



신약 개발 overview 및 글로벌 환경 변화

한승훈

AIMS
BioScience

신약 개발 overview 및 글로벌 환경 변화

Seunghoon Han

2022. 11. 30





— 신약이 다 같은 신약이 아니라고?

신약은 모두...
새로운 물질을 함유한 의약품일까?

의약품은 제품 별로 허가된다.

- 활성성분 별로 허가되지 않음
- 의약품은 제품이다.
 - 활성 성분 + 부형제 등
 - 의약품은 제품 별로 허가된다.



기존 제품과 성분 하나만 달라도 신약일 수 있다.

- 활성성분에 관한 기초적 임상사용 정보가 있을 수 있다.
- 개발 전략 및 시험 목적은 변경된 제품 요소에 따라 달라진다.

Composition	Quantity (mg)
Metoprolol tartrate	20
Soluble starch	5
Polyvinylpyrrolidone	4
Magnesium stearate	3
Talc	3
Sunset yellow	2
Di-calcium phosphate	63

표 2: 유형에 따른 대표적인 개량신약의 특징 및 성과

종류	오리지널 개발사/제품	개량신약 개발사/제품	개량신약특징	개량신약성과
구조변형 (염변경)	GSK Carvedilol (Coreg®)	GSK Carvedilol phosphate (Coreg CR®)	Carvedilol 인산염을 이용한 제어방출 제제화로 복용편의성 제공	하루 2회복용을 1회 복용화하여 임팩트 획득 및 제네릭과 차별화
구조변형 (이성체)	AZ Omeprazole (Losec®)	AZ Esomeprazole (Nexium®)	대사안정성이 큰 S-이성체를 취하여 효력증진 및 부작용 감소	특허만료되는 Losec®을 Nexium®으로 교체하여 67억불의 거대 제품화
구조변형 (Prodrug)	Pfizer Gabapentin (Neurontin®)	XenoPort Gabapentin enacarb (Horizant®)	경구흡수도 증가 및 개체편차 줄이고 지연방출 제형화	Astellas에 기술이전, 하지불안증 및 대상포진 후신경통 신규응도 허가
신규제제 (제제기술)	Bayer Nifedipine (Adalat®)	Alza Oros Technology (Adalatoros®)	상투입 이용한 제형화 기술로 부작용 감소 및 1회 1회 복용화	Bayer에 기술이전, 2004년 약 8억불 매출

AIMS BioScience 6

기존 허가제품이라도 추가 개발이 가능하다.

- 허가 내용과 다른 목적으로 사용되면 신약이다.
- 의약품 사용설명서(label) 자체가 허가 사항
 - 기존에 허가된 의약품이라도 사용설명서 내용 변경 시 추가 임상 진행
 - 적응증, 환자집단, 용량용법 등...

최초등록허가일: 2004.10.25 (20 mg, 40 mg), 2004.11.25 (10 mg), 2007.10.18 (80 mg)
 최종변경허가일: 2018.08.27

인공위탁품

리피토®정 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg
 (아토르바스타틴칼슘삼수화물)

[제조약품의 분할]

- 주요성분:
 - 10 mg 1 정 (103.00 mg) 중 아토르바스타틴칼슘 삼수화물(아토르바스타틴트라이수레이트 10 mg) (RP) 10.85 mg
 - 20 mg 1 정 (206.00 mg) 중 아토르바스타틴칼슘 삼수화물(아토르바스타틴트라이수레이트 20 mg) (RP) 21.70 mg
 - 40 mg 1 정 (412.00 mg) 중 아토르바스타틴칼슘 삼수화물 (아토르바스타틴트라이수레이트 40 mg) (RP) 43.40 mg
 - 80 mg 1 정 (824.00 mg) 중 아토르바스타틴칼슘 삼수화물 (아토르바스타틴트라이수레이트 80 mg) (RP) 86.80 mg
- 첨가제: 이소프로필알코올, 스테아르산마그네슘, 아세트산 유제, 오-페드라실론계(YS-1-7040), 유당수화물, 크로스카라멜로스나트륨, 인산칼슘, 폴리옥시비닐, 80, 페도세크로폴리염화물로스

[용량]

- 10 mg: 원제의 원형 일용조당량
- 20 mg: 원제의 원형 일용조당량
- 40 mg: 원제의 원형 일용조당량
- 80 mg: 원제의 원형 일용조당량

1

AIMS BioScience

AIMS BioScience 7

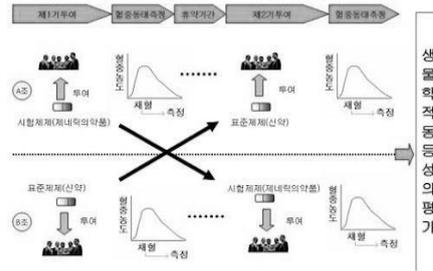
기존 제품과 하나라도 다르면 신약이다.

- 활성성분이 다르면...
 - 일반적인 신약(New molecular entity)의 개념
 - 인체-의약품 상호작용 관련된 모든 정보를 수집해야 함
- 염, 부형제 등 기타 제품 요소가 다르면...
 - 개량 신약이라 함
 - 활성성분에 대한 노출-반응 관계는 정립되어 있음
- 사용설명서가 다르면...
 - 신규 적응증 또는 환자 범위 확대(특수집단 등)
 - 시장 개척 또는 drug repositioning 등
 - 기초적 안전성 이외 효능 관련 다양한 정보 수집이 필요

AIMS BioScience

심지어는 “제네릭의약품”도 있다.

