실로스타졸과 은행엽 엑스의 복합제 투여 및 병용투여시 약동학적 특성 및 안전성 비교

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과¹, SK 케미칼²

전혜원¹, 이소정¹, 김성은¹, 김보형¹, 임경수¹, 이봉용², 유경상¹, 신상구¹, 장인진¹

=Abstract=

Comparison of Pharmacokinetics and Safety Between Coadministration of Cilostazol and Ginkgo Biloba Extract and Administration of a Fixed-Dose Combination

Hye-Won Jeon¹, SoJeong Yi¹, Sung Eun Kim¹, Bo-Hyung Kim, MD¹, Kyoung Soo Lim, MD¹, Bongyong Lee PhD², Kyung-Sang Yu, MD, PhD¹, Sang-Goo Shin, MD, PhD¹, In-Jin Jang, MD, PhD¹

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology &
Therapeutics, Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, Republic of Korea¹
Life Science R&D Center, SK Chemicals Co., Ltd, Seoul, Republic of Korea²

Background: Cilostazol is widely used as an antiplatelet drug in patients with intermittent claudication and peripheral arterial disease. Ginkgo biloba extract is prescribed in the management of circulatory disorders in peripheral arteries. Thus a fixed-dose combination of the two drugs has been under clinical development. The pharmacokinetics of cilostazol and safety profiles were compared between coadministration of cilostazol and Ginkgo biloba extract, and that of a fixed-dose combination of the two drugs.

Methods: A randomized, open-label, single-dose, two-treatment, two-period, two-sequence crossover study was conducted in 26 healthy male volunteers. Subjects were administered cilostazol 100 mg and Ginkgo biloba extract 80 mg concomitantly and a fixed-dose combination of the two drugs with a 7-day washout in between. Plasma concentrations of cilostazol were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Safety profiles were assessed by physical examinations, electrocardiograms, vital signs, laboratory testings, and monitoring adverse events.

Results: Median T_{max} of cilostazol was 3.0 and 4.0 hours after administration of cilostazol and Ginkgo biloba extract concomitantly and fixed-dose combination of the two drugs, respectively. The geometric mean ratio (90% confidence intervals) of the fixed dose combination to the coadministration for C_{max} was 0.95 (0.87-1.05) and that for AUC_{last} was 1.03 (0.96-1.10). The most frequently reported adverse event was headache, reported by 14 subjects. There was no difference of adverse event occurrences between two treatment groups. No serious adverse events were reported.

Conclusion: Pharmacokinetics of cilostazol and safety were comparable between coadministration of cilostazol and Ginkgo biloba extract, and administration of a fixed-dose combination of the two drugs.

Key words: Cilostazol, Ginkgo biloba extract, Pharmacokinetics, Comparative studies

본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비 지원 (06-2008-261-0) 에 의하여 이루어졌음
저자중 전혜원, 김성은, 이소정, 김보형은 보건복지가족부 산하 한국보건산업진흥원의 연구비(A070001)를 지원받았음
교신저자: 장인진
소 속: 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과
주 소: 서울특별시 종로구 대학로 101 (110-744)
전화번호: 02-740-8290, 팩스: 02-745-7996, E-mail: ijjang@snu.ac.kr
접수일자: 10. 02. 09 수정일자: 10. 04. 22 게재확정일자: 10. 04. 30

서 론

Cilostazol 은 phosphodiesterase (PDE) III를 특이적으로 억제하는 약물로 항혈소판 작용과 혈관이완 작용이 있다고 알려져 있다.¹⁾ PDE III를 억제하면 세포내 cyclic AMP (cAMP) 의 분해가 억제되어 cAMP 의 농도가 증가하면 이에 따라 혈액 응고가 억제되고, 혈관 평활근 세포에서는 혈관이완작용이 일어나는 것으로 알려져 있다. Cilostazol 의 항혈소판 작용 및 혈관이완 효능은 간헐성 파행증 환자를 대상으로 한 임상연구에서 대조약물로 사용한 pentoxifylline 에 비해 통계적으로 유의하게 높은 것으로 판정되었다.²⁾

