



# 임상개발계획

한승훈

AIMS  
BioScience

## 임상개발계획

Seunghoon Han

2022. 11. 30





3

—  
**신약 개발 = 평가 + evidence 축적**

임상적으로 충족되지 않는 약물치료의 수요에 기반하여,  
기존 제품을 개선할 수 있는 목표제품특성을 확립

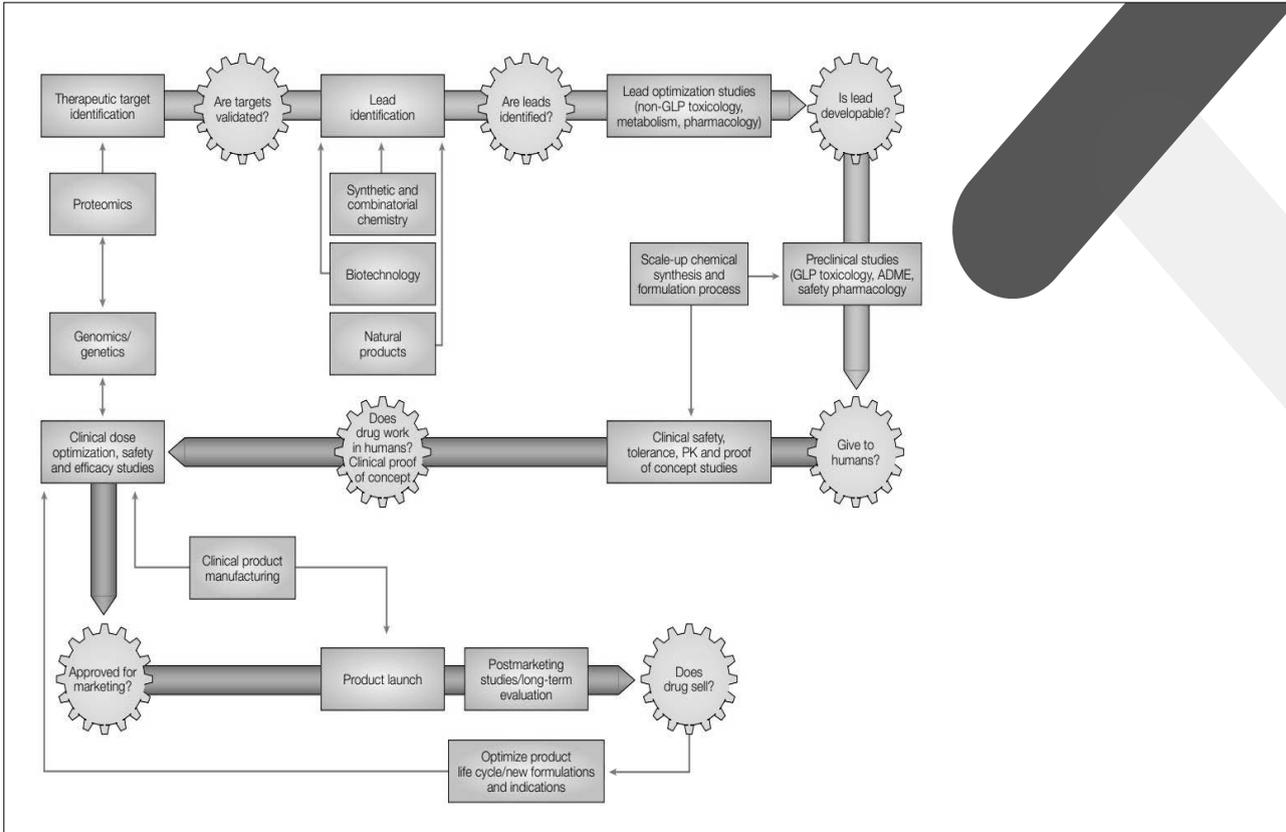
↓

해당 제품을 개발하기 위한 전반적 전략과  
각 개발 단계 별로 개발 지속 여부에 대한 판정 기준을 확보

↓

개별 단계에서 최선의 방법론을 이용하여 데이터를 생성하고,  
여러 데이터 및 기존 지식을 활용하여 신약에 대한 지식을 창출

AIMS BioScience



## 임상개발, 보통 이렇게들 알고 있다.

### Clinical Trials

	Discovery/ Preclinical Testing		Phase 1	Phase 2	Phase 3		FDA	Phase 4
Years	6.5	File IND at FDA	1.5	2	3.5	File NDA at FDA	1.5	Additional post-marketing testing required by FDA
Test Population	Laboratory and animal studies		20 to 100 healthy volunteers	100 to 500 patient volunteers	1,000 to 5,000 patient volunteers		Review process/ approval	
Purpose	Assess safety, biological activity, and formulations		Determine safety and dosage	Evaluate effectiveness, look for side effects	Confirm effectiveness, monitor adverse reactions from long-term use			
Success Rate	5,000 compounds evaluated		5 enter trials				1 approved	

AIMS BioScience 6

## 보다 간단히는...

Nonclinical
Phase I
Phase II
Phase III

- 마치 이럴 것만 같다...
- 그리고 사람들은 실제로 이렇게 생각한다...
- 그런데 이는... 입체도형의 단면만 본 것과 같다.

AIMS BioScience

AIMS BioScience 7

## 그러나 실제로는...

Nonclinical Stage
Phase I Stage
Phase II Stage
Phase III Stage

Types of Studies in Drug Development

AIMS BioScience

## — 임상개발은...

- 단순하고 순차적인 이야기가 아니다.
