

건강한 한국인에서 Zofenopril의 약동/약력학적 특성 및 내약성에 관한 무작위, 위약대조, 이중맹검, 평행군, 반복투여, 단계적 증량 임상연구

서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

오재성, 이승환, 임경수, 정재용, 신상구, 장인진, 유경상

=Abstract=

A Randomized, Placebo Controlled, Double Blind, Parallel Group, Multiple Dosing,
Dose Escalation Clinical Study to Evaluate Pharmacokinetics/Pharmacodynamics
and Tolerability of Zofenopril in Healthy Korean Subjects

Jaeseong Oh, SeungHwan Lee, Kyoung Soo Lim, Jae-Yong Chung,
Sang-Goo Shin, In-Jin Jang, Kyung-Sang Yu

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

Background: Zofenopril is a new Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor for the treatment of the patients with hypertension and congestive heart failure. This study aimed to evaluate the pharmacokinetics (PKs)/pharmacodynamics (PDs) and tolerability of zofenopril in healthy Korean subjects.

Methods: A randomized, double blind, placebo-controlled, multiple dosing parallel group study with two dosage groups (zofenopril 30 mg or 60 mg) was conducted in healthy Korean male subjects. Each dosage group consisted of 10 subjects and they were randomly assigned to receive zofenopril or placebo with a ratio of 4:1. PK characteristics of zofenopril and its active metabolite, zofenoprilat, were evaluated after single or multiple dosing. Serum ACE activities and blood pressures were measured for PD evaluation. Adverse events, clinical laboratory tests, electrocardiograms, vital signs and physical examinations were performed for tolerability evaluation.

Results: The PK characteristics of zofenopril and zofenoprilat after single dose and multiple doses were similar to one another. The metabolic ratio of zofenoprilat to zofenopril after single dose and multiple doses were 12.4 and 14.9, respectively, in the 30 mg dosage group, and were 6.8 and 6.6, respectively, in the 60 mg dosage group. Complete serum ACE activity inhibition was observed within 1 hour in both doses but it was maintained longer in the 60 mg dosage group compared to the 30 mg dosage group. There were no clinically significant abnormalities in tolerability evaluations.

Conclusion: The PK/PD characteristics of zofenopril and zofenoprilat after single or multiple administrations were explored. Zofenopril was well tolerated after multiple administrations in healthy Korean subjects.

Key words: Zofenopril, Zofenoprilat, ACE inhibitor, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics

본 연구는 ㈜중외제약의 지원에 의하여 이루어졌음. 저자들은 이해상충과 관련하여 밝힐 것이 없음.

교신저자: 유경상

소 속: 서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

주 소: 서울특별시 중로구 대학로 101번지 (우 110-744)

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

접수일자: 2013. 06. 19. 수정일: 2013. 06. 26. 게재확정일: 2013. 06. 27.

서론

금속 단백질 분해효소(metalloprotease)인 angiotensin converting enzyme (ACE)는 대부분 혈관 벽이나 심장, 간, 폐 등의 장기에 존재하며¹⁾ 일부는 혈액 내에서 전신 순환을 한다. ACE는 angiotensin I을 angiotensin II로 전환하는 역할을 하며, ACE inhibitor는 이 전환을 막아 혈압을 낮추고, renin - angiotensin - aldosterone system (RAS)을 억제하여 체내 수분 저류를 막으며, 심근의 remodeling을 막아 심부전 환자의 장기 생존율을 높인다.²⁾ Captopril의 개발 이후 여러 ACE inhibitor들이 고혈압과 울혈성 심부전 치료제로서 개발되어 왔다. 종류에 따라 모체가 ACE inhibition 능력이 있는 약물도 있지만, enalapril을 비롯한 여러 ACE inhibitor 들은 생체이용률 증가를 위해 전구약물(prodrug) 형태로 개발되었다.^{3,4)}

새로운 ACE Inhibitor인 zofenopril ([1(S), 4S]-1-[3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-4-(phenylthio)-L-proline)은 ACE 억제능이 거의 없는 전구약물로, 투여 시 위장관과 간, 폐 등의 non-specific esterase에 의해 ACE 억제능이 있는 활성 대사체 zofenoprilat으로 대사된다.⁵⁻⁷⁾ 개에서 zofenopril 경구 투여 시 95 % 정도가 초회 통과효과(first pass effect)로 zofenoprilat으로 전환되며 이중 87 % 정도가 위장관에서 흡수되는 동안, 10 % 미만이 간을 거치는 동안 전환되었다.⁷⁾ Zofenopril의 주 약리 기전은 타 ACE inhibitor와 마찬가지로 ACE 활성도 억제로 인한 angiotensin I의 angiotensin II로의 전환 억제이며 이로 인해 혈관 확장, 혈중 나트륨의 소변배설 증가 등으로 혈압을 낮추며 혈관 및 심근 비대를 막아 심부전 환자의 장기적 생존율 증가에 기여하는 것으로 알려져 있다.⁸⁾

서양인 건강 피험자에게 zofenopril 60 mg 단회 경구 투여시 모체 zofenopril과 zofenoprilat의 농도가 모두 1시간 내외에 최고 혈중 농도에 다다랐으며, 말단 소실 반감기는 각각 1시간 내외, 4시간 내외로 관찰되었다. 모체와 활성 대사체의 체내 노출 정도를 비교하였을 때 활성 대사체가 모체에 비해 약 6.7 배의 체내 노출을 보였다.⁹⁾ 서양인 본태성 고혈압 환자에게 zofenopril 7.5 mg ~ 60 mg을 투여하였을 때, 위약에 비해 유의하게 혈압이 감소하며 용량 증가에 따라 감소 정도가 커진다고 보고되었다.¹⁰⁾ 하지만 아직까지 한국인을 비롯한 아시아인에서의 zofenopril의 약동/약력학적 특성 및 치료 효과에 대한 연구 결과가 보고되어 있지 않다.

