



# 치료용 단백질 의약품의 약물상호작용 평가 가이드라인

Guideline on the Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins

2024. 5. 30



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

치료용 단백질 의약품의 약물상호작용 평가 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유: )	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
<p>상기 사항에 대하여 확인하였음.</p> <p>2024년 5월 30일</p> <p>담당자 전 설 희 확 인(부서장) 김 호 정</p>		

이 안내서는 치료용 단백질 의약품의 약물상호작용 평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2024년 5월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ '민원인 안내서'란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 식품의약품안전처의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

전화번호: 043-719-3523, 3508

팩스번호: 043-719-3500

## 제개정 이력

# 치료용 단백질 의약품의 약물상호작용 평가 가이드라인

[illegible]

# 목 차

1. 서론 .....	1
2. 치료용 단백질의 약물상호작용 평가 시 고려사항 .....	1
3. 약물상호작용 평가 유형 및 시험 설계 시 고려사항 .....	4
4. 허가사항 기재 권장사항 .....	5
[붙임] 치료용 단백질의 약물상호작용 평가 결정 흐름도 .....	6
참고문헌 .....	7

## 1. 서론

이 가이드라인은 개발사가 치료용 단백질 의약품에 대한 임상시험계획승인 및 품목허가 신청 시 체계적인 위해성 기반 접근법에 따라 약물상호작용 평가 수행 여부를 결정하는데 도움을 주기 위해 마련되었다.

이 가이드라인에서 ‘치료용 단백질 의약품’이란 생물의약품으로 개발 중인 또는 허가받은 제품이다. 치료용 단백질에는 정제된 단클론항체, 사이토카인, 효소, 기타 생체 내 사용을 위한 새로운 소재의 단백질 등이 있으며, 백신, 알레르기 제품, 첨단바이오의약품에서 사용되는 단백질은 포함되지 않는다.

새로운 제품에서의 지식이 계속해서 축적되고 있으므로 상세한 약물 간 상호작용 평가에 대해서 식품의약품안전처(식약처)와 상담한다.

## 2. 치료용 단백질의 약물상호작용 평가 시 고려사항

치료용 단백질과 저분자 간의, 또는 치료용 단백질 간의 약물상호작용 발생 가능성을 평가 시에는 약물상호작용에 대한 잠재적 기전, 약물상호작용 기전이 질환과 관련되어 있는 경우 질병의 유형과 중증도, 생물의약품 유형, 치료용 단백질의 배출 경로, 그리고 제시된 환자 모집단에서 흔히 병용투여되는 약물 등 다양한 요인을 고려한다.

다음은 치료용 단백질의 약물상호작용 평가를 수행하는 경우에 대한 예시이다. 치료용 단백질의 개발이 확대될수록 약물상호작용 위해성에 대한 정보가 증가할 것이므로 이 목록에 한정되지 않을 수 있다. 붙임의 ‘치료용 단백질의 약물상호작용 평가 결정 흐름도’를 참고한다.

### 1) 전염증성 사이토카인(Proinflammatory cytokine)과 관련된 기전

전염증성 사이토카인에 해당하는 치료용 단백질(예: 페그인터페론) 또는 전염증성 사이토카인 수준을 증가시키는 치료용 단백질(예: IL-6)은 시토크롬 P450(cytochrome P450) 효소(예: 블리나투모맵)의 발현을 하향 조절할 수 있으며, 이에 따라 시토크롬 P450 효소의 기질에 해당하는 약물의 대사를 감소시켜 이들에 대한 노출 수준을 증가시킨다.

반대로, 전염증성 사이토카인 수준을 감소시키는 치료용 단백질(예: TNF 억제제)은 염증성 환경(예: 류마티스 관절염)에서 기인하는 시토크롬 P450 효소의 하향 조절을 완화할 수 있으며, 이에 따라 시토크롬 P450 효소의 발현 및 활성을 증가시켜 시토크롬 P450 효소

의 기질에 해당하는 약물에 대한 노출을 감소시킨다.

