

경구용 KML001의 암환자들에 대한 임상시험  
“새로운 세포증식억제제” IPSS 연구 번호 :D008

Clinical Study in Cancer Patients with Oral KML001  
“A New Cytostatic Drug” IPSS Study No: D008

랄프 E. 엑카르트 , 의학박사

Ralph E. Eckert , MD PhD

분자 및 임상 의약품 연구

Molecular and Clinical Drug Research

## 전립선암에 관한 일반적 관점

- 전립선암은 남성에게 있어서 가장 흔한 악성질환이다.
- 전립선암의 발병율은 47%까지 증가되었다.  
(PSA검사의 도입과는 관련이 없음)
- 발견된 전립선암의 치사율은 아직도 50%이다.

## General aspects about prostate cancer

- Prostate cancer is the most common malignant disease in the male population
- The incidence for prostate cancer increased by 47 % (not related to the introduction of PSA screening)
- The lethality of the detected prostate cancer is still 50%.

## 전립선암의 발견

- 전립선의 경직장수지검사(DRE)
- 전립선의 경직장초음파검사
- PSA검사
- 전립선 조직 생검

## Detection of prostate cancer

- Rectal-digital examination of the prostate
- Transrectal ultrasound of the prostate
- PSA screening
- Prostate biopsy

## 전립선암의 치료

### 효과적인 치료법 선택

- 국소적 전립선암  
→ 근치적 전립선정낭절제술  
(복벽을 통해 회음부 또는 복강경)  
환자는 적어도 10년 이상 평균여명을  
가져야 한다.  
(→국소방사선치료, 외부 방사선치료)
- 진행성 전립선암  
→ 유용한 치료효과가 있는 치료법이 없다!!

## Therapy of prostate cancer

### Curative therapeutic options

- **Localized prostate cancer**  
→ **radical prostatectomy**  
(transabdominal, perineal or laparoscopic)  
The patient should have a life expectancy of at least  
10 years.  
(→ brachytherapy, external radiotherapy )
- **Advanced prostate cancer**  
→ **no curative therapy available !!**

## 진행성 전립선암의 치료법

- 안드로겐(남성호르몬) 제거  
고환절제술, LHRH 촉진제
- 완전한 안드로겐 제거  
및 경구용 항안드로겐 제제들  
(플루타미드, 비칼루타미드 또는 프로테론아세테이트)
- 외부의 방사선치료
- 택소텔
- 레늄 치료법(베타+방사선)

## Therapy of advanced prostate cancer

- **Androgen ablation**  
orchietomy, LHRH agonists
- **Complete androgen ablation**  
plus oral antiandrogenes (flutamide, bicalutamide or cyproteronacetate)
- **External radiotherapy**
- **Taxotere**
- **Rhenium therapy ( $\beta+$  radiation)**

## 진행성 전립선암의 정의

- 종양의 병기 > pT3a,Dukes C
- 수술 후 국소적인 재발
- 근치적 전립선 절제술 후 PSA 증가
- 임파절, 뼈 또는 산재성으로 전이

## Definition of advanced prostate cancer

- Tumour stage > pT3a, Duke s C
- Local recurrence after surgery
- **PSA progression after radical Prostatectomy**
- Lymphatic or bone or disseminated metastases

## K-F

환자번호 : 1-12-23

**조직학** : 직장의 점막벽에 침윤된 진행성 수술이 불가능한 고형의 전립선암

**병기** : Dukes C, pT 4 Gleason score 6

### 치료

환자는 심근경색과 관상스탠트이식을 한 관상심장질환을 앓고 있기 때문에 근치적 전립선정낭절제술을 실시할 수 없었고, LHRH 길항제(3개월동안 일회 프로팩트를 피하주사함)와 경구용 항안드로겐제제(안드로커정을 점심식사후 1일1회)를 투여함으로써 완전한 안드로겐 제거를 실시하였다. 방사선치료는 전혀 실시하지 않았다.

배뇨장애의 개선을 위하여 완화적 요도를 통한 전립선의 절제술(TURP)을 실시하였다.