본 연구는 건강한 한국인 자원자를 대상으로 zofenopril 단회 및 반복 경구 투여 후의 약동/약력학적 특성 및 내약성을 평가하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

대상 피험자는 체중이 45 kg 이상이면서 이상 체중(ideal body weight)의 $\pm 20\%$ 이내인 20 ~ 40세의 건강한 한국인 성인 남성을 대상으로 하였다. 자원자들은 모두 사전에 연구의 목적, 내용 등에 대하여 충분한 설명을 듣고 자의에 의하여 참여를 결정한 후, 동의서에 서명하였다. 본 연구는 의학연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 얻은 후 시작되었고, 피험자의 권익과 안전을 우선으로 하는 헬싱키 선언과 KGCP (Korean Good Clinical Practice, 의약품임상시험관리기준) 규정에 따라 수행되었다.

2. 연구방법

1) 실험설계 및 방법

본 연구는 zofenopril(중외제약, 서울, 대한민국) 30 mg, 60 mg의 두 용량군으로 진행하였으며 각각의 용량군에서 위약 대조 평행군 연구로 시행하였다. 각 용량군당 시험약을 복용하는 8명과 위약을 복용하는 2명이 무작위 배정되었으며, 배정 결과에 대해 이중 맹검을 유지하였다. 피험자들은 오전 9시경에 zofenopril 또는 위약을 250 mL의 물과 함께 7일간 반복 경구 투여하였으며, 첫 투약일과 7일째 투약일에는 투약 전 8시간부터 투약 후 4시간까지 금식을 유지하였다.

Zofenopril 및 zofenoprilat의 약동학적 특성을 평가하기 위하여, 첫 투약 직전 및 투약 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 4, 6, 7, 12, 16시간과 4번째 및 6번째 투약 직전 그리고 7번째 투약 직전 및 투약 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 4, 6, 7, 12, 16, 24시간에 각각 10 mL의 혈액을 heparin과 20 mg의 N-methylmaleimide (NEM)을 담고 있는 튜브에 채취하였다. NEM은 zofenoprilat의 SH기를 안정화시켜, zofenoprilat이 산화되어 분해되지 않도록 N-ethylsuccinimide 유도체(zofenoprilat-NES)를 만들기 위해 사용하였다.¹¹⁾ 약물 농도 분석시 채취된 혈액을 4 °C, 1500 g에서 10분 원심분리한 후, 1 mL씩의 혈장시료 3개를 eppendorf 튜브에 취하여 분석 시까지 -20 °C에 냉동 보관하였다.

약력학적 특성 평가를 위한 혈청 ACE 활성도 측정을 위해, 첫 투약 직전 및 투약 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 4, 6, 7, 12, 16, 24시간과 7번째 투약 직전 및 투약 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 4, 6, 7, 12, 16, 24, 30, 48시간에 3 mL의 혈액을 plain 튜브에 채취하였다. 채취된 혈액을 상온에서 30분간 응고되게 한 후 4 °C, 1200 g에서 10분 원심분리하여

0.15 mL의 혈청 시료로 2시간 이내에 측정하였다. 추가적으로 수축기 혈압(SBP), 이완기 혈압(DBP)을 첫 투약 직전 및 투약 후 1, 2, 4, 8, 12 시간과 7번째 투약 직전 및 투약 후 1, 2, 4, 8, 12, 24시간에 측정하였다.

내약성 평가를 위해 이상반응수집, 임상실험실 검사, 심전도검사, 신체검진 및 활력징후 측정을 주기적으로 시행하였다.

2) 혈중 zofenopril과 zofenoprilat 농도

분석 방법

혈중 zofenopril과 zofenoprilat 농도를 high performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS)를 이용하여 측정하였다. 보관하였던 혈장 0.5 mL를 유리 튜브에 넣고 내부표준물질(zofenopril-F 100 ng/mL, zofenoprilat-F-N-ethylmaleimide stock solution (NES) 100 ng/mL) 20 mL를 가한 후 잘 혼합하였다. 이 혼합액에 6 N H₃PO₄ - 2 % TBAHS 0.5 mL를 첨가한 후, 10초간 혼합하였다. 이후 toluene 4 mL를 가하고 20 분간 혼합하였으며, 이것을 1500 g에서 5분 동안 원심분리하였다. 얻어진 상층액을 질소기류하에 증발건조시킨 후, 이동상 120 mL에 녹여 reconstitution시키고 그 중 20 mL를 HPLC-MS/MS에 주입하였다.

