



## 초기 임상시험 계획

한성필

AIMS  
BioScience

## 초기 임상시험 계획

한성필

2022. 12. 01

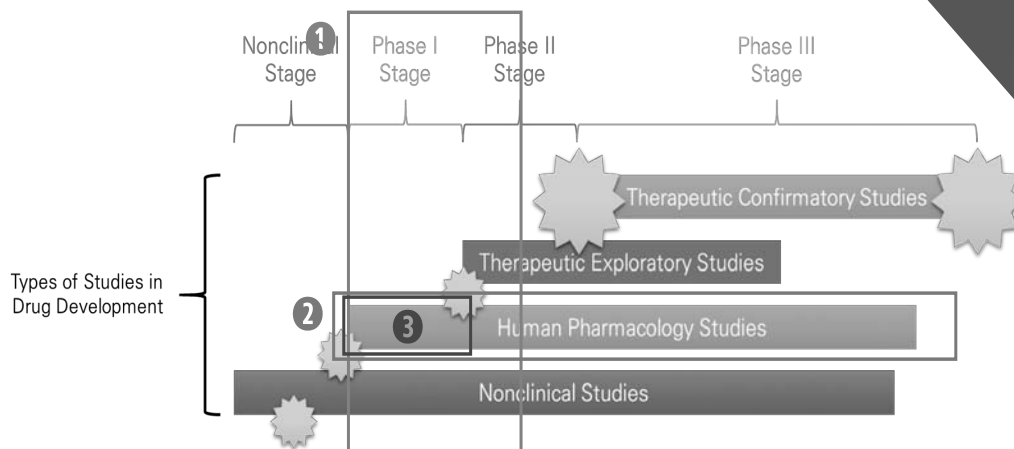


AIMS  
BioScience

# 01 초기 임상시험?

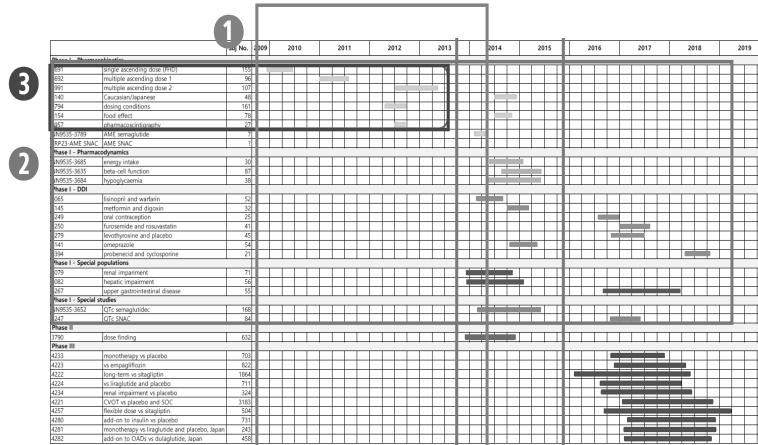


## 1상 임상시험 VS 임상약리시험



AIMS BioScience

## CDP 차원에서 본다면...



## 임상약리시험의 종류들

- 3**
- Essential (to initiate Phase II)
- First-in-human trial (single dose)
  - First repeat dose
  - Pilot pharmacokinetics/pharmacodynamics
  - ...

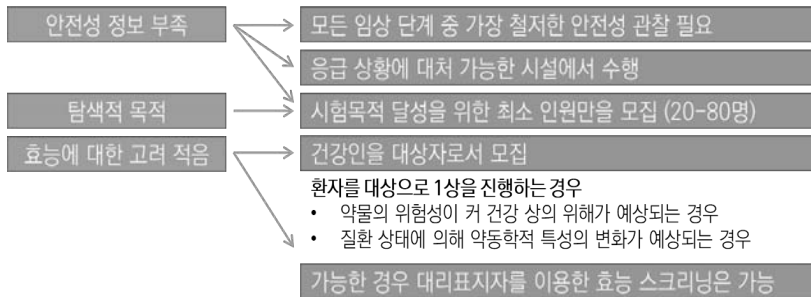
Additional (to support further development + NDA)

- Definitive pharmacokinetics/pharmacodynamics
- Bioavailability
- Interaction studies (Drug-drug, food-drug)
- Metabolic disposition
- Hepatic impairment
- Renal impairment
- Pharmacokinetics in elderly
- ...

