건강한 한국인 자원자에서 나프토피딜(Naftopidil) 단회 경구투여에 의한 약동학적 특성 및 내약성에 관한 연구

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

차유정, 김정원, 전해원, 신광희, 이승환, 장인진, 신상구, 유경상

=Abstract=

Pharmacokinetics and Tolerability of Naftopidil after a Single Oral Administration in Healthy Korean Volunteers

Yu-Jung Cha, MD, Jung-Won Kim, Hyewon Jeon, Kwang-Hee Shin, SeungHwan Lee, MD, In-Jin Jang, MD, PhD, Sang-Goo Shin, MD, PhD, Kyung-Sang Yu, MD, PhD

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

Background: Naftopidil is a selective α_1 adrenergic receptor antagonist which is used for the treatment of dysuria caused by benign prostatic hyperplasia. We investigated the pharmacokinetic characteristics and tolerability of naftopidil after a single oral dose in healthy Korean male volunteers.

Methods: Sixteen subjects were allocated into two groups (8 for naftopidil 50 mg and 75 mg, 8 for naftopidil 25 mg and 100 mg). Serial blood samples for pharmacokinetics were collected up to 24 hours after drug administration. Naftopidil plasma concentrations were determined by HPLC. The pharmacokinetic parameters were calculated by noncompartmental methods. Tolerability assessments including vital signs, 12-lead ECG, clinical laboratory parameters, and adverse events were conducted.

Results: The median time of maximum observed plasma concentration (T_{max}) was 0.5 h in all dose groups. The maximum plasma concentration (C_{max}) of 25, 50, 75 and 100 mg dose group were 44.0 μ g/L, 88.9 μ g/L, 114.3 μ g/L, and 179.5 μ g/L, respectively. The area under the concentration-time curve to the last measured concentration over the limit of quantitation (AUC_{last}) of respective dose groups were 71.1 μ g*h/L, 178.7 μ g*h/L, 298.3 μ g*h/L, and 342.6 μ g*h/L, respectively.

Conclusion: The results of this study indicate that the systemic exposure of naftopidil expressed as AUC_{last} and C_{max} was increased dose proportionally, and all doses. Up to 100 mg were well tolerated without serious adverse events in healthy Korean male volunteers.

Key words: naftopidil, α_1 adrenergic receptor antagonist, pharmacokinetics, bridging study

교신저자: 유경상

소 속: 서울대학교 의과대학 약리학 교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

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

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

접수일자: 10. 12. 24 수정일: 10. 12. 28 게재확정일: 10. 12. 30

서 론

전립선 비대증은 50세 이상의 남성에서 나타나는 빈뇨, 요절박, 야간뇨, 요점적, 요절박 등의 배뇨장애 증상의 가장 흔한 원인이다.^{1,2)} 전립선비대증의 한국인 남성 유병률은 60 대 26%, 70 대 43%, 80 대 이상에서 53%에 이르며, 노화에 따라 증가하는 양상을 보인다.^{2,3)} 전립선비대증에 의한 배뇨장애 증상은 동적(dynamic) 요소와 정적(static) 요소에 의해 요도가 폐색되어 나타난다.

동적 요소에 의한 폐색은 전립선 평활근 탄력(prostatic smooth muscle tone)이 증가됨으로써 유발되며, 정적 요소에 의한 폐색은 비대해진 전립선에 의해 요도가 좁아져서 나타난다. 최근 전립선비대증의 병인과 발병기전에 대한 이해 증가와 전립선 건강검진 시행의 보편화, 고령화 사회로의 진입 등으로 동적 폐색으로 유발되는 경증의 전립선비대증 환자 수가 늘어나는 양상을 보이고 있으며 이에 따라 침습적인 수술적 치료보다 비침습적인 약물 치료가 주목 받고 있다.²⁾

α 아드레날린성 수용체 길항제(α adrenergic receptor antagonist)는 교감신경으로부터의 자극을 차단하여 말초혈관의 수축을 억제하며 이러한 기전으로 고혈압 치료제로 사용 되어 왔다.⁴⁾ 이후 α 아드레날린성 수용체가 전립선에 많이 분포하고 있음이 알려지면서 1976년 비선택적 α 아드레날린성 수용체 길항제(nonselective α adrenergic receptor antagonist)인 페녹시벤자민(phenoxybenzamine)을 전립선비대증 환자에게 투여한 임상연구가 시행되었다. 이 연구에서 페녹시벤자민이 전립선의 평활근을 이완시켜 전립선 요도의 저항을 감소시키는 기전으로 배뇨장애 증상을 호전시켰음을 확인하였다.^{2,7)} 그러나 비선택적 α 아드레날린성 수용체 길항제의 경우, 신경계 말단의 α_1 수

