

악성종양환자에서 중등도 이상의 오심, 구토를 유발하는 항암화학요법 시급성 및 지연성 오심, 구토의 예방에 대한 Dolasetron의 효과

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 아벤티스 파마 중앙연구소¹

김대성 · 성혜영 · 최경미 · 백지연 · 노상영 · 문한림¹ · 홍영선 · 김춘추

Abstract

Antiemetic Effect of Dolasetron Mesylate in the Prevention of Acute and Delayed Nausea and Vomiting due to Moderately Emetogenic Chemotherapy

DS Kim, HY Sung, KM Choi, JY Paik, SY Roh, H Moon¹, YS Hong and CC Kim

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, ¹Aventis Pharma

Purpose: To evaluate the efficacy of dolasetron mesylate in controlling nausea and vomiting in the first 24 hours and to extend these comparisons over the next 4 days in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy.

Methods: This was a single center, open-labeled study with single arm. Dolasetron (1.8 mg/kg) was given intravenously (I.V.) prechemotherapy with 10 mg of dexamethasone IV, followed 24 hours later by oral dolasetron (200 mg once daily) for the subsequent 4 days. The frequency of vomiting, severity of nausea and the presence of rescue antiemetics were assessed daily.

Results: Of 30 patients enrolled, 28 were eligible and evaluable for the efficacy. Four out of 28 patients had complete control of nausea and vomiting without any rescue antiemetics through 5 days. The complete control got better as time went by with the rates of 17.9/46.4/42.9/53.6/60.7% on days 1 to 5. Vomiting was better controlled than nausea in both cisplatin-containing and non-containing chemotherapy. The adverse events were mild to moderate degrees of headache, diarrhea and fever, but were recovered spontaneously.

Conclusion: Dolasetron was effective and safe for the control of nausea and vomiting in the patients with moderately emetogenic chemotherapeutic agents.

Key Words: Dolasetron, Antiemetics, Chemotherapy

서론

책임저자: 홍영선, 서울특별시 영등포구 여의도동 62번지
가톨릭대학교 성모병원
Tel : 02-3779-1026, Fax : 02-780-1682
E-mail : y331@catholic.ac.kr

항암화학요법에 의해 유발되는 급성 및 지연성 오심, 구토는 가장 흔하면서도 항암화학요법에 장애가 되는 중요한 임상적 문제이다. 실제 조사에

따르면 화학요법 실시 도중과 실시 후에 발생하는 오심과 구토 증세가 대부분의 환자들이 가장 고통스럽게 느끼는 증세인 것으로 나타났다. 오심, 구토의 조절에 실패한 화학요법 환자들은 치료 과정이 지연되며 치료 거부 의 원인이 되기도 한다. 따라서 화학요법에 따른 오심 및 구토의 조절은 항암화학요법을 시행하는데 있어서 핵심적인 지지요법으로 이를 해결하기 위하여 다양한 방법이 시도되었다. 표준적으로 사용되고 있는 방법은 5-HT₃ 길항제, 스테로이드제제, dopamine 길항제 및 benzodiazepine 항불안제 등이 있고, 특히 5-HT₃ 길항제는 부작용이 적고 투여가 용이하며 급성 오심, 구토에 효과적이어서 널리 이용되고 있다.

Dolasetron mesylate는 pseudopelletierine 유도체로서 5-HT₃ 길항제의 하나로[1] 5-HT₃ 수용체 부위에서 강력한 serotonin 길항작용을 나타내며 경쟁적 결합 부위에서 높은 특이성을 나타낸 후 급속히 감소하여 보다 강력하고 선택적 대사체인 hydrodolasetron (MDL 74,156)으로 완전히 변화한다. 이 대사체는 dolasetron보다 반감기가 더 길고 dolasetron의 항 구토효과는 본 대사체에 의한 것으로 보인다[2-7]. Dolasetron은 중등도 또는 중증의 구토 유발성 화학요법을 받는 환자에서 현저한 항구토 효과가 있는 것으로 나타났다[8-11]. 정맥주사용 dolasetron의 최적 1일 1회 투여 용량은 1.8 mg/kg (fixed dose : 100 mg)으로 이보다 낮은 용량과 비교하여 동등한 안전성과 유사한 효능을 나타내었으며 경구용 dolasetron은 200 mg 1일 1회이다. 이러한 용량에서 dolasetron에 대한 급성 및 만성 동물 독성시험과 변이원성시험 및 최기형성시험 결과 어떠한 심각한 독성 효과도 나타나지 않았다[12]. Dolasetron을 투여 받은 환자들에게 보고되는 가장 일반적인 부작용은 두통, 설사 및 변비로 용량과는 관계가 없는 것으로 밝혀졌다. 특히, dolasetron은 다른 5-HT₃ 수용체 길항제와 비교하여 1일 1회 투

