

## 자가조혈모세포 이식 시 고용량 Melphalan 정맥 주사의 체내 역동학

가톨릭대학교 의과대학 <sup>1</sup>성모병원 건강증진센터, <sup>2</sup>성빈센트병원 내과, <sup>3</sup>생명의과학교실

이소영<sup>1</sup> · 김정아<sup>2</sup> · 이정원<sup>3</sup> · 구효정<sup>3</sup> · 김훈교<sup>2</sup>

### Pharmacokinetics of High-dose Intravenous Melphalan in Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation

So Young Lee, M.D.<sup>1</sup>, Jung A Kim, M.D.<sup>2</sup>, Jung Won Lee, M.S.<sup>3</sup>,  
Hyo Jung Koo, Ph.D.<sup>3</sup> and Hoon-Kyo Kim, M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Health Promotion Center, St. Mary's Hospital, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, St. Vincent's Hospital, Suwon,  
<sup>3</sup>Department of Biomedicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Melphalan is frequently used in conditioning regimens prior to autologous stem cell transplantation. The pharmacokinetics of melphalan have shown great interindividual variations. This study aims to investigate the pharmacokinetics of melphalan and to study those influences on renal function and the clinical outcomes.

**Methods:** The pharmacokinetics of melphalan following high dose (100~140mg/m<sup>2</sup>) i.v. administration was determined in 11 patients suffering with advanced malignancies and who were undergoing autologous stem cell transplantation. The plasma level of melphalan was assayed by a specific HPLC method.

**Results:** The pharmacokinetics parameters (median AUC: 625.2mg/L/min, steady-state volume of distribution (Vdss): 14.87L/m<sup>2</sup>, total body clearance: 0.2L/min/m<sup>2</sup>, half life: 55.9 min, and maximal plasma concentration: 7.61mg/L) were similar to those reported in the literature. No relationship between the pharmacokinetics of melphalan and creatinine clearance, the non-hematologic toxicities and relapse was observed. Only Vdss was correlated with myelosuppression (*P*<0.05).

**Conclusion:** The pharmacokinetics of melphalan were similar to those reported in Caucasians. The PK parameters did not correlate with the clinical outcomes in patients with normal renal function. Further studies on patients with renal failure are needed. (*Korean J Hematol* 2007;42:122-128.)

**Key Words:** Melphalan, Pharmacokinetics, High dose chemotherapy

접수 : 2006년 11월 10일, 수정 : 2006년 12월 28일  
승인 : 2007년 5월 14일  
교신저자 : 김훈교, 경기도 수원시 팔달구 지동 93-6  
☎ 442-723, 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 내과  
Tel: 031-249-7127, Fax: 031-253-8898  
E-mail: kimhoonkyo@yahoo.co.kr

이 연구는 2000년도 성빈센트병원 임상의학연구비에 의해 이루어졌음.

Correspondence to : Hoon-Kyo Kim, M.D.  
Department of Internal Medicine, St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine  
93-6, Ji-dong, Paldal-gu, Suwon 442-723, Korea  
Tel: +82-31-249-7127, Fax: +82-31-253-8898  
E-mail: kimhoonkyo@yahoo.co.kr

서 론

Melphalan (L-phenylalanine mustard)은 1950년대 후반부터 임상에서 사용되었고, melphalan 정맥 투여는 1992년 다발성골수종의 치료에 대해 FDA 승인을 받았다. 현재 다발성골수종, 악성림프종, 난소암, 급성백혈병, 유방암과 신경모세포종 등의 질환에 사용된다. Melphalan은 알킬화제로서, 체내에서 분자의 두 개의 chloroethyl group이 interstrand DNA 또는 intrastrand DNA와 교차 결합하거나, DNA-단백질 교차 결합을 형성하여 세포 독성을 일으켜 항암 약리 작용을 나타낸다.<sup>1)</sup> Melphalan은 단독 혹은 다른 약제나 전신 방사선 조사와 병용하여 고용량 항암 치료 시에 전처치 요법으로 널리 사용되고 있다.

