새로운 항암제 CKD-602의 골수독성에 대한 약동/약력학적 모델 연구

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실, 서울대학교 의과대학 내과학교실¹

이소영, 장인진, 배균섭, 조주연, 유경상, 임형석, 정재용, 홍경섭, 방영주¹, 신상구

=Abstract=

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model for the Time Course of Myelosuppression of New Anticancer Drug (CKD-602)

So-Young Yi, In-Jin Jang, Kyun-Seop Bae, Joo-Youn Cho, Kyung-Sang Yu, Hyeong-Seok Lim, Jae-Yong Chung, Kyoung-Sup Hong, Yung-Jue Bang, M.D.¹, Sang-Goo Shin

Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine, Clinical Pharmacology Unit,
Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine¹

Background : CKD-602 (7-[2-(N-isopropylamino)ethyl]-(20S)-camptothecin), a new derivative of camptothecin, is a topoisomerase I inhibitor that has shown antitumor activity in many tumors. Because the major dose-limiting toxicity of CKD-602 has been known to be the myelosuppression, particularly neutropenia and thrombocytopenia, a PD model describing the entire time course of myelosuppression rather than a single nadir count is valuable.

Methods : CKD-602 at doses ranging from 0.5 to 0.9 mg/m²/d were infused for 30 minutes on 5 consecutive days every 3 weeks to patients with advanced solid malignancies. PK analysis was performed using 26 blood samples per patient on days 1 and 5 in 12 patients of a phase I study, and 2 blood samples per patient in 6 patients of a phase II study. Complete blood counts for myelosuppression model were conducted once a week or more until recovery in 18 patients of phase I/II studies. Model building was done by evaluating the goodness-of-fit criteria considering the change in MOFV (minimum objective function value). A modified posterior predictive check technique was used to validate the final PK/PD model.

Results : The PK of CKD-602 was best described using a 3 compartments model. The derived PK parameters were used in the AUC-dependent PD model which had 4 compartments corresponding to two mitotic compartments of bone marrow (BM), one maturation-storage compartment of BM, and one peripheral blood compartment. The baseline value of neutrophils was used as the covariate of the rate constant in the mitotic compartment. The AUCs required for a 50% reduction of the neutrophils and platelets were 5.05 ng*hr/L and 1.64×10^{-1} ng*hr/mL, respectively.

Conclusion : This mechanistic model successfully described the systemic exposure of CKD-602 to the entire time course of myelosuppression using both dense sampling data and sparse sampling data. This population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of CKD-602 can be useful in predicting a safe dosage regimen or evaluation of new drugs.

Key Words : CKD-602, Myelosuppression · Anticancer drug, Neutropenia · Thrombocytopenia, Population pharmacokinetic/pharmacodynamic model.

* 본 연구는 서울대학 발전기금 01년 신입교수연구비 (01-02-41-50)의 지원으로 수행되었음.

교신저자 : 장인진

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실, 서울대학교병원 임상약리실

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28번지 (우편번호 110-799)

전 화 : (02) 740-8290 FAX : (02) 745-7996 E-mail : ijjang@plaza.snu.ac.kr

서 론

항암치료에 있어서 가장 중요한 것은 환자에서 독성을 최소화 하면서, 암세포를 없애는 효율적인 용량, 용법을 선택하는 것이다. 항암제들은 대부분 치료범위(therapeutic range)가 좁기 때문에 효과적이고 안전한 용법을 선택하는 것은 매우 어려운 일이어서, 항암제의 약력학적 모델링을 통해 이 문제를 해결해 보려는 시도들이 많이 있어왔다¹⁻⁴⁾. 따라서 항암제의 경우 약력학적 모델은 관해등과 같은 목적인 약물반응이 아닌 유해반응을 모델링한 경우가 많다. 유해반응 중에서도 심각한 반응인 골수독성이 주로 그 대상이 되어왔는데 초기에는 항암치료후 백혈구나 호중구 등의 최저값(nadir count)과 항암제의 최고혈중농도, 유효혈중농도 유지시간, 혹은 AUC(area under the time-concentration curve)등과 같은 약동학 파라미터와의 단순 상관관계분석이 대부분이었다⁵⁻⁷⁾. 이들 분석에서의 약력학적 최저값은 촘촘히 측정된 검사결과치가 아니기 때문에 측정시점과 간격에 따라 오차가 매우 클 수 밖에 없고, 개인차를 반영하기가 어려웠다. 이후 이를 보정하기 위해 단순한 혈액수치의 최소값이 아닌 시간경과에 따른 변화양상을 모델링하려는 노력들이 있어왔는데⁸⁻¹⁰⁾, 이는 비록 혈액수치의 최저값이 같을지라도 시간에 따른 양상이 다르기 때문이고 경우에 따라서는 오랫동안 호중구감소상태로 있게되는 delayed effect등의 회복양상이 임상적으로 더 중요하기 때문이었다. 또한 독성을 일으키는 작용부위인 골수농도 대신 혈중농도를 측정함으로써 생기는 모델의 비적합적인 부분을 해소하기 위해 생리적인 간접반응 모델(physiologic indirect-response model) 혹은 기전 중심의 모델(mechanistic model)을 이용하기도 하였다. 이렇게 모델링으로 얻은 정보들은 환자에게 직접적으로 무리하게 투여하지 않더라도, 이후 다른 투여 용법이나 병용 약물 투여시의 결과를 예

