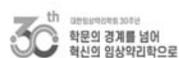




# 전임상 개발 개요

정수용



2022년 대한임상약리학회 추계학술대회

AIMS  
BioScience

# 전임상 개발 개요

14<sup>th</sup> Nov, 2022



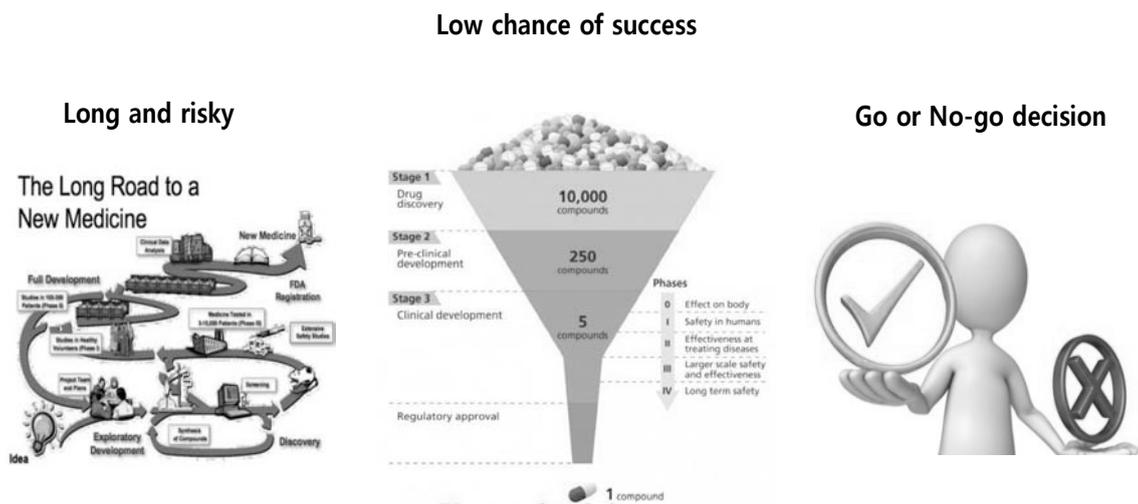
AIMS BioScience / 상무 / 정수용  
wdragon@aimsbiosci.com

