

# 전립선암 환자에서 Leuprolide Acetate Depot (루피어<sup>®</sup> 데포주 3.75mg)의 유효성과 안전성 평가를 위한 다기관 임상시험

<sup>1</sup>전북대학교 의과대학 비뇨기과학교실, <sup>2</sup>대웅제약 개발본부 임상팀, <sup>3</sup>한림대학교 의과대학 비뇨기과학교실, <sup>4</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 비뇨기과학교실, <sup>5</sup>전남대학교 의과대학 비뇨기과학교실, <sup>6</sup>경북대학교 의과대학 비뇨기과학교실, <sup>7</sup>경희대학교 의학전문대학원 비뇨기과학교실, <sup>8</sup>아주대학교 의과대학 비뇨기과학교실, <sup>9</sup>성균대학교 의과대학 삼성서울병원 비뇨기과학교실, <sup>10</sup>연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실, <sup>11</sup>국립암센터 비뇨기과학교실, <sup>12</sup>연세대학교 원주의과대학 비뇨기과학교실, <sup>13</sup>고려대학교 의과대학 비뇨기과학교실, <sup>14</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 의학연구정보센터, <sup>15</sup>부산대학교 의학전문대학원 비뇨기과학교실

김형진<sup>1</sup> · 유정현<sup>2</sup> · 이영구<sup>3</sup> · 김청수<sup>4</sup> · 류수방<sup>5</sup> · 김법원<sup>6</sup> · 장성구<sup>7</sup> · 김세중<sup>8</sup> · 이현무<sup>9</sup>  
최한용<sup>9</sup> · 홍성준<sup>10</sup> · 이강현<sup>11</sup> · 송재만<sup>12</sup> · 천 준<sup>13</sup> · 윤성철<sup>14</sup> · 정문기<sup>15</sup>

## The Multi-center Clinical Trial of Leuprolide Acetate Depot (Luphere<sup>®</sup> Depot inj 3.75mg) for Evaluation of Efficacy and Safety in Patients with Prostate Cancer

Hyung-Jin Kim<sup>1</sup>, Chong-Hyon Ryu<sup>2</sup>, Yong-Goo Lee<sup>3</sup>, Choung-Soo Kim<sup>4</sup>,  
Soo-Bang Ryu<sup>5</sup>, Bup-Wan Kim<sup>6</sup>, Sung-Goo Chang<sup>7</sup>, Se-Joong Kim<sup>8</sup>,  
Hyun-Moo Lee<sup>9</sup>, Han-Yong Choi<sup>9</sup>, Sung-Joon Hong<sup>10</sup>, Kang-Hyun Lee<sup>11</sup>,  
Jae-Mann Song<sup>12</sup>, Jun Chun<sup>13</sup>, Sung-Cheol Yun<sup>14</sup>, Moon-Kee Chung<sup>15</sup>

Department of Urology, <sup>1</sup>Chonbuk National University School of Medicine, Jeonju, <sup>2</sup>Clinical Research Team, Daewoong Pharmaceutical Company, Seoul, Department of Urology, College of Medicine, <sup>3</sup>Hallym University, Anyang, <sup>4</sup>University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, <sup>5</sup>Chonnam National University, Gwangju, <sup>6</sup>Kyungpook National University, Daegu, <sup>7</sup>Kyunghee University, Seoul, <sup>8</sup>Aju University, Suwon, <sup>9</sup>Sungkyunkwan University, Samsung Medical Center, <sup>10</sup>Yonsei University, <sup>11</sup>Urologic Oncology Clinic, National Cancer Center, Department of Urology, <sup>12</sup>Yonsei University Wonju College of Medicine, <sup>13</sup>Korea University College of Medicine, <sup>14</sup>Clinical Research Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, <sup>15</sup>Department of Urology, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

**Purpose:** We evaluated the efficacy and safety of monthly administrations of the luteinizing hormone-releasing hormone agonists leuprolide acetate depot (Luphere<sup>®</sup> Depot inj 3.75mg) in patients with prostate cancer.