자가 조혈모세포 이식 시에 10%의 환자가 전처치와 관련된 독성 때문에 사망한다. 흔한 부작용으로 골수 억제, 중등도의 오심, 구토, 중등도 또는 중증의 점막염과 설사가 있고 드물게 간장염과 폐쇄증이 보고되고 있다. 이러한 부작용이 나타날 정도로 체내에서 일정한 혈장 농도를 유지하여야만 충분한 항종양효과를 기대할 수 있다.<sup>2)</sup> 그러나 국내에서는 고용량 항암 치료 시 약동학에 대한 연구가 busulfan을 제외하고는 미미한 상태이고, 고용량의 melphalan 사용 시 개개인의 신기능에 따른 약물의 용량 조절 여부에 대한 정확한 자료가 없는 상태이다.

본 연구에서는 혈액 중앙 환자를 대상으로 자가 조혈모세포 이식 전에 전처치 방법으로서 고용량의 melphalan을 정맥 주사한 후 혈장 농도를 측정하고 이와 관련된 약동학적 지표를 산출하고자 하였다. 뿐만 아

니라 melphalan의 약동학적 지표와 신기능, 골수 억제 정도와 비혈액학적 부작용, 그리고 치료 성적과의 상관관계를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

Melphalan을 포함한 전처치 방법으로 자가 조혈모세포 이식을 받을 환자 11명을 대상으로 하였다. 연령 중앙값은 44세(16~60세)였고 남자 6예, 여자 5예였다. 이식 당시 진단 및 질환 상태는 1차 관해기의 급성백혈병 4예, 3기의 다발성골수종 6예, 3기의 비호지킨림프종암 1예였다. 신체 활동도는 ECOG 기준 0에서 2에 해당하였고 치료 시작 전에 모든 환자를 대상으로 병력을 조사하고, 이학적 검사, 말초 혈액 검사, 간기능(total bilirubin, ALP, AST/ALT) 및 신기능 검사(BUN, creatinine, creatinine 청소율), 혈청 검사(간염 B와 C 바이러스, HIV, CMV), 단순 X-선 촬영, 폐기능 검사(FEV1/FVC, DLCO), 심전도 및 심박출계수, 골수 천자 및 조직 검사 등의 필요한 검사를 시행하였다. 그리고, 제외 기준은 신기능, 간기능, 폐기능 또는 심기능에서 각각 creatinine 청소율<50mL/min, bilirubin>2.0 mg/dL, sGOT>정상치의 2배, FEV1, FVC, DLCO<예측치의 65%, 박출계수<50%인 경우로 하였다. 연구계획서는 성빈센트병원 임상의학연구소에서 심의를 받았으며, 모든 환자는 헬싱키 선언에 의거하여 동의서를 받은 후 치료를 시작하였다. Creatinine 청소율은 중앙값 111mL/min (76.8~183mL/min)이었고, 투여한 melphalan 용량은 흔히 추천되는 두 종류로 비호지킨림프종암과 백혈병(5예)에서는 다른 전처치와 함께 140mg/

Table 1. Conditioning regimens according to diagnosis

Drugs	Dosing regimen	Days of administration	No. patients (disease)
Cytarabine	1,500mg/m <sup>2</sup> IV q 12 h×6	Day -6, -5, -4	4 (AML <sup>†</sup> =3, ALL <sup>‡</sup> =1)
Melphalan	140mg/m <sup>2</sup> IV q 24 h×1	Day -3	
TBI*	1,200cGY×3	Day -9, -8, -7	
Melphalan	100mg/m <sup>2</sup> IV q 24 h×2	Day -3, -2	6 (MM <sup>§</sup> )
Carmustine	300mg/m <sup>2</sup> IV×1	Day -7	1 (NHL <sup>  </sup> =1)
Etoposide	200mg/m <sup>2</sup> IV×4	Day -6, -5, -4, -3	
Cytarabine	100mg/m <sup>2</sup> IV×4	Day -6, -5, -4, -3	
Melphalan	140mg/m <sup>2</sup> IV×1	Day -2	

\*Total body irradiation; †Acute myeloid leukemia; ‡Acute lymphoid leukemia; §Multiple myeloma; ||Non-Hodgkin's lymphoma.

m<sup>2</sup>로 1일 투여하였고, 다발성골수종(6예)에서는 100mg/m<sup>2</sup>/d 단독으로 2일간 투여하였다(Table 1).

