

:

(54)

A
0.5 - 72

2

6

가 가

가

가

(i. v.)

TAXOL²)

(Taxus brevifolia)

1971), X -

1971 Wani

(J. Am. Chem. Soc. 93 : 2325,

: 1561 - 1565 (1980) ; Schiff
- 10441 (1981)

. Schiff Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77
Nature, 277 : 665 - 667 (1979) ; Kumen, J. Biol. Chem., 256 : 10435

(Markman Yale Journal of Biolog

y and Medicine, 64 : 583, 1991 ; McGuire Ann. Intern. Med., 111 : 273, 1989).
 가 (Holmes J. Nat. Cancer Inst., 83 : 1797, 1991)
 Sem. Oncol., 20 : 56, 1990). (Woo Nature, 368 : 750, 1994)
 (Forastire

가 , IV
 CREMOPHOR²EL()
 R²EL 50 % (NCI) 50 % CREMOPHO
 CREMOPHOR²EL IV
 가 CREMOPHOR²EL

2' / 7 - 가
 2' - , 2' - (2' - MPM)

(1 %) . Eiseman Second NC
 I Workshop on Taxol and Taxus(9, 1992) ; Suffness in Taxol Science and Applications (CRC press 1
 995) . Eiseman 0 % Suffn
 ess 160 mg/kg/ 가 가

Benet PCT WO 95/20980 (1995 8 10) P450
 가
 3A P -
 , Benet 가 " "
 . Benet 12 (P450 3A) (P450 3A)
 A 가

가 CREMOPHOR²EL
 가
 - 2' MPM - 2' MPM, 2' MPM (polymorphs)
 60 mg/m² 250 mg/m²

" (, /) . "

" - " , 0.5 72 (0.5 , 0.5) 1 0.5 가 , " - " 72 , .

F, D, : A Z , A(), A, C, A, PSC - 833 SDZ - NIM 811 , [(Me - Ile - 4) - 가 , - : 가]. A - Z 1

사이클로스포린 A-Z

사이클로스포린	아미노산										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Cy-											
CyA	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyB	Mebmt	Ala	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyC	Mebmt	Thr	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyD	Mebmt	Val	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyE	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Val
CyF	데속시 Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyG	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyH	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyI	Mebmt	Val	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyK	데속시 Mebmt	Val	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyL	Bmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyM	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyN	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyO	MeLeu	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyP	Bmt	Thr	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyQ	Mebmt	Abu	Sar	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyR	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyS	Mebmt	Thr	Sar	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyT	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyU	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyV	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyW	Mebmt	Thr	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Val
CyX	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	Leu	MeLeu	MeVal
CyY	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	Leu	MeLeu	MeVal
CyZ	Me 아미노 옥틸 산	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal

1200

(Trichoderma polysporum)

(Topocladium)

CsA

[Topocladium inflatum Gams ;

(Topocladium terricola)

A

B Z

A

A

P450

P-

가
 가 Jegerov Phytochemistry, 38 : 403 - 407 (1995)
 가
 F 가
 가 Stewart Transplantation Proceedings 20 (Supp. 3) : 989 - 992 (1988) ; G
 ranelli - Piperno Transplantation 46 : 53S - 60S (1988)
 가 가 P - 450
 (, P - 450 3A)
 가
 가
 가
 (Sub - therapeutic) ()
 가
 F 가 가
 " " : (N - - N - 3 -
 - 10 -)
 [(MPM) - 2' - MPM], 2' M
 PM
 20 mg/m² 1000 mg/m² ()
 1 2 - 4
 2 - 30 mg/kg ()
 (8 - 12) 50 - 500 ng/ml
 가) 96
 (, , 가)
 (0.03 μ M 25 ng/ml) (0.1 μ M 85 ng
 /ml)
 6 mg/kg 60 - 250 mg/m² 2 -

