건강한 자원자에서 Udenafil 100 mg 제형 및 200 mg 제형 간 약동학적 특성 비교

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

신광희, 김정렬, 조주연, 윤서현, 신현숙, 장인진, 신상구, 유경상

=Abstract=

Comparison of the Pharmacokinetics Between Udenafil 100 mg tablets and 200 mg tablets in Healthy Volunteers

Kwang-Hee Shin, Jung-Ryul Kim, MD, PhD, Joo-Youn Cho, PhD, Seo Hyun Yoon, PhD,
Hyun-Suk Shin, MS, In-Jin Jang, MD, PhD, Sang-Goo Shin, MD, PhD, Kyung-Sang Yu, MD, PhD

Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University Hospital

Background: Udenafil is a new phosphodiesterase (PDE) 5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. The safety and efficacy of udenafil were shown in clinical studies, and two dosing regimens (100 mg and 200 mg) received marketing approval for 100 mg tablets. In this study, we compared the pharmacokinetics between udenafil 100 mg tablets and 200 mg tablets.

Methods: The pharmacokinetic characteristics of the 200 mg strength formulation were compared with the 100 mg strength formulation in an open-labeled, randomized, two-way crossover study in 20 healthy male volunteers. A group of 9 subjects were dosed one udenafil 200 mg tablet and administered two 100 mg tablets one week later. Another group of 11 subjects were dosed in the opposite sequence. As an outcome, plasma udenafil concentration-time profiles were obtained. Pharmacokinetic characteristics were analyzed using the 90% confidence intervals of the geometric mean ratios for maximum plasma concentration (C_{max}) and the area under the concentration-time curve from time zero to infinity (AUC_{inf}).

Results: The two dosage formulations showed similar concentration-time profiles. The geometric mean ratio of C_{max} of udenafil 200 mg formulation to 100 mg formulation was 0.94 and the 90% confidence interval was 0.86-1.02. The geometric mean ratio of AUC_{inf} was 0.93 and the 90% confidence interval for the two regimens was 0.87 - 1.00.

Conclusion: The 200 mg tablets showed similar pharmacokinetic characteristics compared to the 100 mg tablets as judged from the 90% confidence intervals of the geometric mean ratio for C_{max} and AUC_{inf} that were both within a range of log 0.80 - log 1.25.

Key word: Udenafil, Pharmacokinetics, Dosage strength

* 본 연구는 서울대학교 병원 위탁연구비(06-2007-0740) 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자: 유경상

소 속: 서울대학교 의과대학 및 서울대학교병원 임상약리학과

주 소: 서울시 종로구 연건동 28 (110-744)

전화번호: 02-2072-1661, 팩스: 02-742-9252, E-mail: ksyu@snu.ac.kr

서 론

Udenafil, (5-[2-propyloxy-5-(1-methyl-2-pyrroli-dinylethylamidosulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidine-7-one)은 피라졸로피리미디논(pyrazolopyrimidinone) 계열의 새로운 발기부전 치료제이다. Phosphodiesterase type 5(PDE-5)를 저해하여, 성적자극을 받았을 때 평활근의 이완을 유도하여 발기를 유지하는 cGMP가 PDE-5에 의해 분해되는 것을 방지하고, 산화질소(NO)의 작용을 증강시켜 음경의 혈관 확장을 지속시킴으로써 발기상태가 지속되도록 한다^{1,2)}.

건강한 한국인 자원자를 대상으로 udenafil의 안전성, 내약성 및 약동학/약력학적 특성을 평가한 1상 단회투여 임상시험(25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 총 피험자수 40명, 용량 평행군 시험, 각 용량군 별 udenafil 투여 6명, 위약 2명) 결과, 각 용량군별 평균 소실 반감기(elimination half-life, $t_{1/2}$)의 범위는 7.3 - 12.1시간, 각 용량군별 평균 최고혈장농도 도달 시간(T_{max})의 범위는 1.2 - 1.9시간이었으며, udenafil 100 mg 제형 2정 투여 시 최고혈장농도(C_{max})는 1138 ± 276 ng/mL, AUC_{inf} 는 7898 ± 1027 ng·h/mL (평균 $\pm$ 표준편차)이었다. 또한 안전성과 내약성이 양호한 것으로 판단되었다³⁾.