**2. 이식 후 평가**

미국 국립암연구소 독성 기준에 의해 전처치 관련 독성을 평가하였고, 전체 생존율, 무병 생존율, 치료관련 사망률을 측정하였다.

**3. 혈장 농도 측정**

Melphalan을 1시간 정맥 주입한 후 0분, 20분, 40분, 60분, 2시간, 3시간, 5시간 및 10시간에 중심 정맥관으로 전혈을 5mL 채취하였다. 100mg/m<sup>2</sup>를 이틀간 투여한 환자는 첫 날과 이틀 날 각각 채취하였다. 채취된 혈액은 10분 동안 4°C에서 원심분리(2,000g)한 뒤 혈장 성분을 분리하고 약물 농도를 측정할 때까지 -80°C에서 저장하였다. HPLC (high performance liquid chromatography) 방법을 이용하여 혈장 melphalan치를 측정하였으며(Gilson 811C dynamic mixer 306 pump, Gilson, Oberlin, OH), 혈장 속의 미변화체인 melphalan은 hypersil C18 (250×4.6mm, 5 μm, Gilson) 칼럼을 이용하여 UV-검출기 261nm에서 측정하였다. 이동상으로는 methanol, purified water 및 acetic acid (30 : 69 : 1, v/v)를 혼합시켜 사용하였고, 각 혈장들은 -70°C로 보관된 methanol 1mL를 사용하여 제단백 처리 후 100 μL를 주입하여 측정하였다.<sup>3)</sup> Internal standard로는 propylparben (50 μg/mL, 25 μL)을 사용하여, 50ng/mL에서 2,500ng/mL 사이에서 유의한 직선성을 얻었다.

**4. 약동학 지표 산출**

약동학 변수는 WINNONLIN 프로그램을 이용하여 total body clearance (Cl<sub>T</sub>), steady-state volume of distribution (Vd<sub>ss</sub>), half-life (t<sub>1/2</sub>), mean residence time (MRT)을 구하였고, maximal plasma concentration (C<sub>max</sub>)는 실측치로부터, area under the plasma concentration curve (AUC)는 linear trapezoid rule을 이용하여 산정하였다.<sup>4)</sup>

**5. 통계학적 분석**

표본수가 작고 분산이 큰 경향이 있어 약동학적 지표는 비모수적인 분석을 시행하였으며 대표값으로 중앙값(median)과 사분위수범위(quartile range)를 구하였다. Creatinine 청소율 또는 골수 억제와 약동학 수치의 관계는 연속적인 변수로 켄달 검정(Kendall test)을 이용하였고, 3도 이상의 치료 관련 합병증 유무, 재발

유무, 약제 용량의 차이에 따라 각각의 평균치를 일록슨 순위합 검정(Wilcoxon Rank Sum test)을 이용하여 비교하였다. 유의수준 0.05에서 SAS V8.1을 사용하여 의미 있는 차이가 있는지 분석하였다.

