

Original Article

Interspecies pharmacokinetic scaling of 11-hydroxyaclacinomycin X based on animal data

Dae Hwan Shin, So-Young Lee, Sung Woo Jeong, Chun-Woong Park, Youn Bok Chung*

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 28644, Korea

The pharmacokinetics of 11-Hydroxyaclacinomycin X (HAMX), a novel anthracycline, were investigated after intravenous bolus administration in mice, rats, rabbits and dogs. Based on animal data, we predicted the following human pharmacokinetic parameters using allometric scaling: 24.1 and 6.99 mL/min/kg for total body clearance (CL_t) using simple and maximum life-span potential (MLP)-corrected allometry, respectively; 5.72 L/kg for steady-state volume of distribution (V_{dss}). The corresponding allometric equation were $CL_t = 45.896W^{0.8452}$, $CL_t \times MLP = 31.175W^{1.1405}$ and $V_{dss} = 10140x^{0.8653}$. These allometric equations were extrapolated to predict CL_t and V_{dss} in human based on 70 kg body weight. We also predicted human parameters using species-invariant time transformations (equivalent time, kallynochrons, apolysichrons and dienetichrons). The values of V_{dss} (15.4-19.4 L/kg) obtained using invariant time transformations were larger than those obtained using simple allometry. However, the lowest CL_t (17.0 mL/min/kg) derived using dienetichrons was comparable to that obtained using simple allometry. The results of this study also indicated that the predicted human CL_t generated using MLP-corrected allometry can be used for the selection of a safe dose for studies in healthy adult human volunteers. These results suggest that such approaches may be useful in designing pharmacokinetic studies for novel anthracyclines. The preliminary parameter values may be useful in designing early pharmacokinetic studies of HAMX in humans. The results could also be used to determine the safe dose for the therapeutics in various animals.

Key words: 11-Hydroxyaclacinomycin X, allometric scaling, species-invariant time methods, clearance, pharmacokinetics

Introduction

Anthracycline 계열 항생물질, 예를들면 독소루비신, 다우노루비신, 아클라시노마이신, 레트라세노마이신은 항암제로서 임상적으로 유용하게 사용되고 있다[1,2]. 그러나 이들 항생물질은 골수억제, 오심, 구토, 탈모 등 전신독성이 강하기 때문에 임상적 사용에 많은 어려움을 나타내고 있다[1,2]. 이러한 전신 부작용을 줄이기 위해 새로운 anthracycline 계열 항생물질들이 개발되고 있다[3-7]. 새로운 anthracycline 계열 항생물질 개발을 위한 연구의 하나로 11-hydroxyaclacinomycin X (HAMX)가 생합성을 통해 개발되어 보고되었다[8-10]. HAMX는 *Streptomyces galilaeus* ATCC 3113 (pMC213) 균주로부터 생합성되어 얻은 물질로서 7-(O-rhodosaminyl-deoxyfucosylrednosyl)-aklavinone이다(Fig. 1).

사람의 종양 배양세포를 사용한 *in vitro* 실험에서 HAMX는 MOLT-4 leukemia 세포 및 SK-MEL-2 melanoma 세포에 대해 우수한 항 종양 효과를 나타내었다[8-10]. 저자 등의 예비실험 결과(unpublished data)에서, 사람과 마우스로부터 얻어진 14종의 종양 배양세포에 대해 HAMX는 독소루비신, 다우노루비신, 아클라시노마이신 A에 비해 우수한 항 종양 효과를 나타내었다. 또한, 위장 종양 세포에 대해서도 HAMX는 다른 anthracycline 계열 항생물질에 비해 우수한 항 종양 효과를 보였다. 더욱, HAMX는 독소루비신에 비해 전신독성이 유의하게 낮음이 확인되었다. 이러한 HAMX의 높은 항 종양효과 및 낮은 독성으로부터, HAMX는 새로운 항 종양 물질로서 개발되고 있다[8-10].

HAMX는 새로운 anthracycline계열 항종양 물질로서 전 임상 및 임상 시험을 위해 약동력학 연구가 필수적이다. 저자 등[11]은 HAMX의 전임상시험의 하나로서 HAMX의 흡수, 분포, 대사 및 배설 과정의 약동력학 실험결과를 보고한 바 있다. 이 연구에서는 HAMX의 임상시험 진입의 성공 가능성을 높이기 위해 전임상 동물 데이터로부터 사람의 데이터를 예측하는 것을 목표로 하였다. 즉, 마우스, 랫트, 토끼 및 비글견 4종의 동물을 사용하여 클리어런스(CL_t) 및 분포 용적(V_{dss})을 산출하여 사람의 각 파라미터를 예측하였다. 예측하는 기술로서는 종차간 allometry 방법과 invariant time 방

