MDR1 C3435T 및 G2677T 유전적 다형성에 따른 Fexofenadine의 약동학 및 약력학적 분석

인제대학교 의과대학 약리학교실 및 약물유전체연구센터 부산백병원 임상약리센터

손지홍, 김태진, 이상섭, 유광현, 윤영란, 차인준, 신재국

=Abstract=

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fexofenadine in Relation to Genetic Polymorphism of MDR-1 C3435T/G2677T

Ji-Hong Shon, Tae-Jin Kim, Sang-Seop Lee, Kwang-Hyun Liu,
Young-Ran Yoon, In-Jun Cha, Jae-Gook Shin

Department of Pharmacology and Pharmacogenomics Research Center,
Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Background : Multi-drug resistance 1 (MDR1) gene encoded P-glycoprotein(Pgp) contributes to the disposition of many substrate drugs. Recently, many reports have been described for the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of MDR1 gene and their functional significances *in vitro* and *in vivo*. This study is to evaluate the effect of MDR1 C3435T/G2677T genetic polymorphism on the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of fexofenadine, a known Pgp substrate, in Korean healthy subjects.

Methods : Fifteen male subjects whose MDR1 C3435T/G2677T genotype was determined using polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method were enrolled (8 subjects with CC for 3435 and GG for 2677 ; 7 subjects with TT for 3435 and TT for 2677). After single oral dose of 120 mg fexofenadine, blood samples were serially drawn upto 24 hours. Histamine induced wheal and flare reaction test was also conducted for 3 hours after dosing to measure pharmacodynamic effect of fexofenadine. Concentrations of fexofenadine were analyzed with HPLC using fluorescence detector. Kinetic parameters were calculated by fitting the data to noncompartmental PK models using WinNonlin program.

Results : The plasma concentrations of fexofenadine were higher, especially in absorptive phase, in subjects with 3435T/2677T haplotype than those in subjects with 3435C/2677G wild haplotype. Although there was no significant difference of pharmacokinetic parameters between genotype groups, area under the plasma concentration from 0 to 6(AUC₀₋₆) showed significant differences between genotype groups($p<0.05$). The time course of wheal and flare suppression showed no statistical difference between genotype groups, but subjects with 3435T/2677T haplotype showed higher antihistamine effect than those with 3435C/2677G wild haplotype.

Conclusions : These results suggest that MDR1 C3435T/G2677T genetic polymorphism seem likely to be associated with fexofenadine disposition, implying that SNPs at 2677 and 3435 may have an effect on Pgp expression or activity in the intestinal epithelium.

Key Words : MDR1 C3435T/G2677T genetic polymorphism · Fexofenadine · Pharmacokinetics · Pharmacodynamics.

책임저자 : 신재국

소 속 : 인제대학교 의과대학 약리학교실 및 약물유전체센터

주 소 : 부산시 부산진구 개금동 633-165 (우편번호 514-735)

전 화 : 051) 890-6709 Fax : 051) 893-7761 E-mail : phshin@inje.ac.kr

서 론

다약제내성(multi drug resistance ; MDR1) 유전자에 의해서 발현되는 약물수송단백질인 P-glycoprotein(Pgp)은 암세포뿐 아니라, 정상조직세포 예를 들면 소장 상피세포, 신장 근위세뇨관세포, 간담도계 및 혈액-뇌 장벽의 표면 등에 존재하면서 기질약물들의 각 조직에서의 분포에 관여하게 된다¹⁻³⁾. Pgp의 기질약물로는 몇몇 항암제를 비롯하여 protease 저해제, 면역억제제, fluoroquinolones, quinidine, digoxin, fexofenadine 등이 소개되어 있으며, 이들 약물들의 흡수, 분포, 배설 등의 체내동태가 Pgp의 활성도에 의해서 조절된다^{4,5)}. 특히, 위장관 상피세포의 apical membrane에 분포하고 있는 Pgp는 흡수된 기질약물을 체외로 배출함으로써 이들 약물의 경구투여시 생체이용률(bioavailability)을 저하시키는 역할을 하게 된다⁶⁾. 한편, 위장관에서의 Pgp의 발현정도 및 활성도가 개체마다 다양하게 나타나는 것으로 알려져 있는데, 이는 기질약물의 경구 생체이용률의 개인간의 차이(interindividual variability)를 유발하는데 기여하게 된다⁷⁾. Pgp의 발현정도 및 활성도의 개인차를 유발하는 주요한 원인으로 최근에 다양한 MDR1 유전적 다형성(genetic polymorphism)에 대해서 소개되고 있다. 그 중 exon 26에 위치한 C3435T 전이(transition)의 경우, 그 기능적 중요성에 대해서 다양한 연구들이 있어 왔다. Hoffmeyer 등⁸⁾은 C3435T 유전적 변이와 관련하여 위장관의 Pgp 발현정도가 감소되어 있으며, 기질약물인 digoxin의 경구 생체이용률이 증가된다는 연구결과를 보고한 바 있다. 이와 더불어, exon 21의 G2677T 전이가 C3435T 유전적 변이와 강력하게 연관되어 있다는 것이 보고되면서, 두 유전적 변이와 관련한 유전적 다형성 및 표현형의 다양성에 대한 연구결과들이 다수 보고되었다^{9,10)}. 그러나, 여러 연구자들에 의해 시행된 MDR1 C3435T 또는

