 DDI 가능성을 평가하기 위해 광범위한 PBPK 분석이 수행되었다. 이 PBPK 분석을

통해 Voxelotor가 CYP3A 조절제와 함께 투여될 때 발생할 수 있는 노출 변화 범위가 제공되었다. PBPK 분석 결과는 용량 조정에 대한 충분한 정보를 제공하였으며, 이를 바탕으로 결정한 CYP3A 억제제 및 유도제와의 병용 투여 시 권장되는 용량 조정 사항은 처방 정보의 섹션 2, 7, 12.3에 반영되었다.

- 이 사례는 전용 DDI 연구가 없는 상황에서, in vitro 데이터와 결합한 PBPK 모델링 및 시뮬레이션 접근법을 통해 약물 상호 작용을 예측한 중요한 예시로 볼 수 있다.

## 5. 하위 그룹 및 특정 인구 집단을 위한 용량 최적화: PopPK and PBPK

### 5.1. 개요

- 약물 승인에 필요한 risk/benefit profile을 갖추게 되면, 치료의 개별화에 대한 고려가 필수적이다. 이는 특정 환자 하위 그룹(예: 체중이 다른 경우 및 장기 기능 장애를 가진 경우)에 대해 별도의 용량 요법이 필요한지 여부를 결정하는 과정을 포함한다. 내인성 요인(예: 환자의 생리적 특성) 또는 외인성 요인(예: 약물 상호작용)에 기반한 대체 용량 전략의 필요성은 규제 평가자들에 의해 일상적으로 평가되며, 궁극적인 목표는 개별화된 치료를 제공하는 데 있다.
- 일반적으로, 효능 및 안전성 데이터는 장기 손상, 병용 약물 사용, 임신, 극단적인 체중 또는 연령 등과 관련된 잠재적인 PK나 치료 반응의 변동성을 최소화한 환자 그룹에서 생성된다. 이러한 상황에서는 PBPK 및 PopPK 모델과 같은 모



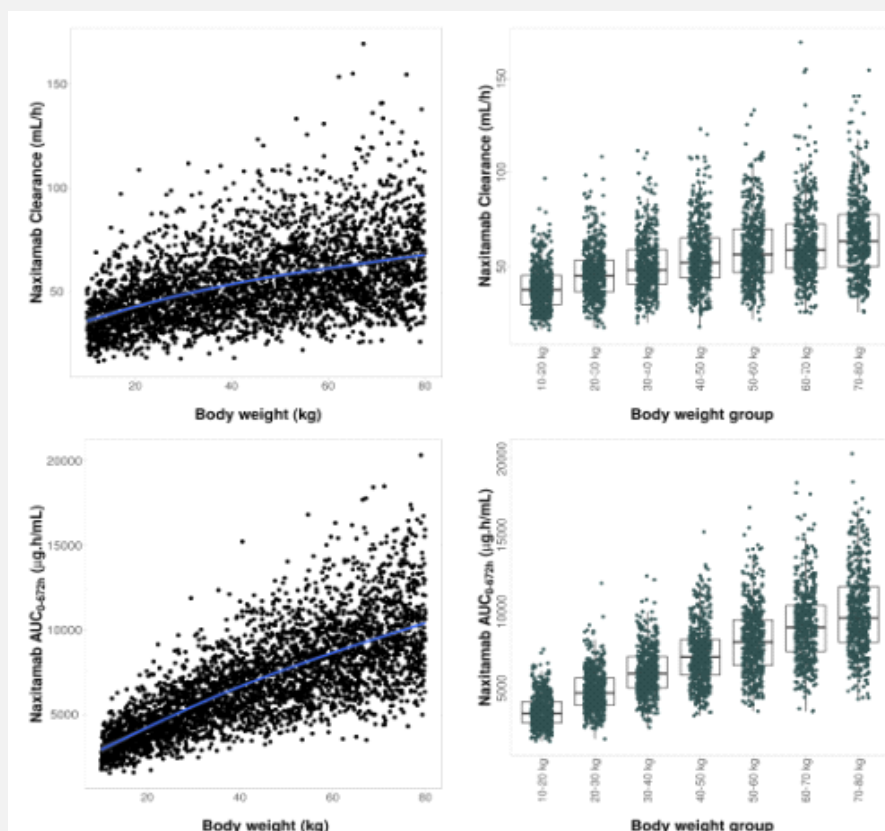
텔 기반 분석이 특정 하위 그룹에 대한 적절한 용량 요법을 도출하는 데 사용된다. 이는 효능 및 안전성 시험에서 연구된 기준 환자 그룹의 안전하고 효과적인 노출 수준을 특정 하위 그룹에서도 달성하도록 하는 것을 목표로 한다. 이 전략은 기준 그룹과 특정 하위 그룹 간의 효능과 안전성에 대한 노출-반응(E-R) 관계가 유사하다는 가정에 의존한다.

