

AITOX의 컨설팅보고서

**“All models are wrong, but some are useful.
Some are more useful when integrated”**

George E. P. BOX & AITOX

2026년 01월 15일

Prepared by: AITOX

Yeong-Chul Park (Ph.D. in Toxicology)

detox35@hanmail.net

+82-10-5502-3388

www.darwinconsultings.com

Business registration number: 227-09-52576

Address: (18467) 1219-ho, 102-dong, Hillstate Dongtan Station Multifryer, 676
Dongtan-daero, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, South Korea

(18467) 경기도 화성시 동탄대로 676 힐스테이트 동탄역 멀티프라이어 102동
1219호

<차례>

1. 성공적인 IND와 Gap analysis에 대한 이해 - 1
2. 다양한 약물 모델리티와 비임상시험에서 고려할 사항 - 3
3. 바이오로직스의 출현에 따른 비임상시험에서 고려할 사항 -7
4. 바이오로직스의 출현으로 독성학의 혼란스러운 미래 - 8
5. 독성학의 2가지 가설과 독성학의 추구 방향 - 11
6. 파라셀수스 가설에 대한 반론과 증명 - 12
7. 기전독성학(mechanistic toxicology) 측면에서 파라셀수스 가설에 대한 반론 - 13
8. 친전자성대사체로 전환되는 모든 물질은 신약으로의 개발이 불가능할까? - 20
9. 파라셀수스 가설에 대한 기전독성학(mechanistic toxicology) 측면의 결론 - 22
10. 규제독성학 측면에서의 파라셀수스 가설에 대한 반론 - 23
11. 기술독성학(descriptive toxicology) 측면에서의 파라셀수스 가설에 대한 반론 - 25
12. "독성학에서 Paracelsus 가설에 대한 반론과 증명"에 대한 기타 의견 - 34
13. 급성독성 유발 물질과 Cytochrome P450의 관계 - 36
14. 파라셀수스의 가설에 대한 반론에 대한 결 론 - 43
15. MRSD 설정에 있어서 SF 적용의 국내외적 차이 - 44
16. 유기화합물의 독성기전에 대한 Central dogma - 47
17. 직접작용화합물(direct-acting chemical)의 특성 - 50
18. 직접작용화합물과 Aptamer-mitomycin C conjugates(ApDC) - 53
19. 직접작용화합물을 이용한 2차 발암 예방을 위한 항암제 개발 - 57
20. 항암제 화학요법의 내성과 암세포 전이를 촉진하는 glutathione(GSH) - 61
21. Glutathione을 활용한 독성대사체 스크린과 신약개발에 활용 - 65
22. 세포노화 지연과 암세포 내성-전이를 촉진하는 glutathione(GSH) - 69
23. 간접작용화합물(indirect-acting chemical)의 특성 - 74
24. 아스트라제네카의 티루캡-파클리탁셀 병용요법 실패에 대한 독성학적 고찰 -75
25. 아스트라제네카의 티루캡-파클리탁셀 병용요법의 임상 실패에 대한 소견과 방향 - 78
26. Central dogma와 cytochrome P450 cycle - 83
27. ROS 생성의 생체 내 최대 세포소기관 mitochondria에서의 Uncoupling 현상 - 85
28. Cytochrome P450의 Uncoupling 현상 - 88
29. Cytochrome P450의 Uncoupling 현상과 NASH와의 관계 - 91
30. 덴마크 "위험한 맛" 불닭볶음면 리콜에 대한 소견 - 94
31. 3가지 독성대사체와 AI를 이용한 신약 개발의 끝지점 - 99
32. 규제기관의 IND에서 가장 심각한 troubleshooting - 유전독성시험 결과 - 105
33. 규제기관의 Exosome 신약에 대한 독성시험 가이드라인에 대한 고찰 - 109
34. 임상시험에서 약물 대사체 분석 원리에 대한 이해 - 113
35. 약물 대사체 분석에 있어서 기본 원리의 적용 예시 - 119
36. 알코올성 치매에 있어서 exosome의 영향에 대한 고찰 - 126
37. 독성의 중간 차이 및 독성시험 분석을 통한 동물을 이용한 독성시험의 방향성 - 132
38. 독성시험의 276,082건 vs 임상시험의 1,361,367건: IND 및 NDA 통과 추정 - 138
39. 비임상의 intrinsic toxicity와 임상에서의 idiosyncratic toxicity - 140
40. 임상시험에서의 idiosyncratic toxicity의 발생 기전과 위험성 - 143
41. 임상시험에서의 idiosyncratic toxicity - Hepatocellular toxicity와 Oncogenesis - 145
