항암제에 있어서의 Pharmacokinetically(PK) Guided Dose Escalation과 Phase I Trial

연세대학교 의과대학 혈액종양내과, 연세암센터 : 유 내 춘

항암물질에 있어서의 임상 제 1 상 시험은 기타 다른 약제에서의 임상시험과 다른바, 보통 제 1 상 시험은 건강인을 대상으로 하고, 약제의 유효성에 있어서의 부작용과 안정성의 검토를 목적으로 하여 행해지나, 항암제에서는 치료역(therapeutic range)과 안전량(safety range)이 대부분 경우 근접되어 있거나 혹은 중복되어 나타나기도 하기때문에, 제 1 상 시험이라 하더라도 정상조직에 대한 영향을 피할 수 없고 이러한 이유로 항암제에 있어서의 제 1 상 시험의 대상은 모두 암환자가 대상으로 된다. 이러한 항암물질의 제 1 상 시험은 위와같은 이유로 다른 약제의 임상시험과는 다른 목적을 같는바, 첫째, 최대허용량(maximum tolerated dose : MTD)의 결정과 둘째, 약제투여시 발생하는 부작용의 질적 및 양적인 파악이 그것이고 셋째, 시험대상 약제의 항종양 효과, 넷째, 투여방법의 재평가를 위한 임상약리학적 검토가 그것이다. 이러한 신항암물질의 과거 사용되었던 dose escalation 방법은 mouse LD_{10}의 10% 량을 최초용량으로 하여 2단계는 초기용량의 100%, 3단계는 2단계의 67%로 이 방법은 단계가 증가할 수록 투여량의 증가률이 현저히 감소하여 대부분의 경우 이러한 "modlfied Fibonacci series" 방법에 의한 용량증가는 대부분 10단계 이상의 dose escalation 단계를 거쳐 이 방법은 많은수의 증례를 필요로 한다는 문제점 이외에도 실제로 치료역에 도달하기 전에 많은수의 환자들이 non-therapeutic dose에서의 약물투여를 받아야 한다는 근본적인 문제점을 갖고 있다. 이러한 이유로 최근 미국 National Cancer Institute(NCI)의 Blood Level Working Group이 축적한 성적을 토대로 Collins등과 EORTC에서 새로운 방법이 고안되었다. 이 방법의 기본적인 개념은 마우스의 PK 데이타로 인간의 MTD를 예측하고 안전하고 신속하게 MTD에 도달하는 것을 목적으로 한 방법으로, 마우스 LD_{10}의 C×T(area under the plasma concentration vs. time curve : AUC)가 인간 MTD의 AUC에 일치하는 것을 전제로 구성되어 있다. 방법은 마우스의 LD_{10}에서의 AUC가 최종적으로 인간의 MTD의 AUC와 일치하기 때문에 최초 투여량을 마우스의 LD_{10}의 10%로 정하고 약용량 결정을 시행하는 것으로 여기에는 두가지 방법이 있는바 첫째, square root법은

$\sqrt{\frac{\text{AUC at mice } LD_{10}}{\text{AUC at human entry dose}}}$ 의 공식에 의거해 최초의 escalation step을 설정하고 이하는 Fibonacci의 방법에 따르는 것이고 둘째는 "extended factor of two method"로 이는 최대 escalation step을 전투여량의 100%로 하여 dose escalation을 시행하는 것으로 순차적으로 시행한 용량증가에 의해 결정된 human AUC가 mice LD_{10}의 40%에 도달시 위방법과 마찬가지로 Fibonacci의 방법으로 회귀하여 MTD에 도달하는 방법이다. 이러한 방법은 기존의 존재하는 항암제, 예를들면 doxorubicin의 경우 modified Fibonacci series에 의해 11단계의 용량증강이 필요했던 반면, square root+Fibonacci series의 경우 5단계, factor of two+Fibonacci series의 병용에서는 6단계에서 MTD 도달이 확인되었다. 이러한 용량증가법은 비록 빠른시간 내에 원하는 MTD에 도달하고 적은수의 대상환자군을 요구한다는 점에서 매우 유용하지만 여기에는 여러가지 문제점이 있는바 이는 추후 논술하겠으며 이상의 내용은 이미 국내에서 널리 알려져 있고 시행되는 방법의 하나로 간주되나 많은 분들이 항암제에 대해 익숙하지 않은 관계로 향후 새로운 항암물질의 개발과 이러한 물질의 과학적 임상시험이 수행되는데 필요할 것으로 생각되어 발표할 기회를 갖고자 한다.

References

1) Evans WE, Relling V. *Clin Pharmacokineties 1989 ; 16 : 327-336*
2) Taguchi J, Saijo N, Miura K, et al. *Jon J Cancer Res(Gann) 1987 ; 78 : 977-982*
3) Collins JM, Zaharok DS, Dedrick RL, et al. *Cancer Trcal Rep 1986 ; 70 : 73-80*
4) EORTC Pharmacokinetics and Metabolism Group. *Eur J Cancer Clin Oncol 1987 ; 23 : 1083-1087*
5) Sasaki Y, Tamura T, Eguchi K, et al. *Cnacer Chemother Pharinocol 1989 ; 23 : 243-246*
6) Sasaki Y, Morita M, Fukuda M, et al. *Proccedings Am Soc Clin Oncol 1990 ; 9 : 66*
7) Price P, Griffith J. *Lancet. 1994 ; 343 : 1174*