용체와 α_2 수용체를 모두 차단함으로써 반사성 빈맥(reflex tachycardia), 기립성 저혈압(postural hypotension)과 같은 부작용을 유발하여, 이를 개선하기 위해 선택적 α_1 아드레날린성 수용체 길항제(selective α_1 adrenergic receptor antagonist)를 개발하고자 하였다.^{6,9)} 이에 1-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-(1-naphthyloxy)propan-2-ol 물질인 나프토포딜(naftopidil)이 개발되었다. 일본에서 시행한 전임상시험 연구 결과 나프토포딜의 투여는 시냅스후 α_2 수용체보다 시냅스후 α_1 수용체에 선택적으로 작용해, 말초 혈관 저항을 감소시켜 감압 작용을 나타내었으며, 토끼 및 사람에게서 적출한 전립선이 페닐에프린(phenylephrine), 노르아드레날린(noradrenaline)에 의해 수축하는 것을 억제하였다.⁴⁾

건강한 15명의 일본인을 대상으로 시행한 제1상 임상시험 연구 결과 나프토포딜 경구투여 후 T_{max} 는 모두 1시간 이었고, $T_{1/2}$ 는 10.3 - 20.1 시간으로 효과지속시간이 길어 1 일 1 회 - 2 회의 투여로 충분히 약효를 유지할 수 있으며, 25 mg - 100 mg 용량 범위에서 약동학적 선형성(dose-independent linear pharmacokinetics)을 보였다. 두통(headache), 식은땀(cold sweating), 안면창백(pallor of face), 졸음(somnolence) 등의 부작용이 나타났으며, 100 mg 투여 피험자 중 1명에서 기립시명백한 혈압 저하 증상이 나타났으나 누운 자세로 안정을 취한 후 신속하게 자연 소실 되었다.⁹⁾ 나프토포딜은 전립선비대증 환자군을 대상으로 일본에서 시행한 여러 후기 임상시험 결과 배뇨율(urine flow rate)이 증가되어 배뇨장애 증상을 호전시키는 것으로 입증 되어⁸⁾ 이미 일본 내에서 사용을 허가 받고 시판 중인 약물이다.⁴⁾

일본인에서의 나프토포딜의 약동학적 특성 및 내약성에 대해서는 이미 잘 알려져 있으나, 한국

인을 대상으로 연구된 적은 없었다. 따라서 건강한 한국인 자원자를 대상으로 나프토피딜 단회 경구투여 후 약동학적 특성 및 내약성을 탐색하고자 하였다. 그리고 이를 통해 이차적으로 나프토피딜의 가교 자료를 생성하고 민족적 감수성에 대해 평가하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 문진, 신체검진 및 활력징후평가, 심전도 검사, 임상실험실검사를 시행하여 적합하다고 판단된 건강한 한국인 남성 16명을 대상으로 하였다. 피험자들은 연구 참가에 앞서 연구 목적과 내용에 대한 충분한 설명을 듣고 자의로 참여를 결정, 서면 동의하였다.

서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회 (institutional review board, IRB) 승인 후 의약품임상시험 관리기준 규정(Korean Good Clinical Practice, KGCP) 및 헬싱키 선언(Helsinki declaration)에 따라 시행되었다.

2. 연구방법

A. 연구설계

본 임상시험에 등록된 피험자를 2개의 치료군(A군, B군)으로 무작위 배정하였다. 각 군은 10% 이상의 비교적 흔한 빈도로 나타나는 이상반응을 80% 이상의 확률로 발견할 수 있는 정도의 피험자 수인 8명으로 구성하였다. 본 시험에서 투여된 나프토피딜 용량은 25, 50, 75, 100 mg 이었다.

