

조혈모세포 이식환자에서의 현행 tacrolimus 치료방법 평가

여미진¹ · 박수진¹ · 방준석^{1*} · 나현오^{1,2*}

¹가톨릭대학교 서울성모병원 약제부, ²가톨릭대학교 의과대학 약리학교실
(2010년 9월 30일 접수 · 2010년 11월 1일 수정 · 2010년 11월 20일 승인)

Evaluation of the Current Regimen of Tacrolimus in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Mi Jin Yeo¹, Soo Jin Park¹, Joon Seok Bang¹, and Hyen Oh La^{1,2}

¹Department of Pharmacy, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

²Department of Pharmacology, College of Medicine, The Catholic University of Korea

(Received September 30, 2010 · Revised November 1, 2010 · Accepted November 20, 2010)

Tacrolimus, an immunosuppressant prescribed against graft-versus-host disease (GVHD) in patients with allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), is affected to change its pharmacokinetic properties by various factors. For this reason, it is needed a close monitoring to adjust dosage amount in order to optimize the blood concentration of tacrolimus is located within the effective range. According to our in-house study, 62% of HSCT-patients were needed dosage-adjustment and it is necessary to optimize the current immunosuppressive regimen in clinical settings. A retrospective study was designed to evaluate the dosing regimen (converting ratio of IV:PO=1:4) of tacrolimus in HSCT patients (n=62). After collecting data from patient's profile and medical record, pharmacokinetic parameters were calculated and compared between the estimated and the actual values in the selected subjects (n=58). It was found that the bioavailability (BA) of oral tacrolimus was 40.5% very much different from that is known as 25%. It implies that the current protocol has a potent risk causes dose-related toxicities to the patients. Furthermore, analyses among factors demonstrated that there was no statistical significance between BA of tacrolimus and the variable factors. In the clinical perspectives, the current converting ratio of tacrolimus in patients with HSCT to be re-considered and an appropriate and optimal alternative regimen should be adopted to prevent GVHD and to increase the quality of life of patients.

□ Key words - bioavailability, HSCT, GVHD, immunosuppressant, tacrolimus, TDM

이식편대숙주반응(Graft-versus-host-disease, GVHD)은 동종조혈모세포이식(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)을 받은 환자에게 치료 실패나 사망을 초래하는 대표적인 원인으로 알려져 있다. HSCT 환자의 약 40~50%에서 급성 GVHD가 발생하므로 GVHD의 예방과 치료는 HSCT의 성공 여부에 중요한 역할을 한다.^{1,2)} Tacrolimus는 cyclosporine과 더불어 GVHD 발현 예방에 사용되는 면역억제 약물이며 cyclosporine 보다 HSCT 이후 Grade 2~4 수준의 GVHD 발

생률을 더 잘 감소시킨다고 알려진다.³⁾

HSCT 환자에게 tacrolimus를 투여하는 통상적인 protocol은 다음과 같다. HSCT 수술 전날부터 수술 후 20일까지 0.03 mg/kg/day씩 24시간에 걸쳐 IV infusion한다. 21일째부터는 투여경로를 PO로 바꾸어서 초기용량을 0.2 mg/kg/day로 증량하여 매일 2회 분할 투여한다. 이어서 0.12 mg/kg/day로 감량시킨 유지용량을 매일 2회 분할 투여한다. 이와 같은 protocol에 따르면, IV에서 PO로 투여경로를 변경할 때에 약 25%라고 보고되어있는 tacrolimus의 생체이용률(bioavailability, BA)값을 기준으로 IV 투여용량의 4배를 PO용량으로 환산하여 투여한다.⁴⁾ 하지만, 본 비례적 방식의 투여용량 산출방법을 임상적으로 적용하였을 때 실제 환자의 혈중농도는 계산으로 예측된 범위를 자주 벗어나며 자체 조사에 따르면 HSCT 후 tacrolimus를 투여 받은 전체 환자 중 62%가 임상적 용량조정이 필요하였다. 그러므로, HSCT 환자에 투여하는 tacrolimus의 경로 변경 시 현재 적용중인 용량의 설정방법은 면역억제의 치료성과는 물론, 약물의 과다투여로 초래