상기 1상 임상시험의 200 mg 용량군에서는 100 mg 제형 2정을 사용하였다. 본 연구에서는 투약의 편의를 증진시키기 위한 목적으로, 상기 1상 임상시험 및 발기부전 환자를 대상으로 udenafil의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 2상 임상시험(100 mg, 200 mg, 319명 대상, 위약:100 mg 용량군: 200 mg 용량군별을 1:1로 무작위배정)에서 탐색된 200 mg 용량(100 mg 제형 2정)을 동아

제약에서 개발한 200 mg 제형 1정으로 대체 가능한지 확인하기 위해 두 용량 제형의 약동학을 비교하고자 하였다^{3,4)}.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

Udenafil의 흡수, 분포, 대사, 배설에 영향을 줄 수 있는 다른 약물을 복용하지 않았고, 문진, 혈압, 심전도 검사, 혈액 및 요검사 등을 실시하여 적합하다고 판단된 건강한 성인 남성 20명을 대상으로 하였다(연령 24.9 ± 4.6 세, 신장 175.5 ± 4.1 cm, 체중 68.6 ± 7.0 kg; 평균 $\pm$ 표준편차).

본 연구의 연구계획 및 동의 취득에 관해 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회(IRB)의 승인을 얻었고, 연구의 목적, 내용에 대한 설명을 들은 피험자의 자유의사에 의한 서면 동의서(Informed consent)를 받았으며, KGCP 규정에 따라 수행되었다.

2. 연구방법

A. 연구설계, 투약 및 채혈

무작위 배정된 피험자를 2개의 군으로 나누어 시험약과 대조약을 단회 교차 투여하는 교차시험 설계(crossover design)에 의해 진행하였다. 시험약(test drug, 200 mg 정)-대조약(reference drug, 100 mg 정) 순서군에 해당하는 피험자(n=9, 무작위 배정시 11명, 이후 임상약 투여 전 2명 동의철회)는 제 1기에 시험약인 udenafil 200 mg 1정을 복용하고, 일주일 휴약기 이후 제 2기에 대조약인 udenafil 100 mg 2정을 복용하였다. 대조약-시험약 순서군에 해당하는 피험자(n=11)는 제 1기에

대조약, 제 2기에 시험약을 복용하였다. 피험자들은 투약 전날 오후 9시부터 다음날 오전 9시 투약 후 4시간까지 금식하였고, 투약 전 및 투약 후 0.5h, 1h, 1.5h, 2h, 2.5h, 3h, 4h, 5h, 6h, 8h, 12h, 24h, 32h에 채혈하였다. 채혈시각은 1상 임상시험 결과 25 - 300 mg 용량군에서 T_{max} 가 1.2 - 1.9 시간, $t_{1/2}$ 가 7.3 - 12.1 시간인 것을 감안하여 설정하였다. 채취한 혈액은 즉시 heparinized tube에 담은 후 4°C에서 1,200g 10분간 원심분리하고, 1 mL씩의 혈장시료 3개를 취하여 분석 시까지 -20°C이하에 냉동 보관하였다.