## Intro. 비임상 vs. 전임상

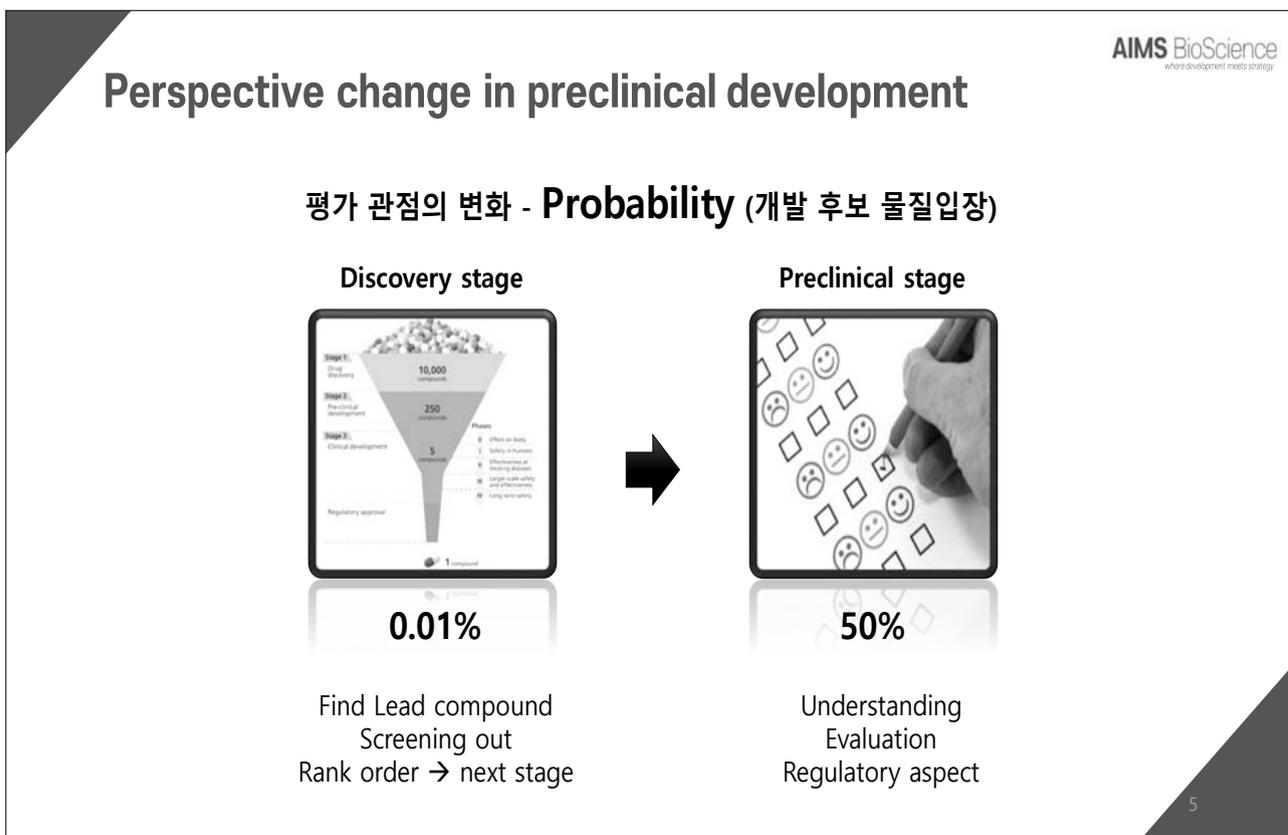
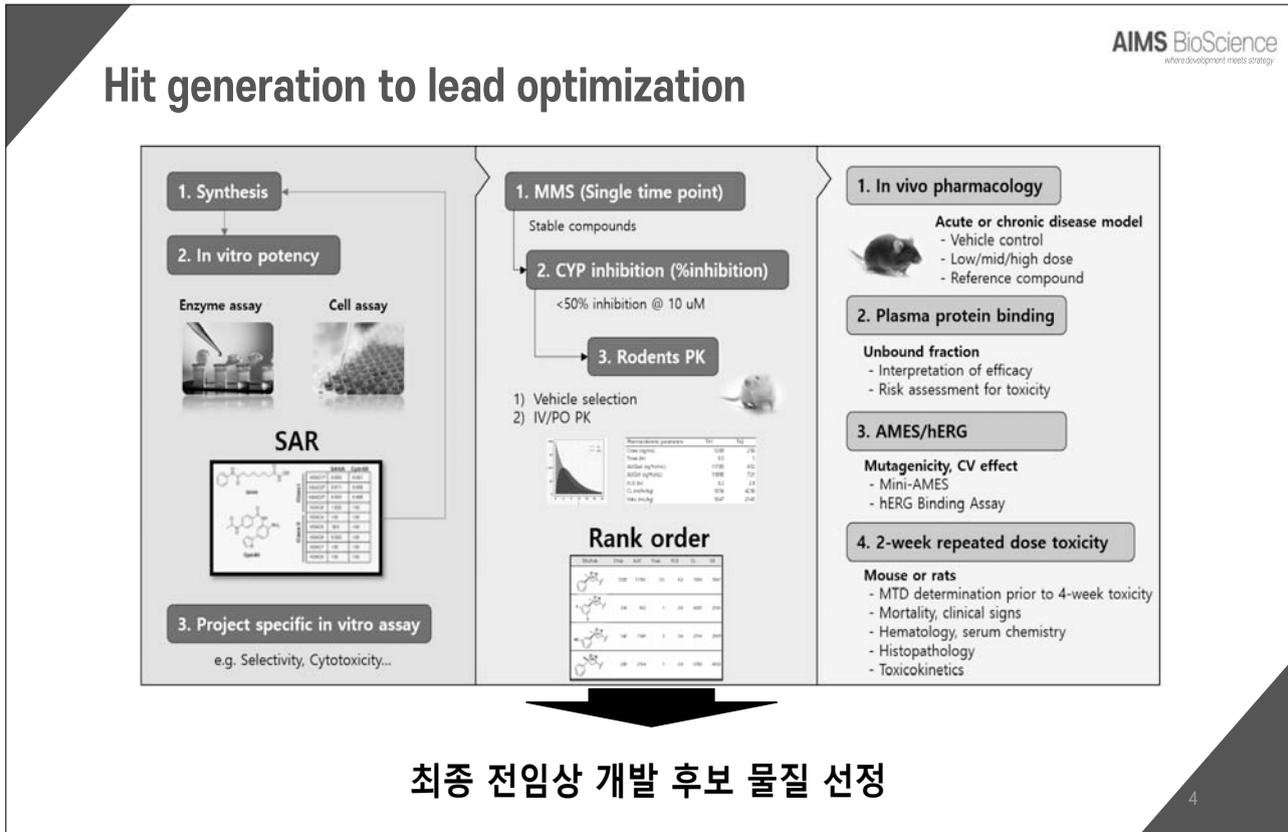
비임상 (Nonclinical)	전임상 (Preclinical)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 임상시험이 아닌 시험 (in vitro, 동물시험)</li> <li>• 신약후보물질을 사람이 아닌 시험관 혹은 동물에서 약효, 독성, 약물동태 등을 평가하는 것</li> <li>• 임상시험 진입 이후에도 비임상 시험을 수행함 (e.g. 만성독성시험, 발암성 시험 등)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 신약개발 프로세스 상 임상시험 전 후보물질 평가 단계</li> <li>• 임상시험 전 개발단계이기 때문에 이때 수행하는 시험은 모두 비임상 시험</li> </ul>

