

**해당 자료에 포함된 내용은 가이드라인을 통한 의견을
포함하였으나, 개발 물질과 조건에 따라 변경이 필요하거나
추가적인 검토가 필요할 수 있습니다.**

희귀유전질환 치료제 개발을 위한 세포치료제의 비임상 인허가 전략

2023년 04월 24일

코아스템켐온(주)

김영철

CONTENTS

_ I: 희귀유전질환 & 세포치료제 개발 전망

_ II: 세포치료제 인허가를 위한 비임상시험

GARD (Genetic and Rare Diseases)

인귀질환

질환별 환자의 수가 적은 질환

국가별 인귀질환 정의

국가	정의	1만 명 당 유병률	유병인구 상한선
미국	미국 내 유병인구가 20만 명 이하인 질환	6.4명	200,000명
WHO	거주자 1,000명 중 0.65~1명에 이환되는 질병 또는 상태	6.5~10명	-
EU	EU내의 유병률이 10,000명 당 5명 이하인 질환	5.0명	185,000명
일본	발병 매커니즘이 분명하지 않고, 치료방법이 확립되어 있지 않은 희귀한 질병으로, 해당질병에 걸릴 경우 장기간 요양을 필요로 하는 질환	3.9명	50,000명
대만	중앙관할당국에서 제정 및 공표하고 희귀의약품 위원회에서 인정한 유병률이 낮은 질병	1.0명	-
호주	난치여부와 상관없이 환자수가 2,000명 미만인 질병	1.1명	2,000명
한국	유병(有病)인구가 2만 명 이하이거나 진단이 어려워 유병인구를 알 수 없는 질환	4.25명	20,000명



GARD: 현황



GARD Genetic and Rare Diseases
Information Center

DISEASES

How many rare diseases
are there?

More than 7,000

PEOPLE

How many people are
living with a rare disease
in the U.S.?

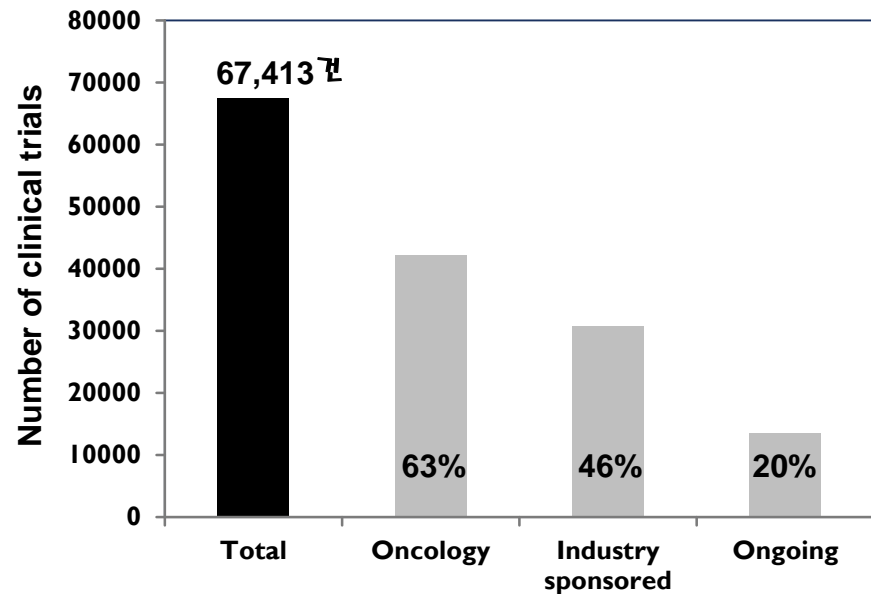
25 to 30 million

CONTACTS

How many calls and
emails has GARD
answered?

**More than
110,000 to date**

GARD : rare disease trial landscape



(2022.09 기준)

▶ Oncology

- Acute myeloid leukemia (AML), Multiple myeloma, NHL: Follicular lymphoma (FL), etc.

▶ Cardiovascular and metabolic

- Hemophilia, Pulmonary hypertensive, etc.

▶ Central nervous system

- Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Huntington's disease (HD) etc.

▶ Immunology and inflammation

- Hereditary angioedema (HAE), Thyroid eye disease, etc.

▶ Respiratory

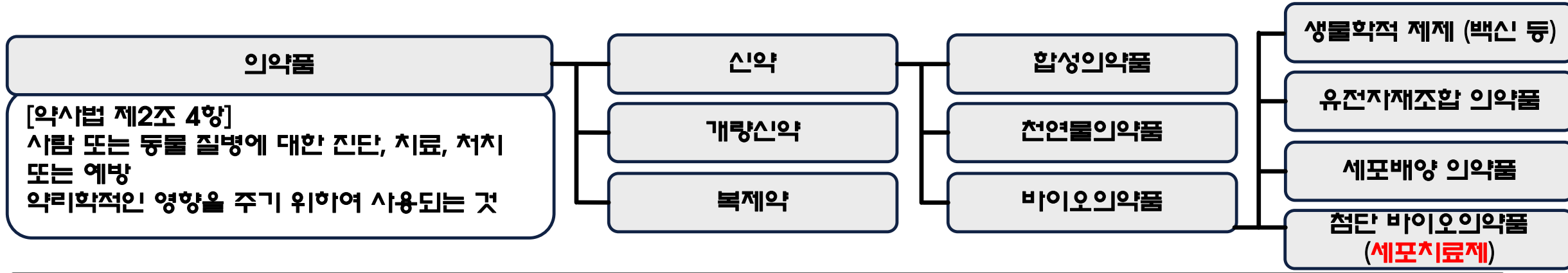
- Cystic fibrosis, etc.

▶ Other

- Hypogonadism, etc.

