건강한 자원자에서 Ibandronate의 약동학 및 약력학적 특성에 관한 연구

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

태유미, 임경수, 김정렬, 김재우, 김보형, 정재용, 조주연, 유경상, 장인진, 신상구

=Abstract=

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Ibandronate in Healthy Subjects

Yu-Mi Tae, Kyoung Soo Lim, Jung-Ryul Kim, JaeWoo Kim, Bo-Hyung Kim, Jae-Yong Chung,
Joo-Youn Cho, Kyung-Sang Yu, In-Jin Jang, Sang-Goo Shin

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Unit,
Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, Korea

Background: Ibandronate is a nitrogen-containing bisphosphonate and used for the treatment of hypercalcemia of malignancy and postmenopausal osteoporosis as a potent inhibitor of osteoclast-mediated bone resorption. This study was performed to evaluate pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) characteristics of ibandronate after a single intravenous (iv) infusion in healthy subjects.

Methods: The study was conducted as a double blinded, randomized, placebo controlled, parallel group study in twenty-six healthy Korean subjects (13 males and 13 females). Subjects were randomized into one of three treatment groups of 2 mg, 6 mg, or placebo, with 10, 10, and 6 subjects in each group, respectively. Blood and urine samples for PK assessments were collected till 24 hours after the start of a 60 minute iv infusion. For PD assessments, CTX (Type I Collagen-linked C-telopeptide) and NTX (Type I Collagen-linked N-telopeptide) were measured in both serum and urine until 4 days after the infusion.

Results: The area under the concentration-time curves from time zero to infinity ($AUC_{0-\infty}$) were 333.4 ± 46.0 (Mean $\pm$ SD) ng·h/mL for the 2 mg group, and 939.1 ± 267.1 ng·h/mL for the 6 mg group. The values of mean clearance were 6.1 L/h and 6.9 L/h in the 2 mg and 6 mg group, respectively. Four days after the infusion, urinary CTX was decreased by 71.5% (2 mg) and 93.5% (6 mg group) from baseline (both $P < .001$). Other PD parameters were also significantly decreased in active treatment groups compared with the placebo group.

Conclusions: Pharmacokinetic parameters exhibited linear properties regarding dose. Pharmacodynamic parameters as markers of bone turnover were significantly decreased from baseline in the active treatment groups.

Key words: Ibandronate, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic

* 본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비 (06-2004-173) 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자: 장인진

소속: 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

주소: 서울시 종로구 연건동 28 (110-744) 전화번호: 02-740-8290, 팩스: 02-745-7996, E-mail: ijjang@snu.ac.kr

서 론

악성종양으로 인한 고칼슘혈증(hypercalcemia of malignancy)은 유방암, 편평세포암, 다발성 골수종 등 광범위 전이암환자에서 주로 발생하는 대사성 합병증으로 암환자의 약 35%가 질병 진행 중 경험하게 되며^{1,2)}, 식욕부진, 다뇨, 탈수, 부정맥, 심장마비 등의 증상이 나타나, 치료하지 않을 경우 혼수 및 사망에 이르게 된다³⁾. 비스포스포네이트(bisphosphonates)는 내인성 피로인산염(pyrophosphate)의 유사체로 골흡수를 억제하여 악성종양으로 인한 고칼슘혈증, 골다공증의 치료에 사용된다⁴⁾. 비스포스포네이트는 인(P)-탄소(C)-인(P) 뼈대 및 뼈대의 중간 탄소에 골무기질에 대한 결합친화성과 골흡수 억제작용의 효능을 결정하는 두 개의 결사슬을 기본구조로 가지고 있으며⁴⁾, 뼈의 수산화인회석과 결합하여 오랜 기간 뼈 안에 존재하다가 파골세포에 의해 골흡수가 진행되는 동안 뼈에서 유리되어 파골세포 내로 들어가 세포사멸을 유발한다⁵⁾.

Ibandronate (3-[N-methyl-N-pentyl] amino-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonic acid, monosodium salt, monohydrate)는 P-C-P 뼈대 구조의 중간탄소에 결사슬로 tertiary nitrogen group과 hydroxyl group을 포함하고 있으며, mevalonate 경로의 farnesyl pyrophosphate synthase를 차단하여 farnesylpyrophosphate 및 geranylgeranylpyrophosphate와 같은 isoprenoid lipid의 합성을 저해함으로써 파골세포의 사멸을 유발하여 골흡수 억제작용을 나타낸다⁶⁻⁷⁾. Ibandronate는 경구투여시, 생체이용률이 약 0.68%로 다른 비스포스포네이트 제제와 유사하게 매우 낮으며 음식물과 함께 투여하는 경우 흡수가 더욱 감소하기 때문에, 반드시 공복에 투여해야 하며, 투여 후 30분 이상 상체를 세운 자세로 유지