42. 비임상시험 및 임상시험의 연결 줄 IND에서 가장 중요한 Toxicological descriptor 적용의 문제점 - 151
43. 알츠하이머 발병에 있어서 Beta-amyloid plaques 형성과 Tau protein의 신경섬유다발의 선행성 - 치료제 개발의 방향 - 155
44. 유한양행 비소세포암치료제 레라자의 독성학적 성공 요인에 대한 고찰 - 168
45. 항암제 병용요법의 성공을 위한 비교 분석 및 독성학적 check point - 173
46. IADR에 의한 신약 개발의 실패 예방을 위한 투여용량에 대한 이해 - 178
47. 중앙지법 서관 514호 법정 - 182
48. 남성형 탈모 치료제 - 피나스테리드(finasteride)의 안전성과 대책 방안 - 183
49. 약물 유래-나이트로사민류 물순물의 1일 섭취허용량에 대한 자료 - 192
50. ASO(Antisense oligonucleotide), siRNA(small interfering RNA) 등의 독성시험 가이드라인 비교분석 - 201
51. 임상시험 CRO의 글로벌 변화와 국내 비임상 CRO의 엣지 - 206
52. Prodrug을 이용한 New drug modality 소개 - 211
53. 항비만 치료제 기전과 polypeptide vs small molecule의 비교분석 - 215
54. Biopharma Trends 2025 - 보스톤컨설팅그룹의 논고 번역 및 요약 - 221
55. 2024년의 New Drug Modality에 대한 분석과 예상 - BCG 보고서 참조 - 232
56. Big data 및 AI-기반 병용요법 항암제 개발과 독성 예측 - 240
57. 다음 보고서의 재평가: <48>의 남성형 탈모 치료제 - 피나스테리드의 안전성과 대책 방안 - 246
58. 신약개발에서 독성의 회피와 응용을 위한 Big-data 및 AI-기반 프로그램 검증 - 254
59. Reactive metabolite 예측을 위한 AI-기반 프로그램 소개 - 266
60. AITOX의 사업 안내 - 312
61. 비임상독성시험과 AI-기반의 독성예측에서의 조화와 완결성 - 314
62. AITOX의 AI-기반 비임상독성시험 결과 및 독성예측의 최초 예시
63. IND 및 Riskassessment를 위한 AI-based 시뮬레이션-331
64. AI-based polypeptide & protein toxicity Prediction - 350
65. AI-based toxicity prediction 프로그램의 개발 방향성 - Biotransformation 측면 - 353
66. 약물의 유연물질 위해성평가와 인공지능-기반 독성예측 가능한 경우 - 363
67. AI-기반 독성예측 프로그램 개발의 우선적 요소에 대한 이해
68. 병용요법을 위한 화학 항암제의 독성학적 이해와 알고리즘 개발 - 374
69. HLB-리보세라닌의 AI-based 약리기전에 대한 예측 - 475
70. Peptide 치료제의 유전독성시험과 국내외적 규제 현황 - 485
71. COVID-19 중증도 환자 치료제인 Paxlovid의 선택적 독성평가에 대한 고찰 - 494
72. 독성시험에서 동물실험 감소를 위한 FDA Roadmap에 대한 고찰
73. FDA의 Roadmap에서 독성시험 대체할 최초 NAM 적용의 단클론항체 선택의 이유와 향후 약물 모델리티 적용의 순서 예측
74. 바이오의약품의 비경구적 주사에 의한 독성학적 해석 오류와 대책
75. 재조합 단백질의 비결건 독성시험에서 정맥주사 ISR과 NOAEL 결정 사례
76. 임상시험으로부터의 독성시험을 위한 동물등가용량 추정에 대한 고찰
77. FDA의 비임상시험 새 기준 체시에 대한 분석과 국내외 방향성
78. Trump의 주장: 임신부의 타이레놀 복용은 자폐증의 원인?
79. ADC와 ApDC 개발을 위한 독성학적 응용과 새로운 Payload 플랫폼 - 530
80. AI-기반 대사체 분석 프로그램 현황과 약물의 독성학적 Optimization
81. FDA 2020-2024년 승인된 합성신약의 대사체-90% 예측 AI-프로그램 - 561
82. 2025/12/16 미국 상원을 통과한 FDA Modernization Act 3.0 - 578
83. 알츠하이머병의 치료제 개발에 대한 실패 원인과 NAMs - 582
84. 파킨슨병 치료제 개발의 실패 원인과 NAMs - 589
85. 류머티즘성 관절염 치료제의 반응을 임계치와 NAMs - 597
86. 침팬지에서 수행된 HIV/AIDS 백신 시험의 인간으로의 외삽에 대한 현실성 평가 - 606
87. 호흡기 질환-전식 치료제의 실패 원인과 NAMs - 617
88. Modernization 3.0과 IND를 위한 FDA의 NAM 활용 사례 - 626
89. 의약품 발암성의 동물실험을 대체한 NAM의 예시 - 632
90. 생물의약품의 IND를 위한 NAM-기반 사례에 대한 고찰 - 640