- 특허가 만료된 의약품에 대해 카피약을 개발하는 것
- “생물학적동등성시험”이라는 약동학적 동등성 평가로 허가
- 신제품이므로 기존제품과 상품명은 변경



요약

	NME 신약	개량 신약	적응증 변경	제네릭 의약품
활성 성분이 기존 제품과	다름	같음	같음	같음
제품의 구성이 기존 제품과	다름	다름	같음	같음
기존에 알려진 임상 정보	없음	노출-반응 관계	안전성	용량-노출-반응 관계
초기 임상시험 주요 목표	안전성	용량-노출 관계	안전성 및 효능	용량-노출 동등성

— 신약을 개발한다 함은...

- 기존에 시판 허가된 사항과 다른 특성을 가진
- 새로운 의약품(완제품)의 시판 허가 획득을 목적으로
- 인체에서의 안전성과 유효성에 관한 확증적 자료를 확보하기 위한 과정

AIMS
BioScience

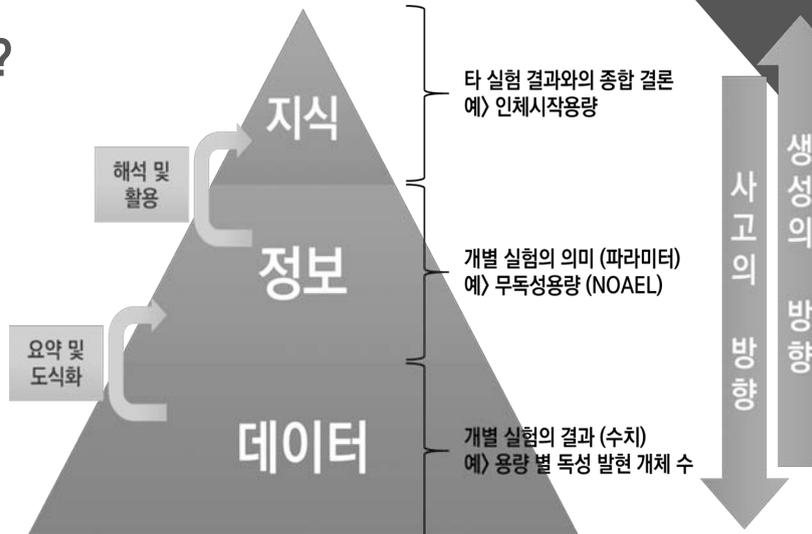
02 신약개발의 본질적 특성

신약 개발의 궁극적 목적

- 신약을 이용해 이윤을 창출함
 - 시판 허가를 받은 신약을 판매함 (marketing)
 - 시판 허가를 받을 수 있는 신약의 소유권을 타사에 양도함 (licensing-out)
- 이윤을 창출하기 위해서는 그러한 행위를 할 수 있는 근거가 필요!
 - 시판 허가의 근거
 - 타사가 소유권을 살 만한 근거
- 어떤 근거가 있어야 이윤을 창출할 수 있을까?



근거란?



신약개발은 근거 창출과 의사 결정의 순환 구조

- 궁극적으로 필요한 의사 결정:
“특정 신약의 시판을 허가해야 하는가?”



신약 개발 전 과정에서 확보된
후보물질 및 제형에 대한 지식 활용

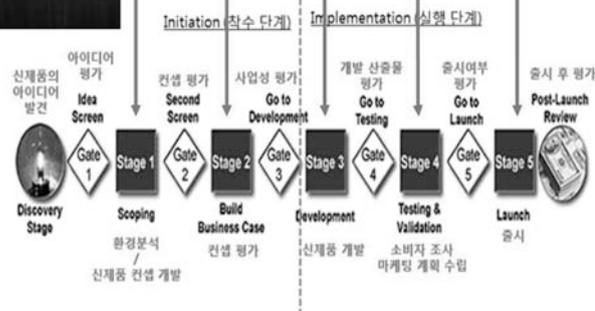
- 개발 중 주요 의사 결정
 - 특정 신약 후보물질의 소유권을 인수할 것인가?
 - 특정 신약 후보물질의 개발을 계속할 것인가?



해당 의사 결정 시까지 확보된
최선의 근거를 활용

신약 근거 창출이라 함은?

- 2차 산업적 개발의 개념

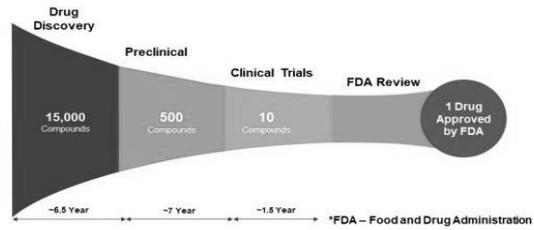


신약 근거 창출이라 함은?