측 할 수 있어서 항암제 개발시에 유용하게 사용될 수 있다¹¹⁾

CKD-602(7-[2-(N-isopropylamino)ethyl]-(20S)-camptothecin)는 우리나라에서 개발한 camptothecin 계열의 항암제로 in vitro 및 동물시험에서 다양한 암종에 효과를 나타내었다¹²⁾. Camptothecin 계 항암제는 고형암에 존재하는 topoisomerase I 을 선택적으로 억제하여 항종양효과를 나타내며, 기존 항암제와 쉽게 교차내성을 나타내지 않는 장점을 가지고 있다. 1상 임상시험 결과 호중구 감소증과 혈소판 감소증 등과 같은 골수독성이 용량제한독성이었기에, 골수독성의 정도와 투여약물과의 관계를 올바르게 평가하고 이를 이후 임상시험 및 임상에 이용 하기 위하여 집단 약동/약력학 동시 모델링을 하였다. 모델링에는 약물농도 측정부위, 투여부위 및 반응부위간의 관계를 보다 실제적으로 적용한 생리적인 간접반응 모델을 이용하고, 약물동태도 전체 AUC 처럼 최종적인 종합값 대신 시간경과에 따른 AUC 변화 값을 이용하여 약동학적 지표와 약력학적 관계 모두를 경시적으로 모델링함으로써 가장 정확한 정보를 얻고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

병리조직학적 검사 결과에 의해 확진 된 진행성 고형암 환자로 Karnofsky performance scale이 60-100%이고, 예상 생존기간이 3개월 이상이며, 백혈구 $\geq 4,000/\text{mm}^3$, 판구 $\geq 1,500/\text{mm}^3$, 혈소판 $\geq 150,000/\text{mm}^3$, 혈청크레아티닌 $\leq 1.5\text{mg/dl}$, 혈청빌리루빈 $\leq 1.5\text{mg/dl}$ 인 환자를 대상으로 하였다. 참여시험자 중 약동학적 평가를 위해 채혈을 하였던 1상 임상시험 및 2상 임상시험 시험자 각각 12명과 6명 등 총 18명의 데이터를 이용하였고, 인구

학적 정보는 표 1에 있다. 본 임상시험 계획서는 서울대학교병원 임상시험심사위원회에서 검토 승인되었으며, 시험에 참여하는 모든 자원자들은 그들이 이해할 수 있는 언어로 임상시험 내용에 대하여 충분히 설명을 듣고 서면동의 한 후에 참여하였다.

2. 연구방법

1) 약물 투여 및 채혈

1상 임상시험에 참여하여 CKD-602 정맥주사제를 0.5 mg/m²/day 6명, 0.7 mg/m²/day 6명, 0.9 mg/m²/day 4명 등 총 16명이 5일 동안 30분씩 21일 주기로 투여받았다. 약동학 분석을 위한 채혈은 시험 첫날에 투여전, 정주 시작후 15분, 정주 종료시, 정주 종료 후 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 시간에, 시험 2, 3, 4일에는 약물투여직전에, 시험 5일째에는 투여전, 정주 시작후 15분, 정주 종료시, 정주 종료 후 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 시간에 채혈하였다. 2상 임상시험에 참여한 피험자들 중 CKD-602 정맥주사제를 0.5 mg/m²/day 로 5일동안 30분씩 21일 주기로 투여 받은 6명에 대하여 치료1주기에 약동학 평가를 위한 채혈을 2회(sparse sampling) 시행하였다.