HPLC는 Waters 2795 Alliance HT (Milford, MA, USA)를 사용하였다. Column은 Shiseido Capcell Pak C18 (2.0 × 150 mm, 5.0 mm particle size) column을 사용하였으며, 이동상으로는 1 mM ammonium acetate와 acetonitrile의 혼합액(20 : 80 v/v, pH 4.5 with acetic acid)을 사용하였고 유속은 분당 0.2 mL로 하였다. MS/MS는 MICROMASS Quattro Ultima Pt (Manchester, UK)를 사용하였으며 negative ion mode, multiple

reaction monitoring mode에서 각 모이온(mother ion) → 딸이온(daughter ion)으로의 단위 전하당 질량(m/z)은 다음과 같다; zofenopril: 428.40 → 137.30, zofenopril-F: 446.35 → 137.25, zofenoprilat-NES: 449.40 → 290.15, zofenoprilat-F-NES: 467.35 → 308.15. 표준검량선은 두 물질 모두 0.1 ~ 1000 $\mu\text{g/L}$ 의 농도 범위에서 작성되었으며, 표준검량선의 결정계수(r^2)는 두 물질 모두 0.9999 이상이었다. 분석방법의 정밀성(CV %)는 두 물질 모두 일내 및 일간 정밀성 5.04 % 이하였으며 정확성은 101.8 % ~ 108.0 %였다.

3) 혈중 ACE 활성도 측정 방법

혈중 ACE 활성도는 Böhlmann ACE kinetic kit (Böhlmann Laboratories AG, Allschwil, Switzerland)를 이용하여, Hitachi 7070 automatic chemistry analyzer (Hitachi Ltd, Tokyo, Japan)으로 측정하였다. 검사 혈청을 5분간 항온조에 배양한 후, 효소 활성도를 340 nm의 파장에서 자외선 검출기로 측정하여 ACE unit으로 보고하였다.

4) Zofenopril 모체와 활성 대사체의 약동학 및 약력학 평가 방법

혈장 zofenopril과 zofenoprilat의 최고 혈중 유리 농도(C_{max}) 및 최고 농도 도달시간(T_{max})은 개별 피험자에서의 관찰된 값을 사용하였다. 두 물질의 마지막 채혈시점까지의 혈중농도-시간 곡선하면적(area under the curve, AUC_{last})은 비구획방법(noncompartmental method)으로 산출하였다. 소실속도상수(λ_z)는 시간에 따른 혈중 농도의 log-linear plot에서 T_{max} 또는 $T_{\text{max,ss}}$ 이후 농도 중 정량한계 이상의 마지막 농도 측정치를 포함한 연속된 최소 3개의 점을 이용하여, 보정된 결정계수(adjusted r^2)가 최대가 되도록 선형회귀하여 산출

하였고, 이로부터 $\ln(2)/\lambda_z$ 계산하여 소실반감기($t_{1/2}$)를 구하였다. 또한 zofenopril의 경구청소율(CL/F , CL_{ss}/F)과 겔보기분포용적(V_z/F , $V_{z,ss}/F$)을 산출하였다. Zofenopril에서 zofenoprilat으로의 대사비(Metabolic Ratio)는 AUC 의 비($AUC_{\text{last, zofenoprilat}}/AUC_{\text{last, zofenopril}}$)로 산출하였다.

혈중 ACE 활성도는 첫 투약 직전 ACE unit에 대한 투약 후 unit을 %로 산출하여 투약 전후 변화를 평가하였다. 혈압의 변화는 첫 투약 직전 측정치와 7번째 투약 직전 및 투약 후 측정치의 차를 산출하여 투약 전 후 변화를 평가하였다.

5) 통계적 평가 방법

약동학적 파라미터는 피험자별 수치를 구한 후, 이들의 평균, 표준편차 등에 대하여 용량군별로 기술통계학적으로 제시하였다. 투약 용량으로 나눈(dose normalized) 혈장 zofenopril의 C_{max} 와 AUC_{last} 를 로그 변환하여, general linear mixed model을 통해 투약 기간별, 투약 용량군별로 비교하였다. 대사비는 wilcoxon signed rank test를 통해 투약 기간별 비교를 하였으며 two-sample test를 통해 투약 용량군별 비교를 하였다. 상관분석을 통해 zofenoprilat C_{max} , AUC_{last} 와 ACE activity 100 % inhibition 지속시간과의 관계를 분석하였으며 투약 전 후 최대 수축기 혈압 및 이완기 혈압의 변화 정도를 general linear mixed model을 통해 투약 기간별, 투약 용량군별로 비교하였다.

