건강 피험자에서 lafutidine의 약동학 특성에 관한 연구

¹서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실, ²보령제약(주)

김보형¹, 김정렬¹, 임경수¹, 김재우¹, 김상린², 조주연¹, 유경상¹, 장인진¹, 신상구¹
=Abstract=

Pharmacokinetic Characteristics of Lafutidine in Healthy Subjects

Bo-Hyung Kim¹, Jung-Ryul Kim¹, Kyoung Soo Lim¹, JaeWoo Kim¹, Sang Lin Kim²,
Joo-Youn Cho¹, Kyung-Sang Yu¹, In-Jin Jang¹, Sang-Goo Shin¹

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Unit,
Seoul National University College of Medicine and Hospital, ²Boryung Pharm. Co., Ltd.

Background: Lafutidine(Stogar[®]) is a novel histamine H₂ receptor antagonist with gastroprotective activity. It exhibited potent and long-lasting H₂ receptor antagonism and showed a gastroprotective effect against noxious agents-induced gastric mucosal damage through capsaicin-sensitive afferent nerves. Our objective was to determine the pharmacokinetic (PK) characteristics and safety of rising, single oral doses of lafutidine 10 mg, 20 mg, and 40 mg in healthy Korean subjects.

Methods: A double-blind, dose block randomized, placebo-controlled, parallel group, single oral dose study was conducted in 30 healthy male subjects. Three groups of ten subjects received 10 mg, 20 mg, or 40 mg dosage, respectively. Two subjects in each dose group were administered matching placebo. Serial blood samples were collected for lafutidine assay during 24 h after drug administration. Pharmacokinetic parameters were determined using noncompartmental methods. Clinical safety evaluations were performed.

Results: Lafutidine was rapidly absorbed with individual T_{max} values ranging from 0.5 to 2 h. Mean values by dose group for oral clearance and apparent volume of distribution were similar. Lafutidine AUC and C_{max} appeared to increase proportionally with dose, and dose-normalized AUC and C_{max} were similar among 10 mg, 20 mg, or 40 mg dosing groups (analysis of variance, P=0.163 and 0.244, respectively). All 5 adverse events (AEs) reported were mild. No clinically significant laboratory abnormalities, vital signs or ECG measurements were observed.

Conclusions: PK linearity was demonstrated up to 40 mg dosing. Lafutidine was generally safe and well tolerated with only mild AE.

Key words: Lafutidine(Stogar[®]), Pharmacokinetic, Linearity.

서론

위염 및 위궤양과 십이지장궤양은 점막의 손

상을 일으키는 물질 혹은 환경에서 위점막의 염
증 혹은 궤양이 발생하는 질환으로서 *H. pylori*
(*Helicobacter pylori*)가 주요 병인으로 작용한다¹⁾.

* 본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비 (06-2005-102-0) 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자: 장 인 진

서울시 종로구 연건동 28 (110-744), 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

전화번호: 02-740-8290, 팩스: 02-745-7996, E-mail: ijjang@snu.ac.kr

따라서, *H. pylori* 박멸은 위염 및 궤양 치료를 용이하게 할 뿐만 아니라 궤양의 재발을 예방하는데도 도움을 준다²⁾. *H. pylori* 박멸을 위한 최적의 약물, 용법, 투여기간을 찾기 위한 다양한 치료법이 연구되어, 프로톤 펌프 억제제와 항생제의 단기간 투약이 표준 치료법으로 사용되고 있다³⁾. 이 중 프로톤 펌프 억제제의 주요 역할은 산 억제에 있으며, H₂ 수용체 길항제 (receptor antagonist)도 동일한 역할을 나타낼 수 있다. 그러나, 프로톤 펌프 억제제를 기초로 하는 표준 치료법과는 달리 H₂ 수용체 길항제의 박멸요법(eradication regimen)에 대한 연구는 상대적으로 적었다. 하지만, 최근 연구에 의하면 H₂ 수용체 길항제인 famotidine과 amoxicillin, metronidazole의 병용요법은 프로톤 펌프 억제제인 lansoprazole, amoxicillin, metronidazole의 병용요법과 비슷한 높은 치료 효과(94%)를 나타내었다⁴⁾.