- 특히 희귀질환의 경우, 제한된 환자 수 때문에 하위 그룹을 대표하는 환자를 임상시험에 등록시키는 것은 매우 어렵다. 예를 들어, 희귀 질환에서 체격이 매우 크거나 작은 환자를 모집하여 임상 연구를 수행하는 것은 현실적으로 매우 어렵다. 그러나 체중이나 체표면적은 약동학에 중대한 영향을 미칠 수 있기 때문에, 일반 인구에 권장되는 동일한 용량 요법을 적용하면 특정 환자에서는 약물의 과다 또는 과소 노출이 발생할 수 있다. 따라서 이러한 하위 그룹에서 최적의 용량 요법을 선택하기 위해 모델링 및 시뮬레이션 접근법이 흔히 사용된다.

## 5.2. 고체중 환자 용량 결정: Naxitamab

- Naxitamab는 2020년 FDA에서 승인된 GD2 결합 단일클론 항체로, 이전 치료에 부분 반응, 미미한 반응 또는 안정된 질환을 보인 뼈나 골수의 재발성 또는 불응성 고위험 신경모세포종 환자(만 1세 이상의 소아 및 성인)를 대상으로 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)와 병용하여 사용된다.
- 임상에서 연구된 용량 요법은 1일차, 3일차, 5일차에 하루 3mg/kg의 정맥 주입으로, 치료 주기는 28일마다 반복된다. Population PK 분석에 따르면, 체중이 증가함에 따라 Naxitamab의 약물 노출도 증가할 것으로 예측되었다. 예를 들어, 체중 70~80kg인 환자에서의 예측 AUC(0-672h)는 체중 50kg 미만인 환자보다 훨씬 높았다.

- 최종 Population PK 모델에서, 체중에 대한 CL(청소율)과 V1(중심 분포 용적)의 allometric exponent는 각각 0.323과 0.577로 추정되었다. 체중 증가에 따른 총 투여 용량의 비례적 증가에도 불구하고 CL의 증가가 상대적으로 적기 때문에, 체중이 증가할수록 AUC(0-672h)와 Cmax는 증가할 것으로 예측되었다. [그림 3, 표 3 참조]



[그림 3] Naxitamab의 체중에 따른 clearance 및 AUC(0-672h) 변화 (BLA 761171)



[표 3] Naxitamab의 체중에 따른 clearance 및 AUC(0-672h) 변화 (BLA 761171)

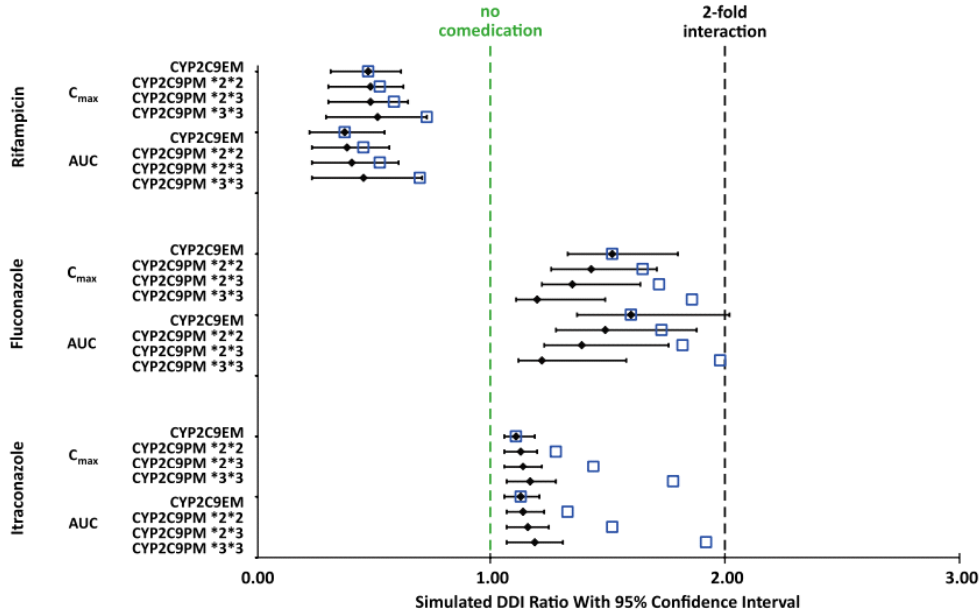
WT group	Total dose	n	Clearance (mL/h)		AUC <sub>0-672h</sub> (μg·h/mL)	
			mean	90% CI	mean	90% CI
10-20 kg	90-180 mg	500	38.7	22.8 - 61.5	3.52·10 <sup>3</sup>	2.06·10 <sup>3</sup> - 5.44·10 <sup>3</sup>
20-30 kg	180-270 mg	500	46.5	27.8 - 72.0	4.84·10 <sup>3</sup>	2.94·10 <sup>3</sup> - 7.13·10 <sup>3</sup>
30-40 kg	270-360 mg	500	50.7	31.0 - 77.8	6.13·10 <sup>3</sup>	3.70·10 <sup>3</sup> - 8.99·10 <sup>3</sup>
40-50 kg	360-450 mg	500	55.5	30.7 - 88.2	7.21·10 <sup>3</sup>	4.38·10 <sup>3</sup> - 1.11·10 <sup>4</sup>
50-60 kg	450-540 mg	500	59.6	34.1 - 94.4	8.14·10 <sup>3</sup>	4.85·10 <sup>3</sup> - 1.22·10 <sup>4</sup>
60-70 kg	540-630 mg	500	62.8	36.6 - 96.7	9.09·10 <sup>3</sup>	5.55·10 <sup>3</sup> - 1.33·10 <sup>4</sup>
70-80 kg	630-720 mg	500	66.1	37.4 - 103	9.96·10 <sup>3</sup>	6.06·10 <sup>3</sup> - 1.51·10 <sup>4</sup>