- 여러가지 복잡한 이야기들이 동시에 진행되고 한 데 모인다.
- 궁극적으로 입증해야 하는 의약품의 성능이라는 것이 정해져 있다.
- 이러한 시험을 하기 위한 근거 창출 과정인 동시에, 후보의약품이 그러한 자격을 갖는가에 대한 평가 과정이다.
- 평가라는 차원에서, 주요 시점(1상 종료, 2상 종료 등)에 중요한 의사 결정이 수반된다.
- 따라서, 각 시점 별로 어떤 근거로 의사 결정을 할 것인지가 사전에 정의되어야 한다.
- 그리고 이에 따라 각 개별 근거를 생성하는 임상시험이 계획되어야 한다.

## — 기억할 것

- 임상시험을 Phase 별로 구분하는 것은 아직 널리 쓰이고 있지만 정확한 개념은 아니다.
  - 과거의 sequential한 개발 개념의 잔재...
  - Phase는 개발의 단계이지 임상시험의 목적을 특정해 주지는 않는다.
  - 그러기에 임상시험이 어떤 정보를 생성하고자 하는가에 대한 이해는 필수적이다.
- 임상시험은 임상 개발의 큰 틀 하에서 이해하여야 하며 따라서 Phase 별로 시험을 정의할 수 없다.
- **다만,**

Nonclinical	Phase I	Phase II	Phase III
-------------	---------	----------	-----------

  - 다음 Phase 진행을 위해 필수적인 정보를 생성하는 임상시험과
  - 궁극적으로 NDA를 support하기 위해 수행하는 임상시험 등
  - 정보의 integration이 이루어지는 position은 다를 수 있고, 이에 따라 수행 시기의 최적화가 이루어진다.

AIMS BioScience 10

## 1상 단계 필수시험

Ascending dose studies (single- or multiple-)

- 인체가 후보신약에 노출되는 첫 단계
- 단계적 증량 투여를 통해 예측 유효 용량 이상 범위까지의 안전성(또는 MTD)을 확인
- 증량 범위 내에 있는 용량/용법에서 약동학 정보를 수집 (가능한 경우 약력학 정보도 확인)

안전성 정보 부족	}	모든 임상 단계 중 가장 철저한 안전성 관찰 필요
		응급 상황에 대처 가능한 시설에서 수행
탐색적 목적	}	시험목적 달성을 위한 최소 인원만을 모집 (20-80명)
효능에 대한 고려 적음	}	건강인을 대상으로 모집
		환자를 대상으로 1상을 진행하는 경우 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약물의 위험성이 커 건강 상의 위해가 예상되는 경우</li> <li>• 질환 상태에 의해 약동학적 특성의 변화가 예상되는 경우</li> </ul>
		가능한 경우 대리표지자를 이용한 효능 스크리닝은 가능

AIMS BioScience

AIMS BioScience 11

## 2상 단계 필수시험

PoC Study (ies)