약력학 분석에 사용된 일반혈액검사의 호중구와 혈소판 수치는 약물 투여 전과 투여 후 매주 1회 이상 검사하여, 피험자 1인당 평균 6.4회 검사하였으며 분석에 사용된 총 검사치는 141개였다.

2) CKD-602 혈장 농도 측정

CKD-602 혈장 농도는 lactone 형태와 carboxylate 형태의 총합으로 측정하였으며 이를 위해 혈장 200 μ l 을 메탄올(-30℃)과 혼합하여 단백질을 침전시킨 후 진탕하여 원심분리하였다(3000g, 10분). 농도 분석은 Cho 등의¹³⁾ 방법에 따라 형광 검출기를 이용하여 HPLC로 분석하였으

며, 최저 정량한계는 0.2 ng/mL이었다.

3) 자료분석 및 모델링

1상 임상시험피험자의 약물농도를 WinNonlin[®] 4.0.1을 이용하여 non-compartmental model 및 3 compartmental model로 약동학 분석하여 CKD-602의 체내 약물동태를 전체적으로 파악하였고, 2상 임상시험의 약물농도 값까지 포함하여 NONMEM (version V, level 1.1)으로 생리, 약리, 병리학적으로 가능성 있는 영향인자(covariate)를 탐색한 후 최종적인 약동학 모델을 선정하였다. 영향인자의 탐색은 forward selection, backward elimination 방법으로 하였다. 약력학모델은 반응변수를 절대값 외에 %감소치, Box-cox 변환 치 등을 적합시켜 보았고, 독립변수로 시간에 따른 혈중농도의 변화나 시간-농도 곡선하 면적 (AUC)의 변화 등을 적용시켜보았다. 각 모델들은 적합도 기준(goodness-of-fit criteria)에 따라 개별적합의 정도, 잔차의 무작위적 분포, 관측치(observed value)와 개별 예측치(individual predicted value) 혹은 집단예측치(population predicted value)간의 분포 등을 육안으로 검토하였으며, 최소목적함수값(MOFV; minimum objective function value)의 유의한 감소(χ^2 분포, $p < 0.05$, 자유도=1), 파라미터의 수, 파라미터간의 상관관계 및 파라미터의 변이계수(CV; coefficient of variation) 등을 고려하여 최종적으로 가장 적합한 모델을 선정하였다.

집단 약동학모델은 NONMEM ADVAN7과 FOCE(first order conditional estimation) 알고리즘을 이용하여 1상 및 2상 임상시험의 모든 약물농도를 포함하여 분석하였다. 집단 약력학 모델은 NONMEM ADVAN9과 FO(first order) 알고리즘을 이용하여 최종적으로 선정된 약동학 모델의 파라미터값을 고정 시킨 후 진행하였다. 5일간 약물 투여 후 골수독성으로 인해 백혈구, 호중구, 혈소판 등의 수치가 점차로 줄다가 가장 심해져서 최

Fig. 1. Final pharmacodynamic structural model for the time course of the neutrophils/platelets after chemotherapy. K_{SYN} , K_{BM1} , K_{BM2} , K_{LOS} , and K_{OUT} are rate constants.

Table 1. Patients characteristics included in the pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling

	Phase I	Phase II
Number of patients	12	6
Dose ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$)*	0.5 (6), 0.7 (6), 0.9 (4)	0.5 (6)
Age (yr)	50.1 $\pm$ 9.0	45.7 $\pm$ 8.6
Sex*	M(9), F(3)	M(4), F(2)
BSA (m^2)	1.66 $\pm$ 0.15	1.69 $\pm$ 0.10
Total protein (g/dL)	7.34 $\pm$ 0.60	8.13 $\pm$ 0.81
Albumin (g/dL)	3.66 $\pm$ 0.33	4.07 $\pm$ 0.38
Total bilirubin (mg/dL)	0.77 $\pm$ 0.34	0.85 $\pm$ 0.27
Creatinine (mg/dL)	0.90 $\pm$ 0.14	1.00 $\pm$ 0.14

*Parenthesis indicates the number of patients

Values are given as means $\pm$ standard deviation (SD)