Lafutidine((±)-2-(furfurylsulfinyl)-N-[4-[4-(piperidinomethyl)-2pyridyl]oxy-(z)-2-butenyl]acetamide, Stogar[®], 보령제약주)은 일본 제약회사에서 개발되어 일본 내에서 사용을 허가받았으며 국내에서도 발매 준비 중인 신규 H₂ 수용체 길항제로서, 기존의 H₂ 수용체 길항제에 비하여 더 강력하면서도 오랫동안 산 억제효과를 지속시키는 것으로 알려졌다⁵⁾. 또한, lafutidine은 capsaicin-sensitive 구심신경의 자극을 통해 위점막 혈류량을 증가시키는 작용을 한다⁶⁾. 기존의 연구에 따르면, 위점막 혈류량의 향상이 위조직 내로 항생제 전달을 보다 용이하게 하여 치료 효과를 증가시키는 것으로 알려져 있으므로, lafutidine의 위점막 혈류량의 향상은 산 억제와 더불어 치료 효과를 높이는데 도움을 줄 것이다⁷⁾.

한국인 환자에서 lafutidine의 적절한 용법결정을 위해서는 한국인에게 투여 후 기본적인 약동

학적 특성 및 안전성을 고찰하는 것이 필요할 수 있다. 따라서, 본 연구에서는 건강한 한국인 남성 피험자에게 10 mg, 20 mg 및 40 mg lafutidine을 단회투여 후 용량에 따른 약동학적 특성 및 안전성을 검토하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

병력조사, 신체검진, 혈액학검사, 혈액응고검사, 혈액화학검사, 소변검사, 12-lead 심전도 등을 통하여 본 연구에 적합하다고 판단된 19~55세의 남성 피험자 총 30명을 선정하였으며, 피험자는 모두 본 연구에 자의로 참여를 결정하고 서면 동의하였다. 또한, 연구대상 피험자의 선정과 연구 방법 등 전 과정은 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)의 심의를 거쳐 연구 수행 이전에 승인을 받아 수행되었다.

2. 연구설계

본 연구는 양측눈가림(double-blind), 무작위배정(randomized), 위약대조(placebo controlled), 평행군(parallel group), 단계적 증량(dose-escalation) 형태로 진행하였다. 일본에서의 lafutidine 권장 용량(10 mg 1일 2회)을 고려하여, 최초 투여용량 10 mg부터 2배씩 단계별로 증량하여 10 mg, 20 mg, 40 mg 총 3개의 용량단계에 10명씩의 피험자를 배정하였으며, 동일 용량단계 내에서 시험약투여군(lafutidine group) 8명과 위약투여군(placebo group) 2명으로 무작위 배정을 실시하였다.

모든 피험자는 lafutidine 혹은 위약 투약 하루

전 서울대학교병원 임상시험센터에 입원하였다. 그리고 익일 오전 금식상태에서 투약직전에 활력징후, 심전도검사, 임상실험실검사(혈액학검사, 혈액화학검사, 소변검사)를 수행한 후, lafutidine 시험약 또는 위약을 투여받았다. 각 피험자는 투약 후 24시간이 지난 후 활력징후, 심전도검사, 신체검진, 임상실험실검사를 실시하여 안전성을 확인한 후 퇴원하였으며, 투약 후 6-8일째 내원하여 최종 안전성 평가를 수행하였다.

약동학적 특성을 평가하기 위해 투약 전 좌측 혹은 우측 상완정맥에 정맥카테터(venous catheter)를 삽입하였다. 투약직전 기저치 혈액 8 mL를 취하였으며, 시험약 또는 위약을 물 240 mL와 함께 경구로 복용하였다. 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 시간에 매 시점마다 8 mL씩 채혈하였고, 채취한 혈액을 즉시 heparinized tube에 담은 후 30 분 이내에 원심 분리하였으며, 1 mL씩 혈장검체 3개를 취하여 분석 시까지 -20°C 이하에 냉동 보관하였다.

3. 농도측정방법

혈장 시료로부터 lafutidine의 농도분석은 HPLC-UV(High Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet Detector)를 이용하였으며 내부표준물질(internal standard, IS)로 PBI(2-phenyl-1H-benzimidazole, Sigma)를 사용하였다. 혈장 1 mL를 취하여 glass tube에 옮기고 내부표준물질 PBI(5 g/mL) 50 L와 1 N NaOH 500 L를 가하고 15 초간 vortexing 하였다. 여기에 n-hexane:dichloromethane(1:1 v/v) 혼합액을 5 mL를 가하고 1 분간 vortexing한 다음 30,000 rpm에서 10 분간 원심분리하였다. 상층액을 새로운 culture tube에 넣고 저온 건조하였다. 여기에 이동상 200 L를 가하여 vortexing한 다음, 80 L를