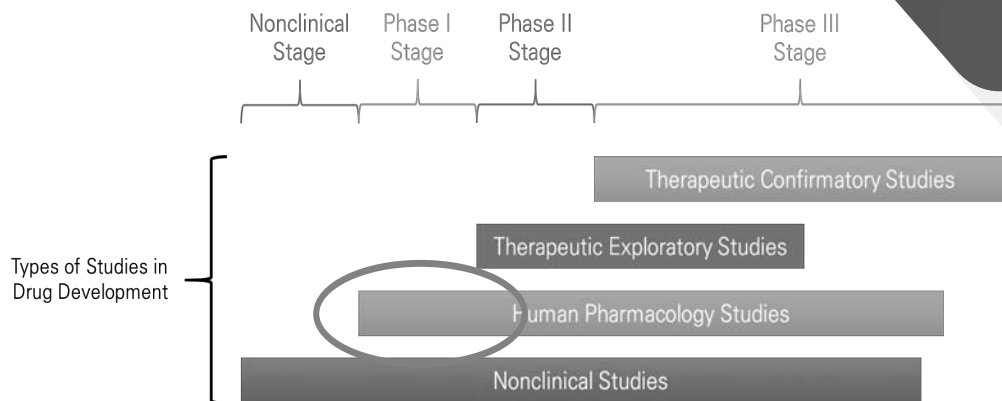
## 초기 임상시험은 인체 투여의 첫 단계

증량시험에 한해 설명하고자 함

- 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)



## 초기임상 - 전임상과 확증임상의 징검다리



## 초기임상시험에 요구되는 사항

- **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 추정치를 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

## 필수적으로 확보하는 정보 1

초기임상시험의 안전성 endpoint

- 기본적으로 발생하는 모든 종류의 AE를 수집
- AE의 발생 건 수, 발생한 대상자의 비율 등이 중요
- **다만, 안전성 endpoint를 검정하기에는 대상자 수가 부족하므로, 정확한 의미의 검정이 반드시 필요한 것은 아님**  
(초기임상시험은 안전성에 대해서도 탐색적 목적으로 수행된다.)

AIMS BioScience 10

## 필수적으로 확보하는 정보 2

용량군 별 약동학 정보

Concentration vs Time (hr)

Phases: Absorption, Distribution, Disposition, Metabolism + Excretion = Elimination

ng/mL vs hours

Labels:  $C_{max}$ ,  $C_{avg,ss}$ ,  $C_{min}$ ,  $C = C_{ss}(1 - e^{-kt})$ , 4 half-lives to reach steady-state