여로 사용이 간편하고 상대적으로 저렴하여 비용효율면에서도 장점이 있을 것으로 기대되고 있다.

따라서 저자 등은 전향적 임상시험을 통해 중등도 이상의 오심, 구토를 유발하는 항암화학요법제 투여로 인한 급성 및 지연성 오심, 구토의 예방에 있어서 dolasetron의 유효성 및 안정성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 7월 1일부터 동년 7월 31일까지 가톨릭대학교 의과대학 성모병원에서 중등도 오심, 구토 유발성 항암화학요법을 받는 진행성 암환자를 대상으로 하였다. 본 시험은 dolasetron의 유효성과 안정성을 시험하는 공개형, 단일군 시험으로 시험약물에 대한 임상경험을 통해 대략적인 반응률을 추정하고자 하였으며, 기존 임상시험으로부터 반응률 50%로 가정하고 이에 대한 95% 신뢰구간의 폭이 $\pm 20\%$ 가 되도록 필요한 대상환자 수를 정하였다. 필요한 피험자 수 25명에 중도 탈락자 수를 고려하여 30명을 모집하였다. 환자선정 기준은 악성종양이 조직학적으로 진단된 경우, 18세 이상, 중등도 이상의 오심·구토를 유발하는 항암화학요법제를 투여받는 경우, 일상생활 수행능력 지수(WHO Scale)가 2 이하, 남성의 경우 불임 시술을 시행했거나 시험 기간 중 적절한 피임기구를 사용하기로 동의한 경우, 임신이 불가능한 여성(외과적으로 불임수술을 시행했거나 폐경기가 최소 1년 이상 경과한 경우)이거나 가임 여성의 경우에는 시험참가 시 임신하지 않았으며 시험기간 중 적절한 피임방법을 사용하기로 동의한 경우(적절한 피임방법이란 경구용 피임약, Norplant, 자궁내 기구, 살정제와 콘돔의 병용 중의 어느 한가지를 말한다) 등으로 하였다. 본 시험에 참여하기 전에 포함된 모든 환자

부터 서면 동의를 받았다. 중등도 이상의 구역 구토를 유발하는 항암제는 다음과 같았다; Cisplatin ($>50 \text{ mg/m}^2$), carmustine ($>250 \text{ mg/m}^2$), cyclophosphamide ($>750\sim1500 \text{ mg/m}^2$), dacarbazine ($>500 \text{ mg/m}^2$), lomustine ($>60 \text{ mg/m}^2$), mechlorethamine, pentostatin, streptozocin, carboplatin, cytarabine ($>1 \text{ g/m}^2$), dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, irinotecan, melphalan, mitoxantrone, procarbazine, epirubicin, idarubicin, methotrexate ($>250\sim1,000 \text{ mg/m}^2$), oxaliplatin, ifosfamide, docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, etoposide, belotecan, topotecan. 한편, 심각한 신경학적 질환이나 정신질환의 병력이 있는 환자, 시험약물의 투여 전 30일 이내에 다른 연구용 약물을 투여 받은 환자, 화학요법제의 투여 전후 24시간 이내에 항구토 효과가 있는 다른 약물을 투여 받은 환자, 현재 항 전간요법을 필요로 하는 간질병력이 있는 환자, 화학요법제 투여 이전 24시간 이내에 구토증상이 있거나 Southwest Oncology Group (SWOG) 단계가 2 또는 3에 해당하는 오심 증상이 있는 환자, 신체장기에 기인한 구토(예: 뇌전이 또는 위폐색)가 있는 환자, 임상적으로 심각한 간기능부전 환자(간효소치인 SGOT와 SGPT 모두 정상범위 상한치의 4배 이상인 경우 또는 혈청 빌리루빈 수치가 2.0 mg/dl 이상인 경우), 심근병증, 울혈성 심부전 또는 울혈성 심부전 병력이 있는 환자, 치료가 요구되는 부정맥이 있는 환자, 오른쪽 또는 왼쪽 심장에 complete bundle branch block이 이미 존재하고 있는 환자(예: QRS 120 msec), 예상 수명 기간이 3개월 미만인 환자는 선정에서 제외하였다.