**결 과**

**1. 임상 경과 및 독성**

위장관 부작용이 가장 흔하게 나타났다. 모든 환자

**Table 2.** Serious adverse events of patients treated with intravenous melphalan

Case	Age (yr)	Sex	BMI* (kg/m <sup>2</sup> )	Diagnosis	C <sub>CR</sub> <sup>†</sup> (mL/min)	Toxicities (grade III/IV)
1	16	M	20.6	NHL	183	Diarrhea
2	56	F	26.4	MM	76.8	Mucositis, diarrhea
3	51	M	21.7	MM	81.3	Pneumonia & mucositis (grade II)
4	60	F	26.2	MM	91.7	Diarrhea
5	48	M	26	MM	121	Mucositis (grade II)
6	57	F	24.5	MM	88.7	Mucositis, diarrhea, nausea/vomiting
7	45	M	22.5	AML	112	Mucositis (grade II)
8	27	F	17.8	AML	111	Mucositis, diarrhea
9	55	M	22.8	AML	91.5	Mucositis (grade II)
10	40	F	17.5	ALL	108.6	Mucositis, diarrhea, nausea/vomiting
11	27	M	16.8	MM	160	Mucositis, diarrhea, liver toxicity

\*Body mass index; †Creatinine clearance.

**Table 3.** Transplant outcomes

Case	ANC* > 500/ $\mu$ L (days)	Platelet > 20,000/ $\mu$ L (days)	Current status	DFS <sup>†</sup>
1	8	9	Alive; relapse	2 months
2	9	11	Alive	17+ months
3	13	17	Alive	37+ months
4	13	15	Alive; relapse	12 months
5	10	12	Alive; relapse	1.5 months
6	12	12	Alive	2+ months
7	12	12	Alive	12+ months
8	14	22	Alive	16+ months
9	10	10	Died; relapse	2 months
10	11	16	Alive	19+ months
11	12	14	Died; relapse	2 months

\*Absolute neutrophil count; <sup>†</sup>Disease-free survival.

에서 구강 점막염이 발생하였으며, 이중 3도 이상으로 나타난 환자는 5명(45%)이었다. 3도 이상의 오심과 구토는 2명(18%), 3도 이상의 설사 증상은 7명(63%)에서 발생하였다. 그리고, 원인을 알 수 없는 발열은 1도 발열이 1명(9%), 2도 발열이 7명(63%)이었으며 한 환자에서 폐렴이 확인되었다. 1예에서 3도의 간기능 이상이 있었으나 곧 회복되었고, 간정맥폐쇄증은 없었다 (Table 2).

혈구 회복은 과립구가  $0.5 \times 10^9/L$  이상 회복되는 데 걸린 기간의 중앙값은 12일(8~14일)이었고, 혈소판이 혈소판 수혈 없이 3일 이상 연속  $20 \times 10^9/L$ 를 유지하는 데 걸린 기간은 중앙값 12일(9~22일)로 나타났다. 총 11예 중 백혈병 1예, 비호지킨림프종암 1예, 다발성 골수종 3예의 환자에서 질병이 재발 혹은 진행하였고, 이 중 다발성골수종 2예는 이식 당시 이미 질환이 진행된 상태로 2예를 제외한 재발률은 33% (3/9예)이었으며, 추적 기간 동안 11명 환자의 전체생존율은 82%

(9/11예), 무병생존율은 55% (6/11예)이었다. 11예 중 2예가 질환의 재발로 사망하였으며, 조혈모세포 이식 시 전처치와 관련된 독성으로 사망한 예는 없었다 (Table 3).

**2. 약동학적 특성**

약동학적 지표들은 non-compartment model을 사용하여 산출하였으며 전혈 채취는 melphalan 주입 후 10 시간까지 이루어졌으나 혈장 중 melphalan은 대부분 2 시간에서 5시간 사이의 시료에서 측정 가능하였다. 약동학적 지표와 혈장 농도-시간 곡선은 각각 Table 4와 Fig. 1과 같다.