희귀유전질환 치료제 개발을 위한 세포치료제의 비임상 인허가 전략

신약개발 : 규제/가이드라인/평가법/특성



1. 규제 법률 / 고시

- ① 약사법 등
- ② 인약품의 품목허가 · 신고 · 심사 규정
- ③ 생물학적 제제 등의 품목허가 · 신고 · 심사 규정
- ④ 첨단바이오인약품 안전 및 지원에 관한 규정
- ⑤ 한약(생약)제제 등의 품목허가 · 신고에 관한 규정

2. 가이드라인

- ICH, OECD 가이드라인
- 공무원지침서 / 민원인안내서

3. 인약품 개발 동향에 따른 평가법 검토

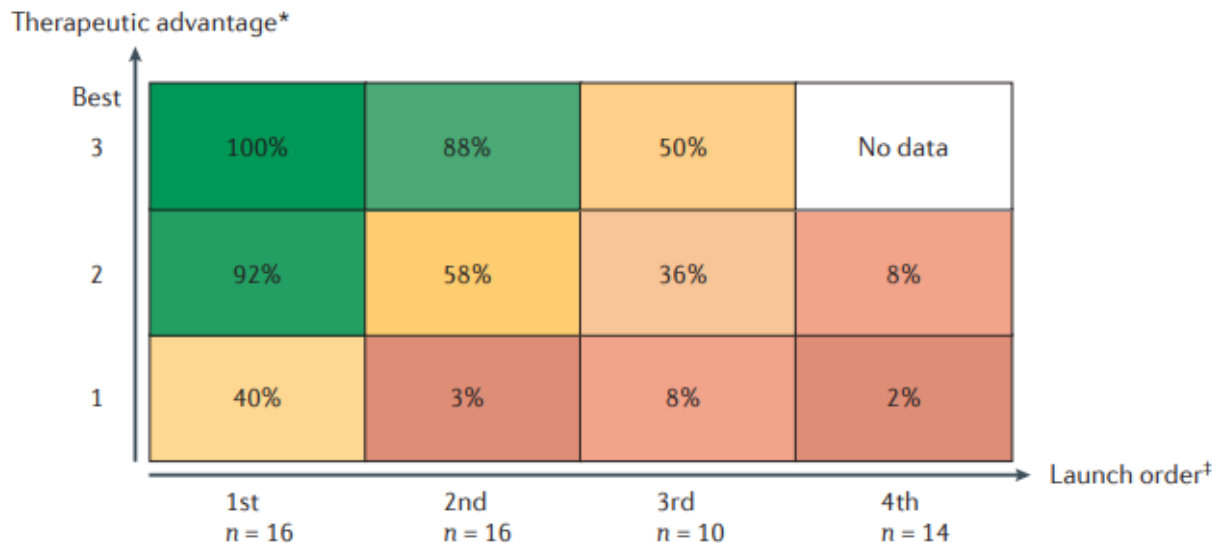
- 안내서 / 지침 / 사례집

4. 인약품 특성

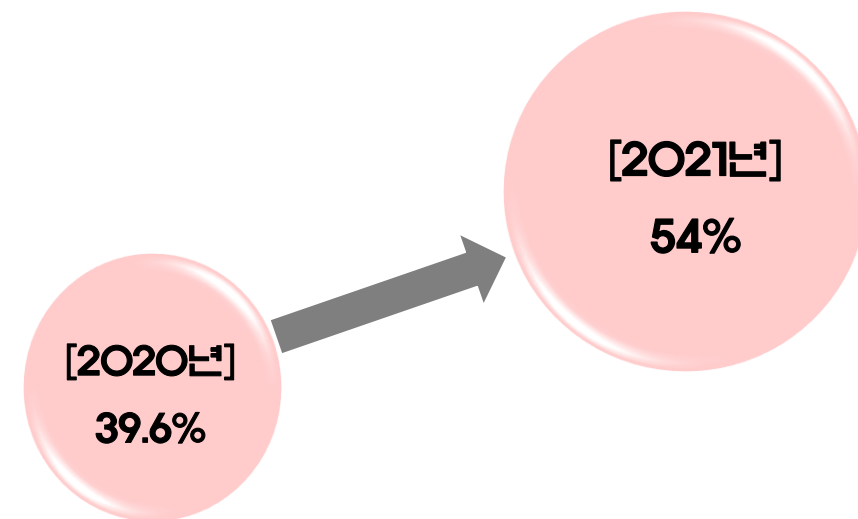
- 원료, 시험분석 고려사항, 구조, 안정성, 제조방법, 약리기전, 비임상시험

New drug? : **first-in-class or best-in-class**

▶ Value captured as a function of time of market entry and therapeutic advantage.



▶ FDA 허가 약물 중 **FIC 비율 증가 추세**

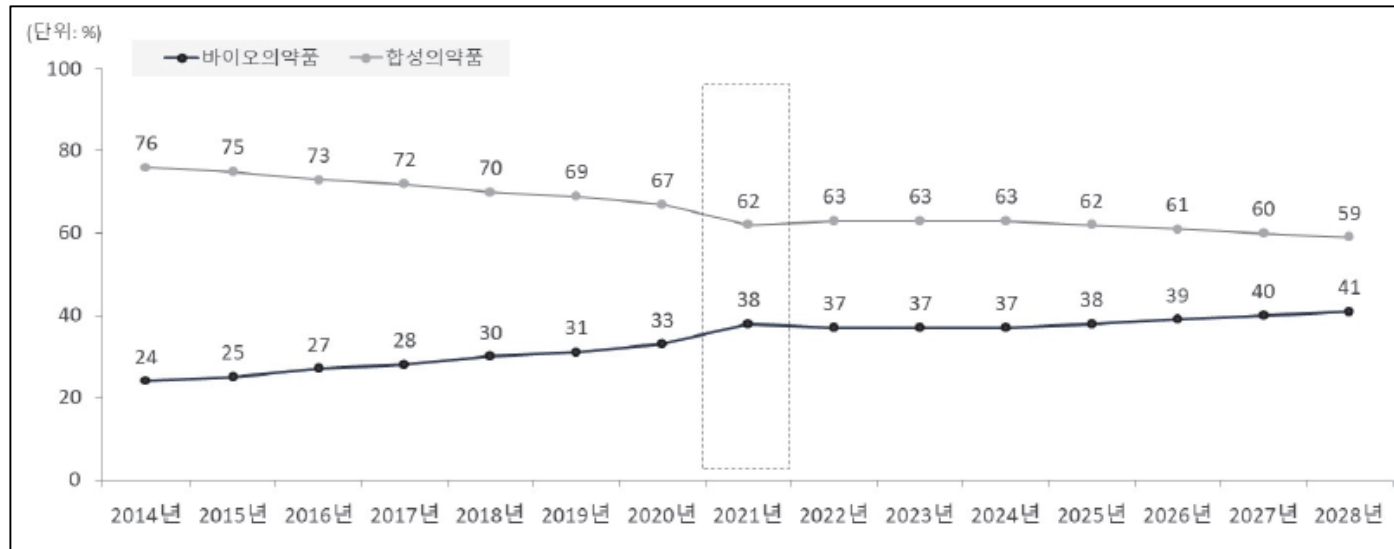


1990~2010년 사이 출시된 매출액 6억 달러 이상 제품이 한 개 이상 속해있는 15개 계열 내 53개 약물 분석

· FIC & BIC 인 약물 기준, 효능 유사한 다음 단계 약물은 88%, 50%로 감소 (빠른 출시가 성공률 높음)

Bio drug?

