

건강한 한국인 피험자에서 베실산베포타스틴의 약동학 특성에 대한 연구

¹서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실, ²공군 항공우주의료원 연구부
³울산대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울아산병원 임상약리학과

김보형¹, 정재용², 김정렬¹, 임경수¹, 임형석³, 유경상¹, 장인진¹, 신상구¹

=Abstract=

Pharmacokinetic Characteristics of Bepotastine Besilate in Healthy Subjects

Bo-Hyung Kim¹, Jae-Yong Chung², Jung-Ryul Kim¹, Kyoung Soo Lim¹
Hyeong-Seok Lim³, Kyung-Sang Yu¹, In-Jin Jang¹, Sang-Goo Shin¹

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Unit, Seoul National University College of Medicine and Hospital

²Department of Research, Aerospace Medical Center, Republic of Korea Air Force

³Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Ulsan University College of Medicine and Asan Medical Center

Background: Bepotastine besilate is a non-sedating, second-generation H₁-antagonist. It is known to be rapidly absorbed after oral administration and negligibly distributed to the brain. This study aimed to assess pharmacokinetic (PK) characteristics and safety of bepotastine besilate after oral administration in Korean healthy subjects.

Methods: An open, single dose, parallel group, dose-escalation study was performed in sixteen healthy subjects. Two groups of eight subjects received either 10 or 20 mg dosage, respectively. Blood samples for PK assessments were collected till 24 hours after oral administration of bepotastine besilate. For safety assessments, clinical laboratory tests, vital signs, physical examinations, and 12-lead ECGs (electrocardiographies) were measured.

Results: The average area under the concentration-time curves from time zero to infinity (AUC) were 397.12 ± 28.56 (Mean \pm SD) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ for the 10 mg group, and 776.80 ± 88.48 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ for the 20 mg group. The values of average C_{max} were 97.19 ± 22.72 $\mu\text{g}/\text{L}$ and 188.79 ± 30.39 $\mu\text{g}/\text{L}$ in the 10 mg and 20 mg group, respectively. AUC and C_{max} appeared to increase proportionally with the dose, and dose-normalized AUC and C_{max} were similar between 10 mg and 20 mg dosing groups (t-test, P=0.647 and 0.777, respectively). Only one adverse event (hordeolum) was reported during this trial. No clinically significant abnormalities were observed in laboratory tests, vital signs or ECG measurements.

Conclusions: Bepotastine besilate C_{max} and AUC values proportionally increased with increasing dose. Bepotastine besilate was generally safe and well tolerated with only a mild adverse event.

Key words: Bepotastine besilate, Pharmacokinetics, Linearity.

서론

알레르기성 비염은 immunoglobulin E (IgE) 매

개 염증반응으로 생기는 재채기, 콧물, 코막힘, 코
가려움 등의 증상을 보이는 코점막 질환이다. 전세계
적으로 인구의 20~30%가 앓고 있는 이 질환의

* 본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비 (06-2003-007-0) 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자: 장인진

서울시 종로구 연건동 28 (110-744) 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

전화번호: 02-740-8290, 팩스: 02-745-7996, E-mail: ijjang@snu.ac.kr

국내 유병률은 약 20% 정도로 알려져 있다¹⁾. 알레르기성 비염의 반응은 조기반응과 후기반응으로 나눌 수 있으며, 조기반응은 항원에 노출되고 1시간 이내에 나타나는 것으로 비만세포(mast cell)와 호염기구가 IgE-매개 항원반응에 의해서 화학매개체들을 분비하여 나타난다²⁾. 조기반응을 보인 환자 중 약 50%는 4~8시간에 후기반응을 나타낸다. 후기반응에서는 T 세포, 호산구 등 백혈구의 침윤과 활성화를 볼 수 있으며³⁾, Th₂세포에서 분비되는 사이토카인들은 후기반응을 포함한 만성 염증반응의 중요한 매개체로 작용한다⁴⁾. 이 중 비만세포나 호염기구에서 분비되는 히스타민은 비염 증상의 가장 중요한 매개체로 알려져 있으며 히스타민 수용체와 결합하여 혈관을 확장시키고 혈관투과성을 증가시킨다⁵⁾. 또한 부교감 신경을 자극하여 분비선의 분비를 증가시키고 감각신경의 말단을 자극하여 가려움증, 재채기, 분비물 증가를 일으킨다. 그러므로 알레르기성 비염 치료 시, 중증도에 관계없이 H₁ 히스타민 수용체 길항작용이 있는 항히스타민제가 널리 사용되고 있으며, 가려움증, 재채기, 분비물 증가를 효과적으로 감소시켜 높은 임상효과를 나타내고 있다⁶⁾.

