

# 간암치료용 방사성의약품 밀리칸주의 개발연구



유 제 만

동화약품공업주식회사  
중앙연구소

## 1. 서론

물질문명의 발달에 따라 나타나는 환경의 파괴, 생활환경의 다변화 등으로 인해 각종 암의 발생빈도는 점차 늘어가고 있으나 아직 뚜렷한 치료방법은 개발되지 못하여 현재 인류의 사망원인중 암으로 인한 사망은 매우 높은 비중을 차지하고 있다. 따라서 이러한 각종 암의 치료방법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나 이들 암세포는 생체세포와의 유사성 때문에 선택적인 치료효과를 갖는 약물 또는 치료방법의 개발이 어려운 실정이다.

현재까지 암의 치료는 수술에 의한 암부위의 절단제거와 항암제 투여 또는 방사선조사에 의한 잔여암세포의 제거 등의 방법으로 이루어지고 있으나 조기발견하지 못한 경우에는 암세포의 전이 등으로 인하여 치료효율이 떨어지고 심각한 부작용으로 치료에 어려움을 겪는 경우가 대부분이다.

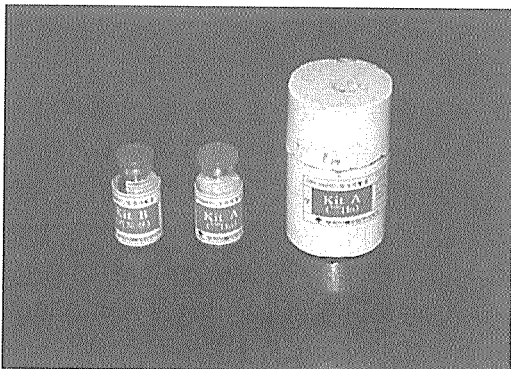
이들 치료방법중 방사선 조사에 의한 암치료방법은 치료의 간편성 및 유효성이 뛰어나 수술 또는 항암제치료후 잔존 암세포의 제거를 위한 보조요법 등으로 널리 이용되고는

있으나 국소부위에 대한 선택성이 떨어져 주변조직의 손상 등 부작용을 피할 수 없다는 것이 항상 문제점으로 남아있다. 이러한 문제를 해결하기 위해 방사선의 외부조사 대신 방사성물질을 체내로 투여하여 국소에 집중시킴으로서 부작용을 줄이고자 하는 노력이 꾸준히 시도되었으나 기술적인 장벽을 극복하지 못하여 실용화에 이른 것은 소수에 불과하다.

본 연구에서는 방사성동위원소를 이용한 암치료의 이러한 단점을 극복하기 위한 시도로 Ho-166이 갖는 방사화학적 특성, 즉 반감기가 짧고(26.8시간), 종양세포괴사능력이 강한  $\beta$ 방사선을 주로(95%) 방출함과 동시에 미량(5%)의  $\gamma$ 선을 내어 영상진단도 가능하다는 점과 고분자의 키토산이 란탄계금속과 강력히 결합하여 안정한 chelate를 이루며 pH에 따라 그 점도가 크게 변화한다는 사실에 착안하여 Holmium(Ho-166)chitosan complex 즉 밀리칸주를 개발하여 피부를 통해 직접 간암종괴내로 주입하는 방법으로 간암을 치료하기 위한 신약으로의 개발 연구를 수행하였다.

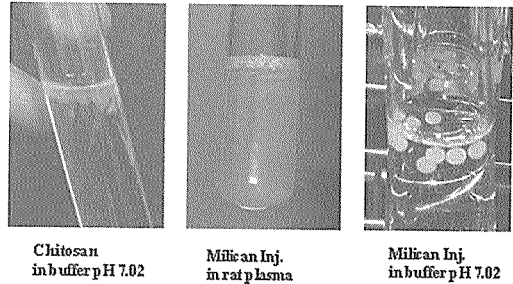
## 2. 밀리칸주사의 개발

밀리칸주사는 표지화제인 Holmium (Ho-166) nitrate 수용액(Kit A)과, 비방사성 표지화제인 키토산동결건조물(Kit B)의 두개의 Kit로 구성되어 있으며<사진1>, 사용 직전에 양자를 혼합·용해하여 주사기를 써서 간암종괴내 또는 치료목적에 따라 다른 목적부위로 직접 주입하여 치료효과를 얻도록 되어있다.



