



식품의약품안전처

Ministry of Food & Drug Safety

항체의약품 1상 임상시험 설계 시 고려사항

2015.05.21.

김 영 은

유전자재조합의약품과



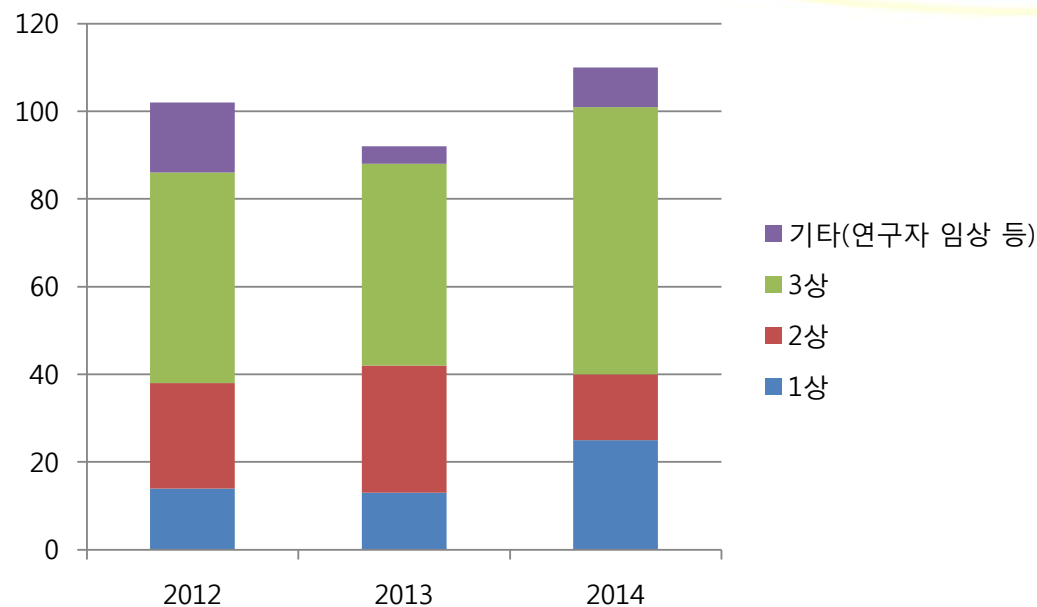
목 차

- I 유전자재조합의약품의 임상시험 현황.....●
- II 임상시험 설계 시 전반적인 고려사항.....●
- III 1상 임상시험 설계 시 고려사항.....●
- IV 항암제 1상 임상시험 심사 사례.....●

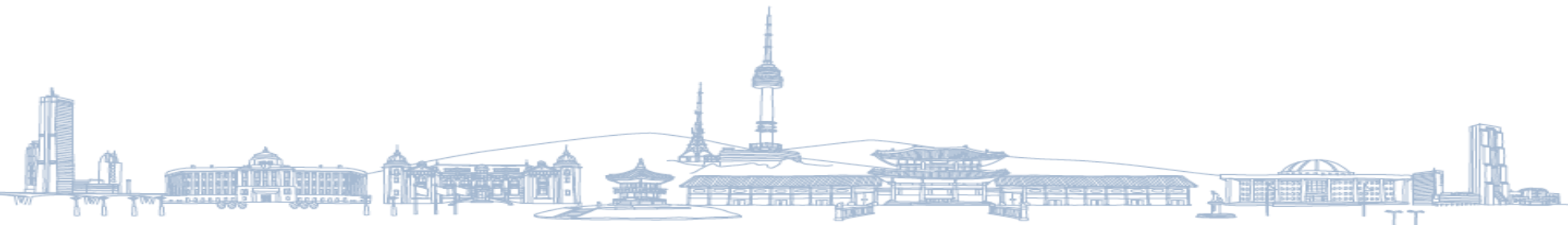


I. 유전자재조합의약품의 임상시험 현황

➔ 최근 3년간 임상시험 승인* 현황(2012~2014)