2. 항구토제의 투여

급성 오심·구토 예방을 위해서는 정맥주사용 dolasetron 100 mg을 30초 이상에 걸쳐 정맥주사하거나 생리 식염수, 5% 포도당(dextrose) 주사액

또는 다른 적절한 정맥주입용액 50 ml에 희석하여 화학요법 시작 30분 전까지 15분 이상에 걸쳐 정맥주입하였다. 화학요법에 의한 구토를 감소시키기 위해 정맥용 Dexamethasone 10 mg을 Dolasetron 투여 후 바로 정맥으로 투여하였다. 지연성 오심·구토 예방을 위해서는 화학요법 중단 후 경구용 dolasetron 200 mg을 1일 1회, 최대 4일간 투여하였다. 24시간 동안의 평가기간 중에는 시험약물 이외의 다른 구토예방약물을 투여할 수 없으나, 임상시험담당자의 판단에 따라 심각한 정도의 오심과 구토를 경험한 환자의 경우에는 구제 항구토제를 투여하였다. 본 임상시험의 목적상 구급요법제는 오심 및 구토를 적응증으로 하고 특이적으로 복용되는 약물로 정의하였다. 단, 다른 종류의 5-HT₃ 길항제들은 구제 항구토제로 사용하지 않도록 하였다.

3. 분석 집단

대상환자의 분석을 위한 군은 IIT (Intention-to-treat) 군과 PP (Per-Protocol) 군으로 구분하였고, IIT (Intention-to-treat) 군은 임상시험용 의약품을 투여 받은 피험자 중 최소한 24시간 동안 오심 및 구토 자료가 확보된 모든 피험자 집단으로, PP (Per-Protocol) 군은 중대한 임상시험계획서의 위배 없이 임상시험을 정상적으로 종료한 피험자 집단으로 정의하였다.

4. 효과 및 이상반응의 판정

본 시험에서의 항구토 효능은 피험자가 다음 기간 중에 경험하는 오심, 구토 및 구급요법제의 사용여부에 의하여 평가하였다. 오심 및 구토는 다음 기준에 따라 주관적으로 평가하여 기록하였다. 위내용물을 배출하는 구토와 위내용물을 배출하지 않는 구토를 구역으로 구분하여 정의하였고, 화학요법 개시 후 24시간 동안 증세가 처음 나타난 시간 및 발생 횟수를 6시간 간격으로 평가하여 기록

하였다. 구역 1회 발생은 구토 1회 발생과 같은 것으로 평가하였다. 구토·구역이 5분 이내의 간격으로 연속해서 나타난 경우 1회 발생으로 간주한다. 제 2일부터는 1일 발생횟수를 기록하였다. 오심의 경우는 화학요법 개시 후 24시간 동안 오심이 처음 나타난 시간 및 오심의 중증도(무, 경증, 중등증, 중증으로 분류)를 6시간 간격으로 기록하였다. 제 2일부터는 하루 중 가장 심했던 경우를 평가하여 기록하였다.