저치(nadir)에 도달하고 이후 다시 회복해가는 시간에 따른 변화과정을 AUC변화에 따라 모델링하였다. AUC축적값은 5일간 약물투여 후 농도에 따라 계속 증가하다가 최종 약물투여후 체내에서 약물이 완전 소실되는 때에 같이 소실되는 것으로 하였다. 약물투여 후 14일째 정도에 골수독성이 최대가 되므로, 혈중 약물농도와 약물반응간에 생기는 시간적인 차이(hysteresis)를 해결하기 위해 기전중심의 생리학적 모델을 적용하였다. 이 모델은

과립구나 혈소판 등이 약물의 반응부위인 골수의 유사분열분획(mitotic compartment)을 거쳐 골수의 성숙 및 저장분획(maturation & storage compartment)에서 성숙한 후, 약물을 투여하고 그 반응을 평가하는 부위인 말초혈액으로 이동하여 조직으로 사라지는 일련의 생리·약리학적인 과정을 그대로 모델링 한 간접 반응(indirect response) 모델이다 (Fig. 1)¹⁴⁾. 또한 항암제 투여에 의해 골수의 유사 분열분획에서 줄기세포(stem cell)가 여러 세포로

Table 2. Parameter estimates of the final population pharmacokinetic model

Parameters	Population mean (SE, relative %)		Interindividual variability CV % (SE, relative %)	
K ₁₂ (hr ⁻¹)	0.993	(15.2)	NA	NA
K ₂₁ (hr ⁻¹)	0.996	(16.4)	NA	NA
K ₁₃ (hr ⁻¹)	0.516	(18.3)	34.6	(21.6)
K ₃₁ (hr ⁻¹)	0.107	(16.2)	NA	NA
CL (L/hr)	11.3*EXP(0.556* Dose)		37.3	(35.4)
V ₁ (L)	15.2*EXP(0.455*Dose)*EXP (0.208*(BSA-1.67))		29.3	(51.9)
Residual error				
Proportional CV (SE %)		15.3 % (13.9)		
Additive (SE %)		0.21 ng/mL (21.4)		

CV%, percent coefficient of variation; SE, standard error; NA, not applicable; BSA, body surface area

분화되지 못하고 억제되는 양상은 $E_{\max}$ 모델로 설명하였다.

4) 타당도 검증

선정된 최종모델에 대하여 내적 타당도 검증(validation)을 위해 간단한 PPC(posterior prediction check) 방법인 Monte Carlo simulation으로 100 set를 생성한 후 실제 관측치와 분포를 비교하고¹⁵⁾, Kolmogrov-Smirnov 2-sample test와 T test로 검증하였다.

중 집단 약동학모델은 3 compartment로, 청소율(CL)은 투여용량이 영향인자로 포함되었고 개인간 변이가 37.3% 였으며, 분포용적(V_1)에는 투여용량과 체표면적(BSA; body surface area)이 영향인자였고 개인간 변이가 29.3% 이었다(Table 2). 약동학 파라미터 중 개인간변이가 적용된 것은 CL, V_1 , K_{13} 이었으며, 블록(block)으로 묶어서 공분산으로 구하였다.

2. 집단 약력학 모델

1) 호중구 모델

유사분열분획에는 골수아구(myeloblast), 전골수구(promyelocyte), 골수구(myelocyte) 등이 속하며, 줄기세포로부터 K_{SYN} 의 0차 속도로 생성되어 K_{BM1} 의 1차 속도로 이동하는 두개의 분획으로 구성되어 있다. 이 분획에서 호중구는 항암제의 AUC 변화에 의해 생성(K_{SYN})이 저해되는 것 외에도 직접적으로 약물투여에 의해 0차 속도로 사멸(K_{LOS})되도록 하였다. 성숙 및 저장분획에는 후골수구(metamyelocyte), 간상구(bands), 분엽구(segs) 등

결 과

1. 집단 약동학 모델

CKD-602 를 0.5, 0.7, 0.9 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 용량으로 정맥투여시 각 최고혈중농도는 평균 63.8, 109.2, 157.4 ng/mL 이었으며, 이후1차 속도로 분포 및 소실하였다. 1회투여시와 반복투여시 항정상태의 AUC 값의 비는 0.5, 0.7, 0.9 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 용량에서 각각 1.13, 1.13, 1.27정도로 축적양상을 보였다. 최

