

발 간 등 록 번 호  
안내서-1426-01



## 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 임상시험 시 고려사항 가이드라인 [민원인 안내서]

2025. 5. 23.



식품의약품안전처  
식품의약품안전평가원

### 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭	합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 임상시험 시 고려사항 가이드라인 (민원인 안내서)
----	---

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적 으로 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
지침서·안내서 구분	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<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
	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서· 안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2025년 5월 23 일

담당자 장 정 인  
확 인(부서장) 정 주 연

## 제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1426-01	2025.5.23.	제정

이 안내서는 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 임상시험 시 고려사항에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2025년 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 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

전화번호: 043-719-5154

팩스번호: 02-2110-0818

## 목 차

I. 서론	1
II. 일반적 고려사항	1
III. 초기 임상시험(임상약리학시험)	2
1. 일반적 사항	2
2. 주요 고려사항	3
IV. 탐색적 임상시험	8
1. 안전성 및 내약성	8
2. 용량 설정 및 용량 증량	9
V. 확증적 임상시험	10
1. 일반적 고려사항	10
2. 임상적 유효성	11
3. 임상적 안전성	11
VI. 참고문헌	13

## 1. 서론

합성 올리고뉴클레오타이드는 미리 정의된 서열을 갖도록 합성한 뉴클레오타이드 중합체로서 이를 의약품 개발에 이용하는 연구가 지속적으로 이루어지고 있으며, 임상시험계획 승인 사례도 꾸준히 증가하고 있다. 우리 원에서는 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 비임상 시험과 관련하여 2024년에 「합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 임상시험 시 비임상시험 가이드라인(민원인 안내서)」를 제정한 바 있다. 그러나 아직까지 이들 의약품의 임상 시험 수행과 관련하여 제시된 가이드라인은 없다.

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품 임상 평가는 「의약품 임상시험 관리기준(의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별표 4])」, 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식약처고시)」 및 「임상시험에 관한 일반적 고려사항(ICH E8)(민원인 안내서)」 등 임상 평가 관련 규정 및 가이드라인 등을 참고하여 사례별로 수행하고 있다. 본 가이드라인에서도 많은 부분에서 기존 임상 가이드라인의 내용을 언급하고 있다.

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 특성을 고려한 초기 단계의 임상시험 설계는 중요하며, 이 가이드라인에서도 초기 단계 임상시험(임상약리학시험) 수행 시 고려사항을 중심으로 설명하였고, 이후 단계 임상시험 수행과 관련한 일반적인 고려사항을 제공하고자 한다.

## II. 일반적 고려사항

일반적으로 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 임상 개발 단계는 다른 의약품의 개발 단계와 동일한 원칙이 적용되며, 임상시험계획의 승인과 관련한 사항은 「임상시험에 관한 일반적 고려사항(ICH E8)(민원인 안내서)」를 참고한다.

이 가이드라인의 주요 고려사항은 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품 특징을 고려한 용량설정, 약리학, 약동학/생체분포 등의 초기 단계 임상시험 설계에 영향을 미칠 것으로 예상되며, 특정 적응증에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 후기 단계 임상시험 설계의 일반적인 원칙에는 영향이 적을 것으로 예상된다.

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 특징에는 다음과 같은 사항이 주로 포함된다.

- 작용 기전(예 : 스플라이스(splice) 조절, RNA 간섭, RNase H-mediated cleavage)
- 구조(예 : single-stranded RNAs, double-stranded RNAs, RNA/RNA hybrids)
- 염기 또는 기본구조(backbone)의 화학적 구조변형
- 크기(size)
- 염기 배열(sequence)
- 약물 전달 방식(예 : lipid nanoparticles, liposomes, other lipid nanoparticles, polyethylene glycol, N-acetylgalactosamine conjugation)
- 다른 분자(예 : 저분자 유기화합물, 단백질, 항체)와의 접합(conjugation)

### III. 초기 임상시험(임상약리학시험)

#### 1. 일반적 사항

일반적으로 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품은 전신 순환을 통해 빠르게 제거되지만, 이들 의약품은 조직에 분포 및 축적되고, 약력학적 반감기가 길어 약력학적 반응이 지속된다. 임상시험 수행 시 이들 의약품의 임상약리학적 특징을 관찰하기 위한 고려사항은 다음과 같다.