0.1 20 mg/kg

. Pouvelle () J. Clin. Invest. 44 : 413 - 417 (1994) 가

1 가 () ()

가

가 () (gel cap), ()
 utol) (, TWEEN[®] 80,) / CREMOPHOR[®] EL (transc

. Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 th edition (1985)

2 - 30 mg/kg () 20 - 1000 mg/m² ()
 (2 - 3)
 50 - 200 mg/m² 2 - 6 mg/kg

3 (a) 20 - 1000 mg/m² () 1 - 4 2 -
 1 - 4 50 - 200 mg/m²
 (b) 1 2 - 3 96 -

가 ()

CsA - 96 -
 (taxotene)] 3 - 27 %
 3 96 -
 (Siedman J. Clin Oncol., 14 : 1877, 1996).

1 - 4
 3 , 1 (, 2)
 가 10 가 ;
 가,

A -
 가, 4 (A) 2
 1 (A) 2 - 24
 ; 24
 (1) 2 3 . 4 3

가 가
 가 가

ndow)"

가) 0.05 - 0.1 μM " " 0.03 μM 가 3 -

가 () 가 A) , 가

A , " " ,

2 - 4 (4) (,)

가

, H - 1 H - 2 +

, CREMOPHOR² EL

[, CPT - 11 (/

), ,]

A, D, C, F G, CsA, CsC CsA

0.1 20 mg/kg , 20 1000 mg/m² (2' - MPM), 2' - MP

M 50 - 200 mg/m²

mg/Mℓ , CREMOPHOR² EL 3 mg/Mℓ 10

가 MDR

2 10

30 mg/kg

가

1

225 - 275 g 6 - 8 , 6 9 mg/kg

0.5, 1, 2, 3, 4 6

50 pg/ml LC/MS , 6

1 1 %

2

1 10 5 mg/kg 5 mg/kg A

A 9 mg/kg

0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 24

1 6 가 8 24 가 1 , " "

3

3 71 A

2.04 m² 84 kg ,

(5 mg/kg) 2.0 mg/kg 90 mg/m²) 5 % 120 M \emptyset A 180 mg

(, 가

가 - 가

LC/MS/MS

가 2 . 4 가 0.07 μM 1
 5 (0.05 μM) 96 - J. clin. Oncol. 14 : 1877, 1996).
 10 - 12 (Seidman

4

1.82 m² 75 A
 5 mg/kg 72 kg 1
 (180 mg) , 2.5 mg/kg A(
 100 mg/m²
 가 100 Mℓ

LC/MS/MS

가 3 . 0.3 μM 4 . 0.07 μM
 1 10 96 -
 12 - 15

4 (1) (2 3) A

5

53 CsA 3 -
 175 mg/m² CR
 EMOPHOR² EL 6 mg/Mℓ 1 : 1 w/v 9
 (3 - 9) , (5) . 1 2 2

5) . 2 - 3 , CsA 10 (CsA 10 CsA)
 , CsA 30 4 , CsA
 10 2

mg 12 6 20
 300 mg , 30 9 2 mg
 , 8 3 8 9 CsA CREMOPHOR² EL
 (Kytril²) 1 mg 1 CsA

(HPLC)

. CsA

. CREMOPHOR² EL

HPLC

ax) (AUC) K 가 (Cmax), 가
 ax (t1/2) 0.693/K . 가 (Tm
 0.05 μM 0.1 μM (T > 0.05 μM, T > 0.1 μM) . Cmax Tm
 . T > 0.05 μM T > 0.1 μM .
 (U_{exer}) 100 %
 t - . 0.05 p

(6)
 7A 7B

가
 CsA .
 mg/m² 가 , AUC 8 60 mg/m² 120 mg/m² 60 mg/m² 120
 5 mg/kg CsA . 60 mg/m² 120 mg/m² AUC T > 0.1 μM 가 1
 M/h 2.55 +/- 2.29 μM/h , T > 0.1 μM 3.7 +/- 2.3 h 7.9 +/- 8.0 h 1.65 +/- 0.93 μ
 가 AUC T > 0.1 μM 가 가
 . CsA 가 15 mg/kg 가
 AUC T > 0.1 μM 가가 가