해야 하는 복용상의 불편함 및 복통, 오심, 소화 불량, 부식성 식도염 등의 위장관계 부작용이 발생하는 문제가 있다⁸⁾. 이러한 경구투여시의 단점을 극복하고 약물의 생체이용률을 증가시키기 위하여 비스포스포네이트의 정맥주사제제가 개발되었고, 다른 비스포스포네이트 제제인 alendronate, residronate보다 각각 10배, 2배 낮은 용량에서 비슷하게 골흡수를 저해하는 높은 효력(potency)을 보이는⁹⁾ ibandronate 또한 주사제제로 개발되어 서양에서는 이미 악성종양으로 인한 고칼슘혈증 및 골다공증 치료에 사용되고 있다^{7,10)}. 서양에서 이미 허가를 받아 사용되고 있는 약물이라도 한국인 환자에게 적용하기 위해서는 한국인을 대상으로 한 연구를 통하여 약물의 약동학 및 약력학적 특성, 임상적 안전성 및 유효성 등을 파악함으로써 인종간에 차이가 있을 가능성을 확인해보는 과정이 필요할 수 있다¹¹⁾. 따라서 본 연구에서는 건강한 한국인 성인남녀 자원자에게 2 mg 및 6 mg ibandronate를 지속정맥주입(intravenous infusion)한 후 용량에 따른 약동학 및 약력학적 특성을 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 병력조사, 신체검진, 혈액학검사, 혈액응고검사, 혈액화학검사, 소변검사, 12-lead 심전도 등을 통하여 본 연구에 적합하다고 판단된 건강한 성인 자원자 중, 연구기간 동안과 연구종료 후 3주간 적합한 피임법을 사용할 것에 동의한 남녀 각 13명씩 총 26명을 대상으로 하였다. 피험자 모두 본 연구에 자의로 참여를 결정하고 서면 동의하였으며, 본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회(institutional review board,

IRB)의 심의를 거쳐 수행되었다.

2. 연구설계

본 연구는 양측눈가림(double-blind), 무작위배정(randomized), 위약대조(placebo controlled), 평행군설계(parallel group design)로 진행하였다. Ibandronate는 정맥투여시 서양인에서 0.5-6.0 mg/day의 용량범위에서 안전하고 효과적이며⁷⁾, 0.25-2.0 mg/day 용량범위에서 서양인과 일본인 사이에 유의한 인종 차이가 없었던 기존 연구결과를 참고하여¹²⁾, 한국인에서의 시험약의 용량을 2 mg, 6 mg으로 설정하였다. 수액자동주입장치(infusion pump)를 이용하여 각 피험자에게 희석된 약물을 일정한 속도로 60분간 투여하였다. 시험약 투여 후 4시간 동안은 금식하도록 하였으며, 연구기간동안 문진, 신체검사 및 피험자의 자발적인 보고를 통해 유해사례를 모니터링하였다.

약동학적 특성 검토를 위하여 투약직전 대조 혈액 20 mL 및 투약 시작 후 0.33, 0.67, 1, 1.17, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 시간에 매 시점마다 5 mL씩 채혈하였다. 채취한 혈액은 즉시 혈청분리관(serum separator tube)에 넣어 얼음통에 일시적으로 보관하였다. 이 후 30분 이내에 원심분리하였고, 혈청시료를 취하여 보관용 polypropylene 시험관에 담아 분석시까지 -20℃에 냉동 보관하였다. 약동학분석을 위하여 투약 24시간 전부터 투약 직전까지 blank urine을 채취하였고, 투약시작시점을 기준(0)으로 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 시간에 뇨를 수집하였다. 각각의 시간 간격에 모은 뇨의 부피를 기록한 후 매 검체에서 3 mL씩을 채취하여 polypropylene 시험관에 담아 분석시까지 -20℃에 냉동 보관하였다. 약력학분석을 위하여 시험약 투여직전 및 투약 후 24, 48, 72 시간에 채혈하였고, 투약 전

날 및 1d, 2d, 3d, 4d 아침에 일어난 후 두 번째 뇨를 수집하였다.

3. 농도측정방법

혈청 및 뇨중의 약물농도 분석은 독립적인 분석기관(각각 MDS Pharma Services Switzerland, CH-8320 Fehraltorf, Switzerland 및 AAI Deutschland GmbH & Co. KG, D-89231 Neu-Ulm, Germany)에서 시행되었다. 혈청 시료로부터 ibandronate의 농도분석은 enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA)를 이용하였다. 바이오틴(biotin)을 부착한 항체를 streptavidin으로 코팅한 microtitration plate와 결합시켜 배양(incubation)한 후, 과량의 바이오틴이 부착된 항체를 세척(washing)하여 제거하였다. 여기에 혈청시료를 가하여 배양한 후 비스포스포네이트-peroxidase (POD) conjugate를 첨가하고 tetra-methylbenzidine (TMB)를 가한 다음 450 nm에서 흡광도를 측정했다. 표준검량선은 25-1600 pg/mL 범위로 작성하였고 개별피험자 각각의 혈청농도의 정량한계는 50 pg/mL, 1:2로 희석한 microcoat 혈청을 사용한 경우 정량한계는 100 pg/mL였다. 변이계수 (coefficient of variance, CV)로 표시한 분석의 정밀도는 5.9%~6.4%였고, 분석의 평균 정확도는 94.2%~101%였다. 뇨 검체는 gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)를 사용하여 분석하였다. 검체에 KH_2PO_4 를 가하여 침전시킨 후 이온교환 고체상(ion exchange solid phase)추출로 분석시료를 얻었다. 내부표준물질(internal standard, IS)로 D_3 -ibandronate를 사용하였으며, supercowax 컬럼(0.25 μm , 30 m $\times$ 0.25 mm)에서 반응기체(reactant gas)로 암모니아(ammonia)를, 이동상으로 헬륨(helium)을 사용하여 분석을 수행하였다. 질