HPLC-UV에 주입하였다. HPLC는 Gilson (Pump-model 305, auto-injector model-234, detector-UV model-115), Capcell Pak C18 (입자크기 5 m, 내부지름길이: 4.6150 mm, Shiseido) 컬럼을 사용하였고 40°C 의 컬럼온도에서 이동상으로 phosphate buffer : acetonitrile를 770:230 (v/v)으로 섞어 분석을 시행하였다. UV는 파장 230 nm에서 측정하였다. 혈장 lafutidine 측정을 위한표준검량선은 5~500 $\mu\text{g/L}$ 의 범위로 작성하였으며, 얻어진 크로마토그램에서 내부표준물질의 피크 면적에 대한 lafutidine 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 lafutidine의 농도를 구하였다. 최소정량한계는 5 $\mu\text{g/L}$ 이었다. 변이계수로 표시한 일내(intraday) 및 일간(interday) 분석의 정밀도는 7% 이내였으며 상대오차(relative error, RE)로 표시한 일내 분석의 정확도는 94.6~108% 를 나타내었다.

4. 약동학적 특성

WinNonlin[®] 5.0.1 (Pharsight Co, CA, USA)을 이용하여 비구획분석법(noncompartmental analysis methods)으로 약동학 파라미터를 산출하였다. 실제 채혈된 시각의 혈중약물농도 변화양상을 linear 혹은 log-linear graph 형태로 표현하였으며, 최고혈중농도(maximum observed concentration, $C_{\max}$) 및 최고혈중농도 도달시각 (time to maximum observed concentration, $T_{\max}$)은 실측값을 사용하였다. 또한, log-linear graph의 말단 소실부 선형회귀 직선의 기울기로부터 최종소실 속도상수(k_{el})를 산출하였다. 투약 후 24시간까지 lafutidine의 혈중농도-시간곡선하면적(area under the concentration-time curve, AUC_{0-24})을 사다리꼴 방식으로 산출하였으며, 다음 식을 사용하여 AUC, 겔보기 청소율(CL/F) 및 겔보기 분포

용적(Vd/F), 소실반감기($t_{1/2}$) 등의 약동학 파라미터를 산출하였다. 또한 약동학 파라미터 산출에 필요한 채혈시간의 적정성을 평가하기 위해 각 피험자의 $AUC_{extra}(\%)$ 를 산출하였다.

$AUC = AUC_{0-24} + C_{24}/k_{el}$ (C_{24} : observed concentration at 24h time point)

$CL/F = \text{Dose administered orally (10 mg, 20 mg or 40 mg)} / AUC$

$Vd/F = (CL/F) \times (1/k_{el})$

$t_{1/2} = \ln(2) \times (Vd/F) / (CL/F)$

$AUC_{extra} = \{(AUC - AUC_{0-24}) / AUC\} \times 100, \%$

약동학적 선형성을 평가하기 위하여 상기 방법으로 산출한 AUC 및 C_{max} 를 투여용량으로 보정하여 표준화하여 분석하였다.

$AUC/D = AUC / \text{Dose}$

$C_{max}/D = C_{max} / \text{Dose}$

5. 통계분석방법

SPSS® 12.0 (SPSS Korea, Seoul, Korea)를

사용하여 모든 피험자의 안전성 및 약동학 결과를 통계분석하였다.

개별 피험자의 약동학 파라미터는 기술통계형태로 분석하였다. 그리고, 약동학적 선형성을 평가하기 위해 로그변환 한 AUC/D 와 C_{max}/D 그리고, Vd/F , CL/F , $t_{1/2}$ 에 대하여 정규성 검정(normality test)을 실시한 후, 정규분포 여부에 따라 용량군간 분산분석 혹은 Kruskal-Wallis 검정을 실시하였다. 한편, 로그변환 투여량에 대한 로그변환 AUC, C_{max} 를 선형회귀분석하여 기울기의 95% 신뢰구간이 1을 포함하는지 여부를 확인하였다.