1차 평가 변수는 항구토 반응률로 오심 및 구토가 완전 조절된 환자의 비율로 정하였고, 완전 조절은 구토(구역) 및 오심이 전혀 발생하지 않았으며 시험약물 이외의 구급요법제를 전혀 투여하지 않은 경우로 정의하였다. 오심 및 구토를 그 발생시기에 따라 급성(화학요법 개시 후 24시간 동안)과 지연성(화학요법 개시 후 2~5일 동안)으로 구분하여 평가하였다. 그외 2차 평가 변수는 화학요법 개시 후 첫 24시간과 2~5일 사이의 오심의 최종증도, 구토발생률, 시험약물 이외의 항구토제 투여율 등으로 정의하였다.

연구자가 관찰한 중대한 이상반응 및 중대하지 않은 모든 이상반응을 절차에 따라 화학 요법 개시 후 1일에서 5일까지 기록하였다.

결 과

2004년 7월 1일부터 동년 7월 31일까지 30명의 환자가 등록되었고, 선정기준 위반 1명과 병용금지 약 투약 2명(이중 1명은 중복)이 제외되었다. 최종적으로 유효성 평가가 가능한 환자는 28명, 안전성 평가가 가능한 환자는 30명이었다.

1. 인구통계학적 자료

본 임상시험에 참가한 30명의 피험자 중 남자가 22명, 여자가 8명이었고, 평균 연령은 54.6세였다.

환자들의 진단은 위암 8명, 림프종 6명, 직장암 4명, 유방암 3명이었고, 이 외에 대장암, 폐암 등을 비롯한 다양한 고형암 환자들이 포함되었다(Table 1). 오심 구토가 저명한 것으로 알려진 cisplatin을 포함한 항암화학요법을 받은 환자는 6명이었고, 나머지 24명은 cisplatin이 포함되지 않은 항암화학요법을 투여 받았다(Table 2).

2. 항구토 효과

1) 일차 유효성 평가

화학요법 후 첫 24시간과 화학요법 2~5일 사이의 반응에 대한 분석 대상은 28명으로 완전조절(오심 및 구토의 완전한 조절 및 추가 항구토제를 사용하지 않은 경우)에 대해 조사하였다. 제 1일부터 5일까지 완전한 조절을 확인하기 위한 95% 신뢰구간은 Table 2와 같았다. 화학요법 개시 후 첫 날부터 제 5일까지 완전한 오심구토 조절 반응을 보인

Table 1. 환자 특성

인구학적 자료		Dolasetron (30명)
성별	남(n, %)	22 (73.3)
	여(n, %)	8 (26.7)
연령(평균±표준편차) (세)		54.6±12.1
체중(평균±표준편차) (kg)		61.8±11.9
신장(평균±표준편차) (cm)		163.4±8.2
암의 진단		
	부위(n, %)	30 (100.0)
	위암	8 (26.7)
	림프종	6 (20.0)
	직장암	4 (13.3)
	유방암	3 (10.0)
	기타	9 (30.0)
	전이상태(n, %)	30 (100.0)
	국소전이	9 (30.0)
	전신전이	20 (66.7)
	미상	1 (3.3)
항암화학요법		
	Cisplatin 포함(n, %)	6 (20.0)
	Non-Cisplatin (n, %)	24 (80.0)

Table 2. 항암화학요법으로 인한 오심·구토의 완전한 조절

	Day				
	1	2	3	4	5
완전조절자(n, %)	5 (17.86)	13 (46.43)	12 (42.86)	15 (53.57)	17 (60.71)
신뢰하한(%)	3.67	27.96	24.53	35.10	42.62
신뢰상한(%)	32.05	64.90	61.19	72.04	78.80

Table 3. 오심의 조절(전체 환자)

증정도	화학요법 개시 후				
	1	2	3	4	5
없음(n, %)	7 (25.0)	16 (57.1)	15 (53.6)	18 (64.3)	23 (82.1)
경증(n, %)	16 (57.1)	11 (39.3)	11 (39.3)	8 (28.6)	5 (17.9)
중등도(n, %)	5 (17.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)
중증(n, %)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)
전체(n)	28	28	28	28	28

