

항체의약품 비임상 효력독성 시험 설계시 고려사항

2015. 5. 21.

식품의약품안전평가원 유전자재조합의약품과

백 대 현

발표내용

1. 비임상시험에서의 고려사항
2. 심사사례

비임상 시험자료의 구성

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

3. 안정성에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

(1) 항원성시험

(2) 면역독성시험

(3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

(4) 의존성

(5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

서론

❖ 비임상 평가의 목적

1. 임상에서의 안전한 초회 투여량 결정과 용량 증량 계획의 설정
2. 독성의 잠재적 표적 기관 확인 및 독성의 가역성 여부 확인
3. 임상에서의 모니터링을 위한 안전성 평가 변수 확인

❖ 비임상 평가시 고려사항

1. 약리학적으로, 독성학적으로 적절한 동물 종의 선택
 2. 동물의 나이
 3. 동물의 생리적 상태(예, 건강한/질환이 있는 동물, 치료 경험 유무)
 4. 동물의 무게
 5. 투여 방식(적절한 용량 또는 양 포함), 투여 경로 및 용법
 6. 사용 조건에서 시험물질의 안정성
 7. 결과 해석
- in vitro 및 in vivo 시험이 모두 특성 분석에 이용
 - 이미 임상적으로 많이 쓰이는 약물과 구조 및 약리학적으로 동일한 제품군의 개발 물질은 상대적으로 적은 종류의 독성시험이 요구

서론

❖ 제품 개발 및 특성 분석

- 약리 및 독성 시험에 사용되는 물질은 임상 시험에 사용되는 물질을 대표
- 개발 과정에서 새로운 또는 변경된 제조 공정이 도입되거나 제품 또는 제형의 다른 중요한 변경이 발생하는 경우 시험물질의 비교동등성 입증
- 허가 요건으로 필요한 독성시험(안전성 약리 시험 포함)은 GLP에 따라 실시

효력시험

❖ in vitro studies

- cell lines and/or primary cell culture
- in vivo 활성 예측, 종 간 sensitivity의 상대적 차이를 양적 평가
- 수용체 결합 정도, affinity, 약리 작용, 적절한 동물종 선택에 활용

❖ ex vivo studies

❖ in vivo studies

- 작용기전을 포함한 약리 작용 평가
- 임상시험에서의 적응증 설정 근거
- 일반 독성 시험에서 약리 작용 평가 가능

효력시험

❖ In vivo 효력 시험에서의 고려사항

- ✓ 동물종, 투여방법[투여량, 투여기간, 투여시기]
- ✓ 약리작용의 가역성/비가역성 여부
- ✓ 병리모델에서 선택적 작용여부
- ✓ 목표질병에 대한 약리작용과 동물에서의 약리작용의 일관성 여부
및 동물종간 유효용량(예, ED_{50})의 차이
- ✓ 특정동물종에서 약물 투여방법 및 기타 조건을 달리하였을 경우
효력 차이

일반약리시험(안전성약리시험)

- ✓ 목적 : 치료용량 범위와 그 이상의 용량으로 노출시켰을 경우 생리적 기능에 나타날 수 있는 바람직하지 않은 잠재적 약력학적 효과를 평가
- ✓ 주요 생리 시스템에 미치는 영향 평가
 - 중추신경계 : 운동성, 행동변화, 운동협조성, 감각기관/운동신경의 반사반응, 체온(기능관찰평가시험, Irwin's test)
 - 심혈관계 : 혈압, 심박수, 심전도, 재분극과 전도이상에 대한 측정을 포함하는 in vivo, in vitro, ex vivo 평가(telemetry, hERG assay, APD assay)
 - 호흡기계 : 호흡률, 호흡기능
- ✓ 독성시험의 일부로 포함시켜서 실시 가능

약동학/독성동태시험

❖ 일반원칙

- 약동학/독성동태 평가를 위해 사용한 동물 종의 선택에 대한 과학적 타당성
 - 선정한 동물 종에서의 약동학 프로파일이 사람에서의 약동학 프로파일을 이상적으로 반영해야 함
 - 동물 종간의 약동학적 차이는 독성시험에서 용량-반응 상관관계 평가에 영향
- 독성시험 및 임상에 사용되는 제제를 대표하는 조제물을 사용, 예상 임상 시험과 관련이 있는 투여경로를 이용하여 실시
- 적절한 동물 모델의 흡수, 분포 및 배설에 관한 정보는 노출도와 용량을 근거로 한 안전성 마진을 예측하기 위해 임상시험 전에 이용 가능해야 함
- ✓ 평가는 일반 독성 시험에 포함하여 실시 가능

