

건강한 한국인 자원자에서 바데나필 단회 투여 후 내약성 및 약동학적 특성에 관한 연구

¹서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과,
²울산대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울아산병원 임상약리학과

김석의¹, 이승환¹, 임경수¹, 임형석², 신상구¹, 장인진¹, 유경상¹

=Abstract=

Tolerability and Pharmacokinetics Following a Single Dose of Vardenafil in Healthy Korean Volunteers

Seokuee Kim¹, SeungHwan Lee¹, Kyoung Soo Lim¹, Hyeong-Seok Lim²,
Sang-Goo Shin¹, In-Jin Jang¹, Kyung-Sang Yu¹

¹Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, South Korea, ²Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, University of Ulsan and Asan Medical Center, Seoul, South Korea

Background: Vardenafil is a phosphodiesterase type 5 inhibitor, used in erectile dysfunction. This study aimed to evaluate the pharmacokinetics and tolerability of vardenafil following a single oral administration in healthy male subjects.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled, single dosing, dose-escalation study was conducted in 30 healthy subjects. A single oral dose of vardenafil or placebo was given to 10 subjects (8 active + 2 placebo) in each dose group of 5, 10 and 20 mg. Serial blood and urine samples were obtained up to 48 hours for pharmacokinetic analysis. Vardenafil and its metabolite were detected by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry assay.

Results: A total of 45 adverse events (AE) were reported in 22 subjects, including 5 AEs from placebo treatment, and all the AEs were mild, except one case of moderate nasal stuffiness. Vardenafil was absorbed after a single oral dose, with the t_{max} of 0.5–1.0 hours. The C_{max} and AUC_{last} were 10.21 ± 3.68 ug/L (mean \pm SD) and 18.08 ± 7.44 ug \times h/L in 5 mg dose group, 19.79 ± 12.13 ug/L and 38.61 ± 21.04 ug \times h/L in 10 mg dose group and 53.16 ± 37.01 ug/L and 110.05 ± 69.65 ug \times h/L in 20 mg dose group. Dose-linearity on AUC_{last} and C_{max} of vardenafil were observed in three dose groups. In all dose groups, the fraction excreted in urine was less than 1%.

Conclusion: The vardenafil was tolerable over a single dose range of 5 – 20 mg. The pharmacokinetics of vardenafil after a single oral dose was explored and linear pharmacokinetic characteristics were observed over the dose range of 5 – 20 mg in healthy subjects.

Key words: Vardenafil, Phosphodiesterase 5 inhibitor, Pharmacokinetics, Safety

본 연구는 바이엘 코리아의 지원에 의하여 이루어졌음. 저자들은 이해상충과 관련하여 밝힐 것이 없음.

교신저자: 유경상

소 속: 서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

주 소: 서울특별시 종로구 대학로 101 번지 (우 110-744)

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

접수일자: 2012. 06. 21. 수정일: 2012. 12. 01. 게재확정일: 2012. 12. 05.

서 론

발기부전은 만족스러운 성생활에 필요한 발기가 충분하지 않거나 발기가 되더라도 유지할 수 없는 상태를 의미한다.¹⁾ 발기부전은 남성 노인 인구에서 가장 흔하게 진단되는 성적 이상으로 알려져 있으며, 역학조사에 따르면 남성의 5 - 20 %가 중등증 내지 중증의 발기부전을 가진 것으로 알려져 있다.^{2,3)} 2004년 연구에 따르면, 전 세계에 1억 8900만명의 발기부전 환자가 있으며, 미국에서는 천만 명 이상의 발기부전 환자가 있는 것으로 알려져 있다.^{4,5)} 2000년도 국내연구에서는 연령 보정을 한 유병률 통계에서는 32.2 %에 달하는 통계치가 제시되고 있다.⁶⁾

지금까지의 발기부전 치료제로는 papaverine(혈관확장제) 또는 prostaglandin E1 (PGE1)을 직접 음경에 주입하는 법, PGE1 좌약 등을 요도 내에 주입하는 방법, 진공수축기를 이용하는 방법들이 사용되어 왔다.⁷⁾ 그러나, 이러한 방법들은 침습적이고, 자가 주입해야 하는 불편이 있었으며, 최근에 들어 사용되기 시작한 phosphodiesterase 5 억제제(이하 PDE5 억제제)인 sildenafil citrate(비아그라®)가 1998년에 발기부전을 대상 질환으로 허가를 받은 이후 효과적인 발기부전의 치료제로서 사용이 되어 왔으며, 바테나필(vardenafil HCl, Levitra®, Bayer HealthCare Pharmaceuticals)이 새로운 PDE5 억제제로서 개발이 되었다.

