

국내개발 항암제

서울대학교 의과대학 내과학교실

방 영 주

New Anticancer Drugs in Development in Korea

Yung-Jue Bang, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine,
Seoul, Korea

일반적으로 새로운 항암제의 개발은 네 가지 방법에 의해 이루어진다. 첫째는, 전통적인 방법으로 많은 수의 화합물질을 대상으로 항암효과를 갖는 물질을 검색하는 방법이다(screening). 둘째는, 기존의 제제를 수정하여 항암효과를 증가시키거나 독성을 줄이거나 약제적 성상을 개선하는 방법이다(compound modification). 셋째는, 세포내 특정 목표물에 작용하여 효과적인 항암효과를 나타낼 수 있는 약제를 디자인하여 합성하는 방법이다(rational drug design). 넷째는, 가장 새로운 방법으로 기초적인 연구의 결과에 근거하여 항암효과를 지닌 새로운 개념의 약제를 찾아내는 방법이다(biotech-based approach).

그동안 우리나라에서는 대부분 기존의 항암제를 복사하는 수준에 머물러 왔으나 최근 들어 새로운 항암제를 개발하고자 하는 노력이 제약회사의 연구소를 중심으로 하여 이루어지게 되었다. 현재까지 대부분은 기존 항암제의 유도체를 합성하여 보다 우수한 항암제를 만들어내고자 하는 시도들이다. 이러한 물질중 현재 임상시험이 상당히 진행된 두 개의 항암물질에 대하여 살펴보고자 한다.

SKI-2053R

Cisplatin은 현재 임상에서 사용되고 있는 40여종의 항암제중 가장 유용한 약제의 하나로 고환암, 난소암, 폐암, 두경부 악성종양, 방광암 등에 매우 효과적인 약제일 뿐 아니라 최근에는 우리나라에서 남자와 여자에서 각각 가장 흔히 발생하는 악성 종양인 위암이나

자궁경부암에도 아주 유효함이 알려져 있다. 이렇듯이 cisplatin이 여러 종류의 악성 종양의 치료에 매우 유용한 약제이기는 하나 이 약제의 사용에는 두 가지 문제가 있다. 첫째는 처음부터 또는 일정기간 사용후 암세포가 cisplatin에 대한 내성을 획득하게 되어 치료 효과가 없어진다는 점이고, 둘째는 cisplatin 사용에 따른 부작용이 적지 않다는 점으로 매우 심한 구토증 및 신장독성외에 장기간 사용할 때에는 신경계 독성이 가장 큰 문제점이 되고 있다. 최근에는 cisplatin의 이러한 문제점을 해결하기 위하여 새로운 cisplatin 유도체에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데 그 목표는 cisplatin 내성을 극복할 수 있는 제제 및 cisplatin보다 부작용이 완화된 제제를 찾아 내기 위한 것이다. 현재까지 이러한 목적은 부분적으로 성공을 거두고 있는데, 예를 들면 carboplatin과 같은 유도체는 cisplatin의 주된 독성인 구토증, 신독성이나 신경계 독성이 크게 완화된 제제이다. 그외에도 현재 개발중인 유도체로는 미국 Upjohn사의 tetraplatin, 일본 Shionogi사의 254-S, Chugai사의 DWA-2114R, Nippon-Kayaky사의 NK-121 등이 있는데, 이러한 제 2세대 백금착체 항암제는 비록 독성은 감소되었으나 항암효과가 cisplatin에 비해 낮다는 한계를 갖고 있으며, 아직까지 cisplatin에 대한 내성을 극복할 수 있는 유도체는 개발되지 않은 상태이다.

1989년 신경인더스트리 생명과학연구소는 제 3세대 백금착체 항암제의 개발을 시작하여 1990년 9월에 cis-malonato[(4R, 5R)-4,5-bis-(amonomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane] platinum(II) (SKI-

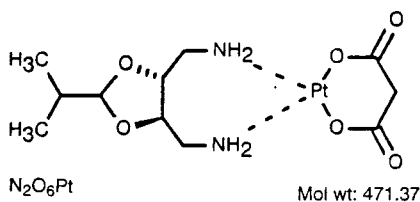


Fig. 1. Structure of SKI-2053R.

