

중등도 구토유발성 약물요법제로 인한 오심 및 구토의 예방에 있어서 정맥주사용 Granisetron과 정맥주사용 Ondansetron 및 경구용 유지요법의 제 3상 비교임상시험

연세대학교 의과대학 암센터¹, 암연구소², 내과학교실³, 외과학교실⁴

박준오^{1,2,3} · 정현철^{1,2,3} · 윤용석³ · 강웅철³ · 이상학³
정희철³ · 조재용^{1,2,3} · 라선영^{1,2,3} · 이종인^{1,2,3} · 유내춘^{1,2,3}
김주항^{1,2,3} · 노재경^{1,2,3} · 민진식^{1,2,4} · 김병수^{1,2}

= Abstract =

A Comparative Study of Intravenous Granisetron Versus Intravenous/Oral Ondansetron in the Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Moderately Emetogenic Chemotherapy

Joon Oh Park^{1,2,3}, Hyun Cheol Chung^{1,2,3}, Yong Seok Yoon³, Woong Chol Kang³, Sang Hak Lee³,
Heui Cheul Chung⁴, Jae Yong Cho^{1,2,3}, Sun Young Rha^{1,2,3}, Chong In Lee^{1,2,3}, Nae Choon Yoo^{1,2,3},
Joo Hang Kim^{1,2,3}, Jae Kyung Roh^{1,2,3}, Jin Sik Min^{1,2,4} and Byung Soo Kim^{1,2}

Yonsei Cancer Center¹, Institute for Cancer Research²,
Department of Internal Medicine³, Department of General Surgery⁴
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Nausea and vomiting are common and the most distressing side effects of cancer chemotherapy. As these symptoms can cause emotional instability and malnutrition from poor oral intake, which further lead to decrease the effect of chemotherapy, it is important to prevent emesis adequately and effectively. Ondansetron is a selective 5-HT₃ receptor antagonist and is reported to be effective in preventing cisplatin-induced emesis. Granisetron is a potent and the most selective 5-HT₃ receptor antagonist currently available. We conducted a prospective, randomized, open, single center, parallel group study to compare the antiemetic effect and safety of granisetron versus ondansetron in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. From December 1994 to May 1995, 65 consecutive patients who planned to receive moderately emetogenic chemotherapy (80 to 100 mg/m² of cisplatin or 40 mg/m² of doxorubicin) were enrolled in this study. Granisetron was administered intravenously prior to chemotherapy at a dose of 3 mg, and up to two doses of granisetron could be administered as rescue therapy within the first 24 hour period. Ondansetron 8mg was given intravenously prior to chemotherapy followed by 2 more doses at 8 and 16 hours after chemotherapy. Finally, we evaluated 63 patients (32 receiving granisetron and 31 receiving ondansetron). In the first 24 hours after chemotherapy, com-

plete and major response were achieved in 78.1 % of patients receiving granisetron and 74.2 % of patients receiving ondansetron ($P=0.7163$). There were also no differences in the control of delayed nausea and vomiting between two groups (56.3% vs 45.2%, $P=0.3826$). There were no differences in percentages of patients who received rescue therapy across the treatment groups: 31.5% for granisetron vs. 45.2% for ondansetron during the study ($P=0.3803$). During the first 24 hours following chemotherapy, there were no differences in time to first episodes of nausea (granisetron 14 hours 20 minutes vs ondansetron 13 hours) and vomiting (granisetron 20 hours vs ondansetron 19 hours 20 minutes) between two groups. There were no significant adverse effects or toxicities with these antiemetics. We concluded that single dose granisetron was as effective in prophylaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy as triple doses of ondansetron and oral maintenance combination. For the non-responders to granisetron, combination of granisetron with other antiemetics of different action mechanism or maintenance granisetron trials are warranted.

Key Words: Chemotherapy-induced emesis, Granisetron, Ondansetron

서 론

오심과 구토는 항암약물요법을 시행받는 환자들이 겪는 부작용중 가장 고통스러운 증상중 하나이다. 오심 및 구토에 의한 식이섭취의 감퇴는 영양상태가 불량해질 뿐 아니라, 심리적으로 불안정한 상태를 유발하게 되어 환자의 일상생활에 악영향을 주고, 중요한 정신적 문제를 일으킨다^{1,2)}. 뿐만 아니라 구토의 조절 실패시 환자의 20~50%에서 계획된 치료의 중단 및 연기를 초래하게 된다. 따라서 항암약물요법에 의해 유발되는 오심과 구토를 적절히 예방하고, 조절하는 것이 삶의 질 향상 뿐 아니라, 항암약물요법의 효과를 향상시키는 중요한 요인이 된다³⁾. 오심과 구토의 발생 기전으로는 항암제에 의해 dopamine 수용체가 풍부한 대뇌의 화학 수용체 자극대(chemoreceptor trigger zone)를 자극하고, 그 결과 연수에 위치한 구토중추(nucleus tractus solitarius)를 자극하는 것으로 알려져 왔다⁴⁾. 실제로 dopamine 수용체의 길항제인 metoclopramide를 사용하여 40~60%의 환자에서 항구토 효과가 있었으나, 그 효과는 제한적이였다^{5,6)}. 또한, 일부 환자들에서 고용량의 metoclopramide를 사용하였을 경우 심한 추체외로 증상과 진정 작용이 발생하여 고용량 사용에 어려움이 있었다⁷⁾. 이외에도 과거로부터 오심과 구토를 효과적으로 예방하거나 조절하기 위한 시도로 phenothiazine, anti-

histamine, corticosteroid 등의 단독 혹은 복합요법이 사용되었다^{8,9)}.