Simulated Naxitamab exposure by weight group for the final PopPK model. n: Number of subjects; CI: Confidence interval.

- 그러나 임상 시험에서 체중 50kg 초과 환자에 대한 경험은 매우 제한적이었다. 예를 들어, 체중 50kg 초과 환자 3명만이 임상시험에 참여하였는데, 그중 2명은 각각 3회 주입만 받았고, 1명은 5회 주입을 받았다. 이러한 제한된 임상 데이터에 기반하여, FDA는 PK 시뮬레이션을 통해 체중 50kg 초과 환자에 대해 Naxitamab의 사이클당 용량을 450mg으로 제한할 것을 권고하였다.
- 이 용량 제한을 통해 체중 50kg 초과 환자에서 예측된 naxitamab의 약물 노출은, 체중 30-50kg인 환자에서 체중 기반으로 하루 3mg/kg(사이클당 9mg/kg) 투여 시 관측된 약물 노출과 유사해졌다. 이러한 모델링 접근법은 이용 가능한 모든 임상 PK, 효능, 안전성 데이터를 통합하여 고체중 (50kg 초과) 환자에게 적절한 용량 요법을 선택할 수 있게 하였으며, 추가적인 임상시험의 필요성을 없앴다. 이 희귀 질환에서 환자 수가 제한적이라는 점을 고려할 때, 이 접근법은 체중이 높은 환자들에게 안전하고 효과적인 치료 용량을 제공하는 데 중요한 역할을 하였다.

### 5.3. CYP2C9 유전형에 따른 적정 용량 예측: Erdafitinib

- CYP2C9 유전형은 CYP2C9 기질의 PK에 영향을 미칠 수 있으며, CYP2C9 조절제(저해제나 유도제)를 병용할 경우 약물 상호작용(DDI)에도 영향을 줄 수 있다. 그러나 각 유전형 그룹에서 개별 약물 상호 작용 연구를 수행하는 것은 현실적으로 어렵다. 따라서, 유전형이 기질의 약동학 및 약물 상호 작용에 미치는 영향을 평가하는 데 PBPK 모델이 널리 사용되고 있다.
- Erdafitinib은 FGFR3 또는 FGFR2의 유전적 변이가 있는 환자 중 이전 치료 후 더 진행된 요로 상피암(urothelial carcinoma) 치료를 위해 승인된 키나제 억제제이다. Erdafitinib은 CYP2C9과 CYP3A에 의해 대사되며, 연구 결과에 따르면 전체 약물의 약 67%가 대사를 통해 제거되고(CYP2C9 [39%], CYP3A4 [20%], 추가 간 청소율 [8%]), 14%는 신장을 통해, 19%는 담즙 배설을 통해 제거된다.
- 스폰서의 PBPK 모델은 CYP2C9 \*1/\*1 및 \*1/\*2 유전형을 가진 피험자에서 관찰된 fluconazole(CYP2C9 및 CYP3A4 억제제)과 itraconazole(CYP3A 억제제)과의 약물 상호 작용 데이터를 통해 검증되었다. 이후 이 모델은 CYP2C9 \*1/\*1, \*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3 유전형을 가진 피험자에서 CYP2C9 및 CYP3A 조절제(fluconazole, itraconazole, rifampin)와의 약물 상호 작용을 예측하는 데 사용되었다 [그림 4].
- 이 PBPK 분석 결과는 prescribing information의 섹션 7과 12.3에 반영되었다. 이러한 사례는 PBPK modeling이 다양한 CYP2C9 유전형을 가진 여러 하위 집단에서 CYP2C9 기질의 DDI를 예측하는 데 유용하게 사용될 수 있음을 시사한다.



[그림 4] PBPK 시뮬레이션 결과: CYP2C9 EM 및 PM 피험자에게서 병용 약물 투여 시 erdafitinib의 AUC 비율 및 C<sub>max</sub> 비율. 파란색 빈 사각형은 병용 약물이 없는 CYP2C9 EM 집단과 비교하였을 때, 시뮬레이션된 DDI의 중앙값 비율을 나타냄. AUC, 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적; C<sub>max</sub>, 최대 혈장 농도; CYP, 시토크롬 P450; DDI, 약물-약물 상호작용; EM, extensive metabolizer; PM, poor metabolizer; q.d., 1일 1회

## 6. 소아 용량 선택: Pediatric extrapolation

### 6.1. 개요

- 소아 인구에서의 약동학 예측, 특히 2세 미만에서의 약동학 예측은 규제기관의 가장 큰 관심 분야 중 하나이다. 소아 임상시험의 주요 도전 과제 중 하나는 참여 가능한 환자 수가 매우 적다는 것이다. 따라서 임상 연구에 등록해야 하는 소



아 환자 수를 최소화하기 위한 혁신적인 modeling 접근법의 사용은 소아 환자  
들의 약물 개발 효율성을 크게 향상시킬 수 있다.

