Non-Hodgkin's Lymphoma 환자에서 Doxorubicin(Admycin®) 정맥주입에 따른 약동학적 특성에 대한 연구*

이정애 · 장인진* · 방영주 · 이경훈* · 임동석*
조광재* · 허대석 · 김노경 · 신상구*

= Abstract =

Pharmacokinetic Study of Doxorubicin(Admycin®) in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma

Jung Ae Lee, In-Jin Jang,* Yung-Jue Bang, Kyung-Hoon Lee,* Dong-Seok Yim*
Kwang-Jae Cho,* Dae Seog Heo, Noe Kyeong Kim, Sang-Goo Shin*

*Department of Internal Medicine, *Pharmacology and Clinical
Pharmacology Unit, Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, Korea*

Background : Pharmacokinetic study of doxorubicin was performed in patients with non-Hodgkin's lymphoma. The pharmacokinetic characteristics of a test drug(Admycin®) was investigated and compared with those of Adriamycin® to demonstrate the bioequivalence.

Method : Ten patients were administered 40mg/m² of two doxorubicin preparations randomly in a crossover manner with more than 1 month interval. In each occasion, blood samples were obtained for 72 hour after drug infusion to measure plasma concentration of doxorubicin and its major metabolite doxorubicinol. Plasma concentration was measured by HPLC method and fitted to 2 compartment model or analyzed by noncompartment model. Pharmacokinetic parameters such as area under the curve, clearance, volume of distribution and half-life were compared by ANOVA or symmetrical confidence interval.

Result and Conclusion : Plasma doxorubicin concentration demonstrated biphasic decay. Volume of distribution, clearance and elimination half-life were 23.0 ± 5.1 L/kg, 0.57 ± 0.17 L/h/kg and 39.4 ± 8.0 hr, respectively. AUC of doxorubicin and doxorubicinol for 72 hr were 1671.7 ± 415.9 ng/ml · hr and 1175.2 ± 245.3 ng/ml · hr and terminal half-life of doxorubicinol was 70.6 ± 27.4 hr, which was longer than doxorubicin. These parameters of doxorubicin and doxorubicinol of Admycin® were not significantly different from those of a reference drug Adriamycin® by ANOVA or confidence interval analysis. Therefore we could conclude that the two preparations of doxorubicin were equivalent in its pharmacokinetic features.

KEY WORDS : Doxorubicin · Doxorubicinol · Pharmacokinetics · Bioequivalence.

*본 연구는 1992년 서울대학교병원 위탁임상연구비의 보조에 의해 이루어졌음.
서울대학교 의과대학 내과학교실, *서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학 Unit

교신저자 : 신상구, 서울 특별시 종로구 연건동 28, 110-799

서 론

Streptomyces pencetius var. *caesius*에서 분리된 anthracycline계 항암제인 doxorubicin은 DNA 염기쌍 사이에 intercalation 함으로써 DNA의 파괴와 크로모솜의 변화를 야기하거나^{1,2)}, 유리라디칼을 생성함으로써³⁾ 또는 세포막에 작용하는⁴⁾ 등의 기전으로 항암효과를 나타내는 것으로 추정된다. 현재 doxorubicin은 기존 항암제중 매우 유용한 제제의 하나이며 acute lymphocytic leukemia, acute myelogenous leukemia, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, sarcoma, neuroblastoma, Wilms' tumor, breast cancer, stomach cancer, bladder cancer, prostatic cancer, ovarian cancer 등 많은 암종에 유용한 복합제로 사용되고 있다^{1,2,5)}.

Doxorubicin의 이러한 광범위한 이용에도 불구하고 약물의 적절한 이용에 필수적인 그 약동학적 자료들은 소수의 피험자만을 대상으로한 단편적인 것들으로써 population의 약동학적 경수(parameter)나 약력학적 경수에 대한 연구결과는 극히 미비하다. 특히 약력학적인 연구 결과로는 doxorubicin의 주된 부작용인 심독성과 골수독성이 누적용량 또는 농도의존적이라는 보고가^{6,7)} 있고 항암 효과를 반영할 수 있는 세포독작용이 시험관내 연구에서는 약물농도의 노출시간에 비례하며⁸⁾ 인체에서는 AUC와 상관관계가 있다는⁹⁾ 정도에 불과하다.