약동학/독성동태시험

❖ 시험법

- 동물과 사람 대상 시험에서 동일한 시험법을 사용

❖ 약동학 시험시 고려사항

- 채혈간격, 분석방법(분석대상포함), 평가변수 고려
- 약동학적 파라미터(C_{max} , T_{max} , AUC, $T_{1/2}$, CL, V_d 등), 생체이용률, 동물종간 차이 비교분석
- 선형 또는 비선형 약동학 분석
- 임상시험 약동학정보가 있는 경우 이를 비교 분석

약동학/독성동태시험

❖ 분포

- 분포용적, 혈장단백결합 비율 등 분석
- 동물에 대한 단회 및 반복투여 시험결과와 비교하여 기관 및 조직으로의 분포, 시간에 따른 변화, 축적에 대해 분석
 - 유전자재조합의약품은 분자량 때문에 대개 즉시 분포되지 않고 정맥주사 이후 처음에는 혈관 내에만 분포 → 시간이 흐르면 대량 유출과 능동 수송을 포함한 다양한 요인들로 인해 혈관 밖의 공간으로 분포할 수 있음
 - 조직 교차 반응 시험에서 유전자재조합의약품의 분자 표적의 조직 분포에 대한 보완적인 정보를 얻을 수 있음
- 태반, 태아, 유즙으로의 이행여부 확인

❖ 대사

- 아미노산으로 분해(별도의 시험 불필요)

독성시험의 일반원칙

❖ 종 선정

- 적절한 종
 - 수용체 또는 에피토프(단클론항체의 경우)의 발현으로 인해 시험물질이 약리학적으로 활성화
 - 일반적으로 적절한 2종, 시험 물질이 1종에서만 약리학적으로 활성화면 1종을 사용
 - 적절한 종이 2종인 경우(설치류 1종과 비설치류 1종), 2종 모두 단기(1개월까지) 일반 독성시험에 사용 → 이들 시험의 독성학적 결과가 유사하거나 그 결과가 물질의 작용 기전으로 이해가 되면 일반적으로 1종에 대한 장기 일반 독성시험 실시
- 고려사항 - 종간의 표적 서열 상동성의 비교, 관련 표적 결합 친화성과 수용체/리간드 점유율 및 역학에 대한 정성적 및 정량적인 종간 교차 비교, 기능적 활성화에 대한 평가
- ✓ 위 방법이 적절하지 않은 경우 TCR 고려
- ✓ 적절한 종이 존재하지 않는 경우 사람 수용체를 발현하는 적절한 형질전환 동물의 활용이나 동종 단백질의 사용을 고려

독성시험의 일반원칙

형질전환 동물

표적 상동 유전자의 유사한 발현과 분포, 모델의 표적 생물작용, 균주/모델에 대한 충분한 배경지식(예. 이력 배경 자료)이 있다면 사람 표적을 발현하는 형질전환 동물의 사용을 고려

동종 단백질

위험 요인 탐지 및 과장된 약리작용으로 인해 있을 수 있는 부작용을 이해하기 위해 사용할 수 있으나 정량적 위험평가를 위해서는 유용하지 않음

부적절한 종을 대상으로 한 비임상 시험

단일 종을 대상으로 한 제한된 독성평가(예, 심혈관 및 호흡기 변수와 같은 중요한 기능적 변수들의 평가를 포함하는 14일 이하의 반복투여독성시험)로 잠재적 독성의 측면들을 평가

질환 모델 동물

- 질환 유도 모델과 자연 발생 모델, 유전자 제거(knock-out) 또는 주입(knock-in) 모델, 형질전환 동물 등
- 시험설계의 최적화를 위해 병행 대조군의 확보 및 기초 자료 확보가 중요
- 안전성을 뒷받침할 과학적 타당성을 증명 필요

