

임상시험 성적서 개요

임상시험 제목	진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 환자에 대한 에스비 주사의 안전성 및 유효성 확인을 위한 다기관 공개 전기 제 2 상 임상시험
적응증	진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 환자
시험약	에스비 주사
총괄 시험책임자	이채영: 샘안양병원 통합의학암센터 종양외과 과장
임상시험 기관 및 시험책임자	(총 3 개 기관) 1) 경북대학교병원 호흡기내과 박재용 교수 2) 계명대학교 동산의료원 호흡기내과 한승범 교수 3) 샘안양병원 통합의학암센터 종양외과 이채영 과장
임상시험 의뢰자	주식회사 에스비피
시험디자인 / 방법론	단일군, 공개, 다기관 임상시험
임상시험 목적	1) 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암에 대한 에스비 주사의 항암효과 평가 2) 에스비 주사의 안전성 평가
피험자수	선정/제외기준에 적합한 환자로서 시험 약물을 2 주기 이상 투여 받고 최대종합 반응을 판정할 수 있는 환자가 20 명
피험자 선정기준	원칙적으로 입원환자를 대상으로 시험을 실시하며, 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암을 가진 환자로서 전신 항암화학 요법을 받을 수 있고, 다음의 모든 기준에 적합한 경우에만 본 임상시험의 피험자로 하였다. 1) 18 세 이상 70 세 이하의 남녀 환자 2) 조직병리검사나 세포진 검사에 의해 비소세포 폐암으로 진단된 환자 3) 근치적 수술이나 방사선 치료가 불가능한 진행성 또는 전이성 병변 환자로 최소한 1cycle 이상의 표준요법에서 실패한 환자 4) 계측 가능한 병변(measurable lesion)이 있는 환자 계측 가능한 병변: 2 차원적으로 계측 가능한 병변의 경우, CT 로 측정하여 20mm×10mm 이상, chest X-ray 로 측정하여 10mm×10mm 이상이어야 하며 1 차원적으로 계측 가능한 병변의 경우, CT 로 측정하여 최장직경(longest diameter)이 20mm 이상, chest X-ray 로 측정하여 10mm 이상이어야 함 5) 일상생활 수행능력(ECOG performance status)이 0~2 인 환자

	<p>6) 예상되는 생존기간이 적어도 5 개월 이상인 환자</p> <p>7) 혈액, 심장, 신장, 간 기능이 다음 기준에 적합한 환자</p> <p>(1) 호중구 $\geq 1,500/\mu\text{l}$, 혈소판 $\geq 100,000/\mu\text{l}$</p> <p>(2) Total bilirubin \leq 정상 상한치(upper normal limit)</p> <p>(3) AST(SGOT) and/or ALT(SGPT) $\leq 2.0 \times$ 정상 상한치</p> <p>(4) Creatinine $\leq 1.5 \times$ 정상 상한치</p> <p>8) 서면 동의서를 받은 환자</p>
<p>피험자 제외기준</p>	<p>본 임상시험에 참여하기 위해서는 다음의 모든 제외기준에 해당하지 않았다.</p> <p>1) 임신부, 수유부, 또는 임신 가능성이 있는 여성으로서 적절한 피임법을 사용하고 있지 않은 환자</p> <p>2) 본 시험약 투여시점을 기준으로 방사선 치료를 받은 지 6 주가 경과하지 않은 환자</p> <p>3) 뇌나 연수막 침범이 있는 환자 (스크리닝 검사에서 증상이 확인되는 경우, CT 등으로 확인)</p> <p>4) 급성감염증이 있는 환자</p> <p>5) 활동성 감염 또는 연구에 포함시키기 어려운 중증의 질병이 있는 환자</p> <p>6) 비소세포폐암외의 다른 암종이 현재 있거나 그 기왕력이 있는 환자</p> <p>7) 연구의 이해나 동의서 받기가 어려운 치매를 포함한 심한 신경학적, 정신적 이상이 있는 환자</p> <p>8) 시험기간 중 방사선 치료나 다른 항암제, 면역요법 등으로 치료 받아야 하는 환자</p> <p>9) 본 시험약 투여 전 30 일 이내에 다른 항암화학요법을 받았던 환자</p> <p>10) 본 시험약 투여 전 30 일 이내에 다른 시험약의 임상시험에 참가했던 환자</p>
<p>임상 시험 평가 기준</p>	<p>1. 유효성 평가변수</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 차 평가변수: 최대종합반응율 ▪ 2 차 평가변수: 항종양 효과, 반응지속기간, ECOG Performance Scale, Visual Analog Scale(VAS) <p>2. 안전성 평가변수</p> <p>안전성 관련검사(생체징후 검사, 이학적 검사, 실험실 검사) 및 이상반응 평가</p>
<p>임상시험</p>	<p>유효성 1 차 평가 변수인 최대종합반응에 대한 반응율을 계산하였다.</p>

