건강한 한국인 자원자에서 테가세로드(Tegaserod) 반복 투여에 의한 안전성 및 약동학 평가

서울대학교 의과대학 약리학 교실¹, 서울대학교병원 임상약리실², 국립암센터³,
서울아산병원 임상연구지원센터⁴, 한국 노바티스⁵

정재용¹, 임형석³, 홍경섭², 배균섭⁴, 유경상², 조주연¹,
이소영¹, 고재욱⁵, 장인진^{1,2}, 신상구^{1,2}

=Abstract=

Evaluation of Safety and Pharmacokinetics of Tegaserod After Multiple Oral Administrations in Healthy Korean Subjects

Jae-Yong Chung¹, Hyeong-Seok Lim³, Kyoung-Sup Hong²,
Kyun-Seop Bae⁴, Kyung-Sang Yu², Joo-Youn Cho¹,
So-Young Yi¹, Jae-Wook Ko⁵, In-Jin Jang^{1,2}, Sang-Goo Shin^{1,2}

Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine¹
Clinical Pharmacology Unit, Seoul National University Hospital², National Cancer Center³
Clinical Research Center, Asan Medical Center⁴, Novartis Korea⁵

Background : Tegaserod is a selective partial agonist at the 5HT₄ receptor. Tegaserod belongs to a new class of agents in development for the treatment of functional motility disorders of the gastrointestinal(GI) tract. This Phase I clinical study was conducted to evaluate the safety and pharmacokinetics(PK) of tegaserod in Korean for bridging foreign clinical data.

Methods : A randomized, double blind, placebo controlled, multiple oral dosing(2 mg, 6 mg, twice a day for 7 days) study was conducted in 32 healthy Korean volunteers(M:F=16:16). Serial blood samples for pharmacokinetic analysis were taken. Safety evaluation was performed by adverse event monitoring, physical examination including vital signs, ECG and clinical laboratory analysis.

Results : Plasma concentration of tegaserod reached peak levels 1.0~1.5 hours after single and multiple dose administration and declined with a terminal half life of about 12 hours. PK parameters of 2 mg group were not calculated well due to low plasma concentration. Tegaserod showed linear pharmacokinetic characteristics, and little accumulation occurred after multiple administrations. There were no gender differences in PK parameters. Neither serious nor dose-limiting adverse events were

교신저자 : 신상구

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실, 서울대학교병원 임상약리실

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28 (우편번호 110-799)

전 화 : (02) 760-1910 Fax : (02) 742-9252 E-mail : capmed01@snu.ac.kr

observed. PK of tegaserod in Koreans was comparable to Caucasian data.

Conclusion : Tegaserod was found to be safe and showed similar PK characteristics to Caucasians. This study demonstrates comparability between Korean and Caucasian healthy subjects in the PK of tegaserod and supports the use of Caucasian data in the evaluation of PK, safety, and efficacy for Korean patients.

서 론

과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome, IBS)은 해부학적 이상 없이 장관 근육의 과민해진 감각과 수축운동 기능 장애로 인해 발생하는 제반 증상들을 통틀어 말한다. IBS의 원인 및 치료에는 장관신경과 위장관 평활근에서의 5-hydroxytryptamine(serotonin, 5-HT) 수용체의 역할이 중요할 것으로 생각되고 있다³⁾. 5-HT의 여러 수용체 타입 중, 5-HT₁, 5-HT₂ 수용체의 역할은 아직 사람에서 밝혀져 있지 않으며, 5-HT₃ 수용체 길항제는 주로 상부위장관 운동에 관여하여 대장에서의 작용은 미미하다. 5-HT₄ 효능제는 전체 장관운동에는 작용하므로 IBS치료에 그 중요성이 대두되었다. 그러나 현재까지는 benzamides계열 약물(cisapride, renzapride, metoclopramide 등)과 5-HT₃ 길항제 (ondansetron, tropisetron 등)가 5-HT₄ 수용체 효능작용이 있어 IBS에 제한적으로 사용되고 있다⁴⁾. 또한 대부분의 5-HT₃ 길항제는 위장관에서의 분비를 억제하여 변비를 악화시키기 때문에, 변비를 자주 동반하는 IBS에는 사용할 수 없다.

