

마일스톤 연구항목 및 도달목표

범부처신약개발사업단에서는 개발단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 설정에 대한 구체적인 사례를 제공하기 위해 본 자료를 개발 중에 있습니다.

첨부된 자료는 아래 1)~4) 단계의 과정을 거쳐 개발되었습니다. 현재는 5)단계로 홈페이지 공지를 통한 다양한 전문가들의 의견을 수렴하여 최종본을 완료하고자 합니다. 여러분들의 소중한 의견이 반영될 수 있도록 kddf@kddf.org 로 8월 31일까지 의견을 보내주시면 감사하겠습니다.

참고로, 본 자료에 기재된 연구항목 및 도달목표는 하나의 예시로서 참고를 위한 자료이며 물질/질환의 특성, 주관기관의 역량/전략 등에 따라 다르게 적용될 수 있음을 함께 공지할 예정입니다.

1) 2013년 2월 (2013 KDDF 평가위원 워크숍, 약 70여명의 평가위원)

- 기존 과제의 마일스톤 연구항목 및 도달목표 사례 공유
- 개발 단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 초안 작성
- 질환별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 초안 작성

2) 2013년 3-4월 (범부처신약개발사업단 평가관리팀 전문위원)

- 개발 단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 초안 검토 및 1차 수정본 작성

3) 2013년 5월 (외부평가위원 10인)

- 개발 단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 1차 수정본 검토

4) 2013년 6월 (범부처신약개발사업단 평가관리팀 전문위원)

- 개발 단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 2차 수정본 작성

5) 2013년 6-8월 (홈페이지 공지, 다수의 전문가)

- 개발 단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 2차 수정본 검토

6) 2013년 9월 (범부처신약개발사업단 평가관리팀 전문위원)

- 개발 단계별 마일스톤 연구항목 및 도달목표 최종본 완료

선도물질(Hit to Lead)

© 2013. KDDF All rights reserved.

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
물질	선도물질 확보	선도물질 합성	물질 구조 분석 확인
효능	MOA study	Target molecule 확인	질환 관련 메커니즘 연구 결과
	In vitro activity	Target molecule binding assay	Assay protocol 에 따른 효과 확보(eg. IC50<100nM)
		Cell-based assay	Assay protocol 에 따른 효과 확보(eg. EC50<1000nM)
		SAR 확보	SAR 분석 결과 확보
	Target molecule profiling (eg. off-target effect, isoform, selectivity study, protein family)	Target에 대한 기준 이상의 선택성 확보	
In vivo efficacy	질환 동물모델에서 efficacy 확인	유효성 확보 (eg. 기준물질 대비 >30%) (FIC : 약효 확인, BIC : 경쟁약물 비교)	
DMPK	초기 DMPK	Permeability	효능, DMPK, 구조 통한 상호관계성 확보
		Solubility	투여 경로에 따른 용해도 확보 (eg. 용해도>100ug/ml)
		Metabolic Stability	기준 이상의 안정성 확보
		CYP inhibition	기준 이상의 안전성 확보 (eg. IC50>10uM)
		in vivo PK (약물 노출)	투여 경로에 따른 약물 노출 확인 (eg. BA>20%)
독성	초기 독성	Cell cytotoxicity (복수 cell line)	예상 농도대비 기준 이상의 안전성 확보(eg. CC50>10uM)
		hERG (patch clamp)	eg. IC50>5uM
		유전독성 (mini AMES)	음성
특허성	특허성 검토	선도물질에 대한 특허성 검증	DB및 전문가를 통한 선도물질 신규성, 진보성 확인 (STN, 특허사무소등)

후보물질(Lead to Candidate)

© 2013. KDDF All rights reserved.