Doxorubicin의 적절한 체내농도의 유지를 통해 항암효과를 높이고 부작용을 줄이기 위해서는 궁극적으로 혈장이나 혈구내 약물농도와 항암효과 또는 독성의 상관관계에 대한 정보가 필요하며 우선적으로 정확한 약동학적인 자료가 요구된다. 지금까지의 약동학 연구결과에 의하면 doxorubicin은 간기능 장애나¹⁰⁾ 비만 환자에서¹¹⁾ 약동학적 특성의 큰 차이를 보이고 정상적인 간기능 환자에서도 큰 개인차를 보인다. 또한 doxorubicin의 간대사과정에서 생성되는 13-hydroxylation 산물인 doxorubicinol이 활성을 가지고 있으며¹²⁻¹⁴⁾ 특히 doxorubicinol의 체내 농도는 부작용인 혈소판 감소효과와 상관관계가 있음이 최근 보고되었다¹⁵⁾.

따라서 doxorubicin의 적절한 임상이용을 위해서는 doxorubicin의 약동학적 특성 뿐만 아니라 활성대사물인 doxorubicinol의 약동학적 특성에 대한 자료가 요구되나 국내에서는 약동학연구가 시행된 적이 없어 그 기본적인 자료도 미흡하다.

본 연구를 통해 저자들은 국내에서 새로운 제조공법으로 제조된 doxorubicin 제제의 약동학적 특성을 파악하고 그 활성대사물인 doxorubicinol의 생성정도와 약동학적 성상을 밝힘과 동시에 기존 doxorubicin 제제와 비교하여 약동학적 특성을 검토하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 피험자 및 시험방법

피험자는 non-Hodgkin's lymphoma로 진단 받아 항암요법이 필요한 10인의 환자(남성 6인, 여성 4인)를 대상으로 하였다. 환자들의 연령은 평균 34.8 ± 12.9 세였고 평균 체중은 54.6 ± 9.4 kg이었다(Table 1). 대상환자들은 조직학적으로 악성임파종으로 증명된 환자들으로써 과거 doxorubicin을 사용한 경력이 없으며 또한 최근 4주 이내 항암화학요법이나 방사선 치료를 받지 않았고 ECOG performance status가 0~2이며 minimum life expectancy가 적어도 2개월 이상이고 적절한 골수기능(hemoglobin 10g/dl 이상, WBC 4000/mm³ 이상, platelet 10,000/mm³ 이상)을 가진 환자들이었다. 또한 심기능, 신기능 및 간기능이 정상(creatinine 1.5mg/dl 이하, SGOT, SGPT 60IU/ml 이하, bilirubin 1.5mg/dl 이하)이고 자발적으로 연구에 참여하기를 동의한 경우에만 피험 대상으로 하였다.

Doxorubicin은 기존 제제인 Adriamycin(Farmitalia, Italy)과 새로운 제제인 Admycin(보령제약) 40 mg/m²을 1개월 이상의 간격을 두고 30분간 정맥내 주사로 무작위 교차 투여하였다. 약동학적 연구를 위한 혈액의 채혈은 투약전과, 주사후 15분, 주사 종료후 3분, 15분, 30분, 1시간, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24, 48 그리고 72시간에 각각 시행하였다. 혈액은 4℃에서 1000g로 15분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 분리된 혈장은 -20℃에서 보관하였다.

