건강한 한국인 자원자에서 말레인산 이르소글라딘의 약동학적 특성에 관한 연구

서울대학교 의과대학 및 서울대학교병원임상약리학과

이승환, 임경수, 김정렬, 김재우, 김보형, 조주연, 윤서현, 신상구, 장인진, 유경상
=Abstract=

Pharmacokinetics of Irsogladin Maleate in Healthy Korean Volunteers

Seung Hwan Lee, MD, Kyoung Soo Lim, MD, Jae Woo Kim, MD, Bo-Hyung Kim, MD,
Joo-Youn Cho, PhD, Seo Hyun Yoon, PhD, Sang-Goo Shin, MD, PhD,
In-Jin Jang, 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: Irsogladin maleate, increasing gastric mucosal blood flow and cAMP in mucosal epithelial cells, is being marketed for the treatment of gastric ulcer and gastritis. The object of this study was to evaluate the pharmacokinetic characteristics and safety profiles of irsogladin maleate in Koreans.

Methods: An open-label, dose-escalation, parallel group study was conducted in 28 healthy male Korean volunteers. Irsogladin maleate was administered as a single dose of 4 mg (n=16), 8 mg (n=6) or 16 mg (n=6). Serial blood samples for pharmacokinetic analysis were taken over 504 h. Plasma concentration of irsogladin was measured by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Pharmacokinetic parameters were determined using noncompartmental methods. Laboratory tests, ECGs, vital signs and physical examinations were performed for clinical safety evaluation.

Results: Maximum observed irsogladin plasma concentration (C_{max}) (mean $\pm$ SD) of 4 mg, 8 mg and 16 mg dosage group were $82.9 \pm 12.5 \mu\text{g/L}$, $161.4 \pm 25.9 \mu\text{g/L}$ and $292.6 \pm 51.2 \mu\text{g/L}$, respectively. Area under the plasma concentration versus time curve from dosing to the last quantifiable concentration (AUC_{last}) of three dosage groups were $12694.4 \pm 2906.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, $24970.0 \pm 5253.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, $47125.3 \pm 8676.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, respectively. Apparent clearance ($0.30 \pm 0.07\text{L/h}$, $0.31 \pm 0.10\text{L/h}$, $0.31 \pm 0.06\text{L/h}$, respectively) was unaffected by dosage. The 95% CI of slope of Dose- C_{max} and Dose- AUC_{last} linear regression were 15.4-19.6 and 2485.2-3262.0. All adverse events reported were mild and no clinically significant abnormalities of safety evaluation were observed.

Conclusions: The pharmacokinetic characteristics of Irsogladin maleate after single dose administration was explored in healthy Korean volunteers. Irsogladin maleate displayed linear plasma pharmacokinetics over the dose range 4-16 mg. Irsogladin maleate was well tolerated after single dose administration in Koreans.

Key words: Irsogladin Maleate, Pharmacokinetics, Korean, Healthy Volunteers.

교신저자: 유경상

소 속: 서울대학교 의과대학 및 서울대학교병원 임상약리학과

주 소: 서울특별시 중로구 대학로 101 서울대학교병원 임상시험센터 (110-744)

전화번호: 02-2072-1920, 팩스: 02-742-9252, E-mail: ksyu@snu.ac.kr

접수일자: 08. 12. 16 심사일자: 09. 03. 11 게재일자: 09. 05. 18

서 론

한국인과 일본인에서 높은 유병률을 보이는 위 궤양과 위염의 치료를 목적으로 많은 화학물질에 대한 탐색이 이루어졌으며, 치료 효과와 안전성이 높을 것으로 추정되는 2,4-diamine-6-(2,5-dichlorophenyl)-s-triazine maleate가 Nippon Shinyaku (Kyoto, Japan) 에서 개발되었다. 이 물질은 말레인산 이르소글라딘 (irsogladine maleate)로 명명되었다.

비임상시험에서 말레인산 이르소글라딘은 Shay 궤양 (Shay ulcers), 스트레스 궤양 (stress-induced ulcers), 인도메사신 유발 궤양 (indomethacin-induced ulcers), 히스타민 유발 궤양 (histamine-induced ulcers) 등의 발생을 줄였으며, 만성 궤양의 모델인 아세트산 유발 궤양 (acetic acid-induced ulcers) 에서 좋은 치료 효과를 보였다¹⁾.

