



ICH S9: Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals 항암제 비임상평가

김 동 환

Dong-Hwan KIM, D.V.M., Ph.D.

2018. 11. 27.

비임상시험의 분류 (ICH M4 - CTD)

Classification	Detail Classification	Remarks
4.2.1. Pharmacology	Primary Pharmacodynamics	in relation to its desired therapeutic target
	Secondary Pharmacodynamics	not related to its desired therapeutic target
	Safety Pharmacology	Core (CNS, CV, Resp.) + Additional function tests
	Pharmacodynamic Drug Interaction	Synergic, addictive, antagonistic interactions
4.2.2. Pharmacokinetics	Analytical Method and Validation	Accuracy, precision, selectivity, sensitivity, stability etc.
	Absorption	Concentration-time profiles, C _{max} , T _{max} , AUC, BA, T _{1/2} etc.
	Distribution	Protein binding, V _d
	Metabolism	T _{1/2} , K, metabolites identification
	Excretion	CL, urine & feces excretion
	Pharmacokinetic Drug Interaction	ADME interactions
	Other Pharmacokinetic Studies	Modelling & Simulation
4.2.3. Toxicology	Single-Dose Toxicity	One rodent, clinical route only (non-GLP before PIII)
	Repeated-Dose Toxicity	Rodent 4w, 13w, 26w & non-rodent 4w, 13w, 39w
	Genotoxicity	AMES, CA, MN or AMES, MN, Comet
	Carcinogenicity	Rat & mouse (or guinea pig), 24 months
	Reproductive and Developmental Tox.	Fertility(FEED), EFD, PPND
	* emphasis on morphological changes Local Tolerance	As part of the general toxicity studies
	Other Toxicity Studies	Antigenicity, Immunotoxicity, Mechanistic studies, Dependence, Studies on metabolites, Studies on impurities, Other studies

항암제 임상 및 NDA를 위한 최소 비임상시험

For Phase 1 :

For Phase 2 :

For Phase 3 :

For NDA :

목차

- 서론 – ICH S9의 목적 및 범위
- 항암제 비임상평가를 위한 시험
- 임상시험 설계 및 시판허가를 위한 비임상자료
- 결론 (연습문제)

서론



ICH S9의 목적

- 치료선택권이 제한된 진행성 암환자 대상 항암제 임상시험을 위한 비임상시험 설계
- Aims: 항암제 개발 촉진
 - 불필요한 부작용으로부터 환자 보호
 - 불필요한 동물사용 억제 (3R)
- 새로운 효과적인 항암제를 환자에게 신속하게 제공하는 것이 필요
- 임상시험의 용량수준에 **부작용을 유발하는 용량이 포함될 수 있음**
- ☞ 항암제 비임상시험의 종류, 시기, 유연성 등이 **일반 의약품의 비임상시험과 다를 수 있음**

범위

- 중증의 치명적인 악성종양 환자(진행성 암환자)의 항암제
↳ Life-threatening, High death rate, Limited effectiveness of existing therapies
- Small molecule (NCE) & Bio-Pharmaceuticals (NBE)
- 모든 투여경로
- **최초 임상시험**을 위한 최소의 고려사항
- **임상시험 진행시** 추가로 요구되는 비임상시험
- **장기 생존 암환자 대상 추가 임상시험시**에 추가로 요구되는 비임상시험
- 종양예방제, 항암제 부작용 치료제, 건강한 자원자 대상 약물, 백신, 세포치료제, 유전자치료제, 방사성의약품 등은 이 가이드라인 적용 안됨

항암제 비임상평가를 위한 시험



약리시험

- 임상 1상전에 항종양 활성, 작용기전, 투여일정 등의 예비 특성규명
- 약물의 target 혹은 작용기전에 따라 적합한 질환모델 사용,
but, 임상 평가와 동일한 종양 유형을 사용할 필요는 없음.
- 약리시험은 아래 정보를 제공함
 - nonclinical proof of principle
 - 투여일정 및 용량증량계획 (DES)
 - 실험동물 종선정
 - 임상초회용량 및 임상에서 측정할 biomarker
 - 필요시 병용요법의 타당성
 - 2차약력학시험: 사람의 안전성 평가에 기여

☞ 일반 의약품과 유사한 수준의 약리자료가 요구됨

안전성약리시험(SP)