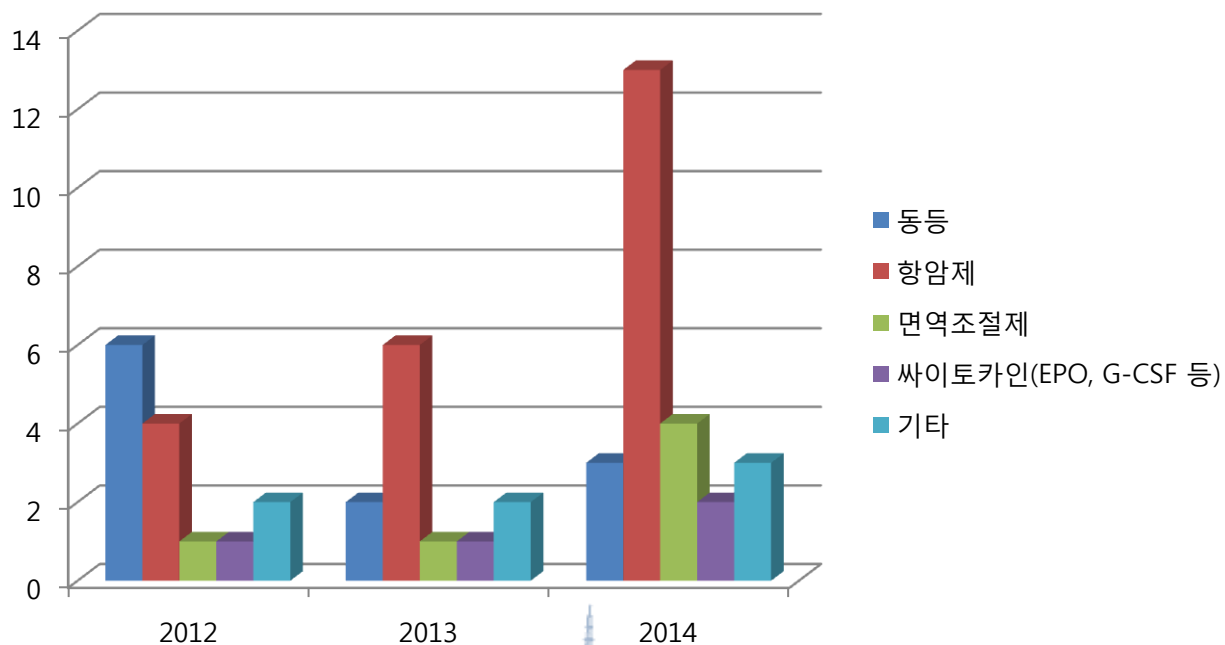


* 임상시험 승인 및 임상시험 추가 건에 대하여 분석함



➔ 1상 임상시험 현황(2012~2014)

- 1상, 1/2a상 포함하여 분석하였음
- 항암제에 대한 1상 임상시험이 증가 추세



II. 임상시험 설계 시 전반적인 고려사항

- 작용기전이 무엇인가
- 어떤 적응증을 목표로 할 것인가
- 개발하고자 하는 물질의 특성



임상시험 계획서에 포함되어야 할 사항

1. 임상시험의 명칭 및 단계
2. 임상시험실시기관의 명칭 및 주소
3. 임상시험의 책임자, 담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명
4. 임상시험용 의약품 등을 관리하는 약사의 성명 및 직명
5. 임상시험을 하려는 자(임상시험 의뢰자)의 명칭 및 주소
6. 임상시험의 목적 및 배경
7. 임상시험용 의약품 등의 코드명이나 주성분의 일반명, 원료약품 및 그 분량, 제형 등
8. 대상 질환
9. 시험대상자의 선정기준, 제외기준, 목표한 시험대상자의 수 및 그 근거
10. 임상시험의 기간
11. 임상시험의 방법(투여·사용량, 투여·사용 방법, 투여·사용 기간, 병용요법 등)
12. 관찰항목, 임상검사항목 및 관찰검사방법
13. 예측 부작용 및 사용상의 주의사항
14. 시험대상자의 임상시험 참여 중지·탈락 기준
15. 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법(통계분석방법 등)
16. 부작용을 포함한 안전성의 평가기준, 평가방법 및 보고방법
17. 시험대상자 동의서 양식
18. 피해자 보상에 대한 규약
19. 임상시험 후 시험대상자의 진료 및 치료기준
20. 시험대상자의 안전보호에 관한 대책
21. 그 밖에 임상시험을 안전하게 과학적으로 실시하기 위하여 필요한 사항