### 임상성적

이 환자는 KML001 임상시험의 용량그룹 1,3 그리고 5에 참가하였다.

환자는 시험약 치료에 매우 잘 견뎠다. 부작용 또는 심각한 부작용은 전혀 발생하지 않았다.

주관적인 관점에서 시험약 치료는 그의 웰빙의 기분에 어떠한 장애를 주지 않았다. 그의 심전도 활동도, 청력 측정 또는 신경학적검사에 있어서 연구의 진행과정동안에 어떠한 변화도 없었다.

### 용량그룹 1 (\*.\*mg)

PSA 수치: 0.29 ng/ml → 0.16ng/ml (종양활성 44.83% 감소)

종양크기: 20x35mm → 20x34mm

## K-F

Patient No: 1-12-23

**Histology:** Advanced, inoperable, solid prostate cancer with infiltration of the rectal mucosal wall , 11.02.20\*\*

**Stage :** Dukes C, pT 4 Gleason score 6

### Therapy

Since the patient suffers from a coronary heart disease with a myocardial infarction and implantation of coronary stents , a radical prostatectomy could not be performed and a full androgen ablation with a LHRH antagonist (one profact s.c injection all 3 months) and an oral antiandrogen (androcur tablets dosage 1x1/d after lunch) was initiated. No radiotherapy was administered. A palliative transurethral resection of the prostate (TURP) to ameliorate micturition was performed in May 2004.

### Clinical Performance

The patient did take part in the dose groups 1, 3 and 5 of the KML001 phase study.

The patient tolerated the study medication very well. No AE or SAE occurred . Subjectively the study medication did not cause any disturbance of his well-being feeling. There was no change during the course of the study in his ECG activity, audiology or neurological examinations.

### Dose level one (\*.\*mg)

PSA Level: 01.29 ng/ml → 0.16 ng/ml.(reduction in tumour activity of 44.83%)

Tumour size: 20x35mm → 20x34mm

## R-G

환자번호 : 2-13-24

조직학 : 외선(外腺)에 종양의 증식이 있는 진행성 수술불가능한 고형의 전립선암

병기 : Dukes C, pT 4 Gleason score 4

### 치료

환자가 전립선암 이외에 신세포암(근치적 신장절제술로 치료됨)과 표재성방광암(종양 재발)으로 고통받고 있다.

LHRH 길항제(3개월동안 한 번 프로팩트를 피하주사하였음)와 경구용 항안드로겐제제(점심식사후 카소덱스정을 1일 1회 복용함)를 투여하여 완전한 안드로겐제제를 하는 동안 PSA수치가 올라 갔기 때문에 환자는 연구에 포함되었다. 방사선치료는 전혀 실시하지 않았다.

### 임상성적

환자는 KML001 임상시험의 용량그룹 1,3 그리고 5에 참가하였다.

환자는 시험약 치료에 매우 잘 견뎠다. 부작용 또는 심각한 부작용은 전혀 발생하지 않았다. 주관적인 관점에서 시험약 치료는 그의 웰빙 기분에 어떠한 장애의 원인이 되지 않았다. 그의 심전도 활동도, 청력 측정 또는 신경학적검사에 있어서 연구의 진행과정 동안에 어떠한 변화도 없었다.

### 용량그룹 1 (\*.\*mg)

PSA 수치: 1.61 ng/ml → 0.37 ng/ml (종양활성 77.1% 감소)

종양크기: 12.5x65mm → 0.8x30mm

### 용량그룹 3 (\*\*mg)

PSA 수치: 0.37ng/ml →  ng/ml(종양활성 67.56% 감소)

### 용량그룹 5 (\*\*mg)

PSA 수치: 0.12ng/ml → 0.07 ng/ml

## R-G

Patient No 2-13-24

**Histology :** Advanced , inoperable , solid prostate cancer with an extraglandular tumour growth

**Stage :** Dukes C, pT 4 Gleason score 4

### Therapy

The patient suffers beside the prostate carcinoma on a renal cell carcinoma (cured since radical nephrectomy) and a superficial bladder cancer (o tumour recurrence). The patient was included in the study because rising PSA levels during a complete androgen ablation with a LHRH antagonist (one profact s.c injection all 3 months) and an oral antiandrogen (casodex tablets dosage 1x1/d after lunch) was initiated. No radiotherapy was administered.