Table 3. Parameter estimates of the final population pharmacodynamic model

Parameters	Population mean (Interindividual variability, CV%)			
	Neutrophils		Platelets	
E_{MAX}	1.00	(NA)	1.00	(NA)
E_{50} (ng*hr/L)	5.05	(NA)	1.64×10^{-1}	(104.9)
K_{SYN} (hr ⁻¹)	6.80×10^2	(NA)	3.98	(NA)
K_{BMI} (hr ⁻¹)	5.78×10^{-3}	(20.4)	1.41×10^{-2}	(28.7)
	*EXP(0.323*Base/1000)			
K_{BM2} (hr ⁻¹)	1.49×10^{-3}	(9.2)	1.32×10^{-2}	(NA)
K_{LOS} (hr ⁻¹)	1.18×10^3	(NA)	2.05	(NA)
K_{OUT} (hr ⁻¹)	3.30×10^{-3}	(32.8)	6.82×10^{-3}	(44.0)
K_{OUT2} (hr ⁻¹)	NA	(NA)	9.32×10^{-4}	(49.3)
Residual error (/mCL)	7.12×10^2	(NA)	3.26×10^4	(NA)

CV%, percent coefficient of variation; NA, not applicable; Base, base value of neutrophils count before CKD-602 administration

이 속하며 K_{BM2} 의 1차 속도로 말초혈액으로 이동하고, 이후 K_{OUT} 의 1차 속도로 조직으로 사라진다 (Eq. 1).

Eq. 1. Pharmacodynamic Differential

Equation of Neutrophils

$$\begin{aligned}
 dA_1/dt &= K_{SYN} \{1 - E_{MAX} \cdot AUC(t) / (E_{50} + AUC(t))\} - K_{BMI} \cdot A_1 - K_{LOS} \cdot Z \\
 dA_2/dt &= K_{BMI} \cdot A_1 - K_{BM1} \cdot A_2 \\
 dA_3/dt &= K_{BM1} \cdot A_2 - K_{BM2} \cdot A_3 \\
 dA_4/dt &= K_{BM2} \cdot A_3 - K_{OUT} \cdot A_4 \\
 Z &= 0, \text{ IF } (C(t) > 0) \quad Z = 1
 \end{aligned}$$

호중구수가 50% 억제되는 약물의 AUC인 E_{50} 은 $5.05 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ 였으며 생성속도(K_{SYN})는 $6.80 \times 10^2 \text{ hr}^{-1}$ 이었고, 유사분열분획의 속도상수(K_{BMI})에는 호중구의 기저치가 영향인자로 포함되었으며 개인간 변이는 20.4% 였다. 성숙 및 저장분획의 속도상수(K_{BM2})는 $1.49 \times 10^{-3} \text{ hr}^{-1}$ 이었고 개인간 변이는 9.2% 였다. 항암제에 의해 직접 소실되는 속도상수(K_{LOS})는 $1.18 \times 10^3 \text{ hr}^{-1}$ 이었고, 조직으로 없어지는 소실 속도상수(K_{OUT})는 $3.30 \times 10^{-3} \text{ hr}^{-1}$ 으로 개인간 변이

는 32.8% 였다(Table 3). 관측치와 집단 및 개별 예측치간의 적합도가 우수하였으며, 잔차분포도 무작위적이었다(Fig. 2, 3).

2) 혈소판 모델

유사분열분획에는 거핵아구(megakaryoblast)가 속하며 성숙 및 저장분획에는 거핵구(megakaryocyte)등이 해당되어 기본개념은 호중구모델과 같으나, 적합도를 더 높이기 위해 말초혈액에서 조직으로 사라지

Fig. 2. Typical predicted profiles(—) and observed values for the time course of neutropenia(—○—)

는 소실속도상수를 항암제 투여시(K_{OUT2})와 투여하지 않을 때 (K_{OUT})로 나누어서 각각 적용하였다(Eq. 2).

