

(19)
(12)

(KR)
(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
A61K 31/166
A61K 31/155
A61K 31/17

(11)
(43)

10-2004-0062546
2004 07 07

(21) 10-2004-7004199

(22) 2004 03 23

2004 03 23

(86) PCT/US2002/030210

(87)

WO 2003/026574

(86) 2002 09 24

(87)

2003 04 03

(30) 60/324,704 2001 09 24 (US)

(71) 43235 2287

43235 2287

(72) 43235 2287

43235 2287

(74)

:

(54)

(a) ;

(b) ; 200 μM ;

(c) 200 μM

2001.09.24 No. 6
0/324,704 , 2000.06.05
PCT No. PCT/US00/40103

National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services (가 R37CA49816; R01CA78577; R01CA74179; U01CA76576)

가

100 200 uM 가 150 300 ug/ml 가
(Eisenberger et al (1995) *J Clin Oncol* 13:2174-2186).
2100 mg/m² 6 28
가 100 200 ug/ml가 ; (Bay
esian pharmacokinetic method, Dawson et al (1998) *Clin Cancer Res* 4:37-44, Falcone et al (1999) *Cancer* 8
6:470-476)

20 45 (Tu et al (1998) *Clin Cancer Re
s* 4:1193-1201).
C 5 (Rapoport et al (1993) *Ann Oncol* 4:567-57
3).
(Dorr and Von Hoff, *Cancer Chemotherapy Handbook* , 1994, pp
859-866).
(Dorr and Von Hoff).

100 200 uM 가 가
(Miglietta et al., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 23:407-410, 1997; Falcone A, et al. *Tumori* 84
:666, 1998; Falcone A, et al. *Cancer* 86:470, 1999; Rapoport B, et al. *Ann Oncol* 4:567, 1993).

가 100 200 uM ; 50 uM 가 1 2
가
(Qiao L, et al. *Biochem Biophys Res Com
mun* 201:581, 1994; Howard S, et al. *Clin Cancer Res* 2:269, 1996; Palayoor ST, et al., *Radiat Res* , 148:105
-114, 1997).

FGF bFGF)가 (PCT/US00/40103) , FGF 50 uM (a

가

(, 6) 10 50 uM

(,) 가

가 300 650 uM

10 50 uM

가

가

(Miglietta et al, Falco

ne A, et al., 1998; Falcone A, et al., 1999; Rapoport, et al., 1993).

가

가,

가

가

(Reyno LM et al. *J Clin Oncol* 13:2187-2195, 1995), 가

(Reyno LM, et al. *J Clin*

Oncol 13:2187-2195, 1995; Small E, et al. *J Clin Oncol* 18:1440-1450, 2000).

2 100 200 uM 가

가 (, 10 50 uM , , 300 650 uM) ,

가 (, 1)

(Reyno, et al, Small E, et al)