- 임상약리 정보를 바탕으로 임상 적용 가능한 후보 용량/용법을 결정
- 후보 용량/용법에서의 효능 유무 (proof-of-concept) 를 파악 - 위약 대조
- 보다 많은 대상자에서 안전성 정보를 수집

용량 및 용법 고려	}	추가적인 약동학 평가 수행 가능
		Phase I stage에서 결정된 MTD 이하의 용량을 사용
		Phase IIA 및 IIB로 나누어 진행하는 경우가 많음
효능 유무 판정	}	대상자 수 결정 시 검정력을 고려 (20-300명)
		환자군을 대상으로 진행
3상에 대한 준비 단계	}	사용 가능한 시간과 자원이 한정되어 있음
		임상적 결과 관측이 용이한 경우: 임상적 결과를 직접 평가
		임상적 결과 관측이 어려운 경우: 대리표지자 이용 (Ex) HbA1c
개발 지속 여부가 결정되는 가장 중요한 단계!!!!		

AIMS BioScience

AIMS BioScience 12

## 3상 단계 필수시험

Large-scale (pivotal) registration trials

- 규제적으로 신약 허가를 받을 수 있는가를 평가하는 시험
- 실제 임상 적용 용량/용법에서, 약물의 성능을 현재의 표준 치료(SoC) 혹은 위약과 비교 평가함

임상 적용 상황에 대한 확증적 임상시험

- ▶ 많은 수의 대상자를 대상으로 진행 (300-3,000)  
안전성 정보 확보 및 통계학적 검정력 등을 종합적으로 고려
- ▶ 무작위화 다기관 임상시험으로 수행함
- ▶ 임상적 결과 관측이 어렵더라도 실제 임상적 결과를 관측
- ▶ 임상시험의 설계, 수행 및 관리가 매우 어려움
- ▶ 신약 개발 중 시간 및 자원이 가장 많이 소요되는 시기
- ▶ 상대적으로 드문 부작용에 대한 정보를 파악할 수 있음  
일반적으로 1/1000의 확률로 나타나는 중요 부작용을 확인할 수 있는 수가 바람직함

AIMS BioScience

AIMS BioScience

---

## 02 임상개발계획이란?



# Overview

실제 개발 상황

	Study No.	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Phase I - Pharmacokinetics</b>												
8971	single ascending dose (SAD)	155										
8952	multiple ascending dose 1	94										
8991	multiple ascending dose 2	107										
4140	Caucasian/Japanese	48										
3788	fasting conditions	161										
4154	food effect	78										
<b>Phase I - Pharmacodynamics</b>												
NV9335-3789	AME semaglutide	7										
NS23-AME SNAC	AME SNAC	1										
<b>Phase I - DDI</b>												
4055	lisinopril and warfarin	52										
4145	metformin and digoxin	32										
4249	renal comorbidity	25										
4250	lucemide and rosvastatin	41										
4279	levthyroxine and placebo	45										
4141	insulin	54										
4394	probenecid and cyclosporine	21										
<b>Phase I - Special populations</b>												
4079	renal impairment	71										
4262	hepatic impairment	56										
4267	upper gastrointestinal disease	55										
<b>Phase I - Special studies</b>												
NV9335-3652	CTC semaglutide	168										
4247	ICT SNAC	84										
<b>Phase II</b>												
3792	dose finding	632										
<b>Phase III</b>												
4233	monotherapy vs placebo	703										
4223	vs empagliflozin	822										
4222	long term vs sitagliptin	1984										
4228	vs liraglutide and placebo	711										
4234	renal impairment vs placebo	324										
4221	CVOT vs placebo and SOC	3183										
4257	flexible dose vs sitagliptin	504										
4260	add-on to insulin vs placebo	731										
4281	monotherapy vs liraglutide and placebo, japan	243										
4282	add-on to GADs vs dulaglutide, japan	458										