따라서 5-HT₃ 길항작용이 없는 선택적인 5-HT₄ 효능제는 위장관의 기능적인 운동장애인 변비성 과민성 대장증후군(constipation-predominant irritable bowel syndrome, C-IBS)에 효과적으로 사용할 수 있을 것이다.

테가세로드(tegaserod, 3-(5methoxy-1H-indole-3-ylmethylene)-N-pentylcarbazimidamide hydrogen maleate)는 5HT₄ receptor의 선택적인 효능제로서 변비성 과민성 대장증후군, 만성변비, 기능성 소화장애 및 위식도역류의 치료를 위해 개

발된 새로운 범주의 치료제이다¹⁾. 테가세로드는 상부 및 하부 위장관계의 운동성을 증가시킨다. 이에 대한 작용기전은 위장관계에 존재하는 5-HT₄ 수용체를 활성화시킴으로서 연동운동반사의 증가 및 장관내의 분비증가와 함께 대장의 감수성을 조절하는 것으로 알려져 있다^{2,4)}.

외국에서 시행된 2,470명의 IBS 피험자를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조, 다기관 비교 임상시험에서는 테가세로드 6 mg b.i.d와 위약을 1개월 이상 투여하여 평가 시에 위약에 비해 테가세로드 치료군에서 약 14% (90% 신뢰구간: 6~22%) 더 높은 치료 반응률을 보였다. IBS의 치료에 대하여 유효성과 안전성이 확인된 치료용량은 2~6 mg b.i.d 이다^{2,5,6,7)}. 또한 2~12 mg 투여범위에서 선택적인 약동학, 편평한 약력학 곡선, 넓은 치료범위를 갖는 특성을 보였다⁸⁻¹⁰⁾.

본 연구에서는 테가세로드 2 mg 및 6 mg 정제를 한국인 건강 자원자를 대상으로 경구 반복투여하여 한국인에서 테가세로드의 안전성을 검토하고 약동학적 특성을 파악하고자 하였다.

연구대상 및 방법

연구대상

본 연구는 19세 이상 45세 이하의 건강한 한국인 성인 지원자 32명(남자 16명, 여자 16명)을 대상으로 하였다. 연구 참가에 앞서 연구의 목적, 내용, 약물유해반응을 포함한 시험약물의 특성 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 서면 동의한 경우에만 건강검진을 시행하였다.

체중이 이상체중의 $\pm 15\%$ 이내에 들면서, 비흡연 (urine cotinine 농도를 측정하여 $3.0 \mu\text{mol/L}$ (500 ng/mL) 미만), 약물 사용력과 과민반응의 기왕력이 없고, 약물흡수에 영향을 줄 수 있는 질환 상태가 아니며, 종합적으로 건강하다고 판단된 자원자만을 본 연구의 피험자로 선정하였다. 여성의 경우 임신검사를 통해 음성결과가 확인되고 경구 피임약을 제외한 적절한 피임법을 사용하고 있거나 임신가능성이 없는 피험자만을 대상으로 하였다.

시험설계 및 방법

본 연구는 이중맹검, 위약대조, 무작위배정, 병행군 투여 디자인으로 수행하였다. 남녀 각각 16명씩 총 32명의 피험자들은 스크리닝 방문, 투약전 방문, 7일간의 투약기간, 종료방문(투여 종료 7일후)을 거쳤다. 여성 피험자의 경우는 마지막 투약 후 약 4주 후에 추가로 임신 검사를 받았다. 스크리닝을 통과한 건강한 피험자들은 순서대로 2 mg 투여군과 6 mg 투여군에 각각 16명씩 배당되었다. 각 투여용량은 연구자 및 피험자 모두에게 공개되었으나, 테가세로드와 위약의 배정은 이중맹검으로 하였다. 성별과 용량으로 구분된 8명씩의 4개의 치료군에는 테가세로드와 위약이 6명: 2명의 비율로 무작위 배정되었다. 피험자들은 1일 오전부터 7일째 오전까지 12시간 간격으로 하루 2회씩 총 13회 시험약을 투여받았다. 약동학 채혈이 있는 첫번째와 마지막날 시험약의 투약은 약 10시간의 금식 후 시험담당자에 의해 물 200 mL와 함께 오전 9 시경에 이루어졌다. 그 이외의 투약은 투약전후 2 시간동안 금식하도록 하였다.