말레인산 이르소글라딘은 점막세포 내에 존재하는 tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-8 (IL-8), myeloperoxidase (MPO) 등의 proinflammatory cytokine의 생성을 억제하고²⁾, cyclic adenosine mono-phosphate (cAMP)를 증가시켜 중성구의 과산화물의 생성을 막으며³⁾, connexin-43 단백을 포함한 gap junction의 활성화를 통해 세포간 커뮤니케이션을 증강시킨다⁴⁾. 위의 기전과 함께 mitogen-activated protein kinase 활성화의 억제, vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP)의 인산화를 통해 위점막 혈류량을 증가시킨다^{4,5)}. 이러한 세포 방어기구 활성화를 통하여, 말레인산 이르소글라딘이 항궤양 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다²⁻⁵⁾.

말레인산 이르소글라딘은 Sprague-Dawley rat, beagle dog, rhesus monkey에서 각각 1~1.5 시간, 1.5시간, 4시간 후에 최고 혈장 농도에 도달하였으

며, 반감기는 각각 2~3 시간, 4.4 시간, 47~52 시간으로, 종별로 서로 다른 약동학적 특성을 보였다. 방사선 동위원소를 이용한 실험에서 말레인산 이르소글라딘은 약물이 작용하는 부위로 생각되는 위 점막에, 혈장에 비해 1.1에서 1.8배 높은 농도로 존재하였다⁶⁾.

일본인을 대상으로 한 1상 임상시험에서 말레인산 이르소글라딘은 단회 투여 시 1-8 시간 후에 최고 혈장 농도에 도달하였으며, 반감기는 단회 투여 시와 반복 투여 시 각각 약 150 시간과 약 170 시간이었다⁷⁾. 위궤양과 위염 환자를 대상으로 일본에서 시행한 후기 임상시험에서 말레인산 이르소글라딘은 4 mg 반복 투여 시 치유촉진 효과가 있음이 밝혀졌다^{8,9)}. 이에 말레인산 이르소글라딘은 일본에서 1일 4 mg 단회 또는 2회 분할 투여 용법에 대해, 위궤양과 위염을 적응증으로 각각 1989년, 1994년 시판 허가를 받았다.

말레인산 이르소글라딘의 일본인에서의 약동학적 특성과 안전성 및 유효성에 대해서는 이미 잘 알려져 있다. 하지만 한국인을 대상으로 연구된 적이 없어, 본 연구에서는 건강한 한국인 자원자를 대상으로 말레인산 이르소글라딘 단회 경구 투여후의 약동학적 특성과 안전성을 규명하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

연구 대상

본 연구에는 문진, 신체검진, 임상실험실검사, 심전도 검사, 활력징후평가 등을 시행하여 건강하다고 판단된 28명의 한국인 남성이 참여하였다. 모든 피험자들은 연구의 목적과 내용에 관해 설명을 듣고 자의로 참여를 결정한 후 동의서에 서명

Table 1. Demography of subjects by dosing group

		Dose			P-value ²⁾
		4 mg	8 mg	16 mg	
Age ¹⁾	(years)	24.7 ± 5.7	25.3 ± 1.9	23.5 ± 3.4	0.164
Height ¹⁾	(cm)	171.3 ± 3.1	170.5 ± 6.8	173.0 ± 3.0	0.549
Weight ¹⁾	(kg)	66.6 ± 6.5	68.7 ± 8.3	70.0 ± 6.1	0.554

¹⁾ Values are presented as mean ± SD ²⁾ Kruskal-Wallis test

하였다.

본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회 (institutional review board, IRB)의 승인 후 KGCP 규정에 따라 수행되었다.