*Corresponding author: Youn Bok Chung,

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 28644, Korea
Tel: +82-43-261-2824, Fax: +82-43-274-0752, E-mail: chungyb@chungbuk.ac.kr

법을 사용하였다. 동물 데이터로부터 사람 데이터를 예측하는 것은 HAMX를 개발하는데 있어서 매우 중요한 정보를 제공할 수 있다. 또한, HAMX가 새로운 항암제로 개발된 후 체중이 서로 다른 동물들의 투여 복용량을 계산하는 데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

Materials and Methods

실험재료 및 기기

11-Hydroxyaclarinomicin X (HAMX)는 ㈜일동제약에서 공급받아 사용하였다. 에텔(Tedia Co., INC., 미국), 아세트니트릴(Fisher Scientific Co., Ltd., 미국), 메탄올(Fisher Scientific Co., Ltd., 미국) 및 헤파린(Upjohn., No. 268-5, 미국)을 구입하여 사용하였으며, 기타 시약은 모두 특급 또는 HPLC급을 사용하였다. 기기로는 HPLC(Jasco Co., 일본: Model PU-980 펌프 및 형광검출기, LC-Net II control borwin 기록기, AS-950-10 자동주입기), pH 미터(M520, Orion Research Inc., 미국), 저온 원심분리기(GS-6KR, Beckman Industries, 미국), 탁상 용원심분리기(Microfuge E, Beckman Industries, 미국), 냉동고(OPR-DFU-250, Operon ENG. Co., 한국), 초음파세척기(M2010, Jinwoo ENG. CO., 한국), 진탕기(Eu-rostar, IKA-Labortechnik Co., 독일) 등을 사용하였다.

실험동물

실험동물로는 체중 22-27 g 웅성 ICR 마우스, 체중 200-250 g의 웅성 Sprague Dawley[®] 랫트, 체중 2.0-2.5 kg 웅성 토끼(New Zealand White rabbit) 및 체중 9-11 kg 웅성 비글견을 샘타코(경기도 안성, 한국)로부터 구입하여 사용하였다. 마우스, 랫트 및 토끼는 약학대학 동물사육장에서 항온, 항습 조건하에서 물(상수)과 사료(삼양유지사료, 강원도, 원주, 한국)를 자유로이 공급하면서 약 1주간의 순화기간을 거친 후, 실험에 사용하였다. 비글견은 충북대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 받은 후, 충북대학교 실험동물 연구지원센터에 사육 및 실험을 의뢰하여 약물 투약 및 채혈을 진행하였다.

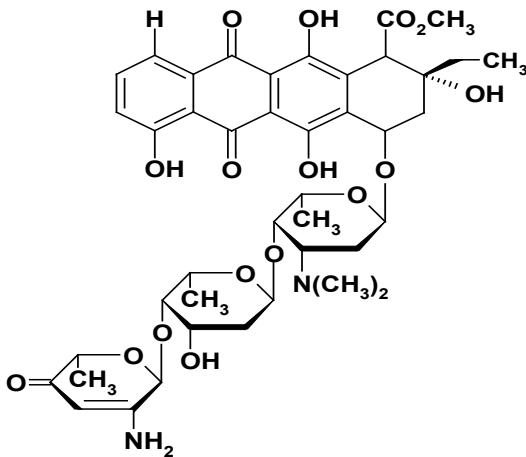


Fig. 1. Structural formula of 11-Hydroxyaclarinomicin X (HAMX).

혈장 중 HAMX의 HPLC 분석조건

저자 등[11]은 신물질인 HAMX의 생체시료 중 분석조건을 확립하여 정밀성과 정확성을 검증한 결과를 보고한 바 있다. 이 연구에서는 확립된 동일한 방법에 따라 생체시료 중 HAMX를 분석하였다. 즉, 여기파장을 250 nm, 형광파장을 550 nm에 고정하였다. 이당상으로는 아세트니트릴 : 물 = 40 : 60 v/v% (pH 2.2)의 혼합액을 사용하였다. HPLC 칼럼은 Luna C₁₈ Column (4.6mm × 250mm, 5μM)을 사용하였다. 채취한 혈장시료 100 μL에 메탄올 1.2 mL를 가한 다음 10분간 진탕기로 추출한 후 원심분리(12000 rpm, 10분)하였다. 상정액을 모두 채취하여 다른 마이크로 튜브에 옮겨 N₂ 가스로 증발시킨 후 이를 이동상 100 μL에 재용해시켰다. 이를 HPLC에 주입하여 정량하였다.