결 과

1. 피험자 정보

본 연구는 스크리닝 검사 결과 본 연구에 적합한 22명의 자원자를 대상으로 진행되었다. 2 명의

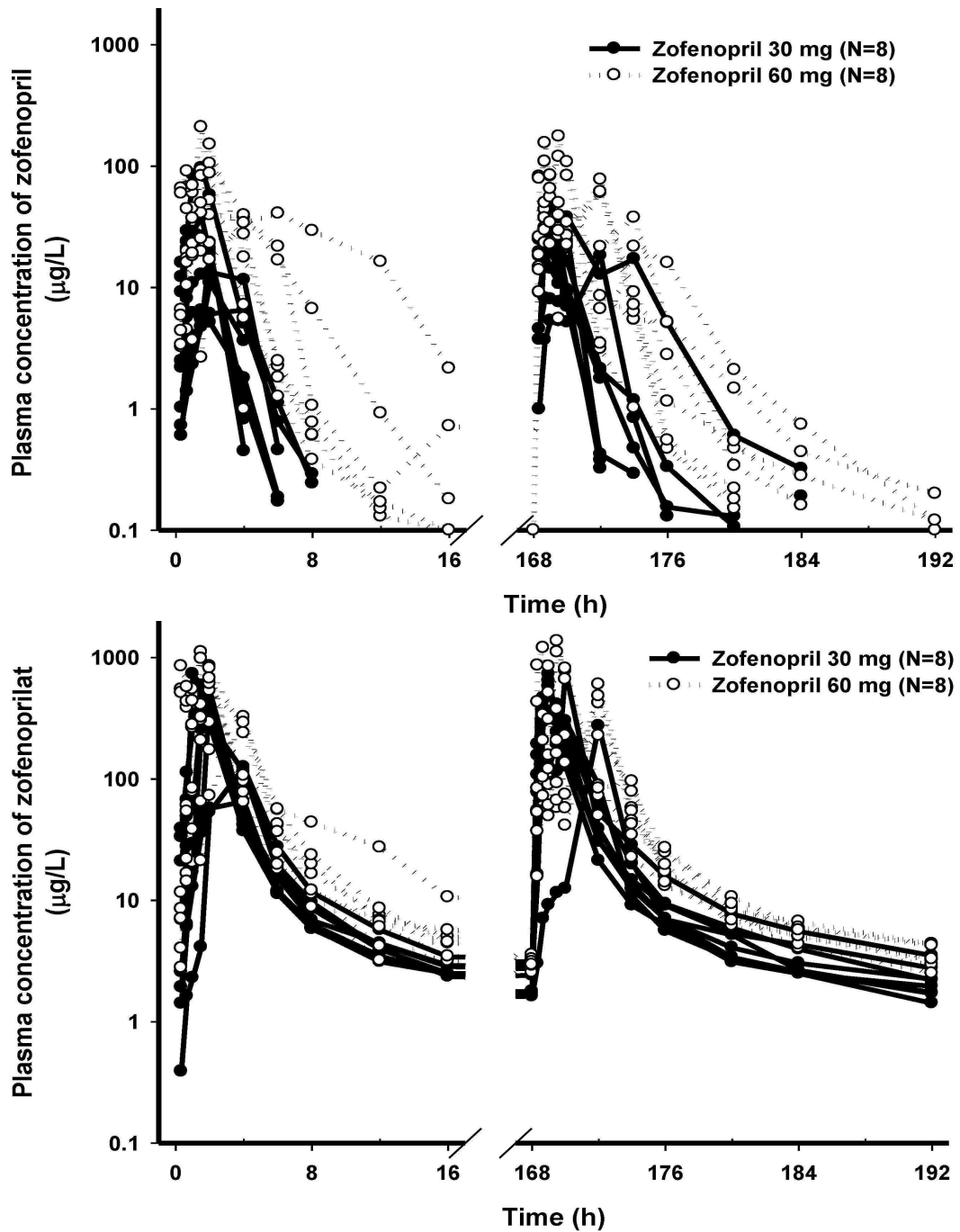


Figure 1. Plasma concentration-time curves of zofenopril and zofenoprilat after a single or multiple oral administration of zofenopril 30 mg or 60 mg (Semi-log scale).

Table 1. Pharmacokinetic parameters of zofenopril and zofenoprilat after a single or multiple oral administration of zofenopril 30 mg or 60 mg

Zofenopril								
Dose (mg)	Day	T _{max} (h)	C _{max} (μg/L)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (μg×h/L)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)	Accumulation index
30	1	1.75 (1.50~4.00)	27.2±29.9 (110.0)	0.67±0.22 (32.66)	58.8±53.4 (90.8)	862.8±771.9 (89.47)	837.6±575.6 (68.72)	-
	7	1.11 (0.82~4.02)	29.2±12.5 (42.9)	0.84±0.41 (48.38)	67.0±47.7 (71.2)	633.8±286.7 (45.24)	585.3±281.3 (48.06)	1.1
60	1	1.75 (0.33~3.98)	93.5±62.5 (66.9)	1.08±0.62 (57.59)	232.8±115.8 (49.8)	273.6±174.3 (63.7)	226.1±242.1 (107.07)	-
	7	2.78 (0.69~6.02)	96.0±48.9 (50.9)	1.17±0.60 (50.9)	237.7±53.2 (22.4)	480.1±360.0 (74.98)	266.3±75.5 (28.34)	1.0
Zofenoprilat								
Dose (mg)	Day	T _{max} (h)	C _{max} (μg/L)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (μg×h/L)	Accumulation index	Metabolic Ratio	
30	1	2 (1.00~4.00)	348.6±241.8 (69.4)	4.03±0.55 (13.65)	729.0±304.2 (41.7)	-	12.4	
	7	1.11 (0.82~4.02)	530.2±186.7 (35.2)	3.68±0.32 (8.59)	995.2±221.1 (22.2)	1.4	14.9	
60	1	2 (0.33~3.98)	766.3±249.7 (32.6)	4.21±1.55 (36.76)	1572.1±310.4 (19.7)	-	6.8	
	7	2.77 (0.69~4.27)	780.9±411.6 (52.7)	4.35±0.72 (16.48)	1560.5±425.2 (27.2)	1.0	6.6	

Results are presented as mean ± standard deviation (CV(%)). T_{max}: median & range are presented. CV: Coefficient of Variation. Dose: Dose of zofenopril. AUC_{last}: Day 1: 0 - 16h. Day 7: 0 - 24h. Accumulation Index: AUC_{last,ss}(Day 7)/AUC_{last}(Day 1). Metabolic Ratio: AUC_{zofenoprilat}/AUC_{zofenopril}.