2053R)이라는 유도체를 합성하였다. 일반적으로 cis-platin의 leaving ligand로 Cl⁻ ion이 사용되면 항암 효과가 증가되는 반면에 용해도가 감소하는 현상을 보인다. 따라서 항암효과를 증가시키기 위하여 leaving ligand를 Cl⁻ ion으로 바꾸고 또한 이로 인한 용해도의 감소를 극복하기 위하여 carrier ligand에 전기음성도가 큰 산소원자를 도입한 화합물을 고안하여 D-ribose로 부터 SKI-2043R을 합성하였다(Fig. 1).

1. 전임상 항암효과 및 독성

SKI-2053R은 L1210 murine leukemia cell에 대하여 아주 높은 항암효과를 나타냈으며 특히 cis-platin에 내성을 지닌 세포주 (L1210/DDP)에도 높은 항암효과를 보였다. 이 L1210/D에 세포를 이식한 생쥐에서 cisplatin은 전혀 효과가 없었던 반면에 SKI-2053R은 좋은 항암효과를 보여주었다. 그외 폐암이나 위암 같은 수 종의 인체 암세포주를 대상으로 한 in vitro 및 in vivo실험에서 SKI-2053R은 cis-platin이나 carboplatin과 동등하거나 우수한 항암효과를 나타내었다.

mouse, rat, beagle dog 등에서 시행한 독성시험에서 SKI-2053R은 비교적 cisplatin에 비해 독성이 적었으며 주된 독성은 골수독성, 신독성 및 위장관독성이었다. 특히 beagle dog에서 위장관 독성이 주된 용량제한독성이었다.

2. 제 1상 임상실험

SKI-2053R의 전임상연구에 기초하여 1994년 서울대학교병원에서 제 1상 임상시험이 시행되었다. SKI-2053R의 초기용량은 생쥐에서의 LD₅₀인 380 mg/m²의 약 1/10에 해당하는 40mg/m²로 하였으며, 약제 용량의 증가는 modified Fibonacci scale에 따라 80mg/m², 130mg/m², 200mg/m², 280mg/m²,

360mg/m², 480mg/m²로 단계별로 7단계까지 증량하였다. 각 단계별로 3명씩 치료하였는데 제 1단계 (40mg/m²)에서 제 6단계(360mg/m²)까지는 단 한명도 제 3도이상의 부작용을 나타내지 않았으므로 제 7단계까지 별 문제없이 시험이 진행되었다. 그러나 제 7단계(480mg/m²)에서는 처음 3명의 환자 중 2명에서 3도이상의 부작용이 관찰되어 480mg/m²를 SKI-2053R의 최대내약용량으로 결정하였으며 시험이 종료되었다. 제 1상 임상시험중 관찰된 주된 독성은 다음과 같다.

1) 위장관 독성

오심과 구토는 21명중 11명에서 관찰되었는데 4명이 1도, 5명이 2도, 2명이 3도의 구토를 보였고, 투여용량의 증가와 함께 그 발생빈도나 정도가 증가하는 양상을 보였다. 구내염은 제 1단계의 환자 1명에서 있었고, 설사는 제 7단계의 환자 1명에서 있었는데 모두 1도로 경미 하였고 특별한 치료없이 1-2일내에 호전되었다.

2) 간독성

간독성은 제 1단계부터 제 5단계까지 15명에서는 단 1명에서도 보이지 않았다. 제 3단계의 환자 1명이 치료후 29일째 간기능의 이상을 보였는데, 이는 암이 진행되어 담도가 폐색됨으로써 일어난 것으로 판명되었다. 제 6단계에서는 1명이 1도의 혈청 bilirubin치의 상승을 보였으나 곧 회복되었다. 제 7단계에서는 1명이 1도의 혈청 bilirubin치 상승과 2도의 간효소치의 상승을 보였으며 다른 2명은 4도의 간독성을 보였다. 이들 2명은 모두 투여 다음날에 38℃ 이상의 발열과 함께 간효소치의 현저한 상승을 보였는데, 이러한 간효소치의 상승은 투여 4일째 가장 높았으며 이후 서서히 호전되어 3주안에 정상치로 회복되었다. 이들 환자에서 있었던 발열은 그 발생 시간으로 보아 간세포의 괴사에 의한 것으로 사료되었다. 이러한 간독성은 cisplatin이나 carboplatin에서는 관찰되지 않았던 SKI-2053R에 특이한 용량제한독성으로 전임상연구에서도 고용량에서는 나타날 수 있는 독성으로 예측되었었다. 간기능의 이상은 투여 4일째 가장 심하였으나 회복은 비교적 빨라 3주안에 정상범위로 되돌아왔다.

