

등록번호
안내서-1073-01



# 암 치료용 백신 임상시험 계획 평가 가이드라인 [민원인 안내서]

Guideline on Clinical Considerations  
for Therapeutic Cancer Vaccines

2020. 11. 24.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

## 제·개정 이력서

### 암 치료용 백신 임상시험 계획 평가 가이드라인

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1073-01	2020.11.24.	제정

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

암 치료용 백신 임상시험 계획 평가 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

<b>등록대상 여부</b>	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : )	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
<b>지침서·안내서 구분</b>	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
<b>기타 확인 사항</b>	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.  2020 년    11 월    24 일  <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">                         담당자                          확 인(부서장)                     </div> <div style="text-align: center;">                         백대현                          정지원                     </div> </div>		

이 안내서는 암 치료용 백신 임상시험 계획 평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2020년 00월의 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 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

전화번호 : 043-719-3504

팩스번호 : 043-719-3500

# 목 차

1. 서론 .....	1
2. 배경 .....	2
3. 임상시험 디자인 고려사항 .....	2
3.1. 초기 및 후기 임상시험 고려사항 .....	2
3.1.1. 시험대상자군 .....	2
3.1.2. 면역반응 모니터링 .....	4
3.1.3. 유효성 증거로서의 바이오마커 .....	5
3.1.4. 면역반응 촉진에 사용되는 보조제 .....	5
3.1.5. 다중항원 백신 .....	6
3.1.6. 암 백신의 최초 투여 직후 또는 단시간 내의 질병 진행/재발 .....	6
3.1.7. 병용 및 후속 치료 .....	7
3.2. 초기 임상시험 고려사항 .....	8
3.2.1. 개시 용량 및 투여 일정 .....	8
3.2.2. 부스팅 및 유지요법 .....	9
3.2.3. 용량 증량 .....	9
3.2.4. 초기 개발 시 단일군 대 무작위 배정 2상 임상시험 .....	10
3.3. 후기 임상시험 고려사항 .....	11
3.3.1. 초기 임상시험의 안전성 프로파일 .....	11
3.3.2. 평가변수 .....	12
3.3.3. 통계 .....	12
3.3.4. 대조군 .....	12
3.3.5. 백신의 지연 효과 .....	13
3.3.6. 자가 백신 임상시험 .....	13
4. 참고문헌 .....	15

# 암 치료용 백신 임상시험 계획 평가 가이드라인

## 1. 서론

일반적으로 ‘백신(Vaccine)’은 전염병을 일으키는 감염원으로부터 건강한 사람을 보호하기 위한 예방적 목적을 위해 감염원을 여러 가지 형태로 인체에 투입하여 면역시스템을 활성화 시켜 인체가 스스로 감염원을 물리치도록 만든 의약품을 말한다.

최근에는 전염병 예방 목적이 아닌 특정 질환에 대한 치료를 목적으로 환자에게 백신을 투여하는 새로운 개념이 활발히 연구되고 있다. 미국의 질병관리센터(Center for Disease and Control)의 경우 백신을 ‘특정 질병에 대한 인체의 면역 시스템을 활성화하여 그 질병으로부터 보호하는 의약품’ (Vaccine is a product that stimulates person’s immune system to produce immunity to a specific disease, protecting the person from that disease.)으로 정의하였다.

그러나 한국, 유럽 등 대다수의 국가에서는 ‘질병 치료를 목적으로 하는 백신’에 대한 용어 및 정의는 아직까지 규정적으로 명확하게 확립되어 있지 않다. 이에 본 가이드라인에서는 질병 치료를 목적으로 하는 백신을 ‘치료용 백신’으로 명명하고 특히 암 환자의 치료를 위해 종양 항원에 특정 반응을 일으키도록 의도된 치료용 백신을 ‘암 치료용 백신 (이하 암백신)’으로 명명하고자 한다. 본 가이드라인은 예방 백신, 치료적 감염병 백신, 비특이적 면역반응을 유도하거나 증가시키기 위한 의약품, 암의 병력이 없는 개인의 암 발병을 예방하거나 감소시키기 위한 의약품에는 적용되지 않는다. 암 백신은 암 항원에 특이 숙주 면역반응의 생체 내 유도 또는 증폭을 통해 치료효과를 매개한다. 따라서 이 가이드라인은 T 세포나 NK 세포 제품과 같이 종양을 직접 표적으로 하는 면역세포치료제에는 적용되지 않는다.

본 가이드라인은 암 치료용 백신의 임상시험 계획 및 결과 평가에 도움을 주고자 마련되었다. 현재 시점 기준의 관련 지식을 반영하고 있으므로 절대적인 심사 지침이 아니며 새로운 내용이 확인됨에 따라 변경될 수 있다. 또한 본 가이드라인에 언급되지 않은 부분은 「항암제 임상시험 가이드라인」을 따른다.

