건강한 성인 남성에서 아나스트로졸의 집단약동학 분석

울산대학교 의과대학, 서울아산병원 임상약리학과

노육환, 고영주, 정진아, 김운집, 진석준, 황애경, 박현정, 배균섭, 임형석

=Abstract=

Population Pharmacokinetic Analysis of Anastrozole in Healthy Korean male Volunteers

Yook Hwan Noh, Young Ju Ko, Jin Ah Jung, Un Jib Kim, Seok Jun Jin, Ae-Kyung Hwang,
Hyun Jung Park, Kyun-Seop Bae, Hyeong-Seok Lim

Department of Clinical Pharmacology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Aims: This study was aimed to characterize the population pharmacokinetics of Arimidex[®] (anastrozole) which has been administered to healthy Korean male volunteers.

Methods: We have committed population pharmacokinetic analysis using NONMEM[®] VII with 408 plasma concentration data obtained from subjects who were administered with reference drug Arimidex[®] in a randomized, double-blind, two-way crossover bioequivalence trial conducted in Asan Medical Center. We estimated the parameters by first-order conditional estimation (FOCE) method, and then, observed the change of objective function values which had been calculated by using different compartment models, and explored the significant covariates. To evaluate the suitability and stability of final population model, we performed bootstrapping and visual/numerical predictive checks using Wings for NONMEM and Perl-speaks-NONMEM software. We simulated the plasma concentration corresponding to daily doses of anastrozole 1 mg through 10 days.

Results: The plasma concentration data of Arimidex[®] is best fitted by first-order two-compartment linear model. The estimated absorption rate constant value is 0.23 h^{-1} , and the final estimates for the volume of distribution of central and peripheral compartment is calculated as 5.12 L and 319 L, respectively.

Conclusions: We successfully constructed the final population pharmacokinetic model of Arimidex[®] in this study, which could be useful for various purposes such as Monte-Carlo simulation for the plasma concentration-time profiles of Arimidex[®].

Key words: Population pharmacokinetics, Anastrozole, Arimidex, NONMEM, Modeling

서론

아나스트로졸 ([2, 2'-[5-(1H-1, 2, 4-triazole

-1-y-methyl)-1, 3-phenylene]bis(2-methylpropionitrile)])은 AstraZeneca 제약(Wilmington, DE)에서 개발한 선택적(selective)이며 효과적(potent)

교신저자: 임형석

소 속: 울산대학교의과대학, 임상약리학과

주 소: 서울 송파구 풍납2동 388-1, 우편번호 138-736,

전화번호: 02-3010-4622, 팩스: 02-3010-4622, E-mail: mdlhs@amc.seoul.kr,

접수일자: 10. 03. 22 수정일: 10. 04. 27 게재확정일: 10. 05. 03

인 비스테로이드성의 경구용 aromatase inhibitor이다. 아나스트로졸의 주 target인 aromatase는 adipose tissue와 같은 말초 조직에 존재하는 효소이다. 아나스트로졸은 aromatase enzyme complex의 cytochrome P450 결합부에 결합하여 aromatase의 NADPH 이용을 막아 androstenedione과 testosterone같은 adrenal androgen에 의해 생성되는 estrone이 estradiol로 전환되는 것을 방해한다. 이 aromatase는 많은 유방암에 존재하지만, 유방암에서 종양 유발 에스트로젠(tumor-generated estrogen)의 역할이나 중요성은 아직 잘 모른다. 아나스트로졸은 폐경기 여성에서 hormone receptor positive인 조기 유방암의 보조 치료제(adjunct treatment)로 사용되거나, 폐경기 여성에서 hormone receptor positive이거나 hormone receptor unknown인 국소 진행 혹은 전이된 유방암의 1차 치료로 사용되거나, 혹은 폐경기 여성에서 tamoxifen 치료에 반응이 없는 진행된 유방암의 치료로 사용된다.¹⁻³⁾

아나스트로졸은 경구로 투여되는 약이므로 일반적 의미에서 비경구 투여 약물에 비해서는 안전하다고 볼 수 있으나, 부작용으로 오심을 유발하거나 골절 위험을 증가시킬 수 있고 설사 등의 위