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 개발 초기에 단회 및 다회 투여 후 약동학에 대한 연구가 이루어져야 한다. 그러나 일부 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 전신 약동학 결과는 조직에서의 분포, 약력학 결과, 안전성 및 유효성 결과와 연관되지 않을 수 있다. 따라서 가능한 경우 다회 투여 연구에서 적절한 약력학적 바이오마커(예 : 표적 mRNA, 표적 단백질, 표적 단백질의 조절을 반영하는 하위 바이오마커)에 대한 평가를 포함하거나, 다른 반응 측정을 고려해야 한다. 이러한 평가는 약력학적 변화가 전신 약동학적 변화에 반영되지 못하는 상황에서 중요하다.

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품은 저분자 유기화합물 또는 생물의약품과 비교 시 독특한 특성을 가지고 있다(예 : 화학 구조, 작용 부위, 약동학 및 약력학적 특징). 따라서 개발

단계에서 QTc 간격 연장, 면역원성의 위험, 간 및 신기능 장애에 의한 영향, 약물상호작용 가능성 등에 대하여 고려해야 한다.

화학 구조[예 : 기본구조(backbone) 변형, 접합], 약물 표적, 필요 시 혈장 단백질 결합 및 투여 경로에 대한 특별한 고려사항이 필요하며, 이들 고려사항은 주로 간, 신장 또는 다른 조직에서의 분포를 결정할 뿐만 아니라, 약물에 대한 노출을 결정하기 때문이다.

또한 모체 올리고뉴클레오타이드와 필요 시 관련 대사체의 특성을 파악하기 위하여 적절한 생체분석 방법을 확립하여야 하며, 생체분석 방법에 대한 추가적인 세부사항은 「생체시료 분석법 밸리데이션 및 시험검체 분석 가이드라인(민원인 안내서)」를 참고할 수 있다.

#### 2. 주요 고려사항

##### 1) QTc 간격 연장 및 잠재적 부정맥 유발

현재까지 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 상세한 QT 연구에 대한 검토 사례가 많지는 않으며, 이들 약물의 QTc 간격에 대한 의미있는 영향은 관찰되지 않았다. 그러나 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품이 다양성이 큰 약물군임을 고려할 때 특정 유형(예 : 화학 구조 기반 또는 약물 전달 기반) 약물의 잠재적인 부정맥 유발에 대한 전반적인 결론을 뒷받침하기에는 이용가능한 임상 경험이 충분하지 않다. 새로운 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품을 개발하기 위한 시판 전 연구에서 개발 약물의 QT/QTc 간격 영향에 대한 적절한 평가가 포함되어야 한다.

QT 연장 위험성 평가는 「심혈관계 안전성 임상평가 가이드라인(민원인 안내서)」, 「의약품의 심실 재분극 지연(QT 연장) 비임상평가 가이드라인(민원인 안내서)」를 참고할 수 있다. 임상적 QT 평가의 시기와 범위는 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 유익성/위험성 양상에 따라 달라진다.

##### 2) 면역원성 위험 평가

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품에서 원하지 않는 면역반응은 담체(carrier), 기본구조

(backbone), 올리고뉴클레오타이드 서열(sequence) 또는 신생 에피토프(novel epitopes)에 의해 발생한다. 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 개발이 빠르게 이루어지고 있으며, 새로운 화학 구조 변형이나 약물 전달체 개발은 면역원성 위험성과 임상 면역원성 평가에 대한 접근 방식에 의미 있는 영향을 미칠 수 있다.