염산바테나필의 분자량은 579.1 g/mol이며, 체내에서는 염이 떨어진 유리된 형태의 바테나필이 약리작용을 나타낸다. 기존 연구에서 바테나필은 경구투여 후 15분에서 3시간 사이에 t_{max} 를 보이고, 15 % 가량의 생체이용률을 보였다.⁸⁾ 바테나필은 주로 CYP3A4를 통해 간에서 대사되며, 14가지 이상의 대사체가 알려져 있다. 주요 대사체(M1)인 바

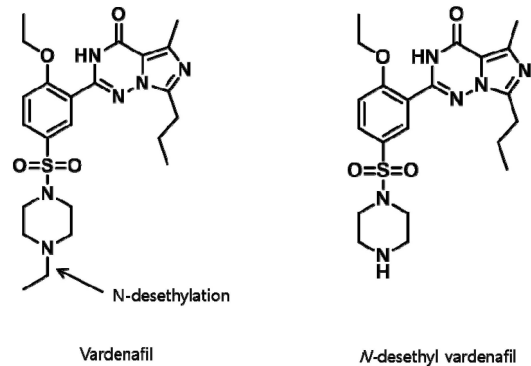


Figure 1. Chemical structure of vardenafil and its metabolite *N*-desethylvardenafil.

테나필의 piperazine moiety에서 *N*-deethylation이 일어난 *N*-desethyl vardenafil과 바테나필의 piperazine ring이 분해된 minor metabolite M4, M5 이 알려져 있다.^{8,9)} 대사체 중에서 *N*-desethyl vardenafil의 모체에 대한 상대활성은 모체의 27.8 %로 제시되어 있고, M4와 M5의 모체에 대한 상대활성은 각각 5.6 %, 4.9 %로 알려져 있다. *N*-desethyl vardenafil의 상대적인 체내 노출이 모체의 26 %에 해당하여, metabolic ratio를 고려했을 때 *N*-desethyl vardenafil의 활성이 바테나필을 투약한 뒤 나타나는 활성 중에서 7 % 가량을 차지하는 것으로 알려져 있다.⁹⁾

새로운 PDE5 억제제로 개발된 바테나필은 기존에 보고된 외국 및 일본에서의 임상시험결과를 고려하여, 한국인을 대상으로 한 임상시험을 통해 바테나필의 안전성, 내약성, 약물동태 특성을 탐색하고자 단회 투여시험이 계획되었으며, 건강한 한국인 남성을 대상으로 바테나필을 투여했을 때의 내약성과 약동학을 확인하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 연구의 목적 및 내용에 대한 충분한 설명을 들은 후 자발적으로 본 연구 참여에 서면 동의하고 문진, 신체검진 및 활력징후평가, 심전도 검사, 임상실험실검사를 포함한 스크리닝 검사에서 적합하다고 판단 된, 표준체중((신장[cm] - 100) × 0.9)의 ± 20 % 이내인 20세 이상 40세 이하의 건강한 한국인 남성 자원자 30명을 대상으로 하였다. 본 연구는 식품의약품안전청 및 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았고, 헬싱키 선언 및 KGCP (Korean Good Clinical Practice)규정에 따라서 서울대학교병원 임상시험센터에서 수행되었다.

2. 연구방법

1) 연구설계

본 연구는 무작위배정, 위약대조, 이중맹검, 평행설계, 단계적 증량(5 mg, 10 mg, 20 mg)의 제1상 임상시험이었다. 스크리닝 검사를 통해 연구에 등록된 피험자들은 5 mg, 10 mg, 20 mg 용량군에 스크리닝 통과 순서대로 10명씩 배정되었으며, 무작위로 용량군별로 8명이 시험약을 투여받았고, 2명이 위약을 투여받았다. 시험약은 용량군별로 각각 5 mg, 10 mg, 20 mg 정제를 투여하였다.

스크리닝 검사를 통해 연구에 등록된 피험자들은 시험약 복용일 하루 전에 서울대학교병원 임상시험센터에 입원하고 금식을 하였다. 피험자는 시험약 또는 위약을 150 mL 물과 함께 투여 받았으며, 투약 후 2시간까지 금수를 유지한 뒤, 투약 후 2시간째에 물 200 mL를 마시게 하였다. 시험약 투여 후 4시간 동안은 금식을 유지하였고, 4시간째에 점심, 그리고 10시간째에 저녁을 표준식으로 제공하였다. 약동학적 평가를 위하여 약물

투여 전과 약물 투여 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48시간째에 매 시점 6 mL의 혈액을 채취하였다. 또한, 각 약물 투여 후 0 - 4시간, 4 - 8시간, 8 - 24시간, 24 - 48시간에 구간별로 집뇨를 시행했다. 채취한 혈액은 즉시 heparinized tube에 취하고, 잘 섞어준 후 채혈 1시간 이내에 4 °C 냉장상태에서 10분 동안 원심분리 하였다. 원심분리 후 20분 이내에 혈장을 polypropylene tube에 취하고 분석 시까지 -20 °C에 냉동 보관하였다. 채취한 소변 시료는 용량을 측정하고 약 10 mL를 취하여 분석 시까지 -20 °C에 냉동 보관하였다.

