

제 목	진행암환자에서 rh GM-CSF (recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor) 의 제 1 상 및 약동학 연구 평가를 위한 Protocol 개발 연구
연구자	노재경 ¹ , 최진혁 ¹ , 노형근 ² , 김범수 ³ , 한지숙 ¹ , 김병수 ¹
소 속	연세대학교 의과대학 ¹ , 인하대학교 의과대학 ² , 럭키 바이오텍연구소 ³
내 용	<p>목적 : Yeast 유래 rh GM-CSF를 진행암환자에서 항암화학요법후 투여하여, 약물의 안전성 및 부작용을 평가하고, 최대내량(maximally tolerated dose, MTD), BAD(biologically active dose) 및 약동태를 결정하기 위하여 본 연구를 시행하였다.</p> <p>방법 : 비무작위 개방 제 1상 연구로 진행 고형암으로 병리진단된후 비교적 골수억제가 심한 항암화학요법을 시행받은 환자를 대상으로, ECOG 수행상태 0-2, 적절한 간,신 기능을 확인하였다. CSF는 화학요법 투여후 익일부터 50,100,150,250,350,500,700 ug/m²/d 의 용량을 10일연속 피하주사하였다. 각용량마다 최소 3예 이상을 대상으로, WHO grade III이상의 부작용이 관찰되지 않았을경우 다음 용량으로 증량하였다. 각 용량을 1주기 투여받은경우 평가 가능하다고 판정하였다. 동일 환자에서 용량의 변화에따른 부작용 및 약동태의 차이를 관찰하기 위하여 다음주기에 다음용량으로 증량하여 시행하였다. 부작용은 WHO 독성기준에 의하여 분류하였고, CSF 투여 제 1,8일에 혈액과, 소변을 시간에따라 채취하였고 증화 항체 형성을 CSF 투여전후 검사하였다.</p> <p>결과 : 대상환자는 15예로, 14예에서 평가가능하였다. 남녀비는 8:6, 중앙연령 32세(10-70세)이었고, 대상질환은 악성골육종 7예, 악성임파종 2예, 위암2예, 폐암 2예, 그리고 자궁악성육종 1예였다. CSF 50 ug/m² 3예, 100 ug/m² 3예,150 ug/m² 3예, 250 ug/m² 3예,350 ug/m² 3예,500 ug/m² 6예, 700 ug/m²용량 3예에서 시행되었다.1주기 시행한 환자는 7예, 2주기 5예, 3주기, 4주기 각각 1예씩이었다. 부작용은 50-150ug/m²에서 WHO grade I의 발열, 전신쇠약, 식욕부진등이 관찰되었으나 grade II이상의 부작용은 없었다. 250 ug/m² 이상의 용량에서도 grade II의 발열이 관찰되었을 뿐 다른 중증의 부작용은 관찰되지 않았다. 최고용량인 700 ug/m² 에서도 grade II의 발열외의 중한 부작용은 관찰되지 않았다. 각 용량에따른 백혈구 증가율(%투여제2일/투여제1일)은 130-500% 이었다. 시행된 약동태는 CSF 투여 2-4 시간후 최고치 (0.42-15.4 ng/ml)를 나타내고 투여 12시간까지 0.2-2 ng/ml의 농도로 지속되었다.소변내 CSF 배설량은 총투여량의 1% 미만이었다. CSF 증화항체는 전예에서 검출되지 않았다.</p> <p>결론 : rh GM-CSF 50-700 ug/m²/d 10일 연속 피하주사후 grade III 이상의 부작용은 관찰되지 않았다. MTD는 700 ug/m²/d 이상이며 백혈구 증가율로 미루어 BAD는 250-500 ug/m² 용량으로 사료되었다. GM-CSF 피하 투여후 2-4 시간후 최고치에 이르며 투여 12시간까지 유효혈중농도가 계속되었으며, 투여량의 1% 미만이 소변으로 배설되어 대부분 체내 분해된다고 믿어진다.</p>