

구연 3

## 한국인에서 정맥내 투여한 Busulfan의 집단 약동학

최상민, 김윤희, 조상현, 김종률, 정진아, 김운집, 임형석, 배균섭

울산대학교 의과대학 서울아산병원 임상약리학교실

**연구목적:** 본 연구의 목적은 한국인 성인 환자에서 정맥 내 투여한 부설판 주사제의 집단약동학적 양상을 분석하고 이를 바탕으로 투여 방법을 제안하는 것이다.

**연구방법:** 60명의 환자에게 조혈모세포 이식 전 전처치로 부설판과 사이클로포스파마이드를 투여하였다. 그 중 30명은 매 6시간 마다 0.8mg/kg을 2시간 지속정주로 총 16회 투여하였고, 나머지 30명은 24시간 마다 3.2mg/kg씩 3시간 지속정주로 총 4회 투여하였다. 총 295 개의 혈중 농도 자료를 비선형혼합효과모형 분석 소프트웨어인 NONMEM 의 상호작용을 고려한 일차 조건부 추정값 (FOCE with interaction) 방법으로 분석하였다. 약동학 파라미터에 영향을 미치는 공변량으로는 나이, 실제체중(ABW), 키, 체질량지수, 5가지 방법으로 계산한 체표면적, 크레아티닌청소율, 아스파라진산 아미노전이효소(AST), 알라닌 아미노전이효소 (ALT), 알부민, 글루타티온-S-트랜스퍼레이스 (GST) 유전형, 글루타티온-S-메틸트랜스퍼레이스 (GSMT) 유전형을 Xpose 의 일반화기법모형(GAM) 도구를 사용하여 스크리닝 하였고, 모형적합도 수치를 이용하여 공변량모형을 탐색하였다. 선택한 공변량의 유의성을 평가하기 위해 random permutation test를, 최종 모형의 안정성을 평가하기 위해 Wings for NONMEM과 Pearl-speaks-NONMEM을 이용하여 case-deletion diagnostics, bootstrapping, visual/numerical predictive check, mirror plot, posterior predictive check를 실시하였다.

**결과:** 기초구조모형은 잔차 변이가 비례오차모형을 따르는 1구획 모형으로 결정되었다. GAM으로 선택한 공변량은 ABW, 성별, GST였으나 GST는 random permutation test에서 유의성을 보이지 못해 제외하였다. 연구방법에서 제시한 대로 모형의 안정성을 평가한 결과 최종 모형은 안정한 것으로 판단되었다. 최종공변량모형은 CL은 L/hr, Vd는 L, ABW는 kg 단위이고 SEX는 여성이 0, 남성이 1일 때  $CL=0.974 \cdot ABW^{0.5}$ ,  $Vd=3.610 \cdot ABW^{0.5} \cdot (1+SEX \cdot 0.105)$ 으로 산출되었다. CL과 Vd의 개체간 변이는 각각16%, 9%였고 잔차 변이는 0.06ng/ml였다. 본 연구 대상자들(나이 16-58세, 중앙값 37.5세)에서는 나이는 busulfan의 약동학적 양상에 유의한 영향을 주지 않았다.

**결론:** Busulfan 정맥제제를 한국인 환자에서 집단약동학적으로 분석한 결과, 청소율과 분포용적의 개체 변이가 작았으므로 이 제제의 치료적 약물 모니터링 필요성도 낮은 것으로 판단된다. 이 연구 결과를 이용하여 실제체중으로 투여용량을 계산하는 방법을 제안하였다.