(사진 1) 밀리칸주 (Kit A ; Ho-166 함유용액, Kit B ; 키토산 동결건조물)

Ho-166과 Chitosan의 chelate 화합물인 밀리칸주사액은 pH 4이하에서는 sol상태이나 체내에 투입되어 중성인 체액과 만나면 점도가 증가하여 gel화 되므로<사진 2> 용액상태로 간암종괴내 직접투입이 가능하며 투여 후 간암종괴내에서 겔화되어 간암종괴부위에만 선택적으로 집적되며 이는 동물실험에서 간 및 종양부위에 직접주입시 투여부위에 집적되어 장시간 머물면서 표적부위 이외로 누출되지 않는다는 것을 확인할 수 있었다.

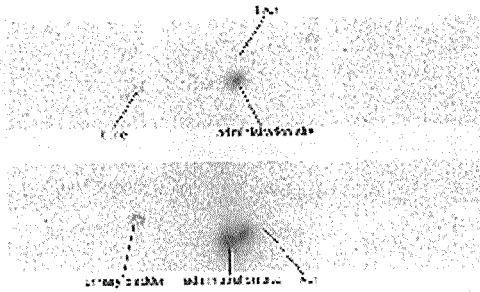


(사진 2) 중성 pH 및 rat plasma에서의 밀리칸주의 겔화현상

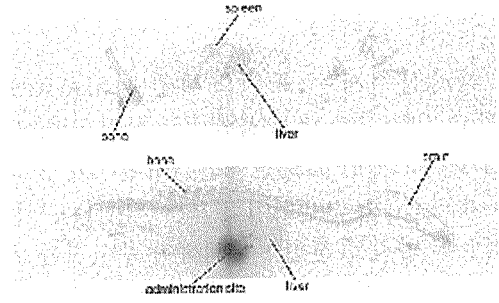
이 연구는 동화약품공업주식회사와 한국원자력연구소가 공동연구로 진행하였으며 이 화합물의 유효성과 안전성을 최대로 보장하기 위해 홀뮴과 키토산 complex의 최적생성조건을 확립하고 제형의 안정화를 연구한 끝에 홀뮴과 키토산의 두 부분으로 구성된 안정한 제제를 완성하였으며 안정성을 확인한 후 전임상시험을 통해 안전성과 약물동태의 규명을 완료하였다.

밀리칸주의 안전성 및 약물체내동태를 확인하기 위하여 마우스를 이용한 방사성 급성독성시험, 랫트 및 개에서의 비방사성 급성독성시험, 유전독성시험 및 MIRD의 피폭선량 equation을 이용한 체내 각 장기의 피폭선량의 추정을 통한 안전성확인 등을 수행하였고, 랫드 및 마우스를 이용한 간문맥 투여시의 ADME연구, 간세포내 및 암종괴내 투여시의 혈중농도 및 각 장기의 방사성동위원소 분포에 대한 실험을 실시하였다<사진 3>.

이러한 전임상시험 결과를 토대로 초기 간암환자를 대상으로 임상 1상 및 전기 2상시험을 실시하여 종괴 직경 1cm당 20mCi 해당량의 밀리칸주사를 투여하여 85.7%의 간암 치료효과를 얻을 수 있었으며 이때 다소간의