<p>통계분석 방법</p>	<p>반응지속기간에 대한 Survival curve 는 Kaplan-Meier 법을 이용하여 분석하였다. 안전성 자료는 임상적/실험실적 이상반응(adverse event)의 발생률, 실험실 검사치의 변화량 등의 관련 자료에 대하여 분석하였다. 실험실 검사치의 정상범위(normal range)를 기준으로 증가, 감소, 변화 없음으로 분류하여 투약 전/후의 변화를 Stuart-Maxwell 법 또는 McNemar 법을 이용하여 분석하였다.</p>
<p>결론요약</p>	<p>유효성결과:</p> <p>표준 요법에 실패한 말기 폐암 환자를 대상으로 하는 전기 제 2 상 임상시험에서, 평가 가능한 20 명의 피험자 중 2 명이 반응(부분관해)을 보였다. 따라서 1 단계에서 성공하여 전기 제 2 상 임상시험을 종료하고 3 상 임상시험을 계획하게 되었다.</p> <p>본 임상시험의 대상자들은 이미 여러 화학요법을 사용하여 항암제에 내성이 생긴 폐암 환자들이었다. 폐암 2 차 화학요법 연구에서 반응률은 10%내외를 보이고 있는데, 본 연구의 피험자들이 화학요법에 내성이 많음에도 불구하고 10%의 반응률은 보인 것은 시험약 에스비주사가 충분한 유효성이 있다는 것을 반증하는 것이라 하겠다.</p> <p>시험약 에스비주사는 정맥주사만 한 경우보다 직접주사를 한 경우에 더 유효성이 있었다. 직접주사가 허용된 샘안양병원에서는 8 명중 부분관해 2 명(25%), 불변이 2 명(25%) 있었다. 병의 진행이 있었던 4 명 중 2 명은 실제로 직접주사를 맞은 종양은 축소되었으나 다른 부분에 새 종양이 생겨 진행으로 평가된 경우였다.</p> <p>안전성 결과:</p> <p>에스비주사 시험약은 식물성 제제로 화학요법에 비하여 부작용이 현저하게 작다는 것이 특징이다. 본 임상시험에서 가장 많이 나타난 이상반응은 오한(chilling)과 열(fever)이었는데 이것은 치료과정에서 나타나는 증상이다. 대부분 경증으로, 일반 약물 주사를 맞을 때 나타나는 증상과 유사한 것으로 판단된다.</p> <p>본 임상시험의 피험자들은 여러 종류의 항암제를 사용하였었던 것 외에 첫 진단 후 본 임상시험에 등록하기 전까지의 기간이 긴 환자들이 많았다. 그럼에도 불구하고, 에스비주사로 치료받는 동안, 일반 화학요법에서 나타나는 심각한 이상반응인 호중구결핍증(neutropenia)이나 빈혈(anemia)등이 나타나지 않았고,</p>

	<p>탈모증도 나타나지 않았다. 모든 이상반응은 회복되었으며, 후유증이나 사망은 없었다. 그러므로, 화학요법의 부작용을 극복하기 어려운 암환자에게는 가장 적절한 치료법이 될 것으로 전망된다.</p> <p>결론:</p> <p>이상의 결과를 종합해 볼 때, 본 시험약 에스비주사는 유효성이 있다고 평가되며 안전한 제제이므로 3상 임상시험을 계획하는 것이 타당하다고 사료된다.</p>
--	--

표준 요법에 실패한 말기 폐암 환자를 대상으로 하는 전기 제 2 상 임상시험에서, 평가 가능한 20 명의 피험자중 2 명이 반응(부분관해)을 보였다. 본 임상시험은, 악성종양 전기 제 2 상 임상시험을 위하여 Fleming 이 제안한 다단계 시험법을 기반으로 하였다. 즉, 1 단계로 평가 가능한 피험자 20 명중 2 명 이상에서 반응(부분관해 이상)을 보이면 전기 제 2 상 임상시험을 종료하고 3 상 임상시험을 계획하는 것이다. 만약 1 단계에서 반응을 보인 피험자가 1 명이면, 2 단계로 15 명을 추가로 모집하여, 전체 35 명중 2 명 이상에서 반응을 보이면 전기 제 2 상 임상시험을 종료하고 다음 단계를 계획하는 것이었다. 실제로, 본 임상시험 결과는 1 단계에서 성공하여 마무리하게 되었다.