최근에는 dopamine이외에 serotonin이 구토를 유발하는 매개물질로 제시되었다^{10,11)}. Serotonin은 중추 및 말초 신경계에, 특히 상부위장관의 미주신경 말단에 풍부하게 존재하며, 장점막의 enterochromaffin cell에도 광범위하게 존재함이 밝혀졌다¹²⁾. 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) 수용체 역시 미주신경의 말단 및 enterochromaffin cell에 풍부하게 존재한다. 항암약물요법에 의한 구토 유발시, serotonin이 작용하는 일차적인 장소는 중추신경계보다는 말초의 위장관 점막층에 존재하는 5-HT₃ 수용체이다¹¹⁾. 따라서, 최근 구토 유발의 새로운 기전으로 장점막의 enterochromaffin cell에서 유래된 serotonin이 미주신경의 말단 구심성 신경섬유에 존재하는 5-HT₃ 수용체를 자극하여 구심성 신경섬유의 탈분극을 유발하고, 이 신호가 대뇌의 연수에 존재하는 구토중추를 자극하여 구토가 유발됨이 강력히 제시되었다^{3,11)}. 아울러 2차적으로 serotonin이 대뇌의 구토중추에 존재하는 5-HT₂ 수용체를 직접 자극하기도 한다. 그외의 다른 기전으로 신경말단 및 대뇌의 구토중추에 존재하는 5-HT₂ 수용체이외에도 처친화력의 serotonin 자가수용체가 enterochromaffin cell에 존재한다고 알려져 있다¹³⁾. 이 자가수용체는 평상시에는 비활성화 상태로 존재하나, 항암약물요법에 의해 serotonin의 분비량이 증가하면 활성화되어 seroto-

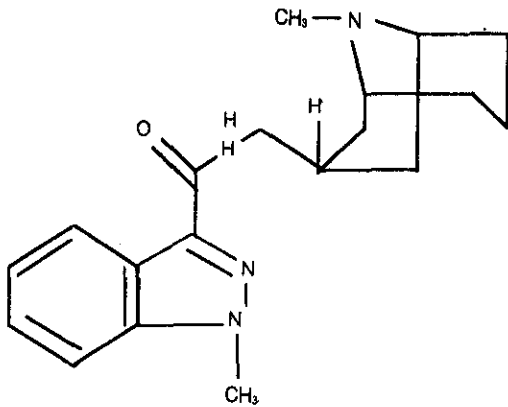


Fig. 1. Structure of granisetron(Kytiril®).

nin에 의해 자극되어 대뇌의 구토 중추로 신호가 전달된다. 이러한 배경으로 ondansetron이 선택적 5-HT₃ 수용체의 길항제로 개발되었으며¹⁴⁾, 특히 추체의로 증상 등의 부작용이 거의 없으면서 고용량의 metoclopramide에 비해 탁월한 항구토 작용이 있어¹⁵⁾, cisplatin에 의한 구토를 약 70~80% 정도 조절함이 보고되었다^{16), 17)}.

Granisetron은 최근에 개발된 선택적 5-HT₃ 수용체 길항제로 indazole 구조를 포함하고 있으며(Fig. 1), 전임상 동물실험에서 ondansetron에 비해 약 4,000~40,000배 정도 보다 선택적으로 5-HT₃ 수용체에 결합하며, 항구토 효과도 5배 이상임이 밝혀졌다¹⁴⁾. Granisetron은 cisplatin을 사용하는 환자들을 대상으로 한 placebo군과의 비교임상시험에서 첫 24시간 동안 placebo군에서 약 7%의 환자만이 구토가 조절되었던 것에 비해, 약 93%(13/14)환자에서 구토가 조절되었다¹⁸⁾. 또한, 기존에 널리 사용되는 chrolopro-mazine과 dexamethasone, metoclopramide와 dexamethasone 등과의 제3상 비교 임상시험에서 탁월한 항구토 효과가 있음이 입증되었을 뿐 아니라 (70% vs 40%)^{19), 20)}, granisetron 사용군에서는 추체의로 증상이나 진정작용이 거의 없어 환자들이 더 선호하였다^{3), 21), 22)}.

본 연구에서는 이러한 granisetron의 제 1, 2, 3 상 임상연구 결과에 기초하여 중등도 이상의 오심과 구토를 유발하는 항암약물치료시에 granisetron 1회 단독정주와 ondansetron 3회정주 및 경구유지요법의

효과 비교를 위한 제 3 상 임상시험을 시행하였다.

대상 및 방법

1) 대상환자 및 선정기준

대상환자는 1994년 12월부터 1995년 5월까지 연세 암센터에 입원한 환자들 중 중등도 이상의 오심 및 구토를 유발하는 용량인 80~100 mg/m²의 cisplatin이나 40 mg/m²의 adriamycin을 주축으로 하는 항암약물을 투여받기로 예정된 환자들을 대상으로 하였다. 대상환자들의 선정기준은 ① 18세 이상의 남환자로 병리학적으로 암이 확진되고, ② 이전에 항암약물치료를 투여받은 적이 없거나, 최소 1개월이전에 약물치료를 시행하고 그 이후에 오심과 구토가 발생하지 않은 환자, ③ ECOG기준 수행능력도 2이하인 환자, ④ 예상수명이 2개월이상인 환자로, 피험자 본인 혹은 보호자가 본 연구에 참가하기로 서면 동의한 환자를 대상으로 하였다. 또한, 제외기준으로는 ① 중대한 간기능 혹은 신기능 이상이 있는 환자(간기능 검사치가 정상범위 상한치의 4배를 초과, 혹은 혈청 크레아티닌치가 정상범위 상한치의 2배를 초과), ② 항암약물요법 투여전 1주 이내에 중등도 이상의 오심 및 구토를 경험한 환자, ③ 활동성 소화성 궤양 환자, ④ 아급성 폐색이나 구토를 유발할 가능성이 있는 위부 압박이나 위장관내 종양이 있는 환자, ⑤ NYHA 분류상의 3 등급이상의 울혈성 심부전 환자, ⑥ 시험기간중(제 0~6 일) 다른 항구토제를 투여받을 예정인 환자, ⑦ 시험기간중(제 0~6 일) 방사선 요법을 병용할 예정인 환자, ⑧ 임부, 수유부, 혹은 5-HT₃ 수용체 길항제에 대해 과민반응이 있는 환자, ⑨ 시험기간중 전망증을 유발할 수 있는 양의 benzodiazepine계 약물, 항정신성 약물, 항정신병 약물을 복용 예정인 환자, ⑩ 기타 본 연구의 지시사항을 준수하지 않거나 준수할 능력이 없다고 판단되는 환자 등으로 정하였다. 모든 환자들은 임상시험이 시행되기 전에 환자 또는 그 보호자들에게 본 임상시험의 목적, 예상되는 결과 및 부작용 등을 충분히 설명후 자발적으로 본 임상시험에 참여하겠다는 서면동의를 받았다.