일본에서 시행한 제1상 임상시험 결과 이상 반응이 나타나지 않았던 12.5 mg 용량군을 제외하여 최소 투여량은 25 mg으로 설정하였으며 최대 투여량은 내약성이 확인된 100 mg으로 제한하였다. 투여군A에 해당하는 피험자들은 제1기에 나프토피딜 50 mg을 복용한 후 7일 간의 휴약기를 두고 제2기에 나프토피딜 75 mg을 복용하였다. 투여군 B에 해당하는 피험자들은 제1기에 나프토피딜 25 mg을 복용한 후 7일 간의 휴약기를 두고 제2기에 나프토피딜 100 mg을 복용하였다. (Figure 1).

피험자들은 투약 하루 전 오후 9시까지 서울대학교병원 임상시험센터에 입원하였으며, 익일 오전 해당 투여군에 따라 배정된 시험약을 100 mL 물과 함께 경구로 1회 투여 받았다. 투약 전날 오후 9시부터 익일 투약 후 4시간 까지 금식하도록 하였다.

약동학적 평가를 위한 채혈은 본 연구의 이차적 목적인 가교 자료 생성을 위해 비교성을 높이기 위하여 일본에서 수행한 제1상 임상시험과 동일한 채혈 시점인 투약 전과 투약 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 시간 후로 설정하였으며, 매 시점 10 mL 채혈이 이루어 졌다. 채취 혈액은 즉시 heparinized tube에 담아 냉장 상태로 보관하고 1시간 이내에 4 °C에서 1700 g 로 10분간 원심분리하여 혈장을 분리한 후 보관용 polypropylene tube에 담아 분석시까지 -20 °C에 냉동 보관하였다.

임상 연구 기간동안 문진, 신체검진, 임상실험실검사, 심전도검사, 활력징후평가 및 피험자의 자발적인 이상반응 보고를 통한 내약성 평가가 이루어 졌다. 특이 소견이 없는 경우 투약 2일째 오전에 퇴원하였다.

Figure 1. Study design

B. 혈장 중 naftopidil 농도 측정

독립적인 분석기관 (FALCO Biosystems Ltd, Japan)에서 혈장 중 나프토피딜의 농도를 High Performance Liquid Chromatography(HPLC) 방법으로 측정하였다. Inertsil ODS (3.5 μ m particle size, 4.6x150 mm) column을 사용하였고, 이동상으로는 0.2% 인산과 메탄올을 사용하였다. 형광 검출기 340 nm의 파장에서 검출하였다. 나프토피딜 표준품을 메탄올에 녹여 50 μ g/mL의 표준원액을 만들어 냉장보관 하였다. 이 용액을 메탄올로 순차 희석한 후, 공혈장에 투여하여 나프토피딜의 농도가 2 - 500 ng/mL 이 되도록 만든 표준 시료를 이용하여 검량선을 작성하였다.

각 혈장 시료 0.5 mL 에 내부표준물질($\pm$)-Propranololhydrochloride, 100 g/ml) 0.1 mL 와 PPA (Phenylpropanolamine) 용액 0.3 mL 를 가하여 혼합 후, 불포화 에테르 0.5 mL 를 첨가하고 진탕(speed: 5, 10min) 및 원심분리(1700 g, 5min,

4 $^{\circ}$ C) 하였다. 상층액 4 mL 를 취하여 눈금 시험관에 넣고 0.05 mol/L 황산 0.3 mL 를 가하여 진탕 및 원심분리 후, 상층액 3.5 mL 를 제거하였다. 이후, 에테르층을 완전히 제거하고 남은 물층을 필터로 여과한 다음 각 여액을 HPLC에 주입하였다. 얻어진 크로마토그램에서 내부표준물질의 피크 면적에 대한 나프토피딜의 피크 면적을 산출하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 나프토피딜의 농도를 구하였다.

최소 정량한계농도는 2 ng/mL 이었고, 표준 검량선의 결정계수(r^2)는 0.99 이상이었다. 정밀도(precision)는 모든 농도에서 3.5% 이하였고, 정확도(accuracy)는 101 - 103% 였다.

C. 약동학적 분석

PhoenixTM(Version 6.0; Pharsight Corporation, CA, USA)를 이용하여 비구획 약동학 분석(noncompartmental pharmacokinetic analysis)으로 나프

토피딜의 약동학적 파라미터를 산출하였고, 이 때 채혈시각은 채혈이 수행된 실제 시각을 사용하였다. 최고혈장농도(maximum observed plasma concentration, C_{max}), 최고혈장농도 도달시간(time to C_{max} , T_{max})은 관측된 값을 사용하였다.