Table 1. Demographic characteristics of patients

Subjects	Sex	Age(yr)	Weight(kg)	BSA(m ²)	Dose(mg)
KET	M	28	66	1.87	75
MBW	M	64	50	1.50	60
JHS	F	26	48	1.48	60
LJH	M	29	70	1.87	75
BSO	F	32	48	1.25	50
LKH	M	24	68	1.75	70
YMS	F	32	48	1.50	60
LPN	F	41	57	1.50	60
HKS	M	41	78	1.87	75
KYI	M	47	55	1.63	65
MEAN		34.8	54.6	1.55	62.1
S.D.		12.9	9.4	0.20	8.1

2. 혈장 doxorubicin과 doxorubicinol 농도 측정
 혈장 doxorubicin과 활성 대사물인 doxorubicinol의 농도는 기존의 HPLC 방법을¹⁶⁾ 수정하여 측정하였고 Gilson사의 302 pump, Rheodyne사의 loop injector를 이용하였고 검출기는 Kontron사의 SMF 25 spectrofluorometer를 이용하였다. HPLC용 컬럼으로는 LiChrosorb® Si 60(5 μ m) 실리카겔 컬럼을 사용하였으며 이동상은 chloroform : methanol : glacial acetic acid : Water : desipramine을 740 ml : 200ml : 40ml : 20ml : 10mg의 비로 혼합하였으며 유속을 0.8ml/min로 하였다. 혈장으로 부터 doxorubicin과 doxorubicinol의 추출은 아래와 같이 시행하였다. 먼저 환자의 혈장 0.5ml에 내부표준 물질(internal standard)인 daunorubicin 용액(800 ng/ml in tris buffer 1M, pH8.8)을 0.5ml 가하였다. 표준 시료의 경우 doxorubicin과 doxorubicinol이 각각 0, 50, 100, 200, 400, 1000ng/ml의 농도가 되도록 50 μ l stock 용액을 희석하여 400 μ l의 blank 혈장에 첨가하였다. 여기에 5ml의 chloroform : methanol(9 : 1)을 가하고 3분간 진탕한 뒤 유기용매 층을 원심 분리후(1000g, 10분) 취하여 다른 유리 관으로 옮겼다. 옮겨진 유기용매는 Speed Vac®(Savant사)에서 감압하에서 건조시켰다. 건조된 잔유물을 0.3ml의 chloroform : methanol(9 : 1) 혼합용액에 녹여서 injector를 통해 0.1ml를 HPLC 컬럼에

주입하였다. Fig. 1은 대표적인 chromatogram이다. Doxorubicin과 doxorubicinol의 peak는 spectrofluorometer(excitation 488nm. emission 550nm)를 이용하여 검출하였고 기록은 Shimadzu integrator를 이용하였다.

혈장 시료내 doxorubicin과 doxorubicinol의 농도 계산은 internal standard인 daunorubicin의 peak height에 대한 ratio를 계산하여 표준농도-peak height ratio 직선으로 부터 구하였으며 10~1000 ng/ml 농도사이에서 표준농도 직선은 선형적인 농도-peak height ratio를 보였으며 이를 벗어나는 고농도의 시료는 추출전에 blank plasma로 희석하였다. 검출한도는 doxorubicin과 doxorubicinol이 모두 5ng/ml이었고 검체간 변이(coefficient of variation)는 10ng/ml 농도에서 각각 5%와 7%이었다.

3. 약동학 및 통계적 분석

혈장농도 data로 부터 농도곡선하면적(area under the concentration-time curve : AUC)은 log-trapezoidal rule을 이용하여 계산하였으며 반감기, 분포용적, 청소율 등의 약동학적 parameter는 PCNONLIN (SCI Software사) 프로그램을 이용하여 nonlinear fitting으로 산출하였다. Doxorubicin 두 제제의 AUC를 비롯한 약동학적 경수는 먼저 Admycin의 평균치가 기준제제인 Adriamycin의 20% 범위내에 존재하는지를 확인하고 분산분석(ANOVA)을 통해

Fig. 1. Chromatogram of extracted plasma sample.