G2677T 유전적 변이와 연관한 기능적 차이, 즉 약물분포의 다양성 결과들의 비교에서 일관된 경향의 결론이 도출되지 않고 있으며, 그런 상반되거나 다양한 결과들이 나타나는 이유에 대한 원인 규명도 또한 명확하게 이루어지지 않고 있는 실정이다. 이런 MDR1 유전적 변이의 기능적 다양성 결과에 대한 논쟁에도 불구하고 약물분포 및 질병상태 유발에 대한 MDR1 C3435T/G2677T 유전적 변이의 연관성에 대한 고찰은 그 임상적 의미 측면에서 중요성이 크다고 할 수 있다.

Fexofenadine은 비교적 최근에 개발되어 광범위하게 사용되고 있는 항히스타민제로, 이전에 개발된 terfenadine의 활성대사물질이다. 기존의 항히스타민제들이 가지고 있는 졸음을 유발하는 중추신경계 부작용과 심장독성 효과가 크게 개선된 차세대 항히스타민제로 개발되었으며, 계절적 알레르기(seasonal allergy)를 비롯한 알레르기성 질환의 증상완화의 목적으로 사용이 승인된 약물로 그 임상적 사용이 증가하고 있다^{11,12)}. Fexofenadine은 Pgp의 대표적인 기질약물로 경구 투여시 위장관에서 일부가 흡수되지 않고 배설되며, 흡수된 약물은 인체 내에서 대사가 거의 일어나지 않고 대부분 담즙이나 뇨를 통해서 배설이 이루어진다^{13,14)}. 이런 체내분포의 특성을 이용하여 Pgp의 발현 및 활성도 연구 및 Pgp를 매개로 한 약물상호작용을 관찰하는 연구들에서 Pgp 기능 평가 기질약물로서 fexofenadine을 사용해오고 있다^{15,16)}.

이런 Pgp 기질약물로서 fexofenadine의 체내분포에도 MDR1 C3435T/G2677T 유전적 다형성의 영향이 나타날 것으로 기대할 수 있다. 그러나, fexofenadine의 분포양상에 대한 C3435T/G2677T 유전자 변이의 영향에 대한 앞선 몇몇 고찰에서는 digoxin의 체내동태에 대한 MDR1 C3435T 변이의 연관성 연구결과와는 상이한 경향의 결과들이 보고된 바 있어 이에 대한 더욱 명확한 고찰이 필요하다^{9,17)}.

본 연구에서는 MDR1의 C3435T/G2677T 유전형

이 규명된 다수의 한국인 피험자를 대상으로 fexofenadine의 약동학 및 약력학적 연구를 진행하여 MDR1 C3435T/G2677T 유전적 변이가 fexofenadine의 체내동태 및 그 약물효과에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

연구대상 및 방법

MDR1 유전자형 분석에 동의한 피험자를 대상으로 정맥혈을 이용하여 C3435T 및 C2677A/T의 유전자 변이를 확인한 후 정상유전자(3435CC/2677GG)를 가진거나 homozygous mutation(3435TT/2677TT)을 가진 피험자들 중 시험참가에 동의하고, 임상검사 및 문진에서 이상이 없는 것으로 확인된 15 명의 피험자를 대상으로 fexofenadine 1회 경구 투여하는 임상시험을 진행하였다. 본 임상시험은 부산 백병원 임상시험 심사위원회의 심의를 거친 후 시행하였으며, 피험자에게는 연구 내용 및 불편사항 등에 대한 충분한 설명을 하고 난 후, 서면 동의를 얻어 본 연구에 참여하도록 하였다.

