

## 항생제의 제 1상 임상시험

서울대학교 의과대학 약리학교실

장 인 진

= Abstract =

### Phase I Clinical Trial of Antimicrobial Agents

In-Jin Jang, M.D., Ph.D.

Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine,  
Seoul, Korea

#### 서 론

약물의 제 1상 임상시험은 처음으로 인체에 새로운 약물을 투여하여 내약성(tolerance)을 확인하고 추후 제 2상 이후의 임상시험에서 안전하게 투약할 수 있는 용량의 범위를 파악하는 것이 그 목적이다. 또한 용량에 따른 부작용의 정도, 기간, 가역성 등을 확인하고 약물농도/용량의 상관관계를 포함한 약동학적 특성을 파악하여 이후의 임상시험 계획을 안전하고 효율적으로 수행하게 하는 것이다.

이러한 목적을 위해서는 AIDS치료제와 같이 독성이 큰 약물을 제외한 모든 항균제에서 제 1상 임상시험의 대상자는 정상인이 되며 먼저 일회 투여 증량시험(SRDT: single rising dose tolerance trial)을 시행하게 되고 이후 반복 투여 시험(MRDT: multiple rising dose tolerance trial)을 수행하는 것이 가장 기본이 된다. 이외에도 생체이용률의 검토와 경구투약 약물의 경우 식사에 따른 약물 동태변화를 검토하는 시험이 제 2상 시험 이전에

수행되어야 한다.

기본적인 제 1상 시험 설계의 원칙은 위약대조 이중맹검법(placebo controlled double blind trial)으로 수행하여 부작용을 가능한 객관적으로 파악하는 것이며 가능한 적은 수의 피험자를 대상으로 인체에 아무런 약리작용도 보이지 않는 낮은 용량에서 점차 높은 용량으로 증량하는 것이다.

#### 항생제 제 1상 임상시험의 선행조건

모든 다른 약물과 마찬가지로 항균제도 인체에 사용되기 전에 안전성에 대한 전임상 동물시험결과가 필요하며 이외에도 항균제에서만 수행될 수 있는 적절한 시험관내(in vitro) 연구와 동물실험이 이루어져야 한다. 따라서 ① 적응균에 대한 항균활성범위 ② 항균활성 검토에 필요한 배양조건 ③ 항균제 병용에 의한 상호작용(synergistic, additive, antagonistic & indifferent effect) ④ 항균작용 기전, 저항성 및 그 기전 ⑤ 독성기전 ⑥ MIC/MBC, PAE/PA-SME(post-antibiotic sub-MIC effect), 백혈구내 약물농도(intra-cellular concentra-

tion) 등에 대한 시험관내 연구가 필요하며 동물 실험을 통해서도 독성효과의 표적이 되는 장기와 일반 약리작용, 사람에서 투여방법 결정에 필요한 자료, 각종 감염 질환 동물모델에서는 유효성의 가능성, 약물의 조직분포, PAE(post-antibiotic effect)등이 검토되어야 한다. 이러한 시험관내 연구 결과로 적응증, 투여방법, 용량의 결정 등에 필요한 정보를 얻을 수 있다.

### 제 1상 임상시험의 계획

피험자는 건강한 남성으로 항균제의 경우 통상 6내지 25명이 요구된다.

건강함의 기준은 연구자가 약물과 적응 질환의 특성을 고려하여 결정해야 한다. 아래 Table 1이 일반적인 기준이 될 수 있다. 그러나 정상 성인을 대상으로 한 제 1상 plan A가 종료된 후 시행되는 plan C에서는 항생제 이용이 빈번한 고령자나, 간

· 신기능 저하 환자, 소아 등의 특수 피험자를 대상으로 안전성 및 약동학 연구가 이루어져야 한다.

제 1상 시험의 계획 단계에서 가장 중요한 요점은 첫 투여용량(starting dose)의 결정과 용량 증량 방법의 결정이다. 초기 용량의 결정은 전임상단계에서 동물에 무영향을 보이는 용량에서 시작하며 이를 결정하는데는 여러 가지 방법이 있으나 통상 쥐를 제외한 가장 민감한 종에서 얻은 최대 무영향량(maximum no-effect dose)의 1/10-1/100의 범위에서 시작한다. 유사한 약물의 형태로 개발되는 경우는 Table 2와 같은 방법을 이용한다. 약물용량의 증량은 약리효과 출현까지는 2배, 그 이후에는 1.5배로 증량하는 방법이 흔히 이용되며 한 예를 Table 3에 제시하였다. 반복투여 시험의 경우 이미 얻어진 약동학적 특성을 이용하고 약물의 적응 질환에 따라 투여기간이 결정되며 항균제의 경우 앞에서 언급한 전임상단계에서 얻어진 약력학적 특성이 투약방법의 결정에 도움이 된다.

Table 1. 일반적인 피험자 선정 및 제외 기준

#### 1. Inclusion Criteria

- a. Subjects must be healthy as determined by history, physical examination, electrocardiogram and clinical laboratory measurements.
- b. Subjects may be of either gender and of any race, must be between the ages of 18 and 55, and must weight at least 45kg.