Correspondence to : 나현오

가톨릭대학교 의과대학 약리학교실
137-701 서울특별시 서초구 반포동 505
Tel: +82-2-2258-7853, Fax: +82-2-2258-7859
E-mail: hola@catholic.ac.kr

Correspondence to : 방준석

가톨릭대학교 서울성모병원 약제부
137-701 서울특별시 서초구 반포동 505
Tel: +82-2-2258-2571, Fax: +82-2-2258-2526
E-mail: jsbang@catholic.ac.kr

될 수 있는 환자의 안전성 확보 차원에서 재평가의 실시가 요구된다.

하지만, tacrolimus는 투여된 용량과 실제 혈중농도 간에는 연관성이 작고, 치료계수(therapeutic index)도 작으며, 병용된 약물과 많은 상호작용을 일으키는 특성을 보유했다.^{1,4-8)} 또한, tacrolimus 치료성과의 기준으로 활용되는 최저혈중농도(trough level) 값은 이식한 세포나 조직, 장기의 종류, 혈중약물농도 분석방법, 이식수술 방법, 병용약제의 다양성, 환자 개인의 특징요소 등에 따라 많은 영향을 받는다고 알려진다.⁹⁾ 그러므로, 동일한 조건하의 환자뿐만 아니라 개별 환자라도 병태생리적 변동상황에 따라 약동학적 매개변수(pharmacokinetic parameter)의 변화양상이 다양하므로 치료목표구간(10~20 ng/mL) 안에 항상 약물의 평균 혈중농도 값이 위치하기 위해서는 치료적 혈중약물농도 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)이 필수적이다.¹⁰⁻¹³⁾

본 연구는 HSCT 환자에 GVHD 예방용으로 투여하는 tacrolimus의 투여경로를 IV에서 PO로 변경 시 현재 적용중인 1:4 라는 비례적인 용량산출 방법이 과연 환자의 치료목표농도 범위 달성에 적절한 방법인지 평가하기 위하여 실시하였다.

연구방법

연구대상자 선정

2006년 1월부터 총 2.5년간 비혈연간 HSCT 시술 후에 GVHD 발현의 예방을 위해 tacrolimus를 투여 받았던 입원 환자들 중에서, 통상적 치료 protocol에 의하여 D+21 전, 후 10일 동안 투여경로가 변경됐던 전, 후의 혈중농도가 항정상태(steady-state)에 도달하였고, 약물의 혈중농도는 물론, 혈액

화학적 검사상 실측 data가 보존되어있는 환자를 연구대상으로 선정하였다. 한편, tacrolimus의 투여경로를 전환했으나 2 주 안에 steady-state에 도달하지 못한 채 퇴원했던 환자; uncontrolled infection을 가졌던 환자; 신장기능장애(serum creatinine 또는 blood urea nitrogen 수치가 baseline의 1.5배를 초과)인 환자는 연구대상에서 제외하였다.

투여약제 및 혈액시료 분석

연구에 사용된 tacrolimus는 주사제 1종과 경구제 2종이었고(Prograf[®] inj. 5 mg/mL/ampoule, Astellas Korea; Prograf[®] 0.5, 1 mg/capsule, Astellas Korea; Tacrobell[®] 0.25, 0.5, 1 mg/capsule, Chong Kun Dang, Korea), 모든 연구대상 환자는 경구로 약물을 복용하였거나 정맥으로 투여 받았다. 이때 IV에서 PO로 투여경로 변경 시 용량전환 ratio는 1:4를 적용하였다. 혈액샘플은 HSCT후 매주 2회 월요일과 목요일 오전 8시에 채혈하였고,^{9,14)} 약물의 혈중농도는 Automated Fluorescence Polarization Analyzer (TDxFLx, Abbott, USA)를 이용하여 면역형광법으로 분석하였다.¹⁵⁾