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 비임상 및 임상 면역원성 평가는 위험도에 기반한 접근법을 따라야 하며 제품 특이적으로 위험도 평가를 포함하여야 한다. 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 면역원성 위험을 판단하기 위해 고려할 사항에는 다음의 내용이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

- 제품 특이적 요소 : 염기 서열, 염기 변형, 기본구조(backbone) 변형, 가닥 상태(strandedness), 순도, 변형된 뉴클레오타이드, 2차 및 3차 구조, 담체 구성 성분(예 : PEG화된 지질 나노입자), 펩타이드 또는 항체와 같은 접합체 구성 성분
- 제품의 약리학적 특징 : 작용기전, 세포/조직 표적 부위, 발현 양상, 투여 경로, 투여 방식(만성 vs 급성)
- 시험대상자의 특징 : 시험대상 모집단의 면역 활성화 상태(예 : 자가면역, 염증 상태), 항-약물항체(ADA)의 발생이나 임상적 영향을 미칠 수 있는 병용약물(예 : 화학요법제와 같은 면역억제제) 복용

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 면역원성에 대한 임상적 평가 방법에는 일반적으로 「치료용 단백질의 항-약물 항체 검출시험법 가이드라인(민원인 안내서)」에 설명된 다단계면역원성 평가(multi-tiered immunogenicity assay assessment)가 포함된다. 면역원성 위험 평가에 의해 결정된 바와 같이, 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품 중 담체 구성 성분(예 : PEG화된 지질 나노입자) 및/또는 단백질 표적 리간드(예 : Fab 단편)에 접합된 합성 올리고뉴클레오타이드의 경우 올리고뉴클레오타이드 외 다른 구성 성분에 대한 면역 반응 측정을 위한 다중 면역원성 분석법을 개발하는 것이 적절할 수 있다. 또한 일부 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품은 작용 기전에 따라 변형된 단백질(예 : 스플라이스 변형, 엑손 스킵핑 올리고뉴클레오타이드 의약품)을 생성할 수도 있다. 이런 경우에는 변형 단백질에 대한 항체를 측정하는 면역원성 분석방법을 고려해야 한다. 또한 적절한 경우 원하지 않는 선천적 면역 활성화도 측정해야 한다. 선천적 면역 활성화를 측정해야

하는 경우의 예로는 올리고뉴클레오타이드 의약품 투여로 유발된 사이토카인 방출, 인간에서 면역자극성이 있는 것으로 알려진 GU, CpG, 5' -P와 같은 서열의 존재, 2' -deoxy, 2' -OH, 비메틸화된 C를 가진 자연발생적 뉴클레오타이드의 존재 등이 해당된다. 선천적 면역 활성화 평가에 대한 상세한 고려사항은 「유전자재조합의약품 면역원성 평가에 관한 가이드라인(민원인 안내서)」를 참고한다.

적용 가능한 경우, 임상 면역원성 평가를 위한 면역원성 시료 수집은 항-약물항체가 약동학, 약력학, 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 기타 다른 면역-중개 이상반응에 영향을 미치는 지 평가하기 위해 약동학 및 약력학 시료 수집 시점과 일치하도록 한다. 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품이 항-약물항체 시험을 방해하는 지를 확인하기 위하여 시료를 평가하는 것도 중요하다. 또한 면역원성 위험 평가에서 변경된 약동학, 약력학 또는 면역-매개 이상반응의 증거가 나타나는 경우 추후 시험을 위해 초기 개발 시점(예 : 1상/최초 인간 연구)의 시료를 보관하는 것이 적절할 수 있다는 것이다. 특정 상황에서는 올리고뉴클레오타이드 서열-특이적 항체 및/또는 생체 활성화[예 : 증화, 증강(enhancement)]에 대한 평가가 권장될 수 있다. 이러한 분석법에 대한 권장 사항은 올리고뉴클레오타이드 서열, 새로운 구조 또는 변형과 같은 임상적 우려 사항에 따라 사례별로 검토되어야 한다.

### 3) 간 및 신기능 장애가 약동학, 약력학 및 안전성에 미치는 영향

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 약동학, 약력학 및 안전성에 대한 장기 기능의 영향을 평가하기 위해서는 비임상 시험자료와 초기 1상 임상자료를 기본으로 하여 이들 의약품의 분포, 배설, 약물 반응에서의 간과 신장의 역할을 확인해야 한다. 초기 약동학 및 약력학적 특성 분석은 안전성 및 내약성 정보와 함께 후기 임상시험을 위하여 모든 범위에 걸친 간 및/또는 신장 기능의 참여자(participants)에 대한 정보를 제공해야 한다.