▶ 전체의약품 대비 바이오의약품 비중은 지속적 증가 및 증가 전망



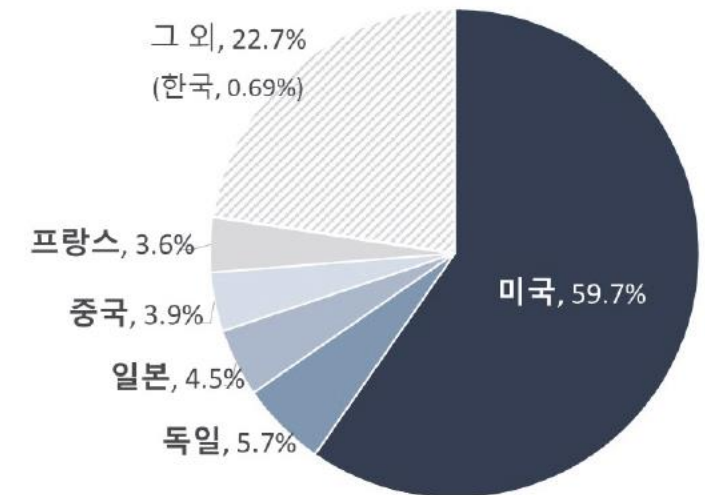
[글로벌 전체의약품 중 바이오의약품 비중 변화 (2014년~2028년)]

자료 : Evaluate Pharma World Preview 2022, Outlook to 2028, Evaluate Pharma, 2022.10.08.

▶ 국가별 바이오의약품 시장 (2021년 기준)

- 매출 상위 10위

면역억제제 나 항암제(항체, 유전자재조합의약품)



바이오의약품 국가별 시장 점유율(%)

자료: IQVIA, 2022

Cell therapeutics ?

▶ 세포치료제 및 유전자치료제 시장은 증가 추세



▶ 국내 세포치료제 생산실적 상위 10위 제품 (2021년)

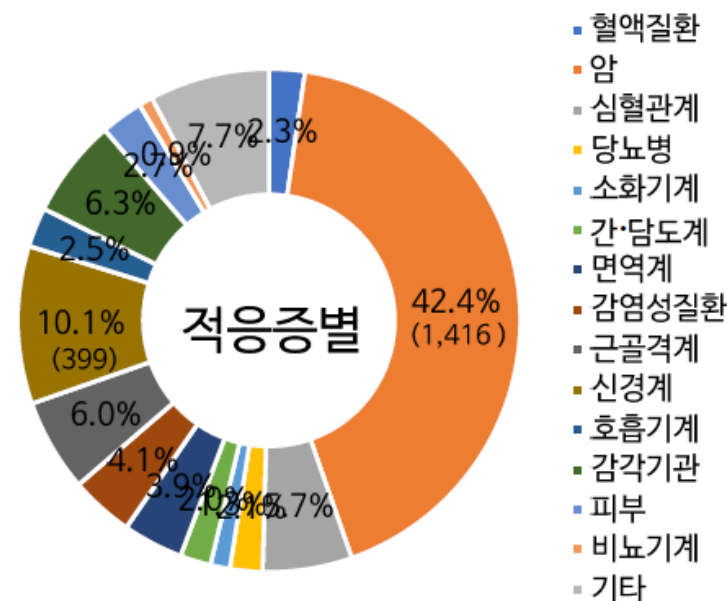
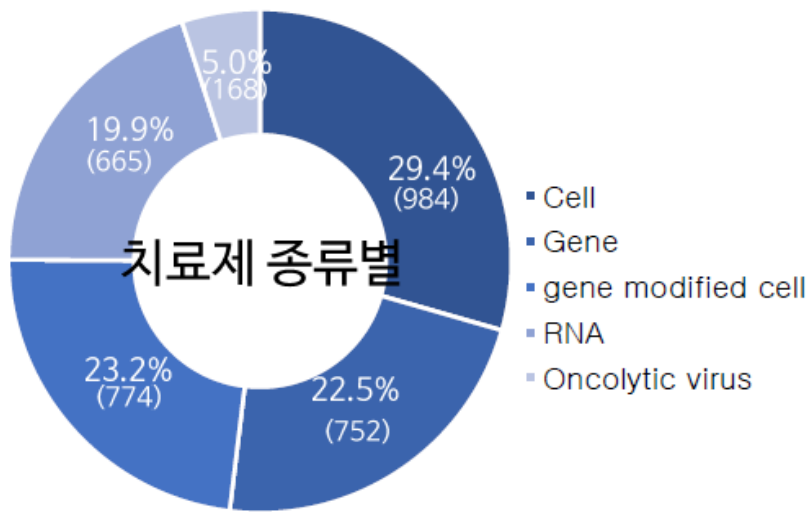
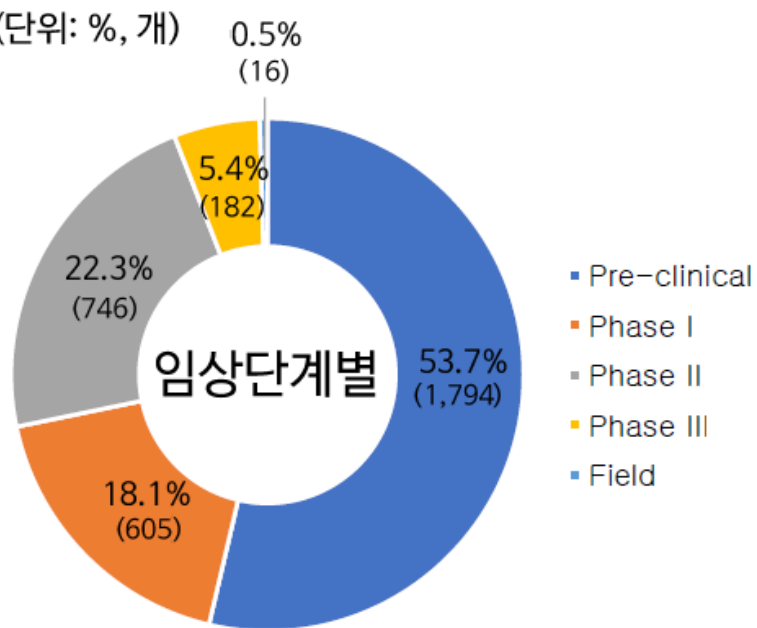
품목명	업체명
1 이문셀엘씨주	지씨셀
2 카티스템	메디포스트
3 칼로덤	테고사이언스
4 뉴로나타-알주	CORESTEMCHEMON 코아스템
5 케라힐	바이오솔루션
6 케라힐-알로	바이오솔루션
7 카티라이프	바이오솔루션
8 홀로덤	테고사이언스
9 콘드론	셀론텍
10 하티셀그램-에이엠아이	파미셀