피험자가 중도 탈락하여, 총 20명의 피험자가 임상시험계획서에 따라 시험을 종료하였다. 시험약을 1회 이상 투약받은 22명의 피험자를 안전성 평가 대상에 포함하였으며 임상시험계획서에 따라 시험을 종료한 20명의 피험자를 약동학 및 약력학 평가 대상에 포함하였다. 연구를 계획대로 완료한 20명 피험자들의 연령은 24.1 ± 2.2 (mean ± SD)세였으며, 신장은 173.4 ± 4.2 cm, 체중은 66.9 ± 6.5 kg이었다.

2. 약동학적 특성

Zofenopril 30 mg과 60 mg을 반복 경구 투여시, 단회 투여 후 및 반복 투여 후 항정 상태에서의 혈

중 zofenopril과 zofenoprilat 농도의 시간 경과에 따른 변화는 Figure 1과 같으며 각 용량별 zofenopril과 zofenoprilat의 약동학 파라미터들은 Table 1에 나타내었다.

Zofenopril 30 mg 및 60 mg 단회 경구 투여시 혈장 zofenopril 농도가 전 피험자에서 4시간 내에 최고 혈중 농도에 도달 한 후 감소하였으며 투여 후 16시간 쯤에 대부분의 피험자에서 체내 약물 농도가 관찰되지 않았다. AUC_{0-24h} (Day 7)/AUC_{0-16h} (Day 1)로 정의한 축적 지수(accumulation index)는 30 mg 용량군은 1.1, 60 mg 용량군은 1.0으로 두 용량군 모두 단회 투여시 대비 항정 상태에서 체내 약물의 유의한 축적은 없었다.

활성 대사체인 zofenoprilat은 시험약의 용량에

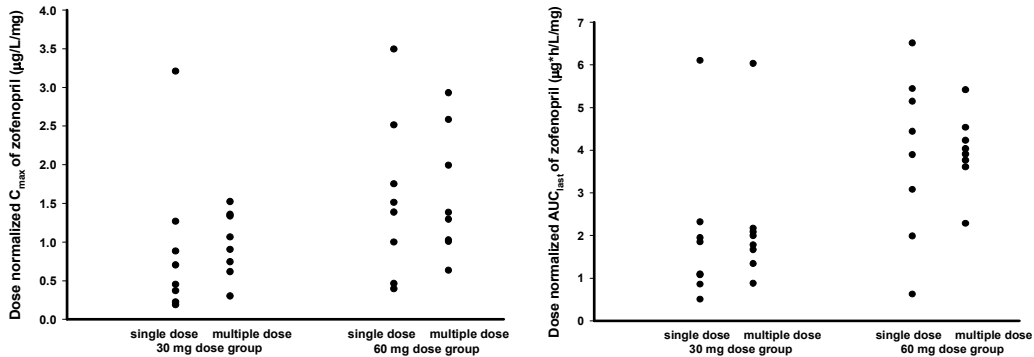


Figure 2. Dose normalized C_{max} and AUC_{last} of zofenopril after a single or multiple oral administration of zofenopril 30 mg or 60 mg.

비례하여 C_{max} 와 AUC_{last} 가 증가하는 경향을 보였다. Zofenopril 30 mg 및 60 mg 단회 경구 투여시 혈장 zofenoprilat의 농도가 전 피험자에서 4시간 내에 최고 혈중 농도에 도달 한 후 감소하였으며 투여 후 16시간 후에 대부분의 피험자에서 체내 약물 농도가 관찰되지 않았다. Accumulation index는 30 mg 용량군은 1.4, 60 mg 용량군은 1.0으로 두 용량군 모두 단회 투여시 대비 항정 상태에서의 체내 활성 대사체의 유의한 축적은 없었다.

Zofenopril 30 mg 복용시보다 60 mg 복용시에

zofenopril의 C_{max} 와 AUC_{last} 는 용량 증가량에 비해 더 많이 증가되는 소견을 보였으며 이를 Figure 2에 나타내었다. Zofenopril 단회 및 반복 경구 투여시 zofenopril의 dose normalized C_{max} 와 AUC_{last} 를 로그 변환하여 용량군간 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이가 있었으며(각각 $P = 0.038$, $P = 0.013$), 30 mg 용량군에 비해 60 mg 용량군에서 두 파라미터가 각각 1.84 (1.20 - 3.65) 배 (geometric mean, 95 % 신뢰구간), 2.09 (1.04 - 3.27) 배였다. 대사비는 각 용량군에서 단회 투약시와 항정상태

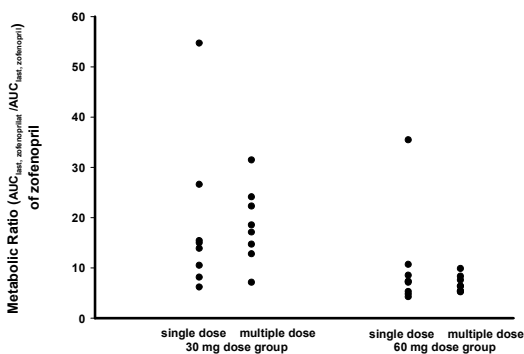


Figure 3. Metabolic Ratio of zofenopril after a single or multiple oral administration of zofenopril 30 mg or 60 mg.