#### 2. Exclusion Criteria

- a. There should be no history or clinical evidence of significant cardiovascular, respiratory, renal, hepatic, gastrointestinal, hematologic, neurologic or other chronic disease, alcoholism or drug abuse.
- b. Subjects should not ingest any medication for at least 2 weeks prior to or during the study. Urine samples are assayed for the presence of drugs during screening and the finding of those that could interfere with the study precludes participation.
- c. Subjects should not have donated blood for 1 month prior to starting the study.
- d. Female subjects must be of nonchildbearing potential (surgically sterilized or postmenopausal) and not nursing.
- e. Subjects should not have a history of adverse reaction to and medication related to the drug to be studied.
- f. Subjects must not have participated in any other clinical trial during the previous 3 months.

용량증량의 'end-point'는 최대내약용량(MTD : maximum tolerable dose)에 도달한 경우가 일차적인 것이다. 내약성이 좋은 약물의 경우 필요 이상의 고용량까지 시험할 필요가 없이 2차적으로 기준이 되는 ① 예상 치료효과를 보이는 용량의 2-3배 용량에 도달했다는 확증이 있거나 ② 미리 정해진 정도의 효과가 나타난 경우(예 : 강압제에서 20% 혈압강하) 또는 ③ 아급성 독성(subacute toxicity) 시험에서 무영향을 보인 용량 중 설치류에서 용량의 1/10과 개나 원숭이에서 용량 1/6 중 가장 작은 용량을 증량의 목표로 잡을 수 있다. 따라서 항균제에서는 end point를 시험관내 감수성 결과, 동물 감염모델의 결과, 약동학적 특성 및 약력학적 특성을 고려하여 설정할 수 있을 것이다.

부작용의 모니터링은 중추신경계, 심혈관계 효과, 임상검사(hemogram, blood chemistries, coagulation study, 전해질, 간·신기능검사)등이 필요하며 기존의 유사한 약물군의 특이적 부작용이나 전임상 시험에서 보여 주었던 독성 반응이 참고되어야 한다.

특히 부작용은 '찾는 것만을 발견할 수 있다'는 점을 유의하여 유사한 기존 약물의 부작용을 반드시 참고하여야 할 것이다.

Table 2. 초회 투여량의 선택

Structural analog in clinical use (A)	+	-
Animal experimental model (B)	+	-

Option :	Dose :
A + /B -	1/600 LD <sub>50</sub>
A - /B +	1/60 minimum effective dose
A + /B +	1/5-1/10 relative dose

## 기타 고려해야 할 연구

항생제의 경우 제 1상 시험에서는 안전성의 확보뿐 아니라 유효성에 대한 자료를 얻을 수 있으며 특히 이를 위해 serum bactericidal titer/serum inhibitory titer를 시행하는 것이 차후 용량과 적응증 결정에 도움이 될 것이다. 또한 조직분포를 보기 위한 연구로써 인위적인 피부 blister(suction이나 cantharidine에 의한)내 조직액농도나 타액농도 등도 필요할 것이다.

그 외에도 흡수가 불완전한 약물이나 담즙으로

Table 3. Design of a single rising-dose tolerance study

	Dose 1 <sup>a</sup>	Dose 2 <sup>a</sup>	Dose 3 <sup>b</sup>
Group 1	Week 1	Week 2	Week 3
Two subjects	10 mg	placebo	10 mg
Two subjects	placebo	25 mg	25 mg
Group 2	Week 4	Week 5	Week 6
Two subjects	50 mg	placebo	50 mg
Two subjects	placebo	100 mg	100 mg
Group 3	Week 7	Week 8	Week 9
Two subjects	200 mg	placebo	200 mg
Two subjects	placebo	400 mg	400 mg
Group 4	Week 10	Week 11	Week 12
Two subjects	600 mg	placebo	600 mg
Two subjects	placebo	800 mg	800 mg

a : Drug and placebo are administered in blinded capsules for doses 1 and 2.

b : Drug is given as an unblinded solution for dose 3(for relative bioavailability).

배설이 큰 약물의 경우 장내 세균총의 변화에 대한 연구가 시험 약물의 안전성을 보는데 도움이 될 수 있는 연구이다.

#### 참 고 문 헌

1. 손동렬 : 초기 임상시험의 진행방법 및 원칙. 대한임상약리학회지 1 : 198-204, 1993
2. 신상구 : 초기임상시험시 약동학/약력학 통합 개념의 응용. 대한임상약리학회지 1 : 210-214, 1993
3. Bean TS, Cilbert DN, Kanin CM : *General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products*. Clin Infect Dis 15(Suppl 1) : S5-32, 1992
3. Colburn WA : *Controversy V: Phase I, first time in man studies* J. Clin Pharmacol 30 : 210-222, 1993
4. Dayan AD : *The limitations of animal studies : What can and cannot be predicted for man*. Drug Inf J 25 : 165-170, 1990
5. Hughes GS JR : *Challenges in the design of phase I and early phase II studies*. Drug Inf J 23 : 693-697, 1989
6. Posvar EL : *New drugs : first time in man*. J Clin Pharmacol 29 : 961-966, 1989
7. Rotschafer JC, Walker KJ, Madaras-Kelly KJ, Sullivan CJ : *Antibiotic Pharmacodynamics*. In : Cutler NR, Sramek JJ, Narag PK eds. : *Pharmacodynamics and drug development perspectives in clinical pharmacology*. pp 315-341, Chichester, John Wiley & Sons, 1994
8. Todd WM : *Phase I trial : Past, present and future*, Drug Inf J 23 : 669-672, 1989