동물실험

마우스의 꼬리 정맥으로 HAMX을 투여(2 및 10 mg/kg)하였다. 약물투여 후 1, 2, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480 분에 에텔로 마취 후 복부를 열고 심장에서 혈액을 채혈하였다. 랫트의 대퇴정맥으로 HAMX을 투여(2 및 10 mg/kg)한 후 대퇴동맥으로부터 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 720 분에 혈액을 채혈하였다. 토끼 귀정맥으로 HAMX을 투여(1 및 5 mg/kg) 후 귀동맥으로부터 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 720 분에 혈액을 채혈하였다. 비글 견의 대퇴정맥으로 HAMX을 투여(0.5 및 2.5 mg/kg) 후, 비글 견의 요측피정맥에서 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 720 분에 혈액을 채혈하였다. 채취된 혈액 250 μL를 마이크로 튜브에 받아 원심분리 후 얻어진 혈장 100 μL를 정량에 사용하였다.

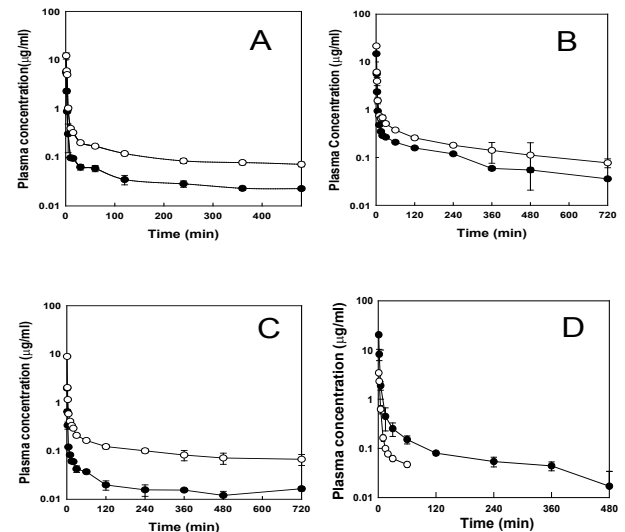


Fig. 2. The plasma concentration-time profiles of HAMX following i.v. bolus administration to mice (A) at the dose of 2 mg/kg (●) and 10 mg/kg (○), rats (B) at the dose of 2 mg/kg (●) and 10 mg/kg (○), rabbits (C) at the dose of 1 mg/kg (●) and 5 mg/kg (○) and dogs (D) at the dose of 0.5 mg/kg (○) and 2.5 mg/kg (●). Each point represents the mean ± S.E. of three different experiments.

약물동태학적 해석

HAMX의 정맥주사 후 얻어진 혈장중 농도-시간 곡선을 비선형 최소자승법(MULTI) [12]에 의해 모델 비의존 방법으로 해석하여 약물동태학적 파라미터를 산출하였다. 시간 0에서 무한대까지의 혈장중 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 $AUC = AUC_t + C_t/k_{el}$ 식으로부터 산출하였다. 여기서 C_t 는 최종 시간에서의 정량한계 농도를 나타내고 k_{el} 은 약물 소실속도 정수를 나타낸다. k_{el} 은 혈장중 농도-시간 곡선 후반부에서의 직선 기울기로부터 산출하였다. 시간 0에서 최종 시료채취 시간까지의 혈장중 농도-시간 곡선하 면적(AUC_t)은 사다리꼴 면적 공식으로부터 산출하였다. 산출된 AUC로부터 다음과 같은 파라미터를 산출하였다: 전신 클리어런스(CL_t) = Dose/AUC, 정상상태 분포용적(V_{dss}) = $CL_t \times MRT$, 평균체류시간(MRT) = AUMC/AUC. 여기서 AUMC는 모멘트 곡선하 면적(the first moment of the concentration-time curve)를 나타낸다.

Allometry 방법에 의한 외삽법(scaling)

종차 간 파라미터를 예측하는 방법으로 체중과 파라미터 간에 다음과 같은 지수 함수인 allometry 식을 사용하였다 [13].

$$Y = aW^b \quad (1)$$

여기서 Y는 파라미터(CL_t 또는 V_{dss})를 나타내고, W는 체중(kg)을, a와 b는 allometry 식의 정수와 지수를 각각 나타낸다. 지수(b)는 파라미터-체중 플롯의 직선의 기울기로부터 다음 식으로 산출하였다.

$$\log Y = \log a + b \log W \quad (2)$$

사람의 CL_t 를 예측하는 데는 (1)식을 사용하는 경우 종종 오차를 발생할 수 있다는 사실이 보고되고 있다[13,14]. 따라서, allometry 식으로부터 사람의 CL_t 를 예측하는 개선된 방

법 중 하나로 다음과 같은 식이 제안되었다. 즉, 사람의 CL_t 를 예측하기 위한 또 다른 방법으로 다음과 같은 allometry 보정식을 사용하였다.

$$CL_t \times MLP = aW^b \quad (3)$$

여기서 MLP는 최대 예상 수명시간(maximum life-span potential)을 나타낸다. MLP는 다음과 같은 식으로 산출하였다[13].

$$MLP(\text{years}) = 185.4(\text{BrW})^{0.636} (W)^{-0.225} \quad (4)$$

여기서 BrW 및 W는 뇌중량과 체중을 각각 나타낸다.