베실산베포타스틴(bepotastine besilate, (+)-(S)-4-{4-[(4-chlorophenyl)(2-pyridyl)methoxy]piperidino}butyric acid monobenzenesulfonate, 타리온 정, 동아제약)은 H₁ 히스타민 수용체 길항제로서, 알레르기성 비염의 주요한 알레르기 반응으로 여겨지고 있는 I형 알레르기 반응과 알레르기성 염증에 있어서 특유하게 관찰되는 염증부위의 호산구 침윤을 억제한다. I형 알레르기 반응은 특정항원에 감작된 이후 생성된 특이 항체가 비만세포에 결합되어 이후 체내에 들어오는 같은 항원에 대하여 수분 내로 일어나는 면역반응을 의미하며⁵⁾, 베포타스틴은 혈관투과성 항진 및 평활근 수축에 관여하는 히스타민에 대하여 길항작용을 하여 효과를 나타낸다. 한편, 알레르기성 비염에서

특이적으로 관찰되는 호산구의 기능은 각종 cytokine에 의해 조절되는데, 특히 IL-5는 호산구의 수명연장, 염증부위에서의 유주활성(migratory activity)의 증강 등에 관여하는 것으로 보고되어 있다⁵⁾. 베포타스틴은 또한 이 IL-5의 생성을 억제하여 호산구의 활성화를 억제하는 것으로 생각된다.

본 약물은 일본 내 제약회사에서 합성되어 일본 내에서 사용을 허가 받은 약물로서, 알레르기성 비염 이외에도 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증(습진·피부염, 피부소양증, 양진)에 대한 치료제로 사용되고 있다.

한국인 환자에게 베실산베포타스틴을 적절하게 투여하기 위해서는 한국인에서의 임상시험결과, 즉 “가교자료(bridging data)”를 이용하여 외국의 임상시험 자료집을 한국인에 외삽(extrapolation)하는 방법을 고려할 수 있다. 본 연구는 한국인에서의 가교자료 생성 목적으로, 건강한 한국인 남성 피험자에게 베실산베포타스틴 10 mg, 20 mg을 단회투여 후 용량에 따른 약동학적 특성 및 안전성을 평가하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구에 자의로 참여를 결정하고 서면 동의한 총 16명의 건강한 성인 남성을 대상으로 하였다. 본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 받은 후 시행되었다.

2. 연구설계

본 연구는 공개(open), 단회투약(single), 단계적 증량형태(dose-escalation)의 임상시험으로 설계되

었으며 각 용량군(베실산베포타스틴 10, 20 mg)에 각각 8명을 배정하여 임상연구를 실시하였다.

병력조사, 활력징후, 신체검진, 임상실험실검사(혈액화학검사, 혈액화학검사, 소변검사), 면역학적검사(IgE), 약물스크리닝검사, 혈청검사, 심전도 등을 통하여 건강하며 체중이 표준체중의 $\pm 20\%$ 이내인 피험자를 선정하였다. 모든 피험자는 투약 하루 전 저녁에 서울대학교병원 임상시험센터에 입원한 후 익일 투약직전에 활력징후, 심전도검사, 신체검진, 임상실험실검사를 받았다. 투약당일 아침, 베실산베포타스틴(타리온 정 10mg, 동아제약)을 물 100 mL와 함께 경구로 투약 후 4시간 이상 공복 상태를 유지하였으며, 24시간이 경과한 후 활력징후, 심전도검사, 신체검진, 임상실험실검사를 실시하여 안전성을 확인한 후 퇴원하였다. 이후 투약 후 8-9일째 임상시험센터 외래에 내원하여 활력징후, 심전도검사, 신체검진, 임상실험실검사를 실시하여 임상연구 종료 전 안전성을 추가로 평가하였다.

투약 전 약동학 채혈을 위해 좌측 상완정맥에 정맥카테터(venous catheter)를 거치시켰다. 또한, 베실산베포타스틴이 경구로 투약된 시점을 0시간으로 정의하였으며, 투약직전 및 투약 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 10 그리고 24시간에 각각 약 8 mL씩 혈액을 채취하였다. 채취된 혈액은 heparinized tube에 취하여 잘 섞은 후, 1시간 내에 4°C 냉장상태에서 3000 rpm(1500g)으로 10분간 원심분리하였다. 원심분리 후 20분 이내에 혈장을 polypropylene tube에 취하였고 분석 시까지 -20°C에 냉동 보관하였다.