연구 설계

본 연구는 공개, 단계적 증량, 평행군 방법으로 설계되어 수행되었다. 연구에 참여한 피험자들은 각각 16명, 6명, 6명으로 구성된 말레인산 이르소글라딘 4 mg, 8 mg, 16 mg 용량군에 무작위 배정되었으며, 각 용량군에 배정된 피험자들의 체중, 신장 등 인구학적 특성은 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 1)

최대 투약 용량은 일본에서 실시된 1상 시험에서 안전성과 내약성이 확인된 16 mg 으로 설정하였다. 일본인과의 약동학적 특성 및 안전성의 유사성을 비교하기 위해 4 mg 용량군의 피험자 수는 일본에서 수행한 생물학적동등성 시험에서 설정한 피험자 수와 동일한 피험자 수인 16명으로 결정하였다. 또한 용량 증가에 따른 약동학적 특성을 평가하기 위해 8 mg 용량군과 16 mg 용량군에 각각 6명씩의 피험자를 배정하였다.

각 용량군의 피험자들에게 각각 말레인산 이르소글라딘 4 mg, 8 mg, 16 mg 을 공복상태에서

240 mL 의 물과 함께 경구로 1회 투여하였다. 시험약 투여 후 4시간 동안 금식하였으며, 연구 기간동안 문진, 신체검진, 임상실험실검사, 심전도 검사, 활력징후평가 및 피험자의 자발적인 보고를 통해 유해사례를 감시하였다.

약동학적 특성을 파악하기 위해, 일본에서 수행한 임상시험에서 말레인산 이르소글라딘의 반감기가 약 150 시간이었던 점을 고려하여⁷⁾, 투약 직전과 투약 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 96, 168, 336, 504 시간에 매 시점 8 mL 혈액을 채취하였다. 채취된 혈액은 30분 이내에 heparinized tube에 담아 1800g로 10분간 원심분리 한 후, 혈장시료를 취하여 보관용 polypropylene tube에 담아 분석시까지 -20°C에 냉동 보관하였다.

농도분석방법

혈장시료로부터의 이르소글라딘의 농도분석은 HTLC (high turbulence liquid chromatography)를 사용한 online extraction과 직렬 질량분석법 (tandem mass spectrometry, MS-MS)를 이용한 액체크로마토그래피 (high performance liquid chromatography, HPLC)인 LC-MS/MS를 이용하였다. 원심분리 한 혈장 100 µL 를 취하여 eppendorf tube에 넣은 후, acetonitrile에 녹인 내

부표준물질 trimethoprim (25 ng/mL)을 100 μ L 을 가하고 1분간 vortex로 혼합하였다. 16600 g에서 5분간 원심분리하여 상층액을 취하여 30 μ L 를 HTLC-LC/MS/MS에 주입하였다. HTLC는 HTLC Cyclon-p (입자크기 50 μ m, 내부지름 x 길이: 1.0 x 50 mm, Cohesive Technologies, USA) 컬럼을 사용하였고, HPLC 는 Gemini C18 (입자크기 5 μ m, 내부지름 x 길이: 2.0 x 50 mm, Phenomenex, USA) 컬럼을 사용하였다. 질량분석기는 API 3000 (Applied Biosystems, USA)를 이온화법 (electrospray with positive ion mode)으로 이용하였으며, 이르소글라딘과 내부표준물질은 각각 multiple reaction monitoring (MRM) transition m/z 256.1 $\rightarrow$ 172.1 과 m/z 291.3 $\rightarrow$ 123.2 에서 검출되었다.

분석의 최소정량한계는 1 ng/mL 였고, 모든 배치 (batch)의 역계산 농도의 정밀도는 13.6% 이하, 정확도는 95.6% - 103.1% 였다.