2) 농도분석

약동학 평가를 위해 혈장 및 소변에서의 바테나필의 free base 인 바테나필과 주요 대사체인 *N*-desethyl vardenafil의 농도를 high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) assay method로 Bayer AG (Bayer AG, Pharma Research Center, Institute of Clinical Pharmacology, Department of Clinical Pharmacokinetics, Aprather Weg 18, 42096 Wuppertal, Germany)에서 분석하였다. 시료는 96 well plate system (SPEC PLUS disc technology, Ansys Diagnostics Inc., CA, United States)을 가진 C18-phase (15 mg sorbent mass)에서 고정상 추출로 얻었다. 혈장 0.5 - 1 mL를 고정상에 채운 후 중성 조건하에서 몇 차례 세척을 하고(바테나필은 pH 6.9에서 거의 불용성), 산성 조건하에서(acetonitrile/10 mM ammonium acetate pH 3, 80/20) 추출용매를 넣고 추출하였다. Microtiter plate에서 상층액을 취해 HPLC-MS/MS에 직접 주입하였다. 크로마토그래피 분리용 Column은 4 × 4 mm LiChrospher 60 RP

select B, 5 μm (Merck)이며, mass spectrometry 는 API 3000 system (Applied biosystems, CA, United States)을 이용하여 분석하였다. 농도 측정에서 사용한 내부표준물질로 모체는 Vardenafil HCL 3H₂O, batch no. R-75-5B (released until September 30, 2002), Vardenafil HCL 3H₂O, batchno. R-75-5A (released until September 30, 2001), 대사체는 BAY 44-5576, batch no. S-8-75-3 C (released until March 31, 2003)를 사용했다. 혈장 바데나필의 검출한계치(lower limit of quantification)는 0.1 $\mu\text{g/L}$ 이고 *N*-desethyl vardenafil의 검출한계치는 0.5 $\mu\text{g/L}$ 이었다. 또한 소변에서의 바데나필과 *N*-desethyl vardenafil의 검출한계치는 각각 0.25 $\mu\text{g/L}$ 와 0.5 $\mu\text{g/L}$ 이었다.

3) 약동학 평가

본 연구의 약동학 분석은 연구를 종료한 30명 중에서 시험약을 투여받은 24명의 피험자를 대상으로 하였고, 모체와 대사체의 약동학 파라미터를 구하였다. 약동학적 평가는 개개인의 약동학적 파라미터를 Kincalc[®](ver. 2.50, a program developed by Bayer; Wuppertal, Germany)을 이용하여 비구획방법으로 구하였으며, 용량군별로 이들의 산술평균(arithmetic mean), 표준편차(standard deviation), 변이계수(coefficient of variation)를 나타내었다. 약동학 파라미터 산출에는 예정 시각이 아닌 실제 채혈시각(actual sampling point)을 이용하였으며, 최고혈중농도(C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(t_{max})은 관측된 값을 그대로 사용하였다. 반감기($t_{1/2}$)는 $\ln 2$ 를 terminal phase의 log-linear plot에서 직선 회귀분석으로부터 얻은 소실속도상수로 나누어 구하였고, 겉보기 청소율(CL/F)은 투여된 바데나필의 용량을 관찰된 마지막 시각까지의 혈장 내 바데나필의 농도의 곡선하면적(AUC_{last})로 나누어 구하

였다. 투약 0시간부터 48시간째 까지 대사되지 않고 소변으로 배설된 바데나필의 양($\text{Ae}_{0-48\text{h}}$)은 투약 때부터 48시간째까지 소변으로 배설되는 약물의 양을 모두 합하여 구하였고, 그 값을 AUC_{last} 로 나누어 신장소율(renal clearance)을 구하였다. Metabolic ratio는 *N*-desethyl vardenafil과 vardenafil의 각각의 분자량을 반영하여 몰 농도로 산출한 AUC의 비(대사체의 AUC/모체의 AUC)로 구하였다. 바데나필의 투여용량에 따른 약동학적 선형성을 검정하기 위해 선형회귀모형과 파워모형을 사용하였다.

4) 안전성 평가

본 연구의 안전성 분석은 임상시험용의약품을 투여받은 30명의 피험자를 대상으로 실시하였다. 안전성 평가를 위한 활력징후, 문진, 신체검진, 임상실험실검사, 심전도검사 및 피험자들의 자발적인 이상반응 보고를 통해 안전성 평가가 이루어졌다. 특히 본 임상시험에서 PDE5 억제제 투약 이후에 나타날 수 있는 비동맥성 전방허혈성 시신경병증을 확인하기 위해서 추가적인 안전성 평가항목으로 안과적 검사(fundoscopy, visual acuity, colour vision test)를 시험약 투여 1시간째와 24시간째에 수행하였다. 연구 종료 후, 기록된 이상반응의 중증도와 투약과의 시간적 관계 등을 종합적으로 고려하여 투여 약물과의 인과관계를 판단하였다.

5) 통계분석

SPSS[®] (Version 17.0, Chicago, IL, United States)소프트웨어를 통계분석에 사용하였다. 인구학적 정보는 각 용량군 별로 기술통계학적 분석을 시행하여, 용량군 간의 차이를 Kruskal-Wallis test를 적용하여 비교하였다.