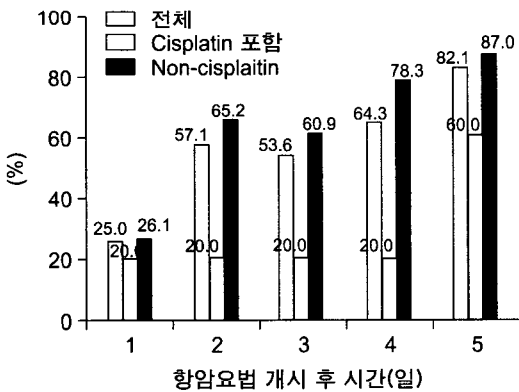


Fig. 1. 오심의 완전한 조절

환자는 4/28명(14.3%)였다. 매일 조절된 양상을 보면, 첫 날은 17.9%로 다소 낮은 반응률을 보였으나, 시간이 지날수록 46.4%, 42.9%, 53.6%, 60.7%로 오심 구토가 완전히 조절된 비율이 점차적으로 증가되었다(Table 2). 한편, 총 6명의 피험자가 경구용 Dolasetron을 의사의 처방대로 모두 복용하지 않았으며, 이 중 4명은 오심, 구토가 적절히 조절되지

않았음에도 경구용 Dolasetron을 복용하지 않아 1차 유효성 평가 변수에 영향을 주었으리라 생각된다.

2) 이차 유효성 평가

(1) 오심의 최종증도

전체 환자의 80% 이상이 첫날부터 오심이 잘 조절되었으며(경미한 오심 이상의 반응), 제 5일에는 거의 모든 환자에서 오심의 증상이 소멸되었다(Table 3, Fig. 1). Cisplatin 포함 항암요법을 투여 받은 환자 6명 중 5명이 PP군에 포함되었고, 첫날부터 5명 모두가 경미한 오심 이상의 반응을 보였으나, 시간이 지남에 따라 더 경미하여졌다(Table 4, Fig. 1). Non-Cisplatin 항암요법을 받은 환자 24명 중 23명이 PP군에 포함되었고, 첫날부터 오심의 조절이 만족할만 하였으며 (82.6%), 5일째에 이르러서는 거의 대부분의 환자에서 오심이 소멸되었다(Table 5, Fig. 1).

(2) 구토발생률

PP 군 28명 중 첫 24시간에 64.3%의 환자에서

Table 4. 오심의 조절(Cisplatin 포함 화학요법)

중증도	화학요법 개시 후				
	1	2	3	4	5
없음(n, %)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)
경증(n, %)	3 (60.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	2 (40.0)
중등도(n, %)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
중증(n, %)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
전체(n)	5	5	5	5	5

Table 5. 오심의 조절(Non-cisplatin)

중증도	화학요법 개시 후				
	1	2	3	4	5
없음(n, %)	6 (26.1)	15 (65.2)	14 (60.9)	18 (78.3)	20 (87.0)
경증(n, %)	13 (56.5)	7 (30.4)	7 (30.4)	4 (17.4)	3 (13.0)
중등도(n, %)	4 (17.4)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)
중증(n, %)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
전체(n)	23	23	23	23	23

Table 6. 구토의 조절(전체 환자)

구토횟수	화학요법 개시 후				
	1일	2일	3일	4일	5일
없음	18 (64.3)	27 (96.4)	24 (85.7)	25 (89.3)	28 (100.0)
1회	6 (21.4)	1 (3.6)	3 (10.7)	3 (10.7)	0 (0.0)
2회	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
3회	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥4회	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	28	28	28	28	28

구토가 전혀 없었으며, 점차 구토하는 환자 수가 감소하여 제 5일에는 모든 환자에서 구토가 조절되었다. 3회 이상 구토하여 조절에 실패한 환자는 첫 24시간에 2명(7.2%)였고, 그 이후로는 잘 조절되었다(Table 6, Fig. 2). Cisplatin 포함 화학요법 환자 5명 중 1명에서 첫날 구토의 조절에 실패하였으

나, 2~5일에는 비교적 잘 조절되었다(Table 7, Fig. 2). Non-cisplatin 군에서는 첫 24시간에 65.0%의 환자에서 구토가 완전히 조절되었고, 점차 더 잘 조절되어 제 5일째에는 모든 환자에서 구토가 조절되었다(Table 8, Fig. 2).