## 2. 배경

대부분의 암 백신의 작용기전은 암 항원 특이적인 T 세포 반응의 유도 또는 기존의 항원 특이적 T 세포 반응(특히 세포독성 T 세포 반응)의 증폭을 통해 매개되는 것으로 생각된다. 암 백신은 항원 제시 세포(antigen-presenting cell, APC)를 통해 면역 시스템에 의해 진행되는 종양 특이 항원에 대한 반응을 유도한다. 항원 제시 세포는 T 세포에 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen, HLA)-제한(restricted) 방식으로 항원결정기(epitope)를 제시하며, T 세포는 동족(cognate) 항원결정기를 발현하는 종양세포를 공격할 수 있다. T 세포는 항체를 생산하는 B 세포 반응에 도움을 줄 수 있으며, 경우에 따라 종양세포 사멸로 이어질 수 있다. 항원 제시 및 처리 과정, 림프구 활성화 및 종양세포 사멸 과정은 생체 내에서 상당한 시간이 필요할 것으로 예상된다. 따라서 암 백신에 대해서는 전통적인 생물의약품 또는 세포독성 항암제 개발을 위한 임상시험 디자인과는 다른 고려사항이 제시될 수 있다.

## 3. 임상시험 디자인 고려사항

일반적으로 초기 임상시험에서는 최적의 용량과 투여 일정, 잠재적인 생물학적 및 임상적 활성, 안전성 프로파일을 결정하기 위한 연구가 수행되고, 후기 임상시험에서는 사전에 정의된 대상군에서 유효성과 안전성을 입증하기 위한 연구가 수행된다.

### 3.1. 임상시험의 일반적 고려사항

#### 3.1.1. 시험대상자군

##### a. 대상 질환 선정

기존의 항암제 임상시험은 다양한 진행성 전이성 암종을 갖는 환자에 대한 초기 시험을 포함하는데, 여기에는 종양 감소(객관적 종양 반응)를 통한 임상적 활성 평가뿐만 아니라 최대 내약 용량(maximum tolerated dose, MTD) 및 최적의 투여 일정이 포함된다. 연구 치료 초기 8주 이내에 명백하게 나타나는 종양 감소를 통한 최대 내약 용량과 임상적 활성 평가는 전통적인 세포독성 치료 임상시험에서와 같이 짧은 관찰기간으로 평가할 수 있다. 후기 임상시험은 일반적으로 전이성 단일 암종에 대한 대규모, 무작위 배정, 대조군 임상을 통해 시험한다. 전이성 질환에서 유효성 및

안전성이 입증되면 질병 부담이 적거나 잔존질환이 없는 시험대상자에서 동일한 제제를 개발 및 시험할 수 있다.

반면, 암 백신의 활성/유효성에 필요한 항종양 면역반응의 발현까지는 일반적으로 2~3개월이 필요하다

재발성 전이성 암 환자는 대개 여러 가지의 치료(예; 세포독성 및/또는 면역억제 화학요법 및 방사선치료)를 이미 받았고 이러한 치료들은 면역시스템에 해를 끼칠 수 있어 암 백신에 대한 잠재적인 반응성을 최소수준으로 감소시킬 수 있다. 반면, 잔존질환이 없거나 질병 부담이 적은 환자에서는 암 백신에 대한 면역반응을 이끌어낼 적절한 시간을 제공할 수 있다. 그러나 유효성 입증에 위해서는 질병 재발까지 시험대상자를 추적해야 하기 때문에 임상 개발에 더 많은 환자와 시간이 필요하다는 단점이 있다. 결과적으로, 개발자는 전이성 환자 대비 잔존질환이 없거나 질병 부담이 적은 환자에 대해 암 백신을 시험할 때의 장·단점의 비교 검토가 필요하다.

#### **b. 시험대상자의 종양 이질성**

세포독성 항암제는 일반적으로 다양한 암종과 병기의 이질적 시험군을 대상으로 1상 임상시험을 실시한다. 이러한 1상 연구의 1차 목표는 주로 시험약의 최대 내약 용량과 안전성 프로파일을 결정하는 것이다. 따라서 이 연구에서는 주어진 약제가 다른 암종에 대해 다른 효과를 나타낼 수 있다는 가능성이 받아들여질 수 있다. 내약성을 갖는 것으로 밝혀진 약제는 비교적 동질적인 환자집단 및 사전에 정의된 암종을 대상으로 2상 임상시험을 실시한다.

