

## 항생제의 임상시험단계

서울대학교 의과대학 약리학교실

신 상 구

= Abstract =

### Clinical Trials of New Antimicrobial Agents

Sang-Goo Shin, M.D., Ph.D.

Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine, Clinical Pharmacology Unit/SNUH,  
 Seoul, Korea

#### 서 론

신약의 임상시험 과정은 미국에서 1963년 부터 IND(Investigational New Drug; 조건부 임상시험 허가) process와 NDA(New Drug Application: 신약허가 심사) filing 시스템이 시작됨으로써 신약 개발의 임상시험의 단계별 연구과정과 임상시험시 제반 고려사항 등이 자리를 잡아가게 되었다(Fig.

1). 임상시험 과정은 1962년 이후 점차 과학적이고 윤리적인 관점에서 정착되기 시작하였으며, 최근에 의학의 발전으로 기존 임상시험단계등에 일부 수정이 이루어지고 있으며 항균제의 임상시험 과정은 이러한 일반적인 시험과정에 따라 진행되고 있다. 따라서 본장에서는 일반적인 임상시험단계에 준한 항균제 특성에 따른 임상시험 과정을 간략히 소개하고자 한다.

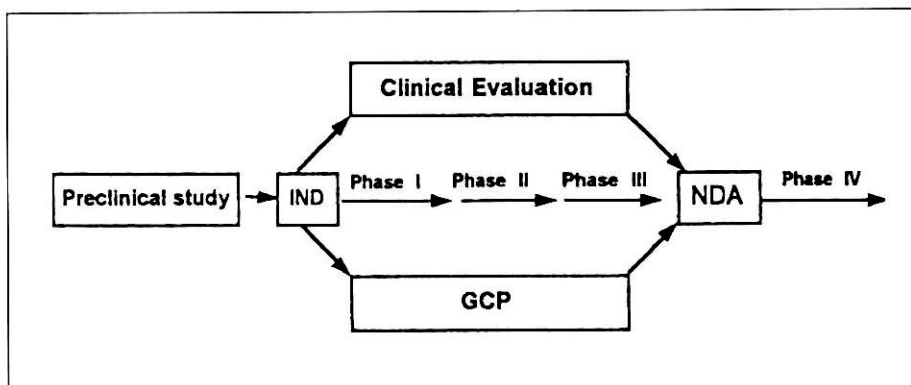


Fig. 1. 신약 개발 과정

## 항균제 임상시험 진입을 위한 전임상시험조건

새로 개발된 항균제 후보물질의 임상시험 진입을 위해서는 일반약물과 마찬가지로 후보물질의 제제학적 특성, 독성시험(급성, 아급성, 특수독성), 일반약리시험 및 약동학적 특성 연구가 이루어져야 하며, 효력시험으로써 각종 세균 및 임상분리균주에 대한 항균 spectrum, 항균력 시험들이 기존 항균제와 비교 검토되어야 함이 필수적이다. 또한 이러한 효력시험자료는 제 1상 임상시험에서 용량 escalation 시 endpoint parameter의 하나로 중요 정보가 된다.

일반 약리시험의 경우 그 범위는 개발기업의 philosophy에 의해 검토되는 범위가 결정될 수 있으나, 항균제의 경우 일반약리 시험의 주요목적이 가능한 독성발현을 스크리닝하는 것이기 때문에 개발 항균제가 이미 유사계열에서 부작용과 그 기전이 알려진 경우, 예를 들면 quinolone 계열의 항균 후보물질의 경우에는 GABA-A수용체 친화력 검토와 같은 특수약리 시험을 시행하는 것이 바람직하다. 급성, 아급성 독성 및 특수독성 시험의 경우 그 범위는 새로 개정된 국내 GLP 규정이 그 기간 등에 있어 선진국의 형태로 바뀌었기 때문에 과거에 비해 전임상시험 기간들이 단축될 수 있다. 그

러나 현재까지도 국내에서는 독성시험과정에 toxicokinetic study가 거의 이루어지지 않아 임상시험 과정에 진입시 불충분한 자료가 제공되는 경우가 많을 것으로 보며, 최근 신약개발의 globalization을 위한 ICH 회의(International Conference on Harmonization)에서 toxicokinetics에 대한 가이드라인이 제정되어 있어 향후 이러한 전임상연구가 중요시 될 것으로 본다.