3) 신독성

제 1단계에서 제 4단계까지 12명중 4명이 소변검사 상 1도의 단백뇨를 보였다. 제 5단계에서는 1명이 제

1도의 질소혈증을 나타내었고 하루 80mg의 단백뇨도 동반되었다. 제 6단계에서는 1명이 역시 제 1도의 질소혈증을 보였다. 제 7단계에서는 아주 현저한 신독성이 관찰되었다. 첫번째 환자는 투여 11일째 혈청 creatinine치가 3.5mg/dL까지 오르고 하루 뇨단백이 4.2gm까지 나왔고 인산뇨증, 당뇨증, 신세뇨관성 산혈증 등의 Fanconi 증후군을 보여 심한 신세뇨관의 손상이 있었다. 두번째 환자는 혈청 creatinine치가 3.7mg/dL까지 상승되고 하루 뇨단백이 9.4gm까지 나오는 2도의 신독성을 보였는데 질소혈증은 60일까지 완전히 회복되지 않았다. 세 번째 환자는 SKI 2053R 투여전에 충분한 수액공급을 하였는데 혈청 creatinine이 2.3mg/dL까지 오르고 뇨단백이 16gm까지 나왔으나 이후 서서히 회복되어 29일째에는 1.6mg/dL로 감소하였다. 신증후군 수준의 단백뇨와 Fanconi 증후군을 일으키는 것으로 보아 신사구체 손상과 신세뇨관 손상이 같이 오는 것으로 보인다.

4) 혈액학적 독성

빈혈이 15명에서 있었는데 1도의 빈혈이 10명, 2도의 빈혈이 5명에서 관찰되었다. 이중 대부분은 약제에 의한 것이라기 보다는 원인질환과 관련있는 것으로 생각되었다. 백혈구감소증은 1도의 감소증이 3명, 2도의 감소증이 2명 있었고 3도의 감소증이 제 7단계의 환자 1명에서 1,900/mm³까지 감소되는 것이 관찰되었다. 혈소판감소증은 3명에서 있었으며 제 7단계의 환자에서 2도와 3도의 감소증이 각각 1명씩 발생하였으며 이중 3도의 부작용을 보였던 환자는 혈소판의 수가 25,000/mm³까지 감소되어 혈소판을 수혈하였다.

5) 신경계 부작용

제 4단계의 환자 1명에서만 1도의 신경증상이 나타났는데 이전에 cisplatin을 포함하는 항암화학요법을 오랫동안 받은 환자로 총 5회의 SKI 2053R 치료를 받았으며 3차례 치료를 받은 후부터 사지의 신경증상을 호소하였다.

6) 기 타

발열이 3명에서 있었는데 이들 모두 제 7단계의 환자들로 발열과 함께 간기능의 이상이 동반되어 발열은 약제에 대한 과민성이 아니라 간세포의 괴사에 의한 것으로 판단되었다. 그밖에 혈액응고검사, 심전도 검사 및 청력검사상 부작용은 관찰되지

않았다.

요약하면 SKI 2053R은 비교적 안전성이 있는 항암제로 한 시간에 걸친 정맥주사시 그 최대내약 용량은 480mg/m²이며, 그 용량제한독성은 간독성, 신독성 및 골수독성이었다.