2) 시험설계 및 방법

본 임상시험은 제충적 무작위화법에 의해 cispla-

- Granisetron vs. Ondansetron -

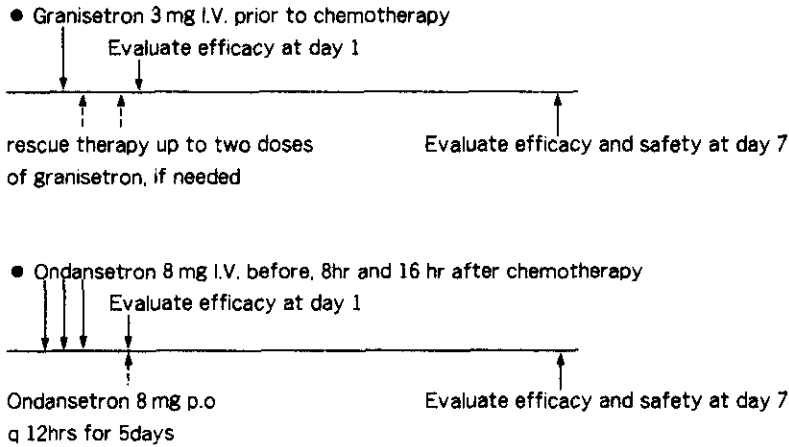


Fig. 2. Study scheme.

tin을 포함하는 병용요법과 adriamycin을 포함하는 병용요법을 사용하는 환자들을 각각 무작위 추출하였으며, 전향적인 공개 제 3 상 비교시험으로 연세암센터 단일기관에서 시행되었다. 시험약물인 정맥주사용 granisetron 및 비교약물인 ondansetron은 한독약품(주)을 통하여 스미스칼라인비침 코리아가 무상으로 공급하였다. 선정기준에 적절한 대상환자들을 대상으로 시험개시일 14일전부터 적격환자를 스크리닝하여 서면동의후 granisetron 투여군 및 ondansetron 투여군으로 무작위 배정하였다.

Granisetron 군에서는 granisetron 3 mg/3 ml 을 총용적이 15 ml가 되도록 멸균생리식염수에 희석시킨 후 30초에 걸쳐 항암약물요법제의 투여개시 5분 전까지 정맥내로 주입하였다. 첫 24시간동안 오심이나 구토가 조절되지 않은 경우 구제요법으로 granisetron 3 mg을 2회까지 추가로 더 투여하였다. Ondansetron 군에서는 ondansetron 8 mg을 항암약제 투여직전과 8시간후, 16시간후 3회 투여하였고, 모든 환자들에게 약물요법 24시간후부터 경구용 ondansetron 8 mg을 12시간 간격으로 5일간 총 10회 투여하였다. 두 군에서 첫 24시간 후에 급성 구토에 대한 효과를 평가하였고, 약물투여 7일째 지연성 구토에 대한 효과 및 안정성을 평가하였다(Fig 2). 오심과 구토가 조절되지 않는 환자들을 대상으로 한 구제요법으로는 추가 용량의 granisetron 혹은 ondansetron을 투여하거나, dexamethasone을 단독 혹은 병용 투여하였다.

3) 평가기준

모든 환자들은 임상시험이 진행되는 동안 입원하여 매일 오심의 정도, 구토 횟수, 부작용 등을 미리 나누어 준 일기에 직접 기록하게 하였고, 관찰자가 확인하여 granisetron과 ondansetron의 유효성을 평가하였다. 평가기준으로는 ① 약물요법 시작후 24시간동안 구토를 경험하지 않았고, 경증이하의 오심이 발생하였거나 구제요법제를 투여하지 않은 경우는 complete response, ② 약물요법 시작후 24시간동안 구토가 1회 발생하였거나, 중증 이상의 오심을 경험한 환자가 구제요법을 시행하여 조절된 경우를 major response, ③ 약물요법 시작후 24시간동안 오심의 발생유무에 관계없이 구토가 2~4회 발생한 경우는 minor response, ④ 약물요법 시작후 24시간동안 오심의 발생유무와 상관없이 구토가 5회이상 발생하였으나, 다른 이유로 중도 탈락하지 않은 경우는 치료실패 (failure)로 정의하였다. 또한, 오심은 그 정도에 따라 ① 일상생활에 전혀 지장이 없는 경우는 경증(mild), ② 일상생활에 방해가 되는 경우는 중등도(moderate), ③ 일상생활을 수행할 수 없는 경우는 중증(severe)으로 정의하였다. Complete response와 major response를 합하여 구토가 조절된 것으로 정의하였다.

4) 통계분석

본 시험은 검정력 80%, 유의수준 0.05의 양측검정

을 통해 유효율차이 15%검출을 목표로 하였다. 모든 데이터는 일람표(관찰값도표, 평균과 표준편차)로 나타내었으며, 시험약물을 투여한 모든 환자를 대상으로 인구 통계학적 자료와 안정성 자료를 요약하여 도표로 나타내고 평가가능한 모든 환자들을 대상으로 유효성 자료를 도표로 나타내어 분석하였다.

양군간의 비교는 일차적으로 항구도 효과, 이차적으로 안전성을 비교하였다. 각값의 유의성 비교는 카이제곱 검정법, Student t-test, log-rank test로 시행하였다.

결 과

1) 대상환자의 임상적 특징

본 제 3 상 임상시험에는 총 65명의 환자가 등록되었다. 이들중 granisetron군이 33명, ondansetron군이 32명이었다. 성비상 granisetron군은 남자와 여자가 각각 16명, 17명이었고, ondansetron군은 남자와 여자가 각각 20명, 12명이었다($P=0.2595$). 나이의 중앙값은 granisetron군이 53세(범위: 25~66

Table 1. Patients characteristics

	Granisetron	Ondansetron	P value
Number of enrolled patients	33	32	
Number of evaluable patients	32	31	
Sex			0.2595
Male	16	20	
Female	17	12	
Age(year)			0.9370
Median	53	53	
Range	25~66	18~73	
ECOG performance status			0.7709
0	4	0	
1	22	28	
2	7	4	
Primary tumor			0.8718
Head and neck	9	7	
Stomach	7	9	
Esophagus	1	2	
Colon, rectum	5	6	
Breast	5	4	
Cervix of uterus	2	0	
Lung	1	1	
Others	3*	3 ⁺	
Chemotherapy			0.7011
Cisplatin-based	28	26	
80 mg/m ²	3	4	
100 mg/m ²	25	22	
Adriamycin-based	5	6	
Previous chemotherapy history			0.4883
Naive	28	25	
Yes	5	6	

* GB cancer(1), pancreatic cancer(1), bladder cancer(1)

⁺ adrenal cancer(1), soft tissue sarcoma(2)

색), ondansetron군이 53세(범위: 18~73세)였다($P=0.9370$). 양군의 ECOG 수행능력은 granisetron군과 ondansetron군에서 ECOG 0 이 각각 4명과 0명, ECOG 1이 22명과 28명, ECOG 2가 7명과 4명이었다($P=0.7709$). 원발암은 granisetron과 ondansetron군에서 두경부암이 각각 9명과 7명, 위암이 7명과 9명, 식도암이 1명과 2명, 대장 및 직장암이 5명과 6명, 유방암이 5명과 4명, 자궁경부암이 2명과 0명, 폐암이 각각 1명씩이었다. 그 외에 granisetron군에 담낭암, 췌장암, 방광암이 각 1명씩 있었고, ondansetron군에 부신암 1명과 육종 2명이 있었다($P=0.8718$). Cisplatin이 주축이 된 약물요법을 사용한 환자는 각각 28명과 26명이었고, adriamycin이 주축이 되는 약물요법을 사용한 환자는 각각 5명과 6명이었다($P=0.7011$). Granisetron군에서 과거에

항암제를 사용하지 않은 사람과 사용한 사람은 각각 28명과 5명이었고, ondansetron군에서는 25명과 6명이었다($P=0.4883$)(Table 1).