B. 혈장 udenafil 농도 측정

혈장 udenafil의 농도를 liquid chromatography/tandem mass spectrometry(LC/MS/MS)를 이용하여 분석하였고, sildenafil을 내부표준물질(Internal standard, IS)로 사용하였다. -70°C에 보관한 혈장을 실온에 방치하여 녹인 후 1분간 진탕한 다음, acetonitrile로 희석한 sildenafil 10 μ l를 50 mM potassium phosphate buffer(pH 7.4) 100 μ l를 가하고, 30초간 vortexing 하였다. 여기에 dichloromethane 1.0 ml를 가하고 5분간 진탕한 다음 13000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 상층액 800 μ l를 저온 건조하고 이동상 100 μ l를 가하여 vortexing 한 다음 10 μ l를 LC-MS/MS에 주입하였다. 얻어진 크로마토그램에서 내부표준물질의 피크 면적에 대한 udenafil의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 udenafil의 농도를 구하였다. 최소정량한계는 2 ng/ml이었으며, 변이계수로 표시한 정밀도는 4.2% 이하, 상대오차(relative error, RE)로 표시한 정확도는 -0.7 ~ 1.0% 사이였다⁵⁾.

C. 약동학 및 통계 분석

Udenafil의 약동학 파라미터는 WinNonlin 5.2 (Pharsight Corporation, CA, USA)를 이용하여 비구획 분석으로 산출하였다. C_{max} 와 T_{max} 는 관측된 값을 사용하였고, $t_{1/2}$ 는 혈장농도-시간 곡선에서 C_{max} 이후 농도 중 정량한계 이상의 마지막 농도(C_{last})를 포함하여 로그선형회귀분석법(log-linear regression)으로 소실속도상수(terminal elimination rate constant)를 구한 후, $\ln 2$ 를 소실속도상수로 나누어 산출하였다. 마지막 채혈시험까지의 혈장 농도-시간 곡선하면적(area under the concentration-time curve, AUC_{last})은 혈장농도-시간 곡선그래프로부터 혈장농도 상승 구간은 선형 사다리꼴 방식(linear trapezoidal rule)에 의해, 혈장농도 감소 구간은 대수 사다리꼴 방식(logarithmic trapezoidal rule)에 의해 계산되었다. AUC_{inf} 는 단위투여 후 무한대 시간까지 외삽하여 계산한 시간-농도 곡선하면적으로, AUC_{last} 에 C_{last} 를 소실속도상수로 나눈 값을 더하여 산출하였다. 흡수속도상수(k_a)는 WinNonlin 5.2을 이용해 1구획 모델과 2구획 모델을 농도자료에 적용시킨 결과 AIC(Akaike Information Criterion)를 비교하였을 때, 더 작은 값이 나타난 2구획 모델(2 Compartment model)을 가정하여 산출하였다.

약동학 파라미터에 대해 SPSS[®](v.12)를 사용하여 제형, 순서군, 시기에 따른 평균치 비교를 위해 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)하여 검토하였고, 제형(formulation), 순서군(sequence), 시기(period)를 고정효과로, 순서군을 중첩항으로 한 피험자(subject nested within sequence)를 임의효과(random effect)로 하여 혼합효과모형 분석으로 검토하였다. 또한 C_{max} , AUC에 대하여 자연대수 변환(natural logarithmic transformation) 후 평균의 차(200 mg 정 - 100 mg 2정)의 점추정치를 구하고 이의 90% 신뢰구간을 평가하였다.

20명의 피험자 중 19명에서 임상시험이 완료되었고, 대조약-시험약 순서군에 해당되는 피험자 1명이 임상시험 1기 종료 후 자발적으로 동의를 철회하여 200 mg 정의 약동학 분석에는 19명, 100 mg 2정의 약동학 분석에는 20명의 자료가 사용되었다.

D. 안전성평가

임상연구 기간 동안 활력징후, 심전도, 임상실험실검사, 이상반응 모니터링 등을 실시하였다. 이상반응은 문진, 신체검사 및 피험자의 자발적인 보고를 통해, 이상반응의 증상, 징후, 지속시간, 중증도, 투여약물과의 인과관계 등을 평가하였다.