Table 1. Demographic data of subjects

	Treatment Group				Total(N=30)	P-value*
	Placebo(n=6)	5 mg(n=8)	10 mg(n=8)	20 mg(n=8)		
Age (years)	23.3 ± 5.5	23.7 ± 2.6	24.8 ± 3.1	25.0 ± 4.2	24.8 ± 3.8	0.639
Weight (kg)	67.7 ± 6.8	65.5 ± 6.1	68.9 ± 8.2	65.6 ± 7.8	66.9 ± 7.1	0.755
Height (cm)	171.3 ± 6.1	174.1 ± 4.6	171.2 ± 5.8	173.3 ± 5.1	172.6 ± 5.2	0.662
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 1.6	21.6 ± 1.5	23.4 ± 1.5	21.8 ± 2.3	22.4 ± 1.9	0.150

* Data are presented as mean ± standard deviation. * Kruskal - Wallis test.

약동학 파라미터는 각 용량군별 t_{max} , AUC_{last} , C_{max} , CL/F 등을 기술통계학적으로 분석하여, 평균, 표준편차, 변이계수 등을 구하였다. 각 용량군 간 약동학적 선형성을 평가하기 위하여 투여용량으로 보정한 $C_{max}/Dose$, $AUC_{last}/Dose$ 및 CL/F 를 정규성 검정 후 분산분석을 시행하였다.

결 과

스크리닝 검사 결과 본 연구에 적합하다고 판단된 30명의 피험자가 참여하여 피험자의 중도탈락 없이 총 30명의 피험자를 대상으로 임상시험 계획서에 따라 일정을 완료하였다. 참여 피험자들의 연령, 체중, 신장은 각각 24.8 ± 3.8 세(평균 ± 표준편차), 66.9 ± 7.1 kg, 172.6 ± 5.2 cm였다. 용량군 간의 인구학적 특성은 통계적으로 유의한

차이가 없었다(Table 1).

전체 피험자 중에서 22명의 피험자에서 한 가지 이상의 이상반응을 보여 전체 45건의 이상반응이 발생하였으며, 이 중에서 5 mg 용량군에서는 5명에서 7건, 10 mg 용량군에서는 7명에서 18건, 20 mg 용량군에서는 6명에서 15건, 위약 용량군에서는 4명에서 5건의 발생빈도를 보여, 10 mg과 20 mg 용량군에서 이상반응의 발생 빈도가 높은 것을 확인할 수 있었다. 이 중 시험약물과 관련성이 있다고 평가된 이상반응은 35건으로, 5 mg 용량군에서 6건, 10 mg 용량군에서 16건, 20 mg 용량군에서 13건이 확인 되었다. 흔한 이상반응으로는 비충혈 11건, 두통 8건, 홍조 9건, 열감 5건이었다. 그 중 20 mg 용량을 투여받은 한 피험자의 경우 투약 전부터 있었던 경증의 비폐색이 투약 이후에 악화되어 중등증의 비폐색을 호

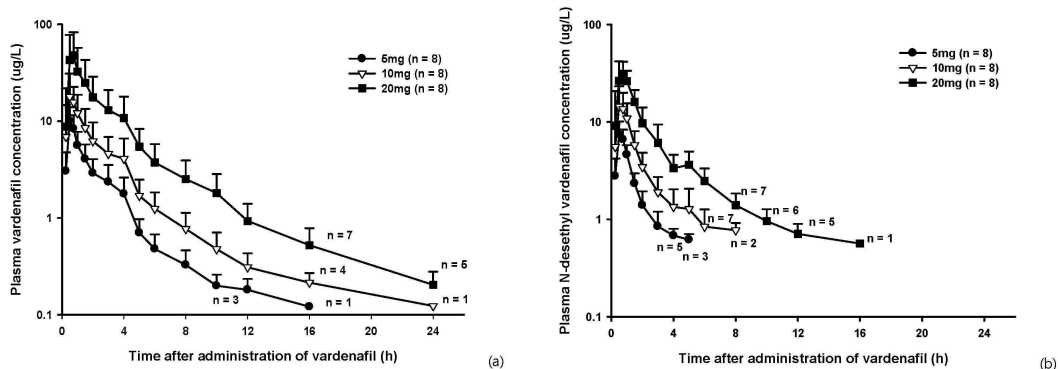


Figure 2. Mean (arithmetic mean) – SD plasma concentration–time profiles of (a) vardenafil and (b) *N*-desethyl vardenafil in log scale after a single oral administration of vardenafil 5 mg, 10 mg and 20 mg. Error bars represent standard deviations.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of vardenafil and *N*-desethyl vardenafil after oral administration of vardenafil