- FDA 가이드에 따르면, 성인 데이터를 활용할 수 있는 경우, 다음 세 가지 기준을 충족할 때 소아에게 효능을 외삽하는 것이 가능하다: (1) 성인과 소아 간의 질병 진행 과정이 유사할 것, (2) 치료에 대한 반응이 유사할 것으로 기대될 것 (3) 소아와 성인 간의 노출-반응 관계가 유사할 것. 현재의 관행에 따르면, 소아에서의 안전성에 대한 완전한 외삽은 매우 드물다.
- 외삽 접근법이 적절한지는 환자 특성, 질병 경과, 치료 반응, 데이터의 품질 측면에서 소아와 기준 집단(성인 또는 다른 소아) 간의 데이터의 유사성을 기반으로 사례별로 결정된다. 환자 집단이 비교 가능하거나 관련성이 있으며 데이터 품질이 적절한 경우, 효능 또는 안전성에 대한 외삽의 가능성은 크게 증가한다. 최근 확정된 ICH E11A 지침은 소아 외삽을 안내하거나 지원하는 데 적용할 수 있는 프레임워크를 제공한다. (자세한 내용은 동향 단신 10월호 참고)
- 성인에서 소아로 효능을 외삽할 때, 노출 매칭은 만 2세 이상의 소아 환자에서 적절한 용량을 도출하기 위해 널리 사용되어 왔다. 그러나 2세 미만의 경우, 주요 CYP 효소의 발현 증가가 연령에 따라 선형적이지 않다. 만 2세가 되면 대부분의 CYP 효소의 활성이 성인과 유사한 수준에 도달한다. 따라서 2세 미만의 소아를 위한 적정 용량을 예측하기 위해서는, 충분한 바이오마커 측정을 포함한 mechanistic modeling 접근법이 필요할 수 있다. 소아 용량 선택을 위한 기준 노출은 일반적으로 성인에서 확립된 효능과 안전성과 관련된 노출을 기반으로 하며, 이는 소아와 성인 환자 간의 효능에 대한 exposure-response 관계가 유사하다는 가정하에 이루어진다. 이 절에서는 아동(2세 이상 12세 미만)과 유아(1개월 이상 2세 미만)를 포함한 소아에서의 용량 예측 사례들을 다룬다.



## 6.2. 아동(2세 이상 12세 미만) 용량 결정: Avalglucosidase alfa

- Avalglucosidase alfa-ngpt는 2021년에 승인된 가수 분해성 리소좀 글리코젠 특이 효소로, 1세 이상의 늦발성 폼페병(Late-Onset Pompe Disease, LOPD) 환자 치료를 위해 사용된다. LOPD 환자 중 3세 이상의 환자들이 임상시험에 참여할 자격이 있었으나, 실제로 시험에 등록된 가장 어린 환자는 16세였다. 따라서, LOPD를 가진 소아 환자들은 임상 데이터에서 충분히 대표되지 못하였다. 이에 따라, modeling 접근법은 소아 임상 데이터 없이 소아 LOPD 적응증을 지원하는데 중요한 역할을 하였다.
- 연령대 전반에 걸친 LOPD 환자들의 치료 반응이 유사하다는 점은 PK 데이터를 사용한 효능 외삽 접근법의 정당성을 부여하는 중요한 근거가 되었다. 또한, LOPD 환자들의 population PK 모델은 연령 등 기초 특성이 PK에 영향을 미치지 않음을 보여주었으며, 모든 연령대의 환자에서 유사한 PK 패턴을 확인하였다.
- 소아 LOPD 환자들 중 1세 이상의 환자들을 대상으로, 체중 그룹에 따라 40 mg/kg과 20 mg/kg(성인 LOPD 환자에 권장되는 용량)을 시뮬레이션한 결과, 체중이 30 kg 미만인 환자들에게는 40 mg/kg 격주 투여가 성인 환자에서 20 mg/kg 격주 투여와 유사한 노출을 나타내는 것으로 예측되었다(target exposure for matching). 이와 마찬가지로, 체중이 30 kg 이상인 환자들에게는 20 mg/kg 격주 투여가 임상 시험에서 관측된 노출 범위 내에 있을 것으로 예측되었다.
- 이러한 PK 예측 데이터 외에도, 1세에서 11세 사이의 LOPD 소아 환자들에게 40 mg/kg 격주로 투여받았을 때의 안전성 데이터가 LOPD 소아 환자(1세 이상)에

대한 승인 근거로 활용되었다. IOPD 환자들은 LOPD 환자들보다 질병의 영향을 더 크게 받았으며, 치료 경험이 있고, 더 높은 용량의 Avalglucosidase alfa를 투여받았기 때문에 안전성 평가에 충분한 데이터를 제공하였다.