### Clinical Performance

The patient did take part in the dose groups 1, 3 and 5 of the KML001 clinical study. The patient tolerated the study medication very well. No AE or SAE occurred. Subjectively the study medication did not cause any disturbance of his well-being feeling. There was no change during the course of the study in his ECG activity, audiology or neurological examinations.

### Dose level one (\*.\*mg)

PSA Level: 1.61 ng/ml → 0.37 ng/ml.(reduction in tumour activity of 77.1%)

Tumour size: 12.5x65mm → 0.8x30mm

### Dose level three (\*\*mg)

PSA Level: 0.37ng/ml → 0.12 ng/ml.(reduction in tumour activity of 67.56%)

### Dose levels five (\*\*mg)

PSA Level: 0.12ng/ml → 0.07 ng/ml

## S-E

환자번호 : 3-14-25

**조직학** : 피막 밖의 종양증식과 함께 진행성 수술불가능한 고형의 안드로겐 저항성이 있는 전립선암

**병기** : Dukes C, pT 4 Gleason score 4

## 치료

환자는 전립선암이 외에 직장암으로 고통받고 있다. 환자는 진행성 수술불가능한 상태였기 때문에 포함되었다. LHRH길항제 (3개월동안 한 번 프로펙트를 피해주사함)를 투여하여 안드로겐 제거를 실시하였다. 방사선치료는 전혀 실시하지 않았다.

## 임상성적

환자는 KML001 임상시험의 용량그룹 1,3 그리고 5에 참가하였다.

환자는 시험약 치료에 매우 잘 견뎠다. 부작용 또는 심각한 부작용은 전혀 발생하지 않았다. 주관적인 관점에서 시험약 치료는 웰빙 기분에 전혀 장애의 원인이 되지 않았다. 그의 심전도 활동도, 청력 측정 또는 신경학적검사에 있어서 연구의 진행과정 동안에 어떠한 변화도 없었다.

### 용량그룹 1 (\*\*mg)

PSA 수치: 0.24ng/ml → 0.11ng/ml(종양활성 54.12% 감소)

종양크기: 30x35mm → 30x30mm

### 용량그룹 3 (\*\*mg)

PSA 수치: 0.11ng/ml → 0.08ng/ml(종양활성 67.56% 감소)

## S-E

Patient No. 3-14-25

**Histology**: Advanced, inoperable, solid, androgen resistant prostate cancer with an extracapsular tumour growth.

**Stage** : Dukes C, pT 4 Gleason score 4

## Therapy

The patient suffers beside the prostate carcinoma on a rectum cancer. The patient was included because of the advanced and inoperable situation. An androgen ablation with a LHRH antagonist (one profact s.c injection all 3 months) is performed. No radiotherapy was administered.

## Clinical Performance

The patient did take part in the dose groups 1, 3 and 5 of the KML001 clinical study.

The patient tolerated the study medication very well. No AE or SAE occurred. Subjectively the study medication did not cause any disturbance of his well-being feeling. There was no change during the course of the study in his ECG activity, audiology or neurological examinations.

### Dose levels one (\*\*mg)

PSA Level: 0.24 ng/ml → 0.11ng/ml

(reduction in tumour activity of 54.12%)

Tumour size: 30x35mm → 30x30mm

### Dose levels three (\*\*mg)

PSA Level: 0.11ng/ml → 0.08 ng/ml

(reduction in tumour activity of 67.56%)

**B-D****환자번호 : 5-16-27**

**조직학** : 방광 경부의 침윤이 있는 수술 불가능한 근치적 전립선절제술(stage pT2C Gleason 6)을 받은 후 고형의 전립선암이 재발

**병기** : Dukes C, pT 4 Gleason score 6

**치료**

환자는 근치적 전립선절제술 후에 PSA 수치가 올라 갔고 LHRH 길항제(3개월 동안 한 번 프로펙트를 피하주사함)와 경구용 항안드로겐제제(점심식사후 카소덱스정을 1일 1회 투여) 투여를 하여 완전한 안드로겐제거를 시작하였기 때문에 연구에 포함되었다.

