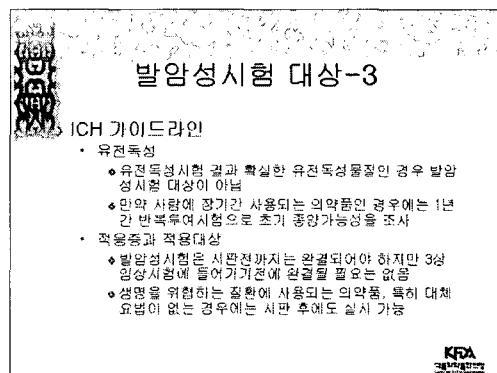
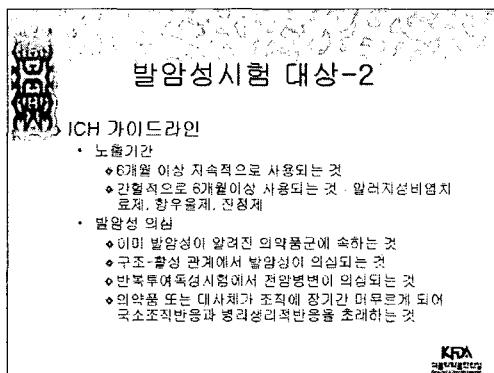
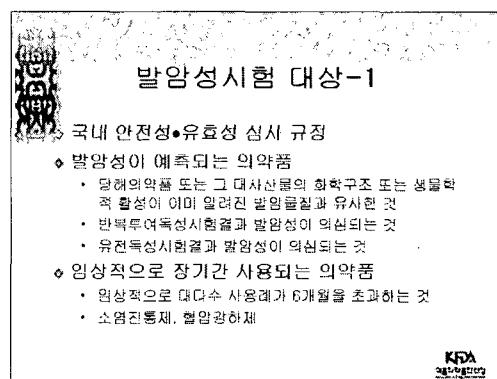
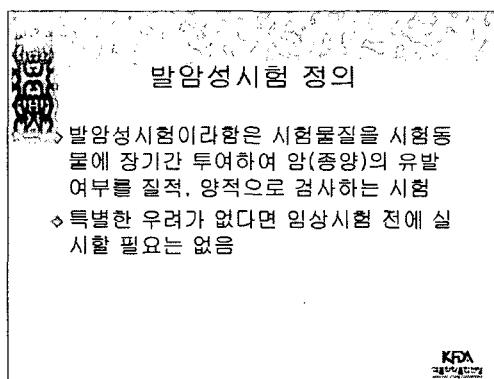
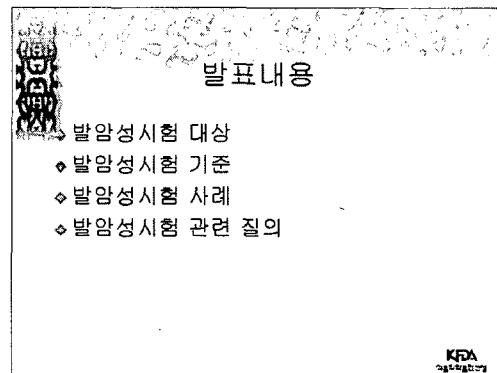
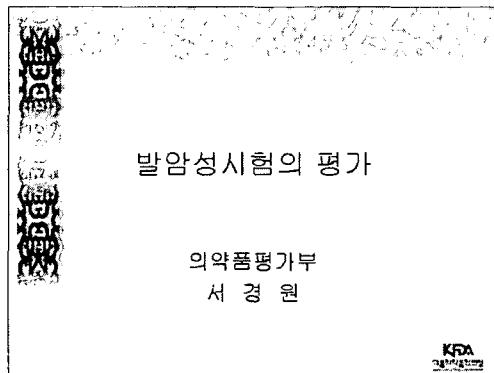