최종 소실속도상수(terminal elimination rate constant, λ_z)는 혈장농도 - 시간의 log-linear 곡선에서 보정된 결정계수(adjusted r^2)가 최대가 되도록 선형회귀 하여 산출하였다. 최종 소실반감기(elimination half-life, $T_{1/2}$)는 $\ln(2)$ 를 최종 소실속도상수로 나누어 구하였다. AUC_{last} (area under the concentration time curve)은 혈장농도-시간 곡선에서 혈장 농도 상승기간은 선형 사다리꼴 계산법(linear trapezoidal rule)에 의해, 혈장 농도 감소기간은 대수 사다리꼴 계산법(logarithmic trapezoidal rule)에 의해 산출하였다. AUC_{inf} 은 AUC_{last} 에 C_{last} 를 λ_z 로 나눈 값을 더하여 구하였다. 채혈시각의 적절성을 확인하기 위하여 AUC에서 AUC_{last} 를 제외한 부분의 전체 AUC에서의 비율(percent of AUC_{inf} extrapolated, AUC_{extra} (%), $(AUC_{inf} - AUC_{last}) / AUC_{inf} * 100$)을 구하였다. 또한 용량군별로 경구 청소율(oral clearance, CL/F)을 구하였다.

D. 통계분석

통계분석은 SPSS® 17.0 (SPSS Korea, Seoul

Korea)를 사용하였다. 인구학적 정보는 각 투여군 별로 기술통계학적 분석을 시행하여, 투여군 간의 차이를 Kruskal - Wallis test 를 적용하여 비교하였다.

약동학적 파라미터는 각 용량군별 평균, 표준편차, 변이 계수 등에 대하여 기술통계학적으로 분석하였다. $T_{1/2}$ 와 CL/F에 대한 용량군별 차이를 비교하기 위하여, 비모수적 검정 방법인 Kruskal - Wallis test 를 적용하여 비교하였다. 로그변환한 C_{max} 와 AUC_{last} 를 종속변수로 사용하고 로그변환한 투여용량을 독립변수로 한 power model 로 선형회귀분석을 시행한 후 기울기 및 95% 신뢰구간을 확인하여 투여용량에 따른 약동학적 선형성 여부를 확인하였다.

이차적으로 일본인과 한국인에서의 나프토피딜의 약동학적 특성의 유사성을 비교하기 위하여 일본인을 대상으로 수행되었던 연구에서의 투여용량으로 보정한 C_{max} , AUC_{last} 와 한국인에서의 투여용량으로 보정한 C_{max} , AUC_{last} 에 대하여 자연대수 변환(natural logarithmic transformation)한 값 차이의 점 추정치를 구하고 이의 90% 신뢰구간을 구하여 비교하였다.

결 과

1. 인구 집단

선별 검사 결과 본 연구에 적합하다고 판단된

Table 1. Demographic data of study subjects

	Group A	Group B	Total*	P-value†
	50, 75 mg (n=8)	25, 100 mg (n=8)		
Age (year)	26.4 ± 4.1	27.0 ± 3.5	26.7 ± 3.7	0.75
Height (cm)	174.8 ± 5.4	176.1 ± 5.7	175.5 ± 5.4	0.63
Weight (kg)	68.2 ± 7.0	72.4 ± 7.0	70.3 ± 7.1	0.24

* Arithmetic mean ± SD

† Kruskal-Wallis test

Table 2. Pharmacokinetic parameters of naftopidil

Dose	25 mg (n=8)		50 mg (n=8)		75 mg (n=8)		100 mg (n=8)	
	Mean ± SD	CV (%)	Mean ± SD	CV (%)	Mean ± SD	CV (%)	Mean ± SD	CV (%)
T_{max} (hr)	0.5 [0.3 - 3.0]		0.5 [0.5 - 3.0]		0.5 [0.5 - 1.5]		0.5 [0.5 - 0.8]	
C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	44.0 ± 31.4	71.5	88.9 ± 67.4	75.8	114.3 ± 108.1	94.6	179.5 ± 77.1	43.0
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$)	71.1 ± 29.1	40.9	178.7 ± 57.1	32.0	298.3 ± 167.3	56.1	342.6 ± 102.0	21.6
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$)	81.5 ± 35.8	44.0	209.6 ± 68.5	32.7	383.7 ± 210.9 [†]	55.0 [†]	410.0 ± 151.4	36.9
AUC_{extra} (%)	11.2 [7.4 - 18.4]		14.6 [8.8 - 18.9]		9.5 [5.5 - 34.9] [†]		8.3 [5.8 - 40.4]	
$T_{1/2}$ (hr)	3.0 ± 2.3	75.4	6.9 ± 4.1	59.4	9.0 ± 7.1 [†]	78.0 [†]	10.1 ± 7.5	74.8
CL/F (L/hr)	356.8 ± 137.8	38.6	280.9 ± 160.0	57.0	250.7 ± 135.2 [†]	53.9 [†]	274.2 ± 97.4	35.5