## 항균제의 임상시험 단계

항균제의 임상시험의 경우 임상시험의 과정은 타 약제의 임상시험의 과정과 개념상에서는 동일하며 최근의 시험진행 형태의 scheme은 그림 2와 같다.

즉, 전임상시험 종료후 건강 성인을 대상으로 한 제 1상 임상시험에서부터 제 3상 임상시험을 거친 후 신약 시판허가 신청을 하게되며 시판허가 후 적응증 추가, 적정약물요법을 위한 controlled study등은 제 4상 시험으로 분류된다. 제 1상으로 분류되는 임상시험은 개념 및 시험대상, 진행시점에 따라 PLAN A와 PLAN C시험으로 나누며 전임상 종료후 바로 연계되는 제 1상 시험은 PLAN A 1상시험에 해당된다.

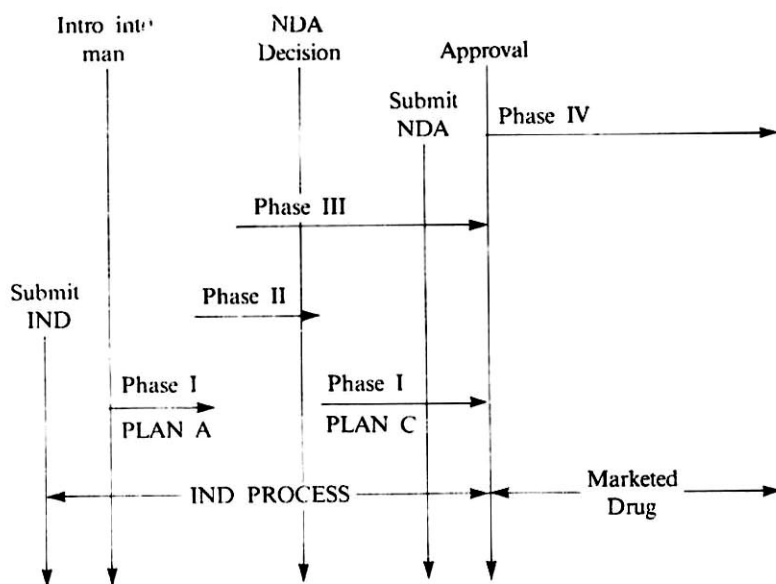


그림 2. 항균제의 임상시험 과정

### 1) 제 1상(임상약리상 : Clinical Pharmacology)

PLAN A 1상시험은 의약품 후보물질의 전임상 동물실험에 의해 얻은 독성, 흡수, 대사, 배설 및 약리효과 데이터를 토대로 비교적 한정된(통상 20-80명) 인원의 건강인에게 신약을 투여하고 그 약물의 체내동태(Pharmacokinetics), 인체에서의 약리작용, 부작용 및 안전하게 투여할 수 있는 투여량(내약량)의 폭등에 대한 정보를 얻음으로써 제 2상 과정에서 환자에게 적용할 용량 및 투여간격을 설정하기 위한 임상시험 과정이다.

실제 PLAN A의 임상시험은 단순히 단일 시험 계획에 의해 시행되는 것은 아니며 개발 항균제의 특성(경구 또는 비경구)에 따라 그림 3과 같이, 적

어도 1회 투여 증량시험(Single Rising Dose Trial), 반복투여 증량시험(Multiple Rising Dose Trial)이 가장 기본적인 시험이 되며 경구제형의 경우에는 생체이용률(bioavailability) 시험, food-interaction 시험등이 제 2상 임상시험으로 진행되기 전에 반드시 시행된다.

흔히 체내에서 대사과정에 의해 소실되는 약물의 경우 대사과정 및 대사물질을 검토하는 시험이 제 1상 시험으로 분류되나, 이는 반드시 제 2상 시험 개시전 검토되어야 하는 것은 아니며, 통상 제 2상 및 3상 시험 진행 시점에서 이에 대한 자세한 검토가 이루어 지기 때문에 PLAN C 시험으로 분류되기도 한다.