독성시험의 일반원칙

❖ 투여 경로/용량 선택 및 약동학/약력학 원칙 적용

- 투여 경로와 투여 빈도는 임상과 가능한 한 유사
- 실험동물에서 투여 빈도는 유효성분의 보다 빠른 청소율 또는 낮은 용해도를 보정하기 위해 사람 대상 임상시험을 위해 계획하고 있는 것 보다 증가시킬 수 있음
→ 이러한 경우에 시험동물에서의 노출 수준은 임상적 노출과 관련하여 제시
- 투여용량 수준은 독성용량 및 무해용량(NOAEL)을 포함해서 용량 반응 관계에 대한 정보를 제공하도록 선택
- 임상시험에서 사람에게 최초로 투여하는 안전한 시작용량을 선택하기 위해서는 "최소한의 생물학적 영향이 예상되는 수준(MABEL)"에 대한 확인을 고려

독성시험의 일반원칙

- 대부분의 유전자재조합의약품의 독성은 목표로 한 작용기전과 관련됨
 - 따라서 상대적으로 고용량은 과장된 약리작용으로 인한 부작용을 초래
- 사람 세포보다 선택한 종의 동물 세포에서 친화성 또는 역가가 낮으면, 고용량으로 시험하는 것이 중요
 - 적절한 안전성 한계를 결정하는데 필요한 사람 대상 용량의 배수는 시험물질의 종류와 그 임상 적응증에 따라 달라질 수 있음
- 용량-반응 관계의 특성을 고려하여 용량 선택에 대한 근거를 제공해야 한다.
 - (i) 선정된 동물 종에서 의도하는 최대의 약리 작용을 제공하는 용량,
 - (ii) 임상에서의 최대 노출량의 약 10배의 노출을 나타내는 용량 중, 더 높은 용량을 비임상 독성시험의 고용량 군의 용량으로 선정

독성시험의 일반원칙

❖ 동물 수 / 성

- 수 - 독성을 관찰할 수 있을 정도로 충분한 수
- 성 - 일반적으로는 암수 모두 사용, 한쪽을 생략할 경우에는 타당성 증명
- 영장류 시험
 - 동물 수에 의한 한계는 모니터링 빈도를 증가시키거나 기간을 연장시켜 보정
 - 성별마다 3마리. 회복군이 시험에 포함될 경우 성별마다 최소 2마리를 더 포함

❖ 시험 기간

- 만성질환용 의약품 - 6개월간
- 진행암 환자 대상 장기적 사용 의약품 - 3개월

일반 독성시험

❖ 단회 투여 독성 시험

- 유의미한 독성이 예상되는 경우에만 실시
- 반복 투여 시험을 위한 용량 선택에 필요

❖ 반복 투여 독성 시험

- 투여 경로 및 요법(예. 매일 투여 대 간헐 투여)은 임상적 사용(또는 노출) 반영
- 가능할 경우 이들 시험에 독성동태 측정치를 포함, 해석에서는 항-약물 항체의 생성을 고려
- 시험 기간
 - 일반적 : 1-3개월
 - 단기사용(예, 7일 이내) 및 급성의 생명을 위협하는 질환 : 2주
 - 만성 질환 : 6개월
- 회복기간
 - 회복 정보는 특정 작용이 일반적으로 가역/비가역적으로 관찰되는 것을 이해 하거나, 시험의뢰자가 타당성을 증명할 수 있는 최소 하나의 시험에서 최소 하나 이상의 투여 용량 수준에 비투여 기간을 포함함으로써 확보

유전독성시험

- ✓ 의약품에 대해 통상적으로 실시되어온 유전 독성 시험은 유전자재조합의약품에 대해서는 적용되지 않음
- ✓ 발암성을 유도하는 자연 돌연변이 세포의 누적에 대한 잠재적 우려가 있는 경우 생체 외/내 모델을 개발하여 평가

발암성시험

❖ 일반원칙

작용기전(예. 면역억제제와 성장 인자)이 발암 가능성과 관련한 우려를 낳는 경우 이용가능한 자료 검토 - 발표된 자료(예, 형질전환, 유전자 제거 또는 동물 질환 모델, 사람의 유전 질환 정보), 유사 물질의 효과에 대한 정보, 표적 생물학 및 작용기전에 관한 상세 정보, 생체 외 자료, 만성 독성시험 및 임상 데이터