Median [min - max]

[†] 최종소실기 회귀직선의 기울기 적합 불가로 인해 1명 제외

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

AUC_{extra} (%): percent of AUC_{inf} extrapolated

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

CL/F: apparent clearance

Figure 2. Mean plasma concentrations-time profiles of naftopidil following a single oral administration. Linear scale (left), log-linear scale (right). Bars represent standard deviations.

Table 3. Comparison of pharmacokinetic parameters between Korean and Japanese after a single oral administration of naftopidil

Dose group	Korean* (N=32)	Japanese* (N=15)	GMR† (90% CI)	P-value
$C_{max}/Dose(\mu g/L/mg)$	1.71 ± 1.17	1.44 ± 0.52	0.99 (0.60 - 1.64)	0.97
$AUC_{last}/Dose(h*\mu g/L/mg)$	3.46 ± 1.46	3.69 ± 1.52	0.93 (0.68 - 1.28)	0.66

* Arithmetic mean $\pm$ SD

† Geometric mean ratio (90% CI) between Korean and Japanese (Korean/Japanese)

Figure 3. Linear regression by power model for dose-linearity profiles of naftopidil (A: C_{max} , B: AUC_{last}). Logarithm of C_{max} , versus logarithm of dose (slope: 1.00, 95% CI of the slope: 0.44 - 1.55) and logarithm of AUC_{last} versus logarithm of dose (slope: 1.17, 95% CI of the slope: 0.89 - 1.46).

16명의 피험자가 참여하여 임상시험계획서에 따라 연구를 종료하였다. 피험자들의 평균 연령은 26.7 ± 3.7 세였으며, 평균 신장은 175.5 ± 5.4 cm, 평균 체중은 70.3 ± 7.1 kg 이었다. 투여군 간의 인구학적 특성은 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

2. 약동학 평가

나프토피딜 25, 50, 75, 100 mg 용량군 각각 8

명의 피험자를 대상으로 단회 경구투약 후 약동학적 파라미터를 측정하였다. 75 mg 용량군의 1명의 자료는 최종 소실기에서 혈중 농도가 시간에 따라 증가하는 구간이 나타나 최종 소실기 회귀직선의 기울기를 구하지 못하여 AUC_{inf} , AUC_{extra} , $T_{1/2}$, CL/F 파라미터 산출시 제외하였다. 혈장 중 약물 농도는 모두 중앙값 0.5 시간에 최고에 도달했고, 각 용량 별로 3.0 ± 2.3 h, 6.9 ± 4.1 h, 9.0 ± 7.1 h, 10.1 ± 7.5 h 의 최종 소실 반감기를 보였다. 시간에 따른 나프토피딜의 혈장약물 농도의

Figure 4. Dose-normalized (A) C_{max} and (B) AUC_{last} of naptopidil by ethnic group. Box represents median and 25% (lower line) – 75% (upper line).

추세는 네 용량군에서 유사한 양상을 보였다 (Table 2, Figure 2). 각 용량군의 C_{max} 는 각각 44.0 ± 31.4 $\mu\text{g/L}$ (평균 $\pm$ 표준편차), 88.9 ± 67.4 $\mu\text{g/L}$, 114.3 ± 108.1 $\mu\text{g/L}$, 179.5 ± 77.1 $\mu\text{g/L}$ 이었고, AUC_{last} 는 71.1 ± 29.1 $\mu\text{g*hr/L}$, 178.7 ± 57.1 $\mu\text{g*hr/L}$, 298.3 ± 167.3 $\mu\text{g*hr/L}$, 342.6 ± 102.0 $\mu\text{g*hr/L}$ 이었다. 평균 AUC_{inf} 는 81.5 ± 35.8 $\mu\text{g*hr/L}$, 209.6 ± 68.5 $\mu\text{g*hr/L}$, 383.7 ± 210.9 $\mu\text{g*hr/L}$, 410.0 ± 151.4 $\mu\text{g*hr/L}$ 이었으며, 겉보기 청소율(CL/F)은 356.8 ± 137.8 L/hr, 280.9 ± 160.0 L/hr, 250.7 ± 135.2 L/hr, 274.2 ± 97.4 L/hr 으로 용량군 간 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다 ($P = 0.26$).