Cisplatin 혹은 adriamycin에 병용하여 투여된 약제들로는 cisplatin이 주축이 되는 병용요법으로 FP (5-FU+cisplatin), FEP(5-FU+VP-16+cisplatin), EP(VP-16+cisplatin) 등이 있었고, adriamycin이 주축이 되는 병용요법으로는 FAC(5-FU+adriamycin+cyclophosphamide, FAM(5-FU+adriamycin+mitomycin-C) 등이 있었다(Table 2). 양군에서 FP는 granisetron군 16명, ondansetron군 14명에서 사용되었고, FEP는 각각 11명과 9명, EP는 각각 1명과 2명에서 사용되었다. Cisplatin이 주축이 되는 병용요법을 사용한 환자들에서 80 mg/m^2 의 cisplatin이 투여된 환자는 granisetron군과 ondansetron군에서 각각 3명과 4명이었고, 100 mg/m^2 의 cisplatin이 투여된 환자는 각각 25명과 22명이었다. 또한, FAC는 각각 3명과 3명, FAM은 각각 2명과 2명에서 사용되었다. Adriamycin이 투여된환자에서는 모두 40 mg/m^2 의 adriamycin이 투여되었다. Ondansetron군에서 한명은 5-FU+cisplatin+MMC, 또 한명은 adriamycin+DTIC가 사용되었다.

Table 2. Concomittent chemotherapeutic agents administered

	Granisetron	Ondansetron
FP	16	14
FEP	11	9
EP	1	2
FAC	3	3
FAM	2	2
Others*	0	2

FP: 5-FU, DDP

FEP: 5-FU, VP-16, DDP

EP: VP-16, DDP

FAC: 5-FU, ADR, Cytosan

FAM: 5-FU, ADR, MMC

* ADR+DTIC, FPM: 5-FU, DDP, MMC

2) 항구토 효과

등록된 총 65명의 환자중 총 63명에서 평가가능하였다(granisetron 군 32명, ondansetron 군 31명). 평가에서 제외된 두명중 한명은 평가를 거절하였고, 또 한명은 응급 방사선 치료로 인해 평가에서 제외되었다(Table 3). 항암제 투여 첫 24시간 동안

Table 3. Efficacy of granisetron and ondansetron in the prevention of acute and delayed emesis

	First 24 hours*		Day 1-Day6 ⁻	
	Granisetron(%)	Ondansetron(%)	Granisetron(%)	Ondansetron(%)
Complete response	20(62.5)	15(48.4)	11(34.3)	10(32.3)
Major response	5(15.6)	8(25.8)	7(21.9)	4(12.9)
Minor response	4(12.5)	7(22.6)	9(28.1)	12(38.7)
Treatment failure	3(9.4)	1(3.2)	5(15.6)	5(16.1)

* $P=0.6253$

⁻ $P=0.8302$

complete response를 보인 환자는 granisetron군에서 32명중 20명(62.5%), ondansetron군에서 31명중 15명(48.4%)이었고, major response를 보인 환자는 각각 32명중 5명(15.6%)과 31명중 8명(25.8%)이었다. 항암제 투여 24시간후부터 제 6일까지 complete response를 보인 환자는 granisetron군에서 32명중 11명(34.4%), ondansetron군에서 31명중 10명(32.3%)이었고, major response를 보인 환자는 각각 32명중 7명(21.9%)과 31명중 4명(12.9%)이었다. 이상의 결과로 급성 구토가 조절된 환자는 granisetron군이 78.1%, ondansetron군이 74.2%였고($P=0.7163$), 지연성 구토가 조절된 환자는

granisetron군이 56.3%, ondansetron군에서 45.2%였다($P=0.3826$)(Fig. 3).

3) 구제요법

오심과 구토가 조절되지 않는 환자들을 대상으로 한 구제요법을 시행하였는데, 첫 24시간내에 구제요법을 시행한 환자는 granisetron군이 5명(15.6%), ondansetron군이 5명(16.1%)이었다. Granisetron군에서 2명에게는 추가용량의 granisetron 3mg이 투여되었고, 3명에게는 dexamethasone이 투여되었다. 또한, ondansetron군에서 ondansetron과 dexamethasone이 단독 혹은 병용 투여되었다(Table 4). 입

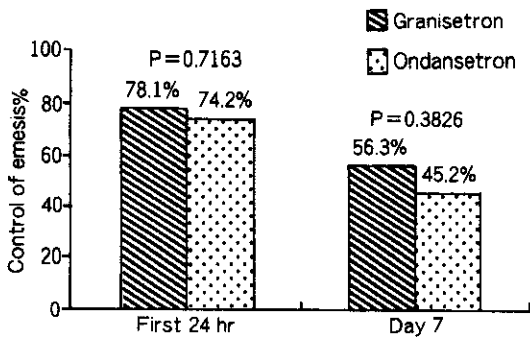


Fig. 3. Control of acute and delayed emesis: granisetron vs ondansetron.

Table 4. Use of rescue therapy during the study

	First 24 hours	Day 1-Day 6
Granisetron group(n=32)	5*(15.6%)	9†(28.1%)
Ondansetron group(n=31)	5‡(16.1%)	14§(45.2%)

$P=0.8435$

* another dose of granisetron+dexamethasone(2), dexamethasone only(3)

† dexamethasone only.