- 1) 발암 가능성이 불분명한 경우 : 작용기전에 기반한 우려를 완화시킬 수 있는 추가 시험을 제안할 수 있음
- 2) 발암 가능성이 우려되는 경우 : 제품 표시기재와 위험관리 지침에서 잠재적 위험요인 다룸(설치류에 대한 생물학적 분석 불필요)

생식 및 발생독성 시험

❖ 일반원칙

- 수태능/임신 결과에 부정적인 영향이 있다는 충분한 근거가 있는 경우(예. 작용 기전, 유사 물질군의 효과 등) 추가 비임상 시험이 타당하지 않을 수 있음

❖ 종 선정

- 설치류와 토끼에서 임상 후보물질이 약리학적으로 활성화될 때 두 종을 배-태자 발생 독성 시험에 사용
- 영장류가 유일한 관련 종일 경우에만 영장류에서 실시

❖ 적절한 종이 없는 경우 대체 평가

- 시험동물에 대한 충분한 배경 지식(예, 이력 배경 자료)이 있다는 전제하에 유전자조작동물 또는 사람과 동종의 타겟을 발현하는 동물 이용 고려 가능

생식 및 발생독성 시험

1. 수태능

- 마우스와 랫드가 약리학적으로 적절한 종인 경우 수태능은 이 중 한 종에서 평가
- 영장류가 유일한 적절한 종일 때 성적으로 성숙한 영장류를 대상으로 한 최소 3개월 이상의 반복투여 독성시험에서 생식기계의 평가(장기 중량 및 병리조직학적 평가)를 통해 암컷과 수컷의 수태능에 미칠 수 있는 영향을 검사
- 수정 또는 착상에 미치는 영향이 특별히 고려되어야 하는 경우 동종 물질 또는 형질 전환 모델을 이용하여 수정 또는 착상에 미칠 수 있는 영향을 평가할 수 있음

생식 및 발생독성 시험

2. 배-태자 발생(EFD) 및 출산 전·후 발생(PPND)

- 개발 물질이 영장류에서만 약리학적으로 활성인 경우 별도의 배·태자 발생 및/또는 출산 전·후 발생시험보다는 임신 20일부터 출생 시까지의 투여를 포함하는, 영장류 대상으로 잘 설계된 단독 시험(강화된 출산 전·후 발생시험)을 고려
- **강화된 출산 전·후 발생시험**
 - 자연 분만 시 임신 결과에 대한 평가 수행
태아의 생존능력, 외형적 기형, 골격에 미치는 영향(예, X-ray로 평가), 부검 시 내장 형태
 - 선택한 용량 수준에 대한 과학적 타당성이 있다면 대조군과 단일 용량군을 이용하여 시험 수행 가능

생식 및 발생독성 시험

❖ 시험 시기

✓ 설치류 또는 토끼가 관련종일 경우 : ICH M3(R2) 참고

✓ 영장류가 유일한 관련종인 경우

임신 예방에 각별한 주의를 기울인다면 3상 시험 중에 배·태자발생독성 시험 또는 강화된 출생 전·후 발생시험을 실시, 보고서는 판매허가 신청 시에 제출

시험의뢰자가 임상시험 중에 임신 예방에 충분한 주의를 기울일 수 없을 경우에는 배·태자발생시험의 종합 보고서 또는 강화된 출생전·후 발생시험의 중간 보고서를 3상 시험 개시 전에 제출

의약품이 영장류에서만 유일하게 약리학적으로 활성이 있고 그 작용기전 때문에 배·태아 발생에 대한 심각한 우려가 제기될 경우 영장류를 대상으로 한 발생독성시험을 요구하지 않고 허가사항에 그러한 우려를 반영해야 하며 가임기 여성의 투여를 피해야 함

기타

❖ 항체형성

- 동물에서의 면역원성 평가는 시험 결과의 해석을 돕고 이후의 시험 설계를 개선하기 위해서만 수행
- 동물실험에서 사람 또는 인간화된 단백질의 면역원성 가능성을 예측하는 측면에서는 그러한 분석이 보통 적절하지 않음
- 비임상 시험에서 항-약물 항체의 측정이 필요한 경우
 - (i) 약력학적 활성의 변화 증거,
 - (ii) 약력학 평가 지표의 부재 시 약물동태에서의 예상치 못한 변화 또는
 - (iii) 면역 매개 반응의 증거(면역 복합체 질환, 혈관염, 아나필락시스 등).