1. MDR1 유전형 분석

MDR1 유전형 분석은 PCR-RFLP 방법을 이용하였다. 즉, MDR1 C3435T와 G2677T/A의 allele 변이를 규명하기 위해 각각에 알맞은 primer를 합성하여 PCR 기법으로 유전자 증폭을 실시하였고, 증폭산물을 제한효소로 반응시킨 후 돌연변이 유무를 확인하였다.

PCR 반응에 사용하는 primer는 allele의 변이에 따라 달리 제작하였다. 피험자들로부터 분리한 template DNA와 함께 10×PCR buffer, dNTP, 각 allele에 대한 특정 primer와 DNA polymerase를 혼합하여 반응시켰다. MDR1 C3435T allele 변이의 확인을 위한 PCR은 2 분간 94℃에서 denaturation시킨 후, 35 회 cycling 시켰는데 그 때의 조

건은 30 초간 94℃에서 denaturation, 30 초간 63℃에서 annealing, 30 분간 72℃에서 extension 시켰다. 그 후 5 분간 72℃에서 extension시켰다.

MDR1 G2677T/A allele 변이의 확인을 위해서는 PCR 반응을 2분간 94℃에서 denaturation시킨 후, 35회 cycling 시켰는데 그 때의 조건은 30초간 94℃에서 denaturation, 30 초간 58℃에서 annealing, 45초간 72℃에서 extension시켰다. 그 후 72℃에서 5분간 extension시켰다. 각각의 PCR 생성물은 agarose gel 에서 전기영동 후 생성된 DNA band를 확인하였다.

MDR1 C3435T allele 에 의해 생성된 DNA는 Sau3A1 제한효소에 반응시켰고, MDR1 G2677T/A allele의 변이중 G>T는 BamHI, G>A는 AfaI로 반응시켰다. 그러므로, 유전자형 결정을 위해 상기 PCR생성물에 각기 해당하는 제한효소를 가한 후 37℃ 에서 2시간 동안 반응시켜 PCR 생성물을 잘라서 반응 산물을 MDR1 C3435T allele은 3 % agarose gel에서 전기영동하여 유전자형을 확인하였고, MDR1 G2677T/A allele은 4% agarose gel에서 전기영동하였다.

2. Fexofenadine 약동학 및 약력학적 연구

MDR1 유전형 분석결과에 따라 C3435T 및 G2677T에 대한 정상유전자를 가진 8명과 3435TT/2677TT homozygous mutation을 보유한 7명의 피험자들을 대상으로 하였다. 지원자들의 평균 연령은 각각 22.8±2.4 세 및 22.1±0.7 세, 그리고 평균 체중은 각각 70.1±8.2 kg 및 69.9±8.6 kg으로 두 군간의 인구학적 정보에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 약물 투여 전 최소 일주일간 다른 약제를 복용하지 않도록 하였다.

1) Fexofenadine 투여 및 혈액 시료의 채취
약동학적 연구를 위하여 시험 전날 오후 8시 이

후 금식 한 피험자들에게 동일 용량 120 mg의 fexofenadine(Allegra[®], Handok /Aventis Pharma)을 오전 8시에 1회 200 ml의 물과 함께 경구로 복용하게 하였다. 이 때 피험자는 약물 복용 후 4시간 이내에는 음식물의 섭취를 금하였다. 또한 시험기간 중에는 물 이외의 어떤 종류의 음료수도 섭취를 금하였다. 채혈은 혈액 채취 당일 상완정맥 내에 거치한 식염수가 채워진 정맥도관(angio-catheter)을 통하여 경시적으로 약물투여 직전(0시간), 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 시간에 각각 10ml씩 취하였다.

채취한 혈액은 heparin 이 함유된 vacutainer 튜브에 넣어서 1000G에서 10분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 fexofenadine 농도 분석 시까지 -70℃에 냉동 보관하였다.