초기 임상시험에서 공통 항원을 가진 다양한 대상자군을 시험하는 것도 가능하지만, 이러한 접근법은 품목허가를 목적으로 하는 유효성의 근거를 제공할 가능성이 낮다. 또한 다양한 암종과 병기의 시험대상자들을 암 백신 초기 임상시험에 등록하는 것은 특별한 어려움이 있다. 질환의 병기 및 이전 치료의 차이가 암 백신에 대한 잠재적 반응에 영향을 줄 수 있기 때문이다. 환자마다 종양 조직이 다르기 때문에 환자의 자가 조직 물질에서 만들어진 암 백신의 경우에는 특히 문제가 된다. 결과적으로, 이질적인 시험대상자군의 시험 결과에 대한 해석은 특히 어려울 수 있으며 시험 목적을 달성하지 못할 수도 있다. 따라서 초기 임상시험에서 암 백신 시험을 위한 대상자를 선택할 때 환자군의 이질성을 신중하게 고려해야 한다.



### c. 표적항원에 대한 암 백신 및 진단검사의 공동 개발

작용기전이 특정 항원 등 치료 표적을 대상으로 하는 경우 개별 환자의 종양 조직에서 표적항원 발현을 검사하기 위한 분석법을 개발하고, 그 정보를 시험대상자 선별이나 반응성 모니터링에 사용하는 것을 고려해야 한다. 동반진단 의료기기를 사용하고자 하는 경우(암 백신의 허가사항에 진단검사를 포함하고자 하는 경우) 식품의약품안전처와 개발과정 초기 임상시험계획 승인 신청 전에 상담할 것을 권장한다. 동반진단과 관련하여서는 「동반진단 의료기기를 사용하는 의약품의 허가사항 기재 가이드라인」을 참조한다.

#### 3.1.2. 면역반응 모니터링

암 백신의 작용기전은 면역반응을 유도하거나 증폭시킴으로써 항종양 활성을 매개하는 것이다. 초기 임상시험에서는 신청된 약리학적 효과에 대한 개념 입증(proof-of-concept)과 투여하는 항원의 면역원성에 대한 증명을 위해 면역반응 모니터링을 1차 목적으로 고려할 수 있다. 면역반응 모니터링은 다음과 같이 이용할 수 있다.

- 면역력의 변화를 평가한다; 알려진 면역원[예; 체액성 면역에 대한 구멍삿갓조개(keyhole limpet) 헤모시아닌 또는 파상풍, 세포 반응에 대한 피토헤마토글루티닌]에 대한 반응과 HLA 타이핑은 시험대상자군의 이질성을 평가하고 제품 활성에 대한 HLA 관련성/비뚤림을 평가할 수 있다.
- 초기 임상시험에서 용량 및 투여 일정을 최적화하고, 암 백신이 의도된 면역반응을 유도하는지 확인하며, 면역 내성(immune tolerance)을 평가하는 등, 개념 입증(proof-of-concept)을 제공하고, 이후 제품 개발과 후기 임상시험 디자인에 도움을 준다.
- 후기 임상시험에서 면역반응의 유형, 정도와 지속 기간 및 임상 유효성 매개변수와의 가능한 상관관계에 대한 자료를 제공한다.

임상적으로 효과적인 항종양 반응은 다중적인 요소를 포함한 과정이며 면역반응의 구성 요소를 확인하고 측정하기 위해 다중 모니터링 분석이 필요할 수 있으므로 항종양 반응에서 가장 중요하고 관련이 있는 구성 요소라고 여겨지는 면역반응을

측정하는 분석법을 개발해야 한다. 가능하다면 제안된 면역 매개성 항종양 반응을 모니터링하기 위해 최소한 두 가지 면역학적 분석법을 사용해야 한다. 시험기관 간의 차이를 관리하기 위한 특정 매개변수를 표준화 시킬 필요가 있다. 분석 조건, 분석의 민감도 및 특이도, 모든 *in vitro* 증폭 과정, 양성 및 음성 대조군, 환자 검체의 양성 및 음성 검사 결과를 결정하기 위한 기준치, 시험 결과에 사용할 통계분석 방법 등과 같은 분석 지표들이 임상시험계획서에 명확히 서술되어야 한다.

특정 항원이 확인되지 않았거나 표적항원에 대한 적절한 진단 시약을 구할 수 없는 경우 면역반응 분석법을 개발하는 것이 어려울 수 있다. 항원 특이적 면역 모니터링 분석법을 확립할 수 없는 상황에서는 표준항원에 대한 지연형 과민성(delayed type hypersensitivity, DTH) 검사를 통해 *in vitro* 또는 *in vivo*에서 전체 종양세포 또는 종양세포 용해물(tumor cell lysate)에 대한 T 세포 또는 항체반응을 분석할 수도 있다. 숙주 면역반응의 특이성을 결정하기 위해 적절한 대조군(인플루엔자, 칸디다 균, 파상풍 독소이드 같은 일반 항원)을 지연형 과민성 분석에 포함시켜야 한다. 일반 항원을 이용할 수 없는 경우 T 세포 또는 항체 수치 및 활성에 대한 포괄적 척도(global measures)로 이용 가능한 값에 대해 식품의약품안전처와 협의하는 것이 바람직 하다.