장관장애를 일으킬 수 있으므로 환자 개개인에 최대 효과를 나타내면서 안전한 투여 용량을 확인한 후 투여를 시작해야 한다.³⁾ 이를 위해서는 아나스트로졸 투여 후의 체내 약동학에 대한 정확한 이해가 필요하다. 아나스트로졸의 약동학적 파라미터 값에 대한 정확한 문헌값은 많지 않으나, 아나스트로졸의 최고농도(C_{max})와 제거 반감기 값이 보고된 바 있다.⁵⁾ 그리고 1년 이하의 여성형유방(gynecomastia) 병력이 있는 청소년기 남성들에 대한 아나스트로졸 임상시험이 시행된 바 있고 시행 후 최고혈장농도 도달시간(T_{max}), 청소율(apparent clearance), 그리고 제거 반감기(terminal half-life)에 대한 약동학 분석 자료가 보고된 바 있다.⁶⁾ 하지만 아직까지 한국인을 대상으로 한 아나스트로졸의 집단 약동학적 특성에 대한 자료는 충분히 보고된 바가 없다.

따라서 이 연구에서는 건강한 한국인 남성을 대상으로 수행된 아나스트로졸의 생동성시험을 통해 얻어진 아리미텍스정[®] 투여 시의 약물농도 자료를 바탕으로 아나스트로졸의 집단 약동학적 특성을 분석하고 이 자료를 바탕으로 시뮬레이션을 통해 실제 환자에서의 약물의 특성을 예측해 보고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상 및 연구설계

이 연구에서는 2008년에 수행한 아나스트로졸(아리미텍스정[®])의 생물학적 동등성시험에 참가한 24명의 건강한 남성 자원자를 대상으로 얻은 약동학적 자료를 분석하였다. 피험자 24명을 2기로 나누어 시험약과 대조약을 각각 투여하였으므로 24명 모두 아리미텍스정[®] 복용 후 농도 자료가 존재

하였다. 따라서 24명의 아리미텍스정[®] 농도 자료를 사용하여 약동학적 분석을 시행하였다. 본 연구의 피험자는 투약 전 3주 이내에 사회력, 병력, 가족력 등에 대한 문진과 신체 검사, 활력징후, 심전도, 진단혈액검사를 포함한 의학적 검사 상 건강한 남성을 대상으로 하였다. 모든 피험자는 이상체중의 20% 이내였고 과다한 카페인, 알코올 섭취자 및 흡연자는 없었다. 첫 투약 전 10일 이내에 시험에 영향을 주는 약물을 복용한 피험자는 없었다.

이 연구의 모든 프로토콜은 서울아산병원의 임상연구심의위원회(Institutional Review Board (IRB))에 의해 검토 승인되었고, 모든 행위(procedures)는 피험자가 사람인 경우를 포함한 생의학적 연구에 대한 헬싱키 선언의 권고 뿐만 아니라, ICH의 임상시험관리기준(GCP) (International Conference on Harmonization (ICH) of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use - Good Clinical Practice (ICH-GCP) guideline)에 준하여 서울아산병원 임상연구센터(Clinical Research Center)에서 수행되었다. 모든 피험자를 대상으로 연구에 관련된 행위(procedure) 시행 전에 사전동의서(written informed consent)를 받았다. 사전동의는 투여 용법, 채혈 예정표, 의학적 검사, 약물의 효능과 가능한 부작용, 참여 동의 철회, 자원자의 개인 정보 관리 등에 관한 내용을 포함하였다.