종차 간 invariant time 방법에 의한 외삽법(scaling)

종차 간 약물동태학적 파라미터를 예측하는 다른 방법으로 invariant time 방법이 보고되고 있다[15-17]. 따라서 이 연구에서는 종차 간 변동되는 시간을 다음과 같은 4종류의 invariant time 방법에 의해 생리학적인 시간(physiological time)으로 변환시켜 혈장중 약물농도-시간 곡선을 예측하였다.

Equivalent time 모델식은 다음과 같이 나타낸다.

$$Y\text{-axis} = \text{Concentration} / (\text{Dose}/W) \quad (5)$$

$$X\text{-axis} = \text{Time} / W^{0.25} \quad (6)$$

Elementary Dedrick plot (kallynochrons) 모델식은 다음과 같이 나타낸다.

$$Y\text{-axis} = \text{Concentration} / (\text{Dose}/W) \quad (7)$$

$$X\text{-axis} = \text{Time} / W^{1-x} \quad (8)$$

여기서 x는 CL_t 의 지수를 나타낸다.

Complex Dedrick plot (apolsichrons) 모델식은 다음과 같이 나타낸다.

$$Y\text{-axis} = \text{Concentration} / (\text{Dose}/W^y) \quad (9)$$

$$X\text{-axis} = \text{Time} / W^{2-x} \quad (10)$$

여기서 x 및 y는 CL_t 및 V_{dss} 의 지수를 각각 나타낸다.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of HAMX after i.v. bolus administration to mice, rats, rabbits and dogs at the dose of 10 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg and 2.5 mg/kg, respectively*

Parameter		Mouse	Rat	Rabbit	Dog
Brain weight	(BrW, g)	0.36	1.80	14.0	80.0
Body Weight	(W, kg)	0.0251 ± 0.0021	0.239 ± 0.005	2.34 ± 0.09	10.0 ± 0.1
CL_t	(mL/min/kg)	73.7 ± 5.30	64.0 ± 8.30	47.2 ± 6.50	27.1 ± 1.23
V_{dss}	(L/kg)	13.8 ± 2.79	13.6 ± 1.39	15.2 ± 3.61	0.856 ± 0.297

* Each value represents the mean ± S.E. of three different experiments.

Table 2. Allometric equations, coefficients and scaled human pharmacokinetic parameters for a 70 kg human generated using simple or MLP-corrected allometry based on data from mice, rats, rabbits and dogs

Parameter		Allometric equation	Coefficient (r^2) *	Scaled human value
CL_t	(mL/min/kg)	$y = 45.9 W^{0.845}$	0.995	24.1 †
$CL_t \times MLP$	(mL/min/kg)	$y = 31.2 W^{1.14}$	0.999	6.99 ‡
V_{dss}	(mL/kg)	$y = 10140 W^{0.865}$	0.968	5720 †

* Values from linear regression analysis of the parameter-body weight plots on a log-log scale (Fig. 3).

† Values from simple allometry.

‡ Value from MLP-corrected allometry. The parameter was calculated as the human $CL_t \times MLP$ divided by the human MLP of 93.4 years [14].

Dienetichrons 모델식은 다음과 같이 나타낸다.

$$Y\text{-axis} = \text{Concentration} / (\text{Dose}/W^2) \quad (11)$$

$$X\text{-axis} = \text{Time} / (\text{MLP} \times W^{1-x}) \quad (12)$$

여기서 x 는 CL_t 의 지수를 나타낸다.

이 연구에서는 equivalent time, kallynochrons, apolysichrons 및 dienetichrons을 사용하여 마우스, 랫트, 토끼 및 비글견에서 파라미터의 종차 간 외삽(scaling)을 검토하였다. 얻어진 사람의 혈장중 농도-시간 곡선으로부터 전술한 비선형 최소자승법(MULTI) [12]으로 해석하여 사람의 CL_t 및 V_{dss} 를 예측하였다.