‡ another dose of ondansetron(2), or another dose of ondansetron+dexamethasone(3)

§ another dose of ondansetron(7), dexamethasone only(3), or another dose of ondansetron+dexamethasone(4)

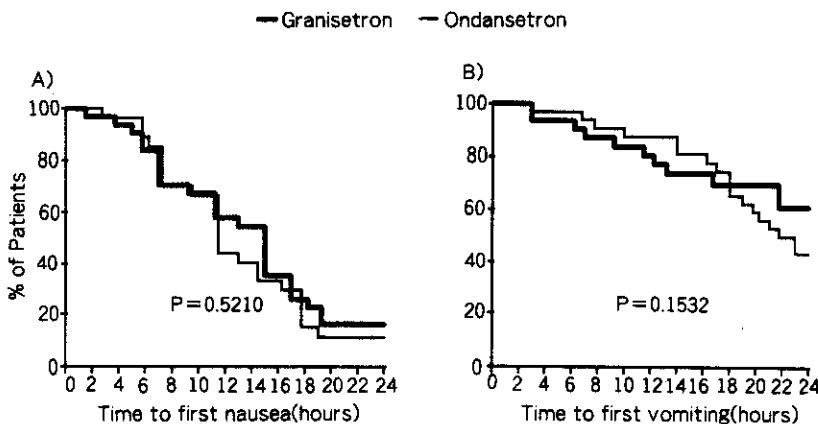


Fig. 4. Time to first incidences of A) nausea, and B) vomiting during the first 24 hours following chemotherapy.

Table 5. Adverse effects of granisetron and ondansetron

	Granisetron (n=32)	Ondansetron (n=31)
Constipation	4(12.5%)	3(9.7%)
Headache	3(9.4%)	1(3.2%)
Indigestion	0	1(3.2%)
Diarrhea	1(3.1%)	0
Decreased appetite	0	1(3.2%)
Agitation	0	0
Somnolence	0	0

상시험기간 동안 granisetron군과 ondansetron군에서 각각 31.5%과 45.2%의 환자에게 구제요법이 시행되었으며($P=0.3803$), 구제요법을 사용한 환자들은 모두 증상이 호전되었다.

4) 첫 오심 및 구토 발생 시간

양군에서 항암제가 투여된 후 첫 24시간동안 처음으로 오심을 경험하기까지의 시간은 granisetron군이 평균 14시간 20분, ondansetron군이 13시간이었으며($P=0.4534$), 첫 24시간동안 처음으로 구토를 경험할 때까지의 시간은 granisetron군이 평균 20시간, ondansetron군이 19시간 20분이었다($P=0.1732$) (Fig. 4).

5) 안정성평가

양군에서 두통, 변비 등이 가장 흔한 부작용으로, granisetron군에서는 각각 12.9%, 9.7%, ondansetron군에서는 각각 9.4%, 6.3%였다. 이러한 증상들은 대중적인 치료로 큰 문제없이 호전되었으며, 추체외로 증상 등은 한예에서도 관찰되지 않았다(Table 5). 말초혈액검사, 혈청전해질검사, 간기능 및 신기능의 추적검사 결과 특이한 변화는 관찰되지 않았다. 일부 환자들에서 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소 등의 혈액학적이상이나 전해질의 불균형이 관찰되었으나, 이것은 시험약제에 의한 부작용은 아니었고, 항암약물요법에 의한 것으로 판단되었다.

고 찰

현재 5-HT₃ 수용체 길항제로는 ondansetron,

granisetron 및 tropisetron 등이 개발되어 임상적으로 유용하며, 전임상 동물실험을 통하여 각 약제의 약리학적 특성이 밝혀져 있다²³⁾. 각 5-HT₃ 수용체 길항제간에는 선택적으로 5-HT₃ 수용체에 결합하는 정도, 약효의 강도, 약용량과 효과와의 관계, 약효지속시간 등에 차이가 있으며, 이중 granisetron 및 tropisetron이 가장 먼저 개발된 ondansetron에 비해 약리학적으로 좀 더 우수한 것으로 알려져 있다^{3,14)}. 최근에 진행된 5-HT₃ 수용체 길항제 사이의 제3상 비교 임상시험들의 목적은 이러한 각 약제간의 약리학적 차이가 항구토 효과, 안정성 및 환자의 선호도 등에 미치는 영향을 임상적으로 검정하여, 임상적 유효성을 비교하고자 하는데 있다. 그러나, 각 5-HT₃ 수용체 길항제들의 항구토 효과는 여러 저자들에 따라 다양하게 보고되고 있는데, 이는 각 임상시험마다 대상이 되는 환자의 특성 및 환자수, 투여된 항암제의 구토유발 정도 및 용량, 병용투여된 항암제의 종류, 효과판정의 기준, 구제요법으로 사용된 약제의 종류 등이 상이하기 때문이다²⁴⁾. 따라서, 항구토 효과의 결과를 직접 비교할 수 없으며, 해석하는데 어려움이 있다.

5-HT₃ 수용체 길항제들간의 항구토 효과 비교를 위한 제3상 임상시험은 크게 cisplatin이 포함되지 않은 항암요법이 투여된 환자들을 대상으로 하였거나, cisplatin이 주축이 되는 병용요법이 투여된 환자들을 대상으로 시행되었다^{21,25)}. 최초로 Bonnetterre과 Hecquet²⁶⁾은 cisplatin이 포함되지 않은 중등도 구토 유발성 항암요법이 투여된 175명의 환자들을 대상으로 한 granisetron(3 mg 정주)과 ondansetron(8 mg 정주+8 mg 2일간 배 8시간마다 경구투여)의 제3상 임상시험에서 각각 45% 및 52%의 환자에서 급성 구토가 예방되어 항구토 효과에 차이가 없음을 보고하였다. 또한, Jantunen등²⁷⁾은 역시 cisplatin이 포함되지 않은 중등도 구토 유발성 항암요법이 투여된 160명의 환자들을 대상으로 한 granisetron(3 mg 정주), ondansetron(8 mg 정주) 및 tropisetron(5 mg 정주)의 제3상 임상시험에서 각각 80.0%, 68.5% 및 74.6%의 환자에서 급성 구토가 조절되었고(granisetron vs tropisetron, $P<0.05$; granisetron vs ondansetron, $P<0.01$), 환자의 선호도는 granisetron이 투여된 환자가 41.5%, ondansetron이 16.9%로 granisetron에서 보다 높았다.

