

항암제 초기임상시험의 경험과 향후 전망

김 태 유

서울대학교 의과대학 내과학교실

1990년대 중반이후 새로운 항암제가 개발되면서 안전성 및 효과를 검증하기 위한 임상연구가 활발히 진행되어 오고 있다. 미국의 경우 항암제 임상연구에 들어오는 약제 중 5%만이 사용허가를 받게 되며, 특히 제 1~2상의 초기 임상단계에서 약 83%의 실패율을 보여서 보다 성공적인 초기 임상시험 수행의 중요성이 제기되고 있다. 본 서울대학교병원 종양내과에서는 2000년 이후 현재까지 8예의 제 1상 항암제 임상시험과 약 50예의 제 2상 임상시험을 수행하여 왔다. 특히, 8예의 1상 임상시험 가운데 국내에서 개발된 SKI-2053R과 genexol-PM 두 항암제에 대한 1상 연구를 성공적으로 수행한 바 있으며, 현재 두 제제 모두 2상 연구를 종료하고 임상에서 이용되고 있다. 과거에는 항암제의 임상연구에 대한 부정적 시각, 즉 “실험의 대상”이 된다는 잘못된 시각으로 환자의 등재가 용이하지 않은 측면이 있었다. 특히, 항암제의 경우 정상인을 대상으로 하는 다른 연구와는 달리 제1상 임상시험은 대부분이 기존 항암치료에 불응한 진행성 암환자를 대상으로 하여 항암제의 최대내약용량(maximum tolerated dose; MTD)을 결정하는 것을 목표로 하고 있다. 그 결과, 1상 연구에 참여하는 대상 환자가 항암효과를 받게 될 가능성은 상대적으로 매우 낮으며, 이러한 측면에서 1상 임상연구의 수행에 있어서 임상연구자와 환자와의 관계가 무엇보다도 중요하다고 하겠다. 다행히 최근에는 신약에 대한 정보가 많이 알려지면서 암환자 자신들이 신약연구에 참여하기를 자원하는 경향이 증가되는 등 임상연구에 대한 인식이 개선되고 있다.

전통적인 제1상 임상시험은 세포독성 항암제의 MTD와 dose-limiting toxicity (DLT)를 결정하여, 이를 기반으로 항암제의 항암효과를 평가하는 제 2상 임상연구에 적절한 약제 용량을 결정하게 된다. 현재 임상에서 이용 중인 대부분의 항암제는 서구에서 개발되어 서구인을 대상으로 MTD와 DLT가 결정되었으며, 그 정보를 기반으로 임상에 적용되어 왔다. 그러나 irinotecan, TS-1과 같은 일부 항암제의 경우 서양인과 동양인에서 약제관련 부작용과 MTD가 다르며, 이는 인종에 따른 유전자다형성(genetic polymorphism)에 의한 것으로 알려지면서, MTD의 결정에 있어서 인종에 따른 유전적 변이 연구의 필요성이 제기되고 있다. 지난 5년간 항암제 개발은 분자표적 치료제 개발이 중심이 되어왔으며, 이러한 표적 치료제는 정상세포에 대한 독성은 없으면서 암세포의 분자표적을 타겟으로 하므로 MTD 보다는 분자타겟을 억제할 수 있는 biologically optimal dose (BOD)를 결정하는 것이 타당하다고 하겠다. 일례로 EGFR (epidermal growth factor receptor) 억제제인 gefitinib은 1상 연구결과 전통적 개념의 MTD는 700-1000mg/day 이었으나, 실제 종양반응은 이보다 적은 250~500 mg/day에서 다수 관찰되었다. 또한 약물 역동학적(pharmacodynamic) 연구에서도

250 mg/day 에서 EGFR 억제효과가 있음이 알려져서, gefitinib은 현재 일일 250 mg의 투여가 권고되고 있다. 따라서 표적치료제의 경우 BOD의 결정을 1상 연구의 목표가 되며, 이러한 측면에서 약물 역동학적 연구를 통하여 BOD를 조기에 결정하는 소위 “phase 0 trial”의 중요성이 제기되고 있다. 마지막으로, 암세포가 갖는 유전적 변이에 대한 연구가 활발히 진행되면서 타깃을 근거로 하는 맞춤형 치료의 중요성은 아무리 강조해도 지나치지 않으며, 전임상 연구를 통하여 입증된 (validated) 타깃을 선별하여 이를 대상으로 하는 초기 proof of concept 임상연구가 더욱 활발히 진행될 것으로 전망되며, 궁극적으로 이러한 다양한 치료적 접근을 통하여 항암제 신약개발은 더욱 성공적으로 가속화될 것으로 기대된다.

◆ Tae-You Kim, M.D., Ph.D. ◆

Present position

Associate Professor
Division of Hematology/Medical Oncology
Department of Internal Medicine
Seoul National University College of Medicine
Seoul, Korea

Education

- Premedical Course
Seoul National University College of Natural Science, Seoul, Korea
1980. 3 ~ 1982. 2
- M.D.
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
1982. 3 ~ 1986. 2
- M.S.
Graduate school
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
1992. 3 ~ 1994. 2
- Ph.D.
Graduate school
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
1994. 2 ~ 1996. 8

Professional background

- Associate Professor
Department of Internal Medicine
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
2004. 9 ~ present
- Adjunct Assistant Professor
Department of Biochemistry & Molecular Biology
University of Florida, Gainesville, USA
2004. 12 ~ 2005. 12
- Assistant Professor
Department of Internal Medicine
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
2000. 9 ~ present

- Research Fellow
Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA
1998. 6~2000. 1
- Chief in Section of Hematology/Oncology
Department of Internal Medicine
Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea
1995. 4~1998. 5
- Clinical Fellow in Hematology/Oncology
Seoul National University Hospital, Seoul, Korea
1994. 3~1995. 3
- Resident in Internal Medicine
Seoul National University Hospital, Seoul, Korea
1990. 5~1994. 2
- Intern
Seoul National University Hospital, Seoul, Korea
1986. 3~1987. 2

Academic activities

Korea Medical Association
Korean Society of Internal Medicine
Korean Cancer Association
Korean Society of Molecular Biology
Korea Chemotherapy Society Group
Cell cycle & Genome Integrity Research Group
Cancer Epigenetic Network
American Society of Clinical Oncology
American Association for Cancer Research

Research & clinical interests

- Research Interests
Epigenetic regulation of gene expression
Pharmacogenetics
Molecular targeted therapy
- Clinical Interests
Gastrointestinal cancer
Breast cancer
Lung cancer