3. 농도측정방법

혈장 시료로부터 베실산베포타스틴의 농도는 액체크로마토그래피(liquid chromatography, LC)에 질량분석기(tandem mass spectrometry, MS/MS)

가 연결된 LC/MS/MS를 이용하여 분석하였다. 내부표준물질(internal standard, IS)로 염산세티리딘(chloride cetridine)을 사용하였다. 혈장 0.1 mL에 내부표준물질을 넣고 OASIS HLB를 이용하여 용출시킨 후, 질소기류하, 50°C에서 증발건조 하였다. 잔류물에 이동상 0.3 mL를 가해 교반하여 용해하고 이것을 시료용액으로 하였으며, 시료용액 15 μ L를 LC/MS/MS에 주입하여 분석하였다. 컬럼은 Symmetry C18(입자크기 5 μ m, 내부지름 \times 길이: 2.1 \times 150 mm, Waters Corporation, MA, USA)을 사용하였다. 40°C의 컬럼 온도에서 이동상으로 10 mM ammonium acetate : acetonitrile를 67:33 (volume/volume)으로 섞어 사용하였다. 질량분석기(mass spectrometer)는 API3000 (Applied Biosystems, UK)를 이온화법(positive ion electrospray ionization (ESI) using multiple reaction monitoring (MRM))으로 이용하였다. 혈장 베실산베포타스틴 측정을 위한 표준검량선은 0.2~200 ng/mL의 농도 범위로 작성하였으며 얻어진 크로마토그램에서 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 베실산베포타스틴의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 베실산베포타스틴의 농도를 구하였다. 상기와 같은 방법으로 validation을 시행한 후 시료를 분석하였다.

4. 약동학적 분석

WinNonlin[®] 5.0.1 (Pharsight Co, CA, USA) 프로그램을 이용하여 비구획 약동학분석(non-compartmental pharmacokinetic analysis)으로 약동학 파라미터를 산출하였다. 구체적으로 시간경과에 따른 혈중약물 농도의 변화양상을 linear 혹은 log-linear 형태로 표현하였고 log-linear 혈중농도-시간곡선의 말단 소실부 선형회귀 직선의 기울기로부터 소실속도상수(k_{el})을 구하였다. 투약 후 24시간까지 베실산베포타스틴의 혈중농도-시간곡선하면적(area under

Table 1. Demographic characteristics of the 16 healthy male subjects

Characteristics	Group		Total (n=16)	p-value
	10mg Group (n=8)	20mg Group (n=8)		
Age (yr)	24.3 ± 1.8	24.1 ± 2.4	24.2 ± 2.1	0.778 *
Height (cm)	177.0 ± 4.8	173.6 ± 3.8	175.3 ± 4.5	0.153 *
Weight (kg)	72.7 ± 4.5	65.8 ± 7.6	69.2 ± 7.0	0.016 *
Smoking	No	3	6	0.315 †
	Yes	5	2	
Drinking	No	2	1	1.0 †
	Yes	6	7	
Caffeine	No	2	2	1.0 †
	Yes	6	6	

All Values(Age, Height, Weight) are presented as mean ± standard deviation (SD)

*Wilcoxon rank sum test

†Fisher's exact test

the concentration-time curve, AUC_{0-24})은 사다리꼴 방식으로 산출하였으며 다음 식을 사용하여 AUC, 겔보기 청소율(CL/F) 및 겔보기 분포용적(Vd/F) 등의 약동학 결과를 산출하였다. 또한, 약동학 결과 산출에 필요한 채혈시간의 적절성을 고찰하기 위해 각 피험자의 $AUC_{extra}(\%)$ 를 산출하였다.

$AUC = AUC_{0-24} + C_{24}/k_{el}$ (C_{24} : observed concentration at 24h after drug administration)

$CL/F = \text{Dose administered orally (10 mg or 20 mg)} / AUC$

$Vd/F = (CL/F) \times (1/k_{el})$

$AUC_{extra} = \{(AUC - AUC_{0-24}) / AUC\} \times 100, \%$

최고혈중농도(maximum observed concentration, C_{max}) 및 최고혈중농도 도달시간(time to maximum observed concentration, T_{max})은 실측값을 활용하였고 C_{max} 와 AUC의 경우 아래와 같이 베실산베포타스틴 투여량으로 표준화하여 용량군간 약동학결과 비교에 이용하였으며, 소실 반감기($t_{1/2}$)는 다음의 식을 이용하여 산출하였다.