- 따라서, 총체적인 근거에 기반하여, FDA는 체중이 30 kg 미만인 소아 환자들에게 40 mg/kg, 체중이 30 kg 이상인 환자들에게는 20 mg/kg을 권고하였다.

### 6.3. 유아(1개월 이상 2세 미만) 용량 결정: Burosumab

- Burosumab은 이전에 만 1세 이상의 X-연관 저인산혈증(X-linked hypophosphatemia, XLH) 환자 치료를 위해 승인된 바 있다. XLH는 인구 20,000명에서 25,000명당 1명 정도에서 발생하는 유전성 질환으로, burosumab은 과도한 섬유아세포 성장인자 23을 억제하여 혈청 인산 수치를 증가시키는 XLH에 대한 최초의 질환 특이적 치료제로 승인되었다.
- 아이가 서기 전인 6-7개월에 치료를 시작하면, 다리 굽힘을 예방하고 뼈 성장을 개선하는 데 도움이 될 수 있다. 따라서 만 1세 이전에 치료를 시작하는 것이 XLH를 가진 영아에게 유익할 수 있다. 그러나 6-12개월 환자를 임상 연구에 등록하는 것은 현실적으로 매우 어렵다.
- Burosumab의 안전성 프로파일은 1-2세와 3-12세의 XLH 환자에서 유사한 것으로 나타났다. 또한 질병통제예방센터(CDC) 성장 차트에 따르면, 6-12개월과 12-18개월 영아의 성장률이 매우 유사하여, 만약 Burosumab이 뼈 성장에 부정적인 영향을 미친다면 그 영향 역시 유사할 것으로 예상된다.



- 6-12개월과 1-2세 환자에서의 치료 목표가 유사하며, 6~12개월 영아와 더 나이 많은 소아 환자 사이의 정상 혈청 인산 수치도 유사하다, 이러한 이유로, 노출 매칭(exposure-matching) 접근법을 통한 효능 외삽이 수용될 수 있다.
- 만 1-5세 및 1-12세의 소아 환자의 데이터를 바탕으로 개발된 population PK 및 PK/PD 모델이 6개월 소아 환자에서 Burosumab의 PK 및 PD(혈청 인산)를 시뮬레이션하는 데 사용되었다. XLH를 가진 만 1-5세 및 1-12세 소아 환자에서의 노출 매칭에 근거하여, FDA는 XLH를 가진 6~12개월 환자에 대해 격주로 1.0mg/kg(가장 가까운 1mg으로 반올림) 용량을 시작 용량으로 권고하였다.
- 이 경우, mechanism-based model 대신에 population PK model이 만 1세 미만 소아 환자의 용량을 도출하는 데 사용되었다. mechanism-based model은 충분한 바이오마커 측정을 필요로 하는데, 이러한 정보(예: 뼈의 역동적 변화)는 1세 미만 XLH 환자에서 아직 수집되거나 알려지지 않았다. 또한, Burosumab의 PK는 영아와 더 나이 많은 소아 사이에서 유사한 것으로 간주되었다. 따라서 이 시나리오에서는 PopPK가 소아 용량을 도출하기 위한 합리적인 접근법으로 간주되었다.
- 이러한 모델링 기반의 접근법이 없었다면, 특히 만 1세 미만의 어린 연령대 환자들에게 적절한 치료 옵션을 제공하는 것은 매우 어려웠을 것으로 예상된다.

## 7. 효능에 대한 확증적 증거(Confirmatory evidence) 확보: PD biomarker

### 7.1. 개요

- FDA Modernization Act에 따르면, 적절하고 잘 통제된 하나의 임상 시험 데이터와 이를 뒷받침하는 확증적 증거(confirmatory evidence)가 결합되면 의약품의 효능을 확립하는 데 충분하다고 인정된다. 이는 임상시험의 복잡성을 줄이면서도, 필요한 과학적 데이터를 기반으로 효능을 평가할 수 있는 실질적인 근거를 제공한다는 점에서 매우 중요한 의미를 갖는다. 특히, 여러 번의 임상 시험을 통해 데이터를 얻기 어려운 상황이나 희귀 질환과 같이 환자 수가 제한된 경우에, 하나의 임상 시험 결과와 추가적인 확증적 증거가 의약품의 승인을 위한 중요한 요인이 될 수 있다.
- 이때 중요한 요소 중 하나는 약리학적 데이터를 지원하는 biomarker이다. PD biomarker는 약물의 작용 기전을 구체적으로 보여주는 중요한 생리적, 분자적 변화를 측정하는 도구로, 약물의 효능을 입증하는 데 핵심적인 역할을 할 수 있다.
- 특히, PD biomarker의 exposure-response 관계는 약물 효능을 확립하는 데 있어 매우 중요한 요소이다. 예를 들어, 약물 용량과 biomarker 반응 간에 명확한 관계가 존재하는 경우, 이를 통해 용량과 효능 간의 연관성을 더욱 명확히 할 수 있으며, 이러한 분석 결과는 약물의 효능을 확립하는데 있어 biomarker 역할을 더욱 강화한다. 이는 특히 기존 치료제가 없는 희귀 질환의 경우나 신속한 의약품 승인이 필요한 상황에서 더 중요한 의미를 가지며, FDA가 강조하는 데이터 중심의 규제 평가 절차에 부합한다.