임상시험의 단계

임상시험의 종류	임상시험의 목적	예
임상약리 시험	<ul style="list-style-type: none"> • 내약성 평가 • 약동학과 약력학 정의/서술 • 약물대사와 상호작용 조사 • 치료효과 추정 	<ul style="list-style-type: none"> • 용량-내약성 임상시험 • 단독과 반복투여에 따른 약동학/약력학 임상시험 • 약물 상호작용 임상시험
치료적 탐색 임상시험	<ul style="list-style-type: none"> • 목표 적응증에 대한 탐구 • 후속시험을 위한 용량추정 • 치료적 확증시험을 위한 시험설계, 평가항목, 평가방법에 대한 근거 제공 	<ul style="list-style-type: none"> • 대리 약리학적 평가 또는 임상적 평가방법을 사용하여 잘 정의된 소수의 환자에서의 비교적 단기간에 걸친 초기 임상시험 • 용량-반응 탐색 임상시험
치료적 확증 임상시험	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 입증/ 확증 • 안전성 자료 확립 • 임상적용을 위한 이익과 위험의 상대평가 근거 제공 • 용량과 반응에 대한 관계 확립 	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 확립을 위한 적절하고 잘 통제된 임상시험 • 무작위 배정에 의한 용량-반응 임상시험 • 안전성 임상시험 • 이환율/사망률을 위한 임상시험 • 비교적 간단한 대규모 임상시험 • 대조군을 이용한 비교 임상시험
치료적 사용 임상시험	<ul style="list-style-type: none"> • 일반 또는 특정 대상군/환경에서 이익과 위험에 대한 이해 • 흔하지 않은 이상반응 확인 • 추천되는 용량을 확인 	<ul style="list-style-type: none"> • 대조군을 이용한 유효성 임상시험 • 이환율/사망률에 대한 임상시험 • 부가적인 평가항목에 대한 임상시험 • 비교적 간단한 대규모 임상시험 • 약물경제학적 측면의 임상시험

임상시험의 목적 및 배경

- **임상시험의 목적**

- 어떤 환자군에서 : 대상 환자군
- 어떤 지표를 통하여 : 평가변수
- 무엇을 확인하고자 한다 : 안전성, 용량탐색, 우월성, 비열등성 등

- **대상질환**

- 대상질환에 대한 개요 : 대상질환의 특징, 표준치료 방법(현존하는 약물), 예후
- 대상질환 선정 사유 : 해당 질환에서의 Target 발현 정도, 해당 질환에 대한 Unmet need 등

- **임상시험의 배경**

- 임상시험용의약품의 비임상 및 임상시험 결과를 통한 해당 임상시험의 수행 사유

임상시험의 선정기준/제외기준

- **임상시험 대상자 선정이 적절한가?**

- 대상군을 선정한 사유가 타당한가(예: 해당 유전자의 발현여부 등)
 - ※ 개발 초기에는 유전자의 발현 정도와 반응성 연구를 위하여 유전자 발현 여부에 상관없이 연구하는 경우 있음.
 - 연구 결과에 따라 다음 단계 임상시험에서 해당 유전자의 발현 여부, 발현 정도에 따라 대상군을 축소
- 대상자의 치료기회를 빼앗지는 않는가
(예 : 항암제의 경우 임상시험 초기에는 표준치료에 실패한 환자를 대상으로 하여 안전성 유효성 정보를 획득함)
- 시험약 뿐만 아니라 대조약의 특성도 고려하여 선정·제외기준을 설정할 것

목표한 시험대상자의 수 및 그 근거

- **대상자 수 선정이 타당한가?**

- 특히 3상 임상시험의 경우 통계적 가설 설정 중요
- 1종 오류, 검정력
- 대조군/시험군의 예상 효과 설정 근거
- 시험대상자 수 설정 시 사용된 수식에 대한 타당성

임상시험의 방법(용법용량, 병용요법 등)