또한 장기 기능에 장애가 있는 참여자의 경우 다음 사항의 발현 및 전환 변화가 미치는 영향을 고려하는 것이 중요하다. (1) 약물의 표적 및 (2) 합성 올리고뉴클레오타이드 접합체의 표적(예 : 간에 대한 약물 표적화를 가능하게 하는 간에서 발현되는 수용체)

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품이 주로 신장으로 제거되지 않거나 간을 표적하지 않는

경우, 후기 임상시험에는 모든 범위에 걸친 간 또는 신장 기능의 환자(patients)가 포함되어야 한다. 이러한 접근법은 최종 허가 후 약물을 투여받게 될 집단(population)에서 간 및 신장에 환자의 안전성 및 유효성을 축적하는데 도움이 된다. 용량은 비임상시험과 초기 임상 경험에서 얻은 정보를 바탕으로 결정해야 한다. 신장 또는 간기능이 손상된 대상자가 후기 임상시험에서 제외되는 경우 이에 대한 타당성을 제시해야 한다.

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품이 신장에서 실질적으로 제거되는 경우(즉, 전신적으로 이용가능한 약물의 30% 또는 그 이상이 모체상태로 소변으로 배설되는 경우) 신기능 장애의 영향에 대한 추가 연구가 권장된다. 이러한 상황에서는 약물 노출과 반응에 대해 신장애가 미치는 영향에 대한 연구를 위한 다양한 전략을 사용할 수 있다. 투석을 받지 않는 중증 신장애 또는 신부전 상태( $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.72m}^2$ )가 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 약동학, 약력학 및 안전성에 미치는 영향을 평가하기 위하여 축소된 연구설계를 고려할 수 있다. 적용 가능한 경우, 이 연구는 약력학적 효과를 적절히 연구할 수 있을 만큼 충분히 긴 추적 기간을 가져야 한다. 이러한 연구 결과는 후속 후기 임상시험의 선정/제외 기준 뿐만 아니라 추가 연구에 대한 정보를 제공할 수 있다.

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품이 간을 표적으로 하는 경우 즉 약리학적 표적이 간에 있거나 간에 대한 활성 표적이 있는 경우, 간장애에 의한 영향을 연구하는 것을 고려해야 한다. 또한 내약성, 안전성 및 약력학에 대한 초기 임상결과에서 간장애가 있는 환자의 순차적 또는 적응적(adaptive) 등록을 허용하는 대체 접근법을 고려할 수 있다. 이러한 정보는 후기 임상시험에서 다양한 간기능을 가진 환자의 등록을 쉽게 하는데 사용될 수 있다.

장기 기능의 변화가 약동학적 변화에는 반영되지 않지만 약력학적 변화를 가져올 수 있으므로 적절하고 실행 가능할 때마다 약력학적 평가를 수행해야 한다. 적절한 경우 집단 약동학-약력학 모델링은 장기 기능장애와 약력학, 기타 바이오마커, 안전성 또는 유효성 결과 간의 상관관계를 평가하는데 도움이 될 수 있다. 「용량-반응 시험 가이드라인(민원인 안내서)」를 참고할 수 있다. 안전성 문제와 같은 정당한 타당성을 제외하고는 약물 개발 프로그램 전반에 걸쳐 모든 장기 기능 범주에서 의미있는 결과를 얻기

위해 장기 기능 전체 범위에서의 충분한 수의 대상자가 등록되어야 한다. 신장에 및 간장애 환자의 임상시험 참여와 관련하여 「신장에 환자 대상 임상시험 가이드라인(민원인 안내서)」 및 「간장애 환자를 대상으로 하는 가이드라인(민원인 안내서)」를 참고할 수 있다.

