분류번호	III-O-1

제 목	제 3세대 백금착체 항암제 신약개발: SKI 2053R의 제 1상 임상연구
연구자	김노경, 신상구*, 방영주, 허대석, 김기협#, 김대기#, 조용백#
소 속	서울대학교 의과대학 내과 및 약리학교실*, 선경인더스트리연구소#
내 용	

선경인더스트리 연구소에서 개발된 100 여종의 새로운 백금착체 항암제 중 그 동안의 전임상연구를 통해 항암효과가 우수하고 안정성이 확인된 항암제인 SKI 2053R의 인체내 최대내약용량을 결정하고 부작용 및 항암효과를 평가하고 약제의 인체내 약동학적 특성을 검토하기 위해 각종 악성종양 환자들을 대상으로 제 1상 임상연구를 시행하였다.

약제의 투여는 500ml의 5% 포도당용액에 용해하여 1시간에 걸쳐 정주하였으며 병의 악화나 심한 독성이 없으면 치료를 매 4주마다 반복하였다.

SKI 2053R의 초기용량은 생쥐에서의 LD_{10}의 1/10에 해당하는 40 mg/m^2로 하였고, 용량의 단계별 증가는 modified Fibonacci법에 따랐다. 각 단계별로 3명이상의 환자를 치료하여 WHO 기준상 3도 이상의 부작용이 2/6 이상에서 나타날 때의 용량을 최대내약용량으로 설정하였다.

현재 3단계 용량까지 9명의 환자를 대상으로 SKI 2053R을 투여한 결과 경도의 오심외에 특기할 부작용은 관찰되지 않았고 아직 최대내약용량에 도달하지 못하였다.

약제 투여후 96시간 동안 채집한 혈액 및 뇨 중 총 platinum 과 유리 platinum을 atomic absorption spectrophotometry를 이용하여 측정하였고, 그 결과를 PCNONLIN package를 이용하여 2 compartmental model(wt: $1/Cp^2$)에 의해 분석한 결과는 다음과 같다. SKI 2053R의 혈중 농도의 변화는 명백한 biphasic 소실양상을 보여 2 compartmental model에 잘 부합되었고, 투여약제의 42-75% 가 96시간이내에 뇨중으로 배설되었다. 총 platinum의 초기 분포 반감기는 약 1시간이었고, 최종 반감기는 제 1단계용량(40mg/m^2)에서 63.4± 3.1 시간, 제 2단계(80mg/m^2)에서 91.1±22.7 시간, 제3단계(130mg/m^2)에서 103.4±3.1시간이었으며, 평균 분포용적은 106.4±23.4 L/Kg 이었다. 유리 platinum은 약 0.8 시간의 짧은 분포반감기에 이어 제1단계에서 5.2±0.7시간 제2단계에서 5.8±0.8시간, 제 3단계에서 13.9±1.3시간의 최종 반감기를 보였으며, 분포용적은 평균 48.8±14.5 L/Kg 이었다.

결론적으로 새로이 개발된 백금착체 항암제인 SKI 2053R의 인체내 안정성이 확인되었고, 인체내 약동학적 특성은 cisplatin을 대조로 한 beagle dog 실험에서 예측되었던 바와 잘 부합되는 것으로 판단된다. 앞으로 연구가 지속되면 최대내약용량과 항암효과가 규명될 것이다.