- **대조약의 선정이 타당한가?**
 - 해당 질환 환자의 표준치료로서 타당하여야 함
- **임상시험 디자인은 타당한가?**
 - 3상 임상시험의 경우 무작위배정, 이중눈가림을 권고
 - 층화인자는 타당하게 설정되어 있는가
 - 시험약+표준요법 vs 표준요법인 경우 우월성을 입증해야 함
- **임상시험의약품의 용법용량이 타당한가?**
 - 1상 임상시험 용량은 비임상시험 자료 등을 이용하여 설정할 것
 - 2상과 3상 임상시험은 기존의 임상시험에서 얻은 자료를 활용하여 용법용량을 선정

임상시험 참여 중지·탈락 기준

- **임상시험용의약품의 투여 중단 기준**
 - 이상반응 등
- **대상자의 임상시험 중단 기준**
 - 환자의 동의 철회
 - 시험자가 환자에게 시험약을 중단하는 것이 최선으로 판단
 - 치료 실패
 - 금지된 치료의 필요
 - 임상시험 순응도 등
 - 위약을 사용하는 임상시험에서는(예 : 인슐린) 환자의 상태가 나빠질 경우에 대한 구체적인 중단 기준 설정
- **임상시험 또는 시험기관의 중단 기준**
 - 의뢰자의 결정
 - 임상시험계획서를 잘 준수하지 않는 경우 등

효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법

- **평가변수가 타당한가?**

- 3상 임상시험의 경우 임상적으로 의미가 있는 최종적인 결과변수를 일차 평가변수로 사용할 것

※ 2상과 3상 평가변수는 다를 수 있음

- **평가변수에 대한 통계분석방법이 타당한가?**

- 결측치 처리 등 통계분석 방법의 적절성에 대한 검토 시행
- 분석대상군 설정의 타당성(ITT, PP 등)

시험대상자 동의서

- **임상시험 동의서 및 피해자 보상규약**

- 대상자가 임상시험을 통해 얻을 수 있는 이익이 없을 경우
명기
- 선택할 수 있는 다른 치료방법이 있을 경우 명기

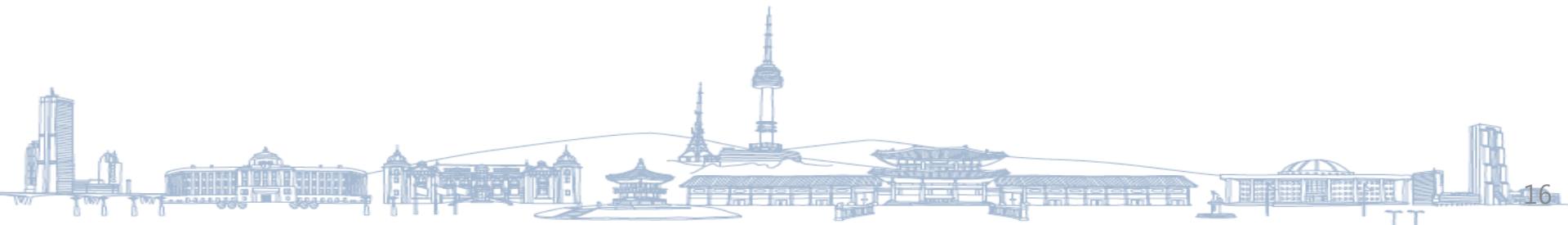
기타 사항

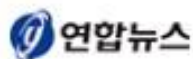
- 임상시험 실시를 위한 세부사항
 - 방문 허용기간
 - 재스크리닝 허용가능 여부

III. 1상 임상시험 설계 시 고려사항

- First in Human 임상시험

→ 특히 **안전성**이 중요





<英서 신약임상실험 부작용.. "코끼리처럼 변해"> (종합)