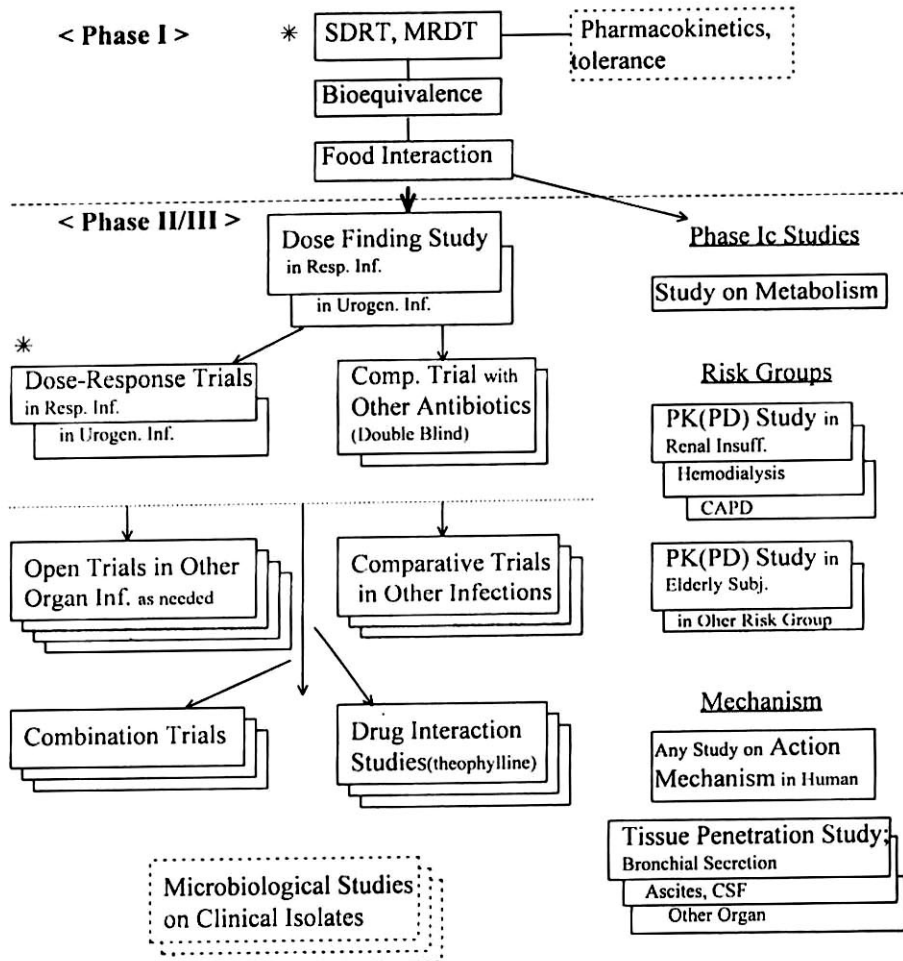


그림 3. 항균제의 시판허가전 임상시험(예)

## 2) 제 2상(임상연구상 : Clinical Investigation)

제 2상은 개발 항균제의 유효성과 안전성을 증명하기 위한 제한된(controlled) 임상시험 단계로, 약리효과와 확인, 적정용량, 용법 결정을 위한 초기 pilot study(Ⅱa)와 후기 pivotal study(Ⅱb) 단계로 흔히 나누며, open label 또는 single, double blind 법에 의해 시행된다. 통상 면밀히 평가될 수 있는 환자에 대해 한정된 인원수의 범위에서 행해진다.

전기 2상(Ⅱa)의 경우 흔히 해당 항균제에 가장 1차적 적응증이 될 수 있는 대상감염증에 대해서 용량, 용법결정을 위한 pilot 시험을 시행한다. 전기 2상 시험으로 용법, 용량에 대한 정보가 확보되면 통상 후기 2상 단계에서는 주적응증이 되는 감염질환군(예, 호흡기, 요로감염)만을 대상으로 임상시험을 진행하며 시험의 종류는 용량-반응시험 이외에 후기 2상에서 부터 기존 항균제와 비교임상 시험을 시행하고, 타약제와는 달리 항균제는 후기 2상 시험에서 부터 multicenter trial로 많은 환자를 대상으로 검토하는 것이 통상의 진행방법이다(그림 3 참조).