인구학적 결과의 경우, 참여 피험자의 연령, 신장, 체중을 비롯하여, 흡연, 음주 및 카페인 함유 음료의 섭취여부 등에 대해서 각 용량단계내 위약 피험자의 총합인 위약투여군과 3개의 치료군(lafutidine 10 mg, 20 mg, 40 mg), 총 4개의 투여군간 차이를 비교하였다. 또한, 각 용량단계별 치료군과 위약군간 유해사례 발생 피험자수 및 유해사례 발생건수에 차이가 있는지 비교하였다. 그 외, 안전성 평가항목(활력징후, 심전도

Table 1. Demographic characteristics of the 30 healthy male subjects

		Treatment Arm				P-value
		Placebo (n=6)	10 mg (n=8)	20 mg (n=8)	40 mg (n=8)	
Age (years)		24.0 ± 1.1	25.1 ± 1.4	24.5 ± 4.8	25.6 ± 2.8	0.730*
Height (cm)		173.9 ± 6.0	179.9 ± 5.2	171.6 ± 3.9	174.7 ± 3.1	0.023*
Weight (kg)		69.8 ± 7.9	72.0 ± 7.5	64.9 ± 5.0	69.4 ± 9.2	0.218*
Smoking	No	5	8	6	6	0.588 †
	Yes	1	0	2	2	
Drinking	No	5	3	3	5	0.300 †
	Yes	1	5	5	3	
Caffeine	No	1	1	2	2	1.0 †
	Yes	5	7	6	6	

All Values(Age, Height, Weight) are presented as mean ± S.D.

*Kruskal-Wallis test

† Fisher's exact test

검사, 신체검진, 임상실험실검사)에 대해서도 위약투여군을 용량단계의 구분없이 하나의 군으로 통합하여 위약투여군과 lafutidine 10 mg, 20 mg, 40 mg 용량단계에 대해 기술통계형태로 분석하였으며 참고치를 벗어난 값 혹은 임상적으로 유의한 소견이 있는 경우 용량단계간 차이는 없는지 평가하였다.

결 과

총 30명의 피험자를 각 lafutidine 10 mg, 20 mg, 40 mg 투여군 8명과 각 용량군의 위약 피험자의 총합인 위약투여군 6명의 인구학적 정보에 대하여 기술통계학적 분석을 실시한 결과, 연령, 신장, 체중의 경우 모두 일반적인 인구집단

의 평균치 이내의 값이었으며, 신장을 제외한 연령, 체중 등은 치료군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

10 mg, 20 mg, 40 mg 용량군의 평균 ($\pm$ 표준편차) AUC는 각각 829.2 ± 295.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$, 1843.9 ± 475.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$, 2795.0 ± 1417.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ 이었으며, 평균 ($\pm$ 표준편차) C_{max} 는 각각 168.8 $\mu\text{g}/\text{L}$, 398.0 ± 71.4 $\mu\text{g}/\text{L}$, 649.0 ± 202.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 이었다. 또한, 10 mg, 20 mg, 40 mg 용량군의 $\text{AUC}_{\text{extra}}(\%)$ 는 각각 2.8~16.8%, 2.0~8.2%, 1.8~6.9%이었다(Table 2).

관찰된 T_{max} 는 10 mg, 20 mg, 40 mg 용량군 별로 각각 0.5~2.0 h, 0.5~1.5 h, 0.5~1.0 h 이었고, 평균 $t_{1/2}$ 는 3.5 h, 3.2 h, 3.3 h 이었다. 투여량으로 표준화한 AUC/D , C_{max}/D 는 10 mg 용량

Table 2. Pharmacokinetic parameters for plasma lafutidine concentration after a single oral administration of 10, 20, or 40 mg in 24 healthy male subjects

	T_{max}^* (h)		AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	AUC / D ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}/\mu\text{g}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	C_{max} / D ($\mu\text{g}/\text{L}/\mu\text{g}$)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{\text{extra}}$ (%)
10 mg (n=8)	1.0 [0.5~2.0]	Mean	829.2	0.083	168.8	0.017	13.3	64.5	3.5	6.9
		SD	295.4	0.030	59.8	0.006	4.1	14.4	0.8	[2.8~16.8]
		CV (%)	35.6	35.6	35.5	35.5	31.2	22.3	23.1	
20 mg (n=8)	0.75 [0.5~1.5]	Mean	1843.9	0.092	398.0	0.020	11.4	50.9	3.2	4.5
		SD	475.0	0.024	71.4	0.004	2.5	10.7	0.8	[2.0~8.2]
		CV (%)	25.8	25.8	17.9	17.9	22.2	21.0	25.6	
40 mg (n=8)	0.75 [0.5~1.0]	Mean	2795.0	0.070	649.0	0.016	17.2	76.6	3.3	3.4
		SD	1417.5	0.035	202.2	0.005	7.2	28.3	1.0	[1.8~6.9]
		CV (%)	50.7	50.7	31.2	31.2	41.6	37.0	31.4	

*These values are presented as median [minimum ~ maximum].

