

1. 임상시험 : 제 1 상 시험

1.1. 사람에서의 안전성

에스비 주사액의 최대허용량(MTD) 및 약물사용제한독성(DLT)을 확인하기 위한 제 1 상 시험은 악성종양으로 진단된 진행성, 재발성 또는 전이성 암환자를 대상으로 하였다(30). 1 단계 초회 투여량은 beagle dog 의 최고무해용량인 0.9ml/kg/day 의 1/15 을 체표면적 단위로 환산한 용량인 2.43ml/m²/day 로 설정하고, modified Fibonacci Method 법을 이용하여 증량하였다. 각 용량 단계마다 최소한 3 명의 피험자에게 투약하여 WHO toxicity grade 3 이상의 이상반응이 관찰되지 않으면, 다음 용량단계로 증량하고 grade 3 이상의 이상반응이 발생되면 그 단계에서 3 명을 추가하여 추가된 피험자를 포함한 6 명 중 2 명의 피험자에서 WHO toxicity grade 3 이상의 이상반응이 관찰되면 시험을 종료하였다. WHO toxicity grade 3 가 나타나 시험을 종료하게 된 독성을 약물사용제한 독성(DLT)으로 정의하고, 독성이 나타난 용량의 이전 단계 용량을 최대허용량(MTD)으로 정의하였다.

총 31 명의 피험자에게 에스비 주사액을 투여하였고, 9 단계 용량에서 2 명의 피험자에서 grade 3 이상의 transaminase 상승이 나타나 이를 약물사용제한 독성으로 정의하고, 8 단계 용량인 38.88ml/m²/day 를 최대허용량으로 결정하였다. 피험자들의 평균 연령은 53.6 세(24~68)이었고, 남녀 비율은 각각 58.1%, 41.9%였다.

시험약과의 관련성 여부와 상관없이 나타난 이상반응 중 10%이상의 발현율을 보인 이상반응은 다음과 같다.

표 1. 제 1 상에서 발현된 모든 이상반응(>10%)의 요약

Adverse Event	WHO Toxicity Criteria Grade (All Casualties, N= 31 명)					
	1	2	3	4	NA	Total
Pyrexia	10 (32.3)	15 (48.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (80.7)
Feeling cold	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (74.2)	23 (74.2)
γ-GT 상승	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (38.7)	12 (38.7)
Blood pressure 상승	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (32.3)	10 (32.3)
Hb 감소	5 (16.1)	3 (9.7)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (29.0)
ALT 상승	4 (12.9)	2 (6.5)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (25.9)

Vomiting NOS	0 (0.0)	5 (16.1)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (22.6)
Pain NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (19.4)	6 (19.4)
Platelet count 감소	4 (12.9)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (19.4)
Headache NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (19.4)	6 (19.4)
Injection site	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (16.1)	5 (16.1)
Nausea	5 (16.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (16.1)
AST 증가	3 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	5 (16.1)
ALP 상승	4 (12.9)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (16.1)
Blood pressure 감소	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (16.1)	5 (16.1)
Feeling hot	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)	4 (12.9)
Dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)	4 (12.9)
Tachycardia NOS	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)

치료 중 관찰된 이상반응 중 시험약과의 연관성을 배제할 수 없는 주요 이상반응 중 WHO toxicity 기준에 따른 DLT는 transaminase 수치 상승이며, DLT 이외의 주요 이상반응은 pyrexia, feeling cold, γ -GT 상승, Hb 감소, vomiting NOS, blood alkaline phosphatase 상승, blood pressure 감소, injection site thrombosis, platelet count 감소, dizziness, feeling hot, nausea, pain NOS, tachycardia NOS 등이었으며 구체적인 발생율은 다음표에 나타난 바와 같다.

표 2. 에스비 주사액 관련 주요 이상반응(>10%) 요약

Adverse Event	WHO Toxicity Criteria Grade (Treatment related, N= 31 명)					
	1	2	3	4	NA	Total
Pyrexia	10 (32.3)	15 (48.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (80.7)
Feeling cold	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (74.2)	23 (74.2)
γ -GT 상승	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (38.7)	12 (38.7)
ALT 상승	4 (12.9)	2 (6.5)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (25.9)

Blood pressure 상승	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (25.8)	8 (25.8)
Hb 감소	4 (12.9)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (19.4)
Vomiting NOS	0 (0.0)	4 (12.9)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (19.4)
ALP 상승	4 (12.9)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (16.1)
Blood pressure 감소	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (16.1)	5 (16.1)
Injection site	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (16.1)	5 (16.1)
Platelet count 감소	3 (9.7)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (16.2)
AST 증가	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	4 (13)
Dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)	4 (12.9)
Feeling hot	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)	4 (12.9)
Nausea	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)
Pain NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)	4 (12.9)
Tachycardia NOS	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)

WHO toxicity 기준에서 정하는 이상반응 중 시험약과 관련된 이상반응을 경험한 환자의 수를 용량 단계별로 나타내면 다음과 같다. 시험약을 투여받은 31 명의 피험자 중 WHO grade 1 에서 grade4 까지의 이상반응을 경험한 피험자는 각각 24례(77.4%), 20례(64.5%), 4례(12.9%), 2례(6.5%)로 보고되었으며 7 단계 이후의 용량 단계에서는 시험약을 투여받은 모든 피험자가 WHO grade 1 과 grade 2 의 이상반응을 경험하였다. 특히 9 단계 피험자 5명 중 WHO grade 3 와 grade 4 의 이상반응을 경험한 피험자는 각각 40%인 2명으로 보고되어 용량이 증가할수록 중증도가 커짐을 알 수 있었다.