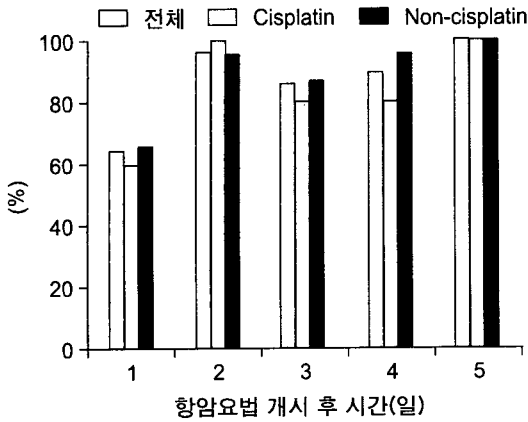


Fig. 2. 구토의 완전한 조절

(3) 추가적인 항 구토제의 투여

PP군 28명 중 추가로 항구토제를 투여한 사람은 모두 8명이었다. 그 중에서 첫날의 투여빈도가 가장 높았으며, 시간이 지나면서 투여빈도가 감소한 상태로 유지되었다. 그러나, 8명의 피험자 중 2명은 오심, 구토가 시험기간내내 완전히 조절되었음에도 불구하고 추가적인 항구토제를 사용하였다(Table 9).

3. 안전성

안전성 평가대상은 시험약물을 한 번이라도 투여 받고, 이 후 적어도 한 번 이상 방문하여 이상반응

Table 7. 구토의 조절(Cisplatin 포함 화학요법)

구토횟수	화학요법 개시 후				
	1	2	3	4	5
없음	3 (60.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	5 (100.0)
1회	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
2회	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 회	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥4 회	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	5	5	5	5

Table 8. 구토의 조절(Non-cisplatin)

구토횟수	화학요법 개시 후				
	1	2	3	4	5
없음	15 (65.2)	22 (95.7)	20 (87.0)	22 (95.7)	23 (100.0)
1회	5 (21.7)	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (4.3)	0 (0.0)
2회	2 (8.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
3회	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥4회	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	23	23	23	23	23

Table 9. 구제 항 구토제의 이용

화학요법 후	1일	2일	3일	4일	5일
피험자수(n, %)	8 (28.6)	6 (21.4)	4 (14.3)	4 (14.3)	4 (14.3)

Table 10. 이상반응 빈도

이상반응	Dolasetron (30명)		
	경증	중등증	중증
이상반응을 일으킨 피험자(n, %)	4 (13.2)	1 (3.3)	0 (0.0)
구내염	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
두통	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
발열	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
설사	2 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

이나 생체징후 등 안전성 자료를 평가할 수 있는 피험자를 대상으로 하였으며, 모두 30명이 분석되었다. 30명의 피험자 중 5명에게서 5건의 이상반응이 발현하였다. 이 중 두통과 설사는 5-HT₃ 길항성 항구토제에서 일반적으로 관찰될 수 있는 이상반응이나, 발생한 모든 이상반응은 시험약과의 관련성이 없는 것으로 평가되었다(Table 10). 중대한 이상반응은 1건도 발생하지 않았다.

고 찰

일반적으로 항암제에 의해 유발되는 오심 및 구토의 조절을 목적으로 하는 연구에는 주로 cisplatin을 포함한 항암화학요법에 대하여 실시되나 실제로 임상에서 cisplatin이 포함되지 않은 복합화학요법 또한 많이 사용한다. 이 경우에도 몇 가지 항암제의 복합 사용으로 중등도 이상의 오심 구토가 유발되므로 지지요법의 일환으로 항구토제는 일상적으로 사용된다. 저자들은 중등도 이상의 오심 구토를 일으키는 항암화학요법을 받는 암환자에서 첫날 1.8 mg/kg (100 mg/body)의 Dolasetron 정주와 2~5일에 200 mg/body 경구용을 투여하여 유효성과 안전성을 보고자 하였다.