자료수집

연구대상 환자들의 원내 전자의무기록(electronic medical record, EMR)과 재원 시 tacrolimus의 TDM 중재를 위하여 작성하였던 환자기록지(patient's monitoring profiles, PMPs)로부터 필요한 data를 발췌하였고, 약동학적 매개변수를 계산한 뒤, 후향적으로 분석하였다. 환자의 인구통계학적 data(등록번호, 연령, 성별, 신장, 체중, body mass index)와 병태생리학적 data(진단명, 조혈모세포 제공자와 수혜자간의 ABO-type blood matching, chemotherapy regimen, IV투여와 PO변경 시의 serum creatinine, total bilirubin, complete blood count, adverse

Table 1. Calculation equations for pharmacokinetic parameters of tacrolimus

Route	Parameter	Unit	Equations	No. of equation
IV&PO	IBW	kg	{(Height/2.54)-60}*2.3+(50 in male; 45 in female)	[1]
	V _d	L	1.67 [†] (L/kg)*IBW(kg)	[2]
IV	K _{e-ss}	h ⁻¹	[{daily dose _{IV} (mg)*1000}/24h]/{V _d *C _{ss} }	[3]
	CL _{ss-IV}	mL/h/kg	1.67(L/kg)*K _{e-ss} (h ⁻¹)*1000	[4]
PO	K _{e-ss}	h ⁻¹	{F*(dose/2)*K _a [§] /V _d *{(K _a -K _e)}*[{e ^{-K_e*10} /(1-e ^{-K_e*12})} - {e ^{-K_a*10} /(1-e ^{-K_a*12})}]} = C _{ss} (ng/mL) [¶]	[5]
	CL _{ss-PO}	mL/h/kg	1.67(L/kg)*K _e (h ⁻¹)*1000	[6]
IV&PO	F	-	(AUC _{PO} /dose _{PO})/(AUC _{IV} /dose _{IV}) = CL _{IV} /CL _{PO}	[7]
	BA	%	F*100	[8]

Abbreviations: IV (intravenous); PO (oral); IBW (ideal body weight); V_d (volume of distribution); K_{e-ss} (elimination rate constant in steady-state); C_{ss} (blood concentration in steady-state); CL_{ss} (creatinine clearance in steady-state); K_a (absorption rate constant); F (extent of drug absorption); AUC (area under the plasma drug concentration versus time curve); BA (bioavailability)
 [2][†]V_d=1.67(L/kg)*IBW(kg) (cited from an article by Boswell GW, *et al.*, Tacrolimus pharmacokinetics in BMT patients. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 23-28); [5][§]K_a=2.08 (cited from an article by Sam WJ, Tham LS, Holmes MJ, *et al.*, Population Pharmacokinetics of Tacrolimus in Whole Blood and Plasma in Asian Liver Transplant Patients. Clin Pharmacokinet 2006; 45: 59-75); [5][¶]C_{ss} (Blood concentration of tacrolimus collected at 8:00 AM from the study patients, ng/mL); Dose (daily PO dosage*1000)

drug reaction, tacrolimus의 투여용량과 혈중농도 값)를 획득하였다. 또한, 모든 혈중농도 값은 TDM을 실시한 후 steady-state에 도달했을 때의 수치를 사용하였다.

약동학적 변수의 산출 및 비교

획득한 데이터 및 tacrolimus를 IV와 PO 경로로 투여한 때의 각종 약동학적 매개변수를 활용하여 creatinine clearance (CL)와 bioavailability (BA)를 산출하였다(Table 1). 그리고, IV투여 후의 steady-state 혈중농도를 기준으로 tacrolimus의 therapeutic range (10~20 ng/mL)에 포함되는지는 산출된 평균 BA값을 적용해서 PO투여 약물용량 및 혈중농도 값을 가지고 예측하였다. 이어서, 현재 적용중인 용량전환 ratio (1:4)를 적용하여 예측한 투여용량, 혈중농도, TDM 후 실제 투여한 용량, 혈중농도 값을 상호 비교하였다.^{16,17)}

통계분석 및 연구윤리위원회 심사

획득한 데이터와 산출된 V_d , CL, BA 값은 통계처리 패키지 프로그램인 SAS (Ver. 9.1)을 이용하여 상관관계를 밝히기 위하여 각 항목별로 t-test를 실시하였고, *p*-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성을 가진다고 인정하였다. 실험 결과의 비뚤림(bias)을 감소시키기 위하여 모든 data의 통계 처리는 생물통계학 전문가에 의뢰하여 수행하였다. 또한, 본 연구는 기관 윤리심사위원회(Institutional Review Board)로부터 연구계획서를 심사받고 시행허가를 획득한 후 진행되었으며(승인번호: SCO8RISI0136, 연구과제ID: 20081138, 승인일자: 2008년 11월 12일) 연구의 유효기간은 승인일로부터 2년간이었다.