표 3. 용량 단계별 이상반응

		WHO Toxicity Criteria Grade (Treatment related)				
Dose		N	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
1 단계	2.43 mL/m ²	3	1	1	0	0

2 단계	4.86 mL/m ²	3	0	0	0	0
3 단계	8.02 mL/m ²	3	2	2	0	0
4 단계	12.15 mL/m ²	5	4	2	1	0
5 단계	17.01 mL/m ²	3	3	2	0	0
6 단계	21.87 mL/m ²	3	3	2	1	0
7 단계	29.16 mL/m ²	3	3	3	0	0
8 단계	38.88 mL/m ²	3	3	3	0	0
9 단계	51.76 mL/m ²	5	5	5	2	2
SUM		31	24 (77.4%)	20 (64.5%)	4 (12.9%)	2 (6.5%)

시험약과 연관이 있는 이상반응 중 5%이상의 발생율을 보인 이상반응을 신체기관 별로 분류하여 다음표에 나타내었다.

표 4. 신체기관별 이상반응 발생율(>5%)

BODY SYSTEM (ADVERSE EVENT: MedDRA CODE)	(N = 31)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	28 (90.3%)
INVESTIGATIONS (Laboratory data & Vital signs)	24 (77.4%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	9 (29.0%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	5 (16.1%)
CARDIAC DISORDERS	4 (12.9%)
MUSCULOSKELETAL, CONNECTIVE TISSUE AND BONE DISORDERS	3 (9.7%)

Note: If a patient had more than one adverse event within a body system, the patient is counted only once in the overall incidence

시험기간 중 발생한 중대한 이상반응은 3 명의 환자에서 보고되었다. 2 명에게서 나

타난 이상반응은 질병의 악화로 인한 입원이었고 나머지 한명은 사망이었다. 해당 이상반응은 모두 에스비 주사액과 연관성이 없는 것으로 판단되었다.

입원 환자 중 1명은 1단계 용량을 투여받은 환자로 시험약 투여 19일 후 주진단인 췌장암 및 폐암의 진행에 따른 호흡곤란 및 객담으로 입원하였다. 경과 관찰 중 간기능 검사상 ALP와 bilirubin 수치의 상승이 있었고, Hb의 감소도 동반되었다. 간 초음파와 복부 CT 촬영 결과 췌장암의 악화로 인한 폐쇄성 황달과 폐전이 부위의 병변이 커지면서 생긴 양측 늑막 삼출액을 확인하였고, 이후 담도배액술로 황달 증상이 호전되고 입원 후 22일만에 퇴원하였다.

8단계 용량을 투여받은 위암 환자는 시험약 투여 17일 후 oral intake 감소 및 전신 쇠약, 빈혈을 주소(chief complaint)로 입원하였으나, 추후 소화기 내시경 검사에서 위장관 출혈이 확인되었고, 입원 후 15일만에 퇴원하였다.

8단계 용량을 투여받은 환자 중 1명이 시험약 투여 27일 후에 담낭암의 간 및 담도 진행으로 인하여 사망하였다. 시험약 투여 후 follow-up 기간 중 암의 진행으로 인한 담도 폐쇄가 동반되어 bilirubin, AST, ALT 수치의 증가가 나타났으며, 2차적 합병증을 예방하기 위해 타병원에서 경피적 담도 배액술을 시술하던 중 출혈 등으로 상태가 악화되어 사망하였다.

1.2. 사람에서의 유효성

항종양 효과의 평가는 제 1상 임상시험의 본래의 목적은 아니지만 그 효과에 대해 탐색적으로 유효성을 평가하기 위해 Karnofsky Performance Scale 을 측정하여 임상 증상의 개선 여부를 평가하고 CT 촬영 결과를 바탕으로 한 종양 계측을 통해 항종양 효과를 평가하였다. 유효성 평가가 가능한 27명의 피험자의 baseline 에서의 Karnofsky Performance Scale 의 평균값은 83.3(STD=7.3)이었고, 마지막 방문인 visit 5 에서의 평균값은 78.1(STD=13.0)으로 유의한 차이를 나타내었다(p=0.004).

표 5. 일상생활 수행능력(Karnofsky performance scale)의 평가

Karnofsky performance scale					
Dose	N	Visit 0 (Screening)		Visit 5	
		Mean	STD	Mean	STD
1 단계	3	76.7	5.8	60.0	17.3

2 단계	3	83.3	5.8	76.7	5.8
3 단계	3	86.7	11.5	86.7	11.5
4 단계	3	90.0	0	90.0	0
5 단계	3	90.0	0	90.0	0
6 단계	3	86.7	5.8	80.0	17.3
7 단계	3	83.3	5.8	80.0	10.0
8 단계	2	80.0	0	70.0	14.1
9 단계	4	75.0	5.8	70.0	0
SUM	27	83.3	7.3	78.1	13.0

항종양 효과 평가 판정기준에 따라 종괴의 크기를 비교한 결과, 완전관해(complete response)나 부분관해(partial response)를 나타낸 환자는 없었다. 유효성 평가 가능한 27 명의 환자 중 77.8%인 21 례에서 불변(stable disease), 22.2%인 6 례에서 병의 진행(progressive disease)가 나타났다.

표 6. 항종양 효과 평가

Dose	N	Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Progressive Disease
1 단계	3	0	0	1	2
2 단계	3	0	0	2	1
3 단계	3	0	0	3	0
4 단계	3	0	0	3	0
5 단계	3	0	0	3	0
6 단계	3	0	0	3	0
7 단계	3	0	0	2	1

8 단계	2	0	0	2	0
9 단계	4	0	0	2	2
SUM	27	0 (0.0%)	0 (0.0%)	21 (77.8%)	6 (22.2%)