AIMS BioScience

AIMS BioScience

---

# 02

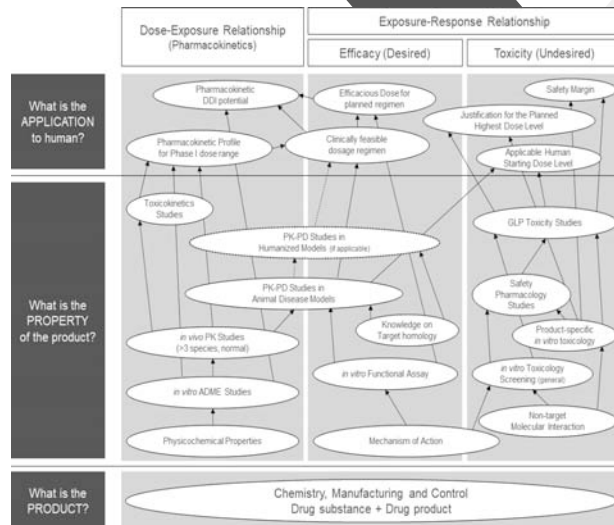
## 초기 임상시험 설계 시 고려사항

## 어떤 사항들이 결정되어야 할까?

- 최적의 starting dose는?
- 예상되는 efficacious dose 혹은 MTD는?
- 증량 폭 및 그에 따른 용량군 수는?
- 용량군 별 대상자 수는? 그리고 위약 비율은?
- 안전성 평가는 어떤 기준으로 할까? 증량 기준은?
- 약동학적 채혈은 투여 후 몇 시간까지 몇 번 해야 할까?
- 반복 투여 시, 투여 간격은?
- 바이오마커 적용 가능성은?

## 어떤 자료를 이용할까?

- In vitro 효력시험 자료
- In vivo 효력시험 자료
- 3종 이상의 동물 약동학 자료
- 동일 개체 내에서 약동-약력학 자료
- 독성시험자료 (단회, 반복(< 4 weeks))
- 동물 바이오마커 자료
- 같은 drug class 내 comparator 자료 등



## 참고] Phase 0 임상시험

- “Human micro-dosing”
- 2006 FDA: Guidance on Exploratory Investigational New Drug (eIND) Studies.
  - First-in-man, Not dose finding, Short term: one dose
  - Small N (10-15?)
  - Obtain preliminary data on the agent's pharmacokinetics
- Proof-of-principle
  - Give small dose not expected to be therapeutic
  - Test that target is modified
  - Requires pre and post patient sampling.
- Provides useful info for phase I (or if you should simply abandon agent).
- Radiolabeled agents may be utilized

## 시작 용량만 선정되면 1상시험 할 수 있을까?

- 초기 용량에 대한 선정 기준은 가변적이며, rationale 이 타당하면 규제적으로 인정받을 수 있음
- 하나의 정답이 있는 것이 아니다.

- 하나의 예시일 뿐!
- MRSD가 예측 유효 용량보다 큰 경우도 많다
- 특정 방법으로 제안된 시작 용량과 예측 유효 용량의 차이가 너무 크다면?

### 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

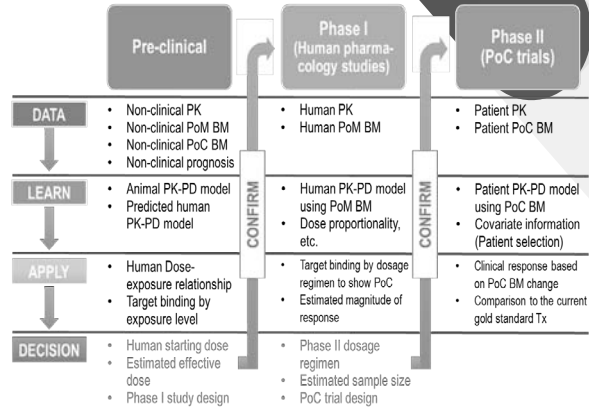
Species	To Convert Animal Dose in mg/kg to Dose in mg/m <sup>2</sup> : Multiply by %		To Convert Animal Dose in mg/kg to HED <sup>1</sup> in mg/kg: Either Divide Animal Dose By or Multiply Animal Dose By	
	Factor	Factor	Factor	Factor
Human	37	—	—	—
Child (20 kg) <sup>2</sup>	25	—	—	—
Mouse	3	12.3	0.08	—
Hamster	5	7.4	0.13	—
Rat	6	6.2	0.16	—
Ferret	7	5.3	0.19	—
Kanari pig	8	4.6	0.22	—
Rabbit	12	3.1	0.32	—
Dog	20	1.8	0.54	—
Primate <sup>3</sup>	—	—	—	—
Monkey <sup>4</sup>	12	3.1	0.32	—
Marmoset	6	6.2	0.16	—
Squirrel monkey	7	5.3	0.19	—
Ilubov	20	1.8	0.54	—
Micro-pig	27	1.4	0.73	—
Mini-pig	35	1.1	0.95	—