약동학적 분석

WinNonlin[®] 5.2.1 (Pharsight, CA, USA) 소프트웨어를 사용하여 비구획방법 (non-compartmental model)을 이용하여 이르소글라딘의 약동학적 파라미터들을 분석하였다. 최고혈장농도 (maximum observed plasma concentration, C_{max}), 최고혈장농도 도달시각 (time to maximum observed plasma concentration, T_{max})은 개개인의 혈장약물농도-시간 곡선에서 관측된 값을 사용하였다. 말레인산 이르소글라딘 투여 후 이르소글라딘의 농도 측정이 가능한 마지막 채혈 시점까지의 혈장약물 농도-시간 곡선하 면적 (area under the plasma concentration versus time curve from dosing to the last quantifiable concentration,

AUC_{last})을 C_{max} 도달 이전까지는 사다리꼴 구간적분 (trapezoidal rule)에 의해 산출하였고, C_{max} 도달 이후에는 로그-사다리꼴 구간적분 (logarithmic trapezoidal rule)에 의해 산출하였다. 선형 회귀 분석법에 의해 $1/y$ 의 가중치를 준 후, 로그 선형 (log-linear) 형태의 혈장약물농도-시간 곡선에서 C_{max} 이후 농도 중 정량한계 이상의 마지막 농도 측정치 (C_{last})를 포함한 최소한 3개의 점을 사용하여 보정된 결정계수 (adjusted coefficient of determination, r^2)가 최대가 되도록 직선화하여 말단 소실속도 상수 (terminal elimination constant, λ_z)을 산출하였다. 말단 소실 반감기 (terminal elimination half-life, $T_{1/2}$)는 $\ln 2$ /말단 소실속도 상수 식을 이용하여 계산하였다. 약물 투여 후 무한대 시간까지 외삽하여 계산한 혈장약물농도-시간 곡선하 면적 (AUC from the dosing to time infinity, AUC_{inf})은 AUC_{last} 와 C_{last} 를 λ_z 로 나눈 값을 더하여 계산하였다. ($AUC_{inf} = AUC_{last} + C_{last} / \lambda_z$) 겉보기 청소율 (apparent clearance, CL/F)은 약물 투여 용량을 AUC_{inf} 으로 나누어 산출하였다. AUC_{inf} 에 대한 외삽하여 계산한 AUC (AUC_{extra})의 비율 ($AUC_{extra}\%$)을 계산 ($AUC_{extra}\% = (AUC_{inf} - AUC_{last}) / AUC_{inf} * 100$) 하여 마지막 채혈시점의 적절성을 평가하였다.

통계분석

통계분석은 SAS[®] 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) 소프트웨어를 사용하였다. C_{max} , AUC_{last} 등의 약동학적 파라미터는 피험자별로 수치를 구한 후 평균, 표준편차, 변이계수 등에 대하여 기술 통계학적으로 분석하였다. 결과 자료는 평균 $\pm$ 표준편차로 제시하였다.

투여 용량에 따른 약동학적 선형성을 검정하기

Figure 1. Mean plasma concentration-time profiles of irsogladin after irsogladin maleate single oral administration to subjects. Bars represent standard deviations. (upper: linear scale, till 24hours after administration, lower: log-linear scale)

위해 투여 용량을 독립변수로, C_{max} 와 AUC_{last} 를 종속변수로 하여 단순 선형회귀분석을 시행하였다.

일본인과의 약동학적 특성의 유사성을 비교하기 위해, 말레인산 이르소글라딘 4 mg 단회 경구 투여 후 한국인에서의 약동학적 파라미터와 일본인에서의 약동학적 파라미터를 자연대수변환 (natural logarithmic transformation)한 후 이의 평균치의 차에 exponential을 취하여 점 추정치 (point estimate)를 구하고 이의 90% 신뢰구간을 평가하였다.

결 과

약동학 평가

말레인산 이르소글라딘 4 mg, 8 mg, 16 mg 단회 경구 투약 후 각각 중앙값 1.0 시간, 1.52 시간, 0.75 시간에 최고 혈장약물농도에 이르렀으며, 소실기에 혈장약물농도가 일시적으로 증가하는 양상