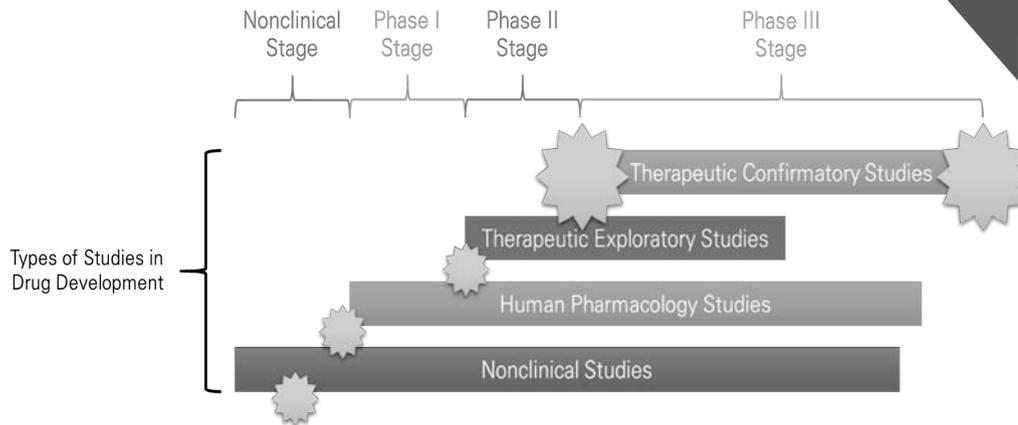
- 신약 개발은?: trial and error의 효용성이 떨어짐
 - 신약 개발은 근거 생성 작업이지, 물질을 변경하거나 개선하는 작업이 아님
 - 신약은 혼자 기능하지 않음: 기계와 다른 점 - 적용 대상(동물 or 사람)이 반드시 필요함
 - 신약의 핵심은 후보물질이며, 이러한 후보물질을 변경할 수 없음
 - 생물약제학(biopharmaceutics)적인 지식을 통해 일부 제형 개선은 가능



- 여러 개 후보물질을 동시다발적으로 평가하여 최선의 후보물질 선정
- 신약 개발은 후반부로 갈수록 비용 지출이 커지므로 적절히 후보 수 줄여야
- 개별 물질 기준으로 보면 당연히 성공/실패로 결과가 나옴

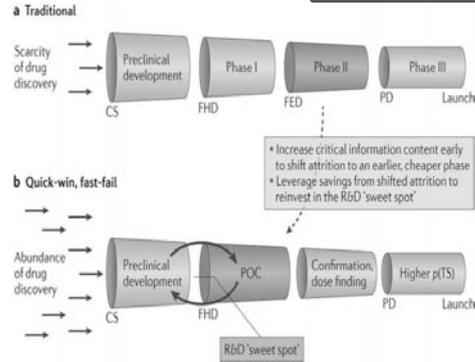


신약 개발 단계와 의사 결정 포인트



어떻게 해야 성공적인 신약 개발인가?

- 목표제품특성(target product profile) 확립!
- 단계 별로 의사 결정 목표를 사전 설정
 - 평가 대상 후보물질의 수 및 기간 (가장 빨리 진행하는 것이 좋다.)
 - 특정 단계에서 다음 단계로 이행 가능한 최소 충족 요건
- 단계 별 목표 달성을 위한 최선의 방법론 사전 설정
 - 최선의 비임상시험 종류 및 설계
 - 최선의 환자군 선정 및 임상시험 설계 등등



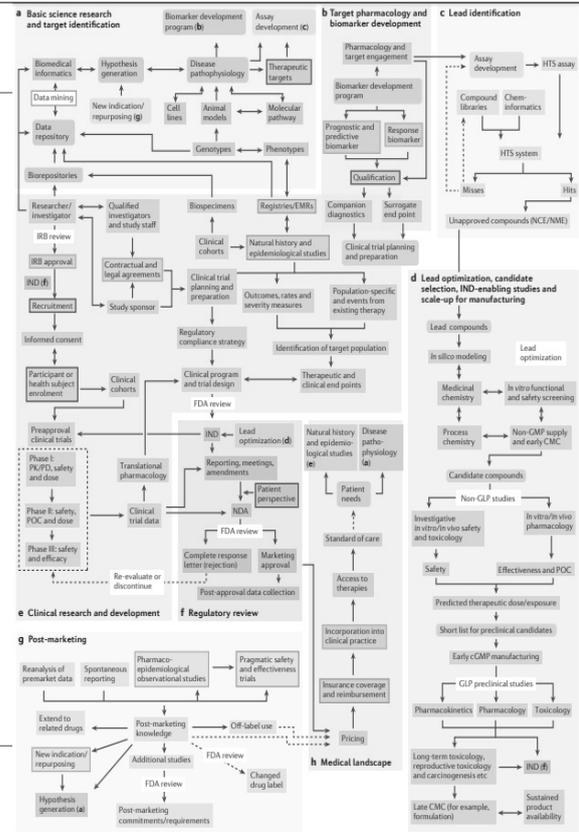
AIMS BioScience

신약 허가를 위한 근거의 종류

- 4DM map for small-molecule drug development

(Wagner J et al. A dynamic map for learning, communicating, navigating and improving therapeutic development. Nat Rev Drug Discov. 2018;17(2):150)

AIMS BioScience



AIMS BioScience

21

TPP는 어떻게 정의하는가?

이상적인 이야기를 하자면...