Cmax를 비롯한 약동학적 지표는 개인 간의 많은 차이가 관찰되었으며, 140mg/m<sup>2</sup>를 1회 투여한 경우와 100mg/m<sup>2</sup>를 이틀 간 투여한 군 간에는 유의한 차이가 없었다. 뿐만 아니라 두 군 간의 약제 부작용과 재발률의 차이는 없었으며, 특히 100mg/m<sup>2</sup>를 각각 이틀 동안 투여한 6예에서 첫 날과 둘째 날의 약동학적 지표의 차이는 없었다. 그리고 3도 이상의 비혈액학적 합병증이 발생한 환자군(7예)과 합병증이 없거나 경미한 환자군(4예) 사이에서 기저질환, 연령, 성별, 신체 질량 지수, 약동학적 지표 사이에 차이가 없었다. 과립구가  $0.5 \times 10^9/L$  이상 회복되는 데 걸린 시간과 Vdss의 관계가 통계적으로 유의하게 나타났으며 ( $P=0.0175$ ), 재발한 환자(5예)와 재발하지 않은 환자(6예) 간의 약동학적 지표에 차이가 없었고 creatinine 청소율과의 관계에서도 상관관계가 없었다.

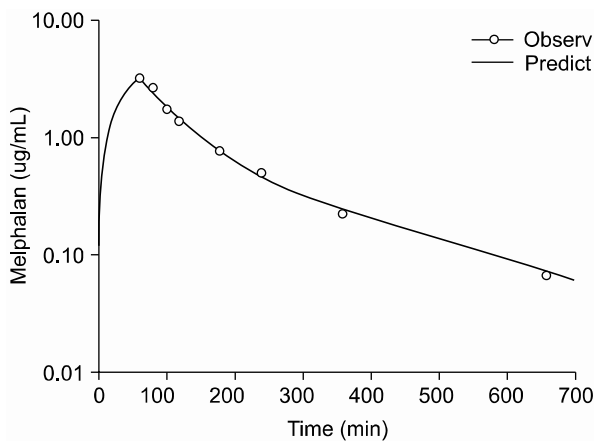
**고 찰**

고용량 melphalan 주사 시 Vdss (volume of distribution)은 개체 간에 차이가 커서 total body water보다 큰 용량(35.5~185.7L/m<sup>2</sup>)에서부터 작은 용량(8~50L/m<sup>2</sup>)까지 넓은 범위가 관찰되었으며, distribution half life ( $t_{1/2\alpha}$ )와 elimination half life ( $t_{1/2\beta}$ )도 각각 5~15분과 17~75분으로 비교적 광범위한 범위로 측정되었다.<sup>2)</sup> Melphalan의  $t_{1/2\beta}$ 는 용량과 투여 방법에 비의존적이며, 반감기가 짧아 melphalan 약제를 투여하고 8~24시간 내에 골수 세포를 주입할 수 있다고 보고되어 있다. 본 연구에서도 Vdss가 14.87L/m<sup>2</sup>, 반감기 55.9분으로 기존의 보고와 유사한 결과를 나타냈으며, 100mg/m<sup>2</sup>를 각각 이틀 간 투여한 6예에서 첫 날과 둘째 날의 약동학적 지표 사이에 차이가 없었던 걸로 보아 melphalan이 24시간이 지나면 혈장 중에 축적되지

**Table 4.** Pharmacokinetic parameters of melphalan

Case	Day	Cmax* (mg/L)	t <sub>1/2</sub> <sup>†</sup> (min)	AUC <sup>‡</sup> (mg/L×min)	C <sub>IT</sub> <sup>§</sup> (L/min/m <sup>2</sup> )	MRT <sup>  </sup> (min)	Vdss <sup>¶</sup> (L/m <sup>2</sup> )
1	1	21.94	55.9	1,157.2	0.119	43.2	5.15
2	1	10.45	43.2	772.9	0.127	57.6	7.32
	2	8.99	47.7	926.1	0.107	78.7	8.43
3	1	6.81	60.2	510.5	0.191	65.3	12.49
	2	3.09	150.2	411.1	0.235	149.5	35.12
4	1	3.48	46.7	347.6	0.285	75.3	21.47
	2	7.16	71.4	493.1	0.199	62.9	12.55
5	1	11.31	93.0	711.6	0.128	79.8	10.18
	2	5.46	72.0	445.8	0.220	75.9	16.67
6	1	12.97	22.7	859.9	0.116	48.6	5.64
	2	9.7	55.5	919.2	0.107	76.5	8.23
7	1	6.03	24.7	588.7	0.236	64.5	15.24
8	1	7.61	63.4	736.1	0.174	87.7	15.31
9	1	8.69	70.4	661.2	0.200	71.2	14.22
10	1	6.73	38.5	625.2	0.218	68.1	14.87
11	1	4.05	43.8	297.4	0.330	56.7	18.71
	2	4.06	62.8	324.8	0.304	69.4	21.07
Median		7.61	55.9	625.2	0.200	68.2	14.87
Quartile range		4.40	31.3	388.7	0.117	14.8	9.13