연구결과

연구대상 환자

최초 조건에 부합하는 환자 62명 중 연구 포함대상의 기준에 미흡한 환자 4명을 제외하고 선정된 연구대상자는 총 58명이었다. 실험환자는 HSCT 시술 일자를 기준으로 2006~2008년 기간에 각각 10명, 27명, 21명씩 분포하였고, 성비 구성은 남성이 38명(65.5%) 여성은 20명(34.5%)이었다. 연구대상자의 평균연령은 33.4세였으며, 연령 구간별 분포는 11~20세 12명, 21~30세 10명, 31~40세 19명, 41~50세 13명, 51~60세 4명이었다. 진단받은 질병별 분포는 aplastic anemia (Severe Aplastic Anemia, Very Severe Aplastic Anemia) 12명, acute lymphoblastic leukemia (ALL) 16명, acute myeloid leukemia (AML) 21명, chronic myeloid leukemia (CML) 4명, myelodysplastic syndrome (MDS) 3명, multiple myeloma (MM) 1명, T-cell lymphoma 1명이었다. Allo-HSCT 시술 시 공여자(donor)와 수혜자(recipient)의 ABO식 혈액형이 일치한 경우는 20명이었고 불일치한 경우는 38명이었다(Table 2).

BA와 약동학적 변동요인

선정된 연구대상자 58명의 데이터로부터 계산된 tacrolimus 실제 평균 BA값은 40.5±14.1%로써 이제까지 임상적용 중인 25%와는 큰 차이를 보였다. 이 중에서 20% 이하가 3명, 20~29%가 12명, 30~39%가 10명, 40~49%가 17명, 50~59%가 10명, 60~69%가 5명, 70% 이상이 1명으로 나타났으며, 40~49% range에 속하는 환자가 29.3%로 가장 많았다(Table 3). 그리고, capsule형 경구제제인 Prograf[®]과 Tacrobell[®]을 복용한 환자의 평균 BA는 각각 42.6±14.4%, 38±13.7%로써 상이한 두 가지 제품을 복용했던 환자의 BA 값 사이에는 통계적 유의성이 없었다(*p*=0.172) (Table 4).

다양한 약동학적 변화 유발인자들 사이의 상관관계 조사결과를 토대로 BA_{PO}값 예측을 위한 회귀모형을 수립한 뒤 다

Table 2. Characteristics of the study subjects (n=58)

	Variable	n	Average BA (%)	BA ranges (Min~ Max)
Age (year)	11~20	12	36.3	12.5~61.2
	21~30	10	43.1	19.2~71.0
	31~40	19	43.0	30.2~63.9
	41~50	13	40.6	20.8~58.3
	51~60	4	36.0	25.3~49.9
	Mean±SD	33.4±11.2	-	-
Sex	Male	38	38.6	12.5~63.9
	Female	20	45.0	18.9~71.0
ABW (kg)	Mean±SD	64.2±11.0	-	-
ABO match	Yes	20	41.0	18.9~57.8
	No	38	40.8	12.5~71.0
Disease	Aplastic Anemia	1	31.7	-
	Acute Lymphoblastic Leukemia	16	41.1	18.9~62.1
	Acute Myeloid Leukemia	21	40.0	12.5~71.0
	Chronic Myeloid Leukemia	4	46.2	33.4~57.8
	Myelodysplastic Syndrome	3	42.6	24.6~54.9
	Multiple Myeloma	1	22.8	-
	Severe Aplastic Anemia	7	40.9	19.2~62.7
	T-cell Lymphoma	1	31.7	-
	Very Severe Aplastic Anemia	4	46.3	40.4~51.7
	Total	58	40.5±14.1	12.5~71.0