- 임상적 필요에 대한 이해가 우선되어야 함
- 실제 현장에서의 임상적 필요를 확인하기 위해 해당 분야 전문가와 많은 소통이 있어야 함
- 미충족 수요가 발생하는 원인에 대한 연구가 필요함
- 그러한 원인을 극복할 수 있는 대안이 필요함 (다른 target?, 더 나은 약동/약력학?)
- 대안은 구현할 수 있는 기술이 필요함

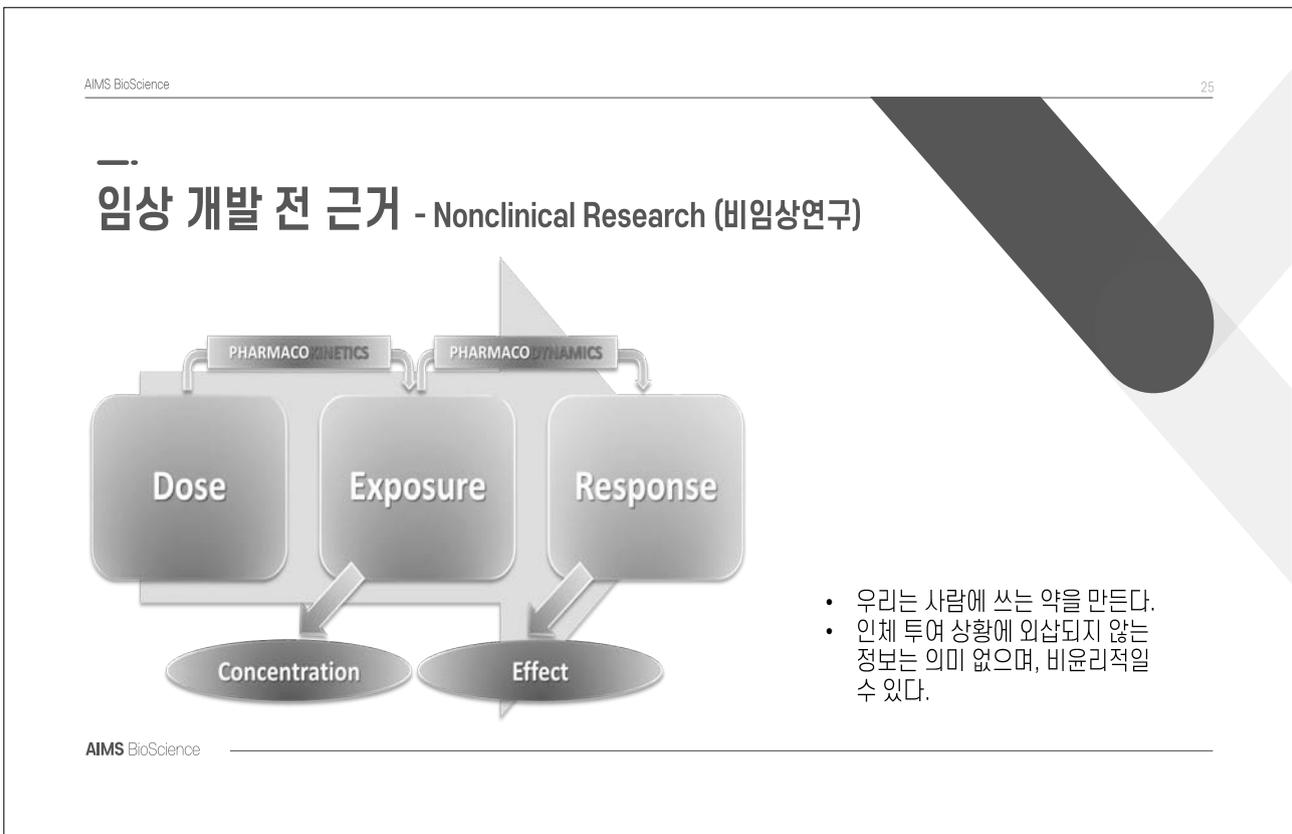
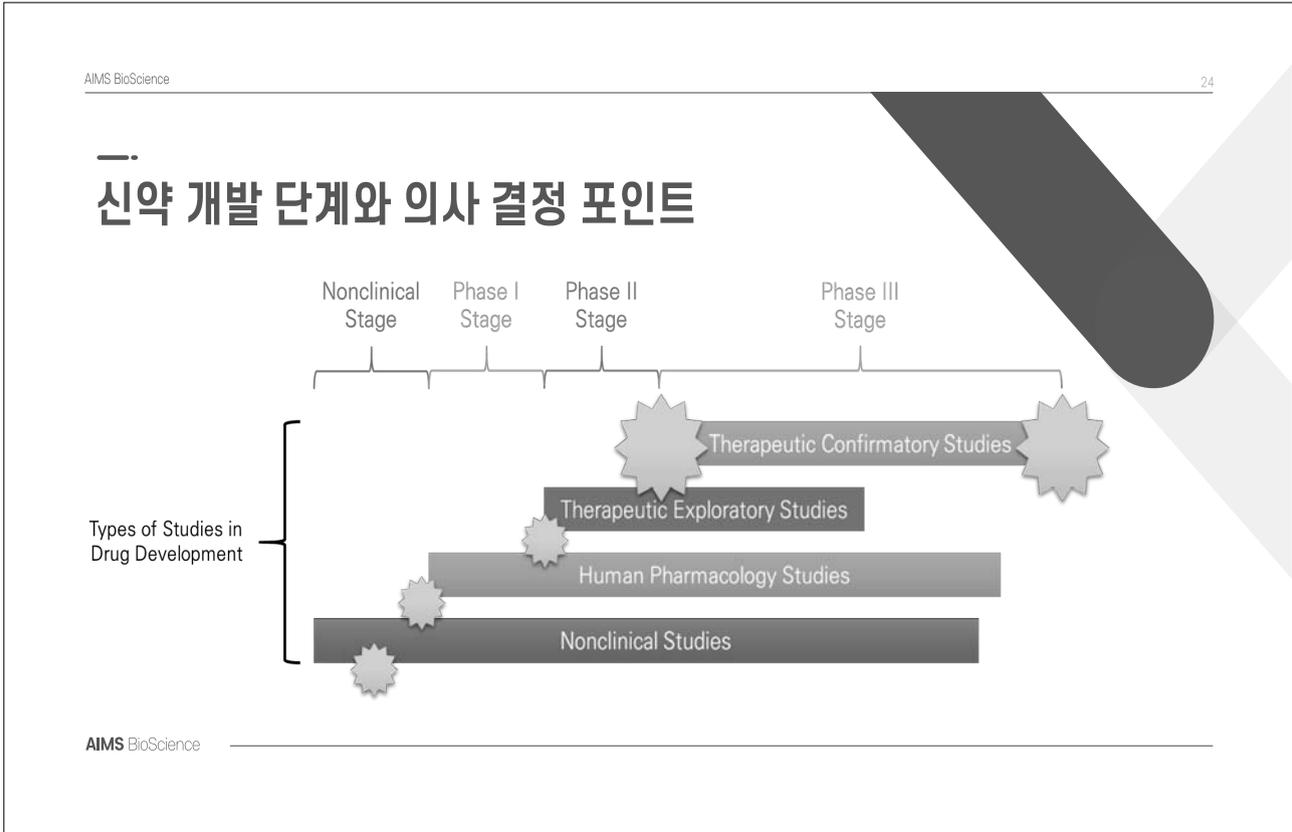
AIMS BioScience