Dose	Vardenafil				<i>N</i> -desethyl vardenafil			
	5 mg	10 mg	20 mg	P-value	5 mg	10 mg	20 mg	P-value
N	8	8	8	-	8	8	8	-
$t_{max}(h)^*$	0.5(0.5 - 0.75)	0.5(0.5 - 0.75)	0.5(0.5 - 1.0)	-	0.5(0.5 - 0.75)	0.625(0.5 - 1.0)	0.75(0.5 - 1.0)	-
$C_{max}(ug/L)$	10.21 ± 3.68	19.79 ± 12.13	53.16 ± 37.01	-	7.70 ± 2.32	15.70 ± 7.44	34.15 ± 11.58	-
$C_{max}/Dose$ ($\mu g/L/mg$)	2.04 ± 0.74	1.98 ± 1.21	2.66 ± 1.80	0.547	1.54 ± 0.46	1.57 ± 0.74	1.71 ± 0.58	0.840
AUC_{last} ($h \cdot ug/L$)	18.08 ± 7.44	38.61 ± 21.04	110.05 ± 69.65	-	9.25 ± 3.22	22.81 ± 20.56	61.75 ± 21.19	-
$AUC_{last}/Dose$ ($\mu g \times h/L/mg$)	3.79 ± 1.46	3.94 ± 2.11	5.56 ± 3.49	0.282	2.12 ± 0.76	2.50 ± 1.09	3.24 ± 1.07	0.049
CL/F (L/h)	292.33 ± 89.70	314.01 ± 145.58	251.23 ± 140.52	0.627	543.29 ± 341.35	442.21 ± 189.09	328.66 ± 141.99	0.259
$t_{1/2}(h)$	3.72 ± 1.48	3.45 ± 1.28	3.64 ± 1.08	0.925	1.63 ± 1.14	2.38 ± 0.84	3.31 ± 1.45	0.036
$Ae_{0-48h}(mg)$	0.029 ± 0.025	0.058 ± 0.390	0.161 ± 0.111	-	0.020 ± 0.011	0.065 ± 0.023	0.134 ± 0.049	-
fe/Fe (%)	0.58 ± 0.51	0.58 ± 0.39	0.81 ± 0.56	-	-	-	-	-
$CL_R(L/h)$	1.42 ± 0.85	1.67 ± 0.97	1.52 ± 0.61	0.779	2.21 ± 1.52	2.77 ± 0.83	2.18 ± 0.69	0.468
Metabolic Ratio					0.61 ± 0.30	0.76 ± 0.44	0.76 ± 0.42	0.695

All data presented as arithmetic mean ± standard deviation except t_{max} . *Data presented as median(range). t_{max} : Time of maximum observed plasma concentration. C_{max} : Maximum observed plasma concentration. AUC_{last} : Area under the plasma concentration-time curve from zero time until the last measurable concentration. CL/F: Apparent clearance. $t_{1/2}$: Terminal elimination half-life. Ae_{0-48h} : Total Amount of unchanged drug excreted into the urine within time span 0 to 48h. fe/Fe: Fraction of the non-intravenously administered drug excreted into the urine. CL_R : Renal clearance of the drug from plasma.

소하였으나, 특별한 조치나 치료 없이 20분만에 자연적으로 회복되었다. 이를 제외한 다른 모든 이상반응은 경증이었다. 모든 이상반응은 치료 없이 자연적으로 회복되었으며, 임상시험 기간 중에 발생한 중대한 이상반응은 없었다.

시험약 투여 1시간째와 24시간째에 수행한 안과적 검사에서 20 mg 용량을 투여받은 한 피험자에서 투여 1시간째에 colour vision test에서 blue-green colour discrimination abnormality가 확인되었다. 그러나 해당 피험자는 이로 인한 기타 관련 증상을 호소하지는 않았고, 예정된 투약 후 24시간째 검사에서 colour vision test에서 정상소견을 보였으며, 그 밖에 funduscopy와 visual acuity test에서 이상이 발견되지 않았다. 또한 모든 피험자로부터 임상실험실 검사, 활력징후, 심

전도 검사 등에서 이상이 발견되지 않았다.

각 용량군에서 바데나필의 C_{max} 는 5 mg, 10 mg, 20 mg 용량군에서 각각 10.21 ± 3.68, 19.79 ± 12.13, 53.16 ± 37.01 ug/L였고, AUC_{last} 는 각각 18.08 ± 7.44, 38.61 ± 21.04, 110.05 ± 69.65 h · ug/L로, 모두 용량 증가에 따라서 증가하는 양상이 나타났다. 바데나필의 투약 후 모든 용량군에서 투약 후 0.5시간(중앙값)이 지났을 때 혈중 농도가 최고에 도달하는 것으로 확인되었다. 바데나필 모체의 반감기는 각각 3.72 ± 1.48, 3.45 ± 1.28, 3.64 ± 1.08 h로 나타났다. 세 CL/F는 세 용량군에서 각각 292.33 ± 89.70, 314.01 ± 145.58, 251.23 ± 140.52 L/h로 나타났다.