3. 임상 약리학

SKI 2053R의 1시간 정맥 주입후 총 Pt 농도는 biphasic한 감소 양상을 보였으며 filtrable form의 Pt 농도는 고용량에서는 명백한 biphasic 양상의 농도 감소를 보였으나 저용량인 40mg/m²과 80mg/m²에서는 Pt 농도가 12시간 이후 측정 한계인 0.01 μ g/ml 이하의 농도이어서 약동학적 파라메타의 분석시 최적모델은 2 compartment 모델로 분석되었으나 최종 반감기의 정확한 계산에는 문제가 있는 농도 곡선 양상을 보였다. 농도곡선하면적(AUC)은 총 Pt의 경우 용량이 증가함에 따라 직선적 증가 양상을 보였고 그 상관계수는 0.996이었다. 혈장에서의 총 Pt의 최고 농도(Cmax)도 용량에 따른 직선적 증가를 보였으며 그 상관계수는 0.995이었다. Filtrable form의 Pt의 평균 농도곡선하면적은 용량에 따른 증가양상이 다소 nonlinear한 양상을 보였다. 분포용적은 총 Pt의 경우 용량에 따른 변화양상을 보이지는 않았다. 하지만 filtrable form에서는 40mg/m²의 경우 42.4 L에서 360mg/m²의 130.2 L까지 용량의 증가에 비례하여 증가하는 양상을 보였다. 이러한 filtrable Pt의 총청소율과 분포용적이 용량에 따라 다른 양상을 보이는 이유는 주로 낮은 용량군의 소실기에서 filtrable Pt의 농도가 빠른 시간내에 측정 한계치 이하로 낮아지기 때문일 것으로 판단되었다. 그 결과 저용량군에서 소실속도상수가 높게 산출되고 AUC와 분포용적은 낮게 산출되며 청소율은 높게 산출되는 것이다. Pt의 투여량에 대한 96의 투여량에 대한 96시간 동안의 소변 배설량은 49%-75%의 범위에 속하였고 filtrable form의 Pt의 농도곡선하면적으로 산출한 신청소율은 거의 일정한 값을 나타내었다.

요약하면 SKI 2053R의 정맥주입시 농도 곡선하면적과 최고 농도의 용량에 비례하는 양상을 보였다. Filtrable form의 Pt이 용량의존적 약동학 양상을 보이는 것은 filtrable fraction의 Pt 농도가 검출 한도 이하인 경우가 많아 저농도군에서 소실속도상수의

overestimation에 의한 것으로 생각되며 filtrable form의 신청소율이 용량과 관계없이 일정한 값을 보이는 사실이 이를 뒷받침한다.

4. 제 2상 임상시험

제 1상 임상시험 결과를 토대로 제 2상 임상시험의 용량은 최대내약용량 480mg/m²의 75%인 360mg/m²로 결정되었고 1회 치료후 3도이상의 독성이 없으면 400mg/m²까지 증량하였다. 우리나라에서 가장 흔한 위암, 폐암(비소세포폐암 및 소세포폐암), 두경부암 및 자궁경부암 환자를 대상으로 제 2상 임상시험이 진행되고 있다.

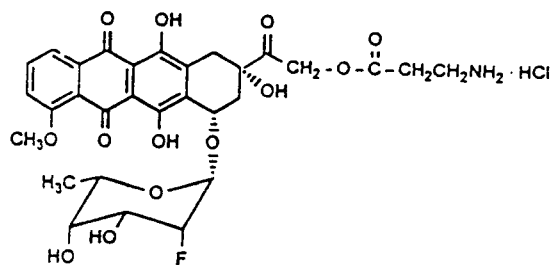
1) 위 암

조직학적으로 위암으로 확진 받고 근치적 절제술이 불가능하며 과거에 항암 화학요법이나 방사선 치료를 받지 않은 37명의 위암 환자를 대상으로 서울대학교 병원에서 SKI 2053R의 2상 임상시험이 시행되었다. 2명은 피험자 선정 기준에 부적합하였고 3명은 현재 진행중인 환자로 평가 가능한 환자 32명 가운데 부분 관해가 5명(15.6%), 불변이 14명(43.8%)으로 관해율은 15.6%였다. 중앙 추적 기간은 34주였으며 중앙 생존 기간은 34주였고 관해 지속 기간은 7-26+주였고, 진행성 병변이 되기까지의 중앙 기간은 15.2주였다. 평가 가능한 환자 32명에서 혈액학적인 부작용으로는 총 67회의 화학요법중 1도/2도의 적혈구 감소증이 8회(12%), 1도의 혈소판 감소증의 3회(4.5%)에서 관찰되었고 1도의 고질소혈증이 1회(1.5%), 1도/2도의 혈뇨가 12회(18%)/1회(1.5%), 1도/2도의 단백뇨가 11회(16.4%) 15GHL(22.3%) 관찰되었다. 단일 제제로 15.6%에서 부분관해를 보이고 부작용은 경미하여

SKI 2053R은 진행성 위암환자에 있어 유효한 항암제로 생각된다.