<sup>1</sup> Assumes 60 kg human. For species not listed or for weights outside the standard ranges, HED can be calculated from the following formula:  
<sup>2</sup> HED = animal dose in mg/kg x (animal weight in kg/human weight in kg)<sup>0.75</sup>  
<sup>3</sup> This % value is provided for reference only since healthy children will rarely be volunteers in phase I trials.  
<sup>4</sup> For example, cynomolgus, rhesus, and stump-tail.



## — 유효용량/용법에 대한 예측치가 있어야 한다!

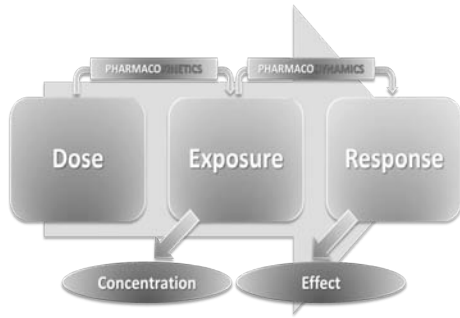
- 앞서 나열된 결과들을 적절히 해석하여 예측함
- 계량약리학적 접근이 필수적!
- 해당 용량/용법에서 예상되는 인체 노출의 정도 역시 반드시 필요한 정보임  
: 약물상호작용 평가 필요성 등 관련
- 전임상 PK-PD data를 제대로 얻어야 하는 의미!



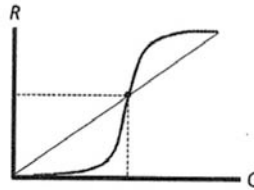
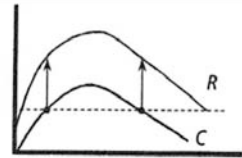
## — 증량시험에서 약력학적 정보의 중요성

- 대부분 초기 증량시험은 수행 속도 등을 고려하여 건강인에서 수행하게 됨
- 만일 의약품과 질환의 특성에 따라
  - 건강인과 환자에서 공통적으로 측정 가능한 약물 작용 관련 biomarker가 있고,
  - 약물 작용에 따른 biomarker 변화에 건강인과 환자 간의 상관관계가 성립할 수 있다면
  - 건강인에서의 biomarker 변화 측정(약력학 연구)을 통해 2상 유효 용량 설정 가능
- 필요한 경우, 소규모의 환자 대상 임상시험을 수행하는 경우도 있음
- 이러한 정보가 없는 경우, 2상 설계를 인간 약동학 + 동물모델에서의 PK-PD 정보로 해야 하므로 불확실성 큼
- 인체 약력학 정보는 이러한 불확실성을 크게 감소시킬 수 있다!

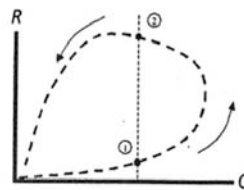
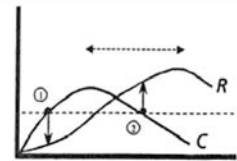
## 약력학적 데이터 추가 확보 시 얻을 수 있는 정보