#### 4) 약물상호작용 평가를 위한 고려사항

(1) Cytochrome p450 효소 및 수송체와의 약동학적 상호작용

① cytochrome p450 효소와 수송체의 기질로서의 합성 올리고뉴클레오타이드

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품은 일반적으로 cytochrome p450(CYP) 효소에 의하여 대사되지 않는다. 이들 약물은 일차적으로 엔도뉴클레이스 및 엑소뉴클레이스(endonucleases & exonucleases, DNA 혹은 RNA 사슬을 분해하여 불연속화시키는 효소)에 의해 대사되거나 분해에 저항하도록 화학적으로 변형된다. 그러므로 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 분포는 CYP 효소 억제제 또는 유도제에 의하여 영향을 받을 것으로 예상되지 않는다. 또한 일반적으로 P-gp 및 BCRP와 같은 유출(efflux) 수송체, OATP1B1 및 OATP1B3 간 흡수(uptake) 수송체, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 및 MATE2/K와 같은 신장 흡수 또는 유출 수송체의 조절은 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 약동학에 의미있는 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

② CYP 효소 및 수송체 조절자(modulator)로서의 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품

CYP 효소 억제제 및 유도제 또는 약물 수송체로서 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 약물 상호작용 가능성 평가는 일반적으로 시험관 내 평가로부터 시작된다. 현재까지 알려진 사례에 근거하면, 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품은 주요 CYP 효소와 약물 수송체를 조절하지 않거나 최소한으로 조절한다. 그러나 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 특정 유형(예 : 화학 구조 변형 또는 전달 방식 체계 기반)에 대한 전반적인 권고사항은 현재 제공하기는 어렵다. 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 CYP 효소 또는 수송체 영향에 대한 잠재적인 시험관내 평가를 수행하지 않았다면, 이에 대한 타당성을 입증하여야 한다.

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품과 CYP 효소 또는 수송체 또는 조절자 간의 상호작용에

대한 다른 가능한 기전(예 : 헤모글로빈 혈색소 또는 사이토카인 합성 또는 분해 방해)은 이들 약물의 약리학적 측면을 기반으로 고려하여야 한다.

개발 중인 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품이 CYP 효소 또는 수송체를 조절할 수 있다는 연구결과가 나온다면 생체내 약물 상호작용을 평가하기 위한 임상 연구를 고려해야 한다.

의약품의 약물상호작용에 대한 연구 설계 및 수행에 대한 일반적인 고려사항은 「약물상호작용 연구 및 표시기재 가이드라인(민원인 안내서)」를 참고할 수 있다.

#### (2) 약력학적 상호작용

합성 올리고뉴클레오타이드 약물의 약리학적 효과가 다른 약물의 약리학적 효과(예 : 작용기전 경로를 공유하는 약물)에 의해 영향을 받을 경우 병용약물에 의한 약력학적 상호작용을 나타낼 수 있다. 이러한 상호작용은 의약품 별로 다를 수 있어 사전에 규제 기관과 논의하는 것을 권고한다.

## IV. 탐색적 임상시험

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품 개발을 위한 탐색적 임상시험 목적은 다음과 같다.

- 의약품 개발에 영향을 줄 수 있는 제조 및 투여에 대한 문제점 식별 및 특성화
- 초기 의약품 활성 평가
- 대상자 모집, 치료 접근 및 의약품 사용의 타당성 평가
- 확증적 임상연구를 위한 용량 선정 및 권장 용량 결정

### 1. 안전성 및 내약성

다른 의약품과 마찬가지로 탐색적 임상시험의 주요 목적에 안전성 평가도 포함되어야 한다. 투여용량은 비임상 연구결과에서 도출하거나, 유사 품목의 자료를 참고할 수 있다.

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 안전성 평가에서 고려해야 할 사항은 작용 기전,

표적의 특성(the nature of the target), 시험 모집단(study population), 시험약(또는 동일 계열 의약품)의 이전 인체 노출 결과 등이다.

임상시험과 환자 집단(patient population) 선택의 타당성을 입증하기 위하여 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품 적용 방법(예 : 뇌내 적용), 전신 혹은 부분 마취 시행, 면역억제제 사용 등과 같은 치료 절차의 전체적인 위험성을 평가하는 것이 필요할 수 있다.

비임상시험에서 관찰된 모든 안전성 관련 문제점, 특히 목표 질환에 대한 적절한 동물 모델이 없거나, 동종 동물 모델에서의 예측 결과를 제한하는 생리학적 차이가 발생하는 경우 등의 문제점은 임상 수행 전에 해결되어야 한다.