**Materials and Methods:** Between December 2005 and April 2006, 96 men with prostate cancer treated with leuprolide acetate 3.75mg. The agent was injected subcutaneously every four weeks for three injections. Primary endpoint was the percentage of men whose serum testosterone concentrations declined to and were maintained at or below castrate level (50ng/dl) during 12 weeks of treatment. Secondary endpoints were serum testosterone levels, the changes of prostate specific antigen (PSA) levels, the percentage of men whose prostate specific antigen levels were reached nadir after 12 weeks. Patients were monitored for clinical adverse events and laboratory abnormalities.

논문접수일 : 2009년 1월 19일, 채택일 : 2009년 2월 20일

교신저자 : 정문기, 부산대학교병원 비뇨기과, 부산시 서구 아미동 1가 10, ☎ 602-739

Tel: 051-240-7347, Fax: 051-247-5443, E-mail: mkchung@pusan.ac.kr

**Results:** The testosterone concentrations were maintained below castration levels in 89.02% of patients at 4-12 weeks. At baseline, the mean testosterone concentration was  $427.32 \pm 172.35$  ng/dl. And the mean testosterone concentration decreased significantly  $35.54 \pm 95.09$  ng/dl at 4 weeks,  $15.94 \pm 44.65$  ng/dl at 8 weeks and  $12.42 \pm 21.00$  ng/dl at 12 weeks from baseline ( $p < 0.001$ ). At baseline, the mean PSA level was  $76.88 \pm 335.71$  ng/ml. PSA level decreased to  $15.79 \pm 50.99$  ng/ml at 4 weeks,  $5.68 \pm 17.65$  ng/ml at 8 weeks and  $3.59 \pm 10.72$  ng/ml at 12 weeks from baseline ( $p < 0.001$ ). The adverse events were flushing, increased sweating, and elevated liver enzymes. They are well-known adverse events of leuprolide acetate.

**Conclusions:** Leuprolide acetate 3.75mg reduced testosterone concentrations and maintained castration effectively. Leuprolide acetate 3.75mg was well tolerated with the majority of systemic adverse events being physiologic results of the suppression of testosterone. Therefore, the present findings suggest that leuprolide acetate 3.75mg is useful for treating men with prostate cancer. (Korean J Urol Oncol 2009;7:21-26)

**Key Words:** Prostate cancer, Leuprolide acetate, Testosterone, Prostate specific antigen

## 서 론

전립선암은 미국이나 유럽의 남성 암환자 중 약 20-30%를 차지하는 발생 빈도가 매우 높은 악성 종양 중 하나이다. 우리나라에서는 발생 빈도가 상대적으로 낮은 악성 종양에 속했지만 최근 식생활의 서구화와 고령화 사회로의 이행에 따라 1995년 이후 발생 빈도가 증가 추세를 보이고 있다. 국민건강보험공단에서 발표한 2006년 암환자 분석 결과를 보면 당해 전립선암 환자는 14,121명으로 남성 암환자 중 6.5%를 차지하고 있으며, 2000년과 비교하면 연평균 26.1% 증가를 보여 모든 암종 중 가장 빨리 증가하는 암으로 밝혀졌다.<sup>1</sup>

1941년 Huggins와 Hodges<sup>2</sup>에 의해 전립선암 환자에서 외과적 거세와 고용량의 에스트로겐 치료가 도입된 이후 전립선암과 남성호르몬과의 밀접한 관련성이 여러 연구들을 통해 밝혀지면서 남성호르몬 차단요법이 매우 중요한 치료 방법으로 지난 수십 년간 널리 이용되고 있다.<sup>3</sup> 1967년 Neri 등<sup>4</sup>에 의해 항안드로겐인 flutamide가 소개되고, 1971년 Schally, Guillemin 등<sup>5,6</sup>에 의해 luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)의 구조가 밝혀지면서 1980년 Labrie 등<sup>7</sup>이 처음으로 LHRH 작용제를 전립선암 환자에서 이용하였다. 전립선암 환자에서 남성호르몬 차단요법으로는 외과적 거세(고환절제술), 내과적 거세(에스트로겐제제, LHRH 작용제), 항안드로겐제제 등이 이용되고 있는데, 이중 고환제거술은 수술에 의한 부작용은 거의 없으나 외과적 거세에 따른 심리적 충격이 문제가 되며 에스트로겐제제는 심혈관계, 뇌혈관계 부작용으로 최근에는 거의 사용하지 않는다. 이에 반해 LHRH 작용제는 가역적인 거세방법이면서 우수