자료: 식품의약품안전처, 2022

세포·유전자치료제 파이프라인 현황

▶ 2022년 2월 기준, 세포·유전자치료제 파이프라인 3,343개, 세포치료제 (29.4%)

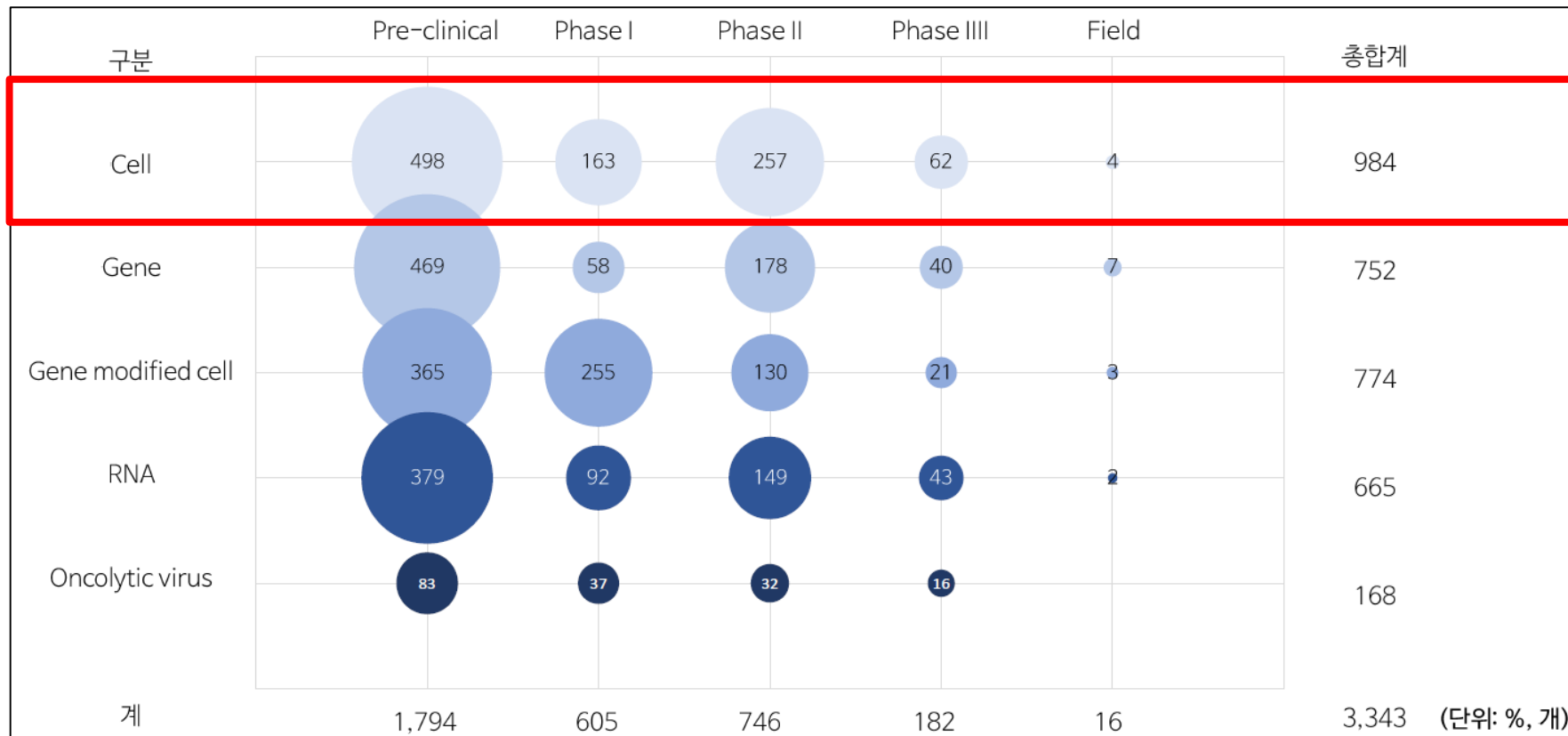
(단위: %, 개)



글로벌 세포·유전자치료제 시장 전망 및 오픈이노베이션 동향
자료: KHIDI 보건산업브리프, 제352호

연구단계별 파이프라인

▶ 2022년 2월 기준, 세포·유전자치료제 파이프라인 3,343개, 세포치료제 (29.4%)



글로벌 세포·유전자치료제 시장 전망 및 오픈이노베이션 동향
자료: KHIDI 보건산업브리프, 제352호

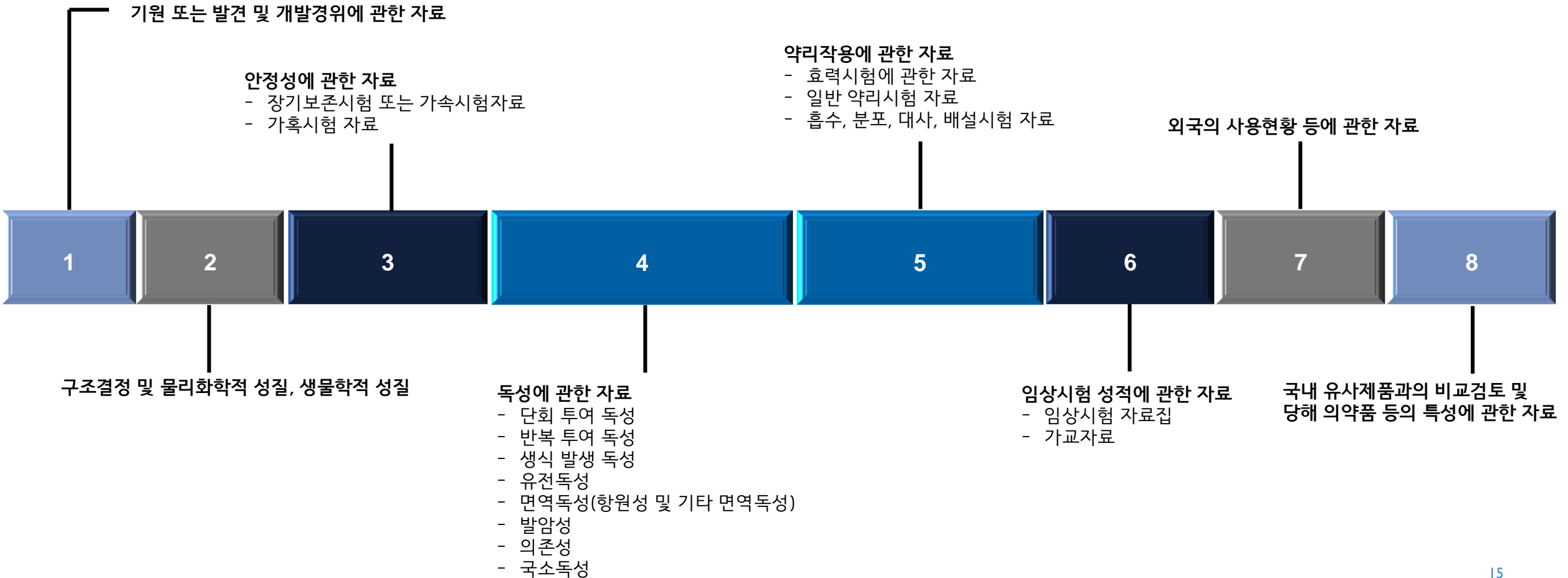
New Drug : **IND 목적** _ 허가제출자료 (**IB**)