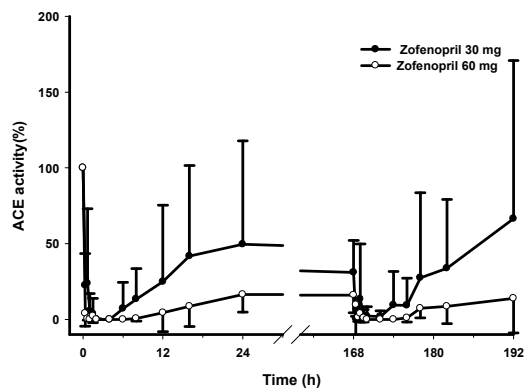


Figure 4. Inhibition of ACE activity after a single or multiple oral administration of zofenopril 30 mg or 60 mg.

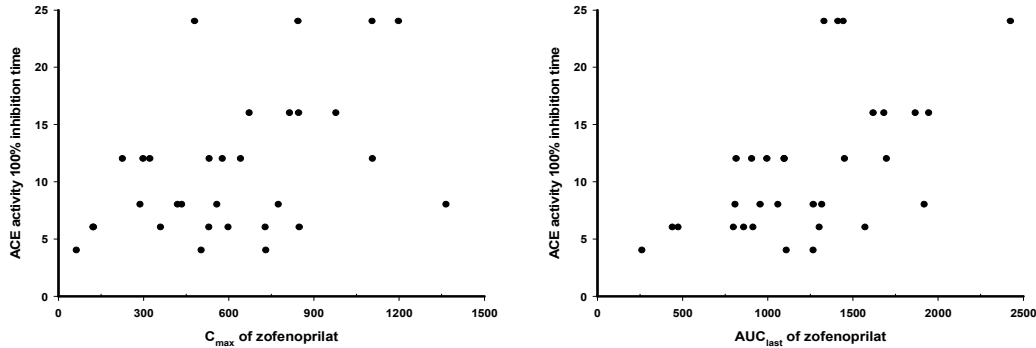


Figure 5. C_{max} and AUC_{last} of zofenoprilat vs ACE activity 100 % inhibition time after a single or multiple oral administration of zofenopril 30 mg or 60 mg.

에서 차이가 없었다. 용량군 별로는 30 mg 용량군 (12.4 ~ 14.9)에 비해 60 mg 용량군(6.6 ~ 6.8)에서 대사비가 작게 나타나고 있었으며 이와 같은 경향성은 단회 투여시와($P = 0.033$) 반복 투여시($P = 0.001$) 모두 관찰되었으며 이를 Figure 3에 제시하였다.

3. 혈장 ACE 활성도 억제 및 혈압 변동

시험약 투여 후 각 시간대별 평균 ACE의 억제 정도를 Figure 4에 시험약 용량 별로(30 mg, 60 mg) 나타내었다. Zofenopril 30 mg 또는 60 mg 단회 및 반복 투여시 모두 1시간 내에 기저 ACE 활성도 대비 100 % 억제되었으며, 단회 투여시 30 mg 용량군과 60 mg 용량군에서 각각 약 4시간, 약 8시간까지 100 % 억제가 지속되었고, 반복 투여시에는 두 용량군 모두 약 8시간까지 100 % 억제가 지속되었다.

Zofenoprilat의 C_{max} , AUC_{last} 와 ACE activity 100 % inhibition 지속 시간의 관계에 대해 Figure 5에 나타내었다. Zofenoprilat의 C_{max} , AUC_{last} 와 100 % inhibition 지속 시간의 피어슨 상관계수는 각각 0.4753 ($P = 0.006$), 0.5970 ($P < 0.001$)으로 나타났다.

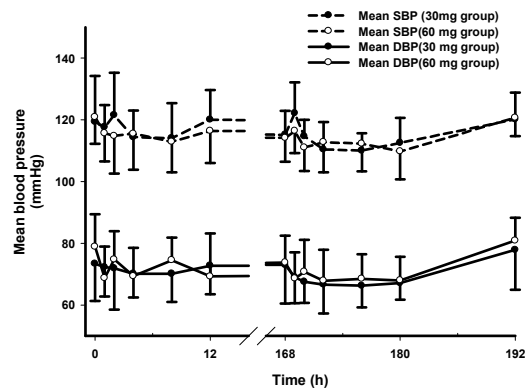


Figure 6. Mean blood pressures vs time curve after a single or multiple oral administration of zofenopril 30 mg or 60 mg.

시험약 투약 전 후 수축기 혈압 및 이완기 혈압의 변화를 Figure 6에 나타내었다. 각 시험약 단회 및 반복 투여시 수축기 혈압의 최대 감소치는 단회 투여시와 반복 투여시 평균 10 mmHg 이상으로 나타났다(30 mg 단회 / 반복: -14 ± 10 (mean \pm SD) mmHg / -14 ± 15 mmHg, 60 mg 단회 / 반복: -12 ± 6 mmHg / -14 ± 8 mmHg), 이완기 혈압의 최대 감소치 또한 평균 10 mmHg 이상으로 나타났다(30 mg 단회 / 반복: -12 ± 8 (mean \pm SD) mmHg / -13

± 8 mmHg, 60 mg 단회 / 반복: -15 ± 6 mmHg / -15 ± 6 mmHg). 혈압의 최대 감소 정도는 용량군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며(수축기, 이완기 각각 $P = 0.831$, $P = 0.393$) 단회 투여와 반복 투여간에도 유의한 통계적 차이가 없었다(수축기, 이완기 각각 $P = 0.475$, $P = 0.880$).