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
물질	선도물질 최적화	유도체 합성	물질 구조 분석 확인 후보물질군 확보 (eg. >3개)
효능	MOA study	Target molecule 확인	질환 관련 메커니즘 연구 결과
		Biomarker 연구	Biomarker 연구결과
	In vitro activity	Target molecule binding assay	Assay protocol 에 따른 효과 확보(eg. IC50<10nM)
		Cell-based assay	Assay protocol 에 따른 효과 확보(eg. EC50<100nM)
		SAR 확보	SAR 분석 결과 확보
		Target molecule profiling (eg. off-target effect, isoform, selectivity study, protein family)	Target에 대한 기준 이상의 선택성 확보
In vivo efficacy	질환 동물모델에서 efficacy 확인	유효성 확인 (eg. 기준물질 대비 >30%) (FIC : 약효 확인, BIC : 경쟁약물 비교)	
DMPK	DMPK	Permeability	효능, DMPK, 구조 통한 상호관계성 확보
		solubility	투여 경로에 따른 용해도 확보 (eg. 용해도>100ug/ml)
		Microsomal Stability	기준 이상의 안정성 확보 (eg. t1/2>30min)
		CYP inhibition/induction	기준 이상의 안전성 확보 (eg. IC50>10uM)
		Transporter study	다음단계 진입에 문제없는 연구결과 확보
		Plasma stability	다음단계 진입에 문제없는 연구결과 확보
		protein binding	다음단계 진입에 문제없는 연구결과 확보
		In vivo PK (설치류, 비설치류)	목표 반감기/BA 충족/dose lineality (eg. BA>30%, t1/2>1hr)
독성	예비독성	Cell cytotoxicity	예상 농도대비 기준 이상의 안전성 확보(eg. CC50>10uM)
		hERG	eg. IC50>5uM
		단회독성	기준 이상의 안전성 확보
		DRF	반복독성의 시험용량 설정
		반복독성 (예비TK)	기준 이상의 안전성 확보
		유전독성 (AMES, 소핵실험)	eg. 음성
특허성	특허성 검토	후보물질에 대한 특허성 검증	DB및 전문가를 통한 선도물질 신규성, 진보성 확인 (STN, 특허사무소등)
		FTO	후보물질의 FTO 확보
CMC	Prefomulation study	Physicochemical property evaluation	연구결과 확보
		Solubility study (solvents, pH, lipid solubility)	다음단계 진입에 문제없는 연구결과 확보
		Physical/chemical (light, heat, pH) stability & evaluation	다음단계 진입에 문제없는 연구결과 확보
		Salt screening	연구결과 확보
		polymorph screening	연구결과 확보
		Solubility/dissolution study (초기제형연구)	연구결과 확보
CMC	원료의약품합성	합성공정개선	Scale-up 가능성 및 원가 경쟁력 확인

비임상(Candidate to IND filing)

© 2013. KDDF All rights reserved.

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표	
약리	효능시험	<i>in vitro</i> 효능 test 보완실험	효능의 우수성 및 경쟁력	
		PD bio-marker, PK/PD	연구 결과 확보	
		MOA 추가 연구	연구 결과 확보	
		Animal model을 이용한 효능 보완실험	효능의 우수성 및 경쟁력	
	안전성약리	Central Nervous System	임상 진입에 허용 가능한 안전성확보	
		Cardiovascular System	임상 진입에 허용 가능한 안전성확보	
		Respiratory System	임상 진입에 허용 가능한 안전성확보	
		hERG assay	임상 진입에 허용 가능한 안전성확보	
		추적 및 추가시험 (필요시)	임상 진입에 허용 가능한 안전성확보	
DMPK	ADME	Bioanalysis method validation	Method 확립	
		Absorption	흡수율 및 dose linearity 평가	
		Tissue distribution	타겟 장기로의 분포량	
		Metabolite profiling (설치류, 비설치류)	연구 결과 확보	
		Excretion	배설 경로 확인	
		Drug Drug Interaction study	연구 결과 확보	
독성	단회투여독성 (Non GLP 가능)	단회투여독성시험(설치류, 비설치류)	LD50, MTD, NOAEL 설정 DRF 용량 설정	
	DRF (Non GLP 가능)	DRF 시험 (설치류, 비설치류)	반복독성의 시험용량 설정	
	반복투여독성	반복투여독성시험 (설치류, 비설치류)	MTD, NOAEL 설정 Target organ 확인 독성 수용여부 및 경쟁력	
		Toxicokinetics	Dose linearity 및 TK parameter 점검	
	유전독성	AMES test	독성의 원인예측 독성 수용여부 및 경쟁력 양성결과시 management 전략	
		<i>In vitro</i> Chromosome aberration		
		<i>In vivo</i> Micronucleus test		
		Surrogate test (필요시)		
CMC	비임상시료생산 (GMP or non-GMP)	규격 설정	비임상 진행할수 있는 규격 확보	
		제조 공정 확립	비임상 시료생산 가능한 원료의약품 제조 공정 확립	
		비임상 시료 생산	비임상 시험에 필요한 원료의약품 생산	
		기준 및 시험법 확립	기준 및 시험법 확보	
		안정성 시험 (장기, 가속, 가혹)	안정성 시험 결과 확보	
		유연물질 연구	유연물질 연구 결과확인	
	임상용 원료의약품 생산 (GMP)	규격 설정	임상 진행할수 있는 규격 확보	
		임상 원료의약품 생산	임상 시험에 필요한 원료의약품 생산	
		안정성 시험 (장기, 가속)	임상 진입에 적합한 안정성 확보	
	임상용 완제의약품 생산 (GMP)	제형연구	임상제형 결정	
		규격 설정	임상 진행할 수 있는 규격 확보	
		기준 및 시험법 확립	기준 및 시험법 확보	
		임상 완제의약품 생산	임상 시험에 필요한 완제의약품 생산	
		안정성 시험(장기, 가속, 가혹)	임상 진입에 적합한 안정성 확보	
	IND	임상 1상 IND filing	IND package	작성완료
			승인 신청	승인