한 남성호르몬 차단효과를 보여 전립선암 치료에 많이 사용되고 있다. LHRH 작용제는 뇌하수체에 작용하여 luteinizing hormone (LH)의 분비를 촉진시키지만 계속적으로 투여 시에는 뇌하수체에서 LHRH 수용체를 고갈시켜 LHRH 자극에 대하여 뇌하수체 수용체가 탈감작되도록 유도하여 LH 분비를 억제하고 결국에는 고환에서 테스토스테론의 생성도 억제하여 LHRH 작용제는 2주 이내에 외과적 거세 수준까지 도달하게 한다.<sup>8</sup>

대표적인 LHRH 작용제는 leuprolide, goserelin, triptorelin 등이 있고, 본 임상시험에서 사용한 루피어® 데포주 3.75mg (루피어® 데포주)은 새로운 초음파 분무건조방식을 이용하여 methylene chloride를 사용하지 않고, 젤라틴을 함유하지 않도록 제조한 leuprolide acetate 서방형 제제이다. 본 임상시험은 전립선암 환자에서 루피어® 데포주의 유효성과 안전성을 확인하고자 한다.

## 대상 및 방법

본 임상시험은 전립선암 환자에서 루피어® 데포주(Luphere® depot)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 실시된 무작위배정, 다기관, 임상시험으로 비뇨기종양학회 연구위원회를 통해 총 13개 병원에서 2005년 12월부터 2006년 8월까지 실시되었다. 본 시험은 대조약인 기준에 개발된 leuprolide acetate 서방형 제제의 대량 구입의 어려움과 주사제 위약 사용의 윤리적인 문제로 대조군이 없는 단일 임상시험으로 진행되었다.

### 1. 대상 환자

본 임상시험은 원발성 전립선암 ( $T_{2-4}N_{x}M_{x}$ )으로 진단받

은 환자로 선별검사에서 검사한 혈중 testosterone의 농도가 100ng/dl를 초과하고, ECOG 신체수행지수가 0, 1, 2에 해당하며, 시험약 투여 전 4주 이내에 LHRH analog, 에스트로겐 제제, 항에스트로겐 제제, 스테로이드 제제, 화학요법제의 항종양 치료를 하지 않았고, 본 시험에 참가하고자 서면으로 동의한 피험자를 대상으로 실시되었다.

본 시험에는 임상시험 직전에 전립선암을 진단받은 환자, 과거에 전립선암으로 진단 받은 환자, 전립선암에 대한 항암치료 후 재발된 피험자가 모두 참여할 수 있도록 계획 되었으므로, 일반적으로 LHRH analog를 투여 받을 수 있는 환자가 모두 참여할 수 있었다. 다만, 주평가변수가 혈중 testosterone 농도가 거세수준 (50ng/dl) 이하로 유지되는 피험자의 비율 (%)이므로, 혈중 testosterone 농도가 100ng/dl 이하인 환자는 대상에서 제외하였다.

본 임상시험에 참여하여 시험약 배정을 받은 피험자는 총 96명이었으며, 임상시험을 완료한 피험자는 89명이었다. 96명의 등록된 피험자 중 4명은 추적조사가 1회도 이루어지지 않아 ITT (intention to treat) 분석대상에서 제외하였으며, 3명은 중도 탈락하여 임상시험을 완료하지 못하였다. 89명의 완료 피험자 중 7명은 임상시험계획 위반으로 PP (per protocol) 분석에서 제외하였다. 따라서, ITT 분석대상은 92명 (95.8%), PP분석 대상은 계획서에 순응하여 임상시험을 완료한 82명 (85.4%)이었고, 전체 탈락률은 14.6%였다 (Fig. 1).