AIMS BioScience



## — 임상개발계획 (Clinical Development Plan)

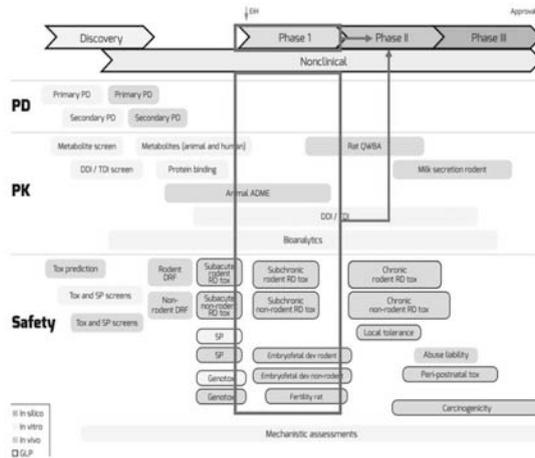
- A description of clinical studies that will be carried out in order to assess the safety and effectiveness of the drug.
- A clinical development plan typically includes
  - a development rationale,
  - listing of trial characteristics,
  - timeline,
  - cost, and
  - resource requirements.
- Although a typical CDP is based primarily on the validity of medical and scientific considerations, other factors that involve issues such as *biostatistics, regulatory, marketing, and management* are equally important.

## — 조금 더 쉽게...

### Key Questions

- 목표제품특성을 입증하기 위해 어떤 pivotal 임상시험이 필요한가?
- 해당 임상시험을 잘 설계하기 위해서는 무슨 시험들을 해 나가야 하는가?
- 위 개별 시험에서 도출되는 정보는 무엇이며, 그것들을 어떤 방법으로 조합할 것인가?
- 해당 정보는 어떤 규모(대상자 수)에서 어떠한 endpoint로 확보해야 유효한가?
- 시간의 낭비 없이 개발을 수행하려면 이러한 시험들을 어떤 시점에 개시하여야 하는가?
- 시간의 낭비 없이 개발을 수행하려면 임상시험용 의약품이 언제 어떠한 규모로 공급되어야 하는가?
- 시간의 낭비 없이 개발을 수행하려면 어떠한 비임상정보가 어느 시점 이전까지 확보되어야 하는가?
- 시간의 낭비 없이 개발을 수행하려면 규제기관과는 어떠한 시점에 어떠한 주제로 논의가 이루어져야 하는가?
- 어떠한 시점에 개발 지속 여부에 대한 재평가와 의사 결정을 할 것인가?
- 각 의사 결정 시점까지 예상되는 개발 기간과 소요 비용은 어떠한가?

## — 임상 시험 수행이 다가 아니라는 것



## — IND 때 내는 그건가요?

### ▶ 임상시험계획 승인신청서 제출자료

<의약품 등의 안전에 관한 규칙 제24조제1항에 따른 제출자료 항목>

01. 임상시험 계획서 또는 임상시험 변경계획서
02. 개발계획(변경하려는 사항에 관한 변경사유서)
03. 별표 1 [ ]의 의약품 제조 및 품질관리기준 및 별표 4의2 [ ]의 임상시험용의약품 해당하는 경우에는 해당 기준에 맞게 제조되었음을 증명하는 서류 또는 자료를 추가. 생물학적제제: 별표 3 [ ]의 생물학적제제 제조 및 품질관리기준 나. 방사성의약품: 별표 3의2 [ ]의 방사성의약품 제조 및 품질관리기준 다. 의약품 고압가스: 별표 3의3 [ ]의 의약품 고압가스 제조 및 품질관리기준
04. 임상시험용의약품 관련 제조 및 품질에 관한 자료
05. 비임상시험성적에 관한 자료
06. 시험의 과거 임상적 사용경험에 관한 자료(제출할 수 있는 경우만 해당)
07. 임상시험 관련 실시기관, 시험자 및 수탁기관 등에 관한 자료
08. 임상시험 피해자 보상에 관한 규약
09. 시험대상자 동의서 서식
10. 임상시험자자료집

- CDP로 이를 갈음할 수 있음 (확보되어 있다면)
- 대부분 CDP가 없으므로 CIP 또는 CEP 수준에서 대응 (그마저도 full version은 아니다... 실은 의뢰사 손해...)
- 시기 별 규제 전략이 누락된 경우가 많음
- 규제기관은 full CDP를 요구하지 않는다
- : 개발에 걸리는 시간과 비용은 규제기관의 심사 대상이 아니므로

Remember??