은행엽 엑스는 인지 장애를 비롯한 간헐성 파행의 개선, 혈액순환 개선 등의 목적으로 빈번하게 사용되고 있다. 은행엽 엑스의 중요한 생리활성으로 항산화 효능이 있는데, 은행엽 엑스는 다양한 radical species를 파괴하는 것으로 알려져 있다.³⁾ 또한 장기간 사용 시에도 부작용이 적으며,⁴⁾ 독일 및 미국을 비롯한 서양에서도 말초 혈액 장애 및 뇌기능 부전증 환자에서 사용되어 의미 있는 신경보호 및 인지 장애 개선 효능이 확인되었다.⁵⁻⁷⁾

WHO Technical Report (2006)⁸⁾ 에 따르면 복합제(fixed-dose combination-finished pharmaceutical product) 는 두 개 또는 그 이상의 주성분이 용량에 대해서 고정된 비율로 들어있는 것을 말한다. 이 용어는 일반적으로 제제 혹은 상품명에 관계없이 주성분들이 특별하게 조합된 것을 의미한다. WHO Technical Report (2005)⁹⁾ 의 가이드라인에 의하면 잘 알려진 익숙한 병용요법에 대한 복합제의 개발 시 비교약동학 시험으로 생물학적 동등성을 증명할 것을 권고하고 있다. Cilostazol 과 은행엽 엑스는 그 기전이 서로 다르나

혈관폐색에 의한 허혈성 질환이라는 동일한 적응증에 사용되고 있는 잘 알려진 익숙한 병용요법에 해당한다. In vivo 에서 cilostazol 과 은행엽 엑스를 임상에서 사용하는 비율로 복합하여 투여하였을 때 에피네프린과 콜라젠으로 유도한 폐혈전에 의한 사망을 억제하는 효능에서 상승작용이 일어나는 것이 확인되었으며, 혈소판 응집 억제능에서도 cilostazol 약효의 상승이 관찰된 바 있다.¹⁰⁾ 이로 미루어 보아, 이 두 약물의 복합제인 fixed-dose combination-finished pharmaceutical product 는 뇌기능 장애 및 간헐성 파행 환자에게 있어 복용 편리성 및 순응도를 높일 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구에서는 건강한 자원자에서 cilostazol 과 은행엽 엑스의 병용 투여 및 두 약물의 복합제 투여시의 cilostazol 의 약동학적 특성의 차이 각각을 투여하였을 때의 내약성을 비교하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

임상적으로 유의한 질환이 없고 체중이 50 kg 이상이면서 이상체중의 $\pm 20\%$ 이내인 만 20-45세의 건강한 성인 남성을 대상으로 하였다. 37명이 스크리닝에 참여하여 문진, 활력징후, 심전도 검사와 혈액 및 요검사 등을 실시하여 적합하다고 판단한 피험자들 중 28명이 무작위배정 되었으며, 실제로 임상연구용 의약품을 투여 받은 피험자는 26명이었다. 이들 모두 임상연구의 목적과 내용 등에 대하여 자세한 설명을 듣고 자의로 참여를 결정하고 동의서에 서명하였고, 본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았으며 Korean good clinical practice (KGCP) 규정에

따라 수행되었다.

2. 연구방법

1) 시험설계 및 방법

본 임상연구는 무작위배정, 단회 투여, 공개 시험으로 진행되었으며, 두 치료군(two-treatment), 두 순서(two-sequence), 두 시기(two-period)의 교차시험법으로 진행되었다. 각 순서군에 13명씩 무작위 배정된 피험자들은 한 군은 1기에 cilostazol 100 mg과 은행엽 엑스 80 mg 을 병용 투여 받았고, 2기에는 두 약물의 복합제를 투여받았다. 또한 다른 군은 복합제를 1기에, 그리고 2기에 cilostazol 과 은행엽 엑스를 병용 투여 받았다. Cilostazol 의 반감기가 11시간임을 감안하여¹¹⁾ 1기에 투여받은 약이 충분히 배출 및 소실될 만큼 1주일의 휴약기를 가진 후 2기의 투약 일정을 진행하였다. 피험자들은 투약 개시 전일 오후 9시 이후부터 식수를 제외하고 금식하였고, 약동학적 특성을 평가 하기 위하여 투약직전 및 투약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 60 시간 후에 채혈하였다. 채취한 혈액은 즉시 heparinized tube에 담은 후 4℃ 3000 rpm, 15분간 원심분리하고, 1 mL씩의 혈장시료 3개를 eppendorf tube 에 취하여 분석 시까지 -20℃ 이하의 온도에 냉동 보관하였다.