\*Maximal plasma concentration; <sup>†</sup>Half-life; <sup>‡</sup>Area under the plasma concentration curve; <sup>§</sup>Total body clearance; <sup>||</sup>Mean residence time; <sup>¶</sup>Steady-state volume of distribution.



**Fig. 1.** Representative profile of concentration-time curve in a patient given intravenous administration of melphalan 140mg/m<sup>2</sup>.

않는다는 것을 확인할 수가 있었다.<sup>4)</sup> 보통 melphalan의 AUC는 146~1,515mg/L×min의 광범위한 분포를 보이고, 혈장 청소율은 92~961mL/min/m<sup>2</sup>로 보고되고 있으며,<sup>2)</sup> 본 연구에서도 AUC 625mg/L×min, 혈장 청소율이 200mL/min/m<sup>2</sup>로 측정되었다.

국내 환자들에서 melphalan의 약동학적 지표 데이터는 본 연구에서 처음 보고되는 경우로 다른 나라의 연구와 마찬가지로 개인 간의 많은 차이가 관찰되었다. 이러한 개인차는 첫째, 알킬화제의 해독에 관여하는 glutathione의 혈장과 조직 분포의 차이, 둘째, 신장에서의 melphalan의 분비와 재흡수의 차이에 기인하는 것으로 생각된다.<sup>5)</sup> 대부분의 연구에서는 two-compartment model에 맞춰 이상성의 분포를 보였으나 본 연구에서는 이상성의 분포를 보인 경우도 있었고, 그렇지 않은 경우도 있어서 non-compartment model로 분석하였다.

실험 과정에서 주의할 점으로 melphalan이 온도에 불안정하기 때문에 햇빛을 차단시키면서 얼음에 보관해서 실험을 수행해야 한다. 그리고 본 연구에서는 혈액 채취로 인한 환자의 불편함을 줄이기 위해 melphalan 투여 시와 1시간 주입 20분 후에 혈장 농도를 측정하였으나 melphalan 투여 직후에 좀 더 간격을 줄여서 혈장 농도를 측정하는 것이 좋겠고, 혈장 중 melphalan은 대부분 2시간에서 5시간 사이의 시료에서 측정 가능하였으므로 추후 연구에서 10시간 후의 측정은 필요하지 않으리라 본다.

적은 환자수로 인해 melphalan이 다른 전처치와 같이 투여된 경우 이러한 전처치가 melphalan의 약동학에 어떤 영향을 미치는지 평가하기는 어렵다. 전에 platinum을 투여한 경우 melphalan의 약동학에 영향을 준다는 보고도 있고, 전신 방사선 조사가 melphalan 제거를 증가시킨다는 보고도 있다.<sup>6)</sup> 하지만 본 연구에서는 다른 전처치와 같이 투여된 경우와 단독으로 투여된 경우에 약동학적 변수들의 차이는 없었다.