종양에서 항원 제거를 평가하는 탐색적 연구는 면역반응을 모니터링하거나 면역치료에 대한 내성 기전을 평가하는데 도움이 될 수 있으나 유효성을 나타내지 못할 수 있으므로 품목허가 신청 시 유효성의 1차 증거는 될 수 없다.

### 3.1.3. 유효성 증거로서의 바이오마커

개념 증명 및 작용기전의 과학적 이해를 위한 바이오마커의 개발은 권장되지만, 유효성 입증에 위한 대리변수(surrogate endpoint)로서 바이오마커의 개발은 이 가이드라인의 범위를 벗어난다.

### 3.1.4. 면역반응 촉진에 사용되는 면역증강제

암 백신 제조 시 항원에 대한 면역반응을 증가시키거나 유도하기 위해 백신 항원과 함께 사용되는 면역증강제(adjuvant)를 포함시킬 수 있다. 백신-면역증강제 혼합제를 임상 투여하기 전에 면역증강제 단독 및 백신-면역증강제 혼합제의 잠재적 독성을

비임상 연구에서 적절하게 평가해야 한다. 비임상 연구의 설계는 계획하고 있는 임상 시험과 투여 경로가 유사해야 한다. 또한 면역증강제를 첨가하는 것이 제품의 안전성 또는 유효성에 부정적인 영향을 미치지 않는다는 증거가 제출되어야 한다. 면역증강제를 첨가함으로써 얻는 이익을 뒷받침하는 정보는 가급적 백신 개발 초기 단계에서 제공되어야 하며, 이러한 정보에는 면역반응 증진 또는 항원 절약 효과(antigen-sparing effect)의 증거 및 면역증강제용량의 선택을 뒷받침하는 자료가 포함될 수 있다.

백신 항원의 효과를 높이기 위해 독립적인 임상활성을 갖는 제제(예; 사이토카인)를 면역증강제로 사용하는 경우 연구 설계 및 대조군에 대해 식품의약품안전처와 협의하는 것을 권고한다.

### 3.1.5. 다중항원 백신

암 백신은 종양 특이적 면역반응을 생성하고 잠재적인 종양 회피(escape) 기전을 방해하기 위하여 여러 개의 종양 관련 항원을 포함할 수 있다. 다중항원(multi-antigen) 백신의 각 성분에 대해 개별적인 안전성과 활성 평가가 사례별로 고려될 수 있다.

### 3.1.6. 암 백신 최초 투여 직후 또는 단시간 내의 질병 진행/재발

일반적으로 종양 치료 중 환자에서 질병이 진행되면 치료를 중단한다. 암 백신의 경우 환자의 면역반응을 이끌어 내거나 증폭시키는데 시간이 필요하기 때문에(즉, 종양 특이적 면역반응), 시험대상자에게 지연 효과(delayed effect)를 나타낼 수 있고, 이로 인해 백신이 효과를 나타내기 전에 질병이 진행될 수 있다. 따라서 질병이 진행되어도 무증상 및/또는 추가적인 진행으로 생명을 위협하는 합병증(예; 중추신경계 전이 또는 골 전이로 인한 골절 압박)이 나타날 가능성이 적은 경우라면 암 백신의 투여를 중단할 충분한 이유가 될 수 없다. 이런 경우를 대비하여 임상시험계획서에 질병 진행이 있어도 암 백신을 투여할 수 있는 질병 진행의 범위와 위치를 명확하게 정의할 필요가 있다. 다음은 질병 진행의 증거에도 불구하고 지속적인 백신 투여를 고려할 수 있는 예이다.

- 시험대상자가 여타 모든 임상시험계획서의 선정 기준을 계속 충족함

- 용량 제한 독성(dose limiting toxicity, DLT)이 관찰되지 않았고, 모든 독성이 기저치 수준으로 해결되었고, 선정 기준과 일치함
- 시험대상자의 신체 활동도(performance status)의 악화가 없음
- 대상 적응증에 대해 치료가능한 구제 요법이 없음(예; 골육종 환자의 폐 전이 절제)
- 질병 진행의 심각한 합병증(예; 중추신경계 전이)을 예방하기 위한 즉각적인 치료가 필요하지 않음
- 초기 임상시험에서 자연 효과에 대한 증거를 확인함

시험대상자에게 제공되는 동의서에는 합리적으로 예측할 수 있는 위험 또는 불편함(예; 질병 진행 또는 재발의 가능성) 및 기타 대체 치료 선택사항이 기술되어야 한다.