예) 전임상 단계에서 마우스에서 개발후보 물질의 약효를 평가하는 비임상 시험을 수행

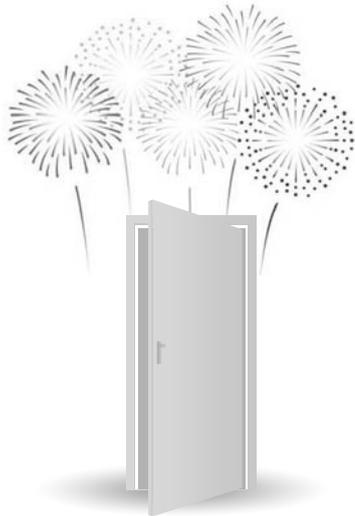
## New drug development



Source: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002>



## Initiation of preclinical development



### Kick-off meeting



### 자원의 재배치

PL/PM/Member 선정  
Master schedule

Budget 결정  
최종 목표 선정

6

## 자주 묻는 질문들

1. 전임상 개발 단계에서 평가해야 하는 비임상 시험은 무엇인가?
2. 비임상 시험에 드는 비용과 총 소요기간은 어떻게 되나?

**참고할 자료들은 많음.**

- FDA, EMA, ICH, MFDS guidance/guidelines
  - 동일계열 약물들의 허가자료, product monograph
  - 최근 승인된 약물의 허가 자료
  - CRO 견적 및 소요기간 문의
  - 지인 혹은 컨설턴트로 부터의 자문
- } NDA

7

## Main parts in preclinical development stage

Main parts	Objective
1. API synthesis	비임상 평가를 위한 약물 합성
2. Physicochemical property	약물의 물리화학적 특성 규명
<b>3. Pharmacology</b>	<b>약물의 in vitro 및 in vivo 약효</b>
<b>4. Pharmacokinetics</b>	<b>약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 및 약물상호작용</b>
<b>5. Toxicology</b>	<b>Target organ, dose limiting toxicity, reversibility, Exposure-response relationship</b>
<b>6. Human dose projection</b>	<b>임상에서의 유효용량 및 임상시험 용량 설정</b>
7. Investigational product	임상시험용 의약품 (제형) 연구 및 생산
8. Documentation for IND submission	IND submission을 위한 문서작업

8

## Nonclinical studies in preclinical development stage

[Most common nonclinical studies for small molecule oral drug in preclinical development stage]

Category	Objective	Study items
Toxicology	Target organ Dose-limiting toxicity Exposure-response relationship Reversibility of drug related toxicity	Genotoxicity - AMES test/Chromosomal aberration/In vivo micronucleus General toxicity - Single and/or repeat dose toxicity Safety pharmacology - In vitro hERG assay - CNS/Respiratory/Cardiovascular Phototoxicity
Pharmacology	Efficacy (ED50, EDmax) Dose dependency Exposure-response relationship	In vitro pharmacology (enzyme, cell) In vivo efficacy in human relevant model
Pharmacokinetics	Fate of drug by ADME process Drug-drug interaction risk assessment	In vitro ADME - Cell permeability - Metabolic stability - Plasma protein binding - CYPs and UGT reaction phenotyping - In vitro metabolite profiling & identification In vivo PK - In vivo pharmacokinetics and dose proportionality in 3 species - Food effect - Sex difference - Tissue distribution - Mass balance - Ex-vivo metabolite profiling & identification Drug-drug interaction - CYP inhibition (reversible/time dependent) - Transporter substrate and inhibition assay - Microsomal binding