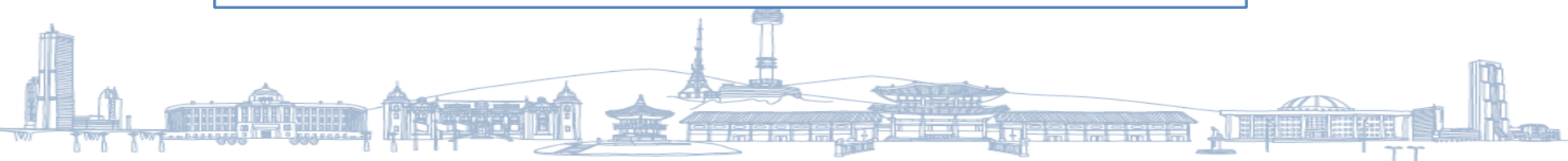
기사입력 2006-03-16 09:34 | 최종수정 2006-03-16 09:34



(서울=연합뉴스) 영국 런던의 한 병원
에서 신약 임상실험에 참여한 뉴질랜드인 등 6명이 중태에 빠졌다고 CNN
인터넷판이 15일 보도했다.

실험 참가자들은 15일간에 걸친 시험
을 시작하기 전까지만 해도 몸이 좋고
무척 건강했으나 지금은 모두 장기손
상으로 중환자실에서 치료를 받고 있
다며 이들 가운데 2명은 생명이 위독
한 상태다.

특히 이 가운데 1명은 목과 머리가 정상때보다 3배 가량 퉁퉁 부어 올라 그의
상태를 본 친구가 '코끼리 인간'처럼 변했다고 전했다.

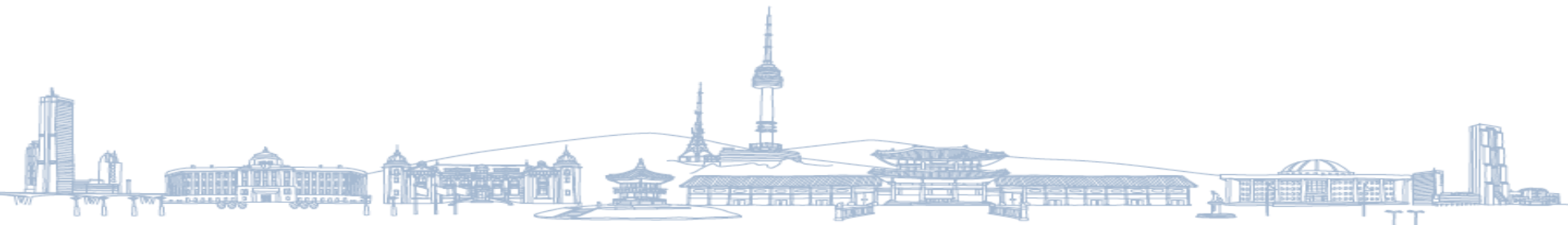


TGN1412

- **TGN1412** : CD28*에 결합하는 인간화 단클론항체
(T세포 agonist로 작용)

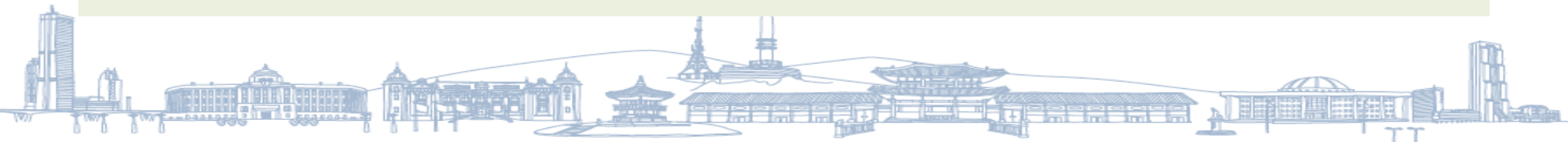
* CD28 : T세포의 표면에 존재하며 면역반응을 매개

- **개발사** : TeGenero
- **목표 적응증** : B세포림프종, 자가면역질환 등



제기된 문제들

- 이전에 사람에게 투여한 적이 없는 계열(New class)의 약물을 왜 모든 환자에게 동시에 투여하였는가
- 대상자에게 정확하고 적절한 정보를 제공하였는가
- 건강한 사람에게 투여하는 것이 타당한가
- 제형이나 불순물 등의 문제는 없었나
- Rat와 monkey를 이용한 시험에서는 이상반응 없었는가