**임상성적**

환자는 KML001 임상시험의 용량그룹 1, 3 그리고 5에 참가하였다. 환자는 시험약 치료에 매우 잘 견뎠다. 부작용 또는 심각한 부작용은 전혀 발생하지 않았다. 주관적인 관점에서 시험약 치료는 웰빙 기분에 전혀 장애의 원인이 되지 않았다. 그의 심전도 활동도, 청력 측정 또는 신경학적검사에 있어서 연구의 진행과정 동안에 어떠한 변화도 없었다.

**용량그룹 1 (\*.\*mg)**

PSA 수치: 0.45ng/ml → 0.04ng/ml(종양활성 91.11% 감소)

**B-D:****Patient No 5-16-27**

**Histology**: Local recurrence of a solid prostate cancer after radical prostatectomy (stage pT2C Gleason 6) with bladder neck infiltration, inoperable.

**Stage** : Dukes C, pT 4 Gleason score 6

**Therapy**: The patient was included in the study because rising PSA levels after radical prostatectomy and complete androgen ablation with a LHRH antagonist (one profact s.c injection all 3 months) and an oral antiandrogen (casodex tablets dosage 1x1/d after lunch) was initiated. No radiotherapy was administered.

**Clinical Performance**

The patient did take part in the dose groups 1, 3 and 5 of the KML001 clinical study. The patient tolerated the study medication very well. No AE or SAE occurred. Subjectively the study medication did not cause any disturbance of his well-being feeling. There was no change during the course of the study in his ECG activity, audiology or neurological examinations.

**Dose level one (\*.\*mg)**

PSA Level: 0.45 ng/ml → 0.04 ng/ml.(reduction in tumour activity of 91.11%).

## S-H-W

환자번호 ; 8-19

**조직학 :** 방광경부와 골반벽의 외선에 종양증식과 함께 뼈로의 전이가 산재된 진행성 수술불가능한 고형의 전립선암

**병기 :** Dukes C, pT 4 Gleason score 9 M2

### 치료

환자는 뼈 전이에 의해 다발성이고 모든 뼈에서 발견된 전립선암의 진행상태 때문에 연구에 포함되었다. LHRH길항제(3개월에 한 번 프로펙트를 피하주사)와 경구용 항안드로겐제제(점심식사후 카소덱스정을 1일 1회복용)를 투여하여 완전한 안드로겐제거를 하였다.

방사선치료는 전혀 하지 않았다.

### 임상성적

환자는 KML001 임상시험의 용량그룹 2와 4에 참가하였다.

환자는 시험약 치료에 매우 잘 견뎠다. 부작용 또는 심각한 부작용은 전혀 발생하지 않았다.

주관적인 관점에서 시험약 치료는 웰빙 기분에 전혀 장애의 원인이 되지 않았다. 그의 심전도 활동도, 청력 측정 또는 신경학적검사에 있어서 연구의 진행과정동안에 어떠한 변화도 없었다. 더구나 그의 삶의 질은 KML001에 의해서 상당히 개선되었다.

#### 용량그룹 2 (\*mg)

PSA 수치: 725 ng/ml → 6.15 ng/ml (종양활성 99.15% 감소)

종양크기: 65x40mm → 15x30mm

#### 용량그룹 4 (\*\*.\*mg)

PSA 수치: 6.15ng/ml → 3.67ng/ml(종양활성 40.32% 감소)

## S-H-W:

Patient No 8-19

**Histology:** Advanced, inoperable, solid prostate cancer with an extraglandular tumour growth in the bladder neck and pelvic wall and an dissemination of bone metastases.

**Stage :** Dukes C, pT 4 Gleason score 9 M2

**Therapy:** The patient was included in the study because of the advanced status of the detected prostate cancer with multiple, the whole skeleton invading bone metastases. A complete androgen ablation with a LHRH antagonist (one profact s.c injection all 3 months) and an oral antiandrogen (casodex tablets dosage 1x1/d after lunch) is applied. No radiotherapy was administered.