Mobile Phase :

Chloroform : Methanol : Glacial Acetic
Acid : Water : Desipramine
(740ml : 200ml : 40ml : 20ml : 10mg)

Flow rate : 0.8ml/min

Column : LiChrosorb® Si 60(5 μ m)

Detector : Spectrofluorometer

Excitation : 488nm, Emission : 550nm

그 통계적 유의성을 검정하였다. 분산분석은 α 유의수준 0.05와 검출력 0.8에서 기준제제와 20% 차이를 검정할 수 있는가를 평가하였다. 또한 각 경수들의 95%와 90%의 대칭적 신뢰구간(symmetrical confidence interval)을¹⁷⁾ 산출하여 그 동등성을 검토하였다.

결 과

Admycin 40mg/m²의 30분간 정맥 주사에 따른 평균 혈장 doxorubicin과 doxorubicinol의 농도변화를 Fig. 2에 제시하였다. 정맥주사 종료 후 doxorubicin은 급격한 농도감소를 보이는 분포기와 그보다 느린 농도감소를 보이는 소실기의 명백한 2 phase를 보였다. 분포기의 평균 반감기는 14.9 ± 9.4 분이었고 소실기에서는 평균 반감기가 39.4 ± 8.0 시간이었다(Table 2). 최고 혈장 농도는 $0.924 \pm 0.297 \mu\text{g/ml}$ 으로 이로부터 산출된 평형상태의 분포용적(Vdss)는 $23.0 \pm 5.1 \text{ L/kg}$ 이었다. Doxorubicin의 총체내 청소율은 $0.57 \pm 0.17 \text{ L/hr/kg}$ 이었다. 체혈 기간인 72시간 동안의 농도곡선하 면적은 $1671.7 \pm 405.9 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ 로써 이 기간의 평균 혈장농도는 약 23 ng/ml이었다.

Doxorubicin으로 부터 생성된 13-hydroxylation 대사산물인 doxorubicinol은 doxorubicin보다 약 20분 정도 늦게 최고 농도에 도달한 후 마찬가지로 짧은 분포기 이후 느린 소실기를 보였으며 이때 소실속도는 parent drug인 doxorubicin보다 느린 양상을 보여 소실기 반감기가 평균 70.6 ± 27.4 시간에 달하였다(Table 3). 평균혈장농도로 볼 때 doxorubicin 투여 후 약 20시간 후에는 doxorubicinol의 혈장농도가 더 높은 양상을 보였다(Fig. 2). Doxorubicinol의 72시간 평균농도 곡선하 면적은 $1175.2 \pm 245.3 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ 로써 doxorubicin의 농도곡선하 면적인 $1671.7 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ 의 72%에 달하였다.

기존의 doxorubicin 제제인 Adriamycin(Famitilia)의 혈장농도와 Admycin(보령제약)의 평균혈장농도를 Fig. 3에 제시하였다. 이들 혈장농도로부터 산출한 doxorubicin과 doxorubicinol의 약동학적 parameter들은 Table 4에서와 같이 AUC, Cmax, MRT, 반감기, Vdss 및 CL에 있어서 기준 제제의 20% 범위에 속하는 유사한 값을 보였으며 ANOVA로 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Doxorubicinol의 생성 정도를 보기 위한 doxorubicin과의 AUC 비도 0.72 ± 0.14 와 0.86

Table 2. Plasma pharmacokinetics of doxorubicin(Admycin®) in patients with non-Hodgkin's lymphoma

No.	Subject	T _{1/2β} (h)	Vd (L/kg)	CL (L/hr)	AUC _{Int} (ng/mL · hr)	AUC _{Tot} (ng/mL · hr)	C _{max} (ng/ml)	MRT (h)	AUC Ratio*
1	KET	30.6	29.0	66.3	970.8	1131.8	472	29.1	1.04
2	MBW	27.3	16.9	31.7	2403.4	1895.8	1302	27.0	0.76
3	JHS	49.9	25.3	20.3	2004.2	2963.5	1112	60.18	0.63
4	LJH	43.8	25.1	40.5	1409.3	1851.5	812	44.19	0.72
5	BSO	38.1	27.2	30.5	1295.3	1639.9	460	42.65	0.86
6	LHK	34.3	18.1	38.2	1547.0	1833.0	1112	31.92	0.64
7	YMS	53.1	29.3	22.4	1756.5	2565.1	940	60.96	0.62
8	LPN	40.9	23.2	29.8	1556.0	2015.1	739	44.59	0.75
9	HKS	35.9	15.0	31.6	1941.1	2374.9	1069	37.29	0.63
10	KYI	40.0	21.4	27.8	1833.7	2341.4	1224	42.61	0.57
	MEAN	39.4	23.0	33.9	1671.7	2061.2	924	42.05	0.72
	S.D.	8.0	5.1	12.9	405.9	517.7	297	11.63	0.14