용량 증가에 따른 약동학적 선형성을 살펴보기 위해 로그변환한 투여용량을 독립변수로, 로그변환한 C_{max} 와 AUC_{last} 를 종속변수로 한 power model을 적용하여 선형회귀분석을 시행한 결과 용량에 대한 C_{max} 와 AUC_{last} 의 모회귀직선 기울기 (95% 신뢰 구간)는 각각 1.00 (0.44 – 1.55), 1.17

(0.89 – 1.46)이었다. 로그변환한 C_{max} 와 AUC_{last} 의 회귀식에서 기울기의 95% 신뢰구간이 1을 포함하여 통계적으로 유의한 선형성을 보였다 (Figure 3).

3. 내약성 평가

시험약을 투여 받은 16 명의 피험자 중 임상시험 기간 동안 3명의 피험자에서 총 7 건의 유해사례가 발생하였다. 그 중 구역(nausea) 1건과 어지럼증(dizziness) 1건, 흐린 시력(blurred vision) 1건, 서맥(bradycardia) 1건의 유해사례에 대해서는 시험약과의 관련성이 의심되는 것으로 판단하였으며, 이들은 모두 100 mg 투여시에만 나타났다. 보고된 서맥은 중등증의 증증도를 나타내었으나 특별한 치료 없이 1시간 이내에 소실되었다. 그 외의 유해사례는 모두 경증으로 나타났으며, 자연적으로 소실되었다. 유해사례로 인한 피험자의 자발적인 요청 또는 시험자의 판단에 따라 임상시험을

중단한 피험자는 없었고, 중대한 유해사례는 발생하지 않았다. 기타 안전성 평가 항목인 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검진, 심전도 검사 결과 임상적으로 의미 있는 변화는 없었다.

고 찰

본 연구에서는 건강한 한국인 자원자를 대상으로 나프트피딜 단회 경구투여 후 약동학적 특성과 내약성을 평가하고 이차적으로 일본인을 대상으로 시행하였던 제1상 임상시험과의 비교를 통해 가교 자료를 생성하고 민족적 감수성에 대해 확인하고자 하였다. 건강한 한국인 자원자를 대상으로 나프트피딜 단회 경구투여 후 약동학적 특성을 알아보기 위하여 나프트피딜 25, 50, 75, 100 mg을 각각 8 명의 피험자에게 단회 경구투여 한 후 약동학적 파라미터를 산출하였다. 소실속도상수(λ_z)를 산출하지 못한 75 mg 용량군 1 명의 자료는 AUC_{inf} , AUC_{extra} , $T_{1/2}$, CL/F 파라미터 산출시 제외되었으나, 이 피험자의 C_{max} 와 AUC_{last} 는 같은 용량군의 나머지 7명의 피험자와 큰 차이를 보이지 않았다.

T_{max} 는 모두 0.5 시간이었고, $T_{1/2}$ 는 3.0 ± 2.3 시간, 6.9 ± 4.1 시간, 9.0 ± 7.1 시간, 10.1 ± 7.5 시간으로, 25 mg 용량군에서 반감기가 짧고 이후 나머지 용량군에서 용량이 상승할수록 $T_{1/2}$ 가 길어지는 경향을 보였다. 25 mg 용량군의 경우, 대부분의 피험자에서 투약 8시간 이후 시점에서 LLOQ (Lower Limit of Quantification) 미만의 농도가 보고되어 최종 소실기의 회귀 직선의 기울기가 적절히 구해지지 않아 반감기가 짧게 나타난 것으로 판단되며, 나머지 용량군에서 경향성을 가지고 $T_{1/2}$ 가 길어지는 것처럼 보이나, 이는 통계적으로 유의하지 않았다 ($P = 0.65$). 일본인과의 약동학적