피험자의 평균연령은 70.73±6.92세였고, 임상시험 이전에 전립선암 치료를 받았던 환자는 30명 (31.3%), 치료를 받지 않은 환자는 66명 (68.7%)이었다. 전체 피험자들의 ECOG 신체수행지수를 분류 했을 때 0, 1, 2가 각각 71명 (74.0%), 22명 (22.9%), 3명 (3.1%)이었다. TNM 병기에 따라 T병기를 분류 했을 때, T2 전립선암 환자 48명 (50.0%), T3 전립선암

환자 33명 (34.4%), T4 전립선암 환자 15명 (15.6%)이었고, N병기를 분류 했을 때 N0 전립선암 환자 59명 (61.5%), N1 전립선암 환자 14명 (14.6%), N2 전립선암 환자 6명 (6.3%), Nx 전립선암 환자 17명 (17.7%)이었으며, M병기를 분류 했을 때 M0 전립선암 환자 56명 (58.3%), M1 전립선암 환자 18명 (18.7%), M2 전립선암 환자는 없었고, Mx 전립선암 환자 22명 (22.9%)이었다. 전체 피험자 중 과거 병력 또는 동반질환이 있는 피험자는 84명 (87.5%)이었고, 과거 병력이 없는 피험자는 12명 (12.5%)이었다 (Table 1).

2. 시험 방법

본 임상시험은 임상시험 등록 전 1개월 이내의 스크리닝기, 12주간의 치료기 및 2주 후의 안전성 추적조사로 구성 되어 있다. 초기 방문시 선정/제외기준에 필요한 검사를 수행하였다 (스크리닝기). 이후 1개월 이내에 환자가 다시 방문하여 선정/제외기준에 적합할 경우, 시험약의 투약이 시작되어, 12주 동안 외래를 통하여 투약하였다 (치료기). 치료기 12주 동안 환자들은 4주에 1회씩 총 3회 루피어® 데포주 3.75mg을 피하주사로 투약 받았다. 치료기의 마지막 방문에서 이상반응이 해결되지 않고 지속되는 피험자에 한해서는 2주 후에 이상반응에 대한 추적조사를 실시하였다 (안전성 추적조사). 따라서 각각의 환자에 있어서의 임상시험 기간은 최소 12주 이상이었다 (Fig. 2).

본 임상시험 기간동안 gonadotropin이나 androgen 수용체에 작용하는 약물 (cimetidine, spironolactone 등), 남성호르몬의 대사 및 분비에 영향을 미칠 수 있는 약물 (5α-reductase

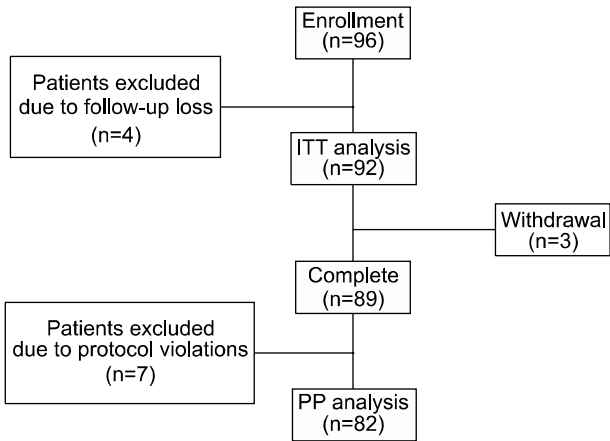


Fig. 1. Patient disposition.

Table 1. Patient characteristics

		mean±SD	70.73±6.92
Age (year)			
Previous treatment	Yes		30 (31.3%)
	No		66 (68.7%)
ECOG performance status	0		71 (74.0%)
	1		22 (22.9%)
	2		3 (3.1%)
Stage	T	T2	48 (50.0%)
		T3	33 (34.4%)
		T4	15 (15.6%)
		N	N0
		N1	14 (14.6%)
		N2	6 (6.3%)
		Nx	17 (17.7%)
	M	M0	56 (58.3%)
		M1	18 (18.7%)
		M2	0 (0.0%)
	Mx	22 (22.9%)	
Other disease history	Yes		84 (87.5%)
	No		12 (12.5%)

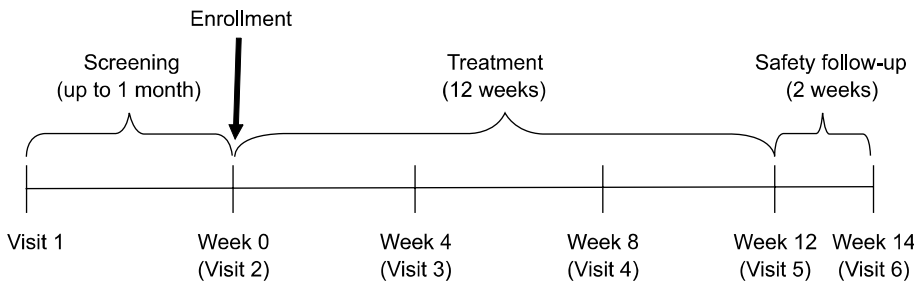


Fig. 2. Schematic diagram.