량분석기(mass spectrometer)는 화학적 이온화법(chemical ionization mode, positive ion)을 이용하였고, 정량한계는 2.50 ng/mL, 분석의 정밀도는 3.6%~ 7.9%, 정확도는 101%~112%였다.

4. 약동학적 특성

약동학적 분석 시 채혈 시각은 각 피험자의 실제 채혈 시각을 사용하여 분석하였다. Ibandronate 2 mg과 6 mg 투여 후 평균혈중농도의 값은 로그-선형(log-linear) 형태의 혈중농도-시간 곡선의 그래프로 나타났다. 투약 후 ibandronate의 혈중 및 뇨중 농도로부터 비구획법(non-compartmental methods)에 의하여 최고 혈중농도 도달시간(time to maximum observed serum ibandronate concentration, T_{max}), 최고혈중농도(maximum observed serum ibandronate concentration, C_{max}), 단위투여 후 무한대 시간까지 외삽하여 계산한 혈중농도-시간 곡선하 면적(area under the serum ibandronate concentration-time curve, $AUC_{0-\infty}$)과 같은 약동학적 파라미터를 분석하였다. C_{max} 와 T_{max} 는 실제 측정된 값을 사용하였다. 혈중농도-시간 곡선의 로그-선형 그림의 최종소실기(terminal elimination phase)에서 C_{max} 이후 농도 중 정량한계 이상의 마지막 농도(C_{last}) 측정치를 포함한 최소 3개의 점을 사용하여, 혈중농도의 역수로 가중치(weight)를 준 후 선형 회귀 분석법(linear regression)에 의해 ibandronate의 보정된 결정계수(adjusted r^2) 값이 최대가 되도록 직선화하여 최종 소실속도상수(terminal elimination rate constant, λ_z)를 구하였고, 그로부터 최종 소실반감기(terminal elimination half-life, $t_{1/2}$)를 산출하였다. $AUC_{0-\infty}$ 는 측정이 가능한 마지막 채혈시점까지의 혈중농도-시간 곡선하 면적 (AUC_{last})

과, C_{last} 를 소실속도상수(λ_z)로 나눈 값을 더하여 구하였다($AUC_{0-\infty} = AUC_{last} + C_{last} / \lambda_z$). AUC_{last} 는 T_{max} 이전에는 사다리꼴 구적(trapezoidal rule)으로 T_{max} 이후부터 측정이 가능한 마지막 채혈시점까지는 로그(log) 사다리꼴 구적으로 계산하였다. 용량증가에 따른 약동학 파라미터 변화의 선형성을 파악하기 위하여 $AUC_{0-\infty}$ 와 C_{max} 를 투여용량으로 보정하여 비교하였다. 약물의 신장소율(renal clearance of drug, CL_R)은 뇨로 배설되는 누적량(cumulative amount of drug excreted in urine, A_e)을 $AUC_{0-\infty}$ 로 나누어 구했고, 투약 후 뇨로 배설되는 약물의 분획(fraction of drug excreted unchanged in urine, f_e)은 A_e 을 투여용량으로 나누어 구했다.

5. 약력학적 특성

약력학적 특성을 평가하기 위하여 혈청 및 뇨에서 CTX (type I Collagen-linked C-telopeptide)와 NTX (type I Collagen-linked N-telopeptide)를, 혈청에서 BAP (bone alkaline phosphatase)를 측정하였다. 약력학 파라미터의 경우 기저치로부터의 변화율(change from baseline, %)을 구하여 시간에 따른 변화 양상을 분석하였다. Urinary CTX 및 NTX는 ibandronate 투약 24시간 전(-1d)과 1d, 2d, 3d, 4d의 아침에 일어난 후 두 번째로 받은 뇨(각각 투약 시작시각을 기준으로 2, 26, 50, 74 시간 후에 수집)로부터 측정하였고, serum CTX, NTX, BAP는 시험약 투약직전(1d 0h) 및 투약 후 24, 48, 72 시간에 채혈하여 측정하였다.