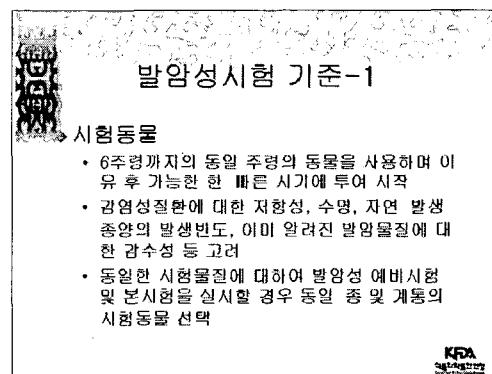
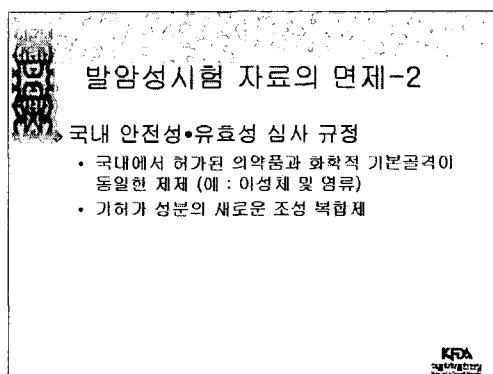
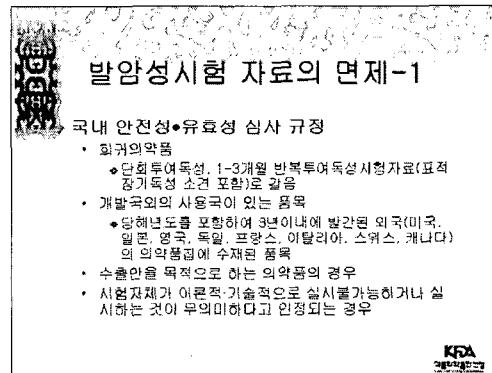
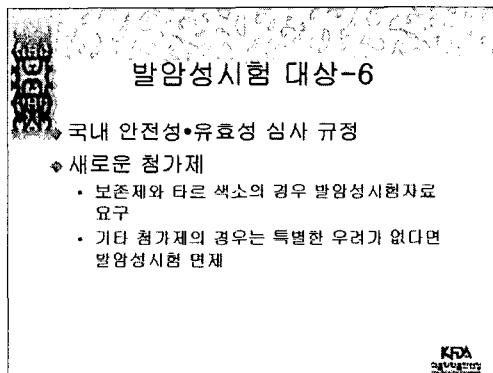
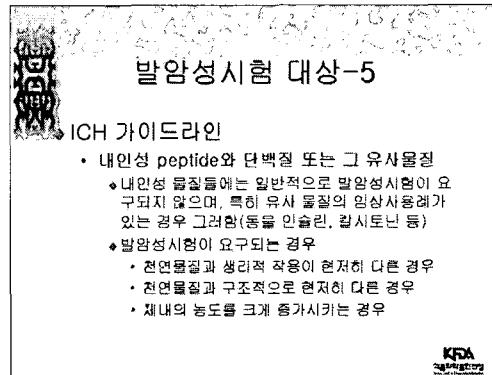
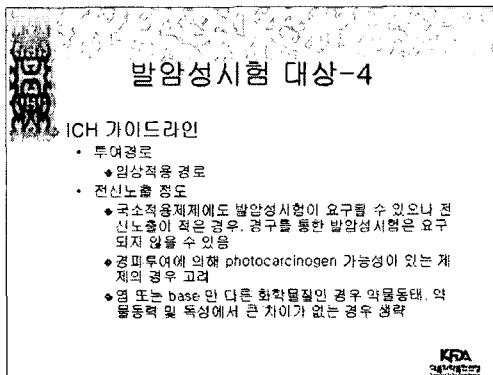
[S-9]

## Considerations in Conducting Carcinogenicity Study

Kyung-Won Seo, Ph.D.