가,

80 % 가 1

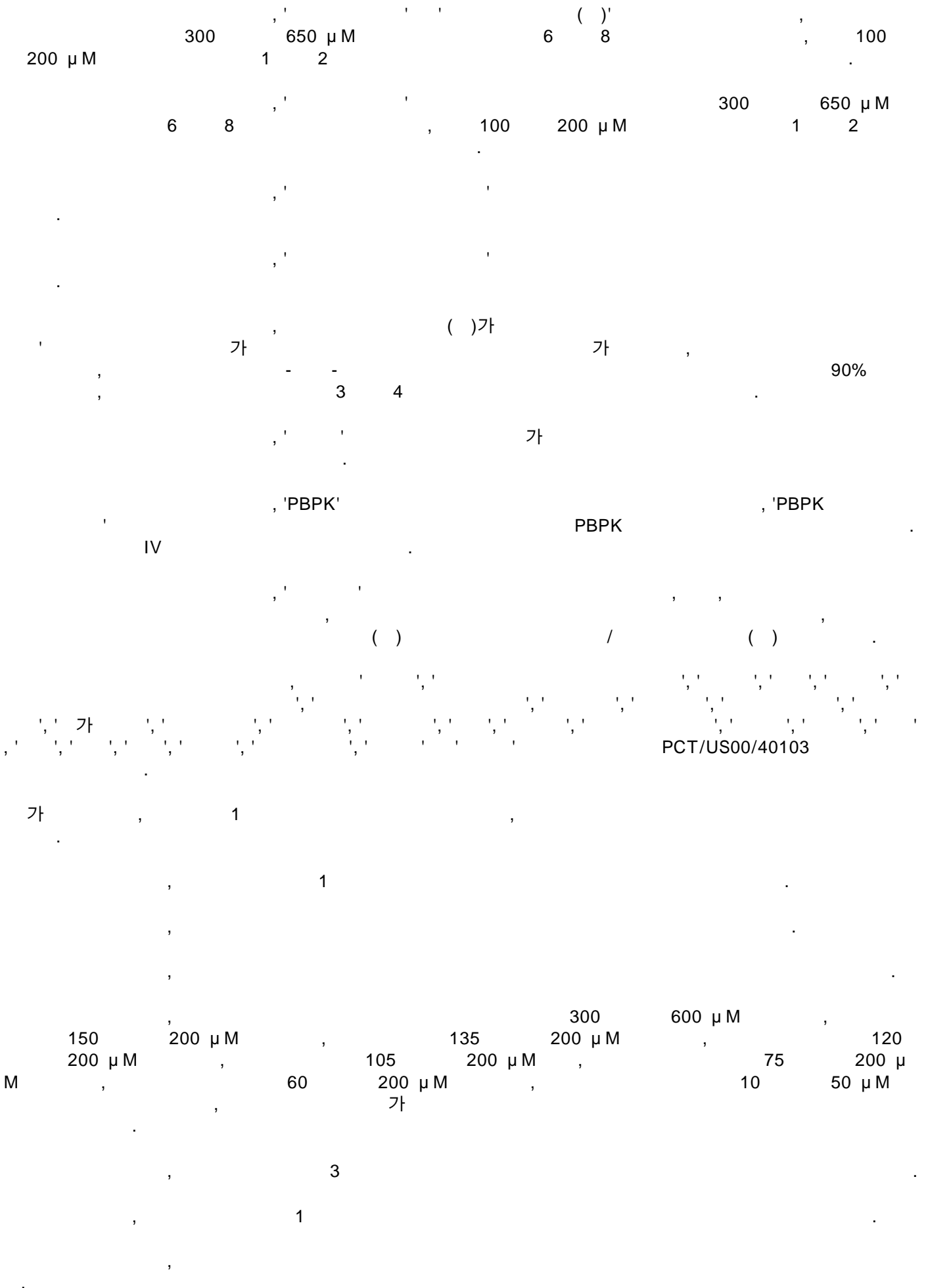
가 가

0 uM), (, 48 10 5

가

(-)

(creatinine clearance) (Calvert et al, J. Clin. Onc. 7:1748, 1989)



3

1

1

1

1

1

가

1

.1

)

가

(, 200 300 μ M)
가 10 50 μ M

(a) (f) :

(a)

(b)

1

가

(c)

(d)

(e)

(f)

()

(, 7) 가

IV (a) (f)

(a)

(b)

(c)

(d)

(e)

(f)

PCT/US00/40103
PCT/US00/40103

PCT/US00/40103

mbination)' 1 () (in co
, 2 1 가

2

I

II

C

, N- -L- (PALA), 5- 5- -2'- 5'-
, UFT(), 5- -2'- 5'-
-5- (), C, BCN
U(), 4- ()
, 4'- -3-(4-)-2- -2- -3'-()
2, 4, 12, -CD20(), C225,

가
 , DDMP(2,4-5,8-
 , 10-5(3',4'-6), 5,10-
 (CB3717), 10-10-
 , N-4-C, 2'-2'-C, N4-
), MeCCNU, (PMM), 5-
 (AZQ), S₁₀^b, -DACH,
), 가 가 (), (), (), (), (HMBA)