— 후보물질은 어떻게 확보하는가?

Target Identification	Target Validation	Hit Generation	Hit to Lead	Lead Optimization
<ul style="list-style-type: none">개발하려고 하는 약물의 표적이 되는 생체 구조가 무엇인가를 확인	<ul style="list-style-type: none">확인된 표적의 병태생리학적 특성을 확인약물 개발을 위한 충분한 지식과 과학적 근거를 마련	<ul style="list-style-type: none">표적에 대한 선택적 <i>in vitro</i> 활성을 보이는 물질(Hit, 초기활성물질)을 발굴발굴된 물질에 대한 구조적, 기능적 분석을 통해 그 특성을 확인	<ul style="list-style-type: none">발굴된 초기활성물질 중 가장 적절한 물질을 선택하여 추가 분석을 수행동물 실험 등에서 과도한 독성 없이 뚜렷한 효능을 보이는 선도물질(Lead)을 선택	<ul style="list-style-type: none">분자 구조 변형 등을 통해 선도물질이 약물로서 더욱 바람직한 특성을 갖도록 함

— 그렇지만 현실은 그렇지 않다.

- 우리나라는?
 - 물질과 기전이 먼저 제안되는 경우가 많음
 - 신속하게 승인을 받을 수 있는 적응증이 무엇인가 광범위한 탐색 필요
 - 적응증을 질환 별로 보아서는 안 되며, 해당 질환의 특정 환자군으로 보아야 함
 - 임상과의 잠재적 license 파트너를 설득하기 위한 '핵심 근거'가 무엇인가를 먼저 정의
- 최종후보물질 확보를 위해 그 많은 가능성을 정말 탐색하는가?
 - 성공 확률이 높을 수 있을까?



AIMS BioScience 26

근거는 하루 아침에 확보되지 않는다.

Types of Investigation
<i>in vitro</i> studies – molecular level
<i>in vitro</i> studies – cellular level
<i>in vitro</i> studies – tissue or organ level
<i>in vivo</i> PK studies – short term, healthy animal
<i>in vivo</i> PK-PD studies – short or (long) term, disease model
Human pharmacology studies (using PD marker if applicable)
Therapeutic exploratory studies (using clinical marker if applicable)

Increasing order of STRENGTH

AIMS BioScience

AIMS BioScience 27

근거는 하루 아침에 확보되지 않는다.

Types of Investigation	PK Information	PD Information
<i>in vitro</i> studies – molecular level	CYP metabolism	Target binding
<i>in vitro</i> studies – cellular level	Hepatocyte metabolism	Cancer cell death
<i>in vitro</i> studies – tissue or organ level	(organoid??)	Tumor shrinkage
<i>in vivo</i> PK studies – short term, healthy animal	PK profile (2-3 species)	(MoA marker?)
<i>in vivo</i> PK-PD studies – short or (long) term, disease model	PK profile (plasma, tissue)	Tumor growth + shrinkage
Human pharmacology studies (using PD marker if applicable)	Human PK profile	MTD, safety, exp. PD
Therapeutic exploratory studies (using clinical marker if applicable)	Patient (indicated) PK	Clinical efficacy (TTP, PFS)

AIMS BioScience

지식화 및 translation의 예시

MRSD의 결정

- 동물실험으로부터 NOAEL의 결정
 - NOAEL: No observable adverse effect level
 - 위약 혹은 비치료군에 비해 약물의 독작용 혹은 유해반응의 유의한 증가가 관찰되지 않은 최대 용량
- Human Equivalent Dose (HED, 인체동등용량) 결정
 - 동물에 특정 용량 투여 후 관찰된 효과와 동등한 정도의 효능이 기대되는 인체 투여 용량
 - 동물실험에 이용된 용량을 적당한 수식으로 환산하여 결정
- Maximum Recommended Starting Dose (MRSD)
 - 최대추천시작용량
 - $MRSD = NOAEL \text{로부터 환산한 HED} \times \text{Safety factor}$
 - Safety factor: 일반적으로 0.1정도를 사용하나 위험성이 큰 약물은 더 작은 값을 사용하기도 한다.