2) 혈장 fexofenadine 농도의 측정

혈장 fexofenadine은 Coutant 등¹⁸⁾의 방법을 일부 변경하여 HPLC로 측정하였으며, 이때의 HPLC system은 Gilson사의 307 pump, 7161 Rheodyne injector, Gilson사의 형광검출기(122-Fluorometer), 및 Lichrosorb RP-8 (250×4 mm, 10μm particle size, Merk사) 컬럼으로 구성하였다. 이동상(mobile phase)은 10mM potassium phosphate : acetonitrile (40:60, v/v)을 80% phosphoric acid로 pH 3.2로 맞추어 사용하였다. 이의 유속은 1.2 ml/min로 excitation 및 emission 파장은 각각 230 nm 및 280 nm에서 chromatogram을 검출하였다. 내부표준 물질인 diphenhydramine에 대한 fexofenadine의 peak 면적 비율로써 표준곡선을 구하여 농도를 산출하였다. 표준시약 50 ng/ml 와 500 ng/ml에서 각각의 일일 변이계수는 4.4% 와 6.1 %였다.

3) 약동학적 분석

약동학적 파라미터의 분석은 WinNonlin[®] 2.1 (Pharsight Co., CA, USA) 프로그램을 이용하여

noncompartment 분석법으로 분석하였다. Fexofenadine의 소실속도상수(elimination rate constant; β)은 혈장농도의 말단소실부 log 농도치를 회귀분석법에 의한 최소자승법을 이용하여 구하였으며, 말단소실부 반감기(half-life; $T_{1/2\beta}$)은 $0.693/\beta$ 관계식으로 산출하였다. 혈중농도 곡선하 면적(area under the plasma concentration time curve; $AUC_{0-\infty}$)은 linear /log-linear trapezoidal rule에 의해 산출하며 총 $AUC(AUC_{inf})$ 는 다음의 관계식으로 산출하였다: $AUC_{inf}=AUC_{0-t}+Ct/\beta$. 여기서 Ct는 마지막으로 측정된 혈장 약물농도를 말한다. 더불어 투여 후 6시간까지의 AUC 즉, AUC_{0-6hr} 도 산출하였다. 경구혈장청소율(oral clearance; CL/F)은 $Dose/AUC_{inf}$ 의 관계식으로, 항정상태 체내분포용적 (apparent volume of distribution; V_{dss}/F)은 다음의 관계식으로 구하였다: $V_{dss}/F=Dose \times AUMC/(AUC)^2$. 여기서 AUMC는 혈장일차모멘터곡선하 면적 (area under the first moment curve)을 말한다.

4) 약력학적 연구

상기의 약동학 연구와 더불어 MDR1 유전자 다형성에 따른 fexofenadine의 약력학적 변화, 즉 항히스타민 효능의 차이를 파악하기 위하여 fexofenadine의 투여 전 및 후 1, 2, 3 시간 째에 히스타민 피내주사 반응(histamine induced skin reaction test)을 실시하였다. 우선 약물투약 전 전막 수장 측에 히스타민 2μg (0.02mg/ml ICC)을 피내 주사하고 15분 뒤 주사부위의 wheal 및 flare 각각의 면적을 측정하였다. 투약 후도 상기 방법을 반복하여 투약에 따른 상기 반응의 변화를 관찰하여 MDR1 유전적 변이에 따른 fexofenadine의 약동학적 변화가 약력학적 효과의 차이를 유발하는 지를 평가하였다.

5) 약리유전학적 특성과 약동학 및 약력학적 파라미터와의 상관성 검증

각 피험자에서 얻어진 fexofenadine의 약동학 및

Fig. 1. Mean plasma concentration($\pm$ S.D) of fexofenadine after oral administration of a 120 mg single dose in wild type group(open symbol) and TT homozygous mutation group(closed symbol) of MDR1 C3435T/G2677T.

약력학적 경수는 MDR1 유전형에 따른 두 군에서 각각 평균 $\pm$ 표준편차(S.D.)로 나타내었다. MDR1 유전형에 따른 두 군간의 약동학 및 약력학적 차이는 Students t-test로 검정하였다. 본 연구결과로부터 $p < 0.05$ 일 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

연구 결과

MDR1 C3435T/G2677T 에 대한 정상유전자를 가진 8명의 정상 유전자군과 각각 TT homozygous mutation(이하 변이군)을 보유한 7명을 대상으로 시행한 fexofenadine 약동학 연구에서 120 mg fexofenadine 경구투여 후 시간에 따른 혈장약물농도 곡선은 Fig. 1과 같았다. 약물의 위장관에서 흡수기(absorptive phase)를 반영하는 투약 후 6시간 까지는 변이군의 fexofenadine 농도가 정상