1

()

2 3 mm PC3 가 가
 (가 10 mg/kg 15 mg/kg , 3
 , 130 mg/kg 5 (가 200 mg/kg , 2
 1 , 가 , ,
 800% 가 , ,
 (p>0.05).
 (p<0.05). (p<0.05)
 20% (가)
 400 , 4 가 1
 400 (p>0.05).
 (4 p<0.05). , 2
 / 가 (p>0.05), 가
 7 (p<0.05). / 가가

[1]

400						
					+	+
	76 ± 38	62 ± 44	19 ± 9	14 ± 10	2 ± 1*	12 ± 9
	19 ± 14	21 ± 16	22 ± 9	30 ± 17	30 ± 28	45 ± 32
%						
	1%	5%	13%	0%	0%	>20%**
* p<0.05						
** , + p<0.05						

(p>0.05), (p<0.05). 가

5 7 µg/ml 5 0.2 µg/ml 6 (

, 0.1 µg/ml). 8 , 15 50 µM 5 (

, 200 mg/kg) 6 300 650 µM (

(, 200 mg/kg) (130 mg/kg) 48 100 650 µM

(a) 15 50 µM 8

(b) 300 650 µM 6

II

I 10 50 µM 48 (200 mg/m²) (AUC 6) 3 IIIb 4 IV 7

11 , , / 가 1 가)

가

(Dorr and Von Hoff)

가

(Dorr and Von Hoff).

15 가 85 2 1 가 3 가
(1 , 1 가 12
, 1 82 (4 10 , 6).

1 10 12 2 가 RECIST 가 60% 가

2 (Laohavinij et al. Lung Cancer, 26: 175-185, 1999; Helsing et al., Lung Cancer, 24: 107-113, 1999; Langer et al. Eur. J. Cancer, 36: 183-193, 2000; Evans et al. Lung Cancer, 18: 83-94, 1997; Langer et al. J. Clin. Oncol., 13: 1860-1870, 1995).

[2]

			1	
+	+	60%	8.5	67%
()	+	30%	4 5	40%
				>17
				8 10

, I

가

2가

가

(Falcone, 1998

; Falcone, 1999; Miglietta, 1997; Rapoport, 1993).

1

2

100 200 μ

M

가 가

III

II

I

10 50 μM

175 mg/m²,

200 mg/m²

(- (, AUC 6 mg* /Ml) 3)

가 3

12

7

2

. 12

3 가 (IV).

6
 >99%). 48 (, >92%,
 2 [, 2/3 1 48 10 50 μM
 48 10 μM () 50 μM
 3 (Jodrell et al, J Clin Oncol 12: 166-75,1994). 3가
 가

[3]

(mg/m ²)	>2,000	240	240	240
AUC (mg·h/mL)	101*	10.2 ± 2.3	9.3 ± 1.3	12.9 ± 2.7
()	5.5 ± 1.7	4.4 ± 1.1	4.3 ± 0.6	4.6 ± 2
()	4.1 ± 2.2	11 ± 3	10 ± 1.9	14 ± 3.8
()	78 ± 46	가	가	가
V1(/m ²)	2.7 ± 0.5	1.8 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.7 ± 0.3
V2(/m ²)	4.2 ± 1.4	6.7 ± 1.2	6.8 ± 1.3	6.4 ± 0.5
V3(/m ²)	12.5 ± 3.9	가	가	가
Vdss	23.6 ‡	8.5 ± 1.2 ‡	8.6 ± 1.3	8.2 ± 0.6
(/ /m ²)	0.01 ± 0.004 §	0.025 ± 0.005 §	0.026 ± 0.0042	0.017 ± 0.0042

* AUC (, 200 μg/mL) (, 3) (Jordell)

Vdss

‡, §, 2:P<0.05, 2- t-

** 2- , V3
 3 AUC 3 AUC

IV

1 , II , III

12 (PBPK)