TGN1412의 비임상시험 결과

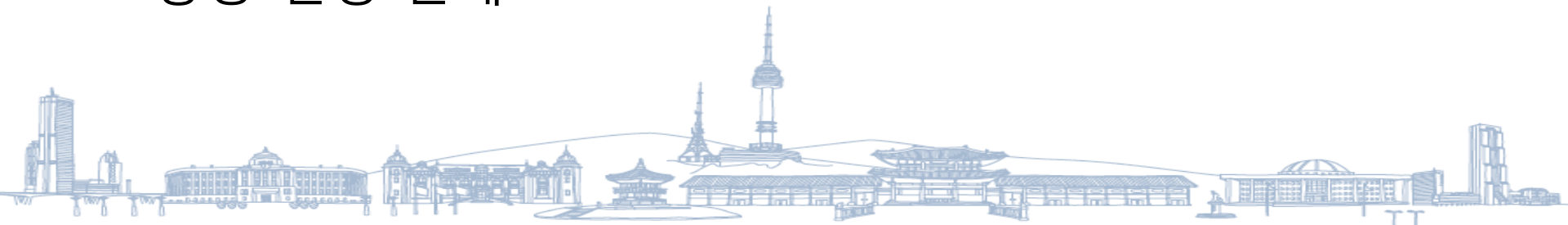
- 규정에 적합한 비임상시험 자료를 제출하였음
- rat와 monkey(rhesus, cynomolgus) 에서는 이상반응 나타나지 않았음
 - 임상시험시 동물에서 안전하다고 판단된 용량보다 500배 적은 용량을 투여하였음
 - Rat에서는 낮은 결합력 나타냄
 - 원숭이에서 사람과 동일한 CD28 결합력을 나타내었음. 사람과 원숭이의 CD28은 높은 구조유사성을 보임

⇒ T세포 반응을 유도하는 용량의 중간 차이, 하위 신호전달 체계가 사람과 다를 가능성..

In vitro human 연구 부족

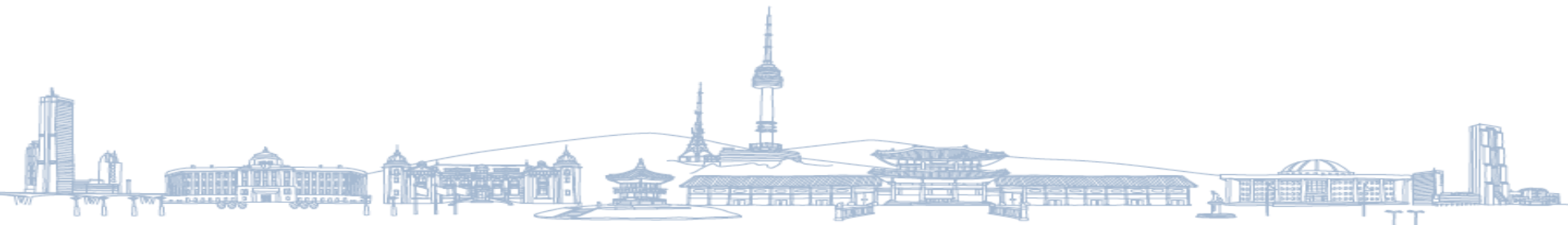


- **약물의 작용기전**이 다음과 같은 경우 더 주의가 필요
 - 여러가지 하위 신호전달 체계에 영향을 미치는 경우
 - 면역 시스템, 혈액응고 시스템 관련되는 경우
 - 새로운 기전, 새로운 주성분
- **Target의 특성**에 대한 고찰
 - 조직 분포, 질환에 따른 발현 정도, polymorphism 등
- **관련 동물종의 선정**
- **비임상에서 약동학, 약력학에 대한 충분한 연구**
 - 용량-반응 관계



특히 First in Human 임상시험에서는

- 시작 용량 설정에 대한 타당성
 - 적절하고 충분한 비임상 시험 자료에 근거
- 위험을 완화하기 위한 설계
 - 예) 새로운 용량 투여시 한 명에게 먼저 투여하고 충분히 관찰 후 다음 환자 투여
- 대상자는 위험을 충분히 인지하고 시험에 참여하도록 해야 함
- 이상반응이 나타날 경우 시험자가 적절한 조치를 취하고, 관련 정보를 수집하는 것이 중요함
- IRB, 대상자동의서, 피해자보상규약 등 명확히 문서화 필요