BA (bioavailability); ABW (actual body weight)

Table 3. Bioavailability of tacrolimus in the study patients (n=58)

	Interval ranges of bioavailability						
	< 20	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70
Patient (n)	3	12	10	17	10	5	1
Rate (%)	5.2	20.7	17.2	29.3	17.2	8.6	1.7

Table 4. Comparison of bioavailability between oral preparations of tacrolimus

Oral preparation(Brand name)	n	Bioavailability (%)*
Prograf®	33	42.6±14.4
Tacrobell®	25	38.0±13.7
Total	58	40.5±14.1

* Data are shown as mean±SD

중회귀분석법으로 적합도를 F-test한 결과는 다음과 같다. 환자의 tacrolimus BA값과 변화유발 인자들 곧, 연령($p=0.859$), 신장($p=0.147$), 실측체중($p=0.736$), 이상체중(ideal body weight, $p=0.124$), 체질량지수(body mass index, $p=0.218$), 혈청크레아티닌(serum creatinine, $p=0.966$), blood urea nitrogen ($p=0.062$), total bilirubin ($p=0.911$), AST ($p=0.930$), ALT ($p=0.862$) 사이에는 어떠한 상관관계의 통계적 유의성도 없었다. 또한, BA_{PO} 모형의 검정통계량으로부터 계산한 확률 값이 0.06이었으므로 BA_{PO} 는 통계적 유의성을 보일 만큼 각 변화 인자로부터 영향을 받지 않았음을 나타내었다(Fig. 1).

Tacrolimus 혈중농도

IV투여 후 steady-state 혈중농도가 tacrolimus의 치료범위로서 최적구간(15~17 ng/mL; Fig. 2의 y축 참조)에 도달했던 연구대상 환자들의 PMP를 면밀히 분석하여 역으로 이때 IV투여된 용량 값을 추출하였다. 이 용량 값에 임상적으로 적용되는 기지의 tacrolimus BA값(25%)이 아닌, 각 환자로부터 실측된 BA값(42.6±14.4%)을 적용함으로써 유효 PO용량 값을 산출하였다. 이렇게 산출된 경구투여 용량 값을 경구투

여 후 최초로 steady-state에 도달한 때에 예측되는 혈중농도 값들을 구하여 혈중농도 구간별로 배치했을 때(Fig. 2의 x축 참조) 최적치료범위(10~20 ng/mL)안에 속하게 되는 환자 수가 실측 혈중농도가 15, 16, 17 ng/mL일 때, 각각 22(37.9%)명, 22(37.9%), 35(43.1%)명으로써 다수가 포함되는 것으로 나타났다. 이 같은 결과는 현재 임상적으로 용량환산 시 적용하는 기준 BA값이 변경되어야 함을 입증하였다(Fig. 2).

Tacrolimus의 치료적 목표 범위인 10~20 ng/mL 구간에 혈중농도가 도달하는 정도를 평가하기 위하여 첫째, 실제 투여한 경구용량 및 혈중농도를 측정하였다(Table 5, A군). 둘째, 현재 사용중인 용량전환비(1:4), 곧 25% BA값을 적용하여 PO투여용량과 혈중농도 구간별로 할당되는 환자의 수를 예측하였다(Table 5, B군). 셋째, 연구대상 환자에 IV투여 후 steady-state일 때 실측된 혈중농도 값에 실측된 BA값(40%)을 적용해서 PO투여용량 및 이에 따른 혈중농도 구간별로 환자의 수를 예측해보았다(Table 5, C군). 이어서 A, B, C 각 군의 값들이 치료범위에 어느 정도 도달하였는지 비교하였다. 치료목표 IV혈중농도 구간이 15~17 ng/mL가 되도록 PO투여용량을 환산하면, 예측한 PO혈중농도가 치료목표 범위에 가장 근접하였고, C군을 기준으로 A군과 B군을 비교하면 모두 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 또한, 치료농도 목표값을 10~20, 5~20, 5~25, 5~15 ng/mL로 세분하여 A, B, C 각군에서 치료범위에 도달한 환자수와 그 비율을 산출했더니 10~20 ng/mL 구간에서만 통계적 유의성이 나타나지 않았고, 나머지 치료범위 중에서 C군의 도달 비율이 77.6~91.4%로서 가장 높게 나타났다. 한편, IV에서 PO로 투여경로를 변경할 때 용량환산 ratio를 1:4로 가정하면, 최초 steady-state에 도달할 때의 혈중농도($C_{PO,SS}$)가 유효치료범위