본 시험은 아나스트로졸의 생물학적 동등성에 대한 시험으로 피험자마다 아나스트로졸 1 mg (아리미텍스정[®] 1 mg)과 이와 성상이 같은 시험약 1 mg을 각각 1회 경구 투여하는 교차시험설계에 의한 무작위 배정시험으로 진행하였다. 투약은 1기와 2기로 나누어서 시행하였고 휴약 기간은 3주였다. 각 주기 당 투약 및 시험은 동일하게 시

행하였다. 각 주기마다 시험 진행 시 아리미텍스정[®] 1 mg (아나스트로졸로써 1 mg)과 시험약 1 mg (아나스트로졸로써 1 mg)을 각각 1 정씩 일회 투여한 후, 0 시간(약물 투약 전), 투여 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 168 시간 및 216 시간의 총 18 회 채혈을 실시하였다. 채취한 혈액은 즉시 heparinized tube에 담은 후 4 °C에서 1,800g로 8분간 원심 분리하고, 상층의 혈장을 취하여 2개의 Eppendorf tube에 담아 -20°C에 냉동 보관하고 수일 이내에 -70°C 이하로 옮겨 liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)를 이용한 농도 측정 시까지 보관하였다.

2. 혈장 약물 농도 측정

혈중 농도 측정을 위한 아나스트로졸 표준품은 Douglas Pharmaceutical LTD (SCINOPHARM TAIWAN LTD, Taiwan)에서 공급되었다. 시험약과 대조약의 혈장 농도는 LC-MS/MS를 이용하여 정량 분석하였다. 혈장 중 아나스트로졸 농도는 이미 보고된 아나스트로졸의 분석법에 관한 참고 문헌(Gustavo D. Mendes et al.)을 참고하여 검체를 처리한 후 LC-MS/MS를 이용하여 정량 분석하였다.^{1,7)} 아나스트로졸 표준품을 acetonitrile에 녹여 농도가 1 mg/ml가 되도록 표준용액시료를 만들었다. 이 표준용액 20 µl를 공혈장 180 µl에 가하여 최종농도가 0.05, 0.1, 0.2, 1, 2, 10, 20 ng/ml인 표준혈장시료를 조제하였으며 각각의 표준혈장시료 0.2 ml에 내부표준물질인 레트로졸 (50% acetonitrile에 용해시켜 50 ng/ml 농도) 10 µl를 가한 후 diethylether 2 ml를 가하여 추출한 후 원심분리하여 상부 유기층을 test tube에 옮겼다. 유기용매층을 증발·건조시킨 후 잔사에 이동

상(mobile phase) 200 μ L로 reconstitution시키고 60초간 진탕(vortexing)한 다음, 이 최종시료용액 중 10 μ L를 취하여 LC-MS/MS에 주입하였다. 크로마토그래피는 Thermo C18 column (2.1 mm X 50 mm)에서 유속 0.2 mL/min으로 시행하였다. 이동상은 acetonitrile과 증류수를 60:40 (v/v)의 비율로 혼합하여 만들었고 pH는 5.6에 acetic acid를 버퍼(buffer)로 사용하였다.

혈장 시료에 아나스트로졸의 검량 농도범위는 0.05 ~ 20 ng/mL (0.05, 0.1, 0.2, 1, 2, 10, 20 ng/mL)이었으며, 최소정량한계(lower limit of quantification, LLOQ)는 0.05 ng/mL이었다. 분석방법의 정밀성 변동계수(CV, %)는 일내 정밀성(precision)이 4.60% 이하, 일간 정밀성은 7.09% 이하이었고, 정량한계(LLOQ, 0.05 ng/mL)에서 일내 정밀성은 3.36%, 일간 정밀성은 2.60%이었다. 정확성(accuracy)은 94.61 ~ 97.44%이었고, 정량한계에서의 정확성은 97.44%이었다.

3. 약동학적 분석(Mixed Effect Modeling 분석)

모든 피험자로부터 아나스트로졸의 혈장 농도 시간 자료는 NONMEM[®] VII (GloboMax Limited Liability Company, Hanover, MD)을 사용하여 비선형혼합효과모형법으로 분석하였다. 약물 투여 전 LLOQ 이하의 약물 농도는 0으로 간주했고 약물 투여 후 LLOQ 이하의 농도는 없었다. 모든 약동학 파라미터는 first order conditional estimation (FOCE) 방법을 사용하여 추정하였다. 선형 약동학의 일구획 혹은 다구획 약동학 모형, 및 흡수 시간 설정 시에 lag time을 고려한 모형 등 여러 모형을 검토하였다. 약동학 고정효과 파라미터(fixed effect parameters 흡수 속도 상수 Ka, 분