6. 통계분석방법

통계분석은 SPSS 12.0 (SPSS Korea, Seoul,

Korea) 소프트웨어를 사용하였다. $AUC_{0-\infty}$, C_{max} 등의 약동학 파라미터를 기술통계학적으로 분석하였고, 투여용량에 따른 약동학적 선형성을 검정하기 위하여 투여용량으로 보정한 $AUC_{0-\infty}$ 와 C_{max} 를 로그변환후 용량인자를 포함하여 유의수준 0.05에서 분산분석(analysis of variance,

ANOVA)을 시행하였다. CTX, NTX 등의 약력학 파라미터의 경우 투약 전후 시간에 따른 변화 양상의 투여군간 차이를 반복측정 분산분석(repeated measures ANOVA)을 적용하여 분석하였다.

Table 1. Demographic characteristics of the 26 subjects

			Placebo (n=6)	Ibandronate 2 mg (n=10)	Ibandronate 6 mg (n=10)	P value*
Male (n=13)	Age	(years)	26.0 ± 4.4	25.8 ± 3.8	25.6 ± 1.8	0.80
	Height	(cm)	174.0 ± 3.6	178.0 ± 1.2	176.0 ± 5.4	0.30
	Weight	(kg)	78.5 ± 5.9	75.7 ± 8.9	81.8 ± 8.0	0.47
Female (n=13)	Age	(years)	21.3 ± 2.5	21.2 ± 2.7	24.8 ± 4.3	0.23
	Height	(cm)	159.3 ± 8.3	165.2 ± 5.0	162.8 ± 4.1	0.41
	Weight	(kg)	55.9 ± 6.4	56.0 ± 5.8	54.8 ± 2.4	0.84

Values are presented as mean ± SD*

Kruskal-Wallis test

Fig. 1. Mean serum concentration-time profiles of ibandronate after single intravenous infusion to subjects. Bars represent standard deviations.

결 과

총 26명의 피험자를 위약, ibandronate 2 mg, ibandronate 6 mg 투여군에 각각 6명, 10명, 10명씩 배정하였다. 위약 투여군은 남녀 각 3명씩 6명으로, ibandronate 2 mg 및 6 mg 투여군은 남녀 각 5명씩 10명으로 하여 연구를 수행하였다. 남녀로 구분하여 분석한 세 군간의 연령, 신장, 체중은 통계적으로 유의한 차이가 없었다

(Table 1).

Ibandronate 2 mg 및 6 mg 용량군에서 약물을 정맥주입하는 60분 동안 ibandronate의 평균 혈청농도가 점차 증가하였고, 주입이 종료된 직후부터 농도가 감소하였다(Fig. 1). 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 두 용량군에서 모두 주입 종료 시간인 투약 시작 후 1 시간이었다. C_{max} 는 ibandronate 2 mg 용량군에서 150.5 ± 23.0 ng/mL (평균 $\pm$ 표준편차), 6 mg 용량군에서

Table 2. Pharmacokinetic parameters of ibandronate 2 mg and 6 mg treatment groups

Parameter	Ibandronate 2 mg (n=10)			Ibandronate 6 mg (n=10)		
	Mean	SD	CV (%)	Mean	SD	CV (%)
C_{max} (ng/mL)	150.5	23.0	15.3	413.5	97.2	23.5
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	333.4	46.0	13.8	939.1	267.1	28.4
$t_{1/2}$ (h)	10.0	1.0	9.6	8.9	1.2	13.5
V_{ss} (L)	29.6	5.9	20.0	30.9	9.4	30.4
fe	0.62	0.17	26.8	0.69	0.13	19.0
T_{max}^* (h)	1.0 [0.67 - 1.0]			1.0 [0.67 - 1.02]		

* T_{max} : median [min - max]

Table 3. Type I Collagen-linked C-telopeptide (CTX) and type I Collagen-linked N-telopeptide (NTX) levels in urine

Time (day)	Urinary CTX				Urinary NTX			
	Placebo	Ibandronate 2 mg	Ibandronate 6 mg	P value [†]	Placebo	Ibandronate 2 mg	Ibandronate 6 mg	P value [†]
-1 d	231.0 $\pm$ 104.7	222.5 $\pm$ 64.9	245.0 $\pm$ 147.8	-	35.8 $\pm$ 7.6	40.7 $\pm$ 15.1	41.7 $\pm$ 15.3	-
1 d [‡]	248.9 $\pm$ 46.4	299.5 $\pm$ 105.6	280.6 $\pm$ 154.2	0.203	27.2 $\pm$ 10.9	47.9 $\pm$ 19.8	46.4 $\pm$ 20.8	0.904
2 d	199.2 $\pm$ 51.8	134.0 $\pm$ 66.6	59.1 $\pm$ 39.0	<0.0001	34.3 $\pm$ 7.4	29.4 $\pm$ 14.0	20.5 $\pm$ 7.5	0.005
3 d	187.7 $\pm$ 61.1	61.9 $\pm$ 65.9	12.9 $\pm$ 6.5	<0.0001	41.0 $\pm$ 11.8	23.3 $\pm$ 12.2	15.1 $\pm$ 5.0	<0.001
4 d	203.6 $\pm$ 76.3	66.0 $\pm$ 87.4	12.6 $\pm$ 6.9	<0.0001	36.7 $\pm$ 12.3	20.7 $\pm$ 10.2	13.8 $\pm$ 5.0	<0.0001
P value [*]	-	0.009	<0.0001	-	-	0.457	0.023	-

Values are presented as mean $\pm$ SD.