9

## Data for Phase I IND submission to MFDS

구분	제출자료	개발 계획	임상 시험 자료 집	임상시험의 품종, 제조 및 품질에 관한 자료	비임상시험성적에 관한 자료										삭제 <2017.04.11>	삭제 <2017.04.11>
					약리작용에 관한 자료					독성에 관한 자료						
					효시자	일반시험료는 전임상시험료	수포사설에 한 자료	단회성	반복성	유전성	생식발생성	발암성	기타 독성			
1. 개발중인 신약	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△			
2. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품	○	○	○	△	△	△	△	×	△	×	×	×	△			
3. 신조성 의약품	○	○	○	△	△	△	△	△	×	×	×	×	△			
4. 신투여경로 의약품	○	○	○	○	△	○	△	△	△	△	△	△	△			
5. 신효능 의약품	○	○	△	○	×	△	×	×	×	×	×	×	×			
6. 신용법용량 의약품	○	○	△	△	×	△	×	×	×	×	×	×	△			
7. 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 유전자치료제, 세포치료제 및 식약처장이 임상 필요하다고 인정하는 의약품	○	○	○	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.												

10

## 자주 묻는 질문들

1. 전임상 개발 단계에서 평가해야 하는 비임상 시험은 무엇인가요?
2. 비임상 시험에 드는 비용과 총 소요기간은 어떻게 되나요?
3. 임상1상 승인을 위한 최소한의 비임상 시험은 무엇인가요?

**답: case by case**

➔ TPP와 개발전략에 따라 달라짐

적게 시험하고 임상승인 받은 것이 전문성의 입증이나 훈장이 될 수 없음

11

AIMS BioScience  
where development meets strategy

## 의외로 묻지 않는 질문들

어떻게 평가하는가?      왜 평가해야 하는가?

### CRO 위탁

정말 Named CRO가 답인가



WuXi AppTec IND      evotec      #INDiGO

INDiGO: THE FASTEST PATH TO THE CLINIC

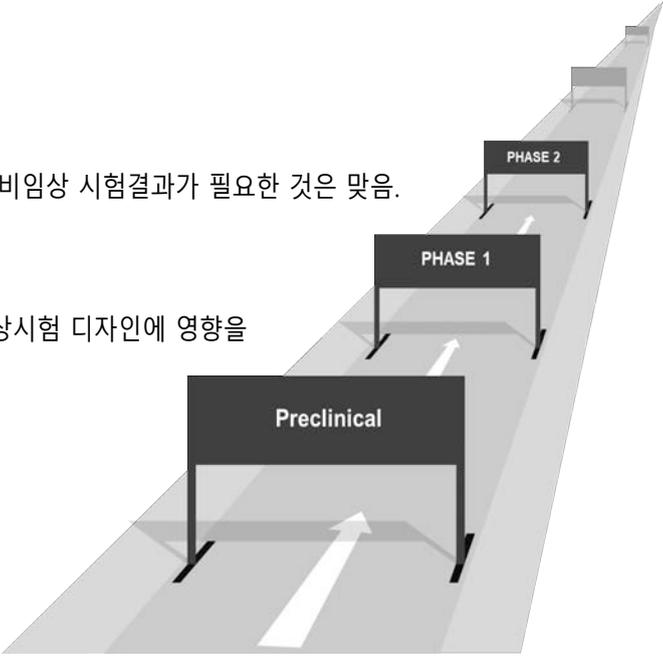
12

AIMS BioScience  
where development meets strategy

## Drug development process

임상시험 수행을 위해 비임상 시험결과가 필요한 것은 맞음.

비임상 시험결과가 임상시험 디자인에 영향을 미치는 것도 맞음.



Preclinical      PHASE 1      PHASE 2

13

## Questions

아래의 경우 당신이 과제 책임자라면 어떤 의사결정 혹은 평가계획 수립을 하시겠습니까?

- 1) 전임상 결과를 이용해 예측한 human PK 예측 결과, 약물의 반감기가 1일 1회 투여하기에 부적합한 짧은 반감기가 나타났다면?
- 2) 약물상호작용 평가에서 개발 중인 약물이 특정 CYP 효소의 저해능이 매우 높은 것으로 나타났다면?
- 3) 안전성 약리시험에서 심혈관계 독성이 관찰되었다면?
- 4) 임상1상에서 가임 여성을 임상시험에 참여시키고자 한다면?
- 5) 경쟁사에서 동일 기전의 약물개발이 현재 임상1상에 먼저 진입하였다. 이에 회사에서 임상1상 후 2상을 바로 시작하는 계획을 수립하였다면?