오심 및 구토가 전혀 없으면서 구제 항구토제가 필요하지 않았던 완전 조절 예는 화학요법을 실시

한 후 첫 하루동안 17.9%에서 5일째 60.7%로 시간이 지날수록 개선이 됨을 볼 수 있었다. 그러나 4명의 환자는 오심 구토의 증상이 있었음에도 Dolasetron을 복용하지 않아 조절물에 영향을 미쳤을 것으로 판단되었다. 구제 항구토제의 투여는 주로 metoclopropamide였으며 8명 중 2명의 환자는 구역 구토가 완전히 조절되었음에도 불구하고 약을 투여받아서 이 역시 완전 조절물을 떨어뜨리는 요인이 되었다.

대상환자들에서 구토의 완전 조절은 첫날부터 64%로 매우 우수하였으나, 오심의 조절은 이에 미치지 못하며 첫날 메스꺼운 증상이 없었던 환자는 25%에 지나지 않았다. 이는 대부분의 항구토제에 대한 연구들이 cisplatin을 포함한 항암제를 투여한 경우에도 5-HT₃ 길항제를 사용하면 약 40%의 환자에서 오심까지도 완전 조절이 된다고 보고한 바[13]와는 차이가 있어 항구토제 연구 결과가 환자의 주관적 증상을 조사하는데 있어 환자들의 증상 표현과 조사자의 대답 수용에 차이가 있을 수 있음을 시사하였다. 또한, 항구토제의 투여가 항암요법의 첫 주기에는 매우 잘 들지만 주기가 진행될수록 그 효과가 떨어진다는 보고가 있어[14], 50% 이상의 환자가 2주기째 이후의 항암요법을 받은 본 연구에서는 대상자들에서 이 전 항암요법의 경력이 기대 오심·구토를 유발시켜 오심의 조절률이 떨어졌을 수도 있다고 여겨진다.

Dolasetron과 관련하여 보고된 흔한 이상반응은 두통(20%), 설사(10%)이고, 그외 다른 5-HT₃ 길항제들과 마찬가지로 아주 드문 빈도로 PR, QRS, QTc의 연장을 보이는 심전도 변화가 있다[15]. 본 임상시험에서는 30명 중 5명(16.7%)에서 두통, 발열, 설사가 나타나 문헌에 비해 보다 경미하고 적은 빈도를 보였다. 구내염은 dolasetron보다는 항암제에 의해 발생되었던 것으로 판단된다.

결론적으로 Dolasetron은 중등도 이상의 오심, 구

토를 유발하는 항암화학요법에서 급성 및 지연성 오심, 구토의 예방에 있어 기존의 반응을 50%에 상당하는 반응을 보였으며, 안전성면에서도 수용할 만한 경미한 이상반응만을 보여 오심, 구토의 예방에 유용한 약제로 판단된다.

요 약

목적: 전향적 임상시험을 통해 중등도 이상의 오심, 구토를 유발하는 항암화학요법제 투여로 인한 급성 및 지연성 오심, 구토의 예방에 있어서 dolasetron mesylate의 유효성 및 안정성을 평가하고자 하였다.

방법: 단일 기관에서 공개형, 단일군 임상시험으로 시행되었다. Dolasetron (1.8 mg/kg)과 dexmethylmethosone 10 mg을 항암화학요법 시작전에 투여하고 나서 이후 24시간 후부터 4일 연속 경구형 dolasetron (200 mg, 1일 1회)을 투여하였다. 구토의 빈도, 오심의 중등도, 5-HT₃ 이외의 구제 항구토제의 사용여부를 화학요법 시작 제1일부터 5일까지 매일 평가하였다.