유전자군에 비해 상대적으로 큰 것으로 나타났으나, 6시간 이후로는 약물농도의 차이가 관찰되지 않았다. 두 군에서 fexofenadine의 1회 경구 투여 후 fexofenadine의 농도곡선하면적(AUC_{0-24})은 정상 유전자군에서 3010 ± 454.1 ng/ml·hr 과 변이군에서 3671.7 ± 994.9 ng/ml·hr로 나타나, 변이군 피험자들에서 정상유전자군 피험자들에 비해 fexofenadine에 대한 체내 노출이 큰 것으로 나타났으나, 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나, 경구투약 후 위장관 흡수를 반영하는 AUC_{0-6} 의 경우 정상유전자군에 비해 변이군에서 유의하게 큰 것으로 나타났다(정상군: 1807.5 ± 346.6 ng/ml·hr vs 변이군: 2393.9 ± 620.8 ng/ml·hr, $p < 0.05$). 한편, 혈장최고농도(C_{max})는 변이군에서 648.8 ± 272.1 ng/ml로 정상유전자군의 468.2 ± 128.2 ng/ml 보다 상대적으로 큰 것으로 나타났으나, 유의한 차이는 보이지 않았다($p = 0.12$). 또한, 경구혈장정소율

Table 1. Pharmacokinetic parameters of fexofenadine after oral administration of 120 mg single dose in subjects whose MDR1 C3435T/G2677T genotype was determined.

C3435T/G2677T Genotype	CC/GG (n=8)	TT/TT (n=7)	p value
Tmax(hr)	3.1±1.4	2.1±1.0	0.09
Cmax (ng/ml)	468.2±128.2	648.8±272.1	0.12
t _{1/2} (hr)	5.3±1.2	4.6±1.3	0.34
CL/F (ml/hr/kg)	600.5±115.6	498.7±134.5	0.11
Vd/F (ml/kg)	4633.3±1527.1	3290.9±1109.2	0.08
AUC _{inf} (ng/ml·hr)	3010.0±454.1	3671.7±994.9	0.09
AUC _{6hr} (ng/ml·hr)	1807.5±346.6	2393.9±620.8	0.04

Tmax ; time to maximum plasma concentration, Cmax ; maximum plasma concentration, t_{1/2} ; terminal elimination half-life, CL/F ; oral clearance, Vdss/F ; apparent volume of distribution, AUC_{inf} ; area under the concentration time curve from zero to infinity, AUC_{6hr} ; AUC from zero to 6 hours

p value : Student t-test between MDR1 genotype

(CL/F) 및 분포용적(Vd/F)은 각각 변이군에서 정상유전자군에 비해 작은 것으로 나타났으나, 두 군간에 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 1).

한편, histamine 피내주사 반응검사에서 fexofenadine 투약 후 3시간 동안 wheal 및 flare의 크기를 측정된 결과, 투약 전 기저치에 대한 % 변화량에서 정상유전자군에 비해 변이군에서 histamine에 기인한 피부반응에 대한 억제능이 상대적으로 큰 것으로 나타났으나, 반응검사 시간별 군간 억제능 차이에 대한 통계적 검정에서는 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 2).

고 찰

MDR1 C3435T/G2677T 유전적 변이가 기질약물인 fexofenadine의 체내동태 및 그 약물반응에 미치는 영향을 평가하고자 한 본 연구에서 경구투여한 후 fexofenadine의 위장관 흡수기 때의 체내분포가 MDR1 C3435T/G2677T 유전적 변이와 연관성이 있는 것으로 나타났다. 혈장약물농도에서 fe-

xofenadine 투약 후 초기단계(6hr)에 두 유전자 군간의 농도 차이가 상대적으로 크게 나타났고(Fig 1), 이런 농도상의 결과는 약물의 위장관 흡수기(absorptive phase)를 반영하는 약동학적 경수인 AUC_{6hr}에서 두 유전자군 간의 값이 유의한 차이를 보였다(Table 1). MDR1 C3435T/G2677T 유전자형에 따른 fexofenadine 경구투여시 흡수과정에서의 차이는 경구혈장청소율(CI/F)과 체내 분포용적(Vdss/F)과 같은 약동학적 경수들에서도 통계적으로 유의하지는 않았지만 상대적으로 변이군에서 감소가 두드러지는 경향을 보였다(Table 1).