Eq. 2. Pharmacodynamic Differential Equation of Platelets

$$\begin{aligned} dA_1/dt &= K_{SYN} * \{1 - E_{MAX} * AUC(t) / (E_{50} + AUC(t))\} - K_{B1} * A_1 - K_{LOS} * Z \\ dA_2/dt &= K_{B1} * A_1 - K_{B1} * A_2 \\ dA_3/dt &= K_{B1} * A_2 - K_{B2} * A_3 \\ dA_4/dt &= K_{B2} * A_3 - K_{OUT} * A_4 * (1 - Z) - K_{OUT2} * A_4 * Z \\ Z &= 0, IF (C(t) > 0) \quad Z = 1 \end{aligned}$$

혈소판이 50% 억제되는 약물의 AUC인 E_{50} 은 $1.64 \times 10^{-1} \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 였으며 개인간 변이는 109.4%로 컸다. 속도상수 K_{SYN} , K_{B1} , K_{B2} , K_{LOS} , K_{OUT} , K_{OUT2} 는 각각 3.98, 1.41×10^{-2} , 1.32×10^{-2} , 2.05, 6.82×10^{-3} , $9.32 \times 10^{-4} \text{ hr}^{-1}$ 이었고, 개인간 변이는 K_{B1} , K_{OUT} , K_{OUT2} 에 대하여 각각 28.7, 44.0, 49.3

%였으며 유의한 영향인자는 없었다(Table 3). 관측치와 집단 및 개별 예측치간의 적합도가 우수하였으며, 잔차분포도 무작위적이었다(Fig. 4, 5).

3. 타당도 검증(Validation)

최종 집단 약동/약력학 모델에 대하여 NON-MEM을 이용하여 반응변수와 파라미터를 Monte Carlo simulation으로 100 set 생성한 후 실제 관측치와 비교한 결과 그 분포가 유사하였으며(Fig. 6), 통계적으로도 호중구, 혈소판 모델 모두가 관측치와 차이가 없었다

고 찰

신약개발중인 약물 CKD-602의 집단 약동/약력학 모델링을 통해 이후 임상시험 및 임상에서 가장 효율적인 용량·용법을 찾고자, 1상 임상시험에서 용량제한 독성이었던 호중구 감소증과 혈소판 감소증에 대하여 그 변화 양상을 모델링하였다. 약

Fig. 3. Neutrophils observations versus population predictions (left panel) and individual predictions (right panel). Included are line of identity (—).

동학모델링에 사용된 자료는 3단계의 다른 투여용량에서의 농도, 초회 투여 및 항정상태에서의 농도, 촘촘히 채혈한 농도(dense data, full PK sampling data)외에도 한 피험자당 2회 채혈한 농도(sparse data)까지 모두 포함하였다. 특히 전체 피험자의 1/3인 6명이 sparse data였는데도 약동학 모델의 구조적 변화가 필요하지 않았고, 이후 약력학 모델에서도 full PK sampling 자료와 차이 없이 적합할 만큼 CKD-602 약동/약력학 모델은 견고(robust)하였다. 따라서 피험자에서 2회 정도의 채혈을 통해 얻은 농도로도 골수독성의 진행과정을 효과적으로 예측할 수 있고, 필요시 적절한 대응을 하는데 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다.

기존 연구에서 약력학 모델의 반응변수를 주로 기저값에 대한 % 변화치를 사용하거나, 로그 변환치, 혹은 Friberg 등⁸⁾처럼 Box-cox 변환치를 사용하였던 것에 반해, 본 연구에서는 절대수치를 그대로 모델링에 적용하는데 성공하여 그 신뢰성 및 실용성을 높였다. 즉 % 변화치를 사용하게 되면 이후 회복과정에서 rebound 효과나 정상적으로도 기저치보다 호중구나 혈소판이 많아지는 것을 설명하기 어려우며, 가장 중요한 부분인 최저치의 예측에서도 그 변화 정도에 대한 민감도가 떨어져서

Fig. 4. Typical predicted profiles(—) and observed values for the time course of thrombocytopenia(—○—)