Results

HAMX의 정맥주사 후 약물동태

HAMX을 마우스, 랫트, 토끼 및 비글견에 정맥주사한 후 혈장 중 소실 양상을 Fig. 2에 나타내었다. HAMX는 10-15분 대까지 빠르게 소실되었으며, 이후에는 서서히 소실되었다. 비글견의 경우 저용량 투여 60분 후에는 혈장 중 농도가 정량 한계 이하로서 검출되지 않았다. 혈장중 농도-시간 데이터를 비선형 최소자승법으로 피팅하여 산출한 동태학적 파라미터를 Table 1에 나타내었다. 클리어런스(CL_t) 및 분포용적(V_{dss})은 각 동물에서 저용량과 고용량 간 유의한 차이를 보이지 않았으며, 이 연구에서는 혈장 중 농도 분석 감도를 고려하여 고용량의 값을 사용하였다. CL_t 및 V_{dss} 는 마우스에서 73.7 mL/min/kg, 13.8 L/kg, 랫트에서 64.0 mL/min/kg, 13.6 L/kg, 토끼에서 47.2 mL/min/kg, 15.2 L/kg, 비글견에서 27.1 mL/min/kg, 0.856 L/kg으로 나타났다.

동물 파라미터로부터 allometry 식에 의한 사람의 CL_t 및 V_{dss} 예측

마우스, 랫트, 토끼 및 비글견에서의 CL_t 및 V_{dss} 값(Table 1)을 전신 체중으로 환산하여 사람에서의 CL_t 및 V_{dss} 값을 예측하였다 (Table 2). 각 동물의 CL_t , $CL_t \times MLP$ 및 V_{dss} 의 각 동물 전신 체중에 대한 로그-로그 스케일에서의 함수를 그래프로 나타내었다(Fig. 3). 전신체중으로 환산한 CL_t 및 V_{dss} 값은 동물의 체중이 증가함에 따라 각각 증가되었으며, 사람의 체중은 70 kg으로 가정하고 외삽하여 사람에서의 CL_t 값을 예측할 수 있었다. 예측한 사람에서의 CL_t 값은

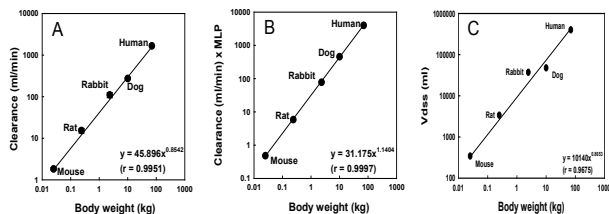


Fig. 3. Log-transformed parameters of CL_t (A), $CL_t \times MLP$ (B), V_{dss} (C) versus log-transformed corresponding animal body weights of mice, rats, rabbits and dogs following an i.v. bolus administration of HAMX to the animals. Each point was plotted using the mean value of V_{dss} and CL_t (Table 1). The human pharmacokinetic parameters were predicted using linear regression analysis.

MLP로 보정하지 않은 경우 및 보정한 경우에서 각각 24.1 및 6.99 mL/min/kg 이었다(Table 2). 지수법칙(rule of exponent) [13]에 의하면 allometric 식의 지수가 0.71에서 0.99인 경우 CL_t 의 예측에 MLP를 곱해준 경우의 예측 값이 더 정확하다고 보고되고 있다. 이 연구에서는 MLP를 사용한 경우($r^2=0.999$) 및 사용하지 않은 경우($r^2=0.995$) 모두 좋은 직선성을 보였으나, MLP로 보정한 경우 직선성이 약간 증가했음을 알 수 있었다. 각 동물의 V_{dss} 와 체중에 대한 로그-로그 스케일에서도 양호한 직선성($r^2=0.968$)을 나타내었으며, 예측한 사람에서의 V_{dss} 값은 5.72 L/kg이었다 (Table 2).

동물 파라미터로부터 invariant time 방법에 의한 사람의 CL_t 및 V_{dss} 예측

마우스, 랫트, 토끼 및 비글견의 혈장 중 약물 농도-시간 데이터를 invariant time 방법에 의해 보정하여 사람의 혈장 중 약물 농도-시간 데이터를 예측하였다. 즉, equivalent time, kallynochrons (elementary Dedrick plot), apolysichrons (complex Dedrick plot) 및 dienetichrons (complex Dedrick plot) 및 dienetichrons으로 각각 보정하여 각 동물들 간의 혈장 중 약물 농도-시간 곡선을 일치시켜 나타내었다(Fig. 4). 각 동물들 간의 혈장 중 약물 농도-시간 곡선은 양호한 상관성($r^2=0.931-0.957$)을 나타내었으며, 사람의 혈장 중 약물 농도-시간 곡선을 예측할 수 있었다. 예측된 사람의 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 사람에서의 CL_t 및 V_{dss} 값을 예측하였다 (Table 3). Invariant time 방법에 의해 예측한 사람에서의 CL_t 는 MLP를 사용하지 않은 단순 allometry 식에 의한 예측 값(24.1 mL/min/kg)과 유사한 값을 보였다(Table 2).