## 7.2. PD marker가 확증적 증거로 활용된 사례: Fosdenopterin

- Fosdenopterin은 2021년에 molybdenum cofactor deficiency(MoCD) 타입 A 환자의 사망 위험을 줄이기 위해 승인된 cyclic pyranopterin monophosphate이다. 이러한 환자 집단에서는 여러 번의 효능 임상 시험을 수행하는 것이 불가능하므로, 단일 임상시험과 확증적 증거가 효능을 뒷받침하였다.
- 확증적 증거는 임상 PD 바이오마커 데이터, 요 중 S-설포시스테인(SSC) 감소, 그리고 MoCD 타입 A의 동물 모델에서 도출되었다. MoCD 타입 A에서 요 중 SSC의 상승은 molybdenum cofactor의 결핍으로 인해 발생하는 특징적인 소견이다. Fosdenopterin 치료는 MoCD 타입 A 환자의 요 중 SSC를 감소시켰으며, 이 감소는 48개월간의 장기 치료에서도 지속되었다. 또한, 노출-반응 분석 결과, 높은 Fosdenopterin 약물 노출이 요 SSC 농도의 감소와 관련이 있는 것으로 나타났다. 개별 환자에 대한 노출-반응 분석에서는 바이오마커 변화가 용량 조정 후 Fosdenopterin의 최대 농도(Cmax)의 역패턴을 따르는 것으로 관찰되었다. 이러한 용량 및 노출 의존적인 바이오마커 변화는 Fosdenopterin의 효능을 입증하는 데 중요한 확증적 증거로 작용하였다.
- 이 사례는 PD 마커 정보를 활용하여 제한된 환자 집단에서도 효능을 확립하고, 안전하고 효과적인 치료 옵션을 제공한 성공적인 예시이다. 이러한 접근법은 추가적인 임상시험 없이도 환자들에게 적절한 치료 용량을 설정하는 데 중요한 역할을 하였다.

## 8. 기타 modeling 접근법

- 위에 소개된 방법 외에도, mechanistic modeling, machine learning 및 real-world data를 활용한 모델링과 같은 정량적 접근법은 약물 개발의 효율성을 크게 향상시킬 수 있는 잠재력을 가지고 있다.
- Quantitative systems pharmacology(QSP)와 같은 mechanistic modeling은 질병, 약리학, 환자 특성을 정량적으로 통합하여 신약 개발을 지원하는 강력한 도구로 자리잡고 있다. 대표적인 사례로는 Natpara의 용량 요법 결정에 사용된 QSP 모델이 있다. 임상 연구에서 하루 한 번 투여된 Natpara가 칼슘 및 비타민 D 용량 요구량을 감소시키며 정상 칼슘혈증을 유지했으나, 고칼슘혈증을 조절하는 데는 효과적이지 못하였다. 이를 해결하기 위해 칼슘 항상성 모델을 기반으로 한 QSP 모델 시뮬레이션을 통해 보다 빈번한 용량 요법이 제안되었고, 이는 정상 상태 칼슘혈증을 유지하면서 고칼슘혈증을 더 잘 조절할 수 있었다. 이를 바탕으로 Natpara의 PK 및 PD를 평가하기 위한 사후 마케팅 시험이 권고되었다. 이러한 QSP 모델링은 초기 단계의 신약 개발을 지원하는 필수적인 도구로 입증되었으며, FDA는 축적된 경험과 협력을 바탕으로 QSP 모델링이 신약 개발과 규제 평가에서 언제, 어떻게 최적으로 사용될 수 있는지에 대한 명확한 프레임워크를 준비하고 있다.
- 또한, Real-world data를 활용한 모델 기반 접근법은 약물의 효능, 안전성, 용량을 평가하는 데 있어 모델링의 적용 범위를 크게 확장할 수 있다. 특히 희귀 질환에서는 임상 시험에 등록 가능한 환자 수가 제한적이라는 점에서, real-world data는 효능 및 안전성에 대한 대체 증거를 제공할 수 있는 가능성을 보여준다. 그러나 일반적으로 이러한 데이터는 덜 통제된 환경에서 수집되기 때문에, 데이터를 분석하고 결과를 해석하기 위해서는 적절한 모델링 작업이 필요할 것이다.