FIH 1상 임상시험의 용법용량 설정

- 시작 용량 설정

- 사람에게 대한 투여경험이 없음 \Rightarrow in vivo 및 in vitro 시험자료에 근거
 - 반복투여 독성시험 자료
 - 동물 약동학 자료
 - In vivo 효력시험 자료
 - In vitro 시험자료

① 비임상시험에서 얻어진 **NOAEL** 용량을 Human Equivalent Dose로 변환하고 Safety factor를 적용

② **MABEL**(Minimal Anticipated Biological Effect Level) approach :
사람에서 최소한의 생물학적 효과를 나타내는 예상 용량 설정

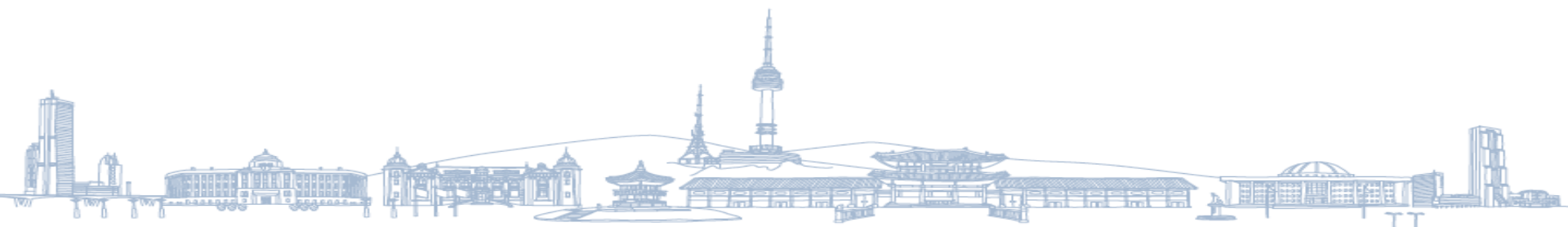
※ 관련 동물종이 없는 경우 등 : 판단이 가능한 다양한 시험 수행을 통하여 자료 마련(설치류 동형(ortholog) 단백질 사용 등)

\Rightarrow 식약처와 상담 필수

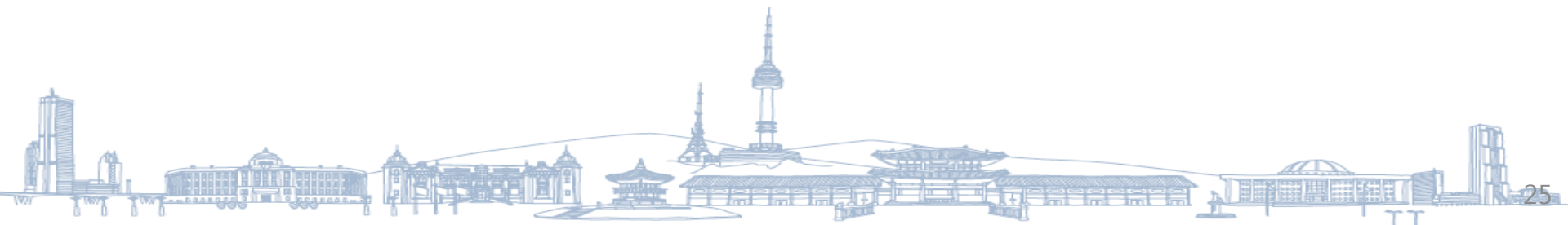


참고자료

- » **EMA** : Guidance on Strategies to Identify and Mitigate risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products
- » **FDA** : Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers
- » **ICH** : Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals(S9)



IV. 항암제 1상 임상시험 심사 사례



항암제 1상 임상시험의 특징

- **항암제 1상 임상시험은 주로 환자를 대상군으로 선정**
 - 일반적으로 항암제는 독성 때문에 환자군을 1상 임상시험 대상군으로 선정하는 경우 많음
 - 환자군과 건강한 성인 간에 Target 발현 빈도에 차이가 있음
단클론항체의약품의 경우 목적하는 Target이 환자군에서 주로 발현되는 경우 많음.
- **초기 유효성 탐색**
 - 최근에는 1/2a상으로 계획하여 안전용량 연구 후 초기 유효성을 탐색하기 위한 디자인도 많이 사용하고 있음

항암제 1상 임상시험 심사 사례

○ 단클론항체 항암제의 1상 임상시험 사례입니다.