Vd ; volume of distribution at steady-state

CL ; clearance

MRT : mean residence time

AUC_{Int} : area under the doxorubicin concentration-time curve for 72 hours after drug infusion

AUC_{Tot} : area under the curve extrapolated to infinity(AUC_{Int} + C₇₂ × t_{1/2β} / 0.693)

*AUC ratio of doxorubicinol/doxorubicin

Table 3. Pharmacokinetics of doxorubicinol after doxorubicin(Admycin®) administration in patients with non-Hodgkin's lymphoma

No.	Subject	T _{1/2β} (h)	AUC _{Int} (ng/mL · hr)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)
1	KET	33.0	1009.9	31	1.67
2	MBW	101.4	1823.0	59	0.55
3	JHS	65.1	1253.6	41	0.28
4	LJH	63.2	1020.1	56	0.72
5	BSO	72.4	1118.5	56	0.73
6	LHK	42.9	986.9	120	0.55
7	YMS	54.1	1092.6	70	0.25
8	LPN	124.4	1167.9	46	0.56
9	HKS	62.1	1229.8	52	0.63
10	KYI	87.4	1049.3	39	0.63
	MEAN	70.6	1175.2	57	0.66
	S.D.	27.4	245.3	25	0.41

AUC_{Int} ; area under the doxorubicinol concentration-time curve for 72 hours after drug infusion

± 0.39로 ANOVA 결과 유의한 차이를 보이지 않았으나 그 값의 큰 개인간 변이로 90% 신뢰구간에서도 28.8%로 다소 차이를 보였다(Table 4). 그 외의 두 제제의 약동학적 parameter를 confidence

interval을 통해 비교해보면 Admycin의 AUC, 분포 용적, 소실기 반감기 및 청소율은 모두 기준제제인 Adriamycin의 ± 20% 범위에 속하였다. 최고농도의 경우 95% confidence interval은 23.04%이나 90%

Fig. 2. Plasma concentration-time curve of doxorubicin and doxorubicinol after intravenous infusion of Admycin® 40mg/m² for 30 minutes. Data points represent average(with standard error bar) concentration from 10 patients with non-Hodgkin's lymphoma.

Fig. 3. Averaged plasma concentration of doxorubicin and doxorubicinol after intravenous administration of Admycin® and Adriamycin® in a crossover design to 10 patients with non-Hodgkin's lymphoma.

Table 4. Comparison of the doxorubicin pharmacokinetic parameters obtained from Admycin® and Adriamycin® administration

Pharmacokinetic parameters	Adriamycin® (reference)	Admycin® (test)	95% C.I.	90% C.I.	ANOVA*
AUC ₀₋₇₂ (ng/ml · hr)	1546.9 ± 311.0	1671.7 ± 405.9	± 16.3	± 14.2	NS
AUC _{0-∞} (ng/ml · hr)	2041.2 ± 502.8	2061.2 ± 517.7	± 14.5	± 12.0	NS
C _{max} (ng/ml)	831.8 ± 293.6	924.2 ± 296.5	± 23.0	± 20.0	NS
MRT(hr)	46.4 ± 12.7	42.1 ± 11.6	± 24.7	± 21.5	NS
Half-life(hr)	41.9 ± 8.0	39.4 ± 8.0	± 16.2	± 13.9	NS
Vd _{ss} (L/kg)	25.8 ± 6.6	23.0 ± 5.1	± 19.7	± 17.6	NS
CL(L/hr)	33.2 ± 8.3	33.9 ± 12.9	± 15.0	± 12.3	NS
AUC ratio**	0.86 ± 0.39	0.72 ± 0.14	± 32.2	± 28.8	NS