을 보였다. 시간에 따른 이르소글라딘의 혈장약물 농도의 추세는 세 용량군에서 유사한 양상을 보였다. (Figure 1) 각 용량군의 C_{max} 는 각각 $82.9 \pm 12.5 \mu\text{g/L}$, $161.4 \pm 25.9 \mu\text{g/L}$, $292 \pm 51.2 \mu\text{g/L}$ 였다. AUC_{last} 는 세 용량군에서 각각 $12694.4 \pm 2906.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, $24970.0 \pm 5253.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, $47125.3 \pm 8676.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 였고, AUC_{inf} 는 각각 $14110.4 \pm 3811.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, $27853.9 \pm 7217.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, $53404.4 \pm 11193.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 였다. 세 용량군의 $AUC_{extra\%}$ 의 중앙값 [최소값 - 최대값]은 각각 7.8% [2.5% - 17.5%], 9.3% [2.8% - 17.7%], 10.9% [4.8% - 18.0%] 로 약동학 평가를 위한 채혈 시점이 적절하였음을 확인하였다. 결보기 청소율은 각각 평균 0.30 L/h, 0.31 L/h, 0.31 L/h 였으며, 말단 소실 반감기는 각각 평균 144.9 시간, 146.3 시간, 158.0 시간으로 용량군 간의 차이를 보이지 않았다. (Table 2)

용량 증가에 따른 약동학적 파라미터의 선형성을 확인하기 위해 투여용량을 독립변수로, C_{max} 와 AUC_{last} 를 종속변수로 하여 선형회귀분석을 시행하였다. 용량에 대한 C_{max} 의 모회귀직선의

Table 2. Pharmacokinetic parameters of irsogladin

Dose	T_{max}^* (h)		C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
4 mg (N=16)	1.0 [0.5~4.0]	Mean $\pm$	82.9	12694.4	14110.4	144.9	0.30
		SD	± 12.5	± 2906.2	± 3811.8	± 27.9	± 0.07
		CV (%)	15.1	22.9	27.0	19.3	24.7
8 mg (N=6)	1.52 [0.5~4.0]	Mean $\pm$	161.4	24970.0	27853.9	146.3	0.31
		SD	± 25.9	± 5253.8	± 7217.7	± 40.1	± 0.10
		CV (%)	16.0	21.0	25.9	27.4	31.4
16 mg (N=6)	0.75 [0.5~2.0]	Mean $\pm$	292.6	47125.3	53404.4	158.0	0.31
		SD	± 51.2	± 8676.7	± 11193.2	± 28.0	± 0.06
		CV (%)	17.5	18.4	21.0	17.7	19.2

* T_{max} is expressed as median [range]

T_{max} : time of maximum observed plasma concentration

C_{max} : maximum observed plasma concentration

AUC_{last} : Area under the plasma concentration versus time curve from dosing to the last quantifiable concentration

AUC_{inf} : AUC from the dosing to time infinity

$T_{1/2}$: terminal elimination half-life

CL/F: apparent clearance

Figure 2. Dose- C_{max} linear regression profile of irsogladin after irsogladin maleate single oral administration. Dotted lines represent 95% confidence intervals. (Slope : 17.5, intercept :14.5, 95% CI of the slope : 15.4-19.6, 95% CI of the intercept : -4.2-33.1)

Figure 3. Dose- AUC_{last} linear regression profile of irsogladin after irsogladin maleate single oral administration. Dotted lines represent 95% confidence intervals (Slope : 2873.6, intercept :1356.4 , 95% CI of the slope : 2485.2-3262.0, 95% CI of the intercept : -2067.7-4780.4)

Table 3. Comparison of pharmacokinetic parameters of irsogladin between Korean and Japanese after irsogladin maleate 4 mg single oral administration

	Korean ¹⁾	Japanese ¹⁾	Geometric mean ratio ²⁾	90% CI ³⁾
C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	82.9 ± 12.5	88.1 ± 10.7	0.94	0.86 - 1.02
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$)	12694.4 ± 2906.2	11358.6 ± 2262.1	1.11	0.98 - 1.26
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$)	14110.4 ± 3811.8	12712.7 ± 2517.2	1.09	0.95 - 1.25

¹⁾ Values are presented as mean $\pm$ SD

²⁾ Geometric mean ratio is the exponent of difference in the means of logarithmic transformed pharmacokinetic parameter between Korean and Japanese

³⁾ 90% confidence interval for geometric mean ratio

Figure 4. Comparison of C_{max} (A) and AUC_{last} (B) of irsogladin after irsogladin maleate 4 mg single oral administration between Korean and Japanese subjects. Boxes indicate interquartile range and whisker bars indicate 10th and 90thpercentiles. Horizontal bars locate in the middle of the boxes represent median.