<내용>

90. 생물약품의 IND를 위한 NAM-기반 사례에 대한 고찰

1. 안전성을 위한 비임상 프로그램의 유연성
2. 생물약품에 대한 NAM-기반 비임상 안전성 프로그램 분석
3. 결론 - 생물약품의 IND를 위한 NAM-기반 사례에 대한 고찰

90. 생물의약품의 IND를 위한 NAM-기반 사례에 대한 고찰

1. 안전성을 위한 비임상 프로그램의 유연성

- **질환의 중증도와 희귀질환 등의 유연성:** NAMs 기반 사례 연구의 빈도는 치료 대상 질환의 중증도를 반영함. ICH S9 지침에 따르면, 진행성 암 치료제 개발을 위한 비임상 프로그램은 다른 약물에 비해 더 유연할 수 있음(ICH S9). 또한 ICH S9에 명시된 유연성 중 일부는 사례 별로 다른 SLTD(serious and life-threatening diseases. 중증 및 생명 위협성 질환)에도 적용 될 수 있음(FDA. Rare Diseases). 예를 들어, FDA의 희귀질환 지침은 안전성과 유효성에 대한 적절한 기준을 유지하면서, 중증 장애 또는 생명을 위협하는 희귀질환 치료제에 대한 법적 기준 적용에 있어 폭넓은 유연성을 강조하고 있음.

2. 생물의약품에 대한 NAM-기반 비임상 안전성 프로그램 분석

1) 질환별 구성

- <표-1>은 2022년 modernization act 2.0 전후로 INDIND(investigational new drug, 임상시험 승인신청)를 위해 대동물의 안전성 자료가 없이 NAM-기반 안전성 자료 제출된 치료제인 23종의 생물의약품(biotherapeutics) 종류와 이유에 대해 설명한 것임. 대동물을 사용하지 않은 이유로 약리작용과 관련하여 동물이 없거나 교차반응성(cross-reactivity)이 없는 치료제로 제시됨. 적응증은 진행성 암(advanced cance)의 16건, 중증 및 생명 위협성 질환(serious and life-threatening diseases)의 3건, 생명-비위험 치료 수요가 충족되지 않은 질환 (Non-LTD<non-life-threatening disease> with unmet need)의 2건, 치료 옵션이 있는 생명을 위협하지 않는 질환(non-LTD<life-threatening disease> with therapeutic options)의 1건 등이었음. 특히 다소 놀라운 점은 거의 대부분 생물의약품에 대한 적절한 동물모델이 없다는 것임.