안전성 및 내약성의 평가를 위해 이상반응 및 병용치료의 모니터링, 임상시험실 검사, 심전도, 활력징후, 신체검사 등을 시행하였다.

본 임상시험은 피험자의 권익과 안전을 우선으로

하는 헬싱키 선언문에 따라 진행되었고 의약품임상시험관리기준(식품의약품 안전청 고시 1999-67호)을 준수하였으며 본 임상시험과 관련된 모든 사항은 서울대병원 임상시험 심사위원회(IRB)와 식품의약품안전청(KFDA)으로부터 승인을 받았다¹³⁾.

약동학적 평가

약동학적 분석을 위하여 day 1과 day 7에 각각 약물 투여 전(0 h), 약물 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12 시간에 채혈하였고, day 3, day 5, day 6에는 약물투여 직전에 채혈하였다. 채혈시 혈액은 약 4.5 mL를 채취하였으며, 혈액 채취 후 15분 이내에 약 4 °C, 1500 g에서 15분간 원심분리하고, 상등액인 혈장(약 2 mL)을 취하여 라벨이 붙은 polypropylene tube에 옮긴 후 약물농도 분석시까지 -20 °C에서 냉동 보관하였다. 혈장중의 약물농도 분석은 독립적인 분석기관(Novartis Pharma S.A., Preclinical Safety Europe/BAPK-F, Rueil-Malmaison, France)에서 시행되었으며 혈장 표본으로부터 액상간 추출(liquid-liquid extraction)후 증발시키고 이를 대기압에서의 화학적 이온화(atmospheric pressure chemical ionization)를 이용한 LC/MS/MS법으로 분석하였다. 분석한계는 시료 0.5 mL 사용 시 0.1 ng/mL 이었다. 표준농도곡선의 범위는 0.1~20 ng/mL 였으며, 분석방법의 정확도 및 정밀도는 최소 정량한계농도를 포함한 모든 농도에서 15% 이내였다.

자료 분석 및 통계분석 방법

테가세로드 반복 경구 투여 시 각종 약동학적 파라미터들은 혈장 테가세로드의 농도 데이터로부터 Winnonlin® ver 4.0 (Pharsight, CA, USA)을 이용하여 noncompartmental methods에 의하여 분석하였다.

약동학적 파라미터의 평가를 기술통계적으로 분석

Table 1. Demographic characteristics of subjects

		Treatment group						Total		P-value ¹⁾
		Placebo		2 mg		6 mg				
		Mean	CV ²⁾	Mean	CV ²⁾	Mean	CV ²⁾	Mean	CV ²⁾	
Age	(years)	24.6	16.4	24.9	15.8	24.0	15.3	24.5	15.3	0.8408
Weight	(kg)	61.1	18.7	60.9	15.2	60.2	14.4	60.7	15.3	0.9728
Height	(cm)	167.1	7.3	168.3	5.2	167.8	2.9	167.8	5.0	0.9595
Sex ³⁾	Male	4		6		6		16		-
	Female	4		6		6		16		

¹⁾ P-value by Analysis of Variance(ANOVA)

²⁾ CV: Coefficient of Variation %

³⁾ Number of Subjects

하고, 첫번째 투여와 항정상태 투여시의 약동학적 파라미터를 paired t-test 하였다. 유의한 p 값은 양측성 비교로 0.05이하로 하였다. 또한 참고적으로 한국인과 서양인에서의 시험약의 약동학적 특성이 유사한지 알아보고자, 본 연구와 동일한 설계로 서양인을 대상으로 수행한 연구 결과²⁾에 대하여 항정상태의 약동학적 파라미터($C_{max,ss}$, AUC_T)를 투여용량과 체중을 보정하여 비교하였다. box-whisker plot과 개별데이터를 그래프화 하여 분포양상을 관찰하였고, 서양인에 대한 한국인의 약동학 파라미터의 비율에 대하여 일반선형모델(General Linear Model)을 이용하여 로그변환 파라미터의 최소자승평균(LSMEAN)의 차이값에 exponential을 취하여 점 추정치를 구하고, 모델로부터 도출된 표준오차를 이용하여 95% 신뢰구간을 구하였다.