4. Zofenopril의 안전성 및 내약성

전체 임상 시험기간 중 발생한 이상반응은 Table 2에 나타내었다. 시험약을 1회 이상 투약받은 22명의 피험자중 8명(placebo군: 2명, 30 mg 용량군: 3 명, 60 mg 용량군: 3명)에서 총 18건(placebo군: 6건, 30 mg 용량군: 6건, 60 mg 용량군: 6건)의 이상반응이 발생하였다. 이중 시험약과 인과관계가 있다고 판단된 이상반응은, placebo군에서 2건, 30 mg 용량군에서 5건, 60 mg 용량군에서 4건으로 각 용량군에서 유사한 빈도로 발생하였다. 이상 반응은 모두 경증이었으며 별다른 치료를 요하지 않았으며 중대한 이상반응은 발생하지 않았다. 마른 기침은 ACE inhibitor 계열의 주된 부작용으로서 약제 변경의 원인으로 알려져 있다.^{12,13)} 본 연구에서 기침을 호소하는 피험자는 아무도 없었다. 임상실험실 검사 및 기타 안전성

에 대한 검사에서도 임상적으로 의미있는 변화가 관찰되지 않았다.

고 찰

Zofenopril은 경구 투여시 빠르게 흡수되고 활성 대사체인 zofenoprilat으로 ubiquitous enzyme인 non-specific esterase에 의해 빠르게 전환되는 것으로 알려져 있다.⁵⁻⁷⁾ 본 연구에서 zofenoprilat의 C_{max} 와 AUC_{last} 가 zofenopril에 비해 각각 8.1 ~ 18.1 배, 6.6 ~ 14.9 배 높았으며 이를 통해 모체의 활성 대사체로의 전환율이 높음을 확인하였다.

활성 대사체인 zofenoprilat은 시험약의 용량에 비례하여 C_{max} 와 AUC_{last} 가 증가하는 경향을 보였으나 zofenopril의 C_{max} 와 AUC_{last} 는 용량 증가량에 비해 더 많이 증가되는 소견을 보였으며 경구 청소율(CL/F)도 60 mg 군에서 작게 나타나고 있었다. 개에서 관찰된 zofenopril의 대사분율 및 대사 경로를 바탕으로 생각해 볼 때, 경구청소율의 감소는 모체 대사의 대부분을 담당하는 위장관의 초회통과효과가 포화되었기 때문으로 생각된다. 또한 동일한 원인으로 모체의 흡수가 증가하여 30 mg 군에 비해 60 mg 군에서의 모체의 노출

Table 2. Adverse events after a single or multiple oral administration of zofenopril 30 mg or 60 mg or placebo

		Placebo		30 mg		60 mg		Total
		Related	Not-related	Related	Not-related	Related	Not-related	
Body	General weakness					1		1
	Fatigue					1		1
Digestive	Abdominal pain		2			1		3
Neurology	Headache		2	1				3
	Dizziness	1		2		1		4
	Drowsiness	1		2				3
Respiratory	Nasal stuffiness						1	1
	Rhinorrhea						1	1
	Sore throat				1			1
Total		2	4	5	1	4	2	18

정도가 투여 용량 증가량에 비해 많이 증가하였을 것으로 생각된다. 모체와 활성 대사체 모두 2구획 소실 양상이 관찰되고 있는 점도 용량군간 약동학적 차이에 영향을 주었을 것으로 생각된다. 30 mg 단회 투여의 경우 모체의 농도가 두 번째 구획이 관찰되기 전에 최저정량한계(LLOQ) 이하로 감소하고 있어 60 mg 용량군에 비해 AUC_{last} 가 용량 비례보다 작게 산출되었을 가능성이 있을 것으로 생각된다.

서양인 건강 자원자를 대상으로 zofenopril 30 mg 또는 60 mg을 7일간 반복 투여 한 시험에서, zofenopril의 C_{max} 와 AUC_{0-24h} 는 각각 $67.37 \pm 15.57 \mu\text{g/L}$, $94.13 \pm 49.72 \mu\text{g} \times \text{h/L}$ 와 $105.66 \pm 49.38 \mu\text{g/L}$, $158.12 \pm 88.51 \mu\text{g} \times \text{h/L}$ 였으며, zofenoprilat의 C_{max} 와 AUC_{0-24h} 는 각각 $341.25 \pm 109.29 \mu\text{g/L}$, $475.77 \pm 73.99 \mu\text{g} \times \text{h/L}$ 와 $767.21 \pm 189.57 \mu\text{g/L}$, $1083.96 \pm 150.47 \mu\text{g} \times \text{h/L}$ 로 보고되었다. 상기 시험에서 항정상상태에서의 대사비는 30 mg 군과 60 mg 용량군에서 각각 7.0과 6.9로 보고되었다.⁵⁾ 이 결과를 한국인 건강자원자를 대상으로 한 본 연구 결과와 비교하였을 때, 60 mg 용량군에서는 한국인과 서양인에서의 약동학적 특성이 비슷함을 확인할 수 있었다. 하지만 30 mg 용량군에서는 서양인보다 한국인에서의 모체 노출 정도가 낮았고, 활성 대사체의 노출 정도는 오히려 더 높았으며, 대사비도 한국인에서 더 높게 나타났다. 서양인 시험에서의 모체의 표준검량선은 1 - 300 $\mu\text{g/L}$ 범위에서, 활성 대사체의 표준검량선은 2 - 600 $\mu\text{g/L}$ 범위에서 작성되어 본 연구보다 LLOQ가 높았다. 서양인 시험 30 mg 용량군에서 본 연구보다 약물 농도 소실기에 LLOQ로 측정된 약동학 검체가 많을 경우 모체와 활성 대사체의 AUC_{last} 가 모두 작게 계산되었을 가능성이 있다. 두 민족에서 약동학적 특성이 차