Cisplatin이 주축이 되는 항암요법을 투여한 환자들을 대상으로 시행된 비교 연구는 지금까지 6종류의 보고가 있다. Noble등²⁸⁾이 최초로 cisplatin이 투여된 359명의 환자들을 대상으로 한 granisetron(3 mg 정주)와 ondansetron(8 mg 정주) 매 8시간 3회투여)의 비교임상시험에서 급성 구토는 각각 91.5%와 89.1%, 지연성 구토 (제 5 일째 평가)는 각각 39.2%와 37.3%의 환자에서 조절되어 granisetron 1회요법과 ondansetron 3회요법의 항구토 효과가 동일함으로 보고하였다. 그리고, 2회의 항암요법이 끝난 후 시행된 환자의 선호도 평가에서는 granisetron이 ondansetron보다 더 우수하였다(34.0% vs 25.6%, $P=0.048$). 그러나, 이 연구는 저용량(15 mg/m²)의 cisplatin이 5일간 연속 투여된 환자들만을 대상으로 하였다. 또한, Ruff 등²⁹⁾ 및 Marrani 등³⁰⁾은 50 mg/m² 이상의 cisplatin이 투여된 환자들을 대상으로 한 다기관 공동연구에서 granisetron 3 mg의 단독 정주로 56~72%, ondansetron 8 mg을 8시간 간격으로 세번, 총 24 mg 정주로 59~67%의 환자에서 항구토 효과가 있어 동일한 효과가 있음을 보고하였다. 최근에는 비교적 고용량의 cisplatin이 투여된 환자들을 대상으로 하여 granisetron과 ondansetron의 비교 임상연구가 진행되었는데, Matovani 등³¹⁾ 및 Gebbia 등³²⁾은 70~80 mg/m² 이상의 cisplatin이 투여된 환자에서도 granisetron(3 mg)과 ondansetron(24 mg)의 투여로 각각 49~72%와 52~65%의 환자에서 항구토 효과가 있음을 보고하였다. 또한, granisetron과 ondansetron을 투여 받은 환자의 각각 36%와 39%에서 지연성 구토가 예방되었다³²⁾. 가장 최근에 시행된 다기관 제 3 상 임상시험에서는 60 mg/m² 이상의 cisplatin(평균 약 80 mg/m²)이 투여된 994명의 환자들을 대상으로 시행되었다²⁴⁾. 각 군은 10 µg/kg 및 40 µg/kg의 granisetron이 투여된 군과 0.15 mg/kg의 ondansetron이 하루 세번 투여된 군으로 무작위 추출되었고, 각 군에서 첫 24시간 동안 각각 47%, 48% 및 51%의 환자에서 구토가 예방되었다. 그러나, 100 mg/m² 이상 고용량의 cisplatin이 투여된 환자군에서는 각각 38%, 37% 및 35%에 환자에서 구토가 예방되었다. 또한, 이 연구에서 모든 군에서 약 40%의 환자들에게 metoclopramide, dexamethasone 및 diphenhydramine 등의 구제요법

이 시행되었으며, 구제요법이 시행된 횟수에는 각 군에 차이가 없었다.

이상의 임상연구들에 의하여 granisetron(3 mg) 1회요법과 ondansetron(8 mg) 3회요법 (혹은 24 mg 1회 요법)은 동일한 항구토 효과가 있음이 입증되고 있다³⁾. 최근에는 granisetron의 항구토 효과를 증강시키기 위하여 용량을 변화시키거나³³⁾, 다른 기전의 항구토제와의 병용요법이 시도되었다^{23,34)}. Cisplatin이 포함되지 않은 중등도 구토유발성 항암제가 투여된 408명의 환자들을 대상으로 한 제 3 상 임상시험에서 granisetron과 dexamethasone의 병용요법으로 92.6%의 환자에서 항구토 효과가 있어, dexamethasone(70.6%) 혹은 granisetron(72.3%) 단독 투여에 비하여 이들 약제의 병용으로 더 효과적으로 약물요법으로 인한 오심과 구토를 예방할 수 있음을 시사하였다³⁵⁾.

본 연구는 제 3 상 비교연구로 중등도 이상의 구토유발 항암제투여시에 granisetron 1회요법과 ondansetron 3회요법 및 경구용 유지요법과의 급성 및 지연성 항구토 효과를 비교하기 위하여 시행되었다. 특히 granisetron은 동물실험에서 밝혀진 바대로 ondansetron에 비해 5-HT₃ 수용체에 더 선택적으로 작용하고, 작용 시간도 2배이상 길기 때문에 granisetron 3 mg의 1회요법으로도 급성 구토의 예방 뿐만 아니라, 지연성 구토의 예방에 있어서도 기존에 널리 이용되는 ondansetron 3회요법 및 경구용 유지요법과 동일한 항구토 효과가 있을 것으로 기대하였다. 또한 본 연구에서는 다른 연구들과는 달리 80 mg/m² 혹은 100 mg/m²의 고용량 cisplatin 및 40 mg/m²의 adriamycin을 사용한 환자들만을 대상으로 하였으며, 이러한 용량에서는 granisetron 1회요법과 ondansetron 3회요법 및 경구용 유지요법을 비교한 연구가 현재까지 시도된 적이 없다. 본 연구 결과 급성 구토가 조절된 환자(complete + major responder)는 granisetron군이 78.1%, ondansetron군이 74.2%였고, 지연성 구토가 조절된 환자는 granisetron군이 56.3%, ondansetron군에서 45.2%로 이전의 보고들과 동일하게 양군간의 급성 및 지연성 항구토 효과에 차이가 없었다. 또한, 양군간의 유의한 차이는 없으나, 양군에서 모두 급성 구토에 비해 지연성 구토의 예방효과는 떨어졌으며, 지연성 구토의 예

방을 위해 다른 약제(특히 dexamethasone)의 병용 요법이 보다 필요하리라 생각된다³⁵⁾. 오심과 구토가 조절되지 않는 환자들을 대상으로 한 구제요법은 추가 용량의 granisetron 혹은 ondansetron을 투여하거나, dexamethasone을 투여하였다. 첫 24시간내에 구제요법을 시행한 환자는 granisetron군이 5명(15.6%), ondansetron군이 5명(16.1%)이었고, 임상 시험기간 동안 각각 31.5%과 45.2%의 환자에게 구제요법이 시행된 바($P=0.3803$), 주로 지연성 구토에 대한 구제요법이 필요함을 알 수 있었다. 그러나, 구제요법을 사용한 환자들은 모두 증상이 호전된 바, 일부 환자에서도 보다 잦은 투여 혹은 타약제를 병용투여함으로써 serotonin에 의하지 않는 구토기전의 억제가 필요할 것으로 관찰되었다.

Granisetron과 ondansetron을 사용한 환자들에서 나타나는 주된 부작용은 이제까지 보고된 바와 동일하게 변비와 두통이 가장 흔하게 관찰되었으며, 대중적인 치료로 증상이 호전되었다. 말초혈액검사, 혈청생화학 및 전해질검사의 추적관찰에도 큰 이상 소견이나 변화는 관찰되지 않아 안전성을 확인할 수 있었다.