이런 결과는 앞선 Hoffmeyer 등⁸⁾의 연구에서 보고된 바 같이 MDR1 유전자 exon 26 위치의 C3435T 유전적 변이가 MDR1 유전자의 발현을 감소시켜 대표적 기질약물인 digoxin의 혈중농도를 상승시켰다는 결과에 상응하는 것으로, C3435T 유전적 변이와 더불어 강력히 연관되어 나타나는 G2677T 유전적 변이에 의해 위장관의 Pgp 발현이 감소되었거나, Pgp 단백질구조의 변화에 기인한 efflux 펌프의 기능이 저하되어 기질약물의 위장관

Fig. 2. Mean % change($\pm$ S.D) of histamine induced wheal (A) and flare (B) area to baseline after oral administration of 120mg fexofenadine single dose in wild type group (open symbol) and TT homozygous mutation group(closed symbol) of MDR1 C3435T/G2677T.

상피세포에서의 흡수가 증가하는 것에 기인한 결과라고 할 수 있다. 혈장최고농도(C_{max})는 변이군에서 평균치가 상대적으로 높게 나타났으나, 동일군내에서 개인차가 다소 크게 나타나 두 군간의 유의한 통계적 차이는 보이지 않았다. 반면, fexofenadine의 배설기를 반영하는 말단 소실부 반감기($t_{1/2}$)는 두 군간에 유사한 값을 보이는 것으로 나

타나 MDR1 C3435T/G2677T 유전적 변이가 fexofenadine 체내분포의 배설단계에서는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 이는 경구투여 후 fexofenadine에 대량으로 노출되는 위장관에서 Pgp 발현정도 및 활성도의 영향력이 흡수된 fexofenadine의 배설을 담당하는 담관계 및 신장세뇨관계에 발현된 Pgp의 영향력보다는 더욱 크게 나타나는 것이 원인이 됐을 것으로 사료된다.

한편, MDR1 C3435T와(또는) G2677T 유전적 변이군과 정상유전자를 보유한 피험자 간에 fexofenadine의 체내분포의 차이를 고찰한 타 연구들에서는 본 연구와는 다소 상반된 결과들을 보고한 바 있다. Kim 등⁹⁾의 연구에서는 C3435T 유전자와 G2677T 유전자간의 강력한 연관성을 확인하기는 하였으나, 유전자 변이군에 비해 정상유전자군에서 오히려 fexofenadine의 생체이용률이 증가되어 나타나는 것으로 보고하였다. 이는 MDR1 C3435T/G2677T 유전적 변이에 의해서 Pgp의 장기 내 약물배출수송 역할이 증가한다는 것을 반영하는 결과라고 할 수 있다. 한편, Drescher의¹⁷⁾ 백인종(caucasian)을 대상으로 한 연구에서 MDR1 C3435T/G2677T 유전적 변이가 fexofenadine의 체내동태에 어떠한 유의한 연관성도 보이지 않는 것으로 보고하였다. 본 연구와 기존의 두 보고를 비교할 때 서로 상반되는 결과라고 할 수 있으며, 이와 같은 MDR1 유전적 다형성에 따른 기질약물의 분포양상에서의 차이에 대한 상반되는 연구결과의 양상이 다른 Pgp 기질약물의 예에서도 유사한 형태로 보고된 바 있다¹⁹⁾. 특히, MDR1 유전적 다형성에 기인한 약물동태의 다양성 유발이 가지는 임상적 의미가 크다고 할 수 있는 치료안전역(therapeutic index)이 좁은 Pgp 기질약물인 digoxin²⁰⁻²²⁾과 cyclosporine^{23,24)}에 대해서는 그 체내 동태에 대한 C3435T 유전형의 중요성에 대해 현재까지도 논란이 되고 있다. 그러나, 이런 MDR1 C3435T/G2677T 유전적 다형성과 연관되어 나타나는 다양