C.I. ; symmetrical confidence interval

*compared at $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$

**72 hour AUC ratio of doxorubicinol/doxorubicin

confidence interval이 20.0%였다. 이상의 ANOVA와 confidence interval의 분석의 결과는 새로운 doxorubicin 제제인 Admycin이 reference인 Adriamycin에 비교할 때 체내 이용율의 지표인 AUC를 비롯한 약동학적 특성이 동등함을 의미하였다.

고 안

Doxorubicin의 기존의 연구결과 20~30L/kg의 분포용적과 약 30시간의 소실기 반감기를 가진 것으로 알려져 있다¹⁸⁻²⁰⁾. 본 연구결과 유사한 분포용적으로 보였으나 반감기는 약 40시간으로 다소 긴 양상을 보였다. 분포용적의 경우 15.0L/kg의 피험자에서부터 29.3L/kg의 피험자까지 약 2배의 개인차를 보였으며 C_{max}도 460mg/ml에서 1302ng/ml까지 3배 가까운 개인차를 보였다. AUC의 경우에는 970.8ng/ml · hr에서 2403.4ng/ml · hr까지 2배 이상의 차이를 보였다. 따라서 최고농도가 급성골수독성(acute bone marrow toxicity)이나 심독성과 연관이 있다는 보고^{6,21)}와 AUC가 cytotoxicity와 비례한다는 연구결과^{8,9)}를 고려할 때 이러한 2~3배의 개인차로 인해 일률적인 용량의 적용시 doxorubicin의 독성이나 치료효과의 실패 등을 환자에 따라 보일 수 있을 것이다. 또한 doxorubicin의

가장 심각한 부작용인 심독성이 누적용량이 450~550mg/m² 이상에서 훨씬 높은 빈도로 발생하는 것으로^{6,22,23)} 추정되는 것을 생각할 때 이러한 threshold가 단순한 용량이 기준이 되지 않고 농도나 AUC가 기준이 되는 것이 더 바람직할 것이다. 그러나 아직까지는 doxorubicin의 골수독성이나 심독성 또는 임상적 효과와 농도 또는 용량의 명확한 상관관계가 밝혀져 있지 않아 이러한 약동학적 개인차를 고려한 약물요법의 개인화나 적정화를 도모할 수 있는 단계에 이르지 못하고 있어 이러한 분야의 연구를 통해 항암요법에 필요한 농도-반응(또는 독성)의 상관관계에 대한 자료를 얻는 것이 필요할 것이다. 최근 이런 상관관계의 연구를 간편히 하기위해 2개의 혈장농도로 부터 doxorubicin의 AUC를 예측하는 방법이 보고되었고^{24,25)} 이를 이용하면 많은 혈액 채취없이도 비교적 정확히 환자의 약물농도 exposure를 예측하여 독성 또는 항암효과와의 상관관계를 파악하는데 필요한 연구를 수행할 수 있으리라 생각된다. 그러나 이러한 연구에서 주의할 것은 이들 AUC의 예측 연구가 doxorubicinol의 농도는 고려하지 않고 doxorubicin만을 고려한 점이다. 실제로 활성대사물인 doxorubicinol의 세포독작용은 doxorubicin에 비해 현저히 낮으나 doxorubicinol의 농도(AUC)가 혈

소판 억제작용과 상관성이 있다는 보고¹⁵⁾가 있고 약물상호작용에 의해 doxorubicin의 혈장농도 증가 없이 doxorubicinol만이 농도가 증가하는 경우^{26,27)}가 있으므로 반드시 혈장의 doxorubicinol의 농도도 고려해야 할 것이다.

