

[S-9]


Considerations in Conducting Carcinogenicity Study

Kyung-Won Seo, Ph.D.

KFDA, Korea


발암성시험의 평가

의약품평가부
서 경 원



발표내용


- ▶ 발암성시험 대상
- ◆ 발암성시험 기준
- ◆ 발암성시험 사례
- ◆ 발암성시험 관련 질의



발암성시험 정의

▶ 발암성시험이라함은 시험물질을 시험동물에 장기간 투여하여 암(종양)의 유발 여부를 질적, 양적으로 검사하는 시험


◆ 특별한 우려가 없다면 임상시험 전에 실시할 필요는 없음



발암성시험 대상-1

▶ 국내 안전성·유효성 심사 규정


- ◆ 발암성이 예측되는 의약품
 - 당해의약품 또는 그 대사산물의 화학구조 또는 생물학적 활성이 이미 알려진 발암물질과 유사한 것
 - 반복투여독성시험결과 발암성이 의심되는 것
 - 유전독성시험결과 발암성이 의심되는 것
- ◆ 임상적으로 장기간 사용되는 의약품
 - 임상적으로 대다수 사용례가 6개월을 초과하는 것
 - 소염진통제, 혈압강하제



발암성시험 대상-2

▶ ICH 가이드라인


- 노출기간
 - ◆ 6개월 이상 지속적으로 사용되는 것
 - ◆ 간헐적으로 6개월이상 사용되는 것 · 일러지성비염치로제, 항우울제, 진정제
- 발암성 의심
 - ◆ 이미 발암성이 알려진 의약품군에 속하는 것
 - ◆ 구조-활성 관계에서 발암성이 의심되는 것
 - ◆ 반복투여독성시험에서 전암병변이 의심되는 것
 - ◆ 의약품 또는 대체체가 조직에 장기간 머무르게 되어 국소조직반응과 병리생리학적반응을 초래하는 것



발암성시험 대상-3

▶ ICH 가이드라인

- 유전독성
 - ◆ 유전독성시험 결과 확실한 유전독성물질인 경우 발암성시험 대상이 아님
 - ◆ 만약 사람에 장기간 사용되는 의약품인 경우에는 1년간 반복투여시험으로 초기 표암가능성을 조사
- 적용종과 적용대상
 - ◆ 발암성시험은 시판전까지는 완결되어야 하지만 3상 임상시험에 들어가기전에 완결될 필요는 없음
 - ◆ 생명을 위협하는 중환에 사용되는 의약품, 특히 대체요법이 없는 경우에는 시판 후에도 실시 가능



발암성시험 대상-4

ICH 가이드라인

- 투여경로
 - ◆ 임상적용 경로
- 전신노출 정도
 - ◆ 최소적용제제에도 발암성시험이 요구될 수 있으나 전신노출이 적은 경우 경구를 통한 발암성시험은 요구되지 않을 수 있음
 - ◆ 경피투여에 의해 photocarcinogen 가능성이 있는 제제의 경우 고려
 - ◆ 염 또는 base 만 다른 화학물질인 경우 약물동태 및 독동력 및 독성에서 큰 차이가 없는 경우 생략

KFDA

발암성시험 대상-5

ICH 가이드라인

- 내인성 peptide와 단백질 또는 그 유사물질
 - ◆ 내인성 물질들에는 일반적으로 발암성시험이 요구되지 않으며, 특히 유사 물질의 임상사용례가 있는 경우 그러함(동물 인슐린, 렙시토닌 등)
 - ◆ 발암성시험이 요구되는 경우
 - 천연물질과 생리적 작용이 현저히 다른 경우
 - 천연물질과 구조적으로 현저히 다른 경우
 - 체내의 농도를 크게 증가시키는 경우

KFDA

발암성시험 대상-6

국내 안전성·유효성 심사 규정

- ◆ 새로운 첨가제
 - 보존제와 다른 색소의 경우 발암성시험자료 요구
 - 기타 첨가제의 경우는 특별한 우려가 없다면 발암성시험 면제

KFDA

발암성시험 자료의 면제-1

국내 안전성·유효성 심사 규정

- 화제의약품
 - ◆ 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적 장기독성 소견 포함)로 갈음
- 개발국외의 사용국이 있는 품목
 - ◆ 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 외국(미국, 일본, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 캐나다)의 의학잡지에 게재된 품목
- 수출만을 목적으로 하는 의약품의 경우
- 시험자체가 이론적, 기술적으로 실시불가능하거나 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우