연구결과

총 32명의 피험자가 계획서에 따라 본 임상시험을 마쳤으며, 이들 피험자들에 대한 인구학적 자료는 Table 1에 제시되어 있다.

피험자들의 나이는 24.5 ± 3.8 세(mean $\pm$ SD)였고, 키는 167.8 ± 8.3 cm 였으며, 체중은 60.7 ± 9.3 kg 이었다. 치료군 간에 나이, 신장, 체중에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

시험기간 중에 총 57건의 이상반응이 24명(75%)의 피험자에서 발생하였다. 그중 55건은 경도의 증상이었고, 2건이 중등도의 이상반응이었다. 중등도 이상반응은 각각 변비와 설사였으며 이를 포함한 5건의 이상반응은 대증치료 후 소실되었다. 그 외의 대부분의 이상반응은 치료 없이 자발적으로 소실되었다. 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 이상반응으로 인한 중도탈락도 없었다.

이상반응의 발생율은 위약 투여군에서 8건/8명, 2mg 투여군에서 25건/12명, 6 mg 군에서 24건/12명으로 테가세로드 투여군에서 위약 투여군보다 약 두배 더 높았다.

이상반응 중 수양성 변(14건), 복부 불편감 및 복통(9건) 등의 위장관 장애(36건)가 가장 많았고, 신경계(11건), 전신(5건), 호흡기(4건)와 심혈관계(1건) 장애 순서로 발생하였다.

시험약과의 관련성에 있어서는 위약군에서 발생한 8건의 이상반응 중 3건, 2 mg 군에서 발생한 25건의 이상반응 중 17건, 6 mg 군에서 발생한 24건의 이상반응 중 21건이 시험약과 관련이 있는 것으로 평가되었다(Table 2).

안전성 평가를 위해 시행한 활력징후, 혈액학, 혈액화학, 소변검사, 심전도 검사 결과에서 임상적으로 의미 있는 이상은 관찰되지 않았다.

테가세로드 단회투여시 혈중농도는 1.0~1.25 시

Table 2. Adverse events

		Placebo	2 mg	6 mg	Total
No. of subjects		8	12	12	32
No. of subjects who experienced adverse events (%)		3(37.5)	9(75.0)	12(100)	24(75.0)
No. of adverse events		8	25	24	57
Relationship to the study drug (%)	Related	3(37.5)	17(68.0)	21(87.5)	41(72)
	Not Related	5(62.5)	8(32.0)	3(12.5)	16(28)
Severity (%)	Mild	8(100)	24(96.0)	23(95.8)	55(96.5)
	Moderate	0(0.0)	1(4.0)	1(4.2)	2(3.5)
	Severe	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Treatment (%)	Yes	0(0.0)	1(4.0)	4(16.7)	5(9)
	No	8(100)	24(96.0)	20(83.3)	52(91)
Outcome (%)	Resolved	8(100)	25(100)	24(100)	57(100)
	Continuing	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Serious adverse events (%)		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Table 3. Summary of pharmacokinetic parameters after single(Day 1) and multiple(Day 7) oral administrations of tegaserod (n=12 per dose, mean ± standard deviation)