등)은 유효성 평가변수에 영향을 미치지 때문에 투약이 허락되지 않았다. 다만, 항안드로겐은 연구자의 판단에 따라 임상시험 기간 동안 병용 투여 가능하였고, 국소에 적용하는 스테로이드도 병용투여가 가능하도록 계획하였다.

3. 유효성 및 안전성 평가 방법

유효성 평가는 시험약 투여 12주 후 혈중 testosterone 농도가 거세수준 (50ng/dl) 이하로 유지되는 피험자 비율의 산출로 이루어졌으며, 이 외에도 혈중 testosterone 농도, 혈중 전립선특이항원 농도의 변화량, 혈중 전립선특이항원 농도가 최저치에 도달한 피험자의 비율을 평가하였다. 안전성 평가는 활력징후 및 실험실 검사 시행, 전신적인 자·타각 증상의 관찰을 통해 종합적으로 평가를 하였다.

4. 통계적 분석 방법

본 임상시험은 주평가변수에 대한 단일시험으로써 이항분포에 근거한 이항검정 및 추정 방법을 사용하여 혈중 testosterone 농도가 거세수준 (50ng/dl) 이하로 유지되는 피험자의 비율 및 95% 신뢰구간을 제시하고 검정하였다. 혈중 testosterone 농도와 전립선특이항원 농도의 변화량은 paired t-test와 Wilcoxon's signed rank test를, 혈중 전립선특이항원 농도가 최저치에 도달한 피험자의 비율은 McNemar test, 이항분포에 근거한 분석기법을 이용하여 분석하였다. 또한 시간적 흐름에 따른 변화량을 보기 위해 변량효과모형 (Random effects Models)을 이용한 반복측정 자료 분석도 수행하였다.

결 과

1. 유효성 평가

1) Testosterone 농도가 거세수준 (50ng/dl) 이하로 유지되는 피험자의 비율: 계획서에 순응하여 임상시험이 완료된 82명을 대상으로 한 PP분석에서 testosterone 농도가 50ng/dl 이하인 피험자는 4주, 8주, 12주 후 각각 74명 (90.24%), 79명 (96.34%), 80명 (97.56%)이었다. 또한, 4주부터 12주까지

Table 2. The percentage of patients whose serum testosterone concentrations were maintained at or below castrate level (50ng/dl)

	% (n)	95% Confidential interval
Week 4	90.24 (74)	83.82-96.67%
Week 8	96.34 (79)	92.28-100.41%
Week 12	97.56 (80)	94.22-100.90%
Maintenance	89.02 (73)	82.26-95.79%

Table 3. Serum testosterone concentration and serum PSA concentration

	Testosterone (ng/dl)	PSA (ng/ml)
Baseline (mean±SD)	427.32±172.35	76.88±335.71
Week 4 (mean±SD)	35.54±95.09*	15.79±50.99*
Change from baseline	391.78±197.11	61.09±288.79
p-value <sup>†</sup>	<0.001	<0.001
Week 8 (mean±SD)	15.94±44.65*	5.68±17.65*
Change from baseline	411.38±180.65	71.20±324.73
p-value <sup>†</sup>	<0.001	<0.001
Week 12 (mean±SD)	12.42±21.00*	3.59±10.72*
Change from baseline	414.90±175.74	73.29±330.55
p-value <sup>†</sup>	<0.001	<0.001

\*Statistically significant difference for change from baseline, <sup>†</sup>Wilcoxon's signed rank test.

testosterone 농도가 50ng/dl 이하로 유지된 피험자는 73명 (89.02%)이었다 (95% CI 82.26-95.79%) (Table 2).