* Results were analyzed with repeated measures analysis of variance (ANOVA) comparing active treatment groups with placebo group considering time.

† Results were analyzed with repeated measures ANOVA comparing postdose values with -1 d considering treatment.

‡ Urine samples for pharmacodynamic assessment were collected prior to start of infusion in 4 subjects in 1 d, so these data were not used for all analyses. Ibandronate 2 mg group: n=8, 6 mg group: n=9 and placebo group: n=5. The other time points were analyzed with ibandronate 2 mg group: n=10, 6 mg group: n=10 and placebo group: n=6.

Normal range of urinary CTX is 49-463 μ g/mmol creatinine for male and 34-1035 μ g/mmol creatinine for female.

Normal range of urinary NTX is 21-83 nM BCE /mM creatinine for both male and female.

Fig. 2. Mean urinary type I Collagen-linked C-telopeptide change from baseline-time profiles after single intravenous infusion to subjects. Bars represent standard deviations.

413.5 ± 97.2 ng/mL였고, $AUC_{0-\infty}$ 는 2 mg 용량군에서 333.1 ± 46.0 ng·h/mL, 6 mg 용량군에서 939.1 ± 267.1 ng·h/mL였다. 청소율은 2 mg과 6 mg 용량군별로 각각 평균 6.1 L/h, 6.9 L/h였고, 신장소율은 3.8 L/h, 4.6 L/h, 요중배출분획(fe)은 0.62, 0.69였다. 최종 소실반감기($t_{1/2}$)는 2 mg 용량군에서 평균 9.9 시간, 6 mg 용량군에서 평균 8.9 시간이었다. 항정상태에서의 분포용적(V_{ss})의 평균값은 2 mg 용량군에서 29.4 L, 6 mg 용량군에서 30.9 L였다(Table 2). 체중으로 보정한 약동학 파라미터의 성별에 따른 차이는 없었다(데이터는 나타내지 않음). 용량증가에 따른 약동학 파라미터의 선형성 여부를 평가하기 위해, C_{max} 와 $AUC_{0-\infty}$ 를 용량 보정하여 로그

변환한 후 유의수준 0.05에서 분산분석을 시행한 결과, 각각의 P value가 0.496, 0.545로 두 용량군간 차이를 보이지 않았다.

약력학 평가변수인 urinary CTX의 기저치와 4d의 값을 비교한 결과 2 mg 용량군은 222.5 ± 64.9 µg/mmol creatinine에서 66.0 ± 87.4 µg/mmol creatinine으로 71.5% 감소하였고, 6 mg 용량군은 245.0 ± 147.8 µg/mmol creatinine에서 12.6 ± 6.9 µg/mmol creatinine으로 93.5% 감소하였다(Table 3, Fig. 2). Urinary CTX의 변화 정도를 기저치에 대한 %로 비교했을 때, ibandronate 2 mg 및 6 mg 투여군은 1d를 제외한 나머지 시기에서 모두 위약 투여군에 비해 통계적으로 의미있는 감소 양상을 보였다($P <$

Table 4. Type I Collagen-linked C-telopeptide (CTX), type I Collagen-linked N-telopeptide (NTX), and bone alkaline phosphatase (BAP) levels in serum

Time (day)	Serum CTX			Serum NTX			Serum BAP		
	Placebo	Ibandronate 2 mg	Ibandronate 6 mg	Placebo	Ibandronate 2 mg	Ibandronate 6 mg	Placebo	Ibandronate 2 mg	Ibandronate 6 mg
1d	0.47 ± 0.10	0.54 ± 0.14	0.50 ± 0.25	14.9 ± 1.2	20.6 ± 5.7	20.5 ± 5.8	21.9 ± 5.1	23.6 ± 5.3	22.9 ± 5.7
2d	0.47 ± 0.12	0.28 ± 0.11	0.18 ± 0.10	14.8 ± 1.1	15.7 ± 4.5	14.5 ± 3.7	20.6 ± 5.3	22.7 ± 4.6	23.0 ± 6.1
3d	0.46 ± 0.11	0.13 ± 0.05	0.08 ± 0.03	15.0 ± 1.4	12.3 ± 3.5	11.3 ± 2.9	21.2 ± 4.8	23.2 ± 4.4	24.0 ± 6.5
4d	0.45 ± 0.14	0.12 ± 0.04	0.07 ± 0.03	15.5 ± 2.5	10.7 ± 2.3	10.6 ± 3.2	22.1 ± 5.4	23.5 ± 4.6	23.3 ± 6.0
<i>P</i> value*	—	<0.0001	<0.0001	—	0.961	0.625	—	0.299	0.272

Values are presented as mean ± SD.