- 반복투여독성시험에 vital organ function test를 포함하여 수행 가능
↳ CNS, CV, Resp.
 - 비설치류의 반복투여 독성시험시 약물투여 후 상세 임상관찰 및 적절한 심전도 측정으로 충분
 - 특별한 위험성이 확인되지 않는 한, Stand-alone SP 시험은 필요 X
- ☞ 일반 의약품은 임상 1상 전 stand-alone SP Core battery 수행 필요

- 임상1상 전 **최소한의 동물 PK parameters (Cmax, AUC, T1/2 등)**는 임상1상의 용량설정, 투여일정, 증량계획 등에 필요
 - 이외의 **추가적인 ADME자료는 임상시험과 병행하여 수행 가능**
- ☞ 일반 의약품은 in vitro 및 in vivo ADME 자료 필요

일반독성시험

- 임상1상시험의 주요목표: 안전성 평가
 - maximum tolerated dose (MTD) 와 dose limiting toxicity (DLT)를 포함할 수 있음
 - NOAEL 혹은 NOEL 설정이 필수적 X
 - 임상투여일정을 뒷받침하기 충분한 독성시험 설계 필요
(T1/2, AUC, 독성 profile, receptor occupancy 등을 고려)
 - 임상노출과 유사한 용량에서 심각한 독성이 예상되고 회복여부를 예측할 수 없을 경우 임상1상 전 회복군 설정 필요 – 완전한 회복이 요구되지는 않음
- ☞ 일반 의약품은 NOAEL 설정 및 회복군 설정이 요구됨

일반독성시험

- NCE의 경우 1종의 설치류, 1종의 비설치류 필요 but, 특수한 경우 (유전독성물질로서 빠른 분화세포를 target으로 하는 약물인 경우
ex) cytotoxic anticancer drug
설치류에서 효력이 있다면) 설치류 1종으로 충분
 - 비설치류 반복투여독성시험시 군당 3마리+회복군 2마리 (필요시)
암수 모두 사용하여야 하나 정당한 사유 있을 경우 one sex 가능
 - 바이오의약품의 동물종 선택은 ICH S6 에 따름
 - TK 필요
- ☞ 일반 의약품은 설치류, 비설치류 각 1종이상, 암수 모두 요구됨

생식발생독성시험

- 2종의 EFD (Seg.2) 자료 NDA시 제출, but....
 - 유전독성물질로서 빠른 분화세포를 target으로 하는 약물 or 생식발생 독성이 있는 것으로 알려진 class 약물인 경우 EFD 필요 X
 - NCE의 경우 2종, but 1종에서 양성일 경우 다른 종의 시험 필요 X
 - NBE의 경우 ICH S6에 따라 1종의 적합한 종으로 충분
 - Alternative approach도 가능: literature assessment, placental transfer, direct or indirect effects of the biopharmaceutical, or other factors
 - FEED (Seg.1) & PPND (Seg.3) 필요 X
- ☞ 일반 의약품은 임상3상전 FEED, EFD 필요, 품목허가시 PPND 필요

유전독성시험

- NDA전 제출
- NBE의 경우 ICH S6에 따름
- In vitro 양성일 경우, In vivo 시험 필요 X

☞ 일반 의약품은 임상1상전 2종의 in vitro, 임상2상전 1종의 in vivo 필요.

In vitro 양성일 경우, In vivo 시험도 임상1상 전 제출

발암성시험

- 진행성 암환자대상 항암제는 **발암성시험 필요 X**

☞ 일반 의약품은 아래의 경우 NDA시 발암성시험 제출 필요

1. Duration and exposure

- 6개월이상 연속적으로 사용되는 약물 (3개월 사용약물도 6개월 사용 가능)
- 간헐적으로 장기간, 정기적으로 투여(알러지성비염, 우울증, 불안장애 등)


2. Cause for concern about carcinogenic potential

- 동일계열의 약물이 발암성이 있거나 SAR에서 발암성 위험이 의심될 경우
- 반복투여독성시험에서 전암병변이 있을 경우
- 원체(대사체)가 장기간 조직내에 잔류하여 국소반응, 병태생리학적 변화유발

면역독성시험

- 일반독성시험에서 면역독성평가 가능
 - 면역조절제제(immunomodulatory drug)의 경우 일반독성시험에 flow cytometry를 이용한 immunophenotyping과 같은 추가지표 설정
- ☞ 일반 의약품은 반복투여독성시험에서 면역장기에 이상이 있을 경우 실시

광안전성시험 (광독성시험)