세 용량군에서 분획배설은 평균 0.58 - 0.81 % 범위로 나타나, 신장을 통해서 배설되는 양이 극

Table 3. Assessment of dose-proportionality for pharmacokinetics of vardenafil

Parameter	$C_{max}/Dose$	$AUC_{last}/Dose$
ANOVA		
P-value	0.547	0.282
Parameter	C_{max}	AUC_{last}
Linear regression		
Intercept of Regression Line	1.70×10^{-3}	2.80×10^{-3}
Slope of Regression Line	4.49×10^{-5}	1.31×10^{-4}
(95 % CI)	$(-4.48 \times 10^{-5}, 1.35 \times 10^{-5})$	$(-3.51 \times 10^{-4}, 2.98 \times 10^{-4})$
Power Model		
Intercept of Regression Line	0.530	0.819
Slope of Regression Line	1.050	1.221
(95 % CI)	(0.614 - 1.485)	(0.839 - 1.603)

$Y = a + b \times Dose$, Y: parameter (C_{max} , AUC_{last}). $\ln Y = a + b \times \ln(Dose)$, Y: parameter (C_{max} , AUC_{last}). ANOVA: Analysis of variance.

히 적음이 확인되었다. 신장 청소율은 각 용량군에서 1.42 ± 0.85 , 1.67 ± 0.9 , 1.52 ± 0.61 L/h로 용량군 간에 차이가 없었다(Table 2).

바테나필의 주요 대사체인 *N*-desethyl vardenafil는 용량군별로 최대 농도에 도달하는 시각이 중앙값 0.5, 0.626, 0.75시간으로 용량이 증가함에 따라서 증가하는 양상이 나타났다. 소실반감기는 용량군 별로 1.63 ± 1.14 , 2.38 ± 0.84 , 3.31 ± 1.45 h로 증가하는 양상을 보였다. 각 용량군에서 나타난 대사체의 C_{max} 는 각각 7.70 ± 2.32 , 15.70 ± 7.44 , 34.15 ± 11.58 ug/L(평균 \pm 표준편차)로서 용량 증가에

따라 증가하는 양상을 보였다. 대사체의 AUC_{last} 는 각각 용량군에 따라 18.08 ± 7.44 , 38.61 ± 21.04 , 110.05 ± 69.65 h \cdot ug/L로, 모두 용량 증가에 따라서 증가하는 양상이 나타났다. 바테나필과 metabolite의 AUC_{last} 를 비교를 통해 metabolic ratio를 비교하였으며, 용량에 따른 유의한 차이를 보이지 않았으며, 3개 용량군에서 각각 metabolic ratio가 0.61 ± 0.30 , 0.76 ± 0.44 , 0.76 ± 0.42 로 확인되었다(Table 2). 그러나 특징적으로 각 용량군에서 한 명씩 metabolic ratio가 큰 값을 보이는 피험자가 있었으며, 이들은 각각 5 mg 용량군에서는

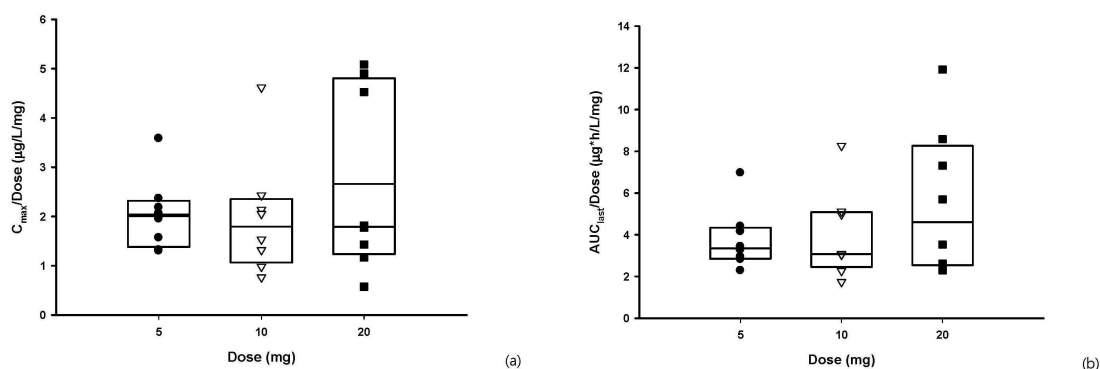


Figure 3. Dose-normalized C_{max} and AUC_{last} after a single oral administration of vardenafil 5 mg, 10 mg and 20 mg. The box defines the upper quartile and lower quartile, and encloses 50 % of the data. The median is depicted as a line with in the box. ((a): Dose-normalized C_{max} , (b): dose-normalized AUC_{last}).