DA-125

Doxorubicin은 1970년대 개발된 anthracycline계 항암화학요법제로 악성 림프종, 급성 백혈병, 유방암, 위암 등의 여러 악성 종양의 치료에 널리 사용되고 있다. 오심, 구토, 골수억제, 탈모증 및 구내염 등의 부작용이 발생되나 대부분 가역적이고 계속 반복 투여후 발생할 수 있는 비가역적인 만성 심장 독성 및 mdrl 유전자의 과다발현에 의한 다약제 내성의 발현이 임상적으로 문제가 되고 있다. 따라서 심독성이 적으면서 항암력이 강화된 새로운 anthracycline 유도체를 개발하는 연구가 진행된 결과, Zorubicin(1981), Aclarubicin(1984), Epirubicin(1984), Mitoxantrone, Idarubicin(1990) 등이 개발되어 현재 임상에서 이용되고 있으나 아직도 만족할 만한 수준에 이르지 못하고 있다. 최근 anthracycline계 항암제의 항암력을 증가시키기 위한 방법의 하나로 당부위에 불소원자를 도입하여 aglycone과 당의 결합을 안정화시킨 화합물인 FT-ADM(fluorinated adriamycin)이 합성되어 doxorubicin보다 우수한 항종양효과를 나타내었으나 수용성이 낮아 임상개발이 어려웠다. 동아제약 연구소에서는 FT-ADM의 수용성을 높이기 위하여 14번 위치의 수산기에 다양한 아미노산을 도입하여 수용성과 안정성을 향상시킨 물질들을 합성하여 그 중 β -alanine을 결합시킨 DA-125((7-O-12,6-dioxy-2-fluoro-2-L-talopyranosyl)-adriamycinone-14-b-alaninate HCl)를 선별하였다(Fig. 2).



Mol wt: 670.04

Fig. 2. Structure of DA-125.

1. 전임상 항암효과 및 독성

각종 인체암에 대한 in vitro 세포독성을 IC₅₀치를 기준으로 doxorubicin과 비교검토한 결과 DA-125는 doxorubicin에 비해 1-5배의 강한 세포독성을 나타내었다. 또한 doxorubicin 내성 세포에 있어서는 부분적인 교차내성을 나타내었으나 내성도가 비교적 약한 다제내성 세포에 있어서는 내성을 나타내지 않았으며, 내성도가 강한 다제내성 세포들에 대해서도 doxorubicin에 비해 상대적으로 강한 세포독성을 보였다. L1210 및 P388D1 마우스 백혈병에 대하여 DA-125는 복강투여 및 정맥투여시 doxorubicin 보다 높은 항종양효과와 많은 치유 예를 나타내었다. 피하이식된 마우스 고형종양 B16 melanoma와 Lewis lung carcinoma에 대하여도 DA-125는 doxorubicin보다 우수한 항종양효과를 나타내었다. DA-125는 또한 MX-1(유방암), LX-1(폐암), HT-29(폐암), A549(대장암) 등 인체종양 xenograft에 대하여 doxorubicin과 동등이상의 항종양효과를 나타내었다. Doxorubicin 내성 P388(P388/ADR) 및 vincristine 내성 P388(P388/VCR) 마우스 백혈병에 대한 실험에서 DA-125는 P388/ADR에 대한 약간의 연명효과를 나타내어 doxorubicin과 부분적인 교차내성을 갖는 것으로 확인되었으나 P388/VCR에 대해서는 우수한 항종양효과를 나타내었다.

Mouse와 rat에 대한 LD₁₀, LD₅₀치가 doxorubicin에 비해 4-5배 크고, dog에 있어서는 저독성의 경향을 나타내었다. rat와 dog에서의 주된 독성은 백혈구 감소였다. 마우스에서 DA-125의 피부 자극성은 낮았으며 병변의 회복도 빠른 것으로 나타났다. rat의 적출심기능에 대해 doxorubicin 6mg/kg 투여군에서 심박수 및 좌심실내압 최대미분치가 음성대조인 saline 투여군과 비교하여 유의하게 감소한 반면 DA-125 투여군에서는 특이적인 심전도 변화가 나타나지 않았으나 doxorubicin 투여군에서는 ST간격 연장이 투여 1주후부터 시험종료시까지 지속되었다. 심근조직 검사에서도 doxorubicin 투여군에서 심장근육 전반에 걸쳐 경도 내지 중등도로 sarcoplasm내 공포형성을 보이고 부위에 따라서는 근섬유의 cross-striation이 소실되고 sarcoplasm이 과립상을 보여 심근손상소견을 보였으나, DA-125 투여군에서는 전반적으로 정상에

가깝고 아주 드물게 부분적인 공포형성 및 과립상만을 보였다. DA-125 투여시 백혈구수는 용량의존적으로 감소하였다. doxorubicin 12mg/kg 투여군의 백혈구수 감소가 DA-125 18mg/kg 투여군과 유사하였다.