14

## The 3 most important things in preclinical development

### 1) Strategy

- 신약개발은 다른 모든 project와 같이 time, cost, quality의 제약이 있음.
- 기한 및 예산 내 개발을 완료하기 위해서는 전임상 개발에서 전략이 잘 수립되어야 함.
- 전임상 및 임상의 개발 전략 서로 영향을 미침.
- 과제초기에 TPP 및 Clinical Development Plan (CDP)을 수립하는 것이 중요.



15

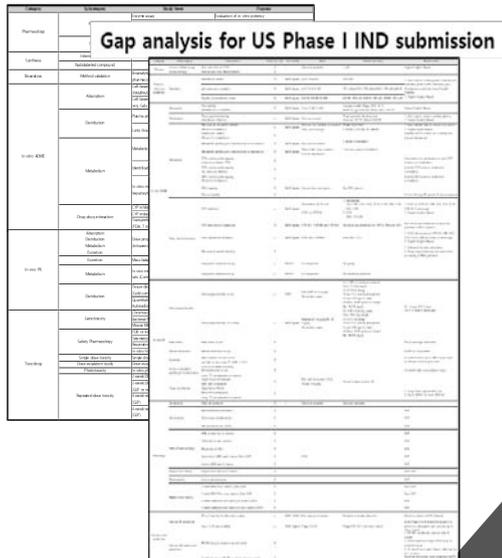
AIMS BioScience  
where development meets strategy

## The 3 most important things in preclinical development

### 2) Expertise

- 전임상 개발은 다수의 영역을 포함.
  - Medicinal chemistry
  - Process chemistry
  - Biology
  - Pharmacology
  - DMPK
  - Toxicology
  - Formulation
  - Bioanalysis
  - RA
  - .....
- 각 영역별 data의 integration/ translation이 중요
- CRO management도 knowledge가 있어야 가능

Nonclinical studies for inhaled drug in preclinical stage



The image shows a detailed 'Gap analysis for US Phase I IND submission' table. It is organized into sections for 'Phase I', 'Phase II', and 'Phase III'. Each section lists various studies (e.g., Toxicology, Pharmacology, DMPK, Bioanalysis) and their corresponding data points, with columns for 'Study ID', 'Study Name', 'Status', and 'Comments'. The table is used to identify missing or incomplete data points required for regulatory submission.

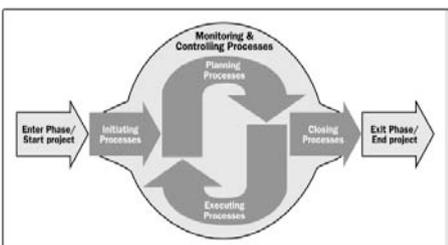
16

AIMS BioScience  
where development meets strategy

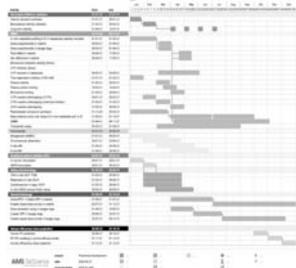
## The 3 most important things in preclinical development

### 3) Project management

- 전임상 개발은 물질합성 기간을 포함해 통상 1년 반 이상 소요.
- 개발비용은 합성신약의 경우 30 ~ 60 억.
- 전임상 평가 항목 중 mandatory 관계가 있는 경우가 많음.
- 모든 Project의 3대 특징: 고유성, 시작과 끝이 있음, **점진적 구체화**
- 문제가 발생하지 않는 신약개발은 없음 → Risk management, problem solving



The diagram illustrates a project management cycle. It starts with 'Enter Phase/ Start project', followed by 'Initiating Processes'. The core of the cycle consists of four interconnected processes: 'Monitoring & Controlling Processes' at the top, 'Planning Processes' on the right, 'Executing Processes' at the bottom, and 'Closing Processes' on the left. The cycle concludes with 'Exit Phase/ End project'.



The image shows a Gantt chart used for project management. It displays a timeline with various tasks and their durations. The tasks are represented by horizontal bars of different colors, and the chart includes a legend and a scale for time. This tool is used to visualize the project schedule and track progress.

17