의약품 허가 제출 자료 (IB 작성)

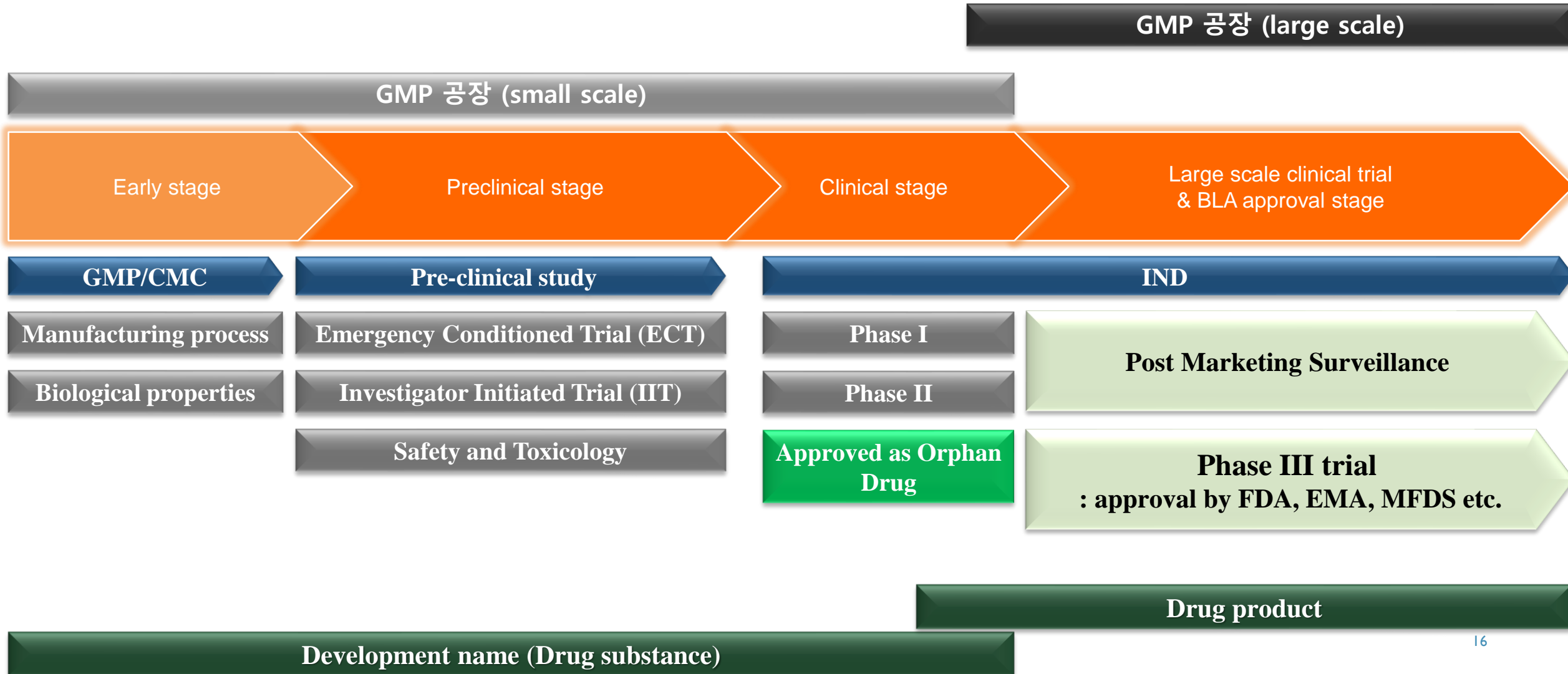
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료 (품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료