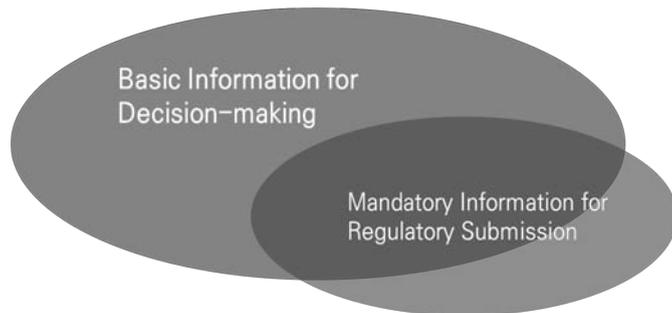
Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers

Table 1: Conversion of Animal Doses to Human Equivalent Doses Based on Body Surface Area

Species	To Convert Animal Dose in mg/kg to Dose in mg/m ² : Multiply By		To Convert Animal Dose in mg/kg to HED ^a in mg/kg: Either Divide Animal Dose By or Multiply Animal Dose By	
	mg/m ²	kg	Divide	Multiply
Human	37	—	—	—
Child (20 kg) ^b	25	—	—	—
Mouse	3	12.3	0.08	—
Hamster	5	7.4	0.13	—
Rat	6	6.2	0.16	—
Ferret	7	5.3	0.19	—
Guinea pig	8	4.6	0.22	—
Rabbit	12	3.1	0.32	—
Dog	20	1.8	0.54	—
Primates:				
Monkeys ^c	12	3.1	0.32	—
Marmoset	6	6.2	0.16	—
Squirrel monkey	7	5.3	0.19	—
Baboon	20	1.8	0.54	—
Micro-pig	27	1.4	0.73	—
Mini-pig	35	1.1	0.95	—

^a Assumes 60 kg human. For species not listed or the weights outside the standard ranges, HED can be calculated from the following formula:
 $HED = \text{animal dose in mg/kg} \times (\text{animal weight in kg} / \text{human weight in kg})^{0.75}$
^b This is a value provided for reference only since healthy children will rarely be volunteers for phase 1 trials.
^c For example, cynomolgus, rhesus, and stump-tail.

규제적 허가가 최선의 개발을 보장하지 않는다.



전임상이든 임상이든 다른 사람이 수행한 사항을 맹목적으로 똑같이 하지 말 것!

신약개발에서 개별 임상시험의 의미

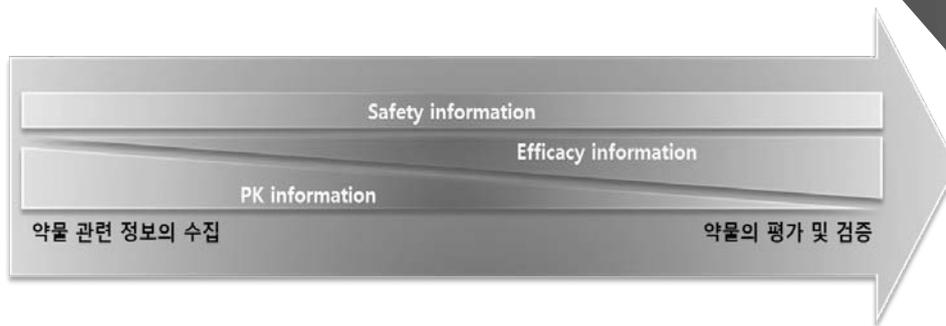
- 임상시험은 인체-신약 상호작용에 대한 부분적 근거 마련을 위해
- 기존에 확보한 근거를 기반으로 정당화 가능한 범위 내에서,
- 사전 정의된 윤리적 체계에 따라 인체에 후보의약품을 투여하고,
- 과학적 타당성이 인정되는 항목을 적절한 기간 동안 측정하여,
- 목표로 하는 근거 창출의 기반이 되는 데이터를 얻고자 하는 연구 행위이다.

수많은 구성 요소 중 인체에서의 인체-신약 상호작용이라는 제한적 근거에 불과하지만, 시간과 비용 측면에서 가장 창출이 어려운 근거이며, 신약 허가에 가장 핵심적인 근거라는 측면에서 매우 중요

임상 개발 중 얻어야 하는 정보

- 신약의 경우, 임상 개발 진입 시 인체 투여에 대한 아무런 정보가 없음
- 신약의 임상 개발: 약물과 인체의 상호작용에 관한 정보를 축적하는 과정
- 약물과 인체의 상호작용이란?
 - Pharmacokinetics (PK, 약동학)
: 약물이 인체에 투여된 후 어떻게 이동하는가?
→ 인체가 약물을 흡수, 분포, 대사, 배설함
 - Pharmacodynamics (PD, 약력학)
: 약물이 인체에 투여된 후 어떤 작용을 하는가?
→ 약물이 인체에 대해 특정한 효능 또는 독성을 나타냄