효과적인 모델링이 될 수 없기 때문이다. 약물농도를 골수독성에 대한 설명변수로 사용하게 되면 1일째 투여시와 5일째 투여시의 약물농도 값은 같으나 골수에 미치는 영향은 다르기에¹²⁾ 신체가 약물에 노출된 정도를 반영하는 AUC로 하는 것이 더 타당하며, 실제 적용한 결과도 농도보다 AUC가 더 우수하였다. 그밖에 유효농도 이상 지속된 시간을 이용하는 역치(threshold) 모델도 효과적으로 골수독성의 진행과정을 설명하지는 못하였다. 또한 구조모델에서 E_{max} 모델을 한 개 이상 적용하거나, sigmoid E_{max} 모델, feed-back 모델 등의 적용을 시도하였으나 복잡한 구조에 비해 적합한 결과가 더 좋지는 않았다. 최종 약력학모델에 사용된 분획은 골수분획 3개, 말초혈액분획 1개 등 총 4개이며, 골수분획에서도 줄기세포로부터의 분화 및 유사분열이 가장 왕성한 분획에서만 항암효과가 있는 것으로 가정하므로써 15개의 분획까지 가정한 타 모델⁸⁾에 비해 간단하면서도 기전중심의 생리·약리학적인 모델링을 하였다. 그러나 현 모델처럼 약동학 파라미터를 고정하지 않고 동시에 약동·약력학 모델링하는 방법이나 FOCE 법으로 시행했을 때에는 컴퓨터의 과부하로 인해 결과를 얻지 못하는 문제가 있었다. 비록 FOCE법으로 얻은 현 모델을 PPC의 한 방법으로 validation하여 타당도를 검증하였으나, 이후 컴퓨터 하드웨어의 보강을 통해 FOCE법으로 모델링 한 결과와 비교하여야 할 것이다. 그러나 약동/약력학 동시 모델링 방법에 있어서 호중구나 혈소판 수치가 모델링을 위하여 계획된 검사일정에서 얻은 관측치가 아니므로 약동학 모델의 농도보다 오차가 더 클 것으로 생각되며, 약력학 모델의 설명변수도 약동학 모델에 상대적으로 민감한 농도가 아닌 AUC축적값이므로 먼저 약동학 모델을 결정한 후에 약력학모델링 한 것은 적절하였다고 판단된다.

본 모델은 항암제 투여 첫 주기에 관측한 약동/약력학 자료로 모델링을 하였기에 intra-occasion

Fig. 5. Platelets observations versus population predictions(left panel) and individual predictions(right panel). Included are line of identity(—).

Fig. 6. Distribution of neutrophils (left panel) and platelets (right panel) from observed (▨) and predicted (▤) data of study. $P>Ksa$: Kolmogrov-Smirnov 2-sample test statistics (asymptotic)

variability를 적용하지 못하였다. 그러나 CKD-602 뿐 아니라 대부분 항암제의 투여용법이 여러 번의 반복 주기로 투여하게 되어있고, 항암제 투여 후 골수기능이 일정 정도 이상 회복 된 후에 다음 주기의 약물을 투여하나 그 양상이 처음 투여와 같이 독립적일 수는 없으므로 한 개인에서 여러 번

의 투여 주기에 따른 intra-occasion variability의 적용이 필요하다. 또한 호중구나 혈소판이 유사분열분획에서 머무르는 시간을 모델의 속도상수로부터 유추해보면 각각 2일과 3일 정도이나 실제로는 3~6일과 7일 정도이고, 호중구가 성숙 및 저장분획에 있는 시간은 6~10일이나 모델에서는 27일

정도로 예측되어 실제값과의 차이를 보였다¹⁶⁾. 이는 항암제 투여 후에 세포들의 동력학이 정상상태와 다르다는 것¹⁷⁾을 감안하더라도 후향적으로 진행된 약력학 모델의 한계점으로, 부족한 피험자 수나 관측시점 등이 시간에 따른 변화양상을 모델링하기에 무리가 있었던 것으로 판단된다. 따라서 이후 피험자를 더 추가하여 계획된 일정으로 여러 번의 항암주기에서 관측치를 얻어 intra-occasion variability의 적용 및 보다 견고하고 생리학적인 의미를 갖는 모델링을 해야 할 것이다.