세포치료제 인허가 심사 제출 자료

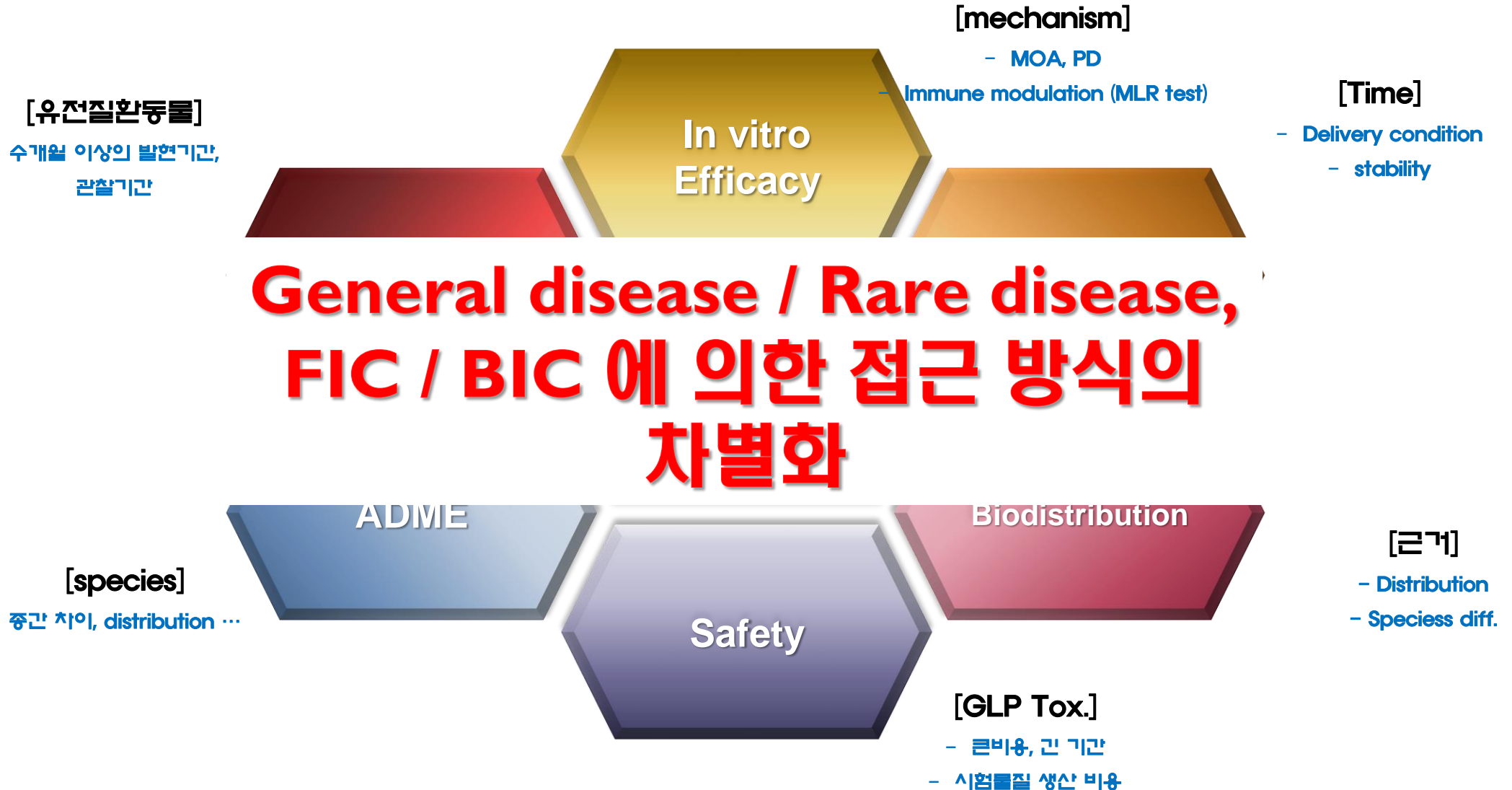
안전성 및 유효성 심사자료



Development of Manufacturing Process



Preclinical study : 우선 순위 ?



Efficacy

◆ In vitro 시험

- Cell death
- MOA, PD
- Immune modulation (Mixed Lymphocyte Reaction test)
: 세포 증식평가, Subset analysis, Functionality (cytokine) assessment
- * MSC는 일반적으로 면역원성이 낮아서 동종이식이 가능

◆ In vivo 시험

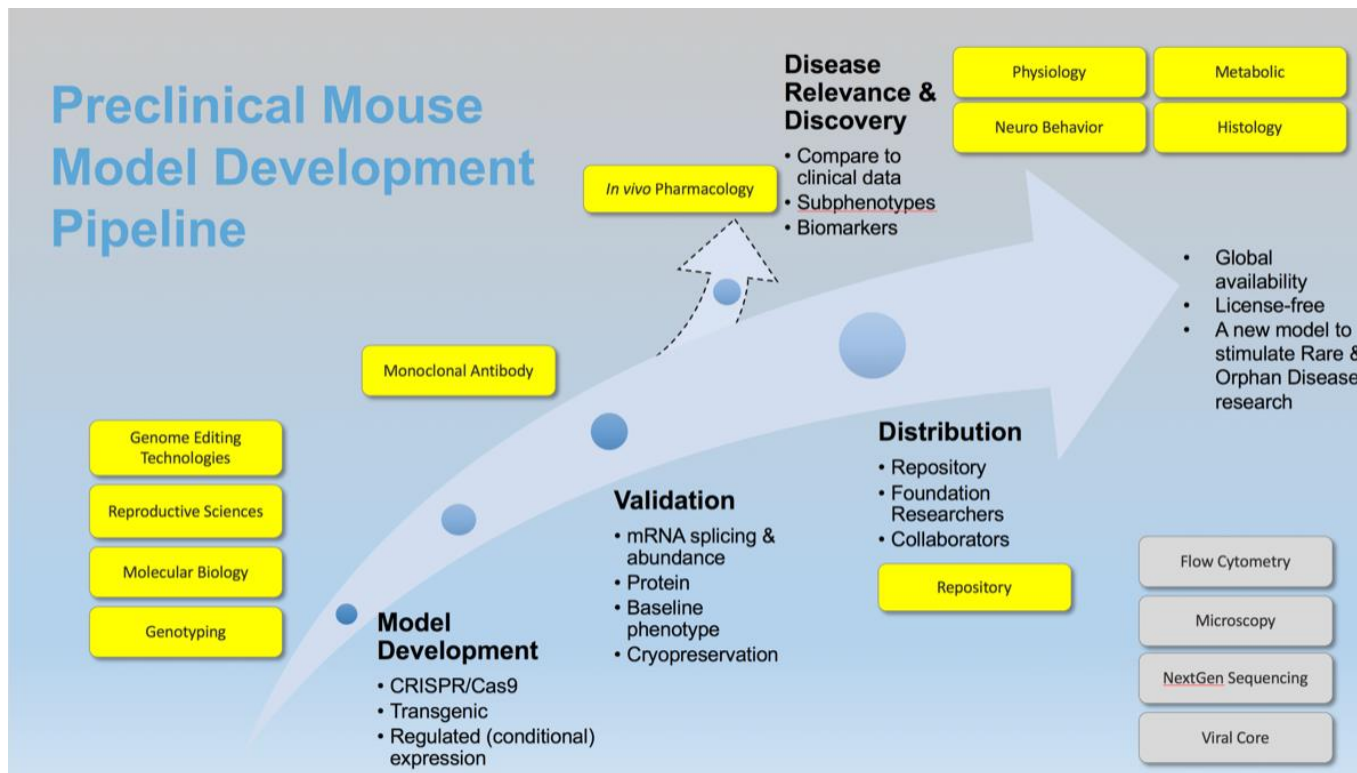
- 적절한 동물종 (면역억제, 면역부전, 일반 동물 등) 을 통한 유효성 시험
: 세포 또는 세포 분비 활성물질의 약력학적 영향시 안전성약리 필요
- 최적 투여 경로 결정
- 초기 단계 임상시험을 위한 투여계획 설정

◆ 경쟁력

- 개발 동향에 따른 시험 항목 및 평가법 시행

희귀유전질환: **Non-clinical Mouse Model Development**

▶ CRISPR-based gene targeting services can generate custom mice and rats – including **conventional knockout, conditional knockout, large-fragment knockin (LFKI), and humanization models**



The Jackson Laoratory : Rare Disease Translational Center

허가 제출을 목적으로 하는 비임상 GLP 독성시험

독성시험: ICH guideline



Quality Guidelines

Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.