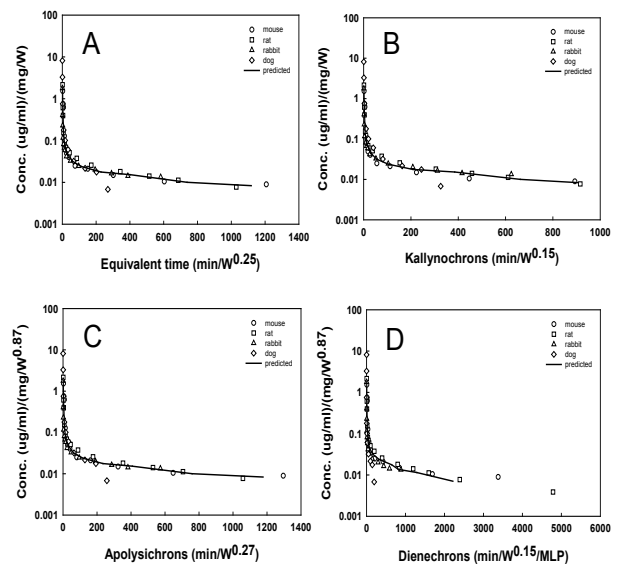


Fig. 4. The plasma concentration (Conc.)-time values after time transformations of the data from mice (o), rats (□), rabbits (△) and dogs (◇). Each point was calculated from the mean value for each animal data (Fig. 2). The Y- and X-axes were transformed based on equivalent time (A), kallynochrons (B), apolysichrons (C) and dienetichrons (D). The solid lines were fitted to the values obtained from the animal data.

Equivalent time, kallynochrons 및 apolysichrons 에 비해 dieneticichrons에서 1/2 낮은 값을 보였다. 분포용적의 경우 equivalent time, kallynochrons, apolysichrons 및 dieneticichrons에서 상호간 유사한 값을 나타내었으나, allometric 식에 의한 예측 값(5.72 L/kg)에 비해 3배 이상 큰 값을 보였다(Table 2).

Discussion

Anthracycline 계열 항생물질은 항암제로서 임상적으로 매우 중요한 약물이다. 최근, 독성이 적은 새로운 anthracycline계열 유도체들이 전임상 단계에서 개발되고 있으며, 따라서 anthracycline계열 유도체들의 동물 데이터로부터 사람 데이터를 예측하는 것은 이러한 약물들을 개발하는데 있어서 매우 중요한 정보를 제공할 수 있다. 또한 동물 파라미터로부터 사람 파라미터를 예측하는 기술은 임상 1상 시험 진입시 안전한 복용량을 결정하는 데 중요한 역할을 한다. 이 연구에서는 HAMX를 마우스, 랫트, 토끼 및 비글견에 정맥투여한 후 각각의 약물동태학적 파라미터를 산출하였다. 또한, 동물 파라미터로부터 사람의 CL_t 및 V_{dss} 값을 allometry 방법 및 4가지 invariant time 방법에 의해 예측하였다.

Mahmood[13]는 allometry 방법에 의해 사람의 파라미터를 예측하기 위해서는 최소한 3종 이상의 동물을 사용하여야 한다고 보고하였다. 이 연구에서는 사람의 CL_t 및 V_{dss} 값을 예측하기 위하여 4종의 동물을 사용하였다. 한편, Mahmood[13]는 allometry 식의 지수 값에 따라 동물 데이터로부터 사람의 CL_t 를 예측하는 데는 다음의 3가지 법칙을 보고하였다. 즉, allometry 식의 지수가 0.55–0.70인 경우 사람의 CL_t 를 예측하기 위해서 단순 allometry 식을 사용하고, 0.71–0.99인 경우에는 $CL_t \times MLP$ 보정식이 보다 정확하고, 1.0보다 큰 경우에는 $CL_t \times$ 뇌중량(BrW) 보정식이 유용하다고 보고하였다[13]. 그들은 이를 지수의 법칙(the rule of exponents)라고 명명하였다. 이 연구에서는 사람의 CL_t 를 예측하기 위한 단순 allometry 식의 지수 값이 0.845이었으며(Table 2), 따라서 $CL_t \times MLP$ 보정식의 결과가 보다 정확하다고 판단되었으며, 뇌중량(BrW) 보정식은 사용하지 않았다. $CL_t \times MLP$ 보정식에 의해 예측한 사람의 CL_t 값은 6.99 mL/min/kg(Table 2)이었으며 단순 allometry 방법 및 invariant time 방법의 결과에 비해 낮은 값을 나타내었다(Table 3). 그러나 임상 1상 시험 진입시 안전한 복용량의 산출을 위해서는 $CL_t \times MLP$ 보정식에 의해 예측한 CL_t 결과가 보다 유용하다고 판단되었다.