1.18, 10 mg 용량군에서는 1.73, 20 mg 용량군에서는 1.63을 metabolic ratio로 보였다. 바테나필의 용량과 약물 노출간의 관계를 비교하기 위하여 용량군 별로 나타난 C_{max} 와 AUC_{last} 를 용량보정한 $C_{max}/Dose$, $AUC_{last}/Dose$ 를 용량군별로 비교하였다(Figure 3). ANOVA를 통해 비교했을 때, $C_{max}/Dose$, $AUC_{last}/Dose$ 각각 P-value 0.547, 0.282로 유의한 차이를 보이지 않았다. 용량을 독립 변수로 $C_{max}/Dose$, $AUC_{last}/Dose$ 에 대해 선형회귀 분석을 시행했을 때, 회귀직선의 기울기가 모두 95 % 신뢰구간에서 0을 포함하였고, power model을 통해 용량을 독립변수로, $C_{max}/Dose$ 와 $AUC_{last}/Dose$ 를 종속변수로 하여 선형회귀분석을 시행했을 때는 회귀직선의 기울기가 95 % 신뢰구간에서 1을 포함하여 용량비례성을 확인할 수 있었다(Table 3).

고 찰

지금까지 한국인에서의 바테나필의 약동학적 특성과 안전성 및 유효성을 확인한 연구자료가 없었다. 본 연구는 건강한 한국 남성에게 바테나필을 투약했을 때의 내약성과 약동학적 특성을 확인한 최초의 연구라는 점에 의의가 있다.

본 연구에서 확인된 바테나필 복용 뒤 보고된 이상반응은 주로 비충혈, 두통, 홍조, 열감 등으로 기존 연구에서 확인된 바테나필 복용 뒤 보고된 이상반응으로 두통(14.5 %) 홍조(11.1 %), 비염(9.2 %) 등이 나타났다는 보고와 비슷한 양상이었다. 본 연구에서 확인된 이상반응 들은 본 약물의 기전인 혈관확장운동으로 인해 나타날 수 있는 이상반응으로 생각된다. 기존에 다른 인종들을 대상으로 한 연구에서 관찰된 것과 비슷한 양상의 이상반응이 확인된 점을 고려할 때, 바테나

필이 한국인을 대상으로 투여되었을 때의 다른 인종에서와 비슷한 정도의 내약성을 확인할 수 있었다.

바테나필은 약동학 파라미터의 개인 간 변이와 개인 내 변이가 큰 것으로 알려져 있으며, C_{max} 는 개인 간 변이가 38 - 59 %, AUC_{last} 는 개인 간 변이가 37 - 59 %에 달하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 본 연구에서는 개인 간 변이가 용량군 별로 각각 C_{max} 는 36 - 70 %였고, AUC_{last} 는 41 - 63 %로 개인 간 변이가 기존 연구와 비슷하였다. 바테나필은 세 용량군 모두 중앙값 0.5시간에 바테나필의 모체가 최대 농도에 도달하였고, 반감기는 용량에 따라서 3.72 ± 1.48 , 3.45 ± 1.28 , 3.64 ± 1.08 h로 나타났다. 기존 연구 결과에서 반감기가 용량 변화와 무관하게 4시간 가량으로 나타난 것을 고려할 때, 한국인에서도 기존 연구와 유사한 반감기를 보이는 것으로 판단된다.⁸⁾ 기존 연구에서 1 %가 소변을 통해 배설된 것과 비슷하게 본 연구에서 소변을 통해 배설된 양은 모든 용량군에서 1 % 미만으로, 바테나필은 대부분 체내에서 간 대사 혹은 담즙 배설을 통해 제거됨을 확인할 수 있었다. 또한 용량군 별로 metabolic ratio를 정리한 결과를 볼 때, 다른 사람에 비해서 2배 정도 더 큰 값을 보이는 피험자들이 1명씩 있었다. 이러한 차이는 바테나필이 대사되는 경로에서 주요한 역할을 담당하는 효소 및 수송체들의 유전적다형성의 영향을 고려할 수 있다. 기존 연구에서 바테나필은 CYP3A4와 CYP3A5에 의해서 주로 대사 되는 것이 알려져 있다.^{8,11)} 사람의 약물대사 경로 중에서 중요한 위치를 차지하는 CYP3A4는 개인이 가진 유전적 다양성에 따라 약동학적 파라미터에 영향을 미칠 수 있는 요소로 잘 알려져 있으나, CYP3A4 만으로는 metabolic ratio가 2배가량 차이가 나는 현상을 설명하기는 힘들다.¹²⁾ 최근 확인된 연구에서 CYP3A5의 유전형이 바테나필의 대사에 큰 영향을