Basic Information for Decision-making

Mandatory Information for Regulatory Submission

## 가장 먼저 고려할 것 - TPP와 규제

- 신약 개발은 시판 허가를 위해 하는 것!
- 목표제품특성이 충분히 경쟁력이 있는가? - 시판 허가 전략 + 시장 규모
- 해당 목표제품특성을 갖는 제품에 대해 가장 적절한 허가 전략 구축! (expedited procedures)
- 규제기관과 허가에 필요한 evidence 수준과 이를 확보하기 위한 시험 전략 논의 (Pre-IND meeting에서 이와 관련한 논의가 필수적으로 이루어져야 함)
- 임상 개발 단계 별 목표가 설정될 수 있음

## 임상 단계 별 목표와 현실적 고려사항

- 과학적 목표  
: 실제 사용 상황에 적용 가능한 dose-exposure-response relationship을 확립한다.
  - 3상 임상시험의 endpoint를 가정하고 필요한 대상자 수 등을 산정하기 위한 근거를 2상까지는 확보해야 함
  - 2상 임상시험에서 3상 진행 여부를 결정하기에 충분한 근거를 확보할 수 있는 설계에 필요한 정보를 1상에서 확보해야 함
- 개별 단계가 진행되기 위해 필요한 예상 시간과 비용 정보가 확보되어야 함
  - Target market?
  - Target market에서 허가를 받으려면 후기 임상은 해당 국가에서 진행해야...
  - 언제부터 해당 국가의 IND를 확보하여 임상을 진행하여야 하나?
  - 초기 임상을 target market 이외의 국가에 진행하는 것의 feasibility
  - 몇 개 국가? 몇 개 기관?
- 이를 바탕으로 Gantt Chart가 작성되어야 함