KFDA

발암성시험 자료의 면제-2

국내 안전성·유효성 심사 규정

- 국내에서 허가된 의약품과 화학적 기본골격이 동일한 제제 (예 : 아성제 및 염류)
- 기허가 성분의 새로운 조성 복합제

KFDA

발암성시험 기준-1

시험동물


- 6주령까지의 동일 주령의 동물을 사용하며 이 유 후 가능한 한 빠른 시기에 투여 시작
- 감염성질환에 대한 저항성, 수명, 자연 발생 종양의 발생빈도, 이미 알려진 발암물질에 대한 감수성 등 고려
- 동일한 시험물질에 대하여 발암성 예비시험 및 본시험을 실시할 경우 동일 종 및 계통의 시험동물 선택

KFDA

발암성시험 기준-2

시험종류


- 1종의 설치류에 대한 장기투여 발암성시험과 1종의 추가시험으로 구성
- 1종의 설치류에 대한 장기발암성시험은 랫드 권장
- 1종의 중단기 생체내 설치류 시험, 장기 발암성 시험 혹은 유전독성시험의 소견이나 그 밖의 시험 성적을 통해 그 의약품이 명확히 사람에게 발암성을 갖는 것이 나타났을 경우 제2의 발암성 시험이 반드시 요구되지는 않음



발암성시험 기준-3

추가시험의 원칙


- 사람에게 외상 가능하고 사람에게 대한 위해도 평가에 응용 가능한 발암기전을 근거로 함
- 장기발암성시험을 보완하면서 발암성시험에서 얻을 수 없는 새로운 정보를 얻을 수 있어야 함
- 동물 수, 동물 애호나 발암성시험에서의 전체적인 경제성에 대해서도 고려



발암성시험 기준-4

추가시험의 종류


- 단기, 중기 설치류 시험계
- 종양발생을 지표로 한 생체내 시험
 - ◆ 설치류의 개시-촉진(Initiation promotion)모델
 - ◆ 형질전환 설치류를 사용한 발암모델
 - ◆ 신생아 설치류를 사용한 발암모델
- 다른 1종의 장기발암성 시험



발암성시험 기준-5

중단기 생체내 설치류 시험계의 선택상 고려해야 할 점


- 시험계 : 발암성에 관한 종합평가에 유용한 정보를 얻을 수 있도록 그 시험에서 이용되는 시험물질에 대한 약력학이나 사람과의 노출 차이 등의 정보 혹은 그 밖의 관련 정보 등 과학적 근거의 중요성을 고려하여 선택
- 시험법의 선택 이유는 기록으로 남겨야 하며, 선택된 시험법의 장단점에 대한 과학적인 고찰도 포함



발암성시험 기준-6

종양발생을 지표로 한 생체내 시험


- ◆ 설치류를 사용한 개시-촉진 모델
 - 각 발암성 물질을 검색하기 위한 랫드의 개시-촉진 모델
 - ◆ Initiator를 투여 후 시험물질을 주 주간 투여
 - 다중기 발암모델은 최대 5종류의 initiator를 투여하고 다음으로 시험물질을 주 개질간 투여
- ◆ 형질전환 설치류를 사용한 발암모델
 - p53+/- 결손 모델, Tg.AC 모델, TgHRas2 모델, XPA 결손 모델 등 형질전환 마우스 시험
- ◆ 신생아 설치류 발암 모델



발암성시험 기준-7

형질전환 설치류를 사용한 발암모델


동물종	적용시험물질
p53+/- TgAC	clearly or equivocally genotoxic for dermally applied products
TgRasH2 XPA/p53	genotoxic and nongenotoxic
neonatal	clearly or equivocally genotoxic



발암성시험 기준-8

예비시험


- 목적 : 발암성시험에서 사용할 최고용량(최대 내성용량) 결정
- 신뢰할 만한 자료가 있다면 생략 가능
- 시험방법
 - ◆ 동물종 : 랫드, 마우스 및 햄스터종 2종
 - ◆ 동물수 : 각군당 암수 각 10마리
 - ◆ 투여기간 : 90일간
 - ◆ 항목 : 일반상태관찰, 체중측정, 육안검사 및 병리조직검사



발암성시험 기준-9

투여기간


- 랫드 : 24개월이상 30개월이내
- 마우스 및 햄스터 : 18개월이상 24개월이내
- 주 7회 투여



발암성시험 기준-10

관찰기간


- 시험물질투여 종료시 또는 투여종료후 1-3개월까지
- 자용량군 또는 음성대조군의 누적사망률이 75%되는 시점에서 종료
- 시험종료시점에 종양이외의 원인에 의한 사망률이 50%이내가 바람직
- 시험동물의 10% 이상이 서로 잡아먹지 않도록 관리



발암성시험 기준-11

최고용량 설정


- 예비시험결과 대조군에 비해 10%이내의 체중 증가를 억제하거나 중독에 의한 사망이 없고 일반상태 및 부검소견에서 현저한 독성변화가 나타나지 않는 용량
- 자독성인 경우 추정임상용량의 100배
- 사료 중 시험물질의 최고농도는 5%