2) 혈중 testosterone 농도와 전립선특이항원 농도: 투여 전 혈중 testosterone 농도는 427.32±172.35ng/dl이었으며 4주, 8주, 12주 후 측정된 혈중 testosterone 농도는 각각 35.54±95.09ng/dl, 15.94±44.65ng/dl, 12.42±21.00ng/dl으로 투여 전에 비해 통계학적으로 유의하게 감소하였다 (p<0.001). 투여 전 혈중 전립선특이항원 농도는 76.88±335.71 ng/ml이었으며 4주, 8주, 12주 후 측정된 혈중 전립선특이항원 농도는 각각 15.79±50.99ng/ml, 5.68±17.65ng/ml, 3.59±10.72ng/ml으로 투여 전에 비해 통계학적으로 유의하게 감소하였다 (p<0.001) (Table 3).

**Table 4.** The percentage of patient whose PSA concentration was reached nadir

	% (n)	95% Confidential interval
Week 4	1.22 (1)	-1.16-3.60%
Week 8	4.88 (4)	0.22-9.54%
Week 12	8.54 (7)	2.49-14.58%
Maintenance	1.22 (1)	-1.16-3.60%

3) 혈중 전립선특이항원 농도가 최저치에 도달한 피험자의 비율: 혈중 전립선특이항원 농도가 최저치에 도달한 피험자는 4주, 8주, 12주 후 각각 1명 (1.22%), 4명 (4.88%), 7명 (8.54%)이었으며, 4주에 혈중 전립선특이항원 농도가 최저치에 도달한 후 12주까지 이 상태로 유지된 피험자는 1명 (1.22%)이었다 (Table 4). 혈중 전립선특이항원 농도가 최저치에 도달한 피험자 수가 10% 미만인 것은 시험약 투약기간인 3개월이 혈중 전립선특이항원 농도가 최저치에 도달하는데 필요한 기간보다 짧았기 때문이다.

**2. 안전성 평가**

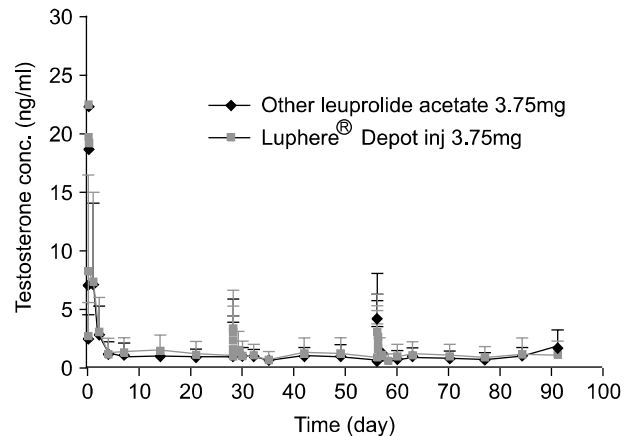
본 임상시험 참여에 동의한 후, 임상시험용 약물을 적어도 1회 이상 투여 받은 모든 피험자 (96명)를 대상으로 활력징후 및 실험실 검사 시행, 전신적인 자·타각 증상의 관찰을 통해 종합적으로 평가를 하였다.

임상시험 기간 동안, 전체 피험자 (96명) 중 이상반응이 발생한 피험자는 30명 (52건)이었다. 이상약물반응이 발생한 피험자는 15명 (29건)이었으나, 발생한 이상반응이 대부분 leuprolide acetate의 알려진 이상반응인 안면홍조, sGOT 상승, sGPT 상승,  $\gamma$ -GT의 상승, 근골격계 동통, 발기부전, 성욕감퇴, 배뇨장애, 발한이었으며, 대부분 증상이 경미하고 본 이상반응으로 시험을 중단한 경우는 한 건도 없었다. 중대한 이상반응은 5명 (5건)에서 발생하였다. 호흡곤란 2명 (2건), 병적 골절 1명 (1건), 흉막삼출 1명 (1건), 폐렴 1명 (1건)이 발생하였으나, 모두 시험약과 관련성이 없는 것으로 판단되었다.