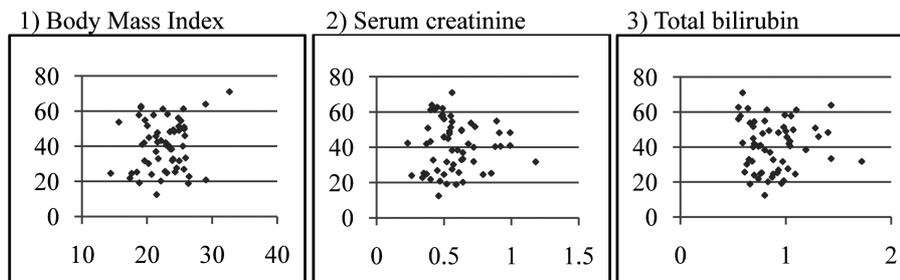


Fig. 1. The correlations between bioavailability and body mass index, serum creatinine, total bilirubin. In each graph, Y-axis represents bioavailability (%) and X-axis demonstrates 1) BMI (kg/m²), 2) Serum creatinine (ng/dL), and 3) Total bilirubin (ng/dL), respectively.

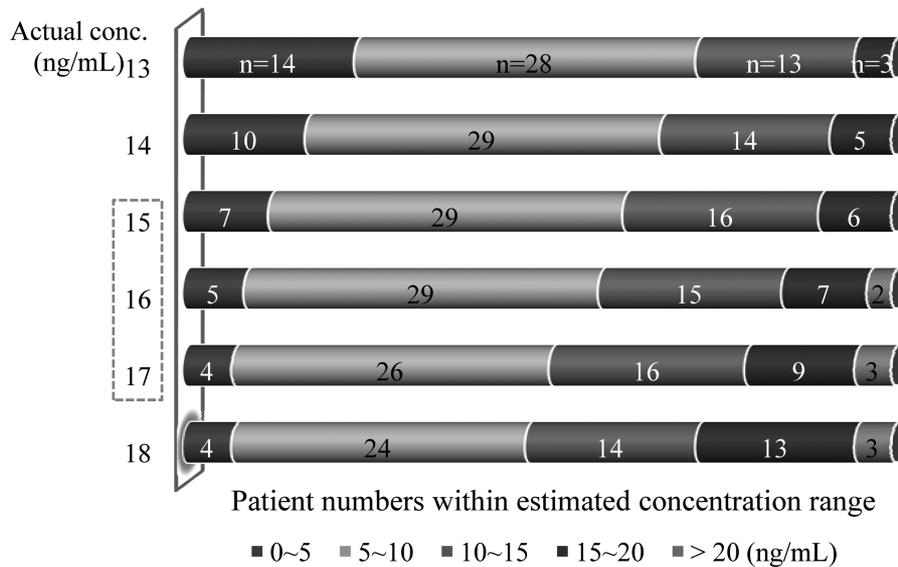


Fig. 2. Comparison of the patient numbers with estimated blood concentration range versus real concentration value.

Table 5. Number of patients by tacrolimus levels with different regimens ($p < 0.05$)

Therapeutic range (ng/mL)	Actual ^(A)		Current regimen ^(B)		New regimen ^(C)	
	n	%	n	%	n	%
10~20	34	58.6	27	46.6	22	37.9
5~20	48	82.8	41	70.7	51	87.9
5~25	50	86.2	51	87.9	53	91.4
5~15	40	68.9	28	48.3	45	77.6

(A): Actual (adjusted value based on the actual concentration)
 (B): Current regimen (BA 25%) 0.03 mg/kg IV plus 0.12 mg/kg PO
 (C): New regimen (BA 40%) 0.03 mg/kg IV plus 0.075 mg/kg PO

(10~20 ng/mL) 안에 포함될 비율은 연구대상 환자의 46.6%에 불과하였으므로 이 역시 임상적으로 적용중인 현재 방법이 tacrolimus의 약효 유지나 부작용 감소를 위해서 모두 적절하지 않을 수도 있음을 보여주었다(Table 5).