### 3.1.7. 병용 및 후속 치료

면역치료 분야의 최근 연구에 따르면 종양의 효과적인 파괴를 위해서는 여러 면역기전의 협력이 요구된다. 이러한 기전에는 대표적으로 항원 제시 세포 활성화 증가, 효과(effector) T 세포의 활성화, 억제(suppressor) T 세포의 제거 등이 있다. 암 백신의 치료효과는 다른 세포독성 또는 면역조절 치료에 의해 감소되거나 강화될 수 있으므로 제품 개발 계획 전반과 특히 임상시험을 디자인 할 때 병용 가능한 다른 치료의 세포독성 또는 면역조절 효과를 고려해야 한다. 작용기전, 병용 치료의 용량 및 일정, 백신과 병용 치료의 부정적 또는 긍정적인 상호작용 가능성을 포함하여 병용 치료(예; 화학요법, 생물의약품 요법, 방사선요법, 레이저요법)의 사용에 대한 타당성이 제시되어야 한다.

표준 치료가 가능한 경우 암 백신의 안전성과 잠재적인 생물학적 활성의 평가를 최적화하기 위해서는 암 백신의 투여 일정과 관련하여 이러한 치료의 시기와 순서를 고려해야 한다. 비임상에서 암 백신 및 표준 치료(예; 세포독성 화학요법)의 시기 및 순서의 다양한 선택사항을 탐색하는 것은 임상 개발에 도움이 될 수 있다. 암 백신의 생물학적 활성을 알아내기 위한 연구에서 표준 치료의 영향을 최소화하기 위해서는 적격성 기준 및 층화 요인을 포함한 임상시험 디자인의 세부사항을 신중하게 고려해야 한다.

암 백신의 효과적인 반응 유도는 후속의 세포독성, 표적 또는 다른 암 치료의 유효성에 영향을 줄 수 있다. 따라서 후속 치료의 특성과 기간을 문서화해야 한다.

## 3.2. 초기 임상시험 고려사항

암 백신 초기 임상시험의 1차 목표는 제품의 안전성 평가, 최적의 용량 및 투여 일정 결정 등 향후 제품 개발에 필요한 과학적 자료를 제공하기 위한 잠재적인 생물학적 활성의 확인 및 연구이다.

### 3.2.1. 개시 용량 및 투여 일정

암 백신의 초기 임상시험에서 개시 용량 선정 및 증량 계획, 투여 일정은 비임상 연구 및/또는 이전의 사람에서의 사용 경험에서 생성된 자료로 뒷받침되어야 한다.

*in vitro* 및 *in vivo*의 비임상 개념 입증 연구가 권장되며, 암 백신의 독성을 규명하도록 적절하게 고안된 비임상 연구와 함께 임상 용량 및 초기 임상 투여 일정을 제시해야 한다. 비임상 독성 연구의 용량 수준은 비임상 개념 입증 연구에서 생물학적 활성을 보인 용량 수준에 근거하여 설정해야 한다. 이러한 비임상 연구의 목적은 생물학적 또는 생리학적 매개변수(예; 체중, 항원 발현, 임상병리학, 병리학)를 고려한 후 임상 개시 용량에 대한 근거를 제시할 수 있는 무독성량(no observed adverse effect level, NOAEL)과 같은 용량 수준을 확인하는 것이다.

잠재적인 암 백신 관련 독성은 정상 조직에 존재하는 관련 표적항원 혹은 백신의 펩타이드와 유사한 펩타이드 서열을 보이는 비관련 단백질의 존재와 연관이 있을 수 있기 때문에 정상 사람 조직에서 표적항원의 존재를 확인해야 한다. 펩타이드 백신의 경우 잠재적인 백신 관련 독성 예측을 위해 서열 상동성(sequence homology) 검색을 수행해야 한다.

비임상 연구에서 암 백신의 면역반응에 대한 동력학(kinetics) 평가는 백신의 잠재적인 *in vivo* 활성 및 안전성 프로파일에 대한 이해를 제공하고, 이후 사람에게 투여할 용량과 접종 시기를 결정하는데 도움이 될 수 있다.

일반적으로 백신 제품의 예상되는 작용기전과 면역반응 활성화에 대한 종 특이적 차이 때문에 동물에게 안전한 용량에서부터 사람에게 잠재적으로 안전한 개시 용량까지 외삽(extrapolation) 할 수 있는 사전에 정의된 변환 계수는 없다. 임상시험 신청 의뢰자는 제안된 임상 개시 용량, 증량 계획 및 투여 일정을 결정하는데 사용된 외삽 방식에 대해 과학적 자료를 가지고 타당성을 입증해야 한다.