생체 외 시험(*In vitro* assay) 또는 동물 모델로부터 얻은 정보로부터 수송체에 대한 전염증성 사이토카인의 잠재적 영향을 암시하는 보고는 있으나 이것이 임상적 유의성으로 이어지는지는 알 수 없다. 임상시험을 통해 전염증성 사이토카인 또는 전염증성 사이토카인을 조절하는 물질과 수송체 간의 약물상호작용 가능성을 조사하는 것은 위해성 관리계획(RMP)에 도움이 될 수 있다.

#### (1) 전염증성 사이토카인에 해당하는 치료용 단백질

개발사는 전염증성 사이토카인에 해당하는 치료용 단백질의 약물상호작용 가능성을 평가한다(붙임 참조).

#### (2) 전염증성 사이토카인 조절제에 해당하는 치료용 단백질

##### a. 치료용 단백질은 전염증성 사이토카인 수준의 증가를 유발한다.

치료용 단백질 투여에 따른 전염증성 사이토카인 수준의 증가는 일시적일 수도 있고 지속적일 수도 있다. 전염증성 사이토카인에 대한 일시적 상승은 임상적으로 유의한 상호작용으로 이어지지 않을 수 있다. 개발사는 약물상호작용 평가의 필요성, 시험 설계, 필요시 적절한 위해성 관리계획을 알아내기 위해 임상시험에서 전염증성 사이토카인 수준이 증가하는 시점 및 범위를 결정한다. 개발사는 치료용 단백질의 약물상호작용 유발 가능성이 낮다고 판단할 경우, 이를 식약처와 논의하고 이러한 결정에 대한 근거를 제시한다(붙임 참조).

b. 치료용 단백질은 전염증성 사이토카인 수준의 증가와 관련된 조건에서 전염증성 사이토카인을 조절한다.

전염증성 사이토카인의 수준은 질병 및 질병의 중증도에 따라 다르며, 이는 시토크롬 P450 발현의 가변성으로 이어져 외삽이 가능한 약물상호작용 시험 설계를 어렵게 한다. 따라서, 이러한 전염증성 사이토카인 조절제의 허가사항에는 전염증성 사이토카인 수준의 증가와 관련된 조건에서 약물상호작용 가능성이 있음을 알리는 문구를 포함한다.

개발사는 임상적으로 유의한 약물상호작용의 가능성이 낮음을 뒷받침하는 데이터가 있는 경우, 약물상호작용 가능성을 나타내는 표시 문구를 제외하기 위한 아래와 같은 근거를 제시해야 한다.

- 염증성 부담이 유사하거나 더 큰 다른 질병 상태에서 다른 제제 또는 동일한 제제에

대해 관찰되는 약물상호작용 효과

- 다른 공변량을 고려한 건강한 시험대상자 대 지정된 모집단에서의 민감성 시토크롬 P450 기질의 노출 수준 차이
- 치료용 단백질로 인한 전염증성 사이토카인 조절 규모

또는 개발사는 허가사항 내 구체적인 정보를 기재하기 위해 임상시험에서 약물상호작용 가능성을 평가할 수 있다. 임상시험은 독립적인 약물상호작용 시험이거나 대규모 임상시험의 일부로 포함된 약물상호작용 시험일 수 있다. 질병 유형, 중증도, 투여량은 중요한 고려 사항이다. 치료용 단백질이 여러 적응증에 대해 개발되고 있다면, 가장 염증 발생 부담이 큰 적응증의 환자에서 약물상호작용 가능성을 평가해야 한다.

## 2) 전염증성 사이토카인(Proinflammatory cytokine)과 관련되지 않은 기전

예상되는 약물상호작용 기전에 따라, 개발사는 다른 약물에 대한 치료용 단백질의 영향 또는 치료용 단백질에 대한 다른 약물의 영향을 평가한다. 약물상호작용 평가 시 아래 항목들을 고려한다.