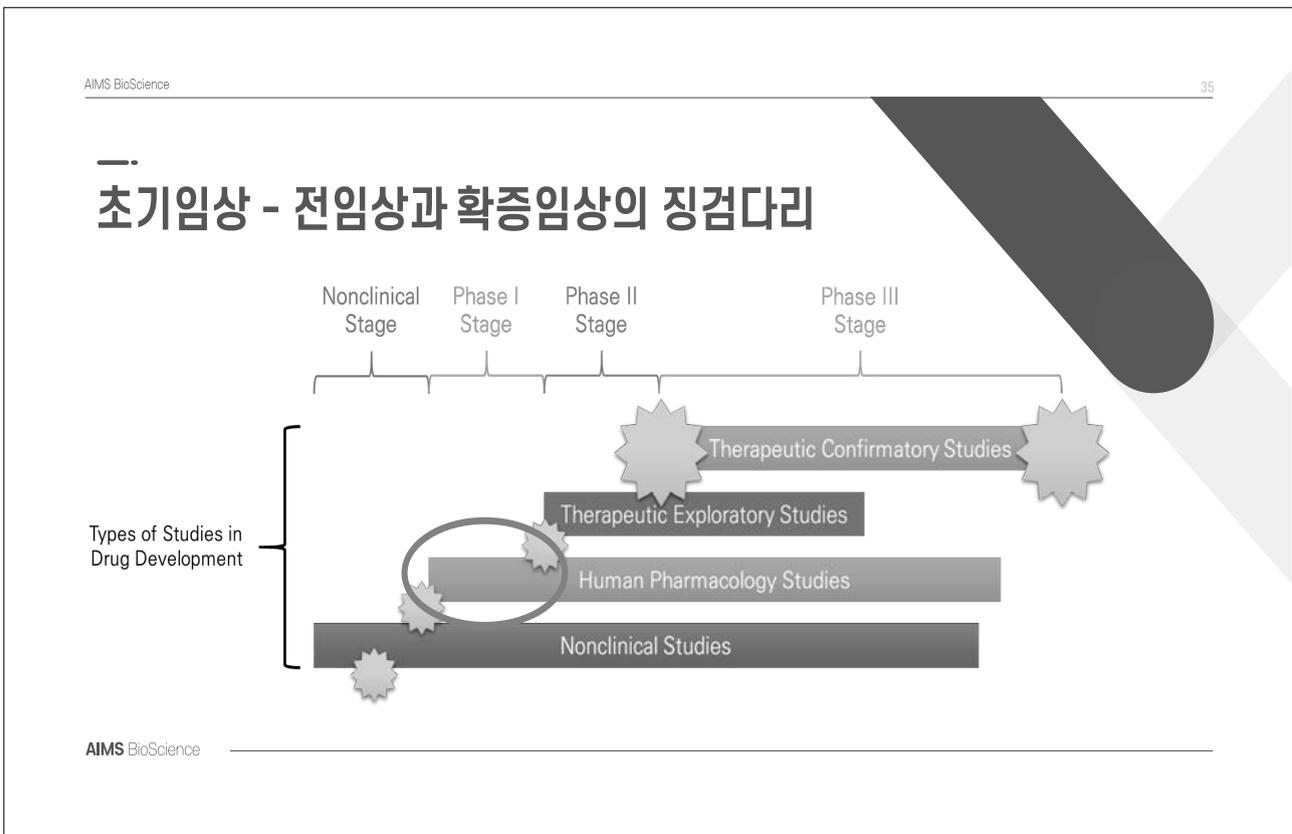
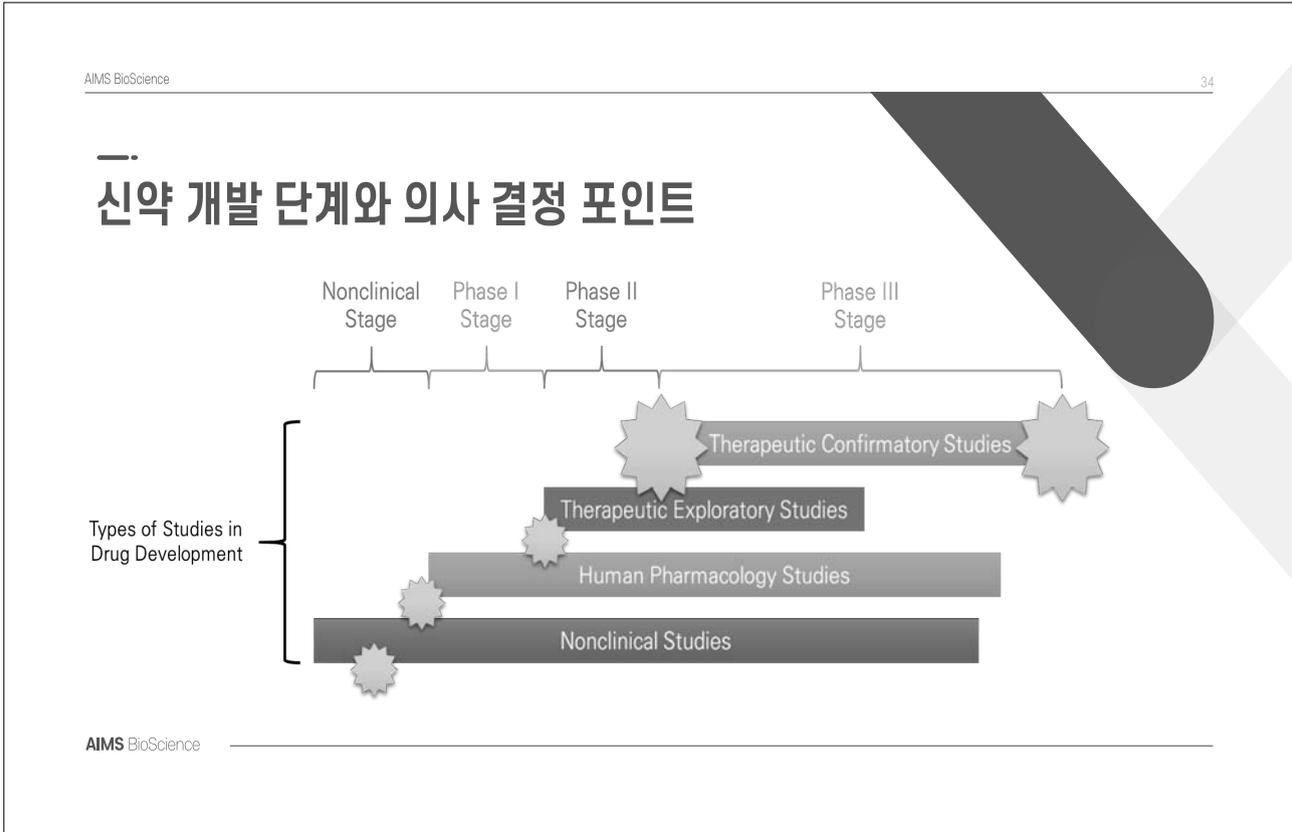
— 임상 개발 중 얻어야 하는 정보