2) Cilostazol 농도 측정 방법

혈장 중 미변화체 cilostazol 의 농도 분석은 독립적인 분석기관(㈜서울의약연구소) 에서 시행되었다. 표준혈장으로부터 cilostazol 의 농도분석은 액체크로마토그래피-직렬질량분석법(LC/MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry)을 이용하였다. Cilostazol 표준품을 냉동

보관한 blank 혈장으로 희석하여 cilostazol 의 혈장 중 농도가 각각 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 2000 µg/L 농도가 되도록 표준혈장을 만들었다. 각각의 표준혈장 50µL 에 내부 표준물질 Tiapride을 첨가하여 전처리 과정을 거친 후 LC/MS/MS 에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 cilostazol의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며, 하루에 실험을 5번 시행하여 일내(intraday) 재현성을 구하였고 5일간 실험을 행하여 일간(interday) 재현성을 구하였다. -20℃ 이하에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 0.5 분간 진탕한 다음 50 µL를 취하여 여기에 내부표준물질로 Tiapride (250 µg/L) 10 µL를 넣은 후 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 LC/MS/MS 에 주입하였다. 혈장 중 농도 계산은 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 cilostazol 의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 cilostazol 의 농도를 구하였다. cilostazol 의 정량 범위는 5~2000 µg/L 이었고, 일내 및 일간 분석의 정확도와 정밀도는 최소 정량 한계 및 그 외 모든 농도에서 각각 $\pm 15\%$ 이내였다.

3) 약동학적 특성 및 통계분석

약동학적 특성평가를 위해 실제 채혈된 시각을 기준으로 다음의 약동학적 파라미터를 비구획 모델(noncompartmental method)을 가정하여 산출하였다. 최고혈중농도 (C_{max}), 측정 가능한 마지막 채혈시점까지의 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC_{last}), 측정 가능한 마지막 채혈시점에서 무한대 시간까지 외삽하여 계산한 혈중 농도-시간 곡선하 면적(AUC_{inf}), 최고혈중농도 도달시간(T_{max}), 농도-시간 그래프에서 소실부의 log-linear 부분에서 정량한계 이상의 마지막 농도 측정치를 포함하여 최소한

Table 1. Demography of subjects by sequence

	Sequence		Total	P - value ‡
	A* (n=13)	B† (n=13)		
Age (year)	27.5 ± 4.9	28.5 ± 5.9	28.0 ± 5.3	0.762
Height (cm)	173.0 ± 5.3	175.5 ± 6.8	174.3 ± 6.1	0.287
Weight (kg)	67.9 ± 6.1	68.5 ± 7.9	68.2 ± 6.9	0.801

Values are presented as mean ± standard deviation

*Sequence A subjects were coadministered cilostazol and ginkgo biloba extract and fixed does combination of two drugs 1-week later.

† Sequence B subjects were administered fixed dose combination of cilostazol and ginkgo biloba extract and coadministered two drugs 1-week later.