2. 제 1상 임상시험

DA-125의 전임상연구에 근거하여 1994년 연세대학교 세브란스병원에서 제 1상 임상시험이 시행되었다. DA-125의 초기 용량은 mouse에 대한 LD₁₀의 1/10에 해당하는 20mg/m²로 하여 modified Fibonacci scale에 의거하여 40, 60, 80, 100mg/m²로 단계적으로 증량였다. 제 1단계(20mg/m²)에서 제 3단계(60mg/m²)까지는 3도이상의 부작용이 관찰되지 않았다. 제 4단계인 80mg/m²에서 처음 3명의 환자중 한 명에서 3도의 백혈구감소증이 유발되어 세명의 환자를 추가하였으나 이들 3명에서 모두 3도이상의 부작용이 나타나지 않아 다음 단계인 100mg/m²로 증량하였다. 100mg/m²에서 1명의 4도혈소판감소증과 2명의 3도백혈구감소증이 관찰되어 100mg/m²가 DA-125의 최대내약용량으로 결정되었으며, 용량제한독성은 골수억제였다. 제 1상 임상시험중 관찰된 주된 독성은 다음과 같다.

1) 혈액학적 독성

일반적으로 용량의 증가와 함께 증가하는 경향을 보였는데 백혈구감소증이 14명, 혈소판감소증이 5명, 빈혈이 8명에서 관찰되었다. 빈혈은 이들 환자들의 기저질환과 관련이 있을 것으로 판단되었다. 제 4단계의 환자 1명에서 3도의 백혈구감소증이 관찰되었고 5단계에서는 1명씩의 1도, 2도외에 3도의 백혈구감소증 2명과 4도의 혈소판감소증 1명이 관찰되었다.

2) 위장관 독성

오심과 구토는 22명중 55%인 12명에서 관찰되었고 1도가 6명, 2도가 6명이었다. 진토제 투여없이 2-3일후 증상이 소실되었고 치료에 지장을 주지 않았다. 구내염 및 설사는 단 1명에서도 발생하지 않았다.

3) 탈 모

3단계에서 1명이 1도, 4단계에서 2명이 1도, 1명이 2도였고 5단계에서 2명이 1도로 관찰되었다.

4) 간독성

AST, ALT 등의 간효소치수의 증가는 단 한 명에서도 관찰되지 않았고 bilirubin의 증가가 제 3단계에

서 1명에서만 관찰되었으나 특별한 조치없이 소실되어 간독성은 경미하였다.

5) 심장 독성

심전도, RBG의 계속적인 검사결과 5단계 용량까지 전혀 관찰되지 않았다.

6) 기 타

발열, 신독성, 신경계독성 및 혈액응고 이상 등의 부작용은 관찰되지 않았다.

요약하면, DA-125는 비교적 안전한 항암제로 5분 동안의 정맥주사시 그 최대내약용량은 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 이며 용량제한독성은 골수억제 작용이었다.

3. 임상 약리학

DA-125는 정맥주사후 그 대사산물인 M1과 M2로

급속히 가수분해되며 선형의 pharmacokinetics를 보이는 것을 관찰할 수 있었다. M1의 반감기는 1.1시간에서 2.6시간으로, M2의 반감기는 7.8시간에서 9.7시간으로 용량이 증가함에 따라 증가하는 양상을 보였다. 농도곡선하 면적은 용량이 증가함에 따라 직선적으로 증가하는 양상을 보였다. 소변으로의 배설물은 48시간 이후 plateau에 이르고 M1은 0.4-0.8%, M2는 10-22%가 소변으로 배설되었다.

4. 제 2상 임상시험

현재 유방암, 폐암 및 위암 환자를 대상으로 제 2상 임상시험이 진행되고 있다.