특성을 비교하기 위해 한국인과 일본인의 투여 용량으로 보정한 C_{max} , AUC_{last} 를 비교하였다. 건강한 15 명의 일본인에서 투여 용량으로 보정한 C_{max} 및 AUC_{last} 는 $1.44 \pm 0.52 \mu\text{g/L/mg}$, $3.69 \pm 1.52 \text{ h} \cdot \mu\text{g/L/mg}$ 였으며, 한국인에서는 각각 $1.71 \pm 1.17 \mu\text{g/L/mg}$, $3.46 \pm 1.46 \text{ h} \cdot \mu\text{g/L/mg}$ 였다. 이 값들의 일본인에 대한 한국인의 기하평균비 (90% 신뢰구간) 은 각각 0.99 (0.60 - 1.64), 0.93 (0.68 - 1.28) 였다⁹⁾ (Table 3, Figure 4). 이를 바탕으로 나프트피딜 단회 경구투여시 한국인과 일본인에서의 약동학적 특성이 유사하다고 판단하였다.

본 연구 결과 한국인에서 보고된 유해사례는 구역, 어지럼증, 흐린 시력, 서맥 등으로 모두 경증에서 중등도로 치료 없이 소실 되었으며, 일본인에서 나타났던 유의한 이상 반응인 기립시 저혈압 증상은 나타나지 않았다. 심각한 약물이상반응은 없었으며, 유해사례는 모두 100 mg 용량군에서만 나타나 건강한 한국인 자원자에서 나프트피딜 단회 경구투여시 25 mg - 100 mg 용량범위에서 내약성이 확인되었다.

나프트피딜은 여러 연구에서 알려진 바와 같이 선형적 약동학적 특성을 보이고, 추천 용량 범위에서 약동-약력학적 관계가 정립된 약물로써^{4,8,9)} International Conference on Harmonisation (ICH) E5 가이드라인에서 기술된 바에 따라 민족적 요인에 감수성이 적은 약물로 사료 되며⁵⁾ 한국인을 대상으로 한 본 연구 결과와 일본인을 대상으로 시행한 이전 연구 결과를 비교 분석하였을때, 약동학적 특성과 내약성이 유사하여 한국인과 일본인간에 민족적 차이가 적은 약물임을 알 수 있다.

따라서 나프트피딜을 전립선비대증에 의한 배뇨장애를 가진 일본인에서 허가되어 사용되는 용량 용법에 대한 변경 없이 동일 증상을 가진 한국인에게 외삽하여 적용 가능할 것⁶⁾으로 판단되며 일

본인 환자와 마찬가지로 전립선비대증에 의한 배뇨장애 증상을 가진 한국인 환자에게 효과적이고 안전한 약물이 될 수 있을 것으로 기대된다. 하지만 이는 한국인 환자를 대상으로 한 연구를 통해 입증되어야 할 필요성은 있다고 판단된다.

참 고 문 헌

1. Garimella PS, Fink HA, Roderick MacDonald R, Wilt. TJ. Naftopidil for the treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia.(Review) *The Cochrane Library*, 2009;4:1-2.
2. Sant GR. Pathophysiologic Principles of Urology: Blackwell Scientific Publications, Boston, 1994;123-154.
3. Hyung-Keun Park, Hong-Zoo Park, Sung-Yong Cho, Jung-Bum Bae, Seong-Jin Jeong, Sung-Kyu Hong, Cheol-Yong Yoon, Seok-Soo Byun, Sang-Eun Lee, Ki-Woong Kim. The Prevalence of Benign Prostatic Hyperplasia in Elderly Men in Korea: A Community-Based Study. *Kor J Urology*, 2009;50(9):843-847.(Korean)
4. Flivas®(Naftopidil), Investigator's Brochure, Dong-A Pharmaceutical Company
5. 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.
6. 가교자료평가 가이드라인, 식품의약품안전청, 2008.
7. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology: 7th ed. Appleton & Lange, *Stamford, CT*, 1998;119-129.
8. Himmel HM. Naftopidil, A Novel Antihypertensive Drug. *Cardiovascular Drug Reviews* 1994;12(1):32-41.
9. Nakashima M, Uematsu T, Kanamura M. Phase I clinical study of naftopidil (KT-611), a new α -adrenoceptor blocker. *J Clin Ther Med*. 1992;8(3):11-29.
10. Hobbs DC, Twomey TM, Palmer RF. Pharmacokinetics of prazosin in man. *Clin Pharmacol*. 1978;18(8):402-406.