이상반응 이외의 안전성 평가 항목 (활력징후, 실험실 검사치 등) 중 LDH만 투약 전후 임상적으로 유의하게 비정상 범위로의 변화를 보였다. LDH 상승은 leuprolide acetate의 알려진 이상반응이며 본 임상시험에서 시험약과 관련성이 있는 이상반응으로 보고된 환자가 1명도 없는 것으로 보아 임상적 의미는 없을 것으로 사료된다.

**고 찰**

Leuprolide acetate는 전세계적으로 널리 사용되고 있는



**Fig. 3.** Serum testosterone concentration in rats.

LHRH analog로서 과거에는 매일 leuprolide acetate 1mg을 피하주사 하였으나, 1980년대 생분해 폴리머를 이용해 1회 투여로 2주 이상 또는 1개월 동안 leuprolide가 지속적으로 방출되는 데포 제형을 만드는 방법이 Okada와 Yashiki에 의해 고안되었다.<sup>9</sup> 이후 1개월 데포 제형을 개발하기 위한 노력이 지속되었고, Takeda사에서 W/O/W emulsion-solvent evaporation 방법으로 1개월 데포 제형을 제조하게 되었다. 이 방법은 주성분인 leuprolide acetate와 젤라틴을 소량의 물에 녹인 후 poly (lactic/glycolic acid)가 녹아 있는 과량의 methylene chloride에 가하여 W/O emulsion을 제조한 후, 여기에 polyvinyl alcohol이 녹아 있는 용액을 가하여 제조된 W/O/W emulsion으로부터 유기용매를 제거하고 동결 및 가온 건조시켜 마이크로스피어를 얻는 방법이다.<sup>9</sup>

이러한 제조 방식은 제조 공정 중 독성이 강한 유기용매인 methylene chloride를 사용한다는 단점을 가지고 있다. 비록 제조공정 중 소량의 methylene chloride를 제거하는 과정이 포함되어 있으나, 완전 제거하지 못하기 때문에 안전성의 문제를 야기할 가능성이 있다. 또한 아나필락시스를 일으킬 수 있는 젤라틴이 함유되어 있으며 제조 공정이 복잡하다는 문제점을 안고 있다. 따라서 보다 안전하고 편리한 제조공정의 필요성이 대두되었고 새로운 대안으로 초음파 분무건조 방식으로 poly 마이크로스피어를 제조할 수 있는 방법이 제안되었다.<sup>10</sup>

루피어® 데포주 3.75mg (이하 루피어® 데포주)은 이러한 방식을 이용하여 methylene chloride를 사용하지 않고, 젤라틴을 함유하지 않은 leuprolide acetate 서방형 제제로, 기존에 개발된 leuprolide acetate 서방형 제제와 제조방식은 다르지만, 쥐를 이용한 전임상시험에서 혈중 testosterone 농도를 거세수준 이하로 유지하여 기존에 개발된 leuprolide acetate 서방형 제제와 동일한 약효를 나타냄을 이미 확인하였다

(Fig. 3, not published). 따라서, 본 임상시험은 전립선암 환자에서 루피어® 데포주의 유효성 및 안전성을 재확인할 목적으로 실시되었다.

서양인을 대상으로 한 Kuhn 등<sup>11</sup>의 연구에서 leuprolide acetate 3.75mg 12주 투여 후에 혈중 testosterone 농도가 거세수준 (50ng/dl) 이하로 유지되는 피험자의 비율 (%)은 88% 정도였다. 본 시험에서 혈중 testosterone 농도가 거세수준 이하로 유지되는 피험자의 비율 (%)은 루피어® 데포주 투여 4주, 8주, 12주 후 각각 90.24%, 96.34%, 97.56%였고, 4주부터 12주까지 testosterone 농도가 거세수준 이하로 유지된 피험자는 89.02%였다. 본 시험의 결과는 동일 성분, 동일 함량 제제에 대한 Kuhn 등<sup>11</sup>의 연구 결과와 큰 차이가 나지 않는다. 또한, LHRH analog 중 구조가 유사한 triptorelin에 대한 Heyns 등<sup>12</sup>의 연구에서 triptorelin 투여 4주, 8주 후 testosterone 농도가 거세수준 이하로 유지된 피험자는 각각 91.2%, 97.7%로 본 임상시험 결과와 유사하다.