임상 1상

© 2013. KDDF All rights reserved.

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
임상 1상	SAD/MAD	안전성, 내약성 특징 평가	CSR(or TLR) 확보(시점) Safety profile: 안전성, 내약성 확인(활력징후, 심전도, 실험실적 검사, 이상반응 평가) 다음 단계 진입에 문제 없는 profile 확보
		약동학적 특징 평가	PK parameters 평가 Food effect 평가 Major metabolite monitoring 다음 단계 진입에 문제 없는 profile 확보
		약력학적 특징 평가	PD marker 분석 Expected efficacy dose 및 근거 PK/PD relationship
		약물유전체 평가 (필요시)	유전적인 다형성을 보이는 대사효소와 수송체의 유전형에 따른 신약 후보물질의 약동학에 대한 영향 평가
비임상 /독성	반복투여독성 (임상시험 및 사용예상기간에 따름)	eg. 13주 반복독성	2상 투약 기간에 따른 반복 독성 자료 확보 다음 단계 진입에 문제 없는 결과 확보
	생식발생독성 (노출될 대상군에 따라 적절히 수행)	eg. Seg-II (출생 전·후 발생 및 모체기능 시험)	다음 단계 진입에 문제 없는 결과 확보
		eg. Seg-I(수태능 및 초기배 발생시험)	다음 단계 진입에 문제 없는 결과 확보
유전독성 (추가시험)	eg. Mouse lymphoma assay	다음 단계 진입에 문제 없는 결과 확보	
비임상 /약리	안전성약리 (필수시험 결과에 따름: 추적/추가시험)		다음 단계 진입에 문제 없는 결과 확보
	효능시험 (추가시험)	eg. <i>in vivo/vitro</i> 표적/수용체 profiling	약리작용(작용기전 및/또는 효과)의 특성 자료 확보
	ADME	eg. <i>in vitro</i> metabolism/transport	대사와 수송 관련 효소와 단백질 확인 효소 유도과 억제 작용 확인 다음 단계 연구 설계에 반영
eg. <i>in vivo</i> ADME (¹⁴ C labeled study)		ADME 자료 확보 - DDI (pgp, transporter, CYP, UGT etc) - mass balance - metabolite profiling & Identification	
CMC	2상 임상시험 원료 의약품 생산 및 안정성	원료의약품 생산	규격에 적합한 원료의약품 생산 및 목표 생산량 확보
		원료의약품 안정성 시험	안정성 시험 결과 확보
	2상 임상시험 완제 의약품 생산 및 안정성	완제의약품 생산	규격에 적합한 완제의약품 생산 및 목표 생산량 확보
		완제의약품 안정성 시험	안정성 시험 결과 확보
제형/공정 개발	생산공정최적화	eg. 수율 개선	
	제형 개발	eg. BA 개선	
IND	임상 2상 IND filing	IND package	작성완료
		승인 신청	승인

임상 2상

© 2013. KDDF All rights reserved.