❖ 국소 내성시험

- 단회 또는 반복 투여 독성 시험을 통해 평가할 수 있으며, 이럴 경우 별도의 국소 내성시험을 실시 불필요

기타

❖ 면역독성 시험

- 다양한 신호전달경로와 연결되어, (예를 들면) 다양한 생리학적 효과를 유도하는 표적 또는 면역계에서 흔히 관찰되는 바와 같이 공통적으로 발현되는 표적을 포함하는 작용기전
- 생리학적 피드백 기전(면역계 또는 혈액응고 시스템에서처럼)에 의해 충분히 조절되지 않을 수 있는 효과의 증폭을 유도하는 것을 포함하는 생물학적 캐스케이드 또는 사이토카인 분비. 이른바 사이토카인 유리 증후군은 조절되지 않은 사이토카인의 분비(예, 인터류킨-6, 종양괴사인자 또는 인터페론 감마)를 특징으로 한다. 한 예로 CD3 또는 CD28 작용제를 예로 들 수 있다. 심각한 경우에는 치명적 결과를 유발할 가능성이 있는 사이토카인 폭풍(과사이토카인혈증)을 유도할 수 있다.
- 어떤 유전자재조합의약품이 사이토카인 분비 증후군을 유도할 면역조절능력이 있는지 예측하기 위해 현재 이용할 수 있는 시험 : 전혈분석, 말초혈액 단핵세포 기반 분석 및 생체모사 세포 모델이 포함

기타

❖ 조직 교차 반응성 시험

- 표적분포에 대한 지식을 보완할 수 있는 유용한 정보를 제공
- 예상하지 못한 결합 가능성에 대한 정보도 제공
- 사람 조직에 예상치 못한 결합(즉, 교차 반응성)이 있을 경우, 비임상 독성 시험을 위해 선택한 동물 종의 선택 조직에 대한 조직 교차 반응성 평가는 전임상 독성 시험과 함께 잠재적 상관관계 유무에 대한 보충정보를 제공

❖ 불순물

- 임상 시험 보다 제조 및 품질관리 공정에 의존하는 것이 바람직

기타

1. 항암 유전자재조합의약품

- **임상시험 시작 용량**

- MABEL 방법을 고려

- **시험 기간**

- 3개월

- **생식발생 독성**

- 허가신청 시 배-태아 독성시험 자료를 제출
- 수태능 시험과 출생 전후 독성시험은 일반적으로 진행암 환자 치료용 유전자재조합의약품의 임상시험 또는 허가를 위해 요구되지 않음

기타

2. 단클론항체

- 항원 특이성, 보체 결합, 의도한 표적이 아닌 사람 조직에 대한 반응성 및/또는 세포독성을 포함하여 항체의 면역학적 특성을 상세히 설명
- 외래성 표적(세균, 바이러스 표적 등)을 겨냥하는 단클론항체 및 기타 관련 항체 제품의 경우, 한 종 대상(시험의뢰자가 타당성을 증명한 종 선택) 단기(예, 2주) 안전성 시험을 고려. 생식독성시험을 포함한 추가 독성 시험은 필요하지 않음.

항체-약물/독소 결합체

- 항체-약물/독소 결합체의 안전성 평가를 위해 2종이 사용되었으면, 비결합 독소 (unconjugated toxin)에 대한 추가적인 단기시험 또는 단일군에 대한 시험을 최소 1종(설치류)에 대해 실시

심사 사례 - 데노수맙

- ❖ 제품명 : 프로리아프리필드시린지(글락소스미스클라인)
- ❖ 허가일 : 2014.9.29.
- ❖ 효능효과 : 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료, 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료 등
- ❖ 용법용량 : 이 약 1 시린지(데노수맙 60 mg)를 매 6개월마다 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다.
- ❖ 작용기전
 - fully human IgG2 monoclonal antibody
 - receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ligand (RANKL)에 결합하여 RANK와 RANKL의 상호작용 저해
 - ※ RANKL – osteoclasts의 생성, 기능, 생존 관련 pathway의 mediator