‡ Mann-Whitney U test

3개 점을 포함한 보정된 결정계수(adjusted r^2) 값이 최대가 되도록 선형 회귀를 통해 얻은 소실속도상수 (λ_z)를 통해 $\ln 2/\lambda_z$ 의 계산으로부터 얻은 반감기 ($t_{1/2}$)를 구하였다. 농도-시간 곡선하 면적 산출시 혈중 농도 상승 기간은 사다리꼴 계산법(linear trapezoidal summation)에 의하여 계산하고 혈중 농도 감소 기간은 로그(log) 사다리꼴 계산법에 의하여 계산하였다. 겉보기 청소율(apparent clearance, CL/F)은 약물의 투여 용량을 AUC_{inf} 으로 나누어 산출하였다. AUC_{extra} 는 최종 채혈시각의 적절성을 파악하기 위하여 전체 AUC_{inf} 에 대한 외삽하여 계산한 AUC의 비율(%)로 $(AUC_{inf} - AUC_{last})/AUC_{inf} \times 100$ 와 같이 계산하였다.

통계 분석은 복합제와 병용투여시의 cilostazol의 약동학 파라미터의 비교는 유의수준 0.05에서 제형(formulation), 순서군(sequence), 시기(period)를 고정효과로, 순서군을 중첩항으로 한 피험자(subject nested within sequence)를 임의 효과로 하여 혼합모델(mixed effect model)을 이용한 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 시행하였다. 계산된 C_{max} , AUC_{last} 를 로그변환하여 병용

투여에 대한 복합제 투여시의 cilostazol의 파라미터 비율에 대한 점추정치를 구하고 90% 신뢰구간을 추정하였다. 안전성 평가를 위한 유해사례 발생 양상에 대해서는 Mann-Whitney U test를 사용하여 두 치료군간 유해사례의 시작 시각 및 지속 시간을 비교하였다.

4) 안전성평가

임상연구 기간 동안 활력징후, 심전도, 임상실험실검사, 유해사례 모니터링 등을 실시하였다. 유해사례는 신체검사를 비롯하여 연구담당자의 주기적인 문진과 피험자의 자발적인 보고를 통하여 유해사례의 증상, 징후, 지속시간을 기록하였으며 문진을 통하여 그 중증도를 기록하였다. 연구 종료 후, 기록한 중증도와 투여약물과의 인과관계를 종합적으로 고려하여 유해사례의 중증도를 판단하였다.

결 과

임상연구용 의약품을 투여 받은 26명의 피험자 중 24명의 피험자가 임상연구를 완료하였으며, 2명의 피험자가 1기 종료 후 2기에 동의를 철회하

Figure 1. Mean plasma concentration profiles of cilostazol after administration of fixed-dose combination cilostazol 100 mg/ginkgo biloba extract 80 mg and coadministration of the 2 drugs in separate tablets (Left: Linear scale, Right: Log-linear scale)

Figure 2. Individual cilostazol C_{max} and AUC_{last} of two treatments (Left: C_{max} , Right: AUC_{last})

였다. 약동학 평가 시 임상연구 일정을 모두 완료한 피험자만 대상으로 하였으며, 안전성 평가 시에는 1회 이상 임상연구용 의약품을 투여 받은 피험자 모두를 대상으로 하였다. 순서군 간 무작위 배정의 적절성 여부를 보기 위하여 인구학적 정보(키, 나이, 몸무게)에 대하여 비모수적 검정을 시행하였을 때 순서군간 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

1) Cilostazol 약동학 평가

Cilostazol 과 은행엽 엑스의 병용 투여 및 복합

제 투여시 cilostazol 은 2-12 시간 내에 최대 혈중농도 (C_{max})에 도달하였으며, 시간에 따른 혈중 약물 농도 추이는 두 치료군간 유사한 양상을 보였다(Figure 1). C_{max} 는 cilostazol 과 은행엽 엑스의 병용투여 시 725 ± 250.5 ug/L (평균 $\pm$ 표준편차), 복합제 투여시 675.7 ± 192.9 ug/L 이었다. AUC_{last} 는 병용 투여시와 복합제 투여시 각각 10597 ± 4364.8 ug*h/L, 10677 ± 3612.2 ug*h/L 이었고, AUC_{inf} 의 경우 각각 11545 ± 4683.6 ug*h/L, 11159 ± 3843.1 ug*h/L 이었다 (Figure 2). 반감기 ($t_{1/2}$) 의 경우 각각 13.8 ± 16.3

