

악성종양 환자에서 제 3 세대 백금착제 항암제인 SKI 2053R의 제 1 상 임상시험

서울의대 내과학교실 : 김노경 · 김태유 · 이정애 · 허대석 · 방영주

서울의대 약리학교실 : 신 상 구

서울의대 신경인더스트리 연구소 : 조용백 · 김기협 · 김대기

91명의 악성종양환자를 대상으로 하여 신경인더스트리연구소에서 개발한 제 3 세대 백금착제 항암제인 SKI 2053R의 부작용, 최대내약용량(maximum tolerated dose; MTD), 체내 약물동태 및 항암효과를 평가하기 위한 제 1 상 임상시험을 시행하였다.

대상환자는 모두 21명으로 연령분포는 39세에서 69세까지로 그 중앙치는 57세이었고, 남자가 13명, 여자가 8명이었다. 운동능력은 ECOG 기준으로 grade 0-1이 19명이었고, grade 2가 2명이었다. 대상환자의 진단은 대장암이 7명, 위암이 6명, 소세포폐암이 2명이었고, 비소세포폐암, 비인두암, 자궁경부암, 신장암, 유방암, 그리고 원발부위불명암이 각각 1명씩 있었다. 대상 환자들은 모두 이미 항암화학요법을 받은 바 있었으며, 이 가운데 cisplatin을 포함하는 항암화학요법을 받은 경우가 12에 있었다.

1) 치료중 관찰된 주요 부작용으로는 오심과 구토, 간독성, 신독성 및 골수억제작용등이었다. 오심과 구토는 일반적으로 용량의 증가와 함께 증가되었는데, 심한 오심과 구토로 인하여 항구토제를 사용한 경우는 모두 6에 이었다. 간독성은 제 6 단계(mg/m^2)에서 1명이 1도의 간기능이상을, 제 7 단계의 3명 중 1명이 1도의 간기능이상을 다른 2명에서 4도의 간기능이상을 보였다. 신독성은 저용량에서는 별로 문제가 되지 않았으나 제 7 단계($480\text{mg}/\text{m}^2$)에서는 2도의 creatinine의 상승이 1명에서 있었으며, 신증후군 수준의 단백뇨도 보였다. 혈액학적 부작용으로는 백혈구 감소증이 6명의 환자에서 관찰되었는데, 이중 제 7 단계의 환자 1명에서 3도의 백혈구 감소증이 있었으며, 혈소판 감소증은 3명에서 있었고, 역시 제 7 단계의 환자에서 3도의 부작용이 관찰되었다.

2) 제 7 단계($480\text{mg}/\text{m}^2$)에서는 3명의 환자 중 2명에서 3도 이상의 부작용이 관찰되었는데 1명(Code 19)에서는 4도의 간독성, 2도의 신독성 및 3도의 백혈구감소증 및 혈소판감소증이 발생하였고, 다른 1명(Code 21)에서는 4도의 간독성 및 2도의 신독성이 발생하였다. 따라서 $480\text{mg}/\text{m}^2$ 을 SKI 2053R의 최대내약용량으로 결정하고 본 시험을 종료하였다.

3) SKI 2053R을 1시간 동안 정맥 주사한 후 혈장의 백금(Pt) 농도 변화는 biphasic decay의 양상을 보였으며, 130에서 $360\text{mg}/\text{m}^3$ 의 용량에서는 filtrable AUC가 용량증가에 따라 직선적인 증가를 보였으며 total Pt의 청소율, filtrable form의 Pt의 청소율 신청소율 그리고 분포용적이 모두 일정한 선형적인 약동학적 성상을 보였다.

이상의 결과로 제 2 상 임상시험에서 SKI 2053R의 용량은 최대내약용량인 $480\text{mg}/\text{m}^2$ 의 75%에 해당하는 $360\text{mg}/\text{m}^2$ 로 시작하고, 1회 치료후 3도이상의 독성이 없으면 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 까지 용량을 증가시키는 방법이 적절한 것으로 판단되었다.