CsA 9 . CsA 가 CsA AUC 가
 Cmax 가 . 가 CsA
 CREMOPHOR[?]EL (< 0.01 % v/v)

CREMOPHOR[?]EL
 , CREMOPHOR[?]EL
 15 mg/kg CsA 가 CsA
 가 가 가

(57)

1. , , 2' MPM
- 2.

3.

1 , ,

4.

3 , - 2' MPM - 2' - MPM .

5.

1 , .

6.

1 , 60 250 mg/m² .

7.

,) (, , .

8.

7 , .

9.

8 , 가 .

10.

7 , A Z, A, C, A, PSC - 833 SDZ - NIM 811 .

11.

10 , A .

12.

7 , .

13.

7 , .

14.

7 ,

15.

7 ,

1

2

1

16.

7 ,

17.

16 ,

, ,

2' MPM

18.

16 ,

19.

18 ,

- 2' MPM

- 2' - MPM

20.

16 ,

21.

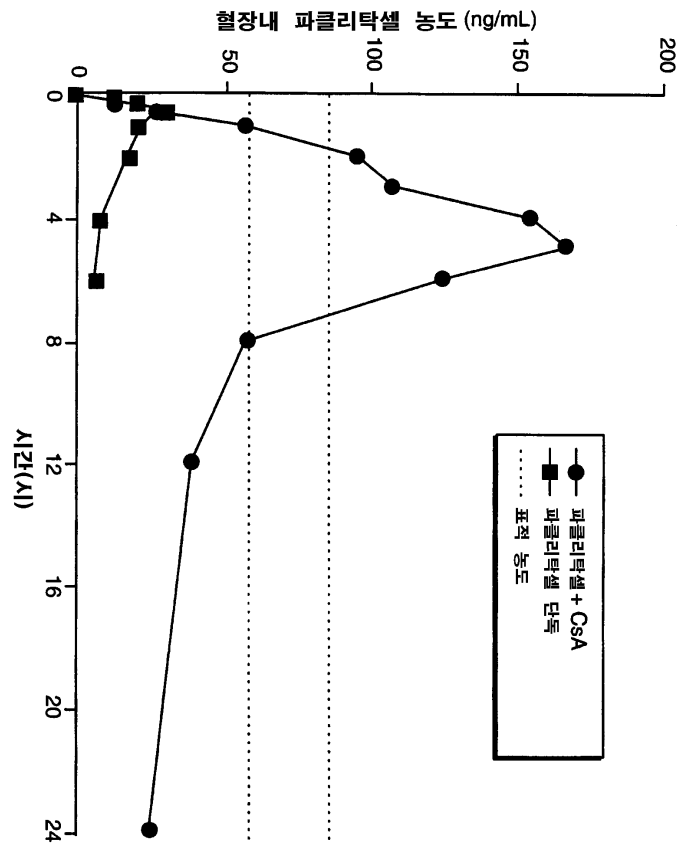
16 ,

60

250 mg/m²

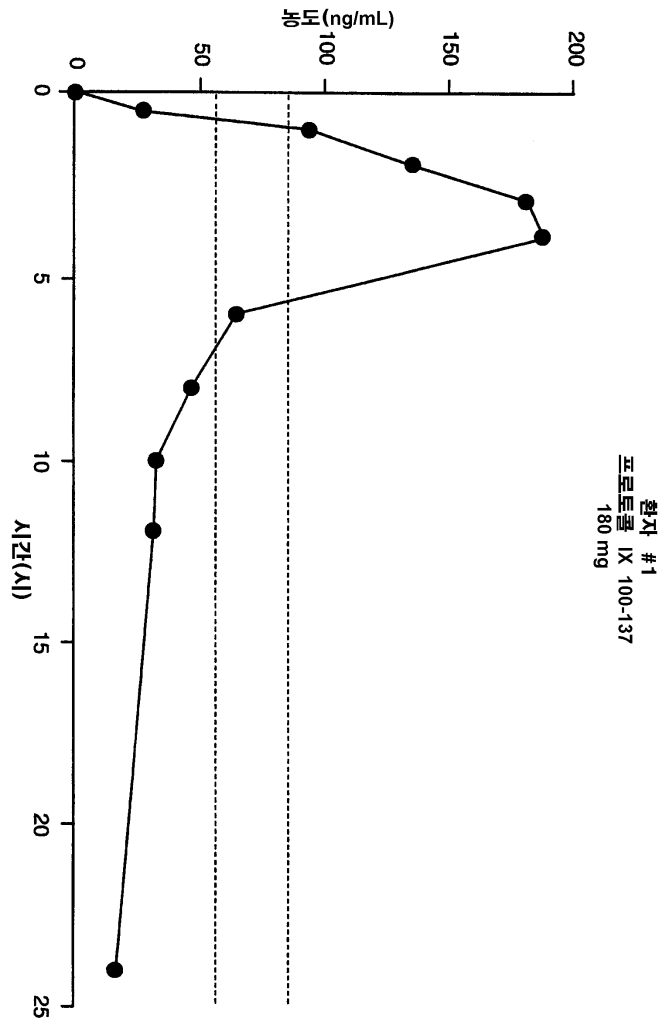
22.