결 과

Udenafil 200 mg 1정을 복용한 후, 혈장 농도는 중앙값 1.3 시간에 최고에 도달했고, 9.7 ± 0.9 시간의 $t_{1/2}$ 를 보이며 감소했다. C_{max} 는 533 ± 179

ng/mL 였고, AUC_{inf} 는 4181 ± 1600 ng·h/mL 였다. 100 mg 2정을 복용한 피험자에서는 중앙값 1.0 시간에 C_{max} 에 도달했고, 10.0 ± 1.2 시간의 $t_{1/2}$ 를 보였다. C_{max} 는 551 ± 185 ng/mL 이었고, AUC_{inf} 는 4377 ± 1401 ng·hr/mL 였다(Figure 1, Table 1).

분산분석 결과 C_{max} , AUC_{inf} 의 비교항목에서 제형, 순서, 시기 효과를 나타내지 않았다(Table 2). 혼합효과모델 분석 결과 대조약인 udenafil 100 mg 2정에 대한 시험약 udenafil 200 mg 1정의 C_{max} 기하평균 비에 대한 90% 신뢰구간은 각각 86 - 102%, AUC_{inf} 기하평균 비에 대한 90% 신뢰구간은 87 - 100%를 보여 두 제제가 유사한 약동학적 특성을 가지고 있음을 확인할 수 있었다(Table 3).

임상시험기간 동안 활력 징후 및 임상실험실검사에서 임상적으로 의미 있는 변화가 관찰되지 않았다. 시험기간 동안 비충혈, 안면홍조, 두통 등의 이상반응이 발생하였는데, 이상반응은 건강한 자

Figure 1. Mean udenafil plasma concentration-time profiles after oral administration of one udenafil 200 mg tablet or two udenafil 100 mg tablets. (a) linear scale, (b) semi-log scale. Bars represent standard deviations.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of one udenafil 200 mg tablet and two udenafil 100 mg tablets

	200 mg (n=19)	100 mg (n=20)
C_{max} (ng/mL)	533.1 ± 179.4	550.7 ± 184.6
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	4181.1 ± 1600.0	4377.2 ± 1400.5
AUC_{last} (hr*ng/mL)	3786.9 ± 1454.6	3924.8 ± 1212.3
$T_{max}^{\dagger}$ (hr)	1.3 [0.5 - 2.5]	1.0 [0.5 - 4.0]
$t_{1/2}$ (hr)	9.7 ± 0.9	10.0 ± 1.2
MRT (hr)	12.3 ± 1.1	12.6 ± 1.5
Relative Bioavailability [‡] (F, %)	96.3 ± 18.7	—
k_a^*	0.70 ± 0.26	0.84 ± 0.61

PK parameters were obtained using noncompartmental analysis except for k_a (2 compartment model analysis), and data represented mean ± SD except for T_{max} (median[range]).

C_{max} : maximum observed concentration

AUC_{inf} : area under the concentration-time curve from time zero to infinity

AUC_{last} : area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration

T_{max} : time of maximum observed concentration

$t_{1/2}$: terminal half-life

[†] Median [minimum - maximum]

[‡] Relative Bioavailability (F): AUC ratio of one udenafil 200 mg tablet vs. two 100 mg tablets

^{*} k_a : Absorption rate constant

원자를 대상으로 udenafil 25, 50, 100, 200, 300 mg 용량을 단회투여한(각 용량군 별 udenafil 6명, 위약 2명) 1상 임상시험 결과 예측할 수 있는 부작용의 범주에 속하였고, 중대한 유해사례는 발생하지 않았다.

고 찰

본 임상시험은 udenafil 200 mg 1정과 100 mg 2정의 약동학적 특성의 비교를 목적으로 하였다. Udenafil 200 mg 1정과 100 mg 2정의 C_{max} , AUC_{inf} 등의 파라미터가 유사한 값으로 산출되었고, 약동학적 특성이 유사함을 확인할 수 있었다

(Table 1, Figure 1, 2).