Parameters	2 mg		6 mg	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
$T_{max}^{1),2)}$ (h)	1.26 (1.00 , 2.00)	1.25 (0.50 , 4.00)	1.26 (1.00 , 4.00)	1.00 (0.50 , 2.00)
$C_{max}^{2)}$ (ng/mL)	0.444 ± 0.118	0.449 ± 0.182	2.428 ± 1.148	2.142 ± 0.75
AUC_{0-12} or AUC_{τ} (h·ng/mL)	1.26 ± 0.33	1.53 ± 0.67	7.17 ± 2.63	7.70 ± 2.45
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	1.67 ⁴⁾	NA	10.17 ± 4.04 ⁵⁾	NA
$t_{1/2}$ (h)	1.87 ⁴⁾	8.62 ⁴⁾	7.96 ± 2.01 ⁵⁾	12.33 ± 5.30
PTF ³⁾ (%)	NA	367 ± 99	NA	311 ± 46

¹⁾ median (minimum - maximum)

²⁾ $T_{max,ss}$ or $C_{max,ss}$ at steady state (Day 7)

³⁾ peak-trough fluctuation, calculated as $[(C_{max,ss} - C_{min,ss}) / C_{avg,ss}] \cdot 100$

⁴⁾ n=1, ⁵⁾ n=4

NA, not applicable

간 사이에 최고에 도달하였으며 2 mg 투여군에서는 단회투여시 소실기(8시간 이후)에서 한 피험자를 제외하고는 혈장농도가 최소 정량한계 이하로 내려가 약동학적 파라미터의 특성을 정확히 파악할 수 없었다. 이러한 결과는 이전에 건강한 서양

인을 대상으로 시행한 시험에서도 마찬가지였다¹⁰⁾. 따라서, 건강한 한국인 피험자에서의 테가세로드 단회투여시의 약동학적 특성은 주로 6 mg 투여시의 결과로 분석하였고, $AUC_{0-\infty}$ 와 소실반감기에 대하여는 6 mg 군 12명중에서 4명에서, 2 mg 군

Fig. 1. Arithmetic mean and standard deviation plasma concentrations of tegaserod after single(Day 1) and twice-daily multiple doses(Day 7) in healthy Korean subjects(A=linear scale, B=semilogarithmic scale).

에서는 1명의 피험자에서만 확실히 추정할 수 있었다. 6 mg 투여 시 C_{max} 와 $AUC_{0-\infty}$ 의 평균치는 각각 2.43 ng/ml, 10.2 h·ng/ml 이었으며 피험자간 변이계수(intersubject coefficients of variation)는 각각 47%와, 40% 이었다. 소실기 반감기 평균값은 6 mg 군(n=4)에서 8.0 시간이었다(Table 3).

평균 C_{max} 는 두 용량군에서 모두 초회 투여시와 항정상태(day 7)에서 유사하였다. AUC_{0-12} 도 마찬가지로 두 용량군 모두에서 초회 투여시와 항정상태에서 유사하였으며, 평균 축적율($AUC_{\tau}(\text{day 7})/AUC_{0-12}(\text{day 1})$)은 평균 및 표준편차가 2 mg 군에서 1.20 ± 0.40 , 6 mg 군에서는 1.18 ± 0.52 로 유사하게 나타났다. 소실 반감기는 6 mg 투여군에서 초회 투여시(8.0 ± 2.0 h) 보다 항정상태(12.3 ± 5.3 h)에서 조금 더 길었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.61$)(Fig. 1). 또한 C_{max} , AUC_{0-12} , $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, $t_{1/2}$, % 변동율(fluctuation)과 축적율(accumulation ratio)은 용량군 및 남녀 간에 모두 유사하였다(data not shown).

고 찰

본 연구에서는 한국인에서 테가세로드의 2 mg

및 6 mg 정제 반복투여에 대한 안전성, 내약성 검토와 약동학적 특성을 파악하고자 하였다. 테가세로드는 관찰된 이상반응 양상과 안전성 평가 검사 결과를 종합적으로 판단하였을 때, 투여된 용량범위(하루 총 12 mg)내에서 안전하고, 내약성이 우수하다고 판단되었다. 수양성 변, 복통 및 복부 불편감 등의 소화기 계통의 장애가 가장 흔하였으나, 이는 시험약 자체의 치료 작용기전과 관련되어 있어서 환자에게 투여시에는 임상적으로 유의한 이상반응으로 작용하지 않을 것으로 예측된다.