본 임상시험의 대상자들은 이미 여러 화학요법을 사용하여 항암제에 내성이 생긴 폐암 환자들이었다. 기존의 폐암 2 차 화학요법 (second-line chemotherapy) 연구에서 피험자의 70% 내외가 1 개의 항암제만을 사용했던 것에 비하여, 본 연구의 피험자들은 1 개만 사용했던 환자는 한 명도 없었고 전부 2 개 이상을 사용하였던 환자들이었다. 본 임상시험에 등록하기 전, 평균 3.8 종의 항암제를 사용했었으며 8 종류의 항암제를 사용했던 피험자도 있었다. 본 시험약 에스비주사는 식물성이므로, 이미 화학요법에 내성이 생긴 환자보다, 화학요법에 경험이 없는 환자에서 효과가 극대화 된다는 것이, 조건부 시판허가에 의한 임상이나 응급임상을 통하여 알려져 왔다. 폐암 2 차 화학요법 연구에서 반응률은 10%내외를 보이고 있는데, 본 연구의 피험자들이 화학요법에 내성이 많음에도 불구하고 10%의 반응률은 보인 것은 시험약 에스비주사가 충분한 유효성이 있다는 것을 반증하는 것이라 하겠다.

시험약 에스비주사는 정맥주사만 한 경우보다 직접주사를 한 경우에 더 유효성이 있었다. 정맥주사만으로 치료하였던 경북대학교 병원과 계명대학교 병원에서는 관해를 보인 환자가 없었고 종양이 불변인 경우만 있었다. 직접주사가 허용된 샘안양병원에서는 8 명중 부분관해 2 명(25%), 불변이 2 명(25%) 있었다. 병의 진행이 있었던 4 명 중 2 명은 실제로 직접주사를 맞은 종양은 축소되었으나 다른 부분에 새 종양이 생겨 진행으로 평가된 경우였다. 주사한 종양이 축소됐다는 것은 시험약에 반응을 한다는 것을 보여주는 것인데, 정맥으로 투여된 에스비주사의

양이 적어 다른 부위에 새로운 종양이 생긴 것으로 보인다. 이 경우, 만약 정맥주사로 충분한 양의 에스비주사를 투약하였다면 새로운 종양이 생기지 않았을 것으로 예상된다. 종양조직에 대한 직접주사를 허가 받을 때, 에스비주사의 증량은 허가사항이 아니었으므로, 이미 정맥주사로 허가 받은 양 중에서 종양에 직접주사를 하고 나머지를 정맥주사로 투약하였었다.

에스비주사 시험약은 식물성 제제로 화학요법에 비하여 부작용이 현저하게 작다는 것이 특징이다.

본 임상시험에서 가장 많이 나타난 이상반응은 오한(chilling)과 열(fever)이었는데 이것은 치료과정에서 나타나는 증상이다. 근래에 암환자들에게 사용되고 있는 온열치료의 원리를 고려할 때, 다음 3상 임상시험에서는 에스비주사를 투약하기 전 필히 복용하였던 타이레놀 복용을 조건부 복용으로 변경하는 것에 대한 논의가 필요하다 하겠다. 오한과 열 다음으로 많았던 이상반응은 정맥이나 직접주사 부위의 통증, 붓기, 부기 (IV or injection site pain, redness, or swelling)였다. 거의 절반(46%)의 환자에게서 나타났는데, 일반 약물 주사를 맞을 때 나타나는 증상과 유사한 것으로 대부분 경증이었다.

본 임상시험의 피험자들은 여러 종류의 항암제를 사용하였었던 것 외에 첫 진단 후 본 임상시험에 등록하기 전까지의 기간이 긴 환자들이 많았다. 1개월 6개월 이상 된 환자가 50%나 되었고 13년 이상 된 환자도 있었다. 임상시험에 등록되기 전에 오랫동안 치료를 받아왔다는 것은 면역력이 급격히 저하된 환자가 많다는 것을 시사한다. 그럼에도 불구하고, 에스비주사로 치료받는 동안, 일반 화학요법에서 나타나는 심각한 이상반응인 호중구결핍증(neutropenia)이나 빈혈(anemia)등이 나타나지 않았고, 탈모증도 나타나지 않았다. 모든 이상반응은 회복되었으며, 후유증이나 사망은 없었다. 그러므로, 화학요법의 부작용을 극복하기 어려운 암환자에게는 가장 적절한 치료법이 될 것으로 전망된다.