활성대사물인 doxorubicinol의 경우 doxorubicin에 대한 AUC 비는 ANOVA test를 통해서는 두 제제간에 유의한 차이가 없었으나 confidence interval을 볼 때 20% 이상의 차이를 보였다. 그러나 세포독성의 경우 그 효과에 있어 doxorubicinol이 doxorubicin의 1/10에 불과하고 작용부위인 세포내에서의 농도도 혈장의 농도비인 0.4~0.9보다 훨씬 낮은 0.01이하로 존재하므로 임상적으로 이러한 doxorubicinol 생성정도의 차이는 항암효과에 있어서 큰 의미가 없을 것이며 실제 doxorubicinol의 72시간 AUC는 1.175 ± 0.245 와 1.266 ± 0.455 로 큰 차이가 없었다. 따라서 doxorubicin과 doxorubicinol의 약동학적 특성으로 볼 때 국내개발 제제인 Admycin은 Adriamycin이나 임상적으로 서로 호환하여 사용할 수 있는 제제로 사료된다.

요 약

연구배경 :

Doxorubicin을 이용한 항암요법에 필요한 doxorubicin과 그 주요 대사물인 doxorubicinol의 약동학적 특성을 파악하고 국내개발 제형의 약동학적 특성과 이들 특성의 기존 제형에 대한 동등성을 비교하고자 시험 제형인 Admycin과 기준 제형인 Adriamycin의 정맥주사에 따른 약동학 연구를 시행하였다.

방 법 :

Non-Hodgkin's lymphoma 환자 10명을 대상으로 Admycin과 Adriamycin 40mg/m² 용량을 1개월 이상의 간격을 두고 무작위 교차 투여하고 72시간까지 혈액을 취하였다. 혈장 doxorubicin과 doxorubicinol의 농도는 HPLC 방법을 이용해 측정하였다. 혈장내 doxorubicin과 doxorubicinol의 농도로부터 농도곡선하면적, 청소율, 분포용적 등의 약동학적 특성을 2 compartment model을 이용한 nonlinear

fitting과 non-compartment model을 이용해 파악하였다. 두 제형의 약동학적 parameter들은 분산분석과 symmetrical confidence interval을 이용해 비교하였다.

결과 및 결론 :

Doxorubicin은 biphasic한 농도변화를 보였으며 분포용적, 청소율 및 소실기 반감기는 각각 23.0 ± 5.1 L/kg, 0.57 ± 0.17 L/h/kg 및 39.4 ± 8.0 시간 이었다. 72시간까지의 농도곡선하면적은 1.67 ± 0.41 mg/L · hr 이었고 doxorubicinol의 농도곡선하면적은 1.17 ± 0.25 로 doxorubicin의 평균 70%였으나 반감기는 평균 70.6 ± 27.4 시간으로 더 긴 양상을 보였다. 이들 약동학적 parameter들은 Admycin과 Adriamycin 두 제제간에 유의한 차이를 보이지 않았으며 따라서 이들 두 제형은 서로 호환하여 사용할 수 있는 것으로 사료되었다.

References

- 1) Blum RH, Carter SK. *Adriamycin : a new anticancer drug with significant clinical activity.* *Ann Intern Med* 1974 ; 80 : 249-259
- 2) Carter SK. *Adriamycin-a review.* *J Natl Cancer Inst* 1975 ; 55 : 1265-1269
- 3) Myers CE. *Anthracyclines.* In : Chabner BA, editor. *Pharmacologic Principles of Cancer Treatment.* WB Saunders, Philadelphia PA, 418-434, 1982
- 4) Tritton TR, Yee G. *The anticancer agent ardiarmycin can be actively cytotoxic without entering cells.* *Science* 1982 ; 217 : 248-250
- 5) Young RC, Ozols RF, Myers CE. *The anthracycline neoplastic drugs.* *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 139-153
- 6) Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia F. *Risk factors of doxorubicin-induced congestive heart failure.* *Ann Intern Med* 1979 ; 91 : 710-717
- 7) Legha SS, Hortobagyi GN, Benjamin RS. *Anthracyclines.* In : Lokich JJ editor. *Cancer chemotherapy by infusion.* Precept Press, Chicago, 100-113, 1987
- 8) Eichholtz-Wirth H. *Dependence of the cytostatic effect of adriamycin on drug concentration and expo-*