$AUC/D = AUC / \text{Dose}$

$C_{max}/D = C_{max} / \text{Dose}$

$t_{1/2} = \ln(2) / k_{el}$

5. 통계 분석

통계분석은 SPSS® 12.0 (SPSS Korea, Seoul, Korea) 소프트웨어를 사용하여 모든 피험자에 대한 결과 및 각 용량군별로 요약 통계치를 산출하였다.

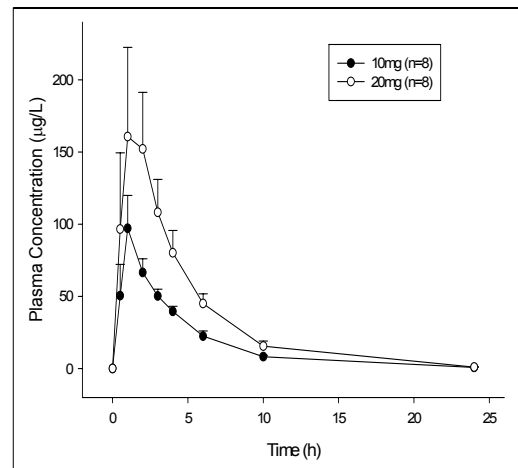


Figure 1. Mean (\pm standard deviation) plasma besipotastine besilate concentration-time profiles after single oral administration of 10 mg or 20 mg besipotastine besilate in 16 healthy male subjects (Bars, standard deviations)

Table 2. Pharmacokinetic results of bepotastine besilate after a single oral administration of 10 mg or 20 mg dose in 16 healthy male subjects

ID	T _{max} (h)	C _{max} (µg/L)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/L)	AUC (µg·h/L)	t _{1/2} (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)	MRT _{inf} (h)
DT101	1.00	120.90	434.79	438.63	3.80	125.00	22.80	4.70
DT102	1.00	85.10	396.76	399.27	3.48	125.75	25.05	4.57
DT103	1.00	81.20	407.64	413.92	4.35	151.69	24.16	5.28
DT104	1.00	84.60	352.28	357.61	4.62	186.30	27.96	4.77
DT105	1.00	93.00	388.05	391.75	3.66	134.62	25.53	5.25
DT106	1.00	103.70	414.81	420.27	4.21	144.52	23.79	4.95
DT107	1.03	70.40	353.51	357.46	3.92	158.13	27.97	5.08
DT108	1.00	138.60	395.47	398.03	3.55	128.62	25.12	4.33
Mean		97.19	392.91	397.12	3.95	144.33	25.30	4.87
SD		22.72	28.53	28.56	0.41	20.93	1.86	0.33
Median	1.00	89.05	396.12	398.65	3.86	139.57	25.09	4.86
Range	1.00~ 1.03	70.40~ 138.60	352.28~ 434.79	357.46~ 438.63	3.48~ 4.62	125.00~ 186.30	22.80~ 27.97	4.33~ 5.28
DT201	1.00	179.00	767.39	773.78	3.69	137.73	25.85	4.61
DT202	2.02	202.00	910.95	914.06	3.08	97.33	21.88	4.27
DT203	1.00	163.60	740.07	748.53	3.91	150.63	26.72	5.20
DT204	1.00	207.80	892.01	897.95	3.43	110.30	22.27	4.69
DT205	2.00	218.60	772.58	777.36	3.68	136.56	25.73	4.46
DT206	1.00	185.70	662.37	670.45	4.31	185.45	29.83	4.49
DT207	1.00	221.60	743.96	746.14	3.03	117.06	26.80	3.91
DT208	2.00	132.00	682.82	686.12	2.86	120.21	29.15	5.34
Mean		188.79	771.52	776.80	3.50	131.91	26.03	4.62
SD		30.39	89.05	88.48	0.49	27.50	2.85	0.47
Median	1.00	193.85	755.68	761.16	3.56	128.39	26.29	4.55
Range	1.00~ 2.02	132.00~ 221.60	662.37~ 910.95	670.45~ 914.06	2.86~ 4.31	97.33~ 185.45	21.88~ 29.83	3.91~ 5.34