KFDA, Korea





**발암성시험 기준-2**

시험종류

- 1종의 설치류에 대한 장기투여 발암성시험과 1종의 주기시험으로 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

KFDA

**발암성시험 기준-3**

추가시험의 원칙

- 사람에게 외상 가능하고 사람에 대한 위해도 평가에 용용 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

KFDA

**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

KFDA

**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

KFDA

**발암성시험 기준-6**

종양발생을 지표로 한 생체내 시험

- 설치류를 사용한 개시-촉진 모델
  - 간 발암성 물질을 검색하기 위한 랫드의 개시-촉진 모델
    - Initiator를 두어 후 시험물질을 수 주간 투여
    - 다장기 발암모델은 최대 5종류의 Initiator를 두여하고 다음으로 시험물질을 수 개월간 투여
- 형질전환 설치류를 사용한 발암모델
  - p53+/- 결손 모델, TgAC 모델, TgRasH2 모델, XPA 결손 모델 등 형질전환 미우스 시험
- 신생아 설치류 발암 모델

KFDA

**발암성시험 기준-7**

형질전환 설치류를 사용한 발암모델

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

KFDA

## 발암성시험 기준-8

### 예비시험

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

KFA  
국립암센터

## 발암성시험 기준-9

### 투여기간

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

KFA  
국립암센터

## 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 짊아먹지 않도록 관리

KFA  
국립암센터

## 발암성시험 기준-11

### 최고용량 설정

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

KFA  
국립암센터

## 발암성시험 기준-12

### 최고용량 설정

- 약물동태학적 지표
  - ◆ 실험군에서 시험물질 또는 대사체의 AUC가 사용함량중 AUC의 25배가 되는 용량
  - ◆ 비유전독성을질인 경우 적용
  - ◆ 투여용량보다는 멀증 약물의 농도가 조직중 농도를 간접적으로 측정하는데 가장 적합함.
  - ◆ 현재까지 수행된 발암성시험의 용량을 분석한 결과 MTD가 25배의 AUC로 나타남

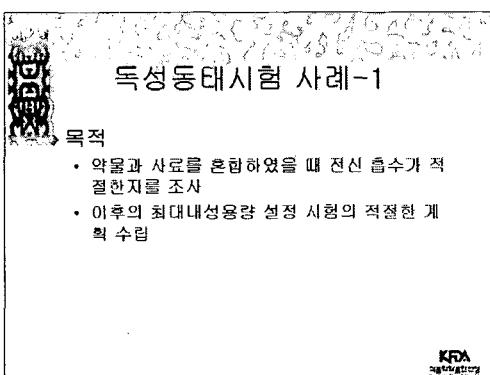
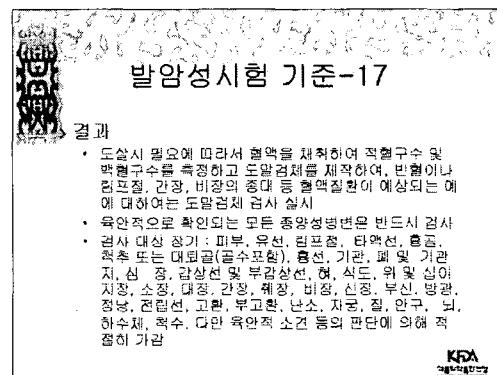
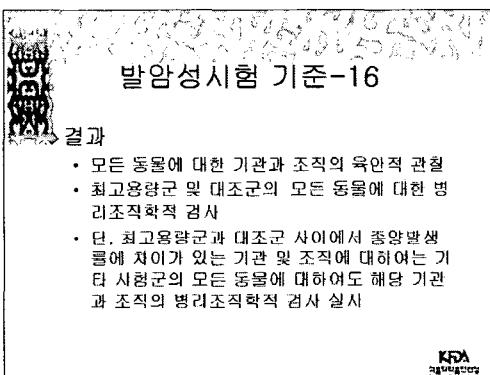
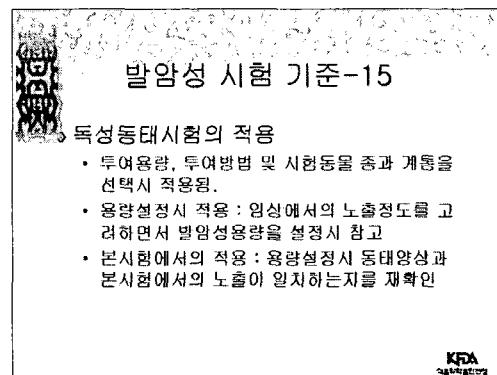
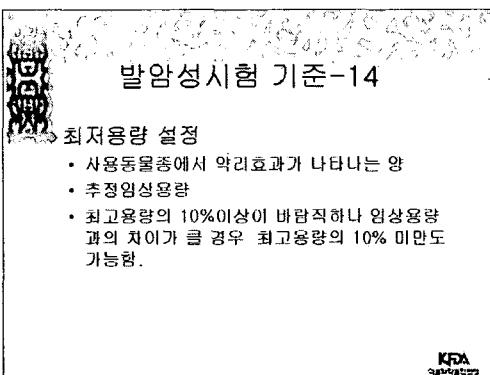
KFA  
국립암센터