- 1상전 광독성 가능성에 대한 초기 평가
: 광화학적 특성 (photochemical properties), 동일 계열 유사약물 정보
- Risk 있다면 외래 임상기간동안 적절한 보호조치 필요
- 비임상과 임상에서 적절한 광안전성평가 불가시 **NDA전**에 ICH M3에 따른 **광안전성평가 수행** 필요
-  일반 의약품은 광화학적 특성 (광흡수성과 광안정성)에 따라 피부 및 안구의 분포시험을 실시하고, 필요시 **임상 3상전** 광안전성평가 수행 필요

임상시험 설계 및 시판허가를 위한 비임상자료



임상초회용량

- 항암제 임상초회용량 설정 목적
: 적절한 안전성을 가지며 **약효가 기대되는 용량**
- 가능한 모든 비임상 data (PD, PK, Tox)와 다양한 용량산출방법 적용
- 합성의약품은 주로 체표면적으로 HED 산출
- BW, AUC 혹은 다른 parameter 로도 산출 가능
- Immune agonistic property를 가지는 생물의약품은 MABEL based approach 고려

☞ 일반 의약품의 임상초회용량 설정 목적: 건강한 자원자의 안전 확보
(안전한 용량)

임상초회용량(NCE)

- 가장 적절한 동물종이 **설치류**일 경우
: 10% 동물이 심각한 독성을 유발하는 용량(STD10)의 1/10
STD10 = Severely Toxic Dose in 10% of the animals
- 가장 적절한 동물종이 **비설치류**일 경우
: 심각한 독성을 유발하지 않는 최고용량(HNSTD)의 1/6
HNSTD = Highest Non-Severely Toxic Dose
Severely Toxic: lethality, life-threatening or irreversible findings.

Starting dose of Non-cytotoxic Molecular targeted compound : Preclinical models and toxicological parameters

57 P I Trials of Molecular targeted compounds

SD based on Rodents

1/10xMTD or LD10	16
1/30x LD10	1
[1/10-1]	6
[1/10-1/3]xNOAEL	2
[1/20-1/10] x STD10	2
1/10xSTD	1
1/1ox STR	1

Total 29

SD based on Nonrodents

1/10 x MTD	2
1/6 x MTD	4
1/20 x LD10	1
[1/25-1/3] x TDL	9
[1/6-1/5] x NOAEL	4
1/10 x STD	1
1/6 x MED	1
Not specified	6

Total 28

❖ Starting Dose (SD)

● Cytotoxic:

80% (rodents); 20% (Non-rodents)

● Non-cytotoxic:

50%: 50%

MTD, maximum-tolerated dose;

LD10, lethal dose for 10% of animals;

TDL, toxic dose low;

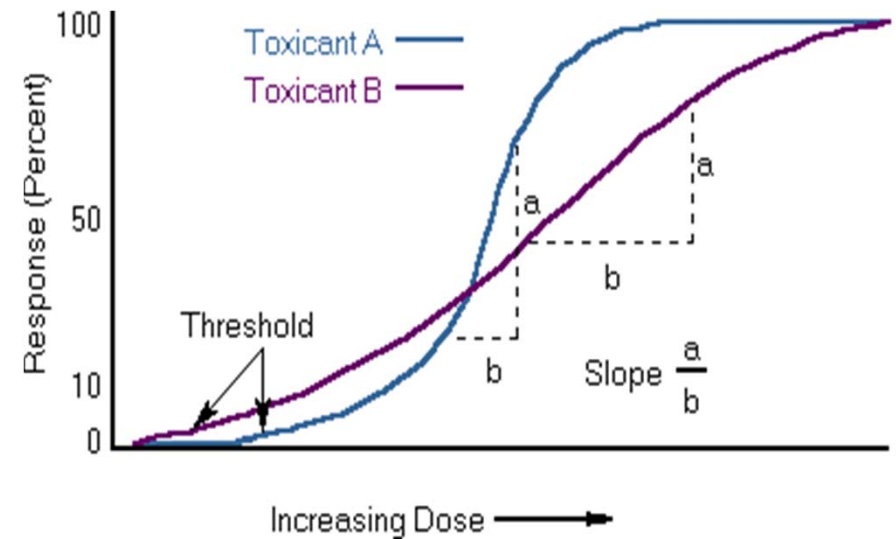
NOAEL, no observed adverse event level;

STD10, severely toxic dose for 10% of animals;

MED, minimum effective dose.