랫에 경구 투여한 파클리탁셀 연구¹



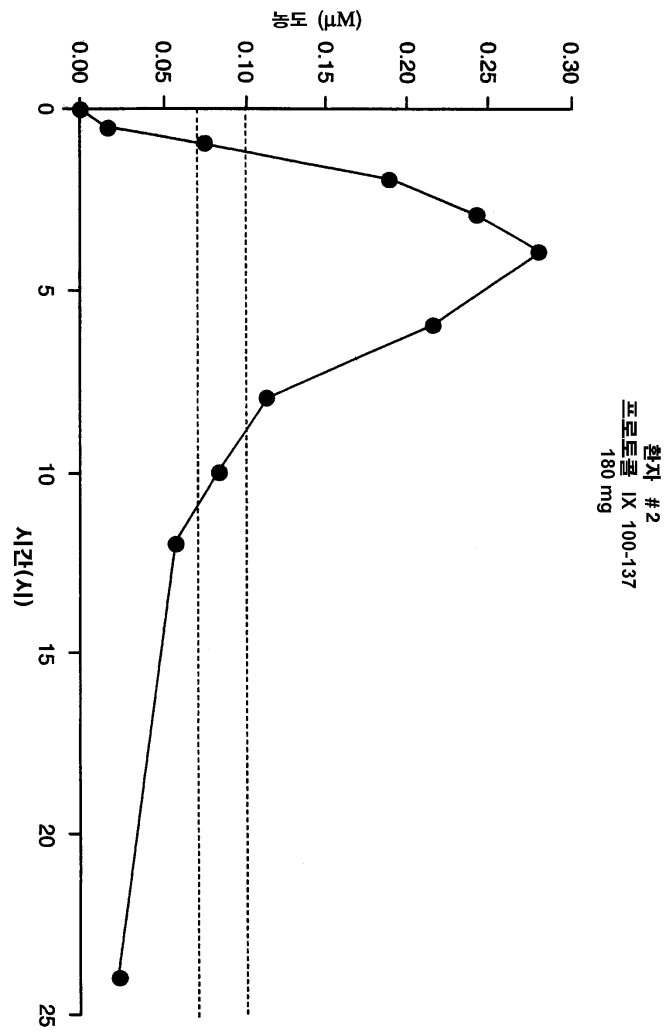
2

인체 혈장내 파클리탁셀 농도

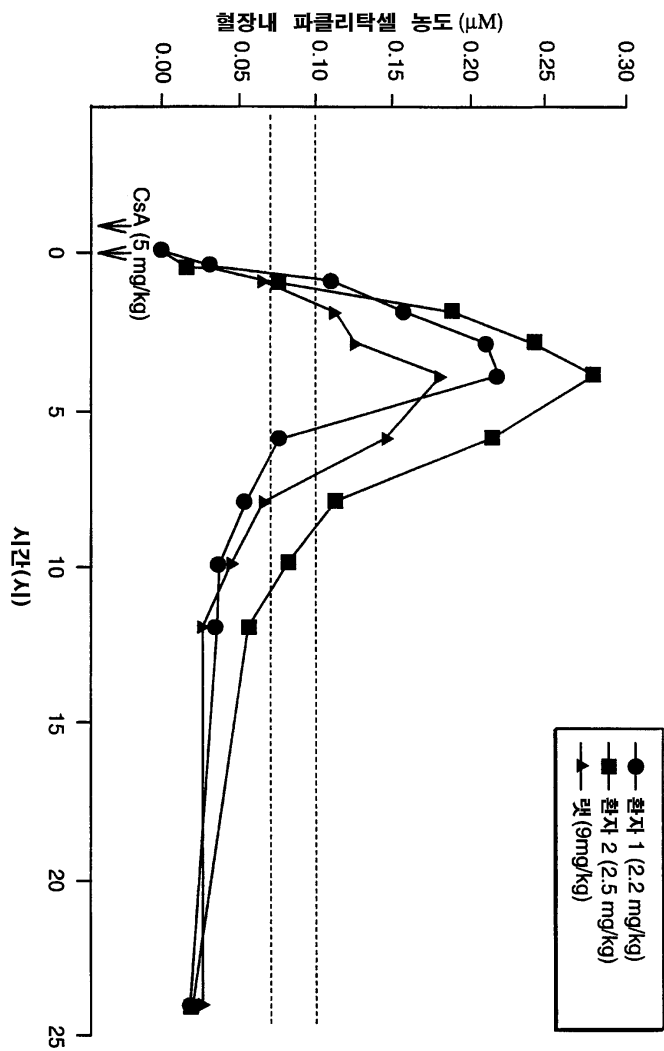


3

인체 혈장내 파클리탁셀 농도



파클리탁셀 농도 : 인체(N=2) 대 랫(N=5) 비교



5

번호	파클리탁셀 경구 투여량	CsA 투여량
1	60 mg/m ²	
2	60 mg/m ²	15 mg/kg
3	60 mg/m ²	30 mg/kg
4	60 mg/m ²	2x 15 mg/kg
5	120 mg/m ²	15 mg/kg
6	180 mg/m ²	15 mg/kg
7	210 mg/m ²	15 mg/kg
8	250 mg/m ²	15 mg/kg
9	300 mg/m ²	15 mg/kg
10	360 mg/m ²	15 mg/kg

6

독성 : 단일 투여량의 단계적 증가

mg/m ²	N	leuko				ANC			
		1	2	3	4	1	2	3	4
60	22	2	-	-	-	-	-	-	-
120	3	1	-	1	1	-	-	-	2
180	6	-	1	1	-	-	-	1	1
210	4	-	2	-	-	1	-	1	1
250	4	1	-	1	-	-	-	1	-
300	7	-	-	-	-	1	-	-	-
360	5	-	-	-	-	-	-	-	-

7A

독성 : 단일 투여량의 단계적 증가

mg/m ²	N	구역		설사		점막염
		1+2	1+2	1+2	3+4	1+2
60	22	6	4	-	-	1
120	3	-	-	-	-	-
180	6	2	-	-	-	-
210	4	1	1	1	-	1
250	4	2	2	1	-	-
300	7	1	1	1	-	2
360	5	3	3	3	1	3