결과: 30명의 환자가 연구에 참여하였고, 이 중 28명이 유효성 평가가 가능하였다. 28명 중 4명이 5일동안 구제항구토제를 전혀 사용하지 않는 오심, 구토의 완전 조절을 보였다. 완전 조절을 보이는 환자비율은 제 1일에서 5일로 가면서 17.9/46.4/42.9/53.6/60.7%로 시간이 경과하면서 향상되었다. Cisplatin 포함 화학요법과 비포함 화학요법 모두에서 오심보다는 구토가 보다 잘 조절되었다. Dolasetron에 의한 이상반응은 경증에서 중등도의 두통, 설사, 발열 등이었고, 대개 저절로 회복되었다.

결론: Dolasetron 은 중등도 이상의 오심, 구토를 유발하는 항암화학요법에서 급성 및 지연성 오심, 구토의 예방에 있어 기존의 반응을 50%에 상당하는 반응을 보였으며, 안전성면에서도 수용할 만

한 경미한 이상반응만을 보여 오심, 구토의 예방에 유용한 약제로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Gittos MW, Fatmi M. Potent 5-HT₃ antagonists incorporating a novel bridged pseudopelletierine ring system. *Actual Chim Ther* 1989;16:187-9
- 2) Boxenbaum H, Gillespie T, Heck K. Human dolasetron pharmacokinetics: I. Disposition following single-dose intravenous administration to normal male subjects. *Biopharm Drug Dispos* 1992;13:693-701
- 3) Boeijinga PH, Galvan M, Baron BM. Characterization of the novel 5-HT₃ antagonists MDL 73147EF (dolasetron mesylate) and MDL 74156 in NG 108-15 neuroblastoma x glioma cells. *Eur J Pharmacol* 1992;219:9-13
- 4) Galvan M, Gittos MW, Miller RC. Dolasetron mesilate (MDL 73147EF), a potent anti-emetic 4-HT₃ receptor antagonist. *Br J Pharmacol (suppl)* 1992;107:449
- 5) Miller RC, Galvan M, Gittos MW. Pharmacological properties of dolasetron, a potent and selective antagonist at 5-HT₃ receptors. *Drug Dev Res* 1993;28:87-93
- 6) Shah A, Lanman R, Bhargava V. Pharmacokinetics of dolasetron following single- and multiple-dose intravenous administration to normal male subjects. *Biopharm Drug Dispos* 1995;16:177-89
- 7) Galvan M, Gittos MW, Fatmi M. Dolasetron mesylate. *Drugs Future* 1993;18:506-9
- 8) Conroy T, Cappelaere P, Fabbro M. Acute antiemetic efficacy and safety of dolasetron mesylate, a 5-HT₃ antagonist in cancer patients treated with cisplatin. *Am J Clin Oncol* 1994;17:97-102
- 9) Kris MG, Grunberg SM, Gralla RJ. Dose-ranging evaluation of the serotonin antagonist dolasetron mesylate in patients receiving high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1994;12:1045-9
- 10) Plezia P, Modiano M, Alberts D. A double-blind, randomized, parallel study of two doses of intravenous (iv) MDL73,147EF in patients (PTS) receiving high cisplatin (CDDP)-containing chemotherapy (CT). *Proc Soc Clin Oncol* 1992;11:1425
- 11) Hesketh PJ, Gandara DR, Hesketh AM. Dose-ranging evaluation of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron in patients receiving chemotherapy with doxorubicin or cyclophosphamide. *Support Care Cancer* 1996;4:141-6
- 12) Anzemet[®] Clinical Investigator's Brochure. MDL 73,147 EF. Nov. 1990, Marion Merrell Doe Inc., Cincinnati,

Ohio, P III.

- 13) Hesketh P, Navari R, Grote T. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2242-9
- 14) de Wit R, Schmitz PI, Verweij J, de Boer-Dennert M, de Mulder PH, Planting AS, et al. Analysis of cumulative probabilities shows that the efficacy of 5HT3 antagonist prophylaxis is not maintained. *J Clin Oncol* 1996;14:644-51
- 15) Goodin S and Cunningham R. 5-HT3-Receptor Antagonists for the Treatment of Nausea and Vomiting: A Reappraisal of Their Side-Effect Profile. *Oncologist* 2002; 7:424-36