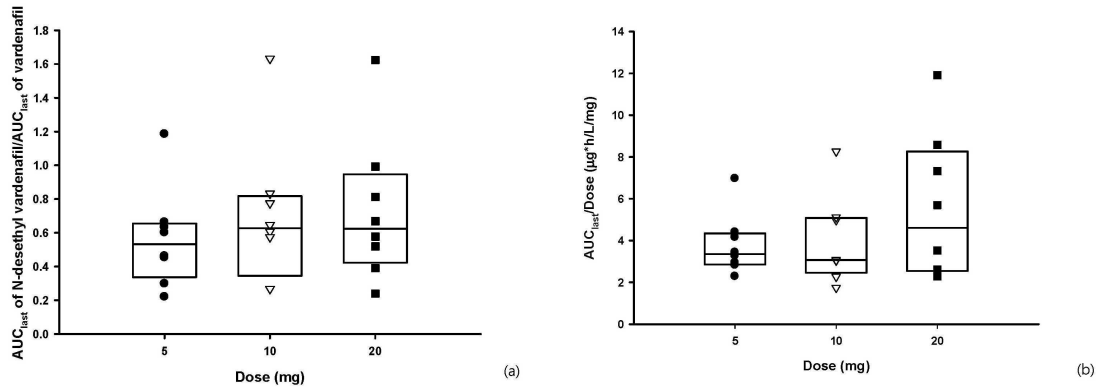


Figure 4. Metabolic ratio between vardenafil and *N*-desethyl vardenafil after a single oral administration of vardenafil 5 mg, 10 mg and 20 mg. The box defines the upper quartile and lower quartile, and encloses 50 % of the data. The median is depicted as a line with in the box.

끼치며, 특히 CYP3A5×3 유전형을 가진 사람에서 바테나필을 복용했을 때 약물노출이 유의하게 증가했다는 연구결과가 확인된 바 있다.¹¹⁾ 그러나 한국인에서의 CYP3A5의 유전형의 빈도를 조사한 연구에서 CYP3A5×1/×3 유전형의 빈도가 0.376, CYP3A5×3/×3 유전형의 빈도가 0.577로 확인되어, ultra-rapid extensive metabolizer가 1/8로 확인된 본 연구결과와는 일치하지 않는다.¹³⁾ 바테나필은 P-glycoprotein (P-gp)에 의해 흡수에 영향을 받아 경구투여 시 낮은 생체이용률(bioavailability)을 보이는 것이 알려져 있다.¹⁴⁾ P-gp의 유전적다형성에 의해서 초회통과효과의 정도에 차이가 발생한다면 개인별로 metabolic ratio에 영향을 미칠 것으로 보인다. 피험자들을 대상으로 유전형 분석이 시행되었다면, 개인별 유전형과 대사활성의 차이를 파악할 수 있었을 것이나, 유전형 분석은 본 연구의 범위를 벗어나 시행하지 않았다. 향후 개인별 유전형에 따른 바테나필의 약동학적 파라미터의 차이에 대한 연구가 이루어지면, 본 연구에서 확인된 바테나필 약동학의 개인간 차이의 원인을 알 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구를 통하여 한국인에서의 바테나필의 약동학적 특성을 탐색하였으며 5 - 20 mg의 시험용량 범위에서 선형적 약동학적 특성을 보였다. 또한 바테나필은 단회 투여 시 5 - 20 mg 용량범위에서 내약성을 확인할 수 있었다.

참고문헌

1. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, Christ G, Hatzichristou D, Hirsch M, Kimoto Y, Lewis R, McKenna K, MacMahon C, Morales A, Mulcahy J, Padma-Nathan H, Pryor J, de Tejada IS, Shabsigh R, Wagner G. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*, 2004;1(1):6-23.
2. Albersen M, Orabi H, Lue TF. Evaluation and treatment of erectile dysfunction in the aging male: a mini-review. *Gerontology*, 2012;58(1):3-14.
3. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*, 2010;57(5):804-814.

4. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med*, 2007;120(2):151-157.
5. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA*, 2005;294(23):2996-3002.
6. Cho BL, Kim YS, Choi YS, Hong MH, Seo HG, Lee SY, Shin HC, Kim CH, Moon YS, Cha HS, Kim BS. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in primary care: results of a Korean study. *Int J Impot Res*, 2003;15(5):323-328.
7. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994;151(1):54-61.
8. Gupta M, Kovar A, Meibohm B. The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol*, 2005;45(9):987-1003.
9. Research CfDEa. NDA 021400 Levitra (Vardenafil Hydrochloride) Tablets: Clinical Pharmacology / Biopharmaceutics Review. Rockville, Md: Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, 2003.
10. EMEA. Scientific discussion for the approval of Levitra [Online] (last visited on 27 May 2012).
11. Shon JH, Ku HY, Bae SY, Oh MK, Yeo CW, Bae SK, Shin JG. The disposition of three phosphodiesterase type 5 inhibitors, vardenafil, sildenafil, and udenafil, is differently influenced by the CYP3A5 genotype. *Pharmacogenet Genom*, 2011;21(12):820-828.
12. Dorne JL, Walton K, Renwick AG. Human variability in CYP3A4 metabolism and CYP3A4-related uncertainty factors for risk assessment. *Food Chem Toxicol*, 2003;41(2):201-224.
13. Park SY, Kang YS, Jeong MS, Yoon HK, Han KO. Frequencies of CYP3A5 genotypes and haplotypes in a Korean population. *J Clin Pharm Ther*, 2008;33(1):61-65.
14. Choi MK, Song IS. Characterization of efflux transport of the PDE5 inhibitors, vardenafil and sildenafil. *J Pharm Pharmacol*, 2012;64(8):1074-1083.