T_{max} : Time to maximum observed concentration

AUC: Area under the concentration-time curve

C_{max} : Maximum observed concentration

$t_{1/2}$: Terminal elimination half-life

CL/F: Apparent clearance

Vd/F: Apparent volume of distribution

$\text{AUC}_{\text{extra}}$: $\{(\text{AUC}-\text{AUC}_{0-24})/\text{AUC}\} \times 100, \%$

CV: Coefficient of variation

Figure 1. Mean ($\pm$ standard deviation) plasma lafutidine concentration-time profiles after single oral administration of 10 mg, 20 mg, or 40 mg lafutidine in 24 healthy male subjects (Bars, standard deviations).

군에서 $0.083 \pm 0.030 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}/\mu\text{g}$, $0.017 \pm 0.006 \mu\text{g}/\text{L}/\mu\text{g}$ 이었고, 20 mg 용량군에서 0.092 ± 0.024

$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}/\mu\text{g}$, $0.020 \pm 0.004 \mu\text{g}/\text{L}/\mu\text{g}$ 이었으며, 40 mg 용량군에서 $0.070 \pm 0.035 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}/\mu\text{g}$, $0.016 \pm 0.005 \mu\text{g}/\text{L}/\mu\text{g}$ 이었다. 또한, 50.7%의 변이계수를 보인 40 mg 용량단계의 AUC 및 AUC/D를 제외하면, 산출한 AUC, C_{max} , CL/F, Vd/F, $t_{1/2}$ 은 17.9~ 35.6%의 변이계수를 나타냈다(Table 2).

Lafutidine의 투여량에 비례하여 AUC와 C_{max} 가 증가하는지 여부를 고찰하기 위해 선형회귀 분석을 실시하였다. 그 결과 로그변환 투여량에 대한 로그변환 AUC의 기울기의 95% 신뢰구간은 0.567~1.116이었고, 로그변환 C_{max} 의 기울기의 95% 신뢰구간은 0.750~1.206으로서 1을 포함함을 확인할 수 있었다(Figure 2). 또한, CL/F, Vd/F, $t_{1/2}$ 는 10 mg, 20 mg, 40 mg 용량군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고, 투여용량으로 보정한 AUC/D와 C_{max}/D 를 로그변환하여 분산분석을 통해 비교한 결과, 용량단계에 따른 차이를 발견할 수 없었다(Table 3).

연구기간 중, 30명의 피험자 중 3명의 피험자

Figure 2. Linear Regression of lafutidine after single oral administration of 10 mg, 20 mg, or 40 mg in healthy male subjects. Left: logarithm of AUC versus logarithm of dose (95% CI: 0.567~1.116, adjusted R-square: 0.632, P-value: <0.0001), Right: logarithm of C_{max} versus logarithm of dose (95% CI: 0.750~1.206, adjusted R-square: 0.773, P-value: <0.0001)

Table 3. Statistical comparisons of pharmacokinetic parameters for evaluation of lafutidine pharmacokinetic linearity among 10 mg, 20 mg, and 40 mg dosing group

	10 mg Group	20 mg Group	40 mg Group	P-value
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	829.2 $\pm$ 295.4	1843.9 $\pm$ 475.0	2795.0 $\pm$ 1417.5	—
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	168.8 $\pm$ 59.8	398.0 $\pm$ 71.4	649.0 $\pm$ 202.2	—
AUC/D ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}/\mu\text{g}$)	0.083 $\pm$ 0.030	0.092 $\pm$ 0.024	0.070 $\pm$ 0.035	0.163 *
C _{max} /D ($\mu\text{g}/\text{L}/\mu\text{g}$)	0.017 $\pm$ 0.006	0.020 $\pm$ 0.004	0.016 $\pm$ 0.005	0.244 *
t _{1/2} (h)	3.5 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 1.0	0.493 †
CL/F (L/h)	13.3 $\pm$ 4.1	11.4 $\pm$ 2.5	17.2 $\pm$ 7.2	0.082 *
Vd/F (L)	64.5 $\pm$ 14.4	50.9 $\pm$ 10.7	76.6 $\pm$ 28.3	0.059 †