- 인체 생리학적 과정에 영향을 미쳐(예: dulaglutide, albiglutide와 같은 GLP-1 수용체 작용제는 위 배출(gastric emptying)을 지연시킴), 병용투여 약물의 약동학적 프로파일을 변화시키는 단백질인 경우 개발사는 치료용 단백질이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성을 평가한다.
- 표적 부위에 대한 치료용 단백질의 분포 또는 치료용 단백질의 표적 매개 작용에 영향을 미치는 병용투여 약물인 경우 개발사는 약물상호작용에서 치료용 단백질의 역할에 따라 치료용 단백질이 다른 약물에 영향을 주거나 다른 약물로부터 영향을 받을 가능성을 평가한다.
- 다른 치료용 단백질의 FcRn과의 상호작용에 영향을 미쳐(예: 인간 IgG 및 FcRn의 Fc 부위를 포함하는 치료용 단백질 간 상호작용에 대한 포화, 차단 또는 방해), 치료용 단백질에 대한 노출을 감소시키는 병용투여되는 치료용 단백질인 경우 약물상호작용에서 임상시험용 치료용 단백질의 역할에 따라 치료용 단백질이 다른 약물에 영향을 주거나 다른 약물의 영향을 받을 약물상호작용 가능성을 평가한다.
- 치료용 단백질과 병용투여되며 면역원성이 약동학에 영향을 주는 면역억제제(예: 아달리무맙 배출에 있어서의 메토타렉세이트)인 경우 다른 약물이 치료용 단백질에 영향을 미칠 가능성을



평가한다. 이러한 유형의 약물상호작용 평가는 전향적으로 설계하기 어려울 수 있으며, 기술적 분석을 수행할 수 있다.

### 3. 약물상호작용 평가 유형 및 시험 설계 시 고려사항

치료용 단백질의 약물상호작용 가능성을 평가하기 위해서는 체계적인 과학적 접근법을 사용하는 것을 권장하며 아래 나열된 평가 유형의 조합을 이용할 수 있다. 개발사는 개발 중인 치료용 단백질의 약물상호작용 위해성을 개발 초기에 고려하며 식약처와의 개발 상담 시, 약물상호작용 평가 프로그램을 요약하여 제시할 것을 권장한다. 이러한 회의에서 논의될 수 있는 주제에는 임상시험용 치료용 단백질에 대한 약물상호작용 평가의 필요성, 계획, 시기, 시험 설계가 포함된다.

#### 1) 생체 외 시험(*In vitro* assay) 및 동물 시험

생체 외 시험 또는 동물 시험 데이터는 치료용 단백질과의 임상적 약물상호작용 가능성을 예측할 수 없으나 치료용 단백질의 약물상호작용 가능성에 대한 기전적 이해를 제공한다.

#### 2) 임상시험

치료용 단백질과의 약물상호작용 가능성을 평가하기 위해 설계된 임상시험은 연관된 시험 모집단과 상호작용하는 약물을 선정할 때 약물상호작용의 기전 및 안전성을 고려한다. 약물상호작용 기전, 약물의 약동학적(PK) 특성(예: 약물의 반감기), 치료용 단백질의 면역원성 위해성으로부터 시험 설계(평행 또는 교차)에 대한 정보를 얻어야 한다. 예를 들어,

- 치료용 단백질에 대한 다른 약물의 영향을 평가하는 경우, 치료용 단백질의 반감기가 길다면 평행 설계가 적절할 것이다.
- 치료용 단백질의 다른 약물에 대한 영향을 평가하는 경우(예: 전염증성 사이토카인 또는 시토크롬 P450 효소의 기질에 대한 전염증성 사이토카인 조절제), 단일 순서 교차 설계(single sequence, crossover design)를 이용할 수 있다(즉, ‘기질 + 치료용 단백질’ 투여 후 ‘기질’ 단독 투여).
- 이러한 시험에서 개발사는 기질 및 치료용 단백질 투여의 시기 및 기간을 알아내기 위하여 특정 질병 상태에서 치료용 단백질로 인한 전염증성 사이토카인 조절 시기를 결정한다.
- 콕테일 접근법(즉, 여러 시토크롬 P450 효소의 기질을 동시에 투여)은 여러 시토크롬 P450 효소에 영향을 미칠 수 있는 치료용 단백질의 약물상호작용 가능성을 평가하는 데 효과적인 수단이다.