CALGB (Cancer and Leukemia Group B) 연구에서는 melphalan의 부작용이 혈액 요소 질소가 30mg/dL 이상인 환자에서 증가되었고, 신기능이 elimination rate constant 및 AUC와 관련된다고 보고하였다.<sup>7)</sup> 그 외에도 melphalan의 혈장 청소율과 creatinine 청소율과는 관련성이 있지만 melphalan의 약동학적 지표와 골수 억제 및 비혈액학적 부작용 사이에는 상관성이 없다고 보고하였다.<sup>4,6)</sup> 반면에 다른 연구들에서는 melphalan의 약동학은 용량과 나이에 무관하고 주된 제거 경로가 신장 배설보다는 자연 분해이며 신장 기능 저하로 자가 이식에서 melphalan의 용량 감소가 필요하지 않고 부작용도 더 증가하지 않았다고 보고하고 있다.<sup>5,8-10)</sup> 따라서, 아직까지 신기능 저하에 따른 약제 부작용과 용량 조절 관계는 명확하게 규명되어 있지 않으나 보통 다발성골수종 환자 20~30%가 신부전을 동반하게 되므로 이러한 신기능 저하 환자에서 고용량의 melphalan 사용 시에는 약물의 용량 조절 여부가 중요 문제이다. 그러나 실제 임상에서 이에 대한 정확한 자료가 없어 melphalan의 용량 70~80%를 감소시키거나 심지어는 절반 이하로 감소시켜 투여하기도 한다. 본 연구에서 정상 신기능을 가진 환자에서 고용량의 melphalan 투여는 creatinine 청소율에 따른 비혈액학적 부작용과 약동학적 지표 사이에 유의한 상관 관계가 없는 것으로 나타났으며, 과립구가  $0.5 \times 10^9/L$  이상 회복되는 데 걸린 시간과  $V_{dss}$ 가 통계적으로 유의 있게 나타난 것은 ( $P=0.0175$ ) 혈액이 아닌 다른 장기나 조직에 약물이 분포되어 있다가 골수기능에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

전처치로 사용되는 약제의 혈장치와 치료 효과에 대한 연구는 busulfan을 중심으로 최근에 임상에서 큰 관심사가 되고 있으며, 이러한 약제의 혈장 농도를 적절히 조절하여 부작용을 감소시킬 뿐만 아니라 이식 시간존 종양 세포의 양을 최소화하여 이식 후 재발을 감소시키려는 연구가 활발하게 이루어지고 있다.<sup>11)</sup> 마찬가지로 melphalan에 대해서도 약제 혈장농도와 부작용과의 관계를 평가하는 연구가 수행되었으나, 이 경우

는 이식 후 원발 질환의 재발에 의한 치료 실패보다 전처치와 관련된 부작용에 더 큰 연구의 초점이 맞추어지고 있다.

본 연구에서는 melphalan의 약동학적 지표와 재발률과의 관련성을 분석하였으나 정상 신기능 환자에서는 기대할 만한 약동학적 지표와의 상관 관계를 관찰할 수 없었다. 이것은 busulfan의 경우는 다회 연속 투여에 의해 steady state가 유지되지만 melphalan의 경우는 단일 투여로 maximal concentration을 유도하기 때문에 약제효과와 상관성을 가질 수 있는 직접적인 변수를 선정하기가 어렵기 때문일 수도 있겠다. 또한 환자가 적었고 환자 특성의 다양성(나이, 질환, 전처치 약제와 이식 시 상태)으로 적절하게 평가하기가 어려웠다.

국내 연구에서는 busulfan의 약동학 지표와 이식 후 합병증 발생과 밀접한 연관이 있는 것으로 나타났으며, 이는 외국 연구 결과와 일치한다.<sup>12,13)</sup> 본 연구에서의 약동학적 지표들도 외국 연구 결과와 유사하였으며, 이로 보아 melphalan의 약동학은 국내인과 외국인 사이에 큰 차이가 없다고 생각해 볼 수 있겠다.

신기능 저하 환자에서 실제 근거 자료 없이 임상적 경험으로 이루어지고 있는 melphalan의 용량조절이 보다 체계적이고 합리적인 방법으로 이루어지기 위해서는 앞으로 melphalan의 약동학 연구가 신기능이 저하된 환자를 포함하여 보다 광범위한 환자군에서 이루어져야 할 것이다.