Instantaneous response

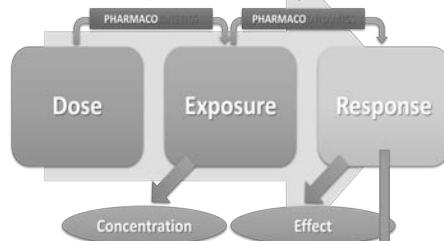


Delayed response



## 바이오마커의 추가 활용 - 환자 선택

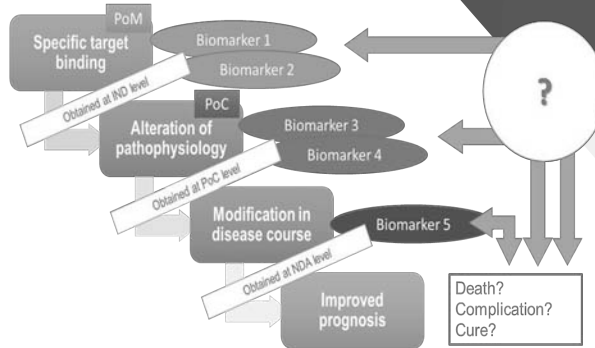
Variability measures: covariates  
 • Influential factors to PK-PD: patient-selection biomarkers



Response measures: DVs  
 • Desirable effect: Efficacy markers  
 • Undesirable effect: Toxicity markers

## 바이오마커 결과는 주의하여 해석해야 함

- 약물의 작용과 관련한 다양한 수준에서 지표가 되는 바이오마커를 정의할 수 있음
- 하나의 바이오마커 결과가 다른 수준으로 외삽되지 않을 수 있음
- 초기 임상시험 이후에도 보다 적절한 바이오마커 정보 획득이 추천되는 이유!



## 전체적인 수행 전략

- 단일기관 vs 다기관
- 수행국가
- 수행기간을 단축할 수 있는 전략 (feat. 반복투여 필요 기간)
- 다양한 전략에 대한 시간과 비용 비교
- 안전성/약동학 이외 추가 정보 획득 가능성

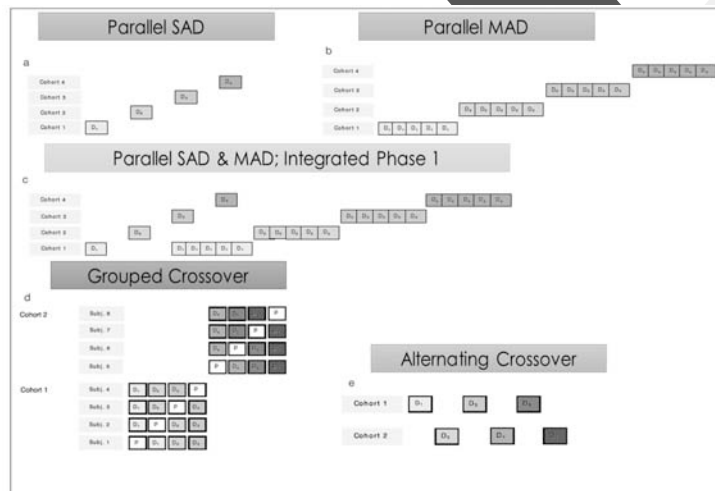


Figure 5. Five major dose-escalation designs were identified among the studies: (a) parallel single-dose escalation, (b) parallel multiple-dose escalation, (c) parallel single- and multiple-dose escalation, (d) grouped crossover dose escalation, and (e) alternating crossover.

## 고전적 항암제 증량



용량군	투여 용량 (임의 단위)	증량 비율 (%)
1	1.0	-
2	2.0	100
3	3.3	67
4	5.0	50
5	7.0	40
6~	9.0~	용량군마다 33

## Full PK study – 입원 필요

- 채혈은 소실반감기의 3배 이상 또는 일정시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)이 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC<sub>∞</sub>)의 최소 80%이상에 해당되는 충분한 시간동안 실시하여야 한다. 다만, 반감기가 길고 분포와 청소율의 피험자 내 변동이 적은 약물의 경우 72시간까지 채혈할 수 있다.
- 채혈횟수는 원칙적으로 12회 이상으로 하며, 최고혈중농도 도달 전에 적어도 2회 이상 채혈하되, 채혈기간 및 최고혈중농도 도달시간 등에 따라 채혈횟수를 조절할 수 있다.
- 흡수, 분포, 제거가 모두 일어나므로 시간대별 농도변화가 심한 투약 직후 시점에는 비교적 자주 채혈하고, 이후 점차 채혈 간격을 늘린다.