*Comparison of CL/F, log-transformed AUC/D and C_{max}/D using analysis of variance among 10 mg, 20 mg and 40 mg dosing group

†Kruskal-Wallis test

에서 총 5건의 유해사례가 발생하였다. 발생한 유해사례는 두통 2건과 기면, 복통, 설사 각각 1건이 포함되었다. 실제 유해사례를 경험한 피험자 중 1명은 위약투여군, 2명은 시험약투여군이였다. 보고된 유해사례의 양상(발생시점, 지속시간 등)을 고려할 때, 모든 유해사례는 투여약제와의 관련성을 배제하기 어렵다고 판단하였으며, 위약투여군에서 보고된 두통 1건을 제외한 설사, 두통, 기면, 복통은 기존에 수행된 lafutidine 정제 임상시험에서 보고된 유해사례였다. 또한 시험약의 안전성을 평가하기 위해 시행한 활력징후, 심전도검사, 임상실험실검사 및 신체검진 결과, 시험기간 중 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.

고 찰

임상시험에 참여한 피험자의 인구학적 정보 중 신장은 20 mg 치료군에서 다른 군에 비해 다소 작은 경향을 보였고 치료군간 통계적인 차이를 보였으나, 약동학적 특성에 직접적인 영향을 줄 가능성이 있는 체중의 경우 치료군간 통

계적인 차이가 없었다. 따라서 신장의 치료군간 차이가 약동학 결과 분석에 미치는 영향은 작을 것으로 생각되었다.

대부분의 약동학 파라미터의 변이계수가 40% 미만인 반면에 40 mg 용량단계의 AUC 및 AUC/D 은 50.7%로 다른 군에 비해 높게 관찰되었으며, 그 이유는 다음과 같이 추정하였다.

40 mg 용량단계 피험자 중 1명의 AUC/D (0.144 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}/\mu\text{g}$)가 평균(0.070 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}/\mu\text{g}$)의 2배를 넘는 결과를 보였다. 또한, 40 mg 용량단계 피험자의 AUC/D 결과 중 2명의 결과가 각각 0.036 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}/\mu\text{g}$ 와 0.041 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}/\mu\text{g}$ 으로서 용량단계의 평균값(0.070 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}/\mu\text{g}$)보다 작게 산출되었고 이들의 C_{max}/D는 각각 0.012 $\mu\text{g}/\text{L}/\mu\text{g}$, 0.010 $\mu\text{g}/\text{L}/\mu\text{g}$ 으로서 용량단계의 평균값(0.016 $\mu\text{g}/\text{L}/\mu\text{g}$)보다 작았다. 이에 대한 원인으로 개체간 lafutidine 대사의 차이를 고려할 수 있다. In vitro 연구에 따르면, lafutidine 대사에 관여하는 주요 효소는 CYP3A4로 알려져 있으나 CYP2D6도 관여함이 알려졌다⁸⁾, CYP3A4의 경우 현재까지 보고된 유전적 다형성은 없으나 개체간 차이가 클 수 있으며, CYP2D6의 경우 유전적 다형

성으로 인해 개체간 차이가 있을 수 있다.

한편, 중국인 건강 피험자 12명과 24명에게 lafutidine 10 mg을 투여한 2개의 유사연구에 따르면 AUC가 각각 919.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ 과 880.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ 로 산출되어 본 연구결과(829.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)와 유사한 양상을 보였으며, C_{max} 의 경우 각각 151.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ 와 197.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ 가 관찰되어 본 연구결과(168.8 $\mu\text{g}/\text{L}$)와 유사한 양상을 보였다^(9,10). 또한, 상기 2개의 약동학 연구에서 약물의 소실반감기($t_{1/2}$)는 각각 4.3 h과 3.2 h으로 산출되어 본 연구결과(3.5 h)와 유사하였다^(9,10).

또한, 일본인 건강 피험자를 대상으로 실시한 약동학 연구에 따르면 lafutidine 10 mg 투여 시, 평균 C_{max} 및 T_{max} 는 각각 174 $\mu\text{g}/\text{L}$ 와 0.8 h이었고 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 와 $t_{1/2}$ 는 793 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 와 3.3 h으로 산출되었다⁽⁸⁾. 따라서 lafutidine 10 mg 투여군의 약동학 파라미터는 한국인, 일본인, 중국인간에 유사한 경향을 보였다.