T_{max}: Time to maximum observed concentration

C_{max}: Maximum observed concentration

AUC₀₋₂₄: Area under the concentration-time curve, 0-24h

AUC: AUC₀₋₂₄ + C₂₄/k_{el} (C₂₄: observed concentration at 24h after drug administration, k_{el}: elimination rate constant), area under the time-concentration curve extrapolated to infinity

t_{1/2}: Terminal elimination half-life

Vd/F: Apparent volume of distribution

CL/F: Apparent clearance

MRT_{inf}: Mean residence time of drug in the body, extrapolated to infinity

인구학적 특성의 경우, 임상시험에 참여한 피험자의 연령, 신장, 체중, 흡연, 음주 및 카페인 함유 음료의 섭취여부 등에 대해서 각 용량군간 기술통계학적으로 제시한 후, 용량군간 차이를 비교하였다. 개별 피험자의 약동학 결과는 기술통계학적으로

제시하였고, 약동학적 선형성을 평가하기 위해 AUC/D, C_{max}/D, Vd/F, CL/F 그리고 t_{1/2}에 대하여 정규성 검정(normality test)을 실시한 후, 정규분포 여부에 따라 용량군간 t-검정 혹은, 윌콕슨 순위합검정(Wilcoxon rank sum test)을 실시하였

Table 3. Statistical comparisons of pharmacokinetic results for evaluation of bepotastine besilate pharmacokinetic linearity between 10 mg and 20 mg dosing group

	10 mg Group	20 mg Group	P-value*
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	397.12 ± 28.56	776.80 ± 88.48	-
C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	97.19 ± 22.72	188.79 ± 30.39	-
AUC/dose ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L/mg}$)	39.71 ± 2.86	38.84 ± 4.42	0.647*
C _{max} /dose ($\mu\text{g/L/mg}$)	9.72 ± 2.27	9.44 ± 1.52	0.777*
t _{1/2} (h)	3.95 ± 0.41	3.50 ± 0.49	0.067
CL/F (L/h)	25.3 ± 1.9	26.0 ± 2.8	0.553
Vd/F (L)	144.33 ± 20.93	131.91 ± 27.50	0.327

* Comparison of values using independent sample t test between 10 mg and 20 mg dosing group

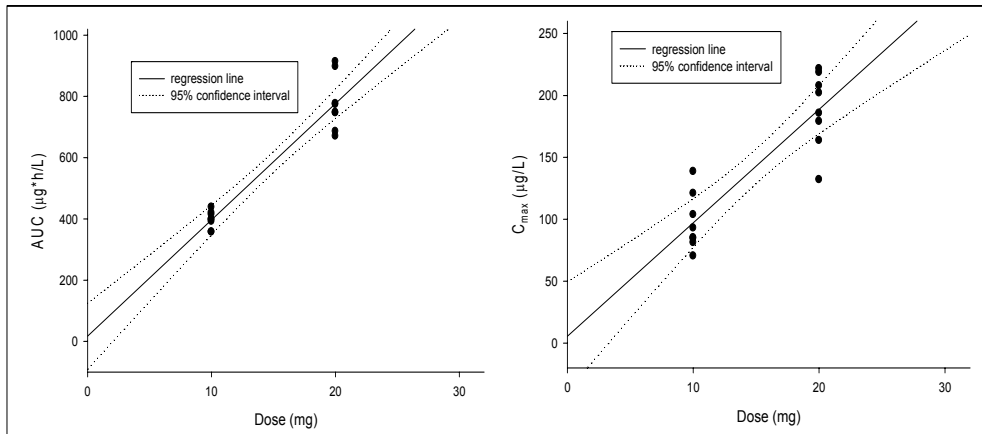


Figure 2. Assessment of dose proportionality for AUC and C_{max} after single oral administration of 10 mg or 20 mg bepotastine besilate respectively. Left: AUC versus Dose (adjusted R-square: 0.90, P-value: <0.0001), Right: C_{max} versus Dose (adjusted R-square: 0.75, P-value: <0.0001)

다. 또한, 베실산베포타스틴 증량에 따른 AUC, C_{max}의 변화양상에 대해 선형회귀분석을 실시하였다.