포 용적 V, 청소율 CL 등) 각각에 대한 개인간 변이는 로그정규분포를 사용하여 모형화했다. 가법 모형(additive model)과 비례 모형(proportional model)을 같이 사용한 혼합 모형으로 잔차변이(residual variability)를 기술하였다. 모형 평가에는 통계적 방법과 그래프를 이용한 방법을 사용했다. 관찰값(dependent variable, DV) vs 집단예측치(population predicted values, PRED) 그래프, DV vs 개인예측치(individual predicted values, IPRED) 그래프, PRED vs 조건부가중잔차(conditional weighted residuals, CWRES) 그래프 등을 포함하는 표준진단그래프(standard diagnostic plots)가 최적적합 가능성(goodness-of-fit) 진단에 사용되었다. NONMEM[®] VII의 목적함수 값을 차이를 이용한 likelihood ratio test (LRT)를 이용하여 reduced model과 full model을 구분하였으며 하나의 파라미터 추가 시 목적함수값으로서 3.84 (카이제곱 분포, 자유도 1, p=0.05) 이상의 감소 시 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 또한 최적모형 선정 시 Wald-type test도 사용하였다. Sigmaplot[®] (Systat Software Inc., CA, USA), R, Graphpad Prism[®] (GraphPad Software Inc., CA, USA)이 그래프적 모형 진단에 사용되었고, Wings for NONMEM (WfN) version 7.02와 Perl-speaks-NONMEM (PsN) version 3.1.0을 사용하여 bootstrapping, random permutation test, VPC, NPC 등을 수행하였다. 모형화 과정은 text editor와 R에 기반한 Asan Software Tool for NONMEM으로 처리했다.

개별 피험자에 대한 파라미터는 다음 식(a)로 기술되었다.

$$P_i = P_{TV} \times \exp(\eta_i) \quad (a)$$

여기서 P_{TV} 는 typical value of parameter이고 η_i 는 평균 0을 가지며 정규 분포하는 변수이다.

잔차모형은 식(b)으로 기술된 혼합모형으로 기술하였다.

$$C_{obs} = C_{pred} + C_{pred} \cdot \varepsilon_1 + \varepsilon_2 \quad (b)$$

여기서 ε_1 과 ε_2 는 평균 0을 가지는 정규 분포 변수이다.

아나스트로졸 약동학 모형에서 통계적으로 유의하게 검정될 수 있는 공변량은 나이, 체중, 키 등이었다. 이 중 유의한 공변량을 검색하기 위해 나이, 체중, 키를 각각 공변량으로 취해 약동학 모형에 사용된 CL(청소율), V2(중심구획), Q(구획간 청소율), V3(말초구획), Ka(흡수속도상수)에 거듭제곱함수모형(power function model)의 형태로 포함시켰다. 이렇게 만들어진 여러 개의 공변량 모형(covariate model)을 NONMEM® VII을 사용하여 분석하였고 이 중 통계적으로 유의한 공변량만

을 최종 모형에 포함시켰다.

재정렬(replacement) 방식으로 재추출(resampling)하는 방법인 bootstrapping이 파라미터 추정치의 편향(bias)과 안정성(stability)을 보기 위해 시행되었다. 재정렬(replacement) 방식으로 원래 자료에서 재추출을 하여 2,000개의 bootstrap 표본(sample)을 만들었고, 표본을 구성하는 재추출 표본 단위는 각 피험자에서 얻어졌다. 최종 결과 파라미터 분포에서, 파라미터 추정치의 90% 신뢰구간은 5th와 95th percentile로 얻어졌다. 얻어진 표본으로부터 자료를 가장 잘 설명하는 적절한 구조모형을 결정하였다. 그 외에 400명의 피험자를 시뮬레이션하고 시뮬레이션된 예측구간(prediction intervals)을 원래 자료에 비교하는 visual and numerical predictive check을 시행하였다.