<표-1>비임상 안전성 평가를 위한 대형 동물 종(Large Animal Species)을 사용하지 않은 NAMs 기반 사례 연구 예시		
Case	Biotherapeutics Description	Species Justification Provided by Respondent
1	T-cell receptor engineered T cells against pMHC	No relevant animal models as target recognition is based on peptide presentation in context of human HLA
2	Multispecific against a solid tumor TAA	Target is expressed in animals, but we do not expect pharmacology based on modality/MoA in any preclinical species
3	Ex vivo gene therapy (presumed cell therapy) against malignant immune cells	No safety assessment done in large nonclinical species due to lack of pharmacology
4	Protein-based replacement drug for Factor VIII	No pharmacological effect in standard nonclinical species
6	TCE against pMHC	Lack of pharmacologically relevant animal species due to highly human specific target
7	Bispecific antibody targeting T cells and a TAA (presumed TCE)	No pharmacologically relevant animal species is available since one binder is human specific only
8	mAb targeting PD1 (receptor antagonist)	No response. Case study focused on an ePPND waiver, so assumption is NHP is a potentially relevant species.
9	TCE against a solid tumor TAA	Cynomolgus monkey was identified as a relevant species (comparable target expression pattern and drug binding to target)
10	Fc-modified anti-cytokine mAb	Cynomolgus monkey was identified as a relevant species (comparable binding, potency, and homology)
11	mAb targeting Amyloid protein component P	Dog: does not express target, rodents: express target but with different function, NHP expression is age-related (> 10 years)
12	CAR-T cell therapy against a solid tumor TAA	Standard species not relevant, used transgenic SCID mice
13	TCE (pMHCxCD3) against HIV	No relevant species
14	Bispecific protein TCRxCD3 against pMHC	No relevant species
15	Multispecific Ab against Alzheimer's disease	100% homology but target not found in healthy animals
16	Multispecific Ab against	Tumor target only, no target in healthy animals

hematology TAA		
17	TCE against a hematology TAA	Antibody is not cross-reactive to target in animal models
18	Multispecific Ab: bispecific co-stimulator against a hematologic TAA; non-CD3-based mAb	Low/no expression of target in healthy cells resulting in no pharmacological response
19	mAb targeting complement factor C5	No cross-reactivity or pharmacologic activity in non-human animal species
20	Engineered T cells against oncogene antigen	The engineered T cells do not cross-react with any normal toxicology species
21	Bispecific TCR-based therapeutic that targets and activates T-cells based on expression of oncogene peptide	Not cross-reactive in normal toxicology species
22	CAR-T cell therapy	Lack of target expression and homology of target
23	Multispecific Ab TCE against malignant immune cells	Lack of species cross-reactivity

ePPND: enhanced pre- and postnatal development(강화된 태전·태후 발달)

2) 진행성 암(advanced cancer) 치료제의 NAM-기반 안전성 패키지(nonclinical safety package)

- Table 1은 실제로 제출된 사례로 진행성 암(advanced cancer) 치료를 위한 개발 중인 생물의약품(biotherapeutics) 23 case 중 16건이 IND(investigational new drug, 임상시험승인신청)를 위해 부분적으로 NAM-기반 안전성 자료가 제출되거나 NAM만을 기반으로 한 비임상 안전성 패키지(nonclinical safety package)로 FIH 또는 1상 임상시험 진행된 것이 확인됨. 특히 8건(Table 1의 노란색)은 **in vivo** 독성시험이 수행되지 않고 **in silico** 및 **in vitro**의 NAM-기반 안전성 자료만 제출되어 NAM에 대한 의존성 높은 것을 알 수 있음. 또한 **in vivo** 시험에서 수행은 대동물이 아닌 소동물임. 이는 진행성 암 치료제의 안전성에 대해 유연성이 그 만큼 크다는 것을 의미함(Shenton 등, 2025).

TABLE 1 진행성 암 치료제의 안전성 평가에 사용된 NAM 예시

NAM-based approaches for advanced cancer indications relied largely on NAMs.

Case	Description ^a	Types of NAMs applied in safety assessment		
		In silico	In vitro/ex vivo	In vivo ^b
1	T-cell receptor engineered T cells against pMHC	Yes	Yes	No
2	Multi-specific against a solid tumor TAA	Yes	Yes	No
3	Ex vivo gene therapy (presumed cell therapy)	Yes	Yes	Yes ^{c,d}
6	TCE against pMHC	Yes	Yes	No
7	Bispecific antibody targeting T cells and a TAA (presumed TCE)	Yes	Yes	No
9	TCE against a solid tumor TAA	Yes	Yes	Yes ^{d,e}
12	CAR T-cell therapy against a solid tumor TAA	No	Yes	Yes ^{c,f}
14	Bispecific protein TCRxCD3 against pMHC	Yes	Yes	No
16	Multi-specific Ab against hematology TAA	No	Yes	Yes ^{c,d}
17	TCE against a hematology TAA	Yes	Yes	Yes ^{c,d}
18	Multi-specific Ab: bispecific co-stimulator against a hematologic TAA; non-CD3-based mAb	Yes	Yes	Yes ^{c,d,e}
20	Engineered T cells against oncogene antigen	Yes	Yes	No
21	Bispecific TCR-based therapeutic that targets and activates T cells based on expression of oncogene peptide	Yes	Yes	No
22	CAR T-cell therapy	Yes	Yes ^g	
23	Multi-specific Ab TCE against malignant immune cells	Yes	Yes	No