Efficacy Guidelines

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/genomics techniques to produce better targeted medicines.



Safety Guidelines

ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reprotoxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability: the single most important cause of drug withdrawals in recent years.



Multidisciplinary Guidelines

Those are the cross-cutting topics which do not fit uniquely into one of the Quality, Safety and Efficacy categories. It includes the ICH medical terminology (MedDRA), the Common Technical Document (CTD) and the development of Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI).

ICH M3 (R2): 인체대상 임상시험 및 의약품 시판을 위한 비임상 안전성시험 지침

- 품목허가와 임상시험을 위한 비임상 안전성 시험 가이드라인으로 의약품 (주로 합성 의약품)에 적용

- 생명공학유래 의약품 (ICH S6) 및 생명을 위협하는 질환이나 심각한 질환 (암, HIV 등) 대상 의약품 제외 (ICH S9)

Toxicity : 시험설계

◆ 투여용량

- 용량반응관계를 확인할 수 있도록
- 적절한 safety margin을 확보
- 용량에 따른 충분한 시험물질의 확보
- 시험물질의 제조비용 등을 고려(?)
- GLP 시험용 세포의 생산
- 한계용량-투여가능량, 임상예정량의 100 배(?)
- 사람에게 비한 민감도의 증감에 따른 용량 변경
- 한계용량 시험 (MFD)
지침; 3 개의 시험군

◆ 투여방법

- 투여주기-임상적용
- 투여액량; 적정량과 SOP
 - 특수한 투여부위 (실험동물의 크기 고려)
 - 수술적 처치시 반복투여 어려움
 - 대체경로로의 정맥내 투여 고려
- 세포생존기간(체내)과 투여주기
- 투여 어려운 위치의 투여 (뇌내 등)
- Non-GLP system(특히 sponsor)으로 분석할 수 밖에 없는 상황 고려
- 주사 과정 중 세포의 변형 여부 검토(용집, 침전 등)

Toxicity : 시험설계

◆ 관찰 및 검사

- 독성시험지침과 생물인약품 특수성 고려
- 회복군설정 및 회복기간/단회투여 후 관찰시험의 경우
- 세포치료제(생물인약품) 고려사항
 - 항체형성 여부
 - 중앙원성/발암성
 - 생체내 분포 및 조직내 잔류
 - 이종간 면역반응관련 증상
 - 면역저하 동물들에 대한 자연발생 증상/중앙
 - 질환모델동물의 기초 증상

◆ 기타

- Working cell 보관
- 중앙원성시험; 양성대조군, 음성대조군 설정(세포의 종류)
- Case 별 대응 – 합리적인 근거
- 효능평가시험에서의 독성평가
독성시험에서의 효능의 확인 가능성

◆ 세포관련 시험설계에 영향을 주는 인자

- 세포의 기원
- 세포의 분화능
- 지지체 / 복합체

GLP Toxicity: **단회 독성**

- ◆ **적절한 동물중 1종 가능**
- ◆ **통상, 과량 또는 물리적 최대 투여 가능량 적용 후 2주 관찰**
 - 반복투여독성시험 초회 투여시의 자료로 대체 고려
- ◆ **투여량; 0.01 ~ 10 x 10⁷ cells/head**
 - **정맥 (체중당 투여량), 기타 투여부위 (개체당 투여량)**
 - **정맥투여시 폐에서의 혈전에 의한 사망 고려**
: heparin, EDTA 함께 투여시 생존율 영향
- ◆ **임상 적용방법과 최대한 유사하게 생산, 조제, 도구 적용**

GLP Toxicity: 반복 독성

◆ 정의 : 시험물질을 시험동물에 반복투여 (임상시험 계획에 따른 적용)하여 중,장기 기간내에 나타나는 독성을 질적, 양적으로 검사하는 시험

◆ 시험동물 : 적절한 1종

동물수 (설치류) : 암수 각 10수 이상, 회복군 별도

◆ 투여기간 & 투여량 & 투여경로

: 임상투여 계획에 따른 최소 기간을 적용하나, 세포치료제의 경우 소실 기준에 따른 타당한 기간을 설정

: 최고투여량, 투여경로 (대체 경로) 의 타당성

◆ 관찰항목 :

- 일반증상, 체중, 사료 및 물 섭취량
- 안검사, 요검사, 일반혈액검사, 혈액생화학검사
- 부검소견, 장기무게 (절대 및 상대 중량), 독성병리
- 기타 추가 시험

GLP Toxicity: 발암성시험

- ◆ 줄기세포, 핵형분석시험 결과 이상이 확인된 세포 등 종양형성 가능성이 있는 세포인 경우 실시
- ◆ 면역이 결핍된 동물 등 적절한 동물을 이용하여 종양형성 여부를 관찰할 수 있는 기간(6개월 이상)으로 수행