C_{max} , AUC_{inf} 의 평균값이 모두 100 mg 제형 2정에 비해 200 mg 제형 1정에서 약간 낮게 나타났는데 통계적으로 유의하지는 않으며 (혼합효과 모형분석, 치료군 간 대응 비교, p-value: C_{max} , AUC_{inf} 각각 0.215, 0.126) 임상적인 의미도 없을 것이라 사료된다. 다만 이의 가능한 원인을 추정해보자면 소장에서의 흡수율이 100 mg 제형 2정이 200 mg 제형 1정에 비해 높기 때문인 것으로 사료되며(Figure 2), 두 제형의 용출율은 100 mg 정제 95.9%, 200 mg 정제 98.2%로 200 mg 정제에서 더 높지만⁶⁾, 소장 흡수부위에서 200 mg 1정에 비해 100 mg 2정의 용출 표면적이 더 넓기 때

Table 2. Analysis of variance results of the pharmacokinetic parameters.

Variance Source	Pharmacokinetic parameter	Sum of squares	DF	Mean square	F value	Pr>F
Formulation	C _{max}	0.019	1	0.019	0.193	0.663
	AUC _{inf}	0.041	1	0.041	0.413	0.525
	AUC _{last}	0.029	1	0.029	0.302	0.586
Sequence	C _{max}	0.039	1	0.039	0.388	0.537
	AUC _{inf}	0.001	1	0.001	0.008	0.930
	AUC _{last}	0.004	1	0.004	0.037	0.848
Period	C _{max}	0.037	1	0.037	0.363	0.551
	AUC _{inf}	0.082	1	0.082	0.831	0.368
	AUC _{last}	0.101	1	0.101	1.081	0.305

n=20 for pharmacokinetic parameters of one udenafil 200 mg tablet, n=19 for two udenafil 100 mg tablets

Table 3. Bioequivalence analysis of the pharmacokinetic parameters of udenafil 200 mg vs. udenafil 100 mg strength formulations

	Ratio*	90% CI [†]	
		Lower	Upper
C _{max}	0.94	0.86	1.02
AUC _{inf}	0.93	0.87	1.00
AUC _{last}	0.94	0.88	1.00

*Geometric mean ratios of one udenafil 200 mg tablet to two udenafil 100 mg tablets

[†]90% CI for geometric mean ratio, CI: Confidence interval

n=20 for pharmacokinetic parameters of one udenafil 200 mg tablet, n=19 for two udenafil 100 mg tablets

문에 소장으로의 흡수율이 높고, 이에 따라 C_{max}, AUC_{inf} 가 더 크게 산출되었을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 개별 피험자를 살펴보면, 피험자 2번, 19번 피험자에서 C_{max} 및 AUC_{inf}가 높게 나타났다 (Figure 3). 이에 대한 원인으로, 2번 피험자는 다른 피험자와 유사한 t_{1/2} 값을 가지는데 반해, 겔보기용적 (Vd/F) 과 겔보기청소율 (CL/F) 이 다른 피험자에 비해 작게 나타난 데에 기인한 것으로

생각해 볼 수 있다. 체중이 56.7 kg 인 2번 피험자는 약동학에 포함된 20명의 피험자 평균체중 68.64 kg의 82.6%에 해당하는 체중이었으며, 따라서 실제 약물이 분포하는 용적이 작을 가능성이 있다. 이에 반해 체중이 62.9 kg인 19번 피험자는 약동학 분석에 포함된 평균체중의 91%로 분포 용적과의 관계보다는 다른 피험자에 비해 약물 흡수 (F, 생체이용률)가 높을 가능성이 있다고 판단된다.

두 제형의 흡수 양상을 비교, 고찰하기 위해 흡수 속도 상수(k_a)를 산출하였다. 2 Compartment 모델을 가정하여 산출하였고, 그 결과는 200 mg 정과 100 mg 2정에서 비슷한 값으로 산출되었다 (Table 1). 2 Compartment 모델을 가정하여 구한 흡수 속도 상수가 제형 간에 유의한 차이가 없어 두 약물의 흡수 양상이 비슷한 것으로 사료된다.