## CDP에 포함되는 개별 임상시험의 detail

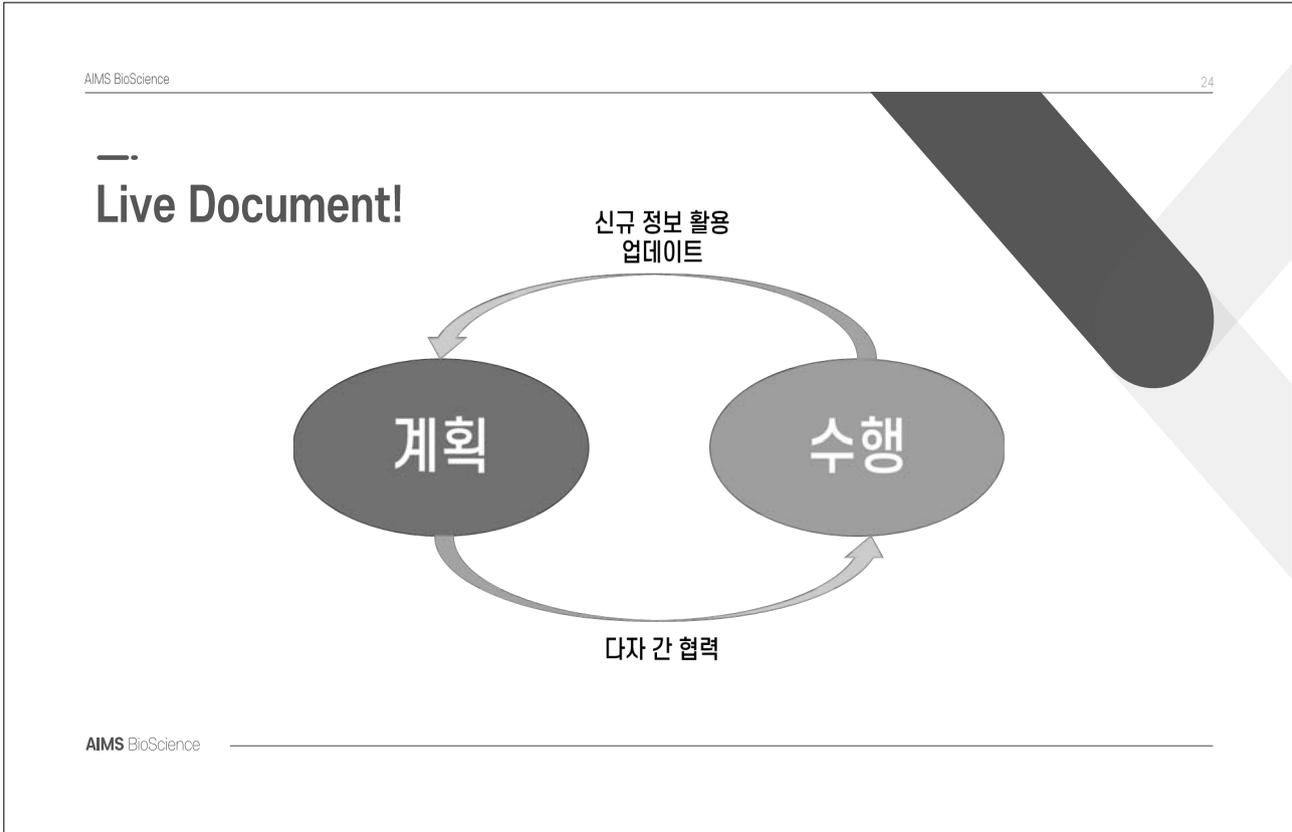
### Phase II Products Clinical Data

is currently being evaluated in a phase 2 trial in patients who are both and

Category	Phase 2
MOA	
Study Indication	Treatment of patients with who are receiving stable background therapy for
Pivotal Trial Design	Randomized, double blind, placebo controlled, parallel assignment, N=36
Study Population	<ul style="list-style-type: none"> <li></li> <li></li> <li>Stable dose of background therapy (includes steroids, immunosuppressants, cholinesterase inhibitors)</li> </ul>
ROA and Dosing	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 1 and dose 2 subcutaneous injection once weekly for 8 weeks</li> </ul>
Efficacy	<p>Primary endpoint: See safety</p> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change from baseline in the (16 weeks)</li> <li>Proportion of participants m al clinically important (16 weeks)</li> <li>Change from baseline in the (16 weeks)</li> <li>Proportion of participants m al clinically important (16 weeks)</li> <li>Change from baseline in the (16 weeks)</li> <li>Proportion of participants m al clinically important (16 weeks)</li> <li>Change from baseline in the (16 weeks)</li> <li>Proportion of participants m al clinically important (16 weeks)</li> </ul>
Safety	<ul style="list-style-type: none"> <li>Percentage of participants with treatment emergent adverse events (TEAEs) and serious adverse events (SAEs). Grade 3 or higher TEAEs, AEs leading to discontinuation (16 weeks)</li> </ul>
Time Period	January 2020 - February 2021

## 실현가능성

- Regulation
- Formulation
- Process (production)
- Internal management capability (External network)
- Funding (BD) (+ revenue prediction)
- ...



## 우선순위가 높은 작업

- TPP/CDP를 최대한 빠른 시간에 확보하는 것이 개발 성공의 열쇠 (내비게이션은 이동 시작 전에 켜야 한다)
- 다학제적 전문성이 필요한 작업  
: 최초 구성에 최소 6개월은 걸리는 작업이라 생각해야 함 (최종 후보물질 선택 직후부터 착수하는 것이 바람직)
- 규제적인 사안을 대응하는 정도로는 개발사에 실제적인 도움이 되지 않음  
: 실제로 앞으로 있을 일이라 생각하고 가급적 구체적으로 작성



## 이제 오해는 그만

- 특정 pipeline에 대한 비임상/임상 정보가 부족해도 일단은 만들 수 있는 문서임 (불확실성이 높은 부분은 빈 칸으로 두고 차차 채워가면 됨)
- 오히려 빈 칸이 어디인지를 알면 그것을 어떻게 채워야 할까도 생각할 수 있음
- CDP는 초기에서 후기단계로 생각을 해 나가는 것이 아니라, 이미 거의 정해져 있는 후기단계에 도달하기 위한 계획을 세우는 것임
- CDP 없는 신약 개발은 불가하며, licensing-out도 현실적으로 어려움
  - licensing은 각 시험 결과도 중요하지만, 원개발사 자체에 대한 신뢰성도 중요하다.
  - CDP도 없이 개발하는 개발사의 신뢰성??