가 3 가

11) , 1- PBPK (18 , 2- (, ~90%) 가 4.4 4)

4 12 가 (CL) 13%, 182%가 2% (Vss) CL 153%

[4]

(Ml / m ²)		Vss(Ml/m ²)			
		SD			SD
16.4 - 29.8	24.1	4.8	6.8 - 10.4	8.5	1.2
23.0 - 29.8	25.9	3.3	7.5 - 8.8	8.2	0.6
16.4 - 16.8	16.6	0.4	6.8 - 10.4	8.6	1.3

PBPK

(NONMEM V, UCSF,) . PBPK (Sheiner et al., J. Pharmacokinet. Biopharm., 5: 445,1977; Mandema et al, J. Pharmacokinet. Biopharm., 20: 511,1992).

1 . 2 () (Full) . 3 가) , 가 Full () .

: (CL) (V) 1- PBPK :

$$C_{ij} = \frac{Dose}{V_j} e^{-\left(\frac{CL_j}{V_j}\right) \cdot t_i} \quad 1$$

$$C_{ij} = \frac{CL_j}{V_j} \cdot \frac{CL_{typ}}{V_{typ}} \cdot (CL_{typ} \cdot V_{typ}) \quad 2$$

$$CL_j = CL_{typ} \cdot (1 + \eta_{CL}) \quad 2$$

$$V_j = V_{typ} \cdot (1 + \eta_V) \quad 3$$

CL, V, 0, 2, PBPK, 72, 48, 72, 18, 24, 48, 72, PBPK, 1, 2, 4

$$Y_{ij} = C_{ij} \cdot (1 + \epsilon_{1ij}) \quad 4$$

(fit), Y_{ij}, C_{ij}, i, j, (1 +), 1ij, 0, NONMEM, (, 가

CL, V, (BSA), 10, (CrCL), 0.4, (r² > 0.4), 가, 가, CL, V, 5, CL^{typ}, BSA, 6, V^{typ}

5

$$CL_{typ} = \theta_1 + \theta_2 * CrCL$$

6

$$V_{typ} = \theta_3 + \theta_4 * BSA$$

CL^{typ} CrCL, V^{typ} BSA 가, BSA² CrC
 L² 가, CL^{typ} CrCL, BSA 가, CL^{typ} BSA² CrC
 V^{typ} 가, CL^{typ} V^{typ} 가, BSA² CrC
 가, 가, P < 0.05, CL^{typ} V^{typ} 3.9
 CL^{typ} 가, BSA², BSA, CrCL, V^{typ} 가
 CL^{typ} V^{typ} 7 8

7

$$CL_{typ} = (\theta_1 * BSA + \theta_2 * CrCL + \theta_3) * (1 - \theta_4)$$

8

$$V_{typ} = \theta_5 * BSA^2 + \theta_6$$

1, 2, 4 BSA, CrCL, CL^{typ}, V^{typ}, (BSA)², BSA⁴, BSA⁰
 BSA², V^{typ}, BSA⁴, V⁵, V^{typ}, BSA² 가, BSA
 가, 가
 가 7.9, (P < 0.005, 1°, 2), 3
 2, 3, 6, CL², V³, 6, 3
 1, 4, 5, 9, 10, 5

9

$$CL_{typ} = (\theta_1 * BSA) * (1 - \theta_4)$$

10
 $V_{typ} = \theta_5 * BSA^2$

[5]

		CV, %	95%
1	26.2(mL/h x m ²)	2.70%	24.6-27.4(ml/h x m ²)
4	0.31	7.90%	0.26-0.36
5	5.13(L/m ⁴)	4.40%	4.49-5.57(l/m ⁴)
k ^{typ} , ()	0.0026(hr ⁻¹)	7.3%	0.0023-0.0030(h ⁻¹)
k ^{typ} , ()	0.0022(hr ⁻¹)	4.7%	0.0020-0.0024(h ⁻¹)
* (1, 4 5) 1 12 CL V (CV%)			