발암성시험 기준-12

최고용량 설정


- 약물동태학적 지표
 - ◆ 설치류에서 시험물질 또는 대사체의 AUC가 시험물질중 AUC의 25배가 되는 용량
 - ◆ 비유전독성을질인 경우 적용
 - ◆ 투여용량보다는 혈중 약물의 농도가 조직중 농도를 간접적으로 측정하는데 가장 적합함
 - ◆ 현재까지 수행된 발암성시험의 용량을 표현한 결과 MTD가 25배의 AUC로 나타남



발암성시험 기준-13

최고용량 설정


- 약동력학적 작용 : 선택한 용량이상에서의 약동력학적반응과 동일한 반응이 나타나고, 시험의 신뢰성을 방해하는 생리적 또는 항성성의 장애를 일으키지 않는 용량
- 전신 어용률측정에서 흡수가 포함되는 용량
- 투여가능 최대량 : 사료중 5%
- 한계용량 : 유전독성물질이 아니며 시험에서의 사용량이 500mg/kg을 넘지 않은 의약품의 경우 한계용량은 1500mg/kg



발암성시험 기준-14

최저용량 설정


- 사용동물종에서 악리효과가 나타나는 양
- 추정임상용량
- 최고용량의 10%이상이 바람직하나 임상용량과의 차이가 클 경우 최고용량의 10% 미만도 가능함.



발암성 시험 기준-15

독성동태시험의 적용


- 투여용량, 투여방법 및 시험동물 종과 계통을 선택시 적용됨.
- 용량설정시 적용 : 임상에서의 노출정도를 고려하면서 발암성용량을 설정시 참고
- 본시험에서의 적용 : 용량설정시 동태양성과 본시험에서의 노출이 일치하는지를 재확인



발암성시험 기준-16

결과


- 모든 동물에 대한 기관과 조직의 육안적 관찰
- 최고용량군 및 대조군의 모든 동물에 대한 병리조직학적 검사
- 단, 최고용량군과 대조군 사이에서 중앙발생률에 차이가 있는 기관 및 조직에 대하여는 기타 시험군의 모든 동물에 대하여도 해당 기관과 조직의 병리조직학적 검사 실시



발암성시험 기준-17

결과


- 도상시 필요에 따라서 혈액을 채취하여 적혈구수 및 백혈구수를 측정하고 도말검체를 제작하여, 빈혈이나 림프절, 간장, 비장의 종대 등 혈액질환이 예상되는 예에 대하여는 도말검체 검사 실시
- 육안적으로 확인되는 모든 중앙성병변은 반드시 검사
- 검사 대상 장기 : 피부, 유선, 림프절, 타액선, 흉골, 척추 또는 대퇴골(골수포함), 흉선, 기관, 폐 및 기관지, 신 장, 갑상선 및 부갑상선, 혀, 식도, 위 및 십이지장, 소장, 대장, 간장, 췌장, 비장, 신장, 부신, 방광, 정낭, 골립선, 고환, 부고환, 난소, 자궁, 질, 안구, 뇌, 하수체, 척수, 다만 육안적 소견 등의 판단에 의해 적절히 가감



독성동태시험 사례-1


목적

- 약물과 사료를 혼합하였을 때 전신 흡수가 적절한지를 조사
- 이후의 최대내성용량 설정 시험의 적절한 계획 수립



독성동태시험 사례-2

독성동태시험군	
동물수	양수 각 5수
용량(mg/kg/day)	50, 200
투여방법	혼합사료로 투여
혈액채취	4주후 오전 8시와 오후 4시



독성동태시험 사례-3

mg/kg/day		평균혈중농도(ng/ml)	
		수컷	암컷
50	오전 8시	600	800
200	오전 8시	2400	3600
50	오후 8시	400	500
200	오후 8시	1900	3200

독성동태시험 사례-4

약물을 사료에 혼합하여 투여하여도 좋은 흡수를 보이고, 혈중 농도는 용량의존적으로 증가함

- ◆ 50mg/kg/day를 투여받은 군에서 혈중 농도가 500ng/ml이며, 200mg/kg/day를 투여받은 군에서 3,390ng/ml임.
- ◆ 사람에서 80mg을 투여받은 경우 혈중농도가 200ng/ml이었고, 160mg을 투여받은 경우 2,268ng/ml이었으므로 발암성시험용량은 200mg/kg/day이상의 용량을 설정함.