앞 서 언급한 몇 가지 한계점은 있으나 신약개발 중인 항암제 CKD-602투여후 골수독성 과정을 기전중심의 생리학적인 모델을 이용하여 모델링하고 validation함으로써 효과적인 용량·용법의 선택이나 예측된 골수독성에 대한 적절한 대응을 통해 이후 임상시험 및 임상에 도움을 줄 수 있을 것으로 판단된다. 또한 본 모델을 기본으로 호중구 감소시의 발열이나 혈소판감소시의 출혈등과 같이 골수독성에 관련한 증상의 예측도 가능 할 것으로 생각되며, G-CSF(granulocyte-colony stimulating factor) 투여 후 호중구 증가 양상등 임상적으로 필요한 여러 모델에도 응용 될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Minami H, Sasaki Y, Saijo N, Ohtsu T, Fujii H, Igarashi T, Itoh K. *Indirect t-response model for the time course of leukopenia with anticancer drugs. Clin Pharmacol Ther.* 1998;64(5):511-21.
2. Barbolosi D, Iliadis A. *Optimizing drug regimens in cancer chemotherapy: a simulation study using a PK-PD model. Comput Biol Med.* 2001; 31(3): 157-72.
3. Karlsson MO, Molnar V, Bergh J, Freijls A, Larsson R. *A general model for time-dissociated pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship exemplified by paclitaxel myelosuppression. Clin Pharmacol Ther.* 1998;63(1): 11-25.
4. Zhou H, Choi L, Lau H, Bruntsch U, Vries EE, Eckhardt G, Oosterom AT, Verweij J, Schran H, Barbet N, Linnartz R, Capdeville R. *Population pharmacokinetics/toxicodynamics (PK/TD) relationship of SAM486A in phase I studies in patients with advanced cancers. J Clin Pharmacol.* 2000 Mar;40(3):275-83.
5. Minami H, Ratain MJ, Ando Y, Shimokata K. *Pharmacodynamic modeling of prolonged administration of etoposide. Cancer Chemother Pharmacol.* 1996;39(1-2):61-6.
6. Perdaems N, Bachaud JM, Rouzaud P, Murriss-Espin M, Hermant C, Mihura J, Lochon I, Houin G, Canal P, Chatelut E. *Relation between unbound plasma concentrations and toxicity in a prolonged oral etoposide schedule. Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Nov-Dec;54(9-10):677-83.
7. Marshall JD, Kearns GL. *Developmental pharmacodynamics of cyclosporine. Clin Pharmacol Ther.* 1999 Jul;66(1):66-75.
8. Friberg LE, Brindley CJ, Karlsson MO, Devlin AJ. *Models of schedule dependent hematological toxicity of 2'-deoxy-2'-methylidenecytidine (DMDC). Eur J Clin Pharmacol.* 2000; 56(8):567-74.
9. Minami H, Sasaki Y, Watanabe T, Ogawa M. *Pharmacodynamic modeling of the entire time course of leukopenia after a 3-hour infusion of paclitaxel. Jpn J Cancer Res.* 2001;92(2):231-8.
10. Bernstein SH, Jusko WJ, Krzyzanski W, Nichol J, Wetzler M. *Pharmacodynamic modeling of thrombopoietin, platelet, and megakaryocyte dynamics in patients with acute myeloid leukemia undergoing dose intensive chemotherapy. J Clin Pharmacol.* 2002; 42(5): 501-11.
11. Bruno R, Hille D, Riva A, Vivier N, ten Bokkel Huinink WW, van Oosterom AT, Kaye SB, Verweij J, Fossella FV, Valero V, Rigas JR, Seidman AD, Chevallier B, Fumoleau P, Burris

- HA, Ravdin PM, Sheiner LB. *Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):187-96.
12. Park IS, Ahn MR, Suh SK, Choi HS, Sohn SJ, Yang JS, Yoo TM, Kuh HJ. *In vitro pharmacodynamics of CKD-602 in HT-29 cells. Arch Pharm Res.* 2002; 25(5): 718-23.
13. Cho JY, Seo HB, Yu KS, Bae KS, Yi SY, Jang IJ, Shin SG. *Simple and sensitive determination of the new antitumor drug CKD-602 in human plasma by liquid chromatography. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003;784(1):25-31.
14. Krzyzanski W, Jusko WJ. *Indirect pharmacodynamic models for responses with multicompartmental distribution or polyexponential disposition. J Pharmacokinet Biopharm.* 2001 Feb;28(1):57-78.
15. Yano Y, Beal SL, Sheiner LB. *Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2001 Apr;28(2):171-92.
16. Bondurant MC, Koury MJ. *Origin and development of blood cells (Chapter 8). Wintrobe's clinical hematology; 10th edition. vol 2. 1999 Lippincott Williams & Wilkins*
17. Hersh JK, Hom EG, Brecher ME. *Mathematical modeling of platelet survival with implications for optimal transfusion practice in the chronically platelet transfusion-dependent patient. Transfusion.* 1998;38(7):637-44.