기울기와 95% 신뢰구간은 각각 17.5 와 15.4 - 19.6 였으며, 용량에 대한 AUC_{last} 의 모회귀직선의 기울기와 95% 신뢰구간은 2873.6 과 2485.2-3262.0 이었다. 이는 용량에 따른 C_{max} 와 AUC_{last} 의 모회귀직선의 기울기의 95% 신뢰구간이 0을 포함한다는 귀무가설을 기각하여 ($p < 0.0001$) 말

레인산 이르소글라딘이 선형적 약동학적 특성을 보임을 확인하였다. (Figure 2, Figure 3)

동일한 수의 일본인 피험자를 대상으로 시행한 연구¹⁰⁾에서의 C_{max} 는 $88.1 \pm 10.7 \mu\text{g/L}$ 였으며, AUC_{last} 와 AUC_{inf} 는 각각 $11358.6 \pm 2262.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, $12712.7 \pm 2517.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 였다. 본 연구와

일본인에서의 연구의 약동학적 파라미터들을 자연 대수변환 한 후, 이 값의 평균치의 차에 exponential 을 취하여 구한 추정치의 90% 신뢰구간은 C_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} 에서 각각 86-102%, 98-126%, 95-125% 였다. (Table 3, Figure 4)

안전성 평가

말레인산 이르소글라딘을 경구로 투여한 28명의 피험자 중 9명의 피험자에서 총 27건의 유해사례가 발생하였으며, 이중 설사와 묽은변 각 1건은 발생시점, 약리작용, 일본에서의 임상시험에서 보고된 자료 등을 고려하였을 때 투여약제와 인과관계가 의심된다고 판단하였다. 그러나 모든 유해사례가 경증이었고, 특별한 치료 없이 소실되어 임상적 유의성은 없다고 판단하였다.

고 찰

일본에서 위궤양과 위염의 치료를 목적으로 처방되고 있는, 말레인산 이르소글라딘은 위점막 혈류량 증가, cAMP 증가, 세포간 커뮤니케이션 증가 등의 세포 방어 기전 활성화를 통하여 위궤양과 위염의 치유를 촉진하는 것으로 알려져 있다.²⁻⁵⁾ 그러나 한국인에서의 말레인산 이르소글라딘의 약동학적 특성과 안전성 및 유효성은 이전에 연구된 자료가 없었다. 본 연구는 말레인산 이르소글라딘의 한국인에서의 약동학적 특성과 안전성을 평가한 최초의 연구라는 점에 의의가 있다.

말레인산 이르소글라딘의 경구 투여 후 시간에 따른 혈장약물농도의 추세는 C_{max} 에 도달한 이후, 소실기에 다시 한번 혈장약물농도가 증가한 후 감소하는 양상을 보였다. 일본에서 수행된 1상 임상시험에서도 본 연구와 유사한 현상이 관찰되

었다⁷⁾. 장-간 순환 (enterohepatic circulation), 비전형적인 흡수 양상 등이 이러한 현상의 원인일 가능성이 있으나 명확하지는 않다⁷⁾.

본 연구의 세 용량군에서 말레인산 이르소글라딘은 투여 용량이 증가함에 따라 C_{max} 와 AUC_{last} 가 증가하는 양상을 보였다. 투여 용량을 독립변수로, C_{max} 와 AUC_{last} 를 종속변수로 하여 선형회귀분석을 시행하여 말레인산 이르소글라딘이 4 mg 과 16 mg 용량 범위에서 선형적 약동학적 특성을 보임을 확인하였다.

본 연구에서 보고된 모든 부작용이 치료 없이 소실된 경증의 부작용이었던 점을 통해, 한국인 건강 자원자에서 말레인산 이르소글라딘 단회 투여시 내약성이 우수함을 확인하였다.

또한 본 연구의 결과를 일본인을 대상으로 한 연구의 결과와 비교하여, 말레인산 이르소글라딘이 한국인과 일본인에서 유사한 약동학적 특성을 나타냄을 확인하였다.