고찰

예전부터 이론적으로 정립된 tacrolimus의 약동학적 compartment model은 실제 임상적 상황에서는 환자의 병태생리 및 치료성과를 정확히 표현하는데 미흡하다고 지적되어왔다.^{18,19)} 그러므로, 실제 임상에서는 환자치료 시 기존 약동학 모델에 의해 계산되는 예측 값을 활용하지 않고 대신 steady-state 도달 후의 trough level이 therapeutic range에 도달하는지를 확인하면서 반복적인 TDM을 통하여 투여 용량

을 증감시키는 경험중심의 조절방법에 의존한다.²⁰⁾ 이에 환자 개인특성을 고려하여 약물요법을 최적화, 표준화하는 노력은 치료학적으로 큰 의미를 가진다.^{21,22)}

이번 연구는 조혈모세포를 이식받은 환자가 tacrolimus 치료 중에 IV에서 PO로 투여경로를 변환할 때 흔히 발생되는, 환자의 혈중농도가 유효범위로부터의 자주 이탈하는 현상에 대하여 현재 사용중인 용량산출 환산 비의 임상적 적정성 여부를 평가한 것이다. 약동학적 매개변수에 영향을 미치는 다양한 변화요인을 보유한 tacrolimus는 변화요인들이 독립적으로는 큰 의미가 없으므로 투여경로 별로 환자 체중에 비례하여 투여한 약물의 용량과 혈중에서의 실제농도를 측정하고 그 비율을 BA(%)로 환산하여 사용하였다. 연구대상 환자 58명의 관련 데이터를 근거로 tacrolimus의 실제 BA를 계산하였을 때 평균 BA(%)값이 40.5±14.1로서 여러 문헌에서 제시되었거나 실제 TDM 활동에 적용하고 있는 25%와는 많은 차이가 있음이 밝혀졌다. 한편, tacrolimus의 BA값에 영향을 미치는 요인들로 알려진 연령, 성별, 체중, 신장, 진단명, ABO-type, Scr, BUN, total bilirubin, AST, ALT 등은 BA와의 관련성 측면에서 통계적인 유의성이 확인되지 않았다. 더불어, 본 연구에 사용된 상이한 경구약제간 평균 BA값에도 통계적 유의성은 없었으므로 건강한 한국인을 대상으로 두 약물의 약동학적 매개변수를 비교하였을 때 통계적 유의성이 나타나지 않았다는 연구결과와도 일치하였다.⁷⁾

향후에는 보다 임상적 활용성이 훨씬 높은 용량 전환비를 도출하기 위해서는 혈중농도가 15~17 ng/mL 구간에 있었던 IV투여용량을 산출하고, 그 용량에 BA를 40%로 적용했을 때의 PO용량을 구하여 새로운 변환비인 1:2.5에 따라 steady-state의 혈중농도가 10~20 ng/mL에 위치할 수 있는 정

도를 전향적(prospective) 평가하는 연구가 추가적으로 필요하다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. HSCT시술 후 TDM을 적용했던 유효한 임상사례의 수가 많지 않았으므로 보다 정확하고 신뢰도 높은 결과를 얻기 위해서는 대규모 연구대상 환자가 필요하고 장시간의 추적관찰과 평가가 요구된다. 또한, 최근 약물대사에 영향을 미치는 유전체학적, 인구통계학적 변인을 고찰하는 연구결과들이 주목 받는 상황에서 본 연구는 한국인이라는 한정된 표본집단을 가지고 진행되었다. 또한, 과거의 임상치료 데이터를 후향적으로 분석한 연구가 향후 임상치료 단계에서 활용되려면 실제 환자에게 병용 투여된 항암제 및 기타 약물과의 상호작용; tacrolimus의 중간 대사체에 관한 연구결과; 혈액암종, 항암제, 면역억제제와 관련된 약물유전체학적 연구결과와의 융합적 해석과 이해가 지속적으로 이뤄져야 하겠고; 투여경로 변경에 따른 최적 변환비의 계산 및 시뮬레이션 결과를 전향적으로 연구하여 실증적으로 규명함이 필요하다.²³⁻²⁵⁾