발암성대체시험 사례-1

→ Initiation-promotion model

- 성분 : recombinant human basic fibroblast growth factor
- 효능 : 육장, 피부계양
- 개발국 : 일본

발암성대체시험 사례-2

→ Initiation-promotion model

- 동물종 : ICR 마우스
- 동물수 : 군 당 female 20수
- Initiator : DMBA
- 양성 대조군 promotor : TPA
- 투여기간 : 20주
- 투여방법 : DMBA 1회 투여 후 TPA 또는 시험물질은 1주일 2회, 20주간 투여함

발암성대체시험 사례-3

→ Initiation-promotion model

1. DMBA + saline
2. DMBA + 시험물질 0.4 µg/mouse
3. DMBA + 시험물질 4.0 µg/mouse
4. DMBA + 시험물질 40 µg/mouse
5. DMBA + TPA 4.0 µg/mouse
6. DMBA + TPA + 시험물질 4.0 µg/mouse
7. DMBA + TPA + 시험물질 40 µg/mouse
8. saline
9. 시험물질 40 µg/mouse

발암성대체시험 사례-4


→ Initiation-promotion model

- TPA 양성대조군에서는 skin papiloma와 hyperplasia가 유발됨
- 시험물질은 동 시험계에서 promotor 작용이 없음
- 시험물질은 TPA의 promotion 작용을 증강시키지 않음

광발암성시험 사례-1

시험물질 : Tazaroten


- ◆ 적응증 : 건선치료를 위한 외용제 (겔)
- ◆ 참고자료
 - 기 승인된 유사물질이 발암성시험 결과 음성이었으나 광발암성 시험결과 양성
 - AMES, 소핵시험, 염색체이상시험 결과 음성
 - 국소적용 반복투여시험 결과 전암병변은 없었음
- ◆ 수행된 발암성시험
 - 광발암성 예비시험 및 광발암성시험 (12개월)
 - 랫트에 대한 발암성예비시험 및 발암성시험(52주)



광발암성시험 사례-2

예비시험


- 동물종 : Albino hairless mice, 3/sex/group
- 투여용량 : 1.0, 0.1, 0.01, 0.001mg/ml
- 투여방법 : 100 μ l (0, 0.1%, 0.01%, 0.001%, 0.0001%)를 국소로 적용
- 실험방법 : 시험물질 국소 적용 후 UVR 조사, 주 5회 실시, 8주간 투여
- 시험결과
 - ◆ 1.0 : 심각한 염종
 - ◆ 0.1 : 중증도의 염종
 - ◆ 0.01-0.001 : 미약한 염종



광발암성시험 사례-3

본시험


- 동물종 : Albino hairless mice, 36/sex/group
- 투여용량 : 0.01, 0.05, 0.1mg/kg
- 투여방법 및 기간 : Dermal, 주 5회, 52주간 투여
- 시험결과 : 종양유발시간 감소 및 빈도 증가



광발암성시험 사례-4

조치 : 사용상의주의사항에 반영


- 광발암성시험에서 평균 종양유발시간이 감소하였고, 결 형태로 이 약 0.001%, 0.005%와 0.01%를 40주간 만성적으로 국소적용하면서 자외선에 노출시킨 결과, 털 없는 마우스에서 종양의 수가 증가하였다.



발암성시험 자료의 평가

발암성시험 대상인지 확인


- 분자구조
- 반복투여독성시험결과
- 유전독성시험결과
- 임상사용기간
- ◆ 시험동물종, 동물수, 최종 생존률, 투여기간
- ◆ 양성인 경우 유의성/ 위험성 평가
- ◆ 사용상의주의사항 반영




발암성시험관련 질의사항-1

항암제이며 3개의 유전독성시험에서 양성의 결과가 나왔다. 발암성시험이 필요한가?

- ◆ 퀴놀론계 항균제로 투여기간은 최대 3주다. 3개의 유전독성시험 중 2개에서 양성의 결과가 나왔다. 발암성시험이 필요한가?
- ◆ 정신분열증치료제이며, 발암성시험결과 발암가능성이 인정되었다. 이 약의 허가가 가능한가?







발암성 시험관련 질의사항-2

생약제제의 경우 발암성시험이 필요한가?


- ◆ 발암성시험의 투여횟수를 주 5회로 하여도 가능한가?
- ◆ 환말라리아 의약품으로 최대 투여기간은 3월이며, 유전독성시험 결과 돌연변이원으로 판단되었다. 발암성시험이 필요한가?
- ◆ 유전자재조합 Growth hormone계의 국소적 용제제이다. 발암성시험이 요구되는가?



발암성 시험관련 질의사항-3

주사제로 시판된 의약품을 경구투여제로 변경하고자 한다. 경구투여제의 임상 사용기간이 6개월 이상이 되는 경우 발암성시험이 요구되는가?

- ◆ 연고제의 경우 발암성시험이 요구되는가?



감사합니다

Email : kwseo@kfda.go.kr
TEL : 380-1713,4