테가세로드 투여시 항정상태의 약동학적 특성은 단회투여시의 약동학적 특성과 유사하였고, 반복투여시 약물의 유의한 체내 축적은 관찰되지 않았다. 반복투여 시작 후 3일만에 항정상태에 도달하였으며, 이는 소실 반감기가 12시간 가량으로 관찰된 결과와도 부합한다. 본 연구의 목적이 용량-약동학 파라미터 비례관계, 즉 약동학적 선형성을 입증하기 위함은 아니었지만, 선형성 검토 시 테가세로드의 용량을 2 mg에서 6 mg으로 3 배 증가시키에 따라 $C_{max,ss}$ 와 AUC_{τ} 는 각각 평균 4 배가량 증가함을 보였다. 그러나 약동학적 파라미터인 $C_{max,ss}$ 와 AUC_{τ} 의 피험자간 변이가 크다는 점과, 2 mg 군에서 낮은 농도 때문에 약동학 평가에 어려움이 있

Table 4. Comparison of dose and weight normalized pharmacokinetic parameters after multiple doses of tegaserod 6mg between healthy Korean and Caucasian subjects

	Koreans (n=12)	Caucasians (n=13)	Ratio (95% CI)	P-value
Body weight (kg)	60±9	65±7		
N-C _{max,ss} (ng/mL per mg/kg)	21.625±8.421	29.88±13.06	0.74 (0.50~1.09)	0.1419
N-AUC _τ (h·ng/mL per mg/kg)	77.63±28.25	102.67±43.32	0.74 (0.53~1.03)	0.0894

N-, dose and body weight normalized

Values are arithmetic mean ± standard deviation

Fig. 2. Comparison of dose and body weight(BW) normalized C_{max,ss}, AUC_τ after twice-daily multiple doses of tegaserod 6 mg among healthy Korean(n=12) and Caucasian subjects(n=13) (A=box-whisker plot of C_{max,ss}, B=scatter plot of C_{max,ss}, C=box-whisker plot of AUC_τ, D=scatter plot of AUC_τ). The *box edges* show the lower(25th) and upper(75th) quartiles, respectively. The *whiskers* extend from the 25th and 75th quartiles to the furthest data points still within a distance of 1.5 interquartile ranges from the 25th and 75th quartiles.

있음을 고려하면, 이러한 결과는 기존에 보고된 테가세로드의 선형적인 약동학적 특성에 부합한다고 평가할 수 있다.

본 연구의 결과를 본 연구와 같은 시험설계에 의해 수행된 백인을 대상으로 한 연구와 비교 검토 하였다. 테가세로드 6 mg 단위 및 반복투여의 약동학적 특성을 건강한 한국인($n=12$)과 백인($n=13$)에서 비교 하였을 때, 본 연구에 참여한 한국인 피험자들의 체중이 백인 피험자들에 비해 약 5 kg 적었으므로, 이를 감안하여 약동학적 파라미터(AUC_t , $C_{max,ss}$)를 용량과 체중으로 보정하여 비교하였고 Table 4와 Fig. 2에서와 같이 약동학적 파라미터가 두 인종 간에 유사함을 알 수 있었다^{5,10}.

이러한 유사성을 근거로 하여 외국에서 수행된 임상연구 결과에서 유효성과 안전성의 증거를 새로운 인구집단(지역)으로 외삽하는 가교(bridging)¹⁴를 한국에 적용해 볼 수 있다. ICH E5 가이드라인¹⁵에 따라 비교적 내적 및 외적 민족적 감수성이 작다고 판단되고 약동-약력 관계가 잘 정립 되어있는 약물의 경우에는 약동학 시험 결과를 가교를 위한 자료로 이용할 수 있다¹⁴. 본 연구도 이러한 관점에서 한국인을 대상으로 약동학적 평가를 위해 수행되었다.