Ibandronate 2 mg group: n=10, 6 mg group: n=10 and placebo group: n=6.

* Results were analyzed with repeated measures analysis of variance (ANOVA) comparing active treatment groups with placebo group considering time.

Normal range of serum CTX is < 0.584 ng/mL for male and < 0.573 ng/mL for female.

Normal range of serum NTX is 5.4–24.2 nM BCE/L for male and 6.2–19 nM BCE/L for female.

Normal range of serum BAP is 15–41.3 U/L for male and 11.6–29.6 U/L for female.

0.0001). Ibandronate 2 mg과 6 mg 용량군을 비교해 보았을 때, 6 mg 용량군에서 평균적으로 보다 많이 감소하는 경향을 보였으나, 투약 후 2d ($P = 0.011$)를 제외하고 통계적인 차이를 나타내지 않았다. Urinary NTX의 4d 값은 기저치에 비하여 2 mg 용량군에서 49%, 6 mg 용량군에서 67% 감소하였다.

약물투여 72시간 후에 측정된 serum CTX의 값은 기저치에 비해 2 mg 용량군에서 78%, 6 mg 용량군에서 86% 감소하였다(Table 4). Ibandronate 투여 72시간 후의 serum NTX도 2 mg과 6 mg 용량군에서 기저치보다 약 50% 감소한 값을 보였다. Serum BAP는 투여군 및 시간에 따른 차이가 없이 모두 참고치 범위 내에서 변화하였다. 위약투여군의 경우 모든 약력학적 파라미터가 시간에 따른 변화를 보이지 않았다.

연구기간 중, 23명의 피험자에서 총 56건의 유해사례가 발생하였다. 이 중 위약을 투여받은 피험자를 제외하면 18명의 피험자에서 43건의 유

해사례가 발생하였다. 유해사례의 증상 및 징후는 근골격계 통증이 22건으로 가장 많았으나 이것은 시험약의 작용기전상 예상할 수 있는 것이었다. 그밖에 두통 5건, 냉증(feeling cold) 4건, 목부위통증 4건, 열감 3건, 안면홍조 2건, 졸립 2건, 흉부불편감 2건 등이 발생하였다. 이들은 모두 경증의 중증도를 보였으며, 대부분은 치료없이 자발적으로 소실되었고, 용량군에 따른 유해사례 발생빈도에 있어 통계적으로 유의한 경향은 보이지 않았다.

고 찰

서양에서 이미 ibandronate의 정맥주사(iv injection)제제에 대한 안전성과 유효성이 확인되어 악성종양으로 인한 고칼슘혈증 치료에 효과적으로 사용되고 있다^{10, 13-15}. 한국인에게 본 약품을 사용하기 위해서는 한국인을 대상으로 약물의 유효성과 안전성을 확인하는 과정이 필요하며 그 과정의 하나로 건강한 성인에서 약물의

생체내 동태를 파악하는 것이 필요할 수 있다¹¹⁾.

Ibandronate는 cytochrome P450 등의 약물 대사 효소에 친화성이 없어 이들 효소에 대한 경쟁적 결합이나 생체내 변환(biotransformation)을 통한 약물 상호작용의 가능성이 거의 없다⁷⁾. 약물의 약동학 및 약력학에 있어서 민족간 차이는 주로 대사 효소의 유전적 다형성에 기인하는 경우가 많은데, 대사를 거치지 않는 ibandronate의 경우 민족적 감수성이 낮은 약물로 간주된다¹⁶⁾. 서양인을 대상으로 한 많은 연구결과 ibandronate의 안전성과 유효성, 약동학 및 약력학적 특성, 내약성 및 독성에 관한 약물의 정보가 축적되어 있다^{7-8,12)}. 최근에는 모델링 및 시뮬레이션(modeling and simulation)을 통하여 ibandronate의 약동학 및 약력학적 특성을 모델로 설명하고, 그 상관관계를 예측함으로써 약물개발 과정에서 보다 효과적인 용량과 용법을 결정하는 것이 가능해졌다¹⁷⁾.

본 연구에서 ibandronate의 약리효과를 탐색하는 방법으로 골흡수에 대한 생화학적 표지자로 혈청 및 뇨의 CTX 및 NTX를, 골형성에 대한 생화학적 표지자로 혈청 BAP를 측정하였다. 이러한 생화학적 표지자는 골형성에 대한 전반적인 상태를 측정하여 골절위험감소 등의 장기적인 임상적 효과를 예측하는데 유용한 표지자로서 비스포스포네이트 계열의 약물의 개발과정에서 광범위하게 사용되고 있다¹⁸⁻¹⁹⁾.