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
임상 2a상	eg. 추가시험 진행 여부 판단을 위한 안전성, 유효성 탐색	2a 진행	First Patient In/Last Patient In/Last Patient Out CSR (또는 Top Line Results) 확보
		안전성 및 유효성 평가	Primary endpoint 달성 (protocol 근거) 안전성/부작용 수준: 다음 임상 진입에 문제 없는 profile 확보
임상 2b상	eg. 치료적 확증 임상시험의 용법, 용량 설정	2b 진행	First Patient In/Last Patient In/Last Patient Out CSR (또는 Top Line Results) 확보
		안전성 및 유효성 평가	Primary endpoint 달성 (protocol 근거) 안전성/부작용 수준: 다음 임상 진입에 문제 없는 profile 확보, 용량-반응 관계 확립
Licensing Out	Partnering Activity	eg. Due Diligence 및 Term Sheet 입수	Partnering Candidate사와 DD 진행 DD를 바탕으로 Term Sheet 입수
비임상/독성	반복투여독성 (임상시험 및 사용예상기간에 따름)	eg. 6개월(또는 9개월) 반복독성	3상 투약 기간에 따른 반복 독성 자료 확보 다음 단계 진입에 문제 없는 결과 확보
	생식발생독성 (추가시험)	생식독성 battery 완성	다음 단계 진입에 문제 없는 결과 확보
	발암성 (필요시)	eg. Rat 2년 발암성 시험	결과 확보
CMC	3상 임상시험 원료의약품 생산 및 안정성	원료의약품 생산	규격에 적합한 원료의약품 생산 및 목표 생산량 확보
		원료의약품 안정성 시험	안정성 시험 결과 확보
	3상 임상시험 완제의약품 생산 및 안정성	완제의약품 생산	규격에 적합한 완제의약품 생산 및 목표 생산량 확보
		완제의약품 안정성 시험	안정성 시험 결과 확보
	제형/공정 개발	생산공정최적화	eg. 수율 개선
		제형 개발	eg. BA 개선
IND	임상 3상 IND filing	IND package	작성완료
		승인 신청	승인

* 임상 3상은 임상 2상 참조.

선도물질(Hit to Lead)_바이오제제

© 2013. KDDF All rights reserved.

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
물질	타겟 단백질 확보	타겟 단백질 생산 및 정제	적정 수준의 단백질 확보 여부(eg. 정제 순도 90% 이상, Endotoxin 허용수준 이하)
	선도물질 도출	타겟 단백질 특이적 물질 확보(peptide, 항체 CDR 서열, siRNA, etc)	물질 특성 분석 확인(eg. 아미노산 서열)
		Binding affinity	적정수준의 친화도 확보 (eg. $K_D < 1 \times 10^{-6}$)
		Target Selectivity	Target 물질 선택성 확보
	Cross-reactivity	종간 교차반응성 결과 확인	
효능	MOA study	작용기전 확인	타겟 질환 관련 기전 연구 결과
	<i>In vitro</i>	Cell-based efficacy	적정 수준의 유효성 확보(eg. IC50 < 10uM)
	<i>In vivo</i>	질환 동물모델에서 efficacy	유효성 확보 (eg. 기준물질 대비 >30%) (FIC : 약효 확인, BIC : 경쟁약물 비교)
독성	초기 독성	Cell cytotoxicity	예상 농도대비 기준 이상의 안전성 확보
특허성	특허성 검토	선도물질에 대한 특허성 검증	DB 및 전문가를 통한 선도물질 신규성, 진보성 확인 (STN, 특허사무소등)

후보물질(Lead to Candidate)_바이오제제

© 2013. KDDF All rights reserved.