(CV) 95%
 BSA 20% CL 30% 6% 6 21% 18%
 3% > 6.5 (1)

1 11

11

$$C_p = \frac{C_p * V}{e^{-k*t}}$$

(k) 12

12

$$k_{typ} = \frac{CL_{typ}}{V_{typ}}$$

9 10 1, 4 5 12 13 14가

13

$$\text{남성의 경우, } k_{\text{typ}} = \frac{0.0051 \text{ m}^2 \cdot \text{hr}^{-1}}{\text{BSA}}$$

14

$$\text{여성의 경우, } k_{\text{typ}} = \frac{0.0035 \text{ m}^2 \cdot \text{hr}^{-1}}{\text{BSA}}$$

k_{typ} , k , k_{typ} BSA 13 14
 0.0026 h^{-1} , 0.0022 h^{-1}
 7% , 5%
 $(, 0.0026 \text{ h}^{-1} , 0.0022$
 $\text{h}^{-1})$
 48 15 μM 21.4 $\mu\text{g/ml}$ 11
 C_p 21.4 $\mu\text{g/ml}$, t 48 , V k_{typ}
 11 15

15

$$\text{1차 주기 용량 (mg)} = \frac{(21.4 * 5.13 * \text{BSA}^2)}{e^{-(0.0026 \text{ or } 0.0022 * 48)}} = \text{FACTOR} * \text{BSA}^2$$

FACTOR 가 (, 2%) 125 mg/m^4 , 123 mg/m^4 FACTOR
 가 (, 10%) FACTOR FACTOR 125 mg/m^4
 , 3 (11) , 22)
 $(, 8 , 3$
 2 2
 48 21.4 $\mu\text{g/ml}$ 16

16

$$\text{후속 주기 용량} = \text{1차 용량} * (1 - e^{-k * t}) = 125 * \text{BSA}^2 * (1 - e^{-k * t})$$

t 가 48 1 , t (, 48 504)
 $(k * t)$ 1 , t
 가

PBPK

PBPK

12

PBPK

48

15 μM(

17)

$$\text{이상적 용량} = \frac{\text{투여된 용량} \times C_{p_{48hr, \text{목표값}}}}{C_{p_{48hr, \text{관찰값}}}}$$

Cp_{48 hr}, 48 PBPK

15 μM 21.4 μg/ml

Cp_{48 hr}, 48 18

$$\text{용량 정확성, \%} = \frac{\text{예상 용량}}{\text{이상적 용량}} \times 100\%$$

(BSA PBPK

), PBPK

103 ± 7%

106 ± 15%

48 15 μM

50 μM

15 16 가 10 μM 48

50 μM 100 μM 50 μM 가

1/3 24

2/3 1

50 μM

2 4

PBPK

48

10 μM

50 μM

가 PBPK

.3

가

48 1/3 24 (, 15 μM)

(13) 가

$$\text{농도 정확성, \%} = \frac{C_{p_{48hr, \text{관찰값}}} - C_{p_{48hr, \text{목표값}}}}{C_{p_{48hr, \text{목표값}}}} \times 100\%$$

6

48

10 μM 50 μM

.48

15 μM <17%

[6]

PBPK							
			BSA	(mg)	(μM)		
							48
1	1	F	1.45	263	0.00	33.95	13.93
1	3 6	F	1.44 - 1.47	151 - 156	1.87 - 3.19	21.5 - 26.3	10.2 - 11.5
2	1	M	1.67	210	0.00	40.39	15.53
2	2 6	M	1.68 - 1.70	227 - 257*	2.65 - 3.81	26.7 - 28.5	12.9 - 15.6
3	1	F	1.83	230	0.00	36.02	19.40
*							

15 16 , 1

M, 48 15 μM , k 0.0026 h⁻¹ , 0.0022 h⁻¹ 50 μ

125 mg/m⁴ , FACTOR 가 (, 2%) 123 mg/m⁴ , FACTOR FACTO

7). FACTOR (

k 20% 가 t가 48 504 가 (k*)