결 과

베실산베포타스틴 10 mg, 20 mg 투여군 각 8명의 인구학적 정보에 대하여 기술통계학적으로 분석한 결과, 체중을 제외한 연령, 신장 등의 용량군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

베실산베포타스틴 평균 혈중농도는 약물투여 1

시간 후 최고농도에 이른 후 빠른 소실경향을 보였으며 투여량이 증가함에 따라 혈중농도도 비례적으로 증가하는 양상을 보였다(Figure 1).

10mg 용량군과 20mg 용량군의 약동학적 특성을 요약하면 AUC(평균 ± 표준편차)는 각각 $397.12 \pm 28.56 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, $776.80 \pm 88.48 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 이었으며, C_{max}(평균 ± 표준편차)는 각각 $97.19 \pm 22.72 \mu\text{g/L}$, $188.79 \pm 30.39 \mu\text{g/L}$ 이었다(Table 2). 또한 AUC_{extra}의 10mg 용량군 및 20mg 용량군의 중앙값(범위)은 각각 1.03% (0.63~1.52%), 0.64% (0.29~1.21%)

이었다.

투여량으로 표준화한 AUC/D, C_{max}/D 는 10mg 용량군에서 $39.71 \pm 2.86 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}/\text{mg}$, $9.72 \pm 2.27 \mu\text{g}/\text{L}/\text{mg}$ 이었고, 20mg 용량군에서 $38.84 \pm 4.42 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}/\text{mg}$, $9.44 \pm 1.52 \mu\text{g}/\text{L}/\text{mg}$ 이었으며, T_{max} 는 10mg, 20mg 용량군에서 각각 1.00~1.03 h, 1.00~2.02 h 이었다(Table 2). 그리고, 약동학적 선형성을 검증하기 위해 AUC/D, C_{max}/D , 그리고 CL/F, Vd/F, $t_{1/2}$ 의 용량군간 차이를 비교한 결과 통계적인 차이는 없었으며(Table 3), 투여량에 비례하여 AUC와 C_{max} 가 증가하는 특성을 선형회귀분석으로 검증 시, 베실산베포타스틴은 시험 용량의 범위에서 선형적 약동학적 특성을 보였다 (AUC slope: 95% Confidence Interval (CI), 30.92~45.02, $r^2 = 0.90$; AUC intercept: 95% CI, -94.04~128.91; C_{max} slope: 95% CI, 6.28~12.04, $r^2 = 0.75$; C_{max} intercept: 95% CI, -39.91~51.09) (Figure 2).

임상연구 기간 동안 총 16명의 피험자 중 1명의 피험자에서 맥립종(hordeolum)이 발생하였다. 맥립종은 마지막 외래 내원 시 발생하였으므로 시험약과의 인과관계는 없다고 평가하였다. 또한, 모든 피험자에서 임상시험실검사 및 활력징후, 심전도 검사, 신체검사를 평가한 결과 시험기간 중 임상적으로 의미 있는 소견은 관찰되지 않았다.

고 찰

총 16명 피험자에게 베실산베포타스틴 10 mg과 20 mg을 각각 투여한 결과 투여량에 비례하여 AUC와 C_{max} 가 비례적으로 증가하는 약동학적 선형성을 확인할 수 있었고, 임상시험실검사를 비롯한 각종 안전성 평가 결과 임상적으로 의미 있는 소견은 관찰되지 않았다.

본 연구에서는 약동학적 선형성 고찰을 위해 투여량에 대한 AUC 및 C_{max} 의 선형회귀분석을 실시하였으나^(7,8), 일부 연구는 선형성 입증에 위해 로

그변환 후 회귀분석을 실시하기도 한다^(9,10). 본 연구에서도 약동학적 선형성 고찰을 위해 로그변환 투여량에 대한 로그변환 AUC 및 로그변환 C_{max} 의 선형회귀분석을 실시하였으며, 그 결과 AUC, C_{max} 기울기의 95% 신뢰구간이 0.82~1.11, 0.66~1.28로서 모두 1을 포함함을 확인할 수 있었다. 따라서, 로그변환 여부는 약동학 결과의 선형성 입증에 영향을 미치지 않았다.

임상시험에 참여한 피험자의 인구학적 정보 중 체중은 20 mg 용량군에서 다소 작은 경향을 보였고 용량군간 통계적인 차이를 보였으나, 표준체중 20% 이내의 표준체형으로서 10 mg 용량군의 평균체중과 비교 시 큰 차이는 아니라고 판단하였다. 따라서 체중의 용량군간 차이가 약동학 분석결과에 미치는 영향은 작을 것으로 판단되었다.