Table 2. Pharmacokinetic parameters of cilostazol

PK parameters	Summary statistics	Coadministration of Cilostazol + Ginkgo extract (N=24)	Coadministration of Cilostazol + Ginkgo extract* (N=22)	FDC-FPP [†] of Cilostazol + Ginkgo extract (N=24)
C_{max} (ug/L)	Geometric mean	688.2	711.8	650.9
	Arithmetic mean	725.0	747.5	675.7
	SD	250.5	249.3	192.9
	CV (%)	34.6	33.3	28.6
AUC_{last} (ug*hr/L)	Geometric mean	9945.3	10053.7	10164
	Arithmetic mean	10597	10755.7	10677
	SD	4364.8	4529.0	3612.2
	CV (%)	41.2	42.1	33.8
AUC_{inf} (ug*hr/L)	Arithmetic mean	11545	11105	11159
	SD	4683.6	4575.8	3843.1
	CV (%)	40.6	41.2	34.4
$\%AUC_{extra}$	Median [Min-Max]	1.69[0.46-50.2]	1.51[0.46-12.9]	1.74[0.25-21.1]
CL/F (L/hr)	Arithmetic mean	9.85	10.2	9.92
	SD	3.39	3.34	3.07
	CV (%)	34.4	32.8	31.0
$T_{max,ss}$ (hr)	Median	3.0	3.5	4.0
	Minimum	2.0	2.0	2.0
	Maximum	12.0	12.0	8.0
$t_{1/2}$ (hr)	Mean	13.8	9.19	9.8
	SD	16.3	4.84	6.01
	CV (%)	118	52.6	61.3

* 2 subjects (Subject no. 24, 26) were excluded, parameters were recalculated. (N=22)

[†] FDC-FPP: fixed-dose combination-finished pharmaceutical product of cilostazol and ginkgo biloba extract

hr, 9.8 ± 6.01 hr 이었고(Table 2) 모든 약동학적 파라미터의 변이 계수(coefficient of variance)는 병용투여 했을 때보다 복합제를 투여했을 때에 더 작았다.

약동학 파라미터 산출 시, 병용 치료군에서 두 명 피험자의 혈중농도 변화 양상이 다른 피험자들과 달리 투약 24시간 후에 소실속도가 급격히 감

소하거나, 혈중 농도가 시간에 따라 증가하는 구간이 있었고(Figure 3), 이로 인하여 소실속도 정수로부터 산출한 반감기가 다른 피험자들보다 3배 가량 길게 산출되었다(Figure 4).

2) 안전성평가

자·타각 유해사례는 26명의 피험자 중 18명의

Figure 3. Individual plasma cilostazol concentration-time profiles of 2 subjects. (Log-linear plot) Left panel, subject no.24; Right panel, subject no.26.

Figure 4. Individual cilostazol half-life of two treatments. Half-lives of subject 24 and 26 are three-fold longer than those of other subjects.

피험자에서 총 39건이 보고되었다. 발생한 유해사례들 중 두통 19건, 어지러움 5건, 열감 1건, 설사 1건, 졸림 1건, 흉부불쾌감 1건, ALT 수치 상승 1

건이 약물과의 인과관계를 배제할 수 없다고 판단하였다. 인과 관계 없음으로 판단한 모든 유해사례는 이미 알려진 예측 가능한 유해사례였다. 모

Table 3. Comparison of pharmacokinetic parameters of cilostazol

PK parameter	Treatment	Geometric Mean (n=24)	Geometric Mean Ratio	90% Confidence Interval
AUC _{last}	Coadministration*	688.2	1.03	0.96 - 1.10
	FDC-FPP†	650.9		
C _{max}	Coadministration	9945.3	0.95	0.87 - 1.05
	FDC-FPP	10164		

*Coadministration: coadministered cilostazol and ginkgo biloba extract

† FDC-FPP: fixed-dose combination-finished pharmaceutical product of cilostazol and ginkgo biloba extract