이상의 결과로 granisetron 1회요법은 cisplatin 혹은 adriamycin이 주축이 된 중등도 구토유발성 약물요법에 의해 유발된 급성 및 지연성 구토의 예방효과에 있어서 약 70~80%의 환자에서 급성 구토 조절 효과가 관찰되었으며, 그 효과는 ondansetron 3회요법 및 경구용 유지요법과 동일한 항구토 효과가 있음을 알 수 있었다. 그러나, 20~30%의 비효과적인 환자와 지연성 구토의 완전조절을 위해서는 다른 일부 약제와의 병용 혹은 유지요법이 필요할 것으로 관찰되었다.

요 약

본 연구는 새로운 5-HT₃ 수용체 길항제인 granisetron이 중등도 이상의 구토유발 항암제 투여시에 작용하는 항구토 효과 및 안전성을 평가하기 위하여 무작위화 추출에 의한 전향적인 제3상 비교임상시험으로 시행되었다.

대상 환자는 1994년 12월 부터 1995년 5월까지 연세 암센터에 입원하여 항암약물 치료를 받은 환자중 cisplatin 80 mg/m² 혹은 100 mg/m², adriamycin

40 mg/m²을 주축으로 하는 항암약물치료를 시행받기로 예정된 환자들을 대상으로 하였다. 본 연구의 목적은 중등도 이상의 구토유발 항암제 투여시 granisetron의 1회 정주와 ondansetron 3회 정주 및 경구 유지요법의 항구토 효과와 granisetron 투여시 안전성을 조사함이었다. 등록된 환자들을 층별화 무작위법에 의해 granisetron 3mg 정주군과 ondansetron 8mg 3회 정주 및 경구 ondansetron 투여군으로 나누었다.

(1) 대상환자의 임상적 특성: 본 연구에 등록된 환자는 총 65명으로 granisetron군과 ondansetron군은 각각 33명과 32명이었다. 이중 granisetron군 32명과 ondansetron군 31명이 평가 가능하였으며, 양군간의 성별, 나이, 수행능력, 원발암의 종류, 병용요법제의 종류 등의 임상적 특징은 동일하였다.

(2) 급성 항구토 효과의 비교: 항암제 투여 첫 24시간 동안 complete response를 보인 환자는 granisetron군에서 32명중 20명(62.5%), ondansetron군에서 31명중 15명(48.4%)이었고, major response를 보인 환자는 각각 32명중 5명(15.6%)과 31명중 8명(25.8%)이었다. 이상의 결과로 첫 24시간동안 구토가 조절된 환자는 granisetron군이 32명중 25명(78.1%)이었고, ondansetron군이 31명중 23명(74.2%)로 양군간에 차이가 없었다 ($P=0.7163$).

(3) 지연성 항구토 효과: 항암제 투여 24시간후부터 제 6일까지 complete response를 보인 환자는 granisetron군에서 32명중 11명(34.4%), ondansetron군에서 31명중 10명(32.3%)이었고, major response를 보인 환자는 각각 32명중 7명(21.8%)과 31명중 4명(12.9%)이었다. 지연성 구토가 조절된 환자는 granisetron군이 32명중 18명(56.3%), ondansetron군이 31명중 14명(45.2%)였다($P=0.3826$).

(4) 각군에서 첫 구토를 경험했을 때까지의 평균시간은 granisetron군이 20시간, ondansetron군이 19시간 20분으로 차이가 없었다($P=0.1732$).

(5) 구제요법의 시행 및 효과: 오심과 구토가 조절되지 않는 환자들을 대상으로 시행한 구제요법으로는 추가 용량의 granisetron 혹은 ondansetron을 투여하거나, dexamethasone을 투여하였다. 첫 24시간내에 구제요법을 시행한 환자는 granisetron군이 5명(15.6%), ondansetron군이 5명(16.1%)이었고,

granisetron군에서 2명에게는 추가용량의 granisetron 3 mg이 투여되었다. 구제요법을 사용한 환자들은 모두 증상이 호전되었다.

(6) 양군에서 두통, 변비 등이 가장 흔한 부작용이었는데, granisetron군에서는 각각 12.5%와 9.7%, ondansetron군에서는 각각 9.4%와 6.5%였다. 이러한 증상들은 대증적인 치료로 큰 문제없이 호전되었으며, 추체외로 증상 등은 한예에서도 없었다. 말초혈액 검사, 혈청전해질검사, 간기능 및 신기능의 추적검사 결과 특이한 변화는 관찰되지 않았다.

결 론

Ariamycin(40 mg/m²), cisplatin(80 mg 혹은 100 mg/m²)을 주축으로 하여 중등도 이상의 오심 및 구토유발성 항암약물치로시 granisetron 1회 정맥요법은 78.1%에서 급성 구토의 억제효과가 관찰되었다. 이 효과는 ondansetron 3회 정맥요법 및 경구용 유지요법과 동일한 효과로 관찰되었다. Granisetron 1회요법시 지연성 구토 억제효과는 급성 구토의 억제효과에 비해 감소되었으나, 그 효과는 ondansetron 3회 및 경구용 유지요법과 동일하였다. Granisetron 1회정주에 따르는 심각한 부작용은 관찰되지 않았고, 대부분 경미한 부작용으로 특별한 조치없이 대증요법으로 회복되었다. 그의 이학적 검사조건, 혈액소견, 전해질 및 간, 신장기능 검사상 특별한 독성이 관찰되지 않았다. 일부 환자에서는 구토억제효과가 없거나, 구제요법으로 구토가 조절된 점은, 구토 억제 효과를 증가시키기 위하여 granisetron 투여와 함께 기타 항구토제를 병용하는 방법 혹은 granisetron 유지요법이 시행되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Laszlo J, Lucas VS: *Emesis as a critical problem in chemotherapy.* *N Engl J Med* **305**: 948, 1981
- 2) Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Prewin C, Fox RM, Tattersall MHN: *On the receiving end-patient perception of the side effects of cancer chemotherapy.* *Eur J Clin Oncol* **19**: 203, 1983