제목

- 진행성 고형암 환자를 대상으로 한 다기관, 공개, 용량증량 1상 임상시험

대상군

- 표준요법 후에 진행되었으며 가능한 표준요법이 없는 진행성 고형암 환자 (약 33명)

디자인

- 용법 : 시험약 단독투여, IV 투여
- 기간 : 6주(1주 간격 4주기+2주 관찰기간)
- 효과가 있을 경우(SD 이상) 추가투여 고려(질병 진행시까지)
- 설계 : 3+3 용량증량, MTD가 정해지면 해당 용량에 12명의 환자를 추가 등록

항목	내용	비고
임상시험 목적	<p>일차 목적 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 안전성 프로파일 및 MTD 파악 <p>이차 목적 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 약동학 평가 - 면역원성 평가 - 항종양 효과 평가 <p>삼차 목적 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 약력학 평가 	
대상자 수	<p>약 33명</p> <ul style="list-style-type: none"> - 용량증량 21명 - MTD용량 추가등록 12명 	
용량	<p>2mg/kg → 4mg/kg → 6mg/kg → 8mg/kg → 10mg/kg → 13mg/kg → 16mg/kg</p>	<p>먼저 투여한 일부 용량군에 대한 약동학 분석 실시</p>
용량 증량	<p>최초의 1명을 먼저 등록 최초 1명이 4주간 grade 2 이상의 독성을 나타내지 않을 경우 다음 환자 등록, 독성이 나타날 경우 6주 시점에 다음 환자 등록</p>	

항목	내용	비고
선정/제외기준	<ul style="list-style-type: none"> - 측정 가능한 고형암 존재 - 적절한 혈액학적 기능, 간 기능, 신기능 - 피임 - 최근의 수술, 화학요법, 방사선 요법에서 회복 - 28일내 화학요법 투여시 제외 - 3년 내의 다른 악성종양 질환의 경우 제외 - 치료가 필요한 감염 등 질환 있는 경우 제외 - 임상시험용의약품의 기전과 관련된 질환 제외 	
평가변수	<ul style="list-style-type: none"> - 안전성 : 이상반응, 실험실 검사 수치, 활력 징후, ECG 등 - 유효성 : RECIST에 따른 ORR, best ORR, 종양반응 기간, 진행까지의 시간, SD의 기간 - 약동학 : 임상시험용 의약품 농도 - 면역원성 : 항약물항체 측정 - 약력학 : DNA, RNA, 혈중 단백질 target 농도(작용기전 연구 및 약물의 효과나 안전성 예측 지표 발견을 위함) 	



항목	내용	비고
시작 용법용량 설정 근거	<ul style="list-style-type: none"> - 반복투여 독성시험(원숭이) : 전반적으로 내약성 좋았음. · NOAEL 40mg/kg → 사람 용량으로 환산 시 약 13mg/kg였으며 safety factor 6 적용 시 대략 2mg/kg - 설치류 이종이식 동물모델 시험 결과 목표 혈청 농도는 20µg/mL였음. 비임상 PK/PD 분석 시 목표한 Ctough 농도를 유지하는데 필요한 용량은 2~16mg/kg안에 위치할 것으로 예상 - 원숭이의 PK 분석 결과는 1주 간격 투여에 적합하였음 	
대상자 동의서	<ul style="list-style-type: none"> - 사람에게 투여한 적이 없는 약물임을 명확히 할 것 - 비임상시험 결과 - 유사기전 약물을 통하여 예상되는 이상반응 등 관련 정보 제공 	





감사합니다.

Thank you for your attention!

yekim924@korea.kr