서양인을 대상으로 0.5, 1.0, 2.0, 6.0 mg ibandronate 정맥투여시 안전하고 효과적이며 선형적인 약동학적 특성을 보인 결과와⁷⁾, 일본인을 대상으로 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 mg ibandronate 투여시 서양인과 유의한 인종 차이가 없었던 기존 연구결과를 참고하여¹²⁾, 한국인에서 시험약의 용량을 2 mg 및 6 mg으로 설정하였다.

Ibandronate의 약동학적 파라미터를 분석한 결

과 투여용량이 증가함에 따라 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 가 증가하는 양상을 보였다. 용량 보정한 C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ 에 대하여 두 용량군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없으므로(각각, $P = 0.496, 0.545$), ibandronate 2 mg과 6 mg 사이에서 선형적인 약동학적 특성을 확인하였다.

약력학적 파라미터를 분석한 결과, 위약 투여군과 비교시 ibandronate 투여군에서 CTX 및 NTX가 감소하는 것으로 보아 골흡수가 억제되는 약력학적 특성을 확인하였다. Urinary CTX의 경우 2 mg 용량군보다 6 mg 용량군에서 보다 많이 감소하는 양상을 보였다. 그러나 용량 보정한 urinary CTX에 대하여 분산분석으로 각 시간대별 양상을 분석한 결과, 2 mg 용량군에서의 감소폭이 6 mg 용량군보다 유의하게 컸다(2d, 3d, 4d 각각의 P value: 0.042, <0.001, 0.001). 또한, 각 피험자의 기저치로부터 urinary CTX의 변화-시간 곡선하면적(area under the urinary type I Collagen-linked C-telopeptide change from baseline-time curve)을 나타낸 AUEC (area under the effect-time curves, %·h)와 AUC의 관계를 살펴본 결과, ibandronate 투여 후 $AUC_{0-\infty}$ 는 2 mg 용량군에서 333.1 ± 46.0 ng·h/mL, 6 mg 용량군에서 939.1 ± 267.1 ng·h/mL로 투여용량에 따라 선형적으로 증가하는 양상을 보였으나, AUEC는 위약 투여군에서 156.4 ± 3176 %·h, 2 mg 용량군에서 -3276 ± 1119 %·h, 6 mg 용량군에서 -4795 ± 784.6 %·h로 약력학적 효과가 포화(saturation)되는 양상을 보였다(Fig. 3). 이는 용량 증가에 비하여 골흡수 억제효과가 선형적으로 증가하지 않았음을 나타내며, 투여용량이 증가함에 따라 약력학적 효과가 증가하지만 그 증가 정도가 완만해지는 경향을 보인 다른 연구결과와 유사하였고, 그 원인은 약물의 작용부위인 골조직에서

Fig. 3. Relationship between the area under the concentration-time curves from 0 to infinity (AUC_{inf}) and the area under the effect-time curves from 0 to 74 hours ($AUEC_{0-74}$) after single intravenous infusion. AUEC were calculated from area under the urinary type I Collagen-linked C-telopeptide change from baseline-time profiles by trapezoidal rule. (Except 4 subjects who collected the urine samples prior to start of infusion in 1 day, 22 subjects' data were represented.)

농도-반응의 포화양상에 따른 것으로 생각된다²⁰⁾.

Ibandronate 6 mg 투여군에 대하여 남자 8명, 여자 11명의 건강한 서양인을 대상으로 수행된 기존연구와 비교한 결과²¹⁾, 한국인과 서양인에서 $AUC_{0-\infty}$ 는 각각 939.1 ± 267.1 ng·h/mL, 787.2 ± 128.3 ng·h/mL였고, C_{max} 는 413.5 ± 97.2 ng/mL, 307.9 ± 44.8 ng/mL였다. 체중, 성별, 연령에 따른 영향을 보정한 후 $AUC_{0-\infty}$ 와 C_{max} 를 로그변환하여 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구한 결과, $AUC_{0-\infty}$ 는 log 1.06~log 1.38, C_{max} 는 log 1.12~log 1.46으로 동일한 용량을 투여시 한국인

이 서양인보다 $AUC_{0-\infty}$ 와 C_{max} 가 각각 평균적으로 21%, 28% 더 높은 값을 보였다. 그러나, 약력학 평가지표인 urinary CTX가 한국인과 서양인이 유사한 양상으로 감소하는 경향을 보였으므로, 약동학 파라미터의 차이가 약력학 파라미터에는 의미있는 영향을 미치지 않은 것으로 생각되었다(Fig. 2). 또한 한국인 6 mg 투여군에서 AUEC의 변이계수는 16.4%로 $AUC_{0-\infty}$ 의 변이계수인 28.4%에 비하여 낮은 값을 나타낸 것으로 보아 ibandronate 6 mg 투여시 약동학적 파라미터의 차이에도 불구하고 약력학적 효과의 차이는 작을 것으로 예측되었다(Fig. 3).