개발 초기부터 시판 후 단계까지 면역반응, 감염, 병용약물 영향 등을 포함한 생물학적 반응에 특별한 주의를 기울여야 한다. 소아 대상 임상시험의 경우 성인에 대한 예비 안전성 자료, 생식 발생 과정에 대한 영향과 같은 별도의 안전성 검토가 필요할 수 있다. 이는 「소아 대상 임상시험 가이드라인(민원인 안내서)」를 참고한다.

지연 발병하는 안전성 문제(예 : 발암성)를 포함하여 예상되는 위험이 있는 경우, 이를 감지하고 이 위험을 완화하기 위한 조치를 이행해야 한다.

### 2. 용량 설정 및 용량 증량

임상시험계획서 중에 시작 용량 설정, 용량 증량 계획 및 투여 일정에 대한 이론적 근거가 포함되어야 한다. 시작 용량을 설정하는 목적은 약리학적 효과가 있을 것으로 예상되고 사용하기에 안전한 용량을 확인하는 것이다. 안전하고 최소의 유효성을 나타내는 용량을 평가한 후에 용량 증량이 탐색되어야 한다. 유효 용량 범위와 권장 용량 설정을 목표로 노출 정도와 유효성 사이의 상관관계를 평가한다. 그런 다음 권장 용량은 확장 코호트 또는 별도의 후속 임상시험에서 추가로 평가될 수 있다. 적절한 경우 최대내성용량(MTD, maximum tolerated dose)은 종양학적 및 혈액학적 이상반응을 포함하여 평가되어야 한다.

## V. 확증적 임상시험

### 1. 일반적 고려사항

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품 개발을 위한 확증적 임상시험에서는 특정 치료 분야 별로 존재하는 일반적인 진료지침을 참고한다.

확증적 임상설계에서 다루어져야 할 주요 사항은 다음과 같다

- 시험 모집단, 대조군, 눈가림, 평가변수, 임상시험 기간, 추정 대상자 수, 통계 설계

무작위 대조군 비교 시험은 교란 인자를 제거하고, 비뚤림을 줄이며 치료 효과의 편견 없는 추정치를 얻기에 더 적합하기 때문에 단일군 시험이나 외부 과거 대조군을 사용한 시험보다 더 바람직하다. 객관적으로 인정 가능한 표준요법(reference therapies)을 이용할 수 없는 경우 최상의 지지 요법 또는 연구자의 선택에 따른 치료요법과의 비교가 유효성에 대한 증거를 제공할 것으로 예상되며 단일군 시험보다 선호된다.

희귀질환을 적응증으로 하는 임상시험에 대한 설계는 「희귀질환 등 소집단 대상 임상시험 가이드라인(민원인 안내서)」에 설명된 원칙을 고려할 수 있다.

일부 적응증의 경우 대조군으로서 사용할 치료법이 없거나 위약군을 대조군으로 설정하는 것이 비윤리적일 수 있다. 표준치료법(standard of care), 과거/예측 대조군, 질병 등록 자료(레지스트리)가 사용되는 경우, 이에 대한 근거를 포함한 타당성이 입증되어야 한다. 환자에게 예상되는 추가적인 위험성에 근거하여 가짜 시술(sham procedure)을 사용하는 것도 대조군으로 고려할 수 있다.

임상시험 설계에는 적절하고 실행 가능한 경우, 시험의 눈가림을 보장하는 지침이 포함되어야 한다. 즉 임상시험 기관에서 임상시험용의약품을 조제하는 업무에 관여하는 사람에 대한 눈가림은 불가능하지만 임상시험용의약품을 투여하는 의료진은 눈가림되어야 한다. 수술 절차가 포함되는 경우와 같이 단일 혹은 이중 눈가림이 가능하지

않다면, 이에 대한 적절한 타당성이 입증되어야 한다. 이 경우 일차 유효성 평가에 참여하는 사람은 치료에 대해 눈가림되어야 하고 독립적인 평가자가 되어야 한다.