## 9. 시사점

- 약물 개발 및 규제 의사 결정 과정에 있어 모델링 접근법의 중요성은 계속 증가하고 있다. 이는 약물 개발 효율성을 크게 향상시키며, 안전하고 효과적인 치료 용량을 도출하는데 기여한다. 혁신적인 모델링 및 시뮬레이션 접근법의 활용은 향후 의약품 개발에 있어 더욱 중요한 도구로 자리매김할 것이다.
- 모델링 접근법의 유용성은 PDUFA VI에 MIDD 조항이 포함되면서 규제 기관, 제약 산업, 의회를 포함한 여러 이해관계자들에 의해 인정되었다. PDUFA VI의 MIDD 관련 조항들은 FDA의 제품 개발 및 검토 과정에서 모델링에 필요한 자원을 제공하고, 주요 과학 정책에 대한 공공 이해관계자들과의 상호작용을 증가시키며, 모델링의 적용과 규제 승인과 관련된 FDA의 절차를 최신회하는 데 기여하고 있다.
- 또한, FDA는 PBPK 모델링, 노출-반응 분석, 질병 진행 모델링 등의 영역에서 공공 워크숍을 통해 새로운 기술과 한계를 논의하고 있으며, 이를 정책으로 이전하기 위해 새로운 지침을 발행하거나 기존 지침을 수정하고 있다.
- 이와 함께 FDA Modernization Act는 동물실험을 대체하는 방법을 통해 의약품의 안전성과 유효성을 심사할 수 있도록 허용하고 있다. 이에 따라 오가노이드, 스펜로이드, 장기 칩 모델과 같은 3D 세포배양 시스템과 in silico 모델링, 빅데이터 분석 등 다양한 기술을 접목한 새로운 평가 시스템을 통해 약물 허가 과정에서 동물 시험을 대체하고자 하는 노력들이 활발히 진행되고 있다.



- 국내에서도 이러한 국제적 흐름에 맞춰 동물대체시험에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 식약처 주관의 ‘면역독성 평가기술 연구’, 산업통상자원부 주관의 ‘동물대체 화장품 독성/효능 평가를 위한 멀티 피부모델 기반 평가 기술 개발’ 등이 그 예시이다. 또한, 한국바이오의약품협회는 ‘의약품 등 안전성 평가를 위한 동물대체기술 개발 연구’ 총괄 과제를 시작하여 의약품 안전성 등의 규제 적합성 및 실용화 촉진을 위한 동물대체시험법 개발을 목표로 하고 있다.
- 다만, 현재까지 국내 연구는 주로 생체조직 칩, 오가노이드 등 인체 유래물 기반의 독성 예측 플랫폼을 활용하는 데 집중되어 있으며, 동물대체시험법의 또 다른 중요한 축인 PBPK, PK/PD 모델링과 같은 in silico 모델링 연구는 아직 걸음마 단계에 머물러 있다. 모델링과 시뮬레이션 기반의 정량적 접근법의 중요성이 부각되고 이들이 의약품 개발 및 규제 평가의 핵심 도구로 자리 잡고 있는 글로벌 규제 동향을 고려할 때, 국내에서도 관련 연구가 더욱 활발히 진행될 필요가 있다.



## 10. 참고자료

FDA. PDUFA reauthorization performance goals and procedures fiscal years 2018 through 2022.

<https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM511438.pdf>

FDA. (2023.04.). PDUFA VII: Fiscal Years 2023 – 2027.

<https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/pdufa-vii-fiscal-years-2023-2027>

FDA. (2024.06.). Model-Informed Drug Development Paired Meeting Program.

<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/model-informed-drug-development-paired-meeting-program>

FDA. (2022.11.). Successes and Opportunities in Modeling & Simulation for FDA. <https://www.fda.gov/media/163156/download>

FDA. (2017.12.) Clinical pharmacology biopharmaceutics review(s) for NDA 207924 (Baricitinib)

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/207924Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207924Orig1s000ClinPharmR.pdf)

FDA. (2019.6.) Multi-discipline review for NDA 213137 (Voxelotor)  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/213137Orig1s000Multidiscipline.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/213137Orig1s000Multidiscipline.pdf)

FDA. (2018.9.) Multi-discipline review for NDA 212018 (Erdafitinib)  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212018Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212018Orig1s000MultidisciplineR.pdf)

FDA. (2021.8.) U.S. prescribing information (USPI) for avalglucosidase alfa-ngpt.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/761194s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761194s0001bl.pdf).

FDA. (2021.7.) Clinical pharmacology biopharmaceutics review(s) for BLA 761194 (avalglucosidase alfa-ngpt).  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2021/761194Orig1s000IntegratedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761194Orig1s000IntegratedR.pdf).

FDA. (2020.12.) Multi-discipline review for BLA 761171 (naxitamab).  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/761171Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761171Orig1s000MultidisciplineR.pdf).

FDA. (2018.4.) U.S. prescribing information (USPI) for burosumab-twza.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761068s0051bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761068s0051bl.pdf).



FDA. (2021.2.) U.S. prescribing information (USPI) for fosdenopterin.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/214018s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214018s0001bl.pdf).

FDA. (2021.3.) Integrated review for NDA 214018 (fosdenopterin).  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2021/214018Orig1s000IntegratedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214018Orig1s000IntegratedR.pdf).