결론적으로 건강한 한국인에서 ibandronate는 2 mg과 6 mg 사이에서 용량증가에 따른 약동학 파라미터의 선형성을 보였고, 골흡수에 대한 생화학적 표지자인 혈청 및 뇨의 CTX와 NTX가 기저치에 비하여 유의하게 감소하는 약력학적 특성을 보였다. Ibandronate처럼 민족적 감수성이 낮고 안전역이 넓으며, 약동-약력학적 관계가 잘 규명되어 있는 약물의 경우, 두 인구집단의 건강한 사람에서 약동학 및 약력학적 특성을 비교함으로써 약물에 대한 타 인구집단의 기존 지식과 정보를 새로운 인구집단에 적용하여 비용과 시간이 소요되는 환자대상연구를 생략할 수 있다^{11, 22)}. 이러한 관점에서, 건강한 서양인에서 수행된 기존 연구와 동일하게 수행한 건강한 한국인대상 연구에서, 두 인종간 유사한 약동학적 특성 및 약력학적 특성을 보이는 것을 확인함으로써, 2-6 mg 용량범위의 ibandronate가 악성종양으로 인한 고칼슘혈증을 가진 한국인 환자에게 적용되어 안전하고 효과적으로 치료에 사용될 수 있다고 판단되었다.

참 고 문 헌

- Mundy GR. *Incidence and pathophysiology of hypercalcemia*. *Calcif Tissue Int* 1990;46 Suppl:S3-S10
- Tewart AF, Horst R, Deftos LJ, Cadman EC, Lang R, Broadus AE. *Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia: evidence for humoral and nonhumoral groups*. *N Engl J Med* 1980 Dec 11;303(24):1377-1383
- Bajorunas DR. *Clinical manifestations of cancer-related hypercalcemia*. *Semin Oncol* 1990 Apr;17(2 Suppl 5):16-25
- Van Beek E, Hoekstra M, van de Ruit M, Lowik C, Papapoulos S. *Structural requirements for bisphosphonate actions in vitro*. *J Bone Miner Res* 1994 Dec;9(12):1875-1882
- Rodan GA, Fleisch HA. *Bisphosphonates: mechanisms of action*. *J Clin Invest* 1996 Jun 15;97(12):2692-2696
- Fleisch H. *Development of bisphosphonates*. *Breast Cancer Res* 2002;4(1):30-4
- Barrett J, Worth E, Bauss F, Epstein S. *Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update*. *J Clin Pharmacol* 2004 Sep;44(9):951-965
- Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. *Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis*. *J Bone Miner Res* 2004 Aug;19(8):1241-1249
- Muhlbauer RC, Bauss F, Schenk R, Janner M, Bosies E, Strein K, et al. *BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption*. *J Bone Miner Res* 1991 Sep;6(9): 1003-1011
- Guay DR. *Ibandronate, an experimental intravenous bisphosphonate for osteoporosis, bone metastases, and hypercalcemia of malignancy*. *Pharmacotherapy* 2006 May;26(5): 655-673
- ICH Topic E 5 (R1) : *Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical*. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/028995en.pdf>
- Orimo H. *Phase I study of BM 21.0955 investigation of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple injection of BM 21.0955 with osteopenia (MF 9853)*. *Research Report MF 9853*. April 1, 2000
- Pecherstorfer M, Herrmann Z, Body JJ, Manegold C, Degardin M, Clemens MR, et al. *Randomized phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate iban-*

- dronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol* 1996 Jan;14(1): 268-276
14. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003 Sep;14(9):1399-1405
 15. Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, Wetterwald M, Bergstrom B. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003 Aug;11(8):539-547
 16. Julie A. Johnson. Predictability of the effects of race or ethnicity on pharmacokinetics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000 Feb; 38(2):53-60
 17. Pillai G, Gieschke R, Goggin T, Jacqmin P, Schimmer RC, Steimer JL. A semimechanistic and mechanistic population PK-PD model for biomarker response to ibandronate, a new bisphosphonate for the treatment of osteoporosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Dec;58(6):618-631
 18. Ravn P, Thompson DE, Ross PD, Christiansen C. Biochemical markers for prediction of 4-year response in bone mass during bisphosphonate treatment for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2003 Jul; 33(1):150-158
 19. Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, Saetung S, Rajatanavin R. Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: an experience in a clinical laboratory. *Clin Chem* 2001 Jun;47 (6):1083-1088
 20. Christiansen C, TankóLB, Warming L, Moelgaard A, Christgau S, Qvist P. Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate. *Osteoporos Int* 2003;14: 609-613
 21. Saekarno A. Comparison of tolerability of 6 mg ibandronate infusions over 1hour, 0.5 hours and 0.25 hours in healthy volunteers (BP16145). Research Report 1003718. March 01, 2001
 22. Uyama Y, Shibata T, Nagai N, Hanaoka H, Toyoshima S, Mori K. Successful bridging strategy based on ICH E5 guideline for drugs approved in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 2005 Aug;78(2):102-113