특정 암 백신이 이전에 사람에게 투여된 경우 안전성 및 활성 자료가 이미 존재할 수 있다. 이런 경우에는 이용 가능한 임상 자료의 관련성에 따라 개시 용량 및 투여 일정을 뒷받침하기 위한 추가적인 비임상 연구는 필요하지 않을 수도 있다. 의뢰자는 임상시험에서 암 백신의 안전성을 뒷받침하기 위해 임상시험계획 승인 신청 시 활성 및 안전성 프로파일에 관한 기존 임상 자료를 포함하여 포괄적인 정보를 제출해야 한다.

### 3.2.2. 부스팅 및 유지요법

의뢰자는 장기 면역원성과 임상 결과와의 상관관계를 평가하기 위해 백신 부스팅 및 유지요법을 탐색해 볼 수 있다. 이러한 요법을 평가하기 위한 비임상 연구가 권장되며, 이후 임상 연구는 이러한 요법의 안전성과 유효성을 뒷받침 할 수 있도록 설계되어야 한다.

### 3.2.3. 용량 증량

항암제의 초기 임상 시 전통적인 표준 용량 증량 방법으로 “3 + 3 디자인”을 사용하는데, 이는 2상 임상시험 용량에서 시험대상자의 17% 이상에서 치료 제한 독성이 유발되는 것을 막기 위함이다. “3 + 3 디자인”은 3명의 환자가 특정 용량 코호트에 처음 등록되고 이 시험대상자들 중 어느 누구에게서도 용량 제한 독성이 관찰되지 않는 경우 그 다음 높은 용량의 코호트에 시험대상자를 추가로 등록하는 방식으로 시험이 진행된다. 특정 용량에서 시험대상자 1명이 용량 제한 독성을 나타내면 추가로 3명의 시험대상자가 동일 용량 코호트에 등록되고, 특정 용량

코호트에서 6명 중 1명 이상에서 용량 제한 독성이 발생하면 이는 최대 내약 용량이 초과되었음을 나타내므로 추가적인 용량 증량은 하지 않는 방식이다.

많은 암 백신 임상시험에서 “3 + 3 디자인”을 사용했으며, 드문 경우를 제외하고는 암 백신에 대한 최대 내약 용량이 확인되지 않은 경우가 많았다. 따라서 암 백신 임상시험에서 용량-독성 곡선은 매우 편평하여 투여할 수 있는 최고 용량이 독성 결과 보다는 제품의 제조 용량 또는 해부학적으로 인체내 투여될 용량의 문제로 인해 제한될 수 있다. 따라서 “3 + 3 디자인”은 암 백신의 초기 임상시험에서 정보를 수집하는데 가장 적합한 방법이 아닐 수도 있으므로 대체할 수 있는 시험 디자인을 고려해야 한다.

암 백신에 대한 상대적으로 수용 가능한 안전성 프로파일을 고려할 때, 표준 “3 + 3 디자인” 대신 가속 적정(accelerated titration) 또는 지속적 재평가(continuous reassessment)와 같은 대체 용량 증량 접근법을 고려할 수 있다. 이러한 디자인을 사용하는 경우 자료로 뒷받침 할 수 있는 용량 종료점에 대한 수용 가능한 매개변수에 대해 계획서에 기술해야 한다. 어떠한 용량 증량 접근법을 선택하든 임상시험 계획서는 용량 제한 독성, 시험대상자의 치료 중단(off-treatment) 기준, 시험대상자의 안전을 보장하는 연구 중단 기준을 명확하게 정의해야 한다. 용량 제한 독성이 예상되거나 도달하지 않는 경우 면역반응과 같은 다른 결과의 활용이 후속 연구의 용량을 확인하는데 유용할 수 있다.

암 백신을 다른 치료제 또는 의료기기와 병용하거나 침습적인 절차로 투여하거나 안전성 우려가 있는 해부학적 부위에 투여하는 경우, 백신 또는 병용요법의 안전성 프로파일을 확인하기 위해 표준 용량 증량 접근법을 사용할 수 있다.

#### 3.2.4. 초기 개발 시 단일군 대 무작위 배정 2상 임상시험

의뢰자는 개념 입증 자료를 제공하고, 용량 및 투여 일정을 최적화하고, 현재 알려진 적응증에 이용 가능한 치료와 관련된 새로운 약물의 활성화에 대한 상세한 이해를 제공하도록 초기 임상시험을 설계하기를 권장한다. 이 초기 단계 자료는 유효성을 확립하고 안전성을 확인하기 위해 설계된 무작위 배정 후기 임상시험으로 전환하기 전에 확보되어야 한다.