4종의 동물에 있어서 체중과 V_{dss} 의 로그-로그 플롯에서 양

호한 직선성($r^2=0.968$)을 나타내었다(Table 2). 일반적으로 V_{dss} 의 예측을 위한 allometry 식의 지수 값은 0.8–1.10으로 CL_t 의 경우에 비해 변동이 적다고 보고되고 있다[13]. 이 연구에서는 allometry 식의 지수 값이 0.865의 값을 나타내었다. Allometry 식에 의해 예측된 사람의 V_{dss} (5.72 L/kg)은 invariant time 방법의 결과(Table 3)에 비해 약 1/3 낮은 값을 보였다. HAMX 및 구조유사체인 epirubicin은 독소루비신에 비해 지용성이 크며 다른 anthracycline계열 유도체들에 비해 높은 V_{dss} 값을 나타낸다고 보고되고 있다[18]. 이러한 높은 지용성 때문에 V_{dss} 와 생리학적인 인자인 체중과의 상관성이 낮아진다고 판단된다. 그러나, V_{dss} 는 CL_t 에 비해 임상시험에서 사람에게 대한 초회 복용량(the first-in-human dose; FIH dose)을 결정하는 데 중요한 인자는 아니라고 보고되고 있다[13].

CL_t 및 V_{dss} 에 비해 반감기($t_{1/2}$)와 체중과의 상관성은 낮으며, allometry 식의 지수 값의 변동도 크다고 보고되고 있다[13]. 이 연구에서도 $t_{1/2}$ 과 체중과의 상관성은 낮게 나타났으며 사람의 $t_{1/2}$ 을 예측하는 것은 불가능 하였다. 이는 $t_{1/2}$ 이 신체의 생리학적 기능을 직접 나타내는 인자가 아니며 혼성함수(hybrid parameter)이기 때문으로 판단된다. 일반적으로 임상 1상 시험 진입시 사람에게 대한 초회 복용량을 결정하는 데 $t_{1/2}$ 은 사용하지 않는다[13].

건강한 성인을 대상으로 하는 임상 1상 시험 진입시 항암제의 초회 복용량을 예측하는 것은 매우 중요하다. 고전적인 방법으로 마우스의 LD_{10} 또는 비글견의 독성 용량(TLD)의 1/3 용량을 임상 1상 초회 복용량으로 사용하고 있다[19]. 한편, Anthracycline 계열 항암제의 임상 1상 초회 복용량 예측에 종종 사용되고 있는 전신 표면적(BSA) 예측방법이 타당하지 않다는 보고도 있다[20]. 그들은 HAMX의 구조유사체인 epirubicin의 파라미터와 전신 표면적과는 상관성이 없다는 결과를 보고하였다. 저자 등[21]은 개발중인 anthracycline계 항암제의 임상시험 초회 복용량을 예측하는 방법을 확립하기 위해 HAMX 구조유사체인 epirubicin을 사용하여 사람의 CL_t 값을 allometry 방법 및 invariant time 방법으로 예측하고, 예측된 CL_t 값으로 초회복용량을 산출한 결과 실제 임상 복용량과 일치하는 결과를 보고하였다. 이러한 방법에서 임상시험 초회 복용량은 동물에서 얻어진 혈중농도 곡선하 면적(AUC)과 예측된 사람의 CL_t 값의 곱으로 산출할 수 있다. 따라서 이 연구에서 예측된 사람에게 있어서의 CL_t 값은 새로운 anthracycline계 항암제로 개발 중인 HAMX의 임상 1상 시험 진입시 초회 복용량을 결정하는 데 활용될 것으로 기대되며, LD_{10} 또는 전신 표면적을 사용하는 종래의 방법에 비해 유용할 것으로 판단된다. 또한, 체중이

Table 3. Scaled pharmacokinetic parameters for human based on species-invariant time methods

Parameter		Equivalent time	Kallynochrons	Apolysichrons	Dieneticichrons
CL_t	(mL/min/kg)	36.3	42.1	34.7	17.0
V_{dss}	(L/kg)	19.2	18.2	19.4	15.4
r^2		0.948	0.954	0.957	0.931

* The plasma concentration–time curves of four animal species were normalized based on the time transformations. The parameters for a 70 kg human were calculated from the curves using non-compartmental analysis.

서로 다른 동물들 간에 복용량을 결정하는 데 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

Acknowledgements

이 논문은 2014년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었습니다.