한 결과 양상에 대해서는 그 명확한 원인기전이 규명되지 않고 있는 실정이다. 단, 몇 가지 원인에 대한 가능성을 제시할 수 있는데, 첫 번째로 각 연구 대상의 인종 및 노출된 환경적 요인의 차이를 고려할 때 상기와 같은 다양한 결과들이 나타날 수 있다는 것이다. 이미 알려진 대로 MDR1 유전자의 밝혀진 유전적 변이의 빈도는 인종간에 크게 차이를 나타내는 데^{9,25)}, 이를 고려할 때 상기 연구들에서 MDR1 유전자의 미확인 SNP를 비롯한 다양한 타 유전적 변이의 빈도 또한 인종간 또는 대상피험자군 간에 다르게 나타났을 것이라고 가정할 수 있다. 이런 원인에 의해 대상이 다른 연구 간에 일관되지 않은 결과를 초래할 수 있을 것으로 추측해 볼 수 있다. 더불어 각 장기에서의 Pgp 발현양상에 유전적 인자 이외에 식이 및 동시 복용 약물과 같은 다양한 환경적 인자의 영향이 큰 것으로 알려져 있는데^{26,27)}, 각기 상이한 노출 환경에 의해서 기저 Pgp 활성도가 다르게 나타날 것이고, 이런 기저 Pgp 활성도의 차이가 대상 집단이 다른 연구 간에 상반되는 연구결과를 야기할 수 있다는 것이다. 또 다른 중요한 원인으로 위장관을 비롯한 많은 장기들에서 Pgp 뿐 아니라 Multidrug Resistance Protein 1 (MRP1), Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 등과 같은 다양한 약물수송관련 단백질의 존재이다. 이런 수송체들은 Pgp와 유사한 기질특이성을 보이기도 하고, 동일한 기능저해제 및 발현유도제 등에 의해서 조절될 수 있다²⁸⁾. 특히, fexofenadine은 Pgp와 더불어 OATP의 기질약물으로써 그 체내분포에 OATP의 역할이 기대된다^{13,29)}. OATP는 위장관에서는 Pgp가 기질약물의 체외 이동에 관여하는 것과 반대로 오히려 체내 흡수에 기여하는 반면 간담도계에서는 Pgp와 동일한 방향, 즉 체외로 수송에 관여하게 되어 그 유전적 변이를 비롯한 다양한 조절인자에 기인한 활성도 변화가 fexofenadine의 체내분포 양상에 다양한 형태로 관여할 것으로 추측된다³⁰⁾. 이

와같이 OATP를 비롯한 다양한 약물수송체의 fexofenadine의 분포에 대한 영향력이 MDR1의 유전자변이에 따른 fexofenadine의 약동학적 분포의 차이를 관찰하는데 큰 혼란인자로 작용할 수 있을 것으로 여겨진다. 더불어 기존의 fexofenadine 약동학 연구들에서와 같이 본 연구에서도 fexofenadine 분포에 MDR1 C3435T/G2677T에 대한 동일 유전자군 내 피험자간에도 fexofenadine의 약동학적 분포양상의 다양성이 상당히 컸던 것이 관찰되었는데(Table 1), 이것 또한 Pgp의 발현 및 활성도에 영향을 미치는 앞선 다양한 인자들과 타 약물수송체의 영향력 등이 복합적으로 작용한 결과에 기인한 것으로 사료된다.

한편, MDR1 C3435T/G2677T 유전적 변이에 따른 fexofenadine 약력학, 즉 항히스타민 효과에 대한 영향 평가에서 변이군에서 정상유전자군과 비교해 검사 3시간 동안 항히스타민효과가 더욱 큰 경향을 보였으나, 통계적인 유의성은 확인할 수 없었다. 이는 MDR1 C3435T/G2677T 유전적 변이에 따른 두 군에서 약동학적 분포의 차이가 명확하지 않아서 약력학적 차이로 이어지지 못한 것으로 사료된다. 그러나, 이러한 결과로써 MDR1 C3435T/G2677T 유전적 변이에 따른 fexofenadine의 흡수기 분포양상의 차이가 항히스타민효과 및 약물에 의한 부작용 발생률의 차이에 일부 관여할 수 있을 것으로 보여지며, 나아가 MDR1 유전적 변이와 연관된 약물분포의 변화가 약물작용 및 이상반응 발생에 기여할 수 있을 것으로 판단된다.

본 연구에서는 기존의 MDR1 유전형과 fexofenadine 약동학적 분포의 다양성 연구에 제시된 결과와는 달리 MDR1 C3435T 및 G2677T 유전자 변이군에서 fexofenadine의 생체이용률이 증대되는 것으로 확인되었으며, 이는 일부 MDR1 C3435T 및 G2677T의 유전적 변이 관련 *in vitro* 및 *in vivo* 연구결과에 상응되는 결과로 MDR1 유전적 변이가 Pgp의 발현 또는 작용의 다양성에 기여하

는 것으로 사료된다. MDR1 C3435T 및 G2677T 유전자변이와 연관한 기질약물, 특히 fexofenadine 의 약동학적 분포의 다양성에 대한 명확한 규명을 위한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 2003년도 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의해 이루어진 것임. (03-PJ10-PG13-GD01-0002)