2상 임상시험을 설계할 때에는 단일군 대 무작위 배정 2상 임상시험의 장·단점을 고려해야 한다. 단일군 연구 결과는 여러 가지 이유로 임상시험용 의약품의

시간-사건(time-to-event) 치료효과를 과대평가할 수 있다. 또한 단일군 설정에서 시간-사건 평가변수는 과거 대조군(historical control)에 의존해야 하고, 따라서 과거 모집단을 확인할 때 비뚤린 선택을 하기 쉬우며 시간이 경과함에 따라 표준 치료가 바뀌어 혼란을 야기할 수 있다.

단일군 연구는 세포독성물질에 의한 종양 감소를 입증하는데 사용될 수 있고 자주 사용되지만, 암 백신은 종양 감소를 일으킬 것으로 예상되지 않아 이런 상황에서 치료 활성화에 대한 근거를 얻는 것이 더 어렵다. 따라서 이런 작용기전으로 인해 암 백신의 단일군 연구는 면역학적 효과를 규명하고 추정할 수 있음에도 불구하고 후속 제품 개발로 나아갈 수 있는 신뢰성 있는 항종양 활성 자료를 제공하지 못할 수 있다.

무작위 배정 2상 임상시험은 제한된 표본 크기로 인해 일반적으로 임상시험용 의약품의 치료효과를 결론적으로 입증할 수 있는 통계적인 검정력이 부족하며, 일반 환자 집단에 대한 치료효과로 일반화하기에는 제한된 환자에 대한 치료 경험 자료만을 제공한다. 그러나 무작위 배정 2상 임상시험은 후기 확증시험(예; 적절한 표본 크기를 결정하고 치료효과를 추정하는데 도움이 되는) 디자인을 제시하고 내약성 유도를 포함한 잠재적인 부정적 효과를 고려하는데 더 신뢰할 수 있는 자료를 제공할 수 있다.

### 3.3. 후기 임상시험 고려사항

초기 임상시험은 안전성을 평가하고 용량 및 투여 일정을 최적화하며 약물의 생물학적 활성에 대한 근거를 제공한다. 후기 임상 연구는 유효성 및 안전성에 대한 확증적 정보를 수집하기 위해 수행된다. 초기 단계 임상 연구에 근거하여 생물학적으로 가장 효과적인 용량 및 투여 일정을 이용하여 후기 임상시험을 시작할 것을 권장한다. 평가변수 선택을 포함한 후기 임상시험 디자인에 대해 식품의약품안전처와 협의하는 것이 권고된다.

#### 3.3.1. 초기 임상시험의 안전성 프로파일

후기 임상시험을 디자인 할 때에는 초기 임상시험의 안전성 자료를 고려해야 한다. 적절한 안전성 프로파일을 갖는 약물이 3상 임상시험으로 진행되어야 한다. 초기



임상시험에서 안전성 문제가 확인되면 3상 임상시험 동안 시험대상자에 대한 적절한 모니터링을 포함하여 안전성 문제를 신중하게 평가해야 한다. 예를 들어 암 백신의 경우 자가면역 현상으로 인해 임상시험 및 장기 추적관찰 기간 동안 모니터링이 필요한 전신쇠약의 부작용이 나타날 수 있다. 추적관찰 기간은 질병의 자연경과 및 제품 특성을 포함한 여러 요인에 따라 달라질 수 있다.

### 3.3.2. 평가변수

후기 임상시험을 디자인 할 때 가장 중요한 것 중 하나는 임상적으로 의미 있는 평가변수를 선택하는 것이다. 의약품 품목허가를 뒷받침하는 임상적 이익에는 중요한 임상 결과(예; 생존률 증가, 증상 개선) 뿐만 아니라 확립된 대리평가변수에 대한 효과도 포함된다.

### 3.3.3. 통계

암 백신의 전체적인 임상 효과는 현재 이용 가능한 치료 범위 내에서 평가되어야 한다. 암 백신의 치료효과를 입증하기 위해 선정한 평가변수에 대한 우월성 임상 디자인을 사용할 것을 권장한다.

어떤 경우 이용 가능한 치료의 효과 크기가 잘 정립되어 있을 수 있어 비열등성 임상 디자인 및 분석이 고려될 수도 있다. 그러나 비열등성 임상 디자인은 복잡하기 때문에 식품의약품안전처와 사전에 협의하는 것이 권고된다.

적응적 임상 디자인은 사례별로 고려될 것이다.

후속 치료의 불균형은 연구 결과의 해석에 혼란을 줄 수 있으며, 1차 평가변수가 전체 생존(overall survival, OS)인 경우에는 특히 그렇다. 따라서 후속 치료의 특성과 기간에 대해 문서화하고 적절한 민감도 분석을 사전에 명시해야 한다.