말레인산 이르소글라딘은 본 연구를 포함한 여러 연구에서 규명된 바와 같이 선형적 약동학적 특성⁷⁾을 보이고, 완만한 약력학적 곡선⁸⁾을 나타내며, 낮은 단백 결합률⁶⁾을 보이는 약물이다. 따라서 International Conference on Harmonisation (ICH) E5 가이드라인에서 제시한 기준에 따르면 민족적 감수성이 적은 약물로 생각된다¹¹⁾.

말레인산 이르소글라딘의 민족적 감수성이 적은 약물이라는 점과 말레인산 이르소글라딘 4 mg 단회 경구 투여 시 한국인과 일본인에서 약동학적 특성이 유사한 점을 고려하면, 일본인을 대상으로 얻어진 임상자료를 한국인에게 외삽하여 적용하는 것이 가능할 것으로 판단된다¹²⁾.

본 연구를 통하여 건강한 한국인에서의 말레인산 이르소글라딘의 약동학적 특성을 탐색하였으며, 4 mg 에서 16 mg 용량 범위에서 선형적 약

동학적 특성을 보임을 확인하였다. 그리고 말레인 산 이르소글라딘 단회 투여시 안전성과 내약성이 우수함을 확인하였다. 또한 일본에서 시행한 임상 자료의 국내 적용이 가능할 것으로 생각되므로, 한국인 위염, 위궤양 환자에서 일본인 환자에서와 같은 용량 용법으로 사용이 가능할 것으로 판단되었다.

참 고 문 헌

1. Ueda, F., et al., *Effect of 2,4-diamino-6-(2,5-dichlorophenyl)-s-triazine maleate (MN-1695) on gastric ulcers and gastric secretion in experimental animals. Arzneimittelforschung, 1984. 34(4): p. 474-7.*
2. Zhang, X., et al., *Irsogladine maleate suppresses indomethacin-induced elevation of proinflammatory cytokines and gastric injury in rats. World J Gastroenterol, 2008. 14(30): p. 4784-90.*
3. Kyoi, T., et al., *Irsogladine, an anti-ulcer drug, suppresses superoxide production by inhibiting phosphodiesterase type 4 in human neutrophils. Life Sci, 2004. 76(1): p. 71-83.*
4. Yao, J., et al., *Irsogladine maleate potentiates the effects of nitric oxide on activation of cAMP signalling pathways and suppression of mesangial cell mitogenesis. Br J Pharmacol, 2007. 151(4): p. 457-66.*
5. Ueda, F., et al., *Effect of 2,4-diamino-6-(2,5-dichlorophenyl)-s-triazine maleate (MN-1695) on gastric mucosal blood flow in dogs. Arzneimittelforschung, 1984. 34(4): p. 485-91.*
6. Ando, T., K. Momota, and M. Sugiyama, *Absorption, distribution and excretion of 2,4-diamino-6-(2,5-dichlorophenyl)-s-triazine maleate in rats, dogs and monkeys. Arzneimittelforschung, 1986. 36(8): p. 1221-8.*
7. Nakashima, M., et al., *Phase I study of 2,4-diamino-6-(2,5-dichlorophenyl)-s-triazine maleate (MN-1695), a new anti-ulcer agent. Arzneimittelforschung, 1984. 34(4): p. 492-8.*
8. Miyoshi, A., et al., *Clinical Evaluation of MN-1695 (Irsogladine maleate) in the Treatment of Gastritis-Multicenter, Double-blind study in comparison with Cetraxate HCl. 臨床醫藥, 1993. 9(2): p. 357-85.*
9. Miyoshi, A., et al., *Clinical evaluation of a novel anti-ulcer agent MN-1695 in gastric ulcer-A multi-center, double blind study in comparison with Cetraxate HCl. 消化器科 (Digestive Medicine), 1986. 5(1): p. 100-20.*
10. 日本新薬株式会社中央研究所, MN-1695 2mg錠, 4mg錠及び0.8%細粒の生物學的同等性試験に関する資料.
11. *Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data E5, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Current Step 4 version, 1998.*
12. *가교자료평가가이드라인, 식품의약품안전청, 2008.*