Lafutidine의 위산 억제효과에 대한 연구에 있어서 위약, lafutidine 10 mg과 20 mg, ranitidine 150 mg을 수술당일 3시간 전에 투여 후, 전신마취 시행 직후 위액의 pH를 측정한 결과 lafutidine 10 mg 투여군, 20 mg 투여군, ranitidine 150 mg 투여군의 pH는 각각 6.0, 7.1, 6.1이었다⁽¹¹⁾. 또한, 위궤양 환자를 대상으로 lafutidine 10 mg 1일 2회 투약과 famotidine 20 mg 투약 후 치료율을 비교한 결과, 치료성적에 차이가 없는 것으로 밝혀졌다⁽⁷⁾. 또한, 전체 인구집단에서 lafutidine의 대사에 관여하는 CYP2D6 유전적 다형성의 분포는, 즉 CYP2D6의 기능이 감소한 인구의 비율은 한국인과 일본인 사이에 차이가 없는 것으로 알려져 있다.

이상의 결과로 보아, 한국인의 약동학 파라미터와 일본인의 약동학 파라미터 간의 유사성과 충분한 위내 pH 감소 효과, 궤양 치료성적, 그리

고 민족간의 약물대사에 차이가 없는 점 등을 고려할 때 한국인 궤양 환자에게 일본인 궤양 환자와 마찬가지로 lafutidine 10 mg 1일 2회 투약이 적절한 용법이라고 판단된다.

요약하면, 본 연구결과 통해 lafutidine 정제 단회 경구투여 시, 10 mg에서 40 mg의 용량 범위 내에서 약동학적 선형성을 보였고 안전성 및 내약성은 우수한 것으로 판단되었으며, 한국인 궤양환자에게 lafutidine 10 mg 1일 2회 투약이 치료에 적절한 예상 용법이라고 판단되었다.

* 농도측정에 도움을 주신 조희정 선생님께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347(15):1175-1186
2. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. McGraw-Hill Companies, Chapter 274. Peptic Ulcer Disease and Related Disorders, p. 1746-1762, 2005
3. Collins J, Ali-Ibrahim A, Smoot DT. *Antibiotic therapy for Helicobacter pylori*. *Med Clin North Am* 2006;90(6):1125-1140
4. Murakami K, Okimoto T, Kodama M, Sato R, Miyajima H, Ono M, Inoue K, Watanabe K, Otsu S, Fujioka T. *Comparison of amoxicillin-metronidazole plus famotidine or lansoprazole for amoxicillin-clarithromycin-proton pump inhibitor treatment failures for Helicobacter pylori infection*. *Helicobacter* 2006;11(5):436-440
5. Shibata M, Yamaura T, Inaba N, Onodera S, Chida Y, Ohnishi H. *Gastric antisecretory effect of FRG-8813, a new histamine H₂*

- receptor antagonist, in rats and dogs. Eur J Pharmacol* 1993;235(2-3):245-253
6. Kato S, Tanaka A, Kunikata T, Umeda M, Takeuchi K. *Protective effect of lafutidine against indomethacin-induced intestinal ulceration in rats: relation to capsaicin-sensitive sensory neurons. Digestion* 2000;61(1):39-46
 7. Isomoto H, Inoue K, Furusu H, Nishiyama H, Shikuwa S, Omagari K, Mizuta Y, Murase K, Murata I, Kohno S. *Lafutidine, a novel histamine H₂-receptor antagonist, vs lansoprazole in combination with amoxicillin and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori, Helicobacter* 2003;8(2):111-119
 8. Lafutidine Label, April 2005 (11th version)
 9. Chen WD, Liang Y, Li H, Xiong Y, Liu XD, Wang GJ, Xie L. *Simple, sensitive and rapid LC-ESI-MS method for the quantitation of lafutidine in human plasma-application to pharmacokinetic studies. J Pharm Biomed Anal* 2006;41(1):256-260
 10. Wu L, Zhang Z, Tian Y, Li W, Xu F, Chen Y, Wei H. *Determination of lafutidine in human plasma by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry: application to a bioequivalence study. J Mass Spectrom* 2005;40(12):1637-1643
 11. Uesugi T, Mikawa K, Nishina K, Morikawa O, Takao Y, Obara H. *The efficacy of lafutidine in improving preoperative gastric fluid property: a comparison with ranitidine and rabeprazole. Anesth Analg* 2002;95(1): 144-147