- sure time *in vitro*. *Br J Cancer* 1980 ; 41 : 886-891
- 9) Egorin MJ, Van Echo DA, Whitacre MY, Forrest A, Sigms LM, Engisch KL, Aisner J. *Human pharmacokinetics, excretion and metabolism of the anthracycline antibiotic menogril(7-OMEN, NSC 269148) and their correlation with clinical toxicities. Cancer Res* 1986 ; 46 : 1513-1520
- 10) Brenner D, Weirnick DH, Wesley M, Bachur N. *Adriamycin dosing : relationship to pretreatment liver function ; pahrmacology and response in leukemic patients. Cancer* 1984 ; 53 : 1042-1048
- 11) Rovold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. *Doxorubicin clearance in the obese. J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 1321
- 12) Takanashi S, Bachur NR. *Adriamycin metabolism in man, evidence for urinary metabolites. Drug Metab Dispos* 1976 ; 4 : 79-87
- 13) Bachur NR, Steele M, Meriwether ND, Hildebrand RC. *Cellular pharmacokinetics of several anthracycline antibiotics. J Med Chem* 1976 ; 19 : 651-654
- 14) Bachur NR. *Anthracycline antibiotic pharmacology and metabolism. Cancer Treat Rep* 1979 ; 63 : 817-820
- 15) Raber SR, Rushing DA, Rodvold KA, Piscitelli SC, Plank GS, Tewksbury DA. *Effect of cyclosporin on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin. Proceedings of the 95th Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics 1994 March 30—April 31, New Orleans, Louisiana*
- 16) Speth PAJ, Linssen PCM, Boezeman JBM, Wessel JMC, Haanen C. *Rapid quantitative determination of four anthracyclines and their main metabolites in human nucleated hematopoietic cells. J Chromatogr* 1986 ; 377 : 415-422
- 17) Westlake WJ. *Symmetrical confidence intervals for bioequivalence trials. Biometrics* 1976 ; 32 : 741-744
- 18) Oosterbaan MJM, Dirks RJM, Vree TB, et al. *Clinical Pharmacokinetics of adriamycin. J Drug Res* 1982 ; 7 : 1372-1378
- 19) Green RF, Collins JM, Jenkins JF, Speyer JL, Meyers CE. *Plasma pharmacokinetics of adriamycin and adriamycinol : implication for the design of in vivo experiment and treatment protocols. Cancer Res* 1983 ; 43 : 3417-3421
- 20) Speth PAJ, Linssen PCM, Holdrinet RSG, Haanen C. *Plasma and cellular adriamycin concentrations in patients with myeloma treated with ninety-six-hour continuous infusion. Clin Pharmacol Ther* 1987 ; 41 : 661-665
- 21) Benjamin RS. *A practical approach to adriamycin (NSC-123127) toxicology. Cancer Chemother Rep, Part 3* 1975 ; 6 : 191-194
- 22) Von Hoff DD, Rozencweig M, Piccart M. *The cardiotoxicity of anticancer agents. Semin Oncol* 1982 ; 9 : 23-33
- 23) Saltiel E, McGuire W. *Doxorubicin(adriamycin) cardiomyopathy. West J Med* 1983 ; 139 : 323-341
- 24) Launay MC, Milano G, Iliadis A, Frenay M, Namer N. *A limited sampling procedure for estimating adriamycin pharmacokinetics in cancer patients. Br J Cancer* 1989 ; 60 : 89-92
- 25) Ratain MJ, Robert J, Vijgh WJF. *Limited sampling models for doxorubicin pharmacokinetics. J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 871-876
- 26) Evans WE, Crom WR, Yee GR. *Adriamycin pharmacokinetics in children. Proc Am Assoc Cancer Res* 1980 ; 21 : 176
- 27) Crom WR, Riley CA, Green AA. *Doxorubicin disposition in children and adolescent with cancer(abs-tract). Drug Intell Clin Pharm* 1983 ; 17 : 448