7B

독성 : 단일 투여량의 단계적 증가

mg/m ²	N	신경독성		근육통/관절통	
		1+2	1+2	3+4	3+4
60	22	3	6	-	-
120	3	-	-	1	-
180	6	-	-	-	-
210	4	-	1	-	-
250	4	2	2	-	-
300	7	-	1	-	-
360	5	1	3	-	-

(평균 1 (SD)로 데이터를 나타냄)

PAC 투여량 (mg/m ²)	CsA 투여량 (mg/kg)	환자 번호	AUC. (μM.h)	Cmax (μM)	T > 0.05μM (h)	t1/2 (h)	μ _{pV} (% 투여량)		
60		5	0.20 (0.10)	0.06 (0.01)	2.4(0.6)	1.1(0.9)	1.4(0.8)	0.7(0.6)	
60	15	9	1.65 (0.93)	0.24 (0.08)	2.4(0.8)	3.7(2.3)	7.3(4.4)	9.5(5.5)	1.9(1.3)
60	30	7	1.69 (0.44)	0.16 (0.04)	3.9(1.6)	3.5(2.0)	7.5(2.0)	14.1(6.5)	2.5(1.8)
60	2x 15	6	1.53 (0.50)	0.19 (0.06)	2.6(1.0)	2.7(1.3)	5.9(3.5)	16.4(5.0)	1.4(0.6)
120	15	3	2.55 (2.29)	0.31 (0.13)	3.7(0.7)	7.9(8.0)	13.0(12.7)	10.4(7.1)	1.5(0.3)
180	15	6	3.33 (2.39)	0.34 (0.23)	3.2(0.4)	7.9(6.7)	14.6(12.3)	16.0(10.3)	1.7(0.6)
210	15	3	2.59 (0.86)	0.28 (0.06)	3.8(0.9)	6.6(2.5)	11.5(4.1)	16.0(4.4)	1.4(0.4)
250	15	3	3.27 (2.94)	0.21 (0.12)	4.4(2.4)	7.0(9.3)	13.6(11.1)	12.6(6.4)	1.0(0.7)
300	15	6	3.46 (1.37)	0.33 (0.14)	3.7(0.5)	8.1(4.1)	14.3(6.9)	17.9(8.9)	1.1(1.1)
360	15	2	1.46 - 9.31*	0.19 - 0.46*	4.0-7.3*	3.9-29.1*	10.3-41.5*	11.0-11.8*	0.3-1.4*

μ_{pV} = 소변내 피콜리탁셀
농도
v = 24 시간 동안 측정된
요의 부피
t1/2 = 혈중으로부터의
제거 반감기

(평균(±SD) 로 데이터를 나타냄)

PAC 투여량 (mg/m ²)	CSA 투여량 (mg/kg)	환자 번호	AUC ₀₋₁₀₀ (µg·h/L)	Cmax (mg/L)	Tmax (h)
60	15	9	24.36 (9.95)	3.10 (0.88)	3.2 (0.9)
60	30	7	42.70 (13.62)	3.60 (1.03)	4.3 (2.3)
60	2x 15	6	52.66 (19.86)	3.85 (1.49)	5.6 (2.7)
120	15	3	28.61 (14.09)	2.38 (0.57)	2.9 (1.6)
180	15	6	22.20 (7.65)	2.19 (0.58)	2.6 (1.3)
210	15	3	16.44 (2.53)	1.74 (0.25)	1.7 (0.3)
250	15	3	13.45 (8.69)	1.15 (0.38)	3.0 (1.5)
300	15	6	17.63 (2.84)	1.84 (0.31)	1.9 (1.3)
360	15	2	17.34 - 21.10	2.70 - 1.22	0.85 - 0.92

6

파클리탁셀 AUC 대 투여량