본 연구 기간동안 진정작용(sedation)을 비롯한 중추신경계 관련 유해사례는 없었으며, 이는 베실산베포타스틴이 혈중에 비해 뇌로 적게 분포하였기 때문으로 생각된다. 이와 관련하여 최근 동물실험에서 베실산베포타스틴이 뇌의 뇌혈관장벽(blood brain barrier)에 존재하는 약물수송체인 P-glycoprotein의 기질(substrate)이며, P-glycoprotein의 작용으로 인하여 약물의 뇌 분포가 제한되었다는 결과가 있다⁽¹¹⁾. 또한 유사계열 non-sedating H_1 히스타민 수용체 길항제인 cetirizine, loratadine 그리고 desloratadine의 동물실험결과에서도 P-glycoprotein 유전자 결핍 생쥐는 정상 생쥐에 비해 AUC ratio (뇌/혈장)가 상대적으로 크게 증가하였다는 보고들이 있다⁽¹²⁾. 이는 베실산베포타스틴이 뇌혈관장벽을 통과하는 데에 있어서 P-glycoprotein의 역할이 중요하며 사람에서도 뇌로의 분포가 제한적일 것이라는 점을 시사한다.

일본인 비염 환자에게 베실산베포타스틴을 투여한 임상시험에 따르면 코막힘을 비롯한 비염증상 개선율이 10 mg/일, 20 mg/일, 40 mg/일 투여군에서 각각 58.9%, 65.3% 및 64.4 %로서 세 군간

유의한 차이는 없었지만, 20 mg/일 투여군에서 가장 높았으며 모든 용량군에서 우수한 내약성이 관찰되었다¹³⁾. 그리고, 건강한 사람에게 histamine을 투여하여 피부에 wheal-flare 반응을 생성한 후 베실산베포타스틴 10 mg, 1일 2회 투여하여 피부반응의 소실경향을 확인한 결과, 시간경과에 따라 피부반응이 효과적으로 호전됨을 관찰할 수 있었다¹⁴⁾. 또한, 일본인 비염환자에게 베실산베포타스틴 10 mg, 2회/일, 4주간 반복투여 후 내약성을 평가한 결과 유해사례 발생률은 5.9%(7/118) 이었고 가장 흔한 유해사례는 졸음, 구갈, 소화기증상 등으로서 우수한 내약성을 확인할 수 있었다¹³⁾. 따라서, 현재 일본에서는 알레르기성 비염을 비롯한 만성 두드러기, 피부질환에 수반된 소양증 등에 대해 베실산베포타스틴 10 mg 1일 2회 투약을 권장하고 있다¹⁵⁾.

건강한 일본인을 대상으로 베실산베포타스틴 10 mg, 20 mg을 투여 후, 측정된 C_{max} 는 101.3 $\mu\text{g/L}$, 199.5 $\mu\text{g/L}$ 이었고, AUC는 438.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, 879.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 이었으며 $t_{1/2}$ 는 2.4 h, 2.3 h로 산출되어 본 연구결과와 유사하였다¹⁵⁾. 또한, 체내 흡수된 약물은 혈장 및 뇨 중에 대사체 형태로는 거의 검출되지 않았고 투여 후 24시간까지 투여량의 75~90%가 미변화체(unchanged form)로 신장을 통해 배설되었으며¹⁵⁾, 베실산베포타스틴 10 mg 투약 1시간 및 2시간 후 혈장단백 결합률은 각각 55.9%, 55%로 보고되었다¹⁵⁾. 따라서, 베실산베포타스틴은 혈장단백 결합률이 낮으므로 민족간의 차이 또는 단백질 결합률이 높은 병용약물을 투여할 경우에도 혈장 단백질로부터 경쟁적 치환으로 인해 임상적으로 중요한 상호작용이 일어나는 예는 적을 것으로 예상되며 이로 인해 유효성 또는 안전성에 미치는 영향도 적을 것으로 판단된다.