Perez-Marreno 등<sup>3</sup>의 연구에서 혈중 전립선특이항원 농도는 leuprolide acetate 투여 6개월 후에 3.2ng/ml에 도달하여 전체 피험자의 95.7%가 정상치에 도달하였다. Heyns 등<sup>12</sup>의 연구에서 혈중 전립선특이항원 농도는 leuprolide acetate 투여 9개월 후에 1.1ng/ml에 도달하였다. 본 시험에서는 혈중 전립선특이항원 농도는 루피어® 데포주 투여 4주, 8주, 12주 후에 15.79ng/ml, 5.68ng/ml, 3.59ng/ml에 도달하였고, 혈중 전립선특이항원 농도가 최저치에 도달한 피험자의 비율 (%)은 시간 의존적으로 증가해 약물 투여 4주, 8주, 12주 후 각각 1.09%, 5.43%, 8.70%이었다. 혈중 전립선특이항원 농도가 최저치에 도달한 피험자가 10% 미만인 것은 약물 투여 기간인 12주가 혈중 전립선특이항원 농도가 최저치에 도달하는데 필요한 시간으로는 짧았던 것 때문으로 사료된다.

LHRH analog의 대표적인 이상반응은 홍조, 땀분비 증가, 성욕감소, 고환의 위축, 발기부전을 포함하여 혈중 testosterone을 감소시키는 치료효과와 관련되어 있다.<sup>13</sup> 본 임상시험 기간 동안 발생한 이상반응은 안면홍조, 땀분비 증가, 간기능 (sGPT, sGOT 및  $\gamma$ -GT) 수치 상승 등으로 이미 leuprolide acetate의 잘 알려진 이상반응들 뿐이었다.

## 결 론

본 임상시험에서 루피어® 데포주 (leuprolide acetate 3.75 mg)의 투여로 testosterone 농도가 거세수준 이하로 유지하는 피험자의 비율은 이미 개발되어 시판되고 있는 leuprolide acetate 서방형 제제와 유사하였다. 또 보고된 이상 반응은 기존에 보고된 것과 동일하였다. 따라서 루피어® 데포주

는 전립선암 치료제로서 유용한 약물로 판단된다.

## REFERENCES

1. Analysis of Cancer Patients 2006. National Health Insurance Corporation.
2. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer: effect of castration, estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7
3. Perez-Marreno R, Chu FM, Gleason D, Loizides E, Wachs B, Tyler RC. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 2002;24:1902-14
4. Neri RO, Monahan MD, Meyer JG, Afonso BA, Tabachnick IA. Biological studies of an antiandrogen (SH-714). *Eur J Pharmacol* 1967;1:438-44
5. Matsuo H, Baba Y, Nair RM, Arimura A, Schally AV. Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1971;43:1334-9
6. Burgus R, Butcher M, Ling N, Monahan M, Rivier J, Guillemin R, et al. Molecular structure of the hypothalamic factor (LRF) of ovine origin monitoring the secretion of pituitary gonadotropic hormone of luteinization (LH). *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1971;273:1611-13
7. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Seguin C, Pelletier G, Kelly PA, et al. Antifertility effects of LHRH agonists in the male. *J Androl* 1980;1:209-28
8. Plosker GL, Brogden RN. Leuprorelin. A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic cancer, endometriosis, and other sex hormone-related disorders. *Drugs* 1994; 48:930-67
9. Okada H. One and three month release injectable microspheres of the LH-RH superagonist leuprorelin acetate. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;28:43-70
10. Freitas S, Merkle HP, Gander B. Ultrasonic atomisation into reduced pressure atmosphere-envisaging aseptic spray-drying for microencapsulation. *J Control Release* 2004;95:185-95
11. Kuhn JM, Abourachid H, Brucher P, Dutres JC, Fretin J, Jaupitre A, et al. A randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 1997;32:397-403
12. Heyns CF, Simonin MP, Grosgrain P, Schall R, Porchet HC. For the South African Triptorelin Study Group: comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003;92:226-31
13. Wechsel HW, Zerbib M, Pagano F, Coptcoat MJ. Randomized open labelled comparative study of the efficacy, safety and tolerability of leuprorelin acetate 1M and 3M depot in patients with advanced prostatic cancer. *Eur Urol* 1996;30:7-14