CAR, chimeric antigen receptor; mAb, monoclonal antibody; pMHC, peptide-major histocompatibility complex (MHC); TAA, tumor-associated antigen; TCE, T-cell engager; TCR, T-cell receptor.
Note: Case Study 8 was focused on DART and not included in this table. Although we reported on 22 case studies, case study numbers ranged from 1 to 23 because one case study was excluded.

^a Case description is based on write-in text by the respondent. Assumptions listed are those of the authors.

^b None of these *in vivo* studies were dedicated nonclinical safety studies.

^c Pharmacology studies in mice (e.g., immunocompromised models) contributed to the weight-of-evidence for safety assessment.

^d PK studies in mice (e.g., immunocompromised, humanized, or FcRn transgenic mice) contributed to the weight-of-evidence for safety assessment and/or the justification of the clinical dose selection.

^e PK studies in large animals (e.g., NHPs or minipigs) supported nonclinical safety.

^f SCID mice injected with patient derived tumor were administered CAR T-cell therapy and at the end of the study all tissues were macroscopically and microscopically examined. These data were utilized to support clinical safety (cross-reactivity with murine target was established prior to study conduct).

^g Respondent reported that no safety endpoints were added to the pharmacology studies but adverse findings in the pharmacology studies would have been investigated although mice were not a relevant species.

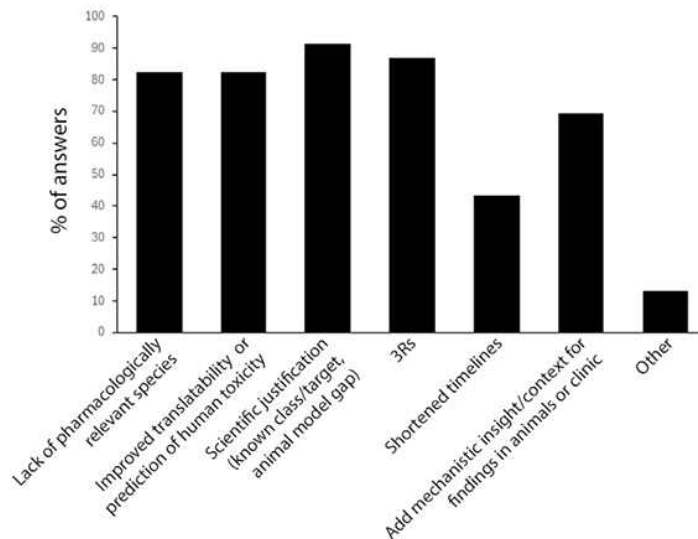
3) SLTD(특정 치료법이 없는 질환) 치료제의 안전성을 위한 비임상 프로그램

이러한 사례들은 ICH S9 적용 범위 외 질환을 대상으로 하는 의약품의 비임상 안전성 프로그램에서 유연성이 제한될 수 있다는 인식 때문에 특히 주목할 만했다.