Figure 1. Plasma log-transformed concentration-time curve after a single oral dose of Arimidex® 1 mg.

마지막으로 실제 환자에게 10일간 약을 투여하는 것으로 가정하고, 혈장 약물의 농도를 투여 후부터 240 시간까지 관찰하는 시뮬레이션을 시행하였다.⁸⁾

결 과

1. 피험자

시험은 건강한 한국인 성인 남성 자원자를 대상으로 진행되었다. 피험자의 인구학적 자료를 요약하면 나이는 19 - 49세 사이(28.5 ± 7.0 세)였고, 키는 162.5 - 183.4 cm 사이(174.6 ± 5.7 cm)였으며, 몸무게는 58.3 - 79.2 kg 사이(68.5 ± 6.3 kg)의 피험자가 등록되었다(mean $\pm$ SD). 각 군에 배정받은 피험자 간에 연령, 체중, 신장은 유의한 차이가 없었다.

모든 피험자들은 임상시험 계획서 상의 주요 위반 사항 없이 예정대로 연구를 종료하였다.

2. 약동학적 분석 결과

아나스트로졸에 대한 집단 약동학 분석을 NONMEM[®] VII (subroutines ADVAN4 and TRANS4)를 사용하여 24명의 피험자의 408개의

혈장 농도 자료에서 수행하였다. 아나스트로졸 투여 후 시간에 따른 혈장 로그변환 농도 곡선은 Figure 1에 나타내었다. 혈장 아나스트로졸 농도의 전형적인 시간 곡선을 가장 잘 기술하는 모형은 일차 흡수를 가지는 2 구획 선형 모형이었다.

최종 약동학 모형을 Figure 2에 도식화하여 나타내었다.

Figure 2. Schematic presentation of the pharmacokinetic model that best fitted the data on the time-course of the drug in the central compartment and the peripheral compartment after administration of an oral dose. KA = first-order absorption rate constant; V2 = central compartment volume of distribution; V3 = peripheral compartment volume of distribution; Q = intercompartmental clearance; CL = apparent total body clearance of the drug from plasma.

Table 1. Population PK parameter estimates and interindividual variability estimates of anastrozole

Parameter	Unit	Estimate (RSE%)	IIV% (RSE%)
KA	/h	0.23 (10.6)	0.06 (24.6)
V2	L	5.12 (34.8)	1.59 (25.8)
CL	L/h	5.95 (5.11)	0.03 (21.3)

Abbreviations: RSE%, estimate of SE, divided by parameter value(relative standard error); IIV, interindividual variability; KA, Absorption rate constant; Q, intercompartment clearance; V2, volume of distribution of central compartment; V3, volume of distribution of peripheral compartment; CL, clearance of anastrozole

Figure 3. Population-predicted concentrations vs observed concentrations with the line of identity (above). Individual-predicted concentrations vs observed concentrations with the line of identity (below). DV = dependent variable observed anastrozole concentration (ng/mL); PRED = predicted value of anastrozole concentration (ng/mL); IPRED = individual prediction value of anastrozole concentration (ng/mL).

Figure 4. Population-predicted concentrations vs conditional weighted residuals (above). Conditional weighted residuals according to time course (below). CWRES=conditional weighted residual; PRED = predicted value of anastrozole concentration (ng/mL)

약동학 모형에 대한 식은 다음과 같다.

- depot compartment에서 아나스트로졸의 변화 속도(rate of change):

$$\frac{dA_1}{dt} = -A_1 \cdot KA \quad (\text{Equation 1})$$

(KA = 흡수속도상수)

- 중심구획(central compartment)에서 아나스트로졸의 변화속도:

$$\frac{dA_2}{dt} = A_1 \cdot KA + A_3 \cdot \frac{Q}{V_3} - A_2 \cdot \left(\frac{CL}{V_2} + \frac{Q}{V_2} \right) \quad (\text{Equation 2})$$

(V2 = 아나스트로졸의 중심구획 분포용적)