결론적으로, HSCT후 급성 GVHD 예방용으로 투여하는 면역억제약물 tacrolimus는 그간 BA 25%를 적용하여 IV투여하다가 PO로 투여경로를 바꿀 때 용량 변환비를 1:4로 설정하고 있는 현재의 치료 regimen은 수정되어야 하며, 환자의 치료효과 증대와 안전성을 보장하기 위하여 정교한 약동학 모델의 수립은 물론 치료방안 개선을 위한 추가적인 연구가 뒤따라야 할 것이다.

참고문헌

- Hiraoka A. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogenic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 181-5.
- Ferarra JL. Advances in the clinical management of GVHD. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008; 21: 677-82.
- Fay JW, Wingard JR, Antin JH, *et al.*, FK506 (Tacrolimus) monotherapy for prevention of Graft-Versus-Host Disease After Histocompatible Sibling Allogenic Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1996; 87: 3514-9.
- Arai S, Vogelsang GB. Management of graft-versus-host disease. *Blood Rev* 2000; 14: 190-204.
- Simpson D. Drug therapy for acute graft-versus-host disease prophylaxis. *J Hemato Ther Stem Cell Res* 2000; 9: 317-25.
- Lesley S. Tacrolimus, A further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003; 63: 1247-97.
- Yanada M. Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improves outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors: a nationwide survey conducted in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 331-7.
- Park K. A randomized, open-label, two-period, crossover bioavailability study of two oral formulations of tacrolimus in healthy Korean adults. *Clin Ther* 2007; 29: 154-62.
- Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, *et al.*, Consensus document: therapeutic drug monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Monit* 1995; 17: 606-14.
- Staatz CE, Willis C, Taylor PJ, *et al.*, Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clin pharmacol Ther* 2002; 72: 660-9.
- Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, *et al.*, Tacrolimus: A further update of its use in the management organ transplantation. *Drugs* 2003; 63: 1247-97.
- Felipe CR, Silva HT, Machado PG, *et al.*, The impact of ethnic miscegenation on tacrolimus clinical pharmacokinetics ad therapeutic drug monitoring. *Clin Transplant* 2002; 16: 262-72.
- Bekersky I, Dressler D, Alak A, *et al.*, Comparative tacrolimus pharmacokinetics: Normal versus mildly hepatically impaired subjects. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 628-35.
- Gaston S. Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient. An overview. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S25-S35.
- Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 11: 657-63.
- Jusko WJ, Piekoszewski W, Klintmalm GB, *et al.*, Pharmacokinetics and of tacrolimus in liver transplant patients. *Clin pharmacol Ther* 1995; 57: 281-90.
- Mekki Q, Lee C, Aweeka F, *et al.*, pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 238.
- Rowland M, Tozer T. *Clinical pharmacokinetics: Concepts and applications*. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995; 290-309, 313-339.
- Boswell GW, Bekersky I, Fay J, *et al.*, Tacrolimus pharmacokinetics in BMT patients. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 23-8.
- Quan D, Winter ME. Immunosuppressants: Cyclosporine, tacrolimus, and sirolimus, In: *Basic clinical pharmacokinetics*. 4th ed. Baltimore, MD, Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 228-250.
- Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. From pharmacokinetics to pharmacogenomics: a new approach to tailor immunosuppressive. *Am J Transplant* 2004; 4: 299-310.

22. Yagil Y, Yagil C. Pharmacogenomic considerations for immunosuppressive therapy. *Pharmacogenomics* 2003; 4: 309-13.
23. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *New Eng J Med* 2003; 348: 529-37.
24. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets and side effects. *New Eng J Med* 2003; 348: 538-49.
25. MacPhee IA. Tacrolimus pharmacogenetics: polymorphisms associated with expression of cytochrome P4503A5 and p-glycoprotein correlate with dose requirement. *Transplantation* 2002; 74: 1486-9.