### 3.3.4. 대조군

임상시험 수행 중 발생할 수 있고 시험 결과의 분석을 혼란스럽게 하는 비뚤림을 방지하기 위해 암 백신 임상시험에는 활성 대조군 또는 적절한 위약 대조군이 있어야

한다. 위약 대조군을 이용하는 경우 이미 안전성과 유효성이 입증된 이용 가능한 치료 기회를 박탈하지 않도록 신중하게 계획해야 한다.

시험대상자, 연구자 및 평가자의 맹검은 연구 결과에서 비뚤림의 위험을 줄이는데 도움이 될 수 있으나 암 백신 또는 병용하는 면역촉진제는 그 백신으로 치료받은 시험대상자를 쉽게 식별할 수 있는 반응을 일으킬 수 있다. 치료 배정의 맹검을 유지하기 위해서 시험약물 투여, 투여 후 시험대상자 관리, 평가변수 평가와 같은 업무에 대해서는 별도의 인력이 필요할 수 있다.

### 3.3.5. 백신의 지연 효과

암백신의 면역학적 작용기전의 결과로 투약 후 면역을 유도하는데 까지 상당한 시간이 필요할 수 있다. 따라서 암 백신으로 치료받은 시험대상자의 종양은 조기에 진행되고 그 후에 후속반응이 나타날 수 있다. 특히 비임상시험 자료 또는 초기 임상시험에서 이러한 현상이 나타나고 시간-사건(time-to-event) 평가변수가 사용된다면, 후기 임상시험 디자인 시 이러한 잠재적인 현상을 고려해야 한다.

암 백신의 지연 반응 때문에 평가변수의 곡선이 연구의 초기 부분에 아무런 효과가 없는 것으로 나타날 수 있으나 백신이 효과적이라면 효과의 증거가 연구의 후반부에서 나타날 수 있다. 지연 반응으로 인해 예상보다 적은 평균 효과를 나타낼 수 있으므로 지연 반응을 뒷받침하기 위해서는 표본 크기를 늘리고 1차 분석에 대한 임상시험 성숙도의 신중한 평가가 필요할 수 있다. 또한 1차 분석에 대한 통계적 방법을 선택할 때 비례적 위험 가정(proportional hazard assumption)을 위반할 가능성을 고려해야 한다.

### 3.3.6. 자가 백신 임상시험

시험대상자 자신의 종양에서 유래한 자가(autologous) 백신 제품을 사용하는 연구 디자인은 상당히 어렵기 때문에 특별한 고려가 필요하다. 이러한 백신 제조는 몇 개월까지 소요될 수 있다. 완전 관해(complete remission) 또는 안정 병변(stable disease)이 적격성 기준인 경우, 백신 제조에 필요한 시간으로 인해 일부 시험대상자가 질병 재발 또는 진행으로 백신 투여에 부적격해질 수도 있다.

또한 다양한 원료물질 및/또는 제조공정 상의 이유로 모든 시험대상자에게 자가 백신 제품의 제조가 가능하지 않을 수 있다. 원인과 상관없이 무작위로 배정된 시험대상자에 대해 백신 치료를 하지 못하는 경우 임상 연구의 통계적 검정력에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 따라서 백신을 투여 받는 무작위 배정된 시험대상자의 비율을 높이기 위해서는 후기 임상시험을 시작하기 전에 백신 제조공정을 최적화해야 한다.

#### 4. 참고문헌

- Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines. FDA, 2011
- Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. FDA, 2018
- Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. FDA, 2016
- Guidance for Industry: Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics. FDA, 2019
- Vatsan RS, Bross PF, *et al.* Regulation of immunotherapeutic products for cancer and FDA's role in product development and clinical evaluation. *J Immunother Cancer.* 1:5, 2013
- Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals (S9). ICH, 2009
- 항암제 임상시험 가이드라인. 식품의약품안전처, 2017
- 동반진단 의료기기를 사용하는 의약품의 허가사항 기재 가이드라인. 식품의약품안전처, 2018

## 암 치료용 백신 임상시험 계획 평가 가이드라인

---

발 행 일 2020년 월 일

발 행 인 이 동 회

편집위원장 박 인 숙

편 집 위 원 정지원, 백대현, 김은경, 도희정, 송현, 김진아, 최민정, 김지영,  
권도연, 최예진, 최경민

도움 주신 분 항암제 전략 자문단

발 행 부 서 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

---

연 락 처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 유전자재조합의약품과

전 화 번 호 043-719-3504

팩 스 번 호 043-719-3500

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

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

공익신고자 보호제도란?

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

※보호조치요구방법

전화 02-360-3761/우편(120-705) 서울특별시 서대문구 통일로 81 국민권익위원회 공익보호지원과/  
팩스 02-360-3567

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