참 고 문 헌

- Pastan I, Gottesman M. Multiple-drug resistance in human cancer. *N Engl J Med.* 1987; 316:1388-93.
- Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84:7735-8.
- 최지하, 이민구. ABC 수송단백과 약물수송. 대한임상약리학회지 2003;11:80-90
- Kim RB. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug Metab Rev.* 2002;34:47-54.
- Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:59-98.
- Van Asperen J, Van Tellingen O, Beijnen JH. The pharmacological role of P-glycoprotein in the intestinal epithelium. *Pharmacol Res.* 1998;37:429-35.
- Doherty MM, Charman WN. The mucosa of the small intestine: how clinically relevant as an organ of drug metabolism?. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:235-53.
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphism of the human multi-drug resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *PNAS* 2000 97:7:3473-8.
- Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70:189-99.
- Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 297:1137-43.
- Markham A and Wagstaff AJ. Fexofenadine. *Drug* 1998;55:269-74.
- Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993;269:1532-6.
- Cvetkovic M, Leake B, Fromm MF, Wilkinson GR, Kim RB. OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. *Drug Metabolism and Disposition*, 1999;27:866-71.
- Lippert C, Ling J, Brown P, Burmest S, Eller M, Cheng L, Thompson R, Weir S. Mass balance and pharmacokinetics of MDL 16455A in healthy male volunteers. *Pharmacol Res* 1995;12:S390.
- Wang Z, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:414-20.
- Hamman MA, Bruce MA, Haehner-Daniels BD, Hall SD. The effect of rifampin administration on the disposition of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:114-21.
- Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, Hofmann U, Schwab M, Brinkmann U, Eichelbaum M, Fromm MF. MDR1 gene polymorphisms and

- disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53: 526-34.
18. Coutant JE, Westmark PA, Nardella PA, Walter SM, Okerholm RA. Determination of terfenadine and terfenadine acid metabolite in plasma using solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1991; 570:139-48.
19. Fromm MF. The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54:1295-310.
20. Gerloff T, Schaefer M, John A, Oselin K, Meisel C, Cascorbi I, Roots I. MDR1 genotypes do not influence the absorption of a single oral dose of 1 mg digoxin in healthy white males. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54: 610-6.
21. Verstuyft C, Schwab M, Schaeffeler E, Kerb R, Brinkmann U, Jaillon P, Funck-Brentano C, Becquemont L. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58:809-12.
22. Morita Y, Sakaeda T, Horinouchi M, Nakamura T, Kuroda K, Miki I, Yoshimura K, Sakai T, Shirasaka D, Tamura T, Aoyama N, Kasuga M, Okumura K. MDR1 genotype-related duodenal absorption rate of digoxin in healthy Japanese subjects. *Pharm Res.* 2003; 20:552-6.
23. Mai I, Stormer E, Goldammer M, John A, Kruger H, Budde K, Roots I. MDR1 haplotypes do not affect the steady-state pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:1101-7.
24. Bonhomme-Faivre L, Devocelle A, Saliba F, Chatled S, Maccario J, Farinotti R, Picard V. MDR-1 C3435T polymorphism influences cyclosporine a dose requirement in liver-transplant recipients. *Transplantation.* 2004;78: 21-5.
25. Arneyaw MM, Regateiro F, Li T, Liu X, Tariq M, Mobarek A, Thornton N, Folayan GO, Githang'a J, Indalo A, Ofori-Adjei D, Price-Evans DA, McLeod HL. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics.* 2001;11:217-21.
26. Darbar D, Fromm MF, Dell'Orto S, Kim RB, Kroemer HK, Eichelbaum M, Roden DM. Modulation by dietary salt of verapamil disposition in humans. *Circulation.* 1998;98: 2702-8.
27. Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB, Roden DM. Fexofenadine bioavailability modulated by dietary salt. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;69:23.
28. Chan LM, Lowes S, Hirst BH. The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability. *Eur J Pharm Sci.* 2004 ;21:25-51.
29. Kullak-Ublick GA, Ismail MG, Stieger B, Landmann L, Huber R, Pizzagalli F, Fattinger K, Meier PJ, Hagenbuch B. Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver. *Gastroenterology.* 2001;120:525-33.
30. Tannergren C, Petri N, Knutson L, Hedeland M, Bondesson U, Lennernas H. Multiple transport mechanisms involved in the intestinal absorption and first-pass extraction of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74:423-36.