## 3) 제 3상, (임상시험상 : Clinical Trials)

제 3상은 대상피험자를 확대한 controlled 또는 uncontrolled 시험으로, 신약의 유효성이 어느 정도까지는 확립된 후에 행해지며 적응 대상질환에 대한 유효성의 추가정보 또는 확고한 증거수집을 위해 행해진다. 시험의 종류에 따라 multicenter study가 흔히 진행되며 대상환자수는 약물의 특성에 따라 달라지고 일반적으로 1/1000의 확률로 나타나는 부작용을 확인할 수 있는 수가 바람직하다. 통계적으로 1/1000의 확률로 나타나는 부작용을 확인하기 위해서는 시험약에 노출된 피험자수가 3,000명 정도이어야 한다. 제 3상 시험과정에서의 임상시험의 종류는 항균제의 적응증 기재의 특성에 따라 target로 하는 각종 감염질환의 종류, 개발 항균제의 항균 spectrum, potency등을 고려한 비교임상 시험의 계획, 병용요법의 향후 시행여부 등에 따라 임상시험의 종류와 수는 변화폭이 크다. 또한 제 3상 임상시험상에서는 개발 항균제의 시판후 사용대상이 될 수 있는 환자군의 특성에 따라 이들 환자에서의 적정용법·용량을 결정하는

임상시험들(특수 Risk group에 대한 유효성/안전성 시험, 약동학적 특성 변화 연구 등)과 약물에 따라 약물상호 작용의 가능성 검토시험도 이루어져야 하며 이러한 연구들이 제 1상 PLAN C 임상시험으로 분류된다. 또한 보다 광범위한 임상분리군주에 대한 항균력 시험, 필요에 따라 인체 감염 조직으로의 약물분포시험등 최종 Labeling에 필요한 광범위한 연구가 시행되어야 하는 단계가 제 3상 시험 단계이다(그림 3 참조).

따라서, 시판승인 허가(NDA)전 임상시험의 종류 및 총 피험자수등은 최종 Labeling을 어떻게 받겠느냐에 따라 결정되며, 그 전략에 따라 임상시험의 종류도 결정 되는 것이다. 흔히 제 3상 시험은 제 2상시험 종료후에 진행할 수 있는 것으로 생각되나 후기 2상과 3상 시험은 많은 경우 시행시점이 중첩될 수 있으며 이는 후기 2상 시험과정에서 어느정도 정보가 축적되었는가에 달려 있다.

현 국내 여건상 국내에서 개발될 항균제가 NDA 전 얼마나 다양한 임상시험을 시행하고, 총 피험자수가 얼마나 될까? 현 제약기업의 여건등을 감안할 때 선진국에서의 항균제 개발 단계에서의 임상시험들과 같이 광범위한 연구를 시행하는 데는 아직 경험과 역력의 측면에서 미흡한 면이 많을 것으로 생각된다. 따라서 임상시험의 종류와 총 피험자수 등에 있어 초기에 개발될 국내 항균제는 시판허가 전단계에서 다양한 적응증 보다는 비교적 제한된 감염질환을 대상으로 한 연구들의 진행으로 NDA과정을 거치고 제 4상 임상시험과정에서 적응 감염증 추가를 위한 임상시험과 적정약물요법을 위한 다양한 Ic상 연구가 지속 되는 형태를 취할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. 신상구 : 신약 임상시험의 과정 및 관련지침, 대한 화학요법 학회지 12 : 43-53, 1994
2. 신상구 : 초기 임상시험시 약동학/약력학 통합 개념의 응용. 임상약리학회지 1 : 222-225, 1993
3. 보건사회부 : 의약품 임상시험 관리기준(안), 1987
4. Dollery CT : Drug regulation in the United Kingdom, Clin. Pharmacol. Ther. 19 : 689-693, 1975

5. Food and Drug Administration : *FDA Bureau of drugs Clinical Guidelines. General considerations for the clinical evaluation of drugs. U.S. Department of Health, Education and Welfare Public Health Service, FDA, 1971*
6. Food and Drug Administration : *New drug, antibiotic, and biologic, Drug product regulation : Final Rule, Federal Register, 52:8798-8830, 1987*
7. Knoop SJ, Worden DE : *The pharmaceutical drug development process: an overview, Drug Information J., 22 : 259-268, 1988*
8. Proceedings of the 2nd International Conference on Harmonization. Queen's University of Belfast, 1994
9. Spilker, B : *Guide to clinical studies and developing protocols, Raven Press, 1984*
10. Temple R : *Food and drug administration's guideline for clinical testing of drugs in the elderly, Drug Information J., 19:483-486, 1985*