- 3) Perez EA: *Review of the preclinical pharmacology and comparative efficacy of 5-HT₃ receptor antagonists for chemotherapy-induced emesis.* *J Clin Oncol* **13**: 1036, 1995
- 4) Borison HL: *Role of the area postrema in vomiting and related functions.* *Rev Pharmacol Clin Exp* **3**: 7, 1986
- 5) Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, Squillante AE, Kelsen DP, Braun DW, Bordin LA, Braun TJ, Young CW: *Antiemetic efficacy of high dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy induced nausea and vomiting.* *N Engl J Med* **305**: 905, 1981
- 6) Stephene BS, Jonathan EM, Joanne P, Lararine PR, Helen W: *Intravenous metoclopramide: prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting.* *Cancer* **53**: 1432, 1984
- 7) Bateman DN, Rowlands MD, Simpson JM: *Extrapyramidal reactions with metoclopramide.* *Br J Med* **291**: 930, 1985
- 8) Markman M, Shiedler V, Ettinger DS, Quaskey SA, Mellits ED: *Antiemetic efficacy of dexamethasone: randomized double-blind, crossover study with prochlorperazine in patients receiving cancer chemotherapy.* *N Engl J Med* **311**: 549, 1984
- 9) Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, Groshen S: *Antiemetic control and prevention of side effects of anticancer therapy with lorazepam or diphenhydramine when used in combination with metoclopramide plus dexamethasone: a double-blind randomized trial.* *Cancer* **60**: 2816, 1987
- 10) Borison HL, McCarthy LE: *Neuropharmacology of chemotherapy induced emesis.* *Drugs* **25**: 8, 1983
- 11) Andrews PLR, Bhandari P: *The 5-hydroxytryptamine receptor antagonists as antiemetics: preclinical evaluation and mechanism of action.* *Eur J Cancer* **29A(suppl 1)**: S11, 1993
- 12) Cubeddu LX, O'Connor DT, Parmer RJ: *Plasma chromogranin A: a marker of serotonin release and of emesis associated with cisplatin chemotherapy.* *J Clin Oncol* **13**: 681, 1995
- 13) Gebauer A, Merger M, Kilbinger H: *Modulation by 5-HT₃ and 5-HT₁ receptors of the release of 5-hydroxytryptamine from the guinea-pig small*

- intestine. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **347**: 137, 1993
- 14) Andrews PLR: *The pharmacologic profile of granisetron(Kytril). Semin Oncol* **21(suppl 5)**: 3, 1994
- 15) Einhorn LH, Nagy C, Werner K, Finn AL: *Ondansetron: a new antiemetics for patients receiving cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol* **8**: 731, 1990
- 16) 노재경, 유내춘, 최진혁, 정현철, 임호영, 고은희, 김주향, 김병수: 진행암 환자에서 cisplatin 병용화학요법시 ondansetron(GR38032F)의 오심 구토 조절 효과. 대한 약학회지 **23**: 814, 1991
- 17) Hainsworth J, Harvey W, Pendergrass K, Kasimis B, Oblon D, Monaghan G, Gandara D, Hesketh P, Khojasteh A, Harker G, York M, Siddiqui T, Finn A: *A single-blind comparison of intravenous ondansetron, a selective serotonin antagonists, with intravenous metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting associated with high dose cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol* **9**: 721, 1991
- 18) Cupissol DR, Serrou B, Caubel M: *The efficacy of granisetron as a prophylactic anti-emetic and intravenous agent in high dose cisplatin induced emesis. Eur J Cancer* **26(suppl 1)**: S23, 1990
- 19) Marty M: *A comparative study of the use of granisetron, a selective 5-HT₃ antagonist, versus a standard anti-emetic regimen of chlorpromazine plus dexamethasone in the treatment of cytostatic-induced emesis. Eur J Cancer* **26(suppl 1)**: S28, 1990
- 20) Chevallier B: *Efficacy and safety of granisetron compared with high dose metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving high dose cisplatin in a single-blind study. Eur J Cancer* **26(suppl 1)**: S33, 1990
- 21) Perez EA, Gandara DR: *The clinical role of granisetron(Kytril) in the prevention of chemotherapy induced emesis. Semin Oncol* **21(suppl 5)**: 15, 1994
- 22) Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ, Grunberg SM, Palmer R, Fitts: *Efficacy and safety of granisetron, a selective 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in the prevention of nausea and vomiting induced by high dose cisplatin. J Clin Oncol* **12**: 2204, 1994
- 23) Aapro: *Review of experience with ondansetron and granisetron. Ann Oncol* **4(suppl 3)**: S9, 1993
- 24) Navari R, Gandara D, Hesketh P, Hall S, Mailliard J, Ritter H, Friedman C, Fitts D: *Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. J Clin Oncol* **13**: 1242, 1995
- 25) Joss RA, Dott CS: *Clinical studies with granisetron, a new 5-HT₃ receptor antagonist for treatment of chemotherapy induced emesis. Eur J Cancer* **29A(suppl 1)**: S22, 1993
- 26) Bonnetterre J, Hecquet B: *Granisetron IV compared with ondansetron IV plus tablet in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy regimen: A randomized cross-over study. Presented at a Satellite to the 7th European Conference of Clinical Oncology Meeting, Jerusalem, Israel, November 1993, pp22*
- 27) Jantunen IT, Muhonen TT, Kataja VV, Flander MK, Teerenhovi L: *5-HT₃ antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: A randomized study. Eur J Cancer* **29A**: 1669, 1993
- 28) Noble A, Bremer K, Dilly SG: *A double-blind, cross-over comparison of granisetron and ondansetron in 5-day fractionated chemotherapy: Assessment of efficacy, safety, and patient preference. Eur J Cancer* **30A**: 1083, 1994
- 29) Ruff P, Paska W, Goedhals L, Pouillart P, Riviere A, Verobiof D, Bloch B, Jones A, Martin C, Brunet R, Butcher M, Forster J, McQuade B: *Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicenter double-blind, randomized, parallel-group study. Oncology* **51**: 113, 1994
- 30) Martoni A, Angelelli B, Guaraldi M: *Granisetron vs ondansetron in the prevention of cisplatin induced emesis: An open randomized cross-over study. Proc Soc Am Clin Oncol* **13**: 431, 1994
- 31) Mantovani A, Maccio L, Curreli L: *Comparison of the effectiveness of three 5-HT₃ receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy(high-dose cisplatin) for the treatment of primary head and neck cancer. Proc Soc Am Clin Oncol* **13**: 428, 1994
- 32) Gebbia V, Cannata G, Testa A, Curto G,

- Valenza R, Cipolla C, Latteri MA, Gebbia N: *Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting; results of a prospective randomized trial. Cancer 74(7): 1945, 1994*
- 33) The Granisetron Study Group: *Dose finding of granisetron in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. Br J Cancer 69: 967, 1994*
- 34) Carmichael J, Bessel EM, Harris AL, Hutcheon AW, Dawes PJDK, Daniels S: *Comparison of granisetron alone vs granisetron plus dexamethasone in the prophylaxis of cytotoxic-induced emesis. Br J Cancer 70: 1161, 1994*
- 35) The Italian Group for Antiemetic Research: *Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. N Engl J Med 332: 1, 1995*
-