— 어떻게 해야 효율적으로 얻을 수 있을까?

	Study No.	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Phase I - Pharmacokinetics												
0701	single ascending dose (SAD)	155										
0992	multiple ascending dose 1	96										
0991	multiple ascending dose 2	107										
0140	Caucasian/Japanese	481										
0704	diurnal conditions	145										
0154	food effect	78										
0607	pharmacokinetic/pharmacodynamic	271										
000915-1789	AME serpinase	31										
0923-AME-SMAC	AME-SMAC	7										
Phase I - Pharmacodynamics												
000915-1605	energy intake	30										
000915-1635	beta cell function	87										
000915-1554	hypoglycemia	98										
Phase I - DD												
0005	haloperidol and warfarin	53										
0145	metformin and digoxin	33										
0209	oral contraception	25										
0250	lurasidone and rolovastatin	41										
0279	levodopa and placebo	45										
0141	omeprazole	54										
0308	gabapentin and cyclosporine	21										
Phase I - Special populations												
0079	renal impairment	71										
0081	hepatic impairment	56										
0207	upper gastrointestinal disease	55										
Phase I - Special studies												
000915-1602	ECG arrhythmias	148										
0247	ECG-SMAC	84										
Phase II												
0700	dose finding	632										
Phase III												
0205	monotherapy vs placebo	709										
0203	vs enalapril	622										
0202	long term vs sitagliptin	1864										
0204	vs losartan and placebo	711										
0134	renal impairment vs placebo	324										
0201	CVOT vs placebo and SOC	3181										
0207	flexible dose vs sitagliptin	504										
0200	add on to insulin vs placebo	731										
0081	monotherapy vs losartan and placebo, Japan	243										
0202	add on to OACs vs losartan, Japan	458										

• 잘 짜여진 CDP는 파이프라인의 우수성을 보여주는 과학적/경제적 근거가 된다.



초기임상시험의 의의와 요건

- **확증임상(PoC 임상)을 최적으로 설계하기 위한 충분한 근거를 마련해야 함**
 - 노출: 인체 내에서 시간 경과에 따른 투여된 의약품의 양적/질적 변화가 확인되어야 함
 - 효능: 바이오마커 등을 이용해 임상적 효능에 대한 직/간접적 증거를 확보해야 함
 - 안전성: 유효용량에 대한 적절한 추정을 통해 그 이상의 충분한 용량까지 안전성이 확보되어야 함
- **기존의 근거에 의해 시험 설계가 충분히 정당화되어야 함**
 - CMC – 어떤 제품이 개발 대상인가? / Formulation change / Scale-up ...
 - 유사 의약품의 기존 임상시험 사례 - 전임상/임상 외삽의 한계 극복 / biomarker 선정
 - 다양한 비임상 근거 - 확인해 봐야 할 최소한의 요건 충족

후기 임상은?

- **Phase III는**
 - 규제적으로 적응증 별로 구조화된 경우가 많고,
 - 우리나라 대부분의 pipeline은 독자적으로 Phase III를 수행할 수 없다.
- **Phase II 종료 시, Phase III 진행 여부에 대한 의사 결정이 가능해야 한다. (어떤 정보가 언제 확보되는가?)**
 - 대부분 효능이 문제... (예상치 못한 안전성 문제는 없어야...)
 - 효능의 대상이 되는 환자군은? (적응증과는 다르다...)
 - 효능을 보일 수 있는 용법/용량은? 몇 개의 용량군?
 - 어떤 endpoint를 어떤 기간 동안 측정할 것인가?
 - 대조군(위약 또는 활성대조)에 대비하여 예상되는 효능 차이는?
 - 효능 차이를 검정할 수 있는 대상자 수는?
- TPP에 따라 consensus가 있을 수도, 없을 수도...