Table 4. Comparison of onset time and duration of headache

	Onset time (min)		Duration (min)	
	Median (min - max)	Mean ± Standard Deviation	Median (min - max)	Mean ± Standard Deviation
Coadministration*	300 [0 - 472]	228 ± 183	1000 [51 - 1904]	1135 ± 569
FDC-FPP†	230 [130-901]	312 ± 231	1050 [540 - 8420]	1791 ± 2495
P-value‡	-	0.780	-	0.905

*Coadministration: coadministered cilostazol and ginkgo biloba extract

† FDC-FPP: fixed-dose combination-finished pharmaceutical product of cilostazol and ginkgo biloba extract

‡ Mann-Whitney U test

든 유해사례는 특별한 치료나 중재 없이 시간 경과에 따라 소실되는 양상이었고, 중대한 유해사례 (serious adverse event) 는 발생하지 않았다. Cilostazol 의 잘 알려진 대표적인 부작용으로 두통 발생이 보고되어 있는데,¹²⁾ 본 연구에서는 26 명의 피험자 중 14명에서 발생한 총 19건의 두통을 임상연구용의약품과의 인과관계가 있을 가능성이 높은 것으로 평가하였다. 인과 관계 가능성이

높은 것으로 판단한 두통은 대부분의 피험자에서 투약 후 6시간 이내에 발생하여, 개인간 차이는 존재하였으나 1명의 피험자를 제외하고 투약 후 36시간 이내에 모두 소실되었다(Figure 5). 두통의 발생 시각 및 지속시간을 비교하기 위하여 유의수준 0.05 에서 비모수적 방법으로 검정 하였을 때, 투여한 약물간 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 4). 안전성 평가 항목인 활

Figure 5. Onset time and duration of drug-related headache for 48 hours after drug administration.

력징후, 심전도, 임상실험실검사에서 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 건강한 성인 남성을 대상으로 cilostazol 과 은행엽 엑스의 복합제 (Fixed-dose combination) 를 투여했을 때와 두 약물을 병용 투여했을 때의 cilostazol 의 약동학적 특성과 투여한 약물 간의 안전성에 차이가 있는지 여부를 확인하고자 하였다. 각 순서군에 해당하는 피험자의 인구학적 특징은 순서군 별로 유의한 차이를 보이지 않았다. Cilostazol 의 C_{max} 및 AUC_{last} 를 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간은 각각 0.87-1.05, 0.96-1.10 으로 1을 포함하는 것을 확인하였다. 이 결과로 미루어 볼 때에 병용 투여했을 때와 복합제를 투여하였을 때의 약동학적 특성은 유사할 것으로 예측된다.

소실속도상수인 λ_z 가 작게 산출된 2명의 피험

자(Subject 24, 26)로 인하여 λ_z 로부터 계산되는 일부 약동학 파라미터 (AUC_{inf} , $t_{1/2}$)가 다른 피험자에 비하여 크게 3배 가량 증가되었다. 그러나 해당 값은 1차적 약동학 파라미터(primary parameter)가 아닌 이차적인 약동학 파라미터로, 둘 다 병용 투여시의 결과였으므로 복합제의 약동학적 특성의 비교 및 평가에 영향을 미치지 않는다고 판단하고 이를 제외한 파라미터도 함께 제시하였다(Table 2). 채혈시각이 cilostazol 의 약물동태학적 특성에 따라 적절하게 설정되었는가를 평가하기 위해 AUC_{extra} , 즉 AUC_{inf} 와 AUC_{last} 의 차이를 AUC_{inf} 에 대한 백분율로 계산한 결과 $AUC_{extra}(\%)$ 는 2명의 소실속도 상수가 매우 작게 산출된 피험자 제외시 0.46-12.9(%) 로 최종 채혈 시각의 설정은 적절하였음을 확인할 수 있었다(Table 2).