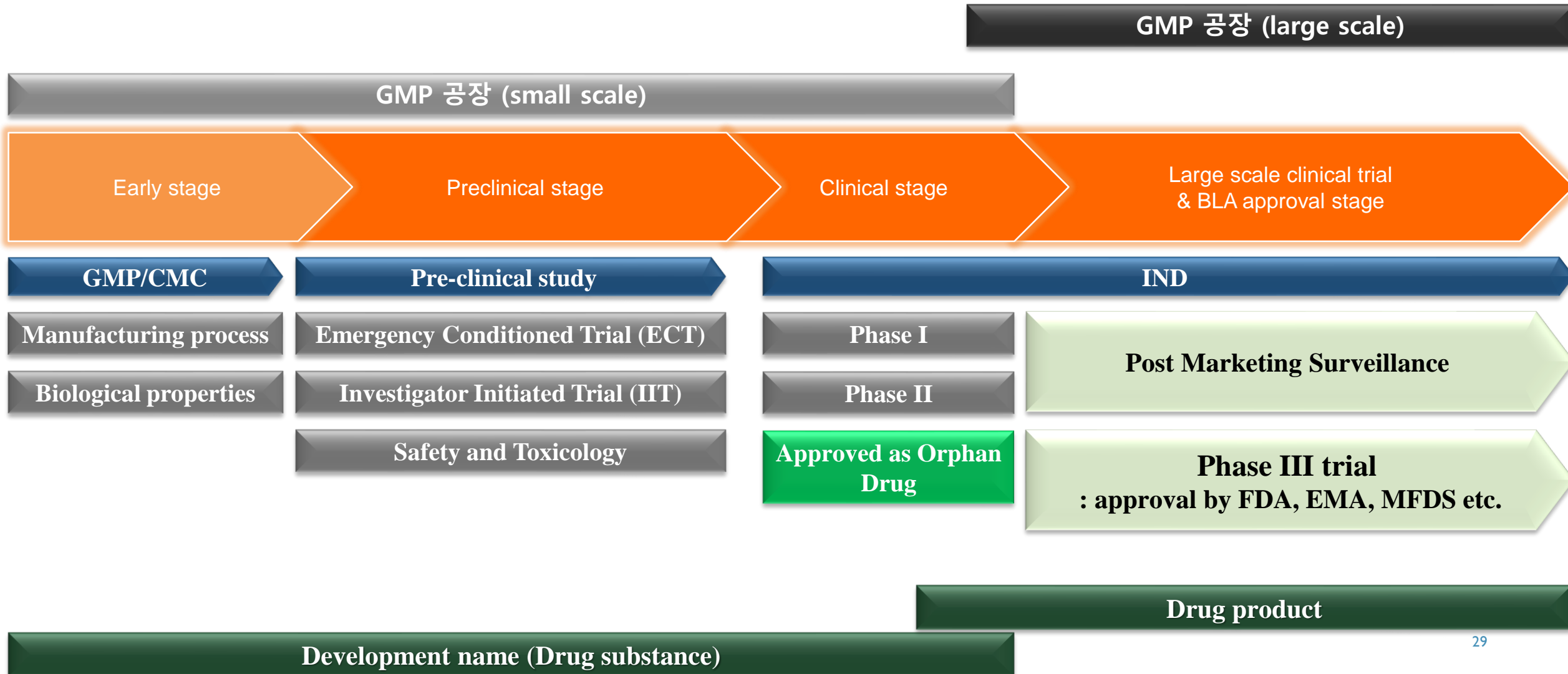
GLP Toxicity: 종양원성시험

- ◆ 적절한 동물종 (면역억제, 면역부전 또는 랫드, 면역억제제 사용 동물 등)
- ◆ 양성세포 선정
- ◆ 적합한 시험기간, 투여 세포수
- ◆ 양성판단의 기준: 통계적인 유의성, 빈도, 자연발생, 전이
- ◆ 고찰 및 결론: PCR 분석 (탈회시 DNA fragmentatio에 의해 정확성 감소), IHC

Bio-distribution

- ◆ 정의 : 적절한 동물종을 이용하여 투여된 세포의 조직내 분포, 지속성 등을 확인할 수 있는 시험을 수행
- ◆ 생체내 세포의 분화
- ◆ ectopic tissue 검토
: 장기로서의 발현 가능성을 고려하여 형태, 빈도, 해부학적 부위, 기원 확인
- ◆ ICH S12 guideline (2023. 03 Step 4)
: GLP 시험의 가능성을 고려

Development of Drug Development Process



Discussions : **신약 개발을 위한 비임상 전략**

- 타겟 질환과 경쟁 약물의 이해

-> **신약 체크리스트 설정을 통한 로드맵 작성**

- 비임상시험 항목에 대한 이해

-> **비임상시험에 대한 단계별 접근 항목과 면제 항목을 판단**

- **좋은 내부의 동료, 외부의 멘토**

감사합니다

코아시스템켄온(주)

김영철 / 이학박사

E-Mail : kimyc@cscoco.kr

Tel : +82-10-3663-0251

인공지능 독성예측 솔루션 : Chemon[™]Tox

신약 등의 독성 예측을 위한 빅데이터셋 구축
머신러닝 활용 군집분석
인공지능 기술 연계 최적화 독성예측 시스템

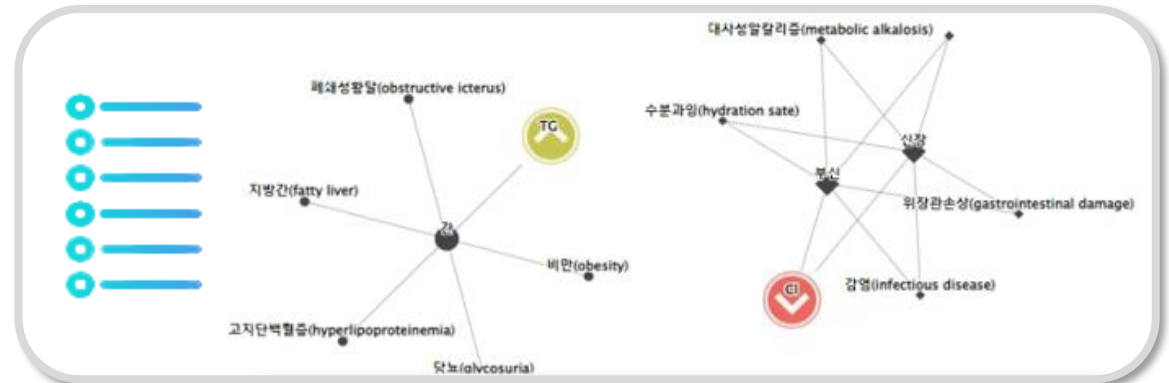
데이터 수집 및 전처리



비임상 독성시험
데이터 수집
전처리·변환·추출



후보병리 제시



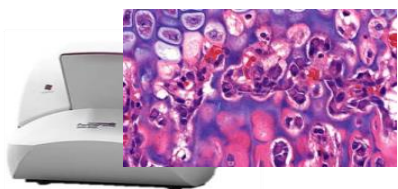
독성 예측결과 연계 독성병리 알고리즘

디지털병리 : AI PathOn

독성병리 진단 기반 유해성 평가 기술

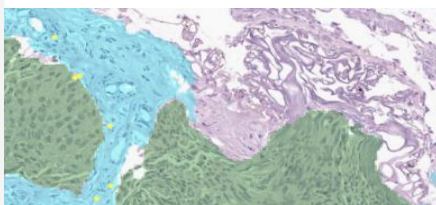
첨단 융합 기술 이용한 차세대 독성병리진단

DIGITALIZATION



Automatic loading
High volume scanning
Barcode management

IMAGE ANALYSIS



Target image analysis

STORAGE/SHARING



Image viewer
Server & storage
Real time collaboration
Case centric workflow