심사 사례 - 데노수맙

❖ 약리시험

- 사람 RANKL에 대한 해리 평형 상수 = 3×10^{-12} M
- 데노수맙은 TRAIL(DR4 or DR5), TNF- α , TNF- β , 또는 CD40L에 결합하지 않음
- 데노수맙은 인간 및 비인간 영장류의 RANKL에 결합하여 그 활성을 중화시키나, 설치류 RANKL에는 결합하지 않음
- 성숙 및 난소를 절제한 원숭이에 데노수맙을 투여하였을 때, 가골 및 뼈의 질량, 밀도 및 강도가 신속하고 유의하게 증가하였으며, 이는 예상되는 약력학적 효과와 일치
- huRANKL Knock-in 마우스의 닫힌 대퇴 골절을 대상으로 한 데노수맙의 투여는 가골의 파골세포 수 감소를 수반한 가골 면적 및 사이토카인의 증가를 유도하였으며, 골절 부위의 물리적 완전성을 감소시키지 않고 가골의 재형성(remodeling)을 지연
- 신생아 랫드에서 RANKL를 억제하면, 뼈 질량과 강도가 증가하고 치아 돌출이 억제되며 뼈의 종단 성장이 억제됨. 이는 RANKL 억제를 중단 후 부분적으로 회복됨

심사 사례 - 데노수맙

❖ 독성시험

- 반복투여 독성시험
 - C. monkey 주 1회 간격 4주 투여(0, 0.1, 1.0, 10mg/kg), 월 1회 간격 12개월 투여(0, 1, 10, 50mg/kg) 시 최고 용량에서도 독성이 확인되지 않았으며 약리작용에 의한 골밀도, 골 미네랄 증가 관찰 (NOAEL = 10, 50 mg/kg)
- 수태능 및 배태자 발생시험
 - C. Monkey에 주1회 투여(0, 2.5, 5, 12.5, 10mg/kg)시 독성 확인되지 않음 (NOAEL = 12.5 mg/kg)

심사 사례 - 라무시루맙

- ❖ 제품명 : 사이람자주10밀리그램/밀리리터(한국릴리(유))
- ❖ 허가일 : 2015.4.15
- ❖ 효능효과 : 플루오로피리미딘 또는 백금을 포함한 항암화학요법 도중이나 이후에 질병이 진행된 진행성 또는 전이성의 위 또는 위식도 접합부 선암 환자에게 단독요법 또는 파클리탁셀과 병용요법으로 사용
- ❖ 용법용량 : 2주마다 8 mg/kg을 약 60분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여
- ❖ 작용기전 : 사람 VEGF2에 특이적으로 결합하여 angiogenesis 억제

심사 사례 - 라무시루맵

❖ 약리시험

- 라무시루맵은 KDR에 용량 의존적으로 결합하며 마우스 Flk-1에는 비 결합
- 라무시루맵은 VEGF2에 특이적이며 VEGF1 또는 VEGF3에는 결합하지 않음
- 라무시루맵은 무흉선 마우스에 투여한 인체 내피 콜로니 형성 세포에 의한 혈관 신생을 저해
- DC101(mouse surrogate antibody)은 인체 위암 이종 이식 모델(NCI-N87, MKN-45)에서 종양 증식을 유의하게 억제함
- DC101은 서로 다른 일차 사람 위암 피하 이종이식 모델을 이용한 17개의 시험 중 7개에서 50% 미만의 대조군 대비 시험군의 종양 성장 억제 유도
- DC101은 인체 위 암종 MKN-45 종양 모델에서 40일 째 생존동물의 종양 크기 변화 측정 시, 파클리탁셀과 병용투여 시 단독투여보다 종양크기 감소

심사 사례 - 라무시루맙

❖ 독성시험

- 원숭이에 5주 반복투여 독성시험(0, 4, 12, 40 mg/kg) 시 시험물질에 의한 영향 없었음(NOAE = 40mg/kg)
- 원숭이에 39주 반복투여 독성시험(0, 5, 16, and 50 mg/kg) 시 신장 및 성장판에 시험물질에 의한 병변 확인되었으며 NOAE는 확인되지 않음
- VEGF/VEGFR-2 신호전달이 생식 및 발생에 미치는 영향과 관련된 문헌자료들을 근거로 생식·발생독성시험은 별도로 실시하지 않음

감사합니다.

Tel : 043)719-3502

E-mail : h4611@korea.kr