가장 빈번한 유해사례였던 두통의 경우 두통 시작 시간 및 지속시간은 피험자 별로 다양하였다(Table 4, Figure 5). 본 연구에서는 두통발생과 관련하여 두통의 발생시기와 양상 등을 병용 투여 시 및 복합제 투여 시 차이가 있는지를 검토하고자하였다. 투약한 임상연구용 의약품 별로 시작 시간 및 지속시간에 있어서 비모수적 검정 결과 유의한 차이가 발견되지 않았다(Table 4). 본 연구에서 두통 발생은 안전성 평가항목으로, cilostazol 의 체내 노출 (C_{max} , AUC_{last}) 에 따른 두통 발생의 기전 또는 그 증증도에 대한 정량적인 평가에는 한계가 있었다. 다만 cilostazol 의 작용 기전상 증가된 cAMP 로 인한 두통 발생의 가능성을 고려해볼 수 있겠다.¹³⁾ 두통 이외의 임상 연구 기간 내 발생한 모든 유해사례는 모두 경증에서 중증증에 해당하였고 예측 가능한 것들이었다.

유사한 연구로 건강한 자원자에서 항혈소판 제제인 ticlopidine 과 은행엽 엑스의 복합제의 비교

약동학연구에서 약력학 평가로 출혈 시간 평가를 추가적으로 수행한 연구도 있으나,¹⁴⁾ 본 연구에서는 약력학에 대한 영향은 평가하지 않았다.

본 연구는 건강한 자원자를 대상으로 하여 cilostazol 과 은행엽 엑스의 복합제 및 병용 투여시 cilostazol의 약동학적 특성이 유사하고, 안전성 또한 병용 투여시와 비교하여 복합제를 투여하였을 때에 유의한 차이가 없음에 대한 근거를 제시하였다.

참 고 문 헌

1. Igawa T, Tani T, Chijiwa T, Shiragiku, T, Shimidzu, S, Kawamura, K, Kato, S, Unemi, F, Kimura, Y. Potentiation of anti-platelet aggregating activity of cilostazol with vascular endothelial cells. *Thromb Res*, 1990;57:617-623.
2. Chapman TM, Goa KL. Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2003;3:117-138.
3. Spinnewyn B, Blavet N, Clostre F, Bazan N, Braquet P. Involvement of platelet-activating factor (PAF) in cerebral post-ischemic phase in Mongolian gerbils. *Prostaglandins*, 1987; 34:337-349.
4. Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003120.
5. Jacobs BP, Browner WS. Ginkgo biloba: a living fossil. *Am J Med*, 2000;108:341-342.
6. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. *Br J Clin Pharmacol*, 1992;34:352-358.
7. Diamond BJ, Shiflett SC, Feiweil N, Matheis RJ, Noskin O, Richards JA, Schoenberger NE. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000;81:668-678.
8. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Geneva: WHO Technical Report Series, No. 937; 2006.
9. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. Geneva: WHO Technical Report Series, No.929; 2005.
10. Ryu KH, Han HY, Lee SY, Jeon SD, Im GJ, Lee BY, Kim K, Lim KM, Chung JH. Ginkgo biloba extract enhances antiplatelet and antithrombotic effects of cilostazol without prolongation of bleeding time. *Thromb Res*, 2009;124:328-334.
11. Bramer SL, Forbes WP, Mallikaarjun S. Cilostazol pharmacokinetics after single and multiple oral doses in healthy males and patients with intermittent claudication resulting from peripheral arterial disease. *Clin Pharmacokinet*, 1999;37 Suppl 2:1-11.
12. Pletal® (NDA 20-863/S-021) Drug Label. In: OTSUKA; 2007.
13. Birk S, Kruuse C, Petersen KA, Tfelt-Hansen P, Olesen J. The headache-inducing effect of cilostazol in human volunteers. *Cephalalgia*, 2006;26:1304-309.
14. Kim TE, Kim BH, Kim J, Kim KP, Yi S, Shin HS, Lee YO, Lee KH, Shin SG, Jang IJ, Yu KS. Comparison of the pharmacokinetics of ticlopidine between administration of a combined fixed-dose tablet formulation of ticlopidine 250 mg/ginkgo extract 80 mg, and concomitant administration of ticlopidine 250-mg and ginkgo extract 80-mg tablets: an open-label, two-treatment, single-dose, randomized-sequence crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther*, 2009;31:2249-2257.