본 연구에서와 같이 유효성분의 함량이 동일한 제형의 경우 비교용출시험을 통한 약동학적 유사성 판단 가능성을 고려할 수 있다. 미국 식품의약품 안전청(FDA/CDER)에서는 일반제형(IR, immediate-release formulation)의 경우 약물 성분의 용해도(solubility)와 소장 점막 투과력(intestinal permeability)에 따른 분류체계(BCS, biopharmaceutics classification system)에서, 용해도가

Figure 2. C_{max} and AUC_{inf} for two dosage formulations (a) C_{max} , (b) AUC_{inf} . The box edges show lower (25th) and upper (75th) quartiles. The whiskers extend from the 25th and 75th quartiles to the furthest data point within a distance of 1.5 interquartile ranges from the 25th and 75th quartiles, the line in the middle indicates the median value, and the outliers are plotted separately.

Figure 3. Individual C_{max} and AUC_{inf} for two dosage formulations. (a) C_{max} , (b) AUC_{inf} .

높고, 투과력이 높은 약물(BCS class I)의 경우 생체이용률/생물학적동등성시험을 면제 받을 수 있다고 제시하고 있다⁷⁾. 식품의약품안전청의 생물학적동등성시험 기준에서도 일반제제의 원료 약품이 수용성일 경우 30분 동안 약물이 85% 이상 용출될 때 생물학적동등성 시험을 비교용출시험으로 갈음할 수 있도록 하고 있다⁸⁾. 그러나 Udenafil의 경우 용해도가 낮고 pH 7에서 분배비가 1.85로

낮으므로⁶⁾ 비교용출시험보다는 임상시험을 통하여 보다 정확하고 임상적으로 의미 있는 약동학 특성 비교가 바람직하다고 사료되었다. 또한 200 mg 용량의 유효성 및 안전성을 판단한 기존 1, 2상 임상시험에서는 200 mg 투여 시 100 mg 2정을 사용하였으므로⁶⁾, 이러한 추가적인 시험을 통해 200 mg 정 1정의 투여가 100 mg 2정의 사용을 대체할 수 있다는 임상적 근거를 제시하였다는

점에서 본 연구의 의의가 있다고 하겠다.

임상시험기간 동안 활력 징후 및 임상실험실검사에서 임상적으로 의미 있는 변화가 관찰되지 않았고, 중대한 유해사례가 발생하지 않아 udenafil 200 mg 정의 안전성 및 내약성이 양호한 것으로 판단하였다.

이상의 임상시험 결과, udenafil 200 mg 제형 1정은 이미 2상, 3상 임상시험을 통해 확인된 적정 용량인 200 mg 용량군에 대하여 100 mg 제형 2정과 유사한 약동학적 특성을 가지는 것으로 판단되며, 따라서 udenafil 100 mg 제형 2정을 200 mg 제형 1정으로 대체 할 수 있는 근거를 제시하였다.

참 고 문 헌

1. Doh, H et al., *Mechanism of erectogenic effect of the selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, Udenafil*. Arch pharm Res, 25:873-878, 2002
2. Udenafil prescribing information, Dong-A Pharmaceutical, November 2007
3. B.H. Kim et al., *Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Udenafil, a Novel PDE5-inhibitor, in Healthy Young Korean Subjects*, British Journal of Clinical Pharmacology, 65(6):848-54, 2008
4. Jae-Seung Paick et al., *The efficacy and safety of Udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction*, The journal of sexual medicine, 5(4):946-953, 2008
5. J.Y. Cho et al., *Sensitive liquid chromatography assay with ultraviolet detection for a new phosphodiesterase V inhibitor, DA-8159, in human plasma and urine*, J. Chromatogr. B 795: 179-186, 2003.
6. Zydene®(Udenafil), Investigator's Brochure. Dong-A Pharmaceutical Company
7. US FDA/CDER. Waiver of In Vitro Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System 2000
8. 생물학적동등성시험기준. 고시 2007-65