## 요 약

**배경:** Melphalan의 약동학적 연구를 통하여 약동학적 지표와 신기능과의 관련성 및 골수억제, 비혈액학적 부작용 또는 치료 효과와의 상관관계를 알아보고자 하였다.

**방법:** Melphalan을 포함한 전처치 방법으로 자가 조혈모세포 이식을 받은 11명의 혈액질환 환자를 대상으로 HPLC 방법을 이용하여 혈장 농도를 측정하고 약동학적 지표를 산출하였으며 임상 변수들과의 관련성을 통계학적으로 분석하였다.

**결과:** 대상 환자의 중앙 AUC는 625.2mg/L/min, steady-state volume of distribution ( $V_{dss}$ )은 14.87L/m<sup>2</sup>, 혈장 청소율은 0.2L/min/m<sup>2</sup>, 반감기는 55.9분, 최고 혈장 농도는 7.61mg/L로 측정되었다. creatinine 청소율, 약제 관련 부작용 및 재발률과 melphalan의 각 지표 사이에는 유의한 차이가 없었으나, 과립구가  $0.5 \times 10^9/L$  이

상 회복되는 데 걸린 기간과  $V_{dss}$ 의 상관관계가 유의한 것으로 나타났다( $P=0.0175$ ).

**결론:** 국내 환자에서의 melphalan의 약동학은 외국인과 큰 차이가 없었다. 본 연구는 정상 신기능 환자를 대상으로 수행되었고 이때 여러 가지 약동학적 지표와 약제 부작용 발생이나 재발률 간의 통계학적인 유의성은 관찰할 수 없었다. 본 연구 결과에 기초하여 신기능이 저하된 환자에서의 melphalan의 약동학 연구를 진행할 필요성이 있으며 이는 임상에 보다 많은 도움을 줄 것으로 생각한다.

### 참 고 문 헌

- 1) Sarosy G, Leyland-Jones B, Soochan P, Cheson BD. The systemic administration of intravenous melphalan. *J Clin Oncol* 1998;6:1768-82.
- 2) Samuels BL, Bitran JD. High-dose intravenous melphalan: a review. *J Clin Oncol* 1995;13:1786-99.
- 3) Pinguet F, Joulia JM, Martel P, Grosse PY, Astre C, Bressolle F. High-performance liquid chromatographic assay for melphalan in human plasma. Application to pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996;686:43-9.
- 4) Pinguet F, Martel P, Fabbro M, et al. Pharmacokinetics of high-dose intravenous melphalan in patients undergoing peripheral blood hematopoietic progenitor-cell transplantation. *Anticancer Res* 1997;17:605-11.
- 5) Tricot G, Alberts DS, Johnson C, et al. Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. *Clin Cancer Res* 1996;2:947-52.
- 6) Kergueris MF, Milpied N, Moreau P, Parousseau JL, Larousse C. Pharmacokinetics of high-dose melphalan in adults: influence of renal function. *Anticancer Res* 1994;14:2379-82.
- 7) Cornwell GG 3rd, Pajak TF, McIntyre OR, Kochwa S, Dosik H. Influence of renal failure on myelosuppressive effects of melphalan: Cancer and Leukemia Group B experience. *Cancer Treat Rep* 1982;66:475-81.
- 8) Ballester OF, Tummala R, Janssen WE, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and renal insufficiency. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:653-6.
- 9) Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, et al. Safety of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and chronic renal failure. *Leukemia* 2000;14:1310-3.
- 10) Sirohi B, Powles R, Kulkarni S, et al. Glomerular filtration rate prior to high-dose melphalan 200mg/m<sup>2</sup> as a surrogate marker of outcome in patients with myeloma. *Br J Cancer* 2001;85:325-32.
- 11) McCune JS, Gibbs JP, Slattery JT. Plasma concentration monitoring of busulfan: does it improve clinical outcome? *Clin Pharmacokinet* 2000;39:155-65.
- 12) Hassan M. The role of busulfan in bone marrow transplantation. *Med Oncol* 1999;16:166-76.
- 13) Slattery JT, Risler LJ. Therapeutic monitoring of busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Drug Monit* 1998;20:543-9.