- 23건 중 6건은 비종양학 적응증을 위해 개발 중이었음. 암과 관련된 비임상 가이드라인 ICH S9 적용 범위 외인 SLTD(특정 치료법이 없는 질환) 환자를 대상으로 개발 중인 사례는 6건 중 3건(<표-1> 11, 13, 19)이었음. 해당 적응증에는 혈청 아밀로이드증, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 일련의 희귀질환이 포함되었음.
- **알츠하이머 질환 치료제:** 진행성 암에 대한 NAM 기반 사례에서 in silico와 in vitro 패키지가 흔히 결합된 것과 달리, 이러한 적응증 개발 의약품의 경우 세 가지 사례 중 두 가지(혈청 아밀로이드증 및 희귀질환)에서 **안전성 평가에 마우스 모델이 사용되었음.** 혈청 아밀로이드증 프로그램(사례 11)의 경우, 최초 인체 임상시험(FIH)을 지원하기 위해 인간 혈청 **아밀로이드 A knock-in 마우스 모델**에서 항아밀로이드 성분 P 단일클론 항체(mAb)의 약리학 연구에 안전성 평가 지표가 포함됨. 희귀질환 사례(사례 19)에서는 NAM 기반 접근법이 마우스 교차반응성 대리 항체를 시험한 일련의 마우스 독성 연구를 활용하였음.
- **HIV 치료제:** 최종 비-ICH S9이지만 SLTD 사례(사례 13)는 HIV 치료를 위한 펩타이드-MHC 복합체(pMHCxCD3)를 표적하는 이중특이성 T세포 결합체(bis-specific T-cell engager)에 관한 것이었음. 채택된 접근법은 종양 항원(인간 특이적 pMHC 항원 포함)을 표적하는 T세포 결합체에 대한 접근법과 유사했음. 구체적으로, FIH(First-in-Human)를 가능하게 하는 독성학 패키지는 컴퓨터 시뮬레이션 평가(공개 및 독점 데이터베이스 검토), 시험관 내 세포 기반 기능 분석, 이차 약력학(PD) 연구(건강한 조직과의 비표적 교차 반응성 평가)로 구성되었음. NAM 기반 평가는 MABEL(minimum anticipated biological effect level, 생물학적영향-최소추정용량)을 기반으로 위험 식별, 위험 평가 및 FIH 용량 선택을 위해 응용되었음.

3. 결론 - 생물의약품의 IND를 위한 NAM-기반 사례에 대한 고찰

- NAM 자료를 사용하여 IND 통과 및 임상시험 진입에 성공한 생물의약품 23종 중 16종이 진행성 암(advanced cancer)이었고 나머지는 희귀질환으로 확인되었음.
- 특히 중요한 것은 이들 생물의약품의 비임상 안전성 프로그램에서 대동물을 전혀 사용되지 않았고 일부에서 소동물이 이용되었지만 50% 이상에서 in vitro 및 in silico 자료로 제출되었음.
- <그림>은 진행성 암에 대한 생물학제제 개발에 있어서 NAM을 사용한 이유에 대한 나타난 것으로 순서로 (1) 약리학적으로 관련성 있는 종의 부족, (2) 인간 독성에 대한 예측 가능성/전환성 향상, (3) 과학적 타당성 (잘 알려진 약물 계열/표적, 기존 동물 모델의 알려진 한계), (4) 3R 원칙, (5) 단축된 연구 기간, (6) 동물 또는 임상 연구 결과에 대한 추가적인 기전적 통찰력/맥락 제공, (7) 기타 등임. 이유로 (1) - (6)까지가 유사한 비율로 조사되었음.



<그림> Justifications for usage of NAMs

- NAM을 사용한 7가지 이유 중 4가지인 (1) 약리학적으로 관련성 있는 종의 부족, (2) 인간 독성에 대한 예측 가능성/전환성 향상, (3) 과학적 타당성 (잘 알려진 약물 계열/표적, 기존 동물 모델의 알려진 한계), (6) 동물 또는 임상 연구 결과에 대한 추가적인 기전적 통찰력/맥락 제공 등은 약리 및 독성 기전과 관련된 것임. 이는 생물의약품의 동물에서 표적 유무, 상호작용의 양적 affinity 그리고 약리/독성 mechanism에 대한 이해는 NAM 자료의 활용 가능성을 높이며 비용과 시간 절약에 결정적인 기여를 할 것으로 예측됨.

<참고문헌>

ICH (S9). Harmonised Tripartite Guideline: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals (S9). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

FDA. Rare Diseases: Considerations for the Development of Drugs and Biological Products Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration.

Jacintha Shenton, Imein Bousnina, Michael Oropallo, Rhiannon David, Lucinda Weir, Thomas K. Baker, Helen-Marie Dunmore, Remi Villenave, Mary McElroy, Betty Pettersen, Tushar Kokate, Claudette L. Fuller, Kimberly A. Homan, Eloise Hudry, Charles Wood, Sam Gunter, Opportunities and insights from pharmaceutical companies on the current use of new approach methodologies in nonclinical safety assessment, Drug Discovery Today, Volume 30, Issue 4, 2025, 104328, ISSN 1359-6446,