FACTOR Cp, k t , FACTOR

t k (t) Cp , 1 , FACTOR

FACTOR t , 3 , 1 , FACTOR 168

FACTOR (, 10 20 μM) 504 t 가 ,

FACTOR , 2 가 , 1 1 25 , FACTOR

87, 79 3 (, 1 21) 80,

72 가 , 3

, FACTOR 39, 33

[7]

1*	FACTOR	
	남성	여성
	125	125
이전 주기의 제1용량의 투여 이후의 일수	FACTOR	
7	39	33
8	43	37
9	47	40
10	51	44
11	55	47
12	58	50
13	61	53
14	64	56
15	67	58
16	70	61
17	72	63
18	74	66
19	77	68
20	79	70
21	80	72
22	82	74
23	84	75
24	86	77
25	87	79
26	88	80
27	90	82
28	91	83
29	92	84
30	93	86
31	94	87
32	95	88
33	96	89
34	97	90
35	98	91
36	98	92
37	99	93
38	100	94
39	100	95
41	102	96
42	102	97
44	103	98
47	104	100
49	105	101
52	106	102
55	106	103

* : FACTOR 7 1 ()

48 가 12 10 50 μM 가

48 가 90% 가

) 48 (, 3 15 16

I III
PBPK
가

PBPK

가

가

가

가

가

,

(57)

1.

,

(a)

;

(b)

,

200 μ M

;

(c)

200 μ M

2.

1

,

10 200 μ M

.

3.

2

,

10 50 μ M

.

4.

1

,

(b1)

(BSA)

;

(b2)

()

;

(b3)

,

(b)

.

5.

4

,

:

주기 1*	FACTOR	
	남성	여성
이전 주기의 제1용량의 투여 이후의 일수	125	125
7	39	33
8	43	37
9	47	40
10	51	44
11	55	47
12	58	50
13	61	53
14	64	56
15	67	58
16	70	61
17	72	63
18	74	66
19	77	68
20	79	70
21	80	72
22	82	74
23	84	75
24	86	77
25	87	79
26	88	80
27	90	82
28	91	83
29	92	84
30	93	86
31	94	87
32	95	88
33	96	89
34	97	90
35	98	91
36	98	92
37	99	93
38	100	94
39	100	95
41	102	96
42	102	97
44	103	98
47	104	100
49	105	101
52	106	102
55	106	103

$$1차 주기 용량 (mg) = \frac{(21.4 * 5.13 * BSA^2)}{e^{-(0.0026 \text{ or } 0.0022 * t)}} = \text{FACTOR} * BSA^2 \quad (15)$$

$$\text{후속 주기 용량} = 1차 용량 * (1 - e^{-k * t}) = 125 * BSA^2 * (1 - e^{-k * t}) \quad (16)$$

6.

1, I, II, 1

7.

6, 5-, 6-, 6-, N-, -L-, (PALA), 5-, 5-, -2'-, UFT(), 5-, -2'-, 5'-, -5-, (), C, BCNU, 4-, ()

주기 1*	FACTOR	
	남성	여성
이전 주기의 제1용량의 투여 이후의 일수	125	125
7	39	33
8	43	37
9	47	40
10	51	44
11	55	47
12	58	50
13	61	53
14	64	56
15	67	58
16	70	61
17	72	63
18	74	66
19	77	68
20	79	70
21	80	72
22	82	74
23	84	75
24	86	77
25	87	79
26	88	80
27	90	82
28	91	83
29	92	84
30	93	86
31	94	87
32	95	88
33	96	89
34	97	90
35	98	91
36	98	92
37	99	93
38	100	94
39	100	95
41	102	96
42	102	97
44	103	98
47	104	100
49	105	101
52	106	102
55	106	103

20.

,
1, ()

, 1

21.

20, 가

22.

21, 가

23.

20, 가

24.

20, 가

1