## 발암성시험 기준-13

### 최고용량 설정

- 약동력학적 작용 : 선택한 용량이상에서의 약동력학적 반응과 동일한 반응이 나타나고, 시험의 신뢰성을 명해하는 생리적 또는 환상성의 경애를 일으키지 않는 용량
- 전신 이용률측정에서 흡수가 포화되는 용량
- 투여가능 최대량 : 사료중 5%
- 한계용량 : 유전독성물질이 아니며 사람에서의 사용량이 500mg/kg을 넘지 않은 의약품의 경우 한계용량은 1500mg/kg

KFA  
국립암센터



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

**독성동태시험 사례-3**

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

KFDA

**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/ml 이었으므로 발암성시험용량은 200mg/kg/day이상의 용량을 설정함.

KFDA

**발암성대체시험 사례-1**

Initiation-promotion model

- 성분 : recombinant human basic fibroblast growth factor
- 효능 : 육성, 피부궤양
- 개발국 : 일본

KFDA

**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 시험 물질을 1주일 2회, 20주간 투여함

KFDA

**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

KFDA

**발암성대체시험 사례-4**

Initiation-promotion model

- TPA 양성 대조군에서는 skin papiloma와 hyperplasia가 유발됨
- 시험물질은 동 시험계에서 promotor 작용이 없음
- 시험물질은 TPA의 promotion 작용을 중강시키지 않음

KFDA

**광발암성시험 사례-1**

▶ 시험물질 : Tazaroten

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

KFDA

**광발암성시험 사례-2**

▶ 예비시험

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

KFDA

**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

KFDA

**광발암성시험 사례-4**

▶ 조치 : 사용상의주의사항에 반영

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

KFDA

**발암성시험 자료의 평가**

▶ 항암제이며 대상인지 확인

- 분자구조
- 반복투여독성시험결과
- 유전독성시험결과
- 임상사용기간

▶ 시험동물종, 동물수, 최종 생존률, 투여기간

▶ 양성인 경우 유익성/ 위험성 평가

▶ 사용상의주의사항 반영

KFDA

**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?
- ◆ 정신분열증 치료제이며, 발암성시험결과 발암 가능성이 인정되었다. 이 약의 허가가 가능한가?

KFDA

### 발암성 시험관련 질의사항-2

- ◆ 생약제제의 경우 발암성시험이 필요한가?
- ◆ 발암성시험의 투여횟수를 주 5회로 하여도 가능한가?
- ◆ 혼말라리아 의약품으로 최대 투여기간은 3일이며, 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](mailto:kwseo@kfda.go.kr)  
TEL : 380-1713,4