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
물질	선도물질 최적화	CDR 또는 SDR grafting(비인간화 항체)	서열 분석 결과 확보(eg. 항체 CDR 서열)
		Gene optimization	최적화 서열 확보(eg. splicing sites, poly A signal, TATA-BOX, GC content adjust 등)
		Affinity maturation	적정 수준의 친화도 확보(eg. $K_D < 1 \times 10^{-9}$)
		Deimmunization	탈면역화 결과 확보
		Deglycosylation(option)	당분석 자료 확보
		Target selectivity (eg. off-target effect, isoform, protein family)	Target 물질 선택성 확보
		Species cross-reactivity	종간 교차반응성 결과 확인
효능	MOA study	Epitope mapping	연구결과 확보
		작용기전 확인	타겟 질환 관련 기전 연구 결과
		Biomarker 연구	Biomarker 연구결과 확보
	<i>In vitro</i>	Cell-based efficacy	유효성 확보(eg. $IC_{50} < 100nM$)
<i>In vivo</i>	질환 동물모델에서 efficacy	유효성 확보 (eg. 기준물질 대비 >30%) (FIC : 약효 확인, BIC : 경쟁약물 비교)	
PK	PK	<i>In vivo</i> PK (설치류, 비설치류, 필요시 영장류)	적정 수준의 반감기/dose lineality 확보
독성	예비독성	Pan tissue cross-reactivity (TCR)	안정성 자료 확보
		단회독성	기준 이상의 안전성 확보
		반복독성	
CMC	vector 개발	고발현 vector system 구축	구축 완료
	Characterization	성상	기준 이상 자료 확보
		확인	
		순도	
		역가	
		무균 및 endotoxin	
	함량		
	Cell Banking	MCB/WCB	MCB/WCB 자료 확보
	대량생산 및 정제법 확립	배지 최적화	기준 이상 생산량 확보
		배양공정 최적화	
정제공정 확립		기준 이상 수율 확보	
바이러스 제거 공정 연구		기준자료 확보	
분석법 확립		분석법 확보	
제제 및 안정성 연구	제형 연구	기준 및 조건 자료 확보	
	포장 형식 및 형태		
	안정성 연구		
특허성	특허성 검토	후보물질에 대한 특허성 검증	DB및 전문가를 통한 선도물질 신규성, 진보성 확인 (STN, 특허사무소등)
		FTO	후보물질의 FTO 확보

비임상(Candidate to IND filing)_바이오제제

© 2013. KDDF All rights reserved.

항목	세부항목 1	세부항목 2	도달목표
약리	효능시험	<i>in vitro</i> 효능 test 보완실험	효능의 우수성 및 경쟁력
		PD bio-marker, PK/PD	연구 결과 확보
		MOA 추가 연구	연구 결과 확보
		Animal model을 이용한 효능 보완실험	효능의 우수성 및 경쟁력
	안전성약리(option)	Central Nervous System	임상 진입 가능한 안전성 확보
		Cardiovascular System	
		Respiratory System	
추적 및 추가시험 (필요시)			
DMPK	ADME	Bioanalysis method validation	Method 확립
		Absorption	적정수준의 기준 이상 자료 확보
		Distribution	
		Metabolite	
		Excretion	
독성	DRF (Non GLP 가능)	단회투여독성시험(설치류, 비설치류)	LD50, MTD, NOAEL 설정 DRF 용량 설정
	단회투여독성 (Non GLP 가능)	단회투여독성시험(설치류, 비설치류)	LD50, MTD, NOAEL 설정 DRF 용량 설정
	반복투여독성	반복투여독성시험 (설치류, 비설치류)	MTD, NOAEL 설정 Target organ 확인 독성 수용여부 및 경쟁력
		Toxicokinetics	Dose linearity 및 TK parameter 점검
	유전 독성(option)	AMES test	임상 진입 가능한 안전성 확보 독성 원인예측 확보 양성결과시 management 전략
		<i>In vitro</i> Chromosome aberration assay	
		<i>In vivo</i> Micronucleus test	
Surrogate test (필요시)			
기타 독성	국소, 항원 및 면역독성		
CMC	비임상시료생산 (GMP or non-GMP)	규격 설정	비임상 진행할수 있는 규격 확보
		생산 및 정제 공정 확립	비임상 시료생산 가능한 원료의약품 제조 공정 확립
		비임상 시료 생산	비임상 시험에 필요한 원료의약품 생산
		기준 및 시험법 확립	기준 및 시험법 확보
		안정성 시험 (장기, 가속, 냉장 또는 냉동)	안정성 시험 결과 확보
		유연물질 연구	유연물질 연구 결과확인
	임상용 원료의약품 생산 (GMP)	규격 설정	임상 진행할수 있는 규격 확보
		임상 원료의약품 생산 및 정제	임상 시험에 필요한 원료의약품 생산
		안정성 시험	임상 진입에 적합한 안정성 확보
	임상용 완제의약품 생산 (GMP)	제형연구	임상제형 결정
		규격 설정	임상 진행할 수 있는 규격 확보
		기준 및 시험법 확립	기준 및 시험법 확보
		임상 완제의약품 생산	임상 시험에 필요한 완제의약품 생산
		안정성 시험(장기, 가속, 가혹)	임상 진입에 적합한 안정성 확보
	IND	임상 1상 IND filing	IND package
승인 신청			승인