### Clinical Performance

The patient did take part in the dose groups 2 and 4 of the KML001 phase study.

The patient tolerated the study medication very well. No AE or SAE occurred. Subjectively the study medication did not cause any disturbance of his well-being feeling. There was no change during the course of the study in his ECG activity, audiometry or neurological examinations. Moreover his quality of life was strongly ameliorated by KML001.

#### Dose levels one (\*mg)

PSA Level: 725 ng/ml → 6.15 ng/ml

(reduction in tumour activity of 99.15%)

Tumour size: 65x40mm → 15x30mm

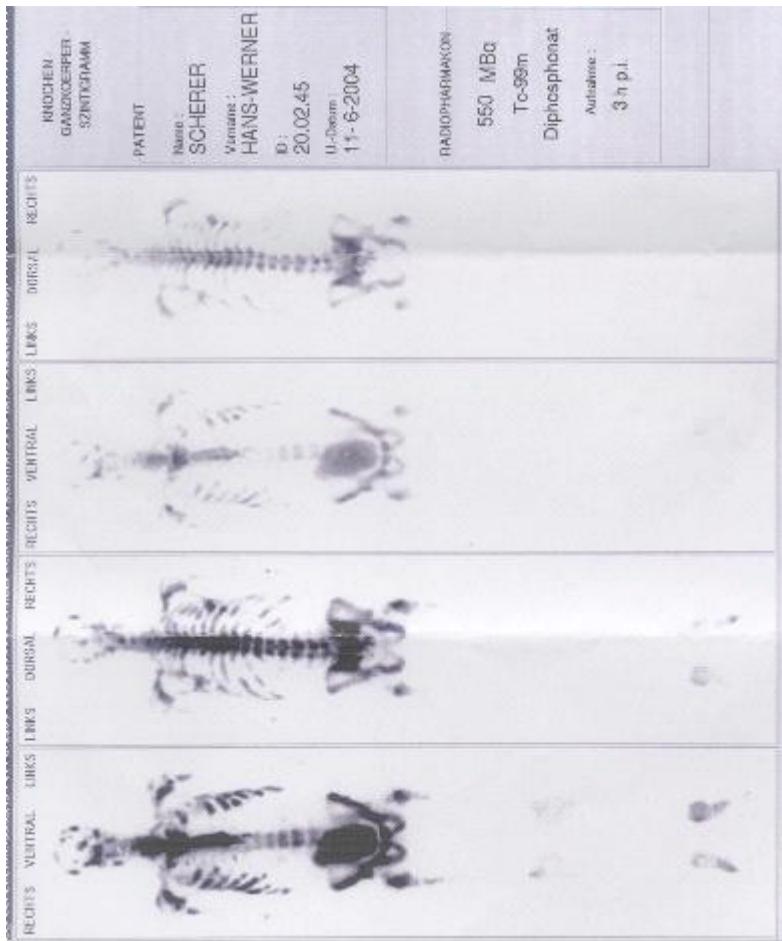
#### Dose levels three (\*\*.\*mg)