DES 와 임상 최고용량

- 비임상에서 사용된 최고용량이나 최대노출이 **임상시험의 용량 제한요소는 아님**
- 비임상시험에서 중증독성의 용량반응곡선이 급경사를 보이거나 중증독성의 전구증상이 없을 경우 **공비 2** 이하 고려



초기임상을 위한 독성시험 기간

- 임상1상에서 환자의 치료반응에 따라 투여 지속 가능 → 기간에 따른 추가독성 필요 X
 - 독성시험 기간, 일정은 다양한 임상시험을 충분히 뒷받침할 수 있게 설계
ex) T1/2, AUC, tox profile, receptor saturation etc.
 - 독성정보가 임상시험 일정의 변경을 충분히 뒷받침하지 못하는 경우,
1종의 동물에서 추가 독성시험 실시
- ☞ 일반 의약품은 임상1상시 계획된 기간 동안만 투여 가능.
독성정보가 임상을 뒷받침하지 못할 경우, 설치류 1종, 비설치류 1종에 대한 충분한 기간의 반복투여 독성시험자료 필요

임상시험을 뒷받침하는 일반독성 투여기간 및 일정

Clinical Schedule (for Phase 1 & 2)	Examples of Nonclinical Treatment Schedule
Once every 3-4 weeks	Single dose
Daily for 5 days every 3 weeks	Daily for 5 days
Daily for 5-7 days, alternating weeks	Daily for 5-7 days, alternating weeks (2-dose cycles)
Once a week for 3 weeks, 1 week off	Once a week for 3 weeks
Two or three times a week	Two or three times a week for 4 weeks
Daily	Daily for 4 weeks
Weekly	Once a week for 4-5 doses

- NCE, NBE 모두 적용 가능
- 투여기간을 나타낸 것으로 독성평가기간은 연장될 수 있음
- 회복군 추가시 기간 연장
- PD, long T1/2, anaphylactic reaction, 항원성 (ICH S6) 등도 고려
- **Phase 3 및 NDA를 위해서는 3개월 반복투여독성시험 필요**

참고: 일반 의약품의 반복투여독성시험 기간 및 일정

임상시험 투여기간	임상 1상, 2상 및 3상		신약허가	
	설치류	비설치류	설치류	비설치류
2주 이하	2주	2주	1개월	1개월
2주 - 1개월	임상기간과 동일		3개월	3개월
1개월-3개월			6개월	6개월
3개월 이상			6개월	9개월
6개월 이상	6개월	9개월		

투여일정: 특별한 사유가 없는 한, 1일 1회 주 7회 투여가 일반적임.

다른 약물과의 병용

- 개별 의약품의 독성자료 + 병용의 근거자료 필요
 - 각 약물의 사람의 안전성이 확보 → 별도의 병용투여 독성자료 필요 X
 - 하나이상의 약물이 사람에서의 안전성을 확보하지 못한 경우(초기 임상 단계일 경우), 병용투여 근거제시를 위한 비임상 효력시험 필요
 - 항암활성은 증가시키면서 사망률, 임상증상, 체중 등의 독성지표가 증가되지 않음을 입증
 - 이러한 자료를 바탕으로 병용투여독성시험 필요성 여부 결정
- ☞ 일반 의약품의 경우 개별 의약품의 개발단계에 따라 다르지만, 대부분 임상1상전(개발초기단계) 혹은 임상 3상전 병용투여 독성시험자료 필요.

소아임상을 위한 비임상시험

- 성인환자에서 비교적 안전한 용량 확인 후, 그 용량의 일부를 초기 소아 임상시험에 적용
- 기존의 비임상 및 임상자료가 소아임상시험의 안전성 평가에 불충분한 경우가 아니라면, 별도의 **어린 동물을 이용한 비임상시험은 필요 X**

☞ 일반 의약품과 유사

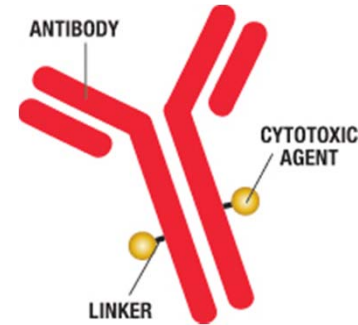


기타 고려사항

- **Conjugated products**

: linker 단독 안전성평가는 필요 X

혈장내 안정성 확보 필요



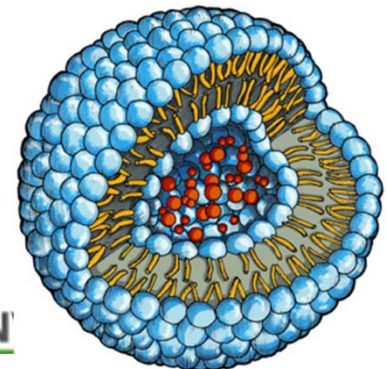
Conjugated material투여 후 Conjugated와 unconjugated compound TK 수행