테가세로드는 선형적인 약동학적 특성과 완만한 약력학 곡선, 약물 대사에 대하여 유전적 다형성을 보이지 않고, 다양한 경로로 제거, 배출 되므로¹¹ 민족에 따른 내인성 감수성 요인이 테가세로드의 약동학적 특성에 미치는 영향은 적을 것으로 판단된다. 또한 테가세로드가 위장관계 연동운동을 증가시키므로, 다른 약물의 흡수와 생체이용률에 영향을 미칠 것으로 생각되지만, 임상적으로 중요한 병용약물(dextromethorphan, theophylline, digoxin, oral contraceptives, warfarin)에 대한 상호작용시험에서 유의한 약동학 및 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다¹¹. 그리고 음식물에 대한 영향도 경미한 것으로 관찰 되어¹¹, 민족에 따른 외인성 감수성 요인에 의한 영향도 적을 것으로 판단된다.

따라서 테가세로드는 민족적 감수성이 낮은 약물이라고 판단 할 수 있다.

결론적으로 한국인에서의 테가세로드의 약동학적 특성은 기존에 보고된 외국의 결과와 유사하였으며 내약성의 측면에서도 투여용량 범위에서 좋은 내약성을 보였다. 이러한 유사성의 바탕 하에 민족적 감수성이 낮다고 판단된 테가세로드에 대한 안전성 및 유효성에 대한 기존의 외국 임상시험 자료를 가교를 통해 한국인에 대하여 외삽(extrapolation)할 수 있을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. Tegaserod (HTF 919): Clinical Pharmacology Pharmacokinetic Summary. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. International Registration Dossier Part IV Volume p.1, 2000
2. Nault B. HTF 919 (tegaserod): Investigator's brochure. 6th ed. Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland, 2000
3. Talley NJ. 5-hydroxytryptamine agonists and antagonists in the modulation of gastrointestinal motility and sensation: clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:273-89
4. Anderson JV, Coupe MO, Morris JA, Hodgson HJF, Bloom SR. Remission of symptoms in carcinoid syndrome with a new 5-hydroxytryptamine M receptor antagonist. *Br Med J* 1987;294:1129
5. Appel DS. A Randomized, Open-label, Two-phase, Five-period, Crossover Study to Evaluate the Dose Proportionality and Steady State Pharmacokinetics of SDZ HTF 919 in Healthy Subjects. Final Report Study HTFW 351. Novartis Pharmaceuticals Corporation, E.

Hanover, NJ, USA, 1999

6. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study of the safety and efficacy of SDZ HTF 919 in subjects with chronic functional constipation/constipation-prone irritable bowel syndrome associated with delayed colonic transit time. Final Study Report HTF B201, 1995
7. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple dose study to assess the safety and tolerability of three ascending dose levels of SDZ HTF 919 and placebo in subjects with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS). Final Study Report HTF B254, 1999
8. Appel DS, Horowitz A, McLeod J, Osborne S, Campestrini J. *An openlabel, single oral dose, parallel group study to evaluate the pharmacokinetics of SDZ HTF 919 in young and elderly healthy subjects matched for height, weight and sex. Final Report Study HTFW 355. Novartis Pharmaceuticals Corporation, E. Hanover, NJ, USA, 1999*
9. Appel DS, Horowitz A, Campestrini J, Osborne S, McLeod J. *The pharmacokinetics of the novel promotile drug, tegaserod are similar in healthy subjects male and female, elderly and young. Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(7):937-44
10. Appel DS, Hirschberg Y, Osborne S, Pomnier F, McLeod J. *Multiple-dose pharmacokinetics confirm no accumulation and dose proportionality of the novel promotile drug tegaserod (HTF 919). Eur J Clin Pharmacol* 2001;56(12):889-91
11. A Phase I, single & multiple oral dose clinical trial of HTF919 in healthy adult female Japanese volunteers. Novartis Pharmaceuticals, 2002
12. Malcom R, Thomas NT. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1996*
13. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Tripartite Guideline: *Good Clinical Practice: Consolidated Guideline, 1997*
14. 장인진, 이무송, 배균섭. *가교자료 생성을 위한 시험형태와 분석. 대한임상약리학회지* 2002; 10(2):204-7
15. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Tripartite Guideline: *Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data, 1998*