이를 보이는 것은 인종에 따른 차이 혹은 약동학 검체 분석 감도의 차이라기 보다는 30 mg 용량군에 포함된 일부 한국인 피험자들의 높은 대사능 때문이라고 추정된다.

활성 대사체의 약동학 파라미터와 ACE activity 100 % inhibition과의 상관관계를 통해 활성 대사체의 노출이 증가할수록 ACE activity의 complete inhibition이 오래 유지되는 것을 관찰할 수 있었으며 약동-약력학적 관계가 있음을 확인할 수 있었다.

본태성 고혈압 환자의 치료 시 이완기 혈압 약 5 - 6 mmHg 이상 감소할 경우 임상적으로 유의한 정도의 혈압 감소로 인정되고 있다.^{14,15)} 서양인 본태성 고혈압 환자들에서 zofenopril 투여시, zofenopril 용량에 비례하여 혈압이 감소하는 것으로 알려져 있으며 30 mg 이상의 zofenopril 반복 투여시 평균 6 mmHg이상의 이완기 혈압 감소를 보였었다.¹⁰⁾ 본 연구는 한국인 건강 피험자들을 대상으로 하였지만 투여한 zofenopril 용량군 모두 혈압 감소 효과를 확인할 수 있었다. 그러나 24시간 동안 ambulatory blood pressure monitoring을 통해 혈압 감소 효과를 보았던 기존 연구와 달리 안정된 자세에서 24시간 동안 7번의 혈압을 측정하였기에 단순 비교하는데에는 한계가 있으며 향후 추가 연구를 통해 검토되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구를 통해 한국인 건강 자원자에서 zofenopril 30 mg 또는 60 mg 단회 및 반복 경구 투여시의 zofenopril과 zofenoprilat의 약동/약력학적 특성을 평가하였다. 또한 zofenopril 30 mg에서 60 mg 용량 범위에서 7일간 반복 경구 투여시 내약성이 양호함을 확인하였다.

참고문헌

1. MacFadyen RJ, Lees KR, Reid JL. Tissue and plasma angiotensin converting enzyme and the response to ACE inhibitor drugs. *Brit J Clin Pharmacol*, 1991;31(1):1-13.
2. Campbell DJ. Endogenous angiotensin II levels and the mechanism of action of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor type 1 antagonists. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*, 1996;3:S125-S131.
3. Song JC, White CM. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet*, 2002;41(3):207-224.
4. Reid JL. From kinetics to dynamics: are there differences between ACE inhibitors? *Eur Heart J*, 1997;18:E14-E18.
5. Marzo A, Dal Bo L, Mazzucchelli P, Ceppi Monti N, Crivelli F, Ismaili S, Giusti A, Richard Uhr M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparative study of zofenopril and enalapril in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*, 2002;52(4):233-242.
6. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical Profile of Zofenopril: An Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor with Peculiar Cardioprotective Properties. *Cardiovas Drug Reviews*, 1999;17(2): 115-133.
7. Morrison RA, Burkett DE, Arnold ME, D'Arienzo CJ, Weinstein SH. Sites of first-pass bioactivation (hydrolysis) of orally administered zofenopril calcium in dogs. *Pharm Res*, 1991;8(3):370-375.
8. Cushman DW, Wang FL, Fung WC, Grover GJ, Harvey CM, Scalese RJ, Mitch SL, Deforrest JM. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). *Br J Clin Pharmacol*, 1989;28(2):115S-130S.
9. Marzo A, Dal Bo L, Mazzucchelli P, Ceppi Monti N, Aleotti Tettamanti R, Crivelli F, Richard Uhr M, Ismaili S, Giusti A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zofenopril in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung*, 1999;49(12):992-996.
10. Malacco E, Malacco E, Castiglioni G, Corradi L, Cristofari M, Fogari R, Pisani A, Venco A. Dose-Response Relationship of Zofenopril in Essential Hypertension: A 24-Hour Blood Pressure-Monitoring Study. *Clin Drug Inves*, 2002;22(1):9-15.
11. Dal Bo L, Mazzucchelli P, Marzo A. Assay of zofenopril and its active metabolite zofenoprilat by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J Chromatography B: Biom Sci Applic*, 2000;749(2):287-294.
12. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*, 1992;117(3):234-242.
13. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med*, 2010;123(11): 1016-1030.
14. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*, 2003;21(11):1983-1992.
15. Williams B. The changing face of hypertension treatment: treatment strategies from the 2007 ESH/ESC hypertension Guidelines. *J Hypertens Suppl*, 2009;27(3):S19-S26.