- **Liposomal products** (유사한 carrier에도 적용 가능)

: 약물의 안전성이 확보되어 있으면 Liposomal product의 비임상평가는 필요X

if not, Liposomal product 독성시험시 약물 단독군 추가

두 성분에 대한 TK 수행



기타 고려사항

- **대사체** : 비임상에서 평가되지 않은 대사체가 사람에서 발견되어도
별도의 비임상시험은 필요 X
- **불순물** : ICH Q3A와 Q3B에서 **규정된 범위 이상의 불순물도 허용가능**,
시판전 타당한 사유 제출로 같음
 - ↳ 적응증, 환자군, 약물특성 (약리학적 특성, 유전독성, 발암성 등), 투여기간,
불순물제거가 생산에 미치는 영향 등
 - Qualification(안전성 입증)은 임상투여량 대비 비임상투여량으로 입증
 - 불순물이 사람이나 동물의 대사체라면 이것으로도 안전성 입증 가능
 - **유전독성 유발 불순물도 규정 범위 이상의 불순물 허용가능**하며,
시판전 타당한 사유 제출로 같음

결론



ICH S9에 제시된 주요내용

- 임상초회용량: 적절한 안전성을 가지며 **약효가 기대되는 용량**
- 필요한 반복투여기간을 **3개월**로 제한 (임상3상 개시전)
- 필요한 생식독성시험을 **배태자발생독성시험** (EFD, Seg2)로 제한
- 대사체와 불순물에 대한 유연한 접근
- 회복군이 필요한 경우 명시
- 광안전성시험 일정 제시
- 복합제에 대한 비임상평가 제시
- **임상개발에 따른 비임상시험 항목 제시**

비임상시험의 분류 (ICH M4 - CTD)

Classification	Detail Classification	Remarks
4.2.1. Pharmacology	Primary Pharmacodynamics	in relation to its desired therapeutic target
	Secondary Pharmacodynamics	not related to its desired therapeutic target
	Safety Pharmacology	Core (CNS, CV, Resp.) + Additional function tests
	Pharmacodynamic Drug Interaction	Synergic, addictive, antagonistic interactions
4.2.2. Pharmacokinetics	Analytical Method and Validation	Accuracy, precision, selectivity, sensitivity, stability etc.
	Absorption	Concentration-time profiles, Cmax , Tmax, AUC , BA, T_{1/2} etc.
	Distribution	Protein binding, Vd
	Metabolism	T _{1/2} , K, metabolites identification
	Excretion	CL, urine & feces excretion
	Pharmacokinetic Drug Interaction	ADME interactions
	Other Pharmacokinetic Studies	Modelling & Simulation
4.2.3. Toxicology	Single-Dose Toxicity	One rodent, clinical route only (non-GLP before PIII)
	Repeated-Dose Toxicity	Rodent 4w, 13w, 26w & non-rodent 4w, 13w, 39w
	Genotoxicity	AMES, CA, MN or AMES, MN, Comet
	Carcinogenicity	Rat & mouse (or guinea pig), 24 months
	Reproductive and Developmental Tox.	Fertility, EFD , PPND
	Local Tolerance	As part of the general toxicity studies
	Other Toxicity Studies	Antigenicity, Immunotoxicity, Mechanistic studies, Dependence, Studies on metabolites, Studies on impurities, Phototoxicity , Combination toxicity , Other studies

* emphasis on morphological changes

항암제 임상 및 NDA를 위한 최소 비임상시험

정맥투여용 합성항암제로 임상에서 매 3주마다 1일 1회 5일간 투여예정인 의약품의 임상단계별로 필요한 최소 비임상시험 항목을 나열하시오.

For Phase 1 : **약리시험, 최소 PK** (C_{max} , AUC, $T_{1/2}$ 등)

1일 1회 5일간 반복투여독성시험 (+ 안전성약리)

For Phase 2 : 필요시 추가적인 ADME

For Phase 3 : **3개월 반복투여독성시험**, 필요시 추가적인 ADME

For NDA : **유전독성시험, 배태자 발생시험** (경우에 따라 면제 가능)

필요시 추가적인 ADME, 필요시 광안전성시험

製藥保國

감사합니다.

dhkim@konyang.ac.kr