V3 = 아나스트로졸의 말초구획 분포용적

Q = 아나스트로졸의 중심구획과 말초구획 사이의 구획간 청소율

CL = 아나스트로졸의 청소율)

Table 2. Bootstrap parameter estimates for the final model

Parameter	Estimate	Bootstrap Mean	90% CI (5 th percentile, 95 th percentile)
KA	0.23	0.25	0.183, 0.291
V2	5.12	6.34	2.76, 10.60
V3	319	318.8	296, 341
Q	55.7	57.6	47.60, 69.19
CL	5.95	5.91	5.39, 6.50

Abbreviations: KA, Absorption rate constant; Q, intercompartment clearance; V2, volume of distribution of central compartment; V3, volume of distribution of peripheral compartment; CL, clearance of anastrozole; CI= confidence interval.

Figure 5. Predicted and observed concentration–time profiles of anastrozole after a single oral dose of 1 mg. The simulations used fixed effects point estimates and were performed across, between and within subject variability. 90% predicted interval was shown in dotted lines.

- 말초구획(peripheral compartment)에서 아나스트로졸의 변화속도:

$$\frac{dA_3}{dt} = A_2 \cdot \frac{Q}{V_2} - A_3 \cdot \frac{Q}{V_3} \quad (\text{Equation 3})$$

혼합가법비례모형(combined additive and propor-

Table 3. Numerical predictive check

Prediction interval (PI)	Number of points above the PI (percentage)	Number of points below the PI (percentage)
0% PI	222 (51.39%)	210 (48.61%)
20% PI	164 (37.96%)	155 (35.88%)
40% PI	124 (28.70%)	111 (25.69%)
50% PI	100 (23.15%)	93 (21.53%)
60% PI	84 (19.44%)	76 (17.59%)
80% PI	47 (10.88%)	39 (9.03%)
90% PI	22 (5.09%)	20 (4.63%)
95% PI	8 (1.85%)	7 (1.62%)

tional model)을 각각 개인간 변이(interindividual variability)와 잔차변이(개인내 변이, residual or intraindividual variability)에 적용했다. NONMEM® single run에서 구한 파라미터 추정치는 Table 1에 나타내었다.

모형은 depot compartment에서 중심구획으로의 흡수에 대한 absorption lag를 추가함으로써 유의하게 향상되었다(목적함수값이 163.274에서 -209.273으로 372.547 감소하였다). 유의한 공변량을 탐색하였고 최종모형에서는 어떠한 공변량도 포함되지 않았다. 각각의 고정효과 파라미터 추정치의 개인간 변이와 다양한 인구학적 변수 사이에서 그래프적으로 유의한 경향이 관찰되지 않았다. 아나스트로졸의 집단약동학파라미터 추정치(population PK parameter estimates)와 basic diagnostic plots은 Table 1과 Figure 2로 나타내었다.

Figure 6. Simulation of population mean anastrozole plasma concentrations corresponding to ten consecutive 1 mg doses every 24 hour for 10 days.

3. 집단 약동학 모형의 타당성

아나스트로졸 농도의 PRED vs IPRED 그래프 (Figure 3) 및 CWRES vs PRED 그래프(Figure 4)에서는 어떤 경향성도 보이지 않았다.

이전 단계에서 얻은 최종 집단 약동학 모형으로 2,000번의 nonparametric bootstrapping을 수행하였으며 그 결과는 Table 2에 제시하였다.

Visual and numerical predictive checks에서 모형은 실제 관측값을 잘 예측하였다(Figure 5, Table 3).

4. Simulations

마지막으로 실제 환자에서 아나스트로졸 1일 1회 1 mg 경구투여법으로 아나스트로졸 투여 시의 약동학을 예측하기 위한 시뮬레이션을 시행하였고, Figure 6에서는 10일간 아나스트로졸을 24시간 간격으로 10회 투여 후 240 시간까지의 약물 농도 변화를 시뮬레이션한 값을 그래프로 나타내었다.