## — 대상자 수

- 신약 초기임상시험은 검정력 등을 설정하기 위한 근거가 없음
  - 용량군 별로 증량을 결정하기 위해 필요한 최소한의 대상자 수를 확보함 (적응증, 시험 목적에 따라 다를 수 있음)
  - 용량군 별 대상자 수 대비 증량 원칙 등을 검토해야 함 (고전적인 기준에 어느 정도 부합해야 함)
  - 약력학적 표지자 등 다양한 정보를 얻는 시험에서는 시험 목적 달성에 충분한 수인가에 대한 검토 필요 (집단의 전체적 동향 파악 vs 개인 별 변이의 크기 등 파악)
  - 초기임상시험은 입원 환경에서 이루어지는 경우가 많으므로, 수행 가능성 등을 염두에 두어 검토함

## — 무작위화

- 비교약동학 시험 등 군별 비교의 필요성이 있는 경우에는 무작위화를 실시함
- 신약의 경우, 증량시험 등 수행 시 대상자를 무작위화 통해 임의의 군에 배정할 수 없음
  - 낮은 용량부터 시험을 수행함
  - 동시에 여러 명의 대상자를 모집하지 않음 (다만, 이러한 경우에 같은 용량군 내에서 무작위화를 하는 경우가 있으나, 필수적인 요소는 아님)
- 위약을 포함하는 경우에는 같은 용량군 내에서 무작위화를 통해 실제 임상시험용의약품과 위약 투여를 배정함

## — 위약대조 또는 활성대조 설계

- 안전성 endpoint의 평가를 위해 위약 대조 임상시험을 설계하는 경우가 많음
  - 같은 용량군 내에서 무작위 배정을 통해 위약 투여 대상자를 결정
  - 일반적으로 모든 용량군에서의 위약 투여 대상자 수의 합이 단일 용량군에서의 실제 의약품 투여 대상자 수와 같게 맞춤 (반드시 그렇게 해야 하는 것은 아님)
- 활성대조 설계
  - 약동학 또는 약력학 endpoint의 변화를 head-to-head로 평가하고자 하는 경우에 포함하게 됨
  - 다만, 이는 실제 임상 투여 대상 환자군을 대상으로 초기임상시험을 수행할 때에 가치가 있음
  - 건강한 대상 임상시험에서는 비교약동학 시험 등을 제외하고는 활성대조군을 설정하는 경우가 많지 않음
- 대조군이 있다 하더라도 초기임상시험에서 군 간 비교는 어디까지나 탐색적 목적으로 수행됨

## — 눈가림

- 대조약이 있으며, 주관적인 안전성 endpoint를 사용할 때에 눈가림이 요구됨
  - 안전성 endpoint가 주요한 시험목적으로 다루질 때 필수적임 (예> 백신제제)
  - 주관적인 안전성 endpoint를 사용한다 하더라도, 이에 대한 통계적인 검정력을 확보할 필요는 없음
  - 눈가림이 이루어지지 않는 설계로도 시험 수행은 가능하나, 발생 가능한 비뮴류를 최소화할 수 있는 방안이 제시되어야 함
  - 대상자의 안전성과 관련이 있는 문제로서, endpoint 평가와는 별개로 안전성 보고 계획이 적절한가를 평가해야 함 (즉, 안전성 평가 변수로서의 AE와 대상자 안전 관련한 문제로서의 AE는 다르게 검토되어야 함)
- 약동학/약력학 endpoint는 객관적 지표로 나타나는 경우가 많아 눈가림이 반드시 요구되지 않음
  - 약력학 endpoint로 pain 등 주관적인 척도를 사용할 때는 눈가림이 필요할 수 있음
  - 건강한 대상 초기임상시험은 위약이 없거나, 주 목적이 약동학 비교인 경우 대부분 공개 설계로 수행됨