한편, ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) E5

지침서는 약물이 다음과 같은 특성을 만족할 때 “ethnically insensitive” 하다고 규정한다; 약동학적 선형성, 최소한의 대사, 높은 생체이용률, 낮은 단백질결합률, 투여량 증가에 따른 효능(efficacy) 및 안전성의 flat 한 특성. 그리고 이런 조건들을 만족하는 약물의 경우, 외국임상자료의 국내 적용이 용이하다고 설명한다¹⁶⁾. 또한, 식품의약품안전청(KFDA)은 비교적 넓은 안전역을 가지고 있고, 약동-임상효과/안전성 관계가 잘 정립되어 있으며, 약동학적 변화가 임상적 유효성 또는 안전성의 변화를 잘 반영해 주는 약물의 경우, 약동학 임상시험으로도 만족할 만한 가교자료를 얻을 수 있다고 설명한다¹⁷⁾.

앞서 설명한 일본인 임상시험 결과를 살펴보면, 베실산베포타스틴의 경우 약물이 거의 대사되지 않고 신장으로 제거된다는 점, 혈장 단백질결합률이 낮다는 점, 투여량이 증가해도 내약성이 우수하며 약물의 효과가 flat 한 경향을 보인다는 점, 그리고 본 연구에서 한국인과 일본인 약동학 결과가 유사하다는 점을 고려할 때 한국인 환자에게도 일본인 환자와 마찬가지로 베실산베포타스틴 10 mg 1일 2회 투약이 적절한 용법이라고 판단된다.

요약하자면, 본 임상연구결과를 통해 베실산베포타스틴은 투여된 10~20 mg 용량범위 내에서 약동학적 선형성을 보였고 안전성 및 내약성이 우수한 것으로 판단되었으며, 한국인 환자에게 베실산베포타스틴 10 mg 1일 2회 투약이 치료에 적절한 용법이라고 판단되었다.

참 고 문 헌

1. Min KU, Kim YK, Jang YS, Jung JW, Bahn JW, Lee BJ, Kim HY, Lee SR, Son JW, Cho SH, Park HS, Lee MH, Kim YY. *Prevalence of allergic rhinitis and its causative allergens in people in rural area of Cheju Island.* J

- Asthma Allergy Clin Immunol* 1999;19(1): 42-49
- Gelfand EW. *Inflammatory mediators in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol* 2004;114(Suppl 5):S135-138
 - Durham SR. *Mechanisms of mucosal inflammation in the nose and lungs. Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 2):S11-16
 - Kay A.B. *Allergy and allergic diseases. First of two parts. N Engl J Med* 2001;344(1):30-37
 - Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease. 7th ed. Elsevier, Saunders Company, Chapter 6. Diseases of Immunity, p. 193-267, 2005*
 - Plaut M, Valentine MD. *Allergic Rhinitis. N Engl J Med* 2005;353(18):1934-1944
 - Johansson S, Wahlander K, Larson G, Ohlsson L, Larsson M, Eriksson UG. *Pharmacokinetics and anticoagulant effect of the direct thrombin inhibitor melagatran following subcutaneous administration to healthy young men. Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14(7): 677-684
 - Khayat D, Rixe O, Brunet R, Goupil A, Bugat R, Harousseau JL, Ifrah N, Puozzo C. *Pharmacokinetic linearity of i.v. vinorelbine from an intra-patient dose escalation study design. Cancer Chemother Pharmacol.* 2004; 54(3):193-205
 - Gough K, Hutchison M, Keene O, Byrom B, Ellis S, Lacey L, McKellar J. *Assessment of dose proportionality: report from the statisticians in the pharmaceutical industry/ pharmacokinetics UK joint working party. Drug Info J* 1995;29:1039-1048
 - Forgue ST, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL, Wrishko RE, Mitchell MI. *Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol* 2006;61(3): 280-288
 - Ohashi R, Kamikozawa Y, Sugiura M, Fukuda H, Yabuuchi H, Tamai I. *Effect of P-glycoprotein on intestinal absorption and brain penetration of antiallergic agent bepotastine besilate. Drug Metab Dispos* 2006;34(5):793-799
 - Chen C, Hanson E, Watson JW, Lee JS. *P-glycoprotein limits the brain penetration of non-sedating but not sedating H1-antagonists. Drug Metab Dispos* 2003;31(3):312-318
 - Investigator's Brochure, Dong-A Pharmaceutical 2002*
 - Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. *Effects of bepotastine, cetirizine, fexofenadine, and olopatadine on histamine-induced wheal-and flare-response, sedation, and psychomotor performance. Clin Exp Dermatol* 2004;9(5):526-532
 - Bepotastine besilate Label, November 2005 (7th version)*
 - 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*
 - 가고시험 질의 및 응답, 의약품 평가부, 식품의약품안전청, 2006