고 찰

아나스트로졸은 androgen이 estrogen으로 전환되는 것을 방해하는 potent한 aromatase inhibitor이다. 이 연구의 목적은 건강한 한국인 남성을 대상으로 아나스트로졸에 대한 집단 약동학 모형을 통해 아나스트로졸의 약동학적 특성을 파악하기 위한 것이다. 아나스트로졸에 대하여 일차 흡수를 가지는 2구획 모형이 관측된 농도 값을 잘 기술하였으며, 지수오차모형(exponential error model)과 비례오차모형(proportional error model)이 개인간 변이와 잔차변이에 적용되었다.

다양한 인구학적 변수와 개인가중잔차(individual weighted residual) 그래프 상에서 유의한 경향성이 관찰되지 않았을 뿐 아니라, 그 변수들이 모형에 포함되었을 때 목적함수값의 유의한 감소가 있었지만 각 파라미터의 표준오차(standard error) 값을 이용한 신뢰구간(estimate $\pm$ 2SE) 추정 시 이 구간에 0이 포함되어 모형의 안정성(stability)에 문제가 있었기 때문에, 약동학 최종모형에는 어떠한 공변량도 포함되지 않았다. 이 연구는 건강한 한국인 남성 피험자를 대상으로 하였고 또한 피험자 간에 비슷한 인구학적 특성을 가지고 있었다. 유의한 공변량들은 일반적으로 성별 혹은 인종이 다르거나 다양한 인구학적 특성을 가지는 heterogeneous한 피험자들을 대상으로 하는 좀더 광범위한 심층 연구에서 고려 및 조사 대상이 될 수 있다. 그리고 아나스트로졸의 약동학을 결정하는 중요한 공변량은 약물 개발의 지표가 될 수 있으며, 약물 사용의 임상적 최적화에 있어서 도움이 될 것이다.

본 연구는 2 $\times$ 2 교차설계로 수행되어 각 피험자 간의 inter-occasional variability의 발생 가능성도 생각하여 주기(period)를 공변량으로 추가하여 검증하였으나 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다.

아나스트로졸의 말초구획 분포용적은 중심구획 분포용적에 비해 현저히 컸으며, 이로 인해 항정상태 분포용적의 크기가 커지고 효과반감기(effective half-life)가 커져서 약물 투약 후 항정상태 농도에 도달하는데 걸리는 시간이 길 것으로 추정된다.

모형 설정에 있어서 개인간 변이(ETA) 사이의 공분산도 고려하였으나 이의 추정값의 신뢰구간이 0을 포함하여 결국 최종모형에서는 각 ETA 사이의 공분산은 포함되지 않았다. 모형에 ETA 사이

의 공분산이 포함되는 것은 모형을 시뮬레이션 목적으로 사용할 경우 중요하다.

본 연구를 통해 아니스트로졸의 집단 약동학 모형을 성공적으로 개발하였고, 이는 향후 아나스트로졸 투약 후 시간에 따른 경과의 시뮬레이션 등에 유용하게 사용할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Duan G, Liang J, and Zuo M, Rapid determination of anastrozole in plasma by gas chromatography with electron capture detection and its application to an oral pharmacokinetic study in healthy volunteers. *Biomed Chromatogr*, 2002;16(6):400-403.
2. Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, and Nabholz JM, An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer*, 2002;95(9):2006-2016.
3. Wilkinson K, Anastrozole (Arimidex). *Clin J Oncol Nurs*, 2004;8(1):87-88.
4. Lonning PE, Geisler J, and Dowsett M, Pharmacological and clinical profile of anastrozole. *Breast Cancer Res Treat*, 1998; 49 Suppl 1: S53-57; discussion S73-57.
5. Plourde PV, Dyroff M, and Dukes M, Arimidex: a potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res Treat*, 1994; 30(1):103-111.
6. Mauras N, Bishop K, Merinbaum D, Emeribe U, Agbo F, and Lowe E, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94(8):2975-2978.
7. Mendes GD, Hamamoto D, Ilha J, Pereira Ados S, and De Nucci G, Anastrozole quantification in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled to photospray tandem mass spectrometry applied to pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007;850(1-2):553-559.
8. Mosteller RD, Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*, 1987;317(17): 1098.