FDA. (2020.7.) Clinical drug interaction studies—cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions guidance for industry.  
<https://www.fda.gov/media/134581/download>.

FDA. (2021.2.) U.S. prescribing information (USPI) for adalimumab.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125057s4171bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125057s4171bl.pdf).

ICH. (2024. 8.). ICH E11A Pediatric Extrapolation.

RAPS. (2024. 8.). ICH adopts E11A guideline to spur pediatric drug development.  
<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/8/ich-adopts-e11a-guideline-to-spur-pediatric-drug-d>

De Zwart, L., Snoeys, J., Jacobs, F., Li, L. Y., Poggesi, I., Verboven, P., ... & Mamidi, R. N. (2021). Prediction of the drug-drug interaction potential of

the  $\alpha$ 1-acid glycoprotein bound, CYP3A4/CYP2C9 metabolized oncology drug, erdafitinib. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 10(9), 1107-1118.

Li, R. J., Ma, L., Li, F., Li, L., Bi, Y., Yuan, Y., ... & Zhu, H. (2022).

Model-informed approach supporting drug development and regulatory evaluation for rare diseases. The Journal of Clinical Pharmacology, 62, S27-S37.

Han, J. J. (2023). FDA Modernization Act 2.0 allows for alternatives to animal testing.

Zhang, X., Yang, Y., Grimstein, M., Fan, J., Grillo, J. A., Huang, S. M., ... & Wang, Y. (2020). Application of PBPK modeling and simulation for regulatory decision making and its impact on US prescribing information: an update on the 2018-2019 submissions to the US FDA's Office of Clinical Pharmacology. The Journal of Clinical Pharmacology, 60, S160-S178.

Ahmed, M. A., Krishna, R., Rayad, N., Albusaysi, S., Mitra, A., Shang, E., ... & Younis, I. R. Getting the Dose Right in Drug Development for Rare Diseases: Barriers and Enablers. Clinical Pharmacology & Therapeutics.

Bi, Y., Liu, J., Li, L., Yu, J., Bhattaram, A., Bewernitz, M., ... & Wang, Y. (2019). Role of model-informed drug development in pediatric drug development, regulatory evaluation, and labeling. The Journal of Clinical Pharmacology,



59, S104-S111.

Galluppi, G. R., Brar, S., Caro, L., Chen, Y., Frey, N., Grimm, H. P., ... & Cook, J. (2021). Industrial Perspective on the Benefits Realized From the FDA's Model-Informed Drug Development Paired Meeting Pilot Program. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 110(5), 1172.

Wang, Y., Zhu, H., Madabushi, R., Liu, Q., Huang, S. M., & Zineh, I. (2019). Model-informed drug development: current US regulatory practice and future considerations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(4), 899-911.

Li, R. J., Ma, L., Kim, H., Kim, I., Hanes, L., Altepeter, T., ... & Wang, Y. (2022). Model-informed approach supporting approval of adalimumab (HUMIRA) in pediatric patients with ulcerative colitis from a regulatory perspective. *The AAPS journal*, 24(4), 79.

Zhao, P., Zhang, L., Grillo, J. A., Liu, Q., Bullock, J. M., Moon, Y. J., ... & Huang, S. M. (2011). Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 89(2), 259-267.

Jamei, M. (2016). Recent advances in development and application of physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models: a transition from academic curiosity to regulatory acceptance. *Current pharmacology reports*,

2, 161-169.

Peterson, M. C., & Riggs, M. M. (2010). A physiologically based mathematical model of integrated calcium homeostasis and bone remodeling. *Bone*, 46(1), 49-63.

Sherman, R. E., Anderson, S. A., Dal Pan, G. J., Gray, G. W., Gross, T., Hunter, N. L., ... & Califf, R. M. (2016). Real-world evidence—what is it and what can it tell us. *N Engl J Med*, 375(23), 2293-2297.

Milligan, P. A., Brown, M. J., Marchant, B., Martin, S. W., Van Der Graaf, P. H., Benson, N., ... & Lalonde, R. L. (2013). Model-based drug development: a rational approach to efficiently accelerate drug development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 93(6), 502-514.

Sinha, V., Zhao, P., Huang, S. M., & Zineh, I. (2014). Physiologically based pharmacokinetic modeling: from regulatory science to regulatory policy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 95(5), 478-480.

Sherman, R. E., Davies, K. M., Robb, M. A., Hunter, N. L., & Califf, R. M. (2017). Accelerating development of scientific evidence for medical products within the existing US regulatory framework. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(5), 297-298.

14-1호

2024년 10월

주요국 의약품 규제



# 동향브리프

주요국 의약품 규제 동향 브리프 14-1호

발행일 2024년 10월

작성자 <의약품 안전관리를 위한 주요국의 규제 · 산업 동향 분석 연구> 연구팀

차의과학대학교 김애리 홍은진 반은미

숙명여자대학교 장민선

가천대학교 장하영

발행처 식품의약품안전평가원 의료제품연구부 의약품 연구과