PSA Level: 6.15ng/ml → 3.67 ng/ml

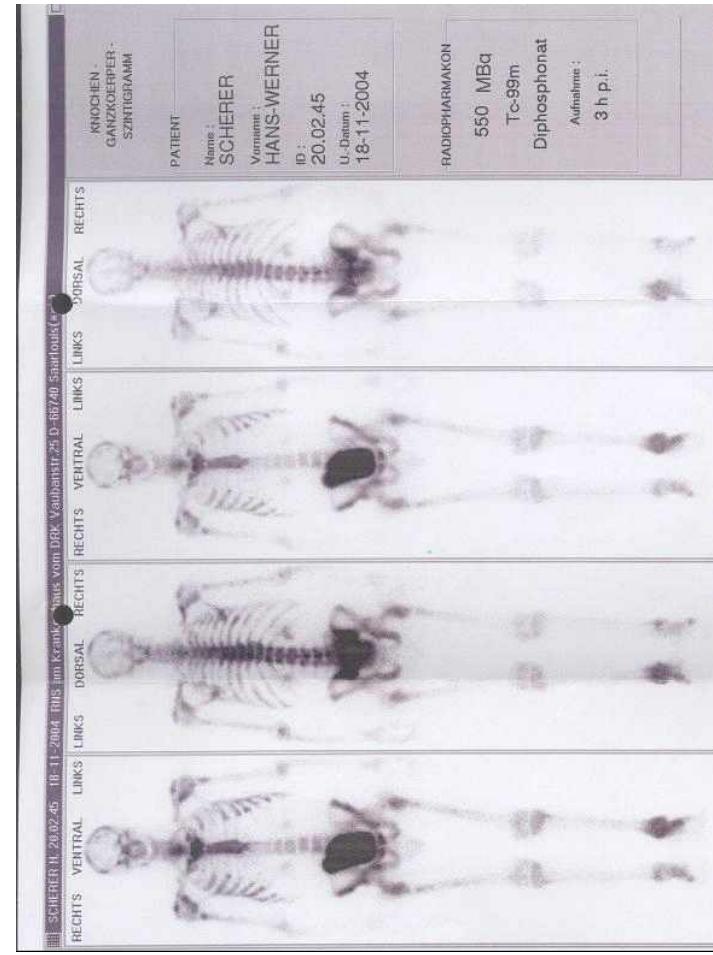
(reduction in tumour activity of 40.32%)

# Bone scan patient S-H-W

Before KML001 treatment



After KML001 treatment



K-H

환자번호 : 10-21

조직학 : 진행성 수술불가능한 안드로겐저항성 고형의 전립선암  
병기: Dukes C, pT 4

치료

20\*\*년 1월 진행성 수술불가능한 전립선암의 치료를 위해 피막하고 환절제술을 실시하였다. 환자는 진행상태와 완전한 안드로겐제거를 하는 동안 PSA수치가 올라 갔기 때문에 연구에 포함되었다. 방사선치료는 전혀 실시하지 않았다.

임상성적

환자는 KML001 임상시험의 용량그룹 2와 4에 참가하였다.

환자는 시험약 치료에 매우 잘 견뎠다. 부작용 또는 심각한 부작용은 전혀 발생하지 않았다. 주관적인 관점에서 시험약 치료는 웰빙 기분에 전혀 장애의 원인이 되지 않았다. 그의 심전도 활동도, 청력 측정 또는 신경학적검사에 있어서 연구의 진행과정 동안에 어떠한 변화도 없었다. 가족들은 평상시보다 환자가 더 지치고 피곤함을 나타낸다고 말했다. 환자 본인은 이러한 변화를 무시했고 다양한 신체적 활동(정원을 산책하는 등)을 보고하였다. 더구나 그는 수년 전부터 전에는 머리카락이 전혀 자라지 않았으나 머리 윗부분에서 머리카락이 자라는 것을 알게 되었다. 용량 그룹 II 와 IV 에서 KML001로 치료를 하는 동안 혈압, 심전도, 청력 또는 안전실험상의 변수들의 변화가 전혀 없었다.

K-H

Patient 10-21

**Histology:** Advanced, inoperable, androgen -resistant, solid prostate cancer

**Stage :** Dukes C, pT 4

**Therapy**

In january 20\*\* a subcapsular orchiectomy has been performed for the treatment of advanced, inoperable prostate cancer. The patient was included in the study because of the advanced status and rising PSA levels during complete androgen ablation. No radiotherapy was administered.

**Clinical Performance**

The patient did take part in the dose groups 2 and 4 of the KML001 phase study.

The patient tolerated the study medication very well. No AE or SAE occurred. Subjectively the study medication did not cause any disturbance of his well-being feeling. There was no change during the course of the study in his ECG activity, audiometry or neurological examinations . The patient recognized a hair growth on top of his head where no hair has been growing since years. During the treatment with KML001 in dose group II and IV no significant change of blood pressure, ECG, audiometry or safety laboratory parameters were noted.