ORCID

Youn Bok Chung, <http://orcid.org/0000-0003-1698-4473>

References

- Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G, Graein A, Orezzi P, Poli C, Spalla C. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius*. *Biotechnol Bioeng* 1969;11:1101-1110.
- Oki T, Kitamura I, Matsuzawa Y, Shibamoto N, Ogasawara T, Yoshimoto T, Inui T, Naganawa H, Takeuchi T, Umezawa H. Antitumor anthracycline antibiotics, aclacinomycin a and analogues. II. Structural determination. *J Antibiotics* 1979;32:801-819.
- Johdo O, Watanabe Y, Ishikura T, Yoshimoto A, Naganawa H, Sawa T, Tacheuchi T. Anthracycline metabolites from *Streptomyces violaceus* A262. II. New anthracycline epelmocins produced by a blocked mutant strain SU2-730. *J Antibiotics* 1991;44:1121-1129.
- Yoshimoto A, Fujii S, Johdo O, Kubo K, Ishikura T, Naganawa H, Sawa T, Tacheuchi T, Umezawa H. Intensely potent anthracycline antibiotic oxanomyacin produced by a blocked mutant of the daunorubicin-producing microorganism. *J Antibiotics* 1986;39:902-909.
- Nakagawa M, Furihata K, Adachi K, Seto H, Otake N. The structure of a new anthracycline, cinerubin X produced by a blocked mutant of *Streptomyces violaceochromogenes*. *J Antibiotics* 1986;39:1178-1179.
- Hwang CK, Kim HS, Hong YS, Kim YH, Hong SK, Kim SJ, Lee JJ. Expression of *Streptomyces peucetius* genes for doxorubicin resistance and aklavinone 11-hydroxylase in *Streptomyces galilaeus* ATCC 31133 and production of a hybrid aclacinomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1616-1620.
- Niemi J, Ylihonko K, Hakala J, Parssinen R, Kopio A, Mantsala P. Hybrid anthracycline antibiotics: production of new anthracyclines by cloned genes from *Streptomyces purpurascens* in *Streptomyces galilaeus*. *Microbiology* 1994;140:1351-1358.
- Hong YS, Hwang CK, Hong SK, Kim YH, Lee JJ. Molecular cloning and characterization of the aklavinone 11-hydroxylase gene of *Streptomyces peucetius* subsp. *caesius* ATCC 27952. *J Bacteriology* 1994;22:7096-7101.
- Kim HS, Kim YH, Yoo OJ, Lee JJ. Aclacinomycin X, a novel anthracycline antibiotic produced by *Streptomyces galilaeus* ATCC 31133. *Biosci Biotech Biochem* 1996;60:906-908.
- Kim HS, Hong YS, Kim YH, Yoo OJ, Lee JJ. New anthracycline metabolites produced by the aklavinone 11-hydroxylase gene in *Streptomyces galilaeus* ATCC 31133. *J Antibiotics* 1996;49:355-360.
- Yoo BI, Ahan KB, Kang MH, Moon DC, Kwon OS, Lee HS, Ryu JS, Kim TY, Song S, Chung YB. HPLC analysis and pharmacokinetic characteristics of 11-hydroxyaclacinomycin X (ID-6105), a novel anthracycline, in rats and beagle dogs. *Biol Pharm Bull* 2005;28:688-693.
- Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T, Uno T. A pharmacokinetic analysis program (multi) for microcomputer. *J Pharmacobiodyn* 1981;4:879-885.
- Mahmood I. Application of allometric principles for the prediction of pharmacokinetics in human and veterinary drug development. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:1177-1192.
- Mahmood I. Pharmacokinetic allometric scaling of antibodies: application to the first-in-human dose estimation. *J Pharm Sci* 2009;98:3850-3861.
- Boxenbaum H. Interspecies pharmacokinetic scaling and the evolutionary-comparative paradigm. *Drug Metab Rev* 1984;15:1071-1121.
- Dedrick R, Bischoff KB, Zaharko DS. Interspecies correlation of plasma concentration history of methotrexate (NSC-740). *Cancer Chemother Rep* 1970;54:95-101.
- Mahmood I, Balian JD. Interspecies scaling: a comparative study for the prediction of clearance and volume using two of more than two species. *Life Sci* 1996;59:579-585.
- Robert J. Clinical pharmacokinetics of epirubicin. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:428-438.
- Reigner BG, Blesch KS. Estimating the starting dose for entry into humans: principles and practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57:835-845.
- Sawyer M, Ratain MJ. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs* 2001;19:171-177.
- Shin DH, Park SH, Jeong SW, Kwon OS, Park CW, Han K, Chung YB. Pharmacokinetic scaling of epirubicin using allometric and species-invariant time methods. *J Pharm Invest* 2015;45:441-448.