투여 후 2시간



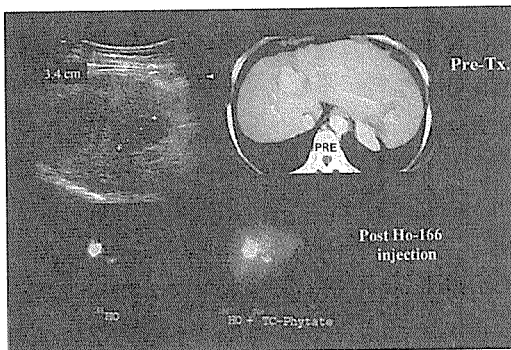
투여 후 72시간

〈사진 3〉 랫드의 간세포내 밀리칸주 투여후 시간대별 전신조직분포를 본 Autoradiography

혈소판 및 백혈구 감소현상을 볼 수 있었으나 별다른 조치없이 60일후 정상상태로 회복되었고 시술후 일상생활의 수행에 지장이 없었다. 또한 이 결과를 토대로 후기 2상임상시험을 4개 임상기관에서 수행하여 79.3%의 유효율을 확인할 수 있었다<표 1, 표 2>.

이 제품을 이용한 치료방법의 예상되는 장점은 무엇보다도 간암 등 난치성 악성종양을 수술없이 치유할 수 있다는 것이며, 시술이 기술적으로 간편하고 대부분 단 1회의 시술

로 표적종괴의 완전괴사가 가능하며 치료후 곧바로 일상생활에 복귀할 수 있어 입원기간을 크게 줄일 수 있을 뿐 아니라, 약물치료는 물론 외과적 수술에 비하여도 빠른 효과를 기대할 수 있고, 다른 약물치료에서와 같은 부작용이 적으며, 수술로 인한 후유증도 염려할 필요가 없는 등 유효성, 안전성, 간편성, 경제성 및 환자의 편의성 면에서 대단히 많은 장점이 있을 것으로 기대된다.



〈사진 4〉 간암 확인 및 치료효를 평가에 이용되는 초음파 영상과 CT영상

〈표 1〉 밀리칸주사 투여후 간암치료 효과

	Patient	Category I	Category II	Category III
1 step	6	1	2	3
2 step	7	6	0	1
3 step	6	2	2	2


Category I : complete necrosis  
 Category II : partial necrosis(more than 50%)  
 Category III : no response  
 ◆ Efficacy : 85.7%

〈표 2〉 2상 임상시험결과(간암)

Patient	Category I	Category II	Category III	Category IV
A	31	25	3	2
B	7	3	1	1
C	10	2	6	1
D	5	1	1	2

Category I : complete necrosis  
 Category II : partial necrosis(more than 50%)  
 Category III : minimal necrosis(more than 25%)  
 Category IV : no response  
 ◆ Efficacy : 79.3%

3. 

이상의 결과에서 보는 바와 같이 밀리칸주는 1회의 경피주사로 초기 간암을 치료할 수 있을 것으로 판단되며 2001년 한국식품의약품안전청으로부터 신약승인을 받아 현재 실제 임상에서 사용되고 있다. 이 약물은 향후 간동맥투여를 통해 초기 간암뿐 아니라 더욱 진행된 대간암으로 까지 그 적응증을 확대할 수 있을 것으로 기대하며 뇌종양 및 전립선암으로의 적응증 확대를 위한 연구를 진행 중이다. 

[참고문헌]

1. Yuka S. Suzuki et al ; Biodistribution and kinetics of Holmium-166-chitosan complex(DW-166HC) in rats and mice ; J. Nucl. Med. 39, 2161-2166 (1998)
2. Andrew J. C., et al ; Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres : Preliminary results and clinical follow-up ; J. Nucl. Med. ; Vol 35, No 10, p1637 (1994)
3. Turner J. H. et al ; 166Ho-microsphere liver radiotherapy : A preclinical SPECT dosimetry study in the pig ; Nucl. Med. Comm. ; 15, 545-553 (1994)
4. Fox R. A. et al ; Dose distribution following selective internal radiation therapy ; Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. ; 21 ; 463-467 (1991)
5. Loevinger et al ; A schema for a absorbed dose calculations for biologically distributed radionuclides ; MIRP pamphlet No 1 (1976)