### 2. 임상적 유효성

개발하고자 하는 적응증 또는 질병에 대한 특정 진료 지침 등에서 정의된 임상적 유효성 평가변수가 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 임상 평가를 위한 기본이 된다. 일차 유효성 평가변수는 치료적 이익을 증명하고, 확인하는 것이다. 장기적인 유효성이 예상되는 경우, 평가변수는 반응 기간에도 초점을 맞추어야 한다. 기존 의약품의 경우, 검증되지 않은 평가변수 또는 새로운 바이오마커와 같은 대리 평가변수는 확증적 임상시험의 평가변수로 사용하기 이전에 전향적인 연구에서 검증되어야 한다.

임상적 평가변수가 관절염 예방과 같은 경우라면 장기 추적 연구 후에만 관찰될 수 있다. 이런 경우 이후 품목 허가를 지원하기 위한 별도의 대리 평가 변수가 임상시험에 포함될 수 있다. 의약품의 장기간 지속성과 관련된 유효성 평가라면 환자에 대한 장기 추적 관찰 계획이 제공되어야 한다.

### 3. 임상적 안전성

확증적 임상시험기간 동안 안전성에 대한 관찰이 계속되어야 한다.

지연 발병하는 안전성 문제(예 : 발암성)를 포함하여 예상되는 위해성이 있는 경우, 신호를 감지하고 이 위해성을 완화하기 위한 조치를 마련해야 한다.

수집된 안전성 관련 정보들은 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 이상반응 발현 프로파일을 예측하고, 품목 허가 후 안전한 사용을 보장하는 적절한 위해성 완화 활동을 구현하기에 충분하여야 한다.

### 4. 장기 유효성 및 안전성 추적 조사 연구

합성 올리고뉴클레오타이드 의약품으로 치료받는 시험대상자에 대한 장기 유효성 평가, 안전성 추적 조사 및 장기 모니터링은 해당 의약품의 특성과 지속성을 고려해야 한다.



임상시험(FIH 시험으로 시작)에 등록된 시험대상자로부터 품목허가를 뒷받침하기에 충분한 장기 유효성 및 안전성 자료를 생성하기 위해 적절하게 추적 관찰해야 한다. 추적 조사의 필요성, 기간 및 유형은 임상시험계획서에 포함되어야 한다.

유효성 및 안전성 추적 조사 기간은 비임상시험 결과를 고려하여 탐색적 임상시험 중에 결정되어야 한다.

장기 유효성 및 안전성 모니터링을 위해 침습적 방법을 사용하는 경우에는 최대한 많은 정보를 얻기 위해 적절하게 설계(예 : 시료 채취 계획, 시료 처리, 분석방법, 평가 종료 방법 등)되어야 한다. 이는 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 개발 목적이 생물학적 활성 및 치료 효과의 평생-지속성을 제공하는 것일 때 특히 중요하며, 면역원성에 대한 높은 잠재력을 가지고 있거나 또는 침습적 방법으로 투여하는 일부 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품에서도 중요하다.

## VI . 참고문헌

- 1) Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials, EMA(2019)
- 2) Clinical Pharmacology Considerations for the Development of Oligonucleotide Therapeutics, Guidance for Industry, FDA(2024)
- 3) Nazneen Bano et al. Consideration in the Immunogenicity Assessment Strategy for Oligonucleotide therapeutics, The AAP Journal, 24(93)(2022)
- 4) Hideo Takakusa *et al.* Drug Metabolism and Pharmacokinetics of Antisense Oligonucleotide Therapeutics : Typical Profiles, Evaluation Approaches, and Points to Consider Compared with Small Molecule Drugs, Nucleic Acid Ther 33(2)(2023)

「합성 올리고뉴클레오타이드 의약품의 임상시험 시 고려사항  
(민원인 안내서)」

발행일	2025년 5월 23일
발행인	강석연
편집위원장	정주연
편집위원	(임상심사과) 정주연, 임종미, 장정인, 김미지, 오명주, 황유리, 이용선, 이유진
도움주신분	가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실 임현우
발행처	식품의약품안전평가원 임상심사과