### 3) 집단 약동학 모델링

집단 약동학 분석은 치료용 단백질의 약물상호작용 가능성을 평가하는 데 유용할 수 있다. 전향적 약물상호작용 평가를 위한 집단 약동학 분석 시 검체 수집을 위한 시험 절차 및 프로토콜을 주의 깊게 설계하며, 약물상호작용이 평가되는 병용약물의 투여 시점 및 방법을 명확하게 문서화한다. 일반적으로, 보통 임상시험용의약품에 대해서만 약동학 데이터가 수집되는 것에 비해 이러한 접근법은 임상시험용 치료용 단백질에 대한 다른 의약품의 영향을 평가하는 데 사용된다. 개발자는 관심 기질에 대한 임상시험용 치료용 단백질의 영향 평가를 뒷받침하기 위하여 관심 기질에 대해 필요한 데이터를 전향적으로 계획하고 수집할 수 있다. 자세한 사항은 ‘의약품 개발 시 집단 약동학 활용을 위한 가이드라인(식약처, 2015)’을 참고한다.

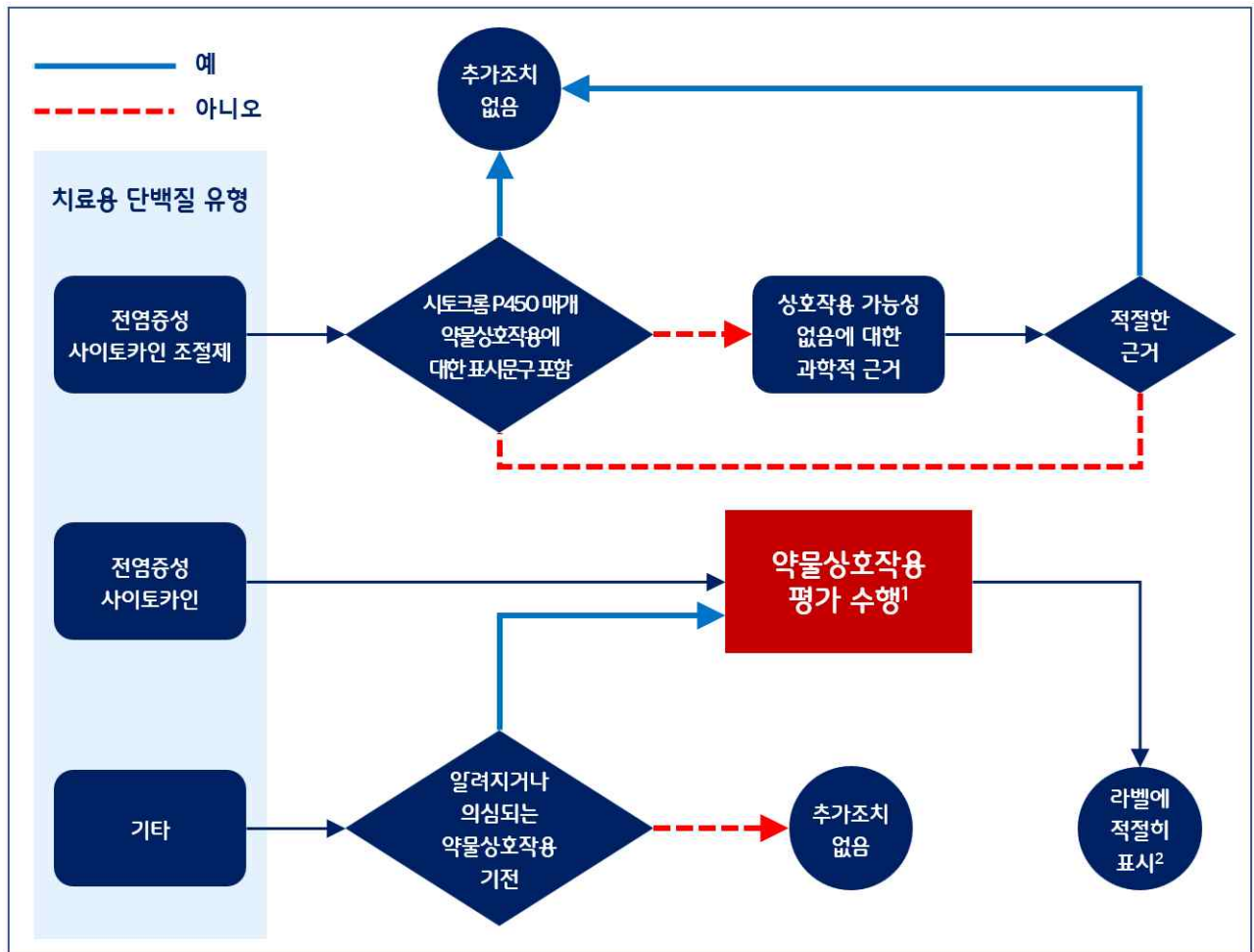
### 4) 기타 모델링 접근법

치료용 단백질의 약물상호작용 가능성 평가에 있어 생리학 기반 약동 모델링 (physiologically based PK modeling) 적용은 떠오르는 분야이다. 이 모델링은 약물상호작용의 근원적 기전을 이해하는 데 잠재적인 역할을 한다. 다른 모델링 접근법을 고려할 수 있으며, 개발사는 제안하고자 하는 접근법을 식약처와 상의한다.

## 4. 허가사항 기재 권장사항

허가사항에는 보건의료전문가들이 약물을 안전하고 효과적으로 사용을 위해 필요한 핵심적인 약물상호작용 요약정보가 포함되어야 한다. 허가사항 내 약물상호작용 정보를 포함하는 방법에 대한 특정 요구사항 및 권장사항은 ‘약물상호작용연구 및 표시기재 가이드라인 (식약처, 2015)’을 참조한다.

[붙임] 치료용 단백질의 약물상호작용 평가 결정 흐름도



1. 약물상호작용 평가 수행 전 평가방법에 대해 식약처와 상담

2. ‘4. 허가사항 기재 권장사항’ 참고

## [참고문헌]

1. Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins Guidance for Industry(FDA, 2023)
2. 의약품 개발 시 집단 약동학 활용을 위한 가이드라인(식약처, 2015)
3. 약물상호작용연구 및 표시기재 가이드라인(식약처, 2015)

본 민원인 안내서는 2024년 5월을 기준으로 작성되었으며, 관련 규정은 계속  
제·개정 될 수 있으므로 반드시 최신의 규정을 확인하시기를 바랍니다.

## 치료용 단백질 의약품의 약물상호작용 평가 가이드라인

발 행 일 2024년 5월

발 행 인 박윤주

편집위원장 최영주

편 집 위 원 김호정, 진미령, 배창준, 김영은, 전설희, 김효진, 강소영, 민아름,  
임형섭, 이은선, 김지영, 방주연, 전보라, 추연진, 이지영, 손민지

발 행 부 서 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

연 락 처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

전 화 번 호 043) 719-3523, 3508

팩 스 번 호 043) 719-3500

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음  
으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대 보장하겠으며 향후 민원처리에 있어 추호  
의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 비밀보장, 불이익  
보호조치, 신분보호조치 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

식약처 홈페이지([www.mfds.go.kr](http://www.mfds.go.kr)) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고